

## シオノギ・低分子創薬化学賞

名古屋大学 教授 西川 俊夫氏

Toshio Nishikawa



### (業績)「生物活性天然物の効率的合成のための新合成方法論の開発」

New Synthetic Methodologies for the Efficient Synthesis of Biologically Active Natural Products

低分子量の天然物は古くから医薬品開発で重要なシーズとして使われてきたが、構造の複雑さ故に多様な類縁体供給が困難であり、近年の創薬研究における活用は減少の一途を辿っている。しかし、生物が生産している天然物は、元来何らかの個体レベルでの活性が保証されていると考えられ、また  $sp^3$  炭素に富む化学構造の多様性は合成化合物ライブラリーとは質的に異なるので、供給問題さえ解決すれば創薬研究で十分魅力的な分子群となることは明らかである。この状況を踏まえ、西川俊夫氏は天然物の多様な類縁体合成を可能にする新しい合成方法論を開発し、新たな生物機能の発見とその創薬などに於ける活用を目指して全合成研究を展開し顕著な研究成果を挙げてきた。以下にその業績の概要を示す。

#### 1. カスケード型ブロモ環化反応によるグアニジン系天然物の合成

麻痺性貝毒サキシトキシン(STX)は、重要な創薬標的である電位依存性ナトリウムチャンネル(Nav)に対して強力な特異的な阻害活性を示す。本天然物は、分子量 300 余の中に二つのグアニジン環を縮環した特異な三環性構造を持ち、その中心骨格の効率的合成法の開発は STX の有効利用に於ける重要な鍵となる。西川氏は、STX を基盤とした Nav のサブタイプ選択的阻害剤を開発するために、カスケード型ブロモ環化反応を開発し、多様な STX 類縁体の迅速合成を可能にした。本反応は、分子内にグアニジンと水酸基をもった内部アセチレンにブロモカチオンを作用させるだけで一挙に STX の AC 環を含む三環性化合物を与えるもので、これを使って STX 骨格の効率的合成を実現した。また、同じ STX 骨格を、全く異なる合成戦略—BC 環を含む spiro-アミナール中間体を立体選択的に与えるカスケード型ブロモ環化反応—によっても合成した。なお、これらの合成では、カスケード反応の生成物に含まれる gem-CBr<sub>2</sub> をトリエチルアミンと分子状酸素を使ってエノールエステルへ変換する新奇反応を開発、活用している。

さらに、類似のカスケード型ブロモ環化反応を使って、海産グアニジン天然物クランベシン B カルボン酸の不斉立体制御合成を達成した。本化合物は、フグ毒テトロドトキシン(TTX)に匹敵する Nav の強力な阻害活性を示したため、鏡像体を含む約 10 種類の類縁体を合成し構造活性相関を調べた。また、その阻害機構は TTX、STX とは全く異なる

ことを明らかにした。

#### 2. 合成類似反応によるステロイド系およびポリケチド天然物の合成

チャキシン B は、破骨細胞形成阻害や神経幹細胞の増殖促進活性を示すステロイド系天然物である。しかしその構造は、ステロイド B 環が失われ、A 環と CD 環がエステル結合した他に例のないものである。西川氏はエルゴステロールを前駆体としたチャキシン類の生合成経路を提案し、その経路に沿ってチャキシン B と数種類の類縁体を 7—8 工程で合成することに成功した。本合成には、MCPBA によるフランの酸化に連続して起こる位置および立体選択的な Baeyer-Villiger 反応と、得られたエノールエステル上のエポキシドの立体選択的転位反応が鍵反応として含まれている。なお、この合成によって、チャキシン B とその関連化合物の提出構造を訂正した。

海洋シアノバクテリアから単離されたオシラトキシン D は、強力なプロテインキナーゼ C の活性化作用を示すアブリシアトキシンと極めて類似した骨格を有するポリケチド天然物である。西川氏は、この化合物に特有なスピロエーテル構造が生合成的には  $\beta$ -ケトエステルのオキソニウムイオンへの付加で形成されていると推定した。そして、これを Ferrier 型転位反応と向山型アルドール反応を組み合わせることで実現し、オシラトキシン D と関連物質の効率的合成に成功した。本法は、本天然物の立体異性体を含む様々な類縁体の迅速合成を可能にするものである。

#### 3. 保護基の新機能開発によるテトロドキシンの合成

フグ毒 TTX の合成では、アミノ基の保護基トリクロロアセチル基の一連の新奇変換反応を開発した。そして、それを活用し十数種類の TTX 類縁体合成を達成し、Nav 阻害活性の詳細を明らかにした。

以上のように、西川氏は特異構造を持った天然物の効率的合成のための独自の合成方法論を次々と開発してきており、国内外から高い評価を受けている。この一連の研究は、有機合成化学的に重要なだけでなく、創薬化学などにおける天然物の有効活用の基盤としても大きな意義をもつものと判断される。よって同氏の研究業績は有機合成化学協会シオノギ・低分子創薬化学賞に値するものと認め、ここに選定した次第である。