

多様性指向型合成による抗マラリア剤の創製

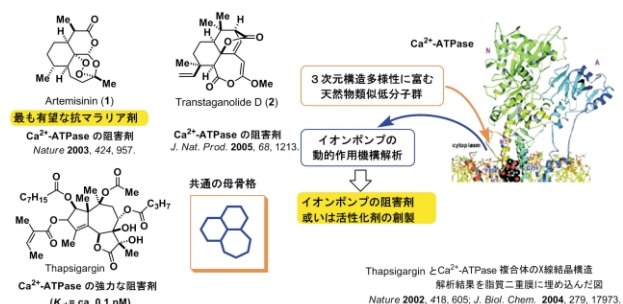
大栗 博毅 [北海道大学大学院理学研究院創成科学
共同研究機構流動部門兼任 / 准教授]

背景・目的

従来、天然物合成といえば、標的指向型の全合成研究にほぼ限定されていた。一方本研究は、天然物を構造モチーフとして、骨格や立体化学の多様性に富んだ低分子群を系統的かつ短工程（＜5工程）で構築するものである。本申請では、抗マラリア剤アルテミシニンに類似した低分子群の多様性指向型合成を検討する。高品位の天然物類似低分子ライブラリーを生体や細胞に直接投与し、抗マラリア活性発現に重要な低分子リガンドの3次元構造要素を有機化学の精度で把握する。本研究の成果を踏まえ、感染症を撲滅するための新戦略を提起していきたい。

内容・方法

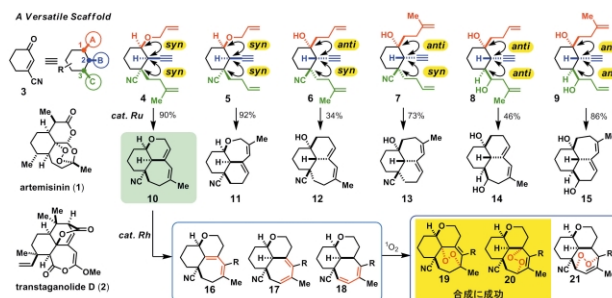
申請者は、ATP加水分解のエネルギーを駆動力として、イオンを能動輸送するイオンポンプ（P型ATPase）の機能を変調する天然物に着眼した。最近、アルテミシニン（1: 耐性菌にも有効な抗マラリア剤）やトランスタガノライド（2）、タブシガーギン等の縮環テルペン類が、 Ca^{2+} -ATPaseに結合して、その機能を阻害することが報告された。本研究では、1や2に共通の3環性骨格に照準を合わせ、鎖状前駆体の立体化学や環化モードをプログラム可能なセスキテルペン様低分子群の多様性指向型化学合成プロセスを開発する。合成低分子群投与によるイオンポンプの応答を系統的に解析し、イオン放出機能の阻害剤ならびに活性化剤を探索、発見する。



結果・成果

抗マラリア剤アルテミシニン1を構造モチーフとした多様性指向型合成を検討した。多様性指向型合成では、後に修飾可能な官能基を骨格に組み込みつつ、3次元構造多様性に富んだ低分子群を系統的に合成する。縮環部に相当する3連続の炭素中心C1-C3に所望のビルディングブロックA-Cを導入すべく、Scaffold3を設計した。C1位に導入する水

酸基のキレーションを利用して、C2位にアセチリドを共役付加させ、C3位に生じたニトリリアニオンのアルキル化により、高立体選択的に3～4成分を一挙に連結するワンポット反応を実現した。求核剤やアルキル化剤の選択（4-7）や、ニトリル基を足掛かりとした増炭反応を利用して（8,9）、3連続炭素中心の立体化学の多様性に富んだ鎖状前駆体4-9を系統的に合成することができた。更に、A,Cのオレフィン置換様式の違い（2置換、末端）を利用して、連続オレフィンメタセシスによる環化モードを制御（4 10 vs 5 11）し、10,11を高収率で合成することができた。現在までに上記の全ての系で共役ジエンを組み込んだ3環性骨格10-15の構築に成功し、鎖状前駆体の立体化学と環化効率との相関を把握することができた。次に、3環性骨格10-15に組み込んだ共役ジエン部位を活用して、アルテミシニン1の生理活性発現に深く関与するエンドペルオキシドの導入を検討した。ロジウム触媒によりs-trans型ジエン10をs-cis型ジエン16-17へ異性化させた後、一重項酸素の付加により、1に類似したエンドペルオキシド19-20の合成に成功した。



今後の展望

上記の研究を基盤として、欲しいものだけを作る従来型の合成化学研究から脱却し、多様な3次元構造特性を獲得した低分子ライブラリーを可能な限り系統的に合成するアプローチを開拓したいと考えています。有機合成化学分野での新パラダイムを提示するのみならず、我が国のお家芸といえる合成化学・天然物化学を発展的に融合させ、“日本独自の化学生物学”の進展に貢献したいと思います。近い将来、医薬・農薬の開発に直結するリード化合物を発掘し、ポストゲノム時代の新資源をもたらすような基礎研究へ発展させていきたいところです。