

【目的】 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、いくつかの天然物が全合成されてきたが、アコニチン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。これに対して、私たちは、アコニチン骨格の部分骨格を、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することを目的に研究を行った。

【方法】 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に着目した。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、三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。本反応の生成物の三つの酸素官能基は、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。

【結果】 まず、分子内反応を検討した。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、これに対して、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。基質によっては、望みとは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ことから分子内反応を断念し、分子間反応の検討へと移った。検討の結果、オレフィンとしてスチレン類を用い、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、さらにTMSOTfと過塩素酸リチウムの組み合わせ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。とくに、オルト位にブ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。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、二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。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。

ヒドロキシキノンの[5+2]環化反応によるアコニチンの部分骨格の構築

