

平成 22 年 4 月 17 日現在

研究種目：若手研究（A）

研究期間：2007 ～ 2010

課題番号：19681022

研究課題名（和文）天然物類似低分子群の多様性指向型合成法開拓と抗感染症活性物質の創製

研究課題名（英文）Diversity-Oriented Synthesis of Natural Product Analogs and development of lead candidates for anti-infectious agents

研究代表者

大栗 博毅（OGURI HIROKI）

北海道大学・大学院理学研究院・准教授

研究者番号：80311546

研究分野：複合新領域

科研費の分科・細目：生物分子科学

キーワード：生理活性分子の設計・合成

1. 研究計画の概要

(1) セスキテルペン類似低分子群の設計と多様性指向型合成戦略：Ca²⁺-ATPase を阻害するアルテミシニン、トランスタガノライド類が三環性の縮環骨格を共有することに着目し、この三環性骨格を構造モチーフとして天然物類似化合物ライブラリーを設計した。縮環様式を系統的に改変するアプローチを採用し、高酸化型セスキテルペンに類似した低分子群の三次元構造の多様性を創出しようと考えた。シクロヘキサンの三連続炭素にそれぞれビルディングブロック（A-C）を連結する。ここでは骨格形成に必要な官能基を導入しながら、立体化学の異なる環化前駆体（三種類）を合成する。次に分子内の官能基同士を連結する環化反応（オレフィンメタセシス）で、標的とした三環性骨格群をそれぞれ構築する。更に、骨格構築の際に組み込んだ官能基（共役ジエン）を足掛かりにエンドペルオキシドやその等価体を導入し、構造の複雑性と酸化度を向上させた高酸化型セスキテルペン類似低分子群を迅速（< 7 工程）に構築する合成戦略を考案した。

また、数多くのセスキテルペンにみられるアズレン型母骨格に対して、sp³ 混成の縮環部を連続的に複数構築し、複雑なトポロジーの多環式天然物類似低分子群を合成する新規プロセスの開発を立案した。

(2) 抗感染症活性物質のスクリーニング：エンドペルオキシドを有するアルテミシニンは、現在最も治療効果の高い抗マラリア剤である。合成したアナログ群については、国

内共同研究で抗マラリア活性試験を実施する。また、アルテミシニンやアンセキュラリン等のセスキテルペンラクトンが抗トリパノソーマ活性を有することが報告されている。アンセキュラリンはジエンを有する三環性骨格で構成され、本研究で合成する三環性ジエン群と構造類似性が高い。これらを踏まえながら、抗原虫活性と天然物類似低分子群の構造との相関を可能な限り系統的に調査する。分子構造を規定する骨格や立体化学等を指標としながら、抗感染症活性物質を最適化し、有望なリード化合物の創製を目指す。

2. 研究の進捗状況

(1) セスキテルペン類似低分子群の設計と多様性指向型合成戦略：縮環部に相当する三連続の炭素 C1-C3 に所望のビルディングブロック A-C を導入すべく、スカッホールドとしてγ位に水酸基を有する6員環アルケンニトリルを設計した。多成分を立体選択的に集積化するワンポット反応を駆使して、ジエン環化前駆体を迅速（< 4 工程）に合成した。また、縮環部に連結した2種の官能基（水酸基、ニトリル）を活用しながら種々のビルディングブロックを導入し、縮環部 sp³ 炭素の立体化学とジエン部置換基のバリエーションを創出することができた。

立体選択的に合成した六種類のジエン環化前駆体の連続閉環オレフィンメタセシスにより、三環性骨格を効率的に合成した。連続環化のモードを制御するアプローチで同一の立体化学を持つ基質群から骨格の多様性を合理的に生み出すことに成功した。

三環性骨格に組み込んだ共役ジエンを利用してエンドペルオキシドを導入し、アルテミシニンアナログを合成した。また、エンドペルオキシドの酸素を窒素に置換したアナログの合成を検討した。

アズレン母骨格を有する天然物類似低分子ライブラリーの構築に着手した。出発物質としてアズレノンを採用し、ケトンが共役した7員環トリエンの多彩な反応性を利用した連続反応を開発した。共役ジエンユニットの立体選択的 *anti-vic*-テトラミノ化を実現し、複雑なトポロジーの五環性化合物を一工程で合成することに成功した。

(2) 抗感染症活性物質のスクリーニング：北里研究所と共同で抗原虫感染症（マラリア・トリパノソーマ）活性物質をスクリーニングした。その結果、構造モチーフとしたアルテミシニンやアンセキュラリンよりも強力な抗トリパノソーマ活性 (*in vitro*) を発現するリード化合物を数種類見出すことに成功した。更に、骨格や立体化学を指標とした構造活性相関を系統的に検討し、活性発現に必要な低分子リガンドの構造を絞り込んだ。

3. 現在までの達成度

②おおむね順調に進展している。

申請書に記載した二つの合成プロセス (①アルテミシニン類似、②アズレン骨格) を開発し、共に論文発表に漕ぎ着けた (*Org. Lett.* **2009**, *Chem. Commun.* **2010**)。更に、本研究で合成した低分子群の中から、構造モチーフとした天然物よりも強力な抗トリパノソーマ活性を発現するリード化合物の創製に成功した。現在詳細の投稿準備を進めている。

4. 今後の研究の推進方策

上記のように、強力な抗トリパノソーマ活性を発現するリード化合物を得ることができたが、合成低分子群の抗マラリア活性はアルテミシニンに遠く及ばなかった。今後は、活性発現に重要なエンドペルオキシド部位を天然型とし、スカッホールドとした部位を改変した新規アナログの設計と短段階合成・構造多様化を実現する。また、アズレノンの多彩な化学反応性を利用して、新規骨格形成反応を開発するとともに、抗感染症活性物質のスクリーニングを継続する。詳細な構造活性相関を調査し、天然物類似低分子群の設計指針を最適化する。

5. 代表的な研究成果

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計4件)

- ① Ishigaki, Y.; Mahendar, V.; Oguri, H.*; Oikawa, H. "An anti-tetraamination of a 1,3-diene unit via cascade annulations of

the azulene scaffold with dicarbonyl azo-compounds" *Chem. Commun.* **2010**, published on the Web (DOI: 10.1039/b926676c). 査読有

- ② Oguri, H.*; Yamagishi, Y.; Hiruma, T.; Oikawa, H. "Skeletal and Stereochemical Diversification of Tricyclic Frameworks Inspired by Ca²⁺-ATPase Inhibitors, Artemisinin and Transtaganolide D" *Org. Lett.* **2009**, *11*, 601-604. 査読有
- ③ Mizoguchi, H.; Oguri, H.*; Tsuge, K.; Oikawa, H. "Divergent and Expeditious Access to Fused Skeletons Inspired by Indole Alkaloids and Transtaganolides" *Org. Lett.* **2009**, *11*, 3016-3019. 査読有
- ④ 大栗博毅 "低分子ライブラリー構築の新戦略: 三次元構造多様性を如何にして創出するか?" 化学と生物、46巻、9月号 594-597頁 (2008) 査読無。

[学会発表] (計4件)

- ① Oguri, H. "Expeditious Access and Structural Diversification of Natural Product Analogs Inspired by Triostins, Saframycins, Artemisinins, and Indole Alkaloids" (plenary lecture) Mona Symposium: Natural Products & Medicinal Chemistry, 2010.1.5. Kingston, Jamaica
- ② 大栗博毅 "細胞機能制御を志向した天然物類似低分子ライブラリーの短段階合成・構造多様化" 招待講演「化学と生命のかけはし」東京大学大学院工学系研究院化学生命工学専攻, 2009.9.28. 本郷、東京
- ③ Oguri, H.; Hiruma, T.; Mizoguchi, H.; Yamagishi, Y.; Oikawa, H. "Expeditious Access to Natural Product Analogs Employing Versatile Scaffolds: Systematic Diversification of Ring-junctions and Divergent Cyclizations" (invited lecture) Combinatorial Chemistry and Chemical Biology toward A New Paradigm for Drug Discovery (CCCB), 2009.9.24. Osaka, Japan.
- ④ Oguri, H. "Chemical Biology Using Small Molecules as Chemical Probes" JGFoS2007 日独先端科学会議 (アレキサンダーフォンボルト財団・日本学術振興会)、招待講演 2007.11.2, Shonan Village Center, Kanagawa, Japan.