

# 無保護アミノ酸、糖を用いた新しい合成反応の開発

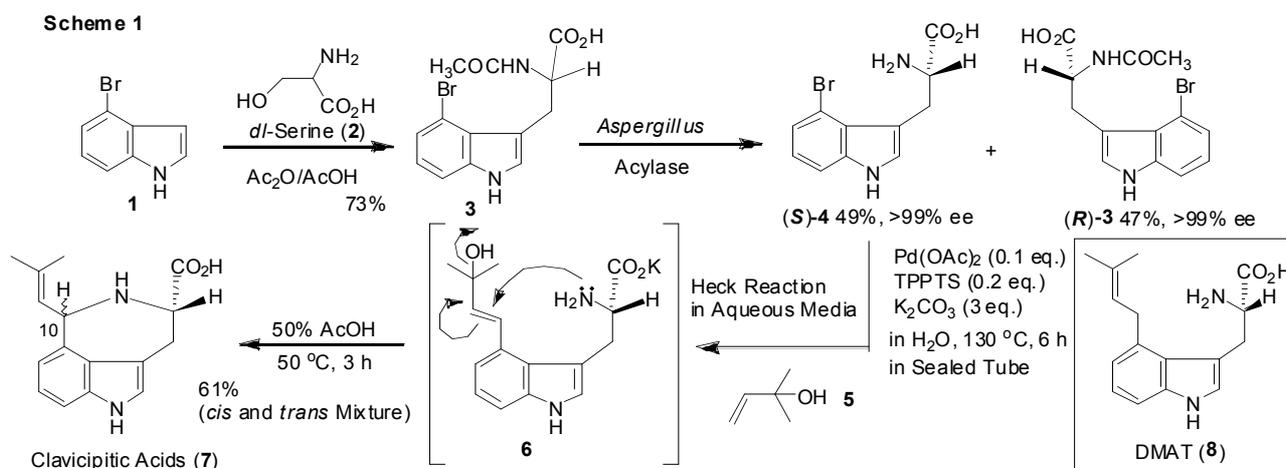
(東邦大学・薬学部) 横山祐作

## 1. 序論

アミノ酸、糖などの低分子生体内物質は、医薬品、天然物等の有用な光学活性化合物の合成原料として、膨大な変換反応が報告されている。これらの生体成分は、アミノ基、カルボキシル基、水酸基などの極性の高い官能基を有しているため水に可溶であり、有機溶媒への可溶化、および副反応の抑制のためにこれらの官能基を保護してから変換反応を行うのが常識であった。しかし、保護、脱保護の行程が必ず必要になり、さらに複雑な化合物の脱保護は困難な場合も多い。一方、生体内では、酵素反応により無保護で変換反応が進行している。もし、生合成と同様に、これら水溶性化合物の保護基を用いない合成法を確立することができれば、有機合成上画期的な方法論になると考えられる。我々は、合成化学的な観点から、無保護アミノ酸および保護していないポリオール(糖のモデル化合物)を用いた反応を検討してきたので、これらの成果について発表したい。

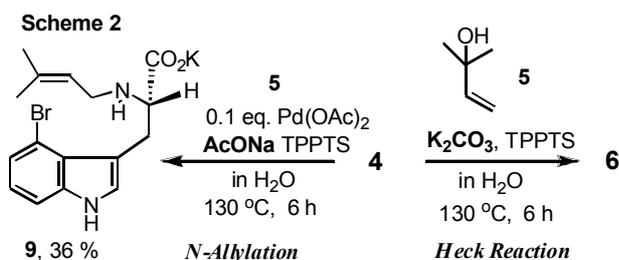
## 2. 無保護アミノ酸の反応を利用した麦角アルカロイド、Clavicipitic Acid (7) の全合成<sup>1)</sup>

我々はアミノ酸を原料として、麦角アルカロイドの一種である Clavicipitic Acid (7) の全合成に成功した (Scheme 1)。即ち、酢酸中無水酢酸存在下 4-Bromoindole (1) と *dl*-Serine (2) を反応させると N-Acetyltryptophan (3) が得られた。3 の Acetyl 基は、光学活性体を得るための良い足がかりであり、アシラーゼで加水分解するとほぼ完全に光学分割が可能であった。得られた光学的に純粋な (*S*)-4-Bromotryptophan [(*S*)-4] と 1,1-Dimethylallyl Alcohol (5) の水を溶媒とした Heck 反応をおこなうと、望む 4-Vinyl 体 (6) のみが生成するが、これを取り出すことなく酢酸酸性にすると、アミノ基が  $S_N2'$  型の反応をして One-Pot で Clavicipitic Acids (7) を与えた。麦角アルカロイド類は、Indole と L-Serine から L-Tryptophan、DMAT (8) を経由して生合成されるが、上の合成ルートは生合成ルートに極めて類似している点も大きな特徴である。



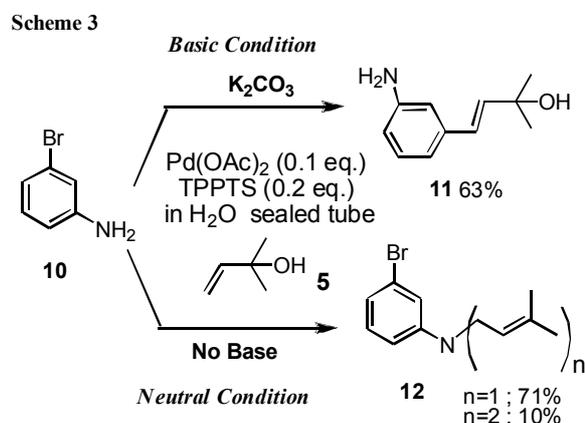
## 3. 無保護アミノ酸の官能基選択的反応<sup>2)</sup>

上の全合成の検討過程で、4-Bromotryptophan (4) の Pd 触媒によるビニル化の際、液性を変化させるだけで、反応点を制御出来ることを見出した。即ち、塩基性条件下では目的の 4-Vinyl 体(6) が得られる



には、官能基特異的な反応がより重要になってくるからである。そこで、この反応の一般性および選択性発現の理由を調べる目的で、ブロモアニリン (10) の *N*-アリル化及び Heck 反応への選択性を詳細に検討した (Scheme 3)。その結果、10 でも同様な選択性が観察され、塩基性条件下では、ビニル体 (11) が、中性条件下では *N*-アリル体 (12) のみが選択的に得られた。また、この選択性は水を溶媒として用いたときだけ観察された。

(Heck 反応) が、AcONa のような弱塩基を用いると、4 位へのビニル化は全く進行せず、*N*-Allyl 体 (9) が得られた (Scheme 2)。保護基を用いない反応の開発という観点から、液性を変えるだけで反応部位コントロール出来るという結果には大変興味を持たれる。何故なら保護しないで反応を行う際

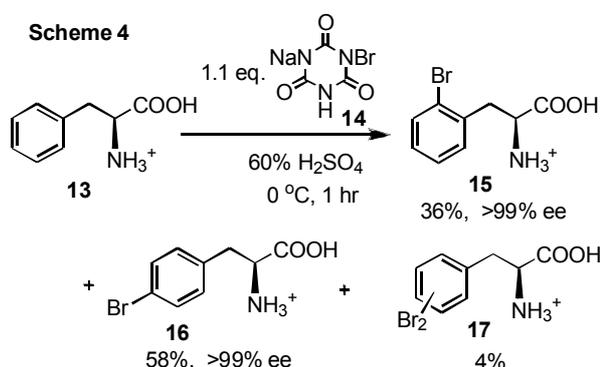


#### 4. アミノ酸のラセミ化あるいは分解に対する水の抑制効果<sup>3)</sup>

4-Bromotryptophan (4) の Heck 反応は、非常に強い塩基性条件下での反応である (Scheme 1,  $K_2CO_3$ ,  $130\text{ }^\circ\text{C}$ , 6 h) にもかかわらず、得られた 4-ビニル体 (6) は全くラセミ化していなかった。この様に強い塩基性条件下でもラセミ化しなかったことに強い興味をもち、無保護アミノ酸の塩基性条件下における水溶液と有機溶媒 (DMF) 中のラセミ化を比較する実験を行った。アミノ酸 (Phenylglycine, Phenylalanine, Tryptophan) を水あるいは DMF 中で、 $K_2CO_3$  存在下加熱した後、回収して光学純度を測定したところ、明らかに水溶液中ではラセミ化が抑制されていた。さらに意外なことに、DMF 溶媒の場合アミノ酸の回収率が悪く、かなり分解していることが分かった。即ち、DMF 中ではアミノ酸は、ラセミ化しやすいばかりでなく不安定であり、水溶液中ではラセミ化が抑制され、安定であることが明らかとなった。

#### 5. 芳香族アミノ酸のブロム化<sup>4)</sup>

無保護アミノ酸の特徴として、液性を変えることによってアミノ基、カルボキシル基のイオン化の状態を変化させることが出来る。従って、反応性もコントロール出来るのではないかと考えられる。ブロム化剤は通常酸化剤でもあるので、中性あるいは塩基性条件下ではアミノ基が  $Br^+$  との反応が引き金となって脱炭酸、加水分解等が起こり、種々の分解反応を起こすことが知られている。しかし、強酸性中では、アミノ基はアンモニウム塩として存在するの

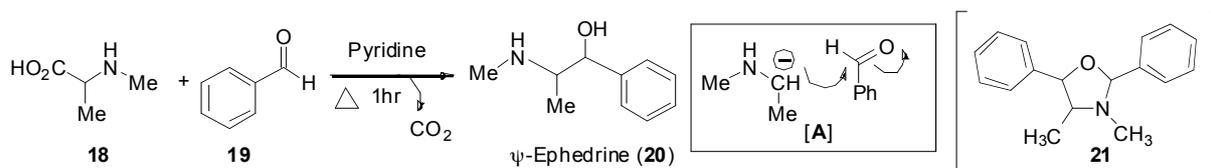


で、アミノ基の反応性は押さえられると考え、60%硫酸中でのブロム化を試みた。ブロム化剤として強酸性水溶液中でも用いることのできるプロモイソシアヌル酸ナトリウム (14) を用いて Phenylalanine (13) をブロム化したところ、期待したとおりモノブロム体[オルト体 (15) 36%、パラ体 (16) 58%] がラセミ化することなく得られた (Scheme 4)。

## 6. 赤堀反応

赤堀等は、1942年に N-Methylalanine (**18**) と Benzaldehyde (**19**) をピリジン中加熱することにより、低収率 (16%) ながら  $\psi$ -Ephedrine (**20**) が得られることを報告した (Scheme 5)<sup>5)</sup>。この反応はアミノ酸の不斉炭素上において脱炭酸を伴って炭素-炭素結合を生じるというユニークな反応形式 [A] であるばかりでなく、重要な医薬品の基本骨格として多く含まれるアミノアルコールが無保護アミノ酸から一行程で得られるという極めて興味ある反応である。我々はこの反応の再検討を行った所、中間体として Oxazolidine (**21**) が生成していることを見出し、この **21** を単離することなく、5% AcOH で加水分解することによって、Ephedrine (**20**) をジアステレオマーの混合物として 56% の収率で得ることに成功した。この反応の機構、またアミノアルコールを有する医薬品の合成についても報告する予定である。

Scheme 5 赤堀反応 (1943)

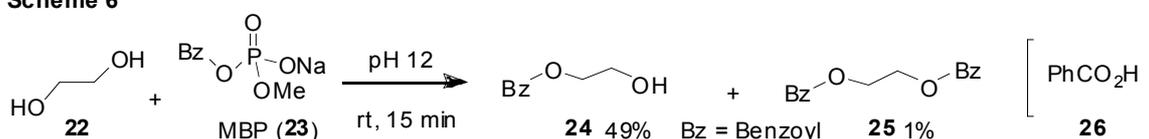


## 7. ポリオールの水溶液中でのエステル化

糖、グリセリンなどの水溶性多価アルコールは、保護した後有機溶媒中で変換反応を行うことが多く、これまで水溶液中での反応性はほとんど検討されてこなかった。しかし、水酸基は水溶液中で高度に水素結合のネットワークで束縛されており、予期せぬ反応性や選択性が期待される。我々は、これら水溶性多価アルコールの水溶液中での反応性を検討する目的で、エチレングリコール、グリセリン等の多価アルコールの水溶液中でのエステル化を検討した。

エステル化は、脱水反応であるので無水条件下で行うのが常識である。しかし Kluger らの開発した<sup>6)</sup> 水溶性アシル化剤 MBP (**23**) を用いることによって、エチレングリコール (**22**) は、均一水溶液中でエステル化が進行し、モノエステル体 (**24**) が選択的に得られた (Scheme 6)。この反応は、添加物を加えなくても、塩基性条件下 (pH12) で反応は速やかに進行し、pH12 以下になると、反応速度は極端に低下した。これらの結果は、水中でのエステル化では、pH が反応の進行に重要な役割を果たしているという、きわめて興味ある事実を示している。発表では、HPLC による詳細な検討結果をもとにした収率向上の試み、および他のポリオール類への応用についても報告する。

Scheme 6



### 【文献】

- 1) Y. Yokoyama et. al., *Eur. J. Org. Chem.*, **2004**, 1244-1253.
- 2) Y. Yokoyama, et. al., *Advanced Synthesis & Catalysis*. **2007**, 349, 662-668.
- 3) Y. Yokoyama, et. al., *J. Chem. Soc., Perkin Trans I*, **2001**, 1432-1434.
- 4) Y. Yokoyama, et. al., *Chem. Pharm. Bull.*, **2006**, 54, 1715 - 1719.
- 5) 赤堀四郎, 日本化学会誌 **1943**, 64, 608-611.
- 6) R.Kluger, et.al., *Carbohydr. Res.* **2007**, 342, 1998-2002.