

エステル・アミドって何？ ラクトンって何？

—理科大発！ MNBAを用いた世界最速合成法の開発—

東京理科大学 理学部第一部 応用化学科 教授 ^{しいな いさむ} 椎名 勇

脱水縮合と加水分解反応

高校化学で学ぶ「エステル」や「アミド」という単語は、日常生活ではあまり馴染みのないものかも知れません。しかし、「ポリエステル」と聞けば、合成繊維の1つとして日々身に付ける衣料に含まれる成分と分かります。「ポリエステル」は、エステルが無数に連なったエステルの連続体です。同様に、一般に「ナイロン」と呼ばれる合成繊維はアミドの連続体であり、「ポリアミド」と読み替えることができます。前者（エステル）はカルボン酸とアルコールの脱水縮合化合物であり、水素原子（H）が2つと酸素原子（O）が1つ、すなわち H_2O が有機化学反応によって取り去られた際に生成する化合物です。また、後者（アミド）はカルボン酸とアミンの脱水縮合化合物であり、この場合も有機化学反応によって H_2O が取り去られてアミドが生

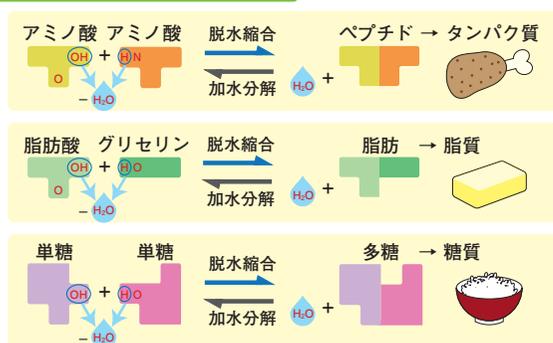
成します。このように、脱水縮合（ $-H_2O$ ）という有機化学反応によって作り出される物質は世の中にさまざまな形で存在しています。

さらに身近な例として、食品に目を向けてみましょう。図1 [上段]にあるように、2つのアミノ酸が脱水縮合して化合すると、ペプチドになります [左辺→右辺の式]。一方、ペプチドはタンパク質の成分であり、ペプチドが加水分解を受けると逆反応が起こり、アミノ酸に分かれます [右辺→左辺の式]。

図1 [中段]には、脂肪が作られる過程を模式的に示してあります。脂肪酸とグリセリン（三価アルコール）が脱水縮合により脂肪に変換されます [左辺→右辺の式]。この化学反応は、エステル化の一種でもあります。また、脂肪が加水分解を受けると逆反応が起こり、脂肪酸とグリセリンに分かれます [右辺→左辺の式]。

図1 [下段]には、毎日食べるお米の成分である多糖（デンプン）が、その成分である単糖（グルコース=ブドウ糖）の脱水縮合によって生成する様子が模式的に記述されています [左辺→右辺の式]。反対に、お米を食べた場合には、体内の酵素の働きで多糖が加水分解され、これとは逆方向の反応によって単糖に分かれることとなります [右辺→左辺の式]。これらの例から、脱水縮合と加水分解反応は生命維

生物の体の元を作る「脱水縮合反応」



恒常的で穏やかな反応 → 酵素のはたらき

人工合成でも、室温・常圧・安全・効率のよい方法はないだろうか？

図1 生体内で進む脱水縮合反応とその逆反応

4大抗生物質

- ・β-ラクタム系抗生物質
- ・マクロライド系抗生物質
- ・アミノグリコシド系抗生物質
- ・アンスラサイクリン系抗生物質

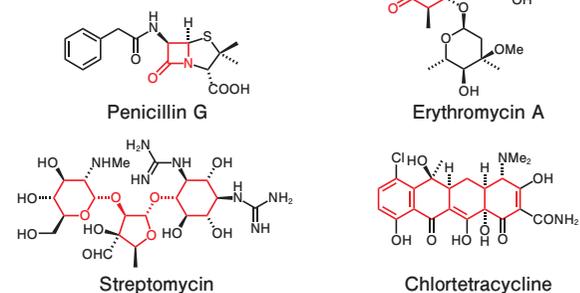


図2 典型的な抗生物質の化学構造

持に必要不可欠な物質変換過程であることが理解できると思います。

脱水縮合と加水分解反応はともに、生体内で起こる基本的な化学現象として古くから研究の対象に取り上げられてきました。また現代の有機合成技術の進歩により、人工的な手段を用いても、この両反応を目的に応じて使い分けることができるようになりました。1990年から研究を開始した筆者は、脱水縮合に特に興味をもって検討を続けています。目標は、酵素機能を凌ぐ性能をもった化学反応の開発で、これにより高機能化学製品や医薬品の人工合成が可能になるものと期待しています。

有機化合物はさまざまなサイズの環構造を持つ

ここで、医薬品として利用される化合物のうち、4大抗生物質と呼ばれる典型的な医薬品の構造を見てみましょう。図2にそれらの代表例の構造式を示しました。これらはすべて天然物であり、いずれも、赤い線で示した環構造を基本部位に含むことが特徴です。β-ラクタム系抗生物質であるペニシリンG (Penicillin G) は、β-ラクタムと呼ばれる4員環を有していますが、この4員環はアミド構造から成っています。環状のアミドのことを有機化学では「ラクタム」と呼び、4員環のことを「β-」で示すので合わせて「β-ラクタム」となります。

次に、マクロライド系抗生物質であるエリスロマイシンA (Erythromycin A) ですが、これは14員環という非常に大きな環サイズから成っている抗生物質です。大きな環なので、英語で「マクロライド」と呼んでいます。エリスロマイシンAの有する14員環はエステル構造から成っています。環状のエステルのことを有機化学では「ラクトン」と呼ぶので、「エリスロマイシンAは14員環のマク

ロラクトンである」という言い方をする場合もあります。エリスロマイシンAの14員環のマクロラクトン環の合成はこれまで大変難しい課題であったのですが、後に述べる我々の合成法（非常に速い反応速度で進行する脱水縮合反応）で容易に化学合成ができるようになってきました。

その他、アミノグリコシド系抗生物質であるストレプトマイシン (Streptomycin) や、アンスラサイクリン系抗生物質であるクロルテトラサイクリン (Chlortetracycline) なども複数の環構造を分子内に含んでいます。これらの化合物内にある5員環や6員環は構築が比較的容易なので本稿では触れませんが、分子を構成する環にはさまざまなサイズがあることをご理解いただけたと思います。

環サイズの大きさに応じた性質と、それらの構築の容易さを一覧にまとめると図3のようになります。上述の5員環と6員環は普通環と呼ばれ、有機分子は本来このサイズの環構造を好んで取りまします。一方、3員環、4員環、および7員環は形成し得るものの強制的な力を加えないとそれらの形にはなりません。また、8員環と9員環は最も構築が難しく、10~12員環はそれに次いで合成が難しく、それより大きい13員環以上の環はその次に構築が難しい環となっています。13員環以

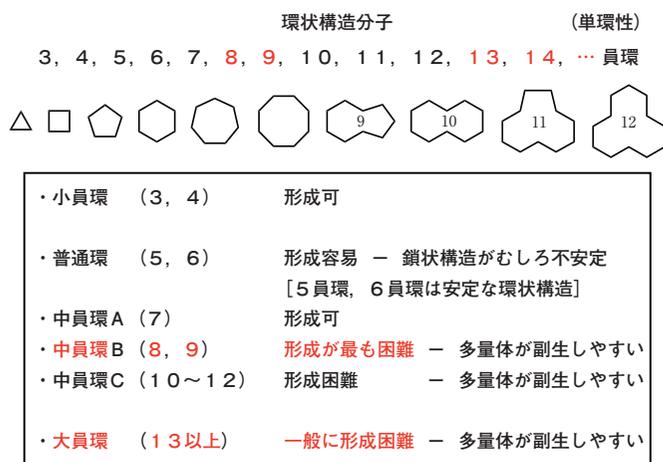


図3 小員環, 普通環, 中員環, および大員環の分類と性質

上のサイズの環構造は, 3員環, 4員環, および7員環のサイズの環よりも合成が困難です。また, 8員環以上のサイズの環構造は形成し難いため, 環が巻くよりも先に, 2つの分子間で反応が進行し, 多量体を副生するという厄介な性質を持っています。よって, 8員環以上のサイズの環を作るには加熱したり, 強い酸を用いるなどの特別な技術が必要になってきます。

マクロライド系化合物の合成法— MNBA 脱水縮合反応の開発

上述したマクロライド系抗生物質であるエリスロマイシンAは14員環のマクロラクトンであったため, この中では13員環以上のサイズの環構造を持つ大員環化合物に分類されず。よって, エリスロマイシンAの14員環ラクトン部は人工的に作ることが一般に難しく, これまで, (a) 向山-コーリー法, (b) 向山法, (c) 正宗法, (d) 山口法, (e) ステグリッヒ-ケック法と呼ばれる5種の人工的ラクトン構築法のいずれかが利用されて, その合成が達成されてきました。

しかしながら, これらはいずれも加熱条件を必要とする手段であったため, 加熱中に原料が損壊したり, 合成された化合物そのものも生成中に別の形に変わってしまい, 収率が

低下する問題が残っていました。また, 先の環構造の性質から, 8員環や9員環の合成に対しては(a)~(e)の方法を適用しても目的物がほとんど得られず, さらに10~12員環の合成の場合にも収率が不十分で医薬品の製造が成立し得ないことが多々報告されていました。

そこで我々の研究室ではこの問題を解決すべく1994年から研究を開始し, 2002年に従来の技術を凌駕する画期的な方法を発見しました。この手段では目的とするエス

テル, ラクトン, アミド, およびラクタムのいずれもが, 原料の脱水縮合によって高収率で得られ, しかもすべての反応が室温で迅速に進行するため, 原料や生成物の損壊が大幅に抑制されることも明らかになりました。ここで用いられる現在最良の試薬が, 脱水縮合剤「MNBA: 2-メチル-6-ニトロ安息香酸無水物」です。

図4には, MNBAの構造式と, 模式的な脱水縮合の過程が示されています。MNBAは炭素, 水素, 酸素, および窒素からなり, 中心に位置する酸素から左右で折り返した対称性を有する構造の「無水物」です。この分子は他の分子を脱水縮合させる際に, 自分自身は2つのカルボン酸に分かれて反応を促進します。例えば, カルボン酸 (R^1COOH) とアルコール (R^2OH) との脱水縮合を媒介し, 対応するエステル (R^1COOR^2) を与える反応の支援をします。このような反応は, 2つの分子をつなげることになるので分子間の脱水縮合によるエステル化と呼ばれます。

一方, 同一の分子内にカルボキシ基 ($COOH$) と水酸基 (OH) が存在する基質 (原料) の場合には, 分子内で脱水縮合が進行するため環化反応となり, 対応するラクトンが得られます。このように, 鎖状分子が分子内のエステル化で環化する反応をラクトン化と

呼びます。

同様に、カルボン酸とアミン (R^2R^3NH) が脱水縮合し、対応するアミド ($R^1CONR^2R^3$) が生成する反応をアミド化、さらに、カルボキシ基とアミノ基 (NH_2) が同一分子内に共存する基質が環化する反応はラクタム化と言います。MNBAは、エステル化、ラクトン化、アミド化、およびラクタム化いずれの反応も室温で速やかに促進することが明らかとなっています。

ラクトン化を例に取り、もう少し詳しく反応機構を説明します。

図5には、人工香料であるエクザルトリッド (Exaltolide) を、その原料である鎖状の分子 (セコ酸) から合成する際の反応を模式的に示しています。ここでは、脱水縮合剤として働くMNBAと、カルボキシ基を活性化する作用を持つ触媒「DMAP: N,N -ジメチル-4-アミノピリジン、またはDMAPO: N,N -ジメチル-4-アミノピリジン- N -オキシド」(図5で

は、鍵として描画) が組み合わさってセコ酸に働きかけ、いったん中間体である“イオン対”を形成すると同時に脱水縮合が進みエクザルトリッドが得られる様子が描かれています。エクザルトリッドは16員環のマクロライドであり、本来合成が難しく合成時に多量体を副生する問題が発生していましたが、このような場合でもMNBAを用いることで「加熱することなく速やかに環化反応が進行」します。後にも述べますが、「室温においてもこのような難しいラクトン化 (分子内エステル化) が進行し、高い収率でエクザルトリッドが得られる」要因は、MNBAがセコ酸に働きかけ“イオン対”を発生させる際にとて

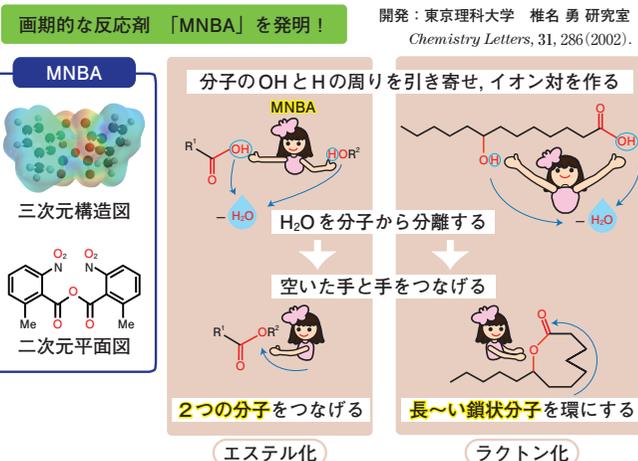


図4 MNBAの構造と、MNBAを用いた脱水縮合反応の解説図

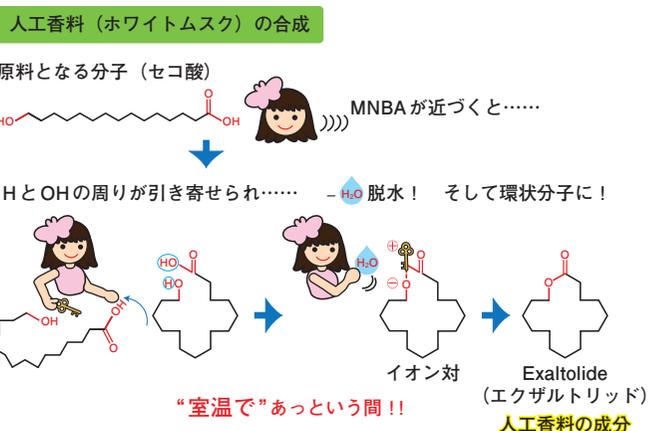


図5 MNBAを用いた脱水縮合反応の解説図

も安定な構造を形成するからであることを、我々は近年の反応機構の研究で証明しています。

MNBA脱水縮合反応を用いて合成されたさまざまな有機化合物

MNBAを用いる脱水縮合反応はその後、椎名研究室でさまざまな天然物や薬剤を合成するために利用されてきました。図6にはその中からいくつかを選んで化合物の構造と環のサイズを表記しました。

(9E)-イソアンブレットライド ((9E)-Isoambrettolide; 上段, 左) は麝香鹿から取られていた香料の成分を模倣して考案された

人工香料で、17員環のラクトンです。2-ヒドロキシ-24-オキソオクタコサノリド (2-Hydroxy-24-oxooctacosanolide；上段，中央) はアフリカシロアリの兵隊アリの顎の分泌腺から単離されたシロアリの外敵防御物質で、29員環という非常に大きなサイズのラクトン環を有しています。この化合物で、シロアリの天敵である黒アリ等の忌避行為を促し、種族を侵略から守っていると考えられています。14員環のエリスロノリド A (Erythronolide A；上段，右) は、前出の抗生物質エリスロマイシン A のラクトン骨格そのものであり、エリスロマイシン A を合成する際の中間体として利用されます。これら、14~29員環の大環状ラクトン (マクロライド) の合成においては、MNBA を用いることで、原料となる鎖状化合物 (セコ酸) の環化反応が室温においても速やかに進行し、目的とする化合物が高収率で得られています。

下段に示した化合物はみな、8 および 9 員環のラクトン構造を持ち、従来、最も合成が困難とされた化合物群です。セファロスポリド D (Cephalosporolide D；下段，左) ならびにオクタラクチン A (Octalactin A；下段，中央) は真菌類から単離された大変珍しい環サイズを有するラクトンです。天然から採取されたラクトン自体は2001年の段階で2,000

種類以上が存在し、その後も新しいラクトンの単離が続々と報告されていますが、天然産の単環性 8 員環ラクトンはこれらを含めて 3 種類しか知られていません。オクタラクチン A は抗がん剤のリード化合物として注目を集めています。また、ボトシノリド (Botcinolide；下段，右) は植物成長阻害物質であるボトシニンの構造異性体であり、環境低負荷な農薬としての利用が期待されている新規化合物です。これら下段に示された中員環ラクトン類を室温で合成する方法はこれまで全く存在しない状況でしたが、MNBA の登場により中員環化合物の効率的な合成が達成され、新薬開発への道が拓けました。

現在、表 1 にその一部が示されているように、世界中の有機合成化学者が MNBA を用いたラクトン構築法を用いて、機能性材料や新薬の探索研究を展開し、実用化へと開発を進めています。2019年の段階で、化学情報データベース (ケミカルアブストラクツ) を用いて MNBA の論文・特許上の利用例を調べると、2,200件を超える化合物の生産実績が登録されていることが分かります。なぜ MNBA がこれだけ活用されるかといえば、それは MNBA の性能が優れているからにほかなりません。MNBA を用いたラクトン化は、**現在世界で最も速く進行する脱水縮合反応**で

あることが実験的に調べられています。また、電子密度汎関数法 (DFT法) という計算化学的手段によって、有効性の評価も理論的に行われています。

この研究では、図 5 で説明したように、MNBA がセコ酸に働きかけ “イオン対” を発生させる

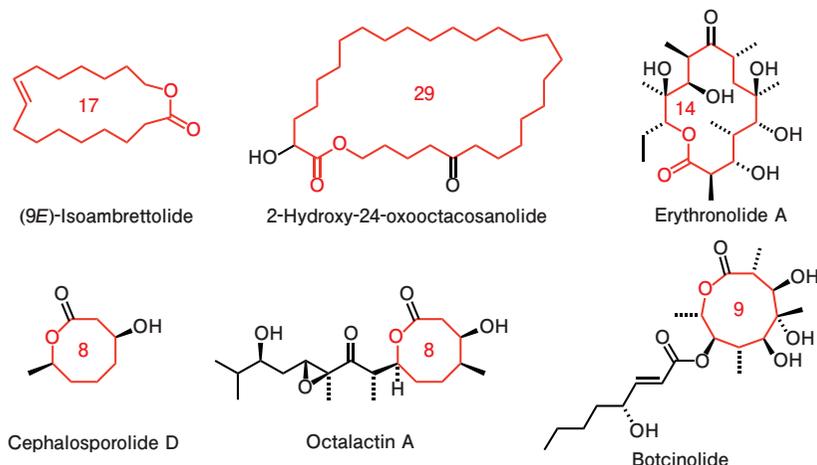


図 6 MNBA を用いた脱水縮合反応で得られたさまざまな環員数のラクトン類の構造

表 1 MNBA を用いて合成が行われた化合物の例

2002~2009年に報告された合成の一部のみ抜粋

天然由来のラクトン系薬剤の機能と名称, 主著者, および合成論文リスト

- 抗腫瘍性物質 (-)-**Octalactins A and B** (Shiina, *Chem. Eur. J.* 2005, 11, 6601, *TL* 2002, 43, 7535),
 人工ムスク系香料 (9*E*)-**Isoambrettolide** (Shiina, *Tetrahedron* 2006, 62, 7934),
 昆虫忌避作用物質 **2-Hydroxy-24-oxooctacosanolide** (Shiina, *Org. Lett.* 2006, 8, 4955),
 植物成長阻害物質 **2-Epibotcinolide** (Shiina, *Org. Lett.* 2006, 8, 5279),
 抗菌活性物質 **Botcinins A-F** (Shiina, *Org. Lett.* 2008, 10, 3153),
 抗生物質 **Erythronolide A** (Shiina, *Chem. Rec.* 2009, 9, 305),

 抗腫瘍性抗生物質 (+)-**Patulolide C** (Shibasaki, *Org. Lett.* 2003, 5, 3021),
 抗腫瘍性抗生物質 **C-1027 chromophore** (Hirama, *Angew. Chem. Int. Ed.* 2004, 43, 6500),
 抗腫瘍性物質 **Octalactin 8-membered core** (Cossy, *Synlett* 2005, 2851),
 ヒストン阻害剤 (-)-**Spiruchostatin A** (Takahashi, *Tetrahedron Lett.* 2006, 47, 1177),
 抗生物質 (+)-**Tubelactomicin A** (Tatsuta, *Tetrahedron Lett.* 2006, 47, 2439),
 抗腫瘍性物質 **Floresolide B** (Nicolaou, *Chem. Commun.* 2006, 600),
 抗生物質 (+)-**Antimycin A_{5b}** (Wu, *J. Org. Chem.* 2006, 71, 4296),
 抗生物質 **19F-Amphotericin B methyl ester** (Murata, *Tetrahedron Lett.* 2006, 47, 6187),
 抗腫瘍性物質 **Bryostatins analogue** (Trost, *J. Am. Chem. Soc.* 2007, 129, 2206),
 抗腫瘍性物質 **Kedarcidin chromophore** (Myers, *J. Am. Chem. Soc.* 2007, 129, 5381),
 免疫抑制剤 (-)-**FR252921** (Falck, *Angew. Chem. Int. Ed.* 2007, 46, 4527),
 向精神薬 (-)-**Salvinorin A** (Evans, *J. Am. Chem. Soc.* 2007, 129, 8968),
 抗腫瘍性物質 (-)-**Respirantins** (Pettit, *J. Nat. Prod.* 2007, 70, 1073),
 抗腫瘍性物質 **Iejimalide B** (Helquist, *Org. Lett.* 2007, 9, 4619),
 免疫抑制剤 (Z)-**Deoxypukalide** (Donohoe, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 2008, 47, 7314),
 アクチン重合促進剤 **Chondramide C** (Kalesse, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 2008, 47, 6478),
 抗腫瘍性物質 **Amphidinolide X** (Vilarrasa, *Org. Lett.* 2008, 10, 5191),
 抗腫瘍性物質 **6-epi-Cictyostatin** (Curran, *J. Med. Chem.* 2008, 51, 6650),
 抗寄生虫薬 **Centrolobins** (Nakata, *Tetrahedron Lett.* 2008, 49, 6462),
 免疫抑制剤 **Ushikulide A** (Trost, *J. Am. Chem. Soc.* 2008, 130, 16190),
 免疫機能促進剤 **Thuggacin B** (Kirschning, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 2008, 47, 9134), 他300種類以上

際にととも安定な構造を形成する結果, 活性化エネルギーが極めて低く抑えられるからであるという結論が得られています。活性化エネルギーが従来よりも格段に低い反応が開発されたことにより, 反応系への無用なエネルギーの注入 (すなわち加熱) が不要になり, 室温でさえも迅速に進行する環化反応が実現されました。同時に, 原料や生成物が損壊することなく目的物が高収率で製造できます。また, 穏やかな条件を利用できるようになったことで実験操作も簡素化され, 誰でも容易に実施できるラクトン化の標準的な技術として確立するに至りました。

おわりに—補足と謝辞

計算化学的手段を用いて遷移構造を確定するとともに, ラクトン化の反応性の差異を比

較することでメカニズムを解明した論文は, 「I. Shiina, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* 2014, 87, 196~233」として報告していますので, 専門知識を持たれている方は是非ご覧ください。

また一般の方向けに, アニメーションを含めたMNBA脱水縮合反応のさらに分かりやすい解説動画をYouTubeにアップロードしています。こちらどうぞご視聴ください。

(キーワード“椎名研究室 MNBA”で検索!)

理科大発のこの技術が関連する科学の諸分野で今後も継続的に役立つとともに, 機能性材料や新薬の開発がより盛んになることを願ってやみません。本稿を借りて脱水縮合反応の研究に貢献された本学卒業生の皆様に深く感謝します。