

「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)

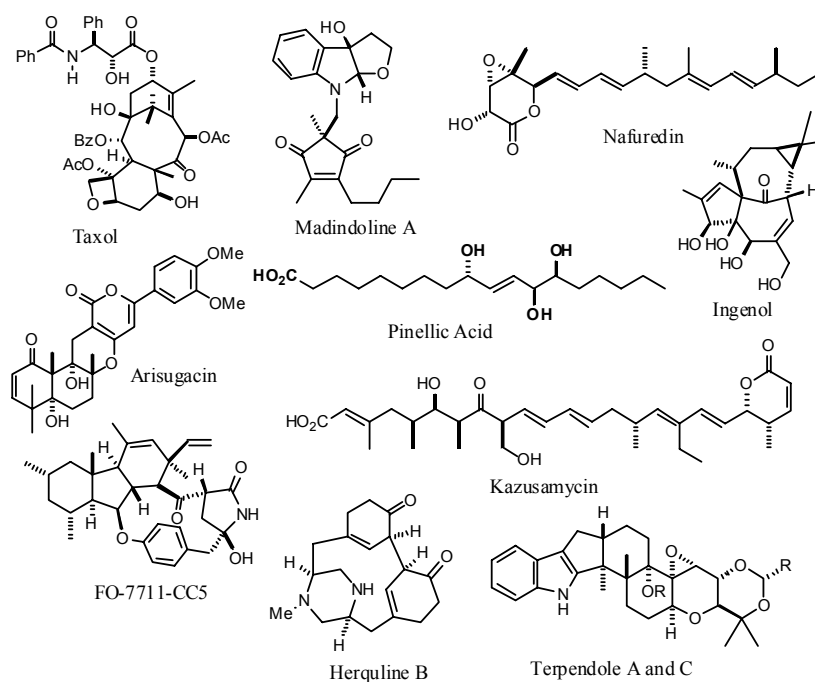
「高次構造天然物の全合成：制癌活性物質の探索と創製」

1. 研究実施の概要

これまでのタキソールに加えて、合成標的として取り上げたマジンドリン、アリスガシン、ナフレジン、ピネリ酸、ならびにこれまで極めて合成困難とされていた高歪み天然有機化合物インゲノールの不斉全合成を達成し、論文として発表した。また、カズサマイシン、ハーキュリン、テルペンドール、および FO-7711-CC5の全合成研究をおこない、下記の成果を得た。

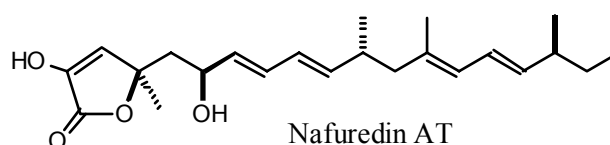
2. 研究実施内容（研究目的、方法、結論などを記述）

当研究所で単離された生理活性物質を中心に興味ある活性と構造を含む各種の天然有機化合物の全合成研究を行い、マジンドリン、アリスガシン、ナフレジン、ピネリ酸、ならびにインゲノールの不斉全合成を達成し、不明の絶対構造を明らかにすると共にマジンドリン、アリスガシン、ナフレジン、ピネリ酸などについては量的供給の可能な合成経路を確立した。



同時に、強力な抗腫瘍活性を示すカズサマイシン、血小板凝縮抑制作用を持つハーキュリン、ACAT阻害作用を示すテルペンドール、およびこれまでに無い特異な構造を持つ F0-7710-CC5 の全合成研究を行い、各々の炭素骨格構築において有用な知見を得、特に前の 2 者については、比較的早い時期に全合成達成が可能と思われる。

また、抗寄生虫活性物質ナフレジン塩基を処理して得られる非天然物ナフレジンATはナフレジン自身と全く同じ活性を示すことを見出し、活性発現機構解明への手掛かりとして利用できることを示唆した。



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：マジンドリン、アリスガシン、ナフレジン、ピネリ酸の全合成、カズサマイシン、ハーキュリン、テルペンドール、および F0-7711-CC5 の全合成研究。

谷野 圭持グループ

- ① 研究分担グループ長：谷野 圭司持（北海道大学大学院理学研究科、助教授）
- ② 研究項目：インゲノールの全合成

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：マジンドリンの全合成研究

4. 主な研究成果の発表（論文発表および特許出願）

(1) 論文（原著論文）発表

- 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 Acetylcholinesterase", *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).

- K. Tanino, K. Ohnuki, K. Asano, M. Miyashita, T. Nakamura, Y. Takahashi, and I. Kuwajima, "Total Synthesis of Ingenol", *J. Am. Chem. Soc.*, **125**, 1498-1500 (2003).

(2) 特許出願

H14年度特許出願件数：0件（研究期間累積件数：1件）