

研究課題別評価

1 研究課題名：天然物の構造モチーフを基盤とした機能性分子の開発

2 研究者氏名：徳山 英利

研究員: Fu She Han (研究期間 H.15.4～H.18.3)

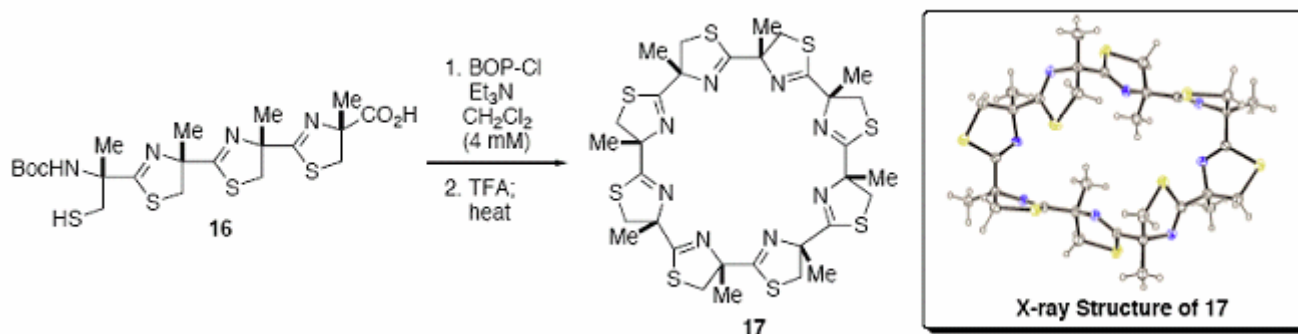
3 研究のねらい：

DNA を初めとして、天然には複素環の繰り返し構造によって構成され、3次元的な多点相互作用を行うことによって様々な機能を示す分子が数多く存在する。本研究では、チアゾリン、インドール、インドリンなど天然に既に存在する複素環の繰り返し構造にヒントを得て、構造多様性を有するこれら複素環の繰り返し構造の簡単な合成法を確立し、生理活性等の様々な機能を示す分子を創製することをねらいとした。

4 研究成果：

4- 1 光学活性オリゴチアゾリンの合成

天然からはチアゾリン、チアゾール、オキサゾール等の複素環の繰り返し構造を有する化合物が見出され、それらが様々な興味深い生理活性を示す。そこで、光学活性チアゾリンを選び、鎖状オリゴマーの簡便な合成法の開発および環状オリゴマーの合成とその機能について検討を行った。まず、同じ操作の繰り返しによるオリゴチアゾリン鎖の簡便な合成法を確立し、続いて、8～12個のチアゾリンユニットから構成される大環状分子の構築に成功した。



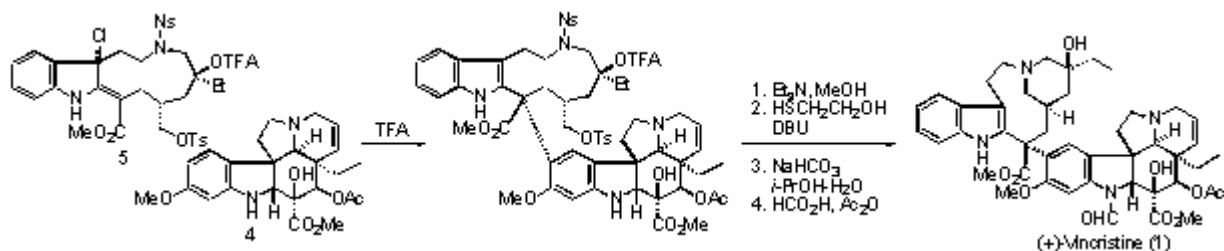
4- 2 多様な生理活性を示す2量体型インドールアルカロイドの合成

現在臨床利用されている抗腫瘍性化合物ビンブラスチンに代表されるように、天然からはインドール構造が様々な様式で結合することで多彩な生理活性を示す化合物が多く見いだされている。本研究では、5つの環からなるアスピドスペルマ型インドールユニットを共通構造として有し、それらが異なる結合様式で結合したビンクリスチン(1)、コノフィリン(2)、ハプロフィチン(3)の3つの二量体型インドールアルカロイドに着目した。2つのユニットの部分変換による幅広い誘導体の合成を可能にすべく、それぞれの化合物に関してインドールユニット間の結合形成法の確立を含めた全合成研究を行った。

4- 2- 1 ビンクリスチンの全合成

ビンクリスチン(1)に関してはこれまで天然物を用いた半合成の例はあるが、完全な形での全合成の報告はない。本研究では、すでに達成しているビンブラスチンの合成法をもとに、まず、独自のインドール合成法を応用して下部

ユニット(4)と 11 員環環状 2 級アミンを有する上部ユニット(5)を合成した。さらに、両ユニットの立体選択的カップリング反応の条件を確立し、1 の全合成を達成した。

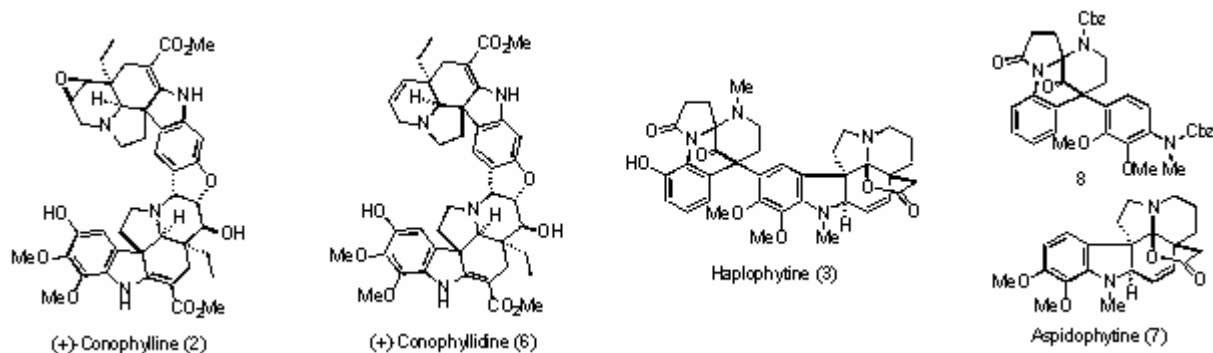


4- 2- 2 コノフィリンの全合成

コノフィリン(2)は、ジヒドロフラン環により二つのアルピドスペルマ型インドールユニットが結合した特徴的な構造を有する二量体型インドールアルカロイドである。その強い抗腫瘍活性や2型の糖尿病の再生医療に関する応用も期待されているなど広く注目を集めている。本研究では、立体選択的なカップリング反応を確立し 2 およびその誘導体であるコノフィリジン(6)の全合成を達成することができた。

4-2-3 ハプロフィチンの合成研究

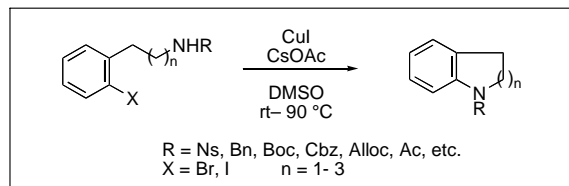
ハプロフィチン(3)は、中南米産の植物の葉より得られる駆虫作用を有するインドールアルカロイドであり、アミナル構造を含む左部4環性骨格やラクトンを有する右部アスピドスペルマ骨格など複雑かつ特異な構造を有している。まず、右セグメント、(-)-アスピドフィチン(7)の全合成を達成し、つづいて、特徴的な左部ビシクロ[3.3.1]骨格の骨格転位反応を経る合成手法を確立しモデル化合物 8 の合成を行った。



4- 3 含窒素複素環の簡便な合成反応の開発と強力な抗腫瘍性化合物の合成

4- 3- 1 CuI-CsOAc を用いる芳香族アミノ化反応の開発

アニリン構造を有する含窒素環状構造は多くの医薬や天然物に含まれ、その効率的な合成法の確立は重要な課題である。我々は、CuIとCsOAcの組み合わせが穏和な条件下での芳香族ハロゲン化物の分子内アミノ化反応に有効であることを見いだした。本反応はインドール、インドリンの繰り返し構造を有する抗腫瘍性化合物の合成に威力を発揮し、以下に示した類縁化合物の実用的な合成を可能にした。

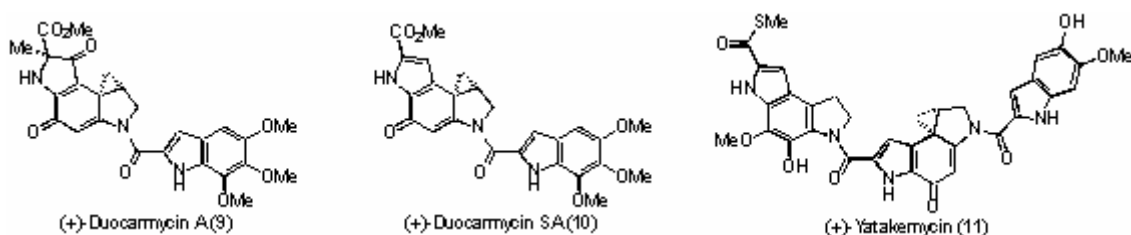


2-3-2 デュオカルマイシン A および SA の全合成

デュオカルマイシン類は、DNA の配列特異的なアルキル化により強い抗腫瘍活性を示す抗腫瘍性抗生物質である。本研究では CuI-CsOAc の組み合わせを用いた芳香族ハロゲン化物の分子内アミノ化反応を3度用いて収束的な(+)-デュオカルマイシン A(9)の不斉全合成を達成した。同様な合成戦略によって(+)-デュオカルマイシン SA(10)の合成も達成した。

2-3-3 ヤタケマイシンの全合成

ヤタケマイシン(11)は、シクロプロパン構造を有するデュオカルマイシン類や CC-1065 等の類縁化合物の中で最も高い抗腫瘍活性を示し、最近注目を集めている化合物である。CuI-CsOAc の組み合わせを用いた分子内アミノ化反応を鍵反応とした合成手法は極めて有効であり、グラムスケールでの効率的な全合成を達成することができた。



5 自己評価 :

まず、光学活性チアゾリン系化合物の合成法と機能性分子の開発に関しては、当初計画通り繰り返しの操作による効率的なオリゴマーの合成法を確立することができた。さらに、環状二量化、三量化反応がスムーズに進行することを見だし、大環状化合物の合成と X-線結晶構造解析による構造決定へと展開することができた。独自性の高い合成戦略によってユニークな化合物の創製を行うことができたが、その機能については、光学活性ヒドロキシカルボン酸の分子認識、金属カチオン種への選択的な配位等の予備的知見にとどまっており今後の継続課題である。

二量体型インドールアルカロイドの合成と生理活性の課題については、計画以上の成果を挙げることができた。長年に渡って未解決の合成的課題であったカップリングの立体化学の問題を解決し、癌の化学療法で重要な役割を担っているビンブラスチン、ビンブラスチンの全合成を達成することができた。さらに、最近注目を集めているコノフィリンのコノフィリジンに関して効率性の高い収束的な全合成を達成することができた。これらの合成経路の確立によって、構造の異なるユニット同志を確立したカップリング反応によって結合し、diversity を指向した合成と生理活性評価による新規生理活性化合物の創製に道筋をつけることができた。現在この方針のもとで研究を継続中である。また、銅触媒を用いたアミノ反応と応用については、簡便で適用範囲の広いアミノ化反応を確立することに成功し、インドール、インドリンの繰り返し構造を有する3つの天然物の全合成へと展開した。これによって、芳香族アミノ化反応が、インドリン、インドール構造を有する化合物の一般的な合成戦略として極めて有用であることを示せたのではないかと考えている。

6 研究総括の見解 :

新しい生理活性化合物の合成の手法として、コンビナトリアル手法があるが、あまりよい結果が得られていない。本研究では、天然物中に存在するヘテロ環の繰り返し構造を取り込むという新しい方法論を開発しようとし

た。チアゾール環などを鍵構造として新物質の合成に成功するとともに、従来よりも優れた効率で天然物合成も行った。臨床利用されているが高価なビンクリスチンの全合成の達成など高度な合成を行った。ヘテロ環ユニット繰り返しで得られた結果が何に応用できるかは今後の課題であるが、将来の発展が期待される。

7 主な論文等:

論文 14件

主要論文

1. Shinjiro Sumi, Koji Matsumoto, Hidetoshi Tokuyama, Tohru Fukuyama,
“Enantioselective Total Synthesis of Aspidophytine,” *Org. Lett.*, **5**, 1891 (2003).
2. Ken Yamada, Toshiki Kurokawa, Hidetoshi Tokuyama, Tohru Fukuyama,
“Total Synthesis of Duocarmycins,” *J. Am. Chem. Soc.*, **125**, 6630 (2003).
3. Kentaro Okano, Hidetoshi Tokuyama, Tohru Fukuyama,
“Synthesis of Secondary Arylamines through Copper-Mediated Intermolecular Aryl Amination,”
Org. Lett., **5**, 4987 (2003).
4. Takeshi Kuboyama, Satoshi Yokoshima, Hidetoshi Tokuyama, Tohru Fukuyama,
“Stereocontrolled Total Syntheses of Vincristine,” *Proc. Nat. Acad. Sci., USA.*, **101**, 11966 (2004).
5. Tohru Yamashita, Nobutaka Kawai, Hidetoshi Tokuyama, Tohru Fukuyama,
“Stereocontrolled Total Synthesis of Eudistomin C,” *J. Am. Chem. Soc.*, **127**, 15030 (2005).

特許 該当なし

受賞

1. 2003 年 3 月 2002 年度日本薬学会奨励賞
2. 2005 年 11 月 Banyu Young Chemist Award

招待講演

1. “新規合成方法論の開発と有用化合物合成への展開,” 徳山英利
日本薬学会第 123 年会 2002 年度日本薬学会奨励賞受賞講演、長崎、2003 年 3 月 27 日.
2. “Copper-mediated Aryl Amination and Its Application to Synthesis of Duocarmycins and Yatakemycin,” H. Tokuyama, K. Yamada, K. Okano, G. Katoh, T. Kubo, T. Fukuyama, International Chemical Congress of Pacific Basin Societies, Honolulu, Hawaii, December 14–21, 2005.
3. “Synthetic Studies on Structurally Complex Indole Alkaloids,” (Plenary Lecture) Hidetoshi Tokuyama, The 21st Mona Symposium Natural Products and Medicinal Chemistry, Kingston, Jamaica, January 3–6, 2006.