

機関番号：12601

研究種目：特別推進研究

研究期間：2008～2012

課題番号：20002004

研究課題名（和文） 斬新かつ実用性を追求した生体機能分子の合成研究

研究課題名（英文） Synthetic Studies on Biologically Functional Molecules

研究代表者

福山透 (FUKUYAMA, Tohru)

東京大学・大学院薬学系研究科・教授

研究者番号：10272486

研究分野：有機合成化学、天然物合成化学

科研費の分科・細目：薬学・化学系薬学

キーワード：天然有機化合物、全合成、アルカロイド、医薬品、生体機能分子

1. 研究計画の概要

日本は高齢化社会を迎え、がんやアルツハイマー病といった難治性疾患の克服に対する社会的要請が強く、新規医薬品の開発に対する期待は極めて大きい。とりわけ新規医薬品のシーズとして、幅広い構造および生理活性の多様性を持つ天然有機化合物に注目が集まっている。しかしながら天然有機化合物は複雑な構造を有する化合物が多く、優れた活性を有していながらも、その複雑さ故に化合物およびその類縁体の合成・供給に問題を生じ、医薬品開発にまで至らないことがある。

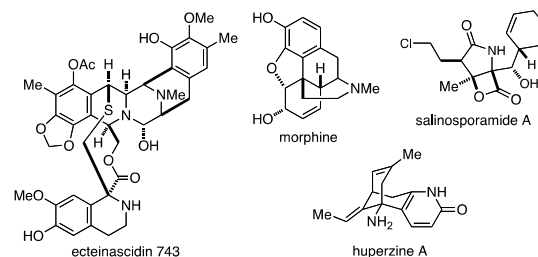
そこで本研究では、合成デザインの卓抜性を追求することにより、医薬品として期待される複雑な構造を有する天然有機化合物の量的供給を実現し、更には確立した合成ルートを基盤とし天然からは得られない新規類縁体の合成を行い、新規医薬品のリード化合物を創出することを目的としている。

具体的には以下に述べる生体機能分子の合成研究を行う。エクチナサイジン 743 は、欧米の臨床試験での好成績の結果、近年欧州にて軟部組織肉腫治療薬として承認された化合物である。しかしホヤから微量にしか得られない希少性から、合成による大量かつ安定的な供給が熱望されている。本研究ではこれまでの合成研究で得られた知見をもとに、全く新しい合成ルートを立案し、超効率的かつ実用的な合成ルートの開発を行う。ビンブラスチンはニチニチソウより単離されるアルカロイドであり、悪性リンパ腫に対する抗ガン剤として用いられている。本研究では、天然からは決して得ることのできない類縁体の網羅的合成を行い、様々な作用スペクトルをもつ新規抗ガン剤の開発へとつなげる。その他本研究では、新しいタイプの抗ガン剤

として期待されるプロテアソーム阻害剤サリノスポラミド A、強い鎮痛作用を有しガン疼痛治療に欠くことの出来ないモルヒネ、アセチルコリンエステラーゼ阻害活性を有しアルツハイマー病治療への応用が期待されるヒューバジン A、セロトニン受容体に作用し多彩な生理活性を示す麦角アルカロイドの基本骨格となるリゼルグ酸、多種類の複素環を含む特異な構造を有し興味深い生理活性の期待できるチャーテリン類、アマサスピラミド類の効率的合成法の確立、申請者らが独自の実用的合成経路を確立している抗ウイルス活性を有するユーディストミン、抗インフルエンザ薬オセルタミビル (タミフル®) の類縁体合成を行う。

2. 研究の進捗状況

各化合物の合成研究を進め、現在までに次に述べる化合物について全合成経路の確立に成功した。



エクチナサイジン 743：分子内および分子間 Heck 反応を鍵工程に用いることで、ビシクロ [3.3.1] 骨格および A 環ユニットの立体選択的導入に成功した。**サリノスポラミド A**：立体選択的にビシクロ [3.3.0] 骨格を構築し、その立体的特性を利用することで各官能基の立体選択的な構築に成功した。**ヒューバジン**

ンA:カチオン-オレフィン環化反応を用いることでその後の変換に必要な官能基が適切に配置されたピシクロ[3.3.1]骨格の構築に成功した。**モルヒネの全合成**:分子内1,6-共役付加反応を用いることでモルヒナン骨格の構築に成功した。

以上述べた全合成以外にも、リゼルグ酸、アマサスピラミド類に関してはまだ途中段階において検討の余地を残すものの、全合成を達成しており、チャーテリン類については、スピロβラクタム、十員環構造を含む基本骨格の構築に成功している。誘導体合成研究においても、既に確立した合成法を基盤とした幅広い類縁体の合成に成功している。

3. 現在までの達成度

①当初の計画以上に進展している。

(理由)本研究課題において設定した全合成研究において、未報告のものも含めて既に6化合物の全合成経路の確立に成功している。通常全合成研究において、一つの研究を完成させるのに3~5年を要することを考えると、非常に早いペースにて研究が進展していると評価できる。またその内容は、全合成経路の確立だけにとどまらぬ、新しい化学的な知見をそれぞれ含んでおり、充実したものである。

4. 今後の研究の推進方策

エクチナサイジン743については、全合成経路は確立したものの、より効率的な合成法開発を目指し、抜本的な合成経路の変更をも視野に入れて検討を継続する。また未完成の全合成について、合成経路の最適化を含めて研究を進展させる。更に新たな生体機能分子を標的化合物として選択し、合成研究へと着手する予定である。

5. 代表的な研究成果

[雑誌論文] (計33件)

1. Hifumi Koizumi, Satoshi Yokoshima, and Tohru Fukuyama, *Total Synthesis of (-)-Morphine*. Chem. Asian J., **5**(10): p. 2192-2198 (2010).
2. Takayuki Yamakawa, Eiji Ideue, Jun Shimokawa, and Tohru Fukuyama, *Total Synthesis of Tryprostatins A and B*. Angew. Chem. Int. Ed., **49**(48): p. 9262-9265 (2010).
3. Takahiro Koshiba, Satoshi Yokoshima, and Tohru Fukuyama, *Total Synthesis of (-)-Huperzine A*. Org. Lett., **11**(22): p. 5354-5356 (2009).
4. Nobuhiro Satoh, Takahiro Akiba, Satoshi Yokoshima, and Tohru Fukuyama, *A practical synthesis of (-)-oseltamivir*. Tetrahedron, **65**(16): p. 3239-3245 (2009).

5. Hiroaki Yamagishi, Koji Matsumoto, Kotaro Iwasaki, Tohru Miyazaki, Satoshi Yokoshima, Hidetoshi Tokuyama, and Tohru Fukuyama, *Synthesis of eudistomin C and E: Improved preparation of the indole unit*. Org. Lett., **10**(12): p. 2369-2372 (2008).

[学会発表] (計66件)

- 1) エクチナサイジン743の合成研究、河岸文希、藤間達哉、乾朋彦、横島聡、福山透、日本薬学会第131年会、2011年3月29日、静岡
- 2) (-)-サリノスポラミドAの合成研究、佐藤信裕、横島聡、福山透、第97回有機合成シンポジウム、2010年6月10日、東京
- 3) アマサスピラミド類の全合成、千代田幸治、下川淳、福山透、第8回次世代を担う有機化学シンポジウム、2010年5月13日、東京
- 4) オセルタミビル誘導体の合成、小椋章弘、中島理恵、佐藤信裕、秋葉賢宏、横島聡、福山透、日本薬学会第129年会、2009年3月26日、京都
- 5) 海洋天然物ユーディストミンの新規類縁体合成、田畑慶子、松本幸爾、徳山英利、横島聡、福山透、第56回有機合成化学協会関東支部シンポジウム(新潟シンポジウム)、2008年11月30日、新潟
- 6) (-)-モルヒネの全合成研究、小泉一二三、横島聡、福山透、第34回反応と合成の進歩シンポジウム、2008年11月4日、京都
- 7) Huperzine Aの全合成、小柴隆宏、横島聡、福山透、第50回天然有機化合物討論会、2008年10月2日、福岡

[図書] (計1件)

天然物の全合成2000~2008(日本)、有機合成化学協会編、化学同人、2009年、選定委員：福山透、竜田邦明、林雄二郎、菅敏幸、細川誠二郎、横島聡、編集委員：菅敏幸、林雄二郎、横島聡

[産業財産権]

○出願状況 (計1件)

名称：エクチナサイジンの製造方法
発明者：福山透、横島聡、乾 朋彦、藤間達哉、河岸文希
権利者：東京大学
種類：特許
番号：特願2010-266281
出願年月日：2010年11月30日
国内外の別：国内

○取得状況 (計0件)