

アミノ酸触媒を用いる官能基化された分子の不斉合成

沖縄科学技術大学院大学 科学技術研究科

生体制御分子創製化学ユニット

田中 富士枝

1. はじめに

生体はキラルな環境であり、エナンチオマーのそれぞれが異なる作用を示す例が多く存在する。従って、医薬合成や新規生物活性分子開発に関わる分子合成には、キラル中心を含む分子を単一のホモキラル化合物として合成することが欠かせない。本研究では、創薬に必要な分子構築の化学と科学に貢献することを念頭に、アミノ酸触媒を用い、アルデヒドやケトンから反応系中エナミンを生成することを鍵とし、穏和な条件下、設計した分子を高ジアステレオおよび高エナンチオ選択的に与える反応法を開発することを検討した。特に、医薬の候補や生命機能解明に役立つ分子群として期待される、官能基化された一連の分子を高効率的に不斉合成することに役立つ反応法および触媒の開発を検討した。

アミノ酸を触媒とする反応法

酵素と同様に、穏和な条件のもと、生成物の立体化学を制御し化学反応を加速することは、古くから多くの化学者の願いであった。しかし、従来、穏和な条件のもと酵素が高い触媒機能を示すのは、多くのアミノ酸残基に関わる複雑な機構を備えているためであり、低分子の有機化合物を触媒として用い、効率的に種々の反応を行なうことは難しいというのが一般的な考え方であった。高活性金属触媒の開発や、空気中の酸素や湿気に対して不安定であるが高い反応性を示す金属エノラート中間体などを使いこなす技術の進歩により、主に、金属触媒を用いる反応法が開発が進歩し、低分子有機触媒を利用する反応の開発は約 10 年前まではあまり行なわれてこなかった。

筆者は、1990 年代後半に、共同研究者と共に、抗体の抗原結合部位のリジン側鎖アミノ基がエナミンを生成する機構によりアルドール反応等を加速する触媒抗体を創製した [1]。それらの触媒抗体を解析すると、反応加速と生成物の立体化学の制御に関与する主な官能基は、抗原結合部位ポケットの疎水性場に存在するエナミンを生成するリジン側鎖アミノ基と、タイロシンのフェノール性水酸基のみであると推定された [1]。このことから、有機分子により炭素-炭素結合生成反応を加速し、立体化学を制御する上で、必ずしも酵素が用意する複雑な水素結合ネットワークが必要なわけではないと考えた。疎水場は有機溶媒を使うことで用意できるので、アミノ基と共に適切な位置にタイロシンのフェノール性水酸基が用意する機能に相当する官能基を有する低分子化合物を用いると、反応系中でエナミンを生成する機構により反応を加速することができるはずであると考えた。この考えに基づき、筆者らは、2000 年代初期から、低分子アミンやアミノ酸を触媒とするエナミン生成を鍵とする機構に基づく有機触媒反応の開発に取り組んできた [2]。環境調和や安全を目指す社会情勢と相まって、現在では、エナミン機構以外の有機触媒反応も盛んに行なわれるようになってきた。筆者は、急速に発展してきた有機触媒反応の領域を、エナミン生成を鍵とする機構による反応の開発により世界的に先導し、従来、酵素のみができると考えられてきた穏和な条件下での不斉合成を、低分子有機化合物を触媒として用い行なうことができるということを多くの例で示し、分子合成における一般的理解を革新し、深めることに貢献してきた [2]。

反応原料分子中の官能基の存在に影響されない有機分子触媒反応法の必要性

医薬などの生物活性分子や生命機能解明に用いる機能性分子は、多くの場合、生体分子と相互作用するための構造単位、酸素や窒素を含む官能基、ヘテロ環等を含む。新しい生物活性分子や機能性分子を開発していく上で、まず、それらの候補となる、多様な構造を持つ分子を合成する必要がある。それらの合成では、一般的に、官能基等が影響を受けないように、あるいは、副反応を抑える等のため、官能基を保護し、後に脱保護する工夫、また、官能基導入に関わる反応経路の工夫などが必要となる。官能基ごとに使う保護基も異なり、それぞれの分子の合成を個々に設計しなくてはならない場合も多い。さらに、分子の生物活性や生体分子に対する結合活性は、

立体化学により違い得るので、単一のジアステレオマー、単一のエナンチオマーとして合成することが望まれる。医薬の候補や生命機能解明に用いる分子の候補としての官能基化された分子を高効率的に合成するためには、多くの官能基の存在に影響されない触媒や反応法の開発、また、保護や脱保護の過程を減らし、多様な一連の分子を短行程で合成することに有用な反応法の開発が必要である。

これまでの研究から、低分子アミンやアミノ酸を触媒とし、エナミン生成を鍵とする機構に基づく有機触媒反応は、多くの場合、反応原料分子中の水酸基を保護せずに行なうことができるということが判明している [2, 3]。エステル等の官能基が存在する場合も反応の進行に影響しない場合が多い。従って、他の多くの官能基やヘテロ環を含む分子の反応についても、エナミン生成を鍵とする不斉有機触媒反応を用いると、保護や脱保護の過程を減らし、多様な一連の分子を、効率良く短行程で合成できると期待される。しかし、有機触媒の反応の進行や立体選択性は、触媒分子中の官能基と反応基質分子中の反応に関わる官能基との水素結合やプロトン化により制御されるので、反応原料分子中の、本来直接的には反応の進行に関与すると期待されていない官能基が触媒分子と望まない相互作用をすると、反応収率や立体選択性に影響することになる。本研究では、新しい生物活性分子等を開発する際の分子合成に役立つと考えられる、反応原料分子中の種々の官能基やヘテロ環の存在に影響されない、エナミン生成を鍵とする不斉有機触媒反応法を確立すること、また、そのような反応法を可能にするアミノ酸触媒を開発することを検討した。これらの検討にあたり、官能基の影響を受けない反応法の開発の観点から、グルコース代謝（解糖系）の過程で生じる中間体分子であるリン酸化糖類の類似、類縁分子を合成することを中心に置いた。

解糖系の中間体分子の類似、類縁分子の合成の需要

グルコースの代謝に関わる解糖系の反応は、細胞のエネルギー供給システムや生合成の原料分子を供給するシステムの中核を成し、生命機能において重要な役割を果たす。癌細胞ではグルコースの取り込みが向上し、グルコース代謝が促進している。解糖系の中間体分子は、酵素の触媒活性の調節等を通じ、癌における細胞の増殖拡散と密接に関わることが示唆されている [4]。

解糖系の反応において、細胞内でリン酸化された分子は、その負荷電のため細胞内から漏れない利点を持つ。しかし、リン酸化された分子は、細胞外から加えた場合には通常では細胞膜を透過しない。リン酸化された分子が酵素の活性化剤や阻害剤となることが判明したとしても、その分子そのものは、生命システムの中での作用を調べるための細胞レベルや動物レベルでの実験には適応しないし、ヒトに投与したとしても作用するべき場である細胞内には入らない。解糖系および関連する生命機能システムの解明や、解糖系中間体分子に関わる分子機構の制御による、癌の種類や部位に関わらない統一的癌治療法の開発のためには、細胞レベルや動物レベルでの実験に用いることができ、また、癌治療の候補となり得る、一連の解糖系中間体分子の類似、類縁分子を合成することが必要である。本研究では、解糖系中間体分子のリン酸部分の、生体分子との分子相互作用機能を模倣し、かつ、負に荷電していない官能基やヘテロ環を持つ、一連の解糖系中間体分子の類似、類縁分子の不斉合成を効率的に行なうことに利用できると考えられる新規有機触媒の開発および反応法の開発を行ない、実際に多様な分子を合成することを目指した。

2. 方法

本研究は、触媒の設計と合成、解糖系中間体分子の類縁、類似分子の設計と合成により行なった。得られた結果は、触媒の設計にフィードバックし、より優れた触媒、反応システムを創製することに反映させることとした。

3. 研究成果

触媒の設計と合成

官能基やヘテロ環を持つ一連の基質分子の反応に用いる触媒として、ピロリジンの3位に酸として機能する官能基、4位にピロリジン環のコンフォメーションを調節するための置換基を持ち、2位と5位には置換基を持たない化合物を触媒として設計した (図1)。この触媒設計では、触媒のピロリジン誘導体は、 α 位 (2位と5位) に置換基を持たないので、プロリンなどの、ピロリジンの α 位に置換基を持つ触媒と比較し、エナミン生成が格段に容易になると期待される。また、エナミンが生成すると、反応原料中の官能基と触媒のピロリジン3位の酸とが比較的離れた位置にくることになり、反応の進行が、原料中の官能基の影響を受けにくいと考えられる。生成したエナミンが親電子剤と反応する際には、親電子剤が触媒のピロリジン誘導体の3位の酸官能基と水素結合により活性化され、反応が進行すると期待される。すなわち、3位の酸官能基と親電子剤とが水素結合した際、エナミンの求核反応点と親電子剤の反応点が、結合生成のために適切な位置関係に位置することで、立体化学が制御されると共に反応が進行すると期待される。反

応系中で生成したエナミンと親電子剤とが高効率的に結合を生成するためには、3位の酸官能基が適切な位置に来る必要がある。そのためには、ピロリジン環のコンフォメーションが重要であり、4位の置換基はその調節作用を持つと期待される。3位の酸官能基としては、カルボン酸、スルホンアミド等を持つ触媒、また、4位にメチル基等の、酸としては機能しない置換基を持つ触媒など、一連のピロリジン誘導体を設計した。速い反応速度を与える触媒と基質の組み合わせでは、反応点が合う際に、触媒に要する水素結合の距離と方向がより適切であると考えられる。ピロリジン誘導体を触媒として用いることにより、非環状の触媒を用いる場合に比べ、結合の回転による自由度が小さいので、反応の進行のための適切な水素結合を生成することが可能である場合には、効率的に適切な遷移状態に到達しやすく、より速い反応速度が得られると期待される。

触媒は、例えば、イミニウムイリドの1,3-双極付加によるピロリジン環の生成、続く光学分割の過程等を経る方法等により合成した。

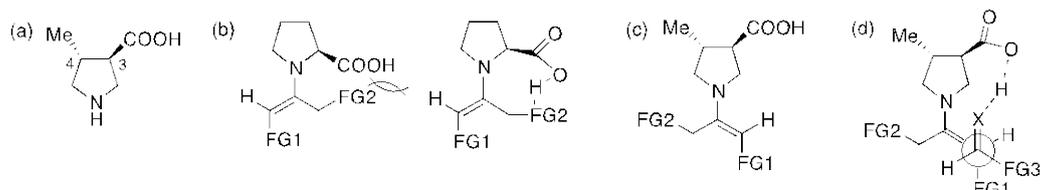


図1. (a) 設計した触媒の例, (b) 有機分子触媒反応に汎用されているプロリンを触媒とする場合, 官能基を有する基質の反応の際, 生じる可能性のある, 反応の進行に不利となる相互作用 (立体的相互作用, 望まない水素結合生成等) の概略, (c) 設計した触媒が生成するエナミンの例, (d) 炭素-炭素結合生成の遷移状態の例; FG1, FG2, FG3 = functional groups; X = O or NR.

解糖系中間体分子の類縁、類似分子の設計と合成

触媒が反応原料のアルデヒドまたはケトンと反応系中で生成するエナミンを求核種とし、種々の求電子剤と反応させる経路を使い、一連の分子を合成する設計を行なった。例えば、解糖系の反応に使用される酵素であるフルクトースビスホスフェートの、癌細胞で使用される型の触媒活性は、解糖系の中間体分子であるフルクトースビスホスフェート (fructose 1,6-bisphosphate) に結合することにより活性化されるので、この分子の誘導体また類似分子として、リン酸基のbioisostereを含む分子を不斉アルドール反応により合成する設計を行なった (図2)。単に中間体分子中のリン酸部分をbioisostereに置き換えるだけでなく、分子全体で機能を持つことを念頭に、bioisostere官能基間、また、水酸基と官能基との距離や空間的位置関係を変えた種々の分子を合成するよう設計した。現在、合成した触媒を用いて反応を検討中である。予備的には、プロリンなどの従来使われてきた触媒を用いる場合には得ることが困難であった官能基化された生成物を、設計した触媒を用いることにより容易に合成できるという結果を得ている。

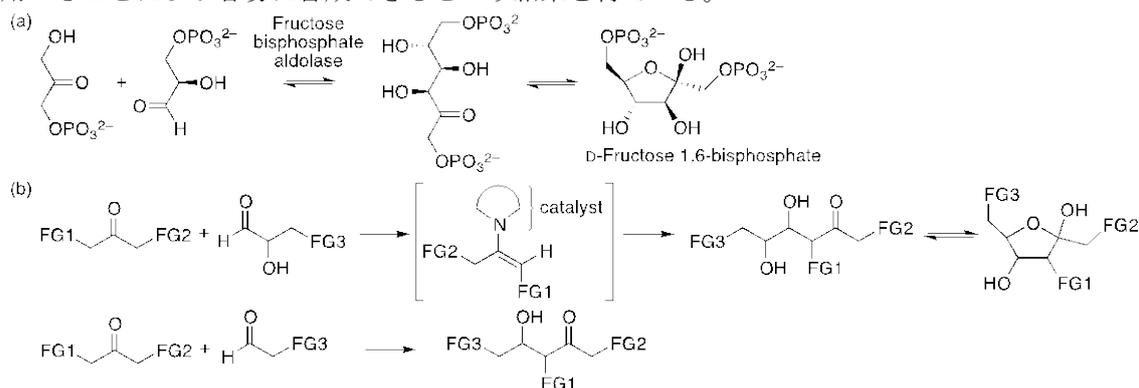


図2. (a) 解糖系中の酵素fructose bisphosphate aldolase が触媒する反応; (b) エナミン機構有機触媒を用いる fructose 1,6-bisphosphate の類縁、類似分子の合成反応例の概略; FG1, FG2, FG3 = functional groups.

4. まとめ

本研究では、新しい生物活性分子等を開発する際の分子合成に役立つと考えられる、穏和な条件下、反応原料分子中の種々の官能基やヘテロ環の存在に影響されない高効率の分子変換法の開発に関わる研究を行なった。本研究で設計、合成したアミノ酸触媒、および、分子変換法は、穏和な条件下、官能基化された多種多様な分子の合成に有用であると考えられる。本研究をさらに発展させ、創薬および創薬に必要である分子構築の化学と科学に貢献したいと考えている。

謝辞：本研究を共に行なった共同研究者に感謝いたします。また、この研究は、アステラス病態代謝研究会研究助成金、および、沖縄科学技術研究基盤整備機構および沖縄科学技術大学院大学の日本政府により措置された研究費を利用して行なったものであり、感謝いたします。

5. 参考文献

- [1] Tanaka, F.; Lerner, R. A.; Barbas, C. F., III. *J. Am. Chem. Soc.* 2000, 122, 4835. Tanaka, F.; Fuller, R.; Shim, H.; Lerner, R. A.; Barbas, C. F., III. *J. Mol. Biol.* 2004, 335, 1007. Zhu, X.; Tanaka, F.; Hu, Y.; Heine, A.; Fuller, R.; Zhong, G.; Olson, A. J.; Lerner, R. A.; Barbas, C. F., III; Wilson, I. A. *J. Mol. Biol.* 2004, 343, 1269.
- [2] 田中富士枝 *MedChem News* 2010, 20, 9. 田中富士枝 *日本女性科学者の会学術誌* 2009, 10, 1. 田中富士枝, Barbas, C. F., III, *有機合成化学協会誌* 2005, 63, 709. Mitsumori, S.; Zhang, H.; Cheong, P. H.-Y.; Houk, K. N.; Tanaka, F.; Barbas, C. F., III. *J. Am. Chem. Soc.* 2006, 128, 1040; Zhang, H.; Mifsud, M.; Tanaka, F.; Barbas, C. F., III. *J. Am. Chem. Soc.* 2006, 128, 9630; Zhang, H.; Mitsumori, S.; Utsumi, N.; Imai, M.; Garcia-Delgado, N.; Mifsud, M.; Albertshofer, K.; Cheong, P. H.-Y.; Houk, K. N.; Tanaka, F.; Barbas, C. F., III. *J. Am. Chem. Soc.* 2008, 130, 875.; Utsumi, N.; Zhang, H.; Tanaka, F.; Barbas, C. F., III. *Angew. Chem., Int. Ed.* 2007, 46, 1878. Thayumanavan, R.; Tanaka, F.; Barbas, C. F., III. *Org. Lett.* 2004, 6, 3541.
- [3] Ramasastry, S. S. V.; Zhang, H.; Tanaka, F.; Barbas, C. F., III. *J. Am. Chem. Soc.* 2007, 129, 288. Ramasastry, S. S. V.; Albertshofer, K.; Utsumi, N.; Tanaka, F.; Barbas, C. F., III. *Angew. Chem., Int. Ed.* 2007, 46, 5572.
- [4] Boxer, M. B.; Jiang, J.-K.; Heiden, M. G. V.; Shen, M.; Skoumbourdis, A. S.; Southall, N.; Veith, H.; Leister, W.; Austin, C. P.; Park, H. W.; Inglese, J.; Cantley, L. C.; Auld, D. S.; Thomas, C. J. *J. Med. Chem.* 2010, 53, 1048. Drahl, C. *Chem. Eng. News* 2010, 88, 46.