

# 天然物合成の進む道～全合成と実践的合成～

徳島大学大学院医歯薬学研究部

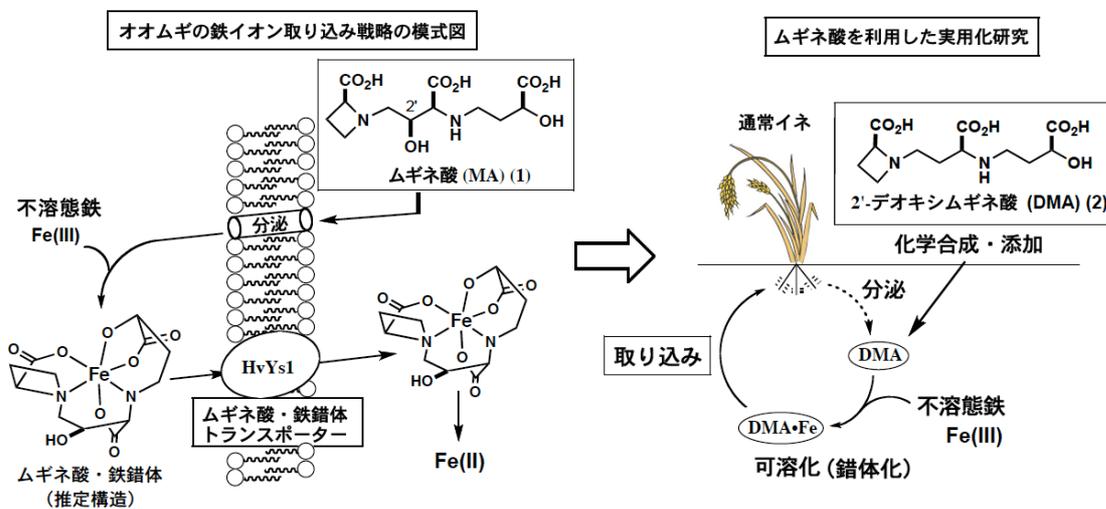
難波康祐

## 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。したがって、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する。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、合成の先にある生命科学領域との協力・連携を見据えた全合成研究を展開する必要がある。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を視野に入れた全合成研究を行うことが求められる。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。

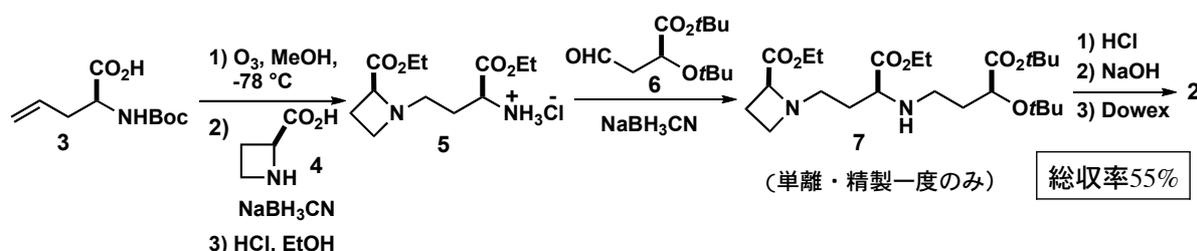
## 1. ムギネ酸類の実践的合成

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>

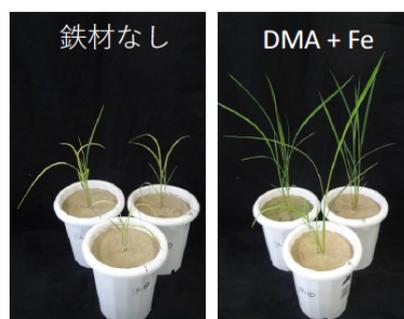


一方、同じイネ科植物でもイネやトウモロコシではそのアルカリ耐性能は殆ど見られず、これは 2'-デオキシムギネ酸 (DMA) **2** (イネが分泌する鉄キレート剤) <sup>2)</sup> の分泌能が低いことが原因とされている。<sup>3)</sup> 近年、世界人口は増加の一途を辿っており、近い将来、食糧生産が人口増加に追いつかず深刻な食糧危機に直面することが懸念されている。そこで我々は、アルカリ性不良土壌での農耕の実現を目指し、全合成を基盤としたムギネ酸類の実用化検討を行なった。すなわち、イネの培地に 2'-デオキシムギネ酸・鉄錯体を肥料として加えることでムギネ酸類の低分泌能を補えば、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 (上図右)、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 (**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>

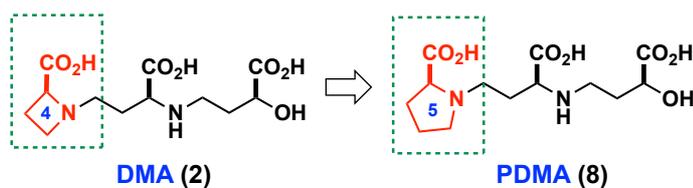


上記合成法の確立によって DMA の安定供給が可能となったことから、実際にイネの培地への添加実験を行った (右図)。通常 of イネを、実際のアルカリ性不良土壌で生育させるとイネは殆ど生育しなかった (右図左)。一方、合成した DMA・Fe 錯体をアルカリ性不良土壌の培地に加えたところ、実際のアルカリ性土壌でもイネが正常に生育することがわかった。この結果は、ムギネ酸・鉄錯体を外部から加えることによって、イネやトウモロコシが実際のアルカリ性不良土壌でも鉄イオンを吸収し正常に生育できることを示している。



以上の結果から、ムギネ酸類を肥料として利用出来れば、アルカリ性不良土壌での農耕が実現可能と期待された。しかしながら、DMA を肥料として実用化するためには、DMA の土壌での安定性が低いこと、化学合成に多大なコストを要することが大きな障壁となった。DMA の低い安定性および高い合成コストの要因は、DMA の 4 員環部分の歪みが非常に大きいこと、全合成の原料に用いる L-アゼチジン-2-カルボン酸 **4** が非常に高価であることにあった。そこで、**4** を安定かつ安価なアミノ酸に代替した類縁体を種々合成し、その性能を評価した。その結果、L-プロリンに変更した安価なプロリンデオキシムギネ酸 (PDMA) (**8**) が天然の DMA よりも優れた成長促進効果を示すことを見出した。そこで、アルカリ性不良土壌のパイロット圃場を作成し、PDMA の肥料としての効果を検証した。上記の DMA 合成法を大量合成に適

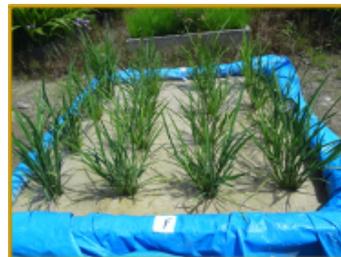
用できるように改良し、実験室で60g以上のPDMAの塩酸塩を合成した。なお、樹脂による脱塩操作を省略するために、脱保護によって得られたPDMA塩酸塩を粗生成物のまま圃場試験に用いた。圃場試験の結果、PDMAの一度の投与によってアルカリ性不良土壌の畑でもイネが正常に生育することが明らかになった。<sup>5)</sup> 現在、世界のアルカリ性不良土壌（沙漠地域）の緑地化を実現するべく、PDMAの工業スケールでの供給を検討している。



アルカリ土壌畑におけるイネへの鉄供給効果（散布してから4週間後）



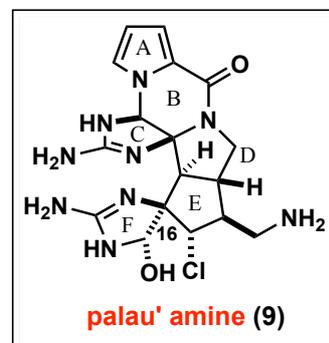
鉄剤なし



PDMA使用

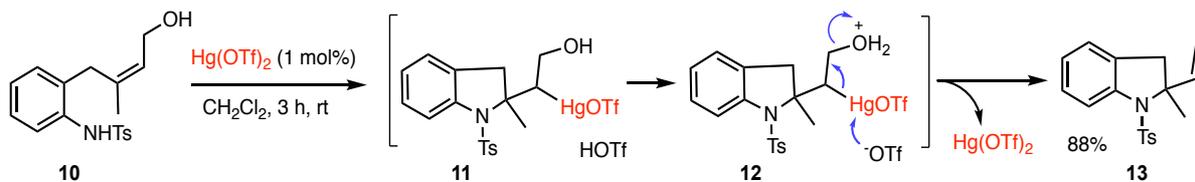
## 2. Palau'amine の全合成

実用化や機能解明を志向した実践的な合成研究を展開するためには、高度な化学合成力が必要であることは言うまでもない。したがって、非常に複雑な天然物の全合成研究は高度な化学合成力を維持・発展させるためにも継続して行うべき課題だと考えている。本講演では、合成困難な天然物として良く知られている palau'amine (9) の合成研究に関する我々の取り組みについて紹介する。

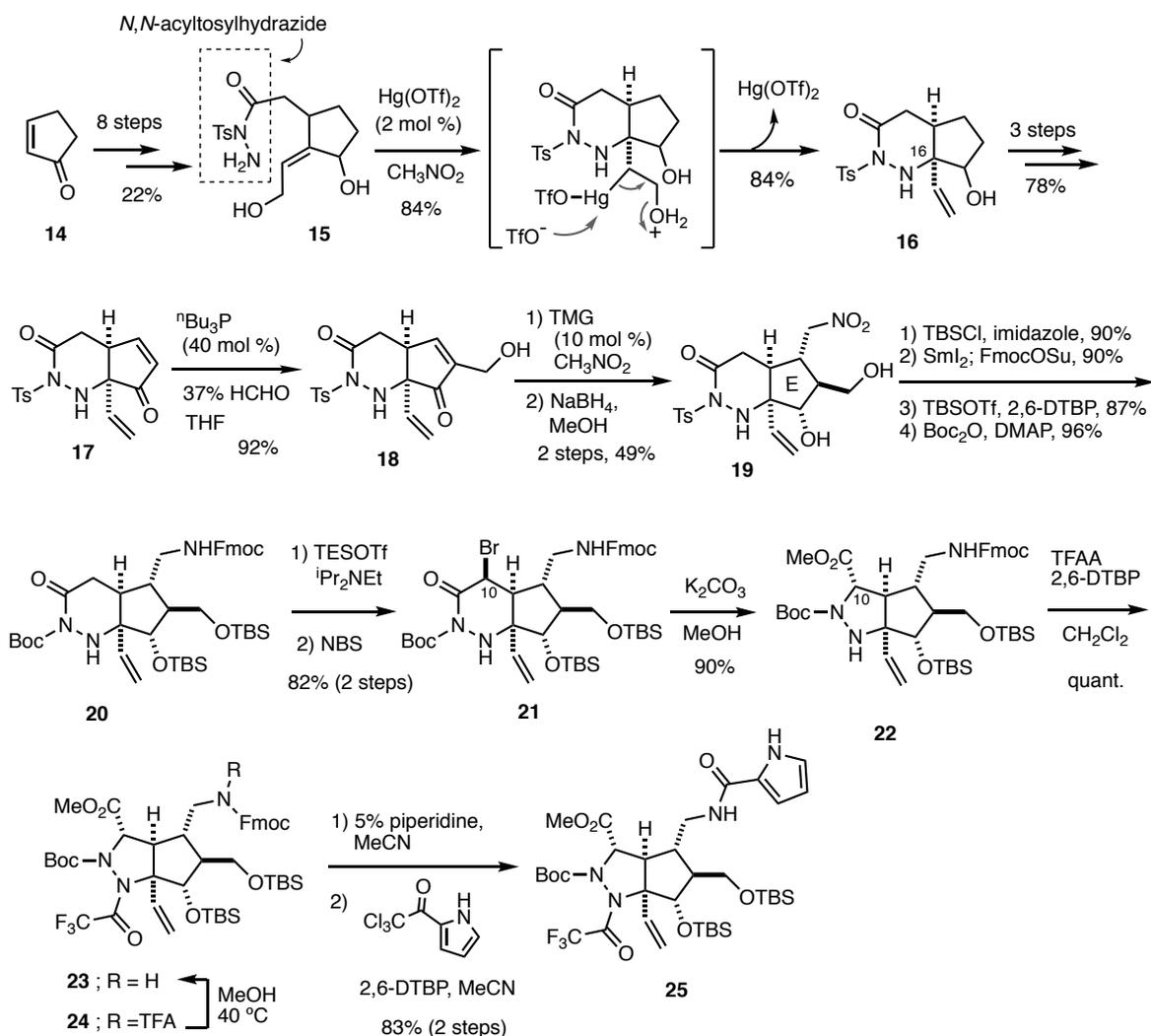


Palau'amine (9) は新規な作用機序を持つ新たな免疫抑制剤として期待されているピロール・イミダゾールアルカロイド類である。<sup>6)</sup> 9の免疫抑制機構とファーマコフォアを明らかとするためには、9の全合成・誘導體化およびプローブ化が必要不可欠であるが、9は全合成が最も困難な天然物として有名な化合物である。実際に、9に関連する合成研究は博士論文も含め既に50報を超えているが、全合成達成の報告は2010年のPhil Baranらの一例のみであった。<sup>7)</sup> さらに、グアニジウム塩での多段階 one-pot 反応と最終工程で基本骨格構築を行う Baran らの全合成ルートでは誘導體化・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・誘導體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>8)</sup>



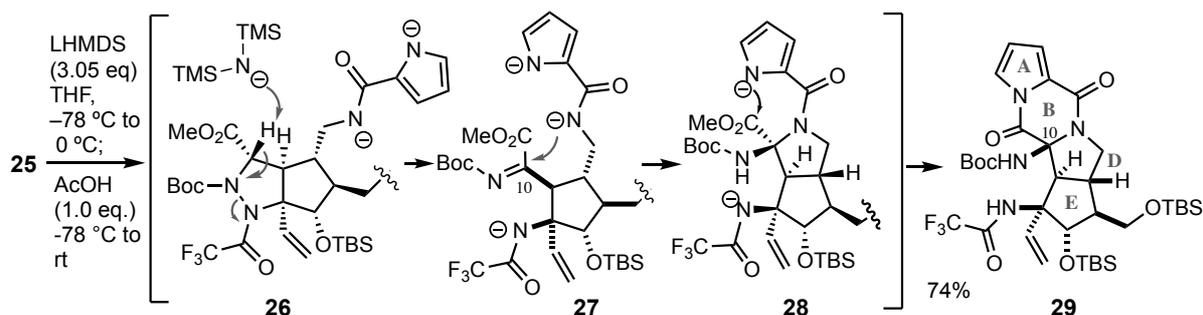
触媒的含窒素4置換炭素構築法が確立できたことから、本法を *palau'amine* の全合成へと適用し、以下に示す E 環部位の構築に成功した。すなわち、シクロペンテン **14** を出発原料とし、8 工程を経て環化前駆体である *N,N*-アシルトシルヒドラジド体 **15** へと導く。なお、*N,N*-アシルトシルヒドラジドは新規な合成ユニットとして、その一般的合成法<sup>9)</sup>と利用法<sup>10)</sup>について既に明らかにしている。ついで、**15** を 2 mol% の水銀トリフラートで処理したところ、予期したとおり環化反応は円滑に進行し、ビニルヒドラジド体 **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。



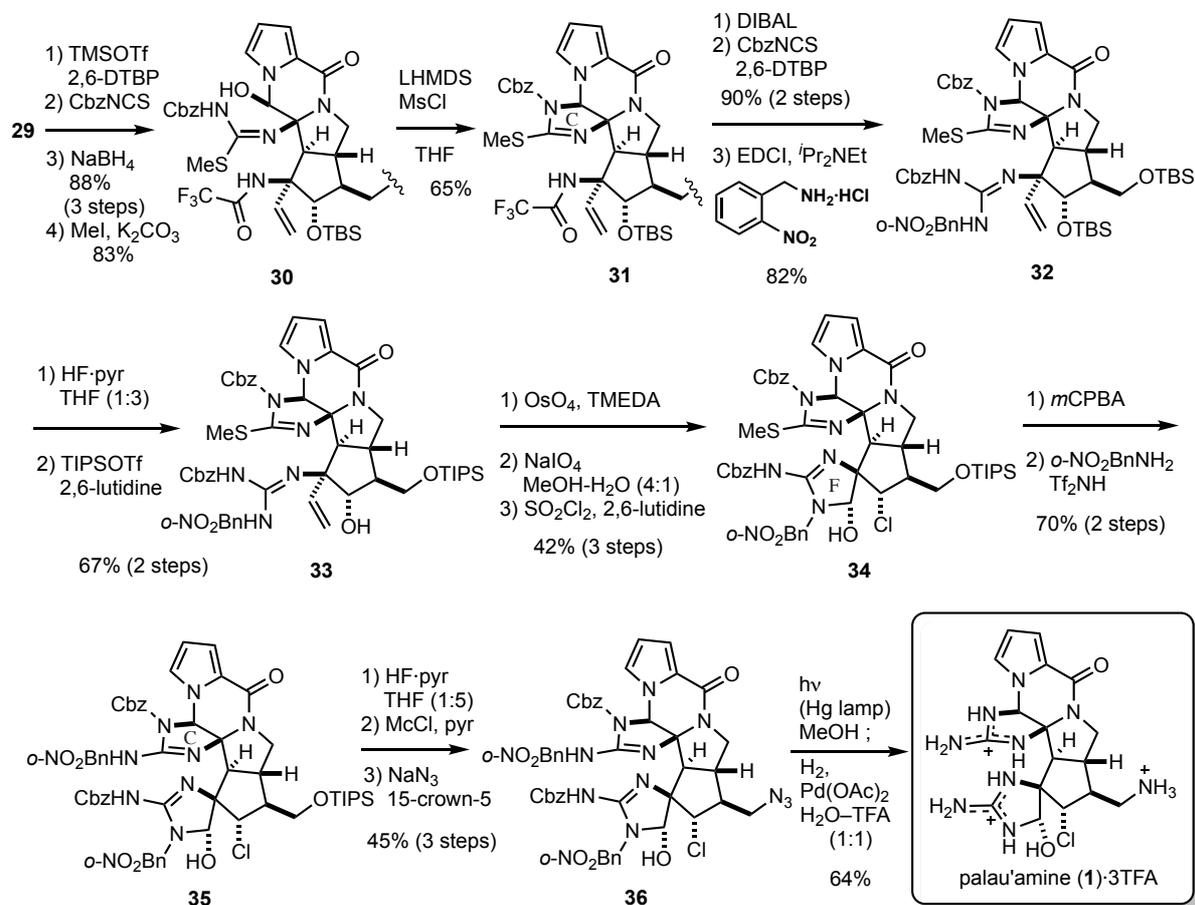
得られた **16** の 2 級水酸基をケトンへと酸化した後、IBX によりエノン **17** へと導いた。**17** の Morita-Baylis-Hillman 反応によってヒドロキシルメチル基を導入し **18** とした後、ニトロメタンの 1,4-付加、続くケトン部位の還元によって *palau'amine* (**9**) の E 環に相当する **19** の構築に成功した。<sup>11)</sup> 次に、**19** のニトロ基を還元、保護基の

導入を行い **20** とした後、アミド  $\alpha$  位に臭素を導入した **21** へと導いた。**21** 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 **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。<sup>12)</sup> 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. Suzuki, M.; Urabe, A.; Sasaki, S.; Tsugawa, R.; Nishio, S.; Mukaiyama, H.; Murata, Y.; Masuda, H.; Sann Aung, M.; Mera, A.; Takeuchi, M.; Fukushima, K.; Kanaki, M.; Kobayashi, K.; Chiba, Y.; Shrestha, B. B.; Nakanishi, H.; Watanabe, T.; Nakayama, A.; Fujino, H.; Kobayashi, T.; Tanino, K.; Nishizawa, N. K.; Namba, K. *Nat. Commun.* **2021**, *12*, 1558.
6. (a) Kinnel, R. B.; Gehrken, H-P.; Scheuer, P. J.; *J Am. 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.
7. (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.; Jørgensen, L.; Rodriguez, R. A.; O'Malley, D. P.; Gaich, T.; Köck, M.; Baran, P. S. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 14710-14726.
8. K. Namba, Y. Nakagawa, H. Yamamoto, H. Imagawa, M. Nishizawa. *Synlett*, **2008**, 1719-1723.
9. Namba, K.; Shoji, I.; Nishizawa, M.; Tanino. K. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 4970-4973.
10. Namba, K.; Shobo, Y.; Fujimoto, K.; Shoji, I.; Yoshida, M.; Tanino. K.; *Eur. J. Org. Chem.* **2014**, 5196-5203.
11. Namba, K.; Kaihara, Y.; Yamamoto, H.; Imagawa, H.; Tanino, K.; Williams, R. M.; Nishizawa, M. *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 6560-6563.
12. Namba, K.; Takeuchi, K.; Kaihara, Y.; Oda, M.; Nakayama, A.; Nakayama, A.; Yoshida, M.; Tanino, K. *Nat. Commun.* **2015**, *6*, 8731.