

機関番号：32660

研究種目：若手研究 (B)

研究期間：2008～2009

課題番号：20750036

研究課題名 (和文) シクロヘキシルアミン骨格を有する生物活性物質の全合成

研究課題名 (英文) Total Synthesis of Biologically Active Compounds Possessing Cyclohexylamine Skeleton.

研究代表者

石川 勇人 (ISHIKAWA HAYATO)

東京理科大学・工学部・助教

研究者番号：80453827

研究成果の概要 (和文) : シクロヘキシルアミン骨格を有し、強力な生物活性を有する化合物としてインフルエンザ治療薬オセルタミビル及び糖尿病治療薬 ABT-341 の効率的な全合成を行った。本合成では工業的に応用可能な合成とするため、独自に開発した不斉有機触媒反応及びドミノ反応、ワンポット反応を応用した。

研究成果の概要 (英文) : Efficient total synthesis of Anti-Influenza drug Oseltamivir and diabetes drug ABT-341 were accomplished. The key process of the synthesis for applied to the industrial scale, is our originally developed asymmetric organocatalytic reactions, domino reaction and one-pot process.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2008年度	1,800,000	540,000	2,340,000
2009年度	1,600,000	480,000	2,080,000
年度			
年度			
年度			
総計	3,400,000	1,020,000	4,420,000

研究分野：化学

科研費の分科・細目：基礎化学・有機化学

キーワード：有機合成化学

## 1. 研究開始当初の背景

不斉有機触媒反応は近年爆発的な進展を遂げている。研究開始当初、それら反応を医薬品や天然物などの生物活性物質の全合成へと応用した例はほとんど報告されていなかった。一方、インフルエンザ治療薬として知られるタミフル (オセルタミビルリン酸塩) は致死率の高いインフルエンザウィルスの世界的な大流行 (パンデミック) に備えて世界中でその備蓄が行なわれている医薬品である。しかしながら、この化合物が天然由来のシキミ酸から供給されているため、天然資源の枯渇が懸念される。また、本医薬品が高価であるため、大流行の際に発展途上国に行き

渡らせる事が困難であることは明白である。故に、安価かつ簡便に、天然資源に頼らないタミフルの全合成が望まれていた。

## 2. 研究の目的

近年、生物活性化合物の臨床的評価を得るための量的供給を目的とした高収率、短行程、高立体選択的な全合成、及び構造活性相関やプローブ分子を見据えた柔軟な全合成が重要な課題である。今回、生物活性物質として重要なインフルエンザ治療薬タミフル (オセルタミビルリン酸塩) を、所属研究室において開発された不斉有機触媒反応を用いることにより効率的にタミフルの

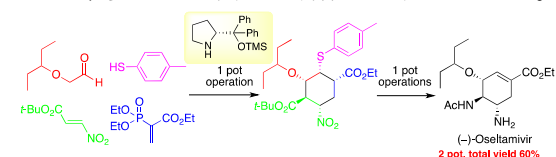
基本骨格である光学活性シクロヘキシルアミン誘導体へと導き、これまでに無い短工程で、大量合成可能な全合成達成を目指す。また、工業化も視野に入れ、精製段階や時間を大幅に短縮出来るのみならず、化学廃棄物の産出を最小限に抑えられるワンポット反応を取り入れ、さらに、カラムフリー合成、マイクロフローシステムの応用も検討する。

### 3. 研究の方法

所属研究室ですでに開発されているジフェニルプロリンールシリルエーテルを用いた不斉マイケル反応をオセルタミビルの全合成に向け、最適化を行なう。その際、添加剤、溶媒、温度などの影響でどのように光学純度に影響が及ぶのか、また、反応機構の詳細な解析も行なう。その後、二炭素ユニットの導入、官能基変換を経て、全合成を達成する。さらに、それぞれの反応をワンポット反応、ドミノ反応へと応用すべく、最適化を行なう。また、再結晶のみで精製する方法、マイクロフローシステムへと展開するための装置開発も行なう。

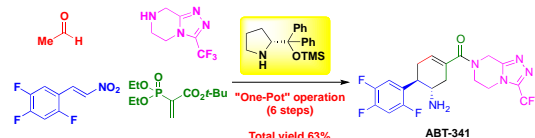
### 4. 研究成果

インフルエンザ治療薬タミフルとして知られるオセルタミビルの工業化を視野に入れた全合成研究を行った。当研究室で開発された不斉マイケル反応の後、ドミノマイケル/ホーナーエモンス反応、さらに、トルエンチオールを求核種としたドミノマイケル/異性化反応をワンポットにて行い、基本骨格を構築した後、1つのワンポット反応でオセルタミビルの全合成を達成した。本合成は2つのワンポット反応、1回のカラム精製のみであり、また、総収率は60%とこれまでに無い効率かつ簡便な合成である。また、本合成は3つのセグメントを収束的に連結させる合成手法であることから、誘導体合成が容易であり、タミフル耐性ウィルスの流行に備えた医薬品候補化合物ライブラリー構築に応用出来る。実際にすでに30種以上の誘導体を合成し、その薬理活性評価及び構造活性相関研究について検討を行っている。更に本合成を工業化を指向したカラムフリー、ハロゲン系溶媒を一切しない合成へと発展させた。また、潜在的な爆発性を有する中間体の危険性を回避するため、マイクロフローシステムを応用し、安全性の高い全合成へと発展させた。



一方、同様にシクロヘキシルアミン骨格を有する新規糖尿病治療薬候補化合物である

ABT-341の全合成を達成した。本化合物の全合成の鍵工程は当研究室で開発された不斉マイケル反応に続く、ドミノマイケル/ホーナーエモンス反応による基本骨格の構築であり、効率的にABT-341の不斉点及びすべての官能基を一挙に組み上げる事が出来る。また、本合成では効率化を図るべく、ワンポット反応へと展開、応用した。最終的に強力な生物活性を有する本化合物をワンポット反応(一つのフラスコ内)で合成する事に成功した。本合成は6段階、ワンポット、総収率は63%であり、非常に効率的な合成となっている。



### 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 件)

- ① Hayato Ishikawa, Satoshi Sawano, Yusuke Yasui, Yusuke Shibata, Yujiro Hayashi, Asymmetric One-Pot Four-Component Coupling Reaction: Synthesis of Substituted Tetrahydropyrans Catalyzed by DiphenylprolinolSilyl Ether, *Angewandte Chemie International Edition*, 査読有り, 50巻, 2011年, 印刷中、インターネット上で公開、DOI: 10.1002/anie.201005386
- ② Hayato Ishikawa, Masakazu Honma, Yujiro Hayashi, One-Pot High-Yielding Synthesis of the DPP4-Selective Inhibitor ABT-341 by a Four-Component Coupling Mediated by a Diphenylprolinol Silyl Ether, *Angewandte Chemie International Edition*, 査読有り, 50巻, 2011年, p. 2824-2827
- ③ 石川勇人、林雄二郎、有機触媒を用いた(一)オセルタミビルの3ポット合成、*ファインケミカル*、査読有り、39巻、2010年、pp. 5-12
- ④ Hayato Ishikawa, Takaki Suzuki, Hideo Orita, Tadafumi Uchimaru, Yujiro Hayashi, High-Yielding Synthesis of the Anti-Influenza Neuraminidase Inhibitor (-)-Oseltamivir by Two "One-Pot" Sequences, *Chemistry-A European Journal*, 査読有り, 16巻, 2010年, pp. 12616-12626
- ⑤ Hayato Ishikawa, Takaki Suzuki, Yujiro Hayashi, High-Yielding Synthesis of the Anti-Influenza Neuraminidase Inhibitor (-)-Oseltamivir by Three "One-Pot" Operations, *Angewandte Chemie International Edition*, 査読有り, 48巻, 2009年, pp. 4904-4916
- ⑥ Takahiko Itoh, Hayato Ishikawa, Yujiro Hayas

- hi□, Asymmetric Aldol Reaction of Acetaldehyde and Isatin Derivatives for the Total Syntheses of ent-Convolutamydin E and CPC-1 and a Half Fragment of Madindoline A and B, *Organic Letters*, 査読有り, 11巻, 2009年, pp. 3854-3857
- ⑦ Hiroaki Gotoh, Daichi Okamura, Hayato Ishikawa, Yujiro Hayashi, Diphenylprolinol Silyl Ether as a Catalyst in an Asymmetric, Catalytic, and Direct Michael Reaction of Nitroethanol with  $\alpha,\beta$ -Unsaturated Aldehydes, *Organic Letters*, 査読有り, 11巻, 2009年, pp. 4056-4059
- ⑧ Yujiro Hayashi, Kuppsamy Sankar, Hayato Ishikawa, Yuriko Nozawa, Kazutoshi Mizoue, Hideaki Kakeya, Total Synthesis and Determination of the Absolute Configuration of FD-838, a Naturally Occurring Azaspirobicyclic Product, *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 査読有り, 19巻, 2009年, pp. 3863-3865
- ⑨ Yujiro Hayashi, Maya Toyoshima, Hiroaki Gotoh, Hayato Ishikawa, Diphenylprolinol Silyl Ether Catalysis in an Asymmetric Formal Carbonyl [3 + 3] Cycloaddition Reaction via a Domino Michael/Knoevenagel Condensation, *Organic Letters*, 査読有り, 11巻, 2009年, pp. 45-48
- ⑩ Yujiro Hayashi, Tsubasa Okano, Takahiko Itoh, Tatsuya Urushima, Hayato Ishikawa, Tadafumi Uchimarui, Direct Organocatalytic Mannich Reaction of Acetaldehyde: An Improved Catalyst and Mechanistic Insight from a Computational Study, *Angewandte Chemie International Edition*, 査読有り, 47巻, 2008年, pp. 6657-6660
- ⑪ Yujiro Hayashi, Sampak Samanta, Takahiko Itoh, Hayato Ishikawa, Asymmetric, Catalytic, and Direct Self-Aldol Reaction of Acetaldehyde Catalyzed by Diarylprolinol, *Organic Letters*, 査読有り, 10巻, 2008年, pp. 5581-5583

[学会発表] (計5件)

- ① (-)-オセルタミビルの2ポット、カラムフリー合成への改良、第52回天然有機化合物討論会、2010年9月30日、グランシップ静岡
- ② (-)-オセルタミビルの3ポット合成、日本薬学会130年会一般シンポジウムS31「薬学における有機化学の原点回帰とこれから」、2010年3月28日(日)、岡山大学
- ③ ビンドリン、ビンプラスチン、オセルタミビルの効率的全合成、2009東日本スクリプス会、2009年11月7日(土)、ゆうぼうと五反田
- ④ 不斉有機触媒反応を鍵反応とした生物活性化合物の全合成、第4回プロセス化学ラウンジ、2009年11月5日(木)、TKP熱海研修センター
- ⑤ 不斉有機触媒反応を鍵反応とする生物活性化合物の全合成、日本化学会第89春期年会第

23回若い世代の特別講演、2009年3月28日(土)、日本大学

[図書] (計0件)  
[産業財産権]

○出願状況 (計1件)

名称: リン酸オセルタミビルの中間体化合物  
発明者: 林雄二郎、石川勇人  
権利者: 林雄二郎、石川勇人  
種類: 特願  
番号: 2008-143226  
出願年月日: 2008年5月30日  
国内外の別: 国内

○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.ci.kagu.tus.ac.jp/lab/org-chem1/member/Hayato%20Ishikawa.html>

6. 研究組織

(1) 研究代表者

石川 勇人 (Ishikawa Hayato)  
東京理科大学・工学部・工業化学科  
研究者番号: 80453827

(2) 研究分担者

なし

(3) 連携研究者

なし

