

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 biological active natural products including 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. 研究計画の概要

本研究では、今までほとんど合成例がない特異なヘテロ多環骨格を含む天然有機化合物に注目し、その骨格の効率的な構築法を開発し天然物を含む誘導体を合成することを目的とする。具体的には、北海に生息するコケムシから単離された海産アルカロイド chartelline、放線菌から単離された強力な抗腫瘍抗生物質 pactamycin、葉緑体の RNA ポリメラーゼを特異的に阻害する植物毒素 tagetitoxin、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海産天然物 cortistatin A を研究対象として合成研究をおこなう。本研究は、広範な生物活性評価に耐えられる特異構造を含む全く新しい化合物ライブラリー構築の基盤となる。

2. 研究の進捗状況

(1) 海洋天然物 chartelline：この分子の特徴的な構造であるインドレニン spiro- β -ラクタム部分を12員環マクロラクタムの渡環反応で構築するという計画に基づいて研究を進めてきた。まず前駆体の合成ルートを詳細に再検討し、インドールセグメントとイミダゾールセグメントの量的供給を可能にした。次いで両者のセグメントカップリングによって、様々な構造をもったマクロラクタム環化前駆体を合成することに成功した。更に、ラジカル渡環反応による8-6員環化合物の合成条件を検討し、ラジカル開始剤は必要なく、微量の酸素で反応が十分進行することが明らかにした。

(2) 植物毒素 tagetitoxin：この分子を糖質 tri-O-acetyl-D-glucal から合成する計画に基づ

き、まずシリルアセチレンを使ったC-グリコシル化反応で1位にアセチレンを導入した。環内オレフィンのエポキシ化、2位水酸基のイミデートによる分子内エポキシド開環反応で3位にアミノ基を導入し、PhI(OAc)₂を使った4位水酸基による分子内水素引き抜き反応によって1,4-アンヒドロ糖を合成した。この反応でヨウ素化されたアセチレンを、ヒドロキシメチル基に変換し tagetitoxin の重要な合成中間体を得ることに成功した。

(3) 抗腫瘍抗生物質 pactamycin：ジアセトン-D-グルコースから合成した分子内にナイトロンとアセチレンとを持つ化合物は、室温付近で分子内1,3-双極子付加反応が進行することが明らかになった。さらに、最初の生成物であるイソオキサゾリンは観測されず、同一反応条件下で環縮小反応が進行したアジリジンアルデヒドを単一の生成物として与えた。そこで、このアジリジンをexo-アリルアミンに変換し、pactamycin合成に必要な官能基を揃えることに成功した。

(4) 血管新生阻害剤 cortistatin A：cortistatin の中心構造であるオキサビシクロ部分を spiro-型エノンエステルの分子内 Baylis-Hillman 型の反応で構築するルートをモデル化合物を使って検討した。 α -プロモシクロヘキセノンに対してホモプロパルジールアルコールを1,2付加させ、spiro型5員環 exo-グリカールの合成前駆体を得ることに成功した。

3. 現在までの達成度

③ やや遅れている。
理由：

(1) 海洋天然物 chartelline : 合成の鍵反応と考えていた渡環反応の再現性の問題を解決できず、利用できない状態になったため。

(2) 植物毒素 tagetitoxin : 重要中間体の 1,4-アンヒドロ糖が立体電子的効果により開環しない事が判明し、実際の合成に活用できないことが分かったため。

(3) 抗腫瘍抗生物質 pactamycin : 概ね、計画通りに進行している。

(4) 血管新生阻害剤 cortistatin A : spiro 型 5 員環 exo-グリカールの合成のために、設計したアセチレンへの分子内アルコキシドの付加反応が進行しなかったため。

4. 今後の研究の推進方策

(1) 海洋天然物 chartelline : 新たに β -ラクタムの分子内 N-ビニル化反応による chartelline の 10 員環閉環を検討する。

(2) 植物毒素 tagetitoxin : 出発原料を D-galactal を使った新たなルートを検討する。

(3) 抗腫瘍抗生物質 pactamycin : 計画通り全合成を完成させる。

(4) 血管新生阻害剤 cortistatin A : アセチレンへの分子内アルコキシドの付加反応に代わる反応として、不飽和アセチレンに対するアルコキシドの共役付加型の反応による spiro 型 5 員環 exo-グリカールの合成を試みる。

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 14 件)

① Kumi Sugino, Atsuo Nakazaki, Minoru Isobe, Toshio Nishikawa, Synthetic Study on Suspendole, an Indole Sesquiterpene Alkaloid: Stereocontrolled Synthesis of the Sesquiterpene Segment Bearing All Requisite Stereogenic Centers. *Synlett* (査読有) **2011**, 647-650.

② Yusuke Sawayama, Toshio Nishikawa, Bromocyclization of Alkynyl Guanidine: A New Approach to the Synthesis of Cyclic Guanidines of Saxitoxin. *Synlett* (査読有) **2011**, 651-654.

③ Yoshiki Satake, Toshio Nishikawa, Takeshi Hiramatsu, Hiroshi Araki, Minoru Isobe, Scalable Synthesis of a New Dihydroxylated Intermediate for Tetrodotoxin and Its Analogues. *Synthesis* (査読有) **2010**, 1992-1998,

④ Toshio Nishikawa, Daisuke Urabe, Minoru Isobe, Syntheses of *N*-Acylisoxazolidine derivatives, related to a partial structure found in zetekitoxin AB, a Golden Frog Poison. *Heterocycles* (査読有) **2009**, 79. 379-385.

⑤ Shigeo Kajii, Toshio Nishikawa, Minoru Isobe, Synthesis of *N*-Hydroxyenamide by *N*-Acylation of Oxime Derivative for Synthesis of Chartelline, a Novel Marine Alkaloid, *Tetrahedron Letters* (査読有) **2008**, 49, 594-597.

⑥ Shigeo Kajii, Toshio Nishikawa, Minoru Isobe, Synthetic studies and biosynthetic speculation on marine alkaloid chartelline, *Chem. Commun.* (査読有) **2008**, 3121-3123.

[学会発表] (計 38 件)

① Toshio Nishikawa. Synthetic Studies on Marine Alkaloid Chartelline. The International Start-up Conference of Cutting-edge Organic Chemistry in Asia (II) 2009.8.10 -2009.8.11 (Chiba, Japan).

② Toshio Nishikawa, Hisaaki Isaji, Atsuo Nakazaki, Minoru Isobe. A Novel Reverse Prenylation of Indol Derivatives by Means of Acetylene Cobalt Complex. The 4th International Conference on Cutting-Edge Organic Chemistry in Asia, 2009.11.29-2009.12.3 (Bangkok, Thailand).

③ 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 52 回天然有機化合物討論会 2010.9.29-2010.10.1 (静岡)。

④ Toshio Nishikawa, Masaatsu Adachi, Ryo Sakakibara, Yoshiki Satake, Minoru Isobe. Multi-functionality of *N*-Trichloroacetyl Group Developed in the Synthesis of Tetrodotoxin and its Analogues. The 5th International Conference on Cutting-edge Organic Chemistry in Asia (ICCEOCA-5) 2010.11.7-2010.11.11 (Hsinchu, Taiwan).

[図書] (計 0 件)

[その他]

ホームページ:

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