

巨大複雑天然物から展開する科学－新全合成戦略開発・生体機能の解析と制御

いのうえ まさゆき  
井上 将行

（東京大学・大学院薬学系研究科・教授）

【研究の概要等】

生物活性天然有機化合物は、生命をつかさどる様々な信号伝達に対して大きな影響を与える。強力な活性をもつ天然物は、進化過程を経て活性発現のために分子構造が最適・最小化されている。すなわち、その多様な環状構造や官能基には機能情報が高密度に集積される。そのため、その部分構造の欠如はしばしば劇的な機能低下につながる。天然物の信号伝達制御物質や薬物としての応用には、精密有機合成によりその原子レベルの三次元構造を完全に再現(全合成)する必要がある。

分子量1000を超える巨大複雑天然物は、より低分子量の天然物では一般的に実現不可能な、強力かつ選択的な生体制御を可能にする。一方、これら天然物の全合成と機能化には、現代科学が解くべき大きな課題がある。我々は本研究において、このような巨大天然物の全合成の超効率化のための独創的反応・方法論を確立し、現在ある合成論理を高度一般化する。さらに、巨大天然物が本来もたない機能を合成化学的に付与し、生体機能の新しい解析法と制御法の開発を目指す。

【当該研究から期待される成果】

有用な生物活性天然物の効率的・実践的・量的な供給は、現代有機合成化学の最重要課題である。本研究の第一の目的である新全合成戦略の開発により、全合成が事実上不可能であった有望な生物活性をもつ巨大複雑天然物の効率的構築を実現し、有機合成化学の新しい基盤技術を提供する。さらに、新合成法は汎用性をもった合成誘導体の網羅的創出法であり、構造-機能相関研究に有効である。得られる情報は、活性発現予測に基づいた新規分子群の設計・合成を可能にする。長期的には、これらの分子を基盤とした薬物のリード化合物の開発および新しい生体機能の解析・発見・制御が期待される。

【当該研究課題と関連の深い論文・著書】

- ・ M. Inoue, M. Hirama, et al. "Total Synthesis of Ciguatoxin and 51-HydroxyCTX3C," *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 128, 9352-9354.
- ・ M. Inoue et al. "Total Synthesis and Bioactivity of an Unnatural Enantiomer of Merrilactone A: Development of an Enantioselective Desymmetrization Strategy," *J. Org. Chem.* **2007**, 72, 3065-3075.

【研究期間】 平成20年度－24年度

【研究期間の配分（予定）額】

81,200,000 円（直接経費）

【ホームページアドレス】 <http://www.f.u-tokyo.ac.jp/~inoue/>