

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 30 年 6 月 14 日現在

機関番号：13901

研究種目：基盤研究(S)

研究期間：2013～2017

課題番号：25221301

研究課題名(和文)希少化合物の供給および有用化合物の構造改変を指向した生体機能分子の合成研究

研究課題名(英文) Synthetic Studies toward Large-scale production and Optimal Modification of Biologically Significant, Scarce Molecules

研究代表者

福山 透 (Fukuyama, Tohru)

名古屋大学・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) 165,600,000円

研究成果の概要(和文)：高齢化が進む日本社会においてがんや認知症の治療薬の創出が求められている。創薬を行う上でシーズとなる化合物として本研究では高い生理活性を有する天然有機化合物に着目した。そして、より高い活性を有し、副作用の少ない化合物を合成できるようにするため、構造改変を指向した全合成経路の確立を目的として研究を実施した。フグ毒のテトロドトキシンやモルヒネ、カイニン酸などの効率的な全合成経路を確立し、その類縁化合物についても供給できることを示した。

研究成果の概要(英文)：There is an urgent need for the supply of reliable drugs for treatment of cancer and dementia in Japan. In this research, biologically important natural products are taken up in order to seek for a seed for drug development. The purpose is to establish a novel and robust synthetic pathway for total synthesis of natural products, which allows their structural modification to synthesize a more potent and selective drug candidate. Efficient synthetic pathways were successfully established and they were applied for preparation of the analogues.

研究分野：全合成

キーワード：全合成 生体機能分子 量的供給 構造会へ念 天然有機化合物

1. 研究開始当初の背景

高齢化社会となった現代日本ではがんや認知症を代表とする難治性疾患への対策が大きな課題となっている。社会的要請から数多くの製薬企業や研究者が新薬の開発に取り組んできているものの、有効性も汎用性も高く、かつ安全性の高い医薬品の創出に成功した例は少ない。創薬シーズを探索する目的で注目されるようになってきたのが複雑な骨格を有する天然有機化合物である。多様かつ強力な生理活性を有する天然有機化合物が発見されてきたことを受けて、天然有機化合物をシーズとする医薬品創出の研究も盛んにおこなわれるようになってきた。しかし、大きな課題となっているのがその複雑さであり、効率的かつ実用的な形で合成を行うのは困難を極めている状況がある。この問題の解決により、天然有機化合物を基盤とする創薬展開が加速されると考えられるが、現実的には生物活性の観点から興味深い天然有機化合物のほとんどが極めて複雑な構造を有しているため、構造改変を行って類縁体の活性評価を行うのは難しい状況になっている。

2. 研究の目的

魅力的な生理活性を有しながらも有機合成化学的な見地からアクセスが難しい天然有機化合物は多い。その量的供給を可能にし、構造改変を行っていくことができる全合成経路を確立することができれば、さらに興味深い生理活性を有する化合物を効率的に供給できるようになると考えられる。そこで、本研究では特に注目度の高い天然有機化合物として知られるエクチナサイジン 743、テトロドトキシン、モルヒネ、カイニン酸、アクロメリン酸に着目し、効率的な全合成経路を確立することとした。エクチナサイジン 743 は抗がん剤として既に臨床適用が認可されている天然有機化合物である。しかし、毒性の高さから治療が難しいことに加え、20 段階以上にも及び合成を半合成によって行って供給している状況がある。より安全に使用でき、かつ量的供給が可能な合成経路を確立することによりがん治療のニーズに応えられると期待できる。がん治療における疼痛ケアに用いられているモルヒネは天然からの抽出により供給されているが、便秘などの深刻な副作用があることから代替される医薬品の供給が望まれている。そのため、構造展開が容易かつ実用的な合成経路を確立することで新たな創薬展開を行えるようにすることを旨とした研究を行う。テトロドトキシンは電位依存性ナトリウムチャンネルの阻害剤として知られるフグ毒であり、近年、低用量のテトロドトキシンががん疼痛の抑制に有効であることが示唆されている。そのため、量的供給を可能にしつつ、より毒性の低い類縁体を合成することで新たな疼痛ケアのための医薬品を創出することを旨とする。カイニン酸とアクロメリン酸はいずれもグルタミ

ン酸受容体に対する強力なアゴニストである。グルタミン酸受容体の中でもカイニン酸受容体に選択的に作用することから、その基礎研究に広く用いられてきた。しかし、天然からの供給量が少ないことから研究の進展を妨げていることに加え、カイニン酸のサブタイムに対する選択性が乏しいのが問題になっている。そのため、構造改変可能な形での量的供給を可能にする合成経路を確立することにより、さらなるカイニン酸受容体の研究に役立つツールを提供できるようにすることを目指す。

3. 研究の方法

本研究では独創的かつ効率的な合成デザインを行うことにより、エクチナサイジン 743、テトロドトキシン、モルヒネ、カイニン酸、アクロメリン酸の実用的かつ構造改変可能な合成経路を確立することとした。既存の有機合成化学では想定されていなかった合成経路を確立することにより、今までは困難であった類縁体合成も可能にする高効率な合成経路を生み出す。また、構造展開を考える上で改変する価値の高い部分を合成の終盤で変換できるように中間体をデザインすることで、効率性と改変性を同時に実現する。

4. 研究成果

エクチナサイジン 743 の合成研究：デヒドロアミノ酸の不斉還元を用いることにより官能基化されたチロシン誘導体であるカルボン酸ユニットを合成した。また、Ellman イミンを用いるジアステレオ選択的な付加反応を用いることで多置換芳香環を有するアミンユニットを合成した。これらを縮合した後、酸性条件に付すことによりエナミドを合成し、Heck 反応を用いることでピシクロ [3.3.1] 骨格を効率良く構築することができた。本中間体は過去に所属研究室から報告した合成中間体に極めて類似した構造を持つため、わずかな官能基変換によって全合成経路を確立できると想定される。これまでの合成経路の収率は押しなべて高く、さらなる最適化により実用性を十分に高められる状況になっている。

テトロドトキシンの合成研究：キノンとシクロペンタジエンの Diels-Alder 反応成績体を活用することにより、立体選択的にシクロヘキサン環の修飾を行うことでテトロドトキシンの合成に必要な酸素官能基を立体選択的に導入するのに成功した。そして、アリルシアナートのシグマトロピー転位反応と、分子内 1,3-双極付加環化反応を用いることでテトロドトキシンの持つ全ての官能基をシクロヘキサン上に立体選択的に導入した。そして、官能基変換を経て既存の合成経路の中では最も収率が高く、工程数も短い合成経路の確立に成功した。そして、合成終盤の中間体を用いることで、類縁化合物である

11-norTTX-6(R)-ol の合成も達成することができ、さらなる構造改変ができる可能性を切り開いた。

モルヒネの合成研究：官能基化されたキノンに対するベータケトエステルの不斉 Michael 付加を行うことでモルヒネの有する 6,6,5 の三環性骨格を一挙に構築できることを見出した。そして、再結晶による光学純度の向上も簡便に行えることを見出している。残す課題はモルヒナン骨格の構築のみとなったが、所属研究室の過去の知見があることから効率的な形で達成できると考えている。

カイニン酸及びアクロメリン酸の合成研究：アクロメリン酸への合成展開が可能なカイニン酸の合成経路の確立を目指して研究を行った。安価に入手可能な酒石酸を原料として用い、ジアステレオ選択的なピロリジン環構築反応を活用してカイニン酸の実用的合成経路を確立した。カイニン酸の有するイソプロペニル基を自由に変換できる合成経路となっている特長を生かし、アクロメリン酸や他の類縁化合物の合成も実現した。

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) 「(-)-テトロドトキシンの全合成」, 前原 知明, 本山 敬祐, 藤間 達哉, 横島 聡, 福山 透, 第 34 回メディシナルケミストリーシンポジウム, 2016
- (2) Yoshitake Nishiyama, Satoshi Yokoshima, Tohru Fukuyama, Synthesis of Cardiopetaline via a Wagner-Meerwein Rearrangement without Preactivation of the Pivotal Hydroxy Group, *Org. Lett.*, 19, 5833 (2017), 査読有 (doi: 10.1021/acs.orglett.7b02812)
- (3) Shun Tanimura, Satoshi Yokoshima, Tohru Fukuyama, Total Synthesis of Huperzine Q, *Org. Lett.*, 19, 3684 (2017), 査読有 (doi: 10.1021/acs.orglett.7b01633)
- (4) Hirotatsu Umihara, Satoshi Yokoshima, Masayuki Inoue, Tohru Fukuyama, Total Synthesis of (-)-Morphine, *Chem. Eur. J.*, 23,

- 6993 (2017), 査読有 (doi: 10.1002/chem.201701438)
- (5) Tomoaki Maehara, Keisuke Motoyama, Tatsuya Toma, Satoshi Yokoshima, Tohru Fukuyama, Total Synthesis of (-)-Tetrodotoxin and 11-norTTX-6(R)-ol, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 56, 1549 (2017), 査読有 (doi: 10.1002/anie.201611574)
- (6) Yuji Ochi, Satoshi Yokoshima, Tohru Fukuyama, Total Synthesis of Lycopalhine A, *Synthesis*, 48, A (2016), 査読有 (doi: 10.1055/s-0036-1588878)
- (7) Takaaki Harada, Jun Shimokawa, Tohru Fukuyama, Unified Total Synthesis of Five Gelsedine-Type Alkaloids: (-)-Gelsenicine, (-)-Gelsedine, (-)-Gelsedilam, (-)-14-Hydroxygelsenicine, and (-)-14,15-Dihydroxygelsenicine, *Org. Lett.*, 18, 4622 (2016), 査読有 (doi: 10.1021/acs.orglett.6b02263)
- (8) Yoshitake Nishiyama, Satoshi Yokoshima, Tohru Fukuyama, Total Synthesis of (-)-Cardiopetaline, *Org. Lett.*, 18, 2359 (2016), 査読有 (doi: 10.1021/acs.orglett.6b00789)
- (9) Hirotatsu Umihara, Tomomi Yoshino, Jun Shimokawa, Masato Kitamura, Tohru Fukuyama, Development of a Divergent Synthetic Route to the Erythrina Alkaloids: Asymmetric Syntheses of 8-Oxo-erythrine, Crystamidine, 8-Oxo-erythraline, and Erythraline, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 55, 6915 (2016), 査読有 (doi: 10.1002/anie.201602650)
- (10) Ryosuke Yamada, Yohei Adachi, Satoshi Yokoshima and Tohru Fukuyama,

- Total Synthesis of (-)-Daphenylline, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 55, 6067 (2016), 査読有 (doi: 10.1002/anie.201601958)
- (11) Yuji Ochi, Satoshi Yokoshima and Tohru Fukuyama, Total Synthesis of Lycopalhine A, *Org. Lett.*, 18, 1494 (2016), 査読有 (doi: 10.1021/acs.orglett.6b00338)
- (12) Takuya Higo, Tomoya Ukegawa, Satoshi Yokoshima and Tohru Fukuyama, Formal Synthesis of Sarain A: Intramolecular Cycloaddition of an Eight-Membered Cyclic Nitron to Construct the 2-Azabicyclo[3.3.1]nonane Framework, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 54, 7367 (2015), 査読有 (doi: 10.1002/anie.201501633)
- (13) Hiroshi Kumazaki, Rie Nakajima, Yuka Bessho, Satoshi Yokoshima and Tohru Fukuyama, Synthetic Studies on Huperzine R: Construction of the 1-Azabicyclo[5.4.3]tetradec-6-ene Core, *Synlett*, 26, 2131 (2015), 査読有 (doi: 10.1055/s-0034-1380425)
- (14) Eiji Ideue, Jun Shimokawa and Tohru Fukuyama, Synthesis of the Common Core Structure of the Stemofoline Alkaloids, *Org. Lett.*, 17, 4964 (2015), 査読有 (doi: 10.1021/acs.orglett.5b02373)
- (15) Atsushi Kimishima, Hirotatsu Umihara, Akihiro Mizoguchi, Satoshi Yokoshima and Tohru Fukuyama, Synthesis of (-)-Oxycodone, *Org. Lett.*, 16, 6244 (2014), 査読有 (doi: 10.1021/ol503175n)
- (16) Masaya Fujii, Satoshi Yokoshima and Tohru Fukuyama, A Unified Strategy for Kainoid Synthesis, *Eur. J. Org. Chem.*, 2014, 4823 (2014), 査読有 (doi: 10.1002/ejoc.201402452)
- (17) Yusuke Kitabayashi, Satoshi Yokoshima and Tohru Fukuyama, Total Synthesis of (-)-Lepistine, *Org. Lett.*, 16, 2862 (2014), 査読有 (doi: 10.1021/ol5010033)
- (18) Hirotaka Yonezawa, Yoshitake Nishiyama, Koji Takeo, Takeshi Iwatsubo, Taisuke Tomita, Satoshi Yokoshima and Tohru Fukuyama, New photocleavable linker: -Thioacetophenone-type linker, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 24, 2831 (2014), 査読有 (doi: 10.1016/j.bmcl.2014.04.104)
- (19) Yoshitake Nishiyama, Yuki Han-ya, Satoshi Yokoshima and Tohru Fukuyama, Total Synthesis of (-)-Lepenine, *J. Am. Chem. Soc.*, 136, 6598 (2014), 査読有 (doi: 10.1021/ja503023h)
- (20) Ren Takeuchi, Jun Shimokawa and Tohru Fukuyama, Development of a Route to Chiral Epidithiodioxopiperazine Moieties and Application to the Asymmetric Synthesis of (+)-Hyalodendrin, *Chem. Sci.*, 5, 2003 (2014), 査読有 (doi: 10.1039/C3SC53222D)
- (21) Hiromi Kaise, Jun Shimokawa and Tohru Fukuyama, TMSCN/DBU-Mediated Facile Redox Transformation of α,β -Unsaturated Aldehydes to Carboxylic Acid Derivatives, *Org. Lett.*, 16, 727 (2014), 査読有 (doi: 10.1021/ol403415z)
- (22) Katsushi Kitahara, Jun Shimokawa and Tohru Fukuyama, Stereoselective Synthesis of Spirotryprostatin A,

Chem. Sci., 5, 904 (2014), 査読有
(doi: 10.1039/C3SC52525B)

(23) Fumiki Kawagishi, Tatsuya Toma, Tomohiko Inui, Satoshi Yokoshima and Tohru Fukuyama, Total Synthesis of Ecteinascidin 743, *J. Am. Chem. Soc.*, 135, 13684 (2013), 査読有
(doi: 10.1021/ja408034x)

(24) Satoshi Umezaki, Satoshi Yokoshima and Tohru Fukuyama, Total Synthesis of Lysergic Acid, *Org. Lett.*, 15, 4230 (2013), 査読有
(doi: 10.1021/ol4019562)

[学会発表](計27件)

(1) "Synthetic Studies on Tetrodotoxin", Keisuke Motoyama, Tomoaki Maehara, Hiroshi Ishiai, Minetaka Isomura, Takeru Furuya, Shota Kikuchi, Tetsuji Itoh, Satoshi Yokoshima, Tohru Fukuyama, 14th Tetrahedron Symposium, 2013

(2) 「Huperzine R の合成研究」, 野村俊宗、横島聡、福山透, 第110回有機合成シンポジウム, 2016

(3) 「(-)-テトロドトキシンの全合成」, 前原 知明, 本山 敬祐, 藤間 達哉, 横島 聡, 福山透, 第47回中部化学関係学協会支部連合秋季大会, 2016

(4) 「(-)-テトロドトキシンの全合成」, 前原 知明, 本山 敬祐, 藤間 達哉, 横島 聡, 福山透, 第58回天然有機化合物討論会, 2016

(5) 「Total synthesis of Huperzine R」, Toshimune Nomura, Yokoshima Satoshi, Tohru Fukuyama, 15th Belgian Organic Synthesis Symposium, 2016

(6) 「エクテナサイジン 743 の合成研究」, 吉田 瑛二, 藤間 達哉, 横島聡, 福山透, 第46回中部化学関係学協会支部連合秋季大会, 2015

(7) 「リコパルヒン A の合成研究」, 越智 祐司, 横島 聡, 福山透, 第41回反応と合成の進歩シンポジウム, 2015

(8) 「オキシコドンの合成研究」, 海原浩辰、君嶋 敦、溝口明祐、横島 聡、福山透, 第40回反応と合成のシンポジウム, 2014

(9) 「カイノイドの効率的かつ網羅的な合成法の開発」, 藤井正哉、横島 聡、福山透, 第106回有機合成シンポジウム, 2014

(10) 「(-)-レペニンの全合成」, 西山義剛、半矢祐己、横島 聡、福山透, 第44回複素環化学討論会, 2014

(11) "Synthetic Studies on Gelsemium Alkaloids", Takaaki Harada, Jun Shimokawa, Tohru Fukuyama, 20th International Conference on Organic Synthesis, 2014

(12) 「(-)-テトロドトキシンの合成研究」, 前原知明、本山敬祐、石合 宇、磯村峰孝、古谷 建、菊地正太、伊東哲志、横島 聡、福山透, 日本薬学会 第134年会, 2014

(13) 「エクテナサイジン 743 の合成研究」, 吉田瑛二、藤間達哉、横島 聡、福山透, 日本薬学会 第134年会, 2014

(14) 「レピスチンの全合成」, 北林祐介、横島 聡、福山透, 第12回次世代を担う有機化学シンポジウム, 2014

(15) "Total Synthesis of (-)-Lepenine", Yoshitake Nishiyama, Yuki Han-ya, Satoshi Yokoshima, Tohru Fukuyama, IGER International Symposium on Chemical Science in Asia, 2014

(16) "Unified Strategy of Kainoid Synthesis", Masaya Fujii, Satoshi

Yokoshima, Tohru Fukuyama, IGER International Symposium on Chemical Science in Asia, 2014

(17) 「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134 年会, 2014

(18) 「サライン A の合成研究」, 肥後拓也、請川智哉、横島 聡、福山 透, 第39 回 反応と合成の進歩シンポジウム, 2013

(19) "Synthetic Studies on Ecteinasidin 743", Eiji Yoshida, Tatsuya Toma, Satoshi Yokoshima, Tohru Fukuyama, 24th International Society of Heterocyclic Chemistry Congress, 2013

(20) "A Versatile Transformation of Ugi 4CC Products via *N*-Acylpyrrole", Tomoaki Maehara, Rentaro Kanno, Satoshi Yokoshima, Tohru Fukuyama, 24th International Society of Heterocyclic Chemistry Congress, 2013

(21) "Total Synthesis of Lepistine", Yusuke Kitabayashi, Satoshi Yokoshima, Tohru Fukuyama, 24th International Society of Heterocyclic Chemistry Congress, 2013

(22) "Synthetic Studies on Lysergic acid", Rentaro Kanno, Satoshi Yokoshima, Tohru Fukuyama, 24th International Society of Heterocyclic Chemistry Congress, 2013

(23) "Synthetic Studies on Huperzine Q", Shun Tanimura, Satoshi Yokoshima, Tohru Fukuyama, 24th International Society of Heterocyclic Chemistry Congress, 2013

(24) "Synthetic Studies on Sarain A", Takuya Higo, Tomoya Ukegawa, Satoshi Yokoshima, Tohru Fukuyama, 24th International Society of Heterocyclic Chemistry Congress, 2013

(25) "Total Synthesis of (±)-Lepenine", Yoshitake Nishiyama, Yuki Han-ya, Satoshi Yokoshima, Tohru Fukuyama, 23rd International Symposium: Synthesis in Organic Chemistry, 2013

(26) "Synthetic Studies on Lysergic acid", Rentaro Kanno, Satoshi Yokoshima, Tohru Fukuyama, 14th Tetrahedron Symposium, 2013

(27) Rentaro Kanno, Satoshi Yokoshima, Motomu Kanai, Tohru Fukuyama, Total Synthesis of (+)-lysergic acid, *The Journal of Antibiotics*, 71, 240 (2018) , 査読有 (doi: 10.1038/ja.2017.80)

〔その他〕
ホームページ等

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：1 0 2 7 2 4 8 6

(2)研究分担者

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：6 0 4 3 1 8 8 9

藤間 達哉 (TOMA, Tatsuya)
名古屋大学大学院創薬科学研究科・助教
研究者番号：7 0 7 3 3 9 7 1