

## 含窒素生物活性天然物の合成手法の開拓と全合成への展開

## Development of New Synthetic Methods and Its Application to Total Syntheses of Nitrogen-Containing Bioactive Natural Products

樹林 千尋

東京薬科大学薬学部

Chihiro KIBAYASHI, School of Pharmacy, Tokyo University of Pharmacy and Life Science

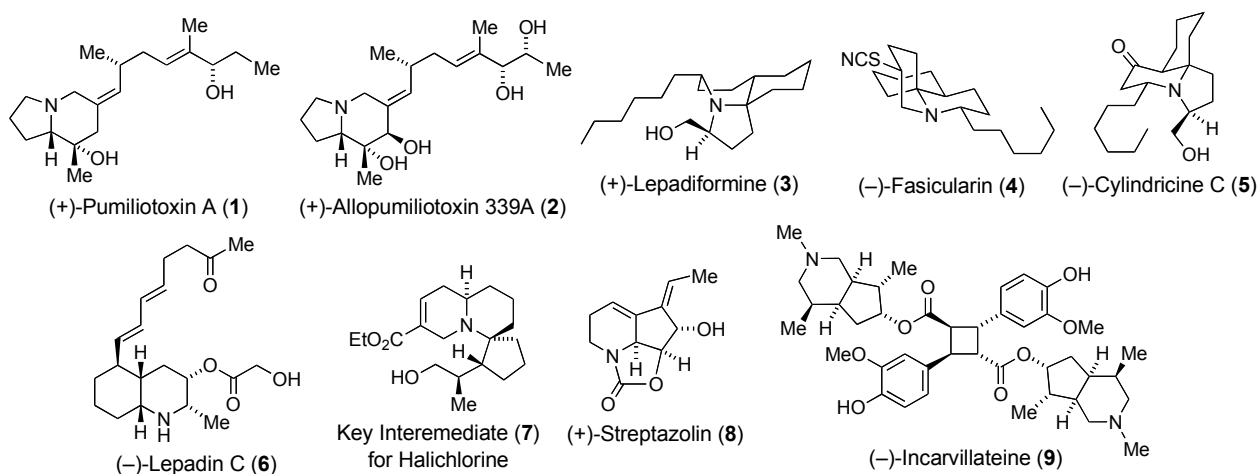
多くの医薬品は天然物をその起源としており、中でも含窒素天然物はポストゲノム時代を迎えた今日においても低分子医薬品開発のためのシーズとして極めて重要である。本研究はこのような観点から行われたものであり、多様な含窒素分子骨格を立体制御下及びエナンチオ制御下に構築するための新手法の開発及び生物活性天然物の全合成への応用を目的とする。以下に研究成果の概要を述べる。

**1. ヤドクガエルアルカロイドの合成** 亜鉛化合物のクロスカップリング反応及びクロム化合物の分子内環化反応を鍵反応としてそれぞれ **1** 及び **2** 及びこれらの類縁体の高立体選択的合成を達成し、プミリオトキシン類及びアロップミリオトキシン類の高効率一般的合成法を確立した。

**2. 海洋アルカロイドの合成** 新しく見出した共役ジエン-アシルイミニウムイオン環化反応によって得られたアザスピロ化合物を単一共通中間体として、ホヤ由来の3環性海洋アルカロイド **3** 及び **4** の最初の全合成を行い、これらの化合物の立体配置及び絶対配置を決定した。また、この共通中間体より **5** の立体選択的合成も達成された。さらに、アシルニトロソ化合物の分子内ヘテロ Diels-Alder 反応及びエン反応を利用する効率的骨格構築法を開発し、それぞれ **6** 及び **7** の合成に適用した。

**3. ストレプトゾリンの合成** パラジウム触媒を用いるエンイン化合物のシクロ異性化反応による立体選択的骨格構築法を開発し、放線菌培養液から単離された **8** の最初の全合成を行った。

**4. インカピラテインの合成** アルケニル亜鉛化合物を用いる3成分連結法及びケイヒ酸誘導体のトポケミカル固相光二量化反応などによる骨格構築を経て、強力な非麻薬性鎮痛薬のリード化合物として期待される生薬「カクコウ」の有効成分 **9** の最初の全合成を達成した。



謝辞 本研究は、東京薬科大学薬学部分子構築制御学教室の青柳 榮助教授を始めとする多くの共同研究者の多大な努力の賜物であり、ここに深く感謝致します。