

1. 当初の研究目的・計画

天然生理活性物質は、医薬、農薬などとして直接用いられたり、あるいは有用なりード化合物として重用されている。しかし、多様な生理活性を併せもつ天然物においては、ある活性が、他の活性の副作用として働き、実用化に問題を生じる場合が少なくない。したがって、それぞれの活性を、それらの発現機構を明らかにすることによって、構成構造ユニット別に分離することができれば、副作用の低減のみならず望みの活性を増強できる可能性がある。また、それぞれの活性をもつ最小ユニットを合成できれば、創薬のための優れたリード化合物になり得ると考えられる。そのためには、まず、目的の天然物を全合成し、独創的かつ有効な合成方法を確立する必要がある。これは有機合成化学によって初めて成し遂げられるものであり、天然物より簡単な構造をもつ活性ユニットは、有機工業化学的にも大量合成が可能となる。

- 1) 多様な生理活性をもつ天然物を全合成すると共に独創的な合成法を開発する。
- 2) その合成方法を用いて種々の構造ユニットを合成し、それらの構造-活性相関を研究して、それぞれの活性発現に必要な最小ユニットを明らかにする。
- 3) 単独の活性をもつユニットを合成することにより、天然物より優れた特異な生理活性をもつ化合物を創製する。
- 4) それらの工業的製法の開発を最終目的とする。

全合成は最終目的ではなく、つきの化学への出発点であるという概念を明確にする。

本研究では、社会問題にもなっている疾病（エイズ、老人性痴呆、糖尿病など）に有効な医薬品を指向した生理活性を主に指標にして研究対象の天然物を選択した。

2. これまでの主な研究成果と関連学問分野への影響および達成度

初期の目的であるすべての全合成を達成するとともに、構造-活性相関研究も行い医薬品のリード化合物となる類縁体を見いだした。以下の1)～7)以外に、抗HIV、幼根伸長阻害物質テルペスタシン類、神経系興奮抑制、増強活性物質カロボロシド類、貝類付着阻害、抗菌活性物質シデロキシロナール類および抗ピロリ菌活性物質なども含む。また、新反応も開発した。得られた研究成果は当該分野のみならず学際分野（医学、薬学、農芸化学、生化学など）にも大きな影響を与え、それらの発展を促進した。さらに、本研究において開発した¹⁵N-NMRを用いる構造-活性相関研究法は、ポストゲノム研究においてタンパク質に最適な化合物の分子設計に最も有効な手段の一つになる。

- 1) 中枢神経活性作用と抗真菌作用を示す物質 ES242 類: 構造-活性相関研究を行い、抗真菌作用と神経系に対する活性の分離を実現した。最も強力な中枢神経活性作用を示す化合物の工業的合成法を確立した。
- 2) 抗真菌作用、コレステロール低下作用および神経成長因子産生増強作用を有するカルピストリン類: カルボン酸類の細胞内シグナル伝達の阻害に対する構造-活性相関研究を行い、強力な活性をもつ化合物を合成した。NMRを用いる構造-活性相関研究法を開発した。
- 3) 抗菌活性と制がん活性をもつピラロマイシン類: 糖質のみならずカルバ糖質を含む類縁天然物の全合成も完成した。アグリコン部分の構造-活性相関を明らかにし、抗真菌作用を見いだした。
- 4) 抗生物質テトラサイクリン類: 発見後約50年ぶりに、光学活性な天然型のテトラサイクリンの全合成を完成した。さらに、制がん活性をもつ類縁体の全合成も行った。これにより四大抗生物質のすべての全合成を完成した。
- 5) インスリン受容体活性、制がん活性、抗HIV活性を示すアステリキノン類: デメチルアステリキノンの工業的合成法を確立した。インスリン活性の強力な類縁体も合成した。
- 6) バラジウム触媒の特色ある反応性を利用した有機合成法の開発と応用: プレニルフェノール類の合成法の開発、カルボン酸からのアルデヒドおよびケトンの直接合成法の開発などを行った。
- 7) 光学活性なテトラヒドロフランおよびピランの新しい合成法の開発: 抗腫瘍物質タキソールおよびウスチロキシンなどの合成研究を行い、新しい有効な合成法を開発した。

3. 研究成果公表の状況（主な研究論文）

畠田邦明

- 1) The First Total Synthesis of (\pm)-Napyradiomycin Al. K. Tatsuta, Y. Tanaka M. Kojima, and H. Ikegami, *Chem. Lett.*, **2002**(1), 14-15 (2002).
- 2) Design and Synthesis of Non-peptidic Inhibitors for the Syk C-Terminal SH2 Domain Based on Structure-Based In-Silico Screening. T. Niimi, M. Orita, M. Okazawa-Igarashi, H. Sakashita, K. Kikuchi, E. Ball, A. Ichikawa, Y. Yamagawa, S. Sakamoto, A. Tanaka, S. Tsukamoto, S. Fujita, K. Tatsuta, Y. Maeda, and K. Chikauchi, *J. Med. Chem.*, **44**(26): 4737-4740 (2001).
- 3) The First Total Synthesis and Establishment of Absolute Structure of Luminacins C1 and C2. K. Tatsuta, S. Nakano, F. Narazaki, and Y. Nakamura, *Tetrahedron Lett.*, **42**(43), 7625-7628 (2001).
- 4) Short and Convergent Synthesis of Asterriquinone B1 and Demethylasterriquinone B1. K. Tatsuta, H. Mukai, and K. Mitsumoto, *J. Antibiot.*, **54**(1), 105-108 (2001).
- 5) Novel Synthesis of (+)-4-Acetoxy-3-hydroxyethyl-2-azetidinone from Carbohydrate. Total Synthesis of (+)-Thienamycin. K. Tatsuta, M. Takahashi, N. Tanaka, and K. Chikauchi, *J. Antibiot.*, **53**(10), 1231-1234 (2000).
- 6) The First Total Synthesis of Natural (-)-Tetracycline. K. Tatsuta, T. Yoshimoto, H. Gunji, Y. Okado, and M. Takahashi, *Chem. Lett.*, **2000**(6), 646-647 (2000).
- 7) The First Total Synthesis of Pyralomicin 2c. K. Tatsuta, M. Takahashi, and N. Tanaka, *Tetrahedron Lett.*, **40**(10), 1929-1932 (1999).
- 8) The First Total Synthesis of Sideroxylonal B. K. Tatsuta, T. Tamura, and T. Mase, *Tetrahedron Lett.*, **40**(10), 1925-1928 (1999).
- 9) The First Total Synthesis of a Bioanthracene (-)-ES-242-4, an N-Methyl-D-aspartate Receptor Antagonist. K. Tatsuta, T. Yamazaki, T. Mase, and T. Yoshimoto, *Tetrahedron Lett.*, **39**(13), 1771-1772 (1998).
- 10) Total Synthesis of a Glyoxalase Inhibitor and Its Precursor, (-)-KD16-U1. K. Tatsuta, S. Yasuda, N. Araki, M. Takahashi, and Y. Kamiya, *Tetrahedron Lett.*, **39**(6), 401-402 (1998).
- 11) The Total Synthesis of (\pm)-Terpestatin, HIV Syncytium Formation Inhibitor. K. Tatsuta, N. Masuda, and H. Nishida, *Tetrahedron Lett.*, **39**(1-2), 83-86 (1998).

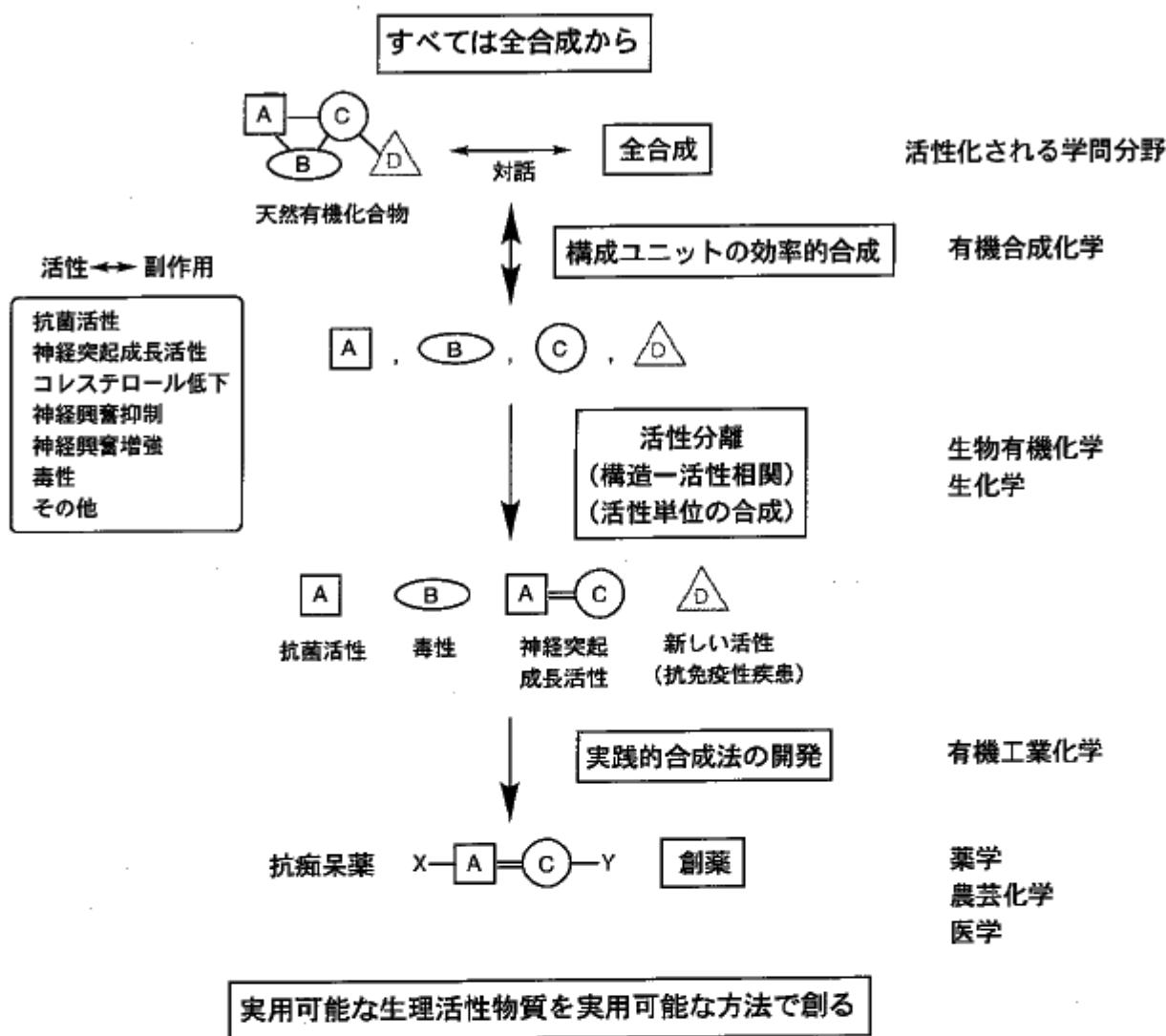
清水功雄

- 1) Synthetic Design of Carbonyl-group-containing Compounds Based on C-O Bond Cleavage Promoted by Pd Complexes. A. Yamamoto, R. Kakino, and I. Shimizu, *Helv. Chim. Acta*, **84**(10), 2996-3014 (2001).
- 2) General and Greener Route to Ketones by Palladium-Catalyzed Direct Conversion of Carboxylic Acids with Organoboronic Acids. R. Kakino, H. Narahashi, I. Shimizu, and A. Yamamoto, *Chem. Lett.*, **2001**(10), 1242-1243 (2001).
- 3) Synthesis of Mycophenolic Acid by Palladium-Catalyzed Three Component Coupling Reaction. I. Shimizu, Y. Lee, and Y. Fujiwara, *Synlett*, **2000**(9), 1285-1286 (2000).

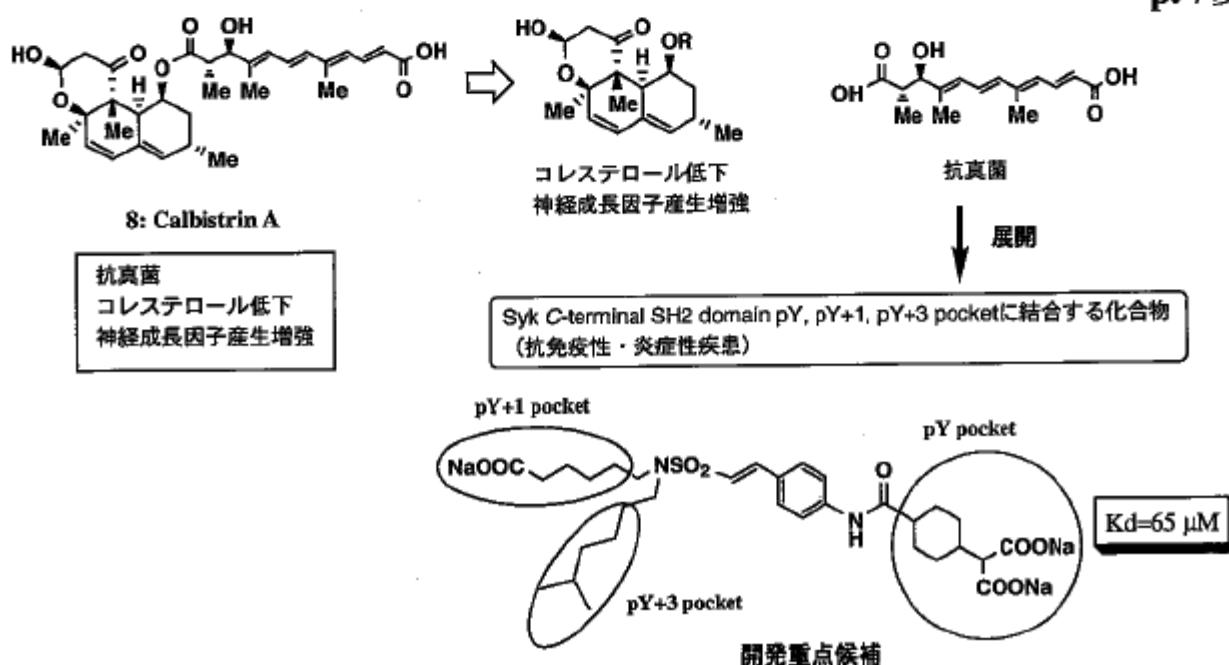
中田雅久

- 1) Preparation of Novel Synthons, Uniquely Functionalized Tetrahydrofuran and Tetrahydropyran Derivatives. M. Nakada, M. Takano, and Y. Iwata, *Chem. Pharm. Bull.*, **48**(10), 1581-1585 (2000).
- 2) Effect of Amines of the Selective Bromination of Some β -Substituted-2-butenoic Esters. M. Nakada, E. Kojima, H. Ichinose, *Synth. Commun.*, **30**(10), 863-868 (2000).
- 3) Reaction of Dianions of Acetoacetic Esters with Epibromohydrin Derivatives: A Novel Synthesis of Tetrahydrofuran Derivatives and Tetrahydropyran Derivatives. M. Nakada, Y. Iwata, M. Takano, *Tetrahedron Lett.*, **40**(51), 9077-9080 (2000).

「多様な生理活性を有する化合物の全合成と活性分離」の研究模式図

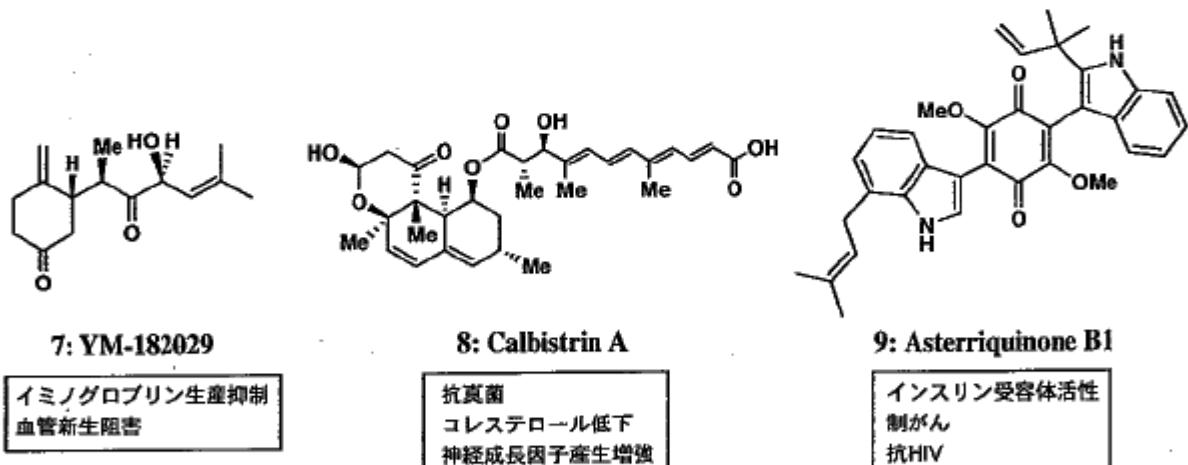
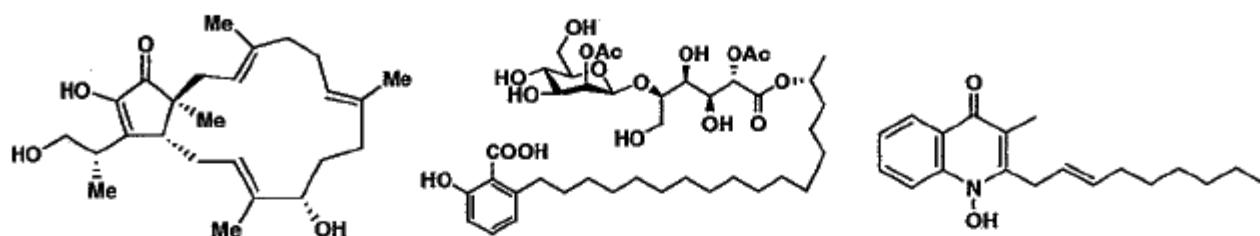


p. 7 参照



すべての全合成を完成 → 構造確証

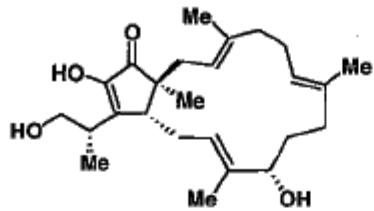
竜田 邦明



天然生理活性物質

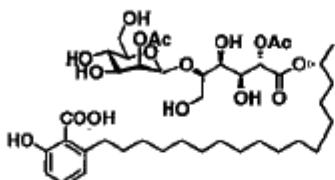
1: Terpestacin

抗HIV
幼根伸長阻害



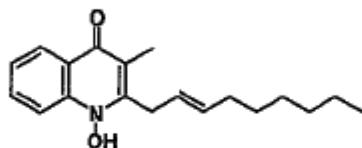
2: Caloporoside

神經系興奮抑制
神經系興奮増強



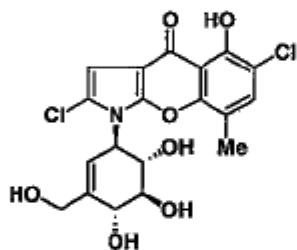
3: YM-30059

抗MRSA
抗ピロリ菌



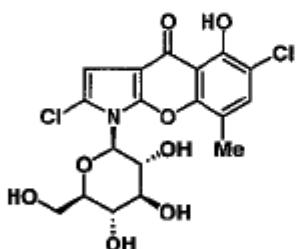
4: Pyralomicin 1c

制がん
抗真菌



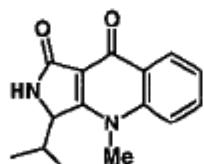
5: Pyralomicin 2c

制がん
抗真菌



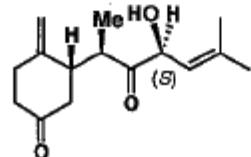
6: Quinolactacin B

制がん
抗ピロリ菌

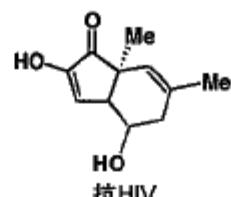


7: YM-182029

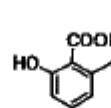
イミノグロブリン生産抑制
血管新生阻害



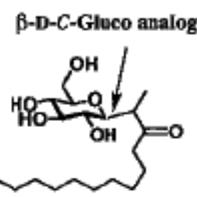
活性分離（活性発現最小ユニットあるいは類縁体）



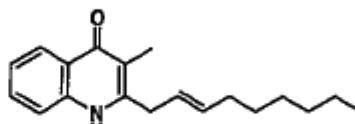
抗HIV



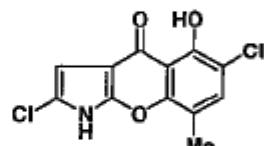
神經系興奮抑制



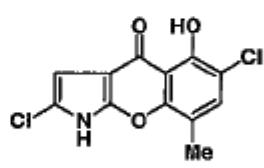
神經系興奮増強



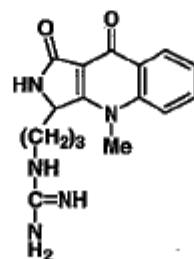
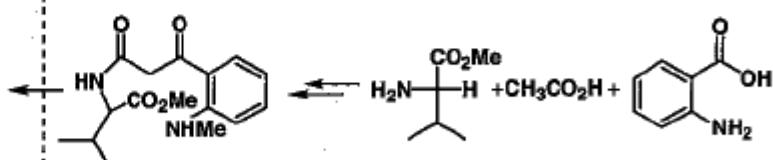
抗MRSAのみ
抗ピロリ菌活性なし



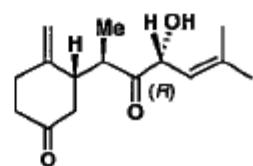
抗真菌活性のみ
制がん作用なし



抗真菌活性のみ
制がん作用なし

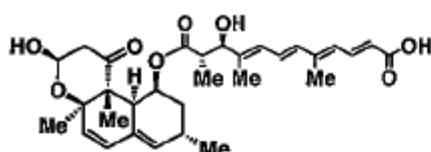


抗ピロリ菌



血管新生阻害増強

天然生理活性物質



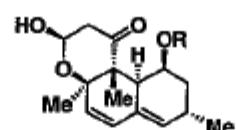
8: Calbistrin A

抗真菌
コレステロール低下
神経成長因子産生増強

基質のヘキサペプチド

Ac-Val-pTyr-Thr-Gly-Leu-Ser-NH₂
の非ペプチド性拮抗物質の開発
(¹H-¹⁵N の δ 値の変化指標)

活性分離（活性発現最小ユニットあるいは類縁体）

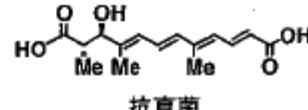


R=H

コレステロール低下

R=COCH₃

神経成長因子産生増強

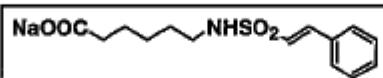


抗真菌

↓ 展開

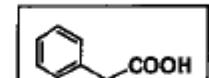
Syk C-terminal SH2 domain pY, pY+1, pY+3 pocketに結合する化合物
(抗免疫性, 炎症性疾患)

pY+1 pocket

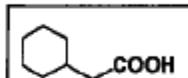


Kd=8.000 μM

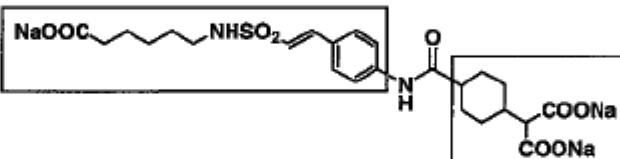
pY pocket



Kd=12.000 μM

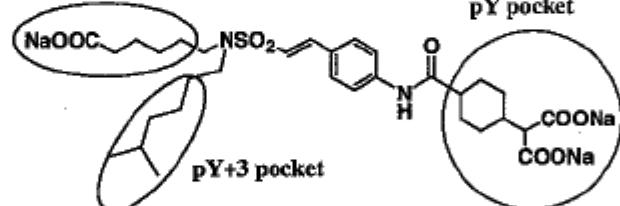


Kd=5.900 μM



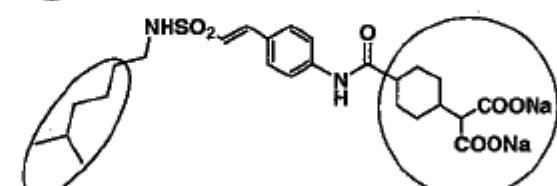
Kd=350 μM

pY+1 pocket

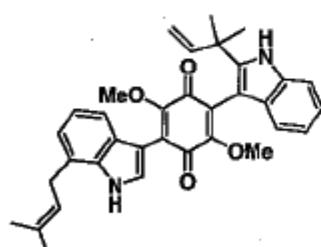


Kd=65 μM

pY pocket



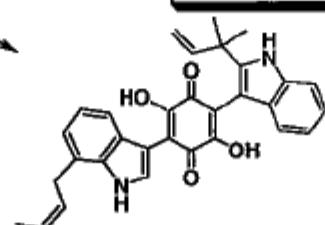
Kd=140 μM



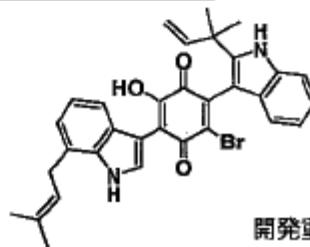
9: Asterriquinone B1

インスリン受容体活性
制がん
抗HIV

Merck法より6工程減 → 工業的製法



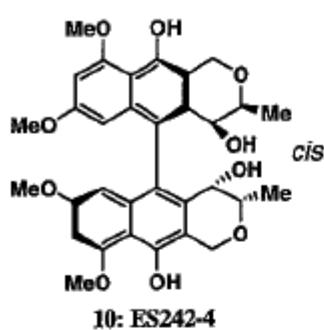
De-O-methylasterriquinone B1
インスリン受容体活性増大



開発重点候補

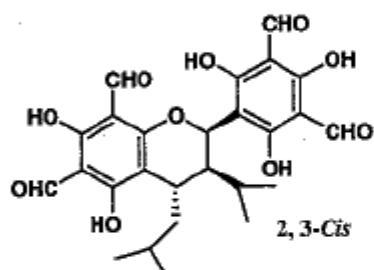
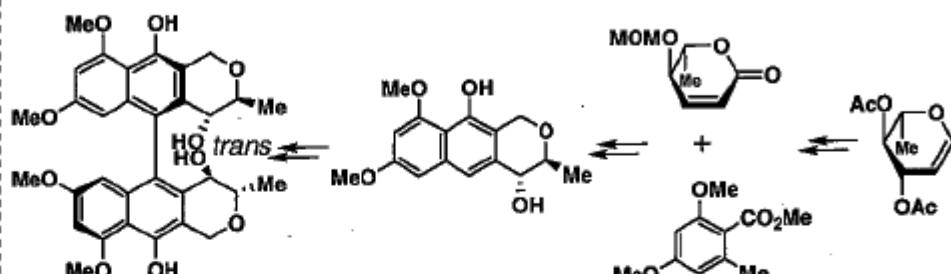
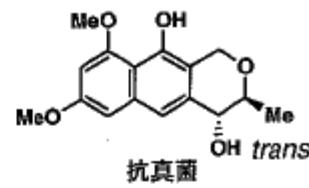
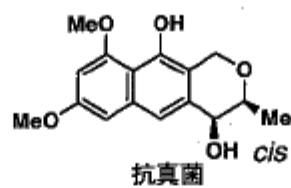
インスリン受容体活性
インスリンの2/3の活性

天然生理活性物質

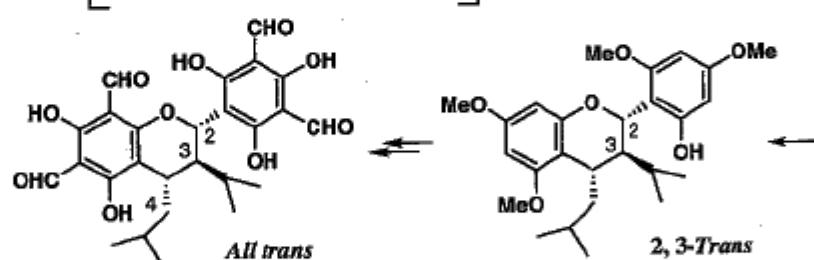
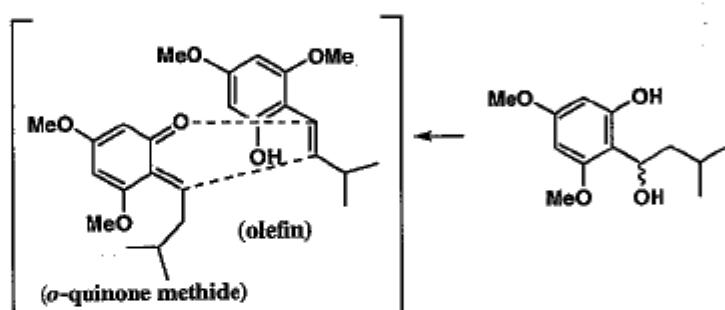


中枢神経活性
抗真菌

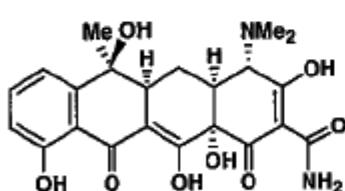
活性分離（活性増強）



貝類付着阻害
抗菌



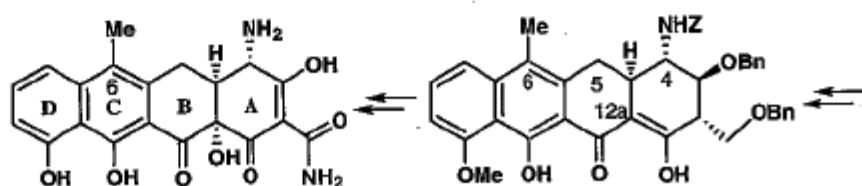
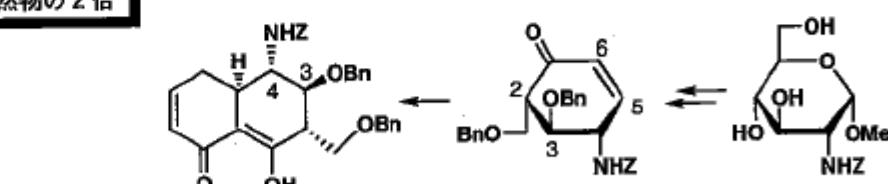
貝類付着阻害
天然物の2倍



12: (-)-Tetracycline

四大抗生物質の一つ
抗VRSA

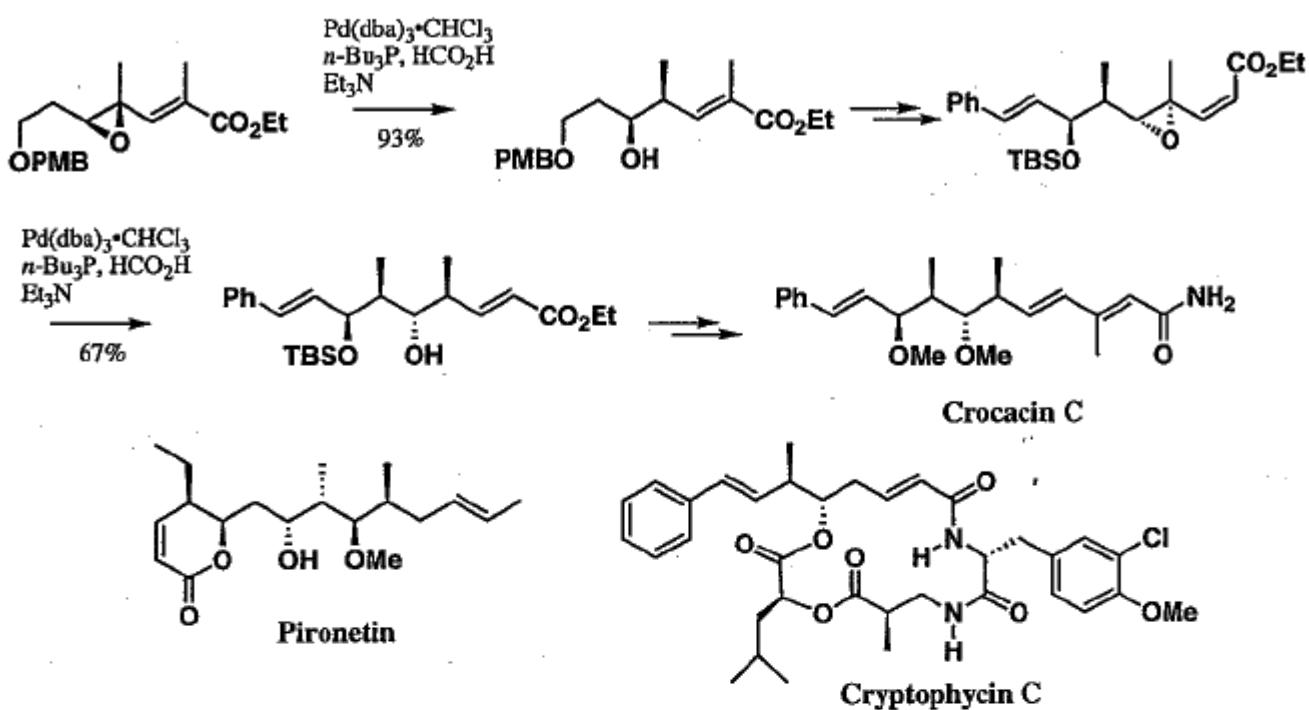
単離・構造決定以来
50年ぶりの全合成完成。
∴開発研究の重要性大



天然生理活性物質8から12については、開発重点候補を中心に、さらに構造-活性関係研究を分子レベルで展開し、前臨床試験を行う。

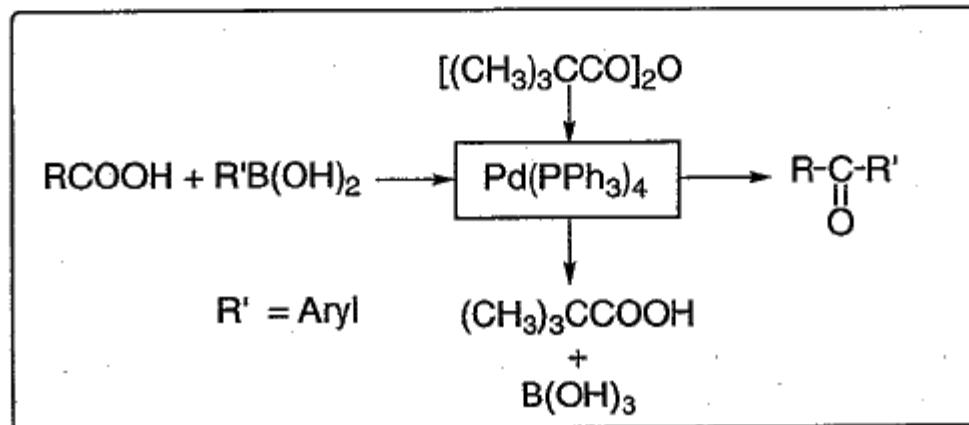
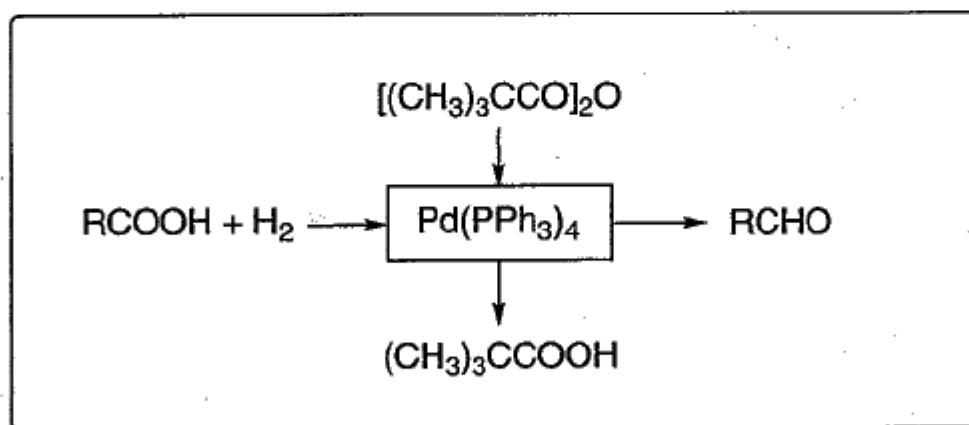
鎖状立体化学の制御法

清水 功雄



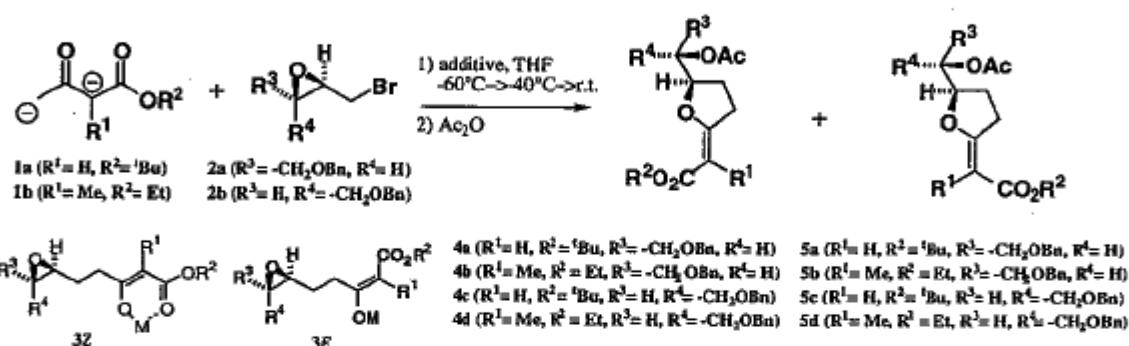
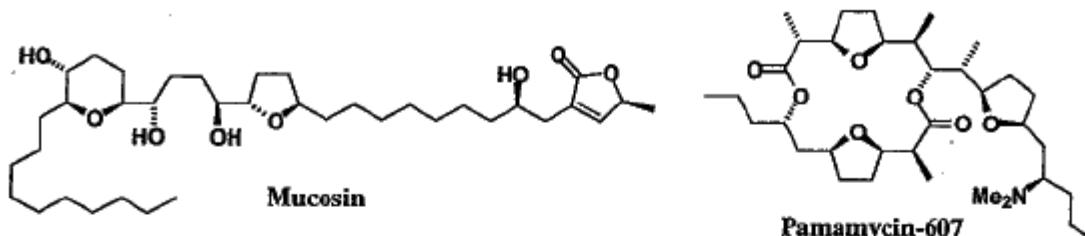
低環境負荷型合成反応

アルデヒドおよびケトンの新規合成法



光学活性なテトラヒドロフランおよびピランの新しい合成法

中田 雅久



Entry	I	2 ^a	Additive ^b	Time(h) ^c	T(°C)	Yield(%) ^d	4 / 5 ^e	(ee of 4 / ee of 5) ^{f,g}
1	1a	2a	LP	48	-10	99	17 / 1	(86RS / 98RS)
2	1a	2a	H	8	rt.	80	1 / 3.8	(94RS / 92RS)
3	1a	2b	LP	120	-40	79	1 / 0	(95RR / 88RR)
4	1a	2b	H	8	rt.	90	1 / 12	(91RR / 92RR)
5	1b	2a	LP	5	rt.	64	13 / 1	(86RS / 88RS)
6	1b	2a	H	8	rt.	83	1 / 1.2	(88RS / 89RS)
7	1b	2b	LP	5	rt.	82	135 / 1	(91RR / 91RR)
8	1b	2b	H	8	rt.	78	1.4 / 1	(91RR / 92RR)

^a2a (88%ee) and 2b (92%ee) were used. ^bZnCl₂(2.3eq.), M: MgBr₂(2.3eq.), MP: MgClO₄(2.0eq.), L: LiCl(2.0eq.), LP: LiClO₄(2.0eq.), H: HMPPA(3.0eq.). ^cThe reaction time at T°C. ^dThe combined isolated yield of 4 and 5. ^eThe ratio was determined by ¹H-NMR (400MHz) analysis. ^fOptical purity was determined by HPLC. For the condition of analysis, see Experimental Section. ^gRS means (SR, 1'S) in 4 or (SR, 6S) in 5, and RR means (SR, 1'R) in 4 or (SR, 6R) in 5.

抗腫瘍性抗生物質 FR182877 の合成研究

