

第一三共・創薬有機化学賞

東北大学教授 徳山 英利 氏

Hidetoshi Tokuyama

(業績)「新規合成方法論を基盤とした多官能基性アルカロイドの全合成」

Total Syntheses of Multi-functionalized Alkaloids based on Development of New Synthetic Methodologies



現在、様々な優れた有機合成方法論が利用可能であり、比較的簡単な構造の化合物であれば、どのような化合物でも容易に合成可能であると言える。その一方で、複雑に官能基化された多環性縮環構造の合成は未だに極めて困難であり、多段階化が複雑な天然有機化合物の合成を非効率的にしている。そこで、多段階合成を格段に効率化する新たなコンセプトに基づく反応や合成戦略の開発が強く求められている。徳山氏は、これまで、画期的な新規骨格構築法や変換反応の開発を行い、それらを基盤として多官能基性多環性アルカロイドの独創性の高い全合成を達成した。以下、その業績の概要を示す。

1. 酸化的骨格転位反応を鍵とするHaplophytineの全合成

(+)-Haplophytineは、4連続不斉炭素を持つアスピドスペルマ型骨格が、特異な環状アミナル構造を有するユニットに結合した、二量体型インドールアルカロイドであり、その構造の複雑さのため、単離以来半世紀以上に渡って合成され得なかった化合物である。同氏は、ヨウ化インドレニンの銀試薬存在下でのアリアル化による結合部4級不斉炭素の構築、テトラヒドロ-β・カルボリン誘導体の酸化に続くsemi-pinacol型骨格転位、の2つの鍵工程の開発により長年の課題を解決することで初の不斉全合成を達成し、国際的に広く注目を集めた。

2. ベンザインの環化官能基化反応を鍵とするDictyodendrin類と関連天然物の全合成

多置換ベンゼン環を含むインドール、インドリン骨格に関して、Mg(TMP)₂・2LiClを用いたベンザインを経由する環化-官能基化反応による構築法を開発し、dictyodendrin (A-E)の全合成、カルバゾール系天然物heptaphyllineやピロロキノリン系天然物batzelineなど、全置換ベンゼン環を母核とする幅広いアルカロイドの全合成によりその有用性を示した。

3. 酸化的カップリング反応を鍵とする(-)-Conophylline, (-)-Conophyllidineの全合成

二つのアスピドスペルマ型ユニットが結合した二量体型インドールアルカロイド、(-)-conophyllineおよび(-)-conophyllidineを、二つの多官能基性ユニットを

合成の最終段階で酸化的にカップリングする生合成経路を模倣した収束的な合成経路により、初めて全合成した。

4. 金触媒のカスケード型二重環化反応を鍵とする(-)-Rhazinilam, (-)-Rhazinicineおよび生合成関連モノテルペンインドールアルカロイドの全合成

金触媒下での二重環化カスケード反応によるインドリジノン骨格構築法を開発し、保護基を使わない、(-)-rhazinilamの全合成および(-)-rhazinicineの初の不斉全合成を達成した。さらに、分子間反応に展開し、auto-tandem触媒機構による置換ピロールの新規合成法を開発した。また、生合成関連化合物であるleuconodine B、leuconoxine、melodinine E、(-)-mersicarpineの全合成を達成した。

5. ビニログスRubottom酸化を鍵とするAcetylaranotinの全合成

C₂対称性を示す二量体型ジチオジケトピペラジンアルカロイドacetylaranotinのジヒドロオキセピン骨格を、立体選択的ビニログスRubottom酸化とBaeyer-Villiger酸化の2つの特徴的な酸化反応と、エノールトリフラートを経るカルボニル基の還元的除去を用いて構築することにより、(-)-acetylaranotinの全合成を達成した。

6. アゼチジノン誘導体のFriedel-Crafts反応を鍵とするHaouamine Bの全合成と構造訂正

歪んだアザパラシクロファン骨格を含む特異な構造を有するhaouamine Bの推定訂正構造を、アゼチジノン誘導体の分子内Friedel-Crafts反応、分子内McMurryカップリングの2つの鍵工程を確立して合成し、絶対立体配置を含む構造を決定した。

以上、徳山氏は、独自の合成方法論の開発を基に数々の優れた多官能基性アルカロイドの全合成を達成し、本領域のフロンティアを開拓することで国際的に高く評価された。これらの研究は、有機合成化学に新たなコンセプトをもたらすものであり、学術的な意義に加え、関連化合物の合成を通じて創薬化学領域への波及効果も極めて大きい。よって、同氏の研究業績は有機合成化学協会第一三共・創薬化学賞に値するものと認め、ここに選定した次第である。