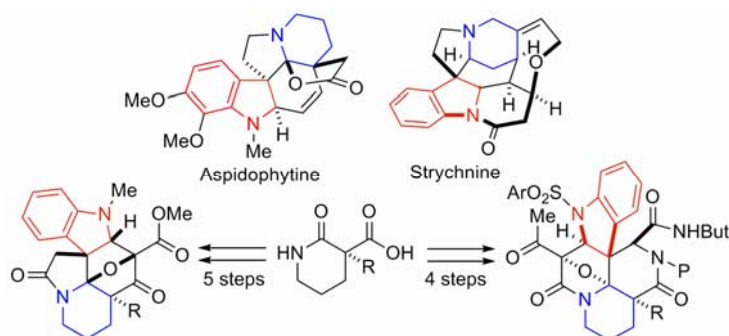


ディビジョン番号	7
ディビジョン名	天然物化学・生命科学

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	1-2-14. 天然物類似低分子ライブラリーの設計・合成・機能解析

### 概要

生理活性天然物を構造モチーフとして、骨格や立体化学の多様性に富んだ低分子ライブラリーを構築（多様性指向型合成）しています。これらを細胞や生体に直接投与して、生理活性の獲得に重要な低分子リガンドの三次元構造要素を可能な限り系

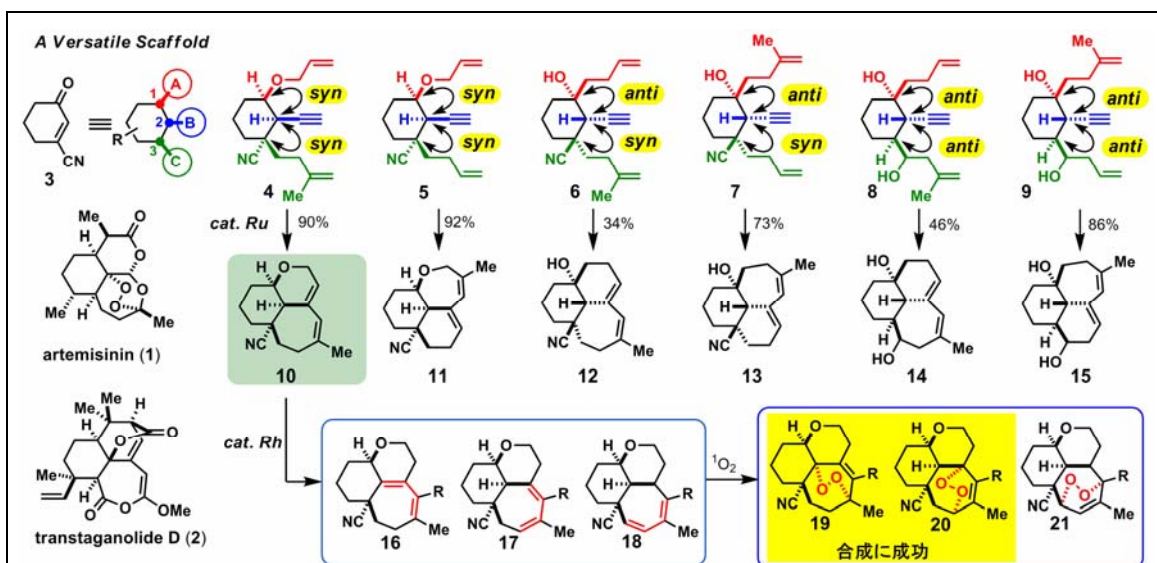


統的に把握しようとしています。天然物の優れた分子特性に学びつつ、有機合成化学の新領域を開拓する独自のアプローチで、細胞機能を変調・制御する低分子の創製に取り組んでいます。

### 現状と最前線

フグ毒テトロドキシン、ステロイドホルモン、免疫抑制剤FK506等に代表されるように、標的タンパク質と相互作用して生物を攪乱する低分子が、しばしば生命科学・医学研究の突破口を拓いてきました。化学生物学（ケミカルバイオロジー）では、低分子リガンドを細胞や生体に直接投与してその作用点を明らかにし、関連する細胞内シグナル伝達経路を解明します。化学生物学研究をゲノムワイドで系統的に展開していくためには、無限の組み合わせが可能な低分子リガンドの三次元化学構造の小宇宙、即ち“ケミカルスペース”を新たに探索し、開拓する必要があります。そのため、質・量ともに充実した新規低分子ライブラリーの構築とその生理活性の評価が化学生物学研究発展の鍵を握っています。残念ながら現状では、標的とした生体高分子の機能を変調する低分子リガンドの知見は依然貧弱なもので、急速に解析が進んでいる生体高分子の三次元構造情報とのギャップが広がりがつつあります。そこで私たちは、**有望な生理活性天然物を構造モチーフとした多様性指向型合成**に取り組んでいます。すなわち、天然物を模倣しつつ、骨格と立体化学の多様性に富んだ分子群を系統的かつ短工程（<5-7工程）で構築するプロセスを開発するものです。

最近、我々のグループでは、抗マラリア剤アルテミシニン1を構造モチーフとした多様性指向型合成を検討しています。多様性指向型合成では、後に修飾可能な官能基を骨格に組み込みつつ、三次元構造多様性に富んだ低分子群を系統的に合成します。縮環部に相当する3連続の炭素中心C1-C3に所望のビルディングブロックA-Cを導入すべく、Scaffold 3を設計しました。C1位に導入する水酸基のキレーションを利用して、C2位にアセチリドを共役付加させ、C3位に生じたニトリルアニオンのアルキル化により、高立体選択的に3~4成分を一挙に連結



図：鎖状前駆体の立体化学や環化モードをプログラム可能な多様性指向型合成プロセス

するワンポット反応を実現しました。求核剤やアルキル化剤の選択 (4-7) や、ニトリル基を足掛かりとした増炭反応を利用して(8, 9)、三連続炭素中心の立体化学の多様性に富んだ鎖状前駆体 4-9 を系統的に合成しました。更に、A、C のオレフィン置換様式の違い (2 置換、末端) を利用して、連続オレフィンメタセシスによる環化モードを制御 (4→10 vs 5→11) し、10, 11 を高収率で合成しました。現在までに上記の全ての系で共役ジエンを組み込んだ 3 環性骨格 10-15 の構築に成功し、鎖状前駆体の立体化学と環化効率との相関を把握することができました。次に、3 環性骨格 10-15 に組み込んだ共役ジエン部位を活用して、アルテミシニン 1 の生理活性発現に深く関与するエンドペルオキシドの導入を検討しました。ロジウム触媒により *s-trans* 型ジエン 10 を *s-cis* 型ジエン 16-17 へ異性化させた後、一重項酸素の付加により、1 に類似したエンドペルオキシド 19-20 の合成に成功しました。

#### 将来予測と方向性

上記の研究を基盤として、欲しいものだけを作る従来型の合成化学研究から脱却し、多様な三次元構造特性を獲得した低分子ライブラリーを可能な限り系統的に合成するアプローチを開拓したいと考えています。有機合成化学分野での新パラダイムを提示するのみならず、我が国のお家芸といえる合成化学・天然物化学を発展的に融合させ、“日本独自の化学生物学”の進展に貢献したいと思えます。近い将来、医薬・農薬の開発に直結するリード化合物を発掘し、**ポストゲノム時代の新資源**をもたらすような基礎研究へ発展させていきたいところです。

- ・ 5年後までに解決・実現が望まれる課題：三次元構造多様性に富んだ低分子群の合成
- ・ 10年後までに解決・実現が望まれる課題：低分子プローブの高機能化

#### キーワード

三次元構造多様性、天然物類似低分子ライブラリー、多様性指向型合成、化学生物学

(執筆者： 大栗 博毅 )