

論文の内容の要旨

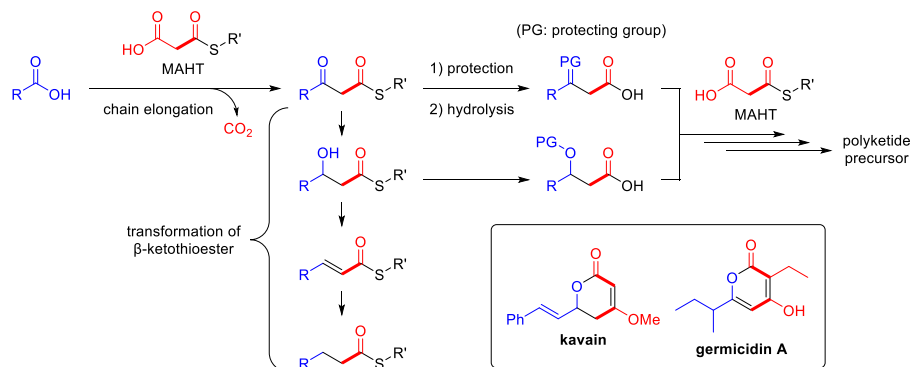
論文題目 Development of novel methods for the synthesis of natural and unnatural polyketides based on the biomimetic iterative strategy (生体模倣合成法を基盤とした天然及び非天然ポリケチドの新規合成手法の開発)

氏名 竹内 優太

1. 緒言

ポリケチドは細菌や植物が産生する二次代謝産物であり、多様な構造と生物活性を有する。生合成ではアシル CoA に対するマロンル CoA または α 置換マロンル CoA の脱炭酸を伴うクライゼン反応により炭素鎖が伸長される。ここで生じた β -ケト基は還元、脱水、水素化と段階的に官能基変換され、ポリケチドの多様性が生み出されている。

当研究室ではこれまでに、この生合成機構に着目したポリケチドの生体模倣合成法を報告している。この手法ではカルボン酸に対し、マロン酸ハーフチオエステル (MAHT) を用いた脱炭酸を伴う脱水縮合により炭素鎖を伸長する (Scheme 1)。生合成と同様に得られた β -ケト基の官能基変換を行った後、保護基の導入とチオエステルの加水分解によりカルボン酸を露出させ、次の炭素鎖伸長を行う。これを繰り返して合成した鎖状化合物の環化と修飾を行うことで、目的のポリケチドが得られる。このように、本手法では限られた基質と反応の組み合わせにより、多様なポリケチドを統一的に合成できるという利点がある。



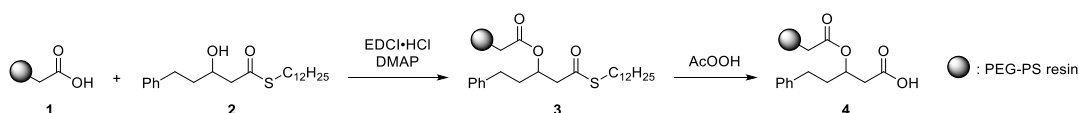
Scheme 1. ポリケチドの生体模倣合成法

この手法は広範なポリケチド化合物の合成に適用できる可能性をもっているが、一方で精製ステップの煩雑さ、非天然ポリケチド合成への適用、保護基の不足による伸長回数の制限といった課題が残されている。そこで、本研究では新たな概念を取り入れた新規合成手法として、1) 固相合成法、2) 含窒素ポリケチド合成法、3) 収束的合成法について開発を行った。これらの手法を確立することによって従来の課題を解決し、生体模倣合成法を実用的で広く利用可能なツールとして発展させることを目指した。

2. ポリケチドの固相合成法の開発

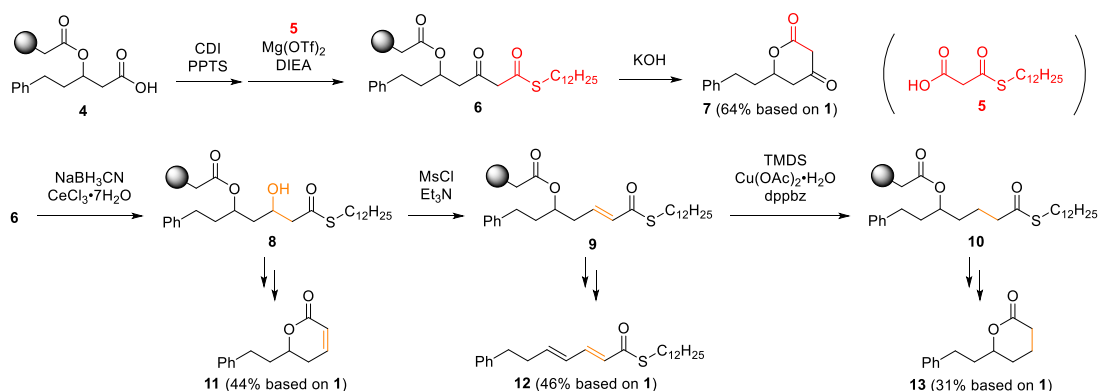
生体模倣合成法は炭素鎖伸長のたびに官能基変換と保護基の導入を適宜行うため、合成に要するステップ数が比較的多くなり、クロマトグラフィーによる精製に時間と労力を要するという欠点があった。これを克服するため、本手法への固相合成法の適用を検討した。

まず、カルボキシ基修飾された PEG-PS 樹脂 **1** を担体として用い、基質 **2** の担持とチオエステルの加水分解を行った (Scheme 2)。基質担持の進行の確認にはマラカイトグリーンを利用したカラーテストが有効であることを見出した。また、 ^{13}C NMR を用いることで、より直接的な反応のモニターを行うこともできた。



Scheme 2. 基質の担持と樹脂固定化チオエステルの加水分解

次に、樹脂に固定化したカルボン酸の炭素鎖伸長と β -ケト基の官能基変換を行った (Scheme 3)。各ステップ後に適切な条件で切り離しと誘導化を行ったところ、それぞれ化合物 **7**, **11**, **12**, および **13** が得られ、炭素鎖伸長と官能基変換が効率よく進行していることがわかった。マラカイトグリーンを用いたテストは炭素鎖伸長にも有効であり、また、 FeCl_3 を用いた β -ケト基の検出を利用し、還元反応の終点を確認することも可能であった。



Scheme 3. 炭素鎖伸長と β -ケト基の官能基変換

最後に、本手法を応用することで、天然ポリケチドである **xylapyrone C** と **kavain** を合成した (Figure 1)。さらに、このケトン基の還元を不斉触媒により立体選択的に行うことで、(*R*)-**kavain** を不斉合成することにも成功した。

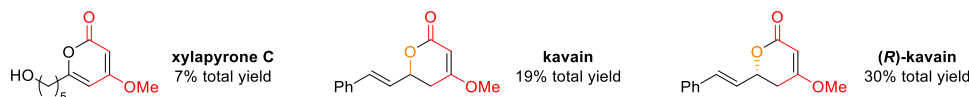


Figure 1. 固相合成法により合成された天然ポリケチド

3. 含窒素ポリケチド合成法の開発

天然化合物には窒素官能基を含むものが多く知られるが、一部のポリケチドにも窒素原子を有するものが存在する。また、ポリケチドの一部を窒素原子で置き換えた非天然ポリケチドは医薬品の候補化合物となりうる。そこで、生体模倣合成法に窒素原子を導入するステップを組み込んだ含窒素ポリケチド合成法の開発を行った。

はじめに、先行研究に倣った炭素鎖伸長と加水分解に加え、 β -ケト基の *O*-メチルオキシム化を適宜行うことにより、それぞれ異なる位置にオキシムが導入された環化前駆体 **14**, **15**, および **16** を合成した (Figure 2)。

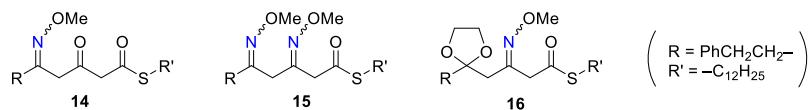
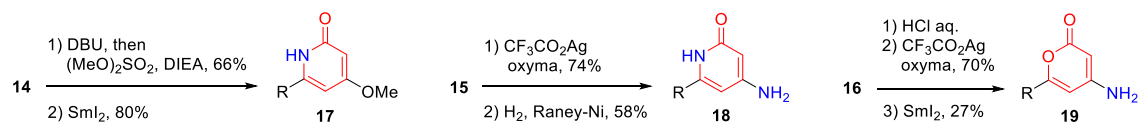


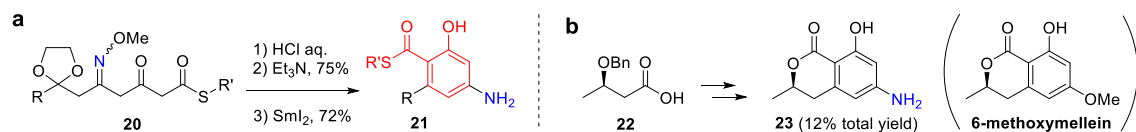
Figure 2. 含オキシム鎖状トリケチド化合物の合成

得られたオキシム中間体の環化を行い、続いて *N*-*O* 結合の切断を行うことで、ピリドン骨格やピロン骨格をもつ含窒素ポリケチド **17**, **18**, および **19** が得られた (Scheme 4)。



Scheme 4. オキシム中間体の環化と *N*-*O* 結合の切断

さらに、**16** から 3 回目の炭素鎖伸長を行い得られた前駆体 **20** の環化と *N*-*O* 切断により、サリチル酸誘導体 **21** を合成した (Scheme 5, a)。また、本手法を応用して天然ポリケチドである 6-methoxymellein の窒素類縁体 **23** の合成に成功した (Scheme 5, b)。

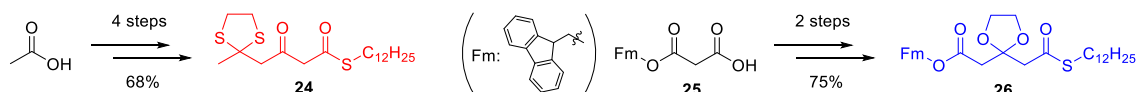


Scheme 5. (a) サリチル酸誘導体の合成, (b) (*R*)-4-aminomellein の合成

4. ポリケチドの収束的合成法の開発

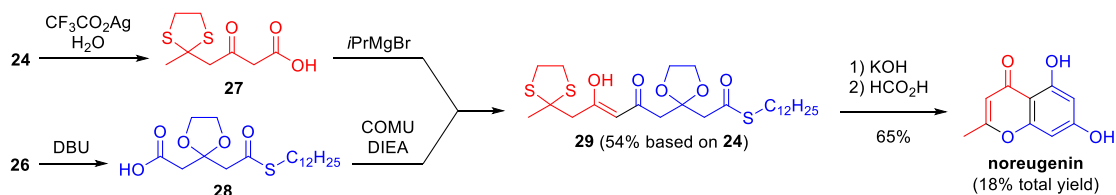
生体模倣合成法では高い酸化度をもつポリケトン鎖を効率的に得ることができ、芳香族ポリケチドの合成に有用である。しかし、本手法に用いることができるケトンの保護基は限られており、多くの伸長が必要な複数の環をもつ化合物の合成は難しかった。これを解決するため、環化前駆体を2つのフラグメントから構築する収束的合成法の確立を行った。

まず、酢酸およびマロン酸モノ(9-フルオレニルメチル) **25** をそれぞれ出発物質とし、2つのフラグメント **24** と **26** を合成した (Scheme 6)。



Scheme 6. フラグメント **24** と **26** の合成

得られたフラグメントをそれぞれ β -ケト酸 **27** とカルボン酸 **28** に変換し、脱炭酸を伴う脱水縮合によりカップリングを行って環化前駆体 **29** を合成した (Scheme 7)。これを KOH で環化させ、ギ酸で脱保護を行うことで天然ポリケチドである noreugenin が得られた。



Scheme 7. フラグメントのカップリングと noreugenin への誘導化

5. 結言

本研究では、生体模倣合成法を基盤とした新規ポリケチド合成法の開発を行った。1つ目に、固相合成法を適用することで精製操作の煩雑さを克服し、簡便かつ迅速にポリケチドを合成することができるようになった。2つ目に、 β -ケト基のオキシム化を含む反応サイクルを確立することで、窒素原子を含む天然及び非天然ポリケチドの合成が可能となった。最後に、収束的合成法を取り入れることで、適切に保護基を導入したポリケトン鎖が得られるようになり、多環式芳香族ポリケチドを効率的に得られるようになった。

以上により生体模倣合成法が実用的な手法となり、非天然ポリケチドを含むより広範な化合物の合成に適用することが可能となった。今後、創薬などの研究領域において、汎用的なポリケチド合成法として利用されることを期待している。