

天然物リノベーションシンセシス：
入手容易な天然物を原料とした希少天然物の量的供給の提案
Renovation Synthesis of Natural Products: Synthetic Study of Rare Natural
Products from Commercially Available Natural Products

日本大学文理学部化学科 早川一郎

自然界に存在する生物や植物から発見された天然有機化合物(以下、天然物)は切れ味が鋭く、ユニークな生物活性を示すものが数多く報告されており、医薬品リード化合物として広く研究されてきた。現在の医薬品の約65%は天然物、または天然物をリード化合物として開発されたものである。しかし、有用な生物活性を示す天然物は自然界から極微量しか得られず、その後の動物実験等が実施できないことがほとんどである。必要量の天然物を確保するために、生物資源を大量採集することは、環境保全の面から難しい。そのため、せっかく興味深い生物活性を示す天然物が見つかって、詳細な生物活性試験に供するためのサンプル供給が困難であるため、医薬品開発のステージに立てない『残念な』化合物群でもある。

このような背景から、天然物を有機化学の手法を用いて、人工的に合成する取り組みが長年研究されており、『天然物全合成』と呼ばれる分野が発展してきた。演者もこの研究の面白さに魅了され、学生の時から全合成研究に従事している。これまでの先生方の努力により、複雑な構造を有する天然物であっても全合成を達成することは可能になってきた。しかし天然物は構造が複雑であるため、その全合成には多くの工程が必要になり、コスト的な問題があったり、構造が複雑であることから、共存する官能基が教科書に載っているような反応を阻害することが多々あり、全合成による実用的供給にはまだまだ改善の余地がある。

一方、培養によって容易かつ大量に入手でき、複雑な構造にも関わらず安価に供給されているバルク天然物も存在する。例えばマクロライド系抗生物質であるエリスロマイシン(¥41,000/25 g)、スピラマイシン(¥42,700/25 g)、天然物リファマイシン S から半合成される RNA ポリメラーゼ阻害剤リファンピシン(¥18,700/25 g: リファマイシン S よりも安価)、モネンシン(¥45,000/5 g)などは、申請者のような有機合成化学者であっても、一般的な試薬メーカーからグラムスケールで安価に入手できる(バルク天然物 1 g を 1 万円以下のコストで全合成することは不可能である)。

そこで本研究課題では、海洋天然物のように培養では生産できないが、真に量的供給が求められている生物活性天然物を、安価に入手可能なバルク天然物から『天然物リノベーションシンセシス』と名付けた新しい考え方で合成し、天然物全合成や生合成工学に続く、天然物の“第3の実用的供給法”の確立を計画した。すなわち、バルク天然物から分解反応によって、目的の天然物に使える“パーツ”を切り出し、切り出したパーツを有機合成化学的に『加工』し、それらを『再構築』することによって、バルク天然物から希少天然物へ『リノベーション』する試みである。本手法が確立できれば、希少天然物を従来の全合成のように「1からつくる」よりも迅速に合成できるため、これまで多段階合成による量的供給が困難だった問題を本提案の『天然物リノベーションシンセシス』で解決できる。自然界に豊富に存在するバルク天然物を有効活用し、希少天然物へと変換する試みは SDGs の観点からも望ましい。本手法により、これまで医薬品として開発されなかった希少天然物が、再び日の目を見る日が来ることを目指して研究に精進していきたいと思っている。

【参考文献】

・CSJ カレントレビュー27 天然有機化合物の全合成 独創的なものづくりの反応と戦略 日本化学会編 化学同人(2018)