

# 天然抽出物の直接変換による新規化合物の創出

東北大学大学院薬学研究科 医薬資源化学分野

菊地 晴久

## 1. 緒言

天然物化学は、新規な母核構造と生物活性を有した多種多様な化合物を生命科学の様々な分野に対して提供するという重要な役割を担っている。中でも、これまでに数多くの天然由来化合物が医薬品の開発に利用されるなど、創薬における役割は非常に大きい。このような有用性をもたらしている要因はいくつか考えられるが、最も大きい要因は天然由来化合物の高度な構造多様性であると思われる。一方、近年、共通あるいは類似の構造を有した中間体に対して、その分子骨格を変化させる様な反応を行うことで、構造多様性の高い化合物群を得る diversity-oriented synthesis (DOS) が、ハイスループットスクリーニングに用いられる化合物ライブラリーの作成などの点で、創薬において重要な役割を占めるようになってきている。

そこで我々は、構造多様性の高い化合物群を得るための新たな方法論として、多様性指向型合成の考え方と従来の天然由来化合物の探索研究とを組み合わせた多様性拡大抽出物 (diversity-enhanced extract) を用いる手法を考案した。すなわち、天然資源の抽出物に対して直接、化合物の分子骨格を変化させるような反応を行うことで、それに含まれる化合物の構造多様性が一層高められた多様性拡大抽出物が得られる。これをカラムクロマトグラフィ等によって各化合物を単離・精製することで、構造多様性の高い化合物ライブラリーを取得することができる (図1)。本研究による構造多様性の高い天然由来化合物ライブラリーの創出は新規生物活性物質の発見につながり、創薬等へ発展させることができると考えられる。

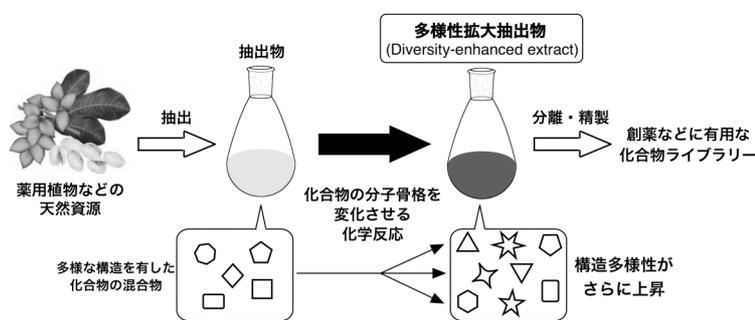


図1 多様性拡大抽出物を利用した本研究のコンセプト

## 2. 方法・結果

多様性拡大抽出物を作成するにあたって、その原料としては、入手困難あるいは入手のために煩雑な作業が必要となる特殊なものではなく、できる限り入手が容易な天然資源を用いることにした。そのようなものとして、例えば購入可能な生薬が挙げられる。生薬は、既に多様な構造を有した生物活性物質を含んでいることが知られているものが多い。それらの化合物群から、さらに構造多様性に富んだ新規化合物群を生み出すことで、創薬における有用な化合物ライブラリーを構築できると考えられる。以下にこれまでに実施した適用例を示す。

### (1) 生薬ガジュツの多様性拡大抽出物から得られた化合物群

生薬・ガジュツの含有成分については以前から多くの研究がなされており、多様なセスキテルペン類が報告されている。ガジュツ抽出物を多様性拡大抽出物に変換するための反応としては、エポキシドの開環反応を選択した。求核剤によるエポキシドの開環反応及びそれに伴う転位反応は、有機合成化学のみならず、テルペノイドを中心とした天然有機化合物の生合成においても重要な役割を果たしており、多彩な骨格を有する化合物の創出のために有用な反応である。

ガジュツ抽出物に対してmethyl(trifluoromethyl)dioxiraneを作用させることで、抽出物中に含まれる化合物の一部のオレフィン部位をエポキシ化した。つづいて、La(OTf)<sub>3</sub>を作用させ、オレフィンあるいはヒドロキシル基などによるエポキシ環の開環反応をおこなった。これにより新たなC-C結合または

C-O 結合の形成がなされ、含まれる化合物の分子骨格が変換された多様性拡大抽出物とした(図2)。これを各種クロマトグラフィーにより分画し、そこに含まれる化合物を単離・同定した。その結果、新規セスキテルペン様化合物 **1-7** が得られた。これまでに数多くのセスキテルペン類が天然物・合成品を問わず報告されているが、化合物**1**および**7**はセスキテルペンとして新規骨格を有しており、化合物**2**のような三環性エーテル構造を含む化合物はこれまでに全く報告されていない。以上のことから、多様性拡大抽出物を用いる手法は新規骨格・新規環構造を有する構造多様性に富んだ化合物群を得る手段としてきわめて有用であると言える。

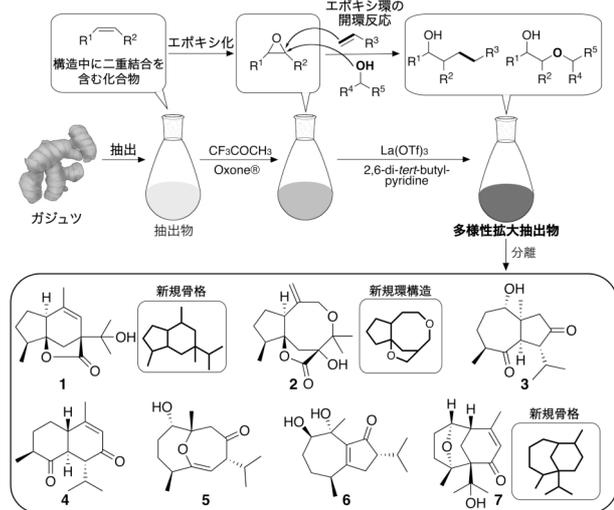


図2 ガジュツの多様性拡大抽出物より単離された化合物 **1-7**

### (2) 多様性拡大抽出物によるインドールアルカロイドの創出

アルカロイドは多様な構造を有しているだけでなく、特徴的な薬理作用を示し医薬品として使用されている化合物も多い。そこで、多様性拡大抽出物を利用した新規アルカロイド型化合物群の創出を検討した。

モノテルペンインドールアルカロイドは、セコイリド配糖体である *secologanin* と *tryptamine* とが *Pictet-Spengler* 型の反応によって縮合して生じる *strictosidine* を経て生合成される。しかし、イリド型化合物を起源としたアルカロイド型化合物は全く知られていない。そこで、そのような化合物群を与えるような多様性拡大抽出物の開発をおこなった。サンシュユやサンシシなどのイリド配糖体を多数含む生薬の抽出物に対し、 $\beta$ -グルコシダーゼを作用させることでヘミアセタル型化合物へと変換した。さらに、 $\text{Yb}(\text{OTf})_3$  などのルイス酸触媒下 *tryptamine* を作用させ *Pictet-Spengler* 型に縮合した化合物群を含む多様性拡大抽出物とした(図3)。これに含まれる成分を単離・精製した結果、生薬サンシュユ、ならびにサンシシの多様性拡大抽出物から、それぞれ化合物 **8** および **9** のような非天然型の分子骨格を有した五環性インドールアルカロイド型化合物が得られた。

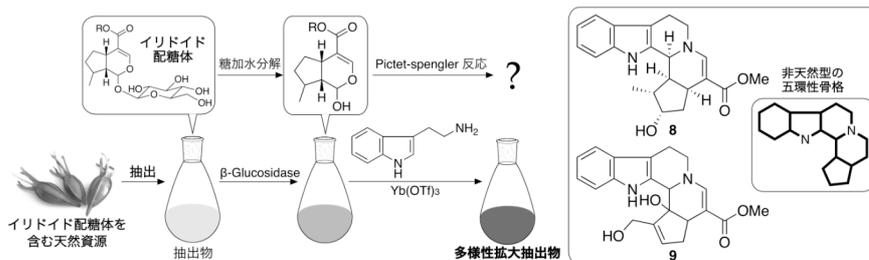


図3 イリド配糖体含有天然資源の多様性拡大抽出物より得られた非天然五環性インドールアルカロイド型化合物

### (3) 多様性拡大抽出物によるビアリール型化合物の創出

医薬品やそのリード化合物には、ビアリール型構造を有する化合物が多く見られる。そこで多様性拡大抽出物を利用して、そのような有用な骨格であるビアリール型化合物群の創出を目指した。

生薬・ビャクシは鎮痛・鎮静作用などを示し、様々な漢方処方に用いられている生薬である。ビャクシには *byakangelicol* などのフラノクマリン誘導体が多数含まれていることが知られており、その抽出物を、ビアリール型化合物を含む多様性拡大抽出物へと変換する反応として、鈴木-宮浦カップリングによるフェニル化を用いた。ビャクシ抽出物に対して *pyridinium tribromide* を作用させ、芳香環上に臭素原子を導入した。さらに *3,4-dimethoxyphenylboronic acid* と鈴木-宮浦カップリングを行うことで、抽出物中に含まれる化合物がフェニル化された多様性拡大抽出物を得た(図4)。つづいて、ビャクシの多様性拡大抽出物を各種クロマトグラフィーにより分画し、そこに含まれる化合物を単離・同定した。その結果、4種の新規化合物 **10-13** が得られた。これらの化合物は、7位あるいは9位がフェニル化されたフラノクマリン骨格を有していた。9-Phenylfuranocoumarin 型化合物は、これまでに天然から得られた例は無く、合成された報告も1例のみである。

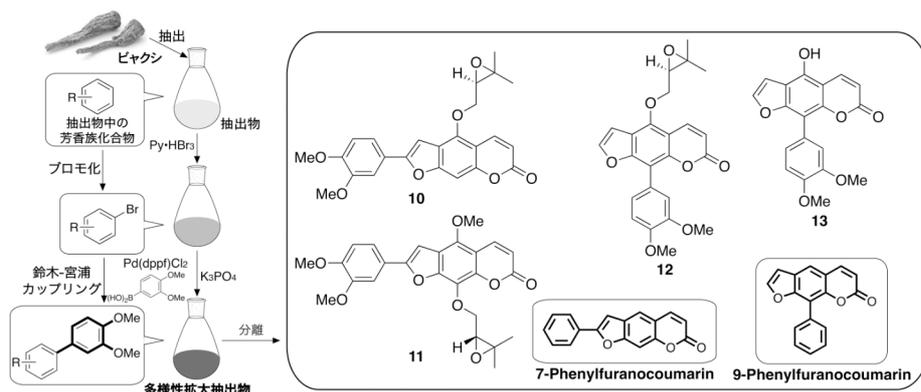


図3 ビャクシの多様性拡大抽出物より単離されたビアリアル型化合物10-13

### 3. 結語

以上のように多様性拡大抽出物を用いる手法は、容易に入手可能な天然資源から、新規分子骨格を有する構造多様性に富んだ化合物群を得ることができるという点で非常に有用である。化合物の単離の困難さなど解決すべき課題も多いが、今後もその適用例を拡大していくことで、創薬におけるリード化合物探索に役立つ構造多様性に富んだ化合物群を創出していきたい。

### 4. 発表論文

Kikuchi, H.; Sakurai, K.; Oshima, Y. Development of Diversity-enhanced Extracts of *Curcuma zedoaria* and Their New Sesquiterpene-like Compounds. *Org. Lett.* **2014**, *16*, 1916-1919.