

生物活性天然物の機能解明を志向した実践的合成研究

徳島大学大学院 医歯薬学研究部

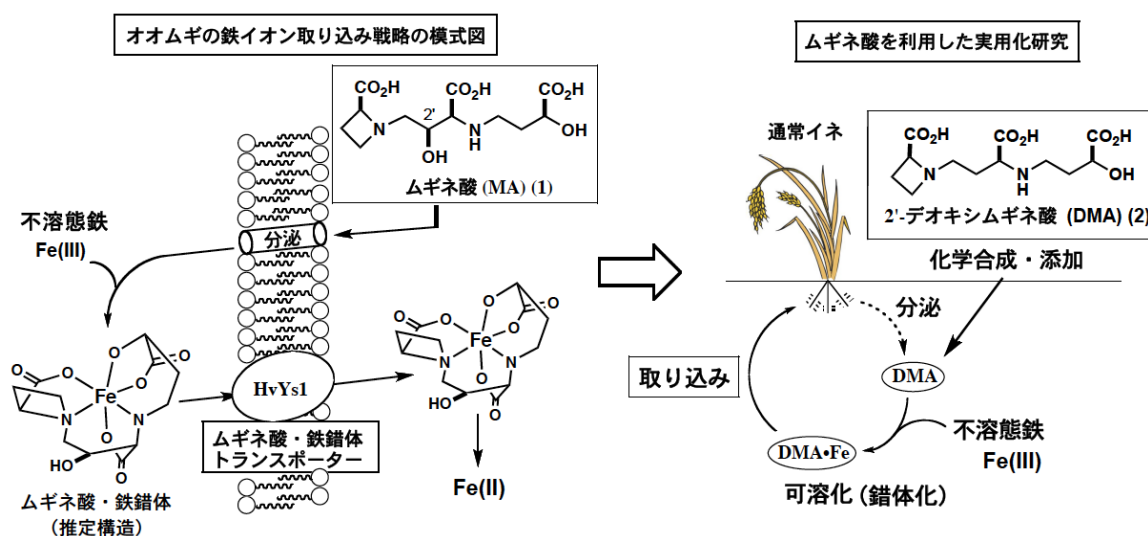
難波 康祐

1. はじめに

有機合成化学の進歩は目覚ましく、化学収率や立体選択性の単純な比較において、これ以上の進展は困難と思われるまでに完成された変換反応が少なくない。しかし、それらを組み合わせてもなお、複雑な構造と多くの官能基を有する天然有機化合物の合成は困難であり、医薬品としての実用化はもとより、生物活性の解明に必要な最低量の供給さえ覚束ない現状がある。生命現象の解明や医療への貢献が期待されながらも供給面で制限を受けている希少天然有機化合物は数多く存在しており、これらを安定に供給することは今後の有機合成化学が果たすべき極めて重要な課題である。この目的のためには、既存の反応の組み合わせに留まらず、対象分子に対する深い理解と考察に基づいた最適な新反応や新しい合成方法論の確立などが不可欠であり、且つそれらは大量合成にも対応できる実践的な合成手法でなければならない。すなわち、今後の天然物合成研究は、ただ合成に到達することのみを目的とするのではなく、どのような目的で天然有機化合物を合成するのか？またその目的のためにはどのような合成研究を展開しなければならないのか？についての深い考察と実践が重要となる。本講演では、そのようなコンセプトに基づいて演者らが取り組んできた合成研究の成果について紹介する。

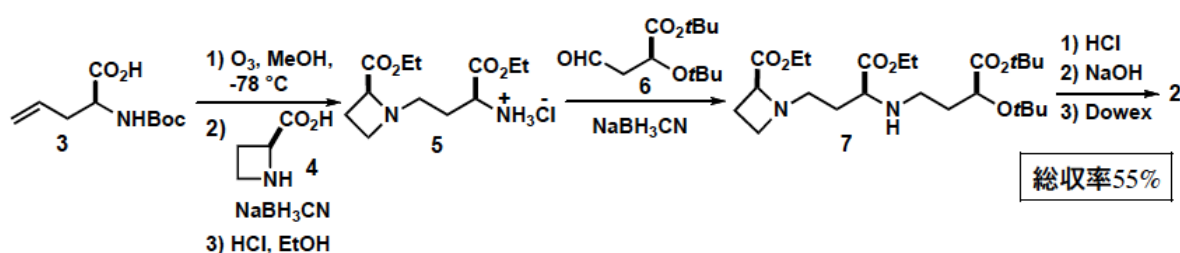
2. ムギネ酸類の実践的合成

アルカリ性不良土壌において鉄は水不溶態となっており、通常の植物は根から鉄を吸収できず正常に生育しない。これに対してイネ科植物のオオムギは根からムギネ酸 (MA) **1** を分泌し、不溶態鉄をムギネ酸・鉄錯体として可溶化しトランスポーター (HvYs1) を介して取り込む鉄欠乏耐性メカニズムを備えている (下図左)¹⁾。



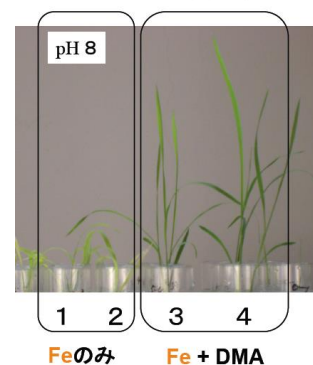
一方、同じイネ科植物でもイネやトウモロコシではそのアルカリ耐性能は殆ど見られず、これは 2'-デオキシムギネ酸(DMA) **2** (イネが分泌する鉄キレート剤)²⁾ の分泌能が低いことが原因とされている³⁾。そこで我々は、イネの培地に 2'-デオキシムギネ酸・鉄錯体を肥料として加えることでそれらの低分泌能を補うことが出来ると考えた(上図右)。さらに、添加量の調節によってオオムギを超えるアルカリ耐性能の獲得も期待できる。

2'-デオキシムギネ酸 (DMA) (**2**) のイネの培地での添加効果を明らかにするために、以下の **2** の実用的供給法を開発した。即ち、Boc-L-アシルグリシン **3** を出発原料とし、1) オゾン酸化、2) 無保護 L-アゼチジン-2-カルボン酸 **4** との還元的アミノ化、3) Boc 基の除去とカルボン酸のエステル化、4) 再度 **6** との還元的アミノ化を連続して行うことで、DMA の保護体 **7** へと導く。最後に脱保護を行い、DMA (**2**) を **3** から総収率 55% で得るルートである⁴⁾。



上記合成法の確立により DMA の安定供給が可能となったことから、実際にイネの培地への添加実験を行った。遺伝子組み換えを行っていない通常のイネを、鉄イオンのみ添加したアルカリ性培地で生育させるところ、イネは殆ど生育しなかった (entry 1, 2)。しかしながら、合成した DMA を鉄イオンと共に培地に加えたところ、アルカリ性培地でも良く生育することがわかった (entry 3, 4)⁵⁾。この結果は、ムギネ酸・鉄錯体を外部から加えることによって、イネやトウモロコシがアルカリ性条件下においても鉄イオンを吸収できることを示している。このため、ムギネ酸類を肥料として安価かつ大量に供給することが出来れば、アルカリ性不良土壌での農耕が実現可能と期待される。これまでに、高価な原料であった L-アゼチジンカルボン酸 **4** の大量合成に成功したこと、より安価な誘導体の開発にも成功したことで、DMA を実際に肥料として用いた実用化研究へと現在展開している。この実用化への検討についても本講演で紹介する。

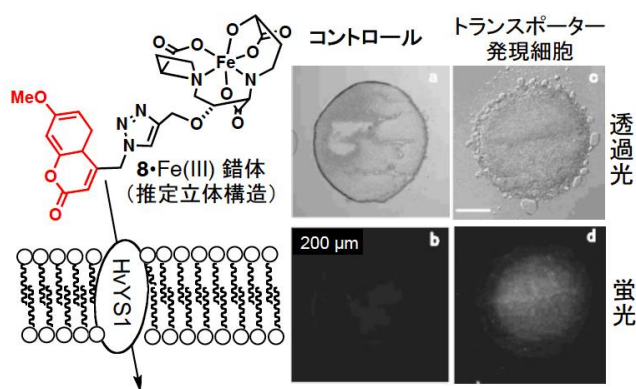
通常イネの水耕栽培実験



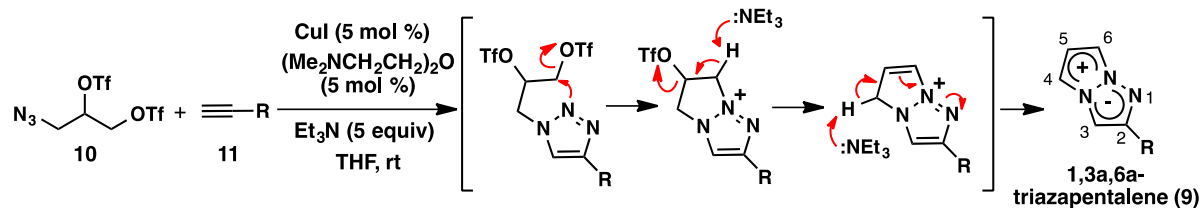
3. ムギネ酸プローブ化法の確立と新規蛍光分子 1,3a,6a-トリアザペンタレン

哺乳動物が食物から摂取する鉄の大部分は、植物が土壌から取り込んだもの由来している。このため、植物の土壌からの鉄の取り込みは哺乳動物の生命維持活動に関わる重要な現象である。この鉄の取り込み機構を分子レベルで解明するためには、ムギネ酸類のプローブ化が重要な役割を果たすと考えられる。我々は、ムギネ酸の 2'位水酸基が鉄錯体形成およびトランスポーター通過活性に影響を及ぼさないことを見出し、2'位水酸基への標識基の導入法を確立した。これにより、ムギネ酸類の機能解明研究を迅速に推し進めることが可能となった。例えば、トランスポー

ター (HvYs1) を過剰発現させた卵母細胞にクマリン導入体 **8** の鉄錯体を処理したところ、トランスポーターを過剰発現させた細胞内ではクマリン由来の発光が観測されたのに対し、コントロール細胞内での発光は全く観測されなかった。これにより、ムギネ酸・鉄錯体がトランスポーター(HvYs1)を介して取り込まれる事を初めて実験的に証明することに成功した⁶⁾。

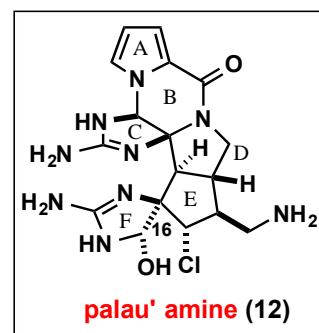


また、ムギネ酸の植物組織内での挙動追跡を可能にするために、活性に影響を及ぼさずに色調のみを自在に制御できるコンパクトな蛍光発色団の開発に取り組み、特異な 10π 系芳香族化合物である 1,3a,6a-トリアザペンタレン類 (**9**) (TAP) が、コンパクトでありながら強い蛍光を示す優れた蛍光発色団であることを見出した⁷⁾。TAP は以下に示す合成法により簡便に合成が可能である。本講演では、TAP の興味深い性質と現在の応用展開についても簡単に紹介する。

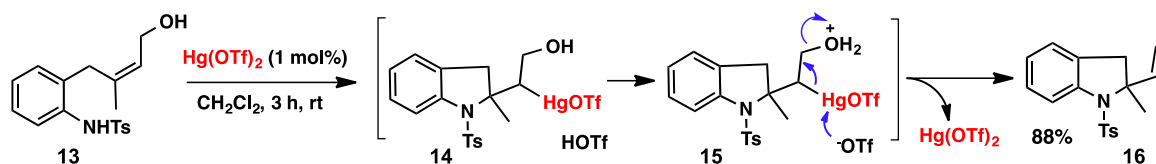


4. Palau'amine の全合成

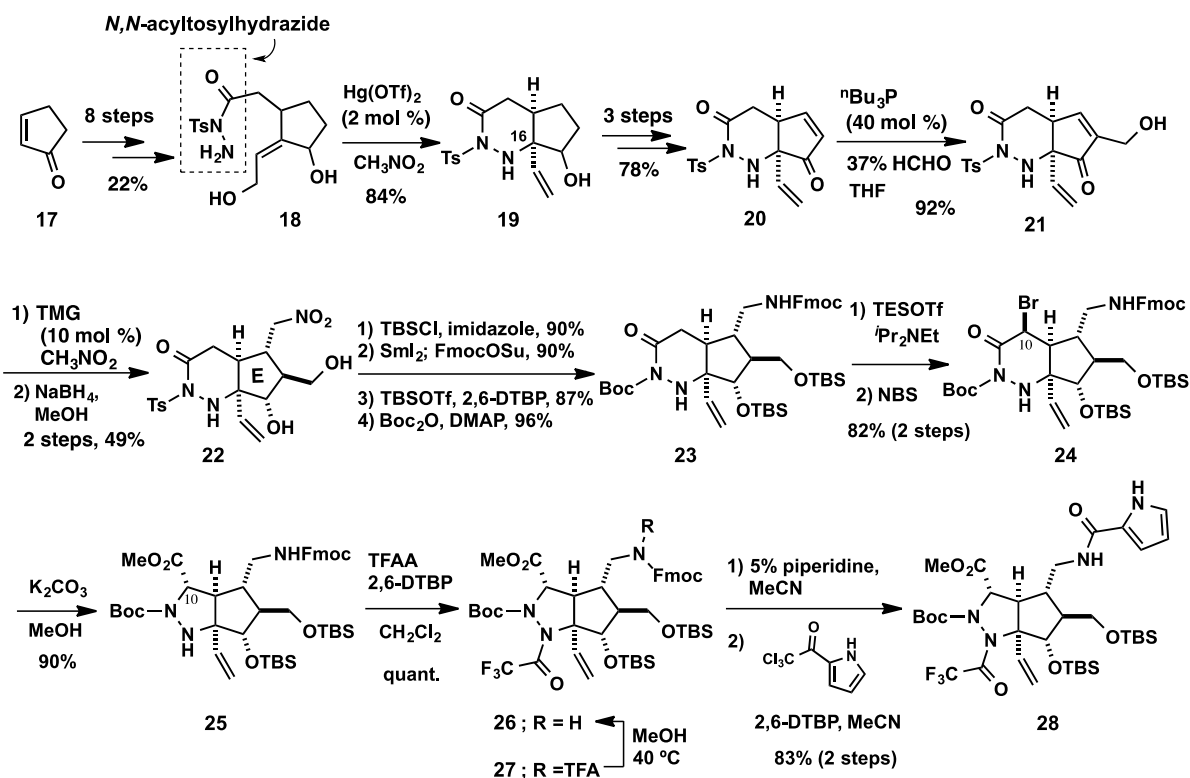
Palau'amine (**12**) は新規な作用機序を持つ新たな免疫抑制剤として期待されているピロール・イミダゾールアルカロイド類である⁸⁾。**12** の免疫抑制機構とファーマコフォアを明らかとするためには、**12** の全合成・誘導体化およびプローブ化が必要不可欠であるが、**12** は全合成が最も困難な天然物として有名な化合物である。実際に、**12** に関連する合成研究は博士論文も含め既に 50 報を超えているが、全合成達成の報告は Phil Baran らの一例のみであった⁹⁾。そこで我々は、合成に到達することのみを目的とするのではなく、**12** のプローブ化・誘導体化へと展開可能な全合成法の開発に取り組むことにした。



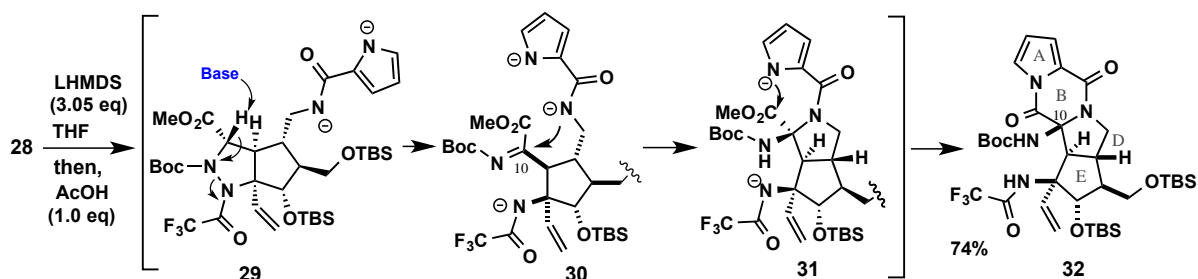
Palau'amine (**12**) の全合成に向けて、C16 位に相当する含窒素 4 置換炭素の構築を最初の課題に設定した。これには、オレフィンへの効率的な触媒的窒素付加環化反応の開発が有効と考えられたことから、従来不可能とされていた水銀によるオレフィン環化反応の触媒化を試みた。その結果、アリルアルコールを環化基質とすることで触媒反応が円滑に進行し、含窒素 4 置換炭素が触媒的に構築できることを見いだした。すなわち、アリルアルコール **13** に対し 1 mol% の水銀トリフラートを作用させると、分子内アミノマーキュレーション反応が進行し **14** を与える。ついで、隣接する水酸基が TfOH によってプロトン化され **15** となり、続く脱水銀過程により環状アミン **16** を与えると共に水銀トリフラートが再生するというものである¹⁰⁾。



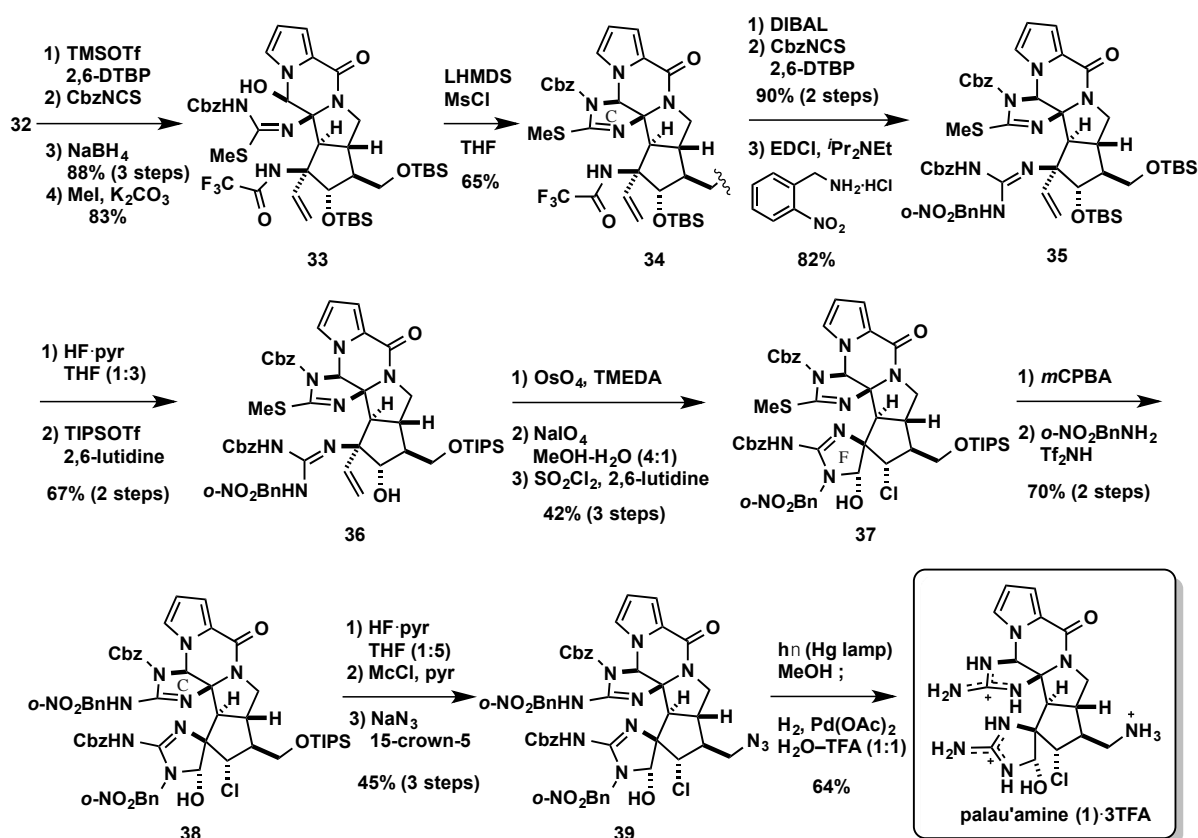
含窒素4置換炭素構築法が確立できたことから、本法を palau'amine の全合成へと適用し、以下に示す E 環部位の構築に成功した。すなわち、シクロペンテノン **17** を出発原料とし、8 工程を経て環化前駆体である *N,N*-アシルトシルヒドラジド体 **18** へと導く。なお、*N,N*-アシルトシルヒドラジドは新規な合成ユニットとして、その一般的合成法¹¹⁾と利用法¹²⁾について既に明らかにしている。ついで、**19** を 2 mol% の水銀トリフラートで処理したところ、予期したとおり環化反応は円滑に進行し、ビニルヒドラジド体 **19** を高収率で与えた。これにより、palau'amine の C16 位に相当する含窒素4置換炭素の構築に成功した。得られた **19** の2級水酸基をケトンへと酸化した後、IBX によりエノン **20** へと導いた。**20** の Morita-Baylis-Hillman 反応によってヒドロキシメチル基を導入し **21** とした後、ニトロメタンの 1,4-付加、続くケトン部位の還元によって palau'amine (**12**) の E 環に相当する **22** の構築に成功した¹³⁾ 次に、**22** のニトロ基を還元、保護基の導入を行い **23** とした後、アミド α 位に臭素を導入した **24** へと導いた。**24** を MeOH 中 K_2CO_3 で処理すると、C10 位に窒素が導入された環縮小体 **25** を与えた。続いて、TFA 基とピロールカルボニル基を導入し望みの環化前駆体 **28** を得ることができた。



次に鍵反応となる ABDE 環の一段階構築を行った。**28** を塩基で処理したところ、N-N 結合の開裂によるアシルイミン **30** の生成に続いてアミドアニオンの付加、ピロールとの縮合反応が連続的に進行し ABDE 環を有する **32** が一段階で得られた。



基本骨格となる ABDE 環の構築に成功したことから、**32** からの全合成を検討した。**32** の Boc 基の除去、チオウレアへの誘導、ピロールアミド基の還元、イソチオウレアへの変換を経由し **33** を得た。**33** に強塩基性条件下で MsCl を作用させると、環状イソチオウレア **34** を与えた。続いて、**34** のトリフルオロアセチル基の除去と続くグアニジノ化により **35** を得た。**35** のオレフィン部の酸化的開裂は困難であったため、隣接する 2 級 TBS 基を先に除去することにした。2 つの TBS 基の除去、1 級水酸基の TIPS 保護によって **36** を得た。**36** のオスmium酸化は円滑に進行し目的のジオールを与え、過ヨウ素酸開裂により F 環の構築に成功した。続く 2 級水酸基の塩素化は F 環の隣接基関与により立体保持で進行し塩素体 **37** を与えた。次いで、スルホキシドを経由する独自に見出した酸性条件でのグアニジノ化反応にて C 環を変換し **38** を得た。次に、脱離基にモノクラートをを用いたアジド化を行ったところ、1 級水酸基選択的に置換反応が進行し **39** を得ることに成功した。最後に、光照射により **39** の *o*-ニトロベンジル基の除去、続く Cbz 基の除去とアジド基の還元を同時に行い palau'amine (**12**) の全合成を達成した¹⁴⁾。



全合成の詳細については本講演で述べるが、本合成ルートは基本骨格となる ABDE 環 **32** を合成の中盤で構築していることを特徴としており、種々の誘導体への変換が容易である。またそれぞれの極性官能基に異なる保護基を導入した **39** を得るため、望む部位に選択的に標識基を導入することも可能である。今後は **39** から palau'amine のプローブ化を試み、免疫抑制の機構解明へと展開したいと考えている。

参考文献

- 1) (a) S. Takagi, *Soil Sci. Plant Nutr.* **1976**, *22*, 423-433. (b) H. Marschner, H. Römheld, M. Kissel, *J. Prant Nutr.*, **1986**, *9*, 695-713.
- 2) (a) K. Nomoto, H. Yoshioka, M. Arima, S. Fushiya, S. Takagi, T. Takemoto, *Chimia* **1981**, *35*, 249-250. (b) J. F. Ma, K. Nomoto, *Physiol. Plant* **1996**, *97*, 609-617.
- 3) S. Mori, *Curr. Opin. Plant Biol.* **1999**, *2*, 250-253.
- 4) K. Namba, Y. Murata, M. Horikawa, T. Iwashita, S. Kusumoto, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2007**, *46*, 7060-7063
- 5) R. Araki, K. Kousaka, K. Namba, Y. Murata, J. Murata, *Plant. J.* **2015**, *81*, 233-246.
- 6) K. Namba, K. Kobayashi, Y. Murata, H. Hirakawa, T. Yamagaki, T. Iwashita, M. Nishizawa, S. Kusumoto, K. Tanino, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2010**, *49*, 9956.
- 7) a) K. Namba, A. Osawa, S. Ishizaka, N. Kitamura, K. Tanino. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 11466-11469; b) K. Namba, A. Mera, A. Osawa, E. Sakuda, N. Kitamura, K. Tanino, *Org. Lett.* **2012**, *14*, 5554-5557. c) K. Namba, A. Osawa, A. Nakayama, A. Mera, F. Tano, Y. Chuman, E. Sakuda, T. Taketsugu, K. Sakaguchi, N. Kitamura, K. Tanino. *Chem. Sci.* **2015**, *6*, 1083-1093.
- 8) (a) R. B. Kinnel, H-P. Gehrken, P. J. Scheuer, *J Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 3376-3377; (b) R. B. Kinnel, H-P. Gehrken, R. Swali, G. Skoropowski, P. J. Scheuer, *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 3281-3286.
- 9) (a) P. S. Baran, *et. al. Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 1095-109; (b) P. S. Baran, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 14710-14726.
- 10) K. Namba, Y. Nakagawa, H. Yamamoto, H. Imagawa, M. Nishizawa. *Synlett*, **2008**, 1719-1723.
- 11) K. Namba, I. Shoji, M. Nishizawa, K. Tanino. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 4970-4973.
- 12) K. Namba, Y. Shobo, K. Fujimoto, I. Shoji, M. Yoshida, K. Tanino. *Eur. J. Org. Chem.* **2014**, 5196-5203.
- 13) K. Namba, Y. Kaihara, H. Yamamoto, H. Imagawa, K. Tanino, R. M. Williams, M. Nishizawa *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 6560-6563.
- 14) K. Namba, K. Takeuchi, Y. Kaihara, M. Oda, A. Nakayama, A. Nakayama, M. Yoshida, K. Tanino *Nat. Commun.* **2015**, *6*, 8731.