

2023年8月30日

報道機関 各位

国立大学法人東北大学

抗がん剤開発の発端として期待される アルカロイドの化学合成に世界で初めて成功

【発表のポイント】

- 強力な抗がん剤のリード化合物^(注1)として期待されながら、これまで有効な合成法が存在しなかった海洋アルカロイド^(注2)、ディスコハブディン B の化学合成を世界ではじめて達成しました。
- ディスコハブディン B を共通中間体として、より複雑で合成が困難な類縁化合物であるディスコハブディン H、ディスコハブディン K、およびアリューシャナミンを網羅的に合成する経路を確立しました。

【概要】

Latrunculia 属の海綿から単離される海洋アルカロイドであるディスコハブディン類は、抗腫瘍活性や抗マラリア活性をはじめとする強力かつ多様な生物活性を示し、抗がん剤の候補化合物として期待されている化合物群です。これまでに単離された 50 種以上の類縁体の大部分(34 種)を占める硫黄と窒素原子の架橋構造を有する類縁体は、合成難易度が極めて高く、その中の 1 化合物しか合成がされていませんでした。このように合成経路の確立が強く望まれているディスコハブディン類は、天然物合成の分野では最も化学合成が難しいアルカロイドとして広く知られています。

東北大学大学院薬学研究科の徳山英利教授の研究グループは、合成終盤に硫黄および窒素原子の架橋構造を構築する独自の合成戦略により、ディスコハブディン B の世界初の不斉全合成を達成しました。さらに、ディスコハブディン B の合成経路を経て、ディスコハブディン H、ディスコハブディン K、およびアリューシャナミンの 3 種の類縁体を網羅的に合成することに成功しました。今回開発した合成戦略は、未だ化学合成が達成されていないチオディスコハブディン類の化学合成に応用可能であり、創薬研究や生合成経路の解明に大きく寄与することが期待されます。

本研究成果は、米国化学会誌 *Journal of the American Chemical Society* に令和 5 年 8 月 9 日に掲載されました。

【詳細な説明】

研究の背景

Latrunculia 属の海綿から単離される海洋アルカロイドであるディスコハブディン類は、抗腫瘍活性や抗マラリア活性など多様な生物活性を示し、特に抗がん剤の候補化合物として期待されています。これまでに 50 種以上が単離されているディスコハブディン類の中でも、硫黄および窒素原子の架橋構造を有すチオディスコハブディンは、類縁大群の大部分 (34 種) を占めています。それにもかかわらず、この部分を含む複雑な多環状骨格の合成難易度が極めて高く、僅か一種類の化学合成のみしか達成されていませんでした。また、チオディスコハブディンのほとんどは海面からの単離量が極微量であるため、創薬研究が十分に行われていないのが現状です。チオディスコハブディンに関する新たな創薬研究を推進するためには、硫黄、酸素および窒素原子を含む多環性骨格の効率的構築法の開発が求められるだけでなく 30 種を超える類縁化合物への誘導化を指向した柔軟な合成戦略の設計が必要不可欠です。

今回の取り組み

今回、徳山英利教授の研究グループは、チオディスコハブディン類の網羅的化学合成と、それらを活用した創薬研究を見据え、はじめに鍵中間体となるディスコハブディン B の合成研究を開始しました (図 1)。本研究では、独自に開発した光学活性チオエステルを不斉補助基^(注 3) とする酸化的スピロ環^(注 4) 形成反応により、合成上の課題となる C6 位の第四級不斉炭素の立体選択的構築に成功しています。もう一つの合成課題となる高度に歪んだ硫黄および窒素原子の架橋構造の構築については、独自に開発した銅触媒を用いる連続反応によって達成しています (図 2)。具体的に説明すると本反応は“硫黄原子の保護基の除去”、“アミンのピンポイント酸化反応”、および“環化反応による硫黄および窒素原子の架橋構造の構築”を含む三種の反応が順序よく連続的に進行します。この反応の特筆すべきポイントは、酸化条件に弱くジスルフィド結合を形成して容易に不活性化してしまう硫黄原子存在下でも問題なく進行する高い官能基共存性です。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 12 工程でディスコハブディン B の不斉全合成を達成しています。

ディスコハブディン B の炭素骨格における C1 位が酸素、硫黄、および窒素などのヘテロ原子により修飾され、さらに N18 位と C2 位で環構造を形成した複雑な七環性チオディスコハブディン類の効率的合成法の開発はチオディスコハブディン類の網羅的合成に必要不可欠です。そこで、徳山英利教授の研究グループは類縁体の中から、特に合成難易度の高いディスコハブディン H を選択し、ヒスチジンのイミダゾール側鎖にチオールが導入されたアミノ酸誘導体である L-オボチオールと *N*-Ts-ディスコハブディン B (ディスコハブディン B の前駆体) をカップリングさせる反応を開発しました (図 3)。本反応は、嫌気性条件

下、L-オボチオールおよび *N*-Ts-ディスコハブディン B の保護体を混ぜるのみ大変簡便な操作で進行し、ディスコハブディン H の世界初の化学合成に成功しました。アリュューシャナミンは 2019 年に *Latrunculia* 属の海綿から単離されたばかりの、比較的新しい海洋アルカロイドですが硫黄および窒素原子を含む極めて複雑な多環性骨格に加え、ヒト膵臓がん細胞株 (PANC-1) に対して、強力な抗腫瘍活性を示すことから、ガンの中でも治療満足度の低い膵臓癌に対する抗がん剤のリードとして注目を集めています。今回、徳山英利教授の研究グループは、アリュューシャナミンがディスコハブディン B の骨格転位により得られる生合成仮説にヒントに、*N*-Ts-ディスコハブディン B から、僅か二段階の化学変換によりアリュューシャナミンへ至る合成経路の開拓に成功しました (図 3)。

今後の展開

本研究は、過去数十年間、合成困難であったチオディスコハブディンの四種の化学合成に成功し、その網羅的化學合成の足がかりとなるものです。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チオディスコハブディン類の合成供給を基盤として新規抗がん剤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。

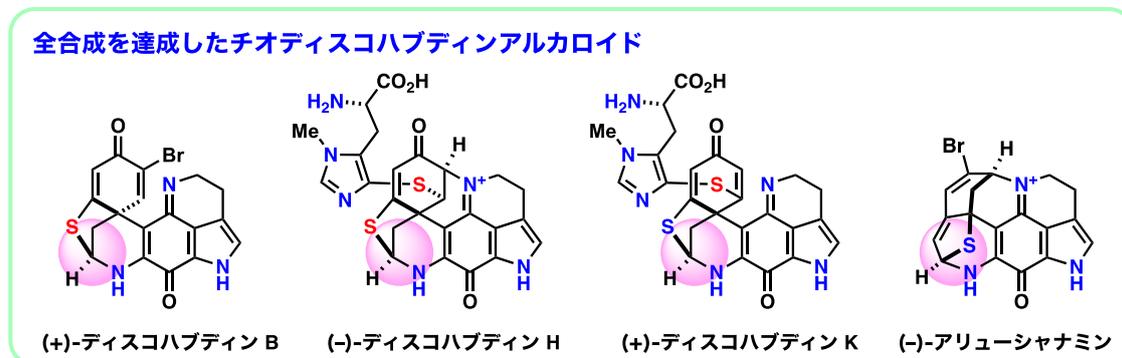


図 1. ディスコハブディン B,H,K およびアリュューシャナミン

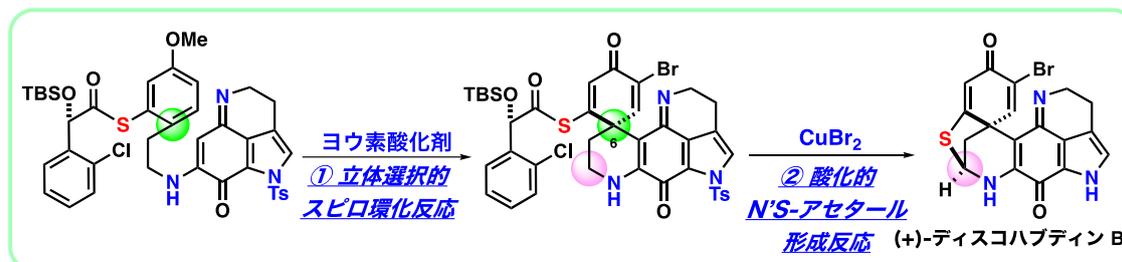


図 2. ディスコハブディン B の全合成

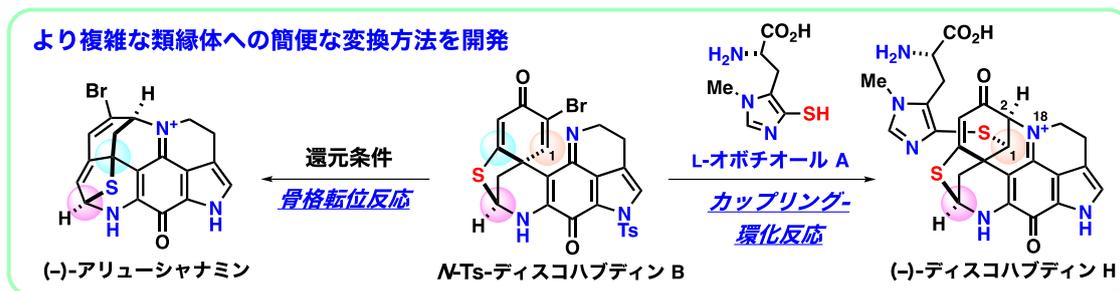


図 3. ディスコハブディン H、およびアリュウシヤナミンの全合成

【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, JP21K15217）、日本学術振興会特別研究員（JP19J20732, JP22KJ0284）による支援を受けて実施されました。

【用語説明】

注1. リード化合物：医薬品開発の出発点となる新薬候補化合物のこと。天然有機化合物は、構造および生物活性の多様性が高く、有用なリード化合物となる。

注2. 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3. 不斉補助基：不斉合成の際に基質に結合させる、キラル中心を持った化合物のこと。アミノ酸やテルペン類また、それらを修飾した天然由来のキラリティーを利用する不斉補助基に加え、化学合成された非天然型の不斉補助基がよく用いられる。

注4. スピロ環：二つの環が、ただひとつの炭素原子を共有して連結された二環性構造の名称。また、その炭素原子をスピロ中心という。一般的にスピロ環の立体選択的構築は難易度が高く、有機合成化学のトピックの一つになっている。

【論文情報】

タイトル : Unified Divergent Total Synthesis of Discorhabdin B, H, K, and Aleutianamine via the Late-Stage Oxidative N,S-Acetal Formation

著者 : Masashi Shimomura, Kouosuke Ide, Juri Sakata, Hidetoshi Tokuyama*

*責任著者 : 東北大学大学院薬学研究科、教授 徳山英利

掲載誌 : Journal of the American Chemical Society

DOI : <https://doi.org/10.1021/jacs.3c06578>

【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・薬学部

教授 徳山英利

TEL: 022-795-6878

E-mail: hidetoshi.tokuyama.d4@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