

2025年12月15日

報道機関 各位

国立大学法人東北大学

## 医薬品への応用が期待されるアルカロイドの 網羅的化学合成に世界で初めて成功

### 【発表のポイント】

- 創薬シーズとして注目される植物アルカロイド<sup>(注1)</sup>であるデヌダチン類の世界初の網羅的な不斉完全化学合成に成功しました。
- 三つの炭素-炭素結合形成反応を駆使しデヌダチン類の複雑骨格を構築した後、望みの位置にピンポイントで酸素官能基を導入する手法を開発しました。
- 本研究で確立した手法により、多様な酸素官能基配置パターンと複雑な炭素骨格を併せ持つアルカロイド群を基盤とする創薬研究の加速が期待されます。

### 【概要】

トリカブト属の植物から主に抽出されるアルカロイドであるデヌダチン類は、抗酸化作用や抗不整脈作用、鎮痛作用など多彩な生物活性を示す化合物群であり、創薬シーズとして注目されています。これまでに骨格上の酸素官能基<sup>(注2)</sup>の配置パターンが異なる約60種の類縁体が単離されていますが、その極めて複雑な骨格構造と多数の酸素官能基により化学合成例はわずか三例（うち不斉合成<sup>(注3)</sup>は一例）のみでした。このため、多くのデヌダチン類が合成されずに取り残されており、天然からの単離量も限られるため、多様な酸素官能基配置パターンを持つデヌダチン類の網羅的<sup>(注4)</sup>合成の開発が強く望まれていました。

今回、東北大学大学院薬学研究科の徳山英利教授、坂田樹理助教、河野駿大学院生らの研究グループは、複雑な炭素骨格の効率的構築と合成終盤でのピンポイント酸素官能基導入を組み合わせた独自の戦略により、五種類のデヌダチン類の世界初の不斉完全化学合成に成功しました。今回開発した複雑骨格の構築と酸素官能基導入を組み合わせる合成戦略は、これまで立ち遅れていたデヌダチン類をはじめとする複雑アルカロイドの創薬研究への応用が期待されます。

本研究成果は、2025年12月4日付でドイツ化学会誌 *Anegwandte Chemie International Edition* にオンライン掲載されました。

## 【詳細な説明】

### 研究の背景

トリカブト属の植物から主に抽出されるアルカロイドであるデヌダチン類は、抗酸化作用や抗不整脈作用、鎮痛作用など多様な生物活性を示す化合物群であり、創薬研究への応用が期待されています。また、強力な神経毒を持つアコニチン類の生合成前駆体としても知られ、合成化学者や天然物化学者の興味を惹きつけてきました。その構造は、複数の環が密に連結した複雑な炭素骨格を持ち、二つのスピロ中心<sup>(注5)</sup>を含む三つの第四級不斉炭素中心<sup>(注6)</sup>と連続する10-12個の不斉炭素を特徴としています。デヌダチン類はこれまでに、(-)-コクレアレニンや(-)-マクロセントリンをはじめ、酸素官能基の配置パターンの異なる約60種の化合物が植物から単離されていますが、その構造の複雑さと多数の酸素官能基に由来する高い合成難度から合成例はわずか三例（うち不斉合成は一例）にとどまっていた。このため、大半のデヌダチン類が合成されずに取り残されており、植物から単離できる量も極微量であるため、多様なデヌダチン類の網羅的合成法の開発が望まれていました。

### 今回の取り組み

今回、東北大学大学院薬学研究科の徳山英利教授、坂田樹理助教、河野駿大学院生らの研究グループは、創薬研究を見据え、多様な酸素官能基配置パターンを示すデヌダチン類の網羅的合成研究を開始しました（図1）。その達成には三つの課題がありました。まず一つ目は、歪み<sup>(注7)</sup>の大きい含窒素四環性骨格の合成法の確立です。そこで酸性下加熱処理をする簡便な操作で、望みのC7-C20結合形成が進行する化合物を設計することで、再現性よく含窒素四環性骨格を得る実用的手法の確立に成功し、一つ目の課題を達成しました（図2上部）。二つ目の課題であるビシクロ[2.2.2]オクタン骨格<sup>(注8)</sup>の構築は、二回の環化付加反応<sup>(注9)</sup>を行うことで達成しました（図2下部）。まず一段階目の環化付加反応では、化学平衡を巧みに利用し不安定なジエンをフラスコ中で生成する手法を開発し、環構築に成功しました。二段階目の環化付加反応は、高気圧下でエチレンを利用し立体障害<sup>(注10)</sup>の大きい位置の炭素-炭素結合の形成を実現し、ビシクロ[2.2.2]オクタン骨格の構築に成功しました。三つ目の課題である、酸素官能基の導入は、はじめに導入したC3位のヒドロキシ基を足がかりとした反応で達成しました（図3）。特に、ロジウムと高気圧水素を組み合わせる手法を開発し、C1位、C15位のケトンやC2-C3位、C9-C11位アルケンを同時にかつ立体選択的に還元することができました。この水素化反応とピンポイント酸素官能基導入を鍵として、計五種類のデヌダチン類の網羅的全合成に成功しました。

## 今後の展開

本研究は、これまで創薬シーズとして注目されながら、その困難さから合成ができなかったデヌダチン類の網羅的合成に成功したものです。本研究で確立した複雑な骨格の構築と酸素官能基導入を組み合わせる合成の考え方は、デヌダチン類のみならず、これまで合成が困難であったアルカロイドの化学合成へと応用可能です。これにより、生合成経路の解明や構造未解明化合物の合成による構造決定などの天然物化学分野における学術的波及効果にとどまらず、合成困難さのために埋もれていたアルカロイド群の網羅的合成による、構造活性相関研究<sup>(注11)</sup>を基盤とした新規抗がん剤などの創薬に貢献することが期待されます。

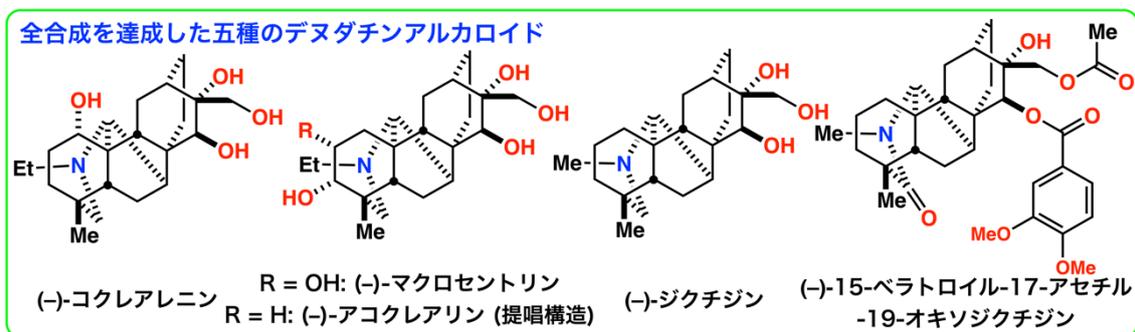


図 1. 今回全合成を達成したデヌダチンアルカロイド

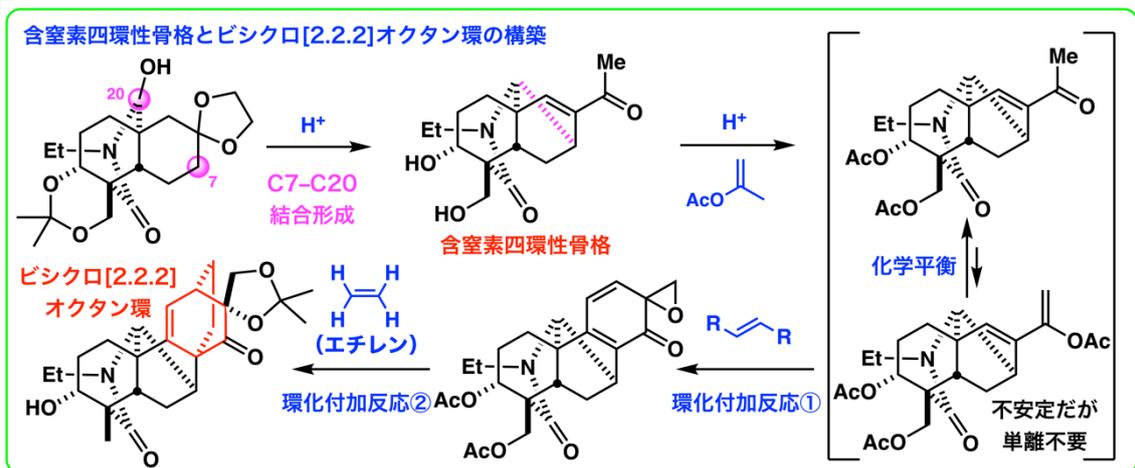


図 2. デヌダチン類の炭素骨格の構築

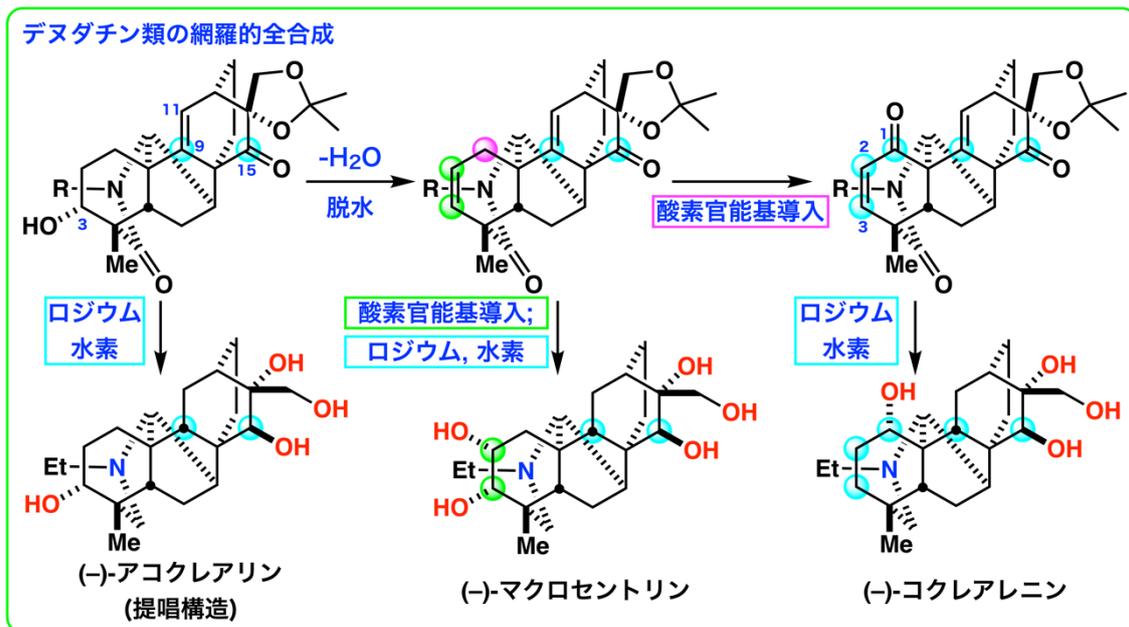


図3 デヌダチン類の網羅的全合成

#### 【謝辞】

本研究は、文部科学省 科研費 学術変革領域 (A)「潜在的空間分子設計」(24H01744)、JSPS 科研費 (24H00591, 24K09704)、および国立研究開発法人日本医療研究開発 機構 (AMED) 生命科学・創薬研究支援基盤事業創薬等先端技術支援基盤プラットフォーム (BINDS、JP25ama121040)、日本学術振興会特別研究員奨励費 (24KJ0396, 17J02694, 15J01804, and 09J06475) の支援を受けて行われました。また、掲載論文は「東北大学 2025 年度オープンアクセス推進のための APC 支援事業」により Open Access となっています。

#### 【用語説明】

注1. アルカロイド：窒素原子を含む天然有機化合物の総称。アルカロイドという名称は、大部分の化合物が塩基性を示すことから、アルカリ（塩基性）に由来する。その多くが多様な生物活性を示し、医薬品に用いられる医薬資源として知られる。またアルカロイドは、医薬品だけでなく、コーヒーに含まれるカフェインやタバコの葉に含まれるニコチンなど、嗜好品にも含まれている。

注2. 酸素官能基：酸素原子を含む官能基（ヒドロキシ基やカルボニル基）の総称。化合物の反応性や性質を大きく左右するため、天然有機化合物や医薬品では、酸素官能基の種類や配置が生物活性を大きく変える。

注3. 不斉合成：光学活性体のうち的一方のみを選択的に合成すること。医薬品や農薬では一方の光学活性のみが有効な作用を示すことが多いため、

目的とする光学活性体を高い純度で得ることが重要。

- 注4. 網羅的合成：一つの化合物から分岐させることにより、多数の関連化合物を体系的に合成すること。複雑天然有機化合物などでは、わずかな構造の違いで生物活性が大きく変化するため、複数の関連化合物を一挙に合成して比較することが求められる。
- 注5. スピロ中心：二つの環がただ一つの炭素を共有して連結される特異な立体構造の中心となる炭素原子を指す。分子の立体形状に大きな影響を与えるため医薬品などで重要視されているが、特に第四級炭素となるスピロ中心の立体選択的構築は難易度が高い。
- 注6. 第四級炭素：第四級炭素中心は、四つの炭素と結合した炭素原子を指す。また、すべてが異なる炭素官能基である場合においては、第四級不斉炭素中心と呼ばれる。立体的な要因により、一般的にその構築は困難とされる。
- 注7. 歪み：結合や分子そのものが本来の自然な距離や角度から無理に押し込まれたり引き延ばされたりしている状態。こうした構造は不安定で壊れやすく、形を維持しにくいいため、人工的に構築することが困難。
- 注8. ビシクロ[2.2.2]オクタン骨格：二炭素からなる三つの橋でつながった、かご型の立体構造。剛直で三次元的な構造のため、医薬品などで特有の分子形状や生物活性を生み出す重要な構造単位となる。
- 注9. 環化付加反応：二分子が二つの結合を同時に形成しながら新しい環状構造を一挙に作り出す反応。環骨格を一段階で構築できるため、複雑分子の合成における強力な手法として利用されている。
- 注10. 立体障害：周辺に隣接する原子や官能基が妨げとなり、反応が進行しにくくなる現象。
- 注11. 構造活性相関研究：分子の形や、官能基の位置・向きの違いが薬理活性にどう影響するかを調べ、医薬品の改良につなげる研究。

#### 【論文情報】

タイトル：Divergent Total Synthesis of Denudatine Alkaloids Cochlearenine, Macrocentrine, Dictizine, 15-Veratroyl-17-Acetyl-19-Oxodictizine, and the Proposed Structure of Acochlearine

著者：Shun Kawano, Naoya Miyamoto, Kosuke Fujioka, Hiroki Toya, Juri Sakata, Hidetoshi Tokuyama\*

\*責任著者 東北大学大学院薬学研究科 教授 徳山英利

掲載誌：Angewandte Chemie International Edition

DOI：https://doi.org/10.1002/anie.202521481

URL：https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/anie.202521481

**【問い合わせ先】**

（研究に関すること）

東北大学大学院薬学研究科

教授 徳山 英利

TEL : 022-795-6887

Email : hidetoshi.tokuyama.d4@tohoku.ac.jp

（報道に関すること）

東北大学大学院薬学研究科 総務係

TEL : 022-795-6801

Email : ph-som@grp.tohoku.ac.jp