

【目的】 近年の創薬研究において、高い sp^3 性を有する天然物誘導体が再評価されている。中でもアルカロイド誘導体は、酵素や受容体などとの水素結合や疎水結合が適度に期待できるとともに、医薬品周辺に未開拓のケミカルスペースを有するため、医薬品シーズとしての期待が大きい。しかしながら、複雑な骨格を有する天然物の誘導化の難しさが、天然物創薬における大きな課題となっている。一方、現在の創薬研究は新モダリティへの展開が盛んに行われている。ペプチドや核酸をはじめとする中分子や、生体高分子を利用するバイオ医薬品に関する多く創薬成功事例が報告されているが、利用できる分子種に大きな偏りがあることが現在の中分子創薬の問題点であると考えられる。そこで我々は、複雑な天然物骨格を効率的に構築する合成法の開発と、中分子化によるライブラリー構築法の開発によって、現代の創薬研究の課題を解決する糸口を得ることを目的として、本研究に着手した。

【方法】 本研究では、アクアミリンアルカロイドの多様性指向型合成法およびアゾシン縮環型インドール骨格構築法の開発と、中分子化法の検討を行った。最初に、我々が最近開発した四環性インドレニン構築法および α -イミノ金カルベンの生成を基盤とするアリール化反応を基盤として、金触媒を用いた連続環化反応によるアクアミリンアルカロイド型骨格の構築を検討した。さらに、クリックケミストリーによるハイブリッド化を基盤とする中分子型アルカロイドライブラリーを構築するための基礎的研究として、様々なアルキニル化ペプチドを合成し、入手容易な天然物や医薬品の官能基導入とハイブリッド化を実施した。

【結果】 カルボン酸部位を有するアルキニルインドールに対して金触媒を作用させたところ、目的の連続環化反応が立体選択的に進行し、四環性インドリンが良好な収率で得られることを見出した (図 a)。引き続き、得られた生成物中のラクトン部を利用することで、様々なアクアミリンアルカロイドに誘導しうる中間体に誘導した。一方、求核部位として一級水酸基を有するアルキニルインドールを用いると、THF 縮環部を有する四環性インドリンを立体選択的に生成した (図 b)。本化合物は、アスピドフィリン A 型の構造を有する五環性インドールに誘導することができた。さらに、アジドアルキンの連続環化反応によって、アゾシン縮環インドールが得られることを見出した (図 c)。中分子化法の開発においては、抗ウイルス活性を持つことが知られている短鎖ペプチドと低分子化合物のハイブリッド化を行い、有望な抗ウイルス活性を有する化合物を含むハイブリッド化合物の混合物を得た。

アクアミリンアルカロイドの合成と中分子化に資する金触媒連続環化反応

