

## 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 25 年 5 月 13 日現在

機関番号：11301

研究種目：基盤研究（C）

研究期間：2010～2012

課題番号：22580112

研究課題名（和文）新規かつ複雑な構造の天然生物活性物質の探索・全合成と薬剤リード開発への展開

研究課題名（英文）Total synthesis and investigation of biologically active natural compounds with novel and complex structures and its application to the development of agricultural and pharmaceutical lead compounds

研究代表者

清田 洋正（KIYOTA HIROMASA）

東北大学・大学院農学研究科・准教授

研究者番号：30234397

研究成果の概要（和文）：新規かつ複雑な構造の天然生物活性物質について、探索・全合成研究を行った。探索対象：カナダ産イチイ *Taxus canadensis*、日本産イチイ *Taxus cuspidata*、日本産カヤ *Torreya nucifera*、キク科ノコギリソウ属植物 *Achillea millefolium*、キク科オグルマ属植物 *Inula helenium*、*Inula japonica*、麹菌 *Aspergillus puniceus* F02Z-1744。合成研究対象：植物成分エチノピン類、植物成分マオエクリスタル V、海洋スポンジの成分コルチスタチン類および新規アナログ EI-hybrids A-D、抗生物質 JBIR-23、抗生物質プラテンシマイシン、抗生物質エナシロキシン類

研究成果の概要（英文）：Bioorganic research on biologically active natural products have been achieved. 1. Isolation and structure elucidation: the Canadian and Japanese yews, kaya tree, plant Achille, plant Inula, fungus Aspergillus. 2. Synthetic studies: echinopines (plant terpenoids), maoecrystal V (plant terpenoid), cortistatins (marine products) and EI-hybrids A-D, JBIR-23 (antibiotic), platensimycin (antibiotic), enacyloxins (antibiotics).

交付決定額

(金額単位：円)

|        | 直接経費      | 間接経費      | 合計        |
|--------|-----------|-----------|-----------|
| 2010年度 | 2,000,000 | 600,000   | 2,600,000 |
| 2011年度 | 800,000   | 240,000   | 1,040,000 |
| 2012年度 | 800,000   | 240,000   | 1,040,000 |
| 年度     |           |           |           |
| 年度     |           |           |           |
| 総計     | 3,600,000 | 1,080,000 | 4,680,000 |

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：抗生物質・植物毒素・海洋天然物・ジャスモン酸・タキサンジテルペノイド・単離構造決定・全合成・構造活性相関

## 1. 研究開始当初の背景

抗生物質などの天然生物活性物質は多くの人命を救い、人類の発展の礎となってきた。現在に至るまで、ある抗生物質に耐性を獲得する微生物が出現すると、人類はその構造を改変したり、或いは新規な抗生物質を発見することで対抗してきた。しかしながら近年、構造改変の手段も尽きつつあり、また耐性生物の出現などから、真に新しい薬剤リード化合物の発見・創出が渴望されている。

## 2. 研究の目的

生物活性を示す低分子有機化合物の研究を通じて、新規な農薬・医薬のリード化合物を開発する。そのために必要な、発端となる生命現象の解明、鍵となる天然活性物質に関する有機化学的研究（構造決定、全合成、生合成、構造活性相関）を行う。

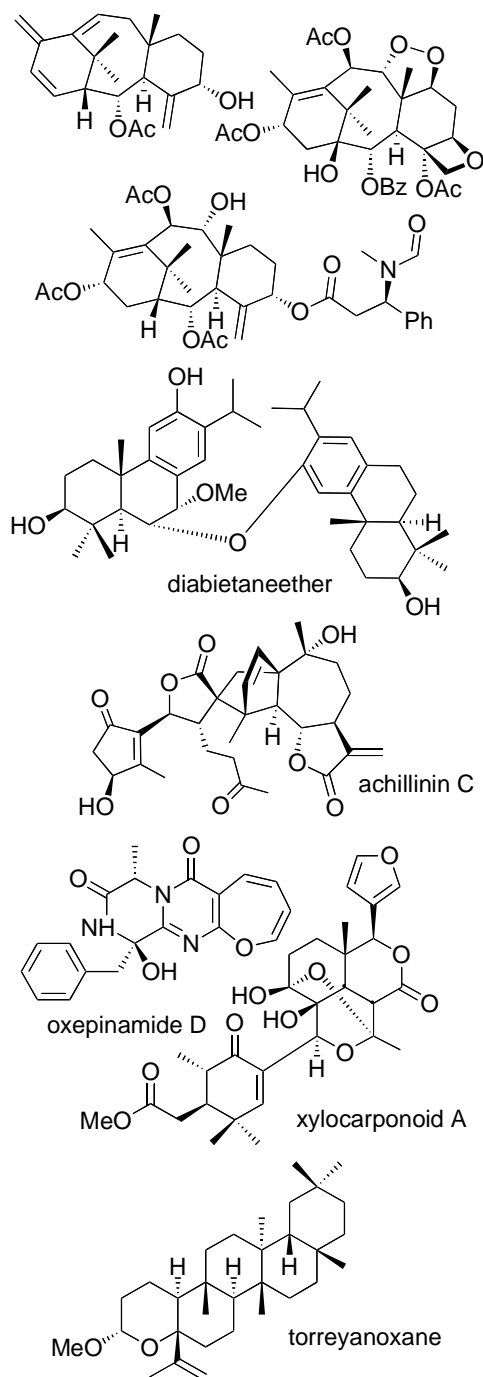
## 3. 研究の方法

特異な生物活性や新規な骨格を有する化合物を種々の樹木成分から探索する。構造既知の上記化合物を全合成・アナログ合成し、生物検定を通じてリード化合物を創出する。

## 4. 研究成果

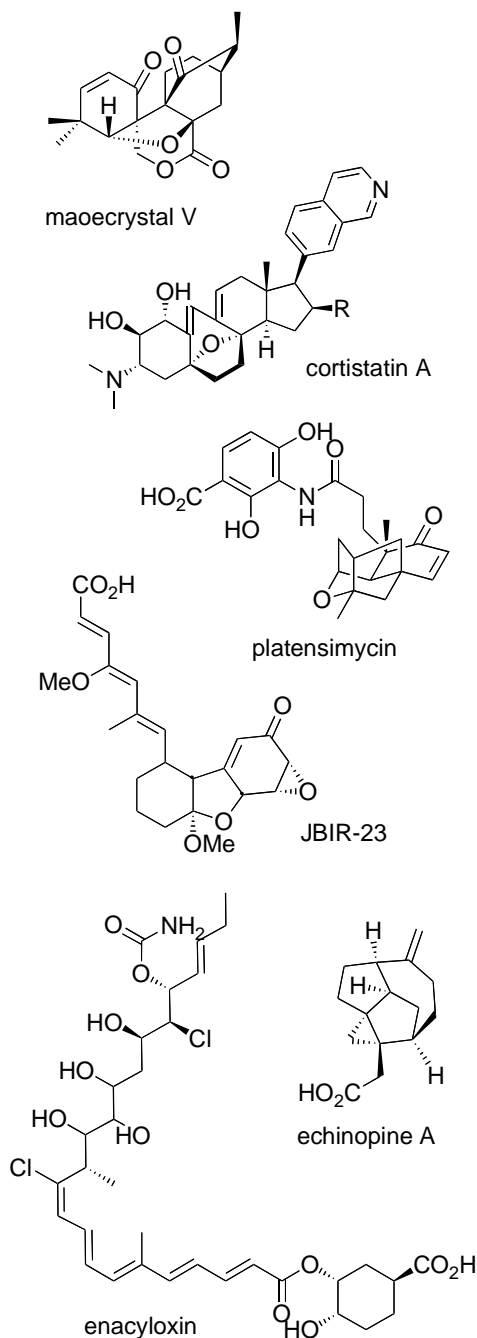
(1)-① カナダ産イチイ *Taxus canadensis* からこれ迄例のないタキサンペルオキシド（7,9-エピジオキシ化合物）や13-H-4(20), 12-タキサジエン（13, 17-エポキシ-3, 8-セコタキサン）及び側鎖にN-ホルミル基を有するタキサン、さらにポナステロン誘導体である新規ファイトエクジステロイド2種（アセトナイド及びp-ヒドロキシベンジリデンアセタール）を単離、構造決定した。(1)-② 日本産イチイ *Taxus cuspidata* から得たタキサンからこれ迄例のないタキサテトラエンや新規な6/8/6-タキサン類（6/8/6-タキサン=13-グリコシドの最初の例、6/8/6-タキサン、2(3→20)アベオタキサン）を得た。また新規骨格を有するアビエタン二量体を単離した。(1)-③ 日本産カヤ *Torreya nucifera* から新規な3,4-セコグルチナンアセタールを単離構造決定した。(1)-④ キク科ノギリソウ属植物 *Achillea millefolium* からも新規なグアイアノリドやその二量体（新規骨格）を得、構造決定し、achillinin A-C と命名した。それぞれ中程度の抗ガン作用を示した。その他にも新規な1,10-セコグアイアノリド（millifolides A-C）、細胞毒性を示すフラボノイド類を得、構造決定した。(1)-⑤ キク科オグルマ属植物（*Inula helenium*, *Inula japonica*）から単離したisoalantolactoneと santamarine が抗腫瘍活性を示すことを明らかにした。(1)-⑥ 麹菌 *Aspergillus puniceus* F02Z-1744 から肝臓 X

受容体転写促進活性を示す新規オキセピナミド類4種（絶対立体配置をX-線結晶構造解析で確定）を単離構造決定した。



(2)-① 植物成分エチノピン合成において立体選択的な側鎖導入（3級OH基の立体選択的除去による還元）に成功し、トリシクロ環骨

格への立体選択的な側鎖導入から環化反応およびアレン中間体からの環化反応の検討を行った。



(2)-② マオエクリスタル V の新規合成経路においてパラジウム触媒カルボニル化反応あるいはシアノ化によりビシクロオクタン骨格への C1 単位の導入、アセチリドの攻撃による C2 単位の導入に成功した。(2)-③ 海洋スponジの成分コルチスタチン類の新規ア

ナログ EI-hybrid A, B, C, D、4 種の合成に成功した。銅触媒を用いたエーテル化反応により ABC 環のモデル合成を行った。全合成においても CD 環部の合成に成功した。(2)-④ 抗生物質 JBIR-23 において、マイケル反応に続く分子内アルドール反応によって 2 環性骨格を構築、さらに辻-トロスト反応とエーテル環化より、新規な 4 環性骨格化合物の合成に成功した。(2)-⑤ プラテンシマイシンにおいて、合成に必要な炭素単位を全て備えた連続環化反応の基質を合成し、パラジウムカップリングおよびヨードラクトン化反応による 2 環性中間体の合成に成功した。(2)-⑥ 抗生物質エナシロキシン類において、L-アラビノースから Wittig-Horner 反応を鍵として或いは Marshall 法を用いて C9'-C15' 単位を、D-酒石酸ジエチルから C16'-C23' 単位を大量合成した。Wittig 反応を基軸として C1'-C8' 単位を合成し、両者の Julia カップリング反応により C1'-C15' 部位の合成に成功した。

## 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 44 件)

- ① K. Zhang, Y.-L., Z.-Y. Ni, M.-L. Zhang, Y.-F. Wang, M. Dong, Q.-W. Shi, C.-H. Huo, F. Sauriol, H. Kiyota, Y.-C. Gu, B. Cong, New 686-Taxanes Isolated from the Heartwood of *Taxus cuspidata*, *Helv. Chim. Acta*, 査読有, 95 巻, 2012, 1566-1572, DOI: 10.1002/hlca.201200045
- ② Relationship between Structure and Microtubule Polymerization Activity of Taxane Derivatives, M. Hidaka, T. Koga, H. Kiyota, T. Horiguchi, Q.-W. Shi, K. Hirose, T. Uchida, *Biosci. Biotechnol. Biochem.*, 査読有, 76 巻, 2012, 349-352, DOI: 10.1271/bbb.110797
- ③ C.-H. Huo, Y.-F. Wang, C.-F. Li, X.-P. Zhang, Q.-W. Shi, H. Kiyota, Oxepinamides: Novel Liver X Receptor Agonists from *Aspergillus puniceus*, *Eur. J. Org. Chem.*, 査読有, 2011 巻, 2011,

802-807, DOI: 10.1002/ejoc.201000812

- ④ Z.-Y. Ni, Y.-B. Wu, M.-L. Zhang, Y.-F. Wang, M. Dong, F. Sauriol, C.-H. Huo, Q.-W. Shi, Y.-C. Gu, H. Kiyota, and B. Cong, Novel Taxa-4(20),12-diene and 2(3→20)Abeotaxane from Needles of *Taxus canadensis*, *Biosci. Biotechnol. Biochem.*, 査読有, 75 巻, 2011, 1698-1701, DOI: 10.1271/bbb.110223
- ⑤ H. Furukawa, H. Hoshikawa, W. Igarashi, M. Yaosaka, T. Yamada, S. Kuwahara, H. Kiyota, Stereochemistry of Enacyloxins 5. Synthesis of a C9'-C15' Fragment of Enacyloxins, A Series of Antibiotics from *Frateuria* sp. W-315, *Heterocycl. Commun.*, 査読有, 17 巻, 2011, 3-5, DOI: 10.1515/HC.2011.007
- ⑥ Stereochemistry of Enacyloxins 6. Synthesis of C16'-C23' Fragments of Enacyloxins, A Series of Antibiotics from *Frateuria* sp. W-315, W. Igarashi, H. Hoshikawa, H. Furukawa, T. Yamada, S. Kuwahara, H. Kiyota, *Heterocycl. Commun.*, 査読有, 17 巻, 2011, 7-9, DOI: 10.1515/HC.2011.008

[学会発表] (計 48 件)

- ① 小竹正晃、浅尾洋樹、佐々木郁香、島崎泰治、桑原重文、清田洋正、抗腫瘍物質 Maoecystal V の合成研究、日本農芸化学会 2013 年度大会 (仙台)、2013. 3. 26
- ② 柴田要、佐藤勇氣、山田てい子、桑原重文、清田洋正、血管新生阻害物質 cortistatin A 類の合成研究、日本農芸化学会 2013 年度大会 (仙台)、2013. 3. 26
- ③ 清田洋正、岡田弘二、阿美利幸、齋藤亜紀、山田てい子、桑原重文、抗ガン物質 JBIR-23 の合成研究、第 38 回農薬学会 (筑波)、2013. 3. 15
- ④ 長島優太、田中功二、桑原重文、史清文、清田洋正、特異な四環性セスキテルペノイド echinopine 類の合成研究、日本農芸化学会東北支部大会 (145 回・仙台)、2010. 10. 28

[その他]

ホームページ等

<http://www.agri.tohoku.ac.jp/yuuki/00kiyo/20kiyota.html>

## 6. 研究組織

### (1) 研究代表者

清田 洋正 (KIYOTA HIROMASA)  
東北大学・大学院農学研究科・准教授  
研究者番号：30234397

### (2) 研究分担者

( )

研究者番号：

### (3) 連携研究者

内田 隆史 (UCHIDA TAKAFUMI)  
東北大学・大学院農学研究科・教授  
研究者番号：80312239

臼井 健郎 (USUI TAKEO)

筑波大学・大学院生命環境科学研究科・准教授

研究者番号：60281648

川谷 誠 (KAWATANI MAKOTO)

独立行政法人理化学研究所・基幹研究所・研究員

研究者番号：50391925