

2025年1月30日

報道機関 各位

国立大学法人東北大学

## 海洋由来の自然毒(ポルチミン)の骨格合成に成功 ～立体保持型カップリングによる独自の合成アプローチ～

### 【発表のポイント】

- ポルチミンは、次世代の抗がん剤開発の出発点となるリード化合物<sup>(注1)</sup>として期待が持たれている天然有機化合物です。
- 天然から採取できるポルチミンの量はごく微量であるため、化学合成の実現が望まれています。その構造の複雑さから容易ではありません。
- 不斉スタニル化<sup>(注2)</sup>と立体保持型カップリング<sup>(注3)</sup>という化学反応を駆使した独自の合成戦略によりポルチミンの骨格合成に成功しました。

### 【概要】

海産生物由来の環状イミン毒であるポルチミンは、ヒトがん細胞株において非常に強力な選択的なアポトーシス<sup>(注4)</sup>誘導活性を示すことから、次世代の抗がん剤リード化合物として期待が持たれている天然有機化合物です。ただし、天然から採取できるポルチミンの量はごく微量であるため、創薬研究をはじめとする生命科学研究を行うには、ポルチミンの化学合成の実現が望まれています。しかし、その構造の複雑さから容易ではありません。

東北大学大学院生命科学研究科の梅原厚志助教と佐々木誠教授、佐藤大亮氏(博士後期課程学生)は、有機分子触媒<sup>(注5)</sup>を用いた不斉スタニル化と銅触媒を用いた立体保持型カップリングを駆使した独自の合成戦略により、ポルチミンの骨格合成に成功しました。開発した新たな合成戦略は、構造的に複雑な様々な海洋天然物の化学合成に柔軟に応用可能であると考えられます。したがって本研究の成果は、有機合成化学、天然物化学、創薬化学研究の発展に広く寄与すると期待できます。

本研究の成果は、2025年1月22日付で米国化学会誌 Organic Letters にオンライン掲載されました。

## 【詳細な説明】

### 研究の背景

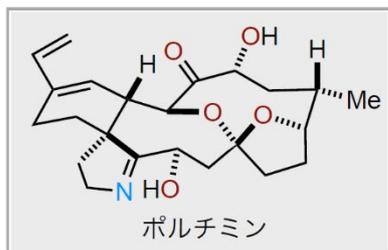
海産生物由来の天然物は、顕著な生物活性を有するものが数多く知られており、新たな抗がん剤などの有用な医薬品の開発研究と密接な関係にあります。中でも、海洋由来の環状イミン毒であるポルチミンは、ヒトがん細胞株において非常に強力で選択的なアポトーシス誘導活性を示すことから、次世代の抗がん剤リード化合物として期待が持たれている天然有機化合物です (図 1)。天然から採取できるポルチミンの量はごく微量であるため、創薬研究をはじめとする生命科学研究を行うには、ポルチミンの化学合成の実現が望まれています。しかし、その構造の複雑さから容易ではありません。実際、これまでに多くの合成化学者によってポルチミンの合成研究が行われてきましたが、全合成<sup>(注6)</sup>に成功したのは米国スクリプス研究所の Baran らの研究グループのみです (参考文献 1)。全合成に向けた最大の合成課題は、ポルチミンのもつ大環状渡環アセタールの形成であり、Baran らの研究グループを除くと、この骨格構築に成功した研究グループはありませんでした。

### 今回の取り組み

今回、東北大学大学院生命科学研究科の梅原厚志助教と佐々木誠教授、佐藤大亮氏 (博士後期課程学生) は、有機分子触媒を用いた不斉スタニル化と銅触媒を用いた立体保持型カップリング<sup>(注3)</sup>を駆使した独自の合成戦略により高度に官能基化されたフラグメント同士の収束的<sup>(注7)</sup>連結に成功しました (図2)。その後、閉環メタセシス反応<sup>(注8)</sup>と大環状渡環アセタール形成を順次行ってポルチミンの骨格合成にも成功しました。

### 今後の展開

我々が開発した不斉スタニル化/立体保持型カップリングという新たな合成戦略は、構造的に複雑な様々な海洋天然物の化学合成に柔軟に応用可能であると考えられます。今後、多くの合成化学者がこの方法論に着目し、様々な複雑天然有機化合物の合成に応用されると期待できます。したがって本研究の成果は、生物活性天然物を研究基盤とする有機合成化学、天然物化学、創薬化学研究の発展に広く寄与すると期待できます。また、本研究の更なる発展により、我々独自の合成戦略を基盤としたポルチミンの全合成達成にも期待が持たれます。



選択的なアポトーシス誘導活性 (抗がん剤のリード化合物)

複雑な構造 (合成が容易でない)

合成課題：大員環状アセタールの形成

図 1. ポルチミンの化学構造

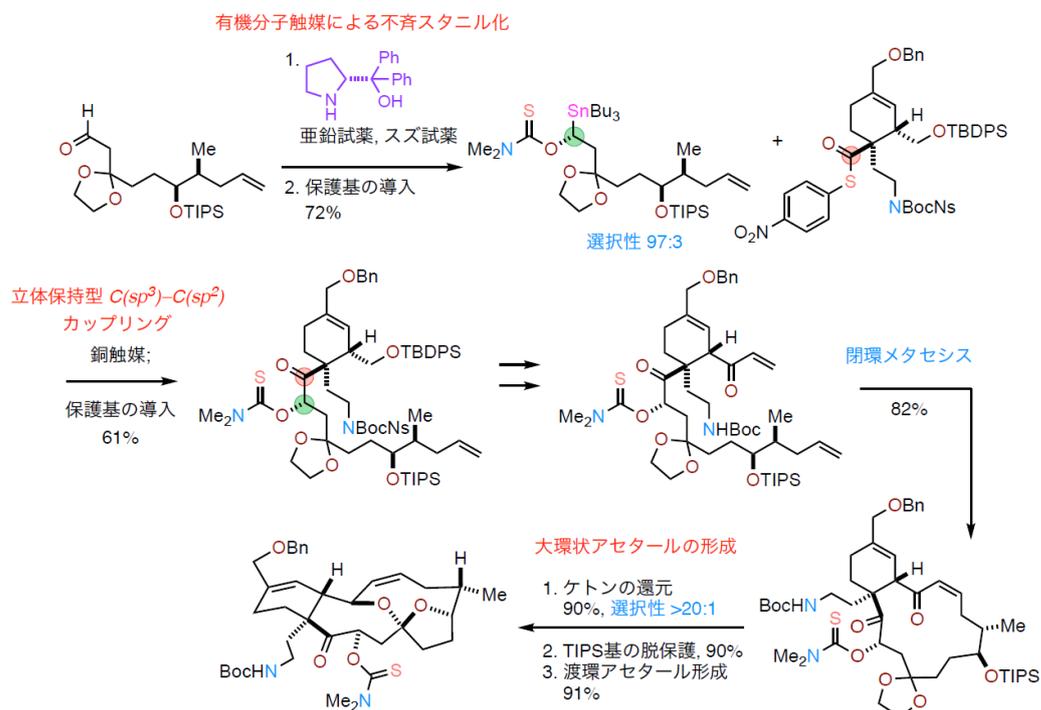


図 2. ポルチミンの大環状アセタール骨格の構築

### 【謝辞】

本研究は文部科学省科学研究費 若手研究(JP23K14314) の支援のもとで行われました。掲載論文は『東北大学 2024 年度オープンアクセス推進のための APC 支援事業』により Open Access となっています。

### 【参考文献】

1. Phil S. Baran et. al. (2023)  
Synthesis of portimines reveals the basis of their anti-cancer activity.  
Nature 2023, 622, 507-513.

【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. スタニル化: 有機化合物を反応させて有機スズ化合物に変換する反応。通常は、アルキルリチウム種と求電子的なスズ試薬( $R_3SnCl$  など)を反応させる塩基性条件で行われる。
- 注3. カップリング反応: 2つの化学物質を選択的に結合させる反応のこと。溝呂木-Heck反応、根岸カップリング、鈴木-宮浦カップリングが代表的であり、日本人化学者の名がつく反応が多い。有機スズ化合物のカップリング反応を一般的には Stille カップリングと呼ぶ。天然物合成や医薬品合成に多用されている。
- 注4. アポトーシス: 多細胞生物の細胞において、さまざまな生理的・病理的要因によって誘導される能動的な細胞死であり、重要な細胞増殖制御機構である。ヌクレオソーム単位で染色体 DNA が断片化され、死んだ目印となるホスファチジルセリンが細胞表面に露出される。アポトーシスでは、細胞は萎縮して隣接細胞から離れ、クロマチンの凝縮、核の断片化、細胞膜が壊れないで細胞の断片化などが起こってアポトーシス小体が形成される。細胞の内容物が漏れ出す前にマクロファージなどの周辺の細胞がアポトーシス細胞を貪食するので、細胞内容物の漏出は起こらず、炎症を伴わない。個体発生の過程でさまざまな臓器や組織での余分な細胞の除去、がん化した細胞や内部に異常を起こした細胞の除去、自己抗原に反応する細胞の除去などにおいて重要な役割を果たす。アドリアマイシンやビンブラスチンなどの多くの抗腫瘍薬の作用機構は、アポトーシス誘導によると考えられる。
- 注5. 有機分子触媒: 金属元素を含まず、炭素・水素・酸素・窒素・硫黄などの元素から成る、触媒作用を持つ低分子化合物のこと。単に「有機触媒」と呼ばれることもある。一般には精密な分子デザインによって、エナンチオ選択的反応(不斉合成)など高度な反応制御を行う触媒を指すケースが多い。
- 注6. 全合成: 天然物を適切にデザインした合成経路を経て人工化学合成すること。多段階の精密有機合成反応を駆使して達成される。
- 注7. 収束的: 合成経路を設計する方法には、1つの出発原料から直線的に経路をたどって目的物を得る「直線型合成」(linear synthesis; リニア合成)と、複数の出発原料から複数の中間体をそれぞれ合成し、適当な段階でこれら中間体を結合させて目的物を得る「収束型合成」(convergent synthesis; コンバージェント合成または並列型合成)がある。複雑な構造を持つ比較的大きな分子を合成する場合には、総収率などの点で収束型

合成が有利である。

注8. 閉環メタセシス反応：オレフィンメタセシス反応(=金属アルキリデン錯体触媒存在下、2種のオレフィンの結合組み替えが起こり、新たなオレフィンが生成する反応)の一種である。2つの末端アルケンの分子内メタセシスにより、様々な不飽和環を形成できる強力な合成手法。

#### 【論文情報】

タイトル：Stereocontrolled Synthesis of Portimine Skeleton via Organocatalyst-Mediated Asymmetric Stannylation and Stereoretentive C(sp<sup>3</sup>)-C(sp<sup>2</sup>) Stille Coupling

著者：佐藤大亮、佐々木誠、梅原厚志\*

\*責任著者：東北大学大学院生命科学研究科 助教 梅原厚志

掲載誌：Organic Letters

DOI：10.1021/acs.orglett.4c04245

URL：https://doi.org/10.1021/acs.orglett.4c04245

#### 【問い合わせ先】

(研究に関すること)

東北大学大学院生命科学研究科

助教 梅原厚志

TEL: 022-217-6214

Email: atsushi.umehara.e3@tohoku.ac.jp

http://sasaki-umehara-lab.moon.bindcloud.jp/

(報道に関すること)

東北大学大学院生命科学研究科広報室

高橋さやか

TEL: 022-217-6193

Email: lifsci-pr@grp.tohoku.ac.jp