

令和 2 年 4 月 2 日現在

機関番号：12601

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2017～2019

課題番号：17K05854

研究課題名(和文)ポリケチドの生体模倣合成法の開発

研究課題名(英文)Biomimetic iterative method for polyketide synthesis

研究代表者

赤川 賢吾 (Akagawa, Kengo)

東京大学・生産技術研究所・助教

研究者番号：60548733

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,600,000円

研究成果の概要(和文)：ポリケチドは多様な構造と酸化度をもつ化合物群であるが、生体内では画一的な方法によってつくられている。本研究ではこのような合成スキームを模倣し、多様なポリケチドを統一的に合成する手法の確立を行った。マロン酸ハーフチオエステルを伸長ユニットとしたカルボン酸の繰り返し伸長反応を鍵とし、限られた種類の反応を繰り返し行うことで種々のポリケチド化合物が得られることを示した。また、繰り返し反応を固相合成法に展開し、簡便な操作でポリケチド化合物を合成することを可能にした。

研究成果の学術的意義や社会的意義

ポリケチドは医薬品開発の基礎となる重要な化合物群であり、本研究では繰り返し反応によるポリケチド合成が可能な手法を開発した。異なる種類の天然ポリケチドを統一的手段で合成できることに加え、フッ素や窒素原子を任意の位置に導入した非天然型のポリケチド合成も可能である。簡便な操作の繰り返しで多種類のポリケチド化合物が得られるため、本法を利用した新たな医薬品の創製が期待できる。

研究成果の概要(英文)：Polyketides constitute a class of compounds with a wide variety of structures and oxidation states. Despite the diversity of polyketide molecules, they are synthesized via the common iterative process in nature. By mimicking the biological system, we established the iterative synthetic method for affording various types of polyketides. Chain elongation of a carboxylic acid with malonic acid half thioester was used as the key reaction for the iterative synthesis. It was shown that different types of polyketides could be synthesized by repeating a few kinds of reactions. The iterative method was extended to the solid-phase synthesis for obtaining polyketides with simple operations.

研究分野：有機合成化学

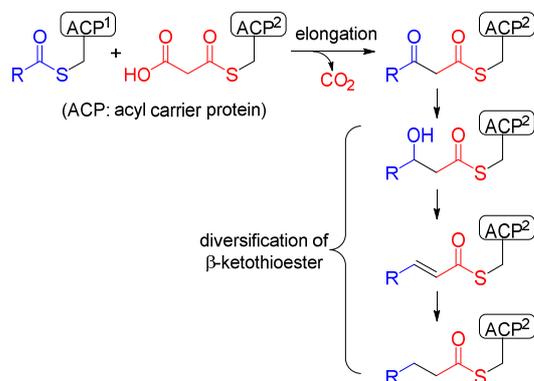
キーワード：ポリケチド 繰り返し合成 固相合成 マロン酸ハーフチオエステル 含フッ素ポリケチド

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属されます。

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

ポリケチドは微生物等の二次代謝産物として生産され、多くが生物活性をもつことから医薬品開発の基盤となる化合物群である。多種多様な構造や酸化度をもつポリケチド化合物が知られているが、生体内ではマロン酸ユニットを用いる画一的な方法で基本骨格が合成される。



すなわち、ポリケチド合成酵素にチオエステルとして結合した基質に対し、マロン酸ハーフチオエステル (MAHT) の脱炭酸を伴うクライゼン縮合による炭素鎖伸長、その後にカルボニル基の変換反応を行う。これを一つのサイクルとし、伸長・変換反応を繰り返すことで主骨格が合成される。カルボニル基の変換には4つのバリエーションがあり、どのような状態で次の伸長反応に移行するかで最終生成物の構造と酸化度が決まる。

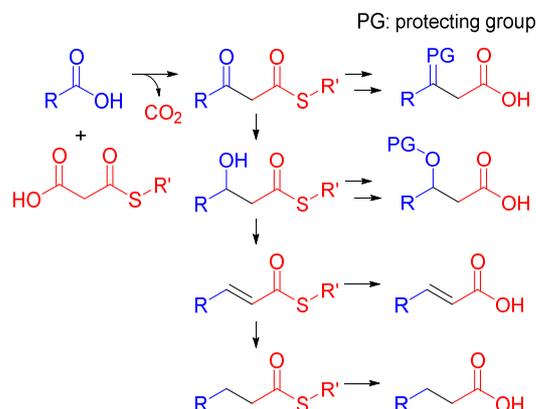
このようなスキームを模倣することができれば、限られた反応のみを利用して、その順序や組み合わせ方を変えるだけで多様なポリケチド化合物が合成できるはずである。これまでに繰り返し反応によるポリケチドの合成法がいくつか報告されているが、酸化度調整のための選択肢という概念がなかった。そのため、多様な酸化度のポリケチド化合物を統一的に合成する手法は開発されていない。

2. 研究の目的

酸化度調整のための選択肢を取り入れた繰り返し合成法を開発し、多様な骨格と酸化度をもつポリケチド化合物の合成が可能なる手法を確立する。この方法は生物発酵によるポリケチドの生産法と違い、ステップワイズに化合物を合成するため、非天然型のポリケチドを容易に得ることができる。この研究では、ヘテロ原子を導入した新規のポリケチド化合物を合成することによって本手法の有用性を示す。また、固相合成法を開発することで、より簡便な操作でポリケチド合成を可能とするプロトコルの確立を目指す。

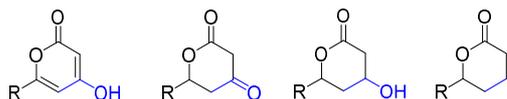
3. 研究の方法

生体内で行われているマロン酸ユニットを用いたクライゼン縮合は、原料・生成物がすべてチオエステルの形であることから、選択的な反応が困難である。そこで、カルボン酸に対する MAHT の脱炭酸を伴う脱水縮合による炭素鎖伸長反応を鍵とした繰り返し合成法を開発する。伸長反応で得られる β -ケトチオエステルは、 β -ケト基の官能基変換後に加水分解を行うことで次の伸長反応に用いることができる。各ステップで官能基変換をどのように行うか選択することで多様な化合物の合成が可能であることを示す。

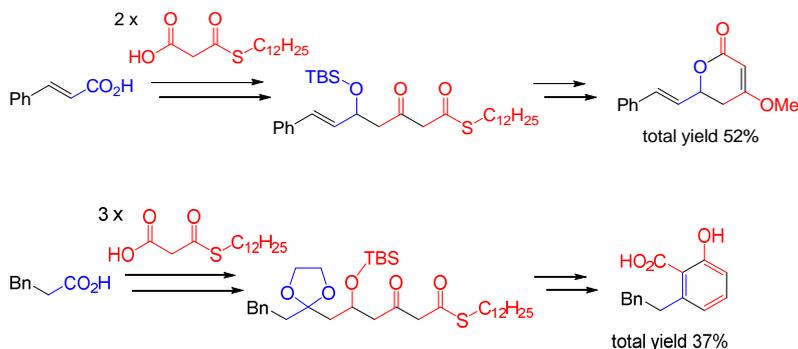


4. 研究成果

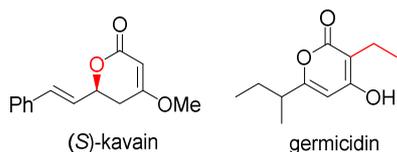
(1) スキームの鍵となる脱炭酸を伴う脱水縮合による炭素鎖伸長は、カルボン酸に縮合剤とアミンを加え、続いて MAHT のマグネシウム塩を加えると効率的に反応が進行することを見出した。また、 α -ケトチオエステルの 4 段階の変換反応が選択的に行える条件を検討した。この方法で、下に示す酸化度の異なる 4 種類のトリケチドラクトンが全て得られることを示した。



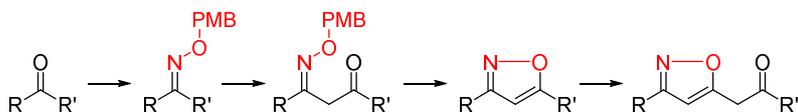
MAHT による縮合と官能基変換を繰り返す本手法により、カバインやサリチル酸骨格をもつ化合物等の合成を行った。



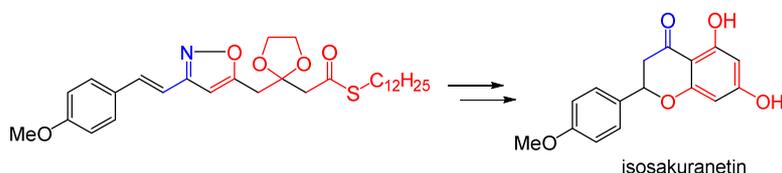
また、 α -カルボニル基のエナンチオ選択的な還元反応や α -アルキル化反応を行うことが可能で、例として (S)-カバイン、ゲルミシジンの合成を行った。



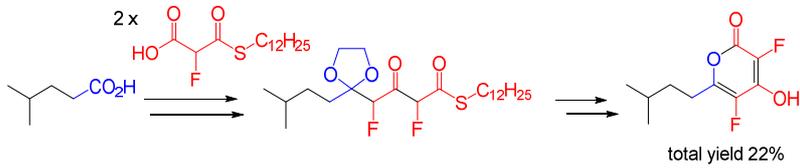
繰り返し反応の際、 α -カルボニル基に連続して保護基を導入することが困難な場合があった。新たな戦略として、パラメトキシベンジル (PMB) 化されたオキシム形成とその後のイソオキサゾール環形成によるカルボニルの連続保護法を開発した。



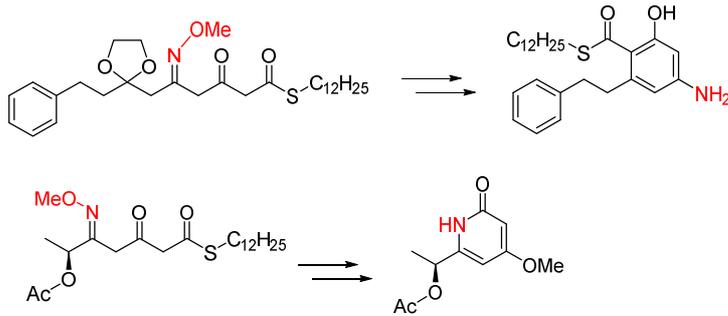
この方法を用い、連続した α -ケト基を前駆体とする天然物であるイソサクラネチンを合成した。



(2) フッ素化された MAHT (F-MAHT) を用いてもカルボン酸の炭素鎖伸長が進行することを見出した。また、F-MAHT による伸長反応の機構は MAHT の場合と異なることを明らかにした。これをもとにした反応条件の設定により、F-MAHT を用いた繰り返し反応が高収率で行えるようになった。F-MAHT による 2 回の伸長で、ジフルオロ化したピロン環をもつフィスツピロンを合成した。

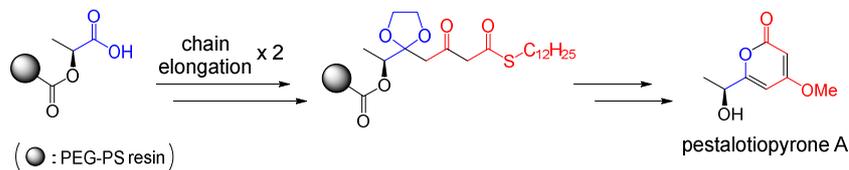


また、 α -カルボニル基の保護に *O*-メチルアミンを用いると最終生成物に窒素原子を導入することが可能であることを見出した。

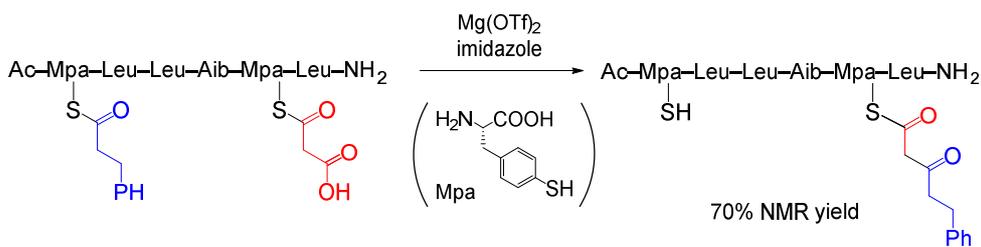


本手法はフッ素や窒素分子を特定の位置に導入可能であり、新たなポリケチド化合物の創成のための強力なツールとなる。

(3) MAHT を用いる繰り返し反応を固相合成法へと展開した。固相反応に適した条件設定を行い、簡便な操作で目的のポリケチド化合物が得られるようにした。



(4) ペプチド上に担持した MAHT とチオエステル間のクライゼン縮合が選択的に進行することを見出した。通常反応系では原料と生成物がチオエステルの形であるため、このような反応を行うことは難しい。設計されたペプチド上で反応対象の分子同士が近接することで選択的な反応が可能になったと考えられる。



5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計5件（うち査読付論文 5件／うち国際共著 0件／うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 赤川賢吾、工藤一秋	4. 巻 77
2. 論文標題 二次構造要素を組み合わせたペプチド触媒の設計と選択的反応への応用	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 有機合成化学協会誌	6. 最初と最後の頁 1222-1233
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） https://doi.org/10.5059/yukigoseikyokaishi.77.1222	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Kengo Akagawa, Junichi Higuchi, Isao Yoshikawa, Kazuaki Kudo	4. 巻 -
2. 論文標題 Kinetic Resolution of Ansa Cyclophanes by Peptide-Catalyzed Aldol/Retro-Aldol Reactions	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 European Journal of Organic Chemistry	6. 最初と最後の頁 5278-5281
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1002/ejoc.201800774	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Kengo Akagawa, Kazuaki Kudo	4. 巻 83
2. 論文標題 Iterative Polyketide Synthesis via a Consecutive Carbonyl-Protecting Strategy	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 The Journal of Organic Chemistry	6. 最初と最後の頁 4279-4285
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1021/acs.joc8b00497	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Kengo Akagawa, Kazuaki Kudo	4. 巻 53
2. 論文標題 Biomimetic iterative method for polyketide synthesis	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Chemical Communications	6. 最初と最後の頁 8645-8648
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1039/c7cc04033d	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Kengo Akagawa, Kazuaki Kudo	4. 巻 50
2. 論文標題 Development of Selective Peptide Catalysts with Secondary Structural Frameworks	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Accounts of Chemical Research	6. 最初と最後の頁 2429-2439
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acs.accounts.7b00211	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計10件 (うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件)

1. 発表者名 頼近光昭、赤川賢吾、工藤一秋
2. 発表標題 フルオロマロン酸ユニットを用いた炭素鎖伸長反応と含フッ素ポリケチド合成への応用
3. 学会等名 日本化学会 第100春季年会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Yu Jin, Kengo Akagawa, Kazuaki Kudo
2. 発表標題 Facile substitution reaction of guaiazulene-3-methanol derivatives with thiols and its application to labelling of thiol-containing biomolecules
3. 学会等名 日本化学会 第100春季年会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Qian Liu, Kengo Akagawa, Kazuaki Kudo
2. 発表標題 Synthesis of 2-trifluoromethyl-substituted five membered N-heterocyclic compounds via decarboxylative [3+2] cycloaddition
3. 学会等名 日本化学会 第100春季年会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 溜淵堅也、赤川賢吾、工藤一秋
2. 発表標題 N末端グアニジル化ペプチド触媒を用いた不斉マイケル付加反応
3. 学会等名 日本化学会 第100春季年会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 竹内優太、赤川賢吾、工藤一秋
2. 発表標題 生合成機構を模倣したポリケチドの固相合成法の開発
3. 学会等名 日本化学会第99春季年会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 頼近光昭、赤川賢吾、工藤一秋
2. 発表標題 フルオロマロン酸ユニットを用いた含フッ素ポリケチドの繰り返し合成
3. 学会等名 日本化学会第99春季年会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Yu Jin, Kengo Akagawa, Kazuaki Kudo
2. 発表標題 Facile blue-color labelling of biomolecules under mild conditions using guaiazulene-derived alcohol
3. 学会等名 日本化学会第99春季年会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 竹内優太、赤川賢吾、工藤一秋
2. 発表標題 生合成機構を模倣したポリケチドの固相合成法の開発
3. 学会等名 日本化学会第98春季年会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 樋口淳一、赤川賢吾、工藤一秋
2. 発表標題 固相担持ペプチド触媒を用いた面不斉[n]パラシクロファン速度論的光学分割
3. 学会等名 日本化学会第98春季年会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 YINGQI Tian, Zhaonan Du, Kengo Akagawa, Kazuaki Kudo
2. 発表標題 Development of Tandem Enantioselective Intramolecular Rauht Currier Reaction and Aldol Condensation Promoted by Peptide Catalyst
3. 学会等名 日本化学会第98春季年会
4. 発表年 2018年

〔図書〕 計1件

1. 著者名 Edited by Sotirios Koutsopoulos	4. 発行年 2017年
2. 出版社 Woodhead Publishing	5. 総ページ数 52
3. 書名 Peptide Applications in Biomedicine, Biotechnology and Bioengineering, chapter 19	

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
--	---------------------------	-----------------------	----