

2023 年 8 月 8 日

報道機関 各位

国立大学法人東北大学

合成最難関化合物、ビプレイオフィリンを全合成
～複雑な多環性構造を有する天然アルカロイドの世界初の完全化学合成に成功～

【発表のポイント】

- 医薬のシーズとして期待されながら合成最難関化合物だった二量体型中分子アルカロイド^(注 1)、ビプレイオフィリンの完全化学合成を世界で初めて達成しました。
- ビプレイオフィリンなど様々な二量体型アルカロイド^(注 2)の単量体として含まれているプレイオカルパミンの実用的合成法を確立しました。
- 生体内酵素に含まれるヘム鉄^(注 3)を模倣して設計した鉄触媒を用いて、従来法より高効率の酸化的カップリング反応を開発しました。

【概要】

キョウチクトウ科の植物から抽出されるアルカロイドであるプレイオカルパミンは、他のアルカロイドと生合成的に結合し、新規抗がん剤の候補化合物を含む多様な二量体型アルカロイドを生成します。これらの二量体型アルカロイドは、従来の低分子医薬品の範疇に収まらない創薬として、最近注目を集めている中分子^(注 4)創薬への応用が期待されています。

ビプレイオフィリンは、その構成要素となる分子プレイオカルパミンの合成や結合部分の構築が難しいことから、天然物合成の分野では最も化学合成が難しいとされるインドールアルカロイドの一つとして知られています。

東北大学大学院薬学研究科の徳山英利教授と植田浩史准教授らの研究グループは、合成終盤に平面性の高いインドール環を構築する独自の合成戦略により、グラム単位での量的供給を可能にするプレイオカルパミンの不斉全合成を達成しました。さらに、ヘム鉄を模倣して設計した鉄触媒を用いて、既存法を 20 倍上回る効率性で 2 つのプレイオカルパミンのカップリングに成功し、生合成中間体を用いないビプレイオフィリンの完全化学合成を達成しました。

今回開発したアルカロイドのカップリング反応を用いた合成戦略は、中分子アルカロイド創薬や天然化合物の生合成経路の解明への寄与が期待されます。

本研究成果は、米国化学会誌 Journal of the American Chemical Society に

2023 年 7 月 24 日に掲載されました。

【詳細な説明】

研究の背景

プレイオカルパミンは、キョウチクトウ科の植物が作り出すモノテルペンインドールアルカロイドであり、ビプレイオフィリンをはじめとする多数の二量体型天然物の単量体構造として含まれています(図 1)。プレイオカルパミンは、単体の構造ではほとんど生物活性を示さないものの、植物内で様々なインドールアルカロイドと連結しビスインドール構造を形成することで、抗腫瘍活性や抗マラリア活性をはじめとする多様な生物活性を示すことが知られています。これらの二量体型アルカロイドの分子量は中分子の範囲にあり、最近注目を集めている中分子創薬への応用が期待されます。

しかしながら、それらの多くは植物からの単離量が微量であり、かつ複雑な構造を有するために化学合成も容易ではないことから、創薬研究が十分に行われていないのが現状です。なかでも、ビプレイオフィリンは、天然物合成の世界的第一人者でもある Stephen Hanessian 教授が、現代の有機合成の分野において「登るべき山」と称した化合物であり、最も複雑な構造を有したインドールアルカロイドの一つとしてみなされています。二量体型天然物を駆使した新たな中分子創薬を推進するためには、標的化合物の量的供給を実現する化学合成法の開発と、単量体化合物同士を直接的に連結する新たなカップリング反応の開発が求められます。天然化合物の収束的合成を指向したカップリング反応の開発は、様々な官能基^(注 5)が存在する中で特定の官能基をピンポイントで化学修飾する必要があるため、その開発は単純な化合物を対象としたカップリング反応の開発と比べて、より一層困難を極めます。

今回の取り組み

今回、徳山英利教授及び植田浩史准教授らの研究グループは、二量体型天然物を活用した創薬研究を見据え、はじめに単量体であるプレイオカルパミンの合成研究を開始しました。これまで多くの有機合成化学者がプレイオカルパミンの合成に挑戦してきましたが、いずれの世界的グループも C16 位の立体化学の制御に成功していませんでした。本研究では、先行研究で独自に開発したラジカル反応と標的化合物の有する 3 次元構造の特徴を巧みに利用することで、合成上の課題となる C16 位の立体化学の制御に成功しています。もう一つの合成課題となる高度に歪んだ多環性骨格の構築については、平面性の高いインドール環を合成終盤に構築する、これまでにない合成戦略によって達成しています。具体的に説明すると、芳香環上の化学的に不活性な炭素-水素結合の形式的な官能基化^(注 6)を経て環歪みの小さいインドリン骨格をまず構築し、続いて芳香族化によりインドール骨格へと導くことで、二つ目の合成課題を解決しています。当研究グループは、以上の独創性の高い合成戦略に基づき、市販されている出発原料からわずか 10 工程でプレイオカルパミンの不斉全合成を達成

しています。さらに、確立した合成経路法は、標的化合物の量的供給にも耐える実用性の高いものであり、プレイオカルパミンのグラムスケール合成にも成功しています(図 2)。

二量体型アルカロイドであるビプレイオフィリンの収束的な化学合成を達成するためには、合成最終段階における単量体ユニットのプレイオカルパミンと芳香環ユニットのピロカテク酸とを連結する必要があり、高い官能基共存性を兼ね備えたカップリング反応の開発が必須となります。そこで、当研究グループは、植物内の代謝酵素が酸化を介したカップリングにより、二量体型天然物の生合成を行なっている点に着目し、シトクロム P450^(注 7)に含まれるヘム鉄をヒントにしたフタロシアニン鉄触媒^(注 8)を利用した反応開発を立案しました(図 3)。ヘム鉄を模倣した触媒設計によりオクタカルボキシ鉄フタロシアニンが、合成したプレイオカルパミンとピロカテク酸の酸化を介したカップリング反応が円滑に進行することを見だし、生合成中間体を用いないボアカルジン A とビプレイオフィリンの世界初の完全化学合成を達成しています。また、今回確立された手法は、既存の Guillaume Vincent 教授らの酸化銀を用いる手法と比較して、目的化合物の収率をおよそ 20 倍も向上しており、標的化合物の量的供給を可能にしています(図 4)。

今後の展開

本研究で確立した酵素を模倣した二量化反応を含む合成手法は、ビプレイオフィリンのみならず、天然から微量しか得られず合成困難であった多くの二量体型天然物の化学合成を可能とするものです。これは、生合成経路の解明や合成による構造決定などの天然物化学分野における学術的波及効果にとどまらず、これまで埋もれていた二量体型中分子アルカロイドの合成供給を基盤として新規抗がん剤や抗マラリア薬などの画期的な医薬品シーズの発掘に貢献することが期待されます。

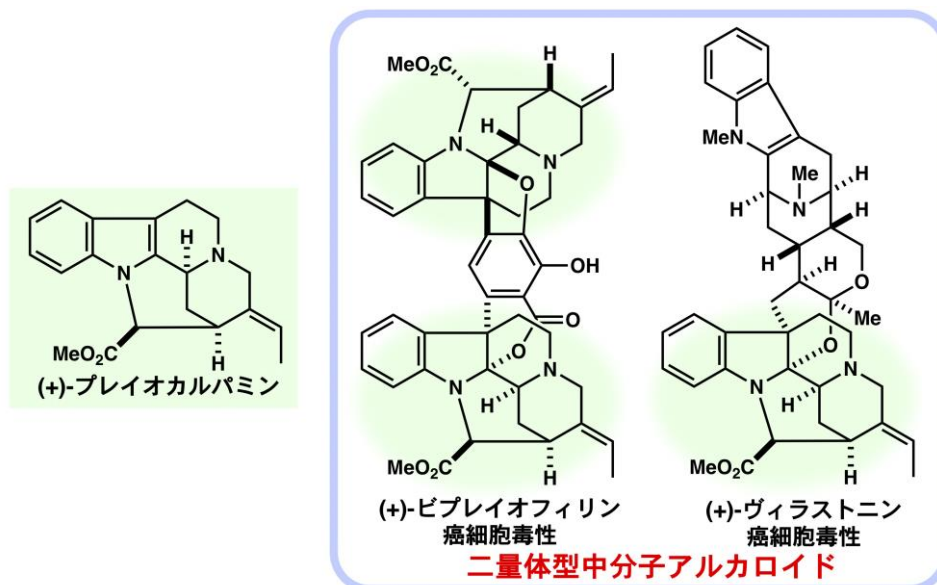


図 1. プレイオカルパミンとプレイオカルパミン含有二量体型中分子アルカロイド。

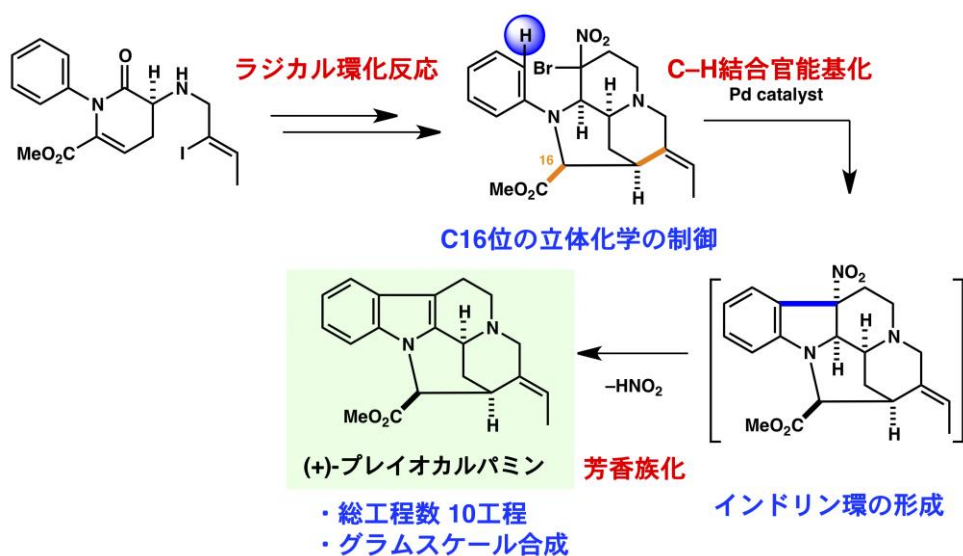


図 2. (+)-プレイオカルパミンの不斉全合成の概略図。

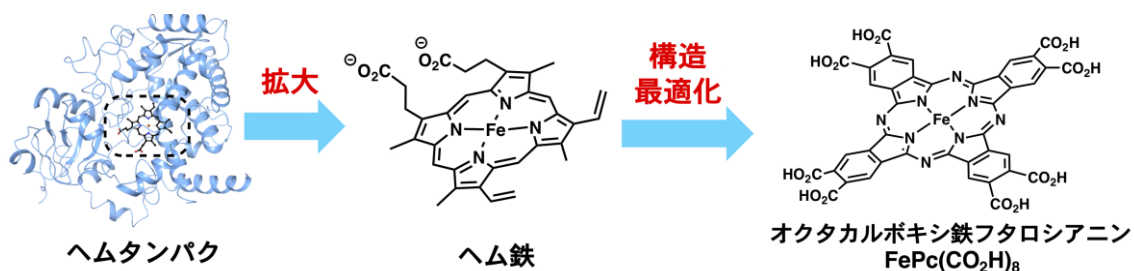
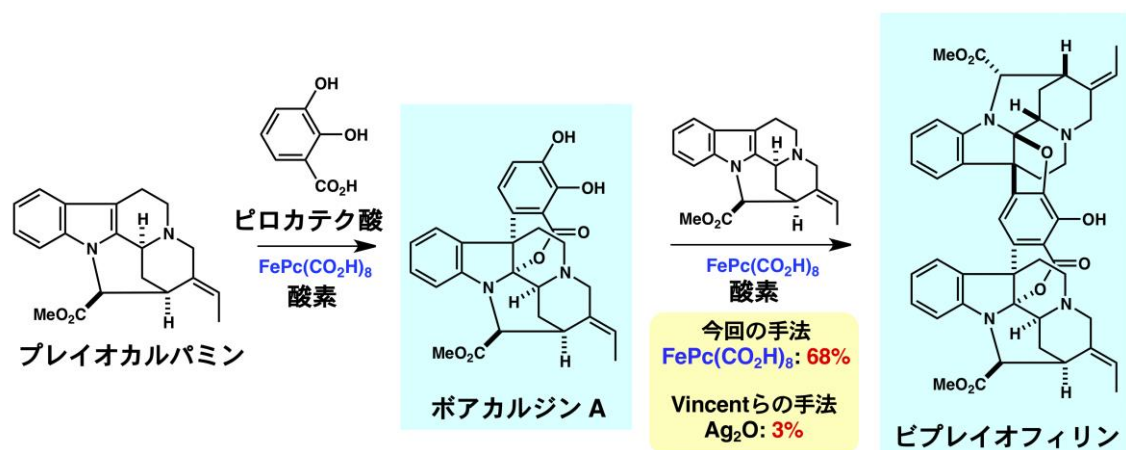


図 3. ヘムタンパクを参考にしたオクタカルボキシ鉄フタロシアニンの分子設計。



既存法を20倍上回る効率性でカップリングに成功

図 4. ビプレイオフィリンの全合成。

【謝辞】

本研究は、日本医療研究開発機構（AMED）（JP21am0101100j0005）、文部科学省研究費補助金（JP21H02601, JP23H02597, JP18H04379, JP18H04231, JP20H04800）、日本学術振興会特別研究員奨励費（22J10441）、公益財団法人薬学研究奨励財団、松籟科学技術振興財団によるご支援を受けて実施されました。

【用語説明】

- 注1. アルカロイド：窒素原子を含む天然有機化合物の総称。アルカロイドという名称は、大部分の化合物が塩基性を示すことから、アルカリ(塩基性)に由来する。その多くが多様な生物活性を示し、医薬品に用いられる医薬資源として知られる。またアルカロイドは、医薬品だけでなく、コーヒーに含まれるカフェインやタバコの葉に含まれるニコチンなど、嗜好品にも含まれている。
- 注2. 二量体型天然物：天然から得られる有機化合物のなかには、2つの同一あるいは類似した構造ユニットが結合した化合物が存在し、これらは二量体型天然物と呼ばれる。二量体型天然物の多くが、単量体ユニットと比べて高い活性を有するなど、近年、創薬研究で注目を集めている化合物群の一つである。
- 注3. ヘム鉄：シトクロム P450 をはじめとする生体内酸化酵素の活性中心であるポルフィリン鉄錯体。様々な天然化合物の生合成や薬物の代謝など、生体内における様々な化学反応に関与している。
- 注4. 中分子：低分子と高分子の間の化合物の総称。明確な定義はないが、

一般的に分子量 500-5,000 程度の分子を中分子と分類している。低分子や高分子の特徴を併せ持つ化合物が多いため、近年、新たな創薬ターゲットとして注目を集めている。

注5. 官能基：官能基とは、特徴的な化学的かつ物理的性質をもった原子または原子団である。

注6. 炭素-水素結合官能基化：一般に反応性が低いとされる炭素-水素結合を官能基に変換する方法。これまでのカップリング反応では、ハロゲン化合物あるいは金属化合物の調製が必要であったが、その工程が不要となるため、反応工程数の削減につながる。

注7. シトクロム P450：シトクロム P450 は、約 500 ものアミノ酸から構成され、活性部位にヘムをもつヘムタンパク質であり、微生物から哺乳動物までのほとんどの生物に存在する。様々な基質を酸化し、生物の活動において多くの役割を果たしている。その一例が、薬物代謝酵素としての機能であり、取り込んだ薬物を酸化反応により分解し、体外に排出しやすい形にする。

注8. フタロシアニン：4 つのフタル酸イミドが窒素原子で架橋され、分子全体に π 電子共役系が広がった環状化合物である。熱や光への高い安定性や可視光領域の強い吸光特性より、顔料や塗料、有機 EL、太陽電池、レーザープリンターなど多様な分野で活用される機能性分子である。一方で、有機溶媒への低い溶解性のため、化学反応での用途は限られている。

【論文情報】

タイトル：Concise Total Synthesis of (+)-Pleiocarpamine and Convergent Total Syntheses of (+)-Voacalgine A and (+)-Bipleiophylline *via* an Aerobic Oxidative Coupling

著者：Kosuke Okada, Ken-ichi Ojima, Hirofumi Ueda*, Hidetoshi Tokuyama*

*責任著者：東北大学大学院薬学研究科、教授 徳山英利、准教授 植田浩史

掲載誌：Journal of the American Chemical Society

DOI：org/10.1021/jacs.3c05811

URL: <https://pubs.acs.org/doi/full/10.1021/jacs.3c05811>

【問い合わせ先】

（研究に関すること）

東北大学大学院薬学研究科

教授 徳山英利、准教授 植田浩史

TEL:022-795-6887, 6878

E-mail: hidetoshi.tokuyama.d4@tohoku.ac.jp

hirofumi.ueda.d8@tohoku.ac.jp

（報道に関すること）

東北大学大学院薬学研究科・薬学部 総務係

TEL: 022-795-6801

E-mail: ph-som@grp.tohoku.ac.jp