

静岡県立大学薬学部 教授 菅 敏幸氏

Toshiyuki Kan

(業績)「効率的なヘテロ環構築を基盤とする
生理活性天然物の合成」

Synthesis of Biologically Active Natural Products through
the Efficient Construction of Heterocyclic Rings



自然は人間の叡知を超えた構造と活性を有する化合物を創造可能なため、天然物は医薬品のシーズの宝庫である。そのため、微量天然物の量的供給や構造活性相関を可能にする効率的かつ柔軟な天然物の全合成は重要な研究課題である。菅氏は、有機合成化学者として生理活性天然物の全合成に主軸を置いた研究に取り組み、常に顕著な成果を挙げ続けてきた。なかでも最近では、独自に開発した合成方法論を基盤とする全合成と、プローブ分子へも展開している。以下にその業績の概要を示す。

1. ロジウムカルベノイドの C-H 挿入反応を鍵反応とする全合成

2003年に達成したエフェドラジン A の全合成の際に、不斉補助基を有するジアゾエステルに $\text{Rh}_2(\text{S-DOSP})_4$ 触媒を作用させると、高立体選択的に C-H 挿入反応が進行することを見いだした。その後、本 C-H 挿入反応を基盤とした合成で、セロトベニン、SB-203207、メキシフェニルカイニン酸 (MFPA)、アペリジンの全合成に成功した。紅花の種より単離されたセロトベニンは、天然物としては珍しいラセミ体として存在する。菅氏は、光学活性体として合成した後、セロトベニンにはキノンメチド中間体を経たラセミ化が存在することを明らかにした。また、強力なイソロイシル tRNA 合成酵素阻害活性を有する SB-203207 の合成では、不斉非対称化を伴った C-H 挿入反応によりピシクロ[3.3.0]骨格の鍵中間体を大量に合成した。引き続き、その立体化学の特徴を利用することで、四置換炭素を含む4連続不斉中心の構築を巧妙に達成し全合成した。また、強力なグルタミン酸受容体アゴニスト活性を有する MFPA は、分子間 C-H 挿入反応により合成したジエンの段階的な酸化的切断を鍵として、グルタミン酸の酸化段階を保持した高立体選択的な合成に成功した。さらに、MFPA はカイニン酸を遙かにしのぐ活性を有することも明らかとした。ピールの消化管運動促進化合物として単離されたアペリジンの合成では、天然物には珍しいシス体のジヒドロベンゾフラン環を橋本らの $\text{Rh}_2(\text{S-PTTL})_4$ 触媒にて構築した。その後、不安定なシス体のジヒドロベンゾフラン環を異性化することなく、グアニジンの導入と脱保護を行い全合成した。

2. Ns-strategy による全合成

Ns-strategy と名付けたニトロベンゼンスルホニル

(Ns) 基を利用する化学は、以下の新展開も可能になった。通常の濃縮や精製過程で分解するため、不安定で天然からの単離が不可能であったスギヒラダケの推定毒成分を、dNs 基を活用することで合成に成功した。また、合成したアジリジンアミノ酸を標品とすることで、天然での存在と活性本体であることも証明し、プレウロサイベルアジリジンと名付けた。また、Ns 基をフェノール性水酸基の保護基としても活用することで、花粉症に有効な茶「べにふうき」に含有されるメチル化カテキンと、紅茶の有効成分のテアフラビンの合成にも成功した。

3. プローブ分子を指向したポリフェノール合成

菅氏は2005年の静岡県立大学赴任を機に、地元の特産品である緑茶のカテキンやみかん等のフラボノイドの合成研究を開始した。これらの合成では、機能解明を可能にするプローブ分子を指向した合成研究を展開してきた。緑茶の有効成分のエピガロカテキンガレート(EGCg)の合成では、まず、活性発現に A 環部の水酸基が必須でないことを明らかにした。その結果を基に、EGCg の A 環部に種々のプローブユニット導入の足掛かりとなる第一級アミンを有する側鎖を導入した APDOEGCg を合成した。APDOEGCg はフェノール基が無保護のままプローブユニットの導入が可能で特徴を有している。さらに、合成した蛍光プローブにより細胞への移行も確認した。また、ウーロン茶から単離されたチャフロサイドの合成過程で、効率的なフラボン環構築法を見いだした。この合成法により、みかんより単離されたノビレチンの大量合成に成功した。ノビレチンはアルツハイマー病の予防に効果があることが報告されて大きな注目を集めている。菅氏は、合成した化合物を用い迅速な PET プローブ合成に成功し、アルツハイマー病に有効とされるノビレチンが、投与後5分で脳へ移行していることも明らかにした。

菅氏の研究スタイルは、天然物の全合成という「根」を張り、化合物という栄養を供与し、方々に「花」を咲かせている。創薬化学の教育研究には、多くのサイエンスの結集が必須である。このような幅広い分野が融合する研究は創薬化学(生命有機化学)の教育と研究に相応しいものである。よって、同氏はアステラス製薬・生命有機化学賞に値するものと認め、ここに選定した次第である。