

2026. 8. 31

報道関係者 各位

&lt; 配信枚数 3 枚 &gt;

**天然物の分子骨格を直接作り替える新しい化学手法を開発**  
～クマリン類から医薬品・機能性材料の原料となるクマラノン類を合成～

立命館大学薬学部の中村寿文教授らの研究グループは、植物や微生物などの生物が作り出す化合物「天然物」に含まれる分子の化学構造(骨格)を、別の構造へ直接変換する新しい化学反応を開発しました。生体内で働くハロゲン化酵素の仕組みから着想を得て、従来は難しかった分子内の強固な結合の切断を、室温・弱塩基・金属触媒を使わない条件で実現しました。

本手法により、パセリや柑橘類などの植物にも広く含まれる「クマリン骨格」を持つ化合物から、医薬品や農薬の原料として重要な「クマラノン骨格」を持つ化合物を直接合成することに成功しました。本成果は、天然資源を有効活用できる持続可能な化学合成法として期待されます。

**本件のポイント**

- 生体内の酵素反応をヒントに、分子内の強固な結合を室温・弱塩基・メタルフリー条件で切断する新手法を開発
- 天然に豊富に存在するクマリン骨格から、有用なクマラノン骨格へ直接変換することに成功
- 従来必要だった希少な遷移金属触媒や多段階合成を不要にし、環境負荷の低減に貢献
- 天然物を新たな化学資源として活用する道を開き、創薬や機能性材料開発への応用が期待

**< 研究成果の概要 >**

天然物(植物や微生物など、生物が作り出す化合物)には、それぞれ特徴的な分子の化学構造である「分子骨格」が存在します。しかし、その骨格は安定しているため、別の骨格へ直接作り替えることは容易ではありませんでした。

本研究グループは、生体内で働くハロゲン化酵素<sup>\*1</sup>が特定の結合を切断する仕組みに着目しました。その働きに着想を得た化学反応として再現することで、天然物に広く存在するクマリン類を、医薬品などの原料としても利用される有用なクマラノン類へ直接変換することに成功しました。

この反応は室温で進行し、化学反応を促進するための金属触媒を必要としません。また、多様な化合物に適用できることから、幅広い応用が期待されます。

**< 研究の背景 >**

植物に含まれる天然成分は、それぞれ特徴的な分子の骨格を持っています。例えば、パセリやアスタバ、柑橘類には、「クマリン骨格」と呼ばれる構造を持つ化合物が多く含まれています。

これまで、こうした天然物を活用する際には、その骨格を維持したまま化学的に性質を変える方法が一般的でした。しかし、天然物の骨格は安定しているため、その一部を切断し、別の骨格へと作り替えることは容易ではありません。

特に、天然物に含まれる「エステル結合」は、骨格を形成する重要な結合の一つです。この結合を選択的に切断し、新たな骨格へ変換できれば、天然物の利用価値を大きく広げることができます。近年、エステル部分から一部の炭素(カルボニル基)を取り除く「脱カルボニル化反応」<sup>\*2</sup>が報告されていますが、多くの場合、特殊な金属触媒が必要であり、適用できる化合物は限られていました。

一方、生体内では酵素の働きによって、室温・中性という穏やかな条件でも脱カルボニル化反応が進

行することが知られています。なかでも「ハロゲン化酵素」は、分子にハロゲンを組み込むことで分子の一部を変化させる反応を促進し、生理活性を持つ天然物の生成に関わっています。

本研究グループは、この自然界の反応の仕組みに着想を得て、「Cut-to-Fuse (切断と再構築)」と呼ぶ独自の合成戦略を開発しました。この手法は、分子骨格を一度切断(Cut)した後、新たな骨格へと再構築(Fuse)することで、従来は困難だった骨格変換を可能にするものです。

今回、この戦略を天然に広く存在する「クマリン類」に適用し、ハロゲン化を鍵反応として結合を切断した後、分子の環状構造を小さく作り変える新しい「脱カルボニル型環縮小反応」の開発を目指しました。本手法は、天然物を単なる抽出成分としてではなく、新たな化学素材へと変換するための出発原料として活用する道を開くものです。石油由来原料への依存を減らし、天然資源を有効活用する新たな合成手法として期待されます。

## ＜研究の内容＞

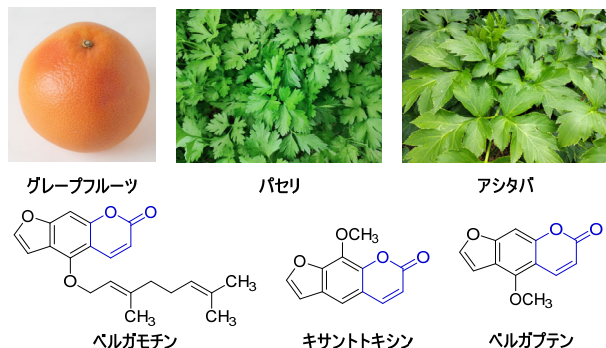
本研究グループは、クマリン類から、医薬品や機能性材料の原料として期待される「クマラノン類」を効率よく合成できる新しい反応を開発しました。

本手法では、クマリン類に塩素化剤の *N*-クロロスクシンイミド(NCS)を作用させることで、分子内で結合の切断と再結合が連続的に進行し、目的化合物であるクマラノン類を高い収率で得ることに成功しました。

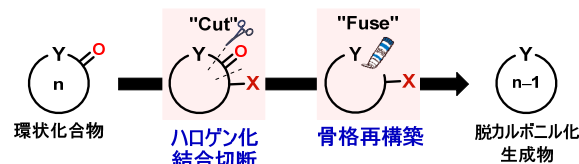
特に、本反応の特徴は、通常は切断が難しい炭素－炭素結合および炭素－酸素結合を、室温かつ弱塩基という非常に穏やかな条件で切断できる点にあります。これにより、分子の骨格を一度切断した後、新たな骨格へと作り替えることが可能になりました。

さらに、本手法はさまざまな特徴を持つ化合物に適用できるだけでなく、ピロンやナフトクマリンと呼ばれる骨格を持つ化合物にも展開可能であることを確認しました。

A クマリン構造を有する天然物



B "Cut-to-Fuse"戦略



C 今回の反応

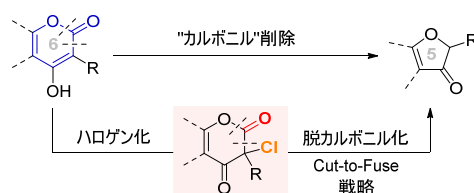


図. 天然クマリン骨格を起点とした脱カルボニル型骨格編集

## ＜社会的な意義＞

研究開発の現場では、既存の化合物の構造を効率よく変更し、新たな機能を持つ分子を生み出す技術が求められています。近年注目されている「骨格編集」は、分子を構成する原子の一部を挿入・削除・交換することで、分子骨格そのものを作り替える技術です。特に創薬分野では、候補となる化合物の迅速な設計や改良を可能にする手法として期待されています。

また、天然由来の化合物を出発原料として利用できれば、石油化学原料への依存を減らし、より環境負荷の低い化学合成の実現につながります。一方で、天然物を活用した化学合成は、資源保護などの観点から利用できる化合物に限られるという課題がありました。

本研究では、植物などに広く存在する天然物由来の「クマリン骨格」に着目し、その分子骨格を別の有用な構造へ変換する新しい手法を開発しました。

今回の手法は、クマリンの分子の一部を切断して炭素原子を一つ取り除き、6員環から5員環の化合

物へと変換する「脱カルボニル型環縮小反応」です。従来、このような分子内の強固な結合を選択的に切断するには、高価な金属触媒が必要でした。これに対し、本研究では生体内で起こる反応から着想を得た方法を採用し、ハロゲン原子を導入することで、室温・弱塩基・金属を使用しないメタルフリー<sup>※3</sup>という穏やかな条件下で反応を進行させることに成功しました。

この成果により、環境負荷の低減や希少金属への依存軽減が期待されます。さらに、入手しやすいクマリン類から、これまで合成法が限られていたクマランोन類を直接合成できることから、医薬品や機能性材料の開発に向けた新たな分子創製への応用が期待されます。

#### <研究者のコメント>

本研究は、ハロゲン化酵素の働きを模倣した化学反応の開発過程で生まれました。当初は分子が分解する反応を想定していましたが、ハロゲンの特性によって分解を回避し、骨格編集へと利用できることを見いだしました。予想を超えた発見が、新しい分子変換法の実現につながりました。

#### <論文情報>

論文名 : Halogen-guided reconstructive transformation of hydroxycoumarin to coumaranone  
著 者 : 要藤友佑, 松本侑征, 菊畠孝太郎, 藤嶽美穂代, 知名秀泰, 土肥寿文  
発表雑誌 : JACS Au  
掲載日 : 2026 年 7 月 26 日(日) 00:00(日本時間)  
DOI : <https://doi.org/10.1021/jacsau.6c00801>  
URL : Halogen-Guided Reconstructive Transformation of Hydroxycoumarin to Coumaranone | JACS Au | ACS Publications

#### <用語説明>

- ※1 ハロゲン化酵素: 生体内で塩素(Cl)、臭素(Br)、ヨウ素(I)などのハロゲン元素を有機化合物に導入する酵素。微生物や植物などに存在し、抗生物質や天然有機化合物の生合成に関与している。
- ※2 脱カルボニル化反応: カルボニル基とは、炭素と酸素の二重結合(C=O)を含む官能基のことを指し、脱カルボニル化反応とは、反応の前後を比較した際に、形式上カルボニル基がCO(一般炭素)として失ったとみなせる反応。
- ※3 メタルフリー合成: 金属触媒を用いない環境に優しい合成法。

以上

配布先: 草津市政記者クラブ、京都大学記者クラブ、科学記者会、文部科学記者会

#### ●本件に関するお問い合わせ先

(研究内容について)

立命館大学 薬学部 教授 土肥寿文

TEL. 077-561-4908

Email. [td1203@ph.ritsumei.ac.jp](mailto:td1203@ph.ritsumei.ac.jp)

立命館大学 薬学研究科 博士後期課程 要藤友佑

TEL. 077-561-5165

Email. [ph0120fv@ed.ritsumei.ac.jp](mailto:ph0120fv@ed.ritsumei.ac.jp)

(報道について)

立命館大学広報課 担当: 大森

TEL. 075-813-8300

Email. [r-koho@st.ritsumei.ac.jp](mailto:r-koho@st.ritsumei.ac.jp)