

科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成24年 6月 5日現在

機関番号：13901

研究種目：基盤研究(B)

研究期間：2008～2011

課題番号：20380067

研究課題名（和文）

特異なヘテロ多環構造を含んだ生理活性天然物の合成研究

研究課題名（英文）Synthetic Studies on biologically active natural products containing novel heterocyclic structures

研究代表者

西川 俊夫（NISHIKAWA TOSHIO）

名古屋大学・生命農学研究科・教授

研究者番号：90208158

研究成果の概要（和文）：特異なヘテロ多環骨格を含む天然有機化合物（海産天然物 chartelline C, cortistatin A, decarbamoyl- α -saxitoxinol, 抗腫瘍抗生物質 pactamycin, 植物毒素 tagetitoxin, 植物成分 polygalolide など）の合成研究を行い、pactamycin と tagetitoxin の骨格合成法を確立し、decarbamoyl- α -saxitoxinol と polygalolide の全合成を達成した。

研究成果の概要（英文）：Synthetic methodologies of natural products containing novel heterocyclic structures have been developed; synthetic routes of the skeletons of pactamycin and tagetitoxin were established, and total synthesis of decarbamoyl- α -saxitoxinol and polygalolide A was achieved.

交付決定額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
2008年度	4,300,000	1,290,000	5,590,000
2009年度	3,200,000	960,000	4,160,000
2010年度	3,400,000	1,020,000	4,420,000
2011年度	3,300,000	990,000	4,290,000
総計	14,200,000	4,260,000	18,460,000

研究分野：天然物化学

科研費の分科・細目：農芸化学・生物生産化学・生物有機化学

キーワード：有機合成、ヘテロ環、 β -ラクタム、チャルテリン、パクタマイシン、タゲチトキシ

1. 研究開始当初の背景

天然から単離される有機化合物（いわゆる天然物）は、しばしば人智を越えた化学構造を持ち、その構造多様性と生物活性は医薬品を含む生理活性化合物の宝庫である。これらの天然物は、生物が長年にわたる生存競争の過程で、試行錯誤を経て選抜・最適化されたものであり、この点がコンビナトリアルケミストリーによって構成される化合物ライブラリーとは質的に大きく異なっている。しかし一方で、近年新しい生物活性を示す天然物が見つかりにくくなっていることも事実である。これに対して申請者らは、すでに発見されている膨大な数の天然有機化合物の中に重要な活性を示す化合物が相当数埋もれ

ており、それを掘り起こすことが今後重要になると考えている。これらの潜在的な活性を見つけるためには、少なくとも予備的な生物活性試験が可能なサンプル量を確保することが必要不可欠だが、一般に天然物は微生物の代謝産物や例外的な植物成分を除いてその量的供給は困難なことが少なくない。過去に単離・構造決定された化合物はサンプルの入手が困難になっており、さらに近年の天然物の構造決定の微量化にともない単離された化合物量が極端に少なくなる傾向にある。

申請者らは、数年前から天然物が持つ未開拓な生物活性を見出すべく、今までほとんど合成化学者が注目してこなかったが、きわめて特異な多環構造を持った多官能性天然物、

海産アルカロイド **chartelline C**、抗腫瘍抗生物質 **pactamycin** の合成研究を行ってきた。

2. 研究の目的

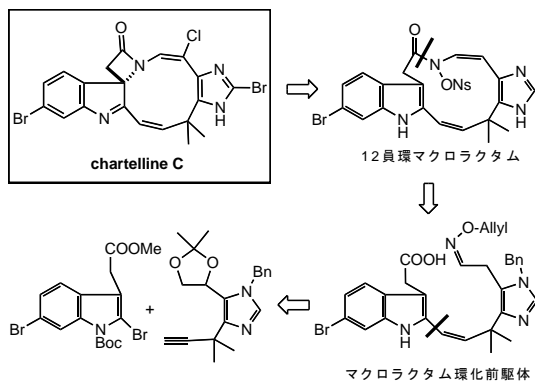
本研究ではこれらに植物毒素 **tagetitoxin**、血管新生阻害剤 **cortistatin A** などを研究対象に加えその合成研究を行う。これらの天然物は他に類例を見ない構造をもっているが、天然からの供給が十分でないために、その生物活性が十分調べられていない化合物である。本研究では、まずこれらの化合物に含まれるヘテロ多環骨格の効率的な構築法を開発し、次いで天然物を含む誘導体を合成し、新しい骨格を含む化合物ライブラリーの基盤を形成する。

3. 研究の方法

以下の合成計画に従って合成を進めた。

(1) 海産アルカロイド Chartelline C :

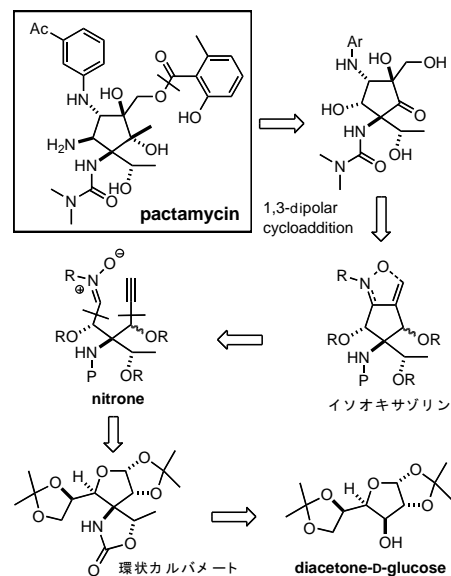
Chartelline C は、 β -ラクタム、インドレニン、イミダゾールというヘテロ環を合わせ持ったきわめて複雑な構造を有する海産アルカロイドである。当研究室で開発済みのインドレニン spiro- β -ラクタム合成法 (*Synlett*, **2004**, 2025.) を渡環的 β -ラクタム合成に展開して合成する計画である。最初の合成的課題は、その前駆体である 12 員環マクロラクタムの合成にあるが、独自に開発したオキシムのアシル化による方法 (*Tetrahedron Lett.* **2008**, 49, 594.) の適用を検討する。



(2) 抗腫瘍抗生物質 Pactamycin :

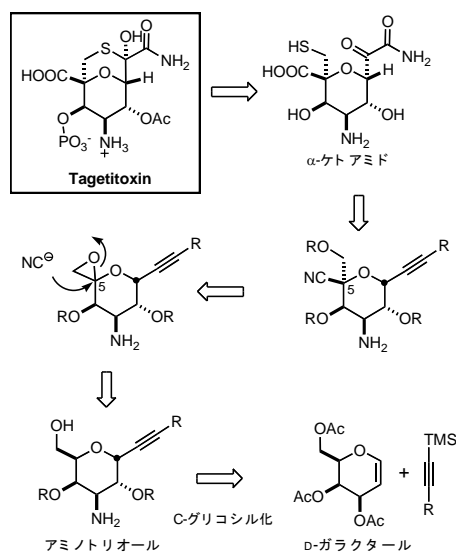
Pactamycin は、今日までに知られている最も多官能基化されたシクロペンタン骨格を有する天然物で、強力な抗腫瘍活性を示す。既にジアセトン-D-グルコースからの合成を報告している環状カルバメート (*Synlett* **2005**, 433.) からナイトロンのアセチレンとの分子内 1,3-双極子付加反応による環化を検討する。生成物のイソオキサゾリンの還元的開裂によって **pactamycin** のジオールを導入するルートを検討する。また、別の環化法として、

同じナイトロンを有する環化前駆体に対する分子内 **Kinugasa** 反応の応用も検討する。



(3) 植物毒素 Tagetitoxin

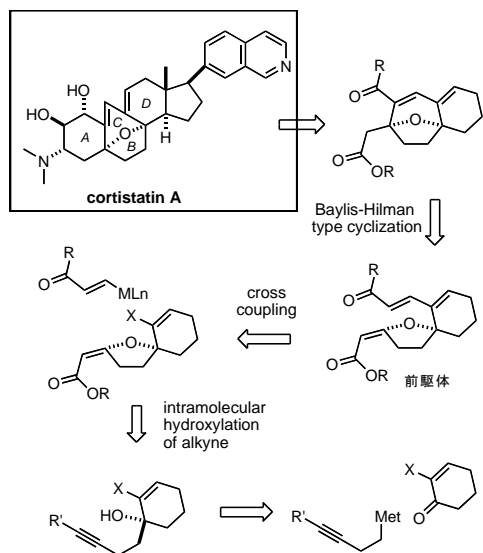
Tagetitoxin は、他に例を見ない 1,4-オキサチアン環構造を有し、葉緑体の RNA ポリメラーゼを特異的に阻害する植物毒素である。このオキサチアン環は、 α -ケトアミドと合成的に等価と考え、 α -ケトアミドをアセチレンから合成することを計画した。5位へのカルボン酸等価体の導入は、5位の *exo*-オレフィンのエポキシ化によって得られる spiro-エポキシドを Lewis 酸存在下ニトリルによって開環して導入する計画である。アミノトリオールは、D-ガラクトールのシリルアセチレンによる α -C-グリコシル化反応で得られる不飽和糖アセチレンから立体選択的に合成する計画である。



(4) 血管新生阻害剤 Cortistatin A :

Cortistatin A は、インドネシア産海綿から単

離された強力な血管新生阻害活性を示すステロイドアルカロイドである。Cortistatin A のオキサビシクロ構造を含む ABCD 環モデル化合物を計画した。その際、オキサビシクロ骨格は Baylis-Hillman 型反応を利用して合成する。その前駆体はハロゲン化エノンに対するホモプロバルギル側鎖の導入、アセチレンへの水酸基の付加による不飽和エステルを有する 5 員環エーテルの構築、クロスカップリングによる不飽和カルボニル側鎖の伸長によって合成する計画である。

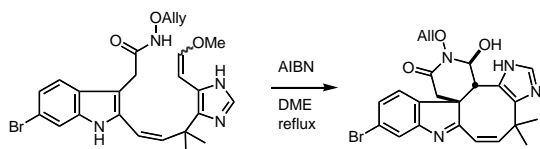


4. 研究成果

それぞれ以下に示す結果を得た。

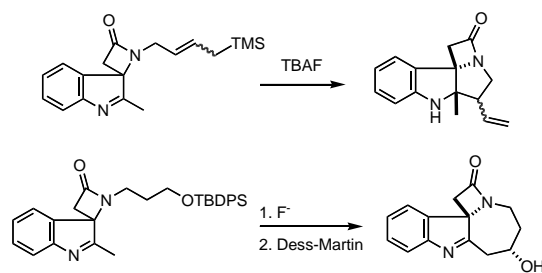
(1) 海産アルカロイド Chartelline C :

モデル実験で確立したオキシムの N-アシル化では、期待した 12 員環マクロラクタム化が進行しないことが分かった。一方、アルデヒドと N-ヒドロキシアミドの脱水縮合を検討中、全く予期しない 8 員環のラジカル環化反応 (下式) が進行し、8-6 員環生成物が得られることが分かった。



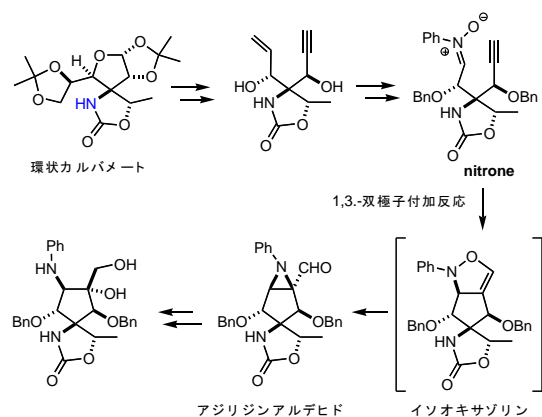
この二環性生成物の環拡大によって 12 員環マクロラクタムを合成できると考えたが、その後スケールアップが困難なことが判明した。そこで、β-ラクタムを先に合成してから窒素上の脱保護とそれに続くマクロ環化を行うルートについて検討した。さまざまな保護基を導入したインドレニン β-ラクタムを合成し、その脱保護を検討したが、いずれも極めて困難であることがわかった。この研

究過程で、以下の 2 つの β-ラクタムを含む新規インドール関連化合物が合成された。



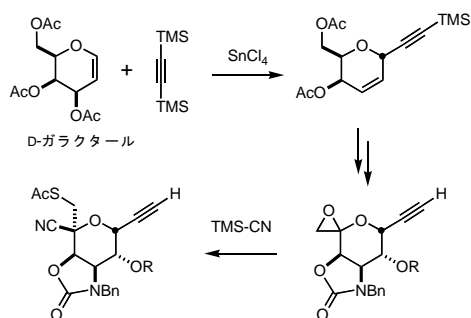
(2) 抗腫瘍抗生物質 Pactamycin :

環状カバメートの 2 つのアセチド部分をアセチレン、ビニル基に変換し、ナイトロンを合成した。この化合物の分子内 1,3-双極子付加反応はトルエン還流下で進行したが、生成物は期待したイソオキサゾリンではなく、アジリジンアルデヒドであった。これは、生成したイソオキサゾリンが、この加熱条件下でアジリジンに異性化 (Baldwin 転位) したためだと考えている。この生成物を pactamycin と類似した化合物へ変換した。現在、この実験で得た知見を利用して、pactamycin と同じ官能基を有したシクロペンタン環の合成を検討している。



(3) 植物毒素 Tagetitoxin

まず、ガラクターールとシリルアセチレンの C-グリコシル化反応によって、アセチレンを α-配置で導入した。次いで、カルバメートを利用した分子内オレフィンのアジリジン化によってピラノース環上にアミノヒドロキシ構造を導入した。ヒドロキシメチル基を利用し spiro-エポキシドを調製し、ニトリルを立体選択的に導入し必要な官能基を導入したピラノース構造を構築した。一級水酸基をチオ酢酸におきかえ、tagetitoxin と合成的に等価な中間体の立体選択的合成に成功した。現在、アセチレンのケトアミドへの変換とオキサチアン環の構築を検討中である。

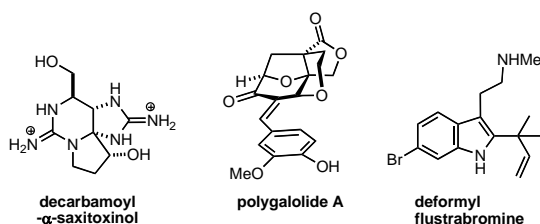


(4) 血管新生阻害剤 Cortistatin A

合成は当初の計画通り進まず、一方でこの分子が国際的に注目を浴びるようになって全合成の報告が相次ぎ、この化合物の新規性が失われたため、この合成研究を途中で休止した。

(5) その他

海産アルカロイド **deformylflustrabromine** (ニコチン性アセチルコリン受容体の増強作用)、麻痺性貝毒サキシトキシン (強力な電位依存性ナトリウムチャネル阻害剤) の類縁体 **decarbamoyl- α -saxitoxinol** と生薬成分 **polygalolide A** (生物活性の報告はない) の全合成にも成功した。



5. 主な発表論文等

(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 18 件)

1. Adachi, M.; Higuchi, K.; Thasana, N.; Yamada, H.; Nishikawa, T. Stereocontrolled Synthesis of an Indole Moiety of Suspendole and Stereochemical Assignment of the Side Chain. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 114-117. doi: 10.1021/ol202895u [査読有]

2. Komada, T.; Adachi, M.; Nishikawa, T. A Concise Synthesis of a Highly Strained Cyclobutane in Solanoclepin A by Radical Cyclization. *Chem. Lett.* **2012**, *41*, 287-289. doi:10.1246/cl.2012.287 [査読有]

3. Kongjinda, V.; Nakashima, Y.; Tani, N.; Kuse, M.; Nishikawa, T.; Yu, C.-H.; Harada, N.; Isobe,

M. Dynamic Chirality Determines Critical Roles for Bioluminescence in Symplectin-Dehydrocoelenterazine System. *Chem. Asian J.* **2011**, *6*, 2080-2091. doi: 10.1002/asia.201100089. [査読有]

4. Adachi, M.; Yamada, H.; Isobe, M.; Nishikawa, T. Total Synthesis of Polygalolide A. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 6532-6535. doi: 10.1021/ol2028256 [査読有]

5. Sawayama, Y.; Nishikawa, T. A Synthetic Route to the Saxitoxin Skeleton: Synthesis of Decarbamoyl α -Saxitoxinol, an Analogue of Saxitoxin Produced by the Cyanobacterium *Lyngbya wollei*. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 7176-7178. doi: 10.1002/anie.201102494 [査読有]

6. Adachi, M.; Komada, T.; Nishikawa, T. A New Ring Expansion for a Chiral Hexahydroazulene Skeleton Possessing an Angular Methyl Group. *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 6942-6945. doi: 10.1021/jo201153h [査読有]

7. Isaji, H.; Nakazaki, A.; Isobe, M.; Nishikawa, T. Concise Synthesis of Deformylflustrabromine, a Marine Indole Alkaloid, Through a Propargyl Dicobalt Hexacarbonyl Complex. *Chem. Lett.* **2011**, *40*, 1079-1081. doi:10.1246/cl.2011.1079 [査読有]

8. Sugino, K.; Nakazaki, A.; Isobe, M.; Nishikawa, T. Synthetic Study on Suspendole, an Indole Sesquiterpene Alkaloid: Stereocontrolled Synthesis of the Sesquiterpene Segment Bearing All Requisite Stereogenic Centers. *Synlett* **2011**, 647-650. Doi: 10.1055/s-0030-1259546 [査読有]

9. Sawayama, Y.; Nishikawa, T. Bromocyclization of Alkynyl Guanidine: A New Approach to the Synthesis of Cyclic Guanidines of Saxitoxin. *Synlett* **2011**, 651-654. Doi: 10.1055/s-0030-1259551 [査読有]

10. Satake, Y.; Nishikawa, T.; Hiramatsu, T.; Araki, H.; Isobe, M. Scalable Synthesis of a New Dihydroxylated Intermediate for Tetrodotoxin and Its Analogues. *Synthesis* **2010**, 1992-1998. Doi: 10.1055/s-0029-1218747 [査読有]

11. Nishikawa, T.; Urabe, D.; Isobe, M. Synthesis of *N*-Acylisoxazolidine Derivatives, Related to a Partial Structure Found in Zetekitoxin AB, a Golden Frog Poison. *Heterocycles* **2009**, *79*, 379-385. DOI: 10.3987/COM-08-S(D)44 [査読有]

12. Makarasen, A.; Kuse, M.; Nishikawa, T.; Isobe, M. Substituent Effect of Imino-O-arenesulfonates, a Coupling Partner in Suzuki-Miyaura Reaction for Substitution of the Pyrazine Ring: A Study for the Synthesis of Coelenterazine Analogs. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **2009**, *82*, 870-878. Doi: 10.1246/bcsj.82.870 [査読有]

13. Doi, I.; Kuse, M.; Nishikawa, T.; Isobe, M. Selective Oxidation by the Hydroperoxide in the Photoprotein, Aequorin. *Bioorg. Med. Chem.* **2009**, *17*, 3399-3404. doi:10.1016/j.bmc.2009.03.033 [査読有]

14. Makarasen, A.; Nishikawa, T.; Isobe, M. Synthesis of Four Lysine-Linked Cereulide Analogues Showing Ionophoric Activity Towards Potassium Cations as Lead Compounds for Emetic Toxin-Detection by Immunoassays. *Synthesis* **2009**, 2184-2204. Doi: 10.1055/s-0029-1216837 [査読有]

15. Tanaka, E.; Kuse, M.; Nishikawa, T. Dehydrocoelenterazine Is the Organic Substance Constituting the Prosthetic Group of Pholasin. *ChemBioChem.* **2009**, *10*, 2725-2729. DOI: 10.1002/cbic.200900503 [査読有]

16. Kajii, S.; Nishikawa, T.; Isobe, M. Synthesis of *N*-Hydroxyenamide by *N*-Acylation of Oxime Derivative for Synthesis of Chartelline, a Novel Marine Alkaloid, *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 594-597. doi:10.1016/j.tetlet.2007.11.155 [査読有]

17. Kajii, S.; Nishikawa, T.; Isobe, M. Synthetic studies and biosynthetic speculation on marine alkaloid chartelline, *Chem. Commun.* **2008**, 3121-3123. DOI: 10.1039/B803797C [査読有]

18. Sugino, K.; Yoshimura, H.; Nishikawa, T.; Isobe, M. Regioselectivity of Larock Indol Synthesis Using Functionalized Alkynes. *Biosci. Biotechnol. Biochem.* **2008**, *72*, 2092-2102. Doi: 10.1271/bbb.8017 [査読有]

[学会発表] (計 121 件)

1. 西川俊夫 : イオンチャネル阻害剤の創製を目指した海産天然毒の化学合成。シンポジウム 4SY09「天然物ケミカルバイオロジー」日本農芸化学会 2012 年度大会 (京都) 2012.3.25.

2. Masaatsu Adachi. Total Synthesis of Polygalolide A, Isolated from a Medicinal Plant. The 1st Nagoya Symposium on Green Synthesis

& Catalysis (Nagoya, Japan) 2012.3.13.

3. Toshio Nishikawa, Yusuke Sawayama. A New Synthetic Route to the Saxitoxin Skeleton, The 6th International Conference on Cutting-edge Organic Chemistry in Asia (ICCEOCA-6), The 2nd New Phase International Conference on Cutting-edge Organic Chemistry in Asia (Hong-Kong) 2011.12.11—2011.12.15.

4. Masaatsu Adachi, Hitomi Yamada, Minoru Isobe, Toshio Nishikawa. Total Synthesis of Polygalolide A. The 6th International Conference on Cutting-edge Organic Chemistry in Asia (ICCEOCA-6), The 2nd New phase International Conference on Cutting-edge Organic Chemistry in Asia (Hong Kong, P. R. China) 2011.12.11—2011.12.15.

5. 榊原 良、安立昌篤、佐竹佳樹、磯部 稔、西川俊夫 : テトロドトキシシンおよびチリキトキシシンの合成研究。第 100 回有機合成シンポジウム (東京) 2011.11.10-2011.11.11.

6. 澤山 裕介、西川俊夫 : Decarbamoyl- α -saxitoxinol の合成。第 53 回天然有機化合物討論会 (大阪) 2011.9.27-2011.9.29.

7. 西川俊夫 : テトロドトキシシン類の化学合成とフグ毒の謎。『That's 応用生命科学』有機化学、分子生物学、食品科学の最新研究から見る応用生命科学のいま。日本農芸化学会中部支部第 161 回例会 (岐阜) 2011.6.18.

8. 西川俊夫 : 含窒素生理活性天然物の合成イオンチャネルを阻害する天然毒素とその類縁体の化学合成。新規素材探索研究会第 10 回セミナー (横浜) 2011.6.10.

9. 山田ひと美、安立昌篤、磯部 稔、西川俊夫 : 薬用植物由来の多環性天然物 polygalolide A の全合成。第 9 回次世代を担う有機化学シンポジウム (東京) 2011.5.27—2011.5.28.

10. Hitomi Yamada, Masaatsu Adachi, Minoru Isobe, Toshio Nishikawa. A New Synthetic Approach to Oxabicyclo[3.2.1]octene Skeleton by Intramolecular C-Glycosylation. 2010 International Chemical Congress of Pacific Basin Societies (PACIFICHEM 2010) (Honolulu, U.S.A.) 2010.12.15-2010.12.20.

11. Masaatsu Adachi, Hitomi Yamada, Minoru Isobe, Toshio Nishikawa. Synthetic Studies on Polygalolides Isolated from a Medicinal Plant. The 9th NRCT-JSPS Joint Seminar 2010 "Natural Medicine Research for the Next Decade: New Challenges and Future Collaboration" (Bangkok, Thailand) 2010.12.8-2010.12.9.

12. Takema Komada, Masaatsu Adachi, Toshio Nishikawa. Synthetic Studies on Solanoclepin A, a Substance Causing Hatching Phenomenon Toward Potato Cyst Nematodes. The 9th NRCT-JSPS Joint Seminar 2010 "Natural Medicine Research for the Next Decade: New Challenges and Future Collaboration" (Bangkok, Thailand) 2010.12.8-2010.12.9.

13. Toshio Nishikawa, Hisaaki Isaji, Atsuo Nakazaki, Minoru Isobe. A Novel Reverse Prenylation of Indole Derivatives by means of Acetylene Cobalt Complex. The 4th International Conference on Cutting-Edge Organic Chemistry in Asia, (Bangkok, Thailand) 2009.11.29-2009.12.3.

14. Masaatsu Adachi, Hitomi Yamada, Minoru Isobe, Toshio Nishikawa. Total Synthesis of Polygalolide A. The Pre-Symposium of 5th International Conference on Organic Chemistry in Asia (Kaohsiung, Taiwan) 2010.11.5-2010.11.7.

15. 山田ひと美、安立昌篤、磯部 稔、西川俊夫：分子内 C-グリコシル化反応を利用した polygalolide 類の合成研究。第 5 2 回天然有機化合物討論会（静岡）2010.9.29-2010.10.1

16. 西川俊夫：テトロドトキシンの合成—古くて新しい天然物の合成—。20周年記念万有福岡シンポジウム（福岡）2010.5.22.

17. 西川俊夫：ヘテロ環天然物の全合成研究—天然物全合成は新反応発見の場となるか？—。平成 21 年度有機合成化学協会東海支部有機合成セミナー（静岡）2009.9.12.

18. Toshio Nishikawa. Synthetic Studies on Marine Alkaloid Chartelline. The International Start-up Conference of Cutting-edge Organic Chemistry in Asia (II) (Chiba, Japan) 2009.8.10-2009.8.11.

19. Kumi Sugino, Toshio Nishikawa, Minoru Isobe. Synthetic Studies on Naturally Occurring Sesquiterpene Indole Alkaloids, The 8th NRCT-JSPS Joint Seminar: Innovative Research in Natural Products for Sustainable Development (Bangkok, Thailand) 2009.2.3-2009.2.4.

20. Toshio Nishikawa, Yoshiki Satake, Hisaaki Isaji, Minoru Isobe. Synthesis Studies on Naturally Occurring Heterocycles, The 8th NRCT-JSPS Joint Seminar: Innovative Research in Natural Products for Sustainable Development (Bangkok, Thailand) 2009.2.3-2009.2.4.

21. 西川俊夫：フグ毒テトロドトキシンの合成研究から学んだ天然物合成の魅力。理研シン

ポジウム「第 9 回 分析・解析技術と化学の最先端」（埼玉）2008.12.9.

22. 西川俊夫：多官能基性天然物の合成研究—フグ毒テトロドトキシンの更に効率よい合成法を求めて—。第 39 回中部化学関係学協会支部連合秋季大会 特別討論会[有機合成化学]（触媒反応と全合成）（名古屋）2008.11.8-2008.11.9.

23. 佐竹佳樹、西川俊夫、磯部 稔：5-デオキシテトロドトキシンの全合成研究。第 9 4 回有機合成シンポジウム（東京）2008.11.7-2008.11.8.

24. Toshio Nishikawa, Yoshiki Satake, Minoru Isobe. Total Synthesis of 5-Deoxytetrodotoxin, A Plausible Biosynthetic Precursor for Tetrodotoxin. The 3rd International Conference on Cutting-Edge Organic Chemistry in Asia (Hangzhou, China) 2008.10.19-2008.10.23.

25. Toshio Nishikawa, Yoshiki Satake, Minoru Isobe. Studies for Biosynthesis and Food Chain Mechanism of Tetrodotoxin by using its Synthetic probes. The 22nd Naito Conference on Chemical Biology [I] (Sapporo, Japan) 2008.9.9-2008.9.12.

〔図書〕（計 2 件）

1. 大藪紀雄、西川俊夫：Claisen 転位（1）「天然物合成で活躍した反応—実験のコツとポイント。有機合成化学協会編、pp102-103. 化学同人（2011）

2. Nishikawa, T.; Adachi, M.; Isobe, M. C-Glycosylation, Chemical Glycosylation Reactions, In *Glycoscience, 2nd edition*, Springer Verlag 2008, 756-811.

〔その他〕

ホームページ等

<http://www.agr.nagoya-u.ac.jp/~organic/>

6. 研究組織

(1) 研究代表者

西川俊夫 (NISHIKAWA TOSHIO)

名古屋大学・大学院生命農学研究科・教授
研究者番号：90208158

(2) 研究分担者

安立昌篤 (ADACHI MASAATSU)

名古屋大学・大学院生命農学研究科・助教
研究者番号：80432251

中崎敦夫 (NAKAZAKI ATSUO)

名古屋大学・大学院生命農学研究科・准教授
研究者番号：00366428