

複雑な生物活性天然有機化合物の実践的合成研究

Practical Synthesis of Complex and Biologically Active Natural Products

徳島大学 難波康祐

天然由来の有機化合物（天然物）には、医薬・農薬の候補として期待される強力な多様な生物活性を示す化合物が数多く知られている。しかしながら、それらの殆どは微量成分であるため、医薬品としての実用化はもとより、生物活性の精査に必要な最低量の供給さえ覚束ない現状がある。すなわち、優れた薬理活性を示すことが分かっているながらも、量的供給の問題によって実用化が困難な天然物が数多く存在している。そこで、微量天然物を化学的手法によって合成することが医薬品として供給する手段の一つとして期待されている。微量天然物の化学合成法が確立できれば、その構造を部分的に改変することによって、さらに有効な医薬品へと展開することが可能となる。しかしながら、合成標的とする天然物が複雑な炭素骨格と多様な官能基を併せ持つ場合、その合成は通常困難を極める。複雑な天然物を化学合成するためには、様々な化学変換反応を組み合わせた「多段階合成」が必要となるが、既存の化学反応の組み合わせでは、そのような複雑天然物には到達できないためである。そこで我々は、対象分子に対する深い理解と考察に基づいた最適な新反応の開発を行い、その新規反応を基軸とした真に効率的な天然物の合成研究に取り組んでいる。本講演では、そのようなコンセプトに基づいて演者らが取り組んできた最近の合成研究の成果について紹介する。

1) ムギネ酸類の実践的合成研究

イネ科植物のオオムギは、ムギネ酸と呼ばれる鉄キレート剤を根から分泌し、土壌中の鉄イオンをその錯体として取り込む効率的な鉄イオン吸収システムを有している。我々は、このムギネ酸類を土壌改良剤として利用すれば、不良土壌での農耕が実現可能となり世界の食糧不足問題に貢献できるものと期待している。本講演では、ムギネ酸類の実践的合成による実用化の検討、植物の鉄イオン取り込み機構の分子レベルでの解明研究などについて紹介する。

2) パラウアミンの全合成

近年、新しい医薬品の候補となる有機化合物が、海洋に生息する様々な生物から発見されている。1993年に、西太平洋マイクロネシアの西カロリン諸島近海に生息する海綿 *Stylotella agminata* から、天然物パラウアミンが発見された。パラウアミンは極めて強力な免疫抑制作用を示すことから、世界中の有機合成化学者がパラウアミンの化学合成に挑戦してきたが、1つの炭素環と5つの含窒素環が互いに複雑に組み合わさった複雑な分子構造のため、2010年に米国のグループが成功するまで「最も合成が難しい有機化合物」と見なされていた。

本研究では、2個の窒素原子を切り離しながら、1度の反応で2つの環構造をつくる画期的な手法を開発し、パラウアミンの主要な分子構造を効率的に組み立てることに成功した。その結果、市販の化合物から出発し、合計44回の合成反応を行って、パラウアミンの完全化学合成（全合成）を達成した。この合成物の活性試験を行った結果、免疫抑制剤シクロスポリンと同等の顕著な免疫抑制作用を示すことが認められた。すなわち、生物が産生したものと同一機能を持つ物質が、試験管とフラスコの中で人工的に合成できたことになる。パラウアミンの免疫抑制メカニズムの解明研究には、パラウアミンと部分的に化学構造が異なる類縁体の供給が必要となる。本研究成果は、パラウアミンと類縁体の双方を合成する新手法を提供するものであり、薬理学・医学研究への道を拓く重要な成果といえる。