

連続的環化反応を用いたヘチダン型アルカロイドの合成

北海道大学大学院理学研究院化学部門

鈴木 孝洋

自然界から産出される化合物（天然物）は有用な生物活性を示すものが多く、我々人類は古くからそれらを利用してきた。20世紀以降の有機合成化学の発展により、天然物のみならず、それらの誘導体の合成が盛んに行われ、医薬品・農薬として我々人類の健康増進に貢献してきた。そのため、有機合成化学の力量は「構造式さえ分かれば、どのような分子でも人工的に作り出せる」とまで言われている。その最たる例として、エーザイが開発した抗がん剤エリブリンが挙げられる（Figure 1）。Harvard大の岸らが、強力な細胞毒性をもつ天然物ハリコンドリンBの全合成における中間体から見出した分子であり、全62工程にもおよぶ合成経路での工業的合成がなされている。このような分子量が大きく、多数の不斉炭素と官能基を有する複雑な化合物であっても、キログラム単位で工業的に合成し、医薬品として上市できるのは、有機合成化学の進歩を示すマイルストーンである

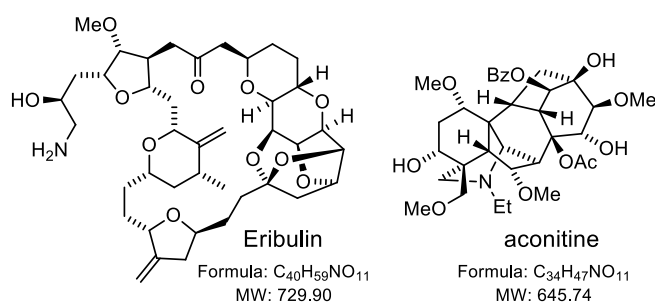


Figure 1

ことは言を俟たない。しかし一方で、トリカブト毒として有名なアコニチンは、エリブリンと同程度の分子量・不斉炭素数・官能基数でありながら、多くの合成化学者が精力的に研究を行っているものの未だに全合成に至ってはいない。この違いは何に起因するのか、構造式を見比べれば一目瞭然であるが、化合物の縮環構造に由来するのは明白である。すなわち、現代の有機合成化学に残されている課題の一つは、立体的に複雑な縮環構造（高次構造）を有する化合物の効率的合成法の開発であると言えよう。これらに共通する高次構造の効率的構築法を見出すことができれば、幅広い生物活性評価研究や構造活性相関研究などの発展的研究により、学術的知見を社会に還元することができる。そこで本研究では、高次構造を有するトリカブトアルカロイドのうち（Figure 2）、約300種以上のアルカロイド系天然物が単離されている5環性ヘチダン炭素骨格に着目し、連続的環化反応を用いた骨格構築法の開発とそれを用いたトリカブトアルカロイド kobusineの全合成を目指して研究を開始した。

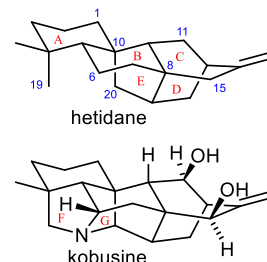
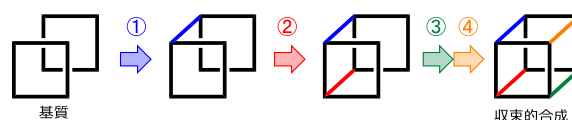


Figure 2

有機合成化学において標的化合物の効率的な合成法を考える場合、逐次的に炭素数を増やしていく直線的合成法より、複数のフラグメントを設定し、それらを連結する収束的な合成が一般的に良いとされている（Figure 3）。しかしながら、立体的に複雑な縮環構造の化合物を合成する場合、収束的合成法は工程数の短縮化や合成経路の効率化の解決策にはならない。すなわち、フラグメントのカップリングにより標的化合物と炭素数を揃え

従来の合成法：段階的環構築



一段階多重環構築

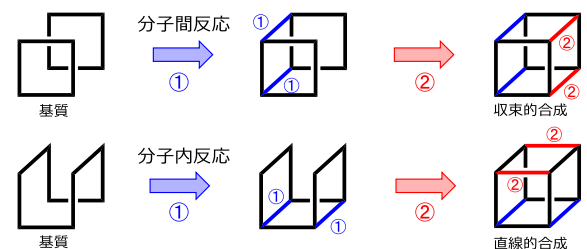


Figure 3

ても、環構築を段階的に行ってしまえば、各環化段階において官能基の脱保護や活性化、反応後の再保護が必要になり、全体的に見ると効率性は低下してしまう。そこで申請者は、上述の問題に対するアプローチとして、一段階の反応操作で複数の炭素-炭素結合生成反応を行い、同時または順次に環形成を行うことで解決できると考えた。申請者はこれを「一段階多重環構築戦略」と名付け、官能基許容性の高い反応を軸に複数の反応を組み合わせることで、種々の合成戦略を考案している。例えば、Diels-Alder反応を基盤として複数の反応と組み合わせることで、生物活性天然物であるchloropupukeanainやatropurpuranの全合成を達成し、illisimonin Aの骨格構築にも成功している (Figure 4)。

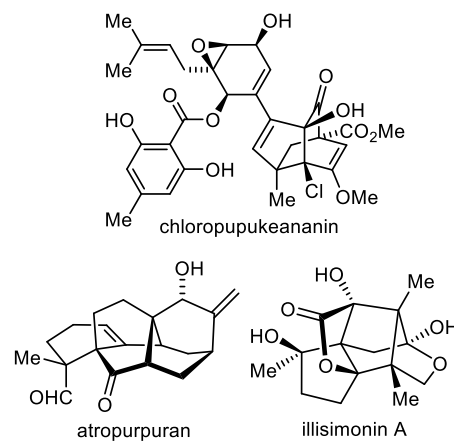


Figure 4

これまでに我々は、ステロイドやテルペンによく見られるヒドロフェナントレン骨格の収束的

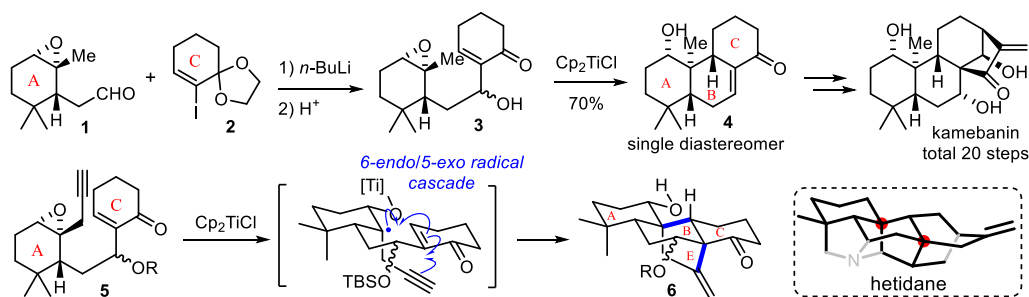


Figure 5

かつ立体選択的合成法を開発した。すなわち、A環フラグメント **1** およびC環フラグメント **2** のカップリングにより得られるエポキシド **3** に対し、低原子価チタン試薬を用いたラジカル環化反応によりABC環 **4** を立体選択的に得ている (Figure 5)。本手法により *ent*-カウレノイドkamebaninの短工程での全合成に成功している。そこで、本手法をヘチダン骨格構築法へと展開することとし、以下に示す合成計画を立案した。A環部にプロパルギル側鎖を有する基質 **5** を別途調整し、同様のラジカル環化反応を行えば、B環の形成後に分子内でアルキンがラジカルをトラップし、4環性化合物 **6** が得られると考えた。この連続的な6-endo/5-exo環化反応により、C8, C10位の2つの4級不斉炭素を立体選択的に構築しながらヘチダン骨格のABCE環に相当する化合物を一挙に合成できる。

実際にアルキンを有する基質の連続的ラジカル環化反応を行った (Figure 6)。別途調整したA環フラグメント **7** とC環フラグメント **2** のカップリングを経て、7位

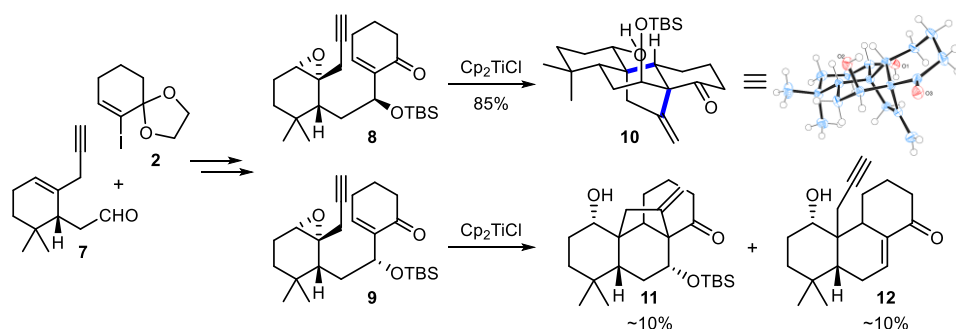


Figure 6

のシロキシ基の立体化学が異なる環化前駆体 **8** および **9** を合成した。7 α 体の **8** に対して低原子価チタン試薬を用いたラジカル環化反応を行うと、予期したとおり連続的な6-endo/5-exo環化が進行し、4環性化合物 **10** を高収率かつ高選択的に得ることに成功した。化合物 **10** の構造は単結晶X線構造解析により決定している。一方、7 β 体である **9** のラジカル環化反応では複雑な混合物を与え、立体化学は不明であるが4環性化合物 **11** は極わずかししか得られなかった。7位のシロキシ基の立体化学による反応性の変化は大変興味深く、詳細な基質検討が今後の課題である。また、現在、4環性化合物 **10** を用いてヘチダン骨格のD環構築の検討を行っている。

上述の連続的ラジカル環化反応による合成法のみならず、「一段階多重環構築戦略」に基づくより効率的なヘチダン炭素骨格構築法にも着手した (Figure 7)。連続的ラジカル環化反応による

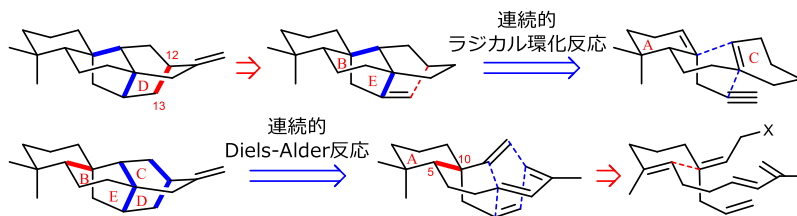


Figure 7

ヘチダン炭素骨格構築法はBE環を一段階で構築することができる一方、D環構築を合成終盤に残すこととなり、結局そのための反応点であるC12位とC13位の再活性化に工程数を要してしまう。そこで、CD環に相当するビシクロ[2.2.2]オクタンを連続的なDiels-Alder反応で構築する合成戦略を立案した。すなわち、A環のC5位にジェン部、C10位に2つのジェノフィル部を備えた基質に対してDiels-Alder反応を行うことができれば、ビシクロ[2.2.2]オクタン骨格の形成にともないBE環も構築されることで、ヘチダン骨格を一段階で構築できるというものである。しかしながら、ジェン部を連続的に反応させることは原理的にできない。そこで、反応系中でジェン部が再生可能な基質としてピリダジンを設定し、分子内のジェノフィル部との反応を立案した (Figure 8)。すなわち、ピリダジンは1度目のDiels-Alder反応によりジアザビシクロ[2.2.2]オクテンへと変換されるが、これはすぐに脱窒素反応が進行し、シクロヘキサ-1,3-ジエンへと変換される。このシクロヘキサ-1,3-ジエンがもう1つのジェノフィルとDiels-Alder反応を起こすことで、ビシクロ[2.2.2]オクタン骨格が一挙に構築できる。まずはモデル化合物を用いて、連続的Diels-Alder反応を検討することとした。

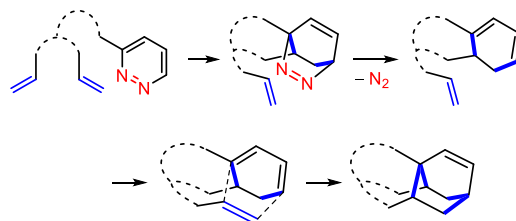


Figure 8

市販の試薬から2工程で調製可能な環化前駆体 **13** を合成し、加熱条件下でDiels-Alder反応を行った。種々条件検討の結果、230℃において連続的Diels-Alder反応が進行し、望みの4環性化合物 **14** を高収率で得ることに成功した。現在、環化前駆体 **15** の合成法を検討しており、調整でき次第、連続的Diels-Alder反応によりヘチダン骨格のBCDE環部 **16** の構築法の検討を行う予定である。

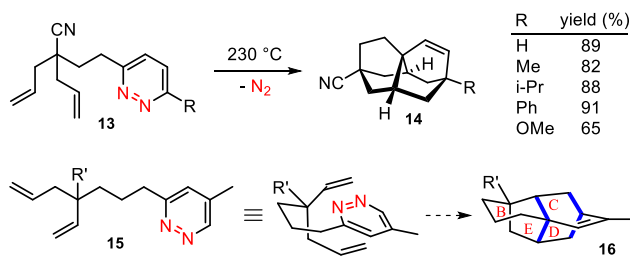


Figure 9

以上、本研究では「一段階多重環構築戦略」に基づく、トリカプトアルカロイドに見られるヘチダン骨格の構築法の開発を行った。これまでに、連続的ラジカル環化反応を用いる合成法と連続的Diels-Alder反応を用いる合成法を見出し、それぞれ4環性化合物の合成に成功している。今後は、これらの合成法により、ヘチダンの5環性骨格構築およびkobusineの全合成を行う予定である。