

奨 励 賞

大好 孝幸氏 (筑波大学数理物質系・助教)

(業績)「生物活性天然物の全合成と構造活性相関研究」



天然物は構造多様な化合物群であり、その三次元的な広がりを利用して多彩な生物活性を示す。近年、それらの生物活性の「謎」を解明する天然物ケミカルバイオロジー研究が盛んに行われているが、その下地には、天然物自身や自由な発想に基づく類縁体を供給する有機合成化学がある。しかし、合成手法や戦略が進歩してきている今日においても、依然として合成が困難な化合物は存在し、その先の研究が滞っている現状がある。大好氏は、これら合成が困難な生物活性天然物に着目し、全合成研究と構造活性相関研究を展開してきた。以下にその概要を示す。

1. ネモロソノールの全合成

ネモロソノールは、特異な三環性[4.3.1.0^{3,7}]デカン骨格を有する多環式ポリプレニル化アシルフロログルシノール(PPAP)であり、抗菌活性を示す天然物である。この基本骨格である三環性[4.3.1.0^{3,7}]デカン骨格は、約30種のPPAP類に共通する部分構造であるが、その合成法はほとんど知られていなかった。同氏は本骨格を効率的に構築する手法を開発し、その適応例としてネモロソノールの全合成を達成した。すなわち、適切に官能基を配置した前駆体とイノンとのタンデム型マイケル付加-分子内アルドール反応を鍵反応とし、三環性[4.3.1.0^{3,7}]デカン骨格を構築し、ネモロソノールの合成を12段階の短工程で達成した。本合成経路は多様なPPAP類に適応できる経路であり、PPAP類の全合成戦略において重要な知見である。

2. アプリシアセコステロール類の全合成

アプリシアセコステロールAは、細胞毒性を示す9,11-セコステロイドである。特異な三環性 γ -ジケトン骨格を有し、有機合成化学において挑戦的な合成標的である。大好氏は本骨格を、分子内アシルラジカル環化反応により効率的に合成する手法を開発した。また、汎用性の高い9,11-セコステロイドの合成経路として、AB環とD環を直接連結する収束的合成戦略を開発した。すなわち、立体障害の大きなネオペンチル位での鈴木-宮浦カップリングを実現し、アプリシアセコステロールAの全合成を達成した。また本戦略を利用して、環接合部にヒドロキシ基を有するcis-オクタリン環型天然物アプリシアセコステロールBの全合成も併せて達成し、本合成戦略が9,11-セコステロイド類の合成において効

果的な手法であることを示した。

3. アプリロニンAの構造活性相関研究

アプリロニンAは、市販の抗がん剤より極めて強力な抗腫瘍活性を示すマクロリドである。その作用機序は、側鎖部がアクチンと、マクロラクトン部がチューブリンとそれぞれ相互作用し、三元複合体を形成するという新規メカニズムであり、抗がん剤のリード化合物として期待されている。しかし、アプリロニンAは構造の複雑さから合成供給や誘導化が難しいという課題がある。そこで同氏は、アプリロニンAの簡略型アナログを創出し、この課題の解決に取り組んだ。すなわち、アプリロニンAの特異な作用機序を基に、側鎖部をアクチンと作用する天然物スウィンホライドAの側鎖部に組み換えたアプリロニンA-スウィンホライドAハイブリッド分子を設計し、山口エステル化、分子内野崎-檜山-岸(NHK)カップリングを鍵反応とし、その合成を完了した。本化合物は期待どおり、アプリロニンAと同様の生物活性を示したことから、アプリロニンAの簡略型アナログの開発に成功した。本合成では側鎖部が簡略化されたことで、これまで報告されていたアプリロニンAの合成よりも16工程の削減に成功した。また、アプリロニンAでは困難であったC7位アミノ酸部位の構造活性相関を実施し、生物活性におけるトリメチルセリンエステル基の重要性を分子レベルで明らかにした。本研究は、天然物同士を組み合わせた独創的な構造活性相関研究であるとともに、アプリロニンAの特異な作用機序の「謎」に迫る重要な知見である。

以上のように大好氏は、生物活性天然物に着目し、構造活性相関を指向した縮環型天然物の全合成研究、簡略化を指向した複雑マクロリドの構造活性相関研究において卓越した成果を挙げた。自然界に存在しない天然物アナログの設計・合成は、有機合成化学者にのみ可能な研究であり、本研究成果は有機合成化学のみならず天然物化学・創薬化学などの幅広い分野への波及効果も期待できる。同氏のこれらの業績は、有機合成化学奨励賞に相応しいものと認める。

【略歴】平成23年 筑波大学大学院数理物質科学研究科
博士後期課程修了

現在 筑波大学数理物質系 助教