助成番号　210110	５－２

研 究 成 果 報 告 書

研究テーマ（和文）	アミド基を基盤としたポリケチド合成法の開発			
研究テーマ（英文）	Synthesis of Polyketides Based on Amide Functional Group			
研究期間	2021年 ～ 2024年		研究機関名　慶應義塾大学	
研究代表者	氏名	（漢字）	佐藤　隆章	
		（カタカナ）	サトウ　タカアキ	
		（英文）	Takaaki Sato	
	所属機関・職名			
共同研究者 （計＿＿＿名） ＊２名をこえる場合は、【別紙追加用紙】(P3)に３人目以降を追記してください。	氏名	（漢字）		
		（カタカナ）		
		（英文）		
	所属機関・職名			
	氏名	（漢字）		
		（カタカナ）		
		（英文）		
	所属機関・職名			

概要（600 字～800 字程度にまとめてください。）

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ため、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、完全化学合成による実用的供給が期待されている。

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。アルドール反応を基盤とした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、②エステルの還元、③アルドール反応と、少なくとも 3 工程を要した。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。以上の問題点を解決するため、各ユニット導入に必要な 3 工程を 1 工程に短縮するモルホリンアミドの還元的アルドール反応を計画した。生成物で再び生じるモルホリンアミド基に対し、還元的アルドール反応を繰り返せば、ポリケチド構成ユニットを 1 工程で次々と導入できる。以上を背景に、本研究では、モルホリンアミドの還元的アルドール反応を基盤とした「ポリケチド反復合成法」の開発とその応用を目的とした。

得られた成果を述べる。1 回目の反応として、アルデヒドに対し、モルホリンアミドのホウ素エノラートを加えると、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に対し、2 回目の反応としてアルドール反応を試みた。1 mol %のイリジウム触媒とシラン還元剤を加えると、*N,O*-アセタールが生じた。続いて、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。また、生じた *N,O*-アセタールに対し、Wittig 反応やアリル化反応も適用できることが分かった。

発表文献（この研究を発表した雑誌・図書について記入してください。）

雑誌	論文課題	Iridium-catalyzed Reductive Olefination of *N*-Methoxyamides				
	著者名	Shota Iiyama, Kazuki Mizutani, Takaaki Sato	雑誌名	Chemistry Letters		
	ページ	682～684	発行年	2 0 2 3	巻号	52 巻 8 号
雑誌	論文課題					
	著者名		雑誌名			
	ページ	～	発行年		巻号	
雑誌	論文課題					
	著者名		雑誌名			
	ページ	～	発行年		巻号	
図書	書名					
	著者名					
	出版社		発行年		総ﾍﾟｰｼﾞ	
図書	書名					
	著者名					
	出版社		発行年		総ﾍﾟｰｼﾞ	

英文抄録（100 語～200 語程度にまとめてください。）

Polyketides show a variety of biological activities including antibiotics and cancer therapeutics. Polyketides occupy approximately 20% of the top-selling small-molecule drugs, and have been recognized as one of the most promising drug candidates. However, the number of polyketide drugs are still limited because most natural polyketides can not be produced by fermentation and their semi-synthesis. The de novo-type total synthesis has been expected as an alternative method to supply sufficient amounts of polyketide drug candidates.

Polyketides consist of repeated carbon framework biosynthetically derived from acetates and propionates. We developed an iterative approach to minimize the number of reaction steps based on an iridium-catalyst and morpholine amides. The first step was the aldol reaction of a morpholine amide with an aldehyde. The second step was the iridium-catalyzed hydrosilylation of the morpholine amide and subsequent aldol reaction using another morpholine amide, which can be used for the next round.