

特 別 賞

中川 昌子氏 (千葉大学名誉教授)

(業績)「創薬基礎科学に向けた有機合成化学への貢献」



中川昌子氏の研究は、単純なインドール誘導体の反応性の検討からはじまり、ついで必須アミノ酸であり、かつインドール環を有するトリプトファンを中心とする生体内酸化の有機化学的追求、トリプトファンを先駆物質とする生物活性天然物の合成へと展開した。さらにインドールアルカロイドのみではなく、生物活性を有する多様な含窒素化合物の合成など、広範な分野にわたる成果をあげた。

1. トリプトファンおよび関連化合物の酸素酸化反応

トリプトファンからホルミルキヌレニンへの酸化は、トリプトファンの重要な酸化代謝経路の第一歩であり、ニコチンアミドアデニンジヌクレオチド(NAD)の生合成の鍵段階であるが、その機構は十分に解明されていなかった。そこで、トリプトファンおよび関連インドール誘導体の一重項酸素との基本的な反応を検討し、トリプトファンからホルミルキヌレニンへの中間体の単離に成功した。ここで確立した反応は、トリプトファンから種々のインドールアルカロイドへの酸化的変換の新しい合成ルートとして展開された。さらに、トリプトファンの生体内酸化のもう1つである5-ヒドロキシトリプトファンへの酸化は、環状異性体に導くことによってはじめて成功し、ベンゼン部置換トリプトファンの一般合成法を確立し天然物全合成に応用した。

2. 生物活性含窒素複素環天然物の全合成

上記で得られた成果を利用し、生物活性および構造上の興味、さらに新しい先導化合物の探索を指標とし種々の多環性含窒素天然物を合成した。それぞれの天然物の合成にあたっては新規骨格構築法を開発し、以下に示す画期的な合成を達成している。

脳機能改善薬を指向した先導化合物の探索研究として、強い痙攣性カビ毒フミトレモルジンBおよびC、さらに高度に酸化されたトリプトキバリンの最初の全合成を達成した。また、同時に光学活性トリプトキバリンGとLおよびそれらの非天然型異性体も合成した。

海洋天然物で抗ウイルス作用、抗菌作用などを有する(-)-ユーデストミン(C, E, F, K, L)は、新規ヘテロ環オキサチアゼピン環を有する β -カルボリンアルカロイドである。そこでオキサチアゼピン環の構築法を開発し、D-システイン、トリプタミンより多段階を経て(-)-デブプロモユーデストミンLの最初の全合成に成功すると

同時に絶対構造を化学的に立証した。合成が困難とされている他の天然および非天然型、さらに種々の中間体について活性を評価した結果、デブプロモユーデストミンLに抗インフルエンザ活性が見出された。

海綿由来で抗腫瘍および抗菌活性を有するマンザミンC, A, B, ナカドマリニンAは、一大マンザミンファミリーを形成するユニークな骨格をもつアルカロイドである。Diels-Alder反応を共通の鍵反応として、基本骨格ポリアザサイクルの独自の効率的な構築法を開発し、マンザミンAの重要合成中間体であるイルシナルAの合成がほぼ完成した。

また、抗腫瘍性をもつダイナミシンA合成の重要中間体であるイソキノリン環部を構築し全合成中間体への変換ルートを確立した。

さらに脂質過酸化抑制物質マルテフラジンAの全合成とコンビナトリアル合成法によるリード化合物の開発研究なども行った。

3. スフィンゴ脂質関連研究 スフィンゴ脂質の合成と生物活性

スフィンゴシン脂質関連天然物の簡易合成法を開発し、天然物セレブロシド、セラミドを不斉合成し、それぞれの絶対構造を決定した。

4. 遷移金属、希土類金属を用いる新規反応

オレフィンメタセシスを利用する複素環の合成法、希土類金属トリフラートとケイ素触媒を用いた新規イミノエン反応、希土類金属トリフラートとケイ素触媒を用いた選択的アリル位ハロゲン化反応、Yb(OTf)₃-TMSClをプロモーターとするPictet-Spengler反応とFischer Indole合成法の開発など新規反応開発にも貢献している。

これらの業績に対して日本薬学奨励賞(1977)、日本薬学会賞(2002)などの栄誉を受けた。また、有機合成化学協会編集委員長(1998)、日本学術会議化学系・物理系薬学研究連絡委員会幹事(1997)などを務めた。

以上の業績により中川昌子氏は有機合成化学特別賞に相応しいと認め、ここに選定した次第である。

【略歴】昭和35年 北海道大学大学院薬学研究科博士課程修了

科学技術庁放射線医学総合研究所薬学研究部、千葉大学薬学部を歴任。

現在 千葉大学 名誉教授