

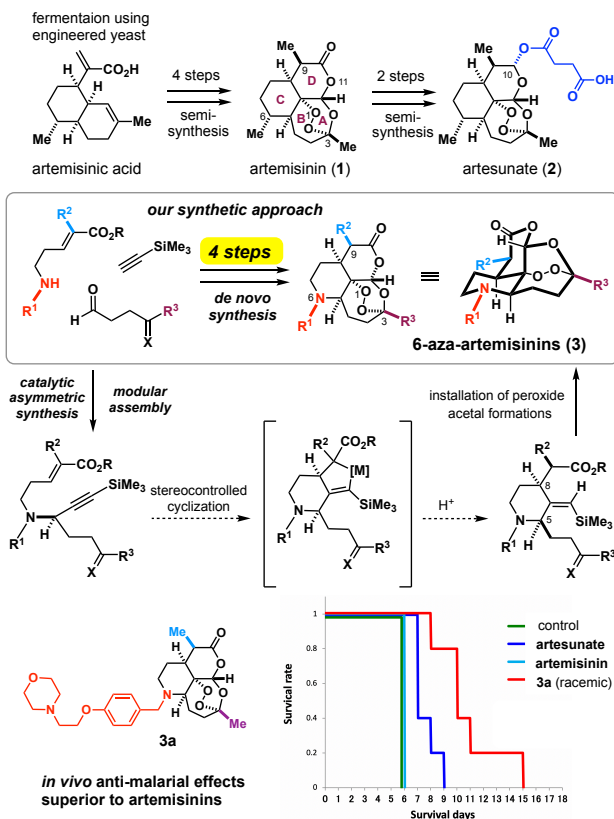
# NATURAL PRODUCTS CHEMISTRY

## Annual Research Highlights

### (1) “Element replacement strategy: design, expeditious synthesis, and generation of anti-malarial agents”

Artemisinin (**1**) and its semi-synthetic derivative artesunate (**2**) with improved water solubility, have been the corner stones of the malaria chemotherapy. Recently, there are increasing attentions for the application of artemisinins to cancer and other infectious diseases. Whilst not a few total syntheses of **1** have been reported, a synthetic biology approach that integrates fermentation of a biosynthetic precursor in engineered yeast and chemical synthesis is regarded as the most promising means for the production of artemisinins.

In efforts to establish a chemical assembly line capable of both rapid synthesis and novel structural changes, 6-aza-artemisinins (**3**) was designed by replacing a stereogenic carbon atom at the C6 position of **1** with an amine nitrogen. This molecular design allowed the deep-seated structural modification of the hitherto unexplored cyclohexane moiety (C-ring), while keeping the three-dimensional structure of artemisinins. Notably, this approach induced dramatic changes of retrosynthetic transforms that allow an expeditious catalytic asymmetric synthesis with generation of substitutional variations at three sites (N6, C9 and C3) of the 6-aza-artemisinins.

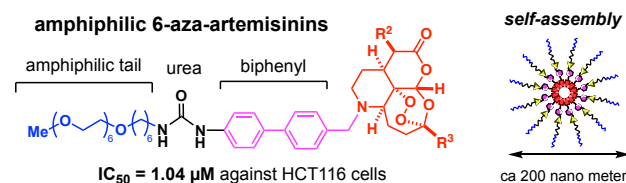


**Fig. 1** Design, concise *de novo* synthesis, and *in vivo* anti-malarial therapeutic effects of 6-aza-artemisinins 1.(1-1) *J. Org. Chem.*, **85**, 9694 (2020).

These *de novo* synthetic approaches enabled the lead generation with substantial intensification of the *in vivo* activities, which undermine the prevailing notion that the C-ring of artemisinins appears to be merely a *structural* unit but to be a *functional* area as the anti-malarial pharmacophore. Furthermore, we unexpectedly found that racemic 6-aza-artemisinin (**3a**) exerted exceedingly potent *in vivo* efficacies superior to the chiral one and the first-line drug, artesunate (**2**). This synthetic approach centers around molecular design “element replacement” of  $sp^3$ -rich natural products instead of mere structural simplifications.

### (2) “Design, self-assembly, and anti-cancer activities of amphiphilic 6-aza-artemisinins”

Fully synthetic 6-aza-artemisinins allow appendage of a functional unit on the cyclohexane moiety (C-ring) of **1**. In this study, conjugation of an amphiphilic chain, composed of sequentially connected hydrophilic oligoethylene glycol, hydrophobic alkyl chain, urea, and 4,4'-disubstituted biphenyl linker, imparted self-assembling properties. The fully synthetic mid-molecular weights 6-aza-artemisinin bearing the amphiphilic moiety formed aggregates (approx. 200 nm) at ambient temperature and exhibited increased *in vitro* anti-cancer activities compared to the *N*-benzylated derivative.



**Fig. 2** Design, self-assembly, and anti-cancer activities of amphiphilic 6-aza-artemisinins 1.(1-2) *Org. Biomol. Chem.*, **18**, 5339-5343 (2020).

### (3) “Neo-aplysiatoxin A Isolated from Okinawan Cyanobacterium *Moorea producens*”

Marine toxins, aplysiatoxin and its derivatives, are produced by the cyanobacteria and cause severe contact dermatitis. Aplysiatoxins activate protein kinase C (PKC) and thereby act as potent tumor promoters. In this study, we achieved structural determination of a novel analog of aplysiatoxins, neo-aplysiatoxin A, isolated from a cyanobacteria collected in Okinawa. Neo-aplysiatoxin A

composed of a densely-substituted cyclohexanone, a spiro-fused 6-membered ether ring, and a bromophenol side-chain, exhibited cytotoxicity and growth inhibitory activity of diatom.

**Fig. 3** Structural determination of neo-aplysiatoxin A 1.(1-3) *Molecules*, **25**, 457 (2020).

研究ハイライト

(1) 元素置換戦略による抗マラリア活性分子の設計・触媒的不斉迅速合成・*in vivo* 治療効果

アルテミシニン **1** は赤血球内に侵入したマラリア原虫を速やかにほぼ一掃する薬効を示し、副作用が少ない。**1** の水溶性を改善した半合成誘導体アルテスネート **2** は、マラリアの第一選択薬となっている。最近では、アルテミシニン類をがんや他の感染症へ適用する研究も活発になっている。**1** の全合成が多数報告されてきたが、近年では合成生物学的なアプローチが **1** の供給法として最も有望とされている。遺伝子改変酵母で生合成前駆体を生産した後、4-6工程の半合成を経て、**1** や **2** を供給できる。

本研究では、天然物の構成要素を可能な限り簡略化せずに窒素官能基や非天然型置換基を導入した6-アザアルテミシニン群を設計した。6位不斉炭素を窒素に置き換える“元素置換戦略”により、①モジュラー式触媒的不斉合成、②置換基の3, 6, 9位への自在導入、③母骨格の水溶性改善を目論んだ。シンプルな三つの構築ブロックから僅か四工程で四環性骨格を構築し、これまでほとんど手付かずとなっていたC環部へ様々な置換基を導入した。

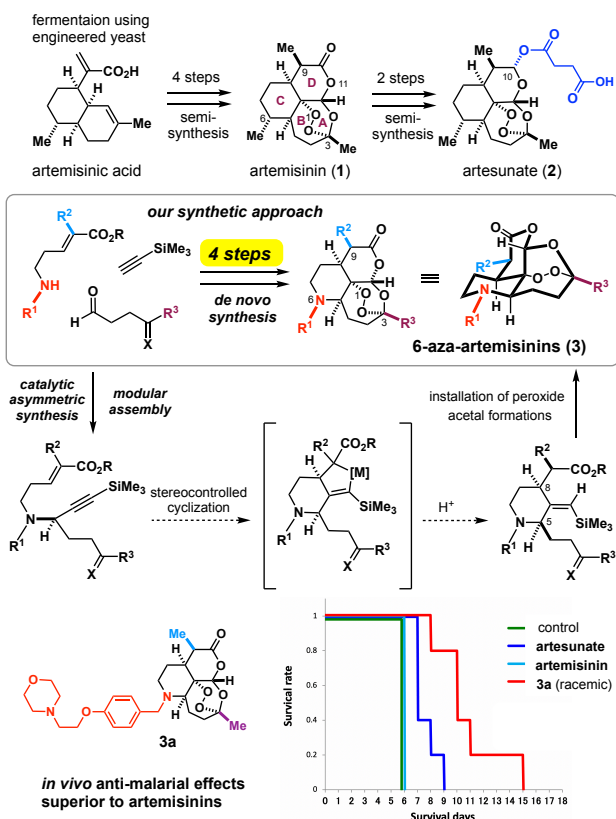


Fig. 1 アザアルテミシニン群の設計・迅速合成・*in vivo* 抗マラリア活性  
1.(1)-1) *J. Org. Chem.*, **85**, 9694 (2020).

四環性骨格の三方位へ置換基を自在に導入できるモジュラー式合成プロセスを開発し、天然物アナログ群の構造活性相関を系統的に検討した。実際、*de novo* 化学合成した6-アザアルテミシニン群の中から天然物 **1** や第一選択薬 **2** よりも優れた *in vivo* 抗マラリア治療効果を発現するリード化合物 **3a** の創製に成功した。天然物の母骨格に組み込まれた不斉炭素を他の元素に改変する“元素置換戦略”により、複雑な縮環骨格を迅速合成し、薬理機能を合理的に改善できることを実証した。

(2) 両親媒性中分子型アザアルテミシニンの設計・自己組織化・制ガン活性発現

アルテミシニンのC6位に窒素を導入することで、シクロヘキサン部位(C環部)を機能化できる。本研究では、親水性のオリゴエチレングリコール、疎水性のアルキル鎖、尿素、4,4'-二置換ビフェニルリンカーを順次連結した両親媒性ユニットを導入し、自己組織化能を付与した。両親媒性中分子型6-アザアルテミシニンは、体温付近で約200nmの凝集体を形成し、*N*-ベンジル化された誘導体よりも優れた *in vitro* 抗がん活性を発現した。

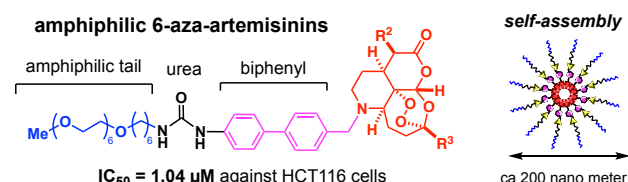


Fig. 2 両親媒性中分子型アザアルテミシニンの設計・自己組織化・制ガン活性発現  
1.(1)-2) *Org. Biomol. Chem.*, **18**, 5339-5343 (2020).

(3) 沖縄産ラン藻から単離したネオアプリシアトキシシン A の構造決定

アプリシアトキシシンは、ラン藻が生産するポリケチド化合物で、ハワイ周辺で遊泳者に皮膚炎を引き起こす有毒成分として単離された。アプリシアトキシシンは、プロテインキナーゼCを活性化し、強力な発ガンプロモーターとして働く。本研究では、沖縄産ラン藻より単離したアプリシアトキシシン類の新規類縁体として、ネオアプリシアトキシシン A の構造を決定した。分子内にシクロヘキサノン、スピロ6員環エーテル、プロモフェノール側鎖を有するネオアプリシアトキシシン A は、細胞毒性とケイ藻増殖阻害活性を発現した。

Fig. 3 ネオアプリシアトキシシン A の構造  
1.(1)-3) *Molecules*, **25**, 457 (2020).

## 1. 原著論文

### (1) Refereed Journals

- 1) K. R. Bonepally, N. Takahashi, N. Matsuoka, H. Koi, H. Mizoguchi, T. Hiruma, K. Ochiai, S. Suzuki, Y. Yamagishi, H. Oikawa, A. Ishiyama, R. Hokari, M. Iwatsuki, K. Otoguro, S. Omura, N. Kato, H. Oguri, "Rapid and Systematic Exploration of Chemical Space Relevant to Artemisinins: Anti-malarial Activities of Skeletally Diversified Tetracyclic Peroxides and 6-Aza-artemisinins", *J. Org. Chem.*, **85**, 9694-9712 (2020).
- 2) H. Koi, N. Takahashi, Y. Fuchi, T. Umeno, Y. Muramatsu, H. Seimiya, S. Karasawa, H. Oguri, "A fully synthetic 6-aza-artemisinin bearing an amphiphilic chain generates aggregates and exhibits anti-cancer activities", *Org. Biomol. Chem.*, **18**, 5339-5343 (2020).
- 3) M. Kawaguchi, M. Satake, B.-T. Zhang, Y.-Y. Xiao, M. Fukuoka, H. Uchida, H. Nagai, "Neo-aplysiatoxin A Isolated from Okinawan Cyanobacterium *Moorea producens*" *Molecules*, **25**, 457 (2020).
- 4) T. Usuki, Y. Yoshimoto, M. Sato, T. Takenaka, R. Takezawa, Y. Yoshida, M. Satake, N. Suzuki, D. Hashizume, "Bilobalide and PC12 Cells: A Structure Activity Relationship Study" *Bioorg. Med. Chem.*, **28**, 115251 (2020).

## 2. 総説・解説

- 1) R. Tanifuji, A. Mimami, H. Oguri, H. Oikawa, "Total synthesis of alkaloids using both chemical and biochemical methods", *Nat. Prod. Rep.*, **37**, 1098-1121 (2020).
- 2) M. Satake, T. Yasumoto, "Methods for determining the absolute configuration of marine ladder-shaped polyethers" *Chirality*, **32**, 474-483 (2020).
- 3) 大栗博毅, 「植物二次代謝経路リデザイン: インドールアルカロイド群の骨格多様化合成」, 月刊 ファインケミカル [天然物合成研究の最新動向], **49**, 25-30 (2020).

## 3. 著書

該当なし

## 4. その他

- 1) Highlighted in *Synfacts*, **16**, 1225 (2020). (2020年9月17日) "6-Aza-artemisinins as Potent Antimalarial Drugs"