

《農芸化学奨励賞》



ハナショウガ主成分等を利用した高選択的反応の開発と 有用生理活性物質合成に関する研究

近畿大学農学部バイオサイエンス学科（本年4月より、現、農芸化学科） 助教授 北山 隆

はじめに

反応多様性化合物の発見と利用は、特定の化合物種に頼ることのないバランスの取れた物質生産へとつながり、今後の有機化学の重要な方向性を示すと考えられる。また新規物質生産は新たな生理活性化合物の発掘につながり、未知なる分野への発展が期待できる。そこで反応基質の選択を基盤として、優れた位置および立体選択性を特徴とする有機合成化学反応の開発や有用生理活性物質の全合成、ならびに生理活性分子機能の構造化学的解析による次世代型ゲノム創薬の構築を視野に入れた独自の化学をこれまでに展開してきた。以下に代表的な成果を要約する。

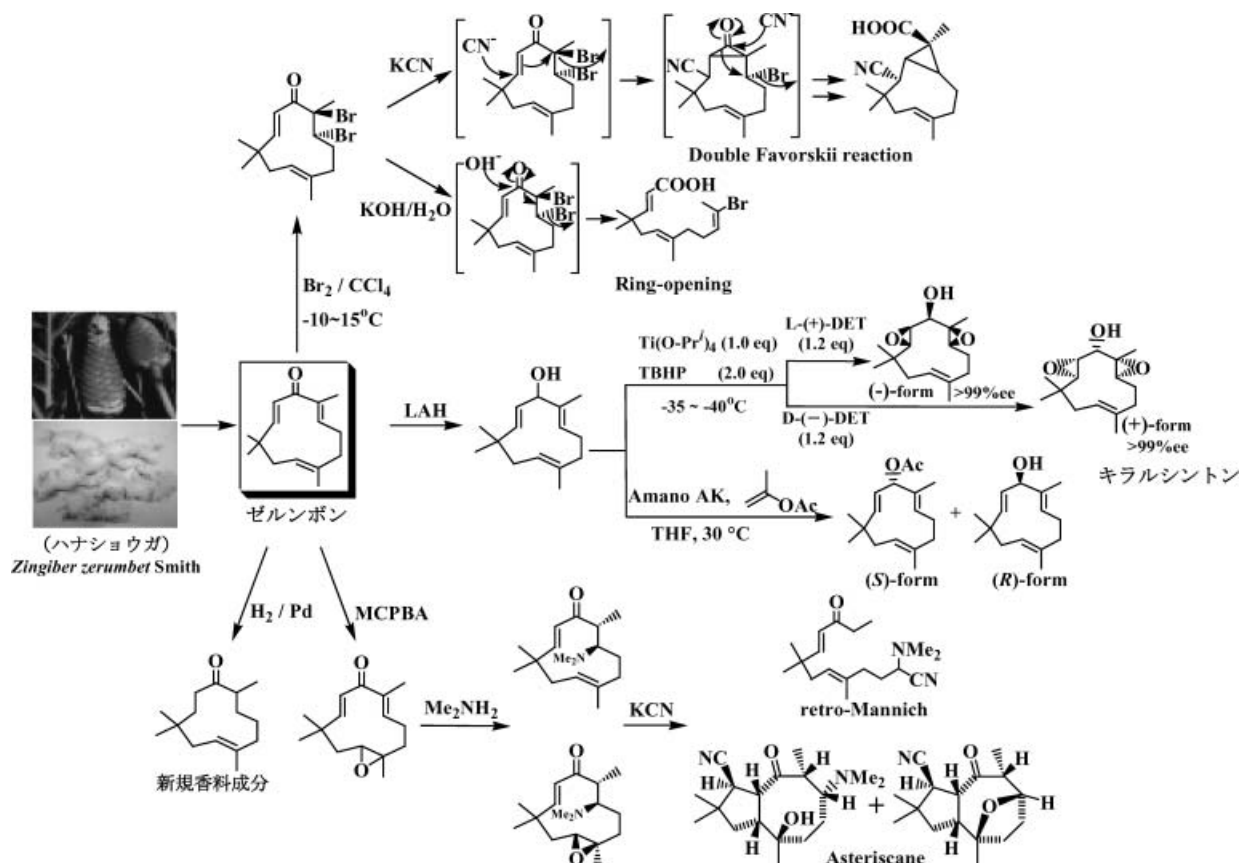
1. ハナショウガ主成分「ゼルンボン」の有機合成化学的研究と有用生理活性物質の創製

自然界には反応多様性化合物が多数存在すると予想されるが、新規、既知にかかわらず、その発掘の指標のほとんどは生理活性など特定の作用にのみ着眼しているため、注目している作用がなければそのまま取り残されることが多かった。したがってこれまで、天然物中の化合物の含有量と反応性に着目した検討を行う機会は極端に少なかったと思われる。もし、自然界

から非常に多数の反応多様性化合物を大量かつ計画的に獲得できれば、ベンゼノイドを中心とした化石資源由来の製品でさえ代替可能となるのではないであろうか。すなわち、天然物由来の反応多様性化合物は次世代を担う資源の一つとなりうるのである。

図1に示すハナショウガ (*Zingiber zerumbet* Smith) は、その根茎部に乾燥重量当たり3%以上のゼルンボンが含まれ、二重共役カルボニル基、二つの共役オレフィン、孤立二重結合など非常に特徴的な構造を11員環の分子内にもつ天然物で、比較的窮屈な構造をもつにもかかわらず、意外なほどの柔軟性と反応性を兼ね備えている。したがってゼルンボンは、パワフルな反応多様性化合物の中で先頭バッターの一人を演じていると考えている。それゆえに、ゼルンボンの潜在的な反応性の一つずつ解き明かすことが重要な課題となる。スキーム1にゼルンボンの多様な反応についてエッセンスのみ簡単に紹介する。

「新反応・新骨格」ゼルンボンの臭素付加で、2,3位のみが位置選択的に臭素化された2,3-ジブロモゼルンボンが得られる。このシアノ化によって、10位の求核攻撃から始まる新規な高選択的2回連続Favorskii反応を経由して、二環性シクロブ



スキーム1 ハナショウガ主成分、ゼルンボンの反応性

ロパン酸が得られた。また、シアノ基の代わりに水酸化物イオンを作用させると、2,3-ジプロモゼルンボンのカルボニル基への攻撃に続く高選択的2,3位解裂によって新規ハロオレフィン酸が得られ、同時に新たな生理活性も見いだされた。さらにエポキシゼルンボンの位置選択的マイケル付加反応で得た3-アミノ付加体へのシアノ付加に続く11→7位の選択的渡環反応によって、アステリスカン骨格へ誘導する経路を開拓した。また、レトロ Mannich 反応による自発的環解裂反応も同時に見だし、新規脂肪鎖ケトアルデヒドを構築した。

「不斉合成」ゼルンボンのカルボニル基を LAH 還元して得たゼルンボールの Sharpless 酸化によって、1種類の不斉補助基(LあるいはD-酒石酸ジエチル)を作用させるだけですべての酸素が環平面に対して同一方向となった、オールエリスロ5点不斉ビスエポキシゼルンボールが得られた。この反応メカニズムは非常に興味深いことが最近明らかとなり、近日中に報告する予定である。また、リパーゼ触媒 AmanoAK と酢酸イソプロペニルを用いたゼルンボールの速度論的アセチル化では高いE値を示し、純粋な光学活性ゼルンボールが得られた。このようにして、ゼルンボンを起点としたキラルシントンの構築により、新たな不斉化合物への変換が可能となっただけでなく、分子認識など種々の機能発現が期待できる。

「生理活性」上記で得られた新規ハロオレフィン酸が必須ヒスチジンキナーゼ(YycG)自己リン酸化阻害剤として初めて見いだされ、さらにグラム陰性菌(*E. coli*)に作用せず、グラム陽性菌(*B. subtilis*)にのみ特異的な抗菌作用を示すことを明らかとした。この結果は多剤耐性菌に対する有効な薬剤として期待できることを示唆している。また、ゼルンボンを水素添加して得られた2,3,10,11-テトラヒドロゼルンボンが、香料成分としてパワフルな芳香性を示すことも明らかとなった。

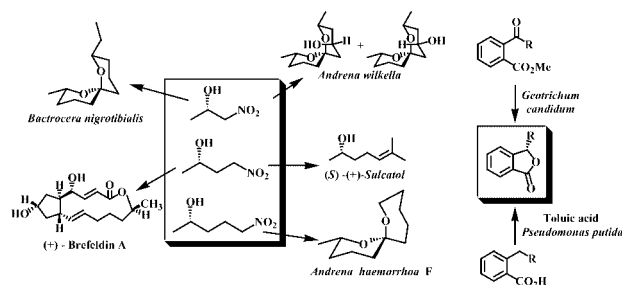
以上のように、ゼルンボンをを用いて連続 Favorskii 転移などの新反応の発見や、多環性天然物誘導体・抗菌性開環ハロ脂肪酸・多点不斉誘導体・新規芳香性化合物など高付加価値化合物を開発し、新しい天然物利用化学の構築を行ってきたが、今後さらに詳細な検討を継続する予定である。

2. 生体触媒を用いた不斉合成と有用生理活性物質の合成

生体触媒(不斉還元・酸化および光学分割)を利用したグリーンな環境下において、反応多様な光学活性化合物の構築を行うことの重要性は計り知れない。反応基質と生体触媒の組合せによって、数多くの有用光学活性化合物を構築できる点は注目すべきである。

「ニトロアルコール」本研究ではリパーゼ触媒を用いたトランスエステル化やパン酵母を用いた不斉還元により、種々の光学活性 β , γ ,および δ -ニトロアルコールを高立体選択的に合成し、さらにこれらを出発原料として、従来法よりも効率的に *Andrena Wilkella*, *Andrena Haemorrhhoa*, そして *Bactrocera nigrotibialis* などの昆虫フェロモンの全合成を、また抗がん剤 BrefeldinA の形式的全合成も行い、光学活性ニトロアルコールのキラルビルディングブロックとしての有用性を示した。

「フタリド」天然に存在する光学活性3-アルキルフタリドがさまざまな有用生理活性を示すことが明らかとなっている。そこで、生体触媒を用いたアシル安息香酸の不斉還元について検討した。その結果、*G. candidum* を用いると高立体選択的および高収率でカルボニル基が不斉還元され、つづく環化反応に



スキーム2 光学活性ニトロアルコールと生理活性物質および光学活性フタリド誘導体

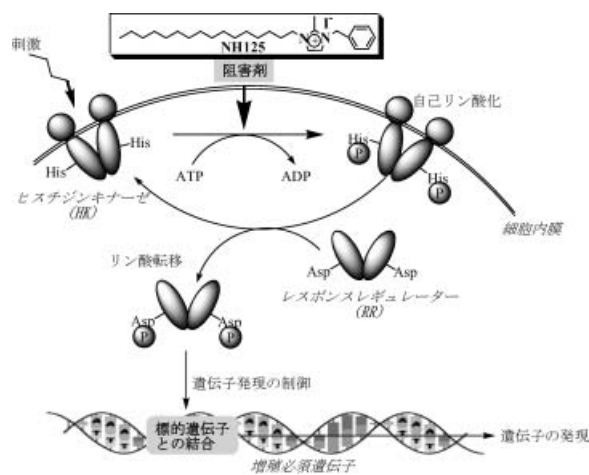


図1 TCS 阻害剤開発のコンセプト

よって光学活性3-アルキルフタリドが得られたが、アシル鎖長が長くなると立体選択性が極端に低下した。次に2-アルキル安息香酸を調製し、ベンジル位における不斉酸化反応について検討したところ、*P. putida* を触媒に用いるとベンジル酸化が誘導されることがわかったが、立体選択性は満足できるものではなかった。そこで *P. putida* の培養時にインデューサーとして *o*-トルエン酸を添加したところ、高い立体選択性でベンジル位が酸化され、不斉酸化誘導の発現に成功した。この反応はアルキル鎖長に影響されことなくベンジル位を不斉酸化できるため、一般的な光学活性3-アルキルフタリド合成に利用できる有効な手法である。

3. 細菌の情報伝達を標的にしたゲノム創薬の開発

図1に細菌の情報伝達に非常に重要なかわりをして2成分制御系について示す。2成分とは、ヒスチジンキナーゼとレスポンスレギュレーターの2種類のタンパク質を示し、これらのタンパク質を介してリン酸リレーすることによって情報が伝達される。通常の抗生物質は遺伝子発現後を制御することが特徴であるが、それでは耐性菌の出現を回避できないため、遺伝子発現前を制御する新しい薬剤、すなわちゲノム創薬の開発に着手した。ここでは主に、必須ヒスチジンキナーゼ YycG の自己リン酸化およびリン酸リレーの阻害を指標に化合物の探索を行い、種々合成したイミダゾール誘導体から、セチル基とベンジル基を有する NH125 が多くのヒスチジンキナーゼ自己リン酸化阻害活性を示し、ゼルンボン誘導体とともに、YycG 自己リン酸化の阻害剤であることを初めて見いだした。さらに院内感染菌として猛威を奮っている MRSA および VRE に対しても良好な MIC を示すことが明らかとなった。したがって筆者らがこの概念で開発した薬剤は日本発のゲノム制御型抗生物

質として先駆的な例になると考えている。さらにガン細胞に過剰発現し、ヒスチジンキナーゼと三次元立体構造が比較的類似するポリペプチド鎖延長因子 (eEF2) のキナーゼ活性を NH125 は強く阻害することがわかり、新しい抗がん剤開発の可能性も見いだされた。これらの結果は情報伝達制御剤の新たな方向性を示ただけでなく、次世代型薬剤開発の大いなる将来性を示唆するものである。

おわりに

本研究は、主に近畿大学農学部農芸化学科・天然高分子化学研究室（2005年4月1日よりバイオサイエンス学科・バイオマテリアル研究室）において行われたものです。研究を進めるにあたり終始ご指導とご鞭撻を賜りました近畿大学教授の岡本忠先生に心より御礼申し上げます。また、当研究室で多大なご協力をいただいた近畿大学助教授の高谷政広先生にも厚く御礼申し上げます。本研究を行うチャンスを与えていただきご助言と激励を賜りました京都教育大学名誉教授の沢田誠二先生ならびに近畿大学教授の内海龍太郎先生に心より感謝申し上げます。また、学生時代よりこれまで絶え間ないご指導、激励をいただきました京都大学名誉教授の大野惇吉先生、京都大学助教授の中村 薫先生に深く感謝します。本研究は、当研究室ならび

に上記先生方の研究室の熱心な多くの卒業生、在学生の方々と共同研究によってなされたものであり、これらの方々に心より御礼申し上げます。また、多数の有力なご助言を賜りましたスクリプス研究所教授の K. Barry Sharpless 先生、ジョージア大学教授の R. K. Hill 先生、スクリプス研究所助手の V. V. Fokin 先生、ならびに京都大学教授の山本行男先生、京都大学教授の大江浩一先生をはじめとする国内外の諸先生、諸先輩方に深く御礼申し上げます。さらに結晶構造解析では長浜バイオ大学助教授の河合 靖先生、質量分析では近畿大学助教授の森田全律先生にお世話になりました。貴重な研究試料の供給では大洋香料株式会社の宮脇英昭先生、琉球大学助教授の米盛重友先生、株式会社サカタの坂田悟郎様、石田太郎様、そして沖縄県西表島の高田見諒様に、また生理活性評価では第一製薬株式会社の星野一樹先生、奥村 亮先生、花王株式会社の泉 祐先生にお世話になりました。深く感謝申し上げます。そして研究生生活を支えてくれた家族にもこの場を借りて感謝します。最後になりましたが、本奨励賞にご推薦くださいました日本農芸化学会関西支部長の大東 肇先生ならびにご支援賜りました諸先生方に厚く御礼申し上げます。