

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 2 5 年 4 月 1 0 日現在

機関番号：12601

研究種目：基盤研究（C）

研究期間：2010～2012

課題番号：22580115

研究課題名（和文） 新規薬剤の開発を指向した天然生理活性物質の合成と構造研究

研究課題名（英文） Synthetic and Structural Studies on Bioactive Natural Products, Aiming for Development of New Drugs.

研究代表者

石神 健 (ISHIGAMI KEN)

東京大学・大学院農学生命科学研究科・准教授

研究者番号：70292787

研究成果の概要（和文）：新規薬剤となりうる天然生理活性物質の立体化学決定を目的に合成研究を行った。抗ピロリ菌活性を有するサンタロール型セスキテルペン類に関しては、タンデム型ラジカル環化反応による効率的構築法を確立した。抗腫瘍剤 Topsentolide 類に関しては、全立体異性体を合成し、絶対立体配置の決定と生物評価を行った。抗真菌剤 Majusculoic acid の合成に関しては、キラルビルディングブロック新規構築法を確立した。

研究成果の概要（英文）：Synthetic studies on bioactive natural products, which could be new drugs, were carried out in order to determine their stereochemistry. A new sesquiterpene, potent inhibitor of *H. pylori* growth, was efficiently synthesized as a racemate via tandem radical cyclization. The stereochemistry of topsentolide A₁ was determined by synthesis of their possible stereoisomers, and cytotoxicity of the synthetic isomers was examined. About Majusculoic acid, a novel antifungal drug, new method to prepare the chiral building block was established.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2010 年度	1,500,000	450,000	1,950,000
2011 年度	900,000	270,000	1,170,000
2012 年度	900,000	270,000	1,170,000
年度			
年度			
総計	3,300,000	990,000	4,290,000

研究分野：農学

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：有機化学、天然物化学、立体化学、抗ピロリ菌、セスキテルペン、ラジカル環化反応、抗腫瘍活性、抗菌活性

1. 研究開始当初の背景

癌の治療法として外科手術療法が有効とされる現在も、多くの進行癌では転移などを伴うため化学療法の併用が不可欠であり、抗癌剤の開発は未だ重要な課題である。また感染症に関しても薬剤耐性等の問題から、効果的な抗生物質の開発が依然必要である。こうした薬剤には目的とする活性への特異性が求められ、標的分子の解明や作用機序に基づく研究が重要となる。一方新規薬剤の開発においては、活性物質を天然に求めた探索研究や、それをリード化合物とした研究が依然重要であるが、生理活性天然物の構造決定が第一の基盤となる。近年の分析技術・手法の発達により複雑な有機化合物の構造決定も可能になったが、絶対立体配置を含めた立体化学の決定には困難も多く、有機合成的手法が有効となる。立体化学は生理活性に大きな影響を及ぼすことが多く、活性物質の絶対立体配置の決定は不可欠である。

2. 研究の目的

新規薬剤となり得る興味深い活性を有しながら、絶対立体配置を含めた真の構造が決定されていない天然生理活性物質は多い。詳細な生物学的研究や構造活性相関研究のためには立体化学の決定は不可欠であるため、3種の化合物群に関して、立体化学の決定と構造活性相関解明を目的に合成研究を行う。

- (1) 薬剤耐性ピロリ菌に対し抗菌活性を有するセスキテルペン類の合成研究：*Helicobacter pylori* による感染症においては、既存の薬剤に対する耐性菌の出現は重大な問題である。2005年にビャクダンより単離されたサンタロール型セスキテルペン類は抗ピロリ菌活性を有し、耐性菌に対しても高い活性を有すると報告されている。立体化学の解明と薬剤耐性を克服し得る化合物の開発を目的に合成研究を行う。
- (2) 癌細胞に対して細胞毒性を示す Topsentolide 類の合成研究：Topsentolide 類は2006年に海綿より単離され、種々の腫瘍細胞に対して顕著な細胞毒性を示すことが知られているが、相対および絶対立体配置は未決定である。立体化学を合成により決定し、類似天然物や類縁体も用いて構造活性相関研究を行う。
- (3) 抗真菌活性を有する Majusculoic acid の合成研究：Majusculoic acid はシアノバクテリアより単離され、*Candida* 属の真菌に対して抗真菌活性を有する。従来カンジダ症に用いられる Clotrimazole や Fluconazole 等のアゾール型薬剤とは構造が大きく異なりシクロプロパン環

を有していることから、新規薬剤として興味深い。本化合物の絶対立体配置の決定と構造活性相関を検討することを目的に、本化合物の合成研究を行う

3. 研究の方法

薬剤耐性ピロリ菌に対し抗菌活性を有するセスキテルペン類、癌細胞に対して細胞毒性を示す Topsentolide 類、抗真菌活性を有する Majusculoic acid に関して、光学活性体合成を行い、相対および絶対立体配置の決定を行う。この際、立体異性体や側鎖を改変した類縁体などを効率的に合成可能な収束的合成を行うと共に、高光学純度での合成を目指す。合成の効率化を図るため、必要に応じてラセミ体合成による合成経路の確立の後に光学活性体合成を行う。天然物の立体化学解明の後、各種異性体・類縁体を用いた構造活性相関研究を行う。

4. 研究成果

薬剤耐性ピロリ菌に対し抗菌活性を有するセスキテルペン類、癌細胞に対して細胞毒性を示す Topsentolide 類、抗真菌活性を有する Majusculoic acid に関して、立体化学の決定を目的として合成研究を行った。

- (1) 薬剤耐性ピロリ菌に対し抗菌活性を有するセスキテルペン類の合成研究：抗ピロリ菌活性を有するサンタロール型セスキテルペン類に関しては、タンデム型ラジカル環化反応を用いたビシクロ [2.2.1]ヘプタン骨格の効率的構築法の確立を目指した。初年度までに骨格構築とラセミ体合成には成功しているが、鍵環化反応の収率や選択性が低かったため、種々の環化前駆体を用いてタンデム型ラジカル環化反応の最適化を図った。その結果、反応遷移状態の配座を固定した tethered approach の開発により、大幅な反応効率の向上に成功し、タンデム環化の収率を大幅に改善できた。これにより、目的化合物をラセミ体として合成する経路を確立できた。本法は光学活性体合成にも応用可能であると考えられ、今後は光学活性体合成における立体化学の決定を行う予定である。
- (2) 癌細胞に対して細胞毒性を示す Topsentolide 類の合成研究：当研究室では、類似骨格を有する Halicholactone や Mueggelone などオキシリピン類の合成に成功しているため、Topsentolide 類の合成にも適宜応用して効率的に合成を行った。エポキシドが cis 配置である以外の立体化学が不明であったが、エポキシド形成を合成終盤に行い、脱離基の選択により可能性のある4種の立体異

性体を共通の中間体から作り分けることに成功した。その結果、相対および絶対立体配置の決定を完了するとともに、腫瘍細胞に対する細胞毒性を評価し、構造活性相関の一端を解明することに成功した。

- (3) 抗真菌活性を有する Majusculoic acid の合成研究：本合成研究に際しては、同様のシクロポロパン骨格を有する Ggrenadamide や Grenadadiene 等の合成にも応用可能なキラルビルディングブロックの新規構築法開発を第一義に行った。酒石酸より容易に誘導できる光学活性な対称化合物に対し Simmons-Smith 反応を行い、高い光学純度のキラルビルディングブロックの調製に成功した。本重要中間体に対する側鎖の伸長などを経て、目的の Majusculoic acid メチルエステルの合成まで完了した。しかし立体選択性、収率などについて大きな問題点を残している。今後はキラルビルディングブロックから効率的に天然物への誘導を行い、立体化学の決定を目指す。

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 6 件)

- ① Total synthesis of (±)-lysidicin A. (査読有) Y. Ogura, K. Ishigami, H. Watanabe; *Tetrahedron*, **68**, 1723-1728 (2012).
- ② 天然物化学における有機合成. (査読無) K. Ishigami; *Annual Report 2010 (Cryogenic Research Center, The University of Tokyo)*, **2**, 32-38 (2011).
- ③ Determination of the absolute configuration of marine oxylin topsentolide A₁ by the synthesis of the enantiomer of the natural product. (査読有) M. Kobayashi, K. Ishigami, H. Watanabe; *Tetrahedron Lett.*, **51**, 2762-2764 (2010).
- ④ Determination of the absolute configuration of nodulisporacid A by the concise synthesis of four stereoisomers via three-component reaction and one-pot construction of the framework. (査読有) T. Sumiya, K. Ishigami, H. Watanabe; *Tetrahedron Lett.*, **51**, 2765-2767 (2010).
- ⑤ Stereoselective Total Synthesis of (±)-Urechitol A. (査読有) T. Sumiya, K. Ishigami, H. Watanabe; *Angew. Chem. Int. Ed.*, **49**, 5527-5528 (2010).
- ⑥ Synthesis of (2*RS*, 8*R*, 10*R*)-YM- 193221

and an improved approach to tyroscherin, bioactive natural compounds from *Pseudallescheria sp.* (査読有) R. Katsuta, A. Yajima, K. Ishigami, T. Nukada, H. Watanabe; *Biosci. Biotechnol. Biochem.*, **74**, 2056-2059 (2010).

[学会発表] (計 22 件)

- ① Glabramycin C の立体化学の決定を目的とした合成研究. 山本 将起、石神 健、渡邊 秀典; 日本農芸化学会 2013 年度大会 (仙台, 2013. 3. 26)
- ② Efficient synthesis of (±)-(Z)-2 β -hydroxy-14-hydro- β -santalol employing tandem radical cyclization. K. Ishigami; The 12th International Kyoto Conference on New Aspects of Organic Chemistry (Kyoto, 2012. 11. 13).
- ③ Syntheses of Natural Anti-cancer and Anti-infective Agents, Topsentolide A₁ and (Z)-2 β -Hydroxy-14-hydro- β -santalol. K. Ishigami; The 13th International Symposium on Natural Product Chemistry (Karachi, Pakistan, 2012. 9. 22)
- ④ ラジカル環化反応を用いたサンタロール誘導体の合成研究. 山田 慎也、石神 健、渡邊 秀典; 日本農芸化学会 2012 年度大会 (京都, 2012. 3. 24)
- ⑤ Enantioselective synthesis and determination of the absolute configurations of marine oxylin topsentolide A₁. K. Ishigami, M. Kobayashi, H. Watanabe; PACIFICHEM 2010 (Honolulu, USA, 2010. 12. 18)
- ⑥ Enantioselective syntheses and determination of the absolute configurations of anti-cancer agents, tyroscherin and topsentolide A₁. K. Ishigami; Bangladesh Chemical Congress 2010 (Dhaka, Bangladesh. 2010. 12. 12)
- ⑦ Synthesis and structure revision of tyroscherin, a growth inhibitor of IGF-1-dependent tumor cells. K. Ishigami, R. Katsuta, H. Watanabe, T. Kitahara; The 5th International Conference on Cutting-Edge Organic Chemistry in Asia (Hsinchu, Taiwan, 2010. 11. 9)
- ⑧ 抗ピロリ菌活性セスキテルペンの合成研究. 山田慎也、石神 健、渡邊秀典; 第 54 回 香料・テルペンおよび精油化学に関する討論会 (甲府, 2010. 10. 23)
- ⑨ ラジカル環化反応を用いた抗ピロリ菌活性セスキテルペンの合成研究. 山田 慎也、石神 健、渡邊 秀典; 日本農芸化学会関東支部 2010 年度大会 (千葉, 2010. 10. 9)

〔図書〕（計 0 件）

〔産業財産権〕

○出願状況（計 0 件）

○取得状況（計 0 件）

〔その他〕

ホームページ等

東京大学有機化学研究室

<http://park.itc.u-tokyo.ac.jp/org-chem/>

6. 研究組織

(1) 研究代表者

石神 健 (ISHIGAMI KEN)

東京大学・大学院農学生命科学研究科・准教授

研究者番号：70292787

(2) 研究分担者

なし

(3) 連携研究者

なし