

有機合成におけるバイオインスパイアード反応と有機触媒反応

熊本大学大学院自然科学研究科 石川 勇人

1. はじめに

バイオインスパイアード反応とは生物から着想を得た有機合成反応の事を指す。特に自然界における天然物の生合成経路を参考にした化学反応に用いられている。この概念は非常に古く、つい最近まで「生合成模擬的反応」や「生合成模倣反応」という用語が主に使用されていた。一方、最近では遺伝子工学の発展に伴い、特に細菌の生産する天然物の生合成経路が遺伝子レベルで解明されている。故に「生合成模擬的」という用語を使用する上で、実際の生合成がどこまで明らかとなっているかを明記する必要がある。過去に提唱されている天然物の生合成経路の中には、不確かな要素を含む仮説が含まれている場合が多々あり、その「生合成仮説」を模倣した場合に「生合成模擬的」という用語を使うことが時代背景とともに適さなくなった。したがって、これまでのように過去に提案されている、もしくは研究者自身で提案する生合成仮説をフラスコ内で再現しようとする場合は、バイオインスパイアード反応という言葉が適切であろう。バイオインスパイアード反応を開発するにあたって、2つの大きな学術的意味があると考えている。一つは複雑な天然物を生合成経路に従うことで簡便かつ効率的に合成することである。(生合成経路は人知を超えた合成経路を提案してくれることが多々ある。) もう一つは研究者自身の発想する生合成経路をフラスコ内で再現することにより、有機合成化学的側面から確信を持って生合成経路を提案することである。この2つの主題は相互に関連していることは言うまでもないが、これまでの報告例は主に前者に比重が置かれていた。その理由の一つはフラスコ内で行うバイオインスパイアード反応が反応機構のみを参考とし、主に有機溶媒中かつ人工的な試薬を用いて行われるため、生体内反応とはかけ離れているという認識のためである。実際、生体内にはアミノ酸からなる酵素、有機分子や金属で構成されている補酵素、光などを巧みに利用し、水中で反応が行われている。従って、有機合成反応から生合成へフィードバックするためには、反応を水中で行い、自然界に存在しうる条件下で行う必要がある。

一方、近年有機触媒反応が爆発的進展を遂げている。その中でも二級アミン型有機触媒は、もともと、酵素反応の一つであるクラス I 型アルドラーゼからヒントを得たプロリン触媒から派生している。現在ではマクミラン触媒や林-Jørgensen 触媒をはじめとして数多くの触媒が開発され、様々な有機合成反応に適応されている (Figure 1)。触媒とカルボニル化合物が共有結合により活性中間体を形成し、ジアステレオ選択的に反応が進行する。エナミン中間体もしくはイミニウムイオン中間体を經由する反応に限られてしまう欠点があるものの、アルドール反応、マイケル反応、マンニッヒ反応、ディールス-アルダー反応、エン反応など数多くの有用な反応へと展開されている。最近では光励起によるラジカル反応にまで応用範囲を広げている。また、二級アミン型触媒は水素結合や配位結合ではなく、

共有結合に依存して立体選択性を誘起するため、総じて高いエナンチオ選択性を示す。加えて、無水、無酸素条件といった厳密な反応条件を必要としない。この使いやすい特徴が数多くの有機合成化学者に受け入れられ、天然物合成や材料化学の分野にも幅広く利用されている。一見、完成したように見えるこの分野の反応開発も、まだまだ発展途上であり改善すべき点を多く残している。例えば、共有結合を介するため総じて反応時間が長く、触媒量が平均 10~20 モル%と金属触媒と比べて非常に多い。また、反応基質に芳香族アルデヒドを始めとした反応性の高い基質が必要な場合があり、アルキル側鎖の不斉導入という観点ではまだまだ改善の余地がある。

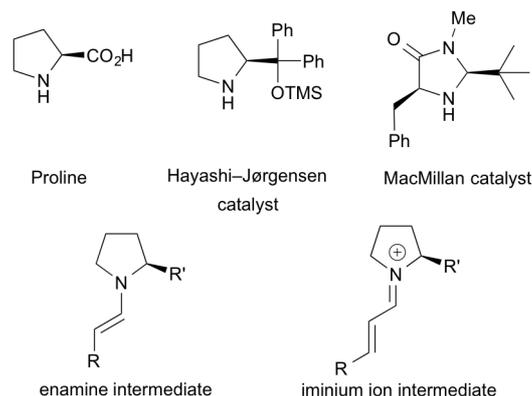


Figure 1. Representative chiral secondary amine organocatalysts and their proposed reaction intermediates.

我々の研究室では生合成機構の解明及び効率的全合成のためにバイオインスパイアード反応を開発し、また、標的化合物合成（特にアルカロイド合成）のために独自に有機触媒反応を開発してきた。本講演では我々の最近の成果を紹介したい。

2. バイオインスパイアード反応によるインドールアルカロイド類の短段階合成と生合成機構の提案^{1), 2), 3), 4)}

天然物の生合成機構を推測する上で重要なことは、同じもしくは近縁の生命体からどのような天然物が単離されているかを理解することである。単離されている天然物を並べてみれば、その生命体の中でどのような化学反応が起きているかが見えてくる。なお、生合成が効率的な合成をしているとは限らないが、簡便かつ無駄なエネルギーを使わない直接的な合成経路である場合が多いと感じている。Figure 2 に我々が注目したトリプトファン由来二量体型ジケトピペラジンアルカロイド類の天然物群を示した。WIN64821 (1) 及びジトリプトフェナリン (2) はトリプトファンユニットの3位同士で二量化したアルカロイドであり、それぞれがジアステレオマーの関係で架橋している。ナセセアジン B (3) はインドールの3位と芳香環上の7位で結合したヘテロ二量体であり、ペスタラジン B (4) は3位と1位窒素が、そして、アスペラギラジン A (5) は7位と1位で結合を有している。一見異なる結合様式を持つこれらすべてのアルカロイドが、同程度の進化段階であることが考えられるアスペルギルス属やストレプトマイセス属の細菌から単離されていることから、同一の反応機構で合成されている可能性が高いと考えた。なお、過去の単離論文や合成論文ではそれぞれの化合物の生合成について言及していることはあっても、全体を見渡して議論している例はない。我々はこれらアルカロイド類の生合成がインドール環の一電子酸

化によるラジカルカップリング反応であると推測した (Scheme 1)。すなわち、トリプトファンのインドール環が一電子酸化剤により酸化され、例えば C3 位にラジカルが生じるとする。このラジカルはインドール環上を共鳴混成体として C7 位、N1 位に移動することが可能である。それぞれの中間体が二量化すれば、Figure 2 に示したアルカロイドの二量化結合様式を全て網羅できる。しかしながら、もし、この提案する

バイオインスパイアード反応をトリプトファンの1級アミンを保護して有機溶媒中で行ったとしても、生体内の環境とはあまりにかけ離れているため、真の生合成経路として確信を持つことはできない。従って、我々はこの反応を水中で行うことが必須であると考えた。一方、有機合成反応を水中で行おうとする場合、幾つかの問題が生じる。例えば、脂溶性の高い有機化合物が水に溶けない、水が求核性を持つため反応剤が失活してしまうことなどが挙げられる。しかしながら、生体内では有機化合物を水に溶解させるシステムが存在する。代謝と呼ばれる生体内化学変換において、有機化合物は多糖類を取り込み、また、

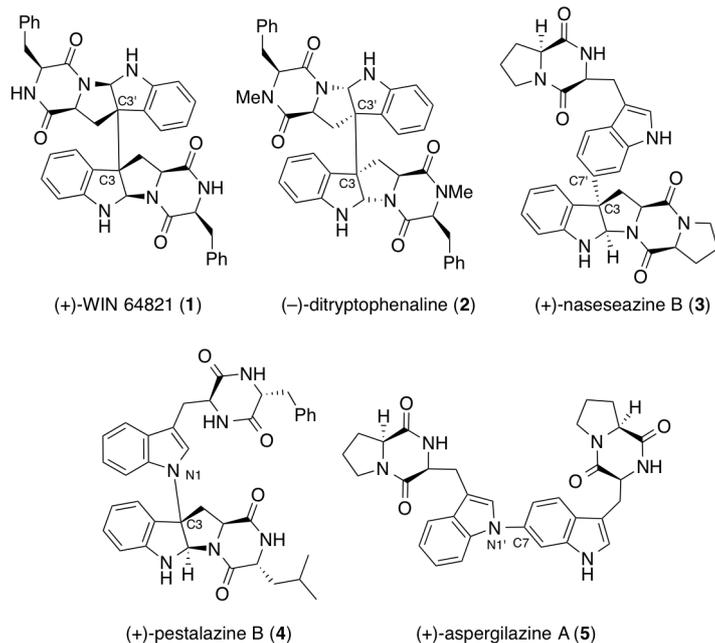
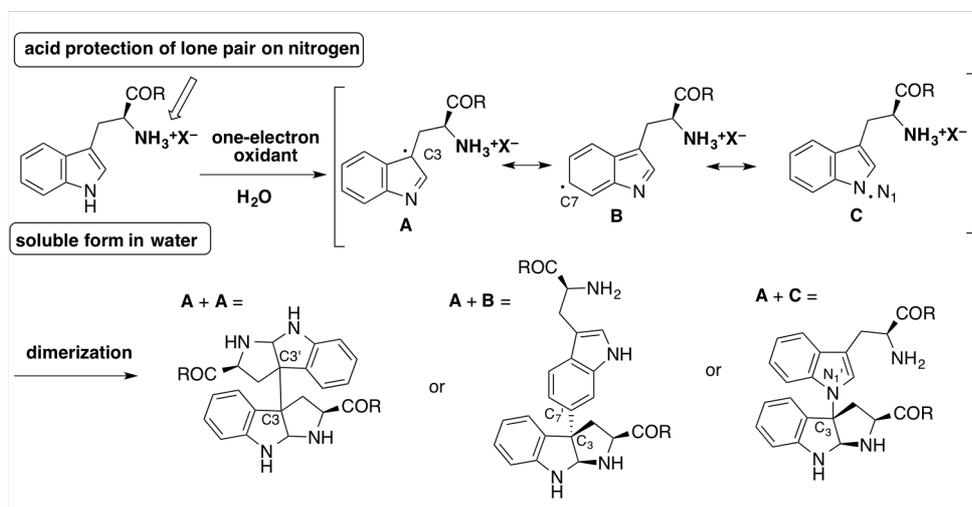


Figure 2. natural tryptophan-based dimeric diketopiperazine alkaloids.

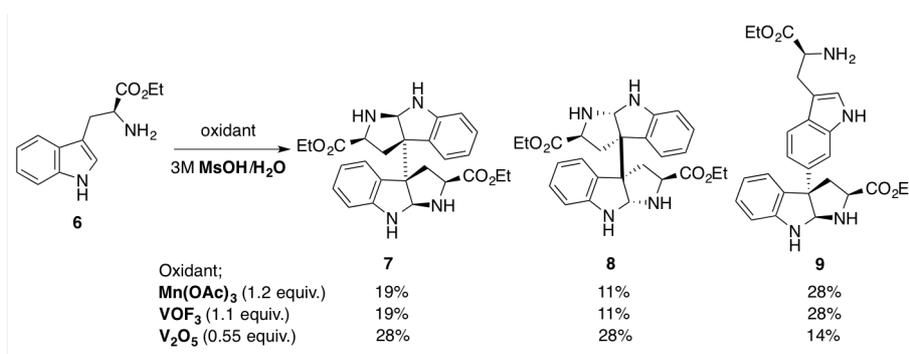
Scheme 1. Proposed dimerization reaction of tryptophan units in biosynthetic pathway.



リン酸残基を連結し、さらに、硫酸残基を連結（硫酸抱合）し水溶性を獲得する。塩形成もその一つであり、化合物全体の極性を上げ、水溶性を獲得する。今回提案するバイオインスパイアード反応ではこの塩形成を利用することとした。すなわち、トリプトファンにおいて塩基性を有する1級アミンを無保護状態で酸と共存させれば塩を形成し水に可溶となる。さらにこの塩形成は望まないアミンの酸化を防ぐ、すなわち、反応系内で一時的に保護した状態となると考えた。そのような条件下で酸性水溶液中で活性化される金属酸化剤（生体内では補酵素に該当）を作用させれば、完全水中でのバイオインスパイアード反応が開発できる。この反応を開発できれば生合成経路として提案した際に信憑性は高いと考えた。

以上のコンセプトをフラスコ内で再現すべく、トリプトファンエチルエステル (6) を基質として検討を開始した。添加する酸、水中で活性を持つ金属酸化剤を徹底的にスクリーニングした結果、酸としてメタンスルホン酸、一電子酸化剤として酢酸マンガ、三フッ化酸化バナジウム、酸化バナジウムを用いた際に提案する二量化反応が進行することを見出した。いずれの反応においても基質は完全に水に溶解し、C3位同士の二量化生成物7及び8、ナセセアジン型の二量化様式(C3-C7)を有する二量化生成物9がそれぞれ収率28%で得られ、金属酸化剤によるわずかな選択性が確認された。加えて、グラムスケールでも全く問題なく進行し、煩雑な実験操作は一切必要としない。反応機構に関しては計算化学を利用した解析及び実験的考察を行い、これら一電子酸化剤がインドールのπ電子と直接反応し、Charge Transfer complex (CT complex)を経由して進行していることが示唆された。詳細は論文を参考にされたい²⁾。

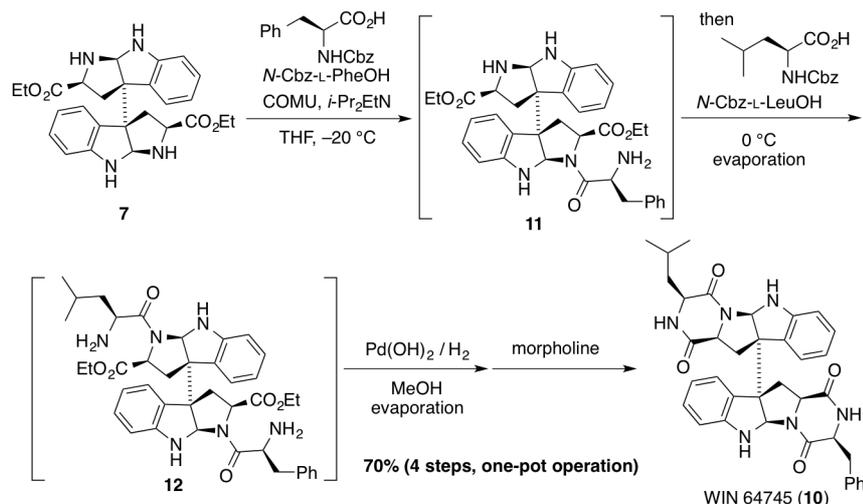
Scheme 2. Bio-inspired dimerization reaction.



開発したバイオインスパイアード反応により、1段階で所望の鍵中間体を大量に手に入れることができたため、続いて、これまでに天然より単離されている共通骨格を有するすべてのアルカロイドの網羅的全合成 (collective synthesis) を行った。最終的にFigure 2に示した3種の天然物 (1~3) を始めとした11種の天然物の全合成を達成することができた。また、そのうちの10種のアルカロイドはポットエコノミーを考慮して鍵中間体7~9からワンポット反応で天然物へ導いた。その中から非対称ジケトピペラジン構造を有する

WIN 64745(10)の合成について紹介したい。WIN 64745 (10) はアスペルギルス属の細菌からWIN 64821 (1)と共に見出されたアルカロイドであり、トリプトファン

Scheme 3. Synthesis of WIN 64745.



トリプトファンのC3位同士の二量体にフェニルアラニンとロイシンがジケトピペラジン環を介して非対称に結合している (Scheme 3)。我々の合成した二量中間体7にそれぞれのアミノ酸を一分子ずつ脱水縮合で連結し、続いて分子内アミド環化反応を行えば全合成できる。縮合剤、アミノ酸上の保護基、溶媒や温度など最適化した最終的なワンポット反応をScheme 3に示した。モノアミド化による非対称化は 縮合剤として(1-cyano-2-ethoxy-2-

oxoethylidenaminoxy) dimethylaminomorpholinocarbenium hexafluorophosphate (COMU)を用いて低温条件下反応を行うことで達成された。すなわち、基質7を溶解したTHF溶液に1当量のN-Cbz-フェニルアラニンと2当量のCOMUを加え、-20度で非対称化した11としたのち、1当量のN-Cbz-ロイシンを加えて昇温するとビスアミド体12が収率良く得られる。溶媒を減圧留去し、続けて水素添加反応、ジケトピペラジン形成を行うと目的とするWIN 64745

(10) が4段階、ワンポット収率70%で得られた。この全合成は市販のトリプトファンエチルエステル(6)から2つのワンポット反応、総収率20%である。これまでの合成例に比べても、引けを取らない効率的な合成法とすることができた。

話は変わって、プレニル基は生命において極めて重要な構造単位である。イソプレン単位で示されるこのC5ユニットはテルペン類を始めとした数多くの生理活性化合物の生合成前駆体であり、生合成におけるプレニル導入反応の機構を解明することは生命を理解する上で非常に重要である。最近、我々はインドールのプレニル化反応に関するバイオインスパイアード反応の開発にも成功した。インドール環上にプレニル基が導入されたプレニルインドール類は主に細菌類から数多く単離されている。天然より見出されたアルカロイドのプレニル化様式に着目するとインドール環上のすべての位置(1~7位)で置換反応していることに気づく(Figure 3)。これまでに、酵素を単離し、フラスコ内で酵素反応を再現した例は多数存在しており、それら文献ではジメチルアリルニリン酸(DMAPP)から酵素の疎水場でプレニルカチオンが生じ、位置選択的にプレニル化反応(S_N1反応)が進行していることが示唆されている。酵素とインドールの複合体のX線結晶構造解析は幾つか

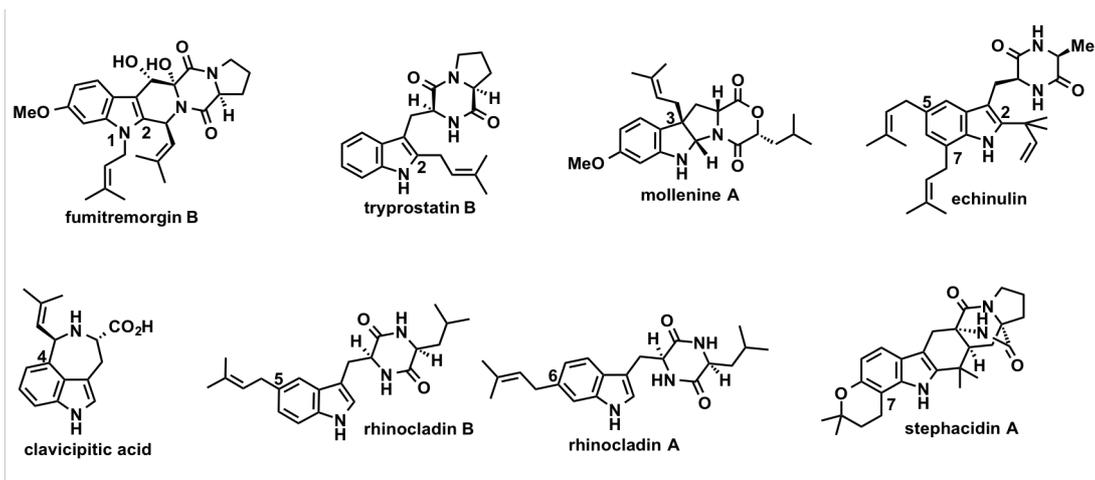
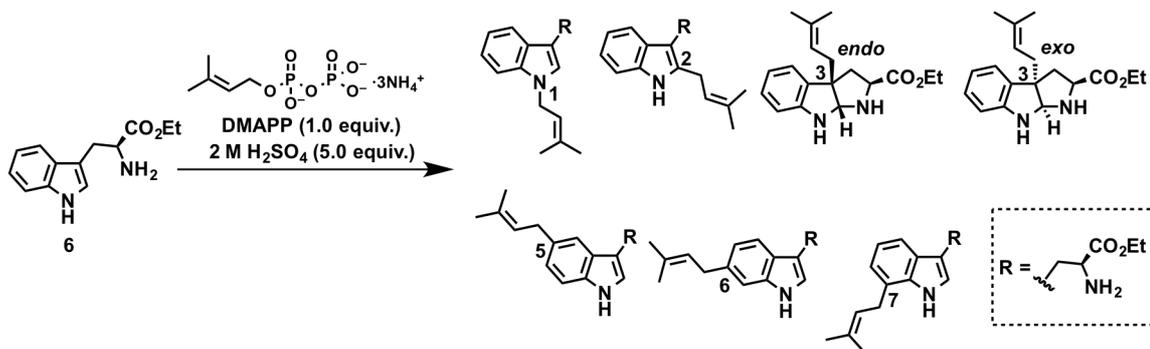


Figure 3. Prenylated indole alkaloids.

報告されているものの、DMAPP側の反応機構に関する情報は全く得られていない。我々は酵素の疎水場がこのプレニル化反応に本当に必要であるか疑問を持った。酵素の中の疎水場とはいえ、生体内には大量の水が存在するはずである。そのような条件でカチオン中間体が生じ、反応が進行するのであろうか？加えて、ジリン酸残基は間違いなく水溶性を向上させ、さらに脱離基として働くはずである。そこで、あえて酵素の存在しないフラスコ内でDMAPPとトリプトファンエチルエステル (6) を混合することにした (Scheme 4)。なお、トリプトファンエチルエステル (6) は硫酸塩として水に溶解させた。その結果、完全均一系 (水中) で予想したインドールプレニル化反応は速やかに進行し、今のところ、インドール環上4位以外の位置にプレニル基が導入されることを見出した。収率や位置選択性、条件及び反応機構についての詳細は現在論文作成中のため講演の中でお示しい。以上の結果から我々は、生体内で起きているインドールのプレニル化反応は酵素により位置選択性を発現しているものの、反応そのものには必ずしも「酵素による疎水場」は必要ないと結論付けた。また、有機合成反応としてみても、水中で混ぜるだけでFriedel-Craftアルキル化反応が進行しているため、非常に興味深いと考えている。

Scheme 4. Indole prenylation reaction in water without enzyme.



3. 不斉有機触媒反応を鍵工程とするピペリジンアルカロイドの全合成研究⁵⁾

二級アミン型不斉有機触媒反応では基質としてイミン、ニトロ基、アミド、インドール、ピロールなど含窒素官能基を用いることができるため、アルカロイド合成の不斉炭素導入に向いている⁶⁾。しかしながら、前述したように反応時間の長さから触媒量を低減することが難しく、アルキル側鎖を導入することに関しては大きな改善の余地があった。現在、我々が全合成標的としているアルカロイドを Figure 4 に示す。α-スキタンチン (13)、キニーネ (14)、エルバタミン (15) は C4 位にアルキル側鎖を有するピペリジン環を核構造として持っている (構造網掛け部)。従って、様々な官能基を導入可能なキラルピペリジン環合成手法の開発が鍵となる。我々がこれらアルカロイド合成のために開発した形式的アザ[3+3]環化付加反応を Table 1 に示した。アルキル側鎖を有するフェニルペンテナール **16** を求電子剤に設計し、チオマロナメート **17** を求核剤として、ジフェニルプロリノールシリルエーテル触媒 **18** 存在下、不斉マイケル反応/へミアミナル化反応を行う。続いてトリフルオロ酢酸により脱水し、チオエナミノン **19** へと変換した。5 モル%の触媒、添加剤を用いない条件で反応を行うと、反応時間は 10 時間、収率 79%、ジアステレオ選択性 1.3 : 1、それぞれのジアステレオマーの不斉収率は 94% *ee* であり非常に満足いく結果であった (entry 1)。ジアステレオマーの混合物は DBU により処理することで熱力学的に安定なトランス体へと不斉収率を損なうことなく収束できることも明らかとなった。非常に良い結果ではあったが、チオマロナメートの高い求核性を目の当たりにし、有機触媒反応の問題として常に取り上げられる触媒量の低減化に挑戦することとした。ただし、entry 1 の条件で触媒量を低減化したとしても、反応時間が長時間必要となる。例えば、このままの条件で 0.1 モル%まで触媒量を減らしたとすると反応時間は 500 時間となり、あまり現実的ではない。従って更なる反応の活

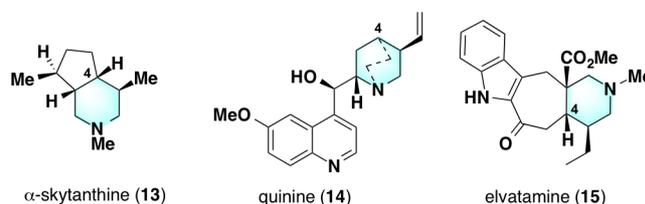
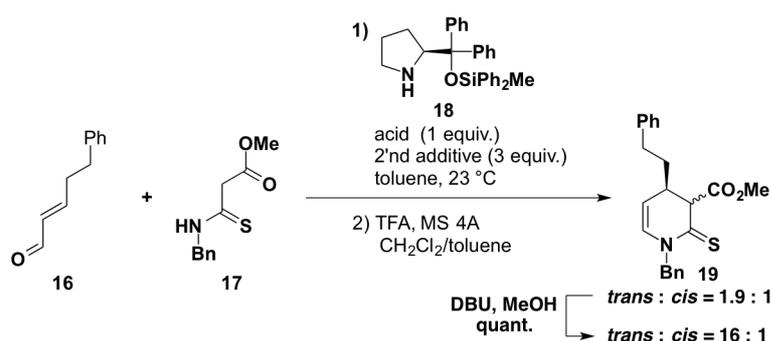


Figure 4. Synthetic target molecules.

発が鍵となる。我々がこれらアルカロイド合成のために開発した形式的アザ[3+3]環化付加反応を Table 1 に示した。アルキル側鎖を有するフェニルペンテナール **16** を求電子剤に設計し、チオマロナメート **17** を求核剤として、ジフェニルプロリノールシリルエーテル触媒 **18** 存在下、不斉マイケル反応/へミアミナル化反応を行う。続いてトリフルオロ酢酸により脱水し、チオエナミノン **19** へと変換した。5 モル%の触媒、添加剤を用いない条件で反応を行うと、反応時間は 10 時間、収率 79%、ジアステレオ選択性 1.3 : 1、それぞれのジアステレオマーの不斉収率は 94% *ee* であり非常に満足いく結果であった (entry 1)。ジアステレオマーの混合物は DBU により処理することで熱力学的に安定なトランス体へと不斉収率を損なうことなく収束できることも明らかとなった。非常に良い結果ではあったが、チオマロナメートの高い求核性を目の当たりにし、有機触媒反応の問題として常に取り上げられる触媒量の

低減化に挑戦することとした。ただし、entry 1 の条件で触媒量を低減化したとしても、反応時間が長時間必要となる。例えば、このままの条件で 0.1 モル%まで触媒量を減らしたとすると反応時間は 500 時間となり、あまり現実的ではない。従って更なる反応の活

Table 1. Asymmetric formal aza [3+3] cycloaddition.

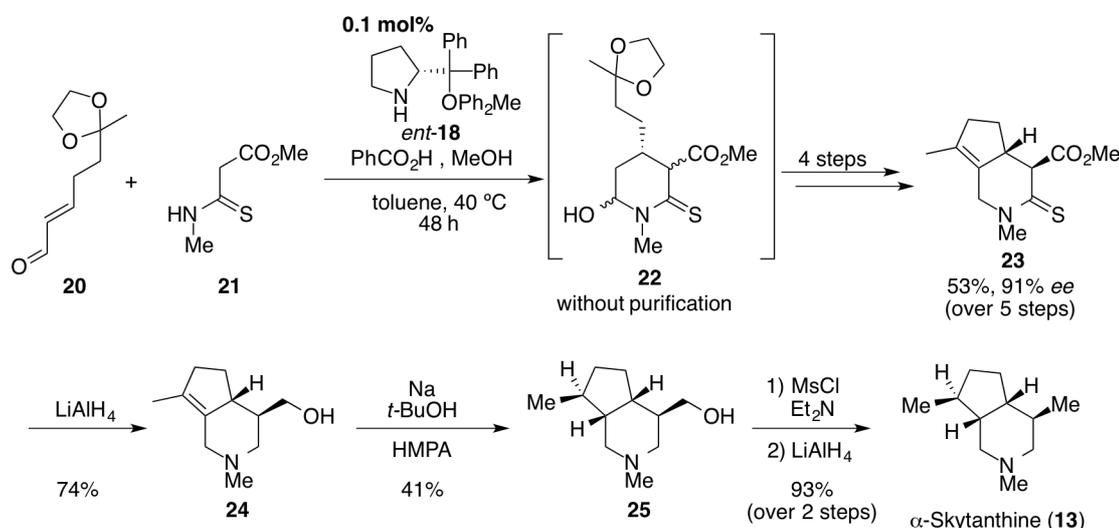


Entry	Catalyst amount	Acid	2'nd additive	Time [h]	Yield [%]	Ratio <i>trans</i> : <i>cis</i>	<i>ee</i> of <i>trans</i> isomer [% <i>ee</i>]
1	5 mol%	–	–	10	79	1.3 : 1	94
2	5 mol%	PhCO ₂ H	–	1.7	85	1.7 : 1	94
3	5 mol%	PhCO ₂ H	MeOH	0.75	77	1.6 : 1	94
4	0.1 mol%	PhCO ₂ H	MeOH	39	87	1.9 : 1	94

性化が必要となる。添加剤について徹底的に検討した結果、1当量の安息香酸に反応を約6倍加速する効果を見出した (entry 2)。続けて第2添加剤の検討を行った結果、3当量のメタノールが更に2倍程度の反応加速効果を有する事を見出した (entry 3)。この条件を用いて触媒量の低減を行ったところ、最終的に0.1モル%の触媒でも反応は2日以内に終了し、目的とするチオエナミン **19** を収率87%で得た (entry 4)。最適な求核剤と添加剤を検討する事で、反応性が低いアルキル側鎖を有する不飽和アルデヒドでも反応が進行し、さらに、0.1モル%まで触媒量を落とす事に成功した。

最適化した反応条件を応用して、 α -スキタンチン (**13**) の全合成を行った。アセタールを有する不飽和アルデヒド **20** と *N*-Me チオマロナメート **21** を基質として0.1モル%の触媒存在下、40度、48時間反応を行うと目的とする環化体 **22** へ高収率で変換される。続く4段階を経て二環性チオラクタム **23** を得た。5段階収率53%、91% *ee*である。続いて、エステルの還元、四置換二重結合のトランス還元、1級水酸基の除去を行い、全合成を達成した。小さい分子ではあるが、総収率は15%であり、今回開発した新規反応の有用性を示すことはできたと考えている。現在、本不斉反応を用いたキニーネ (**14**) 及びエルバタミン (**15**) の全合成を行っている。また、有機触媒を用いた新規機能性材料の合成と物性評価に関する研究も同時に展開しており、それらについても時間が許せばお話しさせていただきたい。

Scheme 5. Total synthesis of α -skytanthine



4. おわりに

今回紹介したバイオインスパイアード反応に関しては、水溶媒をはじめとしてなるべく生体内に近い条件で反応を行うことに執着した。本結果により、水中で反応を行うためのコンセプトは提言できたと考えているが、立体選択性に関してまだまだ改善する余地がある。酵素を使わず、簡単に選択性を出せるような水に可溶性触媒設計を行っていきたいと考えている。一方、有機触媒反応は数多くの革新的成果がこれまで報告されているが、工業化を指向した場合、まだまだ改善の余地がある。今回行った触媒量の低減化はもちろんであ

るが、固定化触媒の開発や水中での反応など取り組むべき課題は多い。今後も、天然物の全合成に応用することを念頭に置いて新たな反応を開発していきたい。最後に、今回お話しする研究は熊本大学の学生、共同研究者の先生方とともに達成した成果であり、ここに心より感謝申し上げます。

<参考文献>

1. S. Tadano, Y. Mukaeda, H. Ishikawa, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2013**, *52*, 7990–7994.
2. S. Tadano, Y. Sugimachi, M. Sumimoto, S. Tsukamoto, H. Ishikawa, *Chem. Eur. J.* **2016**, *22*, 1277–1291.
3. S. Tadano, H. Ishikawa, *Synlett* **2014**, *25*, 157–162.
4. 石川勇人, 有機合成化学協会誌, **2016**, *2*, 104–116.
5. S. Shiomi, E. Sugahara, H. Ishikawa, *Chem. Eur. J.* **2015**, *21*, 14758–14763.
6. H. Ishikawa, S. Shiomi, *Org. Biomol. Chem.* **2016**, *14*, 409–424.