

平成17年度科学研究費補助金（基盤研究（S））研究状況報告書

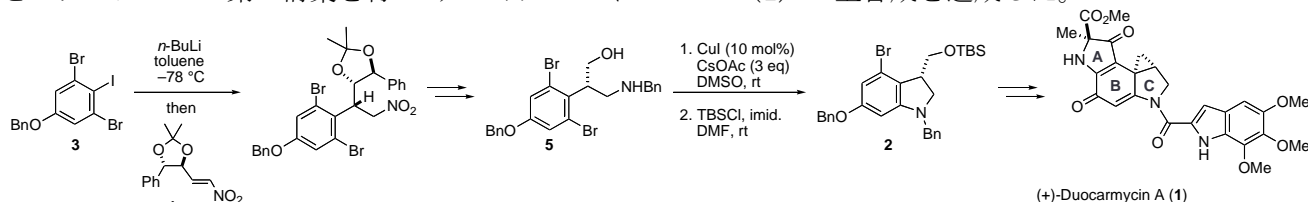
ふりがな(ローマ字)		FUKUYAMA TOHRU					
①研究代表者氏名		福山 透		②所属研究機関・部局・職 東京大学・大学院薬学系研究科・教授			
③研究課題名	和文	ヘテロ元素含有高次構造天然物の独創的合成法の開発					
	英文	Development of novel synthetic routes toward natural products including heteroatoms					
④研究経費		平成15年度	平成16年度	平成17年度	平成18年度	平成19年度	総合計
17年度以降は内約額 金額単位：千円		30,000	13,200	12,800	12,800	11,500	80,300
⑤研究組織（研究代表者及び研究分担者）							
氏名		所属研究機関・部局・職		現在の専門		役割分担（研究実施計画に対する分担事項）	
福山 透		東京大学・大学院薬学系研究科・教授		有機合成化学		研究の計画および全体統括	
徳山 英利		東京大学・大学院薬学系研究科・助教授		有機合成化学		インドール類の合成研究	
菅 敏幸		東京大学・大学院薬学系研究科・助教授		有機合成化学		ポリアミン類の合成研究	
⑥当初の研究目的（交付申請書に記載した研究目的を簡潔に記入してください。）							
<p>高齢化社会を迎えた現在、がんを代表とする難治性疾患の治療薬の開発に対する社会的要請が高まっている。治療薬のシーズとして期待されている強力かつ特異な作用を有する活性天然物質は、一般に入手困難な極微量成分であることが多く、化学合成による供給が不可欠である。わが国において、近年の有機合成化学の発展は目覚ましく、特に有機金属化学を基盤とする分子変換法開発の分野においては世界をリードする成果を挙げている。すなわち、最近の分子変換法の目覚ましい進歩の結果、現在の有機合成の力を持ってすれば、複雑な活性物質でさえ既存の合成反応を組み合わせるだけで全合成できると言われるまでに至った。しかし現在の有機合成化学の力量では複雑な活性物質を数ミリグラム合成するのが限界であり、真に物質供給という意味での役割を果たしているとは言えない。一方、国外に目を転じてみると、時代のランドマークと称されるような天然物全合成の多くが米国の大きな研究グループによって達成され、さらに化学生物学の研究へと展開されている。また、欧米の化学・製薬企業における医薬品プロセス開発においては物質供給としての天然物合成が多大な貢献をしている。我が国が創薬の分野において国際競争に伍して先導的研究成果をあげるためには、新薬創製の基盤となる天然物合成の力量を獲得することは急務の課題である。</p> <p>本申請課題では、独自に開発した合成方法論、および、独創性が高く高効率な合成デザインによって、真に物質供給に耐えうる全合成法の開発を目的として研究を行う。</p>							

⑦これまでの研究経過 (研究の進捗状況について、必要に応じて図表等を用いながら、具体的に記入してください。)

これまでの研究の結果、以下に示す化合物の全合成法の開発に至った。その概略を示す。

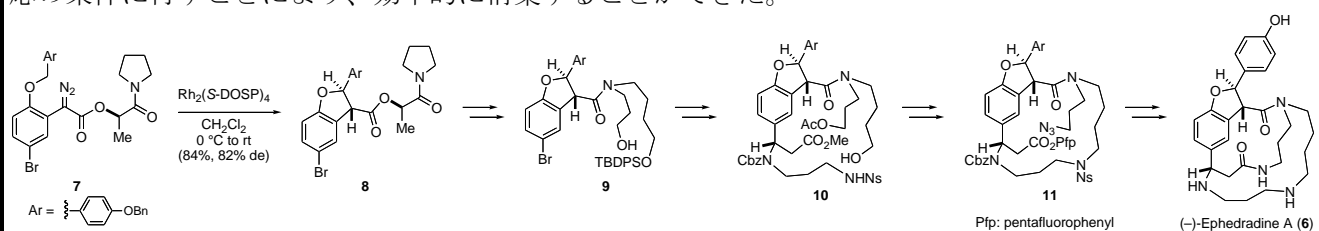
デュオカルマイシンの全合成

デュオカルマイシン類は、協和発酵工業によって単離・構造決定された抗腫瘍性抗生物質である。本研究では、デュオカルマイシン A (1) の不斉全合成を達成した。中間体 2 の不斉中心は、3 をヨウ素選択的にリチオ化した後、光学活性ニトロオレフィン 4 へ立体選択的に付加することにより構築した。鍵となるインドリンへの環化には新たに開発した芳香族アミノ化反応を用いた (5→2)。本反応は、インドールカルボン酸部位及びA環部位構築にも有用であった。合成の終盤で、下部インドール部分との縮合とシクロプロパン環の構築を行い デュオカルマイシン A (1) の全合成を達成した。



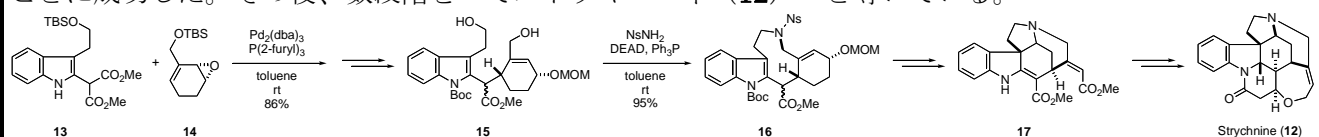
エフェドラジン A の全合成

エフェドラジン A (6) は、東北大学の曳野らにより *Ephedra* 科植物の地下茎から単離構造決定されたアルカロイドである。ジヒドロベンゾフラン環の構築は、ロジウム触媒を用いた分子内 C-H 挿入反応を用い、構築することに成功した (7→8)。環状ポリアミン骨格の構築は、本研究室で開発された Ns-strategy、すなわち 2-ニトロベンゼンスルホンアミドを用いた二級アミンの合成法を応用し効率的に行うことができた (10→11)。鍵となるマクロラクタム環は、活性エステルとアジドを有する基質 11 を Staudinger 反応の条件に付すことにより、効率的に構築することができた。



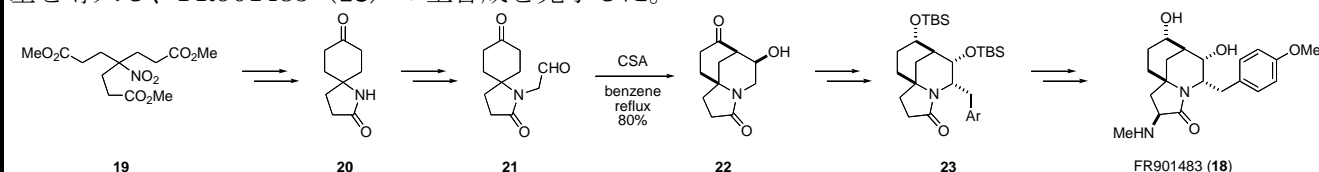
ストリキニーネの全合成

ストリキニーネ (12) はマチン科の *Strychnos nuxvomica* の種子から採取されるアルカロイドである。まず本研究室で開発された 2,3-二置換インドール合成法を用いて合成したインドール 13 と、安息香酸を出発原料とし、リパーゼを用いた光学分割を利用して不斉合成した 14 とを、パラジウム触媒を用いて縮合した。保護基の変換を経てジオール 15 とした後、2-ニトロベンゼンスルホンアミドを用いた中員環合成法を利用して 16 を得た。シクロヘキセン環の酸化的解裂および脱保護を経て五環性化合物 17 を得ることに成功した。その後、数段階をへてストリキニーネ (12) へと導いている。



FR901483 の全合成

FR901483 (18) は 1996 年、藤沢薬品工業のグループによって、*Cladobotryum* sp. No. 11231 の培養液より単離された新規免疫抑制活性化合物である。まずアクリル酸エステルとニトロメタンから容易に得られる C₃対称な化合物 19 を原料として用いて、左右対称なスピロラクタム 20 を経た後、分子内アルドール反応を用いて三環性骨格 22 を効率的に構築した。その後、22 の水酸基を足がかりとし、ケトンを選択的に還元した。骨格の特性を活かし望みの立体化学でベンジル側鎖を導入した後、分子内のキレーションを利用してケトンを選択的に還元し、二つ目の水酸基の立体化学を制御した。最後にオキシムを経てアミノ基を導入し、FR901483 (18) の全合成を完了した。

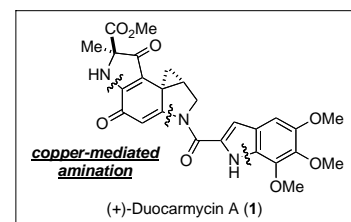


⑧特記事項 (これまでの研究において得られた、独創性・新規性を格段に発展させる結果あるいは可能性、新たな知見、学問的・学術的なインパクト等特記すべき事項があれば記入してください。)

「これまでの研究経過」で述べたように、様々な骨格を有する天然有機化合物の高効率的な全合成法を開発するに至ったが、その過程で見いだされた新規な合成方法論を以下にまとめる。

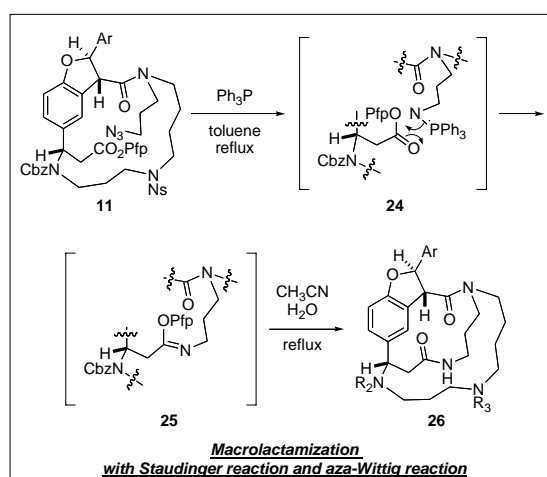
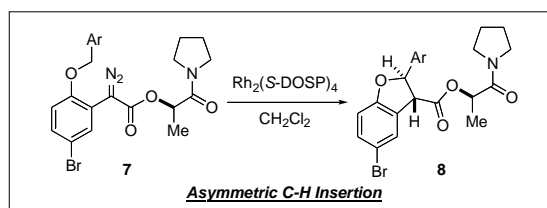
芳香族アミノ化反応

デュオカルマイシンの全合成においては、存在する3つの芳香族炭素-窒素結合を、当研究室で開発した芳香族アミノ化反応を用いることにより構築することに成功した。ヨウ化銅を用いる本方法は、既存の方法に比して穏和な条件下反応が進行し、複雑な構造を有するヘテロ元素含有天然物の構築に欠かすことのできない方法になると考えている。また本アミノ化反応をより詳細に検討したところ、分子内反応だけではなく、分子間反応にも応用できることが明らかとなり、様々なアミンを芳香環上に導入することに成功した。



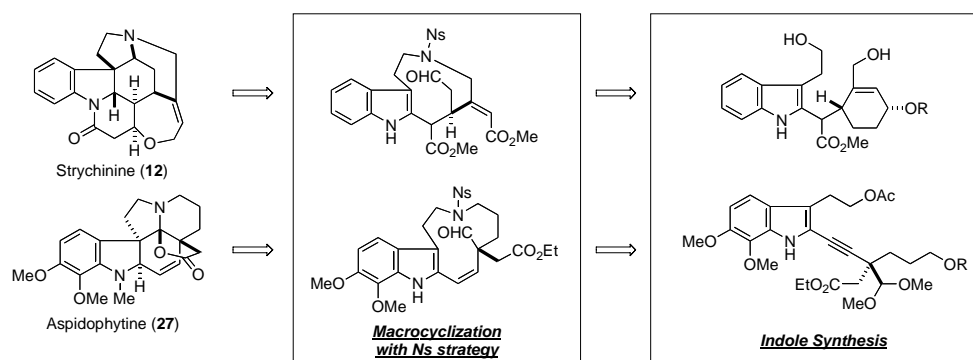
ジヒドロベンゾフラン環合成とマクロラクタム化

エフェドラジンの全合成においては、ロジウム触媒を用いるジヒドロベンゾフラン環の構築については既に予備的な知見を有していた。本研究においては、さらに不斉補助基を有する基質と不斉ロジウム触媒を組み合わせることによって、高立体選択的にジヒドロベンゾフラン環を構築できることを見いだした。すなわち不斉ロジウム触媒として $Rh_2(DOSP)$ を、基質として乳酸アミドをエステル結合を介して導入した化合物 **7** を用いると、高い選択性でジヒドロベンゾフラン環を得ることができた。また大環状ラクタムの構築においては、活性エステルとアジドを有する化合物 **11** をStaudinger反応の条件に付すことにより、大環状ラクタムが良好な収率で得られることを見いだした。この反応は、アジドの還元によるイミノホスホラン **24** の生成、分子内aza-Wittig反応によるイミノエーテル閉環体 **25** の形成、続く加水分解を経て、進行するものと考えている。通常大環状ラクタムの合成は、末端にアミノ基とカルボン酸を有するアミノ酸を、縮合剤を用いて環化する方法が利用されるが、今回開発した方法を用いると、1)高極性のアミノ酸中間体を経由する必要がない、2)高希釈条件を用いることなく大環状ラクタムを構築することができる、等の利点がある。



インドールアルカロイド類の合成

ストリキニーネの全合成においては、Ns-strategy を用いた環状二級アミンの構築が、当研究室で開発した2,3-二置換インドール合成法を組み合わせることで、インドールアルカロイド類の効率的な合成法になることが分かった。本合成戦略を利用し、ハプロフィチンの下部ユニット (アスピドフィチン) の合成にも成功した。



現在、これらの方法論をさらに応用・深化させ、ヘテロ元素含有高次構造天然物の全合成研究を継続している。

また、以上の研究業績を含む研究により、研究代表者である福山は、アメリカ化学会 2004 年度「ACS Award for Creative Work in Synthetic Organic Chemistry」を受賞した。

⑨研究成果の発表状況 (この研究費による成果の発表に限り、学術誌等に発表した論文(掲載が確定しているものを含む。)の全著者名、論文名、学協会誌名、巻(号)、最初と最後のページ、発表年(西暦)、及び国際会議、学会等における発表状況について記入してください。なお、代表的な論文3件に○を、また研究代表者に下線を付してください。)

学術論文

- 1) Satoshi Yokoshima, Toshihiro Ueda, Satoshi Kobayashi, Ayato Sato, Takeshi Kuboyama, Hidetoshi Tokuyama, and Tohru Fukuyama. Stereocontrolled Total Synthesis of (+)-Vinblastine. *Pure Appl. Chem.*, **75**, 29 (2003).
- 2) Hidetoshi Tokuyama, Takeshi Kuboyama, and Tohru Fukuyama. Transformation of Primary Amines to N-Monoalkylhydroxylamines: N-Hydroxy-(S)-phenylethylamine Oxalate. *Org. Synth.*, **80**, 207-218 (2003).
- 3) Tohru Yamashita, Hidetoshi Tokuyama, and Tohru Fukuyama. Stereoselective Formation of β -Lactam Fused Oxathiazepin: A Synthetic Approach to Eudistomins *Synlett*, 738-741 (2003).
- 4) Kousei Shimada, Yosuke Kaburagi, and Tohru Fukuyama. Total Synthesis of Leustroducsin B. *J. Am. Chem. Soc.*, **125**, 4048 (2003)
- 5) Shinjiro Sumi, Koji Matsumoto, Hidetoshi Tokuyama, and Tohru Fukuyama. Enantioselective Total Synthesis of Aspidophytine. *Org. Lett.*, **5**, 1891-1893 (2003).
- 6) Ken Yamada, Toshiki Kurokawa, Hidetoshi Tokuyama, and Tohru Fukuyama. Total Synthesis of Duocarmycins. *J. Am. Chem. Soc.*, **125**, 6630-6631 (2003).
- 7) Yasuko Takahashi, Ikuo Hayashi, Yusuke Tominari, Kentaro Rikimaru, Yuichi Morohashi, Toshiyuki Kan, Hideaki Natsugari, Tohru Fukuyama, Taisuke Tomita, and Takeshi Iwatsubo. Sulindac Sulfide Is a Noncompetitive α -Secretase Inhibitor That Preferentially Reduces A β 42 Generation. *J. Biol. Chem.*, **278**, 18664-18670 (2003).
- 8) Wataru Kurosawa, Toshiyuki Kan, and Tohru Fukuyama. An Efficient Synthesis of Optically Active trans-2-Aryl-2,3-dihydrobenzofuran-3-carboxylic Acid Esters via C-H Insertion Reaction. *Synlett*, 1028-1030 (2003)
- 9) Yuki Hayashi, Tetsuji Itoh, and Tohru Fukuyama. A New Synthetic Route to Phomoidride B and Its Derivatives. *Org. Lett.*, **5**, 2235-2238 (2003).
- 10) Wataru Kurosawa, Toshiyuki Kan, and Tohru Fukuyama. Stereocontrolled Total Synthesis of (-)-Ephedradine A (Orantine). *J. Am. Chem. Soc.*, **125**, 8112-8113 (2003).
- 11) Shinjiro Sumi, Koji Matsumoto, Hidetoshi Tokuyama, and Tohru Fukuyama. Stereocontrolled Total Synthesis of (-)-Aspidophytine. *Tetrahedron*, **59**, 8571-8587 (2003).
- 12) Toshiyuki Kan. Total Synthesis of Potent Antitumor Alkaloid Ecteinascidin 743. *J. Syn. Org. Chem., Jpn*, **61**, 949-951 (2003).
- 13) T. Kan, Y. Tominari, Y. Morohashi, H. Natsugari, T. Tomita, T. Iwatsubo, T. Fukuyama. Solid-Phase Synthesis of Photoaffinity Probes: Highly Efficient Incorporation of Biotin-tag and Cross-linking group. *Chem Commun.*, 2244-2245 (2003).
- 14) Kentaro Okano, Hidetoshi Tokuyama, Tohru Fukuyama. Synthesis of Secondary Arylamines through Copper-Mediated Intermolecular Aryl Amination. *Org. Lett.*, **5**, 4987-4990 (2003)
- 15) Kentaro Rikimaru, Arata Yanagisawa, Toshiyuki Kan, Tohru Fukuyama. A Versatile Synthesis of α -Amino Acid Derivatives Via the Ugi Four-Component Condensation with a Novel Convertible Isonitrile, *Synlett*, 41-43 (2004)

- 16) Toshiyuki Kan, Tohru Fukuyama. New Strategies: A Highly Versatile Synthetic Method for Amines, *Chem. Commun.*, 353-354 (2004)
- 17) Toshiyuki Kan, Yusuke Tominari, Kentaro Rikimaru, Yuichi Morohashi, Hideaki Natsugari, Taisuke Tomita, Takeshi Iwatsubo and Tohru Fukuyama. Parallel Synthesis of DAPT Derivatives and Their Secretase Inhibitory Activity, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **14**, 1983-6 (2004)
- 18) Haruhiko Fuwa, Yumiko Okamura, Yuichi Morohashi, Taisuke Tomita, Takeshi Iwatsubo, Toshiyuki Kan, Tohru Fukuyama and Hideaki Natsugari. Highly Efficient Synthesis of Medium-Sized Lactams Via Intramolecular Staudinger-Aza-Wittig Reaction of omega-Azide Pentaphenyl Ester: Synthesis and Biological Evaluation of LY411575 Analogues, *Tetrahedron Lett.*, **45**, 2323-2327 (2004)
- 19) Tohru Miyazaki, Yuki Han'ya, Hidetoshi Tokuyama, Tohru Fukuyama. New Odorless Protocols for the Synthesis of Aldehydes and Ketones from Thiol Esters, *Synlett*, 477-480 (2004)
- 20) S. Tohma, K. Rikimaru, A. Endo, T. Kan, T. Fukuyama. Stereoselective Nucleophilic Addition Reaction with a New Chiral Template and Its Application to Synthesis of Optically Active α -Arylglycine Derivatives, *Synthesis*, 909-917 (2004).
- 21) Yosuke Kaburagi, Hiroyuki Osajima, Kousei Shimada, Hidetoshi Tokuyama, and Tohru Fukuyama. 4-(*t*-Butyldimethylsilyloxy)benzylidene Acetal: A Novel Benzylidene-type Protecting Group for 1,2-Diols, *Tetrahedron Lett.*, **45**, 3817-3821 (2004).
- 22) Masashi Suzuki, Mika Kambe, Hidetoshi Tokuyama, and Tohru Fukuyama. Enantioselective Total Synthesis of FR900482, *J. Org. Chem.*, **69**, 2831-2843 (2004).
- 23) Takeshi Kuboyama, Satoshi Yokoshima, Hidetoshi Tokuyama, and Tohru Fukuyama. Stereocontrolled Total Synthesis of (+)-Vincristine, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **101**, 11966-11970 (2004).
- 24) Wataru Kurosawa, Hideki Kobayashi, Toshiyuki Kan and Tohru Fukuyama. Total Synthesis of (-)-Ephedradine A (Orantine): An Efficient Construction of Optically Active Dihydrobenzofuran-ring via C-H Insertion Reaction, *Tetrahedron*, **60**, 9615-9628 (2004)
- 25) Toshiyuki Kan, Tepei Fujimoto, Yusuke Asoh, Shigeru Ieda, Haruka Kitaoka and Tohru Fukuyama. Stereocontrolled Total Synthesis of Potent Immunosuppressant FR901483, *Org. Lett.*, **6**, 2729-2731 (2004)
- 26) Yosuke Kaburagi, Hidetoshi Tokuyama, and Tohru Fukuyama. Total Synthesis of (-)-Strychnine. *J. Am. Chem. Soc.*, **126**, 10246-10247 (2004).
- 27) Kentaro Rikimaru, Kazuki Mori, Toshiyuki Kan and Tohru Fukuyama. Synthetic Studies on (-)-Lemonomycin: Stereocontrolled Construction of the 3,8-Diazabicyclo[3.2.1] Skeleton. *Chem. Commun.*, 394-396 (2005)
- 28) Kazuki Mori, Kentaro Rikimaru, Toshiyuki Kan and Tohru Fukuyama. Synthetic Studies on (+)-Naphthyridinomycin: Stereoselective Synthesis of the Tetracyclic Core Framework. *Org. Lett.*, **6**, 3095-3097 (2004).
- 29) Tohru Fukuyama and Hidetoshi Tokuyama. Palladium-Mediated Synthesis of Aldehydes and Ketones from Thiol Esters. *Aldrichimica Acta*, **37**, 87-96 (2004).

国際学会での招待講演

- 1) Tohru Fukuyama: July, 2003, "Synthetic Studies on Heterocyclic Natural Products," Gordon Conference on Natural Products, Tilton, USA.
- 2) Tohru Fukuyama: August, 2003, "Total Synthesis of Heterocyclic Natural Products - Highlights from Our Laboratories," 19th International Conference of Heterocyclic Chemistry, Fort Collins, USA.
- 3) Tohru Fukuyama: September, 2003, "Improved Total Synthesis of (-)-CP-263,114," 2nd Korea-Japan Young Scientists Meeting on Bioorganic and Natural Products Chemistry, Taejon, Korea.
- 4) Tohru Fukuyama: February, 2004, "Total Synthesis of Natural Products and Development of Synthetic Methodologies," Basel Chemical Society, Basel, Switzerland.
- 5) Tohru Fukuyama: April, 2004, "Total Synthesis of Natural Products and Development of Synthetic Methodologies," Award Lecture, 2004 National Meeting of the American Chemical Society, Anaheim, USA.
- 6) Tohru Fukuyama: May, 2004, "Synthetic Studies on Indole Alkaloids," 17th French-Japanese Symposium on Medicinal and Fine Chemistry, Sendai, Japan.
- 7) Tohru Fukuyama: June, 2004, "Synthetic Studies on Heterocyclic Natural Products," Balticum Organicum Syntheticum 2004, Riga, Latvia.
- 8) Tohru Fukuyama: October, 2004, "Nitrobenzenesulfonamides: Application to Total Synthesis of Natural Products," The 26th Annual Princeton ACS Fall Organic Chemistry Symposium, Princeton, USA.
- 9) Tohru Fukuyama: December, 2004, "Synthetic Studies on Heterocyclic Natural Products," Bristol-Myers Squibb Symposium, California Institute of Technology, Pasadena, USA.