

# AL03 新反応の開発を基盤とする有用物質の革新的合成法に関する研究 Investigation of Innovative Synthesis of Biologically Active Compounds on the Basis of Newly Developed Reactions

本多 利雄 (Toshio HONDA)

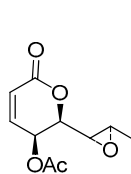
星薬科大学薬学部 (Faculty of Pharmaceutical Sciences, Hoshi University)

近年の医薬品開発においては、複雑な構造や不斉中心をも有するような化合物が候補化合物として多々見出されるようになってきた。現代の医薬品創製では、たとえば不斉中心を有するものはそれぞれの対掌体を作り分け、双方の生物活性や ADMET 等を検討しなければならない。それぞれが異なる挙動を示すときは不要な対掌体は不純物と見做され、従って必要な一方のみの対掌体を作り分ける作業が必須になる。また、幾つかの立体中心を有する化合物を医薬品として供給するには、ジアステレオ混合物ではもちろん論外であり、その混合物中で必要とされる唯一の立体異性体を選択的に作り出す必要がある。興味ある生物活性を示す化合物の作用機序の追求あるいは解明を行うにも安定した量の供給が不可欠であり、その入手が不可能なら断念せざるを得ないことになる。薬学における合成化学の役割の一つは、必要とされる化合物の連続的供給を可能にすることにあり、メディシナルケミストリーの発展には重要な要素でもある。

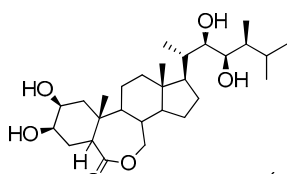
一方、歴史的にもこれ迄の医薬品開発においては天然物自身の活用や天然物を鋳型として創製されたものも少なくない。自然界には構造的にも興味深く、かつ有用な生物活性を示す化合物が数多く存在しており、それらは医薬品探索における指標化合物としても重要な位置を占めている。しかしながら、天然物には極微量しか得られないためさらなる薬理活性評価を困難にするもの、あるいは優れた薬理活性を示しながら毒性が強すぎるもの、化学的あるいは生物学的に不安定であること等の理由から医薬品としての開発を断念せざるを得ないものもまた多々存在する。これらの難点を克服する可能性の一つとして、対象化合物の誘導體化をも容易にする簡易合成法の確立が挙げられる。天然物が有するこのような欠点は、ある種の誘導體に導くことにより改善することが可能となる。すなわち、生物活性を有する天然物の効率的合成法の確立は天然物を超えた有用な特性を有する医薬品の探索においても重要な研究と捉えることができよう。

一般に、目的化合物の合成という観点からは、当然ながらより効率的かつ適応範囲の広い合成法の確立が必須である。また、科学的見地からはその合成において新しい反応、方法論あるいは戦略等が組み込まれていることが望ましく、それらの開発は合成の効率化にも繋がるであろう。本講演では、これまでに我々の研究室で行ってきた以下に示すような幾つかの代表的な生物活性化合物の合成例を反応開発と共に紹介したい。

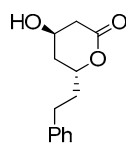
最後に、以上のような目的を持ってわき目も振らずただ合成一筋で走ってきましたが、これまでにご激励、ご支援賜った諸先生に厚くお礼申し上げます。また、研究遂行にご協力頂いた共同研究者の皆様および星薬大の敬愛すべき院生学生諸氏に深く感謝します。



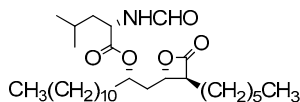
Asperlin



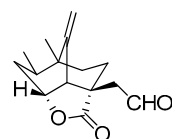
Brassinolide



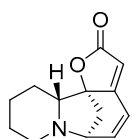
(+)-(4R,6R)-4-hydroxy-6-(2-phenylethyl)-tetrahydro-2H-pyran-2-one



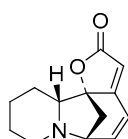
tetrahydrolipstatin



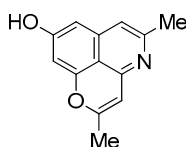
(+)-Upial



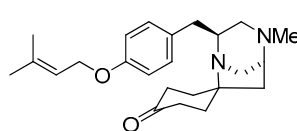
(-)-Securinine



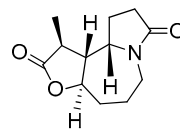
(+)-Viroallosecurinine



Cassiarin A



(+)-TAN1251D



Stemoamide