

平成27年度 トピックス

分子・物質合成プラットフォームにおける利用成果

(R)-, (S)-Erypogin Kの合成

^a名城大学薬学部, ^b東北大学原子分子材料科学高等研究機構

金田典雄^a, 田中 齊^a, 浅尾直樹^b

【目的】

我々はマメ科植物 *Erythrina poeppigiana* 樹皮から、グリオキサラーゼ阻害活性ならびにヒト白血病細胞株 HL-60 に対して強力な細胞死誘導活性を有するイソフラボン Erypogin K を見出している。Erypogin K は分子内に1個の不斉炭素があるが、本植物には微量かつラセミ体として存在していることから、各光学異性体の生理活性の違いやマウス個体における抗腫瘍活性を調べることは不可能であった。

そこで今回、各光学異性体の詳細な生理活性を明らかにし、標的タンパク質を同定するため、(R)-および(S)-Erypogin K を化学合成することを試みた。

【成果】

- 1) Genistein 1g を出発材料とし、5段階の反応で Erypogin K (ラセミ体) の精製標品約 250mg を得ることができた (図1)。
- 2) ラセミ体から各光学異性体をキラルカラムで分離し、それらの生理作用を調べたところ、(S)-Erypogin K にのみ細胞死誘導活性のあることが明らかとなった ($IC_{50}=90$ nM) (図2)。
- 3) (S)-Erypogin K の不斉合成へと展開した。上記ラセミ体合成で得られる化合物 (5) の3つのフェノール性水酸基をTBS基で保護した化合物に対して、キラル配位子を用いた不斉酸化反応を行った。続いてTBS基を外して再結晶により精製したところ、98% ee という高い不斉収率で (S)-Erypogin K (図3) を収率よく合成することに成功した。

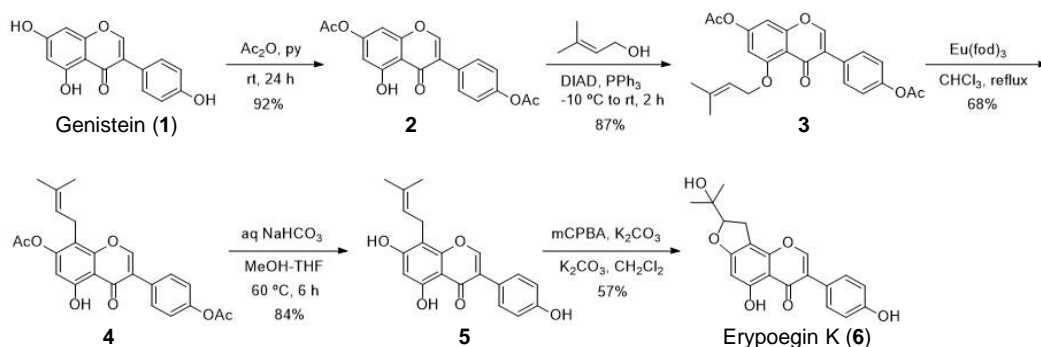


図1. GenisteinからErypogin K (ラセミ体) の合成

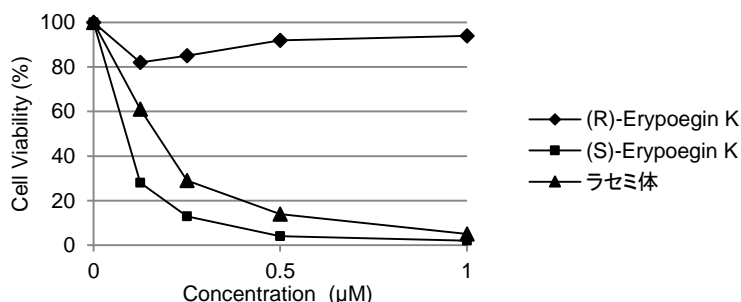


図2. Erypogin K の光学異性体の細胞死誘導活性

HL-60細胞に化合物を添加し、48時間後の細胞生存率をMTSアッセイにより評価した。

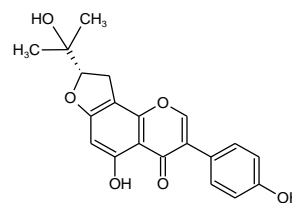


図3. (S)-Erypogin K の構造