

AL03 高選択的分子構築法の開発を基盤とする生物活性天然物の独創的全合成 Total Synthesis of Biologically Active Natural Products Based on Highly Selective Synthetic Methodologies

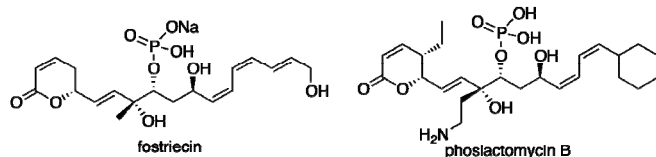
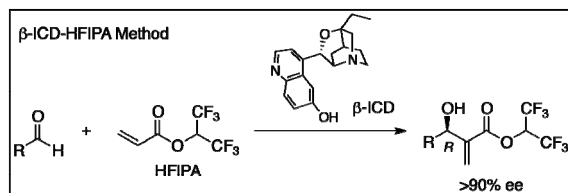
畑山 範 (Susumi HATAKEYAMA)

長崎大学大学院医歯薬学総合研究科 (Graduate School of Biomedical Sciences, Nagasaki University)

受容体や酵素を標的とする天然物が医薬リードあるいは生命科学研究のツールとして大きな注目を集めている。しかし、有望な化合物が見出されたとしても、微量成分であったり類似化合物との混合物であったりなどの理由から、創薬研究への展開が極めて困難な場合が多々ある。そのような場合、革新的かつ合理的な合成デザインに基づく効率的全合成法の確立が極めて重要となる。このような観点から、我々は、独自の方法論に基づく有用な高選択的分子構築法の開発と特異な生物活性と構造をもつ天然物を標的とする全合成研究を展開してきた。本講演では、主に以下の成果について紹介する。

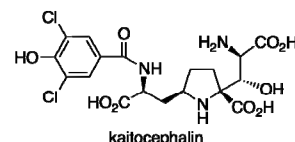
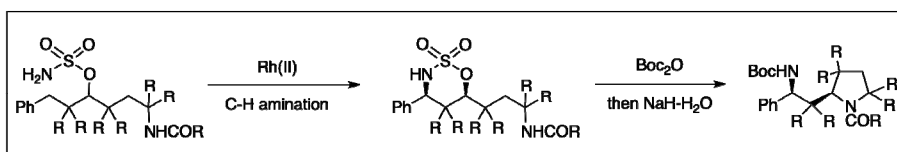
[1] 不斉森田-Baylis-Hillman (MBH) 反応とホスラクトマイシン天然物の全合成

キニジンから導いた β -ICD とフッ素原子で活性化されたアクリル酸エステル HFIPA を用いる β -ICD-HFIPA 法を見出し、90% ee 以上の生成物を与える触媒的不斉 MBH 反応を開発した。この方法はイミンとの反応であるアザ MBH 反応や不安定な α -アミノアルデヒドとの反応にも適用でき、有用な不斉炭素-炭素結合形成反応として認知されている。本法を利用して、例えば、高選択的かつ強力な PP2A 阻害活性で医薬リードとして注目されるホスラクトマイシン天然物の一般合成法を開発した。



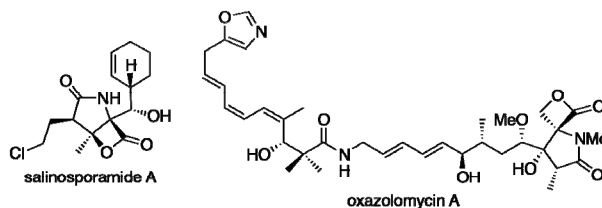
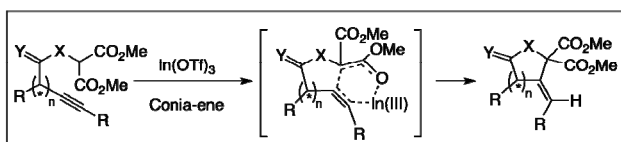
[2] Rh(II)触媒 C-H アミノ化反応を利用する複素環合成法とカイトセファリンの全合成

これまでに、中枢神経系におけるグルタミン酸受容体に作用する天然アミノ酸に焦点を当て、アゴニスト活性を有するダイシハーベインとネオダイシハーベイン A およびアンタゴニスト活性を有するカイトセファリンの全合成研究を行ってきた。ここでは、その中で新たに開発した C-H アミノ化を鍵とする複素環合成法とそれを利用するカイトセファリンの合成について紹介する。



[3] In(III)触媒 Conia-エン反応を利用する複素環合成法と高度置換ピロリジノン構造をもつアルカロイドの全合成

ラクタシスチン、サリノスポラミド A、オキサゾロマイシン A 等の高度に官能基化されたピロリジノンコア構造をもつ生物活性アルカロイドの合成にあたり、 $\text{In}(\text{OTf})_3$ 触媒 Conia-エン反応に基づく新たな複素環構築法を開発した。強力な 20S プロテオソーム阻害活性を示すサリノスポラミド A とオキサゾロマイシン A の全合成を例にとりその方法論について紹介する。



本研究は、長崎大学の薬品製造化学研究室で行われたものであり、献身的に研究に取り組んでくれたスタッフ、学生諸氏に深く感謝します。