

3月28日(金) E会場 パシフィコ横浜会議センター 3F 311+312
大学院生シンポジウムGS4 14:30~16:30

“壁”を乗り越える天然物全合成の魅力と挑戦
Fascinations and Challenges in Natural Product Synthesis
- Breaking Down "Barriers" -

小柴 隆宏¹, 関 篤史¹, Hao Xinyu²(¹東大院薬, ²京大院薬)

自然界に存在する活性天然物質には、優れた医薬品として期待されているものが多数存在している。しかし、それら天然由来の化合物の多くは微量成分であるため有機合成による大量供給が切望されており、難解な化合物の合成方法論の確立が必要となる。また、より有用な医薬品へは誘導體化、毒性低減、安定化など種々の目的にあった化合物の変換も必要となり、有機化学は創薬における重要な分野である。

本シンポジウムでは、実際に天然物合成やその誘導體合成等をテーマに研究活動を行っている大学院生の方々に講演をしていただき、天然物あるいは誘導體の合成について、自らの体験などを含めてお話していただくシンポジウムとしたい。また“壁”にぶつかったとき、どのように問題を解決してきたかという事をその時の心情など普段ではなかなか耳にすることのできない話を織り交ぜながら討論し、学生らしい新鮮かつ活発なシンポジウムになることを期待している。

シンポジウム

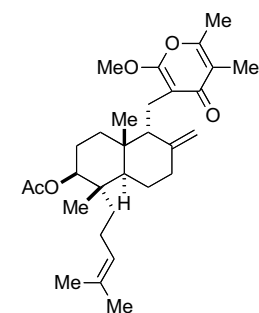
GS4-1

ピロン環を有するジテルペノイド類、
ナランタリド、セスクイシリンおよびカンデラリド類の合成研究

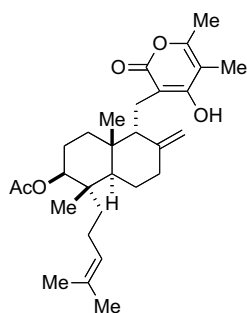
Synthetic Studies on Diterpenoid Pyrones, Nalanthalide, Sesquicillin and Candelalides

○小口 剛正¹, 渡邊 一弘¹, 阿部 秀樹¹, 加藤 正¹(¹東北薬大)

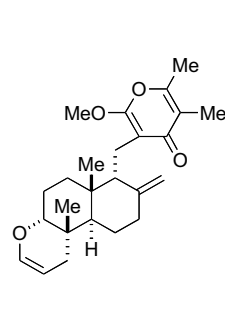
近年、真菌類より高度に官能基化されたピロン環およびデカリン環を有するジテルペノイド化合物が単離・構造決定され、これらは特異な生物活性を有することが報告されている。 γ -ピロン環を有するナランタリド (1) およびカンデラリド類 A~C (3~5) は、カリウムイオンチャネル Kv1.3 阻害活性を示すことから新規免疫抑制剤としての可能性が示唆されており、一方 α -ピロン環を有するセスクイシリン (2) は、抗腫瘍活性をはじめ多様な生理活性を示すことが明らかとなっている。我々は、これら化合物群の効率的な合成法の確立を意図し研究を展開している。2,3-Wittig 転位反応を鍵反応として用いることによりデカリン環部の立体選択的合成を達成し、次いで γ -ピロン環部とのカップリング反応を経て (-)-1 の全合成に成功した。さらに、 γ -ピロン環部から α -ピロン環への変換法を見出し、(+)-2 の全合成も達成することができた。また、同様な手法を用いたカンデラリド類の合成研究についても併せて報告する予定である。



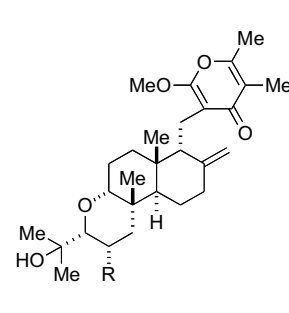
(-)-ナランタリド (1)



(+)-セスクイシリン (2)



(-)-カンデラリド A (3)

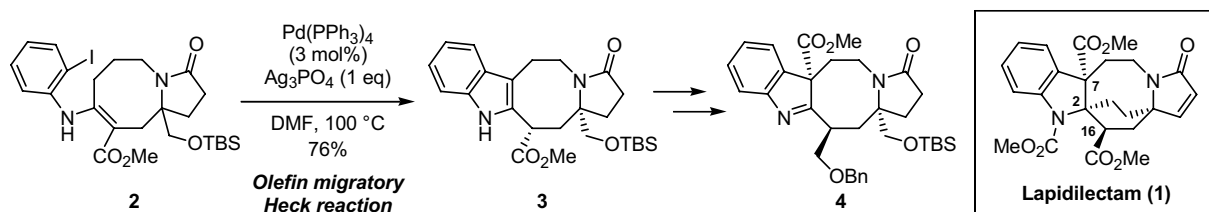


(-)-カンデラリド B (4): R = OH
(-)-カンデラリド C (5): R = H

GS4-2

Kopsia lapidilecta* アルカロイド Lapidilectam の合成研究*Synthetic study of the *Kopsia lapidilecta* alkaloid Lapidilectam**○丸山 潤¹, 渡辺 剛志¹, 山下 弘道¹, 荒井 秀¹, 西田 篤司¹(¹千葉大院薬)

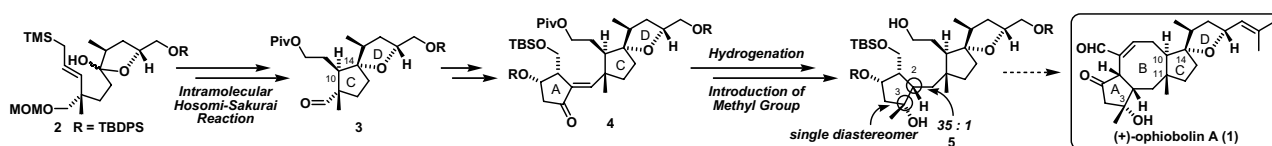
Lapidilectam (1) は 1993 年、*Kopsia lapidilecta* の樹皮及び葉から単離、構造決定された 5 環性インドールアルカロイドである。本アルカロイドは *Kopsia lapidilecta* アルカロイドに共通して見られる 8 員環ヒドロアゾシン融合型インドリンを母核とし、インドリン部 2 位 7 位の連続不斉 4 級炭素を含む、計 4 つの不斉中心を有している。我々はこの特異な環構造に対して合成化学的見地から興味を抱き、合成研究に着手した。現在までに当研究室で開発した新規環融合型置換インドール合成法¹⁾ (リン酸銀を添加剤とするオレフィンの選択的異性化を伴う Heck 反応) を用いて、本アルカロイド群の共通母核を有した 4 環性化合物 (3) を得ることに成功した。更に 16 位の立体反転やインドール部 7 位への選択的アシル化等により 4 への誘導に成功しており、目下、残された 6 員環の構築を検討中である。本講演ではその詳細について述べる。

1) Watanabe, T.; Arai, S.; Nishida, A. *Synlett* 2004, 5, 907.

GS4-3

抗腫瘍細胞性セステルペノイド(+)-Ophiobolin A の不斉全合成研究**Studies on Enantioselective Total Synthesis of (+)-Ophiobolin A**○野口 直義¹, 綱 和宏¹, 中田 雅久¹(¹早大院先進理工)

(+)-Ophiobolin A (1) は近年、抗腫瘍細胞活性を示すことが明らかにされて以来、構造活性相関研究に興味を持たれており、また作用機序解明へ向け研究が進められている。1 はオキサスピロ環を含む 5-8-5 員環が縮環した特異な 4 環性骨格を有しており、有機合成上非常に興味深い化合物である。そこで我々は収束的かつ効率的に 1 の世界初の不斉全合成を達成することを目指し、研究に着手した。鍵となる CD 環部の構築は、ジメチルマロネートから数工程を経て合成した 2 に対する分子内細見-桜井反応を行うことで 1-oxaspiro-[4.4]nonane 骨格および C10、C14 位の 2 つの不斉中心を一挙に構築することに成功した¹⁾。アルデヒド 3 と別途不斉合成した α -ブロモケトンとのカップリング反応、続く脱水反応により高収率にて 4 を得、続く高ジアステレオ選択的水素添加、メチル基の付加により 1 が有するすべての不斉中心を導入することに成功した。5 より 1 へ向けた合成を現在検討中であり、年々までに得られた結果を報告する。

1) Noguchi, N.; Nakada, M. *Org. Lett.* 2006, 8, 2039-2042.

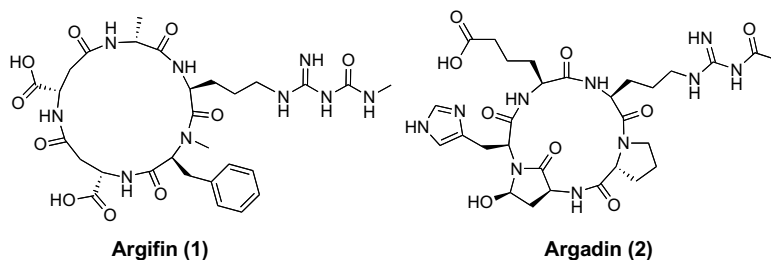
GS4-4

キチナーゼ阻害剤アージフィン及びアージジンの固相全合成と合理的分子設計を駆使した高活性化化合物の創製

Novel Chitinase Inhibitors, Argifin and Argadin; Solid Phase Total Synthesis and Creation of Potent Inhibitors using Rational Molecular Design

砂塚 敏明^{1,2,3}, 菅原 章公², 井口 加奈美², 田中 利知², 廣瀬 友靖³, 斉藤 佳史², 合田 浩明⁴, 広野 修一⁴, 宇井 英明^{1,2,3}, 塩見 和朗^{1,2,3}, 大村 智^{1,2,3}
 (1 北里大生命研,² 北里大院感染制御,³ 北里研,⁴ 北里大院薬)

キチナーゼは、真菌、昆虫等の無脊椎動物に幅広く存在する酵素であり、それらの生命維持に重要な役割を担っている。従って、キチナーゼ阻害剤は、抗真菌剤や殺虫剤としての作用が期待できる。また、近年、ヒト酸性キチナーゼを阻害することによって喘息時の炎症を抑制できることが報告され、喘息治療薬の標的としても期待されている。このような背景の下、2000年、北里研究所の大村らは、微生物代謝産物より選択的キチナーゼ阻害剤 Argifin (1)、Argadin (2) を単離した。更に、*Serratia marsescens* キチナーゼ B と 1、2 との X 線共結晶解析にも成功し、分子レベルでの結合様式を明らかにした。そこで、この X 線共結晶解析の結果から、分子設計を利用し結合親和性が上昇すると予想される天然物誘導体を設計、合成することで、より高活性な新規キチナーゼ阻害剤が創製できるのではないかと着想し研究に着手した。本シンポジウムでは、取り扱いが困難であると予想される水溶性天然物 1、2 を如何に簡便且つ効率的に固相担体を用いて全合成を行うかと共に、天然物を超える誘導体の設計及び合成に関して、併せて詳細に報告する。

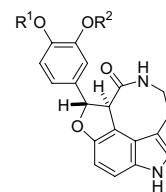


GS4-5

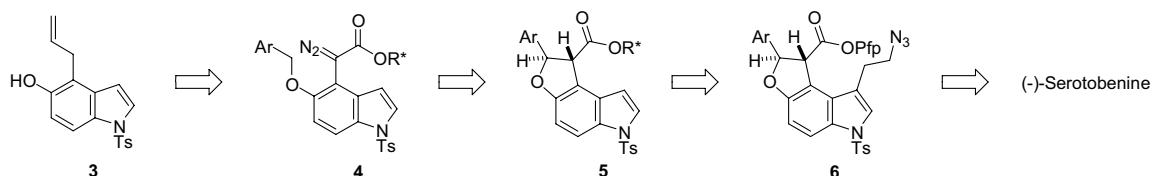
セロトベニンの合成研究～セロトベニンがラセミ体として単離された謎の解明を目指して～ Synthetic study of serotobenine～Aiming at the elucidation of a mystery serotobenine was isolated as a racemic form～

○小泉 靖明¹, 小林 英樹², 古田 巧¹, 福山 透², 菅 敏幸¹ (1 静岡県大薬,² 東大院薬)

Serotobenine (1) は 1985 年に紅花の種より単離されたインドールアルカロイドであり、未だ全合成が報告されていない。また、1 の類縁体であるデカルシビン (2) が 2002 年にサトイモ科の植物より単離されている。1、2 は構造的には非常に類似しており、その生合成過程は同様であると考えられる。しかし興味深いことに、1 はラセミ体として単離され、2 は光学活性体として単離されている。そこで、我々は 1 と 2 では光学的安定性が異なると推測し、セロトベニンの合成研究に着手した。Leimgruber-Batcho 法により数工程で合成した化合物 3 をジアゾエステル 4 へと誘導した。4 に対して C-H insertion 反応を行いジヒドロベンゾフラン 5 を合成した。次に、インドール 3 位への炭素鎖の導入と Pfp エステルへの変換を行い活性エステル 6 を合成した。最後に Staudinger 条件下分子内での環化反応によりラクタムを構築し、セロトベニンの合成を達成した。現在、セロトベニンの光学的安定性を調べ、天然物がラセミ体として単離された謎について検討中である。



(±)-Serotobenine (1): R¹ = H, R² = Me
 (+)-Decursivine (2): R¹, R² = -CH₂-

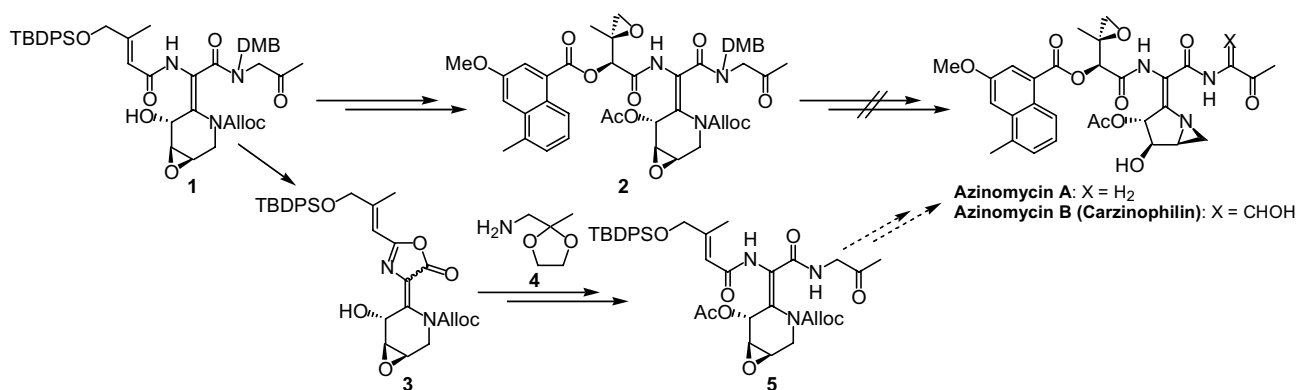


Azinomycin A の全合成研究

Studies toward the Total Synthesis of Azinomycin A

○山口 卓男¹, 河田 裕治¹, 宮下 和之^{1,2}, 今西 武¹ (¹阪大院薬,²大阪大谷大薬)

Azinomycin 類は、DNA クロスリンク活性を有する抗腫瘍性抗生物質である。我々は、本天然物の 4-ヒドロキシ-1-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン構造を 3,4-エポキシピペリジンから構築すべく¹⁾ 化合物 **2** を合成した。しかし、化合物 **2** の DMB (2,4-ジメトキシベンジル) 基を除去することはできなかった。そこで、我々が独自に見出したデヒドロペプチドからアズラクトンへの閉環反応を利用してアズラクトン **3** とした後、アミン **4** で再び開環して化合物 **5** へと誘導した。現在、化合物 **5** から azinomycin A への変換を検討しており、詳細を本シンポジウムにて発表する。



1) K. Miyashita, M. Park, S. Adachi, S. Seki, S. Obika and T. Imanishi, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **12**, 1075 (2002).