

「分子複合系の構築と機能」
平成 11 年度採択研究代表者

桑嶋 功

(北里大学生命科学研究所 教授)

「高次構造天然物の全合成: 制癌活性物質の探索と創成」

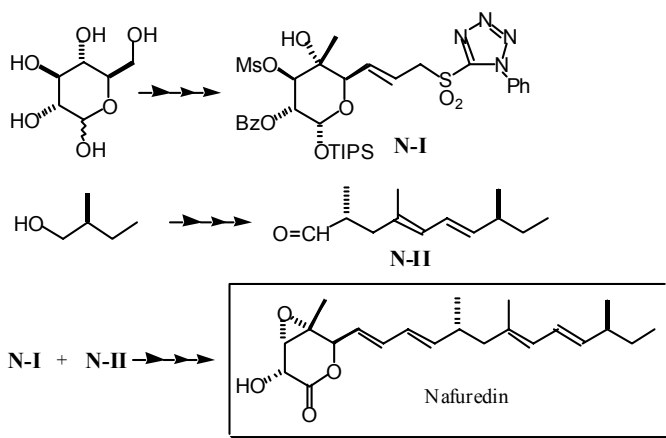
1. 研究実施の概要

各種の特徴的な生理活性を示す高次構造天然有機化合物の全合成を行い、必要に応じて量的供給の可能な合成経路を確立する。さらに、合成標的ならびにその類縁体を通じて、新規高機能、高活性物質の創成を目指して研究を展開している。

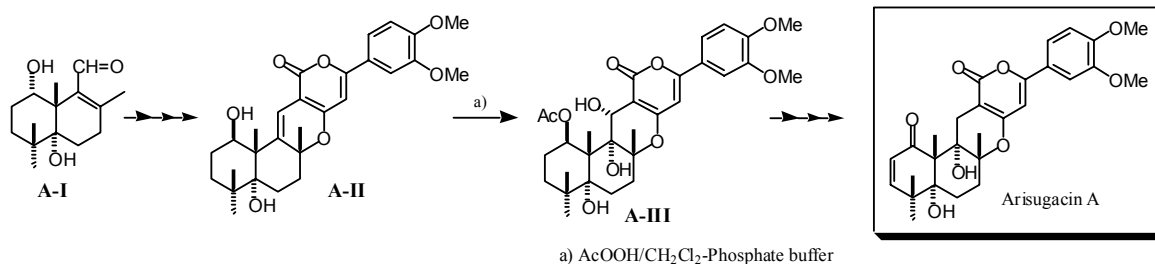
平成13年度は、AchE 阻害活性物質 Arisugacin、NADH-fumarate reductase 阻害活性物質 Nafuredin、制癌活性物質 Ingenol の最初の全合成を達成するとともに、IL-6 活性阻害物質 Madindoline の効率的合成経路を確立した。また、血小板凝縮阻害物質 Herquiline、抗腫瘍活性物質 Kazasamycin、ACAT 阻害活性物質 Terpendole 等の合成研究も行い、鍵となる行程を克服し、近いうちに全合成を完了する予定である。制癌活性 Taxol の類縁体である Taxinine の合成研究も併せて行い、進展をみた。

2. 研究実施内容

(D)-Glucose 及び(S)-2-メチルブタノールを出発物質として、ラクトン及び側鎖部をエナンチオ選択的に合成し、これらのカップリングを経て Nafuredin の全合成を達成し、その絶対構造を決定した。

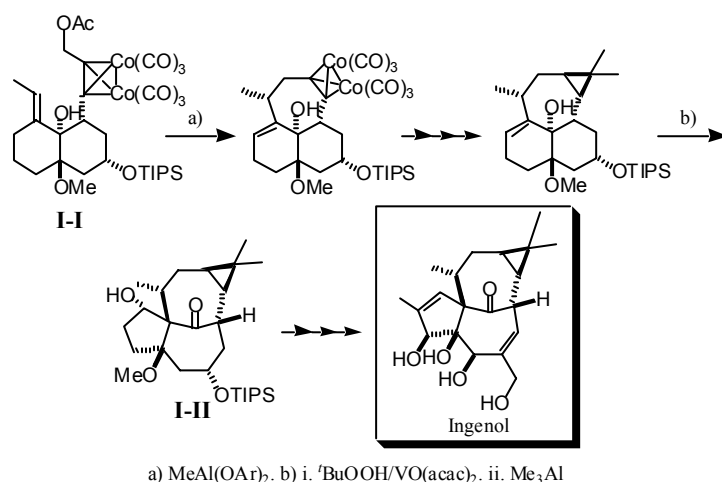


A-I を A-II に導き、図に示す条件下で二重結合をジオール A-III とし、これを経て、Arisugacin A の全合成を



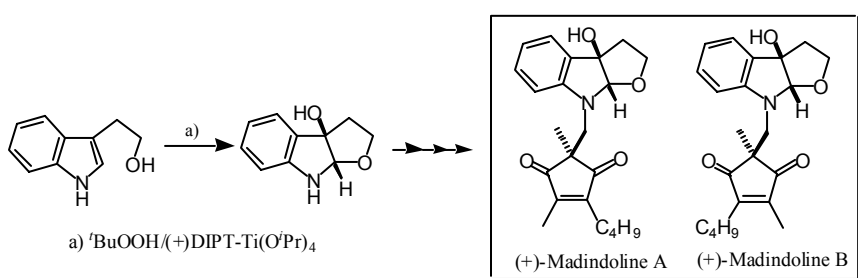
完成した。

これまでの手法を活用して、I-I から環化及び炭素骨格転位を経て I-II を合成し、A および B 環上の水酸基を手掛りにして、必要な官能基変換を行い、高歪み化合物として合成が困難であった Ingenol の全合成に成功した。

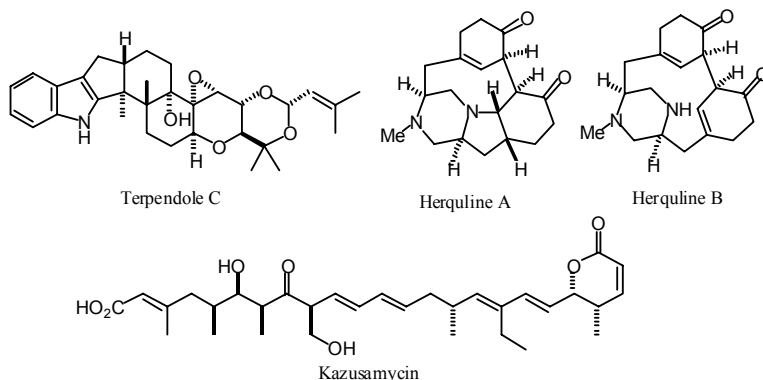


フロインドリンの持つ不斉源を

利用した不斉炭素の増殖を設計し、これまでの方法を大幅に改良した効率的な Madindoline A, B の立体選択的合成法を確立した。



その他、右記の標的物質の合成研究を行い、鍵となる分子変換法の開発に成功した。これらの手法に基づいて今後早い機会に全合成を完成したいと思っている。



3. 研究実施体制

桑嶋 功 グループ

1. 研究分担グループ長 桑嶋 功 (北里大学・生命科学研究所、教授)
2. 研究項目 Arisugacin, Nafuredin, Madindoline Herquiline, Kazasamycin, Terpendole 等の合成研究

谷野 圭持グループ

1. 研究分担グループ長 谷野 圭持 (北海道大学大学院・理学研究科、助教授)
2. 研究項目 Ingenol の合成研究

小林 進グループ

1. 研究分担グループ長 小林 進 (東京理科大学・薬学部、教授)
2. 研究項目 Taxinine 類縁体の合成研究

草間 博之グループ

1. 研究分担グループ長 草間 博之(東京工業大学大学院・理学研究科、助教授)
2. 研究項目 Taxinine の合成研究

4. 研究成果の発表

(1) 論文発表

- D. Takano, T. Nagamitsu, H. Ui, K. Shiomi, Y. Yamaguchi, R. Masuma, I. Kuwajima, S. Omura, “Absolute Configuration of Nafuredin, A New Specific NADH-Fumarate Reductase Inhibitor”, *Tetrahedron Lett.*, **42**, 3017-3020 (2001).
- D. Takano, T. Nagamitsu, H. Ui, K. Shiomi, Y. Yamaguchi, R. Masuma, I. Kuwajima, S. Omura, “Total Synthesis of (+)-Nafuredin, A Selective NADH-Fumarate Reductase Inhibitor”, *Org. Lett.*, **3**, 2289-2291 (2001).
- T. Sunazuka, M. Handa, K. Nagai, T. Shirahata, Y. Harigaya, K. Otaguro, I. Kuwajima, and S. Omura, “The First Total Synthesis of (±)-Arisugacin A, a Potent, Orally Bioavailable Inhibitor of Acetylcholineesterase”, *Org. Lett.*, **4**, 367-369 (2002).
- T. Hirose, T. Sunazuka, T. Shirahata, D. Yamamoto, Y. Harigaya, I. Kuwajima, and S. Omura, “Short Total Synthesis of (+)-Madindoline A and B”, *Org. Lett.*, **4**, 501-503 (2002).
- T. Sunazuka, T. Shirahata, K. Yoshida, D. Yamamoto, Y. Harigaya, T. Nagai, H. Kiyohara, H. Yamada, I. Kuwajima, and S. Omura, “Total Synthesis of Pinellic Acid, a Potent Oral Adjuvant for Nasal Influenza Vaccine. Determination of the Relative and Absolute Configuration”, *Tetrahedron Lett.*, **43**, 1265-1268 (2002).

(2) 特許出願

無し