

セコスリキシンドの全合成

南雲 紳史 先進工学部生命化学科教授

キーワード: セコスリキシンド、多剤耐性克服活性、位置選択的メチル化反応

概要

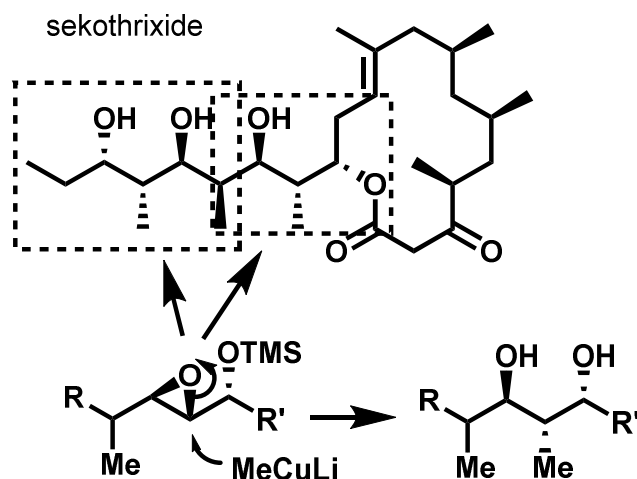
埼玉県秩父周辺の土壌から採取された *Saccharothrix* sp. CF24 を発酵し、その培地より得られたセコスリキシンドは、14員環ラクトン構造と長い側鎖構造を有するマクロライド系天然物である。本化合物は、コルヒチン耐性を獲得したKB細胞 (KB-C2細胞) に対して、コルヒチンと共に加えると、コルヒチンの抗腫瘍活性を復活させることができる。当研究グループでは、独自に有する幾つかの合成手法を駆使し、世界に先駆けて本化合物の全合成を達成した。またごく最近、第二世代合成を完成し、セコスリキシンドを数100mgレベルで合成できるようになった。現在でも、当研究グループ以外に本化合物の全合成を達成した合成グループはない。

アピールポイント

独自の位置選択的メチル化法を開発し(下図)、それを2回にわたって利用している。この選択性は、2級水酸基をTMS基で保護することが効いている。また、セコスリキシンドのみならず、他の複雑な天然物にも利用可能と考えられる。また、天然には存在しない、数種の立体異性体も合成しており、それらの生物活性評価をおこなっている。現在のところ、やはり天然物が最も高い活性を示しているが、構造修飾の検討も含め、天然物以上の活性を有する誘導体を探索しているところである。大量に合成できるようになったので、耐性獲得細胞の高腫瘍活性だけでなく、幅広い生物活性試験に供与できる。

利用・用途 応用分野

医薬品合成、天然物合成、ケミカルバイオロジー



関連情報

● 関連論文 Nagumo, S. *et al. Org. Lett.* **2014**, *16*, 2794-2797.