

令和 8年 6月 15日

報道機関 各位

**ビスマス触媒を用いた酸化的カップリング反応により
天然アルカロイド integerrine 類の全合成を達成**
— 酸素に不安定なビアリールアルカロイドの効率的合成法を開発 —

■ ポイント

- ・ビスマス(注1)触媒を用いた酸化的ホモカップリングおよびクロスカップリング反応(注2)を鍵工程として、天然物(±)-integerrine Bの全合成と、(±)-integerrine C-Fの世界初の全合成を達成しました。
- ・従来、酸素に不安定なため効率的な合成が困難であったビアリールアルカロイド類(注3)に対する新たな合成戦略を確立しました。

■ 概要

富山大学学術研究部薬学・和漢系(分子合成化学研究室)の笠間建吾助教、矢倉隆之教授らの研究グループは、ビスマス触媒を利用した酸化的カップリング反応を開発し、アルカロイドである(±)-integerrine Bの全合成および(±)-integerrine C-Fの初の全合成に成功しました。

Integerrine 類は2種の3-ヒドロキシカルバゾールが直接結合した二量体型ビアリール骨格をもち、細胞毒性を示すことから創薬研究において興味を持たれています。しかしながら、酸素などによる酸化分解を受けやすく合成が難しいことから、新しい効率的な合成法が開発が望まれていました。

本研究では、ビスマス触媒を用いて、3-ヒドロキシカルバゾール類の高い化学選択性および位置選択性(注4)を示す酸化的ホモカップリングおよびクロスカップリング反応を開発しました。そして、複数の天然物 integerrine 類を短工程で合成することに成功しました。

本研究成果は、「Organic Letters」に2026年5月14日(木)(日本時間)に掲載されました。

■研究の背景

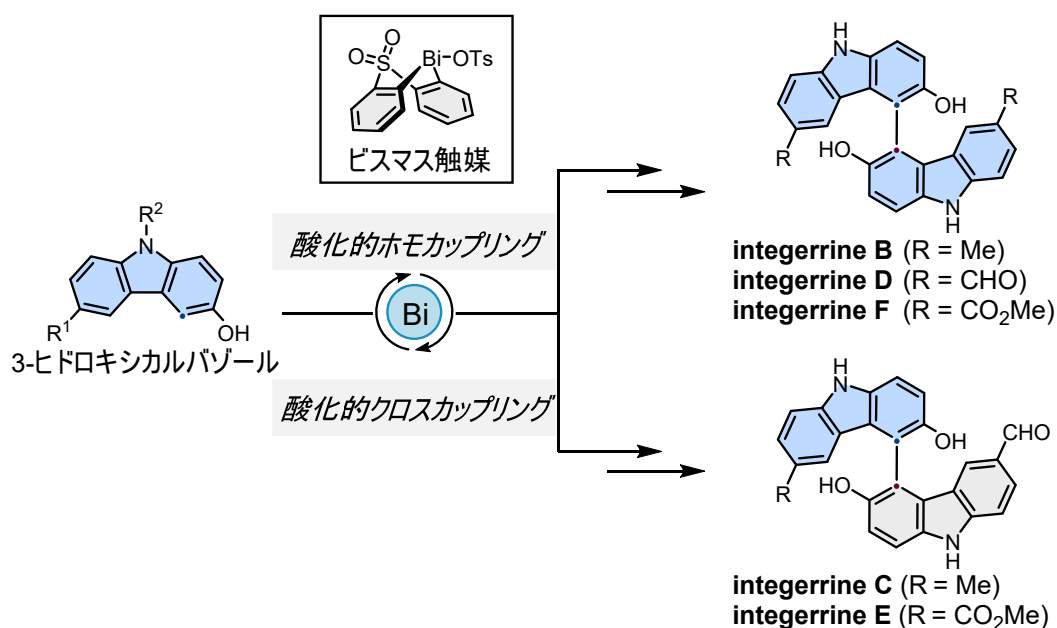
ビアリール構造は天然物や医薬品に広く見られる重要な構造単位です。特にカルバゾール二量体からなるアルカロイドは、特徴的な生物活性を示すことから創薬研究の観点でも注目されています。しかし、integerrine 類のようなビアリールアルカロイドは酸化分解を受けやすく、既存の遷移金属触媒を用いたカップリング反応では効率的な合成が困難でした。

近年、環境負荷が低く毒性の低いビスマス触媒として利用する研究が進められていますが、合成への応用例は限られていました。そこで我々は、ビスマス触媒による酸化的カップリング反応を活用した開発と新たな天然物合成法への応用に取り組みました。

■研究の内容・成果

本研究では、ビスマス触媒存在下 3-ヒドロキシカルバゾール類を基質に過酸化物を酸化剤として用いることで、目的とするビアリール化合物を高い位置選択性にて合成できることを見いだしました。今回開発したビスマス触媒カップリング反応は、反応条件が温和であるため酸素に不安定なビアリールアルカロイドの効率的な合成を可能にしました。また、同一の分子同士を連結する「ホモカップリング」、2つの異なる分子を連結する「クロスカップリング」の両方に適用できます。

本反応を応用して、(±)-integerrine B の全合成を達成しました。さらに、(±)-integerrine C-F の世界初全合成を達成しました。これらの合成は、複数の天然物 integerrine 類を共通戦略で合成できる点が特徴で、対応する 3-ヒドロキシカルバゾール単量体からわずか 1~6 工程、総収率は 30~65% で目的の天然物へ変換できました。ビスマス触媒とする本手法は、酸素に不安定なビアリール天然物を効率的に構築できる実用的な合成法であることが示されました。



■今後の展開

今回開発したビスマス触媒酸化的カップリング反応は、integerrine 類に限らず、多様なビアリール天然物や生物活性化合物の合成へ応用できる可能性があります。また、本研究で構築した合成戦略は、不斉触媒を導入することで光学活性化合物の合成研究への発展も期待されます。将来的な天然物由来の医薬品の工業的供給への展開を視野に研究を進めて参ります。

【用語解説】

- ※1) ビスマス (Bi)：原子番号 83。低毒性かつ安価な金属元素として知られる。
- ※2) ホモカップリング：同一の化合物同士を連結すること。
クロスカップリング：異なる化合物を連結すること。
- ※3) ビアリール：二つの芳香族環が炭素-炭素結合で直接結合した構造
アルカロイド：窒素原子を含み、主に塩基性を示す天然化合物
- ※4) 化学選択性：化学反応において特定の反応が優先的に進行する性質
位置選択性：反応が特定の位置で起こる性質

【論文詳細】

論文名：

Total Synthesis of (±)-Integerrines B–F via Bismuth-Catalyzed Oxidative Homo- and Cross-Couplings of 3-Hydroxycarbazoles

著者：

戴浩陽 (Haoyang Dai), 梅澤光翼 (Kosuke Umezawa), 矢倉隆之 (Takayuki Yakura)*, 笠間建吾 (Kengo Kasama)*

掲載誌：

Organic Letters

DOI：

[10.1021/acs.orglett.6c01363](https://doi.org/10.1021/acs.orglett.6c01363)

【本発表資料のお問い合わせ先】

富山大学学術研究部薬学・和漢系

助教 笠間建吾

TEL：076-434-7557 Email：kasama@pha.u-toyama.ac.jp