

固相・液相法による天然有機化合物ライブラリー構築法の開発 Solid- and Solution-Phase Synthesis of Natural Product -Based Libraries

高橋 孝志 (Takahashi Takashi)

東京工業大学・大学院理工学研究科・教授



研究の概要

本研究では、コンビナトリアルケミストリーを利用し、天然有機化合物をリードとする化合物ライブラリー構築法の開発を目的とした。具体的には、スプリット&プール法を利用可能な固相合成法、または、ワンポット多成分連結反応を利用する液相合成を活用し、利用する多様性指向型合成戦略に基づく天然物ライブラリー構築法の開発を行った。

研究分野 / 科研費の分科・細目 / キーワード

化学 / 工業化学・合成化学 / コンビナトリアルケミストリー、天然有機化合物、コンビナトリアルライブラリー

1. 研究開始当初の背景・動機

コンビナトリアルケミストリーは、組み合わせの概念を用いることで、迅速な化合物ライブラリーを構築するための化学である。一方、天然から抽出される低分子有機化合物(いわゆる天然物)には、今なお新しい薬理活性を有するものが発見される。これは、天然物が非常に大きな多様性を有することを示しており、従来のヘテロ環を中心とするコンビナトリアル合成からは得ることができない。一方、天然物は独特の骨格および官能基のため、現在の技術ではその誘導体合成は容易ではない。

2. 研究の目的

本研究では、複雑な官能基を有する天然物をリード化合物とした固相および液相法を用いるライブラリー構築について検討する。天然有機化合物をリードとする化合物ライブラリーを構築することができれば、その化合物群は、薬剤開発のリード化合物だけではなく、生物機能解明を行うためのケミカルプローブ開発へと導くことができ、有用と考えた。

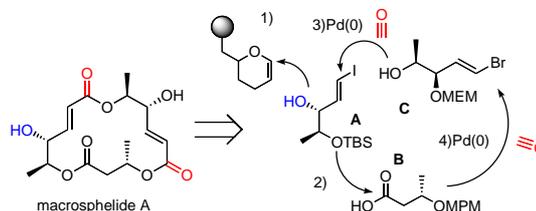
3. 研究の方法

天然物を標的化合物とし、スプリット&プール法を利用可能な固相合成法、ワンポット多成分連結反応を利用する液相合成を活用する多様性指向型合成戦略の立案を行な

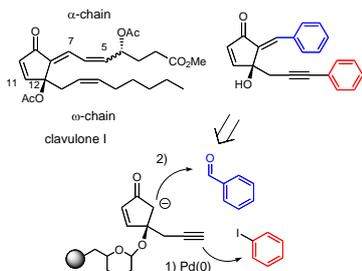
う。その合成戦略に基づき、まず天然物を全合成し、その結果をふまえて、ライブラリー合成を展開する。

4. 研究の主な成果

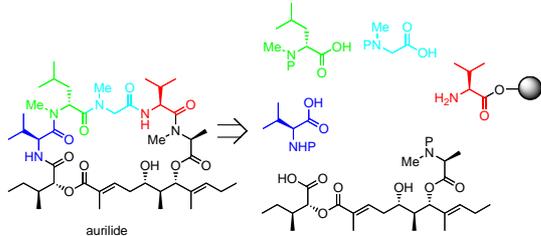
(1) 16員環マクロラクトン化合物マクロスフェライドAの固相ライブラリー構築を検討した。マクロスフェライドAが2つの α, β -不飽和エステルを含むことに着目し、アルケニルハライドを用いるカルボニル化エステル化を用い、ブロックタイプ合成を行なった。合成ブロックA(4種)、B(4種)、C(8種)を独自の方法で合成した。IRORIのマイクロカンとRFタグを用いスプリット&ミックス法で4x4x8の計128種の化合物合成に成功した。



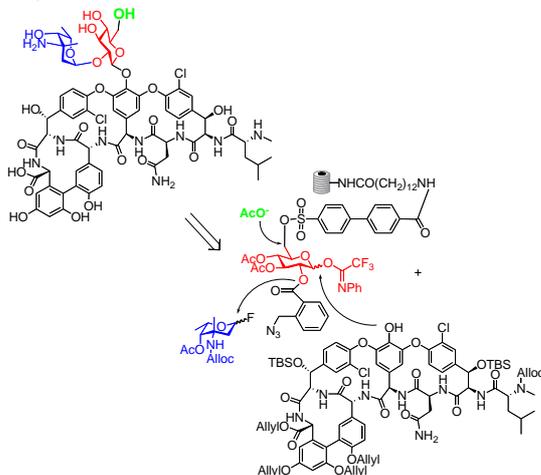
(2) 海産生交差ジエノン系プロスタノイドクラブロン誘導体の固相ライブラリー合成を検討した。固相上に固定化したシクロペンテンオン誘導体に対し、鎖および鎖を導入するブロックタイプ合成を行なった。12種類のハライドおよび、8種類のアルデヒドを用いて、コンビナトリアル合成を行ったところ、96種類のトライのうち、74種類の化合物の合成に成功した。



(3) オーリライドの固相ライブラリー構築を検討した。オーリライドは、3つの *N*-メチルアミノ酸と不飽和脂肪酸を含み2つのエステル結合を有する環状デプシペドである。固相上で、*N*-メチルアミノ酸を含むテトラペプチドを合成した後、脂肪酸と結合した後、切り出すことにより、環化前駆体の固相合成を行なった。マクロラクタム化を液相で行い、保護基の脱保護を経てオーリライドの全合成を総収率 11%で達成した。さらに、本手法を用いて、アミノ酸部の立体異性体、*N*-メチル基の有無を利用した 25 種のオーリライド類縁体を収率 11-25%で合成することに成功した。



(4) 近年耐性菌の出現で大きな問題となっているバンコマイシンの固相誘導体合成を検討した。トシルリンカーを介して固相上に担持したグリコシル *N*-フェニルイミダート糖についてバンコマイシンアグリコンとのグリコシル化を行い、2位の水酸基の選択的脱保護、続くバンコサミンとのグリコシル化反応を固相上で達成した。最後に異なる求核剤で固相から切り出すと同時に異なる官能基をグルコースの6位に導入したバンコマイシン誘導体の合成を達成した。



5. 得られた成果の世界・日本における位置づけとインパクト

本研究では、世界中でも例の少ない天然有機化合物をリード化合物とするライブラリー合成法の開発を検討した。天然物化学は我が国が世界をリードする領域であり、我が国において、数多くの天然物を単離してきた。さらに、これら天然物をリード化合物とした多様性指向型合成戦略に基づく化合物ライブラリーが合成可能となることは、我が国の創薬産業また、ケミカルバイオロジーの分野に対して多大な影響を与えると予想できる。さらに、本技術は、インシリコスクリーニング技術や、データベース技術と連携することにより、さらなる活用が期待できる。

6. 主な発表論文

(研究代表者は太字、研究分担者には下線)

- 1) "Solid-Phase Synthesis and Biological Activity of a Combinatorial Cross-Conjugated Dienone Library." Kitade, M.; Tanaka, H.; Oe, S.; Iwashima, M.; Iguchi, K. **Takahashi, T.** *Chem. Eur. J.* **12** 1368-1376 (2006).
- 2) "Donor-bound Glycosylation for Various Glycosyl Acceptors: Bidirectional Solid-phase Semisynthesis of Vancomycin and Its Derivatives." Takayuki Doi, Atsushi Kinbara, Hitoshi Inoue, **Takashi Takahashi**, *Chem. Asian J.*, **2**, 188-198 (2007).
- 3) "One-Pot Synthesis of Sialo-Containing Glycosyl Amino Acids Using *N*-Troc-Thiophenyl Sialoside." Tanaka, H.; Adachi, M.; **Takahashi, T.** *Chem. Eur. J.*, **11**, 849-862 (2005).
- 4) "A Combinatorial Synthesis of a Macrophelide Library Utilizing a Palladium-Catalyzed Carbonylation on a Polymer Support" **Takahashi, T.**; Kusaka, S.; Doi, T.; Sunazuka, T.; Omura, S. *Angew. Chem. Int. Ed.* **42**, 5230-5234 (2003).
- 5) "Solid Phase Library Synthesis of Cyclic Depsipeptides: Aurilide and Aurilide Analogues." **Takahashi, T.**; Nagamiya, H.; Doi, T.; Griffiths, P. G.; Bray, A. M. *J. Comb. Chem.*, **5**, 414-428 (2003)

ホームページ等

<http://www.apc.titech.ac.jp/~ttakahas/index.html>