

令和 2 年 6 月 4 日現在

機関番号：24402

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2017～2019

課題番号：17K05935

研究課題名(和文) 補助集光性カロテノイドの創製による海洋光合成初期過程の機構解明

研究課題名(英文) Creation of light-harvesting carotenoids toward elucidation of the mechanism of the initial process of marine photosynthesis

研究代表者

坂口 和彦 (Sakaguchi, Kazuhiko)

大阪市立大学・大学院理学研究科・准教授

研究者番号：80264795

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,800,000円

研究成果の概要(和文)：海洋光合成初期過程の超効率的エネルギー伝達機構の解明に向け、パラセントロンをリード化合物とするカロテノイド類縁体の創製に取り組んだ。パラセントロンは、高いエネルギー伝達能を持つ天然物フコキサンチンと類似のカルボニル基とアレンが共役したポリエン骨格を持ち、フコキサンチンより構造が簡素化された化合物である。その結果、1) 両官能性C5ジエン合成ブロックのクロスカップリングを鍵とする共役ポリエン構築法の開発、2) パラセントロンの全合成とその改良合成、3) 19-ヘキサノイルオキシパラセントロンの合成、を達成した。また、開発した共役ポリエン構築法に檜山カップリング反応の導入が可能であることを実証した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

未だ明らかとなっていない「新奇な励起エネルギー準位(ICT準位)と超効率的な光合成エネルギー伝達の関係」を新規物質の創製により実験的に解明する点に本研究の学術的意義がある。また、社会的意義として、本研究は、次世代エネルギー開発のための基礎研究と位置づけられ、その成果は、未だ実現されていない人工光合成システムの鍵となる光捕集アンテナ系の構築に貢献する。

研究成果の概要(英文)：In order to elucidate the super-efficient energy transfer mechanism in the initial process of marine photosynthesis, we worked on the creation of fucoxanthin analogs. Fucoxanthin is structurally characterized by having a polyene skeleton in which a carbonyl group and an allene are conjugated. As a result, we achieved the following 1-3. 1) Development of conjugated polyene formation method using cross-coupling of bifunctional C5 diene building blocks, 2) Total synthesis of paracentrone with conjugated polyene skeleton similar to fucoxanthin and its improved synthesis, 3) Synthesis of 19-hexanoyloxy paracentrone. We also demonstrated that the Hiyama coupling reaction could be introduced into the newly developed conjugated polyene formation method.

研究分野：有機合成化学

キーワード：フコキサンチン、パラセントロン、アレン、カロテノイド、光合成、エネルギー伝達、クロスカップリング、C5ジエン

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

光合成は、地球上の生命を支える自然界のエネルギー変換機能である。海洋藻類由来のカロテノイドであるペリジニン(1)およびフコキサンチン(3)は、光合成初期過程を担う補助集光性色素分子である。光の届きにくい海洋中において、これらは、クロロフィル(Chl)およびタンパク質と共に「超分子光捕集アンテナ複合体」(以下、「超分子複合体」)を形成し、吸収した太陽光エネルギーを極めて高い効率で Chl *a* へ伝達する(ペリジニン:>95%、フコキサンチン:>85%)。これは自然が数十億年かけて創出した究極の光エネルギー変換素子と位置づけられる。

上記の超効率的な機能は、1 および 3 の特異な化学構造(アレンとカルボニル基がポリエンに共役)に起因すると考えられる。これまでに、カルボニル基を持つカロテノイドでは、励起状態において分子内電荷移動(ICT: Intramolecular Charge Transfer) が起こり、これに基づいて ICT 準位から Chl の Q_y 順位へとエネルギー伝達が起こる可能性が提唱されていた(Fig. 2)。連携研究者の勝村、橋本らは、1 および 3 の類縁体を設計・合成し、それらの超高速時間分解吸収スペクトル解析を行うことにより、カロテノイド分子の分極が ICT 準位の誘起および性質に影響を与えることを明らかにし、ICT 準位の存在を実証した。

光合成初期過程の超効率的なエネルギー伝達機構を解明するには、異なる ICT 特性を持つカロテノイド分子を組み込んだ「超分子複合体」を再構成し、その複合体のエネルギー伝達効率を実測することが必要である。しかし、海洋藻類の光合成系での超分子複合体の再構成は困難であり、成功例はこれまでにペリジニン(1)のみで、フコキサンチン(3)では未だ成功していない。我々は、数年来、有機合成を基盤としたアプローチにより超分子複合体の再構成を目指したカロテノイド類の創成に取り組み、最近、ペリジニン(1)のカルボニル基を無くした類縁体である 19'-デオキシペリジニン(2)を設計し合成に成功した。しかし、2 を組み込んだ超分子複合体の再構成には成功しておらず、カルボニル基の存在が ICT 準位の発現、引いては超効率的なエネルギー伝達に本質的であることの直接的な証明には至っていない。

一方で、我々は、海洋産カロテノイドであるパラセントロン(4)の合成に成功した。4 はフコキサンチン(3)と同じ共役鎖を持つ。この合成では、アレン部位の構築に課題が残ったが、新奇な両官能性 C5 ジエン 6、7、8 を用いた逐次的なクロスカップリングによる共役ポリエン骨格の構築法を確立できた。

加えて、4 の超高速時間分解吸収スペクトル解析により、4 がフコキサンチン(3)と同じく ICT 準位を持つことを明らかにした。これより、3 の右端のシクロヘキサン部位は ICT 準位の誘起に関与していないことが明らかとなった。

2. 研究の目的

本研究の目的は、海洋光合成での超効率的なエネルギー伝達機構の解明である。その手段として、異なった ICT 準位を持つカロテノイド分子を設計・合成し、これを組み入れた超分子複合体を再構成し、その複合体のエネルギー伝達効率を調べる。これにより、カロテノイド分子の化学構造、ICT 準位、エネルギー伝達機能の 3 者の関係が明らかとなり、エネルギー伝達機構の解明に繋がる。我々の目指すところは、有機合成を基盤とした多種多様なカロテノイド類縁体の効率的な合成法の開発と超分子複合体の再構成が期待できるカロテノイド類縁体の設計・合成である。

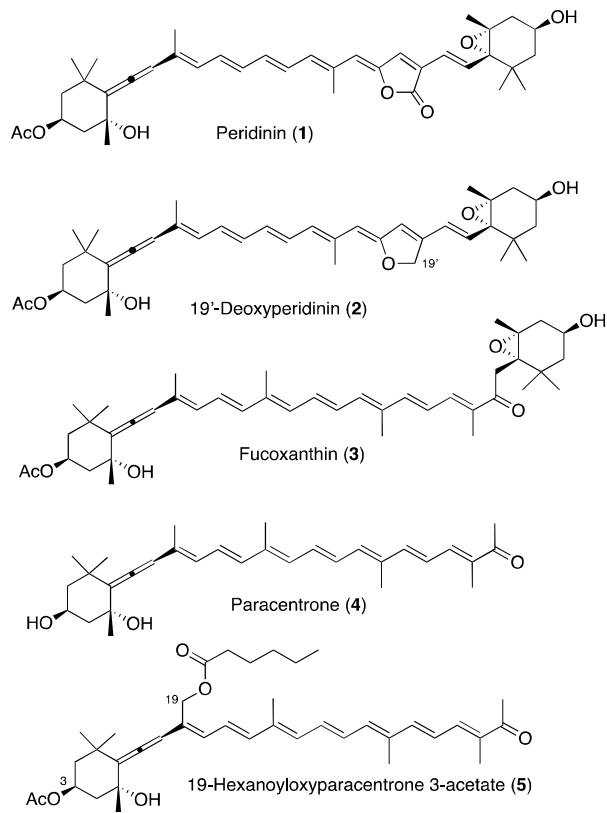


Fig. 1 多官能性カロテノイド

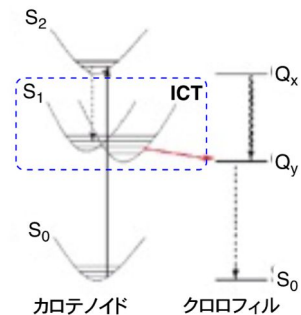


Fig. 2 光合成初期過程でのエネルギー伝達概念図

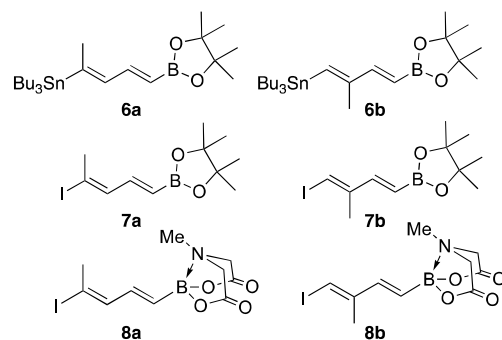


Fig. 3 両官能性C5ジエン

3. 研究の方法

物理、化学、生命科学分野の世界中の研究者による長年の研究にも係わらず、未だ解明されていない光合成初期過程の本質的な理解を果たすためには、全く異なる分野の最先端研究技術を融合する必要がある。本研究において、坂口（研究代表者）は、これまでの有機合成の実績を基に、効率的なポリエン構築法を開発し、これを用いて目的のカロテノイド類縁体を合成した。ここでは、10年以上に亘るカロテノイド合成の実績を持つ勝村名誉教授（関学大理工、連携研究者）の協力を得た。合成したカロテノイドの超高速時間分解吸収スペクトルを始めとする機能特性解析は、分子分光学分野の第一人者である橋本教授（関学大理工、連携研究者）らのグループの協力を得た。

4. 研究成果

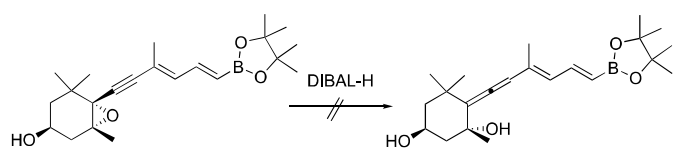
本研究では、4の超分子複合体の再構成研究と並行して、(1) 4をリード化合物とした新奇カロテノイドの設計・合成を進める上で問題となるアレン部位の構築法の検討（先の4の合成で残った課題）、(2) 4の類縁体である19-ヘキサノイルオキシパラセントロン（5）の合成、(3) 檜山クロスカップリングを組み入れたポリエン骨格構築法の開発、を行った

(1) ポリエン鎖と共役するアレンの構築法の検討とパラセントロン（4）の改良合成

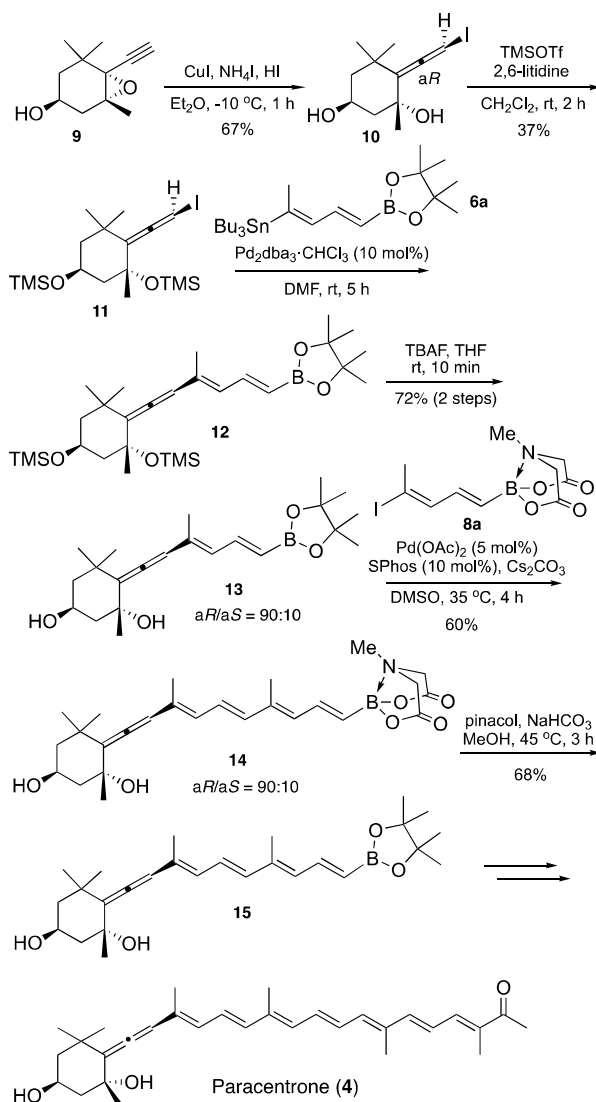
先の4の合成における問題点は、エポキシアルキンの還元的開環によるアレニルアルコールへの変換において、アルケニルホウ素官能基が共存できないことであった（Scheme 1）。そこで、de Leraの方法に従い、エポキシアセチレン9より導いたヨードアレン11とビニルスタナン6aのStilleカップリング反応を調査した（Scheme 2）。エポキシアセチレン9をヨードアレン10に変換し、TMS基を10の2つのヒドロキシル基に導入してヨードアレン11を単一のジアステレオマーとして得た。11をStille反応条件下でスズ/ホウ素C5ジエン6aと反応させたところ、アレン含有ポロネート12を与え、TMS基の脱保護により13が得られた。13のaR/aS比は90:10であり、これによりアルケニルホウ素官能基を持つアレンの立体選択的合成に成功した（72%、9より2段階）。なお、TMS基を持たないヨードアレン10と6aのStille反応では、触媒（Pd₂dba₃、Pd(PPh₃)₄）およびリガンド（AsPh₃、Pt-Bu₃、PCy₃、P(*o*-Tol)₃、SPhos）を種々検討したが、選択性は低かった（aR/aS=72:28未満）。得られた13とヨウ素/ホウ素C5ジエン8aの鈴木-宮浦反応はカップリング体14を60%の収率で与えた。14のMIDAポロネートをピナコールポロネートに交換しテトラエン15が合成できた。15は先のパラセントロン（4）合成における合成中間体であり、これにより、パラセントロンの形式合成が達成できた。以上のように、両官能性C5ジエンユニットの逐次的カップリングによるポリエン構築法をアレン含有ポリエンの構築へと拡張できた（論文投稿中）。

(2) 19-ヘキサノイルオキシパラセントロン（5）の合成

4をリード化合物とした標的化合物に



Scheme 1 アレン構築の試み



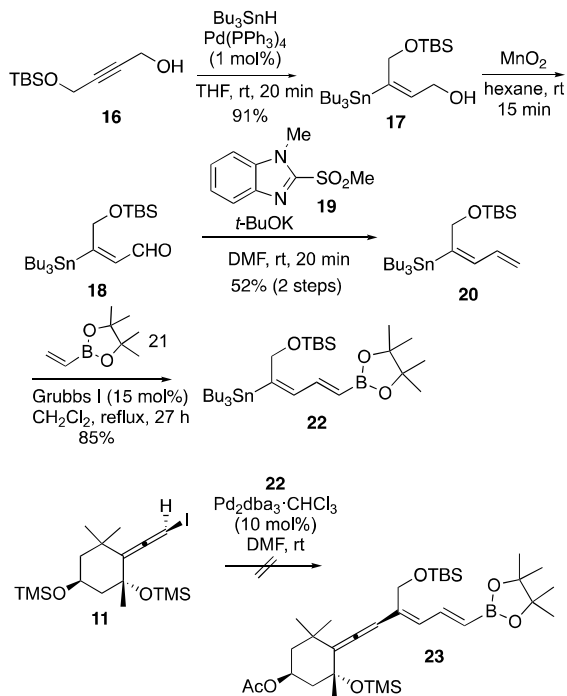
Scheme 2 パラセントロンの改良合成

19-ヘキサノイルオキシパラセントロン(5)を設定し合成に取り組んだ。5は、藻類から単離された天然のアポカロテノイドであり、4と同様にアレンとカルボニル基がポリエンに共役した構造を持つことから ICT 準位の誘起が期待されると共に、側鎖の一部が酸化された官能基を有しているため、タンパク質との相互作用による超分子複合体の再構成への効果が期待される。

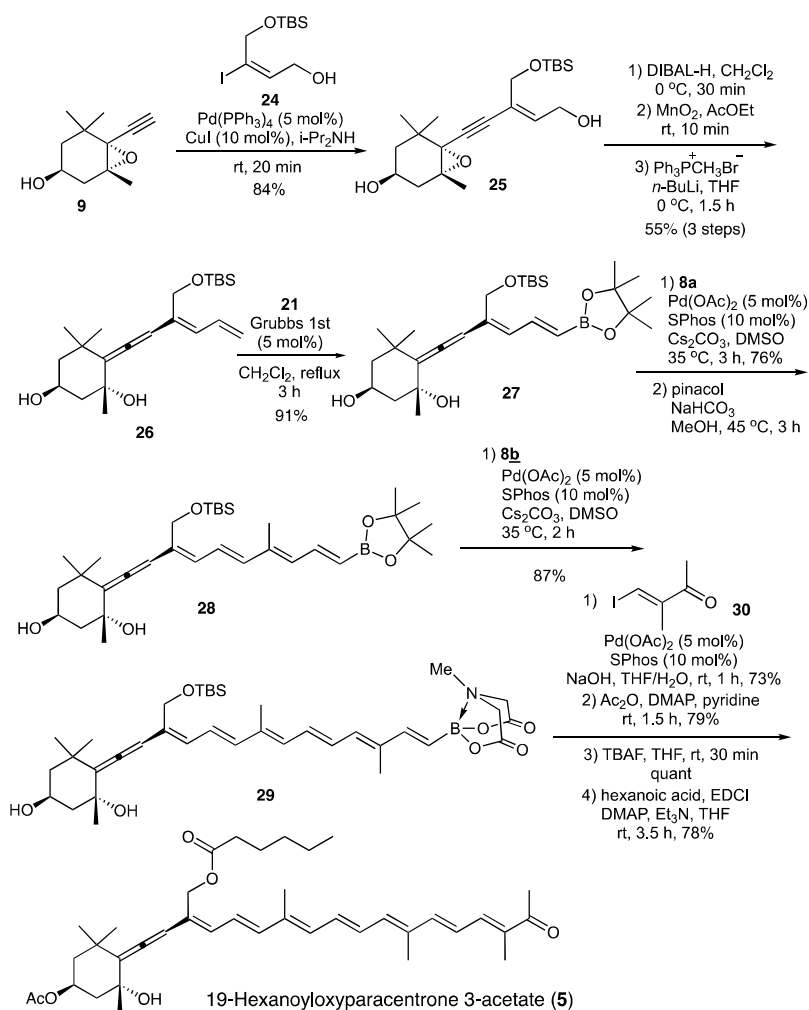
上記で確立された逐次的クロスカップリング戦略に基づく5の合成には、側鎖に酸素官能基を持つスズ/ホウ素二官能性 C5 ジエンフラグメント22が必要となる (Scheme 3)。既知のbut-2-yne-1,4-ジオールモノシリルエーテル16よりヒドロスタニル化、第一級ヒドロキシル基の酸化、改良 Julia 反応、オレフィンメタセシスを順次行い22を合成した。しかし、先のパラセントロン(4)の合成と同じ反応条件でヨードアレン11とビニルスタナン22のStilleカップリングを試みたが、複雑な混合物を与えた。触媒、リガンド、および溶媒を検討したが、望むカップリング体23は得られなかった。この予想外の結果は、22の側鎖に酸素官能基が存在するためと考えられるが、現在のところ理由は明らかではない。

そこで、酸素官能基を持つポリエンの段階的構築による5の合成に取り組んだ (Scheme 4)。エポキシアセチレン9とヨウ化ビニル24の菌頭カップリングにより、ジオール25が84%の収率で得られた。25の立体選択的なDIBAL還元によるアレニルアルコールへの変換、第一級アルコールのアルデヒドへの酸化、Wittigオレフィン化を順次行いジエン26を合成した(55%、3段階)。26とビニルボロネート21のオレフィンクロスメタセシスによりアレン含有ボロネート27を良い収率(91%)で得た。27とMIDAボロネートを持つ両官能性C5ジエン8aを鈴木-宮浦反応によりカップリングし、次いでMIDAエステルをピナコールエステルに変換して28を得た。28に対し、両官能性C5ジエン8bおよびヨウ化ビニル30を順次鈴木-宮浦反応により連結することで目的のポリエン骨格部位を立体選択的に構築できた。最後に、第二級ヒドロキシル基のアセチル化および脱シリル化の後、EDCIを用いてヘキサノ酸と縮合させ、19-ヘキサノイルオキシパラセントロン3-アセテート(5)の合成を達成した(論文投稿中)。

合成できたパラセントロン(4)および19-ヘキサノイルオキシパラセントロン3-アセテート



Scheme 3 両官能性C5ジエン22の合成とStille反応の試み



Scheme 4 19-ヘキサノイルオキシパラセントロンの合成

19-ヘキサノイルオキシパラセントロン3-アセテート(5)の合成を達成した(論文投稿中)。

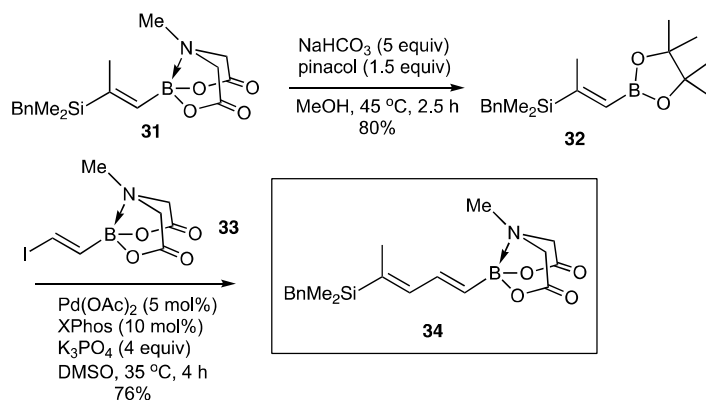
(5)のエネルギー伝達機能の評価および超分子複合体の再構成については、現在検討中である。

(3) 共役ポリエン構築への檜山カップリング法の導入

これまでに、19'-デオキシペリジニン(2)、パラセントロン(4)および19-ヘキサノイルオキシパラセントロン3-アセテート(5)の合成を通じて、両官能性ジエンをビルディングブロックに用いたStilleおよび鈴木-宮浦クロスカップリングによるポリエンの立体選択的構築法を確立できた。次に、本クロスカップリング戦略への檜山反応の導入を考えた。檜山法に必要な有機ケイ素官能基は、Stille法および鈴木-宮浦法の条件下で安定であるため基質の適用範囲が広がり、ポリエン合成に向けた本クロスカップリング戦略の拡張が期待できる。

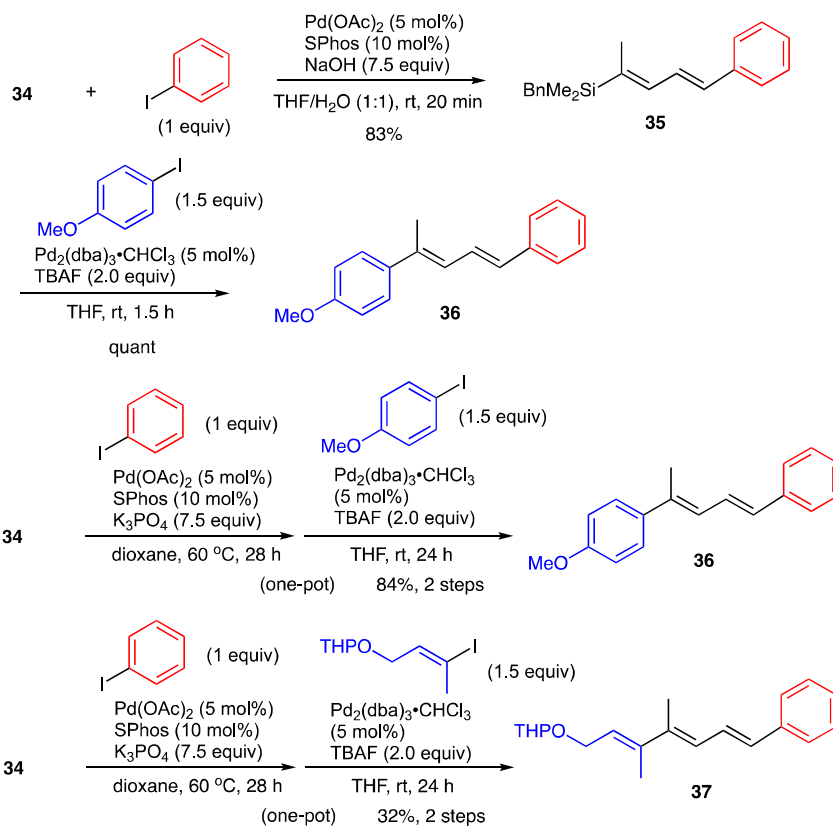
そこで、ケイ素/ホウ素を持つ両官能性ジエンを用い、その両端での鈴木-宮浦反応および檜山反応によるポリエン鎖の伸長を検討した。

ベンジルジメチルシリル基とMIDAポロネートを両端に持つ新奇な両官能性ジエン34を設計した(Scheme 5)。34は、既知の31のMIDAエステルをピナコールエステルに変換して32とし、鈴木-宮浦反応により既知の33とカップリングすることで合成した。次に、34を用いてクロスカップリング反応に取り組んだ(Scheme 6)。まず、34のポロネート部分とヨードベンゼンとの鈴木-宮浦反応によりフェニル基を導入し35とした(83%)。次に、35をPd触媒下 *p*-メトキシヨードベンゼンおよびTBAFと処理したところ、ベンジルジメチルシリル基の部位でのカップリング(檜山反応)が進行し、36が定量的に得られた。さらに、この逐次的な連続カップリングによる36のワンポット合成も可能であることがわかった(84%、2 steps)。また、ヨウ化ビニルを用いた檜山反応ではポリエン鎖の伸長に成功し、カップリング体37が得られた。以上の結果、34はポリエン鎖の伸長に有用な両官能性ジエンビルディングブロックとなり得る。本クロスカップリング戦略への檜山反応の導入に成功した。



Scheme 5 両官能性ジエン34の合成

Scheme 5 両官能性ジエン34の合成



Scheme 6 鈴木-宮浦/檜山カップリングによるポリエン鎖伸長の試み

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計6件（うち査読付論文 6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 K. Sakaguchi, S. Kubota, W. Akagi, N. Ikeda, M. Higashino, S. Ariyoshi, T. Shinada, Y. Ohfuné, T. Nishimura	4. 巻 55
2. 論文標題 Acid-Catalyzed Chirality-Transferring Intramolecular Friedel-Crafts Cyclization of α -Hydroxy- α -alkenylsilanes	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Chem. Commun.	6. 最初と最後の頁 8635-8638
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1039/c9cc03509e	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 Y. Nishioka, Y. Yano, T. Shinada, T. Nishimura, H. Hashimoto, S. Katsumura, K. Sakaguchi	4. 巻 22
2. 論文標題 Total synthesis of apocarotenoid, paracentrone, for elucidation of marine photosynthetic energy-transfer mechanism	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Carotenoid Science	6. 最初と最後の頁 56-60
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	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 N. Kinashi, S. Katsumura, T. Shinada, K. Sakaguchi	4. 巻 20
2. 論文標題 Stereocontrolled Synthesis of 19'-Deoxyperidinin	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Org. Lett.	6. 最初と最後の頁 582-585
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acs.orglett.7b03695	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 Y. Nishioka, Y. Yano, N. Kinashi, N. Oku, Y. Toriyama, S. Katsumura, T. Shinada, K. Sakaguchi	4. 巻 28
2. 論文標題 Stereocontrolled Synthesis of Paracentrone	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Synlett	6. 最初と最後の頁 327-332
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1055/s-0036-1588906	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 N. Yukihiro, Y. Sugai, M. Fujiwara, D. Kosumi, M. Iha, K. Sakaguchi, S. Katsumura, A. T. Gardiner, R. J. Cogdell, H. Hashimoto	4. 巻 198
2. 論文標題 Strategies to enhance the excitation energy-transfer efficiency in the light-harvesting system using the intra-molecular charge transfer character of carotenoids	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Faraday Discuss.	6. 最初と最後の頁 59-71
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1039/C6FD00211K	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 D. Kosumi, T. Kajikawa, K. Sakaguchi, S. Katsumura, H. Hashimoto	4. 巻 19
2. 論文標題 Excited State Properties of β -Carotene Analogs Incorporating a Lactone Ring	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Phys. Chem. Chem. Phys	6. 最初と最後の頁 3000-3009
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1039/c6cp06828f	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11件 (うち招待講演 0件 / うち国際学会 4件)

1. 発表者名 有吉 将馬・坂口 和彦・西村 貴洋
2. 発表標題 -シリル- β -アルキリデン- β -ブチロラクトンとアルデヒドおよびケトンとの立体選択的環化反応
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 有吉将馬、坂口和彦、西村貴洋
2. 発表標題 -シリル- β -エチリデン- β -ブチロラクトンを用いた四置換テトラヒドロピラノンの立体選択的合成
3. 学会等名 第39回有機合成若手セミナー
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 K. Sakaguchi, Y. Nishioka, N. Kinashi, T. Shinada, T. Nishimura, H. Hashimoto, S. Katsumura
2. 発表標題 Synthesis of Polyfunctional Carotenoid by Cross-Coupling Strategy
3. 学会等名 20th IUPAC International Symposium on Organometallic Chemistry Directed Towards Organic Synthesis (OMCOS 20) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 有吉将馬、坂口和彦、西村貴洋
2. 発表標題 - シリル - - エチリデン - - ブチロラクトンを用いた四置換テトラヒドロピラノンの合成
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 S. Kubota, W. Akagi, N. Ikeda, M. Higashino, T. Shinada, Y. Ohfune, T. Nishimura, K. Sakaguchi
2. 発表標題 Acid-Catalyzed Chirality-Transferring Intramolecular Friedel-Crafts Reaction
3. 学会等名 The 10th OCARINA International Symposium (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 K. Sakaguchi, Y. Nishioka, N. Kinashi, T. Shinada, T. Nishimura, H. Hashimoto, S. Katsumura
2. 発表標題 Polyfunctional Carotenoid Synthesis via Cross-Coupling Strategy
3. 学会等名 The 14th International Kyoto Conference on New Aspects of Organic Chemistry (IKCOC-14) (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 K. Sakaguchi, Y. Nishioka, N. Kinashi, T. Shinada, T. Nishimura, H. Hashimoto, S. Katsumura
2. 発表標題 Synthesis of Polyfunctional Carotenoids via Cross-Coupling Strategy
3. 学会等名 The 22th International Conference on Organic Synthesis (22-ICOS) (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 久保田駿一、赤木航、池田直子、東野勝人、品田哲郎、大船泰史、西村貴洋、坂口和彦
2. 発表標題 酸触媒による -ヒドロキシ- -アルケニルシランの分子内Friedel-Crafts反応における不斉転写
3. 学会等名 第38回有機合成若手セミナー
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 久保田駿一、赤木航、池田直子、東野勝人、品田哲郎、大船泰史、西村貴洋、坂口和彦
2. 発表標題 酸触媒による -ヒドロキシ- -アルケニルシランの不斉転写型分子内Friedel-Crafts反応
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 西岡勇人、矢野陽、勝村成雄、品田哲郎、橋本秀樹、坂口和彦
2. 発表標題 海洋光合成エネルギー伝達機構の解明に向けたアポカロテノイドの全合成
3. 学会等名 第37回有機合成若手セミナー
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 西岡 勇人、矢野陽、勝村成雄、品田哲郎、西村貴洋、橋本秀樹、坂口和彦
2. 発表標題 海洋光合成エネルギー伝達機構の解明に向けた多官能性アポカロテノイド、パラセントロンの全合成
3. 学会等名 第31回カロテノイド研究談話会
4. 発表年 2017年

〔図書〕 計0件

〔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
研究協力者	西岡 勇人 (Nishioka Yuto)		
研究協力者	木梨 尚人 (Kinashi Naoto)		
連携研究者	勝村 成雄 (Katsumura Shigeo) (70047364)	大阪市立大学・理学(系)研究科(研究院)・客員教授 (24402)	
連携研究者	橋本 秀樹 (Hashimoto Hideki) (50222211)	関西学院大学・理工学部・教授 (34504)	