機能を持つ天然物の合成研究は おもしろい

*Enjoy the Synthetic Study of Naturally Occurring
Functional Compounds*

勝村 成雄 (関西学院大学理工学部)
Shigeo Katsumura

定年退職してから6年後の秋のある日、思いがけず西川俊夫編集副委員長(現 委員長)から執筆依頼があった。大変光栄なこと、大学院を含めた45年を振り返りながら感動の瞬間を思い起こしてみたい。たまには年寄の話もと、目を通して頂ければ幸いである。

さて、研究生活の中でも関西学院大学(関学)での24年間は、教員一人で研究室を運営することもあって自由にやりたい放題(?)の感が有り、幾多の感動を味わった。その結果として、図1に示した考え方に辿り着いたように思う。すなわち、特徴ある機能を持つ天然物に狙いを定め、自分達手作りの合成法を開発し、類縁体も併せ合成することによりその機能機作を解明し、その過程で遭遇するユニークな反応性を取りあげ、再び合成法へ展開するサイクルである。

Fig. 1 Research principle.

ここでは、これまでに出会った感動の瞬間のうち、主に3種類に焦点を当て、それらの背景と共に紹介したい。

関西学院大学理工学部化学科(669-1337 三田市学園 2-1)
Faculty of Science & Technology, Kwansei Gakuin University
(2-1 Gakuen, Sanda 669-1337, Japan)

全合成を知らない大学院時代

大阪市大(阪市大)理の目(さかん)武雄教授研究室で、磯江幸彦助教授(現 名誉教授)のご指導の下に学位を得た。その一部を図2に示す。世界一と云われるブルガリア産バラの香気エッセンスであるダマセノン¹⁾は、アレン結合を有するカロテノイドのネオキサンチンやペリジニンから、アメリカ産バッタが代謝する忌避物質のグラスホッパーケトンを経て生成する、というものである。これは、デヒドロキシグラスホッパーケトン²⁾を合成すべく、相当するアレンジオールのモノ THP 体を合成しそれを酸処理したところ、期せずしてβ-ダマスコン(ジヒドロダマセノン)が生成したことに基づいている¹⁾。この生成に気付いた時の興奮は、今でもはっきりと思い出される。さて学位論文では、β-イオン誘導体やカロテノイドを一重項酸素(¹O₂)で酸化した結果等をまとめ、「天然に広く存在する C11, C13, 一部の C15 テルペノイド(アブシシン酸)は、カロテノイドの代謝産物である」との説を提出した。そして、これらの研究は、天然物化学の新たな一局面としてそれなりに評価されたようである。しかし、実験を担当した当事者は、まともな合成研究のトレーニングを受けることなく学位を得て、思い起こせば、大きなコンプレックスを抱いていた。

それでも幸いなことに阪市大理に採用頂き、有機化学

Fig. 2 Possible pathway to damascenone from carotenoid.

研究所勤務となった。小さな成果をあげた後、1977年の夏、幸運にもボストンにあるMITのBüchi教授²⁾研究室への留学の機会に恵まれた。全合成に対するコンプレックスを抱えたまま、田舎から世界の檜舞台へ行く心境であった。

初めての全合成研究

Büchi 研で与えられたテーマは、同研究室で構造決定された痙攣を引き起こすカビの代謝成分、トリプトキュバリン G (FTG) の全合成であった(図 3)。感動を与えてくれたこの思い出深い研究について、少し詳しく述べてみたい³⁾。

このプロジェクトは私で 3 代目であり、先ず学生であった P. DeShong 氏(後にコネチカット大教授)は、モデルを使い、オキシインドールスピロラクトン形成の新規な合成法を開発し、生成物の 3 位の立体化学は天然物のそれと同じであることを明らかにしていた。2 代目の杉村征夫氏(元 三共副社長)は、これを支援しながらキナゾリノン環(E, F 環)およびアミナル環(D 環)の形成を実現させ、骨格形成に成功していた。そこで私の役割は、立体化学の制御と確定である。特に合成品の 12 位の立体化学は、天然物 FTG のそれと逆であることが強く示唆されていた。これは、天然物は 0.1% KOH 処理でトリプトキュバリン L (FTL) へ完全に異性化し旋光度が負方向へ大きくシフトする、という構造決定時の知見からの推定である(図 3)。

Fig. 3 Structures of tryptoquivaline G and L.

さて、このようなプロジェクトをどう評価するだろうか。骨格形成が終わっているので立体化学制御だけのラッキーテーマと考えるか、大抵の検討は終わっており行き詰まったテーマであると思えるか、である。私はといえば自信のなさから後者と思え、その一方で何とか成果をアピールしたいという功名心で、化合物 2 からのダブル環化反応を提案した(図 4)。すると Büchi 先生から、オレフィンジカルボン酸化合物からのダブルラクトン化の文献が示された。そこで杉村さんの報告に従い、1(R=Bn) から中性条件下で 2 を合成した。この化合物のアシル基は、室温で 2% の重炭酸ソーダで開裂したが、氷冷下では開裂せず銀塩が得られた。文献に従いこれにヨウ素を作用させたが、アシル基が開裂したラクトン 3L(図 5)が低収率で得られたのみであった。粘って

みたがもう一步を踏み込まず、残念ながらこのルートを断念した^{4a)}。そこで仕方なくこれまで行われてきたルートに戻り、スピロラクトン 3L を原料とした 12 位の異性化の検討に移った(図 5)。

Fig. 4 Synthetic intermediates.

Fig. 5 Isomerization at 12 position of spirolactone.

L-トリプトファンを原料として合成したカルボン酸 1 (R=H) のスピロラクトン化では、メタンスルホン酸無水物と DMSO を用いるが、再現性よく 50% 以上の収率できれいな目的物を得るためにはそれなりの時間と実験回数が必要であった。他の者が報告している実験の再現は、意外に難しいことを実感させられた経験であった。きれいなラクトン 3L が得られたので、これをモデルとして問題となるカルボニル基の α 位での異性化の検討である。これが成功しなければ全てが水の泡となり成果は無となるため、必死の検討である。問題はアニオンを発生させるための塩基だが、大抵のものはダメであった。周りに聞き回った結果、KH が最後に残った(当時はデータベースなどなく、*t*-BuLi は思い浮かばなかった)^{4b)}。KH のオイル懸濁液を太い針の注射器で吸い上げ、先ずアニオンの生成を検討した。数度にわたる試みの後、DCl の D_2O 溶液でクエンチしたところ見事に D が導入された。しかし、旋光度はマイナスのままであった。そこで異性化を徹底的に検討した。20 回近い試みの結果、氷冷下に KH 処理した混合物を直ちに塩化水素のメタノール溶液へ $-78^\circ C$ で滴下し、この混合物を冷水へ注いだところ、白色粉末状の浮遊物が認められた。何の気なしにこれを集めて旋光度を測ったところ $+320$ 度を示した。感動の瞬間である。原料は -377 度なのでエピメリ化の成功である(図 5)。粘り勝ちである。9 ヶ月目の成果だったが、その 1 週間後に Büchi 先生がほぼ 3 ヶ月ぶりにやって来られ、「Fleming 教授の処から来ている PD が帰るので、テーマを変えてその後をやるように」と言われた。その間は、ベンチの前を通られることは有っても実験結果を聞かれることはなく、全くの

放任状態であった(これはけっこう辛い)。進展していないとされていたのであろう。成果を伝え、まさに危機一髪のところでプロジェクトを続けることが出来た。

アミンの保護基を *p*-メトキシベンジルオキシカルボニルに変えた 2-メチルアラニン誘導体 4 を別途合成し、スピロラクトン 3L と反応させた後にトリエチルアミン処理したところ、2 種類のシクロール化合物 5 が高収率で得られた(図 6)。

Fig. 6 2-Methylalanine derivative and cyclol 5.

幸運にも、環化により *N*-アシル化合物が安定化されていた。脱保護、還元等の後にオキシムに酸化すると FTL に一致した。したがって残る問題は、いよいよ 12 位での異性化である。先にスピロラクトン 3 で確立した反応条件の下に、*N*-保護体さらにその保護基を除去した *N*-H 体で異性化を試みた。しかし、予期に反して成功しなかった。そこで FTL を用いて賭けに出た。KH 処理を室温 3 分以内とし、直ちに小過剰の塩化水素の THF 溶液へ -78°C で滴下したところ、異性化が完全に進行した望む FTG が得られた。旋光度が完全に逆転したのである。純粋な FTG は DMSO には溶けるがアセトンに僅かに溶ける程度で溶解度が悪く、旋光度や UV 吸収の測定には苦労が伴った。1978 年のクリスマス前のことである。そして、天然物との混融が終わった 1 月 4 日には、Büchi 先生から合成完成のお祝いとしてシャンパンをプレゼント頂いた。感激のときである。

振り返ると、当初は行き詰まった研究と思い呪いに近い気になったこともあったが、全合成研究の進め方とともに、何より気持ちの持ち方の大切さを学ぶ機会となった。そしてこの経験は大きな自信となり、執着すること、集中することの重要性を学ぶ機会ともなった。全合成の魅力は、うまく行く反応を繋ぎ合わせるだけでなく、“くせ”のある化合物の性質を知り、簡単には行かない反応を“行かせる”という醍醐味にあるように思われる。

マノアリドの PLA₂ 阻害機構と素早い 6 π -アザ電子環状反応との出会い

2 つ目の感動の瞬間は、合成の達成とは違ったセレンディピテイ発揮の瞬間である。さて、研究方針として冒頭の考え方に至るキッカケとなったのがマノアリドの合成で、阪市大理での最後の仕事である。1980 年、海綿から単離されたこのペンタプレノイドは、プロスタグラ

ンジン生合成における律速段階の加水分解酵素として知られるホスホリパーゼ A₂(PLA₂)を不活性化し、抗炎症作用を示すことから大きな注目を集めていた。我々は、シリルフランの $^1\text{O}_2$ 反応による γ -ヒドロキシブテノリドの位置特異的な新規合成法を開発し、この天然物の最初の合成、さらに効率よい合成に成功した。後者を図 7 に示す⁵⁾。

Fig. 7 Synthesis of manolide.

そこでこのプロジェクトを、合成力に基づく不活性化機構解明研究へとシフトすることにした。これは、当時「動的天然物化学の重要性」が盛んに指摘されていたことに加え、恩師である目 武雄先生のご自宅に悪友共々遠慮することなく押しかけていた頃(中年暴走族予備軍の頃)⁶⁾の先生のお話の中で、「反応や合成は本当に面白いものと思う。なぜなら考えたことを直ぐに試すことが出来、直に結果が得られるからだ。しかし本当に大事なことは、生き物の中でどのように作用しているかを解らせることだよ。」と言われた事が、“求源思考、類比思考”^{6,7)}の教えとともにずっと頭に残っていたからである。

幸いにも、PLA₂の専門家との緊密な共同研究が進展し、ウシ腓液 PLA₂に対する不活性化機構を提出するに至った。すなわちミセル状となったマノアリドは、PLA₂の基質認識部位を構成する Lys-56 と Lys-53 を選択的かつ非可逆的に修飾して不活性化させるというものである(図 8)⁵⁾。そこで、どのような反応を起こすかを検討するため、これらリジン残基のモデルとしてペンタンおよびヘキサンジアミンを選択しマノアリドと反応させたが、不溶性の赤色ポリマーを与えるのみであった。ここまで追いつめたにも拘わらず、折角のプロジェクト方向転換もこれで終わりかとガックリした。閑学へ移り

Fig. 8 Inhibitory mechanism of PLA₂ by terpenoids.

3年目の事である。

ところが、全く思いがけず幸運の女神が舞い降りて来た。当時、共同研究していた企業へ、合成したモノアリド類縁体の PLA₂ 阻害テストを依頼していたが、そのサンプルの中へ、別のグループが行っていたカロテノイド合成の中間体 A と B を紛れ込ませていた。返って来たそれらの活性テストの結果を見た時である。私にとって最高の感動の瞬間が訪れた！ β 位にエステル基を持つトリエンナール A は、モノアリドより強力なセコモノアリドより更に強い活性を示し、その Z-異性体の B は全く活性を示さなかった(図 9)。二重結合の幾何異性の違いだけで、天と地ほどの活性の違いである。次のテーマが産まれた瞬間である。

Fig. 9 Inhibitory activity to bovine pancreatic PLA₂.

自分達オリジナルな化合物の優れた機能の発見であるが、それは非天然物の機能を意味し、天然物化学の価値観にそぐわないかも知れない。しかし、この機能解析を次のプロジェクトとして取りあげるための躊躇は全く無かった。それは、私淑していた中川正澄先生(阪大名誉教授、アヌレンの化学)⁸⁾の、「有機化学はもっと、有機化合物の構造と性質の関係に関する研究を大事にしてもよいのではないだろうか、物性有機化学とでも言うべき分野が生まれるのではないだろうか」とのお話を聞く機会があったからかも知れない。生物活性も機能である事に変わりはなく、物性有機化学という観点に立てば天然物にこだわる事はない。さて、この研究はその後、大きな発展をもたらした。

まず PLA₂ 阻害機構だが、アルデヒド A はやはり基質認識部位である Lys-56 と選択的に反応し、生成したイミンから瞬時に 6 π -アザ電子環状反応を起こし、ジヒドロピリジンを与えることにより、非可逆的にこの酵素を不活性化させるというものである(図 8 参照)。極めて速いアザ電子環状反応の発見である。この反応を更に発展させ、軌道のジアステレオ選択的な旋回選択性を伴う初の不斉 6 π -アザ電子環状反応を実現した⁹⁾。田中克典君(現 理研主任研究員、東工大教授)の大学院での仕事である。さらに、Pd 触媒存在下、キラル窒素源、ビニルヨウ素化合物、ビニルスズ化合物の 3 者のワンポット

反応を実現させ、この合成法を様々なアルカロイド合成へと展開した。その概略を図 10 に示す¹⁰⁾。小林豊晴君(現 東薬大准教授)を始めとする共同研究者の学生さん達が成果をあげる度に、感動を分けてもらったものである。

Fig. 10 One-pot asymmetric 6 π -azaelectrocyclization as strategy for alkaloid synthesis.

独立した田中君はその後、この素早いアザ電子環状反応を発展させ、独自の全く新しい世界を切り拓いている¹¹⁾。

さて、合成を基盤とした有機分子の機能追求の例をも一つ挙げたい。

海洋光合成初期過程を担うペリジニンの機能解明

大学院の時に会ったカロテノイド、ペリジニンは、海洋の光合成における補助集光性色素として働き、クロロフィルおよびタンパク質とともに超分子複合体(PCP)を形成し、吸収した光エネルギーをクロロフィルへ定量的に伝達することから大きな注目を集めている。この分子は C40 でなく C37 であり、イリデンブテノリド環、アレン結合からなるユニークな構造を持ち、1880 年の単離から最初の合成までほぼ 1 世紀を要した歴史的な分子である。図 11 に、我々の立体化学を制御した効率よい合成の概略を示す^{12a)}。

Fig. 11 Total synthesis of peridin.

この合成の論文が掲載されたほぼ 1 年後に、コネチカット大学の H. A. Frank 教授から共同研究の申し込みがあった。何でもいからペリジニン類縁体を供給して欲しい、というものであった。彼は、生体物性物理の中

でも吸収分光を専門とし、光合成初期過程におけるエネルギー伝達機構解明に向けて世界をリードする立場にいた。すなわち、定量的にエネルギー伝達するペリジニンの超機能に焦点を当て、その超高速時間分解吸収スペクトルを極性溶媒であるメタノール中で測定することにより、ヘキサン中で測定された S_1 エネルギー準位より顕著に安定化された準位を観測し、この新奇なエネルギー準位を ICT (Intramolecular Charge Transfer) 準位と呼ぶことを提唱していた。そして、極性を持つこのエネルギー準位からクロロフィルへのエネルギー移動が、超効率性の原因であるとの仮説を提唱していた(図 12)。これは非常に魅力的な仮説であったがそれを実証する手だてを持たず、行き詰まった結果としての共同研究の申し込みであった。

Fig. 12 Intramolecular charge transfer state.

そこで我々独自のデザインの下に、共役鎖長を変えたもの、ブテノリド環の位置を中央方向へシフトさせたもの、そのカルボニル基をメチレンに変換したもの、アレンをオレフィンなどに変形させたもの、等の類縁体を系統的に合成し提供した。これらの超高速時間分解吸収スペクトルを計測し、構造と安定化効果の相関(S_1 および ICT 寿命の値)を検討した結果、ICT 準位の存在を実証した。さらにその特異な性質として、それは 1) 共役鎖の数に依存せず一定の限られたエネルギー領域内に存在し(図 13)、2) 分子の分極により誘起され、3) アレン結合により安定化される、ことを明らかにした^{12b,c)}。

このようにして、有機合成を基盤として、自然が獲得した構造と機能の関係を共同研究により解明する、という感動を味わうことができた。

このような感動の連続の結果として、最初にあげた三つの要素をサイクルする研究方針に至った訳である。

S_1 /ICT 寿命 (ps)				
炭素数	C33	C35	C37	C39
オレフィンの数 (n)	5	6	7	8
Hexane (S_1 寿命)	4200	1000	186	41
MeOH (ICT寿命)	11	9	10	9

Fig. 13 S_1 and ICT life time depend on olefin number of peridinin analogs.

終わりに若い方々へ

苦しみが大きいほど全合成達成の感動は大きい。また、これはチャレンジでありチャンスだと云うテーマに遭遇した時の感動は格別である。これまで様々な先生にご指摘ご教示頂いたが、他人の真似でなく自分達の手作りの研究には必ずや感動の瞬間が訪れる、と言えるのではないだろうか。

なお、同僚であった山田英俊教授(関学理工)が 2019 年 11 月 23 日に 57 歳の若さで急逝した。彼との熱いディスカッションは、別の形の感動の時であったことを思い出しながら、冥福を祈りたく思う。

文 献

- 1) S. Isoe, S. Katsumura, T. Sakan, *Helv. Chim. Acta*, **56**, 1514 (1973)
- 2) 松浦輝男, 化学, **29**, 361 (1974)
- 3) G. Büchi, P. R. DeShong, S. Katsumura, Y. Sugimura, *J. Am. Chem. Soc.*, **101**, 5084 (1979)
- 4) M. Nakagawa, M. Taniguchi, M. Sodeoka, M. Ito, K. Yamaguchi, T. Hino, *J. Am. Chem. Soc.*, **105**, 3709 (1983); 千葉大(薬)のグループは、a) 同様なダブル環化を NBS を用い実現している; b) FTL から FTG への異性化に *t*-BuLi を用いている。
- 5) 田中克典, 勝村成雄, 有機合成化学協会誌, **57**, 876 (1999)
- 6) 鈴木啓介, 有機合成化学協会誌, **78**, 71 (2020)
- 7) 勝村成雄, 有機合成化学協会誌, **63**, 851 (2005)
- 8) 中川正澄, アヌレンの化学, 大阪大学出版会, p 515 (1996)
- 9) (a) 田中克典, 勝村成雄, 有機合成化学協会誌, **63**, 696 (2005); (b) T. Tanaka, K. Fukase, K. Katsumura, *Synlett*, **2011**, 2115
- 10) T. Kobayashi, T. Sakaguchi, S. Katsumura, *Heterocycles*, **87**, 729 (2013)
- 11) 田中克典, 有機合成化学協会誌, **76**, 1110 (2018)
- 12) (a) 梶川敬之, 古市紀之, 勝村成雄, 有機合成化学協会誌, **68**, 625, (2010); (b) 梶川敬之, 勝村成雄, 化学と生物, **49**, 281 (2011); (c) 勝村成雄, ニュースレター, 日本化学会生体機能関連化学部会, **28**, 15 (2014)

(2020 年 9 月 2 日受理)

PROFILE

勝村成雄 関西学院大学名誉教授, 理工学部研究員, 理学博士
 [経歴] 1968 年関西学院大学理学部化学科卒, 1973 年大阪市立大学理学研究科博士課程修了(目 武雄教授), 同理学部助手(有機化学研究所勤務), 1986 年同講師(磯江幸彦教授), 1989 年関西学院大学理学部助教授, 1990 年同教授, 2002 年同理工学部教授(改組), 2013 年同名誉教授, 2013-16 年大阪市立大学複合先端研究機構客員教授, 2013 年より日東化成(株)顧問, 1977-79 年マサチューセッツ工科大学客員研究員(G. Büchi 教授)。
 [専門] 有機合成化学, 天然物化学。
 [連絡先] e-mail: shigeo-k@jttk.zaq.ne.jp