

AL06 特徴ある構造と生物活性を有する天然有機化合物の立体制御全合成 Stereocontrolled Total Synthesis of Natural Products with Characteristic Molecular Structures and Biological Activities

宍戸 宏造 (Kozo SHISHIDO)

徳島大学大学院ヘルスバイオサイエンス研究部 (Graduate School of Pharmaceutical Sciences, University of Tokushima)

有機合成化学は、化学反応の本質を理解し、原子・分子レベルで反応を設計、制御し、所望の有機化合物を高純度で創り出すための研究領域であり、「医薬品化学」、「農薬化学」さらには「マテリアルサイエンス」の根幹をなす。我々は、有機合成の力と技を駆使し、「特徴的な分子構造と生物活性を併せ持つ天然有機化合物」を標的とし、「独自の的方法論に基づく骨格構築と立体制御」に拘り、テルペノイド、アルカロイド、ポリケチドといった広範な天然物の全合成研究を推進してきた。本講演では、以下に示す 1~3 の成果を中心にご紹介させていただく。

1. アレロパシー活性セスキテルペノイドおよびメロテルペノイドの全合成

アレロパシーとは「ある植物が生産する化学物質 (アレロケミカル) によって他の植物が何らかの作用を受ける現象」と定義される。我々は、雑草生育阻害活性を持つヒマワリ由来のアレロケミカルであるヘリアナン型セスキテルペン、さらに真菌由来のブレビオン類を標的に全合成研究を行なった。両者は、いずれもユニークな基本骨格を持ち、合成化学的に極めて魅力ある天然物である。アレロケミカルは、環境調和型農薬リードとして期待されていることから、アレロケミカルを鋳型としたライブラリー構築、活性評価、リード探索へと展開した。

2. 生物活性ピロリジノインドリンアルカロイドの全合成

分子内カルバモイルケテン/アルケン [2+2] 付加環化を開発し、コリンエステラーゼ阻害活性を有するカラバル豆アルカロイドやフルストラミンアルカロイドの全合成を行なった。さらに、本反応を不斉反応へと展開し、ピロリジノインドリンアルカロイドの新たな不斉合成法を確立した。

3. 海洋産抗腫瘍活性ポリケチドの全合成

3.1 カリブ海産海綿より単離されたラソノリド A は、2つのテトラヒドロピラン環を含む20員環ポリエンマクロリドを基本骨格とする特徴的な構造を持つポリケチド由来天然物である。その生物活性は、ヒト肺がん、膵臓がん、乳がん細胞に対し極めて強い細胞毒性活性を示す。我々は、分子を3つのセグメントに分ける収束型合成法を採用することにより全合成を達成した。

3.2 アスペルギライド A-C は、海洋糸状菌の培養液より単離されたポリケチドであり、マウス白血病細胞に対し細胞毒性活性を示す。アスペルギライドのヒドロピラン環を含む14員環マクロリド構造は、前例のない極めて特徴的なものである。我々は、共通の戦略により3種のアスペルギライド全てを効率的に合成する手法を探索した結果、新規な渡環型 [6-*exo-trig*] oxy-Michael 反応を開発することができた。これにより、アスペルギライド A および B を共通の中間体より、反応条件を変えるだけで高効率的に作り分けることができた。また、アスペルギライド C についても、天然物とその3-エピ体を簡便に且つ完璧に作り分ける方法を確立することができ、この渡環型反応がテトラヒドロピランのみならずジヒドロピランの構築にも有効であることも併せて実証した。

本研究は、徳島大学大学院ヘルスバイオサイエンス研究部、有機合成薬学分野で行なわれたものであり、献身的に研究に取り組んでくれた学生諸氏に深く感謝いたします。