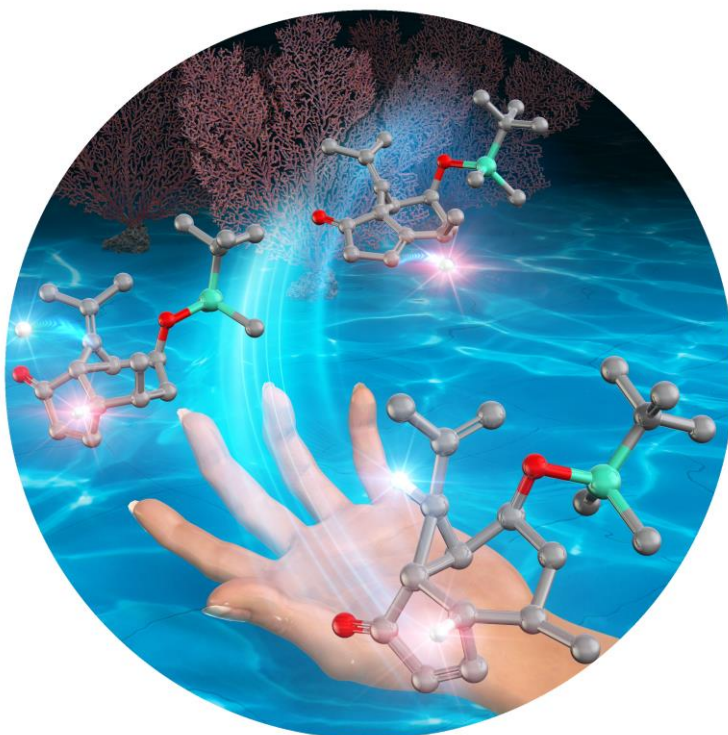


# Shagene A および B の化学合成

## ーリーシュマニア症の治療薬リードの創製を目指してー

### 概要

WHO により「顧みられない熱帯病」に分類されているリーシュマニア症は、熱帯・亜熱帯の途上国を中心に 100 ヶ国近くで蔓延しており、現在約 1200 万人が感染しています。この疾病の治療のために、より効果が強く副作用のない治療薬を探索する過程で、南米大陸と南極大陸の間に海に生息する軟サンゴから shagene A という天然有機化合物が単離されました。しかし、本化合物は極微量しか得られない上に、現在はサンプルを使い切ってしまったためにこれ以上の研究ができませんでした。京都大学大学院農学研究科 塚野千尋 准教授、同大学大学院薬学研究科 竹本佳司 教授らの研究グループは、不安定な骨格の新規構築法を確立することで、shagene A の完全化学合成に成功しました。本研究をさらに発展させれば、化合物の構造最適化が自在にできるようになり、リーシュマニア症に効果のある化合物の創出へつながることが期待されます。本成果は、2021 年 8 月 23 日にドイツの国際学術誌「Angewandte Chemie International Edition」にオンライン掲載されました。



Shagene 類の化学合成。Shagene 類はサンゴからのみ得られる希少な有用生物活性天然物でしたが、本合成研究で、自在に分子構造を制御して、我々は手にすることができるようになりました。

## 1. 背景

リーシュマニア症は、サシチョウバエ類により媒介される寄生虫感染症です。熱帯・亜熱帯の途上国を中心に 100 ヶ国近くで蔓延しており、現在約 1200 万人が感染しています。そして、毎年、70-100 万人が新たに感染していると推定されています。特に、内臓リーシュマニア症は治療しなければ死に至る病であり、皮膚リーシュマニア症と合わせて、WHO により「顧みられない熱帯病」に分類されています。現在、リーシュマニア症の治療法は低分子化合物を利用する化学療法が主です。しかし、一般的に利用される 5 価アンチモン剤、アンフォテリシン B、ミルテフォシンは副作用や薬剤耐性が報告されており、新規作用機序でリーシュマニア原虫に効果のある治療薬の開発が強く望まれています。

そのような背景のもと、shagene A および B は 2014 年に南フロリダ大学の Baker らによって南米大陸と南極大陸の間に位置するスコシア海に生息する軟サンゴより単離・構造決定されました (図 1)。その構造は高分解能 MS スペクトルならびに各種 NMR によって決定され、特異な三次元構造を持つセスキテルペン(注 1)であることが明らかにされました。特に重要な点として、shagene A はリーシュマニア症原因原虫 *Leishmania Donovanii* に対する強い毒性 ( $IC_{50} = 5 \mu M$ ) が報告されている点です。これは現在利用されている医薬品ミルテフォシン ( $IC_{50} = 3 \mu M$ ) と同程度の効果で、さらに、哺乳類の細胞への毒性が低いです。このようにリーシュマニア原虫に対し選択性を示す化合物は、リーシュマニア症治療薬の開発のための新規リード化合物(注 2)として期待できます。しかし、有望な化合物であるにもかかわらず、自然界から継続的に単離することは難しく、化学合成で試料供給しなければ、活性発現機構の解明や創薬などへつなげるための研究はできませんでした。

## 2. 研究手法・成果

Shagene 類はわずか 3 つの炭素環からなる化合物ですが、化学合成 (以下、全合成、注 3) する上で多くの課題があります。特に、シクロプロパン環上の特異な置換パターン、および、3, 6, 5 員環が縮環した三環性骨格の立体選択的な構築が鍵となります。我々のグループではこれまでにアレンのシクロプロパン化と続くアルキリデンシクロプロパンの異性化で特異な置換パターンを持つシクロプロパンの合成戦略を確立していました。そこで、今回の研究では独自に確立した全シス置換シクロプロパン合成戦略を拡張した shagene 類の全合成を計画しました。具体的な計画としては shagene A および B は共通中間体となる **2** の酸化的 1,3-転位とエノン **1** の還元および保護基の変換により合成します(スキーム 1)。化合物 **2** に含まれるビニルシクロプロパンは金属触媒存在下で開裂することが知られており、不安定であることが予想されました。そこで、アルキリデンシクロプロパン **3** のイリジウム(Ir)触媒による立体選択的異性化は合成の終盤で実施することとしました。化合物 **3** の 5 員環は **5** からアリル基とメチル基を導入したエナミド **4** の閉環メタセシス反応で合成します。そして、化合物 **5** は、アルキン **7** とラクトン **8** から、ルテニウム(Ru)触媒を用いたケトンヒドロアシル化と金(Au)触媒による分子内 1,5-水素転位により環化前駆体 **6** を合成し、ジアステレオ選択的なシクロプロパン化により構築することを計画しました。

上記の計画以外にも、様々なアイデアを検討した結果、本研究では以下の点に成功しました。

- ・ジアステレオ選択的なアルキリデンシクロプロパンの構築 (**6**→**5**)
- ・エナミドの閉環メタセシスを鍵とする環上ケトンの新規合成法 (**4**→**3**)
- ・ケトンを配向基としたアルキリデンシクロプロパンの二重結合の立体選択的異性化 (**3**→**2**)

特に、Ir 触媒による二重結合異性化では、三員環に二重結合が付いている構造 (アルキリデンシクロプロパ

ン)を折り曲げるように異性化させて、既存の手法では合成することができない構造の合成に成功しています。

最終的には shagene A および B を全合成することに世界で初めて成功しました。今回合成した shagene A および B は天然物の鏡像体であり、これまで未解明となっていました絶対立体配置も明らかにしました。さらに、本合成経路の確立により、shagene A および B の化学合成による確実な供給が可能となりました。

### 3. 波及効果、今後の予定

今回合成した shagene A と B は天然物の鏡像体ですが、我々の合成経路では天然型の shagene 類への適用も可能です。現在、天然型の shagene A および、B の合成に加えて、自然界からは得ることのできない類縁体の化学合成による供給も検討しています。天然物に加えて、構造を自在に変えた化合物を供給できることも我々の強みです。多様な構造をもつ類縁体を合成し、リーシュマニア症原因原虫 *Leishmania Donovanii* への効果を評価することで、リーシュマニア症創薬の足がかりとなる化合物の創製を目指しています。

また、我々が確立した合成法は、特異な置換パターンをもつシクロプロパンを有する化合物の合成に適用できます。これにより、関連する合成の難しい複雑な分子を構築することが可能となります。

### 4. 研究プロジェクトについて

本研究は、日本学術振興会 (JSPS) 科学研究費補助金 [JP17H05051] [JP21H02131]、公益社団法人 戸部眞紀財団 研究助成の支援を受けて実施されました。

#### <用語解説>

**注 1 セスキテルペン**：3つのイソプレン単位からなる基本骨格を有する天然有機化合物。生合成的には炭素数5個からなるイソペンテニルニリン酸(イソプレン単位)が3つ連結された後、環化、転位、酸化されるため、単純な構造から複雑な構造まで含む構造多様性が高い化合物群である。

**注 2 リード化合物**：医薬品開発(創薬)において、目的の薬効をもつ出発化合物のこと。リード化合物から出発し、構造を変換・修飾することで、より強力で副作用のない化合物が医薬品として開発される。

**注 3 全合成**：市販の有機化合物を原料に、何段階かの化学変換により複雑な構造を持つ天然有機化合物を化学合成すること。原料は一般的には、単純な構造をした入手容易で安価なものが用いられる。

#### <研究者のコメント>

熱帯地域の感染症については気候変動が進む中での罹患地域が拡大すると予測されています。本研究では、そのような疾病に対して効果のある化合物(そして、自然界からはごく僅かしか得られない上に、合成も一筋縄でいかない化合物)を完全に化学合成だけで供給を可能にし、新たな可能性を開くことに成功しました。疾病は我々が想像しないような形で世界へ広がり、大きな影響を与えますが、そのような状況の対抗策の一つになればと思います。

#### <論文タイトルと著者>

タイトル：Asymmetric Total Synthesis of Shagenes A and B (Shagene A および B の不斉全合成)

著者：塚野千尋、八木田遼太郎、平家崇吉、モハメド・タグワ、西林和也、入江一浩、竹本佳司

掲載誌：Angewandte Chemie International Edition, DOI : <https://doi.org/10.1002/anie.202109786>

C. Tsukano, R. Yagita, T. Heike, T. A. Mohammed, K. Nishibayashi, K. Irie, Y. Takemoto, Asymmetric Total Synthesis of Shagenes A and B. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2021**, Early View.

DOI : <https://doi.org/10.1002/anie.202109786>

< 参考図表 >

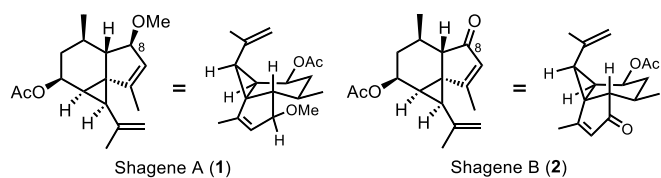
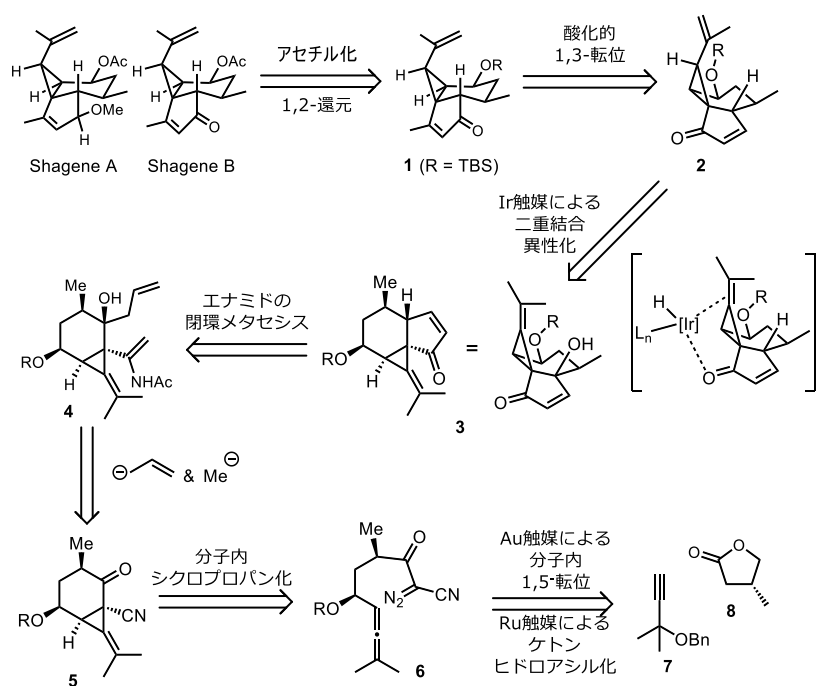


図 1 Shagene A と B の構造



スキーム 1 Shagene A と B の合成計画