



東北大学大学院農学研究科 榎 本 賢

特異な複素環構造と有用な生物活性を示す天然有機化合物の合成研究

はじめに

斬新な化学構造を有する天然有機化合物は、有機合成化学者の好奇心を刺激するだけでなく、新たな作用機序を持つ生物活性物質である可能性を秘めている。特にアルカロイドやポリケチドに見出される複雑な複素環構造は多様な活性発現に重要な役割を果たすことが多いが、その構築は現代の合成化学技術を以てしても容易ではない。従ってこのような構造の簡便な構築法を開発できれば有用な生物活性を持つ天然物の入手が容易になり、医薬・農薬開発の起点となるばかりでなく、これらを研究ツールとして利用することで細胞生物学や化学生態学など広範な分野に貢献できるものと期待される。著者は特異な複素環構造を有する天然有機化合物を研究対象とし、前例の無い構造単位や合成困難であった骨格構造の簡潔な合成法を開発して複雑な構造を有する天然物の効率的全合成を達成してきたので、以下にその概要を述べる。

1. 植物成長阻害物質 bacilosarcin A, B および関連化合物の合成研究

Bacilosarcin 類はマイワシの消化管内容物から分離された *Bacillus* 属細菌が生産する植物成長阻害物質である。特に bacilosarcin A (1) は強力な除草活性を持つことで知られる herbimycin A より強い活性を示すことから天然由来新規農薬の有力なリード化合物として期待される。さらに、1 は分子右側に

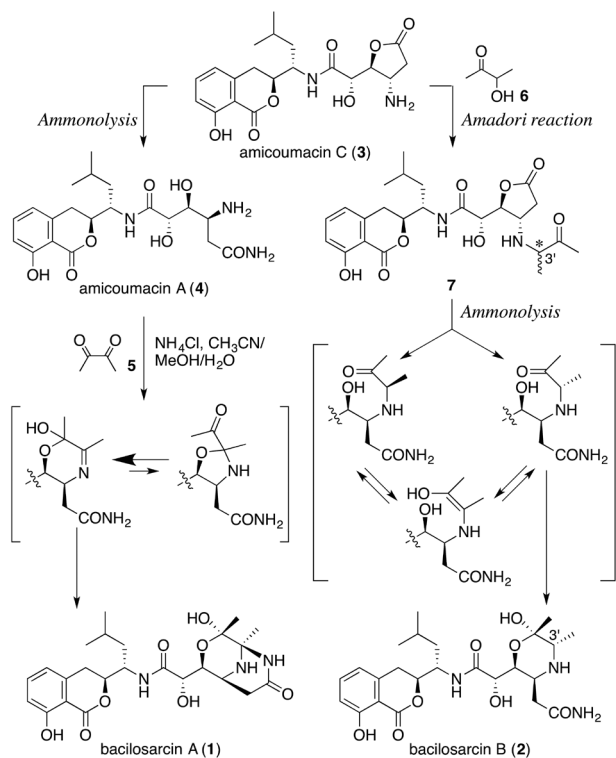


図1. Bacilosarcin A および B の合成

前例がない二環性複素環構造を内包し、bacilosarcin B (2) に含まれるヒドロキシモルホリン環構造も天然物としては極めて稀な構造であるため、有機合成化学の見地から注目に値するものであった。著者は両化合物の特異な環構造と 1 の強力な除草活性に触発されて、これらの初の全合成とともに、標品供給による作用機構の解明、構造活性相関を通じた新規除草剤の創製へと展開することを指向して、以下の研究を実施した。

菌体培養液から単離されたことを考慮すると、1 の二環性複素環構造は水中で最も安定な立体異性体であると予想された。そこで類縁化合物の一つである amicoumamin A (4) と 5 の環化において含水かつ熱力学的な条件での反応を試みたところ、予想通り目的の立体異性体のみが選択的に得られることを見出し、1 の初の全合成を達成した。一方 2 の合成では、まず食品の褐変反応で知られる Amadori 反応に着想を得て amicoumamin C (3) と 6 から 7 を調製した。これを加アンモニア分解することで 3' 位の立体化学を熱力学的に制御しながらヒドロキシモルホリン環を構築し、2 の初の全合成に成功した。通常の合成研究では途中の各段階で立体制御を行うが、天然物の熱力学的安定性を十分に考察することにより異性体混合物を最終工程で天然物へ収束させる効率的で斬新な合成戦略を実現できた。また、本研究で確立した合成法に改良を加えながら種々のジヒドロイソクマリン-異常アミノ酸複合型天然物も合成した。

2. 家畜麦角病原因物質 paspalinine および関連インドールジテルペン類の合成研究

Paspalinine (8) は家畜麦角病の原因菌である *Claviceps paspali* より単離・構造決定された顕著な痙攣作用を示す代表的な

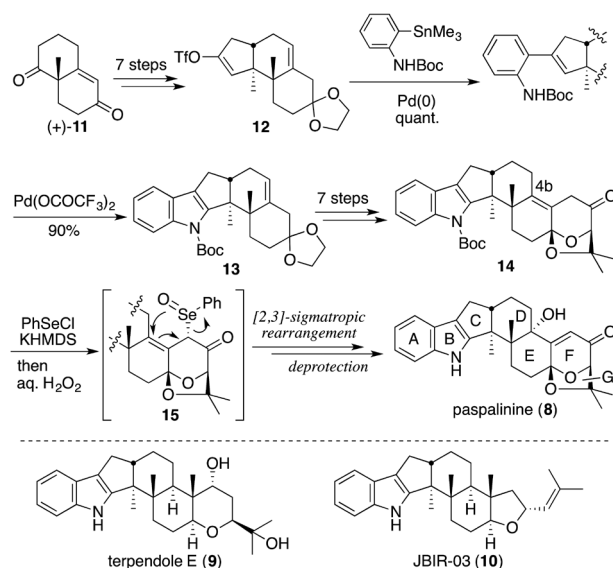


図2. Paspalinine の合成経路と terpendole E および JBIR-03 の構造

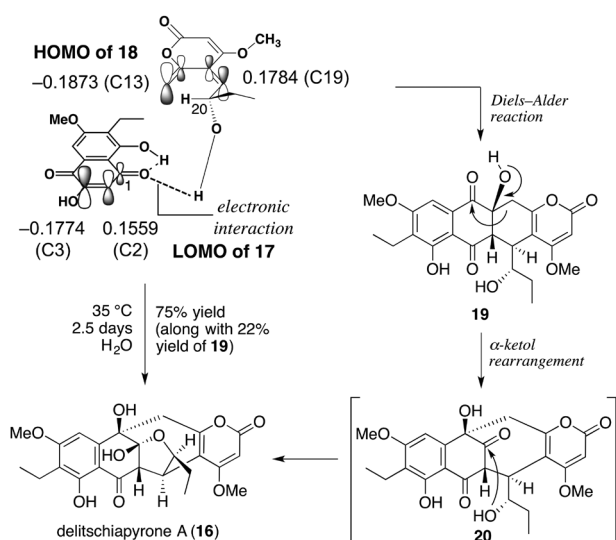


図3. Delitschiapyrone A の全合成

インドールジテルペンである。インドールジテルペンは多岐にわたる生物活性が報告されており、例えば terpendole E (**9**) は紡錘体形成阻害活性、JBIR-03 (**10**) はヒトカンナビノイド受容体のアンタゴニスト活性を示し、この他にも黄体ホルモン様活性や殺虫活性を示すものも知られている。このようにインドールジテルペンは生物活性物質の宝庫である一方で、インドール環が縮環した *trans-anti-trans* 5,6,6-環系（連続四級不斉炭素を含む CDE 環部位）の基本骨格構築が困難であった。著者らは、光学的に純粋な Wieland-Miescher ケトン [(+)-**11**] を出発物質として、効率的インドール構築法 (**12**→**13**)、セレノキシドの転位による核間位ヒドロキシ基導入反応 (**14**→**15**) 等を駆使して、従来の工程数を 6 工程短縮、さらに収率も改善された **8** の新規全合成を達成した。さらに、本合成経路で開発した骨格構築法を利用して **9** および **10** の初の全合成も達成し、本法の汎用性を示すことができた。

3. 推定生合成機構を模倣した delitschiapyrone A の合成研究

Delitschiapyrone A (**16**) は落葉に付着した真菌 *Delitschia* sp. FL1581 から単離・構造決定されたポリケチドであり、種々のヒト腫瘍細胞に対して毒性を示す。複雑に組み合わせられたユニークな 5 環性骨格が目を惹くが、この構造の推定生合成は次のように考えられていた。すなわち、**17** と **18** から Diels-Alder 反応が進行して **19** が生成した後に、 α -ケトール転位により **20** となり、最後に **20** が分子内でヘミアセタールを形成することで生合成されると推定されていた。そこで著者らは、ジエノフィル **17** とジエン **18** を合成し、それらの混合物に水を添加して 35 °C で反応させた。すると、一連の反応がカスケードで進行し、**16** が収率良く (75%) 単一の異性体として得られることを見出した。これにより、市販化合物から最長直線経路 7 工程、通算収率 32% で **16** の初の全合成を達成した。さらに Diels-Alder 反応における選択性を計算化学によって解析したところ、理論的にも反応基質による立体制御のみで **17** と **18** から **16** が選択的に生成し得ることを明らかにした。水以外の添加剤を必要とせず穏やかな温度条件で化学的に提唱生合成経路が進行したことから、著者らは自然界においても一連の反応が非酵素条件で進行することにより **16** が生成すると考察している。

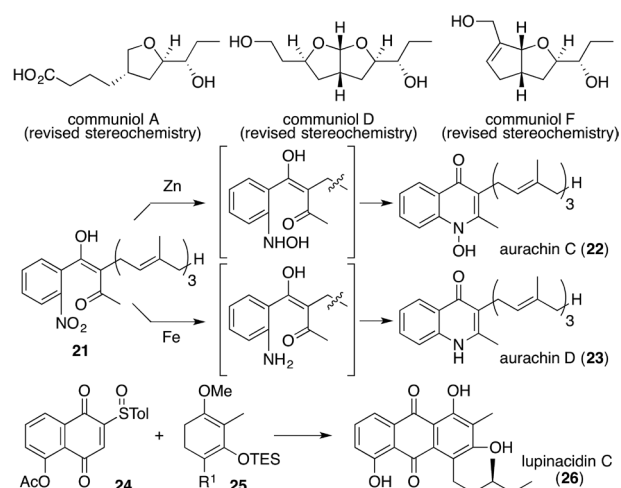


図4. 全合成に成功したその他の生物活性天然物

4. その他の生物活性天然物の合成研究

抗菌物質 communio 類の合成研究では提唱構造の誤りを訂正し、communio A-F および H の全合成を達成した。抗菌物質 aurachin 類の合成研究では **21** の還元的環化反応の際に使用する金属を使い分けることにより、*N*-ヒドロキシキノロン骨格とキノロン骨格の簡便な作り分けを可能にし、**22** および **23** を市販化合物から 3 工程で合成することに成功した。がん細胞浸潤阻害物質 lupinacin 類は、**24** と **25** の Diels-Alder 反応とそれに続くスルフェン酸とエチレンの脱離を経由する新規ナフトキノロン骨格構築法を鍵反応にして初の全合成を達成し、**26** の立体化学も決定できた。本手法により簡便に多くの誘導体を合成することが可能になった。その中から既に天然物の活性を上回る有望な誘導体を得ており、今後新規抗がん剤の開発に繋げたい。

おわりに

天然物合成は、有機合成化学の発展を促すだけでなく、作用機序や生合成機構といった生命現象の解明、新規薬剤の開発にも寄与してきた。このような農芸化学に関連が深い学問分野のみならず、化学合成した結果、天然物の構造改訂に至る場合には、分析化学・分光化学にまで影響を与えることもある。このように「ものをつくる」ことによる波及効果は広範であり、それだけ、やり甲斐と魅力が溢れる研究分野だと思っている。今後も天然物を通して、関連諸分野の発展に貢献していきたい。

謝 辞 本研究は、東北大学大学院農学研究科生物有機化学分野および産業技術総合研究所生物プロセス研究部門で実施されたものです。学生時代から現在に至るまで多大なご指導ご鞭撻を賜りました桑原重文先生（東北大学教授）に心より感謝を申し上げます。本研究を行うにあたり、多くの貴重なご助言を賜りました清田洋正先生（岡山大学教授）、清水弘樹博士（産総研）、佐々木正秀博士（産総研）に深く感謝を申し上げます。また、学生時代から様々な場面で共同研究をさせていただいております五十嵐康弘先生（富山県立大学教授）に深く感謝を申し上げます。本研究成果は、生物有機化学分野の修了生・在学生をはじめとする多くの共同研究者の方々のご指導・ご助力によって築き上げられたものです。心より御礼を申し上げます。最後になりましたが、本奨励賞にご推薦くださいました日本農芸化学会東北支部長・中山亨先生ならびに日頃温かいご支援を賜っております東北支部の先生方に厚く御礼を申し上げます。