

116. アコニチン型天然物の合成研究

西山 義剛

名古屋大学 大学院創薬科学研究科 天然物化学分野

Key words : 全合成, アコニチン, ジテルペンアルカロイド, 環化付加反応, ベンゾキノン

緒言

世界中に広く自生するキンポウゲ科トリカブト属の植物は、その多くが非常に強い毒を有していることが古くから知られており、狩猟や毒殺などに使われてきた。また、加熱処理などにより毒性を減弱させることで薬用できることも知られており、強心作用や鎮痛作用がある漢方薬として古来より使われ続けている。これらの強い生物活性は、多くの自然科学者の興味を引きつけ、トリカブト属の植物に含まれる有毒成分の研究が精力的に行われた。その結果、トリカブト属の植物における主要な有毒アルカロイドとして1832年にアコニチン(1)が単離された(図1)。後に、その構造は、6つの環が複雑に縮環した含窒素骨格上に、9つの酸素官能基(アルコキシ基、ヒドロキシ基、エステル基)が導入されたものであることが明らかになった。

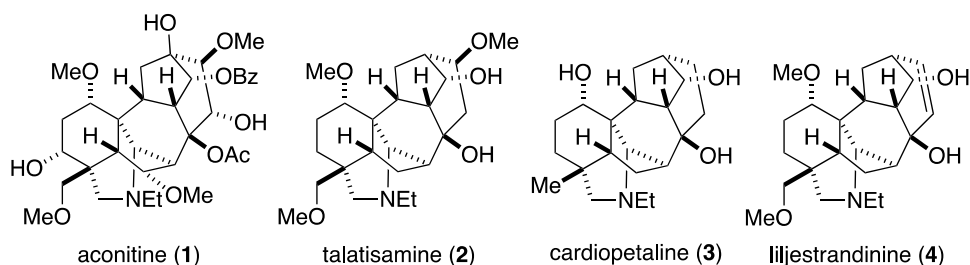


図1. アコニチン型の天然物の例

アコニチン骨格と呼ばれる複雑な骨格を有する天然物が数多く知られている。

アコニチン型の天然物の合成は、アコニチンの特異な構造が明らかになって以来、50年以上の長きにわたって多くの合成化学者を強く魅了しつづけてきた挑戦的な課題である。今までに、タラチサミン(2) [1, 2]、カルジオペタリン(3) [3, 4]、リルジェストランジニン(4) [5]などの天然物が全合成されてきたが、アコニチン(1)のような酸素官能基の多いアコニチン型天然物の全合成はまったく達成されていないのが現状である。これは、多数の官能基を保持したまま複雑な骨格を構築したり、複雑な骨格に後で官能基を導入したりすることが困難であるためと考えられる。

実際、私たちは、過去の合成研究において、多くの官能基を有するアコニチン型化合物の合成が困難であることを実感している [6]。具体的には、オルトキノノンモノケタール(5)のDiels-Alder反応によるビスクロ[2.2.2]骨格の構築は、種々のジエノフィルを試みたにも関わらず、エチレンを用いた時にしか反応が進行せず、また、得られた環化体6から数段階を経て得たジオール7のWagner-Meerwein転位は、強酸条件を要しており、保護されたヒドロキシ基やエステルを保持しながら合成することは困難であった(図2)。このような合成上の制約のため、本合成研究では、カルジオペタリン(3)の合成は行えたものの、さらに複雑な化合物の合成への応用は難しかった。このような背景のもと、私たちは、Wagner-Meerwein転位で構築していたビスクロ[3.2.1]骨格を、酸素官能基を導入しながら効率よく構築する手法を開発したいと考えた。

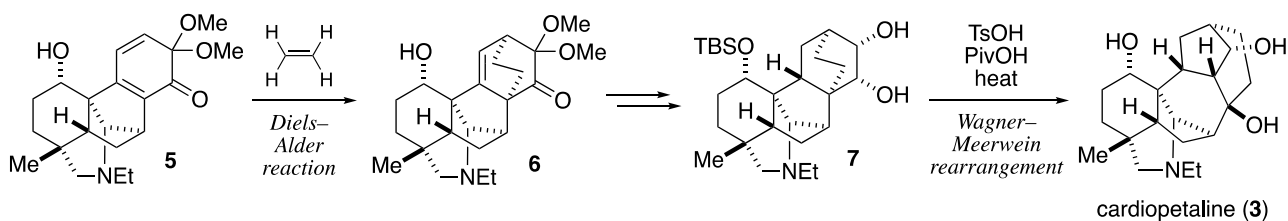


図2. カルジオペタリンの合成の概要

過酷な条件を用いるため、多くの官能基をもつ天然物の合成には応用困難である。

方法および結果

1. 分子内環化付加反応の検討

私たちは、アコニチンが有する多官能性のビスクロ[3.2.1]骨格を効率よく構築する手法として、ヒドロキシベンゾキノン部位とオレフィン部位との環化付加反応 [7] に着目した (図3)。ヒドロキシキノンは、Lewis 酸存在下、オレフィンと[5+2]環化付加を起こし、3つの酸素官能基を有するビスクロ[3.2.1]化合物を与えることが報告されている。本反応は、図3のブラケット内に示すように、ヒドロキシベンゾキノンの一方のカルボニル基がLewis 酸により活性化された後に環化反応が進行しているものと考えられる。生成物中の3つの酸素官能基は、ケトン、エノン、エノールとして、それぞれ区別して変換できることが期待でき、アコニチン類の酸素官能基を導入するのに適していると考えられる。

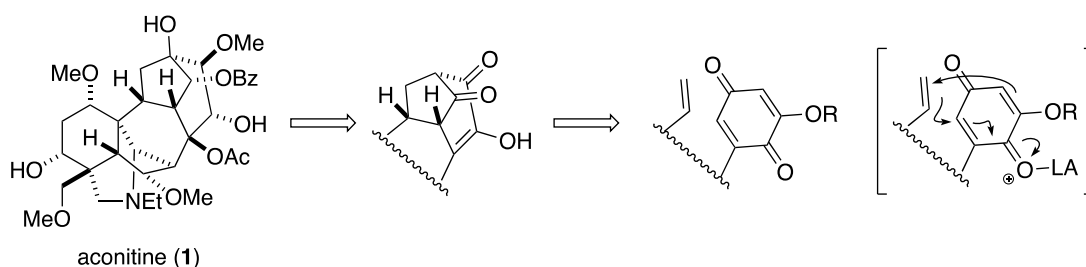


図3. 今回の研究の計画

ヒドロキシキノンとオレフィンとの環化反応によりアコニチン骨格を構築する。

このような戦略に基づき、分子内にヒドロキシキノン部位とオレフィン部位の両方を有する化合物を合成し、その環化反応が進行するかを検討した。実際、ヒドロキシキノンの置換基 R やテザー部位 X の異なる多彩な基質を合成し、さまざまな Lewis 酸条件に付してみたが、いずれの場合にも複雑な混合物を与えるだけで、目的とする環化体を得ることができなかった (図4a)。とくに、R=Me、X=C(CO₂Me)₂のとき、目的の環化体が得られなかった一方で、シクロブタン8が得られてきた (図4b)。Thorpe-Ingold 効果によってオレフィンとヒドロキシキノン部位は接近したものの、異なる形式での環化反応が優先して進行することが明らかになった。

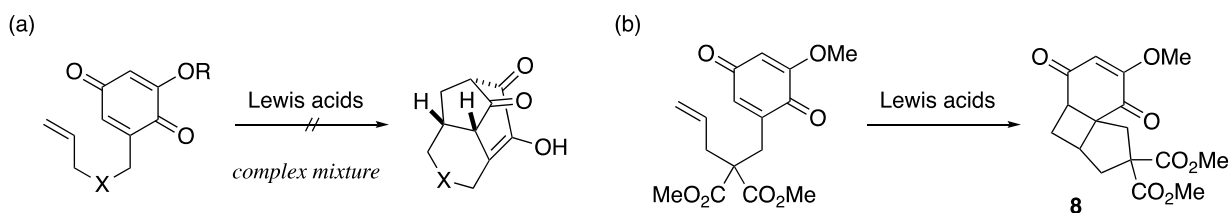


図 4. ヒドロキシキノンとオレフィンとの分子内環化反応の検討
 どのような基質を用いても望みの反応は一切進行しなかった。

2. 分子間環化付加反応の検討

次に、分子間反応について検討した。まず、オレフィンとして、アクリロニトリルや脂肪族オレフィンを用いた時には望みの反応はまったく進行せず、目的物が得られないことが明らかになった。その一方で、オレフィンとしてスチレン類を用いると、目的の環化体を得ることができた。さらに、ヒドロキシキノンの一方のカルボニル基がケタールを形成した基質を用い、TMSOTf と過塩素酸リチウムの組み合わせ [8] を利用した時に最も効率よく反応が進行することを見いだした (図 5)。とくに、オルト位にプロモ基を有するスチレンも適用することができ、その後の変換の足がかりとなる置換基を導入できることを明らかにした。

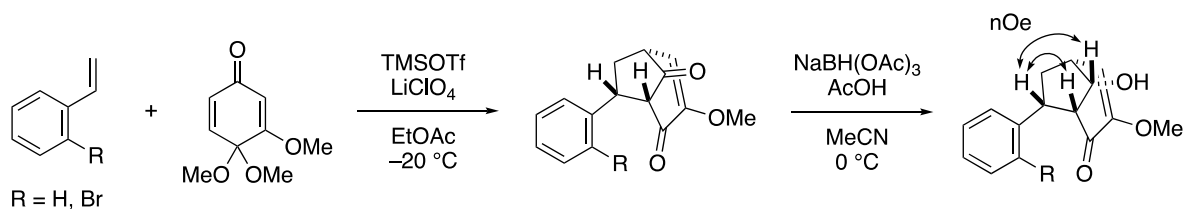


図 5. ヒドロキシキノンとオレフィンとの分子間環化反応の検討
 分子内ではなく分子間で反応を行うことで望みの環化反応を実現できた。

得られた化合物に対して、穏和な還元剤であるトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウムを付したところ、2つのカルボニル基のうち、5員環上のカルボニル基のみが選択的に還元され、アルコールを得た。この化合物の NOESY を測定することによって、環化付加反応およびケトンの還元は、望みの立体選択性にて進行していることが明らかになった。環化付加反応の *endexo* 選択性は、スチレンの芳香環が Diels–Alder 反応と同様の二次相互作用を起こすことによって発現したものと考えられる。また、2つのケトンの反応性に大きな違いがあった理由としては、ビスクロ[3.2.1]骨格の歪みが5員環ケトンの方が大きく、また、6員環ケトンはエノンとして安定化しているためであると考えられる。

考 察

以上のように、私たちは、ヒドロキシキノンとオレフィンとの環化付加反応により、アコニチン骨格の部分構造に相当するビスクロ[3.2.1]骨格を、立体選択的に構築することに成功した。構築した骨格上には、酸素官能基が導入されており、アコニチン類が有する酸素官能基へ容易に誘導できることが期待される。今後、芳香環上の置換基 R からエノンへの環化反応と、ベンゼン環の Birch 還元を行い、アコニチン骨格の構築を目指す予定である (図 6)。

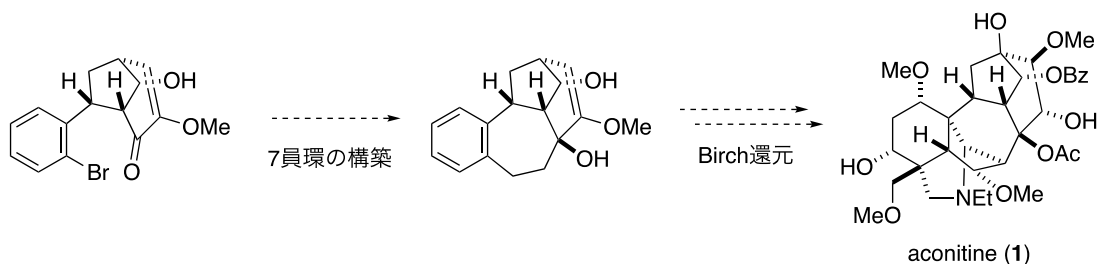


図 6. 今後の展望

7員環を構築した後に、Birch還元を行うことでアコニチン骨格の構築を目指す。

共同研究者・謝辞

本研究の共同研究者は、名古屋大学大学院創薬科学研究科天然物化学分野の横島聡教授および水野耕輔修士である。この場を借りてお礼申し上げます。

文 献

- 1) Wiesner K, Tsai TYR, Huber K, Bolton SE, Vlahov R. Total synthesis of talatisamine, a delphinine type alkaloid. *J Am Chem Soc.* 1974 Jul 1;96(15):4990-2. DOI: 10.1021/ja00822a048
- 2) Kamakura D, Todoroki H, Urabe D, Hagiwara K, Inoue M. Total Synthesis of Talatisamine. *Angew Chem Int Ed Engl.* 2020 Jan 2;59(1):479-86. Epub 2019 Nov 19. PMID: 31677324 DOI: 10.1002/anie.201912737
- 3) Nishiyama Y, Yokoshima S, Fukuyama T. Total Synthesis of (-)-Cardiopetaline. *Org Lett.* 2016 May 20;18(10):2359-62. Epub 2016 May 11. PMID: 27166640 DOI: 10.1021/acs.orglett.6b00789
- 4) Nishiyama Y, Yokoshima S, Fukuyama T. Synthesis of Cardiopetaline via a Wagner-Meerwein Rearrangement without Preactivation of the Pivotal Hydroxy Group. *Org Lett.* 2017 Nov 3;19(21):5833-5. PMID: 29039205 DOI: 10.1021/acs.orglett.7b02812
- 5) Marth CJ, Gallego GM, Lee JC, Lebold TP, Kulyk S, Kou KGM, Qin J, Lilien R, Sarpong R. Network-analysis-guided synthesis of weisaconitine D and liljestrandinine. *Nature.* 2015 Dec 24;528(7583):493-8. PMID: 26675722 DOI: 10.1038/nature16440
- 6) Nishiyama Y, Han-ya Y, Yokoshima S, Fukuyama T. Total synthesis of (-)-lepenine. *J Am Chem Soc.* 2014 May 7;136(18):6598-601. Epub 2014 Apr 24. PMID: 24749477 DOI: 10.1021/ja503023h
- 7) Engler TA, Letavic MA, Combrink KD, Takusagawa F. Selective control of the various cycloaddition products from reactions of styrenes and 1,4-benzoquinones: optimization of the formal 5 + 2 cycloadducts. *J Org Chem.* 1990 Aug 20;55(23):5810-2. DOI: 10.1021/jo00310a005
- 8) Collins JL, Grieco PA, Walker JK. Cationic [5+2] cycloaddition reactions promoted by trimethylsilyl triflate in highly polar media. *Tetrahedron Lett.* 1997 Feb 24; 38(8):1321-4. Epub 1998 Mar 26. DOI: 10.1016/S0040-4039(97)00030-0