

科学研究費助成事業（基盤研究（S））公表用資料
〔平成28年度研究進捗評価用〕

平成25年度採択分
平成28年3月17日現在

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

Synthetic Studies on Biologically Functional
Molecules Aiming to Supply Rare Compounds and
to Modify Useful Compounds.

課題番号：25221301

福山 透 (FUKUYAMA TOHRU)

名古屋大学・大学院創薬科学研究科・特任教授



研究の概要：本研究は、際立った生物活性を有する希少な天然有機化合物およびその類縁体の量的供給を可能にし、多様な新規生物活性化合物を創出する基盤となる効率的骨格構築法の確立を目的としている。標的化合物として主としてエクチナサイジン 743、テトロドトキシン、カイニン酸、アクロメリン酸、モルヒネを設定する。

研究分野：有機合成化学・天然物合成化学

キーワード：全合成・生体機能分子・量的供給・構造改変・天然有機化合物

1. 研究開始当初の背景

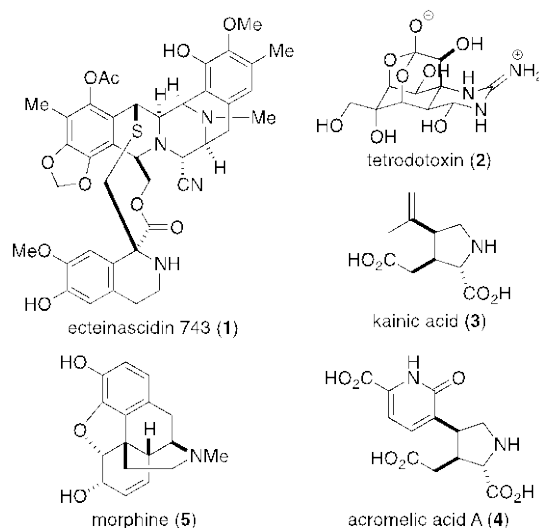
日本は高齢化社会を迎え、がんや認知症といった難治性疾患の克服に対する社会的要請が強く、新規医薬品の開発に対する期待は極めて大きい。とりわけ新規医薬品のシーズとして、幅広い構造および生理活性の多様性を持つ天然有機化合物に注目が集まっている。しかしながら天然有機化合物は複雑な構造を有するものが多く、優れた活性を有しながらも、その複雑さ故に化合物およびその類縁体の合成・供給に問題が生じて医薬品開発にまで至らないことがある。

2. 研究の目的

本研究では、合成デザインの卓抜性と高効率性を追求することにより、際立った生物活性を有する希少な天然有機化合物およびその類縁体の量的供給を可能にし、多様な新規生物活性化合物を創出する基盤となる効率的骨格構築法の確立を目的とする。

3. 研究の方法

本研究課題では、主に以下にその構造式を示すエクチナサイジン 743 (1)、テトロドトキシン (2)、カイニン酸 (3)、アクロメリン酸 (4)、モルヒネ (5) などの効率的合成法を確立し、希少化合物の量的供給、新規生体機能分子を創出する基盤となる効率的骨格構築法の確立を行う。

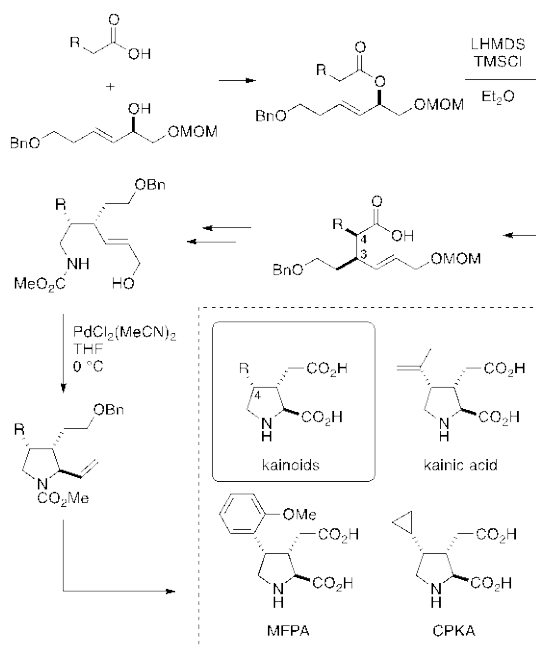


4. これまでの成果

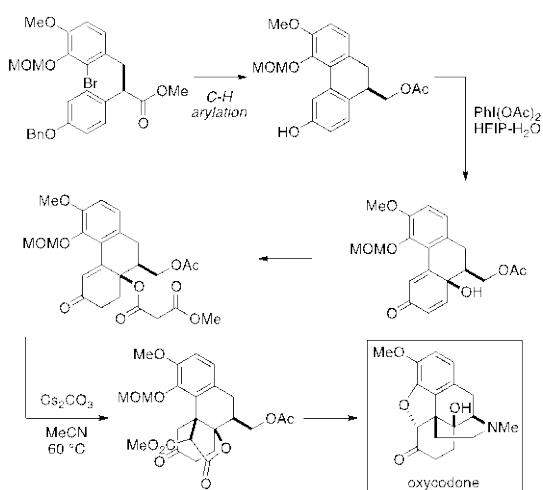
本資料においては、既に論文として報告しているカイニン酸類（カイノイド）およびモルヒネの誘導体であるオキシコドンの合成について、その概略を述べる。

カイノイドの統一的合成法の確立：カイノイドはグルタミン酸受容体の活性化を介する強力な神経興奮作用を示すが、C4位側鎖の違いにより、活性の強弱や受容体サブタイプに対する選択性には違いが生じる。今回、容易に入手または調製可能な α -置換酢酸ユニットをC4位の側鎖源として用い、Claisen-Ireland転位、パラジウム触媒を用いたピロリジン環形成反応を鍵工程とするカイノイドの統一的合成法を確立し、カイニン酸、

MFPA などの各種カイノイドの合成を行った。



オキシコドンの合成：オキシコドンはモルヒネの類縁体として癌疼痛の緩和に用いられている化合物である。オキシコドンの供給法は天然物であるテバインからの半合成に限られていたが、今回、C-H アリール化反応、フェノールの酸化的脱芳香環化による第三級アルコール部位の立体選択的構築、分子内 Michael 付加反応による第四級炭素の構築を鍵工程とした、オキシコドンの新規合成法を確立した。



5. 今後の計画

エクチナサイジン 743 およびテトロドトキシンについて、それぞれ Ugi 反応および Diels-Alder 反応を基軸とする基本骨格の構築に関して重要な知見が得られており、効率的合成経路の確立に向けて検討を続けていく。

6. これまでの発表論文等

- (1) "A Unified Strategy for Kainoid Synthesis," M. Fujii, S. Yokoshima, T. Fukuyama, *Eur. J. Org. Chem.* **2014**, 4823-4836.
- (2) "Synthesis of (-)-Oxycodone," A. Kimishima, H. Umihara, A. Mizoguchi, S. Yokoshima, T. Fukuyama, *Org. Lett.* **2014**, *16*, 6244-6247.
- (3) "Development of a Route to Chiral Epidithiodioxopiperazine Moieties and Application to the Asymmetric Synthesis of (+)-Hyalodendrin," R. Takeuchi, J. Shimokawa, T. Fukuyama, *Chem. Sci.* **2014**, *5*, 2003-2006.
- (4) "Stereoselective Synthesis of Spirotryprostatin A," K. Kitahara, J. Shimokawa, T. Fukuyama, *Chem. Sci.* **2014**, *5*, 904-907.
- (5) "Total Synthesis of (-)-Lepenine," Y. Nishiyama, Y. Han-ya, S. Yokoshima, T. Fukuyama, *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 6598-6601.
- (6) "Total Synthesis of (-)-Lepistine," Y. Kitabayashi, S. Yokoshima, T. Fukuyama, *Org. Lett.* **2014**, *16*, 2862-2864.
- (7) "Formal Synthesis of Sarain A: Intramolecular Cycloaddition of an Eight-Membered Cyclic Nitron to Construct the 2-Azabicyclo[3.3.1]nonane Framework," T. Higo, T. Ukegawa, S. Yokoshima, T. Fukuyama, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 7367-7370.
- (8) "Synthetic Studies on Plakinidines," T. Komori, S. Yokoshima, T. Fukuyama, *Synlett* **2015**, *26*, 1537-1540.
- (9) "Synthetic Studies on Huperzine R: Construction of the 1-Azabicyclo[5.4.3]tetradec-6-ene Core," H. Kumazaki, R. Nakajima, Y. Bessho, S. Yokoshima, T. Fukuyama, *Synlett* **2015**, *26*, 2131-2134.
- (10) "Synthesis of the Common Core Structure of the Stemofoline Alkaloids," E. Ideue, J. Shimokawa, T. Fukuyama, *Org. Lett.* **2015**, *17*, 4964-4967.

ホームページ等

http://www.ps.nagoya-u.ac.jp/lab_pages/natural_products/index.html