

**科学研究費助成事業 研究成果報告書**

平成 27 年 6 月 26 日現在

機関番号：32622

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2012～2014

課題番号：24590145

研究課題名(和文)天然物をリード化合物とする糖尿病薬及び抗血栓薬の創製研究

研究課題名(英文) The development of antidiabetic and antithrombogenic drugs using marine natural products as lead compounds

研究代表者

伊藤 喬 (Itoh, Takashi)

昭和大学・薬学部・教授

研究者番号：40159885

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 4,100,000円

研究成果の概要(和文)： $\alpha$ -グルコシダーゼ阻害活性を有する海洋由来の天然物であるSchulzeine、およびPenasulfateについて、不斉全合成を達成した。また、得られた天然物のグルコシダーゼ阻害活性を検討し、市販の $\alpha$ -グルコシダーゼ阻害薬と比較して強い活性を有していることを明らかにした。現在、これら天然物の部分構造を入れ替えたハイブリッド化合物を合成し、生理活性発現に必要な部分構造の同定を検討中である。また、抗血栓作用を有する天然物SMTP-7の全合成に関しては、残り数工程で全合成が達成できるところまで到達した。

研究成果の概要(英文)：Schulzeine and Penasulfate, which are marine-derived natural products and have strong  $\alpha$ -glucosidase inhibition activity, were synthesized using new synthetic methods developed by our group. The bioactivity of these compounds were measured using  $\alpha$ -glucosidase assay kit, and it was found that these are more active than commercially available  $\alpha$ -glucosidase inhibitors. These compounds consist of a heterocyclic moiety and a long fatty acid moiety, and these are joined with an amide bond. Thus, the project was continued to synthesize hybridized compounds, which exchange the combination of these two parts.

In the synthesis of SMTP-7, we tried hard to complete the total synthesis, and found that a few more steps are necessary for the completion of the synthesis.

研究分野：有機合成化学

キーワード：不斉全合成  $\alpha$ -グルコシダーゼ阻害薬 海洋天然物 抗血栓薬

## 様式 C - 19、F - 19、Z - 19 (共通)

## 1. 研究開始当初の背景

近年、構造中に長鎖炭化水素構造を含んだ生理活性物質が複数報告され、それらは旧来の医薬品にはない特徴的な構造と、非常に強い生理活性を有している。しかし、それらの活性発現機構や、医薬品開発への応用例については報告例がない。そこで、これらを有機合成によって多量に獲得し、それらが示す生理機能を解明しようと考えた。

## 2. 研究の目的

特徴的な構造を有する海洋天然物である Penasulfate, Schulzeine, SMTP-7 を全合成し、その活性を評価する。さらに、それらをリード化合物として、より活性が高く、コンパクトな構造を有する新規糖尿病薬、抗血栓薬を開発する。

## 3. 研究の方法

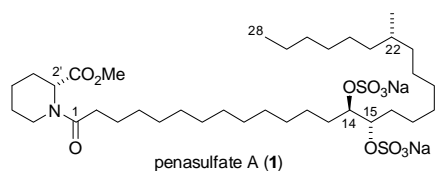
筆者等の研究室では、有機分子触媒を用いた不斉合成法の開発を行い、含窒素化合物のキラル中心構築に使用できる反応を開発している。これを用いて不斉合成の達成を目指す。更に、本学の他の研究室と共同して、生理活性を検討する。

## 4. 研究成果

## 1 Penasulfate の全合成

penasulfate A (1) は 2004 年に Fusetani らによって海綿 *penares* sp. から単離された (Figure)。

Figure : penasulfate A

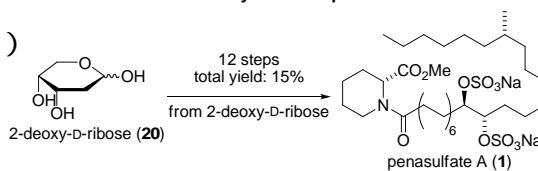


本化合物の構造的特徴は、複素環骨格であるピペコリン酸と C<sub>28</sub> からなる長鎖脂肪酸構造を持つ点である。また、複素環部位の 2' 位、長鎖脂肪酸部位の 14 位、15 位、22 位に不斉中心を有する。

penasulfate A (1) と同様の海綿から単離された化合物に penarolide sulfate A<sub>1</sub> (2) 及び A<sub>2</sub> (3) がある。これら化合物は、複素環部分にプロリン骨格を持つ巨大なマクロライドである。

海洋天然物から単離された penasulfate A (1) の不斉合成の検討を行った。この天然物は、強力な  $\alpha$ -グルコシダーゼ阻害活性を有し、その特徴的な構造から新たなタイプの医薬品となる可能性がある化合物である。

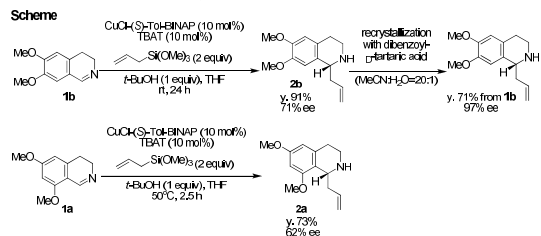
本研究では、炭素-炭素結合形成反応である Wittig 反応を利用することで penasulfate A (1) の長鎖脂肪酸側鎖部分を構築し、その後複素環骨格との縮合反応、硫酸化を行うことで penasulfate A (1) を得ることに成功した。



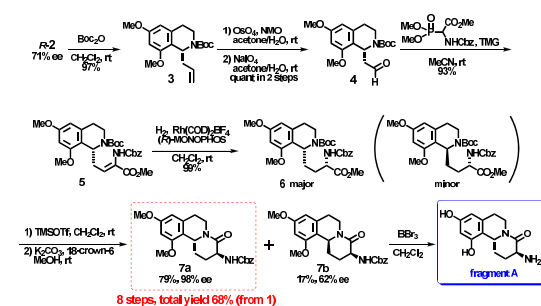
また、 $\alpha$ -グルコシダーゼ阻害活性測定も行い阻害活性が確認された。また、脱硫酸化物である化合物でも阻害活性を保つということも確認された。

## 2 Schulzeine の不斉全合成

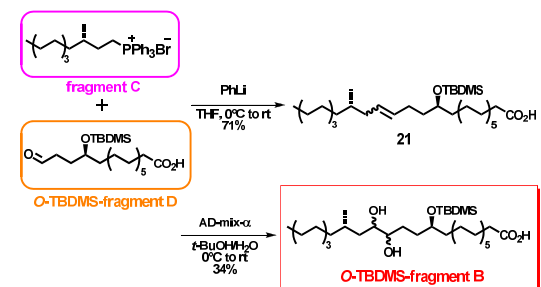
天然には多くのイソキノリンアルカロイド類が存在し、多様な生理活性を示すため古くから合成研究の標的化合物とされてきた<sup>1)</sup>。近年ではパーキンソン病の発症に関する作用や、 $\alpha$ -グルコシダーゼ阻害作用、抗 HIV 活性など新たな生理活性を有するものが発見され更に注目を集めている。これらの多くは、基本骨格として 1 位置換テトラヒドロイソキノリン骨格を有しており、合成における鍵段階となるのは 1 位キラル中心の構築である。Penasulfate と同じく、海洋から見いだされた Schulzeine 類には、強い  $\alpha$ -グルコシダーゼ阻害活性が有る。これについても全合成を検討した。まず、複素環構造に関しては、以下の手順によって光学活性体を合成することに成功した。



この反応を用いて Schulzeine の複素環構造の不斉合成を達成した。



また、側鎖構造についても、Wittig 反応を用いた C-C 結合生成によってフラグメント C および D を合成し、これを結合させることによって必要な鎖長構造を得た。

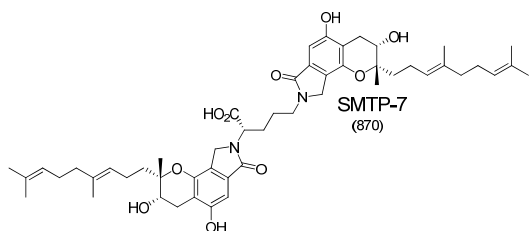


これらを結合させることによって Schulzeine の全合成を達成できると考えている。

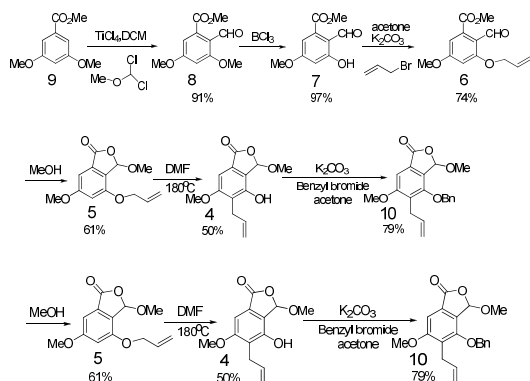
Penasulfate と Schulzeine は、長鎖脂肪酸構造と含窒素複素環構造が結合した、共通の構造を有している。このような構造を持つ物質が医薬品となったことはなく、これらは新規糖尿病薬のリード化合物として興味深いものである。そこで、今後、これらの化合物の脂肪酸と複素環を入れ替えたハイブリッド化合物を合成し、グルコシダーゼ阻害活性発現に必要な部分構造の同定を試みる。更に、より低分子構造で活性を有する化合物をデザインする。

### 3 SMTP-7 の全合成

子囊菌 *Stachybotrys Microspora* の代謝物である SMTP 類は、共通のジヒドロピラン骨格を持ち、A 環の窒素に結合している置換基の違いにより多くの種類が知られている。SMTP-7 は、オルニチンの 1 級アミンに 2 つの等しいジヒドロピラン骨格が結合している。新規抗血栓薬として期待されており、抗炎症作用、抗酸化作用など様々な生理活性も併せ持つ。



この化合物は、分子量 800 を越える分子であり、そのままでは医薬品として使用しにくいことが予想される。そこで、まず天然物の全合成を行い、その後、より低分子化した化合物のデザインにつなげることを目的として研究を開始した。SMTP-7 は、オルニチンの 2 つのアミノ基に等しい構造のジヒドロピラン環が縮合している。そこで、まずジヒドロピラン環の合成を検討している。



Scheme に示すように、ジヒドロピラン環構築のために、閉環反応、及びそれに続く側鎖導入のみを残すところまで到達しており、こ

の経路で全合成が達成できるものと期待している。

### 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 5 件)

1 Application of Asymmetric Alkylation of Malonic Diester with Phase-transfer Catalysis: Synthesis of LFA-1 Antagonist BIRT-377.

Kanemitsu, T.; Furukoshi, S.; Miyazaki, M.; Nagata, K.; Itoh, T.

Tetrahedron: Asymmetry 2015,26, 214-218. 査読有

2 Asymmetric Synthesis and Catalytic Activity of 3-Methyl- $\gamma$ -proline in Enantioselective anti-Mannich-type Reactions. Nagata, K.; Kuga, Y.; Higasi, A.; Kanemitsu, T.; Miyazaki, M.; Itoh, T. J. Org. Chem. 2013, 78, 7131-7136. 査読有

3 Development of Organocatalytic Asymmetric Reactions and Their Application to the Syntheses of Synthetically Useful Compounds

Kanemitsu, T.; Itoh, T. The Showa University Journal of Pharmaceutical Sciences 2012, 3, 129-144. 査読有

4 A Simple Proline-based Organocatalyst for the Enantioselective Reduction of Imines Using Trichlorosilane as a Reductant.

Kanemitsu, T.; Umehara, A.; Haneji, R.; Nagata, K.; Itoh, T. Tetrahedron 2012, 68, 3893-3898. 査読有

5 Stereoselective Synthesis of vic-Halohydrins via L-tert-Leucine Catalyze syn-Selective Aldol Reaction.

Umehara, A.; Kanemitsu, T.; Nagata, K.; Itoh, T. Synlett 2012, 453-457. 査読有

〔学会発表〕(計 28 件)

微生物由来のジヒドロピラン骨格を有する抗酸化物質の合成研究

1 齋藤 めぐみ、鈴木 彩香、永田 和弘、金光 卓也、宮崎 倫子、伊藤 喬

日本薬学会 第 135 年会 (神戸) 2015 年 3 月 27 日

2 相間移動触媒を用いた不斉アジド化反応の開発研究

園田 尚輝、永田 和弘、金光 卓也、宮崎 倫子、伊藤 喬

日本薬学会 第 135 年会 (神戸) 2015 年 3 月 27 日

3 Wnt シグナル抑制因子阻害剤：  
carteriosulfonic acid の不斉合成  
田部井 美保、宮崎 倫子、伊藤 瑞夏、金光 卓也、永田 和弘、伊藤 喬  
日本薬学会 第 135 年会（神戸） 2015  
年 3 月 27 日

4 -グルコシダーゼ阻害活性を有する天然物  
schulzeine B の不斉全合成研究  
山内 愛樹、宮崎 倫子、織原 加代子、森  
山 京英、金光 卓也、永田 和弘、伊藤 喬  
日本薬学会 第 134 年会（熊本） 2014  
年 3 月 29 日

5 Birch 還元アルキル化反応を用いた(+)  
-Cassiol の合成研究  
白神 霞、永田 和弘、瀧島 麻美、山川 正  
博、金光 卓也、宮崎 倫子、伊藤 喬  
日本薬学会 第 134 年会（熊本） 2014  
年 3 月 29 日

6 ジヒドロピラン骨格を有する微生物産  
生抗酸化活性物質の合成研究  
鈴木 彩香、永田 和弘、野田 あおい、金  
光 卓也、宮崎 倫子、伊藤 喬  
日本薬学会 第 134 年会（熊本） 2014  
年 3 月 29 日

7 5S,11R, diHETE の合成研究  
岩井 彩里、金光 卓也、宮崎 倫子、永田  
和弘、伊藤 喬  
日本薬学会 第 134 年会（熊本） 2014  
年 3 月 29 日

8 相間移動触媒を用いた LFA-1 阻害剤  
BIRT-377 の不斉合成  
古越 冴香、金光 卓也、宮崎 倫子、永田  
和弘、伊藤 喬  
日本薬学会 第 134 年会（熊本） 2014  
年 3 月 29 日

9 有機分子触媒を用いた不斉  
Pictet-Spengler 反応の開発  
櫻井 瑛未、十一 紗希、金光 卓也、宮崎 倫  
子、永田 和弘、伊藤 喬  
第 58 回日本薬学会 関東支部大会（昭和薬  
科大学）2014 年 10 月 4 日

10 微生物由来のジヒドロピラン骨格を基  
盤とする抗酸化活性化合物の合成  
野田 あおい、永田 和弘、金光 卓也、  
宮崎 倫子、伊藤 喬  
第 39 回反応と合成の進歩シンポジウム（福  
岡）2013 年 11 月 6 日

11 3 位置換 -プロリン類を有機触媒とし  
た不斉 Michael 反応  
東 明典、永田 和弘、宮崎 倫子、金  
光 卓也、伊藤 喬  
日本薬学会 第 133 年会（横浜）2013 年 3

月 29 日

12 有機分子触媒を用いた 1 位置換イソキ  
ノリンの不斉合成  
十一 紗希、金光 卓也、宮崎 倫子、  
永田 和弘、伊藤 喬  
日本薬学会 第 133 年会（横浜）2013 年 3  
月 29 日

13 ワンポット法による光学活性  
bis-tetrahydrofuran の合成  
渡会 理恵、井上 瑞穂、吉村 のの、  
金光 卓也、宮崎 倫子、永田 和弘、伊藤  
喬  
日本薬学会 第 133 年会（横浜）2013 年 3  
月 29 日

14 -グルコシダーゼ阻害活性を有する天  
然物の不斉全合成及び生理活性検討  
中村 友美、森山 京英、宮崎 倫子、金  
光 卓也、永田 和弘、伊藤 喬  
日本薬学会 第 133 年会（横浜）2013 年 3  
月 29 日

15 微生物由来の骨格を基盤とする抗酸化  
活性化化合物の合成  
野田 あおい、永田 和弘、金光 卓也、  
宮崎 倫子、伊藤 喬  
日本薬学会 第 133 年会（横浜）2013 年 3  
月 29 日

16 3 位置換 -プロリン類の合成とアン  
チ選択的不斉 Mannich 反応への応用  
東明典、永田和弘、久我泰史、木下豊崇、  
田辺真人、宮崎倫子、金光卓也、伊藤喬  
第 38 回 反応と合成の進歩シンポジウム(千  
葉) 2012 年 11 月 6 日

17 有機分子触媒を用いた  
bis-tetrahydrofuran の合成と HIV プロテア  
ーゼ阻害剤 Darunavir 合成への展開  
吉村のの、井上瑞穂、金光卓也、永田和  
弘、宮崎倫子、伊藤 喬  
第 56 回日本薬学会関東支部会 2012 年 10  
月 13 日

18 -グルコシダーゼ阻害活性を有する天  
然物の不斉合成および生理活性検討  
中村友美、宮崎倫子、金光卓也、永田和  
弘、伊藤 喬  
第 56 回日本薬学会関東支部会 2012 年 10  
月 13 日

19 有機分子触媒を用いた環状イミンの不  
斉還元反応の開発  
十一紗希、金光卓也、宮崎倫子、永田和  
弘、伊藤 喬  
第 56 回日本薬学会関東支部会 2012 年 10  
月 13 日

20 プロリン誘導体を有機塩基触媒とする不斉シアノ化反応の開発

見山緑、金光卓也、宮崎倫子、永田和弘、伊藤 喬  
第 56 回日本薬学会関東支部会 2012 年 10 月 13 日

21 Sodwanone A の合成研究

木代達也、永田和弘、金光卓也、宮崎倫子、伊藤 喬  
第 56 回日本薬学会関東支部会 2012 年 10 月 13 日

22 (+)-Cassioid の合成研究

瀧島麻美、山川正博、永田和弘、金光卓也、宮崎倫子、伊藤 喬  
第 56 回日本薬学会関東支部会 2012 年 10 月 13 日

23 2 位置換キラルピペコリン酸誘導体の合成と有機触媒としての応用

三原綾乃、永田和弘、金光卓也、宮崎倫子、伊藤 喬  
第 56 回日本薬学会関東支部会 2012 年 10 月 13 日

24 Sodwanone A の全合成

木代達也、永田和弘、高島草太、金光卓也、宮崎倫子、伊藤 喬  
日本薬学会 第 132 年会 (札幌) 2012 年 3 月 30 日

25 Hamigeran A の全合成

澤田 真衣子、永田和弘、高島草太、金光卓也、伊藤 喬  
日本薬学会 第 132 年会 (札幌) 2012 年 3 月 30 日

26 SMTP-7 の構造を基盤とする新規抗血栓薬の開発

野田あおい、永田和弘、金光卓也、宮崎倫子、伊藤 喬  
日本薬学会 第 132 年会 (札幌) 2012 年 3 月 30 日

27 キラル 位置換 -プロリン類の合成と不斉触媒としての応用

東 明典、永田和弘、久我泰史、木下豊崇、金光卓也、伊藤 喬  
日本薬学会 第 132 年会 (札幌) 2012 年 3 月 30 日

28 -グルコシダーゼ阻害活性を有する天然物の不斉合成および生理活性検討

森山 京英、清藤友紀、宮崎倫子、永田和弘、金光卓也、伊藤 喬  
日本薬学会 第 132 年会 (札幌) 2012 年 3 月 30 日

〔図書〕(計 4 件)

1 スタンダード薬学シリーズ II 「化学物質の性質と反応」伊藤 喬編集 2015 年 2 月 東京化学同人

2 「基礎から学ぶ有機化学」 Laurie S. Starkey 著、伊藤 喬 訳 2013 年 12 月 11 日 東京化学同人

3 「構造式手帳」伊藤 喬 編著 2013 年 1 月 6 日 京都廣川書店

4 「薬学・生命科学のための有機化学・天然物化学」伊藤 喬・鳥居塚 和生 訳者 2012 年 4 月 20 日 東京化学同人

〔産業財産権〕

出願状況 (計 0 件)

名称 :

発明者 :

権利者 :

種類 :

番号 :

出願年月日 :

国内外の別 :

取得状況 (計 0 件)

名称 :

発明者 :

権利者 :

種類 :

番号 :

出願年月日 :

取得年月日 :

国内外の別 :

〔その他〕

ホームページ等

<http://www10.showa-u.ac.jp/~obchem/index.html>

6. 研究組織

(1) 研究代表者

伊藤 喬 (ITO, Takashi)

昭和大学・薬学部・教授

研究者番号 : 40159885

(2) 研究分担者

永田 和弘 (NAGATA, Kazuhiro)

昭和大学・薬学部・准教授

研究者番号 : 20208010

金光 卓也 (KANEMITSU, Takuya)

昭和大学・薬学部・講師

研究者番号 : 10372913