

令和2年9月16日

報道機関 各位

東北大学大学院薬学研究科

**独創的な反応設計に基づくアルカロイドの世界最短合成を達成
～創薬研究を目指した化学合成法の開発～**

【発表のポイント】

- 医薬品のシーズとなりうる植物アルカロイド、デオキソアポディンの世界最短ルートでの化学合成に成功した。
- 多くの医薬品に含まれるインドール環の化学的に不活性な炭素-水素結合の一つを選択的に活性化し、インドールを含む環状構造の新たな合成法を確立した。
- 従来の毒性の高い水銀試薬を用いたアミンの酸化の代替法として、低毒性で環境負荷が少なくかつ安価な鉄試薬を用いる手法を見出した。

【概要】

植物から得られるアスピドスペルマアルカロイドの一種であるデオキソアポディンは、新規抗がん剤や白血病治療薬の候補化合物の部分骨格を構成し、創薬研究への応用が期待されています。しかし、その複雑な構造から化学合成による十分量の供給が困難でした。東北大学大学院薬学研究科の徳山英利教授と植田浩史講師らの研究グループは、デオキソアポディンの世界最短ルートでの化学合成に成功しました。

本研究では、従来の合成ルートのおおよそ半分の長さのルートで、グラム以上の量的供給を可能にする画期的な合成を実現しました。さらに、毒性の高い水銀試薬を必要とした既存のアミンの酸化を、低毒性で環境負荷が少なくかつ安価な鉄試薬を用いた手法へと代替することにも成功しています。これまで困難であった本化合物の量的供給を可能にする実用的化学合成の実現は、今後の創薬研究の発展に寄与すると期待されます。

本研究成果は、ドイツ化学会誌 *Angewandte Chemie International Edition* に令和2年9月8日に掲載されました。

【問い合わせ先】

東北大学大学院薬学研究科:

徳山 英利教授

電話:022-795-6887

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

植田 浩史講師

電話:022-795-6878

E-mail: hirofumi.ueda.d8@tohoku.ac.jp

【詳細な説明】

アスピドスペルマアルカロイド(注 1)は植物が作り出すインドールアルカロイドの一種であり、抗がん剤として臨床で使用されているビンクリスチンをはじめ、その魅力的な薬理活性から古くより代表的な医薬資源として知られています。本化合物群の多くは、医薬品あるいは医薬品シーズとなる可能性を有しているにもかかわらず、天然からの供給量が十分でなく複雑な構造から化学合成も容易でないため、創薬研究が十分に行われて来なかったのが現状です。そのため、新たな創薬研究の推進には、化合物の量的供給を実現する化学合成法の開発が求められています。

キョクトウ科の植物 *Hazunta modesta* が作り出す、アスピドスペルマアルカロイドの一種であるデオキソアポディンは、新規抗がん剤や白血病治療薬の候補化合物であるボブツシンをはじめとする多数の二量体型アルカロイド(注 2)に単量体ユニットとして含まれており、創薬への応用が期待される化合物です(図1)。合成化学の分野における世界的に著名な4グループが、本化合物の化学合成を達成しました。しかし、その構造の複雑さのため、いずれの合成ルートも約 20 工程もの化学変換を要し、最終化合物の合成量もわずか 12 mg 程度にとどまっています。本化合物群を活用した新たな創薬研究を展開するためには、デオキソアポディンの量的供給を実現する新たな化学合成法の開発が求められていました。

徳山英利教授及び植田浩史講師らの研究グループは、二量体型化合物を用いた創薬研究を見据え、デオキソアポディンの合成研究を開始しました。既存の合成を凌駕する効率的な合成ルートとして、化合物を2つの部分に分け、それらをつなぎ合わせる収束的なルートを立案しました(図2)。合成上の課題の一つである第四級不斉炭素中心(注 3)の立体選択的な構築は、キラルなリン酸アニオン相関移動性触媒(注 4)を用いる不斉ハロ環化反応を駆使した、独自の構築法を確立しました(図3)。2つ目の課題であるインドールを含む9員環の構築は、環のもつ歪みにより困難を極めました。最終的に、インドール環の化学的に不活性な炭素-水素結合の一つを選択的に活性化し(注 5)、インドールを含む環状構造の新たな合成法の確立に成功し、この課題を解決しました(図4)。最後の課題である、アミンの酸化を経るアスピドスペルマ骨格の形成例は、毒性の高い水銀試薬を用いる一例しかなく、今回の化合物の合成には適用できませんでした。網羅的な検討の末、非ヘム型の鉄触媒を用いた新たなアミンの酸化反応により、目的の骨格を効率良く形成することに成功しました。

以上の合成研究によって、世界的に著名な4グループによって報告されたこれまでの合成ルートのおおよそ半分の長さに短縮することに成功し、デオキソアポディンの世界最短工程数(わずか 10 工程)での化学合成を達成しました。さらに、確立された合成法は、化学変換の数が少ないだけでなく量的供給にも耐えうる実用性の高いものであり、260 mg のデオキソアポディンを供給することにも成功しています。今後、本研究の結果をもとに、創薬の新たな展開が期待されます。

本研究は、文部科学省および日本学術振興会による科学研究費助成事業の支援

を受けて行われました。

【発表論文】

雑誌名: *Angewandte Chemie International Edition*

論文タイトル: A Concise Enantioselective Total Synthesis of (-)-Deoxoapodine

著者: Kei Yoshida, Kosuke Okada, Hirofumi Ueda, Hidetoshi Tokuyama

DOI 番号: 10.1002/anie.202010759

アスピドスペルマアルカロイド

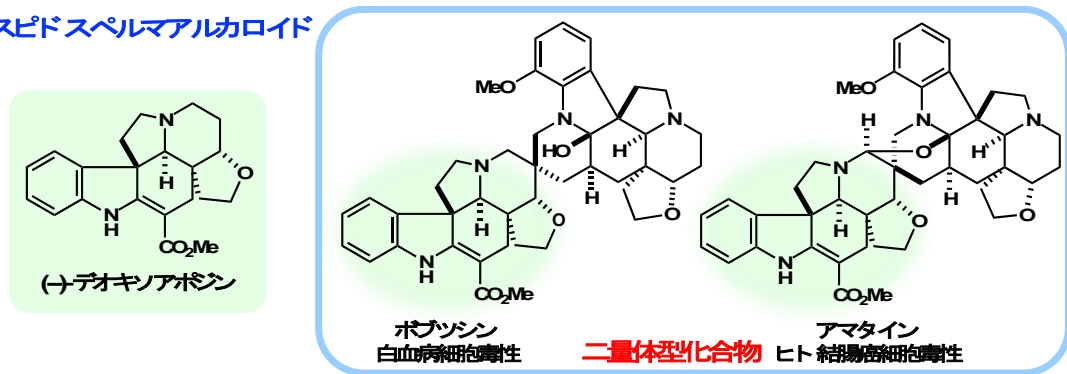


図 1. アスピドスペルマアルカロイド群

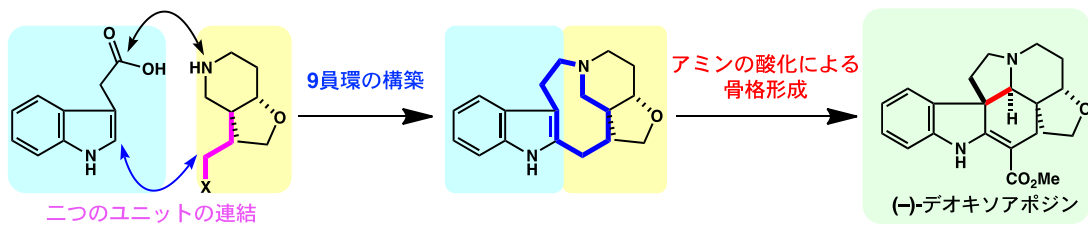


図 2. 二つのユニットの連結によるデオキソアポジンの収束的合成戦略

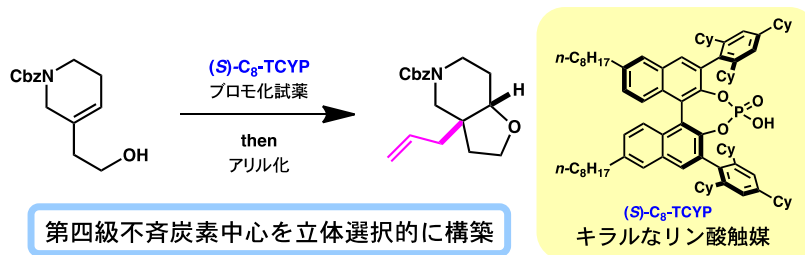


図 3. 第四級不斉炭素中心の新たな構築法

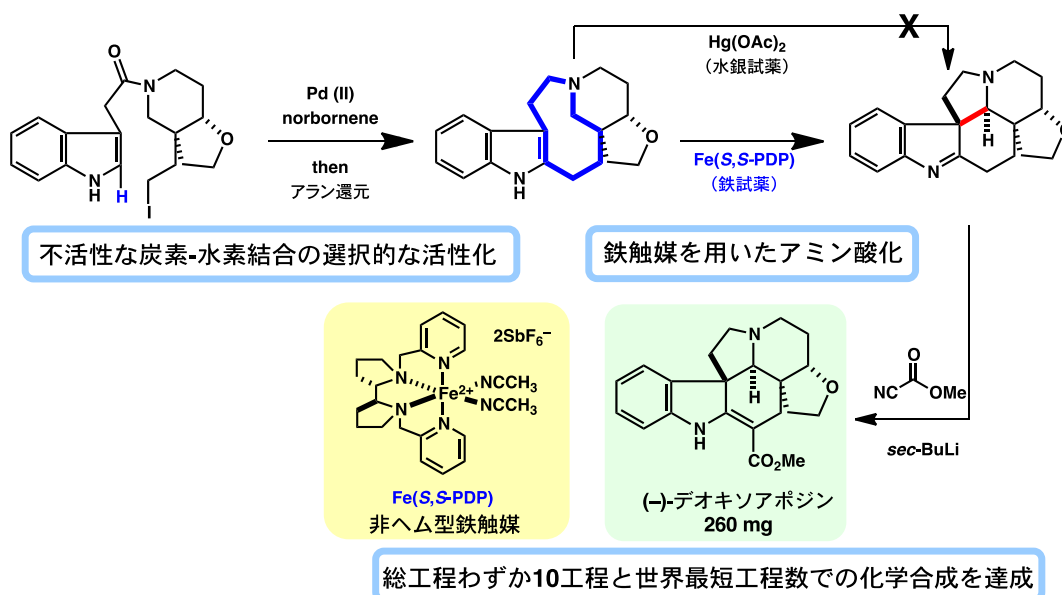


図 4. デオキソアポジンの不斉全合成

【用語解説】

(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つの同じ、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) 第四級炭素中心:第四級炭素中心は、四つの炭素と結合した炭素原子を指す。また、すべてが異なる炭素官能基である場合においては、第四級不斉炭素中心と呼ばれる。立体的な要因により、一般的にその構築は困難とされる。

(注 4) キラルなリン酸アニオン相関移動性触媒:光学活性なビナフトール由来の脂溶性の高いリン酸触媒。塩基性の反応系中において、リン酸アニオンを形成し、イオン性の固相と非極性有機溶媒相の 2 相間を行き来可能な両親媒性触媒として機能する。

(注 5) 炭素-水素結合活性化:一般に反応性が低いとされる炭素-水素結合を遷

移金属触媒で活性化し、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。