

# ポリケチド医薬品の完全化学合成を目指して

慶應義塾大学理工学部応用化学科

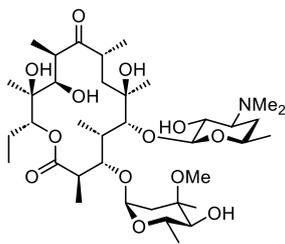
佐藤隆章

エリスロマイシンに代表されるポリケチド類は、抗生物質や抗がん剤など、主要な低分子医薬品の約20%を占める重要な天然物群である。しかし、市販されているポリケチド医薬品のほとんどは、土壌細菌の培養で得られる天然物とその誘導体に限られている。培養できる土壌細菌の割合は、全体のわずか5%と言われており、未だに多くのポリケチド類が医薬品候補として眠っているが、供給面の限界により創薬研究が立ち遅れている。培養できないポリケチド類を、医薬品として市場へ供給する方法として、古くより完全化学合成が期待されてきた。しかし、現在の精密合成を駆使しても、ポリケチド類の複雑な分子構造のため、完全化学合成による実用的供給は難しい。以上を背景に、本研究では、ポリケチド医薬品の技術革新を目指し、モルホリンアミドを基盤とした「ポリケチド反復合成法」の開発とその応用を目的とした。

図1. 研究目的

### <ポリケチド類の重要性>

医薬品応用: 抗生物質・抗がん剤



例: エリスロマイシンA (抗生物質)

### <ポリケチド医薬品の供給方法>

培養 (現在の主流)	完全化学合成 (現在は困難)
○ 複雑な分子構造でも供給できる	× 複雑な分子構造は供給量に限界
× 培養できる菌はわずか5% (供給できるポリケチドの種類少ない)	◎ 分子構造は自由に選択可 (多様なポリケチドが供給可)

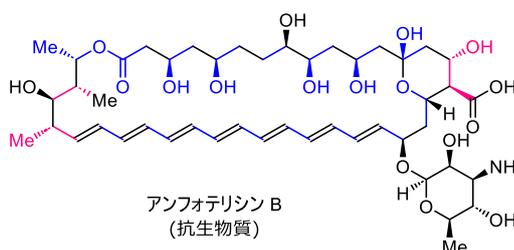
目的: 1) 「ポリケチド反復合成法」の確立  
2) 抗生物質リファマイシンの超短工程合成

将来: 培養できずに眠っているポリケチドを  
完全化学合成で医薬品へ

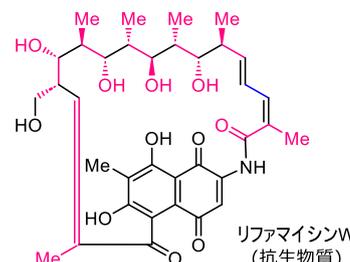
ポリケチド類の構造的特徴として、アセテートやプロピオネート由来の2炭素・3炭素ユニットの繰り返し構造が挙げられる(図2)。ポリケチド類の構造的特徴として、青く示した酢酸やピンク色で示したプロピオン酸由来の2炭素・3炭素ユニットの繰り返し構造が挙げられる。例えば、アンフォテリシンBの構成成分の多くは酢酸由来であり、多数のアルコールや二重結合をもっている。一方、リファマイシンWは、多くの構成成分はプロピオン酸で、多数のアルコールやメチル基を含んでいる。ポリケチド合成では、このような繰り返し構造をいかに効率的に合成するかが重要となる。

図2. ポリケチドの構造と構成ユニット

### ポリケチド構成ユニット

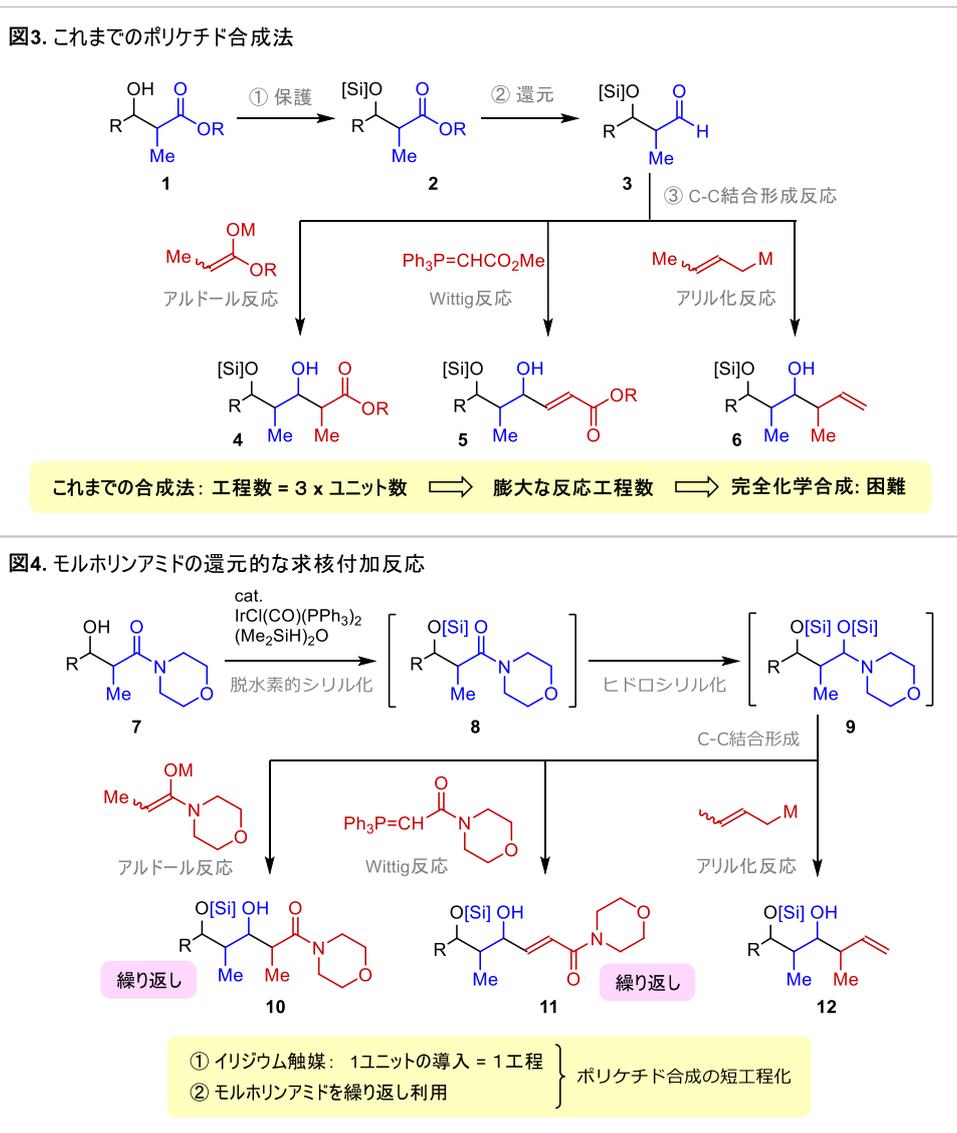


アンフォテリシンB  
(抗生物質)



リファマイシンW  
(抗生物質)

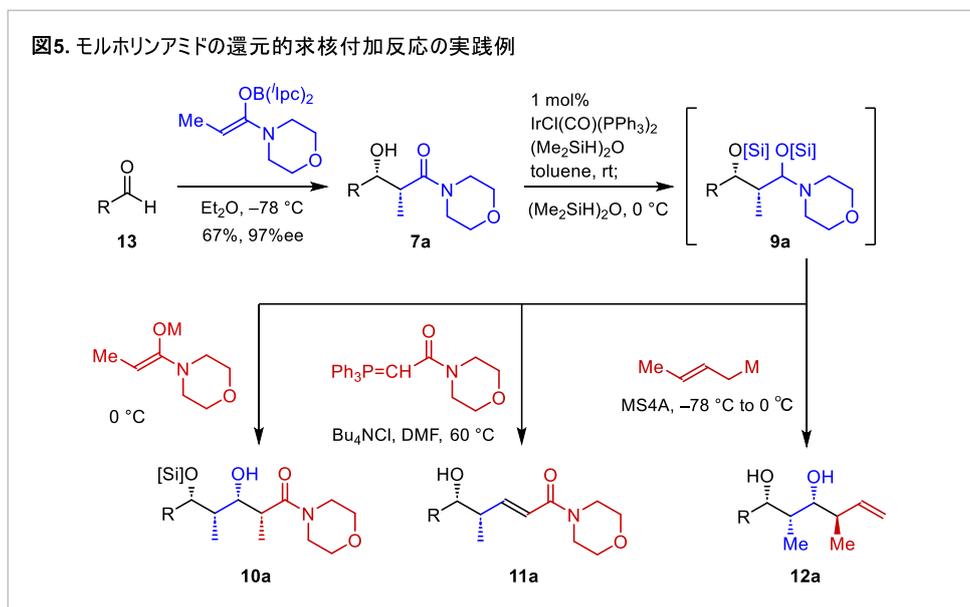
多数のアルコールやメチル基を含むポリケチドを合成するこれまでの合成法では、1つの構成ユニットの導入に、①水酸基の保護（1→2）、②エステルの還元（2→3）、③炭素-炭素結合生成反応（3→4,5,6）と、少なくとも3工程を要した（図3）。ポリケチド類は多くのユニットから構成されるため、膨大な反応工程数を必要とし、創薬展開する量的供給は不可能であった。そこで、本研究では、各ユニット導入に必要な3工程を1工程に短縮する方法として、Ir触媒を用いたモルホリンアミドの還元的な求核付加反応を計画した（図4）。本反応の鍵は、モルホリンアミドを基質にする点と、Ir触媒の特徴<sup>2)</sup>を利用した点である。まず初めに、Ir触媒とシラン還元剤を加えると、7のアルコールの脱水素的シリル化による保護と、アミドカルボニル基のヒドロシリル化による還元反応が挙に進行する。生じたアルデヒドに求核剤を加えれば、アルドール反応・Wittig反応・クロチル化反応など様々な反応が進行すると考えた。また、生成物10や11で再び生じるモルホリンアミド基に対し、再び同様な反応を繰り返せば、ポリケチド構成ユニットを1工程で次々と導入できるため、ポリケチド合成の短工程化が実現できる。



以上の計画に基づき得られた成果を述べる（図5）。1回目の反応として、アルデヒド13に対し、モルホリンアミドのホウ素エノラート<sup>3)</sup>を加えると、ポリケチドユニットが導入された。生じたモルホリンアミド7aに対し、2回目の反応としてアルドール反応を試みた。7aに1 mol %のイリジウム触媒とシラン還元剤を加えると、アルコールの脱水素的シリル化が進行した。そこで、フラスコ内にシラン還元剤を2等量追加すると、今度はモルホリンアミドのヒドロシリル化が進行し、N,O-アセタール9aが生じた。最後に、モルホリンアミドのエノラートを加えると、アルデヒドを経由してアルドール反応が進行した。このように、2回連続アルドール反応が展開できることがわかった。次に、1回目のアルドール反応の後、2回目の反応としてWittig反応を試みた。イリジウム触媒を用いた脱水素的シリル化とヒドロシリル化が進行した後、生じたN,O-アセタール9aに対し、アンモニウム塩とDMF存在下、モルホリンアミド由来のイリドを加えたところ、完全なE-選択性で望む生成物が得られた<sup>4)</sup>。最後に、1回目のアルドール反応ののち、2回目の反応としてクロチル化反応を試

みた。生じた*N,O*-アセタール**9a**に対し、クロチル化試薬を加えると、望む生成物**12a**がジアステレオマー比13:1で得られた。このように、アルデヒド**13**よりわずか2工程で四連続不斉中心が構築できた。今後は、開発した反応を実際のポリケチド合成へと展開し、最終目標のポリケチド医薬品の完全化学合成を目指したい。

本研究は、公益財団法人 アステラス病態代謝研究会研究助成の手厚いサポートあつての成果である。ここに深く感謝いたします。



#### 参考文献

- 1) Feng, J.; Kasun, Z. A.; Krische, M. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, *138*, 5467–5478.
- 2) Motoyama, Y.; Aoki, M.; Takaoka, N.; Aoto, R.; Nagashima, H. *Chem. Commun.* **2009**, 1574–1576.
- 3) Nuhant, P.; Allais, C.; Roush, W. R. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 8703–8707.
- 4) Iiyama, S.; Mizutani, K.; Sato, T. *Chem. Lett.* **2023**, *52*, 682–684.