生合成の拡張による天然物類似化合物群の迅速合成法の開発

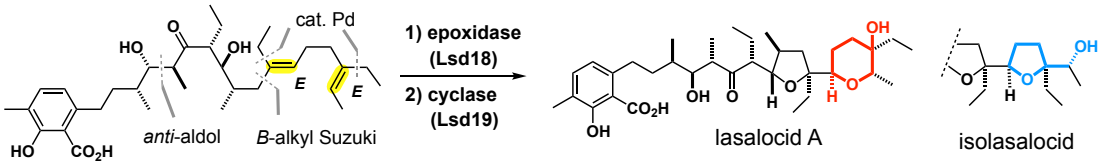
（東大院理）大栗 博毅

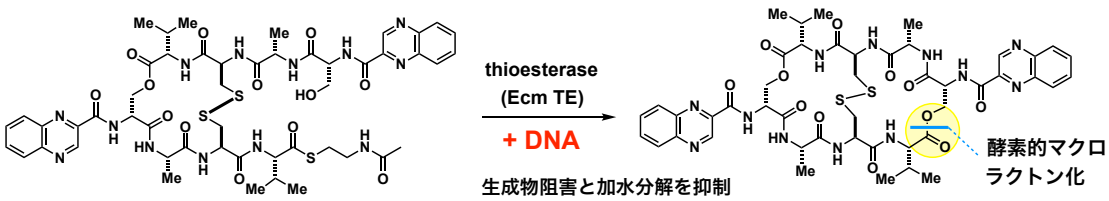
Development of Rapid Synthetic Approaches of Natural Product Analogues by Expansion of Biosynthetic Processes (*Graduate School of Science, The University of Tokyo*) ○Hiroki Oguri

Based on the biosynthetic pathways and structure-function relationships of natural products, we are developing advanced platforms for design and rapid synthesis of biologically relevant molecules with novel, complex, and diverse molecular structures. This presentation will focus on chemical-enzymatic synthesis, concise synthesis of natural product analogs based on element substitution strategies, and biogenetically inspired divergent synthetic process for systematically generating skeletal variations of biologically active molecules.
Keywords: Natural Products; Biosynthesis; Biomimetic Synthesis; Skeletal Diversity; Chemo-enzymatic Synthesis

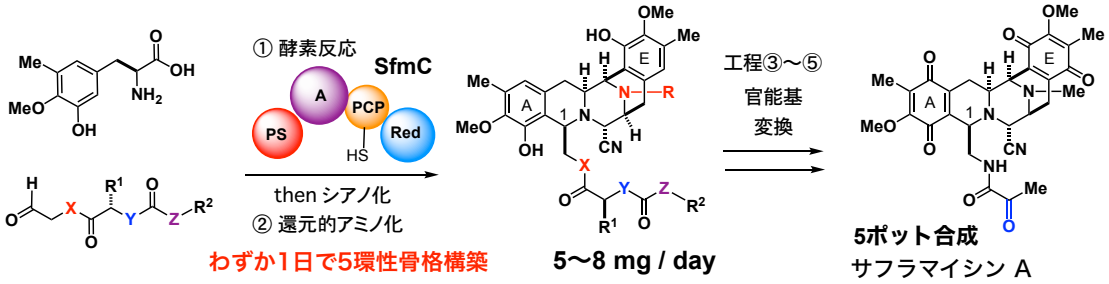
生体機能性分子群を創り出す基盤技術として、分子骨格レベルで三次元構造を多様化する合成化学の重要性が認識されるようになった。演者らは、多彩な二次代謝産物が生合成されるプロセスを合理的に拡張する合成化学的なアプローチを展開した。生命進化の歴史が刻みこまれた天然物をモチーフとして、分子骨格・立体化学・官能基を系統的に改変する合成化学的アプローチを開拓した。天然物に類似した化合物群のモジュラー式迅速合成・骨格多様化・機能化を実現する合成論理・戦略の提案と体系化を進め、天然資源と相補的な分子探索リソースを提供する分子技術を開発している。天然物ファルマコフォアを迅速に構築し、自在に多様化する有機合成化学を基盤として、感染症学、生合成工学やケミカルバイオロジーと融合した研究を展開した。

ポリケチドの生合成鍵中間体群を合成し、Baldwin 則に従わない酵素的なエーテル環生合成機構を解明した [1)]。非リボソーム依存型ペプチド合成酵素の常識を覆す特異な生合成機構を提案、実験的に証明した [2)]。“DNA 共存下での酵素合成”によるマクロ環群の創製 [3)]やサフラマイシン類の化学-酵素ハイブリッド全合成に成功した [4)]。

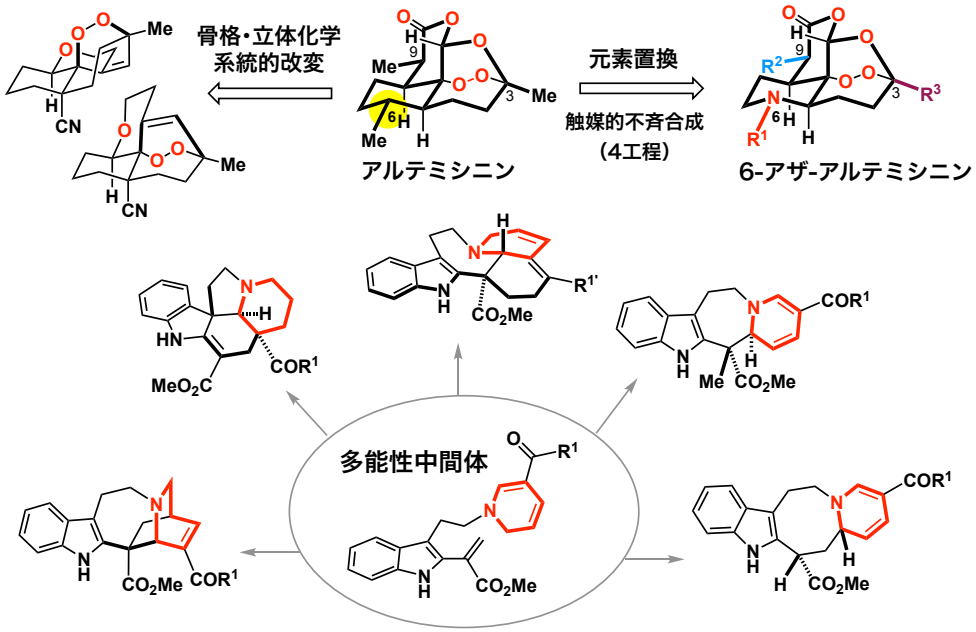




© The Chemical Society of Japan



セスキテルペン類のファルマコフォアに着目し、“骨格多様化合成”を基盤として抗感染症医薬品候補群を創製する本研究の概念を実証した[5]。また、縮環骨格に組み込まれた不斉炭素を窒素原子に置き換える“元素置換戦略”により、既存のアルテミシニン系薬剤よりも優れた *in vivo* 抗マラリア治療効果を発揮するリード化合物の創製に成功した[6]。短寿命の仮想生合成中間体を安定化した多能性中間体を設計・合成し、5 系統のインドールアルカロイド骨格の作り分けを実現した[7]。複雑なアルカロイドの構造を簡略化することなく、骨格・立体化学や官能基を多様化した化合物群を短工程で合成できる。分子骨格を系統的に多様化して生体機能性分子群を創り出す“骨格多様化合成”を開拓した[8-11]。



1) *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 12230. 2) *Nat. Chem. Biol.* **2010**, *6*, 408. 3) *Chem. Biol.* **2008**, *15*, 818. 4) *J. Am. Chem. Soc.* **2018**, *140*, 10705. 5) *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 7096. 6) *J. Org. Chem.* **2020**, *85*, 9694. 7) *Nat. Chem.* **2014**, *6*, 57. 8) *Chem. Sci.* **2019**, *10*, 5686. 9) *Chem. Rec.* **2016**, *16*, 652. 10) *Nat. Prod. Rep.* **2020**, *37*, 1098. 11) *Chem. Lett.* **2021**, *50*, 924 *as a highlight review.*

© The Chemical Society of Japan