



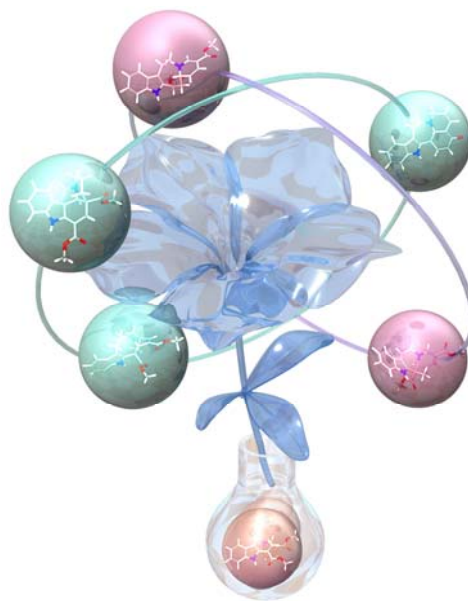
日々草に学んで新薬の“百花繚乱”を目指す化学 ～多能性分子から多様なアルカロイド骨格の作り分けに成功～

研究成果のポイント

- ・植物が生産する有用物質の生合成における“骨格の作り分け”をフラスコ内で模倣するアプローチで、複雑な天然有機化合物の構造を簡略化せず、多数の環が連続するアルカロイド骨格群を系統的に構築することに成功。
- ・副作用を低減した医薬品開発につながる新奇分子探索資源を低コストで創造する基礎研究成果。
- ・3次元構造を形作る骨格・立体化学や生理活性に重要な官能基を自在に改変する革新的合成戦略。

研究成果の概要

日々草などの植物が生合成する生理活性物質群の生産ラインを模倣して、多数の環が連結したアルカロイド⁽¹⁾群を創出する“骨格多様化合成”に成功しました(右は概念図)。短寿命の生合成中間体を安定化した多能性中間体(橙球内)を設計し、5種類のインドールアルカロイド骨格(緑/紫球内)の作り分けを実現しました。植物が生産する3系統のアルカロイドの完全な化学合成を達成し、本手法の効率と柔軟な拡張性を実証しました。複雑なアルカロイドの構造を簡略化することなく、分子骨格・立体化学や官能基を多様化した化合物群を現実的なコストで提供できるため、副作用を低減した抗ガン剤などの開発に新しい展開をもたらすことが期待されます。この成果は、11月24日付けで英国の科学誌「Nature Chemistry」電子版に掲載されました。



論文発表の概要

研究論文名: Biogenetically inspired synthesis and skeletal diversification of indole alkaloids (生合成経路を模倣した骨格多様化戦略によるインドールアルカロイド群の系統的合成)

著者: 溝口玄樹, 及川英秋, 大栗博毅 (北海道大学大学院理学研究院)

公表雑誌: Nature Chemistry (英国の科学論文雑誌)

公表日: 日本時間 2013 年 11 月 25 日 (月) 午前 3 時 (英国現地時間 2013 年 11 月 24 日午後 6 時)

研究成果の概要

(背景) 医薬品・農薬の開発に不可欠な天然有機化合物の化学合成では、標的とした単一の骨格を構築するのが一般的です。一方、植物が有用分子群を生産するプロセスでは、共通中間体に様々な構造変換を施して、異なる骨格を持った多様な化合物群を創り出しています。日々草などが産生するアルカロイド群では、多段階の酵素変換を経て共通の中間体 (1) が生合成され、これが異なる様式の分子内環化反応によりイボガノアスピドスペルマ型の骨格へ変換されます (図1)。不安定なジヒドロピリジン環部位を持つ中間体 (1) を酵素群が包み込んで安定化し、それぞれの酵素に固有の3次元空間を利用して、環化反応の位置・立体・エンナンチオ選択性を制御することで**アルカロイド骨格が作り分けられる**と想定されています。

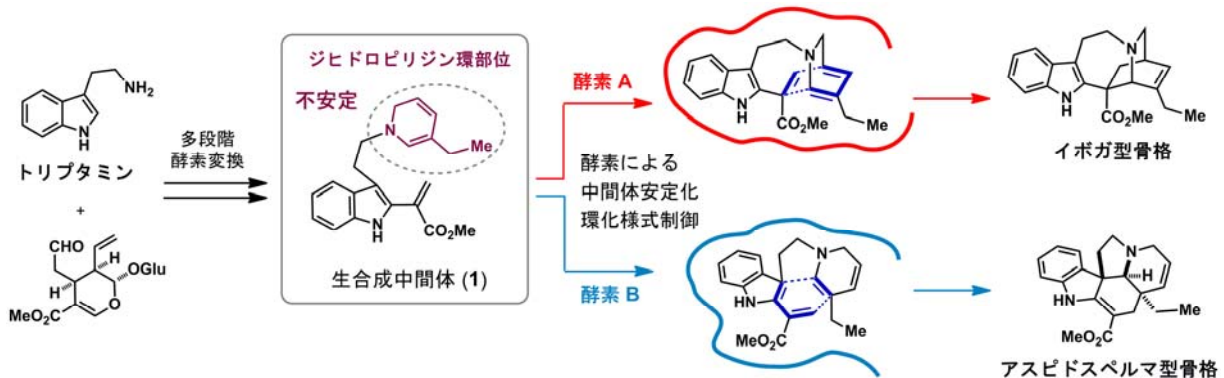


図1：多環性インドールアルカロイド（イボガノアスピドスペルマ型）の推定生合成経路

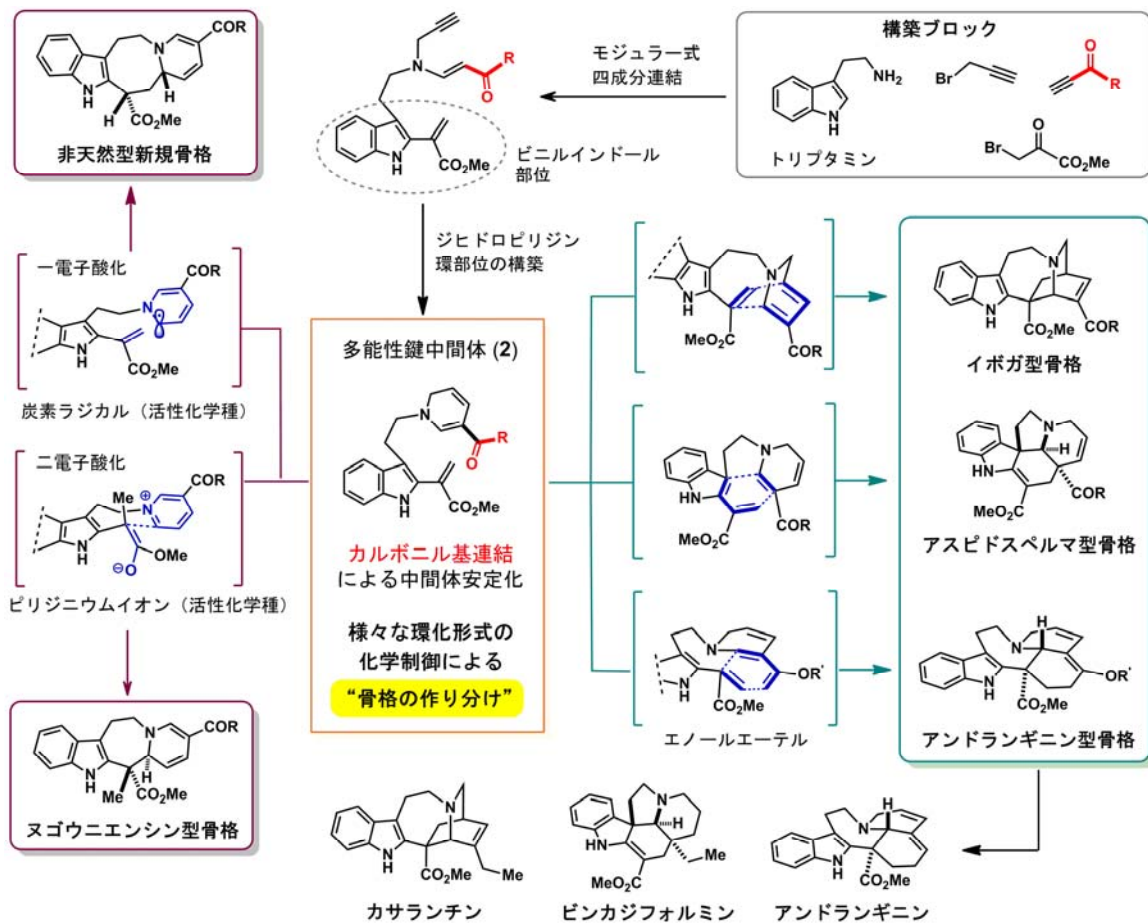


図2：多環性インドールアルカロイド群の骨格多様化合成プロセスの開発

(研究成果)

本研究では、生合成における“骨格の作り分け”をフラスコ内で模倣するアプローチで、複雑な天然有機化合物の構造を簡略化することなく、多数の環が連続するアルカロイド骨格群を系統的に構築することに成功しました(図2)。仮想生合成中間体(1)は不安定で短寿命と考えられ、現在まで単離して構造を決定した報告はありません。今回我々は、取扱いが困難なジヒドロピリジン環にカルボニル基を連結してある程度安定化した多能性鍵中間体(2)を設計しました。まず、4種類の構築ブロックをモジュラー式に連結しながら、アルカロイド骨格の構築に必要なビニルインドール部位を合成しました。また、温和な反応条件のもとで繊細なジヒドロピリジン環を効率よく構築する手法を開発し、実際に中間体(2)を発生させて実験室で取扱うことができました。

多能性の鍵中間体(2)において、多彩な化学反応性を持つジヒドロピリジン環部位とビニルインドール部位は、お互いが分子内に近い距離で存在すると様々な反応を起こします。本研究では有機合成化学を駆使するアプローチでこの多様な反応性をフラスコ内で制御し、望みの形式の環化反応を選択的に進行させる手法を開発しました。まず、酵素AとBが触媒すると想定した2系統の[4+2]型環化⁽²⁾(図1)とほぼ同一の反応をそれぞれ進行させる化学合成法を確立し、イボガノアスピドスペルマ型アルカロイド骨格を構築しました。次に、ジヒドロピリジン環に連結したカルボニル基を全く異なる反応性を示すエノールエーテルへ化学的に導くことで第3の形式の[4+2]型環化を実現し、アンドランギニン型アルカロイドの五環性骨格を構築できました。また、ジヒドロピリジン環を異なる条件で酸化しながら発生させた2種類の活性化学種(ピリジニウムイオン、炭素ラジカル)に特有の反応性を利用して、上記の3系統とは異なるヌゴウニエンシン型、および、非天然型の四環性アルカロイド骨格をそれぞれ構築することができました。このように五系統のアルカロイド骨格を出発原料のトリプタミンからいずれも6~9工程以内で効率的に合成することに成功しました。更に、[4+2]型環化で構築した3系統の骨格を活用して、アンドランギニン、ビンカジフォルミン、カサランチンの完全な化学合成を達成しました。

多能性の鍵中間体(2)に様々な反応条件を適用して多彩な環化反応を実施する戦略で、一連の**四-五環性アルカロイド骨格を作り分ける“骨格多様化合成”に成功**しました。多数の官能基が組み込まれた複雑な骨格を持つインドールアルカロイドや非天然型アナログの数々を現実的なコストで創出できる人工的な生産ラインの開発を実現しました。

(今後への期待)

植物の生合成経路を模倣して、①モジュラー式に構築ブロックを集積化する手法と②多能性中間体の多彩な環化を実現した本合成プロセスでは、骨格・立体化学・官能基を系統的に改変した多環性アルカロイド群を短い工程数で柔軟に創製できます。今回合成した化合物には、ビンカアルカロイド系抗ガン剤の部分構造となる骨格も含まれるので、副作用を低減した多様な構造の医薬品を続々と創製〔“百花繚乱”〕する可能性を秘めた化学合成法を提案する研究成果といえます。本合成戦略を他の天然有機化合物群へ適用すれば、新奇な構造と機能を持つ生理活性分子の探索資源を人工的に創造するアプローチとして更なる発展が期待されます。

本研究は、文部科学省科学研究費補助金 基盤研究(B)(研究代表者:大栗博毅 北海道大学大学院理学研究院准教授)および、日本学術振興会特別研究員制度 溝口玄樹(DC1), その他の支援を受けて実施されました。

お問い合わせ先

所属・職・氏名：北海道大学理学研究院化学部門 准教授 大栗博毅（おおぐり ひろき）

TEL：011-706-3429 FAX：011-706-3448 E-mail：oguri@sci.hokudai.ac.jp

ホームページ：http://wwwchem.sci.hokudai.ac.jp/~yuhan/member/oguri_public.html

用語解説

(1) **アルカロイド**：窒素原子を含み、そのほとんどが塩基性を示す天然由来の有機化合物の総称である。医薬、嗜好品、染料として我々の生活に利用される一方で、有害物質としても人類の歴史に深く関わりがある。種々の強力な生理活性を持つ化合物が多数発見され、現在も薬や毒物の宝庫として活発な研究が進められている。本研究の対象としたインドールアルカロイドは、トリプトファン（アミノ酸）やトリプタミン（図1参照）に由来するインドール環を含んだアルカロイドの一類を指す。アルカロイドの中でも構造のバリエーションが最も豊富な分類の一つであり、重要な生理作用や薬理作用を示す化合物が数多く存在する。

(2) **[4+2] 型環化**：共役する二重結合を持つ分子と主に電子吸引性の置換基が連結して活性化された二重結合（または三重結合）等を有する分子が反応して6員環を形成した化合物を与える反応である。下の例のように、ブダジエン型の部分構造を持つ化合物とアクリル酸の誘導体との [4+2] 型環化を進行させることで、環状の骨格を一段階で構築することができる。（Rは様々な置換基を表す。）

