

# 高反応性化学種を活用した生物活性アルカロイドの 合成と構造活性相関に関する研究

代表研究者 瀧川 紘  
京都大学 大学院薬学研究科 薬品合成化学分野 講師

共同研究者 高須 清誠  
京都大学 大学院薬学研究科 薬品合成化学分野 教授

## 研究要旨

天然由来の有機化合物には、異なる生合成経路から生じた2つのユニットが複合化することによって複雑な三次元構造が形成され、独特な生物活性や機能を発現するものが数多く存在する。この観点から代表研究者らは、テルペノイドとカルバゾールから構成された独特な複合構造を有する抗腫瘍・抗ウイルス性アルカロイド、ツビンゲンシン B に着目し、有機合成化学的手法を基盤とした構造活性相関研究を通じて有用物質の創製を目指すことにした。本研究では、標的化合物の全合成に資する有望な三次元骨格構築法の開発に成功した。

標的化合物の全合成における課題は、高度に官能基化された特異なビシクロ[3.2.2]ノネン骨格の構築にある。これに対し、(1) ベンザインとジエンとの[4+2]付加環化反応によってベンゾビシクロ[2.2.2]オクテン骨格を構築し、続いて(2) 環拡大反応によって目的とするビシクロ骨格を構築することにした。すなわち、まず、ジエン部位が Si-O 結合を介して繋がったベンザイン前駆体を合成した後、 $\text{Ph}_3\text{MgLi}$  を作用させたところ、発生したベンザインとジエン部位との間で分子内 Diels-Alder 反応が速やかに進行し、対応する環化付加体が得られた。続いて、得られた生成物を対応するトリフラートへと変換した後、 $\text{MgI}_2 \cdot \text{OEt}_2$  を作用させたところ、アルキル架橋基選択的な転位反応に続いて橋頭位のヨウ素化が進行した。さらに、このヨージドから発生させたリチオ体をアセトアルデヒドに付加させた後、3工程の変換により三環性化合物へと導くことができた。現在までに、全合成に向けて対応する多環性ヨージドの合成に成功しており、その後の変換に取り組んでいる。