

令和 4 年 5 月 31 日現在

機関番号：32607

研究種目：若手研究

研究期間：2020～2021

課題番号：20K15962

研究課題名(和文) 新奇な構造と生物活性を有する大村天然物エバーメクチン類の収束的合成法の確立

研究課題名(英文) Establishment of a Convergent Synthesis of Omura Natural Products Evermectins with Novel Structures and Biological Activities

研究代表者

君嶋 葵 (Kimishima, Aoi)

北里大学・感染制御科学府・助教

研究者番号：10832404

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,200,000円

研究成果の概要(和文)：これまでにIVMのアグリコンを分割したフラグメントであるビニルヨード、スルホン、ビスエポキシドの合成を達成した。また、それら3成分を2工程で連結させる反応条件を確立しIVMのアグリコン上部ユニットを合成している。アグリコン下部ユニットにおいては天然物への分解実験により取得し、上部ユニットとの閉鎖メタセシスによってアグリコンの合成検討をこなした。しかしながら、目的物は得ることができなかったために、環員数の増加による基質の柔軟性向上を目的に無水コハク酸をテザーとして上部ユニットと下部ユニットを繋ぎジエステル体を調製したところ、期待通りRCMが進行し共役ジエン体を与え、アグリコンの合成を達成した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

エバーメクチン(AVM)は、大村智記念研究所において単離された抗寄生虫・殺虫活性を示すマクロライド系天然物である。AVM類の化学修飾により導かれるイベルメクチン(IVM)は、抗感染症薬や抗寄生虫薬として全世界で利用されている。これまでの、AVMの誘導体は半合成的合成されていることから、本研究成果はによって全合成的に多様な化合物ライブラリーが合成できれば、学術的にも社会的にも非常に意義があると考えられる。

研究成果の概要(英文)：Thus far, we have achieved the synthesis of vinyl iodide, sulfone, and bisepoxide, fragments of the aglycone of IVM. In addition, the reaction conditions for connecting these three components in two steps were established to synthesize the aglycone upper unit of IVM. The lower unit of aglycone was obtained by decomposition experiments to natural products, and synthesis of aglycone was examined by closed metathesis with the upper unit. However, since the target product could not be obtained, a diester product was prepared by connecting the upper unit and the lower unit using succinic anhydride as a tether in order to improve the flexibility of the substrate by increasing the number of rings, and RCM proceeded as expected to give a conjugated diene product, and the synthesis of aglycone was achieved.

研究分野：有機合成化学

キーワード：全合成 ケミカルライブラリー マクロライド

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

エバーメクチン(AVM)は、大村智記念研究所において単離された抗寄生虫・殺虫活性を示すマクロライド系天然物である。AVM 類の化学修飾により導かれるイベルメクチン(IVM)は、抗感染症薬や抗寄生虫薬として全世界で利用されている。このような AVM 類の誘導化による創薬研究は国内外で活発に展開され、10 種以上の医薬や動物薬、農薬が市販されてきた。そして近年、世界規模の研究と臨床データから、AVM 類が新たに新型コロナウイルス (SARS-CoV-2) 等に対する抗ウイルス活性や、抗寄生虫、抗菌、抗腫瘍活性を示すことが明らかになった。これまでに当研究所では AVM 類の魅力的な生物活性に着目し、天然物から半合成的に 1000 種以上の AVM 誘導体を合成し、独自の活性評価系を用いた創薬研究を展開してきた。その研究過程で各新作用の構造活性相関は既知の抗寄生虫・殺虫活性とは異なることが判明し、その解明が望まれている。既に AVMB1a の全合成例は 4 報存在し、それぞれが特徴的な手法で母骨格を構築している。しかし、AVM 類は複雑な構造を持つため、いずれの全合成例も保護基の着脱と官能基変換に多段階を要した直線的な経路であり、総工程数が 50 工程を超えていることが改善すべき点として挙げられる。そのため、AVM 類の全合成を基盤とした誘導化の報告はなく、既存薬を含めた誘導体はいずれも天然物からの半合成か生産菌の遺伝子操作によってのみ導かれてきた。これらの手法は既知の抗寄生虫・殺虫薬の開発には有効だが、問題点として母骨格の変換や官能基選択的な変換に限界があるため、新作用の構造活性相関の解明には至っていない。

2. 研究の目的

新規リード化合物の創製には、半合成的な誘導化では創製困難な新規 AVM 化合物のライブラリー化が重要である。そこで我々は、AVM 類の各新作用の構造活性相関の解明を目的に、既存の手法では困難な変換を可能とする全合成的な誘導体合成法の確立による AVM 類の新規化合物ライブラリーの構築を目指し、本研究に着手した。

3. 研究の方法

AVM 類の新規生物活性の構造活性相関の解明には、既存の半合成的手法では合成が困難であった立体化学、骨格、官能基多様な化合物ライブラリーの構築が必要であると考えられる。そこで、新規化合物ライブラリー構築を指向し、且つ既存の全合成例より効率的で短工程な AVM 誘導体合成法の確立を目指した。

効率性と構造多様性を両立した AVM の誘導体合成経路の確立に向け、以下の戦略を立案した (Scheme 18)。即ち、アグリコンを 3 つのフラグメント (ビニルヨージド、スルホン、ベンゾフラン) に分割し各フラグメントを拡散的に合成した後に、ビスエポキシド 38 を介した 2 つの鍵反応とエステル化及び分子内カップリングにより収束的に骨格の構築を目指す。本経路は立体化学や置換基を変換した各フラグメントを組み合わせて用いることで網羅的な誘導化が可能であり、例として変換した各フラグメントを 5 種ずつ調製すると $5 \times 5 \times 5 = 125$ 種の誘導体が合成できる。誘導化する部位に関してはビニルヨージドの置換基 R1 や立体化学、環状スルホンの環拡大や置換基 R2 と立体化学の多様性、ベンゾフランではヘテロ原子 X や環サイズの変換などが挙げられる。

4. 研究成果

申請書に示した戦略に則り、これまでに IVM のアグリコンを分割したフラグメントであるビニルヨージド、スルホン、ビスエポキシドの合成を達成した。また、それら 3 成分を 2 工程で連結させる反応条件を確立し IVM のアグリコン上部ユニットを合成している。

アグリコン下部ユニットにおいては天然物への分解実験により取得した。IVM B1a から 3 工程で得られるトリオール共役ジエン (C10-C11) をオゾン分解により開裂した後、得られたアルデヒド体を Wittig 反応によりエキソオレフィンへと変換した。次に第一級水酸基を酸化する際に C3-C4 位オレフィンの異性化やベンゾフラン環の芳香族化を避けるため、中性条件である TEMPO 酸化によりアルデヒドへと変換した後、Pinnick 酸化の試薬を加えることでカルボン酸へと一挙に

導いた。

次に合成したアグリコン上部ユニットと下部ユニットに対して縮合剤を用いたエステル化を試みたが、いずれの条件においても下部ユニットが分解する結果となった。これは縮合剤とカルボン酸から生じる活性エステルが C7 位水酸基と不安定なラクトンを形成し、その分解に伴って副反応を誘発しているものと推測した。

そこで他のエステル化の手法として、C19 位水酸基を立体反転させた上部ユニットと下部ユニットを用いた光延反応により目的のエステル体を与えることを見出した。しかし、43 は多くの不斉炭素や官能基を有するため柔軟性に乏しく、その後の Ring closing metathesis (RCM) は進行しなかった。

そこで、環員数の増加による基質の柔軟性向上を目的に無水コハク酸をテザーとして上部ユニットと下部ユニットを繋ぎジエステル体を調製したところ、期待通り RCM が進行し共役ジエン体を与えた。次に無水コハク酸由来のテザーを還元的に除去した後、C1 位の第一級水酸基を選択的にカルボンへ酸化し環化前駆体へと導いた。そして椎名マクロラクトン化と、続く C5、C13 位水酸基の脱保護により IVM B1a のアグリコンの合成を達成し、既存の機器データと完全に一致したことを確認した。

今後、本アグリコン合成法の活用により、既存法では困難な構造変換による AVM 類の新規誘導体合成が行われ、各新作用の構造活性相関が解明されることを期待する。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計0件

〔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
--	---------------------------	-----------------------	----

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------