

## 自己評価報告書

平成23年4月20日現在

機関番号：11301

研究種目：基盤研究 (B)

研究期間：2008～2011

課題番号：20390003

研究課題名 (和文) 有用な生理活性を示す多環性アルカロイドの革新的合成法の開発

研究課題名 (英文) Development of Innovative Synthesis of Polycyclic Alkaloids possessing Important Biological Activities

研究代表者

徳山 英利 (TOKUYAMA HIDETOSHI)

東北大学・大学院薬学研究科・教授

研究者番号：00282608

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：薬学・化学系薬学

キーワード：有機化学、有機合成化学、天然物合成化学

## 1. 研究計画の概要

本研究では、医薬的に有用な生理活性を示しながら、複雑な構造から量的供給が不可能な多環性アルカロイドの合成を行う。歪んだ中員環、スピロ縮環構造、多置換芳香環を有する化合物群の合成研究を通じて、新規合成方法論の確立に基づく斬新かつ合理的な合成戦略を開発する。また、創薬への展開を指向し、最終生成物をグラムスケールで供給可能にする画期的合成ルートの確立を目指す。具体的には、以下に挙げる多環性高次構造アルカロイド天然物について、合成研究を行う。

(1) 歪んだ中員環を有するラジニラムおよび類縁化合物の合成研究

(2) 多環性スピロアミナールを有するハプロファイチンおよびイソシゾガミンの合成研究

(3) アザスピロ環を有するレパジフォルミン類およびヒストリオニコトキシンの合成研究

(4) 多置換芳香環構造を有する PDE 類およびディクティオデンドリン類、ディスコハブデイン類の合成研究

(5) 16 員環ビスキノリジジン骨格を有するペトロシン類の合成研究

## 2. 研究の進捗状況

(1) 1,3-双極子付加環化反応を鍵反応として、抗腫瘍性アルカロイド、ラジニラムの全合成を達成した。しかし、効率面で改善の余地があったことから、新たに金触媒を用いた新規ピロール合成法を開発することで、第2世代合成に成功した。

(2) 1,2-ジアミノエテンの酸化-骨格転位カスケード反応の開発により、構築困難なスピロアミナール骨格の立体選択的構築に成功

した。その結果、ハプロファイチンの初の全合成を世界に先駆けて達成し、国際的に広く注目を集めた。さらに、独自に開発した本転位反応を用い、イソシゾガミンのアミナール部を含むコア骨格の構築に成功した。

(3) ラジカル転位-環化連続反応により、レパジフォルミン類の基本骨格であるアザスピロ環を構築し、レパジフォルミン A の全合成を達成した。さらに、その際得られた知見を応用し、ヒストリオニコトキシンの不斉合成研究を行った。その結果、光学活性ジオール由来のケタールを不斉源とした遠隔不斉誘導により、ジアステレオ選択的なアザスピロ環の形成法を確立し、コア骨格の構築に成功した。

(4) 二重アミノ化反応を含むワンポット五段階連続反応により、PDE 類の効率的な全合成を達成した。さらに、芳香族アミノ化反応を用いた多置換芳香環アルカロイド、ディクティオデンドリン類の合成研究を行った。しかし、本手法では合成終盤での置換基導入が困難であった。そこで、ベンザイン中間体の高い反応性に着目し、多置換芳香環の新規合成法の開発に着手した。その結果、ベンザイン生成-環化-官能基化カスケード反応の開発に成功し、ディクティオデンドリン類の全合成を達成した。

(5) 抗 HIV 活性を示す 16 員環ビスキノリジジンアルカロイド、ペトロシンについては、モノマー単位であるキノリジジン環の効率的二量化法に関して検討を行った。その結果、鈴木宮浦クロスカップリングを用いる二成分連結および配座制御に基づく閉環メタセシスを鍵とする不斉全合成を達成した。

### 3. 現在までの達成度

①当初の計画以上に進展している。

(理由) 画期的な合成方法論や合理的な合成戦略のもと、ラジニラム、ハプロファイチン、レバジフォルミン A、PDE 類、ディクテリオデンドリン類、ペトロシンの全合成を達成した。さらに、合成研究の過程において、新規ワンポット多段階連続反応を数種見出すことに成功した。これらのカスケード反応は独創性が高く、反応工程の数を短縮化するステップエコノミーの観点からも革新的である。

### 4. 今後の研究の推進方策

(1) タンデム金触媒カスケード反応は、容易に調製可能な鎖状化合物から一挙に多置換ピロールが得られる点で優れている。今後は、基質一般性について検討を行うとともに、リンコフォリンの全合成を達成することで、本方法論の有用性を実証する。さらに、増炭により環員数を変更することで、新規ピリジン合成へと展開していく予定である。

(2) 両ユニットの直接的カップリング、その後の酸化-骨格転位カスケード反応によるハプロファイチンの収束的二世代合成を達成する。また、モデル基質を用いた検討により確立した酸化-骨格転位カスケード反応の条件のもとにイソシゾガミンの全合成を達成し、本転位反応がアミナル系化合物の合成に極めて有用であることを立証する。

(3) 不斉転写型ラジカル転位環化カスケード反応により、ヒストリオニコトキシンのコア骨格となるアザスピロ骨格の立体選択的構築に成功した。今後は、その後の官能基変換を行うことで、本化合物の不斉全合成を達成する。本方法論は動的速度論的分割の概念をラジカル転位環化反応に応用した初めての例であり、今後アザスピロ骨格を有する化合物群に適用する。

(4) ワンポットベンザイン生成-環化-官能基化カスケード反応は、多置換芳香環の構築において、段階的官能基化を回避することで工程数の大幅な短縮を実現する。今後は本方法論の一般性を検討するとともに、ディスコハブディン類の全合成を達成し、医薬や機能性材料分野における本手法の有用性を立証する。

(5) 確立したペトロシンの合成方法論のもとに、両鏡像体間での構造活性相関研究を行い、抗 HIV 薬における本化合物の医薬品リード化合物としての可能性を探索する。

### 5. 代表的な研究成果

(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 23 件)

1. 徳山英利、岡野健太郎、藤原栄人、野地

寿治、福山透、*Chemistry - An Asian Journal*, 査読あり、6 巻、2011 年、560-572

2. 戸谷博希、岡野健太郎、高須清誠、井原正隆、高橋淳、田中晴雄、徳山英利、*Organic Letters*, 査読あり、12 巻、2010 年、5196-5199

3. 岡野健太郎、藤原栄人、野地寿治、福山透、徳山英利、*Angewandte Chemie International Edition*, 査読あり、49 巻、2010 年、5925-5929

4. 岡野健太郎、三橋那佳子、徳山英利、*Chemical Communications*, 査読あり、46 巻、2010 年、2641-2643

5. 藤谷学、土屋雅美、岡野健太郎、高須清誠、井原正隆、徳山英利、*Synlett*, 査読あり、2010 年、822-826

6. 植田浩史、佐藤均、松本幸爾、杉本健士、福山透、徳山英利、*Angewandte Chemie International Edition*, 査読あり、48 巻、2009 年、7600-7603

[学会発表] (計 103 件)

1. 徳山英利、野中汐里、豊島和貴、小滝健太、杉本健士、第 36 回反応と合成の進歩シンポジウム、2010 年 11 月 2 日、名古屋

2. 戸谷博希、岡野健太郎、高橋淳、田中晴雄、高須清誠、井原正隆、徳山英利、第 52 回天然有機化合物討論会、2010 年 10 月 1 日、静岡

3. 藤谷学、土屋雅美、岡野健太郎、高須清誠、井原正隆、徳山英利、日本薬学会第 130 年会、2010 年 3 月 28 日、岡山

4. 植田浩史、佐藤均、松本幸爾、杉本健士、福山透、徳山英利、第 51 回天然有機化合物討論会、2009 年 10 月 8 日、名古屋

5. 藤原栄人、岡野健太郎、福山透、徳山英利、第 95 回有機合成シンポジウム、2009 年 6 月 10 日、東京

[図書] (計 0 件)

[産業財産権]

○出願状況 (計 0 件)

○取得状況 (計 0 件)

[その他]

ホームページ

<http://www.pharm.tohoku.ac.jp/~seizou/index.html>