

令和 2 年 5 月 22 日現在

機関番号：15301

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2017～2019

課題番号：17K05862

研究課題名(和文)有機合成化学を基盤とした生物活性天然物の構造決定と構造活性相関の解明

研究課題名(英文) Structural Elucidation and Structure-Activity Relationship Study of Biologically Active Natural Products on the Basis of Organic Synthetic Chemistry

研究代表者

高村 浩由 (TAKAMURA, Hiroyoshi)

岡山大学・自然科学研究科・准教授

研究者番号：70422798

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,700,000円

研究成果の概要(和文)：生物活性天然物の構造解明は極めて重要な研究課題である。構造解明は、構造活性相関に関する重要な知見を与え、活性発現部位の特定、分子プローブの設計および合成、生体内標的分子の同定、作用機序の解明、さらには高活性人工類縁体の創製へと研究展開が可能となるからである。本研究では、立体構造が未決定の生物活性天然物を研究対象とし、合成化学的手法を用いることで、その立体構造を決定した。さらに、各種合成品を用いて生物活性評価を行うことで、その構造活性相関を解明するとともに、新規生物活性分子を開発した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

近年の機器分析の著しい発展に伴い、天然物の構造決定が微量成分にて可能となってきた。しかしながら、分子サイズが大きい、多官能基化されている、誘導化が困難である、結晶化が困難であるなどの場合には、天然物を用いての構造解析は困難を極める。このような場合には、化学合成による構造決定が有効かつ信頼性の高い手段となる。本研究では、機器分析による構造決定が困難な生物活性天然物を研究対象とし、合成化学的アプローチを用いることで、その立体構造と構造活性相関を解明した。さらに、天然物を構造基盤とした新規生物活性分子を創製した。

研究成果の概要(英文)：Structural elucidation of natural products is a significant research topic. Structural elucidation can give information of the structure-activity relationship and lead to identification of the pharmacophore, design and synthesis of the molecular probe, identification of the target molecule in vivo, clarification of the mode of action, and creation of the biologically active analogue. In this research, the stereostructures of the biologically active natural products have been determined by the synthetic approach. In addition, the structure-activity relationship has been elucidated by the biological evaluation of the synthetic products and the novel biologically active molecules have been created.

研究分野：天然物合成

キーワード：有機合成化学 構造解明 生物活性 天然物 全合成 発散的合成 立体化学 構造活性相関

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

自然界に存在する有機化合物には、顕著な生物活性を有するものが多く含まれていることから、これらは有用な医薬シーズとして位置づけられている。これら天然物の構造決定は、天然物化学の中でも最も基盤となる研究内容であると同時に、重要な研究課題でもある。構造解明は、構造活性相関に関する重要な知見を与え、活性発現部位の特定、分子プローブの設計および合成、体内標的分子の同定、作用機序の解明、さらには高活性人工類縁体の創製へと研究展開が可能となるからである。過去数十年にわたる機器分析の著しい発展に伴い、天然物の構造決定が微量スケールで可能となってきた。しかしながら、対象とする天然物が巨大分子サイズを有する場合や多官能基化されている場合などには、機器分析による構造解析は困難を伴う。このような場合には、化学合成による構造決定が強く要求される。本研究では、立体構造が未決定の生物活性天然物を研究対象とし、合成化学的手法を用いることで、その立体構造を決定することとした。さらに、合成品を用いて生物活性評価を行うことで、その構造活性相関を解明することを目指した。

2. 研究の目的

本研究では、シンビオジノライド、サルコフィトノライド類、6-クロロテトラヒドロフランアセトゲニン、ザイレミン、ゲラニオール-ブテノライドハイブリッド分子の5つを研究対象として設定した。具体的には、立体発散的な合成アプローチを用いることで、研究対象分子の全合成を完遂し、未解明である天然物の立体構造を解明することとした。また、各種合成品を用いて生物活性評価を行うことで、構造活性相関を解明し、新規活性分子を開発することを目的とした。

3. 研究の方法

以下、5点に分けて研究方法を記述する。

(1) シンビオジノライド

シンビオジノライドは渦鞭毛藻 *Symbiodinium* sp.より単離された海洋産天然物である。詳細な二次元 NMR 解析によりその平面構造が決定されたが、2,860 の分子量と 61 個の不斉中心に特徴を有する巨大かつ複雑な分子構造を有するため、立体構造は未解明である。本研究では、C61-C83 フラグメントの構造解明に向けて合成化学的なアプローチを試みることにした。

(2) サルコフィトノライド類

サルコフィトノライド類はソフトコーラル *Sarcophyton* sp.より単離された海洋産ジテルペンである。本化合物群は 14 員環炭素骨格とブテノライド部位を基本構造として有しており、これをいかに効率的に構築するかが合成における課題である。本研究では、サルコフィトノライド類の統一的な全合成と立体構造解明を行い、さらに各種合成品を用いた生物活性評価を行うことにした。

(3) 6-クロロテトラヒドロフランアセトゲニン

紅藻 *Laurencia glandulifera* より単離された 6-クロロテトラヒドロフランアセトゲニンの C6 位の立体化学は不明であった。そこで本研究では、本天然物の絶対立体配置の決定を目的として、考え得る 2 つのジアステレオマーを合成終盤での発散的合成法を用いることで、それぞれ合成することとした。

(4) ザイレミン

我々のグループは以前に、植物成長制御分子ザイレミンを開発している。本研究では、新規な植物成長制御分子の創製を目的として、ザイレミン構造類縁体の設計、合成、および生物活性評価を行うことにした。

(5) ゲラニオール-ブテノライドハイブリッド分子

天然由来のゲラニオールおよびブテノライドは、付着阻害活性を示す構造モチーフである。そこでこれらの構造モチーフを連結する、つまりハイブリッド化すれば活性を増強することができると考えた。本研究では、ハイブリッド分子群の発散的合成と生物活性評価を行うことにした。

4. 研究成果

以下、5点に分けて研究成果を記述する。

(1) シンビオジノライド

シンビオジノライドの C61-C83 フラグメントを C61-C74 フラグメントと C69-C83 フラグメントの2つに分けて、それぞれの構造解明を進めることにした。C61-C74 フラグメントにおいては、天然物に対する NMR 解析によりすでに2つの候補化合物が提示されている。そこで本研究では、これら2つの候補化合物の合成を検討した結果、立体発散的に合成することに成功した。次に2つの合成品と天然物との NMR データの比較を行うことで、C61-C74 フラグメントの相対立体配置を解明した。一方で、C69-C83 フラグメントにおいては鎖状部位に存在する4つの立体化学が不明なため、考え得るジアステレオマーは16個存在する。そこでまずは、天然物の当該部位の NMR データを解析することで、8つの候補化合物を選定した。次にこれら8つのジアステレオマーを立体発散的に全て合成した。これら合成品と天然物との NMR データの比較を行うことで、C69-C83 フラグメントの相対立体配置を決定することができた。解明した両フラグメントの相対立体配置をつなぎ合わせることで、C61-C83 フラグメント全体の立体構造を解明することができた。現在までに、シンビオジノライドの分子全体の8割に相当する各部位の合成と構造解明を完了している。

(2) サルコフィットノライド類

まずはじめに、サルコフィットノライド類の基本構造である 14 員環炭素骨格とブテノライド部位の効率的構築法について検討した。その結果、マクロラクトン化と渡環型閉環メタセシスを用いる基本骨格構築法を開発した。次に、サルコフィットノライド類の合成に着手した。サルコフィットノライド C の C8 位の立体化学は未解明であった。そこで、前述の基本骨格構築法を用いて C8 位に関する 2 つの立体異性体を全合成し、サルコフィットノライド C の絶対立体配置を解明した。次に、イソサルコフィットノライド D の提唱構造および真の構造の全合成も完了し、その絶対立体構造を改訂した。同様の骨格構築法を用いることで、サルコフィットノライド E, F, G, H, J の全合成にも成功し、各々の絶対立体配置を解明した。さらに、各種合成品を用いて細胞毒性および付着阻害活性を評価し、構造活性相関を明らかにした。

(3) 6-クロロテトラヒドロフランアセトゲニン

エポキシアルコールの環化反応、Wittig 反応、Julia オレフィン化、立体選択的なクロロ化を鍵反応に用いることで、6-クロロテトラヒドロフランアセトゲニンの C6 位に関する 2 つの立体異性体を発散的に合成した。2 つの合成品と天然物との各種データの詳細な比較を行うことで、天然から単離された 6-クロロテトラヒドロフランアセトゲニンの絶対立体配置を合成化学的に決定することができた。

(4) ザイレミン

以前我々のグループは、植物成長制御分子ザイレミンを開発した。本研究では、ザイレミンの構造活性相関研究を行った。まずは、6 つのザイレミン構造類縁体を設計し合成した。次に、各種合成品を用いて、維管束木部の成長に及ぼす影響を評価した。その結果、維管束木部の形成を特異的に促進する活性分子を創製することができた。維管束木部は、木材由来の資源エネルギーとして注目されている木質バイオマスの原料である。したがって、木部成長促進分子の開発は環境低負荷型のバイオマス生産に応用できる可能性を秘めている。

(5) ゲラニオール - ブテノライド ハイブリッド分子

ゲラニオールおよびブテノライドを構造基盤として、ゲラニオール - ブテノライド ハイブリッド分子を設計した。次に設計した 8 つのハイブリッド分子を、閉環メタセシスを鍵反応に用いることで発散的に全て合成した。これらの合成品を用いてタテジマフジツボの幼生に対する生物活性評価を行ったところ、8 つのハイブリッド分子は全てゲラニオールやブテノライドよりも強い付着阻害活性を示した。これは、付着阻害活性を示す 2 つの構造モチーフをハイブリッド化することにより、その活性が増強されたことを示す結果である。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計13件（うち査読付論文 13件 / うち国際共著 1件 / うちオープンアクセス 13件）

1. 著者名 Takamura Hiroyoshi, Kadota Isao	4. 巻 77
2. 論文標題 Unified Total Synthesis, Stereostructural Elucidation, and Biological Evaluation of Sarcophytonolides	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Journal of Synthetic Organic Chemistry, Japan	6. 最初と最後の頁 1190 ~ 1200
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.5059/yukigoseikyokashishi.77.1190	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -
1. 著者名 Takamura Hiroyoshi, Motose Hiroyasu, Otsu Taichi, Shinohara Shiori, Kouno Ryugo, Kadota Isao, Takahashi Taku	4. 巻 2020
2. 論文標題 Chemical Synthesis and Biological Effect on Xylem Formation of Xylemin and Its Analogues	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 European Journal of Organic Chemistry	6. 最初と最後の頁 2745 ~ 2753
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/ejoc.202000322	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -
1. 著者名 Ohno Osamu, Terasaki Takuro, Sano Takuya, Hitomi Yuki, Miyamoto Junichiro, Matsuno Kenji	4. 巻 30
2. 論文標題 Inhibitory effects of biseokeaniamide A against lipopolysaccharide-induced signal transduction	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters	6. 最初と最後の頁 127069 ~ 127069
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bmcl.2020.127069	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -
1. 著者名 Takamura Hiroyoshi, Kikuchi Takahiro, Iwamoto Kohei, Nakao Eiji, Harada Naoki, Otsu Taichi, Endo Noriyuki, Fukuda Yuji, Ohno Osamu, Suenaga Kiyotake, Guo Yue-Wei, Kadota Isao	4. 巻 83
2. 論文標題 Unified Total Synthesis, Stereostructural Elucidation, and Biological Evaluation of Sarcophytonolides	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 The Journal of Organic Chemistry	6. 最初と最後の頁 11028 ~ 11056
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acs.joc.8b01634	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 該当する

1. 著者名 Meissner Andreas, Kishi Takayuki, Fujisawa Yuka, Murai Yuto, Takamura Hiroyoshi, Kadota Isao	4. 巻 59
2. 論文標題 Formal total synthesis of enigmazole A	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Tetrahedron Letters	6. 最初と最後の頁 4492 ~ 4495
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.tetlet.2018.11.017	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Meissner Andreas, Tanaka Nobuhiro, Takamura Hiroyoshi, Kadota Isao	4. 巻 60
2. 論文標題 Stereocontrolled synthesis of the macrolactone core of neopeltolide	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Tetrahedron Letters	6. 最初と最後の頁 432 ~ 434
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.tetlet.2018.12.066	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Kadota Isao, Tanaka Nobuhiro, Takamura Hiroyoshi	4. 巻 97
2. 論文標題 Total Synthesis of Rhoiptelol B	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 HETEROCYCLES	6. 最初と最後の頁 1157 ~ 1164
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3987/COM-18-S(T)57	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Takamura Hiroyoshi	4. 巻 76
2. 論文標題 Synthetic Approach toward the Structural Elucidation of Symbiodinolide: Stereodivergent Synthesis and Stereostructural Revision of the C79-C104 Fragment	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Journal of Synthetic Organic Chemistry, Japan	6. 最初と最後の頁 474 ~ 477
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.5059/yukigoseikyokaishi.76.474	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Ando Junki、Tazawa Aoi、Ishizawa Kohei、Tanaka Minoru、Takamura Hiroyoshi	4. 巻 99
2. 論文標題 Stereodivergent and Stereoselective Synthesis of cis- and trans-4-Substituted Prolinols	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 HETEROCYCLES	6. 最初と最後の頁 188 ~ 199
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3987/COM-18-S(F)8	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Ando Junki、Tazawa Aoi、Ishizawa Kohei、Tanaka Minoru、Takamura Hiroyoshi	4. 巻 99
2. 論文標題 Concise Synthesis of Anticancer Active trans-4-(4-Octylphenyl)prolinol	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 HETEROCYCLES	6. 最初と最後の頁 716 ~ 723
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3987/COM-18-S(F)44	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Takamura Hiroyoshi、Katsube Tomoya、Okamoto Kazuki、Kadota Isao	4. 巻 23
2. 論文標題 Total Synthesis of Two Possible Diastereomers of Natural 6-Chlorotetrahydrofuran Acetogenin and Its Stereostructural Elucidation	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Chemistry - A European Journal	6. 最初と最後の頁 17191 ~ 17194
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/chem.201703234	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Takamura Hiroyoshi、Ohashi Takumi、Kikuchi Takahiro、Endo Noriyuki、Fukuda Yuji、Kadota Isao	4. 巻 15
2. 論文標題 Late-stage divergent synthesis and antifouling activity of geraniol-butenolide hybrid molecules	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Organic and Biomolecular Chemistry	6. 最初と最後の頁 5549 ~ 5555
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1039/c7ob01160a	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Takamura Hiroyoshi	4. 巻 59
2. 論文標題 Recent topics of the stereodivergent synthesis of natural products	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Tetrahedron Letters	6. 最初と最後の頁 955 ~ 966
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.tetlet.2018.02.004	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている(また、その予定である)	国際共著 -

[学会発表] 計18件(うち招待講演 0件/うち国際学会 1件)

1. 発表者名 Takamura Hiroyoshi, Kikuchi Takahiro, Iwamoto Kohei, Nakao Eiji, Harada Naoki, Otsu Taichi, Endo Noriyuki, Fukuda Yuji, Guo Yue-Wei, Kadota Isao
2. 発表標題 Unified Total Synthesis, Stereochemical Elucidation, and Antifouling Activity of Sarcophytonolides
3. 学会等名 27th International Society of Heterocyclic Chemistry Congress (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 高村浩由、大橋拓実、菊地崇浩、遠藤紀之、福田祐司、門田功
2. 発表標題 ゲラニオール - ブテノライド ハイブリッド分子の発散的合成と付着阻害活性
3. 学会等名 第61回天然有機化合物討論会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 高村浩由、勝部友哉、岡本和樹、門田功
2. 発表標題 全合成を基盤とした6-クロロテトラヒドロフランアセトゲニンの構造解明
3. 学会等名 第45回反応と合成の進歩シンポジウム
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 杉谷侑紀、青木浩孝、高村浩由、門田功
2. 発表標題 スカプロライドFの合成研究
3. 学会等名 日本化学会第100春季年会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 服部光祐、大津泰知、大橋拓実、高村浩由、門田功、上村大輔
2. 発表標題 構造解明を目的としたシンビオジノライドC69 - C83フラグメントの立体発散的合成研究
3. 学会等名 日本化学会第100春季年会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 高村浩由、菊地崇浩、大津泰知、大橋拓実、門田功、遠藤紀之、福田祐司
2. 発表標題 フテノライドを構造基盤とする付着阻害活性分子の合成と評価
3. 学会等名 2019年度日本付着生物学会研究集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 大橋拓実、高村浩由、門田功、上村大輔
2. 発表標題 シンビオジノライドC61-C74フラグメントの立体発散的合成と構造決定
3. 学会等名 日本化学会第99春季年会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 菊地崇浩、高村浩由、門田功
2. 発表標題 ビピナチンIの合成研究
3. 学会等名 第48回複素環化学討論会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 大塚史也、高村浩由、門田功
2. 発表標題 カリビアンシガトキシン (C-CTX-1) のAB環部の合成研究
3. 学会等名 第34回若手化学者のための化学道場 (高知2018)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 山本克裕、高村浩由、門田功
2. 発表標題 6-クロロテトラヒドロフランアセトゲニン類の合成研究
3. 学会等名 第34回若手化学者のための化学道場 (高知2018)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Meissner Andreas, Kishi Takayuki, Fujisawa Yuka, Murai Yuto, Tanaka Nobuhiro, Takamura Hiroyoshi, Kadota Isao
2. 発表標題 Formal Total Syntheses of Enigmazole A and Neopeltolide
3. 学会等名 第60回天然有機化合物討論会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 高村浩由、勝部友哉、岡本和樹、門田功
2. 発表標題 6-クロロテトラヒドロフランアセトゲニンの全合成と立体構造解明
3. 学会等名 第59回天然有機化合物討論会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 大津泰知、高村浩由、門田功
2. 発表標題 サルコフィットノライドJの構造予測および全合成による構造決定
3. 学会等名 第111回有機合成シンポジウム
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 青木浩孝、森下諒平、高村浩由、門田功
2. 発表標題 スカプロライドEのテトラヒドロフランフラグメントの合成
3. 学会等名 第33回若手化学者のための化学道場（鳥取2017）
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 大橋拓実、高村浩由、菊地崇浩、遠藤紀之、福田祐司、門田功
2. 発表標題 ゲラニオール - ブテノライド ハイブリッド分子の発散的合成と付着阻害活性
3. 学会等名 第33回若手化学者のための化学道場（鳥取2017）
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 高村浩由、大橋拓実、菊地崇浩、遠藤紀之、福田祐司、門田功
2. 発表標題 グラニオール - プテノライド ハイブリッド分子の発散的合成と付着阻害活性
3. 学会等名 第47回複素環化学討論会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 菊地崇浩、高村浩由、門田功
2. 発表標題 ビピナチンIの合成研究
3. 学会等名 日本化学会第98春季年会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 大橋拓実、菊地崇浩、遠藤紀之、福田祐司、高村浩由、門田功
2. 発表標題 グラニオール - プテノライド ハイブリッド分子の発散的合成と付着阻害活性
3. 学会等名 日本化学会第98春季年会
4. 発表年 2018年

〔図書〕 計1件

1. 著者名 Takamura Hiroyoshi、Kadota Isao	4. 発行年 2018年
2. 出版社 John Wiley & Sons Ltd.	5. 総ページ数 288
3. 書名 Protecting-Group-Free Organic Synthesis: Improving Economy and Efficiency	

〔産業財産権〕

[その他]

研究代表者のホームページ
<http://chem.okayama-u.ac.jp/staff/detail/hiroyoshi-takamura.html>

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究 分 担 者	大野 修 (OHNO Osamu) (20436992)	工学院大学・先進工学部・准教授 (32613)	
研究 協 力 者	遠藤 紀之 (ENDO Noriyuki)		