

複雑な分子の創薬開発を可能にする分子技術の創出

大阪市立大学大学院 理学研究科 物質分子系専攻
合成有機化学研究室
森本 善樹

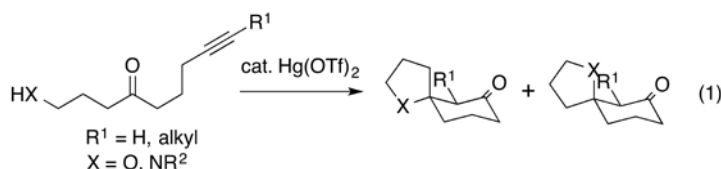
1. 目的

現在の人類が直面している病気等による死亡を減らし、健康な状態で人本来の寿命を全うすることは全人類の願いである。特に世界最速でやってくる日本の少子高齢化社会においては、医療費を抑制し労働人口を確保するためにも健康に長寿を全うすることが極めて重要である。それを実現するためには、病気等を克服する医薬品を開発することが一つの解となり得る。医薬品の中には複雑な分子構造を持つものが多く、それらを人工的に化学合成する分子技術の創出は遺伝子技術による創薬開発を補うあるいはそれと相乗作用を及ぼし合うものとして、今後益々重要になっていくものと思われる。その分子技術の中心を担うのが、サブナノからナノメートルサイズの複雑な分子の化学合成に耐えうる触媒反応であると考えられる。

本研究テーマにおいては、独創的で斬新な触媒的環化異性化反応の創出を目指し生理活性分子の化学合成による実践を通じた精密化により、複雑な分子の創薬開発を可能にするレベルの力量ある触媒反応の開発にチャレンジし、科学技術創造立国を標榜する資源に乏しい日本の得意分野である“ものづくり”の分野で創薬科学研究に貢献することを目的とする。

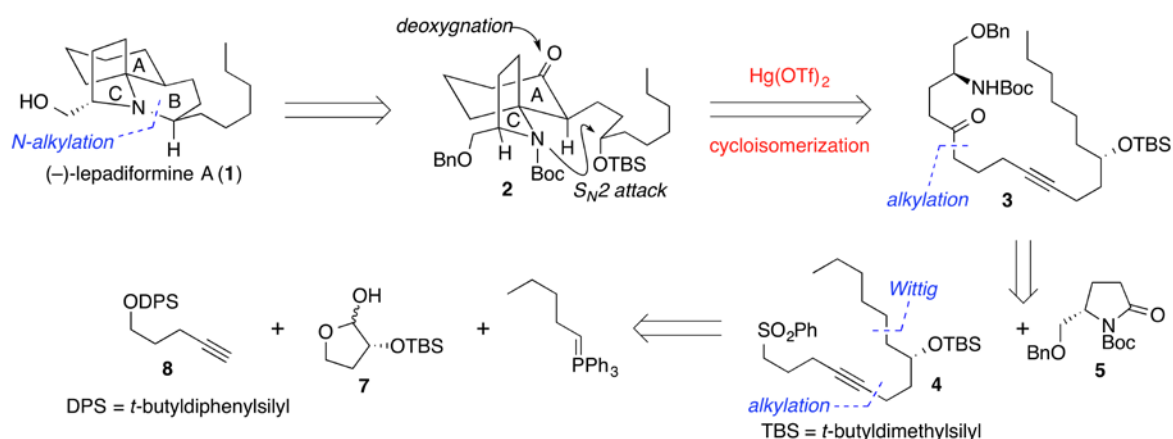
2. 方法

我々の研究室では、 $\text{Hg}(\text{OTf})_2$ が非環状イノン分子からヘテロ置換不斉4級スピロ炭素原子を含む1-ヘテロスピロ[4.5]デカン骨格への環化異性化反応を触媒することを見いだしている。これまでにないタイプの反応であり不斉4級炭素とスピロ環がC-C結合形成を伴いながら構築される新奇連続環化異性化反応である [Eq. (1)]。



我々は本反応を複雑な分子の創薬開発を可能にする分子技術へと育て上げたいと考えている。この反応を複雑な分子の創薬開発を可能にするレベルの力量ある触媒反応へと進化させていくためには、複雑な生理活性物質の化学合成における鍵反応として実際に応用できることを実証する必要がある。具体的には、複雑な骨格構造をした生理活性分子レバジホルミンA (1)¹(Scheme 1)を我々の環化異性化反応を実践する標的として設定し、これらの化学合成に耐え得る反応へとさらなる精密化を図ることで複雑な骨格構造分子の構築を可能にする分子技術の第一歩とすることにした。

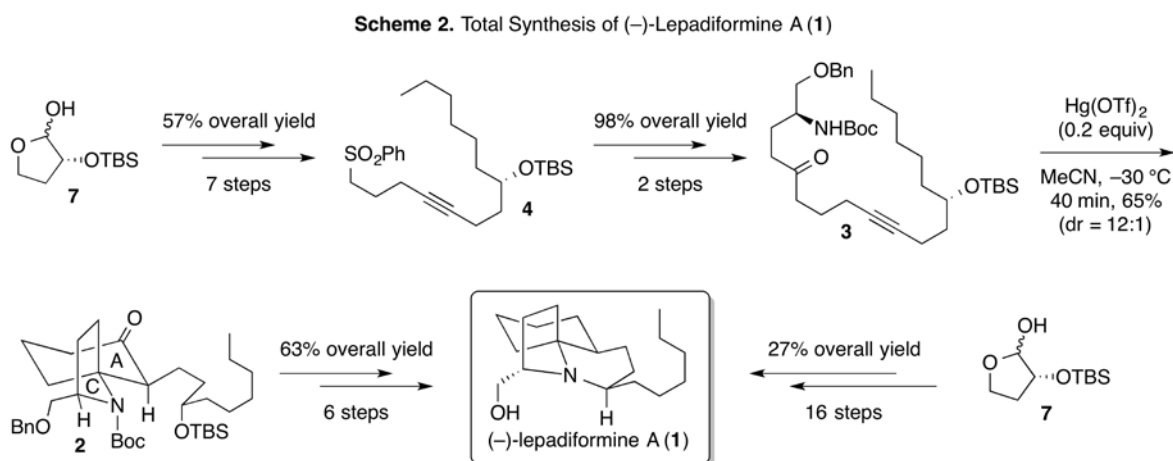
Scheme 1. Retrosynthetic Analysis of (-)-Lepadiformine A (**1**) Utilizing the Hg(OTf)₂-Catalyzed Cycloisomerization as a Key Step



1の合成計画をScheme 1に示す。本環化異性化反応を全合成に必要な全炭素数を揃えた**3**に適用しAC環に相当するアザスピロ環化体**2**を立体選択的に構築することを計画した。**2**から**1**へと導く予定である。環化前駆体**3**はスルホン**4**と既知のピロリジノン**5**²のカップリングにより合成する計画である。**4**は既知のラクトール**7**³、アルキン**8**⁴、ホスホランから調製することにした。

3. 結果

実際の合成ルートを纏めたものをScheme 2に示す。光学活性なラクトール**7**から7段階57%収率でスルホン**4**を調製したのち、2段階98%収率で必要な環化前駆体**3**を高収率で立体選択的に得た。反応条件を種々検討したのち、アセトニトリル中基質**3**を水銀(II)トリフラート (0.2 equiv) で-30 °C, 40分処理したところ、高ジアステレオ選択的 (dr = 12:1) に望むスピロ環化体**2**を生成させることに成功した。最後に、環化体**2**から6段階63%収率で目的とする**1**へと立体選択的に導いた。合成した**1**の¹H and ¹³C NMRスペクトルおよび旋光度は報告されているデータとよい一致を示した⁵。これにより、(-)-レパジホルミンA (**1**) の全合成を達成することに成功した⁶⁻⁸。



4. まとめ

既知のラクトール**7**から16段階全収率27%であった。この結果は本反応が我々の目指す分子技術へと一歩近づいたと考えている。今後、本反応を複雑な骨格構造分子の構築を可能にするレベルの力量ある触媒反応へと進化させていくために、複雑な生理活性物質の化学合成による実践を通

した更なる精密化を行っていく予定である。

5. 参考文献、学会発表

- (1) (a) Biard, J. F.; Guyot, S.; Roussakis, C.; Verbist, J. F.; Vercauteren, J.; Weber, J. F.; Boukef, K. *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 2691–2694. (b) Jugé, M.; Grimaud, N.; Biard, J. F.; Sauviat, M. P.; Nabil, M.; Verbist, J. F.; Petit, J. Y. *Toxicon* **2001**, *39*, 1231–1237. (c) Abe, H.; Aoyagi, S.; Kibayashi, C. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 4583–4592. (d) Sun, P.; Sun, C.; Weinreb, S. M. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 4337–4345.
- (2) Katoh, T.; Nagata, Y.; Kobayashi, Y.; Arai, K.; Minami, J.; Terashima, S. *Tetrahedron* **1994**, *50*, 6221–6238.
- (3) Prévost, M.; St-Jean, O.; Guindon, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 12433–12439.
- (4) Clark, R. C.; Lee, S. Y.; Boger, D. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 12355–12369.
- (5) Abe, H.; Aoyagi, S.; Kibayashi, C. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 1473–1480.
- (6) 「水銀トリフレート触媒による新奇環化異性化反応を鍵工程とした (-)-レパジホルミンAの全合成」菊池正峰、江崎伸之介、小山智之、野久保春華、児玉 猛、西川慶祐、舘 祥光、森本善樹、第106回有機合成シンポジウム、2014年11月6–7日（早稲田大学）
- (7) 「複雑な分子の創薬開発を可能にする分子技術の創出」森本善樹、公益財団法人アステラス病態代謝研究会第45回研究報告会、2014年10月18日（日本工業倶楽部）
- (8) 「水銀トリフレート触媒による新奇環化異性化反応を鍵工程としたアザ三環性アルカロイド (-)-レパジホルミンAの全合成」菊池正峰、江崎伸之介、小山智之、野久保春華、児玉 猛、西川慶祐、舘 祥光、森本善樹、日本化学会第94春季年会、2014年3月27–30日（名古屋大学）