

令和 5 年 6 月 12 日現在

機関番号：11301

研究種目：挑戦的研究（萌芽）

研究期間：2021～2022

課題番号：21K19061

研究課題名（和文）強力なアポトーシス誘導活性を示す微量天然物の統一的全合成と構造活性相関・機能解析

研究課題名（英文）Synthetic studies on cyclic imine natural products that induce selective apoptosis in human cancer cell lines

研究代表者

佐々木 誠（Makoto, Sasaki）

東北大学・生命科学研究科・教授

研究者番号：80235267

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 5,000,000円

研究成果の概要（和文）：がん細胞に対して低濃度で選択的にアポトーシスを誘導し、強力な細胞増殖抑制活性を示す環状イミン天然物ポルチミン類の全合成と構造活性相関、機能解析に取り組んだ。不斉Diels-Alder反応及び有機分子触媒を用いたアルデヒドに対する不斉スタニル化反応を鍵工程として、チオエステルとオキシアルキルスタニルフラグメントを合成し、両者をStille型カップリングにより連結した。さらに、閉環メタセシスにより14員環骨格を有する鍵合成中間体の合成を達成した。今後、酸素官能基の導入、環状イミンと架橋アセタール構造の構築を経てポルチミン類の全合成を目指す。

研究成果の学術的意義や社会的意義

ポルチミン類は新規な構造を有する環状イミン天然物であり、ヒトがん細胞に対して強力なアポトーシスの誘導を引き起こし、強力な細胞増殖抑制活性を示す一方で、マウスに対する急性毒性が低い。さらに、細胞膜透過性が高いためin vivo動物試験において有望な薬物動態が期待されている。従って、ポルチミン類及び類縁体の合成は、官能基密集型天然物の新たな合成戦略と方向性を示すと同時に、新しいタイプのアポトーシス誘導抗がん剤リード化合物の創製やアポトーシスのケミカルバイオロジー研究における新規分子プローブの開発にもつながることが期待される。

研究成果の概要（英文）：Total synthetic studies on portimines, which induce apoptosis selectively in human cancer cell lines with high potency, were conducted. Key features of the synthetic route include an asymmetric Diels-Alder reaction and asymmetric stannylation to construct two key fragments, Stille-type reaction of thioester and α -oxyalkylstannane for fragment coupling, and a ring-closing metathesis to form advanced intermediate with 14-membered macrocyclic ring. Further studies toward the total synthesis of portimines are now underway.

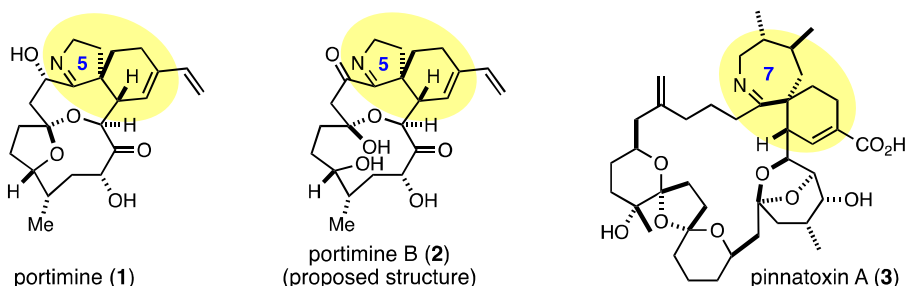
研究分野：天然物合成化学、有機化学

キーワード：ポルチミン 環状イミン天然物 アポトーシス誘導 全合成 構造活性相関 機能解析

様式 C-19、F-19-1、Z-19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

ポルチミン(1)およびポルチミン B(2)は、海洋渦鞭毛藻 *Vulcanodinium rugosum* から新たに単離・構造決定された環状イミン天然物であり、これまで前例のない5員環イミンと架橋した大環状アセタールを構造的特徴とする。既知の環状イミン天然物ピンナトキシン類(3)がニコチン性アセチルコリン受容体の強力な阻害剤として作用する神経毒であるのに対して、ポルチミン類はマウスに対する毒性が低く、ヒトがん細胞に対して低ナノモル濃度で選択的にアポトーシスを誘導し、強力な細胞増殖抑制活性を示す。しかも、そのアポトーシス誘導活性は従来知られる天然物の中で最強の一つであることが報告されている。さらに、ポルチミン類は細胞膜透過性が高いため、*in vivo* 動物試験において有望な薬物動態が期待されている。したがって、ポルチミン類は新しいタイプのアポトーシス誘導抗がん剤のリード化合物やアポトーシスのケミカルバイオロジー研究のための新規分子プローブとして大きな可能性を秘めている。しかし、天然資源からの供給量が微量であるため、詳細な構造活性相関の解明のためには有機合成化学による化合物供給が不可欠である。

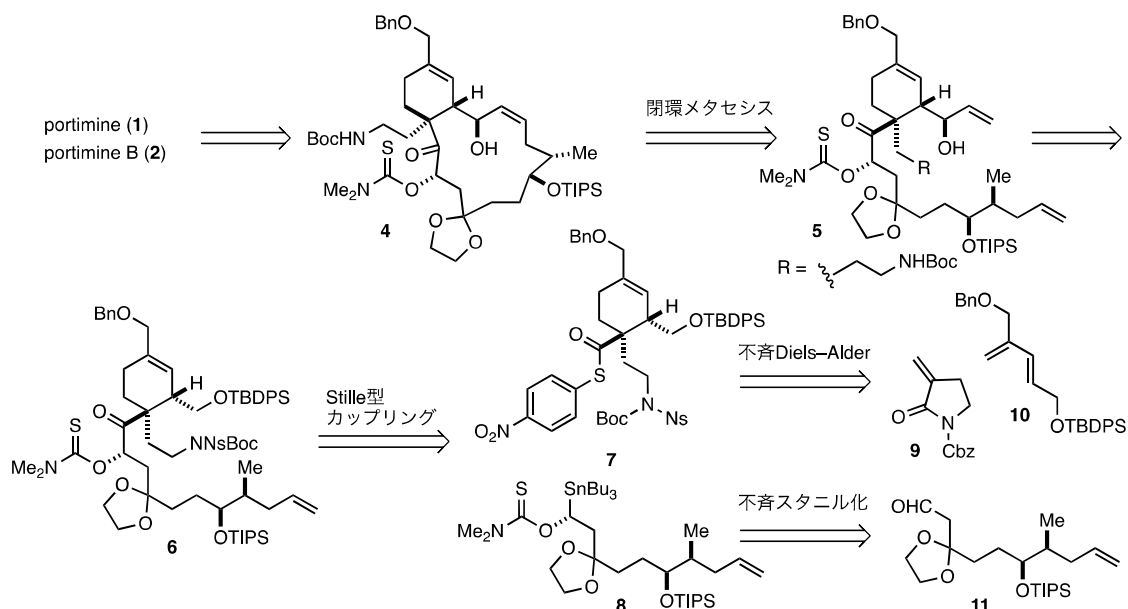


2. 研究の目的

本研究では、環状イミン天然物ポルチミン類のこれまで前例のない特異な化学構造と強力な生物活性に着目し、新規なアポトーシス誘導分子の創製を念頭に置き、ポルチミン類の効率的な全合成法の確立、構造類縁体の合成と構造活性相関研究を行うことを目的とした。これらの研究を通じてポルチミン類の機能解明を目指した。

3. 研究の方法

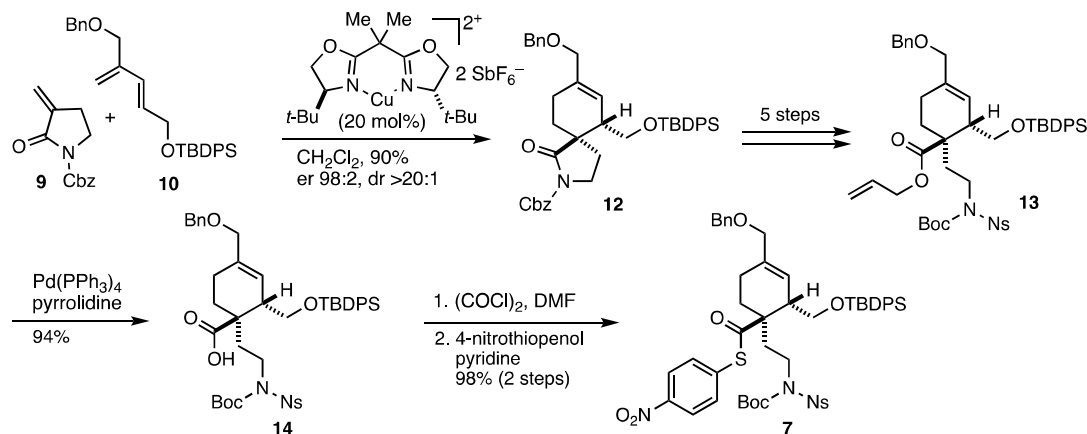
ポルチミン類の全合成における最大の課題は、これまで全く前例のない架橋した大環状アセタール構造をいかにして合成するかにある。ポルチミン(1)及びポルチミン B(2)の5員環イミン構造および大環状架橋アセタール構造は、合成終盤に構築することとし、共通の合成中間体4から統一的に合成する計画を立案した。共通中間体4の大員環骨格は、トリエン5の開環メタセシス反応によって構築することとし、前駆体となる化合物6を、チオエステル7と α -オキシアリキルスタンナン8のStille型カップリングによって合成することを計画した。シクロヘキセン骨格を有するチオエステル7は不斉 Diels-Alder 反応によりジエノフィル9とジエン10から容易に得られると考え、スタンナン8はアルデヒド11に対する不斉スタンニル化により合成できるものと考えた。



4. 研究成果

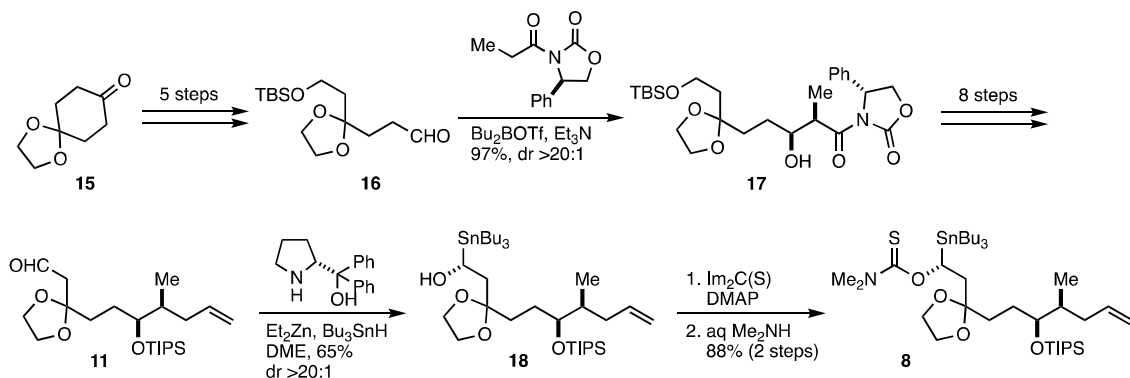
(1) チオエステル 7 の合成

別途合成した 9 と 10 に対して Evans らの不斉 Diels–Alder 反応を行ったところ、高ジアステレオ選択的かつエナンチオ選択的に目的のシクロヘキセン 12 が収率 90% で得られた。さらに、5 工程の変換を経てアリルエステル 13 へと変換した。アリル基を除去して得られるカルボン酸 14 を酸塩化物へと誘導した後、ピリジン存在下 4-ニトロチオフェノールを作用させてチオエステル 7 を合成した。



(2) α -オキシスタンナン 8 の合成

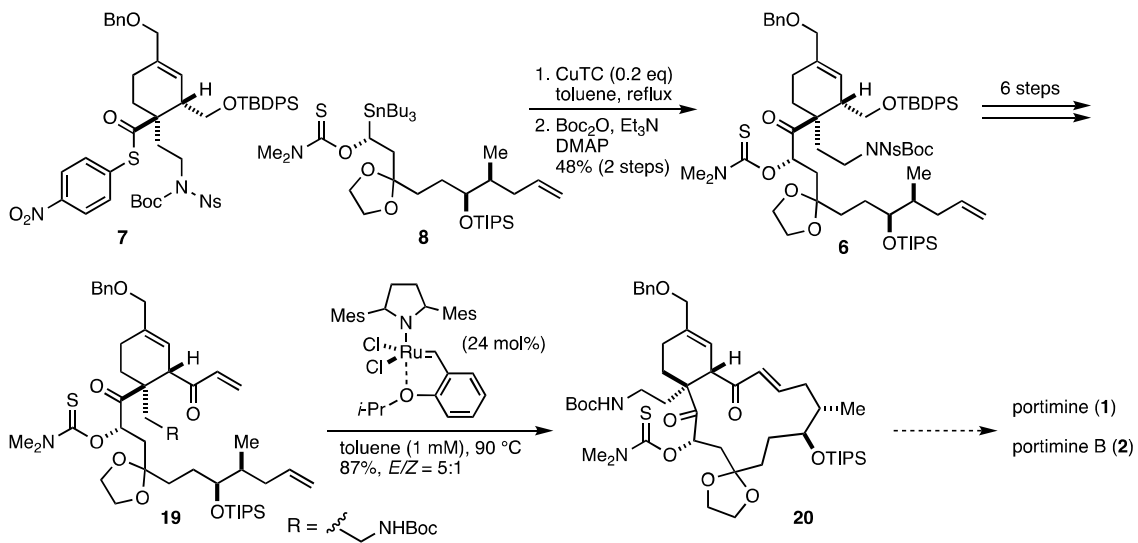
次に、 α -オキシアルキルスタンナン 8 の合成を行った。市販のケトン 15 から 5 工程の変換により得られるアルデヒド 16 に対して Evans 不斉アルドール反応を行うことにより、アルコール 17 を単一のジアステレオマーとして収率 97% で得た。さらに 8 工程の変換によりアルデヒド 11 へと誘導し、(*R*)-ジフェニルプロリノールを用いた不斉スタニル化反応により α -ヒドロキシアルキルスタンナン 18 を単一異性体として得ることに成功した。続く 2 工程の変換を行って α -オキシアルキルスタンナン 8 を得ることができた。



(3) Stille 型カップリングによるフラグメントカップリングと大員環骨格の合成

続いて、本合成の鍵工程の一つである Stille 型カップリングによるケトン 6 の合成について検討した。詳細な反応条件の検討を行った結果、チオエステル 7 と α -オキシアルキルスタンナン 8 の Stille 型カップリングは、0.2 当量 of チオフェン-2 カルボン酸銅 (I) (CuTC) を用いてトルエン中で加熱環流すると、一部 Boc 基の脱保護が起きるものの、良好な収率で進行することを見出した。得られた粗生成物に対し再度 Boc 基の導入を行うことにより目的とする化合物 6 を単一のジアステレオマーとして収率 48% で得ることに成功した。さらに 6 工程の保護基と官能基の変換を行ってトリエン 19 に誘導した。トリエン 19 に対して第二世代 Hoveyda-Grubbs 触媒を用いた閉環メタセシスを行うと、高収率で大員環骨格 20 を合成することができた。化合物 20 はボルチミンのすべての炭素原子を備えた化合物である。

今後、酸素官能基の導入、環状イミンと架橋アセタール構造の構築を経て、ボルチミン (1) 及びボルチミン B (2) の統一的な全合成を行う。



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 佐藤大亮、梅原厚志、佐々木 誠
2. 発表標題 Studies toward the enantioselective total synthesis of portimine
3. 学会等名 令和3年度化学系学協会東北大会（郡山大会）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 佐藤大亮、梅原厚志、佐々木 誠
2. 発表標題 ポルチミンの不斉全合成研究
3. 学会等名 第64回天然有機化合物討論会
4. 発表年 2022年

〔図書〕 計2件

1. 著者名 佐々木 誠	4. 発行年 2021年
2. 出版社 丸善出版	5. 総ページ数 17
3. 書名 理化年表2022	

1. 著者名 佐々木 誠	4. 発行年 2022年
2. 出版社 丸善出版	5. 総ページ数 17
3. 書名 理化年表2023	

〔産業財産権〕

〔その他〕

Makoto Sasaki Lab.
<http://sasaki-umehara-lab.moon.bindcloud.jp>

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
---------	---------