

【目的】天然由来の有機化合物には、異なる生合成経路から生じた2つのユニットが複合化することによって複雑な三次元構造が形成され、独特な生物活性や機能を発現するものが数多く存在する。しかし、このように sp^3 炭素が多く、トポロジー的にも複雑な化合物を合成することは、必ずしも容易ではない。

こうした背景のもと、本研究では、テルペノイドとカルバゾールの複合構造を有する抗腫瘍性・抗ウイルス性アルカロイド、ツビンゲンシン B (1) を標的化合物とした効率的な合成経路の開拓、および構造活性相関研究に基づく有用物質の創製、を目指すことにした (下図 A)。この 1 の構造に着目すると、カルバゾールとテルペン由来炭素環とが2カ所で結合することによって、ベンゾビスクロ [3.2.2] ノネン骨格を含む複雑な6環性構造が形成されている。これまで様々な環構築法が報告されているが、この特異なビスクロ骨格の構築に対する実用的な方法は限られている。そこで、1 の独特な3次元構造と生物活性との関連を明らかにすべく、構造活性相関研究を指向した合成研究を行うことにした。

【方法】本研究では、高度に官能基化された特異なビスクロ [3.2.2] ノネン骨格の構築法の開発が鍵となる。これに対し、ベンザインの付加環化と環拡大とを活用した新しいビスクロ [3.2.2] ノナジエン骨格の構築法を立案した (下図 B)。すなわち、まず、ベンザインとジエンとの [4+2] 付加環化反応によってベンゾビスクロ [2.2.2] オクテン骨格を構築し、続いて環拡大反応によってベンゾビスクロ [3.2.2] ノネン骨格を構築する。

【結果】まず、ジエン部位が Si-O 結合を介して繋がったベンザイン前駆体 2 を合成した後、 Ph_3MgLi を作用させたところ、発生したベンザインとジエン部位との間で分子内 Diels-Alder 反応が速やかに進行し、環化付加体 3 が得られた (下図 C)。続いてこの 3 をトリフラート 4 へと変換した後、 $MgI_2 \cdot OEt_2$ を作用させたところ、アルキル架橋基選択的な転位反応に続いて橋頭位のヨウ素化が進行し、ヨージド 5 が得られた。さらに、この 5 から発生させたリチオ体をアセトアルデヒドに付加させた後、3工程の変換により三環性化合物 7 へと導くことができた。現在、より実際の合成に近いモデルであるヨージド 8 まで合成しており、その後の変換に取り組んでいる。

抗腫瘍・抗ウイルス性物質ツビンゲンシン B の合成研究

