

ディビジョン番号	7
ディビジョン名	天然物化学・生命科学

大項目	1. 理工系天然物化学
中項目	1-2. 天然有機化合物とそのモデル化合物の化学合成
小項目	1-2-8. 多環式天然物の全合成

概要

多くの生物活性天然物の構造は、特定の生体高分子への結合に最適化されている。収束的全合成法の急速な進歩により、天然物の構造を基盤とした機能分子創出が実現しつつある(図 1)。しかし、複雑な天然物の全合成はルーチンワークには程遠く、全合成法の一般化、天然物の構造の創薬への応用には数多くの課題がある。合成・生物における実験データの有効活用のため、有機分子の三次元構造を、化学反応性や生体高分子相互作用と関連させたデータベース構築が必要である。

図 1

現状と最前線

図 2 天然物の構造を基盤として設計・合成された人工機能分子(赤い部分が天然物との構造的差異)

Myers (2005)

収束的全合成

連結

連結

機能分子の網羅的創出

(-)テトラサイクリン (天然物) 抗生物質

テトラサイクリン誘導体(人工機能分子) テトラサイクリン耐性菌への活性増強

Kishi (2001)

単純化ハリコンドリル 抗癌活性

Danishefsky (2003)

エポチロン誘導体 抗癌活性

Wender (1998)

単純化ブリオスタチン 抗癌活性

生命の数億年にわたる生存競争と進化によって選択された生物活性天然物は、特定の生体高分子への結合に最適化され、生合成されている。そのためそれらの化学構造は、臨床に価値ある薬を提供するための重要なスタート地点になりうる。ある天然物に対する一般的な化学構築法が開発できれば、天然物自体から誘導困難で、天然物の生物活性を越える合成類縁体が、“理論的”には設計・調達できる。

この50年間における合成化学の急速な進歩は、様々な複雑分子の迅速な構築を可能にした。この大きな駆動力となったのは、新しい反応と全合成戦略の開発である。特に、強力な連結反応を武器とする収束的合成法は、著しい進歩を遂げた。例えば岸らは、それ以前には不可能だった複雑な部分構造の連結反応を実現し、1989年に分子量約3000のパリトキシンの全合成を達成した¹。一方、一般性の高い収束的全合成戦略は構造的多様性を得るのに最適の方法であるため、天然物だけではなく、その構造を基盤とした新たな機能分子創製へと有効に利用されている(図2)。Danishefskyらによる抗癌活性を示すエポチロン誘導体の研究や、Myersらによる抗生物質テトラサイクリン誘導体の研究では、最新的全合成戦略が天然物を超える生物活性をもつ物質の合成へと応用された。さらに、岸らは抗腫瘍性を持つハリコンドリニンにおいて、Wenderらは抗癌活性を有するブリオスタチンにおいて、単純化化合物を設計・合成し、それらが天然物以上の機能を持つことを見出した。以上は、収束的全合成戦略と三次元的分子設計を組み合わせることにより、天然物自体の機能を応用し、進化させた重要な最新研究成果である。しかし、このような機能志向型合成によって創出された分子による、医学・生物学の問題解決のためには、高度に一般的な全合成方法論のさらなる開発と三次元構造の設計・制御のためのデータベース構築が不可欠である。

引用文献 1. Nicolaou, K. C.; Sorensen, E. J. *Classics in Total Synthesis: Targets, Strategies, Methods*; VCH: Weinheim, 1996

将来予測と方向性

- ・ 5年後までに解決・実現が望まれる課題
 - ・ 多縮環天然物の一般的収束的合成法開発とそれを基盤とした機能分子創製
 - ・ 原子レベルでの分子設計に応用するための、天然物の三次元構造のデータベース構築
 - ・ 天然物—生体高分子複合体のX線結晶構造解析を迅速に行うための研究環境の整備
- ・ 10年後までに解決・実現が望まれる課題
 - ・ 官能基密集型天然物の一般的収束的合成法の開発とそれを基盤とした機能分子創製
 - ・ 計算化学と実験データを組み合わせた、分子の三次元構造と反応性の相関のデータベース構築
 - ・ 生体内における天然物の時間・空間的な分子挙動の視覚化とその分子設計への応用

キーワード

機能性指向型合成、収束的全合成、三次元構造、生物活性、データベース

(執筆者： 井上 将行)