

シオノギ・低分子創薬化学賞  
東北大学 教授 土井 隆行氏  
Takayuki Doi



(業績)「特異な生物活性をもつ天然物の全合成と構造決定」

Total Synthesis of Biologically Active Natural Products and Structure Determination

土井隆行博士は、生物活性を有する様々な天然有機化合物を基軸として、多様性指向型全合成研究を展開している。天然物は非常にユニークな構造を持つものが見出されており、その特異な生物活性から創薬シーズとして再注目されている。一方、現代をしてもなお構造決定の難しいものがあり、全合成を通じて立体配置を含めた構造を確定することは、有機合成化学の重要な研究課題であり、必要不可欠である。同氏は、ユニークな構造をもつ様々な天然物の全合成を達成し、構造決定について有用な知見を得て全合成の意義と役割を示してきた。以下にその業績の概要を示す。

#### 1. テロメスタチンおよびその類縁体の全合成

テロメスタチンは大環状内に七つの連続するオキサゾール環が存在する新奇骨格をもつ天然物で、グアニン四重鎖に結合し、強力なテロメラゼ阻害作用を示す。このテロメスタチンの初の全合成を達成し、天然物の絶対立体配置を(R)と決定した。また、その鏡像異性体である(S)-テロメスタチンも全合成し、天然体よりもより強固にグアニン四重鎖に結合し、より強いテロメラゼ阻害作用を示すことを明らかにした。さらにテロメスタチンを母骨格として鈴木-宮浦カップリングによる芳香族置換基の導入、およびチオアルキル化を用いるアミノ基の導入に成功し、新奇骨格天然物の類縁体を効率よく合成する技術を確認した。

#### 2. デストラキシン E とその類縁体の全合成

破骨細胞を収縮させて骨吸収を抑制する環状ペプチド デストラキシン E の初の全合成を達成し、エポキシドの立体配置を(S)と決定した。構造活性相関を明らかにし、標的分子を探索するための分子プローブを合成するため、96 個の類縁体を全合成した。

#### 3. マンノペプチマイシン・アグリコンの全合成と構造改訂

環状グアニジノ基を側鎖に有する環状ペプチド マンノペプチマイシン・アグリコンの提唱構造の全合成を達成した。そのスペクトルデータは天然物とは一致しなかったため、その立体異性体の全合成を行ない、天然物の真の構造を見出し、その初の全合成に成功した。

#### 4. JBIR-108 の全合成

JBIR-108 について考えられる立体異性体をそれぞれ初めて全合成し、天然物の立体配置を決定した。合成サンプルとの比較により、天然物はヘミアセタール部位、およびその  $\alpha$  位の立体異性体の混合物であることを明らかにした。

#### 5. チエロシン B1 の全合成と機能解明

タンパク質間相互作用阻害剤として天然有機化合物から見出されたチエロシン B1 の初の全合成を達成した。菌体から生産されなくなっていた天然物を全合成により供給するだけでなく、そのスピラベルブローブを全合成し、タンパク質間相互作用阻害の機構を NMR 滴定実験、およびインシリコシミュレーションと組み合わせて明らかにした。

#### 6. アスペルテレスタイド A の全合成と構造改訂

環状ペプチド アスペルテレスタイド A の提唱構造の全合成に成功した。しかし、NMR スペクトルデータは天然物とは一致しなかった。天然物の NOE 情報、NMR 結合定数の情報から立体配座解析を行ない、真の構造を推定し、その全合成を行なって2つのアミノ酸の立体配置が誤っていたことを明らかにし、その初の全合成を達成した。

#### 7. スピロママコン A の全合成とスピロプロイシオン A の構造訂正

多官能基化されたスピロ[4.4]ノナジエン骨格をもつスピロママコン A の全合成を達成した。また、その構造異性体として報告されていたスピロプロイシオン A の全合成も行ったが、そのスペクトルデータは天然物とは一致しなかった。その過程でスピロママコン A の重クロロホルム中のスペクトルデータがスピロプロイシオン A として報告されていた化合物のスペクトルデータと一致することを見出し、スピロプロイシオン A として報告されていた化合物はスピロママコン A であることを明らかにした。

以上のように、土井博士は有機合成化学を基礎とし、新規性と独創的応用性に富んだ合成法開発を通じて、様々な生物活性天然物の全合成を達成し、構造決定、構造活性相関、ならびに機能解明を実現したことで、天然物を全合成することの意義と価値を示している。よって同氏の研究業績は有機合成化学協会シオノギ・低分子創薬化学賞に値するものと認め、ここに選定した次第である。