

ヘテロ元素含有高次構造天然物の独創的合成法の開発

Development of novel synthetic routes
toward natural products including heteroatoms

福山 透 (FUKUYAMA, Tohru)
東京大学・大学院薬学系研究科・教授



研究の概要

ヘテロ元素を含む高次構造天然物の全合成研究をおこなった。その結果、デュオカルマイシン、エフェドラジン A、ストリキニーネ、FR901483、ヤタケマイシン、セロトベニン、コノフィリン、リゼルグ酸、モルヒネ、オセルタミビル等の効率的合成法の開発に成功した。

研究分野： 有機合成化学

科研費の分科・細目： 化学系薬学 (6801)

キーワード： 全合成、天然物、アルカロイド、有機合成化学

1. 研究開始当初の背景

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。

2. 研究の目的

本課題では、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った。

3. 研究の方法

有機合成化学的手法を用いて高次構造天然物の合成を行う。化合物の構造解析のために核磁気共鳴装置の分光計システムを導入した。

4. 研究の主な成果

デュオカルマイシンの全合成 (図1): 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。

ヤタケマイシンの全合成 (図2): ヤタケマイシン (6) は五十嵐等により単離されたシクロプロパン環を持つ化合物であるが、前述デュオカルマイシン類を遥かに凌ぐ抗腫瘍活性を有することが報告されている。芳香族アミノ化反応を始めとするデュオカルマイシンの合成研究で得られた知見を応用し検討を行ったところ、全ての芳香族アミノ基を、上記アミノ化反応を用いて導入することに成功し、

ヤタケマイシンの全合成を達成した。
タミフルの効率的合成法 (図3): タミフル (7) はインフルエンザ A 型 B 型ウイルスに対するノイラミニダーゼ阻害活性を持ち、インフルエンザの特効薬として近年、広く臨床適用されている化合物である。需要の増加が見込まれ、安定供給を目指した数多くの合成研究がなされてきた。今回、安価なピリジンを経由して、不斉 Diels-Alder 反応、プロモラクトン化反応、Hofmann 転位等を鍵反応として用いて、効率的なタミフルの合成法を開発した。

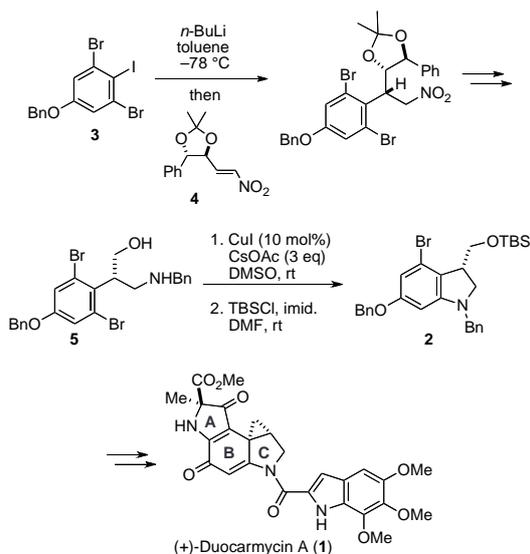


図1: デュオカルマイシンの全合成

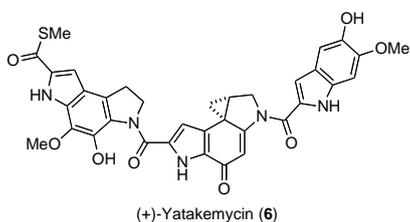


図2: ヤタケマイシンの構造

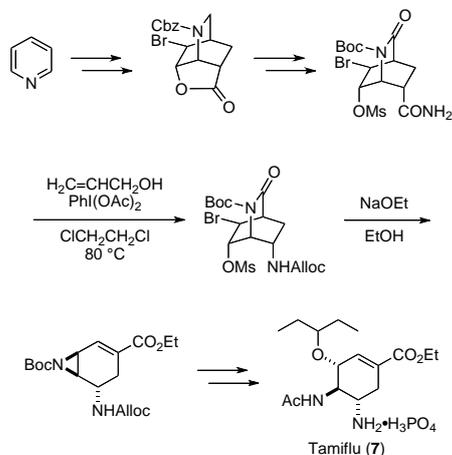


図3: タミフルの効率的合成

5. 得られた成果の世界・日本における位置づけとインパクト

本研究課題では数多くの成果をあげているが、その中でも特に、天然から微量にしか得られないヤタケマイシンの全合成において、その大量供給に成功し、生物活性試験へのサンプル供給を行うことができたことは、特筆に値する。有機合成化学が果たすべき「物質供給」を具現化することができたと考えている。また有機合成化学における幅広い成果に対し、研究代表者は 2004 年アメリカ化学会賞、2006 年日本薬学会賞を受賞した。

6. 主な発表論文

(研究代表者は太字、研究分担者は二重下線、連携研究者は一重下線)

- 1) "Total Synthesis of Duocarmycins," K. Yamada, T. Kurokawa, H. Tokuyama, and **T. Fukuyama**, *J. Am. Chem. Soc.*, **125**, 6630-6631 (2003)
- 2) "Total Synthesis of (+)-Yatakemycin," K. Okano, H. Tokuyama, and **T. Fukuyama**, *J. Am. Chem. Soc.*, **128**, 7136-7137 (2006)
- 3) "A Practical Synthesis of (-)-Oseltamivir," N. Satoh, T. Akiba, S. Yokoshima and **T. Fukuyama**, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **46**, 5734-5736 (2007)
- 4) "Stereocontrolled Total Synthesis of (-)-Ephedradine A (Orantine)," W. Kurosawa, T. Kan, and **T. Fukuyama**, *J. Am. Chem. Soc.*, **125**, 8112-8113 (2003)
- 5) "Total Synthesis of (-)-Strychnine," Y. Kaburagi, H. Tokuyama, and **T. Fukuyama**, *J. Am. Chem. Soc.*, **126**, 10246-10247 (2004)
- 6) "Stereocontrolled Total Synthesis of Potent Immunosuppressant FR901483," T. Kan, T. Fujimoto, Y. Asoh, S. Ieda, H. Kitaoka and **T. Fukuyama**, *Org. Lett.*, **6**, 2729-2731 (2004)
- 7) "Stereocontrolled Total Synthesis of (-)-Eudistomin C," T. Yamashita, N. Kawai, H. Tokuyama, and **T. Fukuyama**, *J. Am. Chem. Soc.*, **127**, 15038-15039 (2005)
- 8) "Total Synthesis of (±)-Morphine," K. Uchida, S. Yokoshima, T. Kan, and **T. Fukuyama**, *Org. Lett.*, **8**, 5311-5313 (2006)
- 9) "*N,N'*-Ditosylhydrazine: A Convenient Reagent for Facile Synthesis of Diazoacetates," T. Toma, J. Shimokawa, and **T. Fukuyama**, *Org. Lett.*, **9**, 3195-3197 (2007)
- 10) "Synthetic Studies on Haplophytine: Protective Group Controlled Rearrangement," K. Matsumoto, H. Tokuyama, and **T. Fukuyama**, *Synlett*, 3137-3140 (2007)

ホームページ

<http://www.f.u-tokyo.ac.jp/~fukuyama/index-j.htm>