助成番号　210032	５－２

研 究 成 果 報 告 書

研究テーマ（和文）	創薬物質基盤確立を目指した天然物様多環式骨格構築法の開発		
研究テーマ（英文）	Synthetic Studies on Natural-Product-like Polycyclic Molecules		
研究期間	2021　年 ～ 2023　年	研究機関名　名古屋大学	
研究代表者	氏名	（漢字）	横島 聡
		（カタカナ）	ヨコシマ サトシ
		（英文）	YOKOSHIMA Satoshi
	所属機関・職名		名古屋大学大学院創薬科学研究科・教授
共同研究者 ＊２名をこえる場合は、【別紙追加用紙】(P3)に３人目以降を追記してください。	氏名	（漢字）	
		（カタカナ）	
		（英文）	
	所属機関・職名		
	氏名	（漢字）	
		（カタカナ）	
		（英文）	
	所属機関・職名		

概要 （600 字～800 字程度にまとめてください。）

天然物様多環式骨格をもつ分子は、配座が固定され、選択性に優れた生物活性が期待されるものの、その合成は容易ではない。天然物合成研究により、骨格ごと(化合物ごと)の構築法開発は行われてきたが、医薬品開発に資する統一的な構築法開発の検討は不十分である。本研究者は、天然物様多環式骨格の構造的特徴を精査し、分子内環化付加反応を用いることで、複数の骨格を統一的な手法で構築する方法の開発に向けて研究を行った。具体的には容易に入手可能なヒドロキシアミノ酸を出発原料として、ヒドロキシ基を足がかりとした窒素原子とそれに続くアルケン部位の導入を行い、脱保護を行うことでアミノエステルを得た。このアミノエステルをアルデヒド共存下加熱することで、アミノエステルとアルデヒドとの間で脱水縮合反応が進行して発生したアゾメチンイリドが、導入しておいたアルケン部位と分子内環化付加反応を起こすことで、多環式化合物を得ることに成功した。アルデヒドとしては、芳香族、脂肪族、いずれのアルデヒドも用いることが可能であった。またクロスメタセシス反応を用いてアルケン部位に置換基を導入した化合物においても、同様に環化付加反応が進行することが確認された。またアゾメチンイリドではなくニトロンの分子内環化付加反応を鍵工程として、2-アザビシクロ[3.3.1]ノナン骨格をもつコプソンの合成経路を確立した。保護されたヒドロキシルアミン部位とアルデヒドを合わせもつ化合物を合成し、脱保護を行ったところ、ヒドロキシルアミン部位とアルデヒドとの間での脱水縮合が進行し、環状ニトロンが発生した。化合物にアルケン部位を導入しておくことで、ニトロンの分子内環化付加反応が進行し、2-アザビシクロ[3.3.1]ノナン骨格の構築に成功し、さらなる変換を経てコプソンを得た。

発表文献（この研究を発表した雑誌・図書について記入してください。）

雑誌	論文課題	Total Synthesis of Kopsone				
	著者名	Satoshi Yokoshima 他 4 名	雑誌名	Organic Letters		
	ページ	2718～2721	発行年	2 0 2 3	巻号	25
雑誌	論文課題					
	著者名		雑誌名			
	ページ	～	発行年		巻号	
雑誌	論文課題					
	著者名		雑誌名			
	ページ	～	発行年		巻号	
図書	書名					
	著者名					
	出版社		発行年		総ﾍﾟｰｼﾞ	
図書	書名					
	著者名					
	出版社		発行年		総ﾍﾟｰｼﾞ	

英文抄録（100 語～200 語程度にまとめてください。）

We have constructed polycyclic molecules via intramolecular cycloaddition of azomethine ylides. We chose a hydroxyamino acid as the starting material. By using the hydroxy group, an amino group and then an alkene moiety were introduced. After deprotection, the resulting amino ester was heated with an aldehyde to form an azomethine ylide, which underwent intramolecular cycloaddition with the alkene moiety to give a polycyclic molecule. We also achieved the total synthesis of kopsone, which is an alkaloid having a 2-azabicyclo[3.3.1]nonane skeleton. We prepared a compound having a protected hydroxylamine and an aldehyde moieties. Deprotection induced dehydration between the hydroxylamine and the aldehyde moieties, forming a cyclic nitrone, which underwent intramolecular cycloaddition with the alkene moiety to give a product having a 2-azabicyclo[3.3.1]nonane skeleton.