

A tuxedo for iodine atoms

ヨウ素原子にタキシードを着せる

Phil S. Baran and Thomas J. Maimone



ヨウ素原子に分子の上着を着せることで、単純な炭素鎖を、ヨウ素を含む複雑な分子へと転換する反応を制御できるようになる。このような反応は、以前は酵素にしかできなかったものである。

Nature vol.445 (826-827) / 22 February 2007

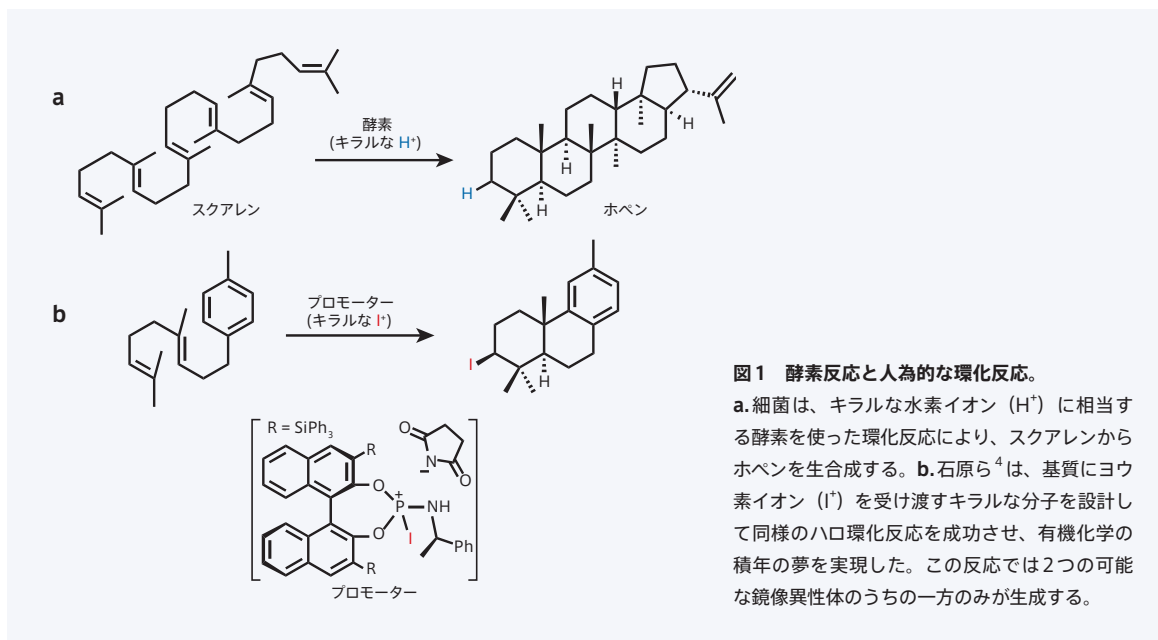
ホペン分子の生合成では、酵素が触媒する魔法のような反応をみることができる。炭素原子が単純に連なったしなやかな鎖が、環化酵素の働きにより、いくつもの分子環が整列した明確な三次元構造をもつ複雑な系へと、一瞬にして変化するのである^{1,2}。この環化過程により、5つの炭素-炭素結合と9つの立体中心（不斉炭素原子。これを制御下で合成することは非常に困難である）が生成する。さらに、この反応にはエナンチオ選択性があり、2つの鏡像異性体がある分子（キラルな分子）の一方の鏡像異性体だけが生成するのである。化学者はこれまで、分子レベルのこの精密な制御過程を羨望のまなざしで見ることができなかった。

驚くべきことに、同様の反応はほかにもある。この反応は、生体分子を作り出すために自然に起きている数百種類にも及ぶ同様の反応の1つにすぎないのである。こうした反応に共通するのは、酵素の水素原子が反応生成物の決まった位置に受け渡されていることである（図1a）。けれどもほかに、酸素や、変わったところではハロゲン（塩素、臭素、ヨウ素）などの原子も、酵素を使ってこの位置に導入できる可能性がある。化学者はすでに、こうした環化過程のある側面を模倣することには成功しているが、ハロゲン原子の導入は非常に手強かった。臭素が誘導する環化過程が最初に観察されたのは40年以上も前のことであるが³、それは副反応にすぎず、エナンチオ選択性もなかった。Nature 2007年2月22日号では、石原とその同僚⁴が、大きな成果について報告している。彼らは、ハロゲン

原子が誘導する、非酵素的で、高収率で、エナンチオ選択性のある環化反応に初めて成功したのである。

近年では、化学者はこうした反応における酵素の役割をかなりのところまで再現できるようになっている。実際、石原と山本のグループ⁵はすでに、キラルな水素イオン（H⁺）に相当する分子を利用して基質を環状化し、一方の鏡像異性体を他方よりもやや多めに生成させることに成功している。これは、ホペンの生合成の模倣とあってよい。彼らは人工の環化酵素を設計し、基質の一方の側からのみH⁺を受け渡せるようにした。この人造酵素は、H⁺イオンに着せるタキシードのようなものである。すなわち、H⁺イオンの周囲を分子で取り巻くことにより、天然の環化酵素にみられるようなキラルな環境を再現するのである。組み立て過程の全体を活性化するためには、ルイス酸（ほかの分子から電子対を受け取る分子）を添加して、H⁺イオンの酸性度と反応性を大幅に高めるという方法が採用された。

ここまではよいが、目標がまだ1つ残っていた。それは、いわゆる「ハロ環化」を実現することである。ハロ環化は、上述の反応と同じ種類の反応であるが、H⁺イオンの代わりにハロゲン原子を利用する。自然界の物質からは数千種類にも及ぶ風変わりなハロゲン化合物が単離されており、その多くがさまざまな疾患の治療薬のリード化合物となることが期待されている。こうした化合物のいくつかは、ホペンの環化過程に似ているが、H⁺ではなくハロゲン原子により開始された酵素反応によって生じたと考えられる構造をもって



いる⁵。この理由から、人為的なハロ環化には大きな期待が寄せられている。けれども、実験室でこの反応を成功させるためには、多くの問題を解決する必要がある。このことが、今回の石原らの成果⁴をいっそう興味深いものになっている。

著者らは、ハロ環化反応において基質にハロゲンを受け渡し、キラルな反応生成物のうち1種類の鏡像異性体のみを作るような、反応性の高い試薬を必要としていた(図1b)。彼らはヨウ素を使って、概念的には上述のキラルな H^+ 複合体に似た試薬を設計した。この新しい試薬は、ヨウ素原子に着せる分子のタキシードのようにその周囲を取り囲んでキラルな環境を作り、その反応性を高める。組み立てを活性化させるためには、ルイス酸ではなくルイス塩基(電子対供与体)を利用した。こうしてできた「ハロ環化酵素」は、酵素に近いエナンチオ選択性をもって単純な炭化水素にヨウ素を付加し、炭素環を含む構造物に変えることができる。著者らは、このすばらしい選択性が生じる理由を、2人の人が互いに向かい合ってから握手をするように、出発物質とヨウ素原子が互いに最適な配置をとってから反応が始まるからではないかと提案している。

あらゆる画期的な研究がそうであるように、この研究にはさらなる課題が残っている。まずは、今回のハロ環化は臭素からも開始できるが、ヨウ素を使った場合にしかエナンチオ選択性がみられないという問題がある。著者らは、反応生成物のキラルな形に影響を及ぼすことなく(これが肝心だ)、ヨウ素原子をほかのハロゲンに変換できることを示すことで、この問題を

回避した。次に、この反応には1モル当量のキラルなプロモーターが必要であるという問題もある。基本的には少量のプロモーターで十分であるはずなので、これは効率が悪い。これに対して著者らは、ほかの単純なプロモーターを触媒として利用できることを示すことで(ただしエナンチオ選択性はない)、この領域の今後の発展への道を開いた。最後に、さらなる「ハロ環化酵素」が必要であるという問題がある。今回の研究で報告されたハロ環化の多くは最初の環が形成されたところで終わっており、残りの環を形成するには、酸に触媒された第二の段階を必要とするのである。

この研究の前には、酵素の精密なエナンチオ選択性に迫るハロ環化の方法はなかった。ここまで微妙なコントロールは、複雑な生物学的触媒にしかできないようにも思われていた。石原らの方法は、比較的単純な試薬を使ってこの反応を実現した点で、強い印象を与えるものである。ヨウ素に着せるためのキラルなジャケットを手に入れた今、この反応を触媒的に改変したり、自然界にあるハロゲン化合物を合成したりするための基礎が打ち立てられたのである。 ■

Phil S. Baran & Thomas J. Maimoneare. スクリプス研究所 (米)

- Wendt, K. U., Schulz, G. E., Corey, E. J. & Liu, D. R. *Angew. Chem. Int. Edn* **39**, 2812-2833 (2000).
- Yoder, R. A. & Johnston, J. N. *Chem. Rev.* **105**, 4730-4756 (2005).
- van Tamelen, E. E. & Hessler, E. J. *Chem. Commun.* 411-413 (1966).
- Sakakura, A., Ukai, A. & Ishihara, K. *Nature* **445**, 900-903 (2007).
- Ishibashi, H., Ishihara, K. & Yamamoto, H. *J. Am. Chem. Soc.* **126**, 11122-11123 (2004).
- Butler, A. & Carter-Franklin, J. N. *Nat. Prod. Rep.* **21**, 180-188 (2004.)