有機合成化学：限りなき可能性への挑戦

加藤 正
Tadashi Katoh

キーワード：生物活性物質、医薬品の新しい分子標的、スキホスタチン、スフィンゴミエリナーゼ阻害剤、有機 EL 素子

有機合成化学は、“欲しいモノ”を自由自在に創ることができ、とても魅力的でエキサイティングな研究・学問領域である。“何を”“何のために”“どのようにして”創るかは、研究者自身の価値観や物の考え方によって千差万別ではあるが、「明確な目的意識」を持つことは重要である。

私達は、『新しい作用機序により優れた医薬品になる可能性を有する天然物の合成化学』を主要テーマの1つとして掲げ、「基礎→応用→実用化への展開」を目指して研究を行っている。図1にその基本的方針を示す。まず

最初のステップは「標的化合物」の選定である。一般的には、「骨格の新規性」「分子の複雑性」「生物活性」を指標にして選定されているようだ。私達は、『構造の面白さ』+『医薬品の新しい分子標的に対する制御物質』を指標にして標的化合物の選定を行っている。その理由は、化学者のみならず他分野(生物系・生物物理系)の研究者にも情報発信をしたいと考えているからである。他分野の研究者との交流により、自分達自身のモチベーションを高めることができるばかりではなく、自分達の研究をより一層飛躍・発展させることができると確信しているからである。標的化合物を選定したら、次に「合成法の開発」に取りかかる。この作業は合成化学者にとって、最もチャレンジングでエキサイティングな場面である。新しい方法論(炭素骨格構築法, 立体制御法, 官能基導入法など)を含めた合成ルート进行をデザインする。この際、アナログ合成も可能なように、効率的で柔軟性に富んだ

コンバージェントな合成ルートをデザインすることが好ましい。一旦、合成ルートが確立できれば、その後のアナログ合成はルーチン的な作業となり、比較的容易に行うことができる。ここまでは合成化学者だけでも十分行うことができるが、それ以降の「構造活性相関の解明」や「より優れた活性物質の探索」は、生物系研究者や製薬企業の研究者との交流が必要となってくる。

以上述べたコンセプトに基づいて、現在私達の研究室では数種類の天然物合成が進行中である。本稿では、まだ研究途上の段階ではあるが、スキホスタチン(1)の合成研究について最新の成果を交えて紹介させていただきたい(図2)。

Fig. 2

第39回天然有機化合物討論会(1997年, 札幌)で、三共(株)の荻田らによる1の単離・構造解析に関する報告があった。その内容は、「1は優れた中性スフィンゴミエリナーゼ(N-SMase)阻害作用(IC₅₀=1.0 μM)を有する最初の低分子化合物であり、注目に値する」と言うものであった。翌年さっそく1の合成研究に着手した。1を標的化合物に選んだ主な理由を以下に示す。1) 化学構造がユニークである(特に破線で囲んだ部分), 2) 脂肪酸側鎖部に存在する3つの不斉炭素の相対および絶対立体配置は未決定である(最近、三共(株)の古源らにより決定された), 3) 1は化学的に不安定であると報告されてい

るが、それが脂肪酸部のトリエン構造に由来するものなのか、それともエポキシエノン構造に由来するものなのか不明である、4) 天然物を用いるアナログ合成が困難である(脂肪酸部の付け替えが不可能である)、5) これまでに合成に関する報告はない、6) SMase 阻害剤は、細胞内シグナル伝達機構を解明するうえでの有用なプローブとして生化学・分子細胞学・分子生物学の分野で注目されている、7) 国内外のいくつかの製薬企業によって SMase 阻害剤の医薬品としての開発が進められている、などである。

私達は1の全合成とアナログ合成を行うにあたり、エポキシシクロヘキセノン環部2を重要合成素子と考え、その合成法を確立することを当面の目標とした。化合物2の合成は一見簡単にそうに見えるが、高度に官能基化されているため、“マニアックな構造”であると言える。従って、始めから2を合成するには少しハードルが高すぎると考え、まず手始めに化合物3をモデル化合物として設定し、シクロヘキサン環周りの構築法について検討することにした。合成上の問題点は、1) 6位の不斉四級炭素をいかにして構築するか、2) 4,5位のエポキシ環をいかにして立体選択的に導入するか、3) 反応性に富んだエノンシステムをいつどのように構築するか、の3点である。約1年間検討した結果、モデル化合物3の合成を達成することができた¹⁾。その合成ルートの概略をス

キーム1に示す。本合成法の鍵工程は、二重結合をマスクしたエノン5とベンズアルデヒド(6)とのカップリングにより、6位の不斉四級炭素の立体化学を完璧にコントロールしている点である。さらに、ベンズアルデヒド(6)の代わりにD-セリナル誘導体を用いることにより、エポキシシクロヘキセノン環部2の合成にも成功した²⁾。現在は、2への脂肪酸部の導入法について検討を行っており、1の最初の全合成完成の日はそう遠くはないと考

えている。また、2の合成法の開発によって初めて、1のアナログ合成への道を開くことができた。

さらに私達は、異なった切り口による生物活性物質と機能性材料の「ニューリード」の設計・合成も行っている。基本的方針は図3に示すように、有機合成化学者主導型の生物系や物理系研究者との共同研究である。

Fig. 3

「ニューリード」の探索・選定がポイントとなるが、基本的には“合成化学者の鼻(センス)”と“データベースの検索”の組み合わせによって行われる。サンプル供給が十分かつ敏速に行えることが「ニューリード」の条件であり、そのためには簡便で実用性を兼ね備えた合成法を開発する必要がある。このようなアプローチにより最近私達は、新しい作用機序を有する抗腫瘍剤としての可能性が強く示唆される新規複素環化合物の創製に成功している³⁾。また、機能性材料として有機ELディスプレイに用いる新規蛍光物質(有機EL素子)の創製にも成功した⁴⁾。

昨今のサイエンス&テクノロジーの“キーワード”を3つ挙げるとしたら、『生命』『情報』『材料』であろう。次世代を担う有機合成化学者はこの3つのキーワードを意識しつつ、より広範な立場から自分達自身の研究を位置づける必要があるのではなかろうか。『有機合成化学』それは『限りなき可能性への挑戦』である。

文 献

- 1) T. Izuhara, T. Katoh, *Tetrahedron Lett.*, 41, 7651 (2000)
- 2) T. Izuhara, T. Katoh, *Org. Lett.*, in press
- 3) F. Miyata, Y. Yoshida, T. Yamori, T. Katoh, *Heterocycles*, 54, 619 (2001)
- 4) S. Yoshida, T. Katoh, F. Miyata, O. Ohmori, *Jpn. Kokai Tokkyo Koho JP 2000 198788*

(2001年2月5日受理)

PROFILE

加藤 正 (財) 相模中央化学研究所・主任研究員
 【略歴】1988年星薬科大学大学院薬学研究科博士課程修了、1988-90年インディアナ大学およびテキサス大学博士研究員、1990年(財)相模中央化学研究所入所、1995年副主任研究員、2000年より現職。1997年より東京工業大学大学院総合理工学研究科客員助教授(兼務)。(専門)有機合成化学。天然物合成化学〔受賞歴〕1998年有機合成化学奨励賞受賞、1999年有機合成化学協会ファイザー製薬研究企画賞受賞。(連絡先) [redacted]