

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成26年 5月21日現在

機関番号：13901  
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)  
名古屋大学・大学院創薬科学研究科・特任教授  
研究者番号：10272486  
交付決定額（研究期間全体）：（直接経費）310,500,000円、（間接経費）93,150,000円

研究成果の概要（和文）：医薬品として使用されている天然有機化合物、または医薬品としての使用が期待されている天然有機化合物の効率的合成経路の開発を目指し、合成研究を行った。具体的にはエクテナサイジン 743、リゼルギン酸、ヒューパジン A、サリノスポラミドなどの合成経路の開発に成功した。また独自に開発した合成経路を応用することで、オセルタミビル、ビンブラスチンなどの新規類縁体合成を行い、新規活性化化合物の取得に成功した。

研究成果の概要（英文）：Aiming for development of efficient synthetic routes toward natural products, which have been used as drugs, or which are expected as drug candidate, we initiated our synthetic programs. As a result, total synthesis of ecteinascidin 743, lysergic acid, huperzine A, salinosporamide and so on have been achieved. Based on the established synthetic routes, a variety of analogs of natural products and related molecules, which includes vinblastine, oseltamivir and so on have been synthesized.

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： アルカロイド、全合成、医薬品、実用的合成、生体機能分子

### 1. 研究開始当初の背景

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、幅広い構造的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。

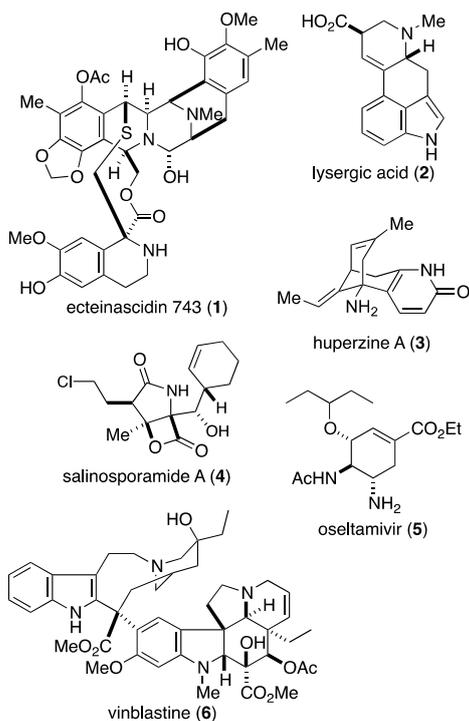
### 2. 研究の目的

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た。

### 3. 研究の方法

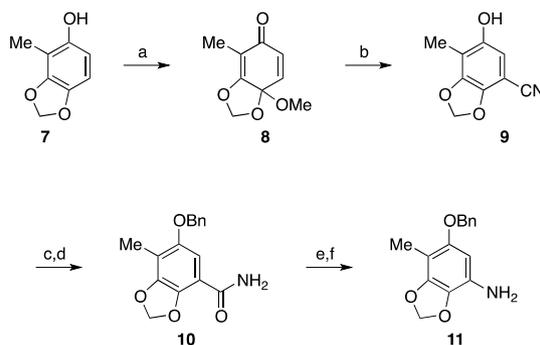
合成標的としてエクテナサイジン 743 (1)、リゼルギン酸 (2)、ヒューパジン A (3)、サリノスポラミド (4) などを選択し、その全合成経路を確立した。また独自に開発したオセルタミビル (5)、ビンブラスチン (6) などの全合成経路を応用することで、類縁体の合成に成功し、その活性評価を受け新規活性化化合物の取得に成功した。本報告書ではエクテナサイジン 743 の全合成に焦点を絞り、その詳細について述べる。



#### 4. 研究成果

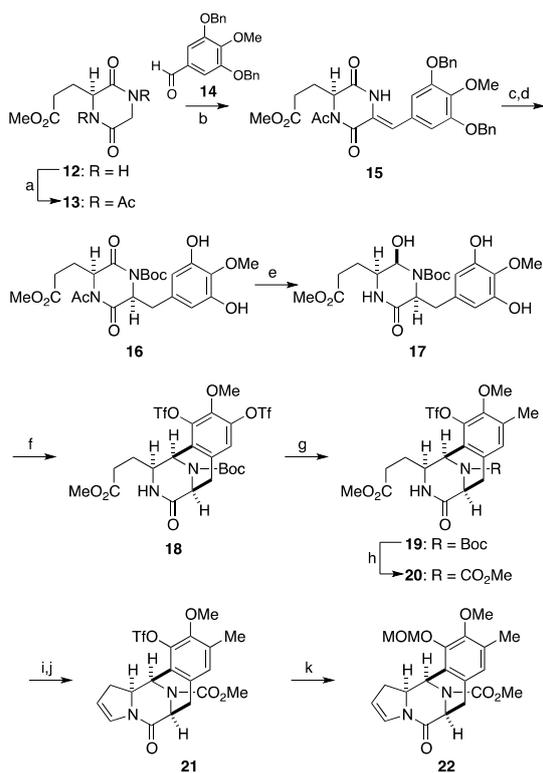
エクテナサイジン 743 は、1992 年に Rinehart らによってカリブ海原産のホヤ *Ecteinascidia turbinata* より単離、構造決定されたテトラヒドロイソキノリンアルカロイドである。**1** はこれまでにない作用機序による強力な細胞増殖抑制作用を示すことが知られており、欧州にて軟部組織肉腫治療薬として承認されている。しかしその供給はシアノサフラシン B からの半合成に依存しており、化学合成による大量供給が望まれている。またその複雑かつ特異な構造から多くの合成化学者の興味を引きつけ、これまでに我々の研究室を含む 3 例の全合成および 2 例の形式全合成が報告されているほか、世界各地で活発に合成研究がなされているが、いずれも大量合成に耐えうるルートであるとは言えない。そこで大量合成に適した、効率的かつ実用的な合成経路の確立を目指して研究を行うこととした。

まず始めにアミン **11** の合成を行った。既知のフェノール **7** をメタノール中、 $\text{PhI}(\text{OAc})_2$  を用いて酸化しジエノン **8** を得た。**8** をシアン化ナトリウムで処理したところ、シアノ基の付加に続き、芳香環化が進行し **9** を与えた。フェノール性ヒドロキシ基をベンジル基で保護した後、ニトリルの加水分解を行い、アミド **10** へと変換した。Hoffmann 転位と加水分解によりアミン **11** を得た。



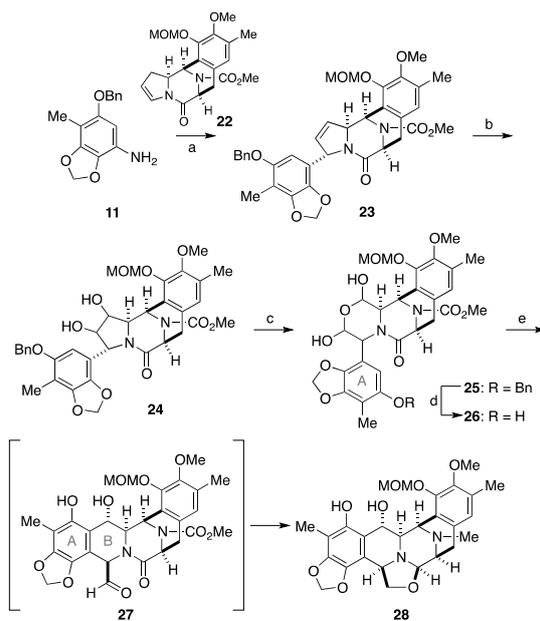
Reagents and conditions: (a)  $\text{PhI}(\text{OAc})_2$ ,  $\text{MeOH}$ ,  $0^\circ\text{C}$ ; (b)  $\text{NaCN}$ ,  $\text{DMF-H}_2\text{O}$ ,  $0^\circ\text{C}$  to rt, 37% (2 steps); (c)  $\text{BnBr}$ ,  $\text{K}_2\text{CO}_3$ ,  $\text{DMF}$ , rt; (d)  $\text{aq H}_2\text{O}_2$ ,  $\text{K}_2\text{CO}_3$ ,  $\text{DMSO}$ , rt; (e)  $\text{PhI}(\text{OAc})_2$ ,  $\text{KOH}$ ,  $\text{MeOH}$ ,  $0^\circ\text{C}$ ; (f)  $\text{LiOH}$ ,  $\text{EtOH-H}_2\text{O}$ , reflux, 83% (4 steps).

続いてエナミドユニット **22** の合成を行った。L-グルタミン酸を安価で容易に入手可能な不斉源として選択し、ジアセチルジケトピペラジン **13** へと変換した。**13** の Perkin 反応は立体選択的に進行し **15** を与えた。Boc 基を導入した後に、ベンジル基の除去と立体選択的なオレフィン部位の還元を同時に行い **16** を得た。ヒドラジンをを用いたアセチル基の除去、イミド部位の立体選択的な還元を経て得られる **17** を、TFA で処理したところ環化反応が進行した。反応溶液を濃縮後、塩基性条件下  $\text{PhNTf}_2$  で処理することで **18** へと導いた。トリメチルボロキシンをを用いる Suzuki-Miyaura カップリングは立体障害の少ない側で位置選択的に進行し **19** を与えた。Boc 基をメトキシカルボニル基に変換した後、エステル部位の部分還元を行い、得られるヘミアミナルの脱水反応を行うことで、**21** を得た。Tf 基をメトキシメチル基に変換することで **22** を得た。



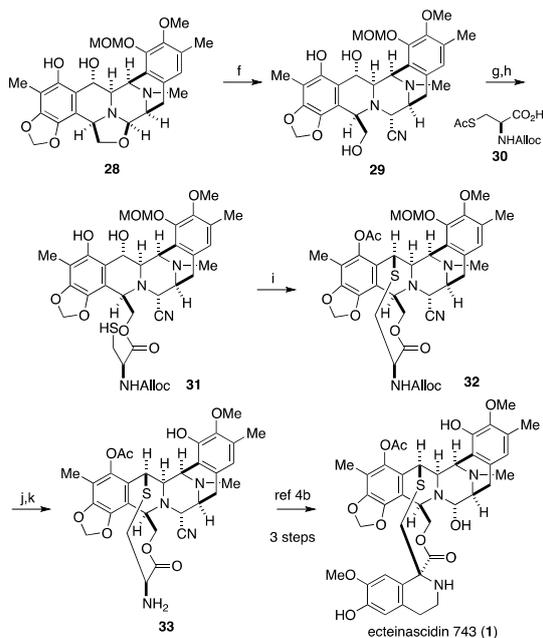
Reagents and conditions: (a) Ac<sub>2</sub>O, 130 ° C, 80%; (b) **14**, *t*-BuOK, THF, -78 to 0 ° C; DBU, 0 ° C; (c) Boc<sub>2</sub>O, DMAP, THF, rt, quant (2 steps); (d) H<sub>2</sub> (750 psi), Pd/C, EtOAc, rt; (e) H<sub>2</sub>NNH<sub>2</sub>·H<sub>2</sub>O, THF, rt; evaporation; NaBH<sub>4</sub>, MeOH, 0 ° C, 57% (2 steps); (f) TFA, CF<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>OH, rt; evaporation; PhNTf<sub>2</sub>, DMAP, Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, MeCN, rt, 88%; (g) trimethylboroxine, Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>, K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>, 1,4-dioxane, 100 ° C, 92%; (h) HCl, EtOAc, rt; ClCO<sub>2</sub>Me, NaHCO<sub>3</sub>, H<sub>2</sub>O, 0 ° C, 91%; (i) L-Selectride®, THF, -42 ° C; (j) CSA, toluene, reflux, 55% (2 steps); (k) aq KOH, 1,4-dioxane, rt; MOMCl, 0 ° C, 95%.

所望のユニットが入手できたので、続いて B 環の構築を行った。アミン **11** をジアゾニウム塩へと変換した後、パラジウム触媒存在下エナミド **22** と反応させた。目的とする Heck 反応が位置および立体選択的に進行し、**23** を得た。オレフィン部位をジオールへと酸化した後、H<sub>5</sub>IO<sub>6</sub> を用いてジオールの解裂を行った。生じたジアルデヒドは速やかに水和を受け、**25** が得られた。加水素分解によりベンジル基を除去した後、得られた **26** を *m*-キシレン中で加熱したところ、遊離したアルデヒドが電子豊富な A 環部位に速やかに捕捉され、**27** が得られた。**27** を Red-Al を用いて還元し **28** へと変換した。



Reagents and condition: (a) BF<sub>3</sub>·OEt<sub>2</sub>, *t*-BuONO, THF, -15 to 0 ° C; **22**, Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>, NaOAc, MeCN-THF, 0 ° C to rt; (b) OsO<sub>4</sub>, K<sub>3</sub>[Fe(CN)<sub>6</sub>], K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, quinuclidine·HCl, MeSO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, *t*-BuOH, H<sub>2</sub>O, rt, 93% (2 steps); (c) H<sub>5</sub>IO<sub>6</sub>, THF, 0 ° C, 87%; (d) H<sub>2</sub>, Pd/C, MeOH, rt; (e) *m*-xylene, 120 ° C; Red-Al®, -42 to 60 ° C, 76% (2 steps).

**28** は酢酸中シアン化カリウムで処理することで、**29** へと変換され、遊離した第一級アルコール部位にシステイン誘導体を導入した。ヒドラジンをを用いて *S*-アセチル基を選択的に除去することでチオール **31** を得た。**31** を TFA で処理したところ、おそらくは *o*-キノンメチドを経由して環化反応が進行し、環状スルフィド **32** が得られた。MOM 基と Alloc 基を除去して得られた化合物は、我々の以前の合成中間体と完全に一致し、既報の方法に従いエクテナサイジン 743 (1) へと導いた。



Reagents and condition: (f) KCN, AcOH, rt, 98%; (g) **30**, EDCI·HCl, DMAP, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, rt, 92%; (h) H<sub>2</sub>NNH<sub>2</sub>, MeCN, rt, 85%; (i) TFA, CF<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>OH, 25 ° C; toluene, evaporation; Ac<sub>2</sub>O, pyridine, rt, 55%; (j) TFA, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, rt, 64%; (k) (Ph<sub>3</sub>P)<sub>2</sub>PdCl<sub>2</sub>, AcOH, *n*-Bu<sub>3</sub>SnH, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, rt, 95%.

## 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 24 件)

- ① Nobuhiro Satoh, Takahiro Akiba, Satoshi Yokoshima and Tohru Fukuyama, "A Practical Synthesis of (-)-Oseltamivir," *Tetrahedron*, **64**, 3239 (2009)
- ② Tohru Inoue, Satoshi Yokoshima and Tohru Fukuyama, "Synthetic Studies toward (+)-Lysergic Acid: Construction of the Tetracyclic Ergoline Skeleton," *Heterocycles*, **79**, 373 (2009)
- ③ Takahiro Koshiba, Satoshi Yokoshima and Tohru Fukuyama, "Total Synthesis of (-)-Huperzine A," *Org. Lett.*, **11**, 5354 (2009)
- ④ Rie Nakajima, Tsuyoshi Ogino, Satoshi Yokoshima and Tohru Fukuyama, "Total Synthesis of (-)-Mersicarpine," *J. Am. Chem. Soc.*, **132**, 1236 (2010)
- ⑤ Tatsuya Toma, Yoichi Kita and Tohru

Fukuyama, "Total Synthesis of (+)-Manzamine A," *J. Am. Chem. Soc.*, **132**, 10232 (2010)

⑥ Hifumi Koizumi, Satoshi Yokoshima and Tohru Fukuyama, "Total Synthesis of (-)-Morphine," *Chem. Asian. J.*, **5**, 2192 (2010)

⑦ Takayuki Yamakawa, Eiji Ideue, Jun Shimokawa and Tohru Fukuyama, "Total Synthesis of Tryprostatins A and B," *Angew. Chem. Int. Ed.*, **49**, 9262 (2010)

⑧ Satoshi Takita, Satoshi Yokoshima and Tohru Fukuyama "A Practical Synthesis of (-)-Kainic Acid," *Org. Lett.*, **13**, 2068 (2011)

⑨ Nobuhiro Satoh, Satoshi Yokoshima and Tohru Fukuyama, "Total Synthesis of (-)-Salinosporamide A," *Org. Lett.*, **13**, 3028 (2011)

⑩ Takayuki Yamakawa, Eiji Ideue, Yuzo Iwaki, Ayumu Sato, Hidetoshi Tokuyama, Jun Shimokawa and Tohru Fukuyama, "Total Synthesis of Tryprostatins A and B," *Tetrahedron*, **67**, 6547 (2011)

⑪ Yohei Adachi, Noriyuki Kamei, Satoshi Yokoshima and Tohru Fukuyama, "Total Synthesis of (-)-Histriocotoxin," *Org. Lett.*, **13**, 4446 (2011)

⑫ Jun Shimokawa, Takaaki Harada, Satoshi Yokoshima and Tohru Fukuyama, "Total Synthesis of Gelsemoxonine," *J. Am. Chem. Soc.*, **133**, 17634 (2011)

⑬ Satoshi Takita, Satoshi Yokoshima and Tohru Fukuyama, "A Practical Synthesis of (-)-Kainic Acid," *Synthesis*, 3848 (2011)

⑭ Koji Chiyoda, Jun Shimokawa, Tohru Fukuyama, "Total Syntheses of All the Amathaspiramides," *Angew. Chem. Int. Ed.*, **51**, 2505 (2012)

⑮ Akihiro Ogura, Kohei Yamada, Satoshi Yokoshima, and Tohru Fukuyama, "Total Synthesis of (-)-Anisatin," *Org. Lett.*, **14**, 1632 (2012)

⑯ Tomoaki Maehara, Rentaro Kanno, Satoshi Yokoshima, and Tohru Fukuyama, "A Practical Preparation of Highly Versatile

*N*-Acylpyrroles from  
2,4,4-Trimethoxybutan-1-amine," *Org.*  
*Lett.*, **14**, 1946 (2012)

⑰ Takahiro Imai, Hiyoku Nakata, Satoshi Yokoshima, Tohru Fukuyama, "Synthetic Studies toward Ecteinascidin 743 (Trabectedin)," *Synthesis*, **44**, 2743 (2012)

⑱ Yusuke Miura, Noriyuki Hayashi, Satoshi Yokoshima, Tohru Fukuyama, "Total Synthesis of (-)-Isoschizogamine," *J. Am. Chem. Soc.*, **117**, 11995 (2012)

⑲ Kotaro Iwasaki, Rentaro Kanno, Toshiharu Morimoto, Tohru Yamashita, Satoshi Yokoshima, Tohru Fukuyama, "Synthetic Studies on Chartelline C: Stereoselective Construction of the Core Skeleton," *Angew. Chem. Int. Ed.*, **51**, 9160 (2012)

⑳ Naoaki Shimada, Yuzo Abe, Satoshi Yokoshima, Tohru Fukuyama, "Total Synthesis of (-)-Lycoposerramine-S," *Angew. Chem. Int. Ed.*, **51**, 11824 (2012)

21) Masaya Fujii, Takuya Nishimura, Takahiro Koshiba, Satoshi Yokoshima and Tohru Fukuyama, "2-Pyridone Synthesis Using 2-(Phenylsulfinyl)acetamide," *Org. Lett.*, **15**, 232 (2013)

22) Satoshi Umezaki, Satoshi Yokoshima and Tohru Fukuyama, "Total Synthesis of Lysergic Acid," *Org. Lett.*, **15**, 4230 (2013)

23) Fumiki Kawagishi, Tatsuya Toma, Tomohiko Inui, Satoshi Yokoshima and Tohru Fukuyama, "Total Synthesis of Ecteinascidin 743," *J. Am. Chem. Soc.*, **135**, 13684 (2013)

24) Katsushi Kitahara, Jun Shimokawa and Tohru Fukuyama, "Stereoselective Synthesis of Spirotryprostatin A," *Chem. Sci.*, **5**, 904 (2014)

[学会発表] (計 14 件)

① 海洋天然物 Eudistomin 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、2008 年 11 月、新潟

② モルヒネの合成研究、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、京都

③ トリプロスタチン類の全合成、山川貴之、井手上英司、下川 淳、福山 透、第 28 回メディシナルケミストリーシンポジウム、2009 年 11 月、東京

④ (-)-Mersicarpine の全合成、中島理恵、荻野剛史、横島 聡、福山 透、第 35 回反応と合成の進歩シンポジウム、2009 年 11 月、石川

⑤ Anisatin の合成研究、山田耕平、小椋章弘、横島 聡、福山 透、第 7 回次世代を担う有機化学シンポジウム、2009 年 5 月、大阪

⑥ チャーテルリン A の合成研究、岩崎浩太郎、森元俊晴、山下 徹、横島 聡、福山 透、第 96 回有機合成シンポジウム、2009 年 11 月、東京

⑦ (+)-リゼルグ酸の合成研究、梅崎智、横島 聡、福山 透、第 29 回メディシナルケミストリーシンポジウム、2010 年 11 月、京都

⑧ 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、東京

⑨ (-)-サリノスポラミド A の全合成、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、東京

⑩ Ecteinascidin 743 の全合成、河岸文希、藤間達哉、乾朋彦、横島 聡、福山 透、第 99 回有機合成シンポジウム、2011 年 6 月、東京

⑪ ゲルセモキソニンの全合成、下川 淳、原田堯明、横島 聡、福山 透、第 53 回天然有機化合物討論会、2011 年 10 月、大阪

⑫ レペニンの全合成、西山義剛、半矢裕己、横島 聡、福山 透、第 54 回天然有機化合物討論会、2012 年 9 月、東京

⑬ エリスリナルカロイドの合成研究、海原浩辰、下川 淳、福山 透、第 102 回有機合成シンポジウム、2012 年 11 月、東京

⑭ レピスチンの全合成、北林祐介、横島 聡、福山 透、日本薬学会第 133 年回、2013 年 3 月、横浜

[図書] (計 0 件)

〔産業財産権〕

○出願状況（計 0 件）

名称：  
発明者：  
権利者：  
種類：  
番号：  
出願年月日：  
国内外の別：

○取得状況（計 0 件）

名称：  
発明者：  
権利者：  
種類：  
番号：  
取得年月日：  
国内外の別：

〔その他〕

ホームページ等

[http://www.ps.nagoya-u.ac.jp/lab\\_pages/natural\\_products/index.html](http://www.ps.nagoya-u.ac.jp/lab_pages/natural_products/index.html)

## 6. 研究組織

### (1) 研究代表者

福山 透 (FUKUYAMA, Tohru)  
名古屋大学大学院創薬科学研究科・特任教授  
研究者番号：10272486

### (2) 研究分担者

横島 聡 (YOKOSHIMA, Satoshi)  
名古屋大学大学院創薬科学研究科・准教授  
研究者番号：10376593

下川 淳 (SHIMOKAWA, Jun)  
名古屋大学大学院創薬科学研究科・助教  
研究者番号：60431889