

AL09 新規含窒素複素環構築法の開発を基盤とする複雑なアルカロイドの全合成
Total Syntheses of Complex Alkaloids Based on Development of Novel Construction of Nitrogen Heterocycles

徳山 英利 (Hidetoshi TOKUYAMA)

東北大学大学院薬学研究科 (Graduate School of Pharmaceutical Sciences, Tohoku University)

近年、天然からの医薬リード化合物の枯渇が深刻化し、広いケミカルスペースを有する天然有機化合物が魅力的な医薬シーズとして再び脚光を浴びている。その中でも、医薬的に有用な活性を示しながら、合成の困難さのため未開拓であった複雑な多環性化合物の開発に期待が集まっている。しかし、最先端の有機合成化学を用いても、複雑に官能基化された多環性縮環構造の合成は未だに極めて困難であり、合成の多段階化が複雑な天然有機化合物をシーズとした医薬開発を妨げている。そこで演者は、多段階合成を効率化する、one-pot カスケード反応や、転位反応、不活性な炭素上の官能基化法などの新規骨格構築法の開発を行い、それらを基盤として複雑な多環性アルカロイドの全合成に取り組んできた。まず、インドール、インドリン等、芳香環窒素結合を有する芳香環に縮環した環状二級アミンの合成法として、ヨウ化銅と酢酸セシウムを用いる芳香族ハロゲン化物の分子内アミノ化反応や環状ケトキシムのDIBALHを用いた還元的環拡大反応を確立し、前者によりPDE類、duocarmycin類および(+)-yatakemycinの全合成を、さらに後者により(-)-mersicarpineの短段階全合成を達成した。また、多置換インドリン等のベンゼン環上7位など、立体的に込み入った位置への置換基の導入に関して、Mg(TMP)₂•2LiClを用いたベンザインの生成-環化-クロスカップリング連続反応による手法を開発した。それにより、全置換ベンゼン環を含むdictyodendrin A-Eやheptaphylline, batzelline類などのアルカロイドの全合成を達成した。また、カチオン性金触媒下での鎖状インアミドアセタールのカスケード二重環化によるインドリジノン構築反応を開発し、保護基を使わないラジニラムの全合成およびラジニシン初の不斉全合成を達成した。その他講演では、特徴的な酸化反応を利用した複雑なアルカロイドの全合成についても紹介する。二量体型アルカロイド(+)-haplophytineの左ユニットに含まれる環状アミナル構造は、1,2-ジアミノエテンの酸化とエポキシ環の開裂、続くセミピナコール転位を含む連続的反応により構築し、その初の全合成を達成した。また、(-)-conophyllineの二量体構造を、生合成経路を模倣した合成終盤での2つのセグメントの酸化的カップリングにより構築し、初の全合成を達成した。さらに、最近全合成を達成した、diazafenestrane骨格を含む一連の関連化合物、leuconoxine、leuconodine B、melodinine Eおよびisoschizogamineについても紹介する。

