# 全合成が拓く天然有機分子の育成

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 れらを実際に医薬・農薬として実用化していくためには、全合成をはじめとする合 成研究による化合物の育成が必要不可欠である。すなわち、希少天然物の安定供給、 構造活性相関による活性発現部位の解明、プローブ化・誘導体化による作用機序解 明、大量供給を可能にするプロセス開発など、天然有機分子を実用化領域まで育成 するために有機合成化学が果たすべき役割は大きい。希少天然物の育成を志向した 全合成研究では、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

全世界の陸地の約 1/3 を占めるアルカリ性不良土壌では、鉄が水に不溶な 3 価の 水酸化鉄となっているため、植物は根から鉄イオンを吸収できず正常に生育できな い。この問題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 込むアルカリ耐性メカニズムを備えている(下図左)。<sup>1)</sup>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)<sup>2)</sup>の分泌能が低いことが原因とさ れている。<sup>3)</sup>近年、世界人口は増加の一途を辿っており、近い将来、食糧生産が人口 増加に追いつかず深刻な食糧危機に直面することが懸念されている。そこで我々は、 アルカリ性不良土壌での農耕の実現を目指し、全合成を基盤としたムギネ酸類の実 用化検討を行なった。すなわち、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ムギネ酸類の低分泌能を補えば、アルカリ性不良土壌でのイネ の栽培が可能と期待できること(下図右)、また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ことなどから、DMA を安定に供給するため の実用的な合成法の確立に取り組んだ。



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、 次の 2 の実用的供給法を開発した。即ち、Boc-L-アリルグリシン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 (2) の保護体 7 に至るまで一度も単離・精製することなく導く。 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。<sup>4)</sup>



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(右 図)。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ところ、イネは 殆ど生育しなかった (lane 4)。また、DMA のみを添加した 培地でも同様に、イネは生育しなかった(lane 5)。一方、 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 (lane 6)。 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、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。



## 3. ムギネ酸プローブ化法の確立とトランスポーター標識

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 だものに由来している。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ず、標識ムギネ酸 8 がトランスポーター発現細胞内に 取り込まれていることが証明された。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。<sup>6</sup> また、本プローブ化法を基に、根に存在するムギネ酸・鉄錯体トランスポーターの蛍 光標識化法を開発したので併せて紹介する。

### 4. Palau'amine の全合成

Palau'amine (9) 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。<sup>7)</sup> 9 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、9 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、9 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、9 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 2010 年の Phil Baran らの一例のみであった。<sup>8)</sup> さらに、グアニジウム塩での多段階 one-



pot 反応と最終工程で基本骨格構築を行う Baran らの全合成ルートでは誘導体化・プ ローブ化への展開に検討の余地を残していた。そこで我々は、9のプローブ化・誘導 体化が容易な全合成法の開発に取り組むことにした。

Palau'amine (9) 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 10 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 11 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 12 となり、続く脱水銀過程により 環状アミン 13 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。<sup>9</sup>



触媒的含窒素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 14 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 15 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<sup>10)</sup> と利用法<sup>11)</sup>について既に明らかにしている。ついで、15 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 16 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 16 の2級水酸基をケトンへと酸化した後、IBX によりエノン 17 へと導いた。17 の Morita-Baylis-Hillman 反応によってヒドロキシメチル基を導入し 18 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 (9) の E 環に相当する 19 の構築に成功した。<sup>12)</sup> 次に、 19 のニトロ基を還元、保護基の

導入を行い 20 とした後、アミドα位に臭素を導入した 21 へと導いた。21 を MeOH 中 K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> で処理すると、C10 位に窒素が導入された環縮小体 22 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 25 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。25 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 27 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 29 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、29 からの全合成達成を検討 した。29 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 30 を得た。30 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 31 を与えた。



続いて、31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32を得た。 32 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 33 を得 た。33のオスミウム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34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35 を得た。次に、脱離基にモノ クラート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 36 を得ることに成功した。最後に、光照射により 36 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 (9)の全合成を達成し た。13) 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 29 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。現在、短段階で palau'amine の基本骨格を構築する第二世代合 成研究を進めており、その最新の結果についても本講演で紹介する。今後は第二世 代合成に基づいた 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) Takagi, S.; *Soil Sci. Plant Nutr.* **1976**, *22*, 423-433. (b) Marschner, H.; Römheld, H.; Kissel, M. J. Prant Nutr., **1986**, *9*, 695-713.

2. (a) Nomoto, K.; Yoshioka, H.; Arima, M.; Fushiya, S.; Takagi, S. Takemoto, T. *Chimia* **1981**, *35*, 249-250. (b) Ma, J. F.; Nomoto, K. *Physiol. Plant* **1996**, *97*, 609-617.

3. Mori, S. Curr. Opin. Plant Biol. 1999, 2, 250-253.

4. Namba, K.; Murata, Y.; Horikawa, M.; Iwashita, T.; Kusumoto, S. Angew. Chem. Int. Ed., 2007, 46, 7060-7063

5. Araki, R.; Kousaka, K.; Namba, K.; Murata, Y.; Murata, J. Plant. J. 2015, 81, 233-246.

6. Namba, K.; Kobayashi, K.; Murata, Y.; Hirakawa, H.; Yamagaki, T.; Iwashita, T.; Nishizawa, M.; Kusumoto, S.; Tanino, K. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2010**, *49*, 9956.

(a) Kinnel, R. B.; Gehrken, H-P.; Scheuer, P. J.; *JAm. Chem. Soc.* 1993, *115*, 3376-3377;
(b) Kinnel, R. B.; Gehrken, H-P.; Swali, R.; Skoropowski, G.; Scheuer, P. J. *J. Org. Chem.* 1998, 63, 3281-3286.

8. (a) Seiple, I. B.; Su, S.; Yang, I. S.; Lewis, C. A.; Yamaguchi, J.; Baran, P. S. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 1095–1098. (b) Seiple, I. B.; Su, S.; Yang, I. S.; Nakamura, A.; Yamaguchi, J.; Jøgensen, L.; Rodriguez, R. A.; O'Malley, D. P.; Gaich, T.; Köck, M.; Baran, P. S. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 14710–14726.

9. K. Namba, Y. Nakagawa, H. Yamamoto, H. Imagawa, M. Nishizawa. *Synlett*, **2008**, 1719-1723.

10. Namba, K.; Shoji, I.; Nishizawa, M.; Tanino. K. Org. Lett. 2009, 11, 4970-4973.

11. Namba, K.; Shobo, Y.; Fujimoto, K.; Shoji, I.; Yoshida, M.; Tanino. K.; *Eur. J. Org. Chem.* **2014**, 5196-5203.

12. Namba, K.; Kaihara, Y.; Yamamoto, H.; Imagawa, H.; Tanino, K.; Williams, R. M.; Nishizawa, M. *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 6560–6563.

13. Namba, K.; Takeuchi, K.; Kaihara, Y.; Oda, M.; Nakayama, A.; Nakayama, A.; Yoshida, M.; Tanino, K. *Nat. Commun.* **2015**, *6*, 8731.