

A2-06 分子内環化付加を用いた天然物様多環骨格の構築

横島 聰（名大院創薬）

天然物の合成研究を行ってきた。特に複数の環が組み合わさった構造を「面白い」と感じ、標的分子として選んできた。「環状化合物を合成する」ということは、必然的にその合成経路に「環をつくる」工程が含まれる。「環をつくる」工程は「分子内で結合形成を行う」と捉えることができ、そのためには分子内に少なくとも二つの官能基が、環形成のために必要となる。官能基が増えると通常は化合物の取り扱いが難しくなる。官能基同士の相互作用により化合物が予期せぬ挙動を示すことがある。それぞれの官能基の保護・脱保護の問題も発生する。これらの問題を解決（回避）するために、標的天然物に備えるべき官能基と環構築に必要な官能基をうまく連携させ、合成経路を考える。この合成経路の立案が面白い。

環化付加反応は、二成分の間で二つの結合を形成することで環を形成する反応である。環化付加反応が分子内で進行すると、二度の分子内結合形成が進行することになるため、二つの環が一挙に構築される。この性質は、複数の環をもつ化合物の合成に都合が良い。環化付加反応の例として Diels-Alder 反応や 1,3-双極環化付加反応が挙げられるが、筆者は窒素原子を含む 1,3-双極子であるアゾメチニリドやニトロンを用いて、環状天然物の合成を行ってきた¹。アゾメチニリドやニトロンをアルケンと反応させると、ピロリジンやイソキサゾリジンなどの窒素原子を含む五員環化合物が得られる（下図）。この変換をアルケンの側から見ると、アルケンの炭素-炭素二重結合に、新たな炭素-炭素結合が形成され、さらに窒素原子や酸素原子などの官能基が導入されている。比較的取り扱いの容易なアルケン（炭素-炭素二重結合）を官能基化しながら環構造を構築することができる、非常にありがたい反応である。



医薬品開発においても、環は有用な構造である。分子がもつ複数の置換基を特定の位置に配置することを可能とする²。また物性や代謝の観点から、特に三次元的な環状構造が注目されている。天然物の骨格はこれらの要請を満たす。しかしながら天然物である必要はない。天然物ではなくとも、三次元的な環状構造は医薬品開発に資する。天然物のしばりから解放されると、医薬化学的に要求度の高い、次の問題にも立ち向かうことができる：(a) 短工程であること、(い) 多様な分子を創出できること。本シンポジウムでは、このような背景のもと筆者らが実施している「分子内環化付加を用いた天然物様多環骨格の構築」について議論したい。

1) (a) S. Yokoshima, *Nat. Prod. Rep.* **2025**, Advance Article (doi: 10.1039/D4NP00062E). (b) Y. Irie and S. Yokoshima, *J. Am. Chem. Soc.* **2024**, *146*, 9526. (c) K. Tomoya, K. Komiya, D. Nakajima, N. Umekubo, and S. Yokoshima, *Org. Lett.* **2023**, *25*, 2718. (d) S. Yokoshima, *MEDCHEM NEWS* **2019**, *29*, 178.

2) O. O. Grygorenko, D. S. Radchenko, D. M. Volochnyuk, A. A. Tolmachev, *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 5506.

PROFILE

横島 聰（名古屋大学大学院創薬科学研究科 教授）

1997 年東京大学薬学部卒。2002 年東京大学大学院薬学系研究科修了。博士（薬学）。2002 年三菱ウェルファーマ株式会社研究員。2004 年東京大学大学院薬学系研究科助手、2008 年同講師、2011 年同准教授。2012 年名古屋大学大学院創薬科学研究科准教授、2017 年同教授。専門分野：有機合成化学、天然物化学、医薬品への応用を志向した天然物様分子の創製。所属学会：日本薬学会、日本化学会、有機合成化学協会、アメリカ化学会。