

薬学部・製薬化学科 薬品製造学講座



研究室紹介

1. はじめに

昭和26年、医学部薬学科が新設されると同時に、薬化学第一講座として発足し、2年後、薬品製造学講座と改称された本講座は、有機化学に基盤を置いて発展してきた日本の薬学の伝統を受け継ぐ講座の一つであり、現在は製薬化学科に属している。初代堀井善一教授が昭和47年退官された後、昭和55年に本学薬学部出身の岩田宙造教授が就任し、現在に至っている。他の構成員は今西 武助教授、田中徹明助手、宮下和之助手となっており、学生を含めると20人前後のスタッフである。

さて、本講座は、基礎有機化学、工業薬品化学、および有機医薬品の化学と製造法に関する講義を担当し、研究面では、医薬品の開発を目的として生物活性有機化合物の合成研究を行っている。

2. 研究テーマの概要

本講座には前任教授時代より「生物活性を有する天然有機化合物の全合成研究」という一貫した研究テーマがある。一般に天然有機化合物は、ある一つのエナンチオマーとして存在しているが、それらの対掌体における生理作用は実に多彩である。全く逆の作用を示したり、両エナンチオマーが共存してはじめて生理活性を発現するものもある。そのため天然有機化合物の全合成研究においては、立体選択的反応（不斉合成を含む）の開発が大きなキーポイントとなる。また、標的化合物に到達する過程で実に多様な中間体や誘導體、さらには非天然型の化合

岩田宙造*

物も合成され、これらの中には思いがけない生物活性を有するものもあり、新しい医薬品の開発につながる可能性もある。全合成は実に多大な時間と労力を要する研究であるが、苦勞の末、標的物に到達する喜びは、未踏峰を征服する喜びにも似て実にチャレンジングな世界である。合成研究には、有機化学における総合的な知識が必要である。多種の素反応、および試薬、立体化学、熱力学、金属化学、各種機器分析、さらには無機化学にまでも精通していなければならない。また、実験技術の修得に至っては長い積み重ねの末に達成されるものである。この研究を通して得た知識や技術は社会のニーズに充分応え得るものである。

新しい医薬品の開発を最終目標として行っている全合成研究であるが、当研究室では、種々の骨格合成法や合成試薬の開発を行い、幾多の成果を挙げてきた。以下に各研究テーマにおける概要を述べる。

2.1 スピロヴェチバン型ファイトアレキシンの合成研究

筆者は以前よりスピロ環化合物に興味を持ち、フェノリック α -ジアゾケトン類の金属塩触媒による分解反応を用いる新スピロ閉環反応を開発し、さらに水酸基の隣接基関与を利用してスピロジエノンアルコールの Birch 還元により一挙に3個の不斉炭素を立体選択的に構築することをみつけた。この2つの反応を利用し多くのスピロ環を有する天然有機化合物の合成を行ってきた。特にファイトアレキシンと総称される抗菌性物質 (solavetivone, lubimin類) の合成を精力的に行った。この物質は、植物が病原菌に感染した時に、その組織中に産生されるもので、植物の抵抗性機構とあいまって植物病理学

*岩田宙造(Chuzo IWATA), 大阪大学薬学部, 製薬化学科, 薬品製造講座, 教授, 薬学博士, 薬品製造学・有機合成化学

的にも興味ある物質である。

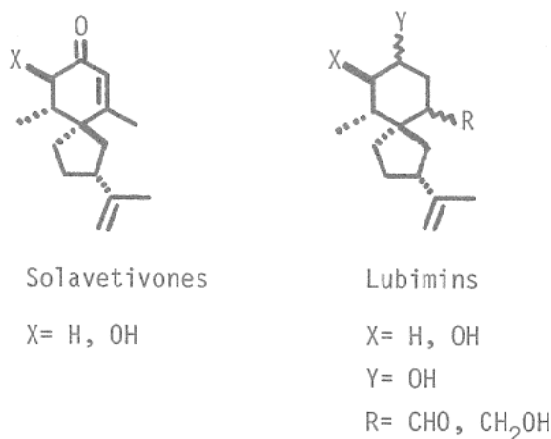


図1

2.2 抗腫瘍性ジテルペン類の合成研究

さきの新閉環反応を利用してスピロ環を有するジテルペン類 (aphidicolane 型, および stemodane 型) の合成も行っている。これらは非常に類似した4環性構造を有するが, 前者は単純な官能基にもかかわらず抗菌作用, 抗腫瘍作用など顕著な生物活性を示すのに対し, 後者はこれといった作用は無く, 構造活性相関において非常に興味もたれる。

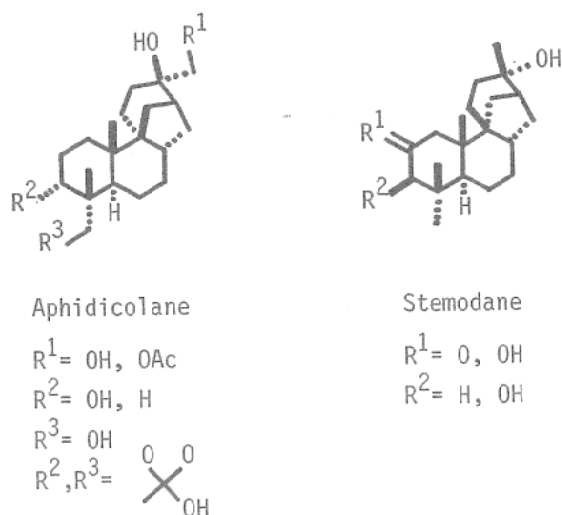


図2

2.3 天然ポリキナン型化合物の合成研究

トリシクロ [3.3.0.0^{2,8}] オクタン誘導体のシクロプロパン環を位置選択的に開裂する方法を見だし, 抗腫瘍性セスキテルペンである,

quadrone や pentalenene 等のポリキナン型化合物の合成を完成させ, 現在, 本手法を他の天然有機化合物の合成にも応用している。

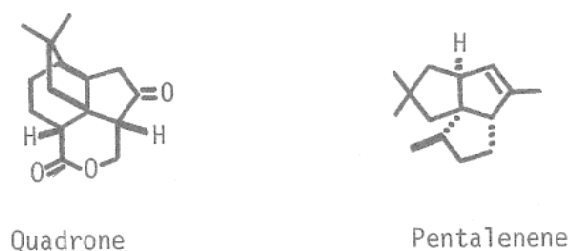


図3

2.4 スピロケタール天然有機化合物の不斉合成研究

p-トルエンスルフィン酸ナトリウムとメントールから容易に得られる光学活性スルフィニル化合物の不斉を利用し, 新規で, 高立体選択的なスピロケタール骨格の不斉合成法を開発し, この手法を用いてスピロケタール構造を有する昆虫フェロモン類やトキシン類の一種である talaromycin 類の不斉合成を完成させた。

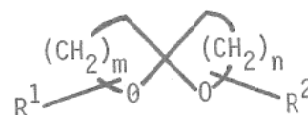


図4

2.5 不斉な補酵素モデル化合物の合成および反応

ごく最近, 生体内の酵素反応を有機合成化学へ応用することを目的として, 補酵素モデル化合物の合成を行い, それらの反応性を検討した。特に光学活性スルフィニル基を有する NADH モデル化合物を用いた還元反応は非常に高い光学収率で進行することを見出すなど, 優れた成果を挙げつつある。

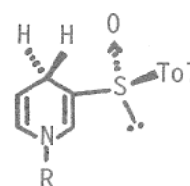
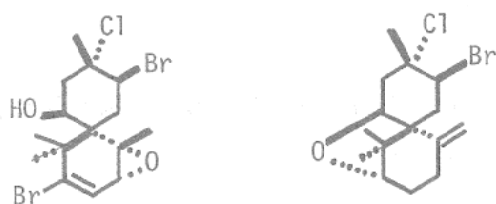


図5

2.6 海洋天然物の合成研究

また、新たな医薬品資源として注目されている海洋生物由来の天然有機化合物の全合成も手掛けている(chamigrane型セスキテルペン類)。これらは陸上起源の化合物とは異なり、その分子中に塩素や臭素を有し、またそれらの配置の違いにより作用も異なるなど、生物活性の点からも興味ある化合物群である。



Prepacifenol

Nidifocene

図6

2.7 メディシナルケミストリー

他に、天然有機化合物とは別に新しい医薬品の開発を目指し、他大学、あるいは企業との共同研究で、種々の複素環化合物や天然類似化合

物の合成も行っている。特に、海洋資源の有効利用を指向して、ある種の血栓溶解剤の開発を行い、また強力な抗腫瘍作用を有する反面、毒性が強く臨床的には用いられない天然有機化合物の修飾等を行い、より強力で副作用の少ない医薬品の開発を行っている。

以上がここ数年来の研究の概略であるが、これからは有機化学の中に、生物化学的、物理化学的な要素を加え有用な医薬品の開発に結びつきたいと思っている。

3. おわりに

本講座は歴史が古く、総出身者は300名におよび、大学、および企業の研究所で活躍する先輩が多く、学生の就職状況は頗る良好である。「一葉総会」という研究室の同窓会を毎年開催して、縦のつながりを大切にしており、また年に一度、卒業生を含めたテニス大会を開催して親睦をはかっている。多くの先輩たちの激励のもと、さらなる研究室の発展を目指し、充実した研究を行わねばならないと思っている。