

様々なリングが組み合わさった コブシアアルカロイドの人工合成

研究代表者 西田 篤司

共同研究者 (①氏名、②フリガナ、③ローマ字表記、④所属部局名、⑤職名、⑥専門分野)

①荒井 秀、②アライ シゲル、③Arai Shigeru、④大学院薬学研究院、⑤准教授、⑥有機合成化学

①星 真幸、②ホシ マサキ、③Hoshi Masaki、④大学院薬学研究院、⑤元博士課程大学院生、⑥有機合成化学

①中島 誠也、②ナカジマ マサヤ、③Nakajima Masaya、④大学院薬学研究院、⑤博士課程大学院生、⑥有機合成化学



西田 篤司 Nishida Atsushi

千葉大学大学院薬学研究院教授

専門分野：有機合成化学

1979年北海道大学薬学研究科修士課程修了。帝京大学、MIT、北海道大学、北海道薬科大学を経て1996年千葉大学薬学部助教授。2001年から現職。

座右の銘：明日は晴れ。趣味：猫と話す。先日、飼い猫と大げんか。

— どのような研究内容か？

キョウチクトウ科コブシア属植物は広く中国南部からオーストラリア北部に分布する植物です。特にマレーシア半島に多く見いだされる低木で美しい花をつけ、観賞用に栽培されている種類もあります。その葉、幹、根などにアルカロイドと分類される生物活性成分を多く含み、医薬資源として期待されています。しかしそれらの成分は自然界からの供給が不十分なことに加えて、複雑な化学構造(図1)を持っていたことから、それらの成分が本当に医薬資源として利用できるかどうかの調査研究は不十分でした。ランドリンBは皮膚がん細胞に効力がある事が報告されていましたが、人工合成による供給も困難で、発見から10年以上たっているにもかかわらず研究は進んでいませんでした。特に化合物1に含まれるひずみの大きいシクロプロパン環(3員環、図2)が融合した骨格は、このランドリン類だけが持っているユニークな骨格にもかかわらず人工合成の研究はほとんどされていませんでした。私たちは10年ほど前からランドリンの合成研究を開始しましたが、シクロプロパン環に基づく骨格の不安定さが原因となり合成は難航しました。しかし最先端の変換反応を組み合わせ、世界に先駆けて化合物1a、1b、2および3の4種のコブシアアルカロイドの人工合成に成功しました。また鏡像異性体を作り分けることによりこれまで未決定であった天然物がどちらの鏡像異性体構造かを決定しました(図3)。合成の元となる共通の中間体(4)を市販試薬よりわずか3工程で合成する事にも成功し、これらのアルカロイドを基盤とする医薬品開発に必要な化合物供給の道を開くことができました。

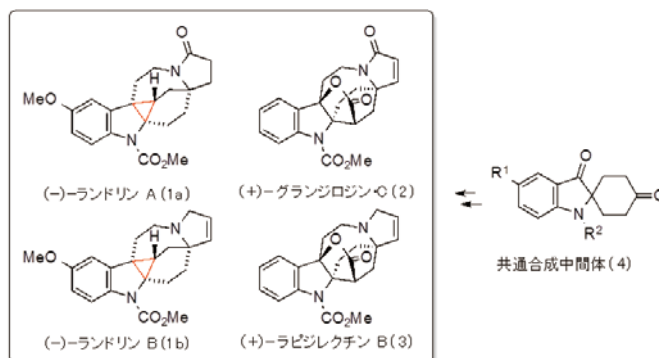


図1 今回、人工合成に成功したコブシアアルカロイドと共通の合成中間体(赤く塗った部分がシクロプロパン構造)

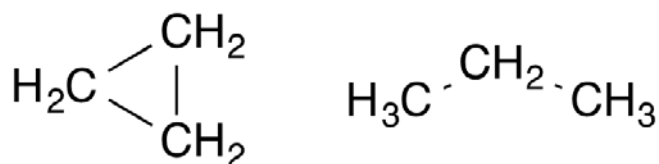


図2 環状プロパン(シクロプロパン、左)と鎖状プロパン(右)(シクロプロパンは鎖状プロパンより歪んでおり、炭素-炭素結合が切れやすい。)

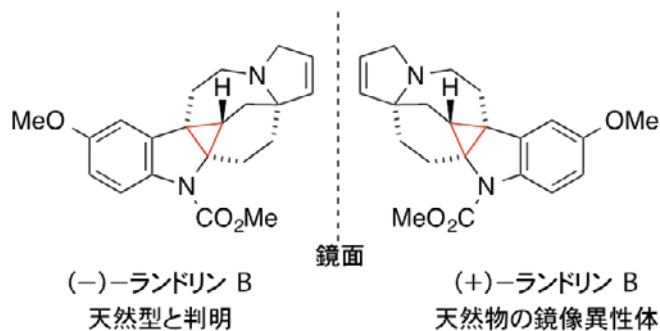


図3 天然型(-)–ランドリンBと鏡像異性体を作り分ける(鏡像異性体; 原子の空間的な配置が互いに鏡像の関係となっている立体異性体)

— 何の役に立つ研究なのか？

抗体などの高分子医薬品の効果が大きく取り上げられていますが、自然界から見いだされる低分子有機化合物は今でも医薬品開発にとって重要な資源です。ランドリンのようなユニークな骨格が新たな医薬品開発のスタートとなることを期待し、さらに様々なコプシアアルカロイドを効率良く合成する方法の確立に役立つ研究です。

— 今後の計画は？

合成した化合物を使って薬理活性の検証、さらに強力な抗がん活性を示す誘導体の合成を目指します。

— 関連ウェブサイトへのリンク URL

▶千葉大学大学院薬学研究院薬品合成化学研究室

— 成果を客観的に示す論文や新聞等での掲載の紹介

1. Hoshi, M.; Kaneko, O.; Nakajima, M.; Arai, S.; Nishida, A. *Org. Lett.* 2014, 16, 768. “Total Synthesis of (±)-Lundurine B” (国際誌) [IF; 6.364 (2014)]
2. Arai, S.; Nakajima, M.; Nishida, A. *Angew. Chem. Int. Ed.* 2014, 53, 5569. “A Concise and Versatile Synthesis of Alkaloids from *Kopsia tenuis*: Total Synthesis of (±)-Lundurine A and B” (国際誌) [IF; 11.261 (2014)]
3. Nakajima, M.; Arai, S.; Nishida, *Chem. Asian J.* 2015, 10, 1065. “Asymmetric Total Synthesis of (-)-Lundurine B and Determination of Its Absolute Stereochemistry” (国際誌) [IF; 4.587 (2014)]
4. Nakajima, M.; Arai, S.; Nishida, *Angew. Chem. Int. Ed.* 2016, DOI: 10.1002/anie.201510561. “Total Syntheses of (+)-Grandilodine C and (+)-Lapidilectine B; Determination of their Absolute Stereochemistry” (国際誌) [IF; 11.261 (2014)]

— この研究の「強み」は？

環状構造が組み合わさった有機化合物の合成の成否は合成

経路の善し悪しに大きくかかっています。理論的にも、また実験的にも入念に検証した合成経路により、効率の良い化学合成が達成されました。ランドリン類の化学合成は私たちのグループの他、世界中で1例が報告されているだけです。

— 研究への意気込みは？

これからも複雑な構造を持つ天然有機化合物の化学合成を基盤として医薬品の種となる分子の探索を行います。

— 学生や若手研究者へのメッセージ

有機分子の合成はプラモデルを作ることと似ています。しかし設計図はありません。化学や生物学、物理化学の知識を総動員して自分で設計図を作り、さらに設計図に沿って分子を作っていきます。物作りの楽しみがここにもあります。自分が作った分子が多くの人々を救う薬につながる、これってロマンでしょ。