

北里大学・生命科学研究so、教授
(北里研究所、客員研究員)

桑嶋 功

「高次構造天然物の全合成：
制癌活性物質の探索と創製」

研究期間：平成 1 1 年 1 1 月1日～平成 1 7 年 3 月 3 1 日

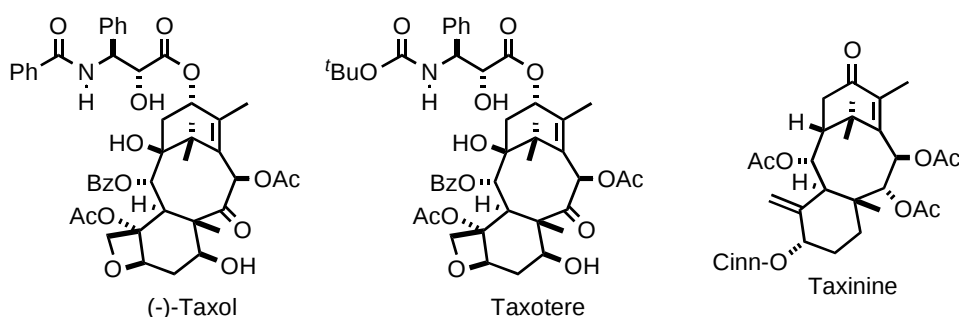
1. 研究実施の概要

微生物の産出する天然有機化合物群は生理活性物質の宝庫であり、これまでも多くの有用な生理活性物質が単離・発見され、人間社会の発展に重要な役割を果たしている。本研究プロジェクトでは、生理活性高次構造天然の全合成を基軸とし、生理活性の中でも特に制癌活性に重点を置き、制癌活性タキソール、発癌性（腫瘍生成促進効果）を示すインゲノール、抗腫瘍活性カズサマイシン並びにその類縁体に加えて、当北里研究所で見出された各種の興味ある生理活性を示す天然物を対象として取り上げ、これらの全合成研究を行った。

（1）タキサン関連物質”

タキサンジテルペン類はいちい科植物から単離され、橋頭位に炭素-炭素二重結合を含む特異な三環性炭素骨格からなる化合物である。その中でも Pacific Yew Tree の樹皮から単離されたタキソールは強力な制癌活性を示す事で有名であり、その人工類縁体タキシテアも癌の治療剤として市販される段階に至っている。

我々は既にタクスシン及びタキソールの不斉全合成を達成しているが、ここでは後者の全合成経路を精査・改良するとともに、未だ全合成が達成されていないタキシニンの全合成研究も併せて行った。



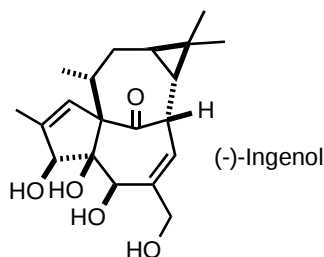
C-環として芳香環を有するタキサン型三環性炭素骨格を構築し、Birch還元により芳香環をシクロヘキサジエンに変換して、必要な酸素官能基の導入を容易にすると共に、19-メチル基並びにC4-, C5-位の官能基の導入に当たっては新規変換法を開発する等して、タキソールの改良合成経路による不斉全合成を達成した。しかし、その後、タキソールの前駆体であるバッカチンがEuropean Yew Treeの葉から容易に得られ、このバッカチンに簡単な化学返還を加えることによりタキソールが大量且つ安価に得る技術が確立され、合成によるタキソール供給の意義が薄れたので、研究を学術的意義にのみ止め、これ以上の研究を中断した。

一方、タキシニンの合成に当たっては、保護基の脱着等に残りの問題があり、全合成達成には至っていない。

(2) イングノールの不斉全合成

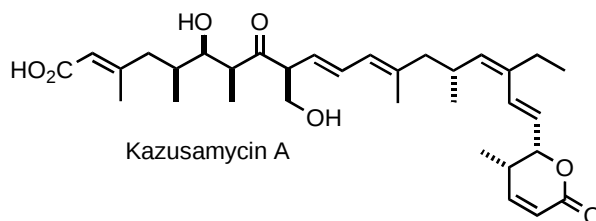
インゲノールはトウダイ草から単離されるホルボール系天然有機化合物であり、Protein Kinase Cを活性化して腫瘍生成を促進する発癌活性物質であるが、その長鎖不飽和脂肪酸エステルは抗白血病および抗 HIV 活性を示す事が知られている。我々は、この天然物の全合成を目指して、先ず、特異な炭素骨格構築法の開発に取り組んだ。すなわち、後に詳述するカチオン種の環化・転位併発変換法を設計し、これを用いる効率的なインゲナン炭素骨格構築法を開発した。

さらに、この手法を基盤として、合成上、最も困難な標的の一つとされて来たインゲノールの不斉全合成を達成した。



(3) カズサマイシンおよび関連誘導体

微生物の代謝産物から見出されたカズサマイシンは特異なヒドロキシメチル基を含めて7つの不斉炭素を持つ多官能性脂肪酸であり、抗腫瘍活性を示す事が知られている。合成研究を始める当初は、この化合物の絶対構造は未定であったが、我々はカリスタチン等類似の構造を持つ天然物から下記の絶対構造を想定して、全合成研究を行った。

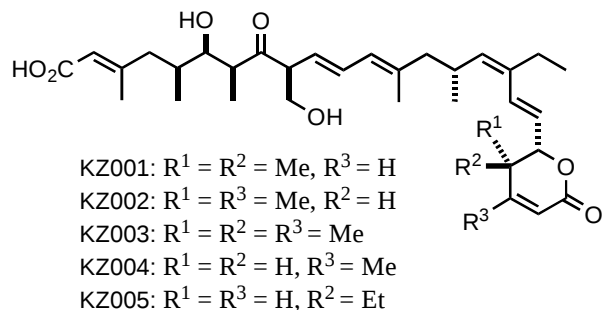


最大の問題点は、ヒドロキシメチル基を含む主鎖の構築に有ったが、後に詳述する2つの酸素官能基を区別して行うアルドール反応を開発し、これを基盤として上記の構造を持つ脂肪酸を合成した。この合成物質は、スペクトル等の比較によりカズサマイシンのそれと全く一致したので、ここに不斉全合成を達成するとともに、その絶対構造を確定した。

興味深い事に、このカズサマイシンはHPAC（膵臓癌）に対するin vitro 活性試験で前述のタキソールの約 10^8 倍の増殖抑制活性を示し、且つタキソールが最も有効性を発揮するMCF-7（乳癌）に対するin vitro 活性試験でもタキソールのそれを大幅に上回る増殖抑制活性を示すことが判明した。

このようにカズサマイシンは強力な制癌活性を示す事が判明したが、この化合物

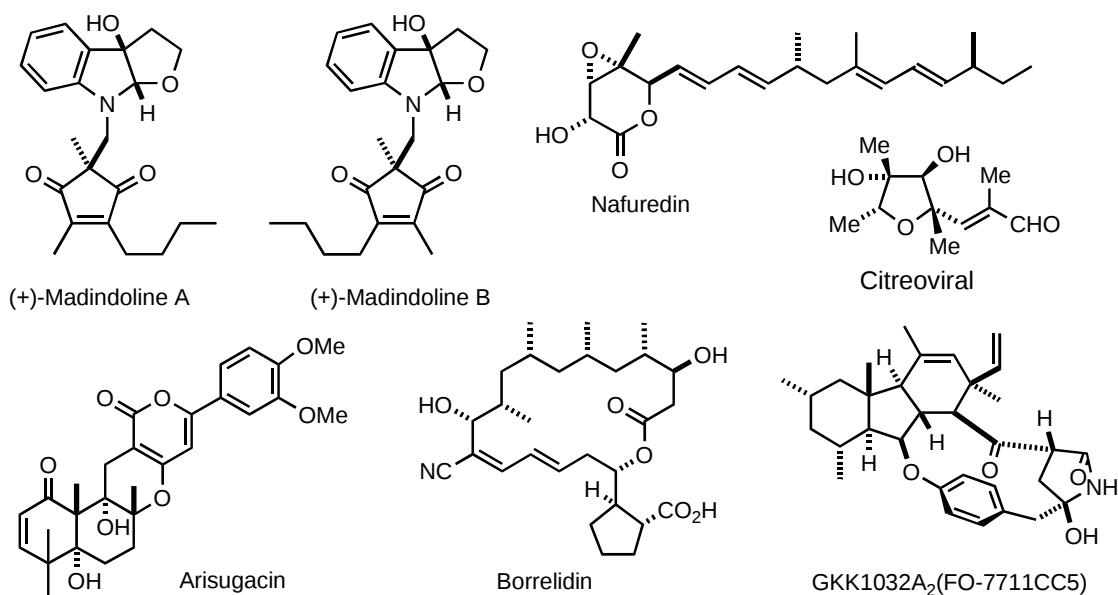
は比較的不安定であり、また、細胞毒性も強い事を考慮して、安定性を高め且つ毒性を低下させる目的で、以下に示す関連物質 **KZ001-KZ005**を合成し、これらの中で **KZ001-KZ003** について活性試験も行った。



これらの合成誘導体はいずれもカズサマイシンに比べて安定であり、特に、**KZ001**はカズサマイシンと同程度の増殖抑制活性を示すにも関わらず、毒性も低下し制癌剤として有望であると思われ、現在、*in vivo* 活性試験に入っている。また、また、上記の結果から、**R²**として大きな置換基を持つ誘導体にも興味を持たれ、**KZ005** の合成を検討している。

(4) その他の生理活性物質

IL-6 阻害活性物質マジンドリン、抗寄生虫物質ナフレジン、アセチルコリンエステラーゼ阻害活性物質アリスガシン、抗マラリア性物質ボレリジン、抗HIV活性物質シトレオヴィラル、抗腫瘍活性物質**GKK1032A₂** の全合成研究も併せて行い、現時点までに、**GKK1032A₂** を除いて全て全合成を完了した。全合成の学術的意義に加えて、各々の化合物が示す特徴的な生理活性は今後の活性物質の創製に益することを期待している。



2. 研究構想

最初の研究目標は、

1) 桑嶋, タキソールの不斉全合成、抗腫瘍活性物質カズサマイシンの不斉全合成と絶対構造の決定、抗腫瘍活性物質GKK1032A₂の全合成、

2) 草間グループ: タキシニンの全合成

3) 谷野グループ: インゲノールの全合成、

4) 砂塚グループ: IL-6阻害活性物質マジンドリンの効率的全合成、アセチルコリンエステラーゼ阻害活性物質アリスガシンの全合成

5) 長光グループ: 抗マラリア物質ボレリジンの不斉全合成、抗寄生虫物質ナフレジンの不斉全合成と絶対構造の決定

6) 小林グループ: 新規方法論の開発と各種生理活性物質の合成

7) 安藤グループ (三菱ウェルファーマ) : カズサマイシンおよびその類縁体の活性評価

の効率的合成手法を確立し、さらに有効な生理活性を示す類縁体の探索と創製を行う計画で本研究プロジェクトを発足させた。グループ1-3)は、特に制癌活性に主眼点を置き、制癌活性タキソールを基盤としたタキサン関連の活性物質の創製に努めたが、バッカチンの安価な入手経路が確立されて以来、この分野での制癌活性物質探索の研究意義が薄れ、研究の主方向を強抗癌活性物質カズサマイシンとその類縁体の合成へと転換した。その結果、安藤グループの参加を経て、各種類縁体の *in vitro* 活性試験および毒性試験が可能になり、カズサマイシン自体はタキソールのそれを大幅に上回る癌細胞増殖抑制効果を示すことが明らかになった。また、不飽和ラクトン部位を修飾した各種のカズサマイシン類縁体を合成して同様な活性試験を行い、カズサマイシンに匹敵する癌細胞増殖抑制効果を持ち、毒性のはるかに減じた類縁体 (例えば、**KZ001**) の創製にも到達した。現在、これらの *in vivo* 活性試験に入っているが、この成果を基盤として、タキソールを大幅に上回る治癒作用を持つ制癌活性物質の開発を目指して研究を展開したい。

また、インゲノールの極度に歪んだ高次構造の構築は、桑嶋・谷野のみならず、有機合成化学の永い課題であった。この全合成は **Winkler** 等に先んじられて

Second Total Synthesis になってしまったが、不斉合成としては最初の例であり、新規骨格構築法の開発も含めて学問的意義は大きいものと思われる。

その他の天然物合成は、ボレリジンを除いて、**First Total Synthesis** であり、いずれも特徴的な生理活性を示すことから、これらを基盤とした新規生理活性物質の創製へと研究が展開される事が期待される。

3. 研究成果

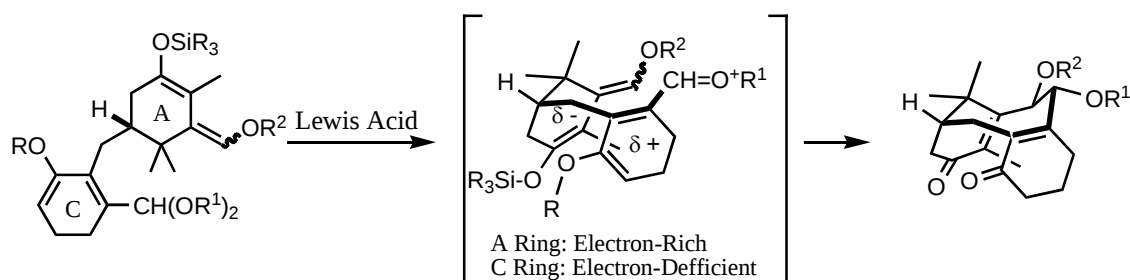
3. 1 タキソールの不斉全合成（桑嶋・草間グループ）”

(1) 研究内容

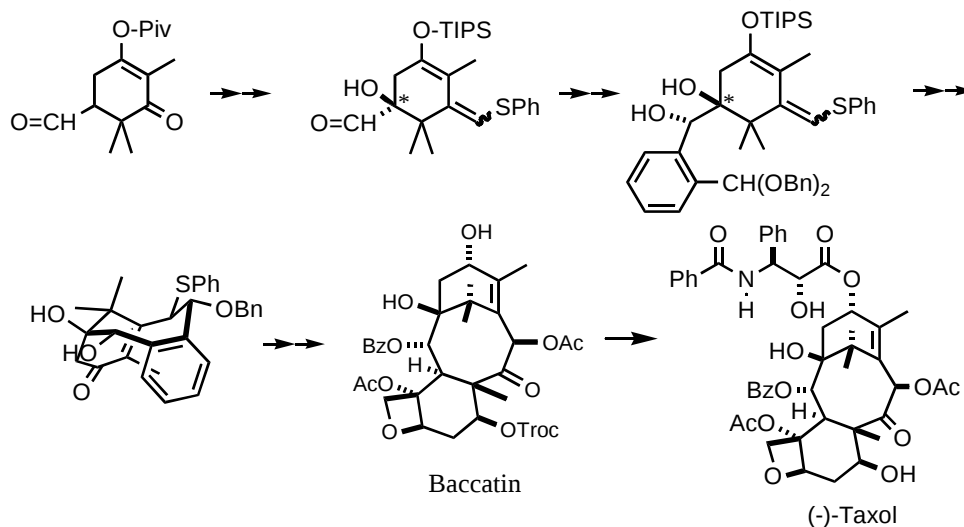
タキサンジテルペノイドは **Bredt** 則に反して、橋頭位に炭素-炭素二重結合を含む高度に歪んだ特異な三環性炭素骨格を持ち、その合成は極めて困難とされ、長い間、有機合成化学の分野で最も”Challenging”な合成標的物質の一つであった。さらに、その中でも、米国の太平洋岸に自生する”Pacific Yew Tree”の樹皮から単離されたタキソールは米国NIHでの種々の活性試験の結果、強力な制癌活性を示す事が判明した。しかし、巨木である”Pacific Yew Tree”からの単離は、その巨木自身の枯死を招くため、大きな環境破壊に繋がり、”Pacific Yew Tree” 保護のため、この採取は禁止され、それに代わる供給源として合成を通じてのタキソールの供給が社会的にも要求され、タキソールの合成研究は学術的問題の解決に止まらず、社会的要請事項として重要な課題となった。我々は、すでに、この特異なタキサン炭素骨格の効率的な構築法を開発し、この手法を活用してタクスシンの不斉全合成に成功している。ここではこれまでに行ったタキソールの不斉全合成を学術的にさらに精査した成果について述べる。

(2) 研究成果及び今後期待される効果

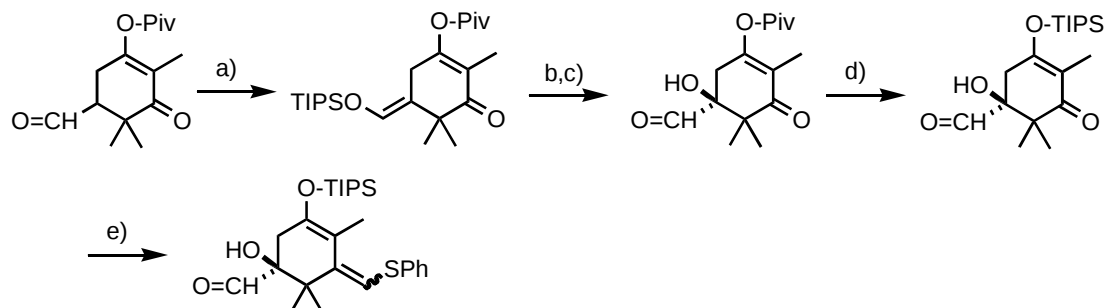
橋頭位に炭素-炭素二重結合を含む高度に歪んだタキサン三環性炭素骨格の構築法として、我々は以下の環化反応を開発した。すなわち、A-環部としてジエノールエーテル，C-環部としてアセタールを持つ基質にルイス酸を作用させると電子過剰のA-環と電子不足のカチオン性 C-環が重なるようなコンフォマーが有利となって、反応点が接近して分子内 ”Vinylogous Aldol” 反応が起こり、9 α , 10 β -置換エンド環化体が選択的に得られる事を明らかにし、この変換法を活用して、タクスシン及びタキソールの不斉全合成を行った (*J. Am. Chem. Soc.*, **1996**, *118*, 9186. *ibid.*, **1998**, *120*, 12980)。



この合成法では、(1) 出発物質であるA環の C1-位に不斉源を導入する事により、必要な不斉炭素の大部分を規制する事が可能であり、(2) 最も大きな問題であるB 環の 8 員環の構築も極めて簡便に実現でき、その後の変換に好都合な9 α , 10 β -置換エンド環化体が選択的に得られる等、他の合成グループの手法に比べて、際立った特徴を有している。しかし、我々の最初のタキソール合成では、C環としてシクロヘキサジエンを用いていたが、この部位は不安定で原因不明の副生物の生成が時には認められるなど、各種中間体を取り扱う上で多少の問題が有り、また、保護基の脱着を頻繁に行う必要が有る等の問題点が有った。これらの問題を解決する目的で、C環として芳香環を持つ出発物質を用い、必要に応じて、この芳香環をシクロヘキサジエン、あるいはシクロヘキセノンに変換して全合成を達成する合成経路を想定して、より簡便なルートによるタキソールの全合成を検討した。



先ず、A環の合成は前回と同様に以下の経路で行った。すなわち、置換シクロヘキセノンカルバルデヒドのエノールシリルエーテルをSharplessの不斉DHに付して不斉源を導入した後、適当な変換を経てC1-位に不斉炭素を持つA環アルデヒドを合成した。この α -ヒドロキシアルデヒドは種々の会合状態を取るようでその

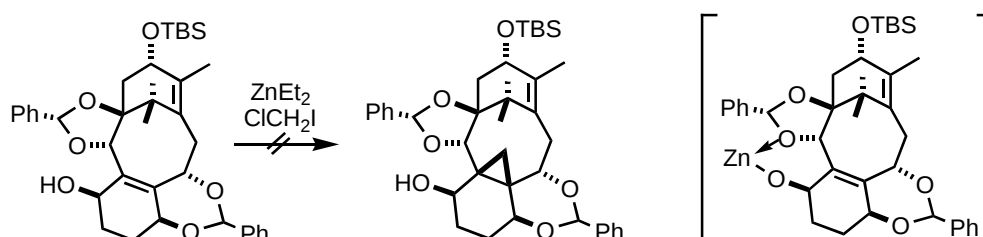


a) TIPSOTf, DBU, DMAP: 71%. b) $K_2OSO_2(OH)_4$, $K_2Fe(CN)_6$, K_2CO_3 , DHQ-PHN, tBuOH: 98%.
 c) i. $(MeNHCH_2)_2$. ii. SiO_2 : 98%. d) i. $(MeNHCH_2)_2$. ii. KOMe/TIPSCl. iii. SiO_2 : 62%.
 e) i. $(MeNHCH_2)_2$. ii. $PhSCH(Li)TMS$. iii. SiO_2 : 64%.

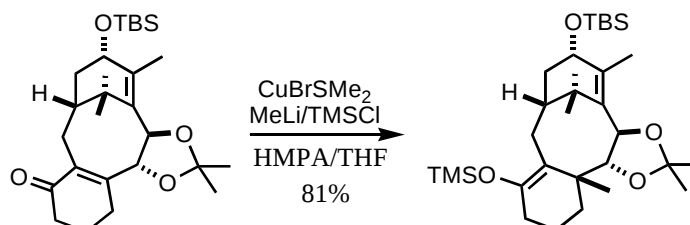
取り扱いに難渋することがあったが、そのような場合には、N, N'-ジメチルエチ

この異常な現象は、この基質では、C9-カルボニル基がベンゼン環とほぼ直交しており、 π -電子系の重なりが無いと起るものと思われるが、この還元反応における立体障害の大きいアルコールの挙動に興味を持たれる。

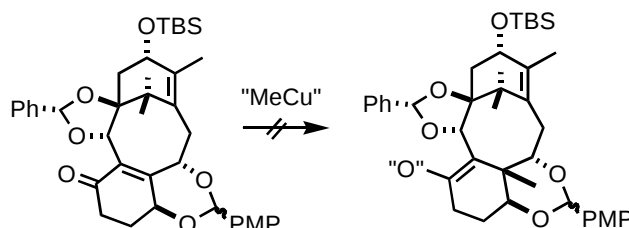
ケトン還元してアルコールとした後、シクロヘキサジエン部位の一重項酸素酸化を試みた。酸化は予期した通り、convex β -面から選択的に起こり、トリオール体を好収率で与えた。次いで課題は、C19-メチル基の導入であるが、1,2-ジオール部位をベンジリデン基で保護された基質では、C環のシクロヘキセン部位はシクロプロパン化されない事は以前の研究で判っていたので、ここでは先ず、



最も簡便な共役付加による別の経路を経る手法を検討した。この課題については、タクスシンの全合成に当たっては実現できなかったが、その後の検討では、9,10-位のジオールをアセトニドで結んで保護して”Buttressing Effect”を除いてやる事により、容易に実現できる事を見出している。

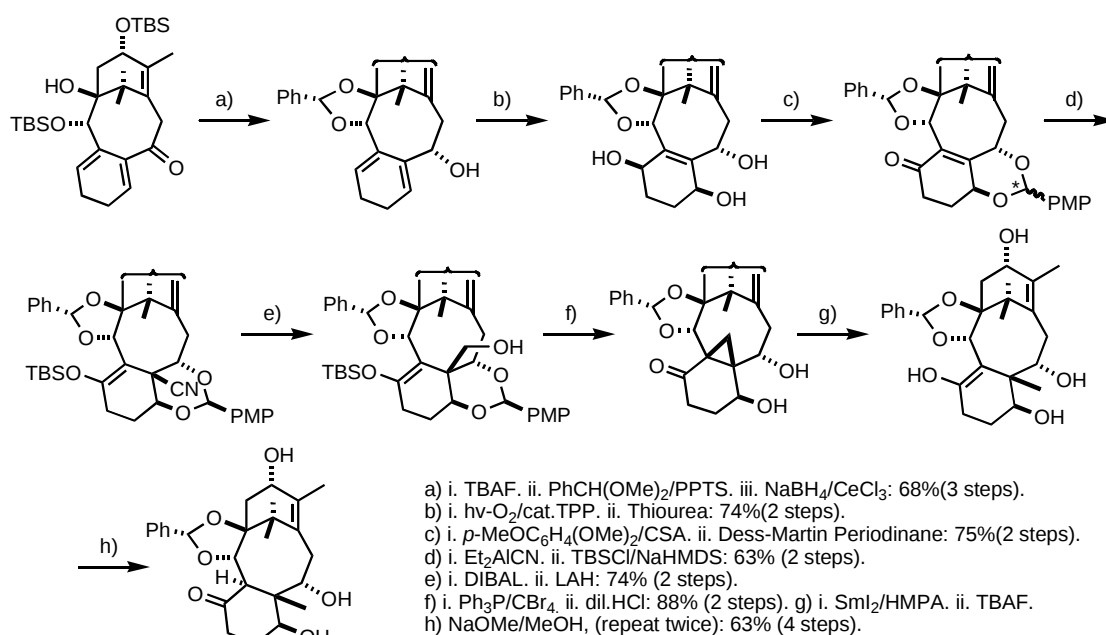


この反応条件を参考にして、C7-, C9-ジオールをPMP基で保護した後、酸化によりシクロヘキセノンに変換し、メチル基の共役付加による導入を種々試みたが、目的の反応は全く進行しなかった。



一方、同じエノンに対して、シアノアルミネーションを試みたところ、反応は速やかに進行し、対応する付加物をエノールシリルエーテルとして好収率で得た。シ

アノ基をヒドキシメチル基に変換した後、 $\text{Ph}_3\text{P/CBr}_4$ と処理したところ、臭素化と同時にエノールシリルエーテル部との閉環が起こり、対応するシクロプロピルケトンが好収率で得られた。引き続いて、開環、保護基の除去を経て得られるエノール体をケト体に異性化させた。この異性化には、タクスシンの場合と同様に、C13-位の水酸基の関与が必須であり、また、エノール体とケト体の熱力学的安定性は同等の様で、塩基性条件下で異性化操作を二度おこなうことによりC19-メチル基を含む三環性中間体へと変換した。



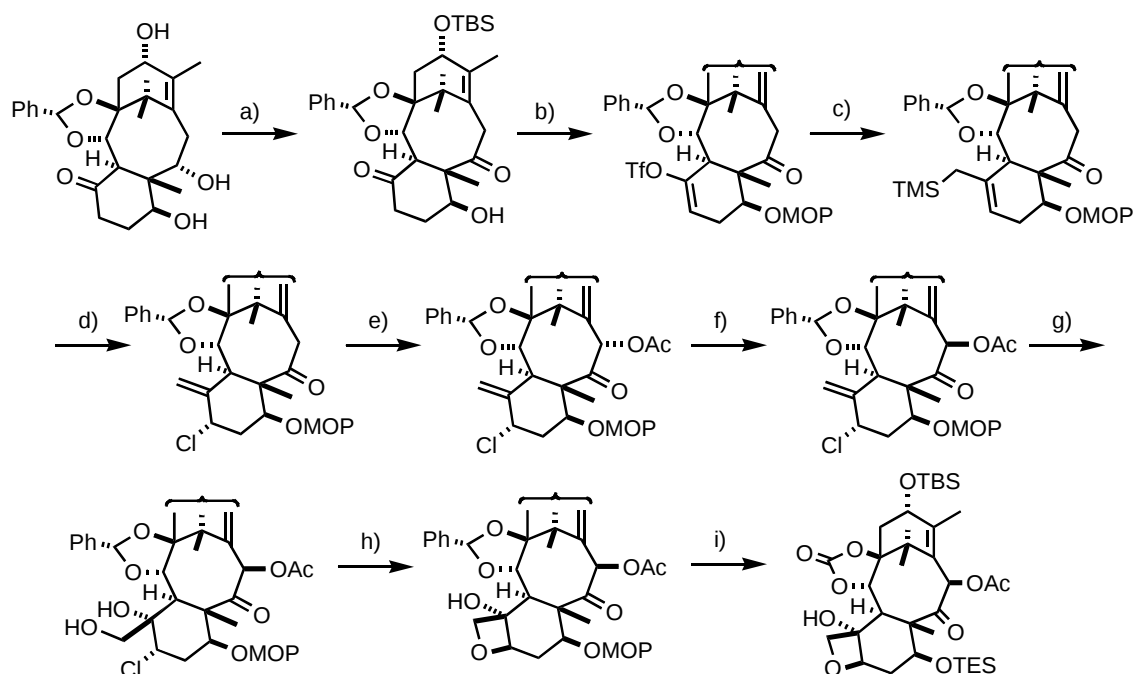
C7-およびC9-位の水酸基を環状ハウ酸エステルとして保護し、C13-位の水酸基をTBS基で保護した後、ハウ酸保護基を除去し、Dess-Martin Periodinaneを用いてC9-位の水酸基を選択的に酸化した。次いで、C7-位の水酸基をMOP基で保護し、立体障害の差を利用してC4-位カルボニル基を選択的にエノールトリフラートとし、 $\text{TMSCH}_2\text{MgBr}$ とのクロスカップリングを試みた。反応は、触媒量の $\text{Pd(PPh}_3)_4$ の存在下で円滑に進行し、対応するアリルシランを高収率で得た。

この様にして得られたアリルシラン部位をNCSと処理して5 α -クロル体へと変換し、さらにC10-位に水酸基を導入した。水酸基の導入は選択的にB環の下側から起こり、これをアセチル化して10 α -アセトキシ体を得た。

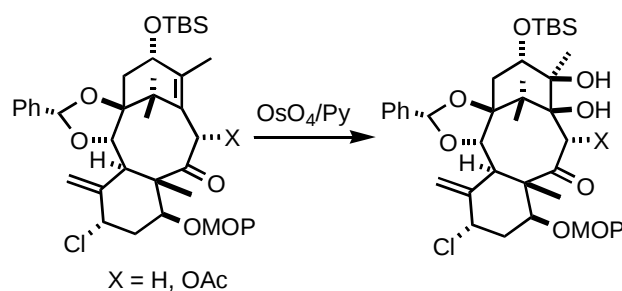
引き続いて、オキセタン環構築のため、 $\Delta^{4,20}$ -炭素-炭素二重結合への水酸基の導入を試みた。 OsO_4 を用いて反応を行ったところ、酸化は $\Delta^{11,12}$ -不飽和結合上で選択的に進行し、目的物質は全く得られなかった。一方、10 α -アセトキシ体をDBNと加熱してタキソール類似の10 β -アセトキシ体に変換して、同様な酸化に付したところ、反応は $\Delta^{4,20}$ -不飽和結合上で選択的に進行した。この結果は、10 α -

アセトキシ体と10 β -体では、環のコンフォメーションが異なっている事を示している。**Spartan** を用いて各々の最安定コンフォマーを算出してみると、10 α -体では、B環がchair-chair、C環はboat 型を採って、 $\Delta^{4,20}$ -結合上は立体的に覆われているのに反し、10 β -体では各々chair-boat、chair 型となり、 $\Delta^{11,12}$ -結合に比べてより空いている $\Delta^{4,20}$ -結合の下側から選択的にジヒドロキシ化反応が進行したものと思われる。

得られたジオール体を**DBU**と加熱する事により、オキセタン閉環が進行し高収率で目的の四環性中間体を得た。次いで、4 α -水酸基のアセチル化を種々の条件下で試みたが、全く進行しなかった。これは隣接するジオールの保護基上のフェニル基がこの水酸基を覆っているためと考えられるので、この保護基を立体的に小さいカ

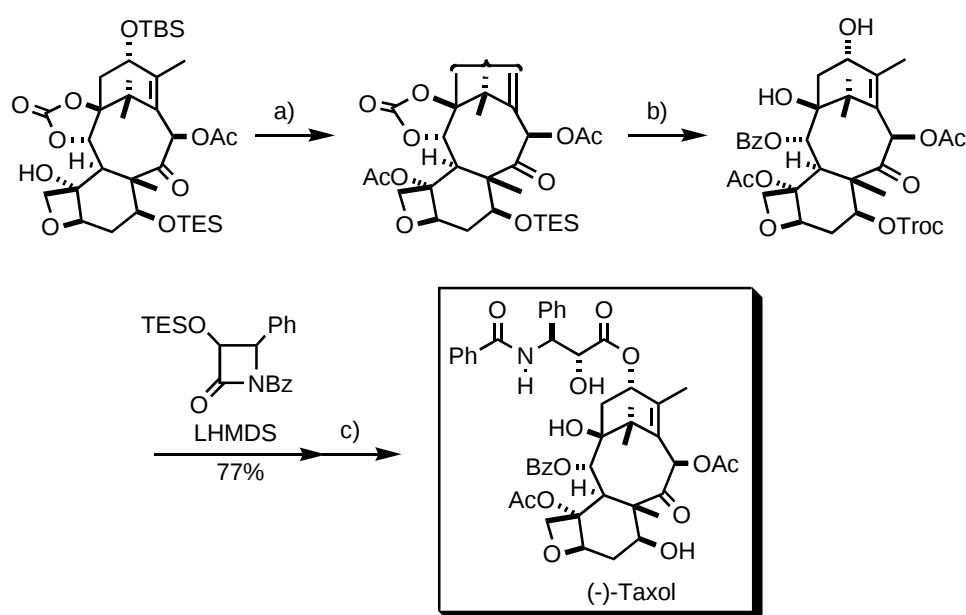


- a) i. PhB(OH)_2 . ii. $\text{TBSOTf/2,6-Lutidine}$. iii. $\text{H}_2\text{O}_2/\text{NaHCO}_3$. iv. Dess-Martin Periodinane : 70% (4 steps).
b) i. $\text{CH}_2=\text{C(OMe)Me/PPTS}$. ii. KHMDs/PhNTf_2 : 82% (2 steps). c) $\text{TMSCH}_2\text{MgBr/cat. Pd(Ph}_3)_4$: 91%.
d) NCS/MeOH : 89%. e) LDA/MoOPH . ii. $\text{Ac}_2\text{O/DMAP}$: 80% (2 steps). f) DBN : 68%. g) OsO_4/Py : 86%.
h) DBU : 86%. i) i. PPTS/TEsCl . ii. $\text{H}_2/\text{Pd(OH)}_2$. iii. $(\text{Cl}_3\text{CO})_2\text{CO/Py}$: 88% (3 steps).



ルボナーとに変換して試みる事とした。カルボナート体の 4 α -水酸基のアセチル

化は通常の反応条件下で円滑に進行し、好収率で 4 α -アセチル体を得た。次いで、**Holton** 等が開発した手法を利用して、フェニルリチウムと処理する事により、カルボナート部位を 2 α -ベンゾイルオキシ基へと変換し、次いで、7 β -水酸基の保護基をTESからTrocに付け変えた後、C13-位の水酸基の保護基を除去してC7-位が保護されたバッカチンを得た。**Holton** および **Ojima** 等の方法を利用してC13-位の水酸基をアシル化し、最後に7 β -水酸基の保護基Trocを除去して、タキソールの不斉全合成を完了した



a)Ac₂O/DMAP: 66%. b) i. PhLi. ii. HF-Py. iii. TrocCl/Py. iv. TASF: 55% (4 steps). c) Zn/AcOH: 84%.

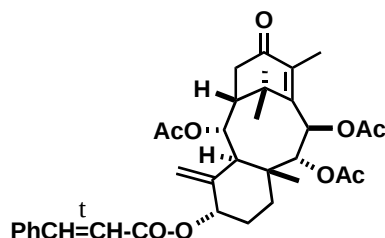
タキソールの合成研究は、その“Challenging”な構造への学術的アプローチと制癌剤としての供給という社会的要請の両面から興味を集め、多くの研究グループが活発に合成研究を展開してきている。この中で、我々のグループを含めて**Holton**（米国），**Nicolau**（米国），**Danishefsky**（米国），**Wender**（米国）および**Mukaiyama**（日本）等の6つの研究グループにより全合成が達成されている。

前述したように、現在では、前駆体であるバッカチンが安価に入手できることから、合成を通じてタキソールを制癌剤として供給するという面での社会的要請は減じてはいるが、タキソール自体の制癌活性発現機構が今後詳しく解明されていくにつれて、各種の合成中間体から派出する新規化合物の重要性が再認識される可能性は高いものと思われる。

3. 2 タキシニンの全合成研究（草間グループ）”

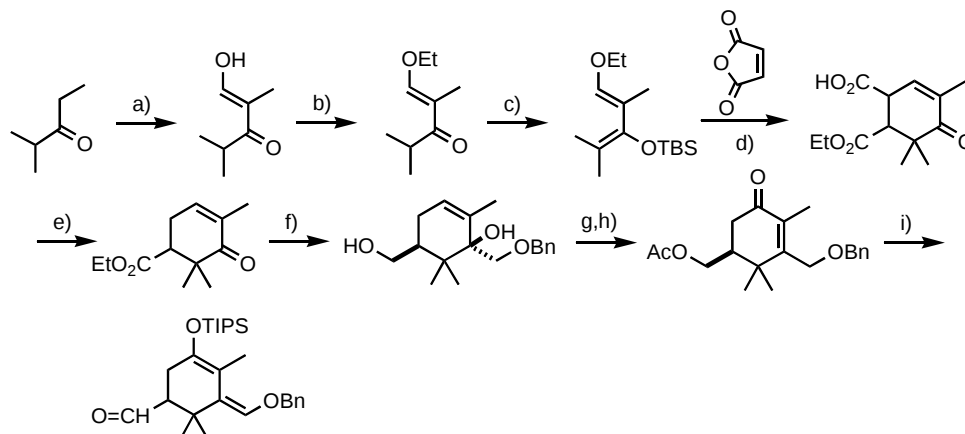
(1) 研究内容

タキサン炭素骨格構築法として開発した8員環環化反応を利用して、これまでにタクスシンに次いでタキソールの不斉全合成も完了したので、この手法をタキシニンの全合成に適用することを試みた。タキシニンは種々の興味ある生理活性が期待される化合物であるが、これまでに全合成は達成されていない。そこで、簡便な全合成経路の探索を行った。



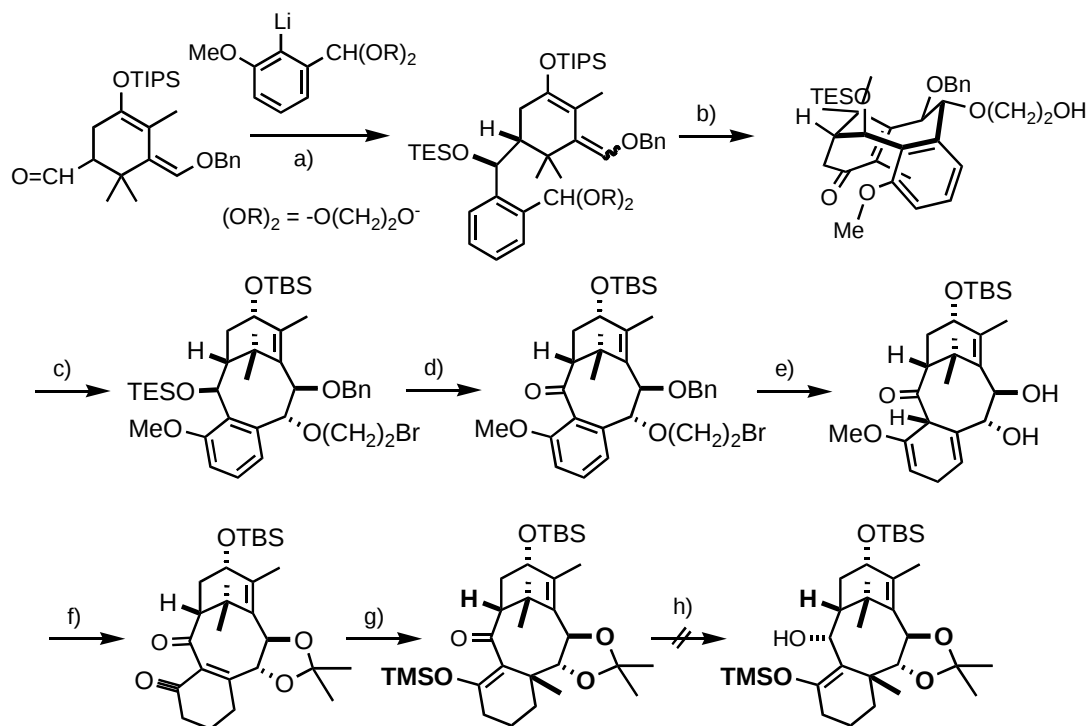
(2) 研究成果及び今後期待される効果

まず、A環のより簡便な構築法の開発を目指した研究を行った。すなわち、エチルイソプロピルケトンを経由してエトキシメチレン化した後、ルイス酸存在下[4 + 2]環化付加反応を行い、脱炭酸反応を経てケトエステルを得た。次いで、ベンジルオキシメチル基を導入して得られる第三アリアルアルコールの酸化によりエノンとし、これをエノールシリルエーテルに変換してA環に対応する出発物質を合成した。



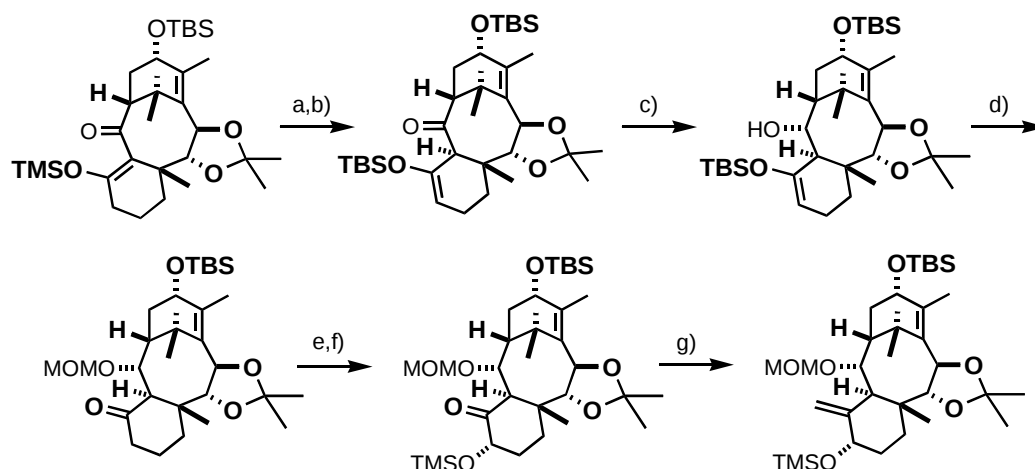
a) HCO_2Me , MeOK : 60%. b) Amberlite CG-50, EtOH : 80%. c) KHMDS , TBSCl : 75%. d) Me_2AlOTf , -78°C : 91%.
e) DMI , 200°C : 88%. f) i. $\text{Bu}_3\text{SnCH}_2\text{OBn}$, BuLi . ii. LAH : 81% (2 steps). g) Ac_2O , Py-DMAP . h) PCC , MS4A , $\text{Cl}(\text{CH}_2)_2\text{Cl}$: 73% (2 steps). i) i. K_2CO_3 , MeOH . ii. Swern Oxid. iii. $\text{MeNH}(\text{CH}_2)_2\text{NHMe}$. iv. tBuOK , TIPSCl . v. SiO_2 : 78% (5 steps).

この様にして得たA環フラグメントにC環等価体を付加させた後、環化反応を行い、収率良く2 β , 9 α , 10 β -エンド三環性中間体を得た。次いで、C9-、C-13、および C2-位の官能基変換を行ってケトンとし、Birch還元によりC環をシクロヘキサジエンに変換した後、加水分解によりジケトンへと導いた。ここで、タキソールで問題の多かったC19-メチル基の導入を試みた。TMSClを促進剤として用いるメチル銅試剤の共役付加反応は円滑に進行し、目的の C19-メチル体が高収率で得れた。二



a) i. THF, -78°C. ii. TESCl, imidazole, DMAP: 85% (2 steps). b) TiCl₃(OⁱPr): 80%. c) i. CBr₄, Ph₃P. ii. DIBAL. iii. TBSOTf, 2,6-Lutidine: 95% (3 steps). d) i. TBAF. ii. PDC: 75% (2 steps). e) K, liq. NH₃-^tBuOH: 77%. f) i. dil. HCl. ii. Silica gel. iii. CH₂=CMe-OMe, cat. PPTS: 46% (3 steps). g) i. Me₂CuLi, TMSCl, HMPA-THF quant. h) Metal hydride reducing reagents.

重結合の位置を $\Delta^{3,4}$ から $\Delta^{4,5}$ -位に入れ替えて一電子還元条件下で反応を試みたところ、上面からの還元が選択的に進行して目的の C2 α -アルコールが好収率で得られ、これをMOM-体として保護した。さらに、エノールシリルエーテルを経由して、C7 α -OHを導入した後、Wittig反応によりメチレン化して、必要な全ての官能基を含むタキシニン炭素骨格を構築した。ここで、次のMOM基を除去に問題が生じ、他の保護基を用いた検討を行っている。

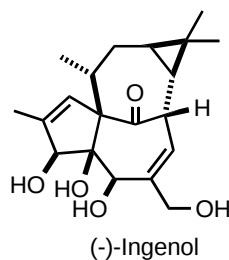


a) TBAF: 84%. b) i. TBSOTf, 2,6-Lutidine. ii. LDA, TBSOTf: 98% (2 steps). c) Na, CF₃CH₂OH: 60%. d) i. HF-Py. ii. MOMCl, ⁱPr₂NEt: 80%. e) LDA, TMSCl: 85%. f) *m*-CPBA, KHCO₃: 60%. g) Ph₃PMeBr, BuLi: 50%.

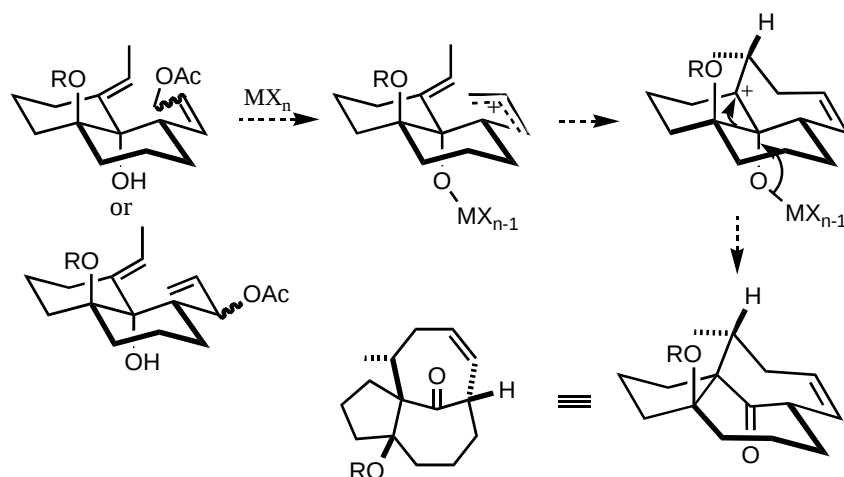
3. 2 イングノールの不斉全合成（桑嶋・谷野グループ）”

(1) 研究内容

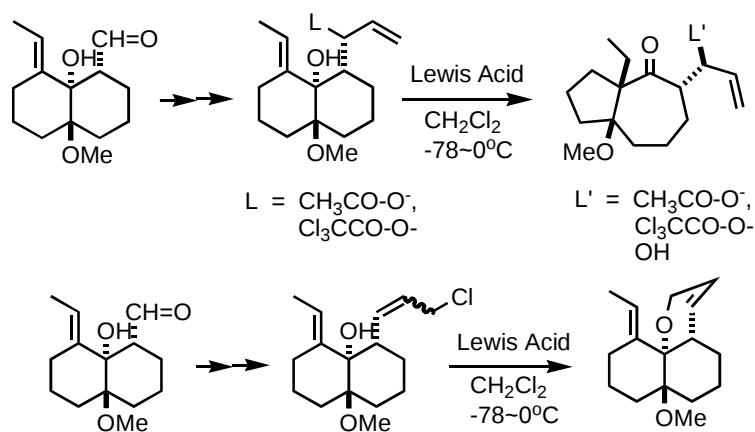
インゲノールはトウダイ草から単離されたジテルペノイド型天然有機化合物であり、ホルボール系ジテルペンに分類され、その高級脂肪酸エステルは発癌プロモーターとしての作用を持つ他に、抗白血病及び抗 HIV 活性等の興味有る生理活性を示す事が知られている。インゲノールは通常の二環性炭素骨格とは異なり、“trans-Fused” [4.4.1] Undecane 骨格いわゆる “Inside-Outside” Intrabridgehead を含む極めて歪んだ特異な炭素骨格からなっており、この構築はタキサン骨格と並んで、これまで有機合成化学的には最も “Challenging” な合成標的の一つであり、多くの研究者の挑戦を退けてきた。



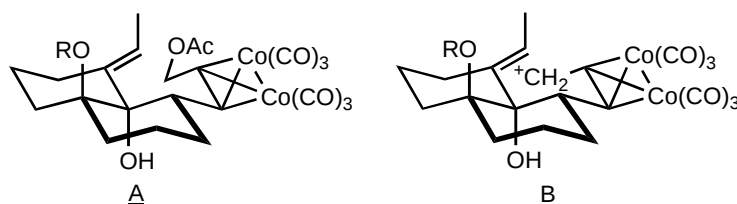
我々は、この標的物質を合成する上で、先ず、特異な炭素骨格構築法の開発を目指した研究を行った。すなわち、下式に示す出発物質を用いてアリルカチオン種を生成させれば、近接するエチリデン基との間で環化反応が起こり、三環性カチオン種が生成するが、引き続いて、隣接する酸素官能基の関与によりピナコール転位反応が惹起され、“Inside-Outside” 結合を含むインゲナン炭素骨格が一挙に構築できる事になる。



この環化・転位併発反応による一段階インゲナン炭素骨格構築法を開発すべく、アセタートあるいは塩素を脱離基とした以下の実験を行ったが、いずれも望ましい成果は得られなかった。



これらの結果から、(1) カチオン部位をエチリデン基の近傍に固定する、(2) エーテル結合を含む6員環生成に優先してエチリデン基との7員環形成を行う、という2つの問題が浮かび上がってきたが、これらを解決する目的で、コバルト二核錯体を含む出発物質の導入を検討した。



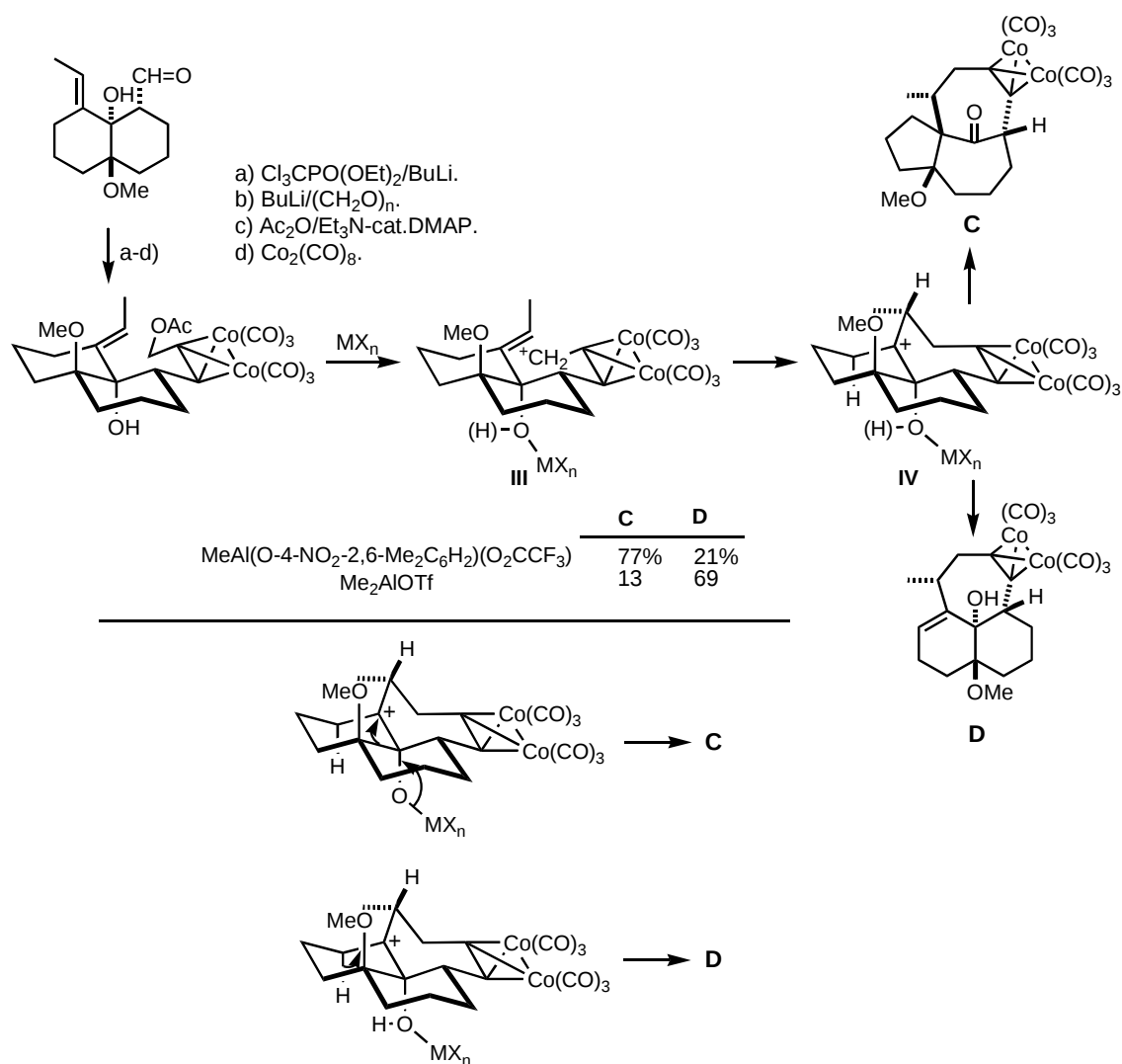
このコバルト二核錯体を用いる事で以下の利点が予想される。すなわち、(a) 錯体Aから生成するカチオン種では、錯体部位の立体障害のため、 CH_2 カチオン部位はエチリデンの近傍に固定される、(b) コバルトによる β -カチオン安定化効果によりカチオン種Bの生成が容易になる、(c) コバルトは炭素の結合角を広げる効果があり、6員環よりも大きい7員環の生成が有利になる、などの効果が期待される。

(2) 研究成果及び今後期待される効果

【インゲナン炭素骨格構築法の開発】

先ず、コバルト二核錯体を以下の行程で合成した。すなわち、ヒドロキシアルデヒドをEmmons-Horner反応により1,1-ジクロルエチレン体とした後、プロパルギルアルコールを経て、アセタートに変換した。これを $\text{Co}_2(\text{CO})_8$ と処理してアセチレン結合上に二核コバルトを乗せて環化前駆体を得た。 Me_3Al から出発してルイス酸性の異なる MeAlXY 試剤を調整し、このコバルト二核錯体との反応を試みた。その結果、コバルトの予期した効果が適切に機能し、環化・転位を経て生成するC、および環化-脱プロトン化を経て生成するDが収率良く得られた。各々の生成は用

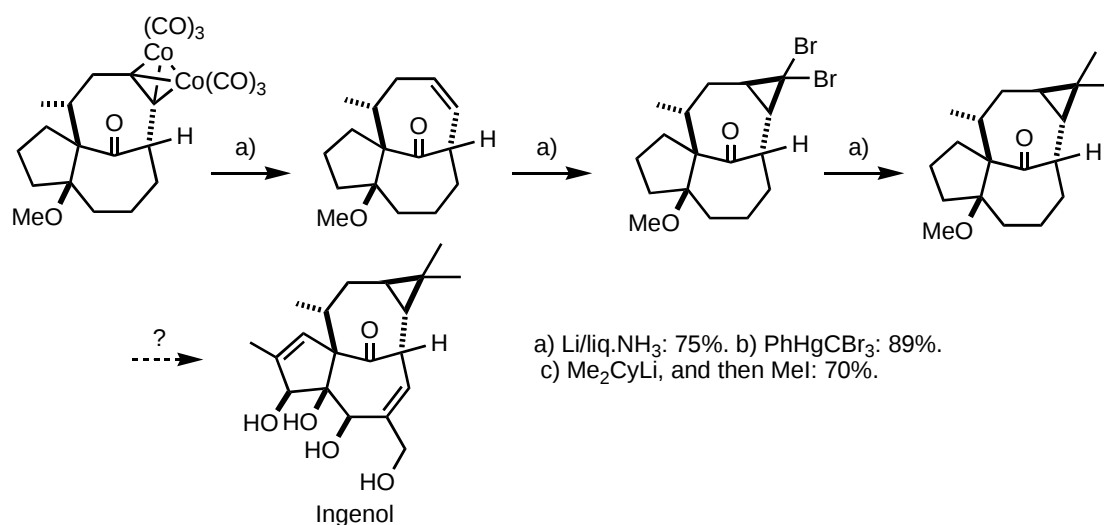
いるルイス酸の強弱に依存するようで、比較的弱いルイス酸では、**C**が優先的に生成するのに対して、強いルイス酸を用いた反応では、**D**が主生成物となった。この結果は、ルイス酸性が弱い場合には、共存する水酸基がアルコキシドとなっており、引き続きピナコール転位を促進するのに対して、強いルイス酸にはアルコールはルイス塩基として作用して酸素上の電子密度が低下する事になり、転位を阻害しプロトンの脱離を経て反応が集結するものとして理解できる。



この様にして得られる環化・転位体からBirch還元によりコバルト部位を除去し、生じる不飽和結合にジブロモカルベンを付加させた。付加は立体的に空いている β -面から選択に起り、臭素部位をメチル基で置換することにより、インゲナン四環性炭素骨格を構築する事ができた。

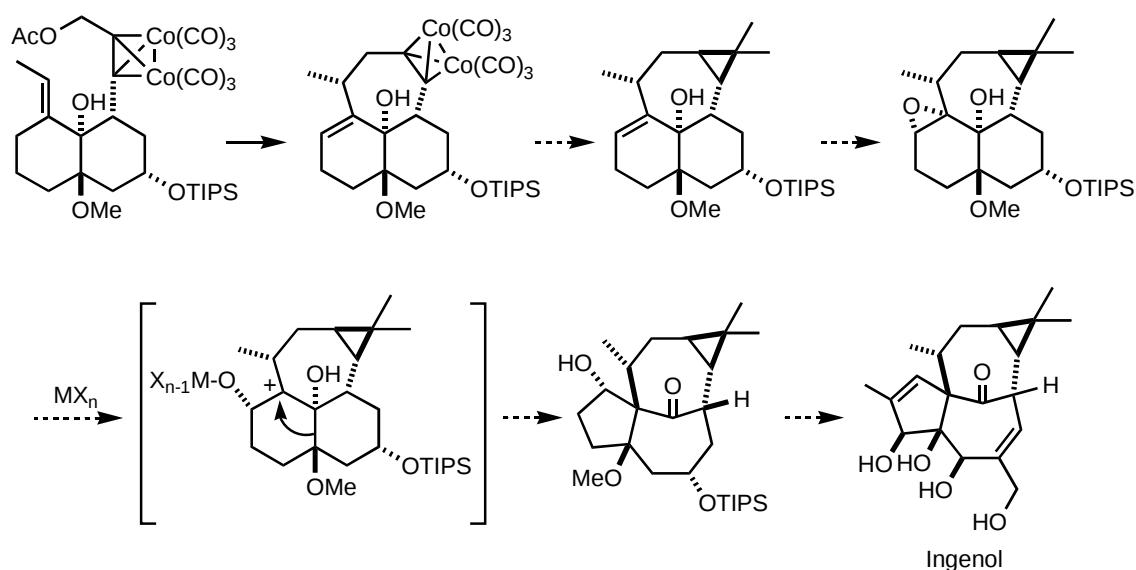
この様に、コバルト二核錯体を用いてカチオン環化反応と転位反応を併発する行程は極度に歪んだインゲナン炭素骨格の構築に当たって極めて有効である事を

実証したが、インゲノールへの変換に必要な官能基等の手掛かりがない。そこでインゲノールの全合成を目指して、別の合成戦略を導入した。



【インゲノールの全合成】

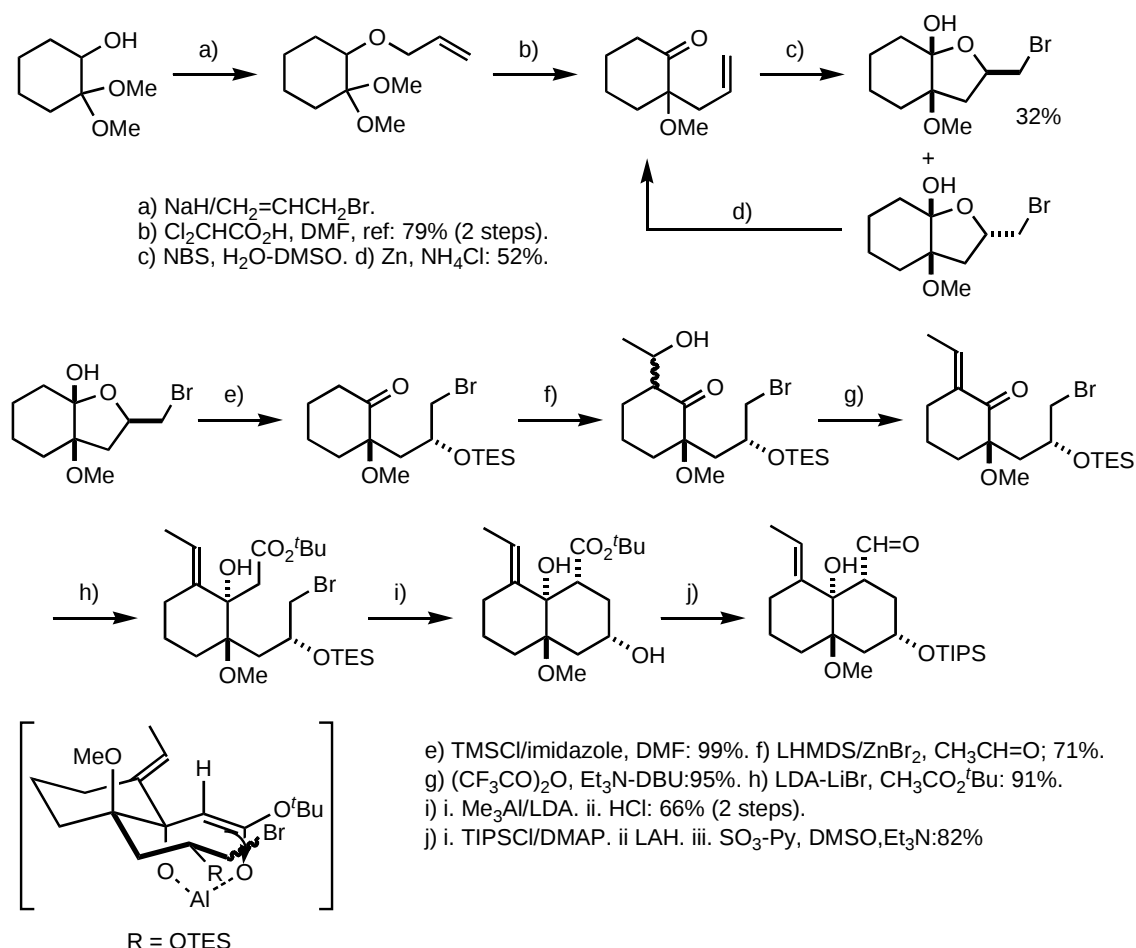
インゲノールのA環およびB環に必要な官能基を導入する手掛かりを含む合成中間体として、新たに酸素官能基を付した下図の基質を想定した。このコバルト二核錯体から出発して、上記の環化・転位体ではなく環化・脱プロトン体Dに対応する化合物を調整する。その後、炭素-炭素二重結合の再生とカルベンの付加を経て、D環に対応するシクロプロパン環を構築する。残った二重結合のエポキシ化に次いでこのエポキシアルコールの転位反応を行い、A環およびB環に酸素官能基を持つインゲナン骨格を構築し、これらの酸素官能基を利用して必要な官能基変換を行う。



この様な計画を立案して、以下、インゲノールの全合成研究を行った。

出発物質は以下の経路で合成した。すなわち、ヒドキシシクロヘキサノンジメチルアセタールをアリル化した後、酸性条件下で加熱してClaisen転位を行い、アリールシクロヘキサノンを得た。これを含水DMSO中でNBSと処理してブromoヘミアセタールとした。生成する二種類のヘミアセタールを分離し、望ましくない立体化学を持つ異性体は原料のアリルケトンに戻して再利用した。

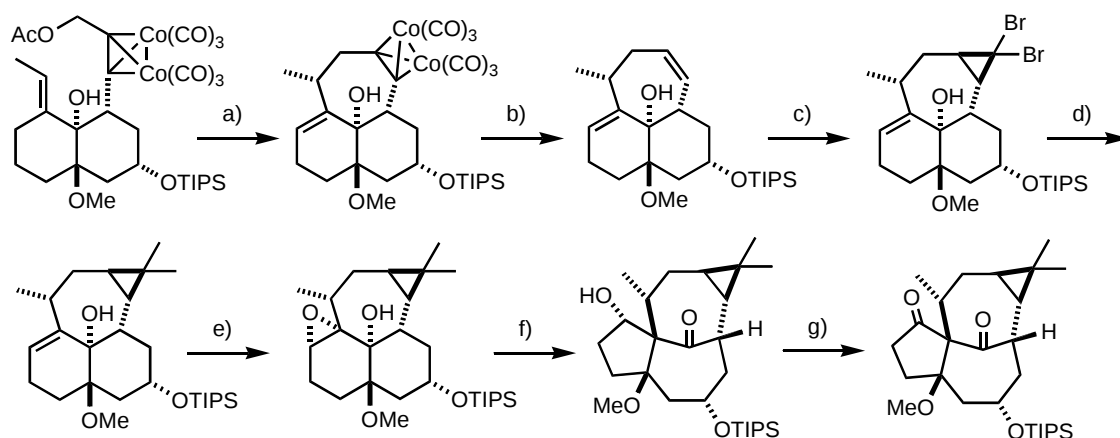
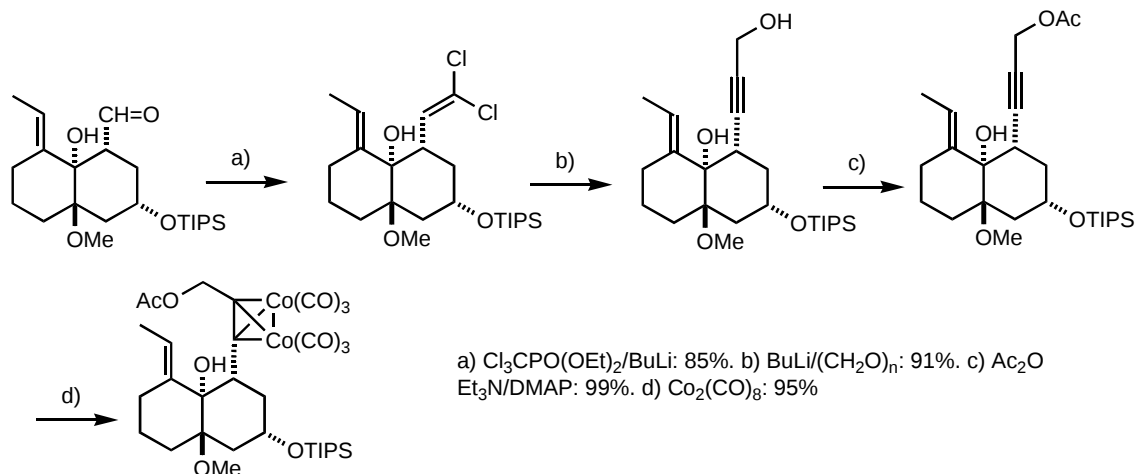
ブromoヘミアセタールをシリル化してシクロヘキサノンとし、アルドールおよび脱水を経て(E)-エチリデンシクロヘキサノンとした。キレーション制御条件下でのエステルエノラーの立体選択的付加により、対応するヒドロキシエステルを得、Alエノラートを経る閉環反応(図参照)により二環性化合物とし、常法によりエステルをアルデヒドへと変換した。



さらに、Emmons-Horner 反応による1,1-ジクロロオレフィンを経てプロパルギルアセタートへと変換した後、Co₂(CO)₈と処理して環化前駆体であるコバルト二核錯体を合成した。

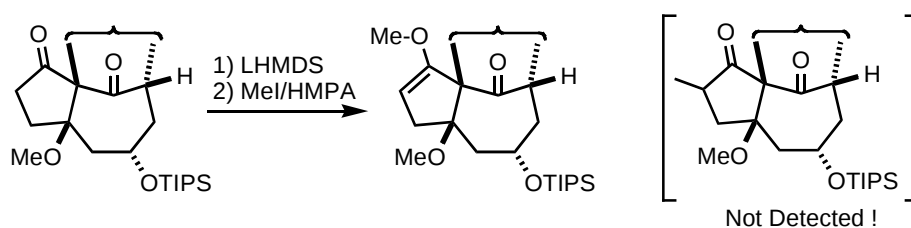
この基質を用いて環化・脱プロトン化反応を行った。適当なAl試剤と処理する事により、目的の反応は収率良く進行し、次いで、Birch還元によりコバルト部位を

除去して三環性化合物を合成した。前述の手法でD環を構築した後、エポキアルコールへの変換とそのピナコール転位を行った。反応は効率良く進行し、目的のインゲナン骨格を持つ中間体が好収率で得られた。次いで、酸化によりジケトンとした。



a) $\text{MeAl}(\text{O}-2,6\text{-Me}_2\text{-4-NO}_2\text{C}_6\text{H}_2)_2$. b) $\text{Li}/\text{liq. NH}_3$: 67% (2 steps). c) $\text{CHBr}_3/\text{NaOH}$, BnEt_3NCl : 71%.
d) i. Me_3CuLi_2 . ii. MeI : 95%. e) $t\text{BuOOH}$, $\text{Ti}(\text{O}^i\text{Pr})_4$, MS 4A. f) Me_3Al : 76% (2 steps). g) Swern Oxid: 95%.

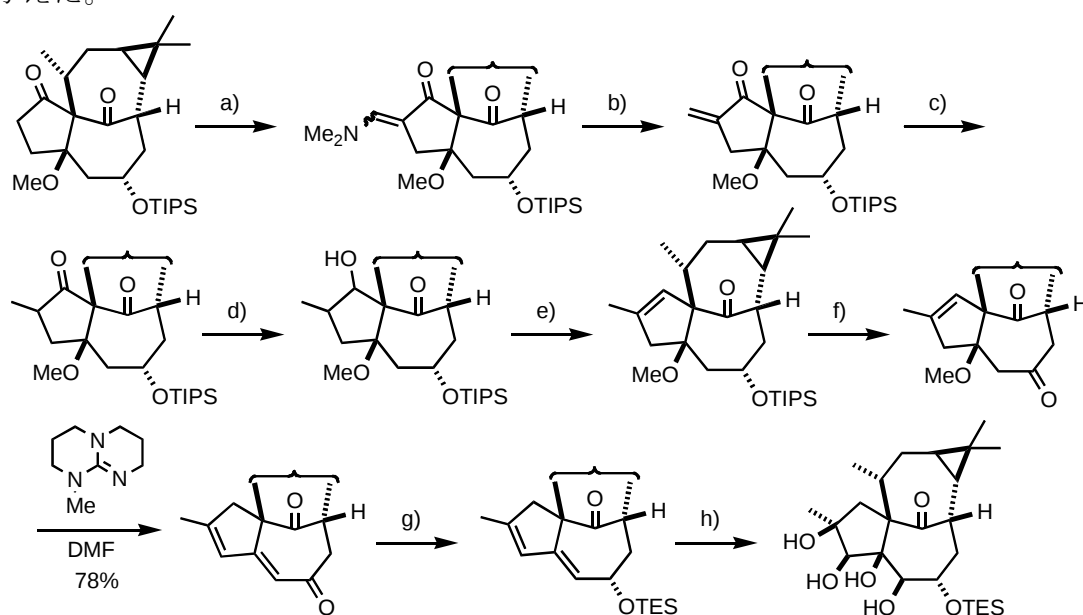
さらに、A環からエノラートを発生させ、C2-位へのメチル基の導入を試みた。各種の条件下で反応を行ったが、目的のメチル化反応は殆ど進行せず、HMPA等を添加して溶媒の極性を上げて反応を行っても、O-メチル化反応のみが進行し、目的の生成物は確認されなかった。



そこでメチル基の導入には別の手法を採ることにした。 $t\text{BuOCH}(\text{NMe}_2)_2$ とDMF

中で加熱してケトンの α -位にアミノメチレン基を導入した後、DIBAL還元にてアミノメチル基に変換した。次いで、ヨウ化メチルと加熱して得られるメチレンケトンに NaBH_4 を作用させて1,4-還元を行いメチルケトンとした。ケトン還元した後、トリフラートとし塩基と加熱して脱離を行い、 $\Delta^{1,2}$ -位に不飽和結合を導入した。

TIPS保護基を除去して酸化して C6-カルボニル体とし、塩基で加熱することによりメタノールの脱離と $\Delta^{1,2}$ -二重結合の $\Delta^{2,3}$ -位への異性化反応が併発して、共役ジエノンを得た。このジケトンをもそのままオスミウム酸化にかけると、B環の開環が併発するので、C6-カルボニル基を還元・保護した後、ジエン部位のオスミウム酸化を行った。酸化は立体的に有利な β -面から優先的に進行しテトラオールを収率良く与えた。



a) $t\text{BuOCH}(\text{NMe}_2)_2$, DMF, 100°C . b) i. DIBAL. ii. MeI: 98% (2 steps). c) NaBH_4 : 95%. d) DIBAL. e) i. Tf_2O /Lutidine ii. DBU: 83% (2 steps). f) i. TBAF. ii. PdCl_2 : 97% (2 steps). g) i. $\text{NaBH}_4/\text{CeCl}_3$. ii. TESCl/Imidazole: 99% (2 steps). h) i. OsO_4/Py . ii. NaHSO_3 : 59%.

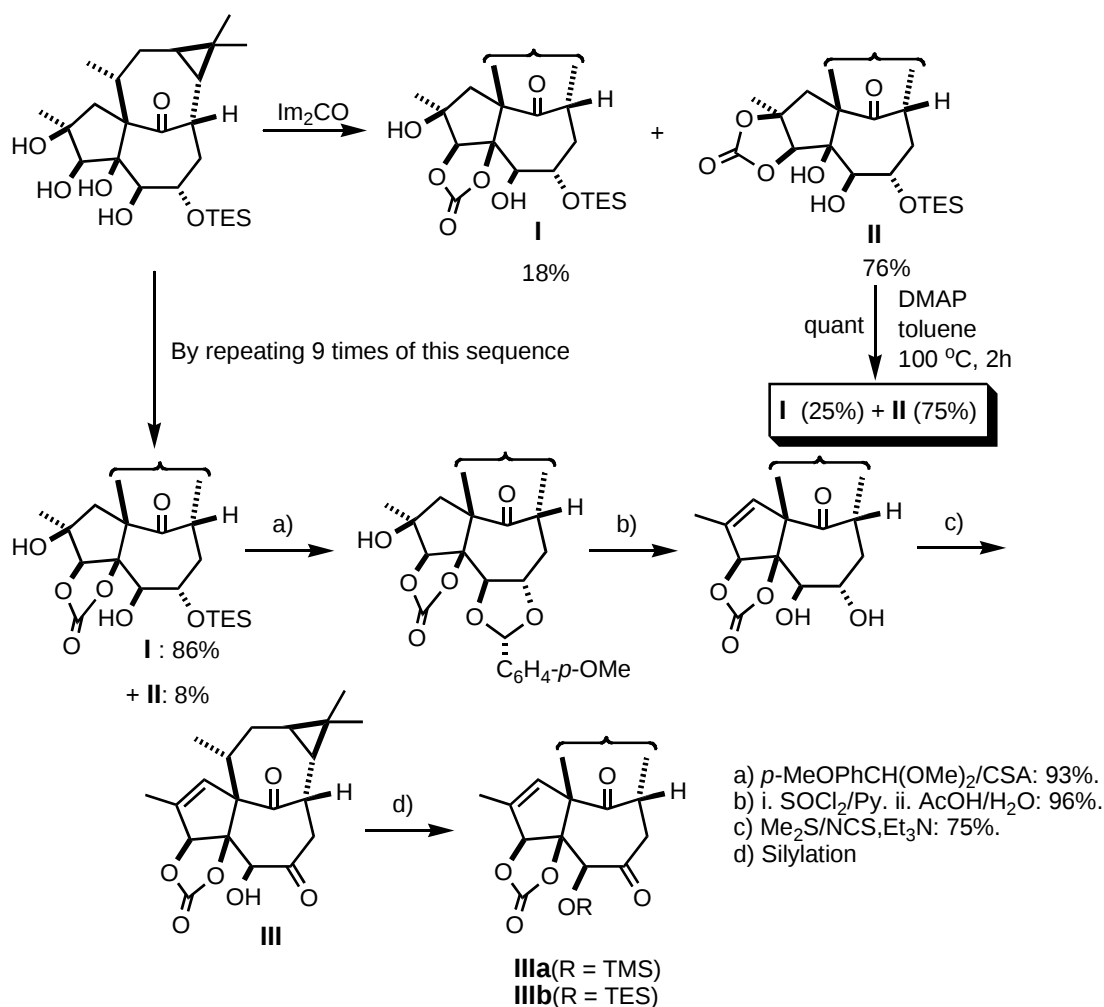
ここで、この化合物の隣接する4個の水酸基を区別して保護するという難題に遭遇した。カルボニルジイミダゾールを用いて1,2-ジオールの選択的保護を試みたところ、2,3-カルボナート体IIが主生成物として得られ、望みの3,4-カルボナート体Iは副生物として得られるのみであった。幸いな事に、IとIIは分離可能であり、IIはDMAPの存在下トルエン中加熱する事により平衡化が起るようで、IとIIの約1:3の混合物を与える事が判った。

この分離と平衡化を繰り返し行い、最終的には、この操作を9回繰り返すことによりテトラオールから86%の収率で3,4-カルボナート体Iを得た。

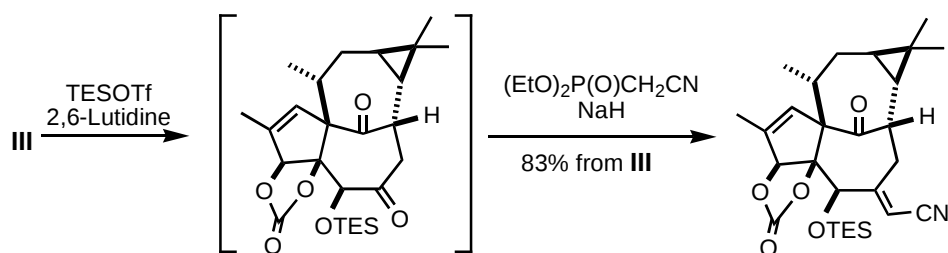
さらに、5,6-ジオール部位を

-メトキシベンジリデン基で保護した後、第三アルコール部位を脱水して $\Delta^{1,2}$ -不飽和結合を導入した。

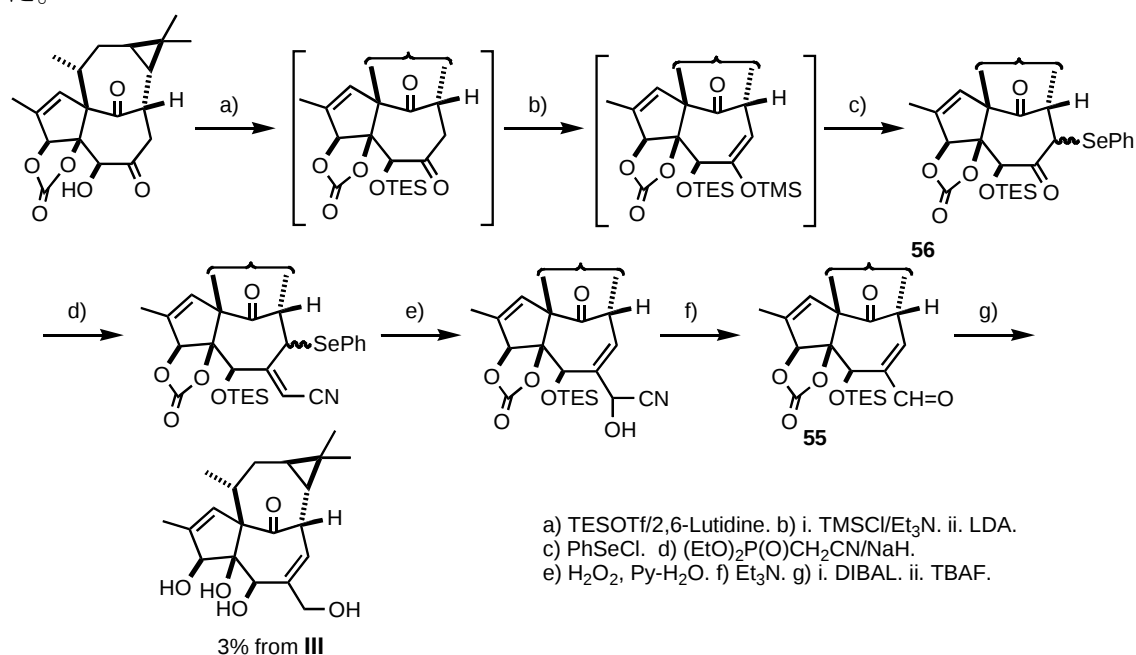
次いで、アセタール保護基を除去した後、C6-位水酸基の選択的酸化を試みた。種々の酸化剤を用いて検討したが、いずれも複雑な混合物を与えるのみであった。最後に、Corey-Kim 法を用いて酸化を試みたところ、この場合に限り酸化が奇麗に進行し、目的の5-ヒドロキシ-6-ケト体IIIが収率良く得られた。



続いて、IIIの水酸基をシリル基で保護したが、これが化合物を著しく不安定化する要因となった。すなわち、シリル体 IIIa あるいは IIIbを用いて種々の求核試剤との反応を試みたが、いずれも複雑な混合物を与えるのみであった。唯一の例外は、Emmons-Horner反応によるシアノメチレン化であり、対応する付加物を好収率で与えた。



シアノメチレン化反応の結果を利用して、以下の合成経路を検討した。すなわち、シリル体を単離する事なく、エノールシリルエーテルを経てセレネニルケトンに変換する。次いで、**Emmons-Horner** 反応を行った後セレノキシドとし、[2.3]シグマトロピー転位により一挙に $\Delta^{6,7}$ -不飽和結合を導入しつつシアニヒドリンとする。最後にシアニヒドリンを元のアルデヒドに変換した後、還元と保護基の除去を行ってインゲノールへと導くというものである。この合成変換を実際行ってみると、やはり、各中間体は極めて不安定であり、各々の構造決定は不可能であったが、**III** からの全収率3%でインゲノールの生成を確認することができた。



IIIa-bが極めて不安定である要因は以下の様なコンフォメーションの変化にあるものと思われる。すなわち、非保護体**III**では、隣接する水酸基とカルボニル基の間で水素結合を作って安定化しているのに反して、保護体**IIIa-b**では、シリル基による立体障害が生じ、これを避けて C6-カルボニル基が C9-カルボニル基に著しく接近することになる。下に示した最安定コンフォマー図はこの状況を良く説明している。

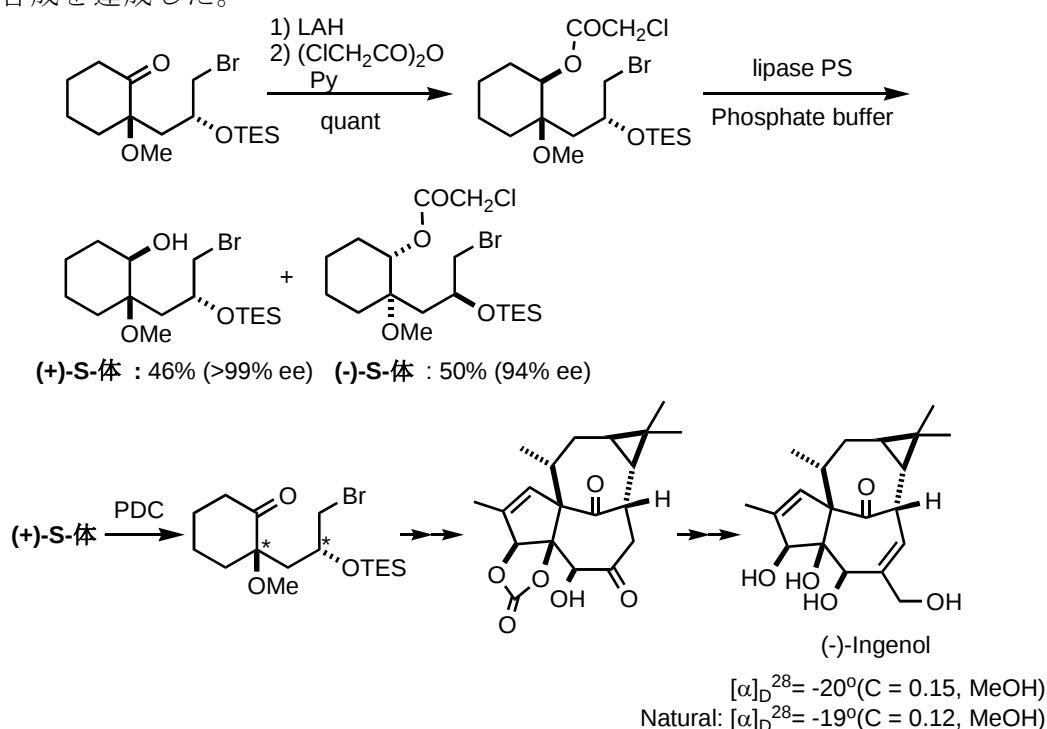
39% from **III** (5 Steps)

ードメチルリチウムを作用させてブromoオキシランとした。このブromoオキシラ

ンの金属亜鉛による開環は効率良く進行し、最後にカルボナート保護基を除去してインゲノールを好収率で単離・確認し、この全合成を完了した。

【不斉全合成への展開】

これまでに述べた手法に則って、インゲノールの不斉全合成を検討した。すなわち、前節で述べたシクロヘキサノンの還元とクロロアセチル化して得られるエステルのリパーゼによるエナンチオ選択的加水分解により光学活性アルコール、(+)-S体を得た。次いで、PDC酸化して光学活性シクロヘキサノンとし、これを出発物質として用いて、前節で述べた操作を付すことにより光学活性(-)-インゲノールの合成を達成した。



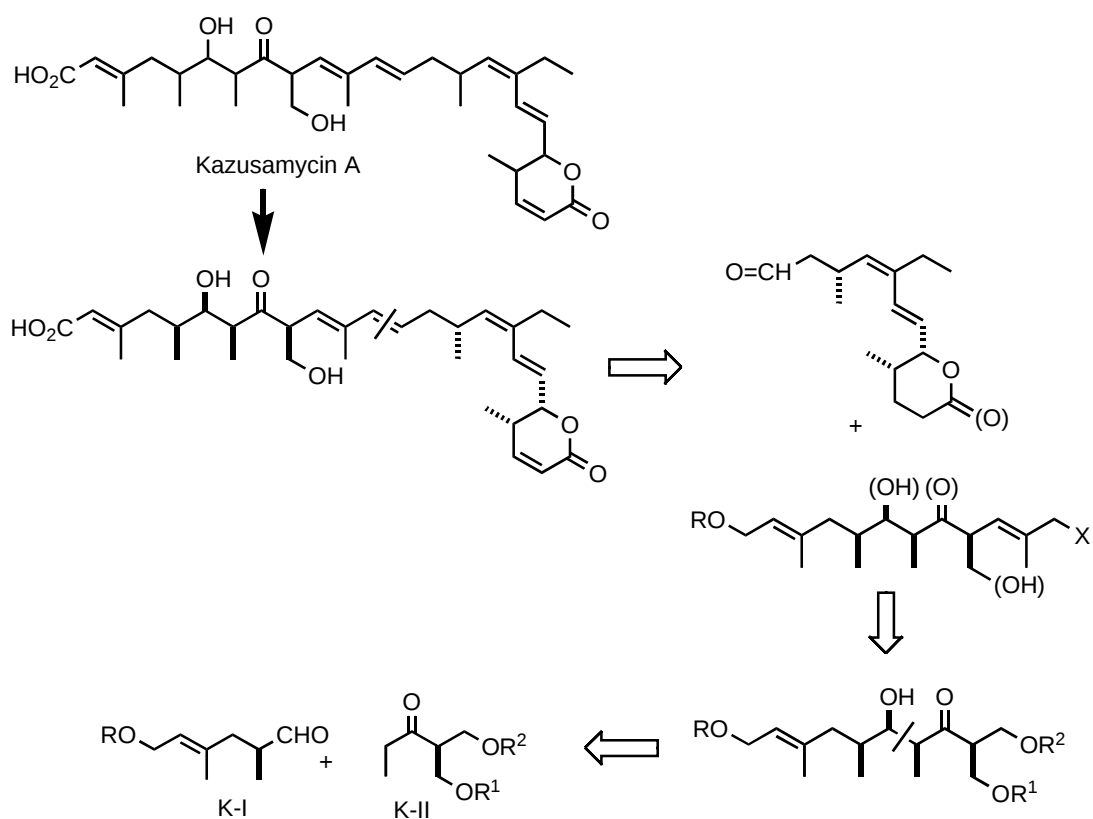
インゲノールの極度に歪んだ特徴的な構造は、多くの有機合成化学者の興味をひき、その特異な炭素骨格構築法の開発研究に始まり、全合成を指向した研究が世界的レベルで活発になされてきたが、2001年になって Winkler (米国) 等のグループによって初めてその全合成が達成された。この間、我々のグループの合成研究では、インゲナン骨格構築後の各種中間体の構造的不安定性に起因して、全合成達成に時間がかかってしまい、Winklerグループに次ぐ "Second Total Synthesis" になってしまった。しかし、その "不斉全合成" はこれまでに我々のグループの成果が最初にして唯一のものであり、最近、Wood (米国) の研究グループによって "Third Synthesis" が報告されたが、不斉全合成には触れられて

いない。現時点では、インゲノール合成は有機化学分野の学術的対象に止まっているが、その合成の困難さにおいてはタキサン類と双璧をなしており、これらの”不斉全合成”の達成は、その大きな学術的インパクトと共に、この分野の進展に貢献するところが大きいものと思われる。

3. 3 カズサマイシン（桑嶋グループ）

(1) 研究内容

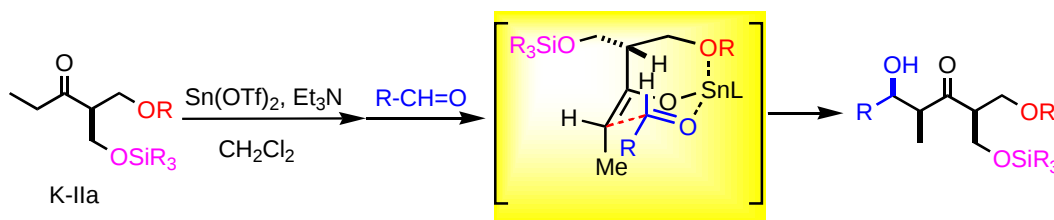
カズサマイシンは微生物の代謝産物から見出された新規抗生物質で、C 24 からなる多官能性脂肪酸である。7つの不斉炭素を含み、鎖上にヒドロキシメチル基を持つ特異な構造の化合物であり、平面構造のみが提示されている。動物実験の段階では、低濃度で抗腫瘍活性を示し、肝臓癌にも有効であるが、比較的不安定であり、強い細胞毒性を示すことが判明している。この特異な構造と強力な活性に着目し、絶対構造の決定と誘導体合成も可能な効率的な全合成経路の確立を目指して研究を行った。先ず、その絶対構造として、カリスタチン等の類似構造を持つ天然物から下図に示す絶対構造を想定して、以下の逆合成経路を立案した。すなわち、カズサマイシンを左鎖部と右鎖部に分け、Wittig 反応等を利用して連結する。右鎖部はK-IとK-IIから得られるアルドール付加体に炭素鎖を延長して構築するという計画で研究を開始した。



(2) 研究成果及び今後期待される効果

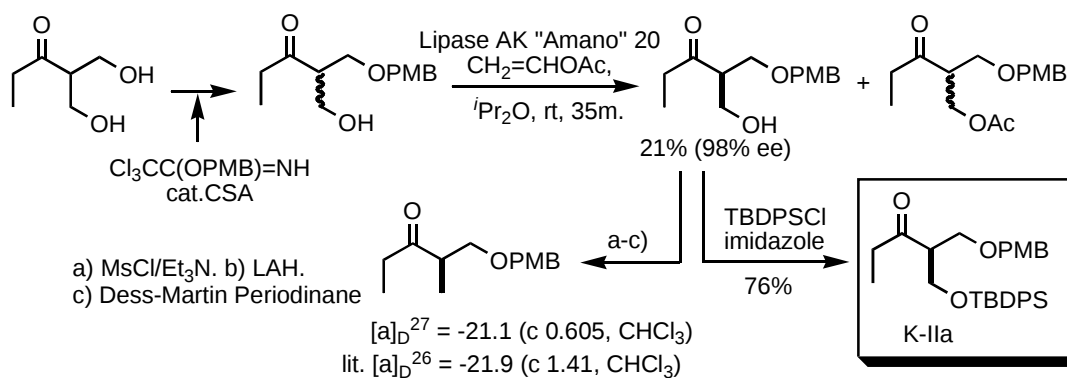
【カズサマイシンの不斉全合成と絶対構造の決定】

この合成計画で大きな鍵となるのは、**K-I**と**K-II**の連結するに当たって、如何にして**K-II**の二つの酸素官能基を区別して立体選択的なアルドール反応を行うかにある。我々は、この問題を解決するに当たって、酸素の配位能に差を付けてアルドール反応を行うことを検討した。すなわち、ケイ素に結合している酸素は炭素に結合している酸素に比べて、配位能力が低下することが知られているが、この性質を利用し、**K-IIa** の様なエチルケトンを用いて**Sn(II)**の存在下でのアルドール反応を行えば、**Sn(II)**はエーテル酸素に優先的に配位して下図に示す様な6員環いす型遷移状態を経て反応が進行し、2つの酸素を識別してアルドール付加体が立体選択的に生成するものとおもわれる。



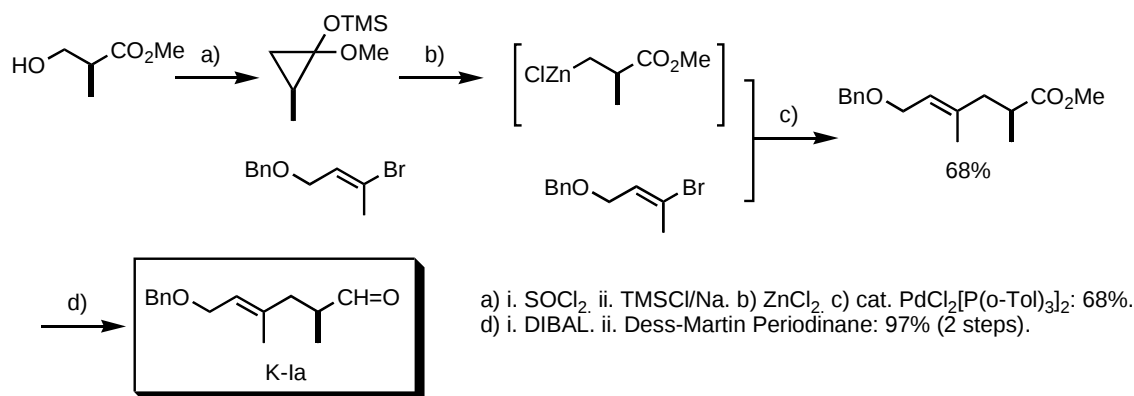
そこで、まず、**K-IIa**に対応する基質を光学活性体として得る方法の開発を行った。市販のエトキシメチレンマロン酸エステルからジヒドロキシケトンを合成し、“Desymmetrization”により2つの水酸基を識別することを試みた。各種の酵素を用いて、このジオール自体の不斉アシル化および二アセタートの不斉加水分解を試みたが、いずれの場合にも満足すべき結果は得られず、高々60%ee程度の光学純度の物質を得るに止まった (*Tetrahedron:Asymmetry*, **2004**, *15*, 733)。

次いで、ラセミ体の速度論的分割を試みた。ジオールの一方をPMBで保護してラセミ体を得、Lipase AK “Amano” 20を用いてエナンチオ選択的アセチル化を行ったところ、収率の面では多少問題が残るものの、極めて高い光学純度のヒドロキシケトンを得ることができ、これをTBDPS化して**K-IIa**とした。**K-IIa**の絶対

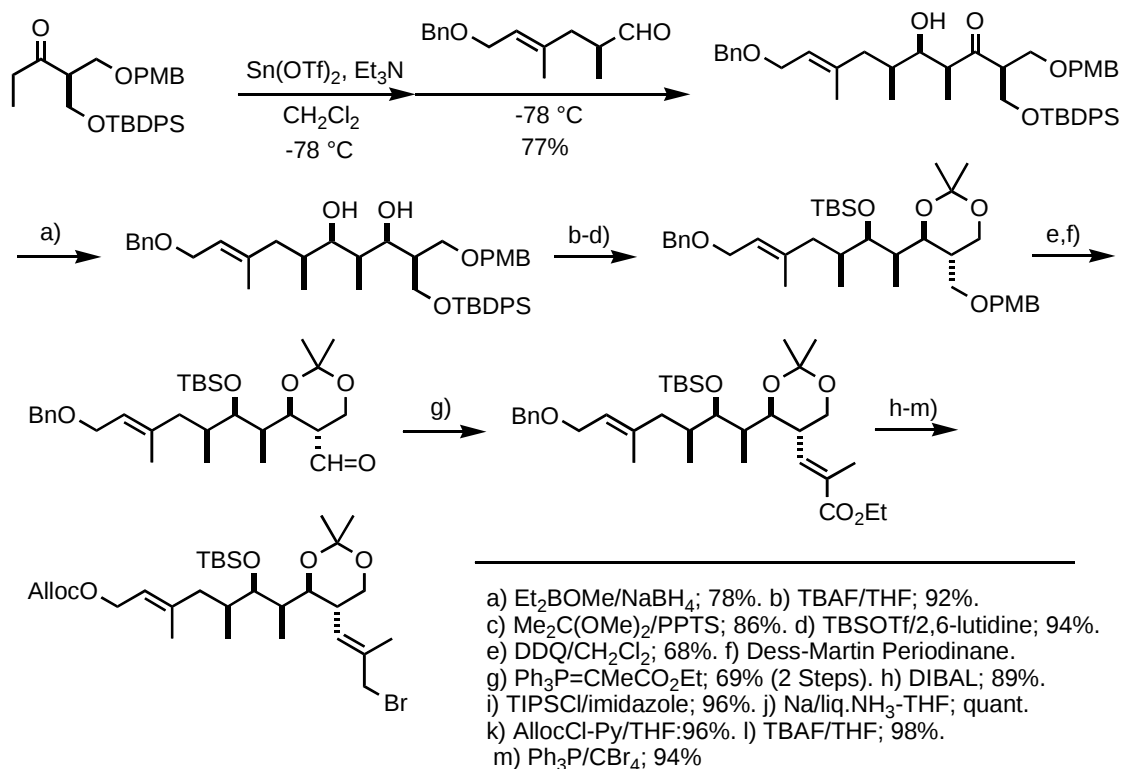


構造は元のアルコールから水酸基を除去して得られるケトンを経験的物質と比較して決定した。

アルデヒド**K-1a**は次の経路で合成した。市販の光学活性ヒドロキシイソ酪酸エステルから光学活性シクロプロパン誘導体を得て亜鉛ホノエノラート試剤を調製し、これとクロチルアルコールから合成した臭化ビニルを”Pd”の存在下でクロスカップリングさせて γ,δ -不飽和エステルとし、還元と酸化を経て**K-1a**とした。



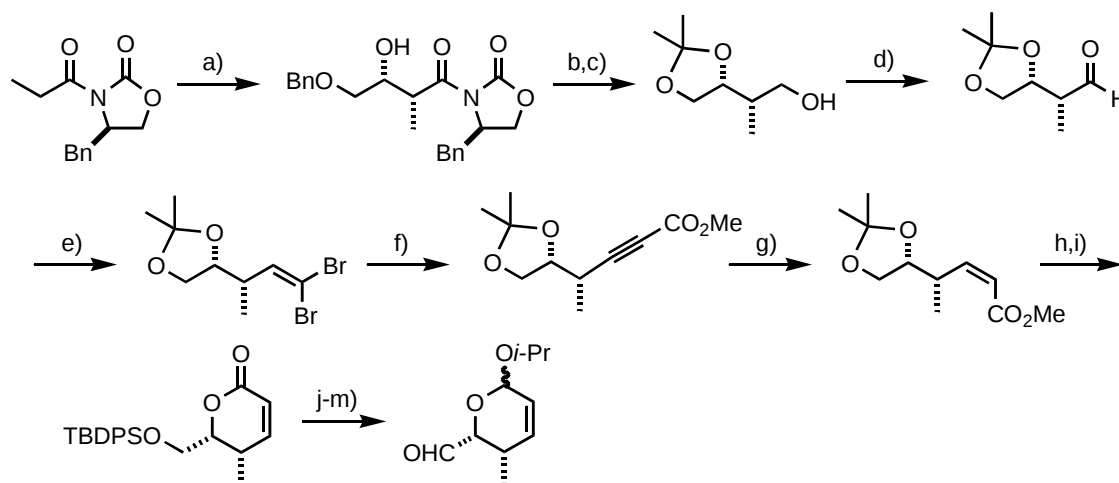
次いで、アルドール反応の立体化学の検証も含めて、両者の反応を行った。エチルケトン低温下で $\text{Sn}(\text{OTf})_2$ および Et_3N と処理した後、アルデヒドを加えて反応を行ったところ、予想した通り93%という高いジアステレオ選択性で目的のアルドール体が生成し、77%の収率で単一の生成物として単離することができた。



生成物の立体化学は、カルボニル基の立体選択的還元とTBDPS基を除去して得られるジオールをアセトニドに変換し、そのNOEで決定した。

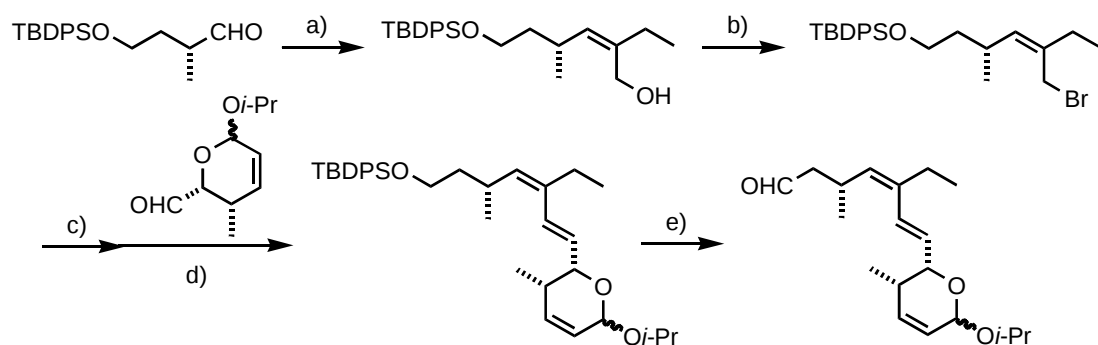
さらに、PMB基の除去後、酸化してアルデヒドとし、そのWittig反応により不飽和エステルに変換し、その還元により対応するアリルアルコールとした。水酸基をTIPSで保護し、Bn 保護基をAllocに付け変えた後、TIPSの除去と臭素化を経て、臭化アリルを合成した。

右鎖部は次の様にして合成した。すなわち、ベンジルオキシアセトアルデヒドとN-プロピオニルオキサゾリジノンのEvans型アルドール反応を行い、得られる付加体を水素添加条件下ベンジル基を除去し、同時に1,2-ジオール部位をアセトニドに変換した後、還元及び酸化に付してアルデヒドを得た。これを混合試剤 $\text{PPh}_3\text{-CBr}_4\text{-Zn}$ で1,1-ジブロモアルケンとし、引き続きブチルリチウムとクロルギ酸エステルで処理してアセチレンカルボン酸エステルを得た。Lindlar還元を行った後、酸性樹脂でアセトニドを除去すると第二アルコール部位で環化し、残った第一アルコールを保護して不飽和ラクトンを得た。次いで、ラク톤をラクトールとして保護し、アルコール部位を酸化してアルデヒドを得た。



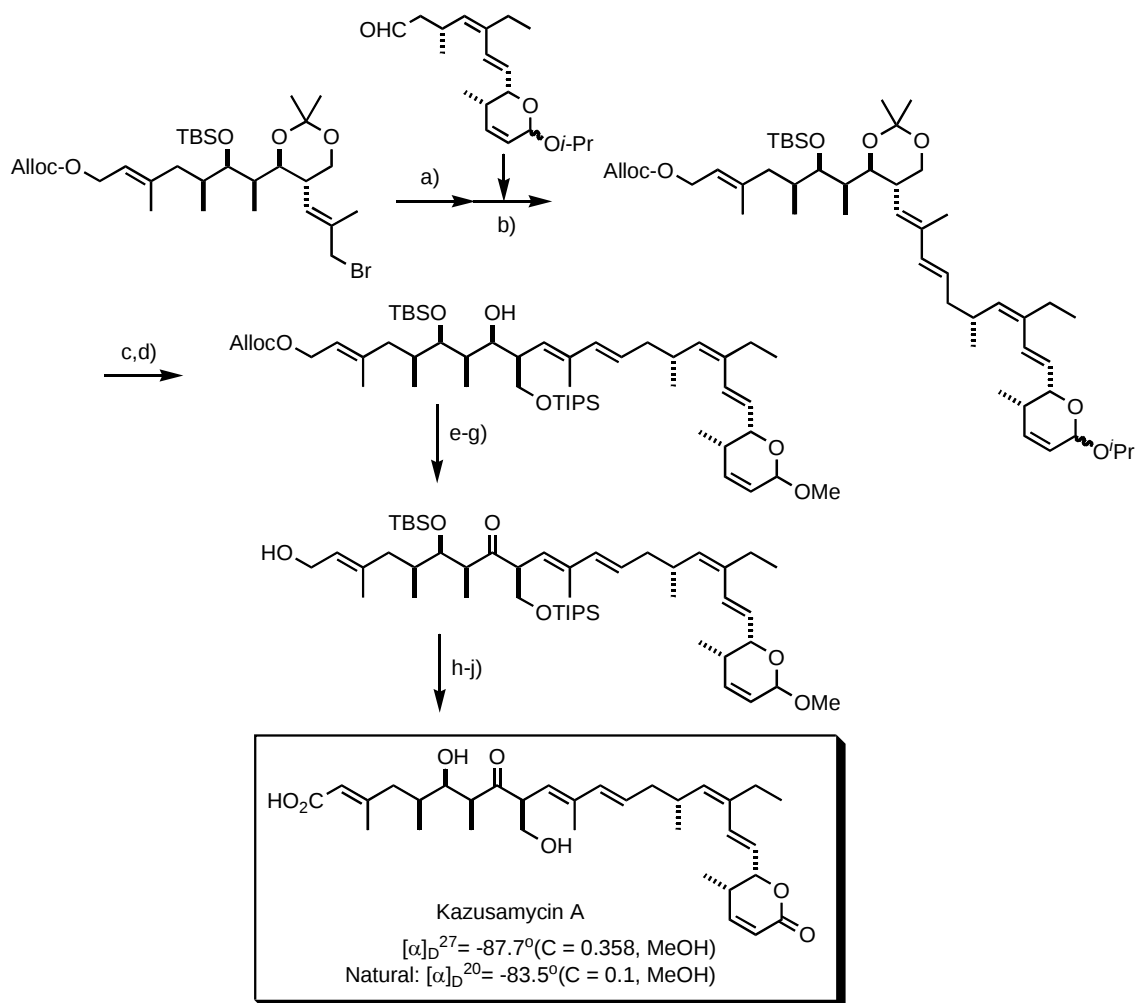
a) i. $\text{Bu}_2\text{BOTf}/\text{Et}_3\text{N}$; ii. $\text{BnOCH}_2\text{CH}=\text{O}$; 96% (ds >99%). b) $\text{H}_2/\text{Pd-C}$, PPTS, acetone, $\text{Me}_2\text{C}(\text{OMe})_2$; 90%. c) $\text{LiBH}_4/\text{MeOH}$; 95%. d) Dess-Martin Periodinane; 90%. e) Ph_3P , CBr_4 , Zn; 67%. f) $\text{BuLi}/\text{ClCO}_2\text{Me}$; 93%. g) $\text{H}_2/\text{Lindlar cat}$, MeOH; 96%. h) i. Dowex 50. ii. Amberlyst 15; 77%. i) $\text{TBDPSCl}/\text{imidazole}$; 73%. j) DIBAL; 82%. k) $^t\text{PrOH}/\text{PPTS}$; 85%. l) TBAF; 85%. m) $(\text{COCl})_2/\text{DMSO-Et}_3\text{N}$; 98%.

このアルデヒドを下図に示す経路で合成した臭化アリルと連結して右鎖部を構築することとした。トリフェニルホスホニウム塩は反応しないことは既に判っていたので、この臭化アリルをトリブチルホスフィンと処理してホスホニウム塩とし、これにアルデヒドと $^t\text{BuOK}$ を加えて反応を行っところ、Wittig反応が効率良く進行し、対応するオレフィンが高収率で得られたので、ケイ素保護基を除去し、末端の水酸基を酸化してアルデヒドとして、右鎖部の合成を完了した。



a) i. $(o\text{-MeOPhO})_2\text{PO-CH(Et)-CO}_2\text{Et/NaH}$. ii. DIBAL; 86%. b) $\text{Ph}_3\text{P/CBr}_4$; 93%. c) Bu_3P .
d) $^t\text{BuOK}$, toluene-THF: 91% (2 steps). e) i. TBAF. ii. Swern Oxid: 92%.

左右の両鎖部の連結も同様なWittg反応を利用して行った。すなわち、左鎖部の臭化アリルをアセトニトリル中でトリブチルホスフィンと処理してホスホニウム塩とし、この溶液に右鎖部アルデヒドと $^t\text{BuOK}$ を加えて反応を行い、カズサマイシンの基本構造を持つ縮合生成物を好収率で得た。アセトニドの除去に続く



a) Bu_3P . b) $^t\text{BuOK}$: 83% (2 steps). c) PPTS/MeOH (three cycles): 89%. d) TIPSCl/imidazole; 87%.
e) Dess-Martin Periodinane: 95%. f) PPTS, aq. acetone (three cycles): 91%. g) $\text{Pd(PPh}_3)_4/\text{Dimedone}$; 96%.
h) MnO_2 ; 49%. i) $\text{NaClO}_2/2\text{-methyl-2-butene}$; 80%. j) HF-Py, Py, THF: 74%..

て、第一アルコールの保護、第二アルコールの酸化、およびAlloc の除去を行って、シロキシケトンとした。最後に、アリルアルコールおよびラクトール部位の酸化とシリル保護基の除去を行い、カズサマイシンAの不斉全合成を完了した。

この合成カズサマイシンは¹H NMR, ¹³C NMR, IR, HRMS等のスペクトルデータが天然物と完全に一致し、且つ、旋光度も良い一致を見せることから、カズサマイシンの絶対構造は図に示すものであることを確定した。

【カズサマイシンおよび類縁体の合成と生理活性評価】

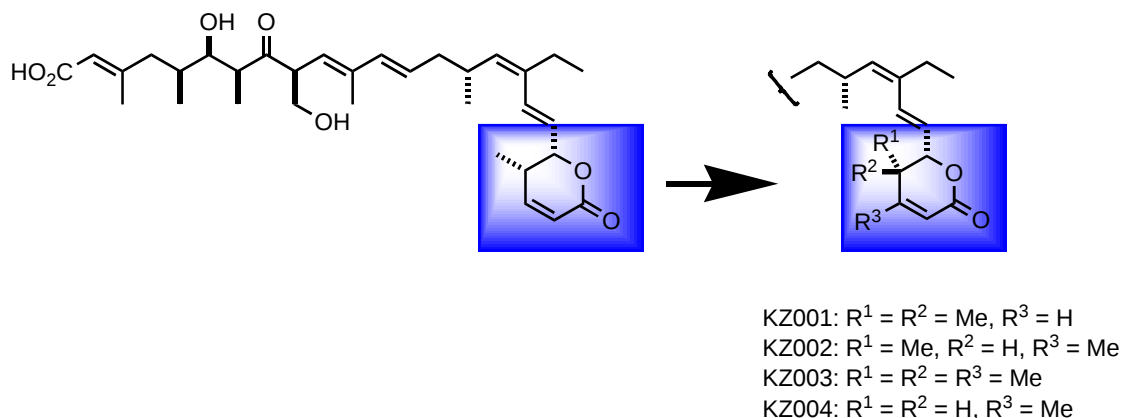
(株) 三菱ウェルファーマの研究グループの協力を得て、カズサマイシンの膵臓癌増殖抑制率に関する“in vitro” 活性試験を以下の様にして行ってもらった。

10%ウシ胎児血清(No. 2916754, ICN)を含むD-MEM/F12(No. D6421, SIGMA, c)で調整したヒト膵臓癌細胞株 HPAC を96ウェルプレート(旭テクノグラス)に1ウェル当たり2000個、0.05mLの割合で播種。翌日、サンプルのDMSO 溶液を10%ウシ胎児血清(No. 2916754, ICN)を含むD-MEM/F12(No. D6421, SIGMA, c)で最終濃度の2倍に希釈し、前日播種した細胞に1ウェル当たり0.05mLの割合で添加。

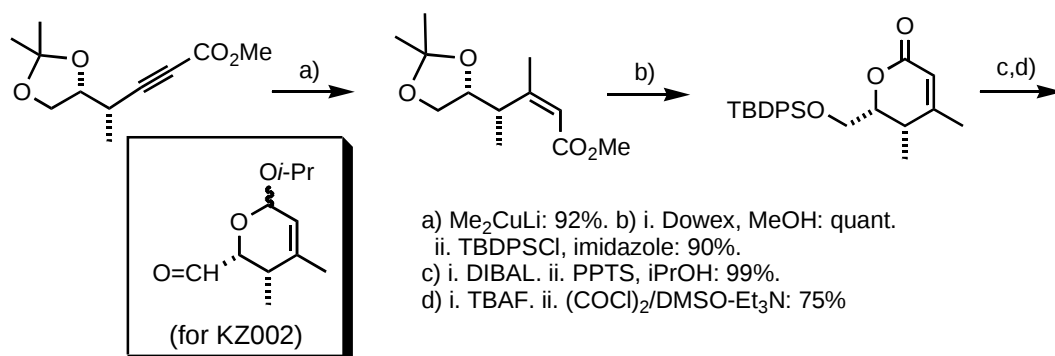
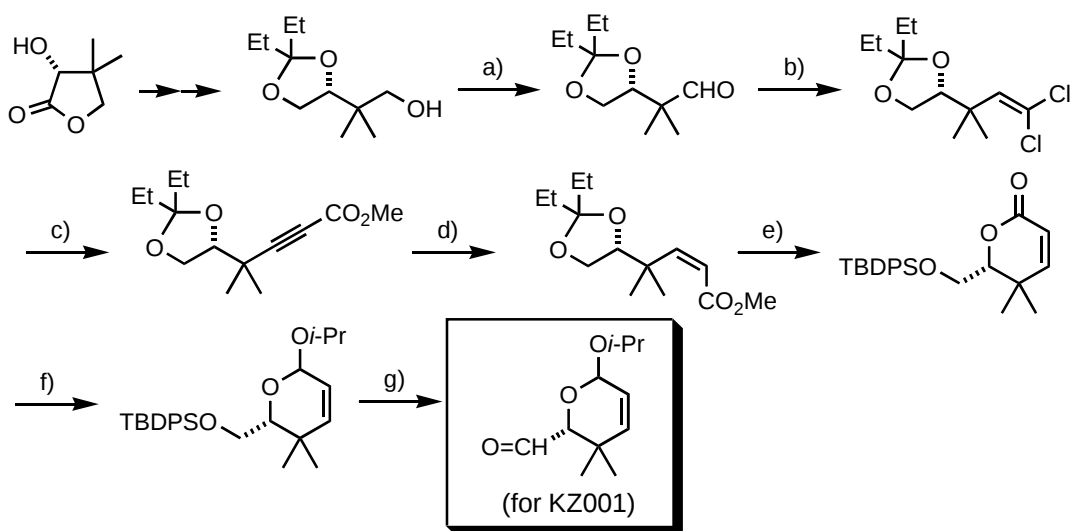
3日後、Cell Counting Kit試薬(同仁化学研究所)を1ウェル当たり0.01mLの割合で添加。3時間培養した後、プレートリーダー(旭テクノグラス)を用いて吸光度(測定波長 405nm、s参照波長 620nm)を測定し、サンプルを添加しないウェルの吸光度の値を100%、細胞を播種せずCell Counting Kit試薬を添加したウェルの値を0%として増殖抑制率を決定。

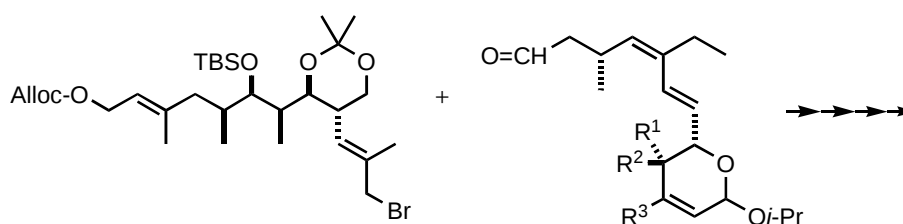
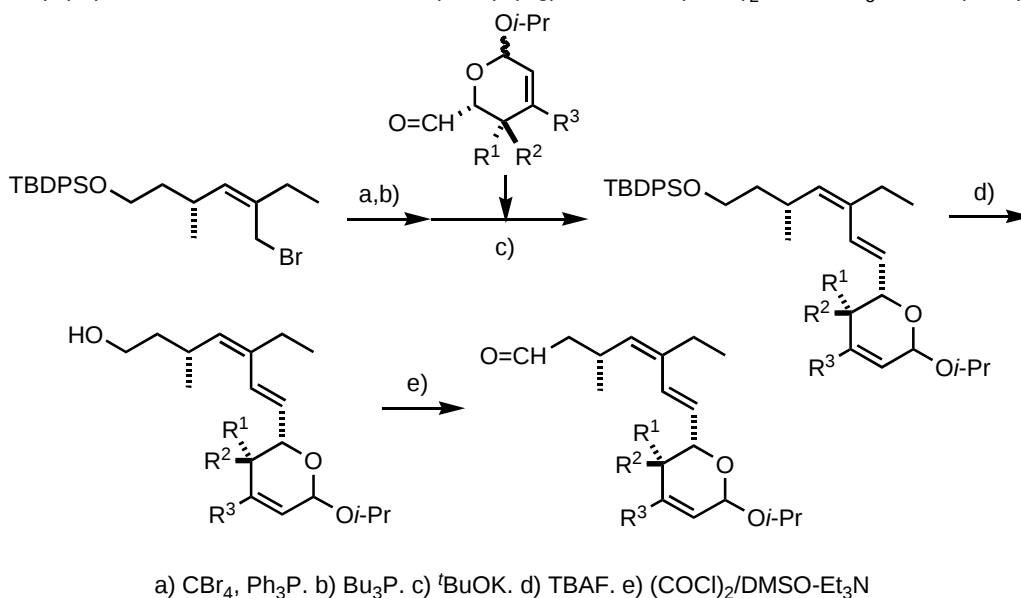
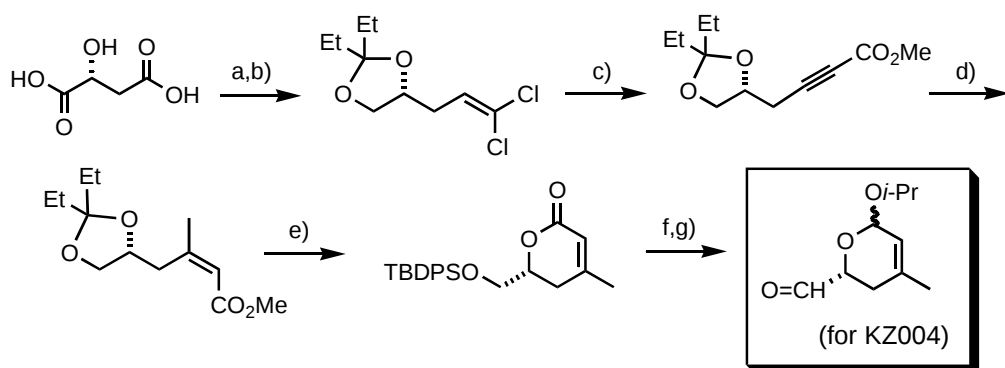
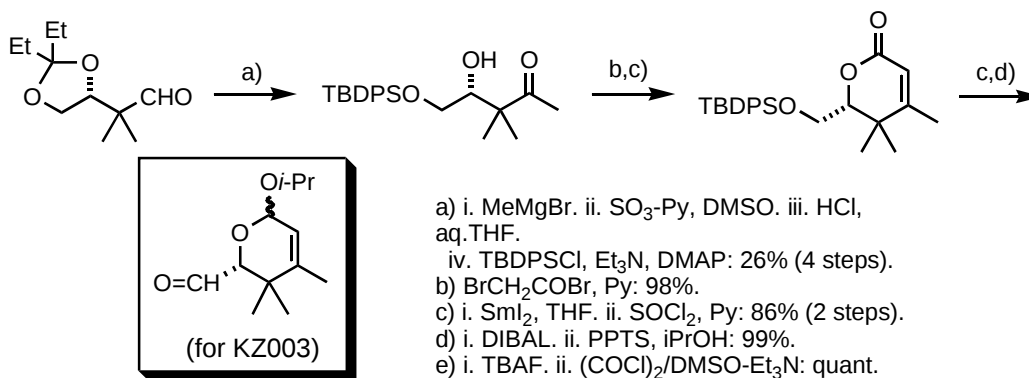
その結果、驚くべきことに、膵臓癌にたいしては、カズサマイシン A はなんとタキソールの約10⁸倍の活性を示すことが判明した！ これまでに報告された値に比べてもかなり高いのは、カズサマイシン自体比較的不安定であり、自然界から採取したサンプルは活性試験に入る前の時点で、かなり分解していたためではないかと思われる。

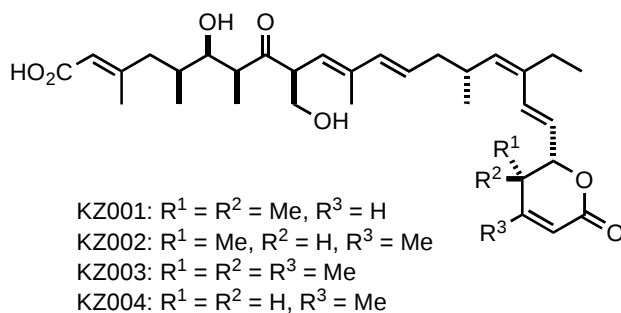
この高活性に着目し、カズサマイシン自体が持つ高活性を保持し、且つ、制癌剤としての利用の隘路になる細胞毒性を減じ、安定性を高めること、等を目指して、各種の類縁体を合成し、その活性と安定性を調べることにした。類縁体の選択に当たっては、cis-二置換不飽和ラクトン部に着目し、生体ないでの“共役付加”受容体として反応性の低下を目指し、ラクトンのγ-二置換体、β-置換体等を合成し、その活性を評価することとした。



各類縁体の合成に必要なラクトール部位を各々下式に示す経路で合成し、これを臭化アリルと連結して右鎖部とし、次いで、左鎖部と連結した後必要な官能基変換を行ってKZ001-KZ004 を合成した。







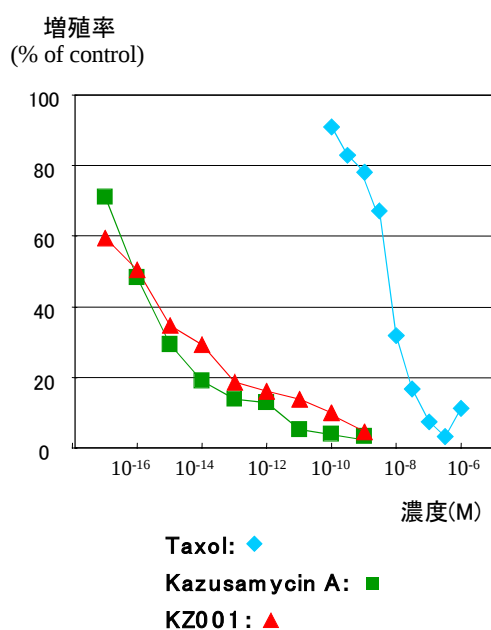
この様にして合成した類縁体のin vitro活性試験結果を以下に示す。すなわち、不飽和ラクトンの γ -位にメチル基を導入したKZ001はカズサマイシン自体と殆ど同程度の極めて強い活性を示すのに対して、KZ002では活性はタキソールよりやや弱くなり、KZ003は殆ど活性を示さないこと、さらにKZ004はタキソールよりも強い活性をしめすこと、などが判明した。

HPAC（膵臓癌）に対する増殖抑制作用

化合物名	IC ₅₀ (M)
Taxol	5.4 x 10⁻⁹
Kazusamycin A	8.4 x 10⁻¹⁷
KZ001	1.1 x 10⁻¹⁶
KZ002	1.5 x 10⁻⁷
KZ003	>1 x 10⁻⁴

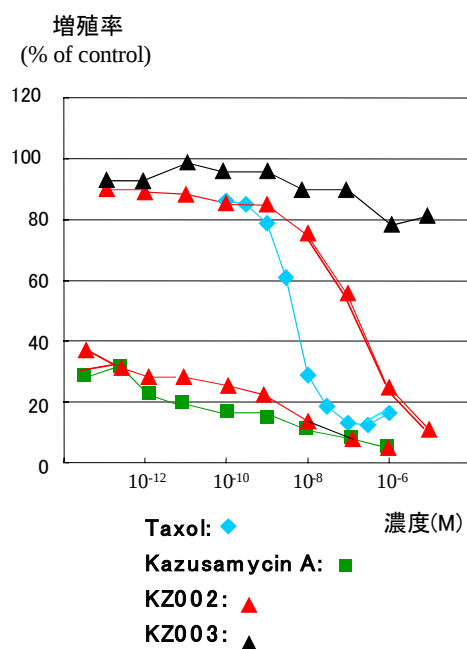
HPAC（膵臓癌）に対する増殖抑制作用（1）

Kazusamycin A, KZ001, Taxol

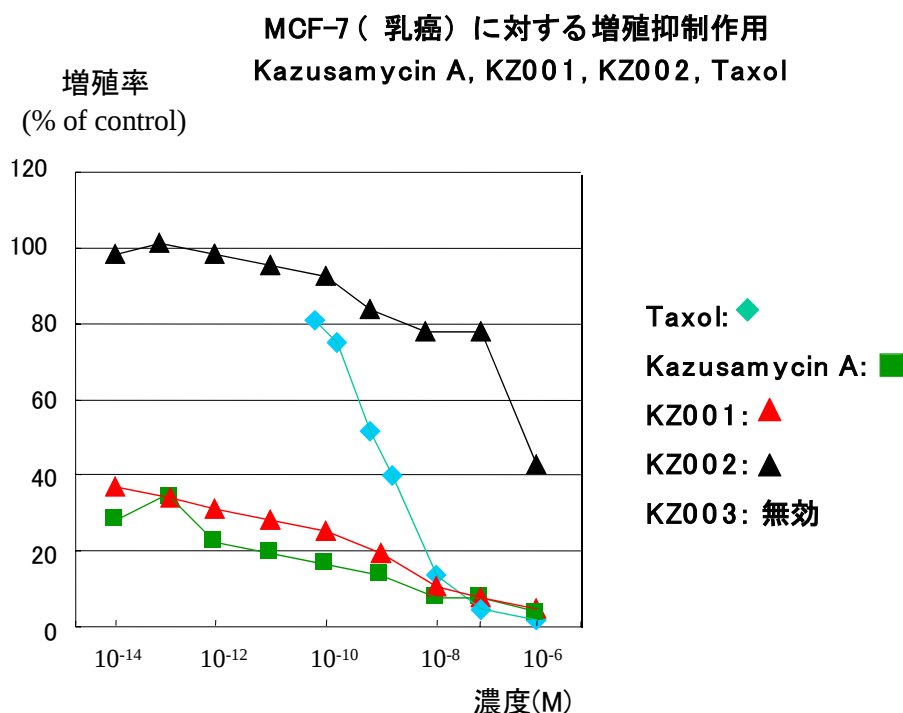


HPAC（膵臓癌）に対する増殖抑制作用（2）

Kazusamycin A, KZ002, KZ003, Taxol



また、カズサマイシンおよびKZ001ではタキソールが得意とするMCF-7（乳癌）に対してタキソールのそれを大幅に上回る増殖抑制作用が認められた。



また、（株）三菱ウェルファーマ研究所にて行われた毒性試験の結果を以下に示す。

カズサマイシンおよび関連類縁体の毒性試験

【方法】

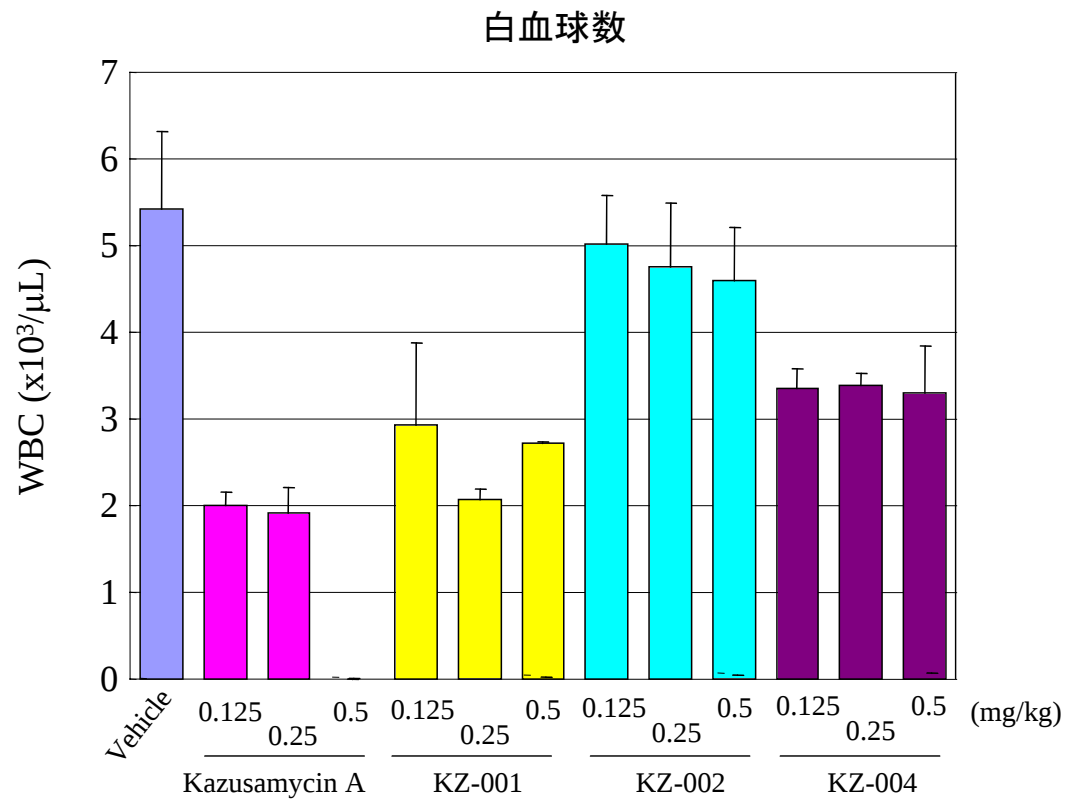
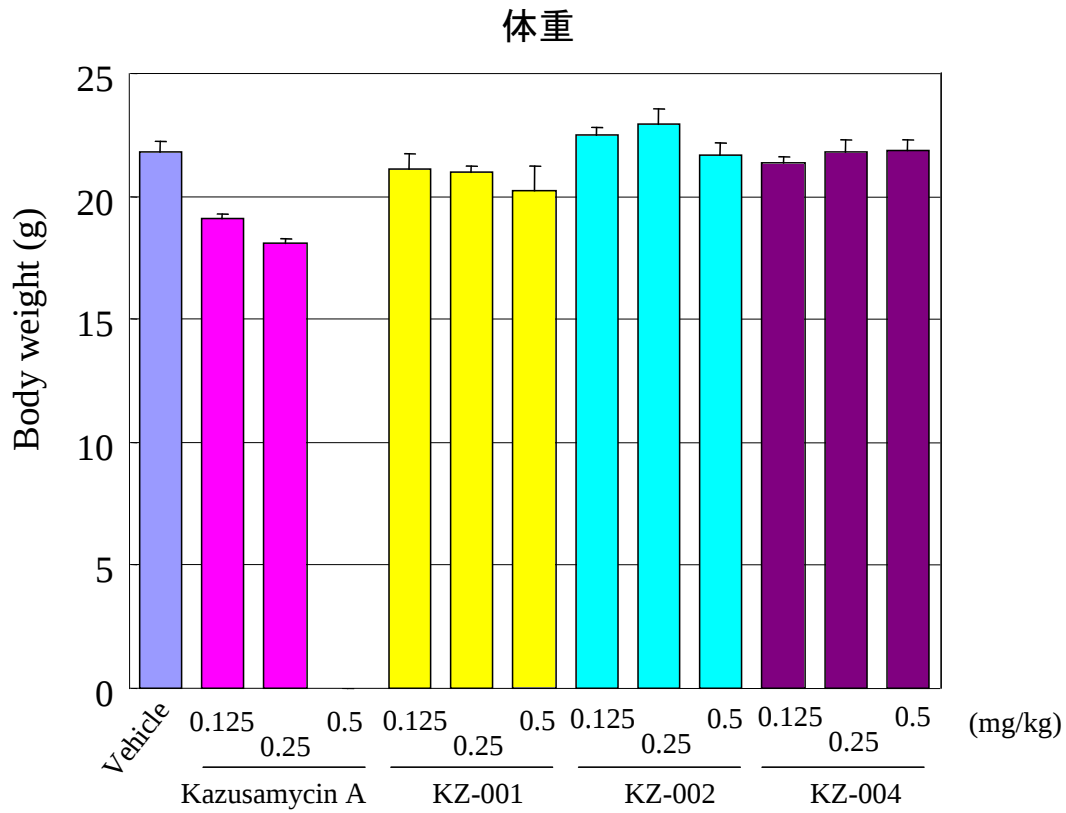
動物：BALB/c nu/nuマウス、雌性、週齢

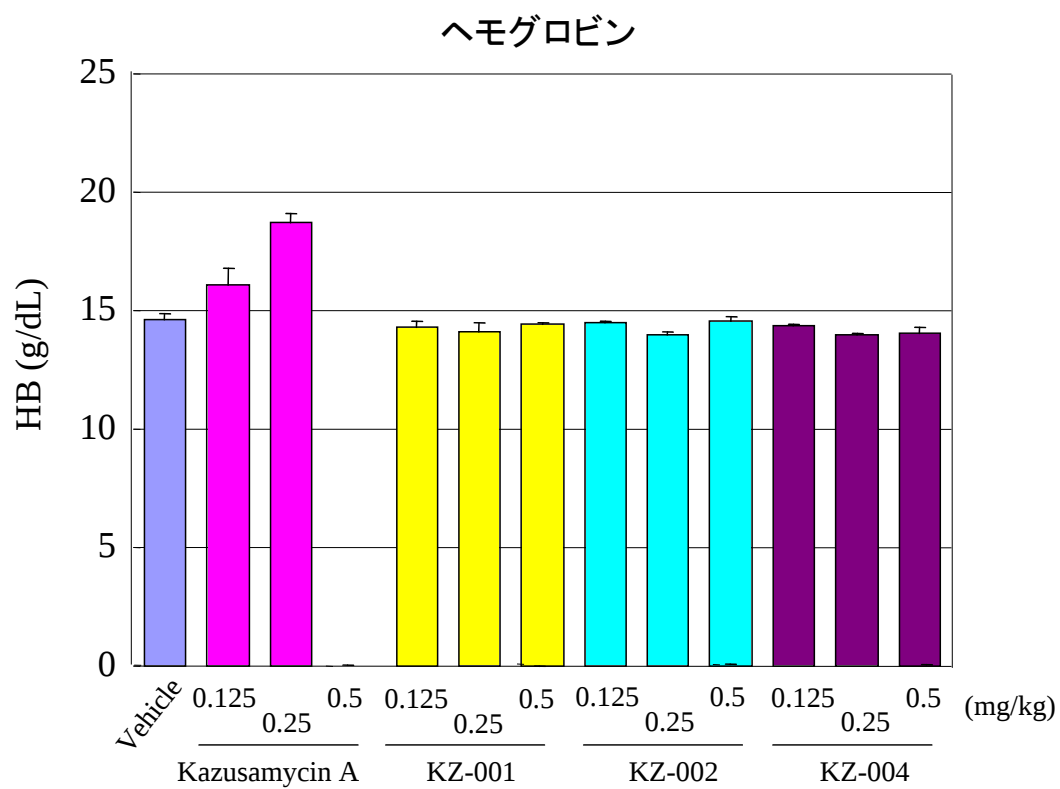
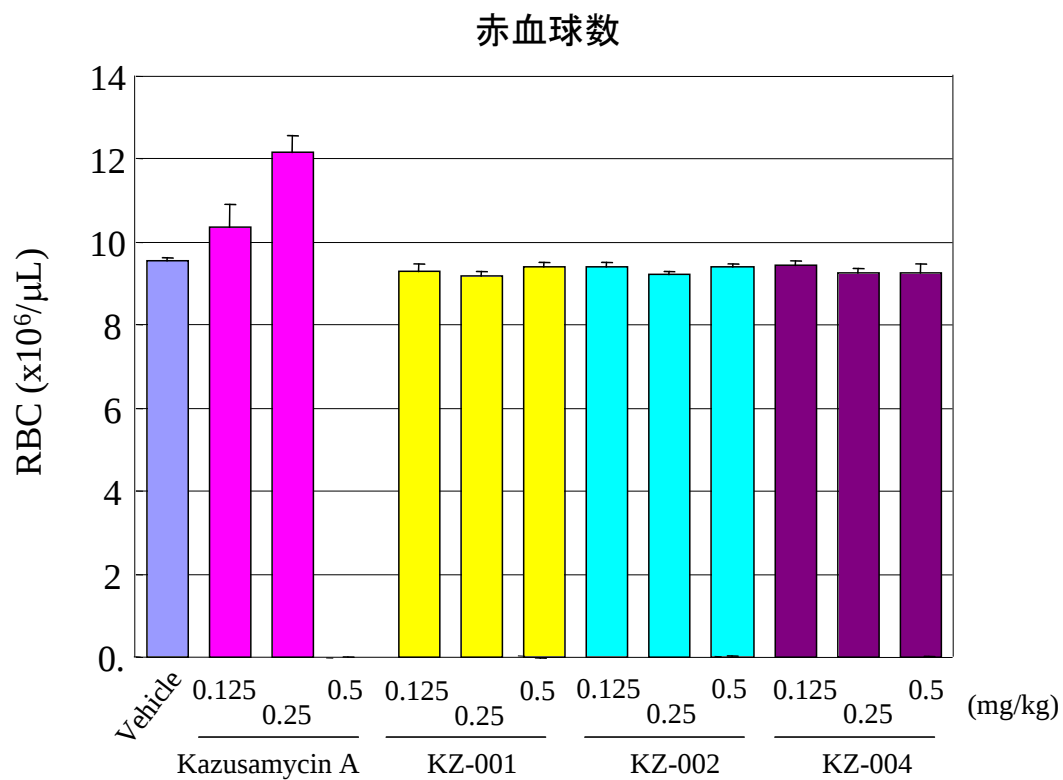
披験物質：Kazusamycin A (Lot. B) 群構成：1. Vehicle (n = 3)

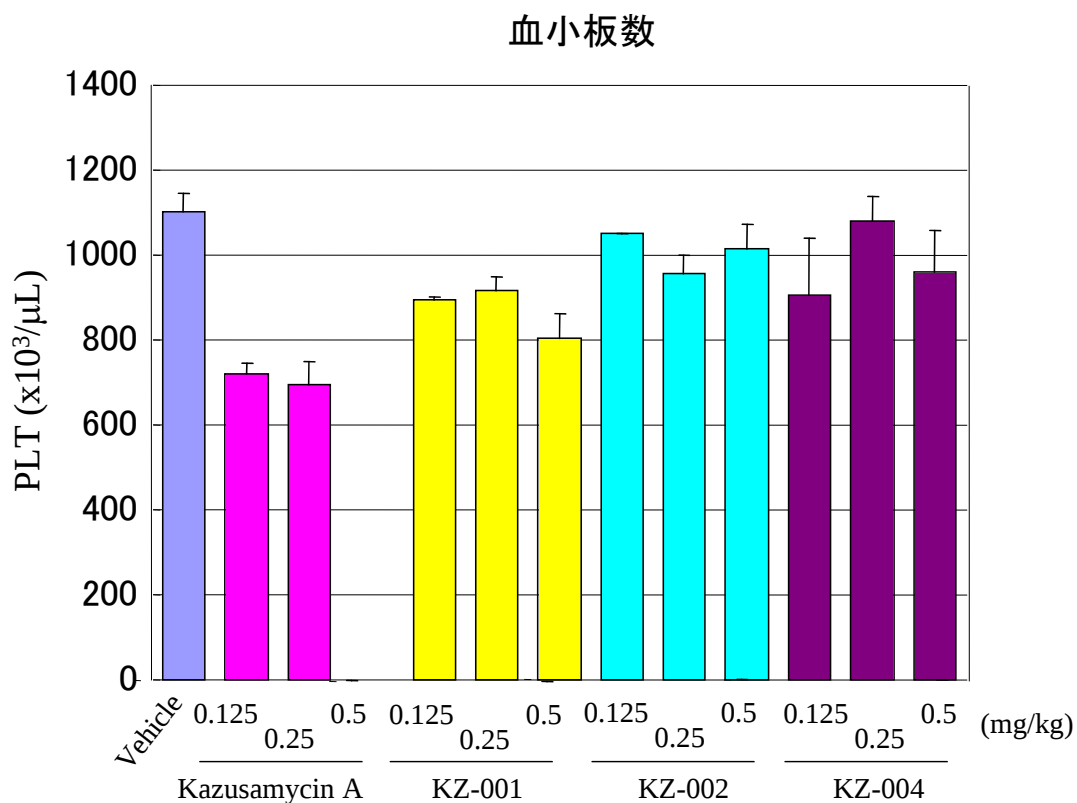
KZ-001 (Lot. B)	2. Kazusamycin A	0.125 mg/kg, ip (n=3)
KZ-002	3. Kazusamycin A	0.25 mg/kg, ip (n=3)
KZ-004	4. Kazusamycin A	0.5 mg/kg, ip (n=3)
	5. KZ-001	0.125 mg/kg, ip (n=3)
	6. KZ-001	0.25 mg/kg, ip (n=3)
	7. KZ-001	0.5 mg/kg, ip (n=3)
	8. KZ-002	0.125 mg/kg, ip (n=3)
	9. KZ-002	0.25 mg/kg, ip (n=3)
	10. KZ-002	0.5 mg/kg, ip (n=3)
	11. KZ-004	0.125 mg/kg, ip (n=3)
	12. KZ-004	0.25 mg/kg, ip (n=3)
	13. KZ-004	0.5 mg/kg, ip (n=3)

評価項目：体重、白血球数、赤血球数、血小板数、ヘモグロビン、血液生化学検査(GOT, GPT, LDH, BUN)

方法：披験物質を0日より4日間連日腹腔内投与し、4日目の血液を採取し、各種評価を実施した。







【結果】

死亡：Kazusamycin A, 0.5mg/kgで4日目に全例死亡した。

体重：Kazusamycin Aで用量依存的に減少した。

白血球数：Kazusamycin A, KZ-001, KZ-004で顕著に減少した。

血小板数：Kazusamycin A, KZ-001で減少した。

その他：Kazusamycin Aで腹水および胸水が見られ、循環血液量が減少したものとされる赤血球数、ヘモグロビンの増加が見られた。

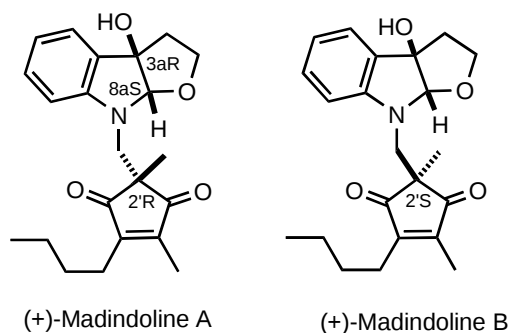
これらの結果は、カズサマイシンAの作用下では、全てのマウスが死亡するのに対して、例えば、同程度の活性を示すKZ-001の作用下では全例生き残っていることを示している。

すなわち、カズサマイシンを基盤として、其のラクトン部位を修飾する事により、タキソールの活性を大幅に上回り、かつ、カズサマイシンの毒性を持たない（あるいは毒性の著しく減じた）類縁体として、KZ-001 及びKZ-004の2種類の化合物を創出する事ができ、これらの *in vivo* 試験の結果が待たれる。

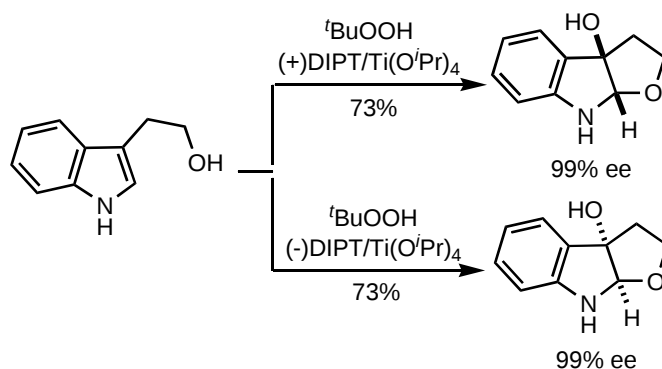
3. 4 マジンドリンの選択的不斉合成（桑嶋・砂塚グループ）

(1) 研究内容

マジンドリンは放線菌代謝産物から見出された天然有機化合物である。サイトカインIL-6活性を阻害する初めての機能物質であり、IL-6を抑制することにより、免疫を改善して癌の悪化を抑える作用（癌性悪液質の改善）があり、また多発性骨髄癌の治療剤としての期待も持たれている。マジンドリンは、3a-ヒドロキシフロインドリン骨格とシクロペンテン-1, 3-ジオン部がメチレン鎖を介して結合し、シクロペンテン骨格上に四級炭素を含むという特徴的な構造を持っている。



我々は、この物質が示す有用な生理活性と特徴的な構造に興味を持ち、この簡便な合成法を確立する目的で研究を行った。既に砂塚等は下式に示すインドールを**Sharpless**の不斉エポキシ化条件に付すことにより、インドールの $\Delta^{2,3}$ -位に不斉エポキシ化が起って後、オキシランの開環を伴って5員環閉環が進行し、対応する 3a-ヒドロキシフロインドリンが高いエナンチオ選択性をもって生成することを報告している。

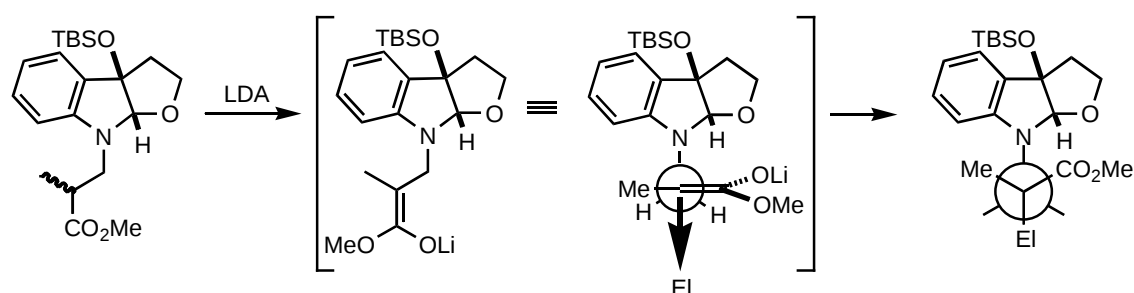


我々は、この事実に立脚して、シクロペンテン上の四級炭素のジアステレオ選択的構築を行い、マジンドリンA および Bの選択的合成を簡便に行う手法の開発を目指して研究を開始した。

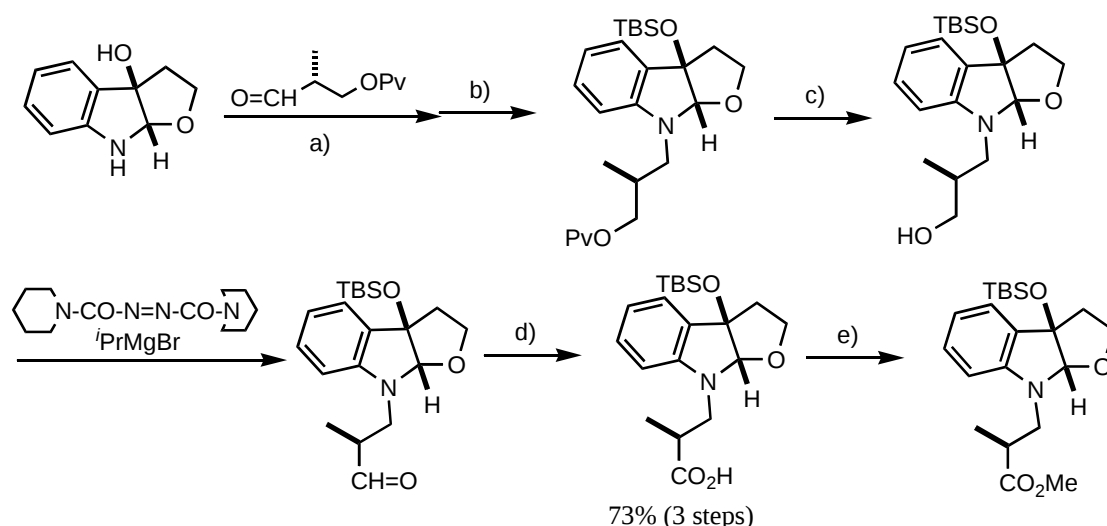
(2) 研究成果及び今後期待される効果

【四級炭素のジアステレオ選択的構築法の開発】

フロインドリンの構造的特徴を考慮に入れて、マジンドリンの四級炭素のジアステレオ選択的構築法として以下の分子変換法を設計した。すなわち、フロインドリン骨格を持つ下式の様なエステルを用いてそのリチウムエノラートを発生させれば、リチウムカチオンはフロインドリンの酸素と窒素の両元素に配位して安定化するため下式に示すコンフォマーの生成が優先するものと思われる。これに求電子試剤を反応させれば、試剤は立体障害の大きいエノラートの上側を避けて、下側から選択的に反応し、ジアステレオ選択的な四級炭素の構築が容易に達成できるものと思われる。



この作業仮説を確かめるべく、以下の経路で先ず必要なエステルを合成した。すなわち、還元的条件下でフロインドリンとアルデヒドを縮合させた後、加水分解してアルコールを得た。このアルコールの酸化に当たって、通常の場合では反応液が酸性になるためフロインドリン骨格が壊れるのを避けて塩基性条件下での酸化剤を選んで酸化してアルデヒドとし、さらにカルボン酸へと酸化した後、エステルとした。

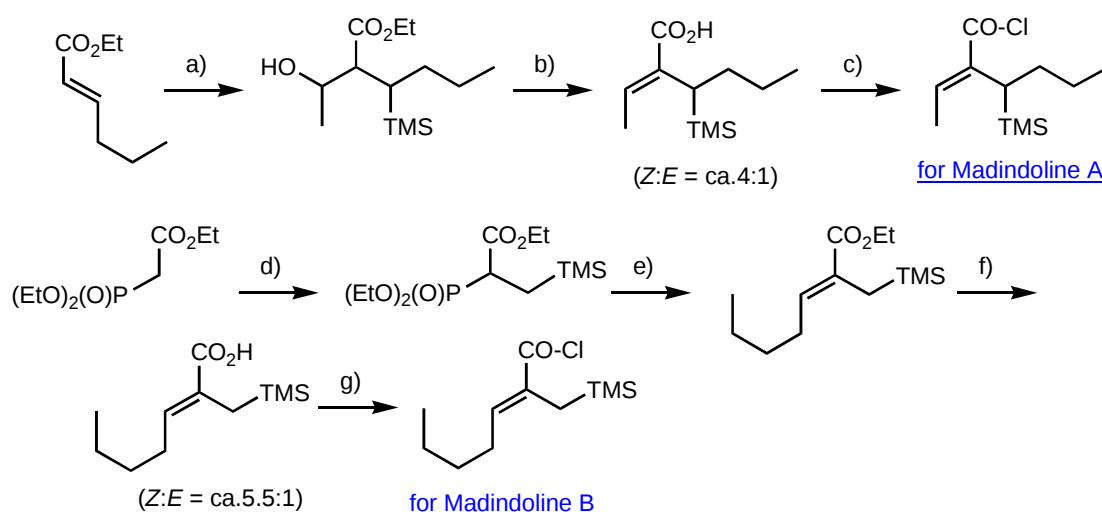


a) AcOH, NaBH(OAc)₃: 63%. b) TBOTf: 94%. c) KOH. d) NaClO₂-NaH₂PO₄, TMSCHN₂: 92%.

後のシクロペンタノンへの環化も考慮に入れて、求電子試剤として適当な位置にア

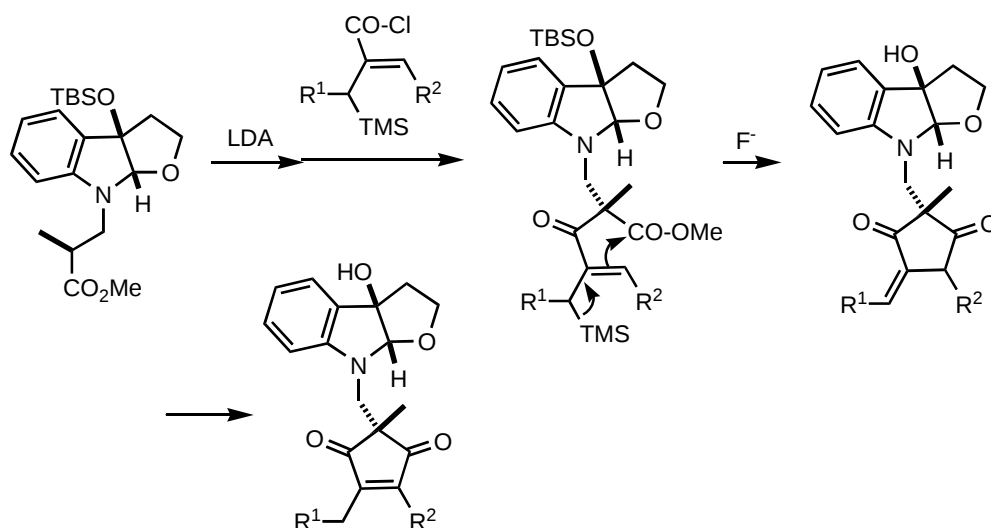
リルシラン部位を含む酸塩化物を選び、以下の経路で合成した。すなわち、マジンドリンAの合成に用いる試剤は、不飽和カルボン酸エステルにTMSLiを共役付加させて生成するエノラートをアセトアルデヒドで捕捉し、これを脱水して不飽和カルボン酸エステルとした後、エステル部位の加水分解を経て酸塩化物を合成した。

また、マジンドリンBを合成する試剤として、ホスホン酸エステルにTMSCH₂基を導入した後、Emmons-Horner反応で炭素鎖を延長し、得られる不飽和エステルから対応する酸塩化物を調整した。



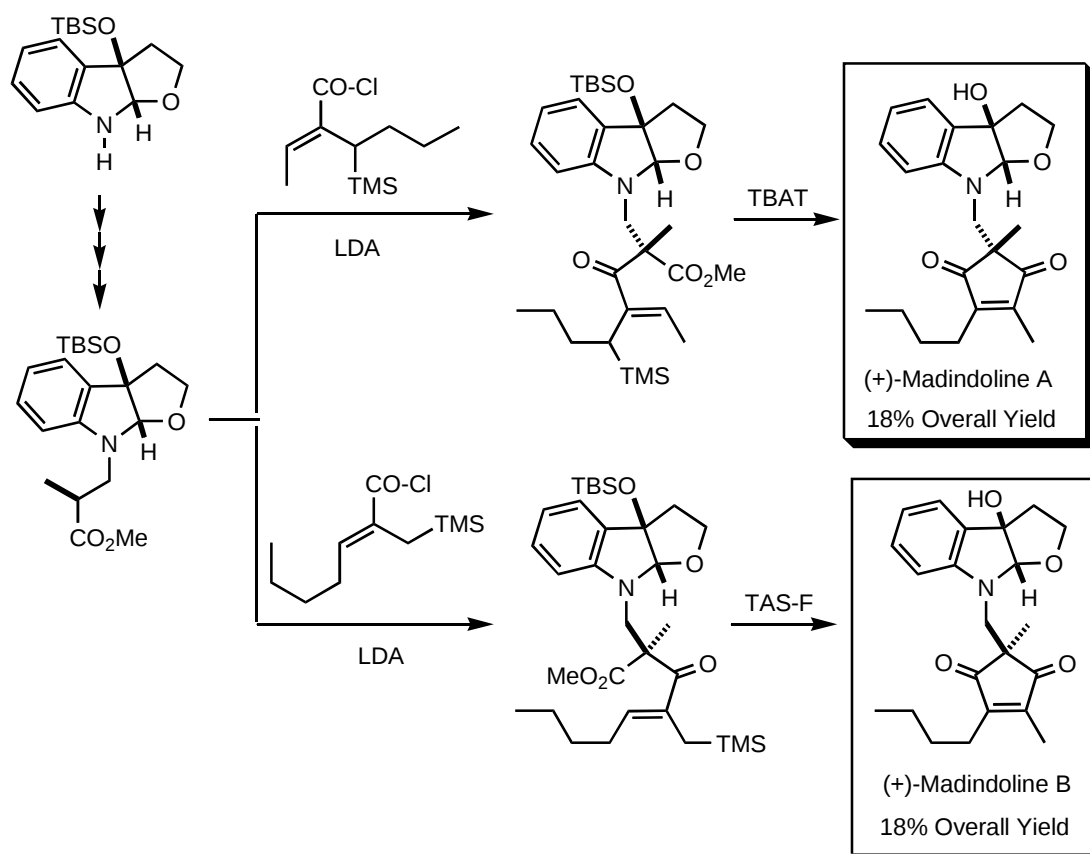
a) i. TMSLi. ii. MeCH=O: 72%. b) i. MsCl, EtNiPr₂. ii. KOH, aq. EtOH: 96%. c) SOCl₂: 90%.
d) NaH/TMSCH₂I, DME, 70°C: 96%. e) C₄H₉CH=O/NaH: 85%. f) KOH, aq. EtOH: 72%. g) SOCl₂: 90%.

エステルにLDAを作用させてエノラートアニオンを調製し、これに酸塩化物を加えて反応を行った。次いで、その粗生成物をフッ化物イオンの存在下で処理してアリルシラン部位とエステル基の間で環化反応を試みたところ、反応は円滑に



進行し、二重結合の異性化並びに水酸基の保護基の除去を伴って対応するシクロペンテンジオン体を高収率で与えた。

上記の酸塩化物を用いてこの反応を行うことにより、対応するマジンドリンAおよびBを選択的に効率良く作り分けることができ、前述の作業仮説が四級炭素のジアステレオ選択的構築に当たって、正しく機能していることが実証された。



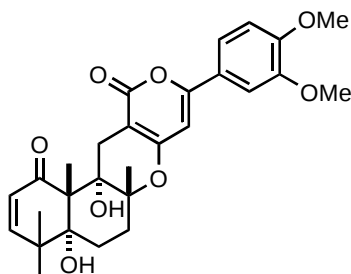
マジンドリンが示す興味ある生理活性に加えて、その特異な構造は多くの研究者の興味を集め、いくつかの研究グループにより全合成研究が行われているが、その中でも本手法は格段に効率が良く、且つ短行程で完結する上に、量的合成も可能にしている。また、類縁体の合成も容易に達成できるものと思われるので、新たな四級炭素の立体選択的構築法に新概念を導入するという学術的意義に加えて、マジンドリンおよびその類縁体の生理活性研究におおいに資することが期待される。

3. 5 アリスガシン（砂塚グループ）の全合成

(1) 研究内容

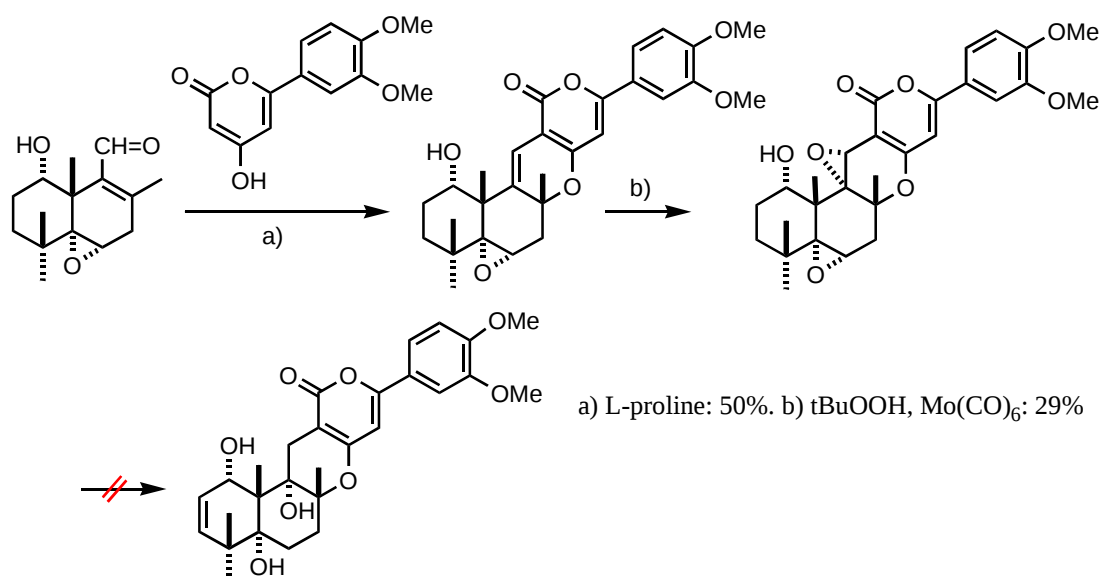
アリスガシンは糸状菌代謝産物から見出された天然物で、アセチルコリンエステラーゼを特異的に阻害するメロテルペノイド化合物である。制癌活性は示さないが、抗

痴呆（アルツハイマー）効果などに有用な活性を示し、合成類縁体も含めて、医薬品素材としての展開が期待されているが、天然には微量しか産出しないため、合成による供給が要請されている。構造的には、2 個の三級水酸基を含む特異な環状炭素骨格に特徴がある。



(2) 研究成果及び今後期待される効果

類似の構造を持つピリピロペンの全合成研究を通じて不飽和アルデヒドと α -ピロンの反応による多縮環骨格の構築法を開発したが、この手法を活用して、下式に示すアルデヒドと α -ピロンの縮環反応により 4 環性化合物を合成した。次いで不飽和結合をオキランとした後、その開環によるアリスガシンへの変換を試みたが、反応は全く進行しなかった。

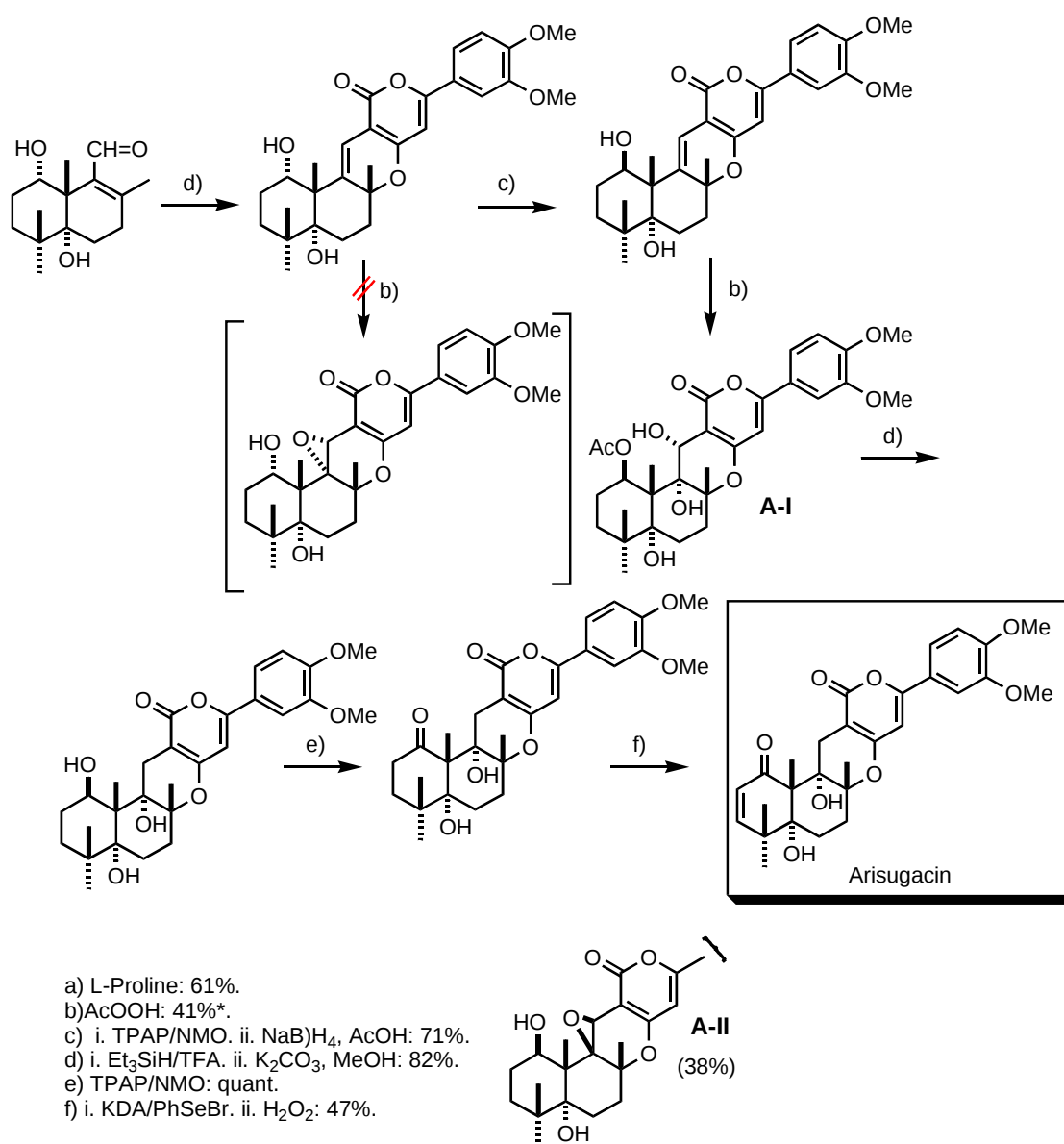


一方、2 個の水酸基を持つ二環性アルデヒドを合成し、L-プロリンの共存下での α -ピロンケトラクトンとの縮合により四環性中間を得、この二重結合を酸化して α -エポキシドへの変換について種々の条件下で検討したが、反応は全く進行しなかった。奇妙なことに、酸化-還元でこの水酸基の立体化学を反転させて C1 β -OH 体とし、過酢酸を用いて反応を試みたところ、この二重結合に水酸基とは逆の下側からジオール化が起こり、トリオールモノアセタート **A-1** が得られ、同時に β -エポキシド

A-2 が副生することが判明した。

A-1の生成機構については不明であるが、下側から2個の水酸基を導入することができたので、この中、ヒドロシリル化で第二アルコールのみを除去し、次いで、エステルの加水分解による除去、酸化および不飽和結合の導入を経て、アリスガシンの不斉全合成を完了した。

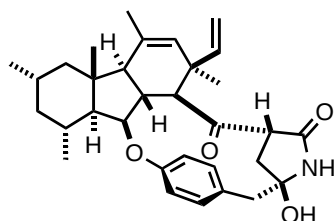
この全合成における鍵中間体であるA-1の生成および同時に副生するA-2との関連などについて検討を加えたが、現在のところ不明である。このような問題は残るものの、本手法は生理活性物質アリスガシンの短行程にして簡便な合成法を提供するものであり、活性研究におおいに役立つものと期待される。



3. 6 GKK1032A₂ (桑嶋グループ) の全合成

(1) 研究内容

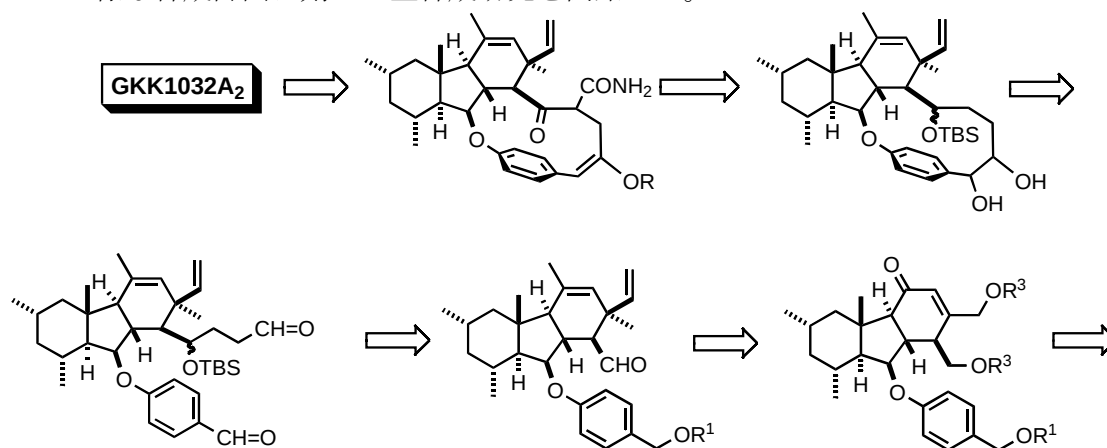
この化合物は、協和発酵並びに北里研究所において独立に、青かびの培養液から単離され、各々の研究グループによってGKK1032A₂ あるいは FO-7711CC5 と命名された、抗腫瘍活性等興味深い生理活性を示す抗生物質である。6-5-6の三環性炭素骨格に加えて、p-フェニレンを含む特異な13員環からなるというこれまでの天然物に見られない際立った構造的特徴をもっているが、その相対構造が提示されているのみで、絶対構造は決定されていない。

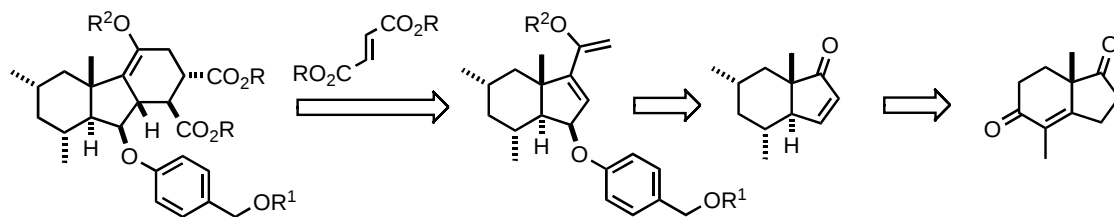


GKK1032A₂ (FO-7711CC5)

我々は、極めて特異なこの化合物の構造とこれが示す生理活性に興味を持ち、この全合成を計画した。計画の立案に当たって、我々が想定した逆合成経路を以下に示す。すなわち、既知の二環性化合物から出発して、A環の2個のメチル基をエクソトリアル位に規制して導入した後、6-位にフェノール部位を持つジェン体へと変換する。次いで、フマル酸エステルとの[4 + 2]環化付加反応により6員環を構築して、三環性中間体とする。引き続いて、共役付加とそれによって生じるエノール部を利用した2個のメチル基の導入、ヒドロキシメチル基のビニル基への変換等のC環の官能基変換を経て、ジアルデヒドを得、このピナコールカップリング等によりp-フェニレンを含む13員環を構築する。次いで、13員環上にアミド基を導入して天然物等価体とし、最後に、適当な条件下でアミドとカルボニル基の環化反応を行って、合成を完了する。

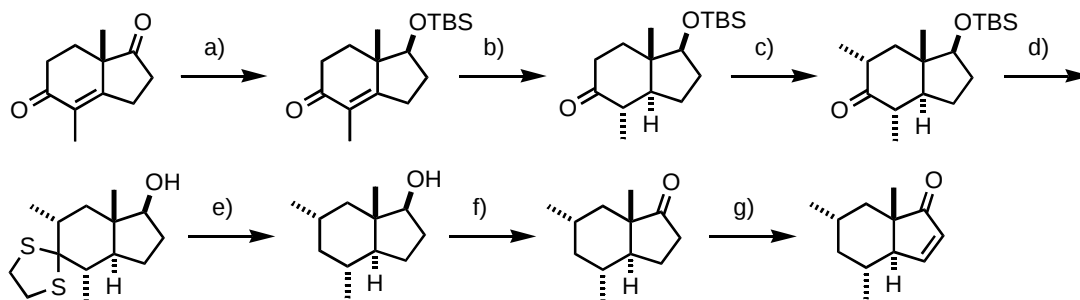
このような合成計画に則って全合成研究を開始した。





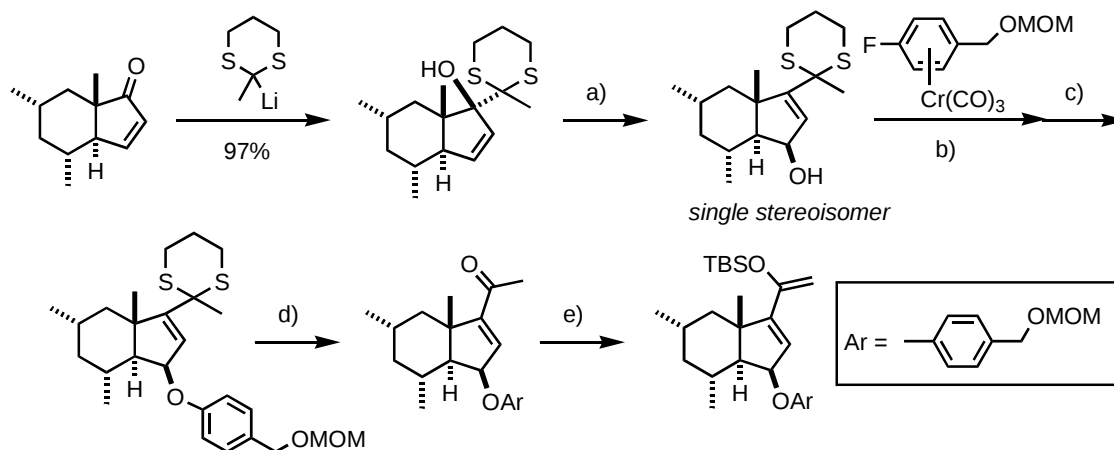
(2) 研究成果及び今後期待される効果

既知の二環性物質を出発原料とし、還元・保護した後、水素添加によりtrans-縮環二環性化合物とし、次いで、メチル基を導入した。生成物は立体異性体の混合物として得られたが、塩基性条件下で処理することにより安定なジエカトリアル体に変性して目的のケトンを単一生成物として得た。ジチオアセタールを経由して、カルボニル基をメチレンに変換した後、通常の操作で二環性エノンへと変換した。



a) i. NaBH_4 , EtOH. ii. TBSCl, imidazole: 78% (2 steps). b) i. H_2 , Pd-C. NaOEt, EtOH: 60% (2 steps). c) i. LDA/Mel. ii. NaOEt, EtOH: 79% (2 steps). d) $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$, $\text{HS}(\text{CH}_2)_2\text{SH}$. e) i. Li/liq. NH_3 . ii. Raney Ni: 58% (3 steps). f) Swern Oxid: 90%. g) i. LDA/TMSCl. ii. $\text{CH}_2=\text{CH}-\text{CH}_2\text{OCO}_2\text{Me}$, cat. $\text{Pd}(\text{OAc})_2$: 69%.

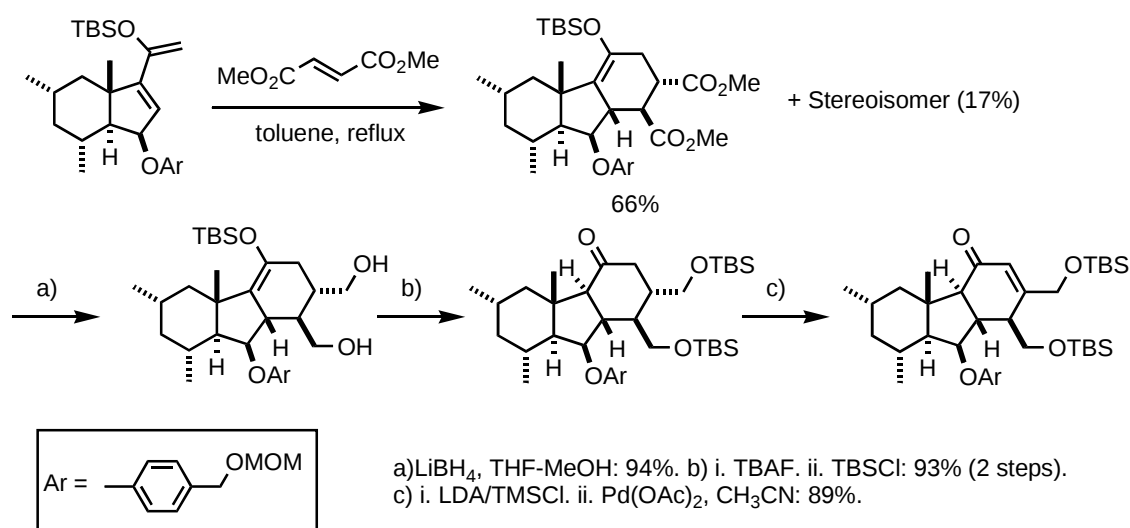
M. Krafft等によって開発された手法 (J. Org. Chem., 1999, 64, 2475) を適用して、ジチアンリチオ体を付加させ、得られた第三アリルアルコールを希硫酸で処理することにより、第二アリルアルコールへの変換が円滑に進行して、目的



a) 0.5% H_2SO_4 , aq. THF: 77% (three times recycle). b) NaH: 81%. c) CAN, CH_3CN : 76%. d) Dess-Martin Periodinane: 86%. e) i. KHMDS, THF. ii. TBSCl, HMPA: 95%

物質を単一の異性体として得た。塩基性条件下でアレーンクロム錯体と反応させてアルコール部位をフェニル化し、ジチアンを除去して得られるエノンをジエノールシリルエーテルに変換した。

ジエンのフマル酸エステルとの環化付加反応は、面選択性に多少の問題は有るもの、収率良く進行し、目的の付加体を主生成物として与えた。エステルの還元後エノール部位を加水分解することにより、安定なtrans-縮環型三環性化合物を好収率で得、これをエノンへと変換した。

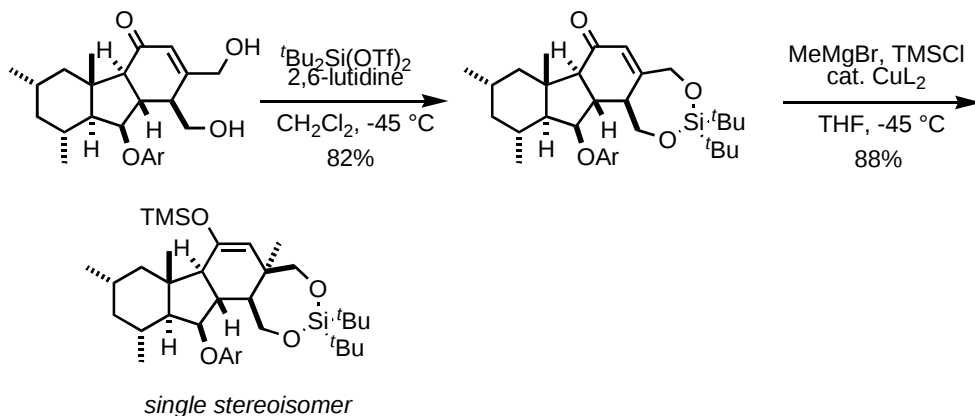
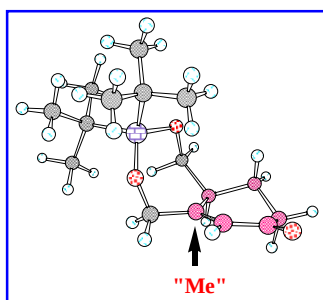
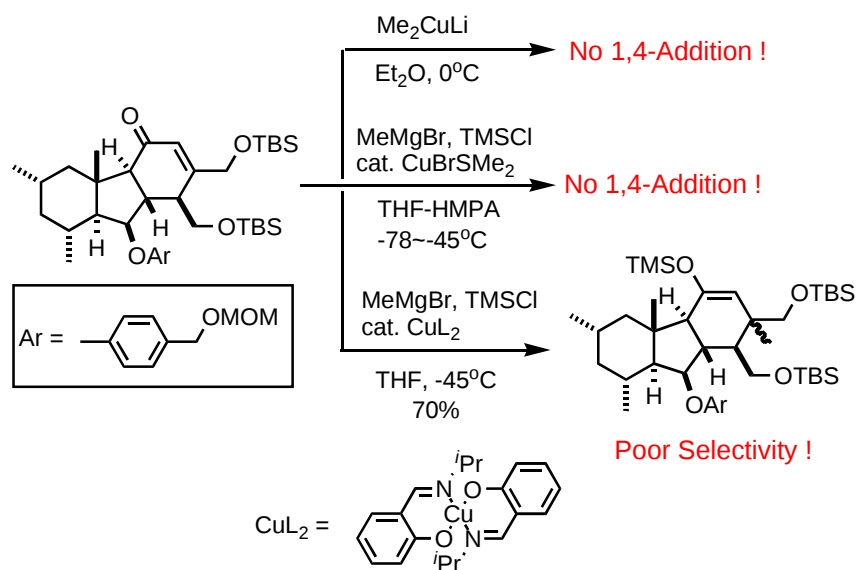


次いで、このエノンへの共役付加によるメチル基の導入を試みた。通常用いられる銅試剤は全く反応せず、TMSClを用いて反応を加速させる手法 (*Tetrahedron Lett.*, **1986**, *27*, 4025) を適用しても目的の変換を達成することが出来なかった。

しかし、触媒量のCu(II)共存下、メチルグリニャール試剤とTMSClを用いる方法 (*Tetrahedron Lett.*, **1990**, *31*, 1161) を用いて反応を行ったところ、共役付加反応は進行するものの面選択性は全く認められず、2種の立体異性体の混合物として得られるのみであった。

面選択性の向上を目指して、二つの水酸基上の保護基を変えた幾つかの基質について、Spartanを用いて最安定コンフォマーを算出しエノンの上下面の立体環境を調べてみた。その結果、下図に示す様な水酸基をシリル基で結んだ環状構造を持つ基質では下部に比べて上部が極度に混み合っているため、反応は下部から優先的に進行することが示唆されたが、実際、このエノンを調製して反応を行ったところ、予期した様にメチル基は選択的に下部から導入され、目的の共役付加体を単一の立体異性体として好収率で得ることができた。

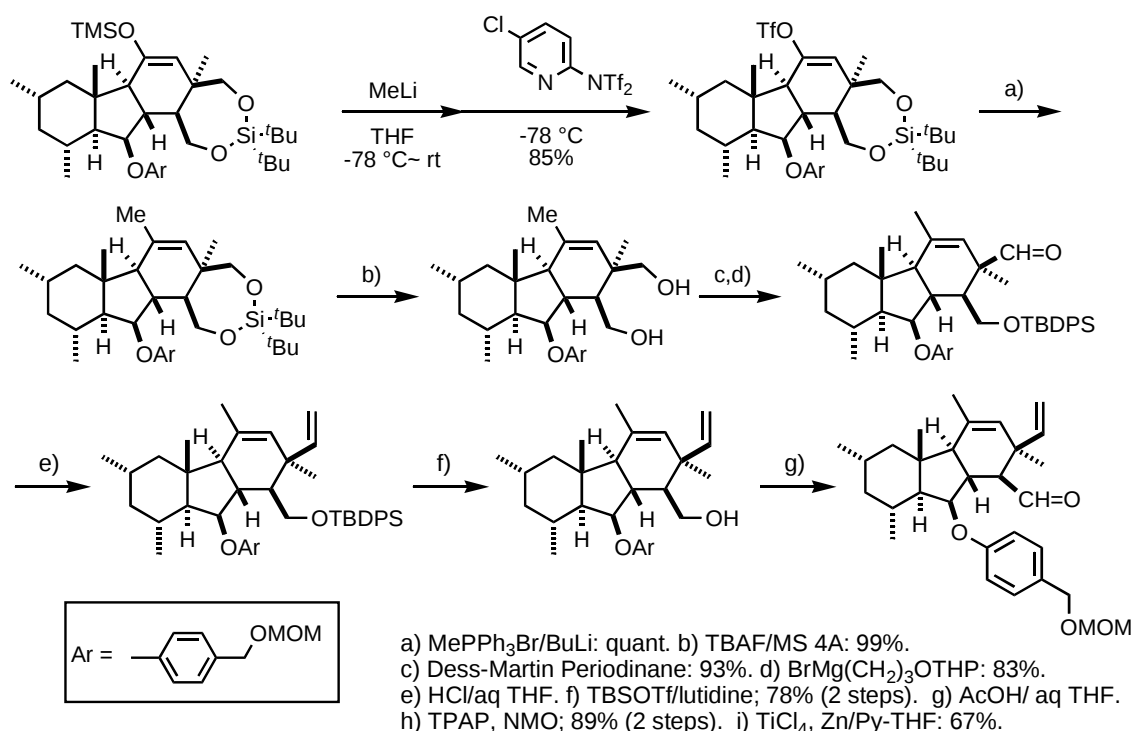
得られる付加体のエノールシリルエーテル部位をトリフラートに変換し、”Pd”触媒存在下でのクロスカップリング反応に付してメチル置換体とした。ケイ素保



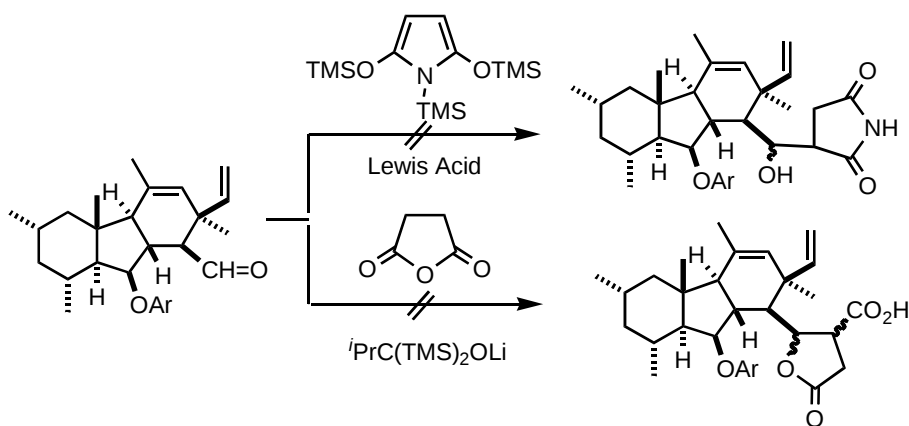
護基を除去して得られるジオール体を用い、一方の水酸基の選択的保護を行った

TBDPSCIを用いたシリル化では、少量の位置異性体の副生も有ったが、下側の水酸基のみがシリル化された目的物が収率良く得られ、残った水酸基を酸化してアルデヒドへと誘導した。Wittig 反応にてアルデヒドをビニル基に変換した後、シリル基を除去し得られるアルコールの酸化を経て、天然物型に修飾されたABC三環性炭素骨格を持つアルデヒドを合成した。

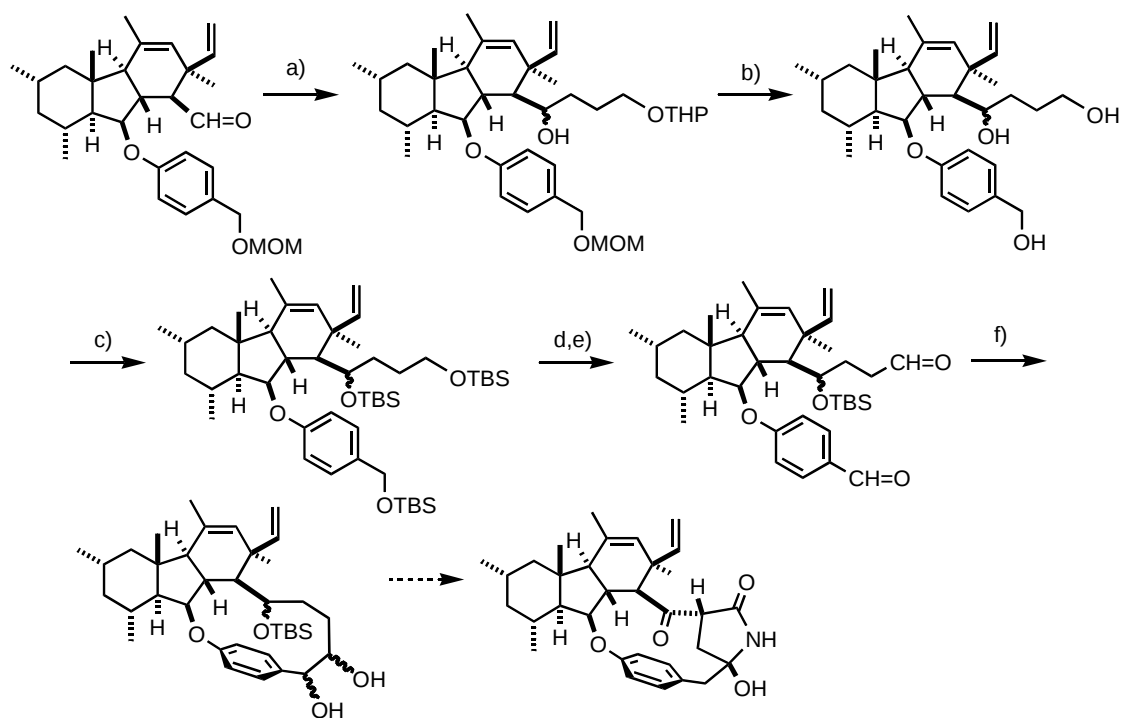
当初は、このアルデヒドを多官能性エノラートと反応させて、コハク酸イミド



等価体を含む側鎖を延長する計画で、ルイス酸共存下でのコハク酸イミドジエノールとの反応並びに ”立体障害の大きい塩基” 共存下でのコハク酸無水物との反応 (*Tetrahedron Lett.***1977**,1423) 等を試みたが、予期した反応は全く進行しなかった。

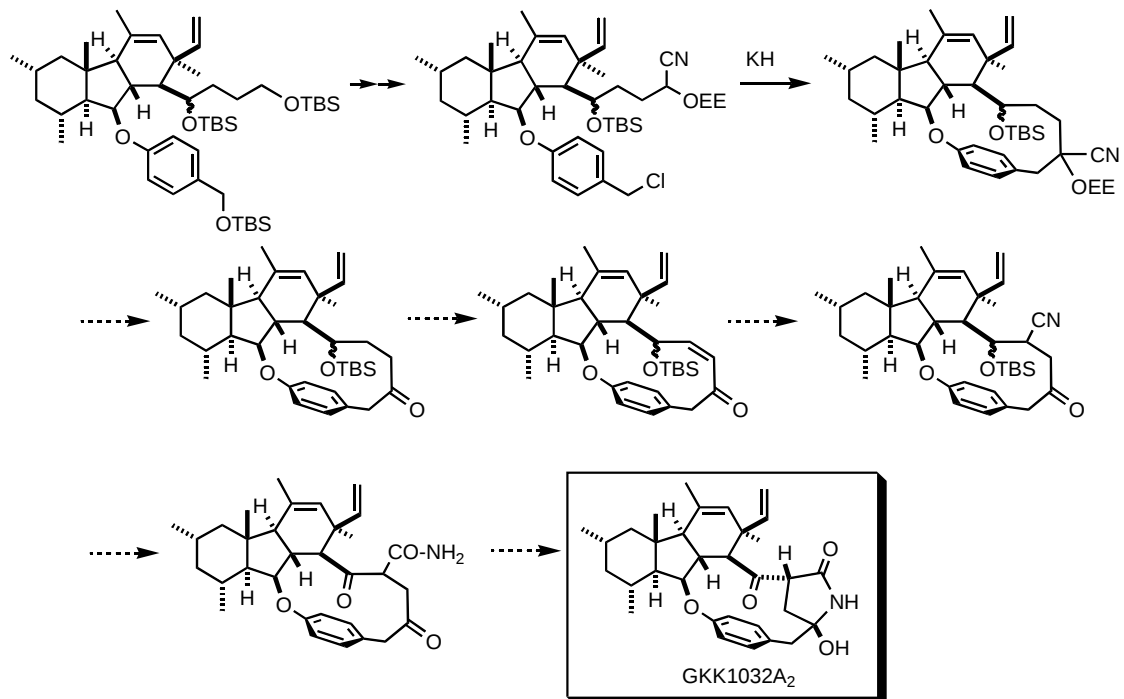


そこで、*p*-フェニレンを含む13員環を構築した後に必要なエステルまたはアミド官能基の導入を行う方向に経路を切り換え、アルデヒドに4炭素源を導入した後、保護基の除去、TBS基での再保護、第一アルコール保護基の選択的除去、酸化を経てジアルデヒドを合成した。このアルデヒドを用いて、ピナコールカップリングの反応条件に付したところ、TiCl₄/Znを用いた場合には反応は円滑に進行し、13員環骨格を含む化合物が立体異性体の混合物として得られた。現在、さらなる官能基変換を施して、GKK1032A2への変換を検討している。



a) $\text{BrMg}(\text{CH}_2)_3\text{OTHP}$: 83%. b) $\text{HCl}/\text{aq THF}$. c) $\text{TBSOTf}/\text{lutidine}$; 78% (2 steps). d) $\text{AcOH}/\text{aq THF}$.
e) TPAP , NMO ; 89% (2 steps). f) TiCl_4 , $\text{Zn}/\text{Py-THF}$: 67%.

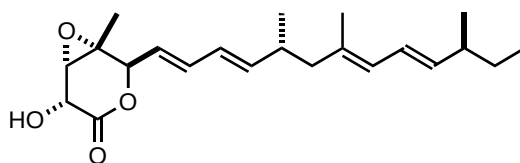
また、シアノヒドリニアニオン種を用いる13員環構築にも成功して、以下に示す経路での全合成も併せて検討しており、近い将来、その全合成を達成できるものと考えている。



3. 7 ナフレジンの全合成と構造決定 (長光グループ)

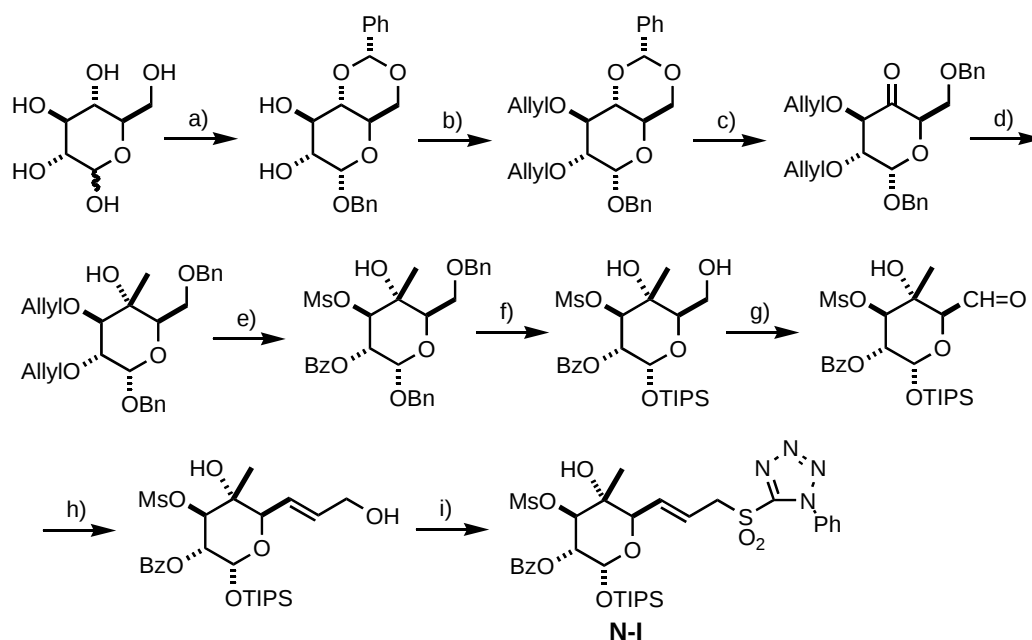
(1) 研究内容

寄生虫症は感染者数が延べ40億人以上と世界で最も患者数の多い疾患であり、最近では寄生虫症による死者は世界中で300万人近いといわれ、現在用いられている抗寄生虫剤の耐性種の出現もありその数は増加する傾向にある。このように寄生虫症対策が世界的な重要課題となっている中で、従来とは異なる新しい作用機作を持つ抗寄生虫剤が望まれている。寄生虫は、宿主内という特殊な環境に生息するため、宿主とは異なる代謝経路をもつことが多く、これが寄生虫剤開発の有効な標的と想定されている。NADH-fumarate reductase (NFRD) もそうした経路の1つで、哺乳類とは異なる嫌気的な電子伝達経路であるためこれを特異的に阻害する物質は、選択毒性の高い抗寄生虫薬となる可能性がある。このような背景のもとで、北里研究所において微生物培養液を対象に、NFRD阻害物質の探索が行われた結果、*Aspergillus niger* FT-0554株の培養液中より新規活性物質ナフレジンが発見された。ナフレジンは強い貧血を引き起こし死に至らしめることもある捻転胃虫のヒツジに対する感染治療実験において、2 mg/kgの経口投与で著効を示し毒性は見られなかったことから、今後の医薬品としての開発が期待されている化合物である。そこで我々はこの興味ある活性を有するナフレジンの未知であった絶対構造を決定し、更には薬剤開発を進めていくためにも種々の誘導体合成を可能とする全合成ルートの確立に成功した。



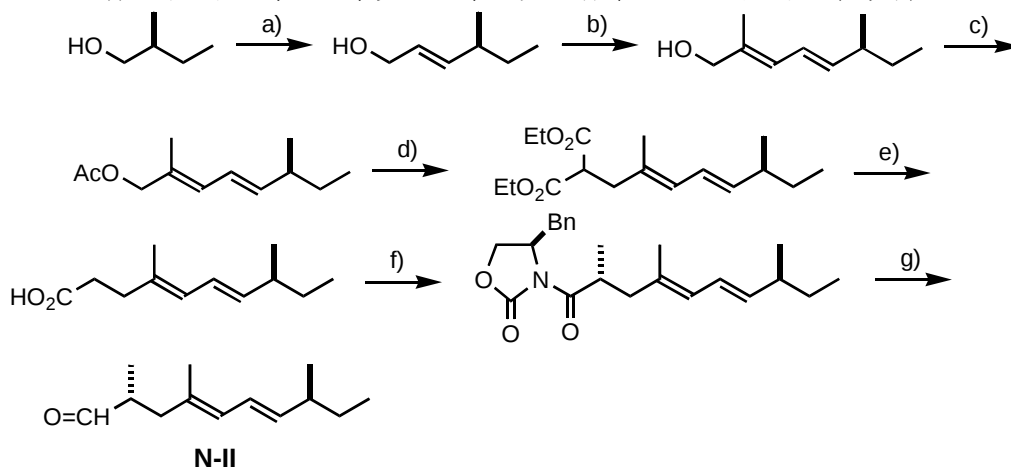
(2) 研究成果及び今後期待される効果

この全合成に当たっては、ラクトンを含む左鎖部 **N-I** と右鎖部 **N-II** に分けて各々を合成した後、これらを連結し、必要な官能基変換に付してナフレジンに誘導する計画を立てた。左鎖部 **N-I** の合成は以下の様にして行った。すなわち、不斉源としてD-グルコースを用い、適当な保護基を付した後、ベンジリデン基の還元と生じた水酸基の酸化によりケトンを得た。このカルボニル基にアキシアル方向から選択的にメチル基を導入し、アリル保護基を除去した後、環状スズ化合物を経てC3-およびC4-OHを各々ベンゾイルおよびメシル基で保護した。次いで、ベンジル基の除去と酸化によりアルデヒドを得、この Wittig 反応を用いて増炭操作を行った後、還元によりアリルアルコールとし、常法によりアリルスルホン**N-I**に変換した。



a) i. BnOH, *p*-TsOH. ii. PhCHO, ZnCl₂, and recryst. b) CH₂=CH-CH₂Br, NaH, DMF. c) i. NaB(CN)H₃, HCl. ii. Dess-Martin Oxid; 84%. d) MeLi, Et₂O; 58%. e) i. Pd/C, cat. TsOH. ii. Bu₂SnO, BzCl. iii. MsCl/*i*Pr₂NEt; 86%. f) i. Pd(OH)₂, EtOH. ii. TBSCl/Imid-Py. iii. TIPSOTf/2,6-lutidine. iv. TBAF/BF₃OEt₂; 76%. g) Dess-Martin Oxid. h) i. Ph₃P=CHCH=O. ii. NaBH₄; 36%(3 steps). i) i. R-SH, DEAD, Bu₃P. ii. H₂O₂, Mo₇O₂₄(NH₄)₆·4H₂O; 96%.

一方、右鎖部 **N-II** は、市販の光学活性アルコールを出発物質として、アルデヒドへの酸化と **Wittig** 反応を繰り返してジエノールとし、このアセタートを経由して炭素鎖を延長してカルボン酸を得た。これをオキサゾリジノンに変換した後、メチル基を立体選択的に導入し、次いで、還元と酸化により目的の右鎖部 **N-II** とした。

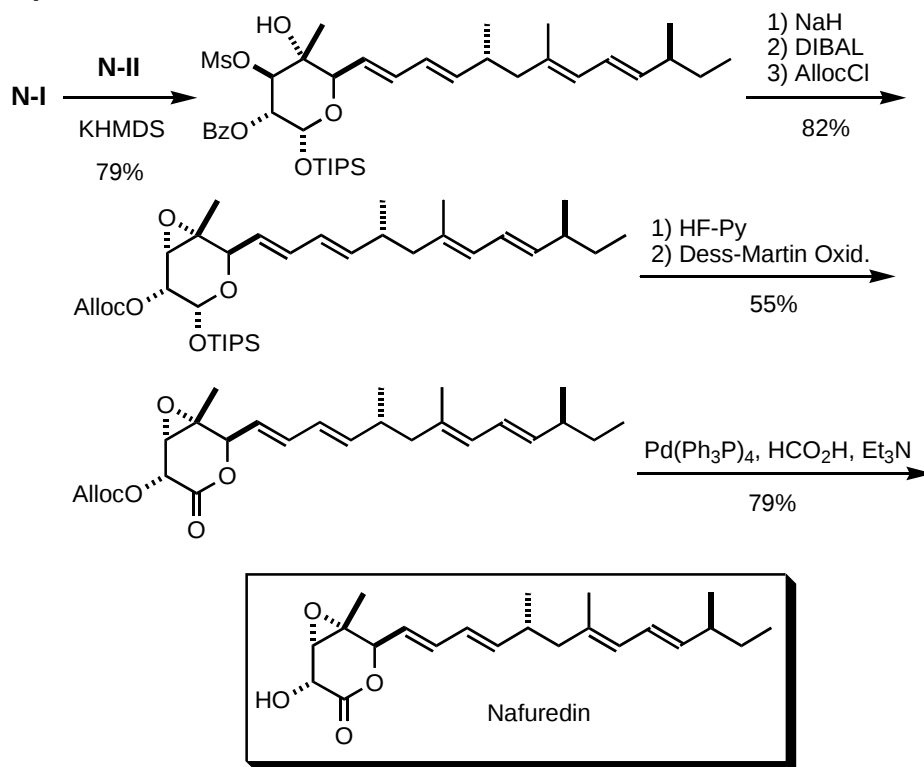


a) i. TEMPO. ii. Ph₃P=CHCO₂Me. iii. DIBAL; 50%. b) i. MnO₂. ii. Ph₃P=CMeCO₂Me. iii. DIBAL; 62%. c) Ac₂O, Et₃N. d) Pd(PPh₃)₄/NaH, Diethyl malonate. e) KOH/MeOH; 71% (3 steps). f) i. ^tBuCOCl, Et₃N. ii. Oxazolidone. iii. NaHMDS/Mel; 83%. g) i. LiBH₄. ii. Dess-Martin Oxid; 77%.

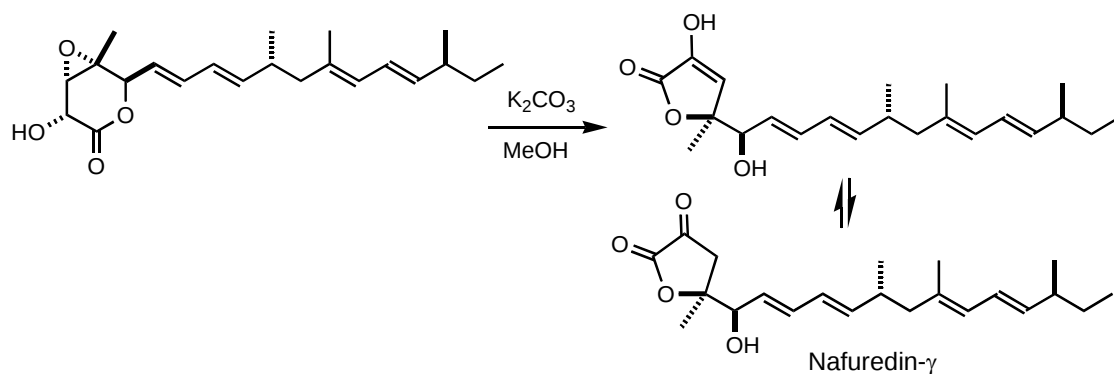
この様にして合成した **N-I** と **N-II** を **Julia** カップリングで連結した後、オキシラン環を構築し、保護基の除去と酸化を経てナフレジンへと導いた。

この様にして合成したナフレジンの各種スペクトルは天然物のそれと完全に一

致し、且つ旋光度も良い一致を見せることから、この天然物の全合成と構造決定を完了した。

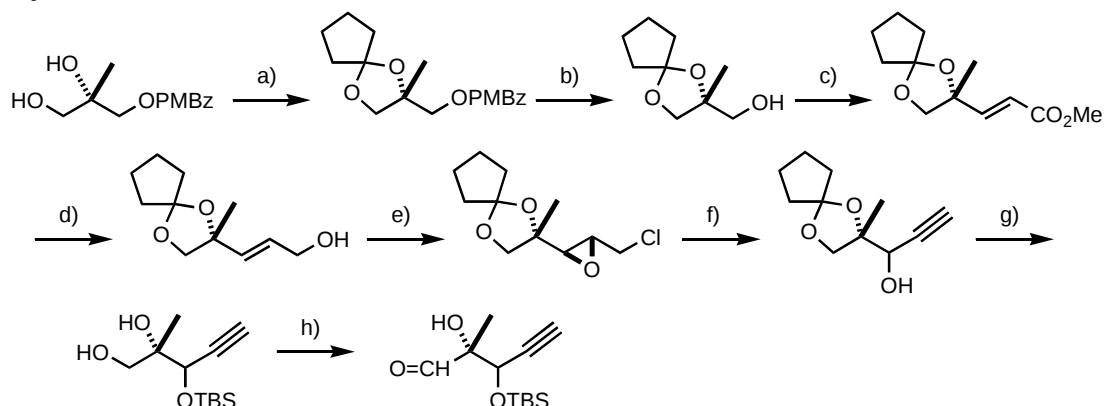


この研究を通じて、ナフレジン塩基性条件下で容易に γ -ラクトン（以下、ナフレジン- γ と命名した）に異性化し、このナフレジン- γ はナフレジン自体と同様な生理活性を示すことが判明した。この化合物は上記の培養液中には見出されず、ナフレジンから微弱塩基性条件下で生成するのみで、天然有機化合物ではない可能性が大きい。ナフレジンの示す生理活性はこの化合物に由来することも示唆されるので、この生理活性物質の全合成も併せて行った。



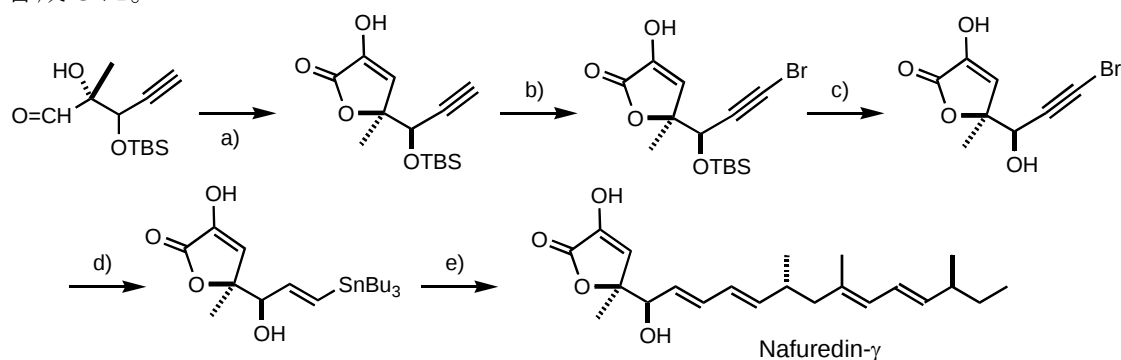
既知のジオールを保護してアルデヒドとした後、炭素鎖を延長してアリルアルコールを得た。これを **Sharpless** の不斉エポキシ化反応およびクロル化に付してを

プロパルギルアルコールとし、保護基の着脱を行った後、酸化してアルデヒドとした。



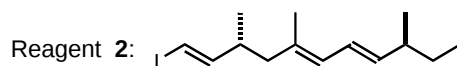
a) Cyclopentanonedimethylacetal, cat. $\text{Sc}(\text{OTf})_3$: 99%. b) NaOMe , MeOH : 97%. c) i. Dess-Martin Periodinane. ii. $\text{Ph}_3\text{P}=\text{CHCO}_2\text{Me}$: 75%. d) DIBAL: 94%. e) i. (+)-DET, $\text{Ti}(\text{OiPr})_4$, TBHP. ii. NCS, Ph_3P , Propyleneoxide: 94%. f) BuLi : 99%. g) i. TBSOTf, 2,6-Lutidine. ii. aq. AcOH : 87%. h) Trichloroisocyanuric Acid, cat. TEMPO: 77%.

このアルデヒドをEmmons-Horner 反応でエノールラクトンとした後、触媒量の AgNO_3 の存在下NBSと処理して臭化アルキニルを得、そのヒドロスタニル化反応により選択的に末端位にスズを導入してビニルスズ化合物を合成した。最後に、このスズ化合物をヨウ化ビニルと Stille カップリングにより連結してナフレジン- γ を合成した。



a) Reagent 1, LHMDS: 75%. b) NBS, cat. AgNO_3 : quant. c) HF-Py : quant. d) Bu_3SnH , cat. $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$: 71%. e) Reagent 2, cat. $\text{PdCl}_2(\text{MeCN})_2$, NMP: 72%

Reagent 1: $(\text{EtO})_2\text{P}(\text{O})\text{-CH}(\text{OTBS})\text{-CO}_2\text{Me}$



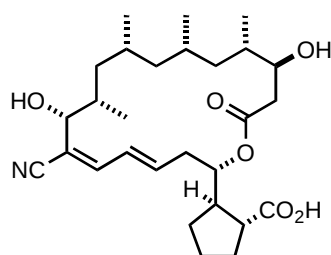
現在、ナフレジンとナフレジン- γ の構造／活性相関関係等についての活発な研究が北里研究所で行われている。

3. 8 ボレリジンの不斉全合成（長光グループ）

(1) 研究内容

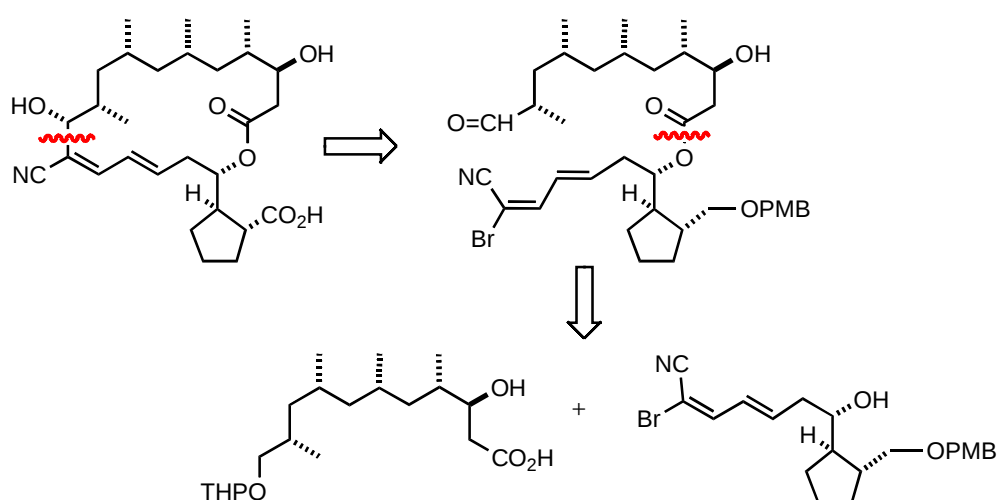
マラリアは熱帯病の中で最大の感染者を有する原虫感染症であり、1999年のWHO

の推計では全世界で1年間に3億～5億人の患者、100万人の死者があると報告されている。また、薬剤耐性マラリアの存在が大きな問題となっており、新たな抗マラリア薬の開発が盛んに行われている。このような背景のもと、北里研究所・熱帯病研究センターにおける抗マラリア薬の探索過程で、ボレリジンがクロロキン耐性マラリアにも有効な抗マラリア活性を有することが明らかとされた(作用機序は不明)。ボレリジンは1949年に回帰熱ボレリアに有効な化合物として発見された。その後、現在に至るまでいくつかの活性が報告されているが、抗マラリア活性を有することは新たな知見であった。ボレリジンは2,4,6-トリメチルデオキシプロピオナート鎖、CNを含む共役ジエン、シクロペンタンカルボン酸と言った、他のマクロライド化合物に見られない特異的な構造を有している。今回我々はこの生物活性、構造共に興味深いボレリジンを標的化合物として選び、今後の創薬研究を進めるのためにも種々の誘導体合成を可能とする全合成ルートの確立に成功した。



(2) 研究成果及び今後期待される効果

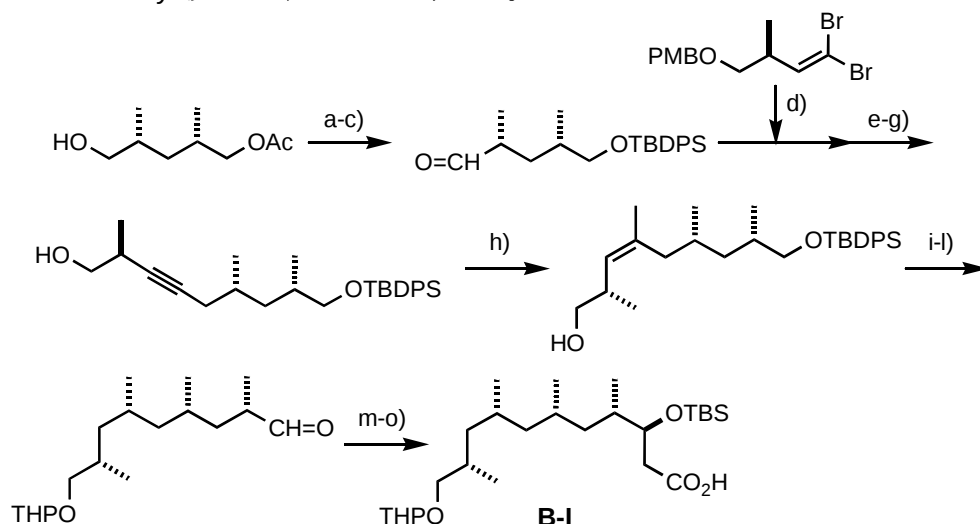
ボレリジンの合成に当たっては、下図に示すように上部と下部の2つのフラグメントに分けて、各々を合成し、最後にこれらエステル化及び不飽和 α -ブロモニ



トリルの分子内 **Reformatsky** 反応を連結してボレリジンに至る経路で全合成を計画した。合成的には、特に最後の**Reformatsky** 反応に興味を持たれる。

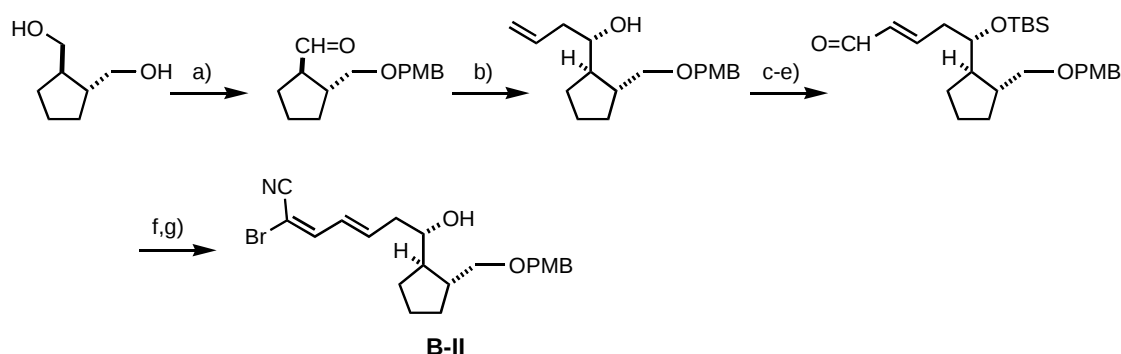
まず、上部のフラグメントB-Iは以下の様にして合成した。すなわち、対応する

meso-ジオールの "Desymmetrization" で容易に得られる光学活性アルコールをアルデヒドに変換し、アセチリドを付加させた後、必要な官能基変換を施してアセチレンアルコールを得た。これにメチル基を導入した後、キレーション制御下での水素添加によりC8-位のメチル基の立体化学を確保し、保護基の着脱と酸化を経てアルデヒドを合成し、ブROMOアセチルオキサゾリジノンとの立体選択的な Reformatsky 反応を経てB-Iに導いた。



a) i. TBSCl, imidazole: 98%. ii. K_2CO_3 , MeOH: 98%. b) i. TBDPSCl, imidazole. ii. PPTS: 97% (2 steps).
c) TPAP, NMO, MS4A: 88%. d) BuLi. e) $ClCO_2Me$. f) $Pd(acac)_2$, Bu_3P , HCO_2NH_4 : 90% (3 steps).
g) DDQ: 97%. h) Me_3Al , $TiCl_4$: 80%. i) H_2 , $Rh[(nbd)dppb]BF_4$: 91%. j) Dihydropyran, PPTS: quant..
k) TBAF: 96%. l) TPAP, NMO, MS4A: 89%. m) (R)-4-Benzyl-3-bromoacetyl-2-Oxazolidinone, Sml_2 : 98%.
n) TBSOTf, 2,6-lutidine. o) $LiOH$, H_2O_2 : 84% 82 steps).

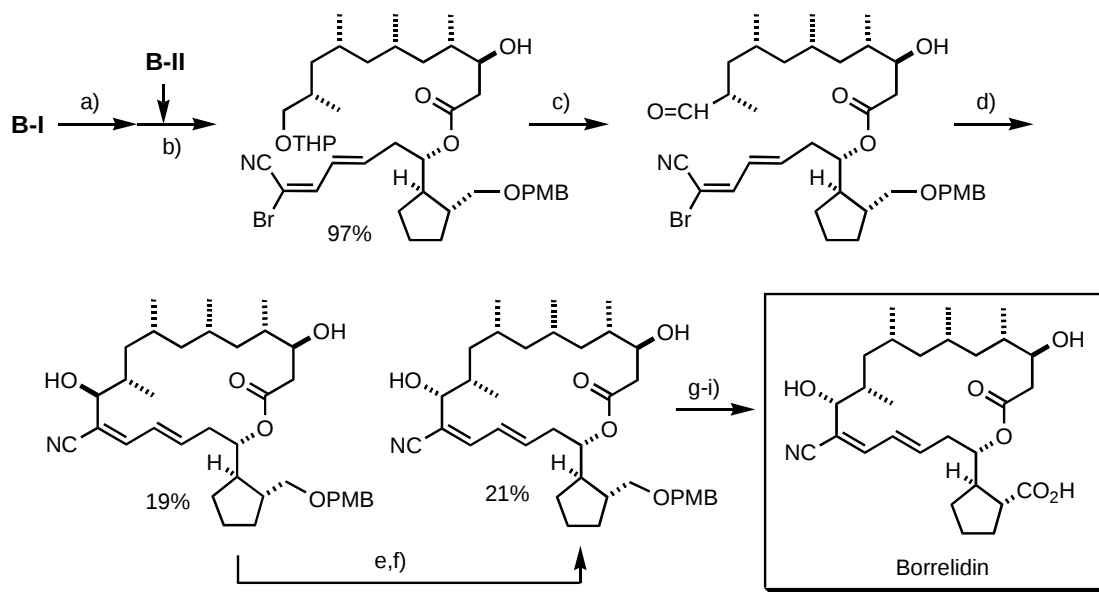
一方、既知の光学活性ジオールの保護と酸化によりアルデヒドを得た。これに $MgBr_2 \cdot OEt_2$ 共存下でアリルシランを反応させると付加は立体選択的に進行し、



a) i. PMBCl, NaH. ii. Dess-Martin Periodinane: 89%. b) Allylsilane, $MgBr_2$: 95%. c) TBSOTf, 2,6-Lutidine: quant.
d) i. OsO_4 , NMO. ii. $NaIO_4$: quant (2 steps). e) $Ph_3P=CHCH=O$: 73%. f) $(EtO)_2P(O)CH(Br)CN$, DBU, $LiCl$: 96%.
g) HF-Py: 94%

高収率で対応するホモアリルアルコールを与えた。水酸基を保護した後、アルデヒドに変換し、これに Wittig 反応と Horner-Emmons 反応を連続的に付して B-II を得た。

山口法により **B-I** と **B-II** を連結してエステルとし、保護基を除去して酸化してアルデヒドを得た後、最後の鍵となる **Reformatsky** 反応による大環状環化反応を試みた。種々反応条件を検討した結果、 -78°C で Sml_2 と HMPA の 3:2 混合物と処理することにより目的の環化体が 40% の収率で **C11 α -OH** と **C11 β -OH** 体の混合物として得られることが判明した。後者は酸化と還元により、71% の収率で天然型の **C11 α -体** に変換した。2 個の水酸基を **TBS** 基で保護した後、**PMB** 基を除去して酸化しカルボン酸を得た。最後に、**TBS** 保護基を除去してボレリジンの不正全合成を完了した。



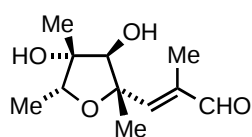
a) 2,4,6-Trichlorobenzoyl chloride, Et_3N . b) DMAP. c) i. PPTS. ii. TPAP, NMO, MS_4A : 73% (2 steps).
d) Sml_2 , HMPA . e) Dess-Martin Periodinane. f) NaBH_4 , CeCl_3 : 71% (2 steps):96%.
g) TBSOTf , 2,6-Lutidine: 75%. h) DDQ: 90%. i) i. Dess-Martin Periodinane. ii. NaClO_2 , NaH_2PO_4 , 2-Methyl-2-butene. iii. HF-Py : 85% (3 steps).

これまでにボレリジンは **Morken** および **Hanessian** 等のグループにより全合成が達成されているが、ここでは不飽和プロモニトリルの分子内 **Reformatsky** 反応という新規な手法を開発し、最も重要な鍵行程での変換に有効であることを示したことの意義は大きい。

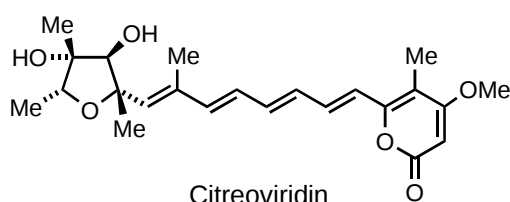
3. 9 シトレオヴィラルの効率的全合成 (小林グループ)

(1) 研究内容

シトレオヴィラル、シトレオヴィリディンは平田らによって単離、構造決定された化合物で、最近になり、シトレオヴィリディンは抗HIV活性を有することが明らかとなった。これらの化合物に共通のテトラヒドロフラン環部分は高度に酸素官能基化されており、合成の標的分子として興味深い。生物活性に対する興味と相まってこれまでに多くのグループによって全合成が達成されている。

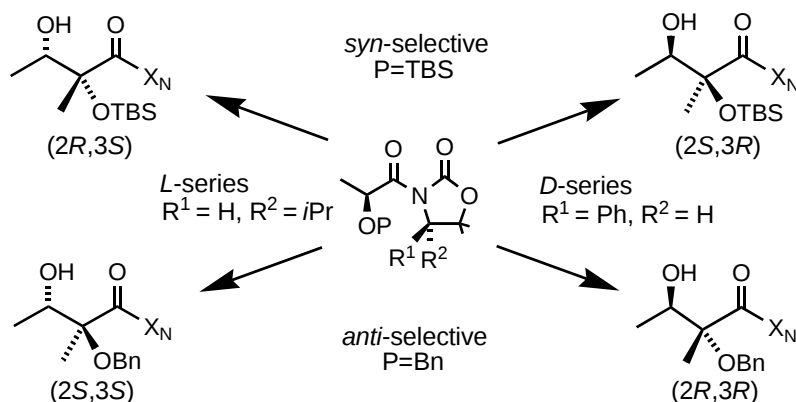


Citreoviral



Citreoviridin

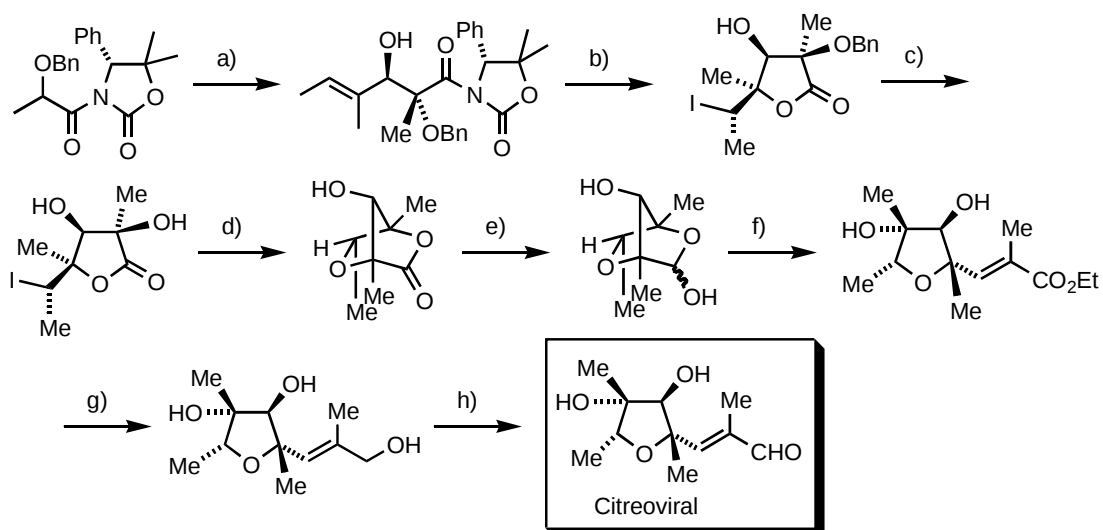
我々は、これまでに下図に示すように、保護基Pを変えることによりアルドール反応が高ジアステレオ選択的に進行し、第三アルコールを立体選択的に構築できることを明らかにした。



テトラヒドロフラン環部分には不斉三級水酸基を含む数種の1,2-ジオール部位を持つこれらの天然物の合成にこの手法を活用した。シトレオヴィラルールからシトレオヴィリジンへの変換は既になされているので、シトレオヴィラルールを標的物質としてその全合成を試みた。

(2) 研究成果及び今後期待される効果

テトラヒドロフラン環部分の1,2-ジオールにこの手法を適用する場合、幾つかのアプローチが可能である。実際に、*syn*-体からのシトレオヴィラルールの全合成も達成できたが、以下に *anti*-体からの全合成を示す。すなわち、チグリンアルデヒドとの *anti*-選択的アルドール反応を行って得られる付加体をヨードラクトニゼーションに付した後、フラン環に環化させて二環性ラク톤を立体選択的に構築した。次いで、ラクトールへの還元、Wittig反応、および還元を逐次施してアリルアルコールとし、その酸化でシトレオヴィラルールを合成した。

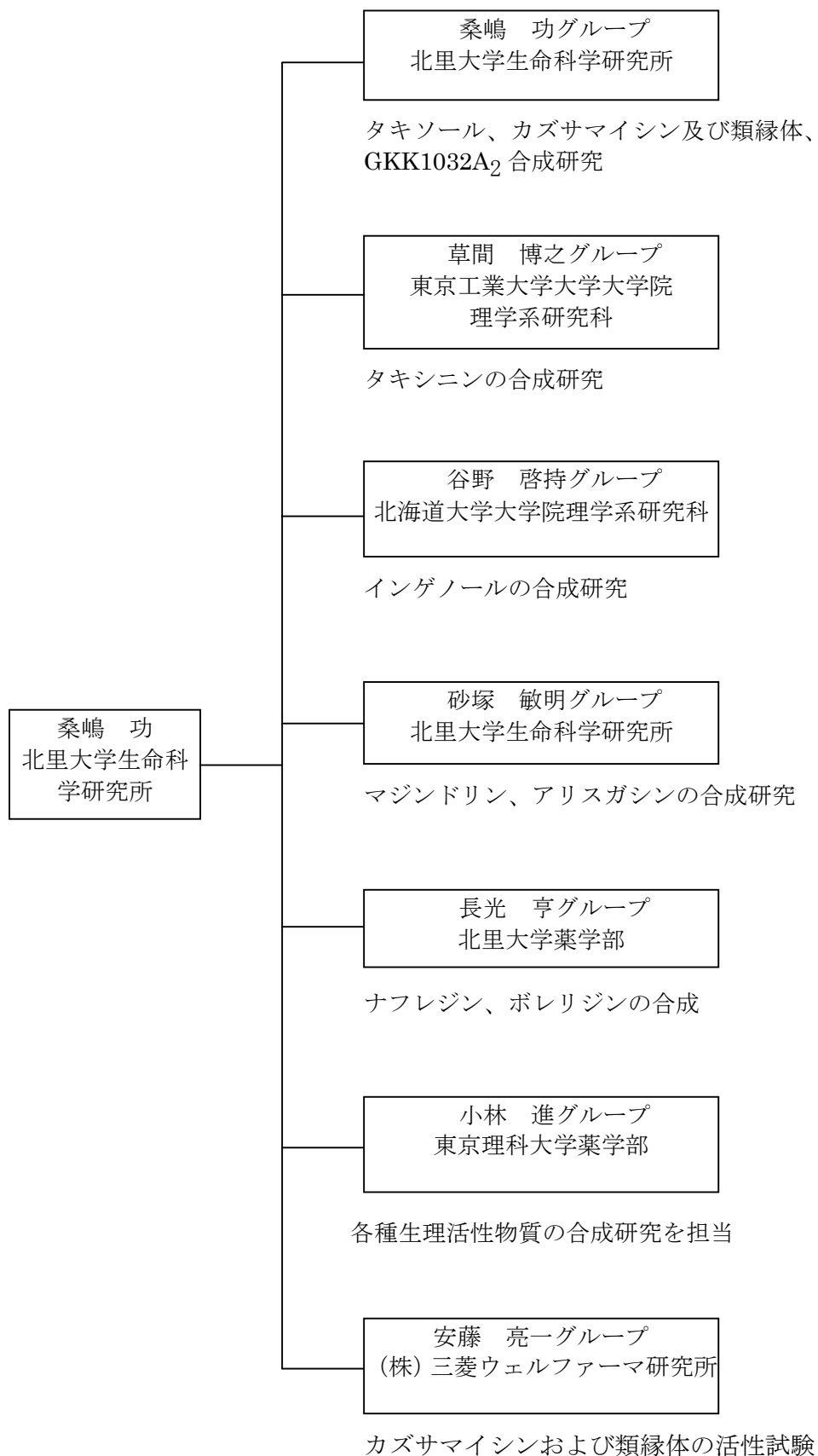


a) i. LDA, Ti(OiPr)₃Cl. ii. Tiglic aldehyde: 71% (DS >99:1). b) I₂, NaHCO₃: 92% (DS >99:1).
 c) BCl₃: 79%. d) AgNO₃: 92%. e) DIBAL: 94%. f) Ph₃P=CMe-CO₂Et: 97% (E:Z = 6:1). g) DIBAL: 82%.
 h) BaMnO₄: 54%.

本合成法は従来の方法に比べて、行程数が短く、全収率もはるかに高いので、これを基盤として各種類縁体の合成を検討している。

4. 研究実施体制

(1) 体制



(2) メンバー表

① 桑嶋グループ

氏 名	所 属	役 職	研究項目	参加時期
桑嶋 功	北里大学・生命科学研究所 ↓ 北里研究所	教授 ↓ 客員研究員		平成11年12月～ 平成17年3月
新井 則義	北里研究所	CREST 研究員	カズサマイシンおよび類縁体の合成 GKK1032A ₂ の合成研究	平成12年4月～ 平成17年3月
内田 佳奈子	北里研究所	CREST 研究員	テルペンドールの合成研究	平成12年4月～ 平成14年3月
大井 克秀	北里研究所	CREST 研究員	テルペンドールの合成研究	平成14年4月～ 平成15年5月
河井 伸之	北里研究所	CREST 研究員	ハーキュリンの合成研究	平成14年7月～ 平成15年6月
畔見 拓志	北里研究所	CREST 研究員	カズサマイシン類縁体の合成	平成16年9月～ 平成17年3月
森 美千子	北里研究所	CREST 技術員	カズサマイシン側鎖の合成研究	平成12年4月～ 平成12年11月
力石 典子	北里研究所	CREST 技術員	カズサマイシンの合成研究	平成13年4月～ 平成14年3月
山岡 俊和	北里研究所	研究 補助員 ↓ 大学院生	ハーキュリンの合成研究	平成13年4月～ 平成15年3月
毛利 馨	北里研究所	CREST技 術員	カズサマイシン類縁体の合成	平成15年4月～ 平成16年10月
山田 淳	北里大学 理学部化学科	卒研究生	テルペンドールの合成研究	平成12年4月～ 平成13年3月
古谷 誉和	北里大学 理学部化学科	卒研究生	GKK1032A ₂ 合成の基礎的研究	平成13年4月～ 平成14年3月
松原 綾子	北里大学 理学部化学科	卒研究生	テルペンドールの合成研究	平成13年4月～ 平成14年3月
毛利 睦	北里大学 理学部化学科	卒研究生	カズサマイシン類縁体の合成	平成13年4月～ 平成14年3月
藍田 洋一	北里大学 理学部化学科	卒研究生	ハーキュリンの合成研究	平成14年4月～ 平成15年3月

井川 光弘	北里大学 理学部化学科	卒研究生	ジオールの非対称化 に関する研究	平成14年4月～ 平成15年3月
宮澤 博子	北里研究所	CREST研 究事務員	研究事務	平成12年6月～ 平成13年8月
飯沼 葉子	北里研究所	CREST研 究事務員	研究事務	平成13年9月～ 平成16年3月

2. 谷野グループ

氏 名	所 属	役 職	研究項目	参加時期
谷野 啓持	北海道大学 大学院	助教授	インゲノールの全合 成	平成12年4月～ 平成15年3月
大貫 圭	北海道大学 大学院	大学院生	インゲノールの全合 成	平成12年4月～ 平成14年3月
清水 忠	北海道大学 大学院	大学院生	コバルト二核錯体を用いる新規合成反応	平成12年4月～ 平成14年3月
麻野 耕平	北海道大学 大学院	大学院生	インゲノールの全合 成	平成12年4月～ 平成14年3月

3. 草間グループ

氏 名	所 属	役 職	研究項目	参加時期
草間 博之	東京工業大 学 大学院	助教授	タキシニンの全合 成研究	平成12年4月～ 平成15年3月
酒井 亮	東京工業大 学 大学院	大学院生		平成12年4月～ 平成13年3月
高橋 秀和	東京工業大 学 大学院	大学院生	タキシニンの全合 成研究	平成12年4月～ 平成13年3月

4. 砂塚グループ

氏 名	所 属	役 職	研究項目	参加時期
砂塚 敏明	北里大学生命 科学研究所	助教授	マジンドリン、アリス ガシンの全合成	平成12年4月～ 平成17年3月
廣瀬 友康	北里大学	大学院生	マジンドリンの全合 成	平成12年4月～ 平成13年3月
白畑 達弥	北里大学	大学院生	アリスガシンの全合 成	平成12年4月～ 平成15年3月
山本 大介	北里大学	大学院生	マジンドリンの全合 成	平成12年4月～ 平成17年3月
半田 正己	北里大学	大学院生	アリスガシンの全合 成	平成12年4月～ 平成17年3月

5. 長光グループ

氏 名	所 属	役 職	研究項目	参加時期
長光 亨	北里大学薬学 部	助教授	ナフレジン、ボレリジ ンの全合成	平成12年4月～ 平成17年3月
高野 大介	北里大学	大学院生	ナフレジン、ボレリジ ンの全合成	平成12年4月～ 平成17年3月

6. 小林グループ (テーマ別)

氏 名	所 属	役 職	研究項目	参加時期
小林 進	東京理科大学 薬学部	教授	生理活性物質の合成 研究	平成12年4月～ 平成17年3月
細川誠二郎	東京理科大学 薬学部	講師	生理活性物質の合成 研究	平成12年4月～ 平成13年3月
岡田 昌和	東京理科大学 薬学部	大学院生	生理活性物質の合成 研究	平成12年4月～ 平成14年3月
萩原 秀樹	東京理科大学 薬学部	大学院生	生理活性物質の合成 研究	平成12年4月～ 平成14年3月
松藤 良太	東京理科大学 薬学部	大学院生	生理活性物質の合成 研究	平成12年4月～ 平成14年3月
辺見 和輝	東京理科大学 薬学部	大学院生	生理活性物質の合成 研究	平成12年4月～ 平成14年3月
乾 正治	東京理科大学 薬学部	大学院生	生理活性物質の合成 研究	平成12年4月～ 平成14年3月

7. 三菱ウェルファーマグループ

氏 名	所 属	役 職	研究項目	参加時期
安藤 亮一	(株) 三菱ウェルファーマ 基盤第二研究所	研究所長	カズサマイシンおよび類縁体の活性評価	平成16年1月～ 平成17年3月
天野雄策、	(株) 三菱ウェルファーマ 創薬第四研究所	研究員	カズサマイシンおよび類縁体の活性評価	平成16年1月～ 平成17年3月
中村秀男	(株) 三菱ウェルファーマ 創薬第四研究所	研究員	カズサマイシンおよび類縁体の活性評価	平成16年1月～ 平成17年3月

5. 研究期間中の主な活動

(1) ワークショップ・シンポジウム等

年月日	名称	場所	参加人数	概要
平成11年 11月16日	第一回AKPS北里有機 化学シンポジウム	日本薬学会 会館	約 120名	各研究グループの研究取 り進めに関する協議
平成13年 12月8日	第二回AKPS北里有機 化学シンポジウム	北里大学	約 100名	各研究グループにおける 研究進捗状況の報告と今 後の取り進めに関する協 議

(2) 招聘した研究者等

なし

6. 主な研究成果物、発表等

研究業績

(1) 論文発表 (国内2件、海外36件)

- H. Kusama, R. Hara, S. Kawahara, T. Nishimori, H. Kashima, N. Nakamura, K. Morihira, and I. Kuwajima, "Enantioselective Total Synthesis of (-)-Taxol", *J. Am. Chem. Soc.*, **122**, 3811-3820 (2000)

2. Y. Egami, M. Takayanagi, K. Tanino, and I. Kuwajima, "Regiocontrolled Ring Opening Reactions of a Cyclic Acetal, *Heterocycles*, **52**, 583-586 (2000).
3. K. Tanino, T. Shimizu, M. Miyama, and I. Kuwajima, "A Novel [5 + 2] Cycloaddition Reaction Using a Dicobalt Acetylene Complex", *J. Am. Chem. Soc.*, **122**, 6116-6117 (2000).
4. T. Shimizu, K. Tanino, and I. Kuwajima, "An Intramolecular Hetero Diels-Alder Reaction of α -(Alkynylsiloxy)aldimine Derivatives", *Tetrahedron Lett.*, **41**, 5715-5718 (2000).
5. I. Kuwajima and H. Kusama, "Synthetic Studies on Taxoids: Enantioselective Total Synthesis of (+)-Taxusin and (-)-Taxol", *Synlett*, 1385-1401 (2000).
6. T. Sunazuka, T. Hirose, T. Shirahata, Y. Harigaya, M. Hayashi, K. Komiyama, S. Omura, A.B. Smith, "Total Synthesis of (+)-Madindoline A and (-)-Madindoline B, Potent, Selective Inhibitors of Interleukin 6. Determination of the Relative and Absolute Configurations", *J. Am. Chem. Soc.*, **122**, 2122-2123 (2000).
7. S. Omura, H. Miyadera, H. Ui, K. Shiomi, Y. Yamaguchi, R. Masuma, T. Nagamitsu, D. Takano, T. Sunazuka, A. Harder, H. Kölbl, M. Namikoshi, H. Miyoshi, K. Sakamoto, and K. Kita, "An Anthelmintic Compound, Nafuredin, Shows Selective Inhibition of Complex I in Helminth Mitochondria. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **98**, 60-62 (2001).
8. H. Ui, K. Shiomi, Y. Yamaguchi, R. Masuma, T. Nagamitsu, D. Takano, T. Sunazuka, M. Namikoshi, and S. Omura, "Nafuredin, a Novel Inhibitor of NADH-fumarate Reductase, produced by *Aspergillus niger* FT-0554. *J. Antibiot.*, **54**, 234-238 (2001).
9. D. Takano, T. Nagamitsu, H. Ui, K. Shiomi, Y. Yamaguchi, R. Masuma, I. Kuwajima, and S. Omura, "Absolute Configuration of Nafuredin, a New Specific NADH-fumarate Reductase Inhibitor". *Tetrahedron Lett.*, **42**, 3017-3020 (2001).
10. M. Handa, T. Sunazuka, K. Nagai, R. Kimura, T. Shirahata, Z.-M. Tian, K. Otoguro, Y. Harigaya, S. Omura, "Convergent Synthesis of Arisugacin Skeletons and their Acetylcholinesterase inhibitory Activity", *J. Antibiot.*, **54**, 382-385 (2001).

11. D.Takano, T.Nagamitsu, H.Ui, K.Shiomi, Y.Yamaguchi, R.Masuma, I.Kuwajima, and S.Omura, "Total synthesis of nafuredin, a selective NADH-fumarate Reductase inhibitor". *Org. Lett.*, **3**, 2289-2291 (2001).
12. M.Handa, T.Sunazuka, K.Nagai, R.Kimura, K.Otoguro, Y.Harigaya, and S.Omura, "Determination of Absolute Stereochemistries of Arisugacin F and Territrem B, Novel Acetylcholinesterase Inhibitors", *J. Antibiot.*, **54**, 386-391 (2001)
13. T.Sunazuka, M.Handa, K.Nagai, T.Shirahata, Y.Harigaya, K.Otoguro, I.Kuwajima, and S.Omura, "The First Total Synthesis of (+)-Arisugasin A, a Potent, Orally Bioavailable Inhibitor of Acetylcholinesterase", *Org. Lett.*, **4**, 367-369 (2002)
14. T.Hirose, T.Sunazuka, T.Shirahata, D.Yamamoto, Y.Harigaya, I. Kuwajima, and S.Omura S., "Short Total Synthesis of (+)-Madindolines A and B", *Org. Lett.*, **4**, 501-503 (2002)
15. T.Sunazuka, T.Shirahata, K.Yoshida, D.Yamamoto, Y.Harigaya, K. Nagai, H. Kiyohara, H.Yamada, I.Kuwajima, and S.Omura, "Total Synthesis of Pinellic Acid, a Potent Oral Adjuvant for NasalInfluenza Vaccine. Determination of the Relative and Absolute Configuration", *Tetrahedron Lett.*, **43**, 1265-1268 (2002)
16. 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).
17. T.Nagamitsu, D.Takano, K.Shiomi, H.Ui, Y.Yamaguchi, R.Masuma, Y.Harigaya, I.Kuwajima, and S.Omura, "Total Synthesis of Nafuredin- γ , a γ -Lactonerelated to Nafuredin with Selective Inhibitory Activity against NADH-fumarate Reductase", *Tetrahedron Lett.*, **44**, 6441-6444 (2003).
18. T.Shirahata, T.Sunazuka, K.Yoshida, D.Yamamoto, Y.Harigaya, T. Nagai, H. Kiyohara, H.Yamada, I.Kuwajima, and S.Omura, "Total Synthesis and Adjuvant Activity of all Stereoisomers of Pinellic Acid", *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **13**, 937-941 (2003)
19. T.Kamino, K.Kuramochi, and S.Kobayashi "A Concise Approach to 5-Substituted-Pyrones from Kojic Acid", *Tetrahedron Lett.*, **44**, 7349-7351 (2003).
20. K.Kuramochi, S.Nagata, H.Itaya, Y.Matsubara, T.Sunoki, H. Uchiro, K. Takao, and S.Kobayashi, "A Convergent Total Synthesis of Epolactaene:

- An Application of the Bridgehead Oxiranyl Anion Strategy“, *Tetrahedron Symposia in Print*, **59**, 9743–9758 (2003).
21. T. Abe, T. Suzuki, K. Sekiguchi, S. Hosokawa, and S. Kobayashi, “Stereo-selective Construction of a Quaternary Carbon Substituted with Multi-functional Groups: Application to the Concise Synthesis of (+)-Ethosuximide“, *Tetrahedron Lett.*, **44**, 9303–9305 (2003).
 22. T. Nagamitsu, D. Takano, T. Fukuda, K. Otoguro, I. Kuwajima, Y. Harigaya, and S. Omura, “Total Synthesis of (–)-Borrelidin“, *Org. Lett.*, **6**, 1865–1867 (2004).
 23. N. Arai, N. Chikaraishi, M. Ikawa, S. Omura, and I. Kuwajima, “Enantio-selective Preparation of Asymmetrically Protected 2-Propanoyl-1,3-propanediol Derivatives: Toward the Total Synthesis of Kazusamycin A“, *Tetrahedron: Asymmetry*, **15**, 733–741 (2004).
 24. T. Sunazuka, M. Handa, K. Nagai, T. Shirahata, K. Otoguro, Y. Harigaya, I. Kuwajima, and S. Omura, “Absolute Stereochemistries and Total Synthesis of (+)-Arisugacins A and B, Potent, Orally Bioactive and Selective Inhibitors of Acetylcholinesterase“, *Tetrahedron*, **60**, 7845–7859 (2004).
 25. N. Arai, N. Chikaraishi, S. Omura, and I. Kuwajima, “First Total Synthesis of Antitumor Compound (–)-Kazusamycin A and Absolute Structure Determination“, *Org. Lett.*, **11**, 2845–2848 (2004).
 26. D. Matsuda, I. Namatame, H. Tomoda, S. Kobayashi, R. Zocher, H. Kleinkauf, and S. Omura, “New Beauveriolides Produced by Amino Acid-supplemented Fermentation of *Beauveria* sp. F0-6979“, *J. Antibiot.*, **57**, 1–9 (2004).
 27. F. Saito, R. Takeuchi, T. Kamino, K. Kuramochi, F. Sugawara, K. Sakaguchi, and S. Kobayashi, “Structure-Activity Relationships of Untenone A and its Derivatives for Inhibition of DNA Polymerases“, *Bioor. Med. Chem. Lett.*, **12**, 1975–1977 (2004).
 28. K. Kuramochi, Y. Mizushima, S. Nagata, F. Sugawara, K. Sakaguchi, and S. Kobayashi, “Structure-activity relationships of epolactaene analogs as DNA polymerase inhibitors“, *Bioor. Med. Chem. Lett.*, **12**, 1983–1989 (2004).
 29. R. Ishihara, M. Tatsuta, H. Iishi, M. Baba, N. Uedo, K. Higashino, M. Mukai, S. Ishiguro, S. Kobayashi, and K. Murakami-Murofushi, “Attenuation by Cyclic Phosphatidic Acid of Peritoneal Metastasis of Azoxymethane-Induced

- Intestinal Cancers in Wister Rats”, *Int. J. Cancer*, **110**, 188-193 (2004).
30. S.Kamisuki, S.Takahashi, Y Mizushina, S.Hanashima, K.Kuramochi, S. Kobayashi, K.Sakaguchi, T.Nakata, and F.Sugawara, ”Total Synthesis of dehydroaltenusin”, *Tetrahedron* **60**, 5695-5700 (2004).
 31. Oshige, M.Takenouchi, Y.Kato, S.Kamisuki, T.Takeuchi, K.Kuramochi, I. Shiina, Y.Suenaga, Y.Kawakita, K.Kuroda, N.Sato, S. Kobayashi, F. Sugawara, and K. Sakaguchi, ”Taxol Derivatives Are Selective Inhibitors of DNA Polymerase α ”, *Bioor. Med. Chem. Lett.*, **12**, 2597-2601 (2004).
 32. Y.Murata, T.Kamino, T.Aoki, S.Hosokawa, and S.Kobayashi, ”Highly Efficient Total Synthesis of (+)-Citreooviral”, *Angew. Chem, Int. Ed., Engl.*, **43**, 3175-3177 (2004).
 33. M.Oshige, K.Kuramochi, K.Ohta, A.Ogawa, H.Kuriyama, F.Sugawara, S. Kobayashi, and K.Sakaguchi, ”Molecular Design of Cholesterols as Inhibitors of DNA Polymerase α ”, *J. Med. Chem.*, **47**, 4971-4974 (2004).
 34. F.Saito, R.Takeuchi, T.Kamino, K.Kuramochi, F.Sugawara, K. Sakaguchi, S. Kobayashi, M.Tsuda, and J.Kobayashi, ”Synthesis of the Proposed Structure of Plakevulin A: Revised Structure of Plakevulin A”, *Tetrahedron Lett.*, **45**, 8069-8071 (2004).
 35. S.Shirokawa, M.Kamiyama, T.Nakamura, M.Okada, A.Nakazaki, S. Hosokawa, and S.Kobayashi, ”Remoto Asymmetric Induction with Vinylketene Silyl N,O-Acetal”, *J. Am. Chem. Soc.*, **126**, 13604-13605 (2004).
 36. I.Kuwajima and K. Tanino, ”Toward Enantioselective Total Synthesis of (-)-Ingenol”, *Chem. Rev.*, (Invited Paper), submitted..
 37. 桑嶋 功、草間 博之、タクスシン・タキソールの不斉全合成, 有機合成化学協会誌, **58**, 172 (2000).
 38. 桑嶋 功、鍵行程の合成設計とタキソールの不斉全合成, 有機合成化学協会誌, **58**, 414 (2000).

(3) 口頭発表

1. 高野 大介, 長光 亨, 宇井 英明, 山口 裕一, 塩見 和朗, 増間 碌郎, 桑嶋 功, 大村 智「新しい抗寄生虫活性物質ナフレジンの絶対構造決定」・第121年会日本薬学会(札幌、2000年3月)。
2. 大貫 圭、麻野 耕平、谷野 圭持、宮下 正昭、桑嶋 功、「インゲノールの全合成研究」・日本化学会北海道支部2000年夏季研究発表会(函館、2000年7月)。

3. 桑嶋 功, 「生理活性天然有機化合物の合成研究」, 大阪市立大学理学部講演会 (大阪, 2000年7月7日) .
4. 桑嶋 功, 「昨今の天然物合成」, 京都大学化学研究所講演会 (宇治, 2000年7月10日) .
5. 桑嶋 功, 「生理活性天然有機化合物の合成研究」, 理研シンポジウム (和光) (2000年7月28日) .
6. 砂塚 敏明, 廣瀬 友靖, 白畑 辰弥, 針谷 義弘, 桑嶋 功, 大村 智
「IL-6活性阻害剤マジンドリンの不斉全合成」・科学技術新興事業団 (JST「分子複合体の構造と機能」平成12年度シンポジウム (東京, 2000年11月28日) .
7. 麻野 耕平、大貫 圭、谷野 圭持、宮下 正昭、桑嶋 功、 「インゲノールの全合成研究: A環への官能基導入」・日本化学会第79春季年会 (神戸、2001年3月) .
8. 大貫 圭、麻野 耕平、谷野 圭持、宮下 正昭、桑嶋 功、 「インゲノールの全合成研究: ポリオール部位の立体選択的構築」・日本化学会第79春季年会 (神戸、2001年3月) .
9. 高野 大介, 長光 亨, 桑嶋 功, 塩見 和朗, 宇井 英明, 大村 智「新しい抗寄生虫活性物質ナフレジンの全合成」・第122年会日本薬学会 (千葉、2001年3月)
10. 大貫 圭、麻野 耕平、谷野 圭持、宮下 正昭、桑嶋 功、 「インゲノールの全合成」・日本化学会北海道支部2001年夏季研究発表会 (室蘭、2001年7月) .
11. 谷野 圭持、大貫 圭、麻野 耕平、宮下 正昭、桑嶋 功、 「インゲノールの全合成」・第43回天然有機化合物討論会 (大阪、2001年10月) .
12. 砂塚 敏明, 廣瀬 友靖, 白畑 辰弥, 山本 大介, 針谷 義弘, 林 正彦, 深海 明子, 金 容心, 桑嶋 功, 大村 智「マジンドリンA, Bの効果的不斉全合成と作用機作の解明」・第43回天然物有機化合物討論会 (大阪、2001年10月2日) .
13. 長光 亨, 高野 大介, 桑嶋 功, 宇井 英明, 塩見 和朗, 大村 智 「新しい抗寄生虫活性物質ナフレジンの絶対構造の決定及び全合成」・第43回天然有機化合物討論会 (大阪、2001年10月2日)
14. 麻野 耕平、大貫 圭、谷野 圭持、宮下 正昭、桑嶋 功、 「インゲノールの全合成 (1)」・第45回香料・テルペンおよび精油化学に関する討論会 (富山、2001年10月) .
15. 大貫 圭、麻野 耕平、谷野 圭持、宮下 正昭、桑嶋 功、 「インゲノールの全合成 (2)」・第45回香料・テルペンおよび精油化学に関する討論会 (富山、2001年10月) .
16. 大貫 圭、麻野 耕平、谷野 圭持、宮下 正昭、桑嶋 功、 「インゲノールの全

- 合成」・第80回有機合成シンポジウム（東京、2001年11月）。
17. 高野 大介, 長光 亨, 桑嶋 功, 宇井 英明, 塩見 和朗, 大村 智 「新しい抗寄生虫活性物質ナフレジンの全合成」・ 第2回AKPS集会・北里化学シンポジウム(東京、2001年11月)
18. 高野 大介, 長光 亨, 宇井 英明, 山口 裕一, 塩見 和朗, 増間 碌郎, 桑嶋 功、大村 智「新しい抗寄生虫活性物質ナフレジンの全合成」・科学技術振興事業団（JST）戦略的基礎研究推進事業（CREST）分子複合系の構築と機能第2回シンポジウム（東京、2001年12月）
19. 砂塚 敏明, 白畑 辰弥, 針谷 義弘, 山口 裕一、桑嶋 功, 大村 智
「新規インドールアルカロイド, ネオキサリンの全合成研究」・日本薬学会第122年会(千葉、2002年3月27日)
20. 砂塚 敏明, 半田 正己, 長井 賢一郎, 白畑 辰弥, 針谷 義弘, 乙黒 一彦, 桑嶋 功, 大村 智「アセチルコリンエステラーゼ阻害剤アリスガシンAの全合成」・日本薬学会第122年会(千葉、2002年3月28日)
21. 砂塚 敏明, 吉田 君成, 白畑 辰弥, 廣瀬 友靖, 山本 大介, 針谷 義弘, 桑嶋 功, 大村 智「3a-ヒドロキシフロインドリン類の不斉合成とその応用」・日本薬学会第122年会(千葉、2002年3月28日)
22. 新井 則義, 力石 典子, 桑嶋 功、「抗腫瘍活性物質カズサマイシンの全合成研究」, 日本化学会第81春季年会, 東京（2002年3月29日）
23. 桑嶋 功, 「生理活性天然有機化合物の合成研究」, 長岡科学技術大学有機化学セミナー（長岡, 2002年5月28日）
24. K. Tanino, K. Onuki, K. Asano, M. Miyashita, and I. Kuwajima,
“Total Synthesis of Ingenol”, IUPAC 23rd International Symposium on the Chemistry of Natural Products (Florence, Italy, July, 2002)
25. T. Sunazuka, “Combination between the Natural Products and Organic Synthesis” IUPAC ICOS14 (Newzealand、2002.7.16).
26. 桑嶋 功, 「生理活性天然有機化合物の合成研究」, 京都薬科大学（京都、2002年9月24日）。
27. 新井則義, 力石典子, 大村 智, 桑嶋 功、「抗腫瘍活性物質カズサマイシンの全合成研究」, 第44回天然有機化合物討論会,（東京、2002年10月9日）
28. 大貫 圭、麻野 耕平、谷野 圭持、宮下 正昭、桑嶋 功、“インゲノールの不斉全合成” 第46回香料・テルペンおよび精油化学に関する討論会（徳島、2002年10月）。

29. T. Sunazuka, T. Hirose, T. Shirahata, D. Yamamoto, Y. Harigaya, M. Hayashi, I. Kuwajima, S. Omura, "Total Synthesis of Madindolines, Novel inhibitor of IL-6 Activity from *Streptomyces nitrosporeus*", 8th International Conference on Chemistry of Antibiotics and Related Compounds (Tokyo, 2002.10.21)
30. T. Sunazuka, M. Handa, K. Nagai, T. Shirahata, Y. Harigaya, K. Otaguro, I. Kuwajima, S. Omura, "The First Total Synthesis of (+)-Arisugasin A, a Novel AchE Inhibitor from *Penicillium* sp. F04259", 8th International Conference on Chemistry of Antibiotics and Related Compounds (Tokyo, 2002.10.23)
31. 高野 大介, 長光 亨, 塩見和朗, 宇井英明, 針谷義弘, 桑嶋 功, 大村智、「抗寄生虫活性物質nafuredin-ATの全合成」・第46回日本薬学会関東支部大会（東京）（2002）
32. 桑嶋 功, 「生理活性天然有機化合物の合成研究」, 近畿化学工業会合成セミナー（大阪、2003年3月5日）.
33. 砂塚 敏明, 吉田 君成, 白畑 辰弥, 廣瀬 友靖, 山本 大介, 針谷 義弘, 桑嶋 功, 大村 智、「(-)-3a-ヒドロキシフロインドリン類の不斉合成の開発と応用」・日本化学会第83春期年会（東京、2003年3月18日）
34. 砂塚 敏明, 半田 正己, 長井 賢一郎, 白畑 辰弥, 針谷 義弘, 桑嶋 功, 大村 智「アセチルコリンエステラーゼ阻害剤(+)-アリスガシンA, Bの不斉全合成」・日本化学会第83春期年会（東京、2003年3月18日）
35. 砂塚 敏明, 白畑 辰弥, 土屋 智史、針谷 義弘, 山口 裕一、桑嶋 功, 大村 智「インドールアルカロイド, ネオキサリンの全合成研究」・日本化学会第83春期年会（東京、2003年3月18日）
36. 新井 則義, 桑嶋 功、「特異な骨格を有する新規抗生物質F0-7711-CC5の全合成研究」・日本化学会第83春季年会, 東京（2003年3月20日）
37. 河井 伸之, 山岡 俊和, 渥美 敏幸, 新井 則義, 桑嶋 功、「Herquiline A, Bの全合成研究」, 日本化学会第83春季年会（東京、2003年3月21日）
38. 桑嶋 功, 「生理活性天然有機化合物の合成研究」, 第123年会日本薬学会招待講演（長崎、2003年3月27日）.
39. 高野 大介, 長光 亨, 塩見 和朗, 宇井 英明, 針谷 義弘, 桑嶋 功, 大村智「抗寄生虫活性物質 nafuredin- γ の全合成」・第123年会日本薬学会（長崎、2003年3月）
40. 大村 智, 荒井 雅吉, 佐藤 佳代子, 砂塚 敏明, 長光 亨, 供田 洋 「新規エ

- リスロマイシン誘導体によるアゾール系抗真菌剤活性増強作用」・第123年会日本薬学会（長崎、2003年3月）
41. 塩見 和朗, 宇井 英明, 鈴木 英明, 高野 大介, 長光 亨, 宮寺 浩子, 北潔, Achim Harder, 供田 洋, 大村 智「複合体I 阻害活性を示す nafuredin の γ -ラクトン体」・第123年会日本薬学会（長崎、2003年3月）
42. 谷野圭持、「インゲノールの不斉全合成」、第14回万有仙台シンポジウム（仙台、2003年6月）。
43. 谷野圭持、「インゲノールの不斉全合成」, 第20回有機合成化学夏季大学 長野、2003年7月）
44. I. Kuwajima, "Enantioselective Total Synthesis of Ingenol," The 3rd Spanish-Japanese Organic Chemistry Symposium, Tenerife, Spain, July 7, 2003.
45. Keiji Tanino, "Total Synthesis of Ingenol" 2nd Japanese-Sino Symposium on Organic Chemistry for Young Scientists (志摩、2003年9月)
46. 桑嶋 功, "生理活性天然有機化合物の合成研究", Organic Synthesis Lecture, 東京大学（東京、2003年8月27日）。
47. 高野 大介、長光 亨、塩見 和朗、宇井 英明、針谷 義弘、桑嶋 功、大村智「抗寄生虫活性物質nafuredin- γ の全合成」・第46回有機合成化学協会関東支部シンポジウム（新潟、2003）
48. 長光 亨、高野 大介、塩見 和朗、宇井 英明、針谷 義弘、桑嶋 功、大村智、「抗寄生虫活性物質nafuredin- γ の全合成」・第3回AKPS集会・北里化学シンポジウム（東京、2003）
49. N. Arai, S. Omura, I. Kuwajima, "Total Synthesis of Kazusamycin A, an Antitumor Compound," The Ninth International Kyoto Conference on New Aspects of Organic Chemistry, Kyoto (2003.11.11)
50. 桑嶋 功, "生理活性天然有機化合物の合成研究", 第1回ダイソーセミナー（大阪、2003年12月16日）
51. 新井 則義, 井川 光弘, 毛利 馨, 桑嶋 功、「酵素法による2-(1,1-ジアロキシアルキル)-1,3-プロパンジオールのエナンチオ選択的モノアセチル化」, 日本化学会第84春季年会, (西宮、2004年3月28日)
52. 新井 則義, 桑嶋 功、「特異な骨格を有する抗菌抗腫瘍性物質GKK1032A₂の全合成研究」, 日本化学会第84春季年会, (西宮、2004年3月29日)
54. 長光 亨、高野 大介、乙黒 一彦、針谷 義弘、桑嶋 功、大村 智「抗マラリ

- ア活性物質ボレリジンの全合成」・日本化学会第84回春期年会（西宮、2004年3月）
55. 砂塚 敏明、「創薬における天然物合成の意義」日本薬学会第124年会（大阪、2004年3月29日）
56. 長光 亨、高野 大介、乙黒 一彦、桑嶋 功、針谷 義弘、大村 智「抗マalaria活性物質ボレリジンの全合成」・第2回次世代を担う有機化学シンポジウム（東京、2004）
57. 長光 亨、高野 大介、乙黒 一彦、桑嶋 功、針谷 義弘、大村 智「抗マalaria活性物質Borrelidinの全合成」・第46回天然有機化合物討論会（広島、2004）
58. 長光 亨、高野 大介、乙黒 一彦、針谷 義弘、桑嶋 功、大村 智「抗マalaria活性物質ボレリジンの全合成」・第48回日本薬学会関東支部大会（千葉、2004）
59. 長光 亨、高野 大介、乙黒 一彦、針谷義弘、桑嶋 功、大村 智、「抗マalaria活性物質ボレリジンの全合成」科学技術振興事業団（JST）戦略的基礎研究推進事業（CREST）分子複合系の構築と機能 H16年度・領域シンポジウム（東京）（2004）
60. 長光 亨、高野 大介、乙黒 一彦、桑嶋 功、針谷 義弘、大村 智、「抗マalaria活性物質ボレリジンの全合成」、第2回次世代を担う有機化学シンポジウム（東京、2004）
61. 長光 亨、高野 大介、乙黒 一彦、桑嶋 功、針谷 義弘、大村 智、「抗マalaria活性物質Borrelidinの全合成」、第46回天然有機化合物討論会（広島、2004）
62. 長光 亨、高野 大介、乙黒 一彦、針谷 義弘、桑嶋 功、大村 智、「抗マalaria活性物質ボレリジンの全合成」、第48回日本薬学会関東支部大会（千葉、2004）
63. 桑嶋 功、「生理活性天然有機化合物の合成研究」、有機合成化学協会関東支部（東京、2004年4月16日）
64. 乾 正治、邊見 和輝、大西 憲介、中崎 敦夫、小林 進、「28-Deacetyl-belamcandolの合成研究」、第48回有機合成化学協会関東支部シンポジウム（新潟、2004年11月20日）
65. 城川 伸一、岡田 昌和、篠山 麻里子、中崎 敦夫、細川 誠二郎、小林 進、「遠隔不斉誘導を用いたKhafrefunginの全合成研究」、第48回有機合成化学協会関東支部シンポジウム（新潟、2004年11月20日）
66. 倉持 幸司、大重 真彦、武田 良文、橘木 崇、小林 進、春山 哲也、武内

- 亮、坂口 謙吾、菅原 二三男、「細胞内標的タンパク質の特定を指向したフォトアフィニティラベル化ビーズの開発」、第30回反応と合成の進歩シンポジウム（2004年10月19日）
67. 金井 章、神野 智之、倉持 幸司、小林 進、「テロメラーゼ阻害物質D8646-2-6の合成研究」、第30回反応と合成の進歩シンポジウム（2004年10月19日）
68. 小林 進、「キラルなシリルジエノールエーテルを用いる遠隔不斉誘導法の開発と生物活性物質合成への応用」、日本薬学会関東支部大会（2004年10月9日）
69. 青木 俊明、倉持 幸司、武田 良文、菅原 二三男、小林 進、「Neoechinulin A及び誘導体の合成研究」、日本薬学会関東支部大会（2004年10月9日）
70. 齊藤 史代、武内 亮、神野 智之、倉持 幸司、武田 良文、菅原 二三男、坂口 謙吾、小林 進、「Untenone A及び関連化合物の合成と生物活性」、日本薬学会関東支部大会（2004年10月9日）
71. 宮澤 美雪、小山 亜紗子、金子 明子、武田 良文、中崎 敦夫、室伏 きみ子、小林 進、「環状ホスファチジン酸の2-O-カルバ誘導体の合成と癌浸潤抑制作用」日本薬学会関東支部大会（2004年10月9日）
72. 乾 正治、邊見和輝、大西憲介、中崎敦夫、小林 進、「28-Deacetylbelamcandalの合成研究：タンデム環化反応を用いるスピロ骨格の構築」、日本薬学会関東支部大会（2004年10月9日）
73. 邊見 和輝、乾 正治、中崎 敦夫、小林 進、「28-Deacetylbelamcandalの合成研究：Claisen 転位を用いるスピロ骨格の構築」、日本薬学会関東支部大会（2004年10月9日）
74. 大野 雄成、河井 伸之、萩原 秀樹、松藤 良太、中崎 敦夫、小林 進、「PI-PLC阻害剤Akaterpinの合成研究」、日本薬学会関東支部大会（2004年10月9日）
75. 中村 友昭、野村 智子、押田 もと子、中崎 敦夫、小林 進、「NFkB活性阻害物質Diversifolinの合成研究」、日本薬学会関東支部大会（2004年10月9日）
76. 岡田 昌和、城川 伸一、細川 誠二郎、中崎 敦夫、小林 進、「ケテンシリル N, O-アセタールを用いる遠隔不斉誘導：キラルアルデヒドとの反応」、日本薬学会関東支部大会（2004年10月9日）
77. 新井則義、力石典子、大村 智、桑嶋 功、「抗腫瘍活性物質(-)-kazusamycin Aの全合成」、第86回有機合成シンポジウム，東京（2004. 11. 17）

(3) 特許出願（国内4件、海外0件）

1. 大村 智, 砂塚 敏明, 桑嶋 功, “マジンドリンA及びBの製造方法”,
特開2002-212186号, 科学技術振興機構, 北里研究所, 平成13年1月17日
2. 桑嶋 功, 新井 則義, “光学活性な1, 3-プロパンジオール誘導体”,
特願2003-402530号, 科学技術振興機構, 平成15年12月2日
3. 桑嶋 功, 新井 則義, “カズサマイシンAの全合成”, 特願2004-003897号,
科学技術振興機構, 平成16年1月9日
16. 安藤 亮一, 天野 雄策, 新井 則義, 桑嶋 功, “ α, β -不飽和ラクトン誘導体及びその分子設計の方法（カズサマイシン誘導体）”, 特願2004-30669
4号, 三菱ウェルファーマ, 科学技術振興機構, 北里研究所, 平成16年10月
21日

4) 新聞報道等

①新聞報道：特に無し

②受賞：特に無し

③この期間中に、国内外で以下の招待講演を行った。

1. 桑嶋 功, 「生理活性天然有機化合物の合成研究」, 大阪市立大学理学部講演会（大阪, 2000年7月7日）.
2. 桑嶋 功, 「昨今の天然物合成」, 京都大学化学研究所講演会（宇治、2000年7月10日）.
3. 桑嶋 功, 「生理活性天然有機化合物の合成研究」, 理研シンポジウム（和光、2000年7月28日）.
4. 桑嶋 功, 「生理活性天然有機化合物の合成研究」, 長岡科学技術大学有機化学セミナー（長岡, 2002年5月28日）
5. K. Tanino, K. Onuki, K. Asano, M. Miyashita, and I. Kuwajima,
“Total Synthesis of Ingenol”, IUPAC 23rd International Symposium on the Chemistry of Natural Products (Florence, Italy, July, 2002)
6. T. Sunazuka, “Combination between the Natural Products and Organic Synthesis” IUPAC ICOS14 (Newzealand、2002. 7. 16).
7. 桑嶋 功, 「生理活性天然有機化合物の合成研究」, 京都薬科大学（京都、2002年9月24日）.
8. 桑嶋 功, 「生理活性天然有機化合物の合成研究」, 近畿化学工業会（大阪、2003年3月5日）.

9. 桑嶋 功, 「生理活性天然有機化合物の合成研究」, 第123年会日本薬学会 (長崎、2003年3月27日) .
10. 谷野圭持, 「インゲノールの不斉全合成」、第14回万有仙台シンポジウム (仙台、2003年6月) .
11. I. Kuwajima, "Enantioselective Total Synthesis of Ingenol,"
The 3rd Spanish-Japanese Organic Chemistry Symposium,
Tenerife, Spain, July 7, 2003.
12. K. Tanino, "Total Synthesis of Ingenol" 2nd Japanese-Sino
Symposium on Organic Chemistry for Young Scientists (志摩、
2003年9月)
13. 桑嶋 功, "生理活性天然有機化合物の合成研究", Organic Synthesis
Lecture, 東京大学 (東京、2003年8月27日) .
14. 桑嶋 功, 「生理活性天然有機化合物の合成研究」、有機合成化学協会関東
支部 (東京、2004年4月16日)

7. 結び

本研究は、抗腫瘍活性天然有機化合物タキソール、インゲノール、カズサマイシン、GKK1032A2 (F0-7711CC5)を中心に、各種の興味ある活性を示す天然物の（絶対構造の決定も含めた）全合成を達成し、これを通じて新たな生理活性類縁体の探索と創製を行うという目的をもって出発した。前半の天然物合成に関しては、途中で中断しているものも幾つかあるが、目標とした物質の大半は完了し、GKK1032A2 (F0-7711CC5)も終了に近付いている。この中でも特に、有機合成化学の最も”Challenging”な標的であったタキソールおよびインゲノールに関しては、その高度に歪んだ炭素骨格の新規且つ効率的な構築法を開発し、これを基盤として全合成を達成したことの学術的意義並びに波及効果が大きい。また、その他の天然物合成においても、骨格の特徴に則した新規構築法を導入しつつ全合成を達成できたことに満足している。これらの間には共通の”Concept”が無い様に思われる向きもあるだろうが、天然物各自が各々”Concept”を為しているという基本概念から、1つの”Concept”に基づいて類似の構造を持つ多種類の物質を合成するよりも、学問的な広がりも大きく、それが齎すインパクトの範囲も広がるという構想の下に研究を行ってきた。

一方、この研究が他分野に齎すインパクトに関しては、カズサマイシンの合成が大きな意義を持つものと思われる。カズサマイシン自身が制癌活性を示すことは知られていたが、タキソールのそれを大幅に上回るという結果に遭遇したことは、大きな驚きであった。さらに、活性の維持（あるいは強化）と毒性の低減という至上課題を掲げて、各種のカズサマイシン類縁体の合成を行ったが、その中からこの課題を満たす新規物質が現れてきており、これらを用いた”in vivo”試験の結果が待たれる。この研究は未だ途上にあり、今後は新規制癌剤の創製という最終目標を目指した研究を行うと同時に、他の生理活性天然物からもこの要件を満たす類縁体が出現することを期待している。

新規分子変換法の開発という研究に長期間携わってきた経験から言えば、複雑な天然物の全合成は息の長い研究課題である。この課題を学術的意義にのみ留めず、さらに社会的実利を追求するには、より長い研究期間が必要になるだろう。この点で、5年間と言う時間は必ずしも十分な期間とは言えないが、研究の遂行に当たっては大きな手助けとなり、その他の面でのCRESTの支援と併せて研究遂行の上で非常に有意義であった。また、活性物質の設計と評価に当たっては、CRESTの仲介により企業との共同研究になった。

最後に、本研究プロジェクトに参加して研究遂行に尽力してくれた研究者各位、並びにこれをサポートして頂いたCREST関係各位に謝意を表する。