

平成 27 年度 全体研究開発報告書

1. 補助事業名：創薬等ライフサイエンス研究支援基盤事業（創薬等支援技術基盤プラットフォーム事業）
2. 補助事業課題名：分子触媒開発と天然物の全合成を基盤とする創薬化学研究
3. 研究開発代表者：名古屋大学大学院創薬科学研究科 准教授 横島 聡
4. 研究開発の成果

創薬化学研究において、化合物の構造を自在に操る精密有機合成化学の技術の発展は欠かすことができない。本課題では、化合物の持つ不斉、環構造の構築、官能基の導入を効率的に行う分子触媒の開発と、標的化合物を確実に得る合成経路の開発を行う天然物の全合成研究を基盤として、リード化合物の幅広い合成展開、通常の方法では創出困難な独自の化合物群の提供による化合物ライブラリーの拡充を目的とした、創薬化学研究を展開している。

〔支援〕これまでに、化合物の合成展開・構造改変に関する支援を 8 件実施しており、のべ 198 サンプルを共同研究先に提供している。以下に概略を述べる。スクリーニング領域で見いだされたリード化合物の合成展開（2 件）については、それぞれヒット化合物として複数の系統が得られてきたが、再合成および周辺化合物の初期的合成展開を行った。抗腫瘍薬開発を目的とした天然物ビスボロールの合成展開において、ビスボロールに比べて 10 倍以上の活性を有する誘導体の取得に成功した。強力な抗ウイルス活性および抗腫瘍活性をもちながら、その作用機序が不明であった天然物ユーディストミン C のビオチン化プローブを設計・合成することで、ユーディストミン C の標的分子を明らかとした。シナプスの形成・維持に重要な役割を果たす膜タンパク質を切断する未知のプロテアーゼの同定を目的として、その阻害作用が確認された化合物 A をリガンドとしたアジド化プローブ、ビオチン化プローブ、光標識プローブの設計・合成を行った。また化合物ライブラリーへは、高度化研究の成果も踏まえ、多環性複素環化合物や天然物合成中間体、核酸誘導体など、構造的な多様性を示す 241 化合物を、当初計画（50 化合物/年）を上回るペースで提供している。

〔高度化〕分子触媒開発：水素化において「基質・触媒比 2000 以上」「不斉収率 99%以上」を実現し、特に基質・触媒比については 10000 に至る結果を示した。また独自に開発してきた窒素系 2 座配位子 Naph-diPIM-dioxo-R 銅錯体を用いる Friedel-Crafts 型含フッ素インドール不斉構築反応を見出すことに成功し、この場合においても「基質・触媒比 20000」「不斉収率 96%」という高性能反応系を実現した。独自の触媒を用いる脱水的アリル化については基質一般性拡大を実現しアリル供与体としてアリルエステルやアリルエーテルを、求核部位としてカルボン酸、ケトン、アルデヒドやフェノール類、アズラクトンを用いて高選択性を示すことができることまで明らかとした。不斉シリルエノールエーテル化については、活性を有することが期待されるチオラート-アレーン光学活性二座配位子の合成について検討を行った。中心金属について各種検討した結果、シリルエノールエーテル化についてはこれまでのところ反応性が見出せていないものの、ルテニウム錯体を用いた場合にイミンの水素化活性が期待できる結果を得ることができている。

多環性骨格の短工程構築に関して、入手容易なジイン類を触媒的に環化させて、多様な縮環化合物へと導く新規合成プロセスとして、（1）カチオン性ルテニウム触媒と Hantzsch ジヒドロピリジンを水素等価体として用いる 1,6-ジイン類の水素移動型還元環化、（2）中性ルテニウム触媒とカルボン酸を用いる 1,6-ジイン類の環化カルボキシル化反応、および、（3）カチオン性ルテニウム触媒とニトロソを酸素供与体として用いるシリル末端 1,6-ジイン類の酸素移動型[2+2+1]環化付加反応を開発した。これら

の生成物を Diels-Alder 反応や酸化的光環化反応に適用して、多環性複素環やアリールリグナン型骨格の多様性指向型構築を展開した。この他にも、(4) ジカチオン性ルテニウム触媒を用いるビアリーラルキンの環化異性化反応、(5) 三価ルテニウム触媒を用いるプロピオレート部位を含むエンジインの[2+2+2]環化反応、(6) *o*-アニリン末端を有するプロピオレートからのキノロン合成、および、(7) トリフルオロメチルセミスクアレートを多能性合成素子とする骨格多様化型トリフルオロメチル化合物合成等を展開した。

天然物の全合成：高度に縮環した複雑な構造の天然物は、その中間体も天然物様の構造多様性をもつ化合物群となる。そのような天然物として 7 化合物（リコポセラミン S、ヒューパジン R および Q、スピロトリプロスタチン A、レピスチン、レペニン、サライン A）の合成経路を確立しており、ゲルミンについては A-F 環のうち A-D 環の構築方法を見出すことに成功している。ジアジフェノリドについては、ABC 環部に相当する 5-6-5 三環性ラク톤の鎖状エンジインからの一挙構築法と多様な類縁体合成のための立体選択的修飾法を開発した。ステファサイジン A の合成に関しては、4 置換不斉炭素中心の立体選択的構築の鍵反応となる Carroll 転位反応型不斉アリル化反応が進行することを見出している。高度化研究で得られる化合物群は、天然物合成の中間体を含めて化合物ライブラリーへ供出しており、さらなるスクリーニングでヒット化合物が見いだされることが期待される。