

令和2年度有機合成化学協会賞（学術的なもの）

北里大学大村智記念研究所 教授 砂塚 敏明 氏

Toshikai Sunazuka

（業績）「特異な構造を有する大村天然物の新規分子骨格構築法開発と実践的全合成」



砂塚敏明氏は、これまで一貫して微生物由来の生物活性天然物の合成研究と医薬品の創製に関して研究を行ってきた。特に、特異な分子骨格を有し有用な生物活性を示ししかも天然からは微量しか得られない新規天然物（大村天然物）を標的化合物として、効率的かつ合理的でしかも柔軟性に富んだ新規分子骨格構築法の開発を行い、これまで55種の生物活性天然物の全合成を達成した。そして、確立した合成法を応用して関連化合物の合成を行い、構造活性相関の解明、更にはより優れた生物活性化合物の創製を行った。以下にその代表的な研究業績を示す。

### 1. 特異な分子骨格を有する $\alpha$ -ピロン環を有するメローテルペノイド類の実践的な合成法の構築

新規 ACAT 阻害剤ピリピロペンと AchE 阻害剤アリスガシンは、テルペン骨格と $\alpha$ -ピロン環が環縮合した4つの隣接する特徴的な環構造を有している。ピリピロペンのテルペン部分である AB 環の不飽和酸クロリドと $\alpha$ -ピロン-ピリジン部分である DE 環を個々に構築した後、これらをルイス酸存在下一挙に環縮合して立体選択的に C 環を構築する収束的な合成戦略で分子骨格を構築する方法を開発し初の全合成を達成した。また、アリスガシンのテルペン部分である AB 環の $\alpha,\beta$ -不飽和ラクトールと $\alpha$ -ピロン-フェニル部分である DE 環とを個々に構築した後、これらを一挙に温和な条件下環縮合して立体選択的に C 環を構築する収束的な合成戦略で分子骨格を構築する方法を開発し初の全合成を達成した。以上のように、 $\alpha$ -ピロン環を有するメローテルペノイドの実践的な全合成研究を通して $\alpha$ -ピロン環の新たなケミストリーと反応性を見出すことが出来た。また最近、ピリピロペン類が本来の活性とは別に強力な殺虫活性がある事を明らかにし200種の誘導体を合成した結果、ピリピロペンより60倍強力なアフィドピロペンを創製した。アフィドピロペンは、2018年に世界中で環境に優しい農薬用殺虫剤として実用化された。

### 2. 特異な分子骨格を有するインドール類の実践的な合成法の構築

新規 IL-6 活性阻害剤マジンドリン類は、3a-ヒドロキシフロインドリン骨格にジケトシクロペンテン部分がメチレン鎖で架橋した特徴的な構造を有している。トリプトフォールの不斉酸化閉環、立体選択的アシル化および分子内アシル化反応を鍵反応とした大量合成に適した短工程で高立体選択的な全合成ルー

トを確立し（8ステップ、総収率16%）、この合成法を利用してマジンドリンを3g合成した。また、新規細胞周期阻害剤ネオキサリンは、特異なインドールのスピロアミナル構造を有している。マジンドリンの合成で確立したフロインドリンをインドール乳酸からセレン化、リバースプレニル化により合成し、次にルイス酸によるトランスアミネーションによりジアミナルとし、更にニトロンを用いてインドールのスピロアミナル構造の構築、最後にアルドール縮合で初の全合成を達成した。以上のように、特異な構造を有するマジンドリンとネオキサリンの合成研究を通して、インドール化合物の新たなケミストリーと新規分子骨格構築法を確立することが出来た。

### 3. 特異な構造を有するマクロライド類の実践的な合成法の構築

新規細胞接着阻害剤マクロスフェライドは分子内に3つのエステル結合を有する新規16員環マクロライドである。ソルビン酸を出発原料とし、位置選択的な不斉ジヒドロキシル化反応、光延反転、マクロラクトン化を鍵反応として計11ステップ、全収率19%で初の全合成を達成した。更に、パラジウムを用いたカルボニル化反応を鍵反応とした固相合成法を確立し、122種類の誘導体を合成した。

### 4. 環状ペプチド類の固相合成法によるライブラリーの構築

新規環状ペプチドである ACAT 阻害剤ボーベリオライド、リアノジン阻害剤バーティシライド、キチナーゼ阻害剤アージフィンに関して、様々な誘導体合成可能な固相合成法や Tag 合成法を確立し実践的な全合成法を確立し、それぞれ約300, 150, 100種の誘導体を合成し、それぞれ天然物よりも優れた活性を有する化合物を創製した。

以上のように砂塚敏明氏は、微生物由来の特異な構造を有ししかも医薬的に興味深い生物活性天然物（大村天然物）を幅広く取り上げ、斬新で独創的かつ実践的な合成戦略により全合成を達成し、さらにより優れた類縁体の創製に成功した。これらの先駆的な研究業績は、有機合成化学協会賞に相応しいものと認める。

[略歴]

昭和63年 北里大学大学院薬学研究科  
博士課程修了

現在 北里大学大村智記念研究所 所長・教授