

令和 2 年 4 月 2 日現在

機関番号：11301

研究種目：若手研究

研究期間：2018～2019

課題番号：18K14206

研究課題名(和文)有機触媒を用いた強力な抗腫瘍活性を持つamphidinolide Nの全合成研究

研究課題名(英文)Synthetic studies on amphidinolide N by using Organocatalyst

研究代表者

梅宮 茂伸(Umemiya, Shigenobu)

東北大学・理学研究科・助教

研究者番号：10802754

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,300,000円

研究成果の概要(和文)：amphidinolide Nと呼ばれる天然有機化合物は、ヒト扁平上皮癌細胞に対して極めて強力な活性を有しており、新規抗がん剤のリード化合物として世界的に注目されている。しかし、現在では天然から入手が不可能であり、その真の立体構造と活性部位・活性発現機構は未解明のままである。本研究では有機合成により化合物の供給を行い、その構造決定を行うことを目的とした。今回実施した研究では、amphidinolide Nの推定構造を合成できたものの、天然物と一致しないことが判明した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

今回の合成標的であるamphidinolide Nは、その強力な生物活性からこれまでに世界中の研究グループで合成競争が行われていた化合物である。しかし、今日に至るまで、全合成の報告例はなかった。唯一当研究室での類縁体の合成報告があるものの、その供給の難しさから最終生成物のスペクトルデータを集めることは困難だった。今回、合成戦略を変えることで化合物の量的供給に成功した。これにより現在まで困難だった、本化合物を使った生物学的研究が実施できるようになった。

研究成果の概要(英文)：Amphidinolides are a series of cytotoxic natural products isolated from the symbiotic dinoflagellates of the genus Amphidinium. In this research, a scalable and enantioselective total synthesis of amphidinolide N was achieved in 31 longest linear steps. The C1-C13 fragment of amphidinolide N was prepared in multi-gram scale by using the asymmetric cross aldol reaction of ethyl glyoxylate with aldehydes catalyzed by diarylprolinol as a key step. Detailed NMR experiments of the synthetic amphidinolide N disclosed that our synthetic product is not identical with the proposed structure by Kobayashi. Comparison of ¹³C NMR chemical shift differences between the synthetic and natural product suggested that the proposed structure would be incorrect regarding to the stereochemistry around C15.

研究分野：有機合成化学

キーワード：全合成 不斉合成 マクロリド 天然物 構造決定 生物活性 有機触媒

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

amphidinolide Nは渦鞭毛藻から単離された強力な抗腫瘍活性を持つ天然物であるが、現在では環境の変化により菌が生産を止めてしまっており、天然から入手することができない。さらに、これまでに得られた化合物のほぼ全てが分解してしまっているため、真の立体構造や活性の発現機構については未解明のままである。これまでに世界中で全合成研究が行われているが、その非常に高い合成難度から小林らの推定構造の合成報告はなく、その正確な立体構造については未だに分かっていない。本研究の学術的「問い」は、「amphidinolide Nの真の立体構造は何か？」及び「活性発現機構はどうなっているのか？」の2点である。本研究はamphidinolide Nの推定構造と類縁体を網羅的に合成する手法を確立し、合成した化合物の生物活性評価とその活性発現機構の解明を行う。これにより、amphidinolide Nをベースとした画期的な新規抗がん剤の創製に繋がる可能性があり、人類福祉への大きな貢献が期待される。

2. 研究の目的

amphidinolide Nは1994年に小林らにより単離されたマクロリドであり、ヒト扁平上皮癌細胞に対して極めて強力な活性(IC₅₀=60 pg mL⁻¹)を有している。これまでに知られている中で最強の抗腫瘍活性があることから、新規抗がん剤のリード化合物として世界的に注目されている。しかし、現在は既に天然から得ることは出来なくなっているため、その真の立体構造と活性部位・活性発現機構は未解明のままである。本研究では複数の推定立体構造を一挙に合成し、amphidinolide Nの真の立体構造を明らかにするとともに、合成した化合物の生物活性試験を行う事で超強力な抗腫瘍活性の発現機構解明を目的とする。

3. 研究の方法

amphidinolide Nの構造を3つフラグメントに分け、それらを合成したのち順次連結していく収束的全合成戦略により、その全合成を行う。まず、もっとも複雑な構造を有するC1-C13フラグメントの合成を行う。C1-C13フラグメントの量的供給が可能になったのち、C17-C29ユニットの合成を行う。こちらは既に当研究室により合成法が確立されているため、それに従って量を供給する。また、C1-C13ユニットとC17-C29ユニットを連結するために必要なC14-C16ユニットは、既に報告例がある、これら3つのフラグメントをカップリング反応により順次連結し、amphidinolide Nに必要な全炭素が導入された重要中間体を迅速に合成する。1位と25位間でマクロラクトン化を行ったのち、19位水酸基の脱保護を行う事でピラン環を導入する。残された官能基変換であるアセタール保護基の脱保護、9位水酸基の脱保護と酸化によるケトンの導入、及び6位エキソメチレンの導入を徹底的に条件検討することで最適化し、amphidinolide Nの全合成を達成する。十分量の天然物を供給することで、これまで未解明だった真の立体構造を明らかにする。

4. 研究成果

これまでに当研究室ではamphidinolide NのC7及びC10エピマー体の合成を達成しているが、このルートではC1-C13ユニットの合成において当量以上の水銀を使うステップの存在や、低収率に留まる反応が存在することから、ユニットの大量供給に問題があった。さらに、量的供給に問題があったため、最終生成物のフルアサインはできておらず、その正確な構造や、生物活性な

どについては未だ不明である。今回、研究室が独自に開発したジアリールプロリノール触媒を利用したグリオキシル酸エチルとアルデヒドとの不斉アルドール反応を利用することで、この問題を解決することができた。すなわち、不斉アルドールを用いることで、光学活性なジチアンユニットとジエポキシドユニットをそれぞれ数十グラムスケールでの供給に成功した。更にこれらで得たジチアンサブユニットとジエポキシドサブユニットのカップリング反応の条件検討を徹底的に行う事で、目的物を 90%という完璧な収率で得ることができた。これによりグラムスケールでの C1-C13 ユニットの供給が可能になり、その後のカップリング反応及びマクロラクトン化、合成終盤での検討が容易になった。さらに、不斉アルドールに用いる触媒の立体を変えることで、容易に対応するジアステレオマーを合成することも可能であり、実際に C1-C13 ユニットについて 4 種類のジアステレオマーを合成した。それぞれのユニットのカップリング反応についても最適化を行い、最適な保護基を選択することで 80~90%程度の収率で C1-C13 ユニットと C17-C29 ユニットの連結に成功した。その後のマクロラクトン化および官能基変換についても適宜条件を最適化し、鍵中間体として設定しているジケトン体(最終物から 4 段階前)を 100mg スケールで供給することができた。これにより、後半の変換反応についても条件検討が容易になり、副生成物の同定や実験プロシージャの改良が可能になった。エポキシドを保ちつつ、アセトニド基の除去を試みたが、C14-C16 が syn の立体を有する化合物と C14-C16 が anti の立体を有する化合物で反応速度に大きな差が出た。syn 体ではアセトニドの除去速度よりもエポキシドの開環が優先してしまい、系が複雑化した。一方で anti 体ではエポキシドが損壊することなく、目的物を得ることができた。また、この検討においてエポキシドが分解しない条件を明らかにすることができたため、syn 体の化合物においても官能基の導入順を変更すればエポキシドを損壊させることなく目的物が得られるルートが示唆された。また、anti 体の化合物に関しては最終生成物の合成を達成し、そのフルアサインに成功した。残念ながら最終生成物は報告されているスペクトルデータとは一致しなかったものの、これまで困難だった最終生成物の量的供給が可能ルートを確認できた。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計2件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 田渡司、梅宮茂伸、林雄二郎
2. 発表標題 超強力な抗腫瘍活性を有するamphidinolide Nの合成研究
3. 学会等名 有機合成化学セミナー
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Odoh Amaechi, Shigenobu Umemiya, Yujiro Hayashi
2. 発表標題 Asymmetric Construction of the C3-C8 Segment of Amphidinolide N via an Enantioselective Aldol Reaction catalyzed by Diarylprolinol
3. 学会等名 Tohoku University's Chemistry Summer School 2018
4. 発表年 2018年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考