

平成 21 年 5 月 9 日現在

研究種目：基盤研究 (C)

研究期間：2007～2008

課題番号：19590006

研究課題名 (和文) 制癌と疼痛制御を志向した含窒素天然有機化合物の全合成研究

研究課題名 (英文) Studies on the total synthesis of nitrogen-containing natural organic compounds aimed at the development of anticancer and analgesic research

研究代表者 好光 健彦 (YOSHIMITSU TAKEHIKO)

大阪大学・薬学研究科・准教授

研究者番号：30301576

研究成果の概要：

耐え難い苦痛を伴う癌が死因の上位を占める現在の日本においては、有効な制癌剤の開発は勿論のこと、患者の生活の質の向上につながる鎮痛剤の開発が強く望まれる。我々は、高反応性窒素および炭素種を駆使した有機分子の短工程高度官能基化を基盤として、抗腫瘍活性天然物 agelastatin A、鎮痛活性先導化合物 aphanorphine ならびにそれらの誘導体の新規合成法を確立し、制癌と疼痛制御に資する優れた医薬資源の人工的獲得に成功した。

交付額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2007 年度	2,100,000	630,000	2,730,000
2008 年度	1,400,000	420,000	1,820,000
総計	3,500,000	1,050,000	4,550,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：薬学・化学系薬学

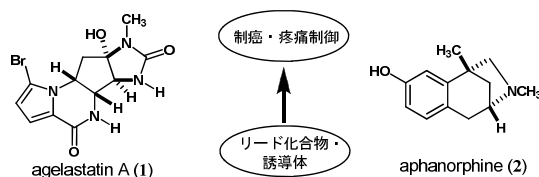
キーワード：抗腫瘍活性、鎮痛、全合成、含窒素天然物、ラジカル

## 1. 研究開始当初の背景

1993 年、Pietra らによって海綿の *Agelas dendromorpha* (Aximellida) から見いだされた agelastatin A (**1**) は、種々のヒト腫瘍細胞に対して cisplatin (シスプラチン) を凌駕する抗腫瘍活性を示す興味深い天然物であり (Pietra *et al.*, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1993**, 1305)、一方、aphanorphine (**2**) は、疼痛緩和に汎用される morphine (モルヒネ) や pentazocine (ペンタゾシン) との構造上の類似性からモルヒネ様の鎮痛活性が期待される新たな鎮痛剤のリードである。両者はいずれも世界的規模で展開されている全合成研究の標的となっており、agelastatin A (**1**) の全合成の報告は研究開始の時点までに米国 4 件 (Trost *et al.*, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 128,

6054.他) および英国 1 件 (Hale *et al.*, *Org. Lett.* **2004**, 6, 2615. 他※2009 年現在では我々を含めて 9 件)、一方、aphanorphine (**2**) の合成研究に関しては日本国内外あわせて 18 件にのぼる。これら多数の合成研究の報告は、それぞれの天然物に対する興味の大さを反映しており、中には本研究と同様、天然物のみならず誘導体の合成をも視野に入れたユニークなものもある。しかしながら、出発物質の入手性の問題や標的天然物に至るまでの実質工程数の多さなど、全合成研究においてしばしば直面する問題が未解決であるが故に、その目的を果たしているものは残念ながら必ずしも多くはない。従って、標的天然物とその誘導体の柔軟な獲得に比べ得る新規合成手法の確立が未だなお求められている。本研究は、この問題点の解決を念頭に置き、

合成戦略に高い自由度をもたらすラジカル反応などを駆使した全合成研究を推進することを企図して開始した。

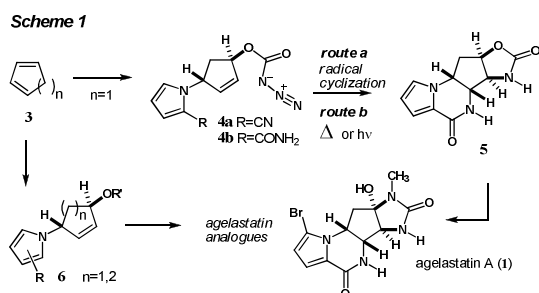


## 2. 研究の目的

癌が死因の上位を占める現在の日本においては、真に有効な制癌剤は勿論のこと、患者の生活の質の向上につながる鎮痛剤の開発が強く望まれる。我々はこれまで精密有機合成手法による様々な生物活性化合物の効率的合成経路を開拓してきたが、本研究は、高反応性窒素および炭素種を駆使した有機分子の短工程高度官能基化を基盤として、抗腫瘍活性天然物 **agelastatin A** ならびに鎮痛先導化合物 **aphanorphine** の新規合成法を新たに確立し、これらをシードとする各種誘導体の供給と活性評価を通して制癌と疼痛制御に資する優れた医薬資源を開拓することを目的とする。また、本研究の推進により、複雑な含窒素分子の構築における精密有機合成の新技术ならびに新戦略を開拓し、創薬分野や化学工業分野の技術発展に広く貢献することをも目指す。

## 3. 研究の方法

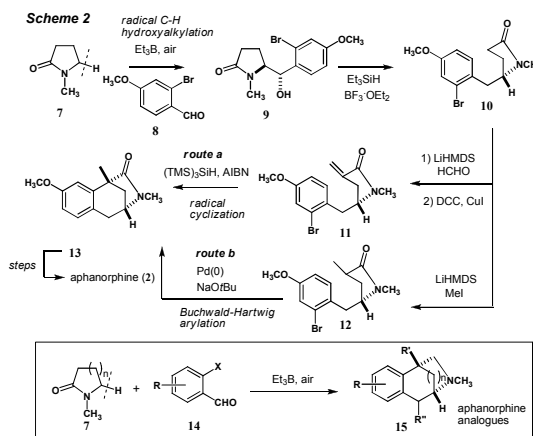
**(1) 熱・光環化および窒素ラジカル環化を鍵とする抗腫瘍活性天然物 Agelastatin A の全合成経路の確立:** 多連続立体中心の完全な制御をもたらす二種類の合成戦略によって抗腫瘍活性天然物 **agelastatin A** の短工程全合成経路を確立することを試みた (Scheme 1)。



すなわち、アジドホルマート **4a/4b** から生成するアミジルラジカル中間体の炭素-炭素二重結合への付加とそれに続く閉環を経て **agelastatin** 骨格を構築し (*route a*)、一方、**4a/4b** の熱あるいは光環化によってアジリジンを経由して、これを直ちに分子内

でアミド官能基により捕捉して **agelastatin** 骨格を構築する (*route b*)。次いで、こうして得られる中間体**5**よりピロール環のプロモ化、ウレア構造の構築等を経て標的天然物 **1** の合成を試みた。

**(2) フリーラジカルによる炭素-水素結合の新変換反応を鍵とする Aphanorphine およびその誘導体の短工程合成:**



**Aphanorphine** の合成においては、ピロリジノン中間体**11**あるいは**12**の四級炭素構築を伴う閉環反応 (**11**→**13**あるいは**12**→**13**) が骨格形成の鍵となり、その前駆体**10**の効率的な入手が重要となる。従来の化学的手法では多工程を要する**10**の合成に対し、我々が先に見出した三級含窒素化合物のラジカル  $\alpha$ -アミノ  $sp^3$ C-H結合変換を適用すれば短工程で**10**の獲得が可能となる。すなわち、2-メチルピロリジノン(**7**)とアルデヒド**8**の連結によって中間体**9**を得た後、ベンジル位水酸基の還元的除去を経て中間体**10**を得る。次いで、本中間体**10**の  $\alpha$ -メチレン化あるいは  $\alpha$ -メチル化によって化合物**11**あるいは**12**へ導き、ラジカル環化反応 (*route a*) または、Buchwald-Hartwigアリール化反応 (*route b*) によって **aphanorphine** 骨格の構築を試みた。また、本合成戦略の柔軟性を活かして種々のラクタム**7**と各種アルデヒド**14**との連結により、様々な **aphanorphine** 誘導体の合成と鎮痛活性物質探索に向けた検討を進めることとした。

## 4. 研究成果

まず、2007年度の研究では、独自に見出したラジカル反応を鍵として **aphanorphine** の短工程全合成経路を開拓することに成功するとともに (*Tetrahedron Lett*, **2008**, *49*, 4473)、熱反応を鍵とする **agelastatin A** の高度に官能基化された基本骨格をもつ合成中間体の獲得に成功した。さらに、**aphanorphine** の合成研究における過程で、第三級アミンをはじめと

する含窒素物質を一挙にアミノ酸誘導体に導くことのできる新規ラジカル反応を開発することにも成功した。このような変換反応はこれまでに知られておらず、本研究課題の主目的である含窒素天然物の合成法の開発にも重要な影響を及ぼす興味深いものである (*Org. Lett.*, **2007**, *9*, 5115)。

続いて2008年度の研究では、前年度の研究で開拓した agelastatin A の合成経路をさらに進展させ、光学活性天然型 agelastatin A の全合成に成功した (*Org. Lett.*, **2008**, *10*, 5457)。本合成研究により、天然型 agelastatin のみならず、その誘導体をも得、それらの抗腫瘍活性評価を行った結果、興味深い構造活性相関が見出された。さらに、2008年度の研究では、ラジカル反応を鍵とする第二世代全合成経路の開拓にも成功し、合成経路の大幅な短縮が可能となった (投稿論文準備中)。

## 5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計 8 件)

- ① Yoshimitsu T, Fukumoto N, Tanaka T, Enantiocontrolled synthesis of polychlorinated hydrocarbon motifs: a nucleophilic multiple chlorination process revisited, *J. Org. Chem.*, **74**, 696-702 (2009). 査読有
- ② Yoshimitsu T, Arano Y, Kaji T, Ino T, Nagaoka H, Tanaka T, Synthesis of chaetomelic anhydride A, a potent inhibitor of Ras protein farnesyltransferase, *Heterocycles*, **77**, 179-186 (2009). 査読有
- ③ Yoshimitsu T, Ino T, Tanaka T, Total Synthesis of (-)-Agelastatin A, *Org. Lett.*, **10**, 5457-5460 (2008). 査読有
- ④ Yoshimitsu T, Atsumi C, Iimori E, Nagaoka H, Tanaka T, Synthesis of (±)-aphanorphine: a new approach to tricyclic 3-benzazepine scaffold using two radical C-C bond forming reactions, *Tetrahedron Letters*, **49**, 4473-4475 (2008). 査読有
- ⑤ 好光健彦, 田中徹明, フリーラジカルが拓くヘテロ分子骨格形成の新手法 (総説), 生産と技術, **60**, 99-101 (2008). 査読無
- ⑥ Yoshimitsu T, Matsuda K, Nagaoka H, Tsukamoto K, Tanaka T, Radical fixation of functionalized carbon resources: alpha-sp<sup>3</sup>C-H carbamoylation of tertiary amines with aryl isocyanates, *Org. Lett.*, **9**, 5115-5118 (2007). 査読有
- ⑦ 好光健彦, 長岡博人, 田中徹明, 高反応性ラジカル種が誘起する炭素-炭素およ

び炭素-水素結合変換と生物活性物質合成への活用 (総説), 有機合成化学協会誌, **65** 巻, 7号, 665-676 (2007). 査読有

- ⑧ 好光健彦, フリーラジカルによる  $\alpha$ -ヘテロ原子置換 sp<sup>3</sup> 炭素-水素結合の新変換法の発見と進展 (総説), *ファルマシア*, **43**, 3, 219 (2007). 査読有

[学会発表] (計 20 件)

- ① 好光健彦, 伊野達徳, 二村直行, 田中徹明, (-)-Agelastatin A の全合成, 日本薬学会第129年会, 2009年3月27日, 京都
- ② 好光健彦, 渥美知恵, 松田健一, 長岡博人, 田中徹明, 第三級含窒素化合物の光 C-H カルバモイル化反応, 日本薬学会第129年会, 2009年3月27日, 京都
- ③ 好光健彦, 能島梢司, 橋本将志, 田中徹明, 渡環型反応点制御を鍵とする clavilactone 類の全合成研究, 日本薬学会第129年会, 2009年3月27日, 京都
- ④ 好光健彦, 福本直也, 仲谷陵, 田中徹明, 生物活性ポリクロロスルホリピッド類の不斉全合成研究, 日本薬学会第129年会, 2009年3月27日, 京都
- ⑤ 伊野達徳, 二村直行, 好光健彦, 田中徹明, (-)-Agelastatin A の全合成, 第28回有機合成若手セミナー, 2008年11月12日, 大阪
- ⑥ 能島梢司, 橋本将志, 好光健彦, 田中徹明, Clavilactone D の不斉全合成研究, 第28回有機合成若手セミナー, 2008年11月12日, 大阪
- ⑦ 福本直也, 仲谷陵, 好光健彦, 田中徹明, 細胞増殖抑制活性ポリクロロスルホリピッド類の不斉全合成研究, 第28回有機合成若手セミナー, 2008年11月12日, 大阪
- ⑧ 好光健彦, 伊野達徳, 田中徹明, Agelastatin A の全合成, 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
- ⑨ 好光健彦, 渥美知恵, 松田健一, 田中徹明, 飯森絵美子, 長岡博人, 新規ラジカル C-H 変換手法の開発と生物活性物質の合成, 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
- ⑩ 好光健彦, 伊野達徳, 二村直行, 田中徹明, (-)-Agelastatin A の全合成, 第58回日本薬学会近畿支部, 2008年10月25日, 神戸
- ⑪ 好光健彦, 能島梢司, 田中徹明, Clavilactone D の不斉全合成研究, 第58回日本薬学会近畿支部, 2008年10月25日, 神戸
- ⑫ 好光健彦, 福本直也, 仲谷陵, 田中徹明, 隣接不斉ハロゲン化を鍵とするポリクロロスルホリピッド類の全合成研究, 第58回日本薬学会近畿支部, 2008年10月25日

- 日, 神戸
- ⑬ Takehiko Yoshimitsu, New free-radical-based method for the synthesis of bioactive molecules: direct transformation of  $sp^3C-H$  bond adjacent to nitrogen or oxygen atom, The 3<sup>rd</sup> International Conference on Cutting-Edge Organic Chemistry in Asia under Asian Core Program (ICCEOCA-3), October 19-23, 2008, Hangzhou, China
- ⑭ Takehiko Yoshimitsu, New free-radical-based strategies for synthesis of bioactive molecules, 10<sup>th</sup> International Symposium on Organic Free Radicals (ISOFR 10) and 3<sup>rd</sup> Pacific Symposium on Radical Chemistry ISOFR10/PSRC3 (invited lecture), August 1-9, 2008, Heron, Australia
- ⑮ 好光健彦, ラジカル反応が拓くヘテロ分子骨格形成の新技术と生物活性物質合成, 第3回 21世紀の薬物開発シンポジウム, 2008年5月31日, 仙台
- ⑯ 渥美知恵, 飯森絵美子, 松田健一, 長岡博人, 好光健彦, 田中徹明, ラジカル  $sp^3$ 炭素-水素結合変換を鍵とする含窒素生物活性物質の合成, 第27回有機合成若手セミナー, 2007年11月15日, 京都
- ⑰ 福本直也, 好光健彦, 田中徹明, 隣接不斉ハロゲン置換炭素の構築法の開発と天然物合成への活用, 第27回有機合成若手セミナー, 2007年11月15日, 京都
- ⑱ 好光健彦, 松田健一, 長岡博人, 田中徹明, 第三級含窒素化合物のラジカル  $\alpha$ - $sp^3C-H$ カルバモイル化反応, 第33回反応と合成の進歩シンポジウム, 2007年11月5日, 長崎
- ⑲ 好光健彦, 渥美知恵, 松田健一, 長岡博人, 田中徹明, ラジカル  $sp^3$ 炭素-水素結合変換を鍵とする含窒素生物活性物質の合成, 第57回日本薬学会近畿支部, 2007年10月27日, 大阪
- ⑳ 好光健彦, 福本直也, 田中徹明, 隣接不斉ハロゲン置換炭素の構築法の開発と天然物合成への活用, 第57回日本薬学会近畿支部, 2007年10月27日, 大阪

[その他]

ホームページ等

- ① 研究室 homepage:  
<http://www.phs.osaka-u.ac.jp/homepage/b002/>
- ② 大阪大学研究者情報:  
<http://www.dma.jim.osaka-u.ac.jp/kg-portal/aspI/RX0011D.asp?UNO=14944&page=&Flg=1&SECID=46>

## 6. 研究組織

- (1) 研究代表者  
好光 健彦 (YOSHIMITSU TAKEHIKO)  
大阪大学・薬学研究科・准教授  
研究者番号: 30301576
- (2) 研究分担者  
無
- (3) 連携研究者  
無