116　新規三次元多環骨格構築法の開発と天然物合成への応用	瀧川　紘

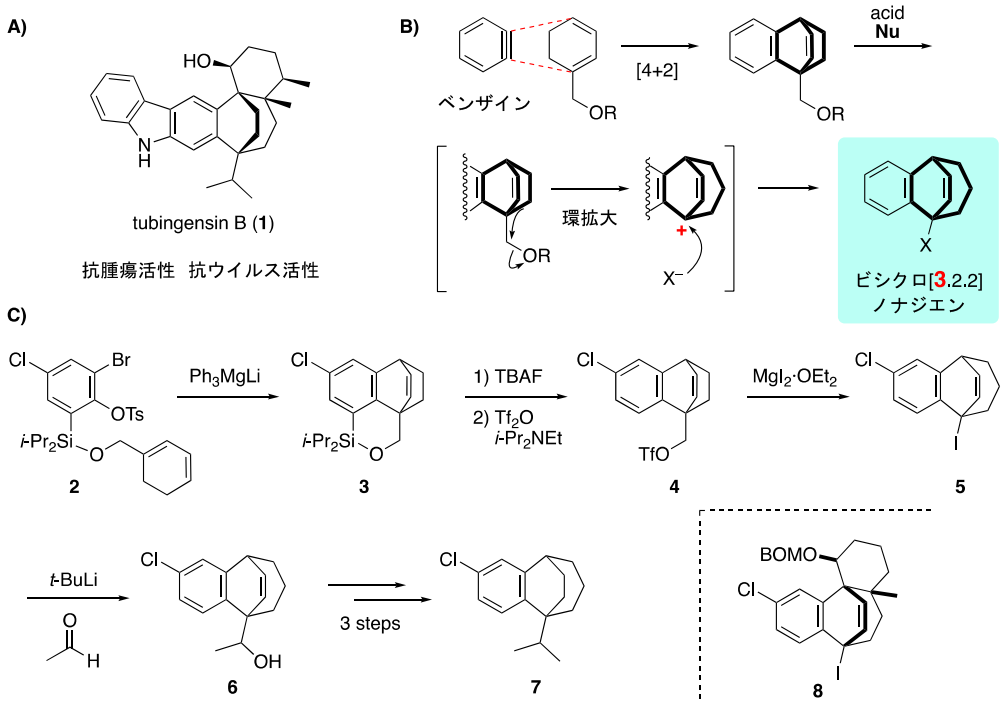
【目的】天然由来の有機化合物には、異なる生合成経路から生じた 2 つのユニットが複合化することによって複雑な三次元構造が形成され、独特な生物活性や機能を発現するものが数多く存在する。しかし、このように sp^3炭素が多く、トポロジー的にも複雑な化合物を合成することは、必ずしも容易ではない。

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、ベンゾビシクロ［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、この特異なビシ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シクロ［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シクロ[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シクロ［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シクロ［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･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



116. 新規三次元多環骨格構築法の開発と天然物合成への応用

瀧川　紘

京都大学 大学院薬学研究科 薬科学専攻 薬品合成化学分野

Key words：natural product synthesis, alkaloids, benzyne, bridgehead ion, bicyclic framework

緒　言

近年、創薬に関連する化合物は、平面的なものより立体的なものの方が重要であることが指摘されている。実際、統計データに基づく調査から、骨格を占める sp^3 炭素が多い立体的な構造を有する化合物は開発可能性が高く、平面性の高い分子は臨床試験でドロップしやすいことも明らかにされている［1］。

このように立体的な分子がより高い生物活性を示す例は、天然由来の生物活性物質にも少なくない。我々はその一例として、1989 年に発見されたカルバゾール型アルカロイド、ツビンゲンシン B（**1**）に着目した。この **1** は、害虫（アメリカタバコガ）に対する強い殺虫活性のほか、単純ヘルペスウィルス I 型に対する増殖阻害活性、そして HeLa 細胞に対する顕著な細胞毒性など、多様な生物活性を示す［2］。興味深いことに、より単純で平面性の高い類縁体 **2** と比較すると、**1** の方が高い生物活性を示す。このことから、**1** の活性発現にはその独特な 3 次元構造が重要であると予想され、その詳細な情報を得るためには、この部分骨格を基盤とした構造活性相関研究を行う必要がある。このとき、天然原料由来の半合成に依拠した研究では構造改変できる位置がごく一部に限られてしまう。このような場合、我々は全合成法の開発こそ、最適なアプローチであると考える。

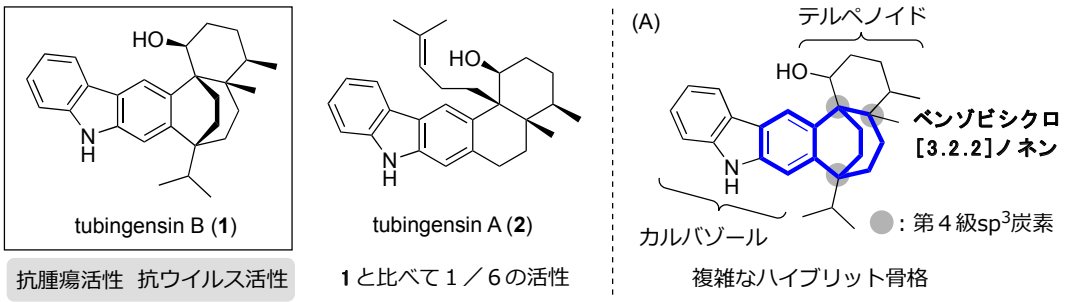


図 1. ツビンゲンシン B の構造

合成的観点から **1** の構造を注意深く眺めて見ると、異なる生合成経路から生じた 2 つのユニット（テルペノイドとカルバゾール）から形成された独特なハイブリッド構造を有することに気づく（図 1A）。とりわけ、3 つの第 4 級 sp^3 炭素を含むベンゾビシクロ［3.2.2］ノネン骨格は特徴的である。

しかし、このビシクロ骨格を自在に構築することは現代の有機合成化学をもってしても容易ではない。実際、ベンゾビシクロ［3.2.2］ノネン A の構築法として形式的な環化付加反応や Diels–Alder 反応などが知られているが、いずれも基質合成や官能基許容性などに難があり、本研究の目的には適合しない。一方、ごく最近、Neil K. Garg らが **1** の初の全合成を報告したが［3］、このビシクロ骨格構築が低収率であるため、合成効率という点において課題を残している。

こうした背景の下、我々は、**1** の独特な 3 次元構造の効率的構築、および生物活性との関連の精査、を目的とし、本研究に着手した。

方法および結果

まず、ビシクロ化合物から環拡大反応を利用して架橋鎖の炭素数を増やすアプローチを企画した（図 2）。すなわち、ベンザインとシクロヘキサジエンとの［4＋2］付加環化反応によってベンゾビシクロ［2.2.2］オクタジエンを構築する。続いて、酸を作用させればアルキル基が選択的に転位し［4］、橋頭位カチオンの発生とともに、ベンゾビシクロ［3.2.2］ノナジエン骨格が形成されると考えた。本研究では、1. ケイ素テザーを活用したベンザインとシクロヘキサジエンとの［4＋2］付加環化反応、ならびに 2. 橋頭位カチオンを鍵とするベンゾビシクロ［3.2.2］ノナジエン骨格構築法の開発、2 点について検討した。

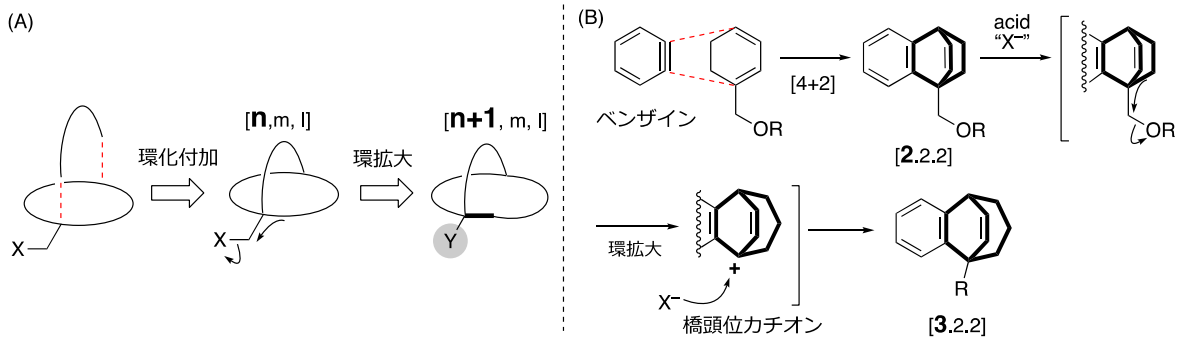


図 2. ベンゾビシクロ［3.2.2］ノナジエン骨格
(A) アプローチの概要
(B) ベンザインと橋頭位カチオンを活用したビシクロ骨格構築法

1. ケイ素テザーを活用したベンザインとシクロヘキサジエンとの［4＋2］付加環化反応

この計画のもと、前駆体 **3** から発生させたベンザインとジエン **4** との［4＋2］付加環化反応を試みたところ、期待に反し、目的とする付加環化体 **5** は全く得られなかった（図 3）。これは、**4** の反応性が低いことのほか、［2＋2］付加環化反応やエン反応が競合してしまうことが問題であることが分かった。

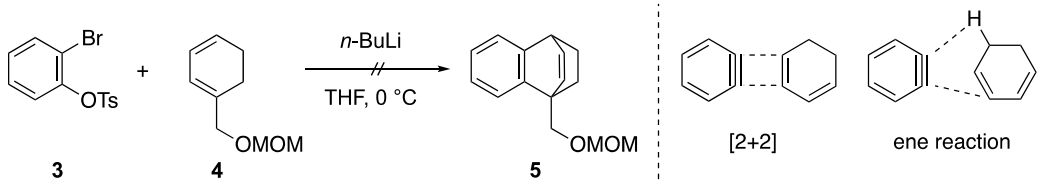


図 3. ベンザインとシクロヘキサジエン **4** の分子間[4+2]付加環化反応

種々検討した結果、この問題は 2 つのユニットを一時的に連結し、分子内反応にすることによって解決できることが分かった（図 4）。すなわち、まず、2,6-ジブロモフェノールから 3 段階の工程を経てベンザイン発生部位を有するシリルクロリド **6** を合成した。この **6** とジエニルアルコール **7** とを反応させ、シリルエーテル **8** を合成した。この **8** に対して Ph_3MgLi を作用させたところ、系中で発生したベンザインとジエン部位との間で分子内［4＋2］付加環化反応が進行し、環化付加体 **9** が高収率で得られた。

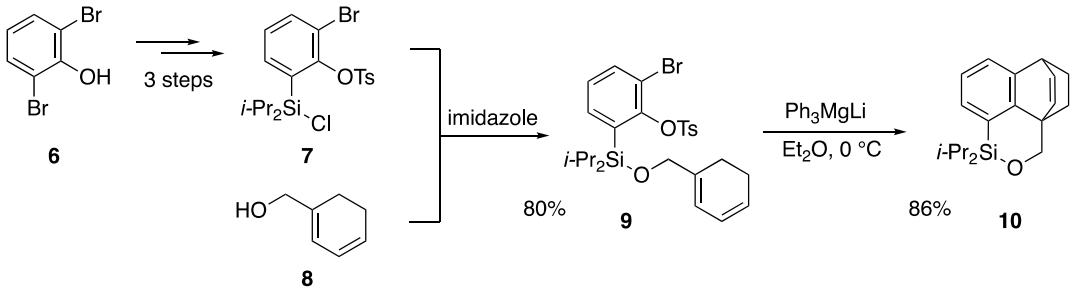


図 4. ケイ素テザーを活用したベンザインとシクロヘキサジエンの分子内［4+2］付加環化反応

この手法は、他の親ベンザイン体に対しても有効であり、フラン、ピロール、鎖状ジエン、アントラセン、ナフタレンなど、幅広い基質に適用できることが分かった（図 5）[5]。

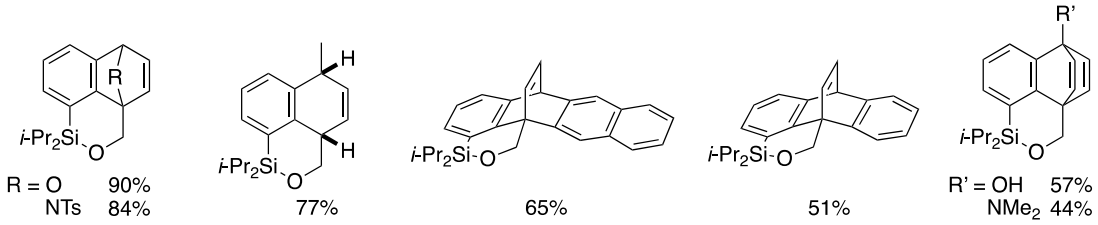


図 5. 基質一般性

2. 橋頭位カチオンを鍵とするベンゾビシクロ［3.2.2］ノナジエン骨格構築法の開発

続いて、付加環化体 **10** を用いてベンゾビシクロ［3.2.2］ノナジエン骨格の構築を試みた（図 6）。すなわち、まず、**10** から 2 段階の工程によりトリフラート **11** を得た後、**11** に対して $MgI_2 \cdot OEt_2$ を作用させたところ、アルキル基選択的な転位反応が進行するとともに、橋頭位がヨウ素化され、ヨージド **12** が収率 72%で得られた。このとき、ビニル、およびアリール転位体は全く生成しなかった。この反応は、環拡大反応に伴う橋頭位のヨウ素化に成功した初めての例である。さらに、この **12** 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 **1** の部分骨格に相当する三環性化合物 **13** へと導くことができた。

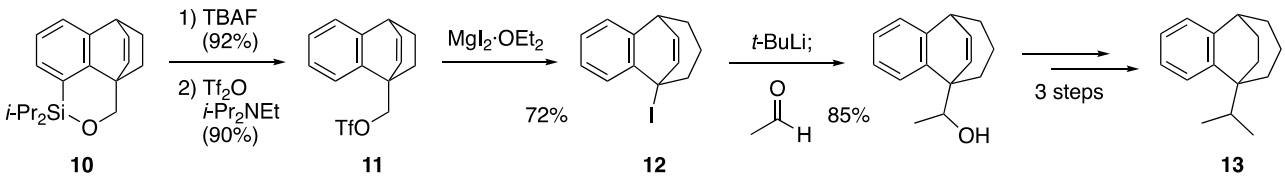


図 6. ビシクロ［3.2.2］ノネン **13** の合成

このビシクロ骨格構築法は、より実際の合成に近いモデル化合物の合成においても有効であることが分かった(図7)。すなわち、まず、容易に合成可能な二環性エノン **14** から 4 工程の変換を経てケトエステル **15** を合成した後、ケトンの還元、ならびに脱水反応［6］によってジエニルエステル **17** が収率良く得られた。さらにエステル部位を還元し、ベンザイン前駆体 **18** と連結させた後、得られたシリルエーテル **19** に対して Ph_3MgLi を作用させたところ、［4+2］付加環化反応が立体選択的に進行し、付加環化体 **20** が単一のジアステレオマーとして得られた。この **20** からシリレン基を除去した後、生じた第 1 級アルコールをトリフリル化し、$MgI_2{\cdot}OEt_2$ を用いる先と同様の条件に付したところ、目的とするヨージド **21** が中程度の収率で得られた。現在、各工程の収率改善に取り組むとともに、全合成に向けて実際の基質を用いた検討を進めている。

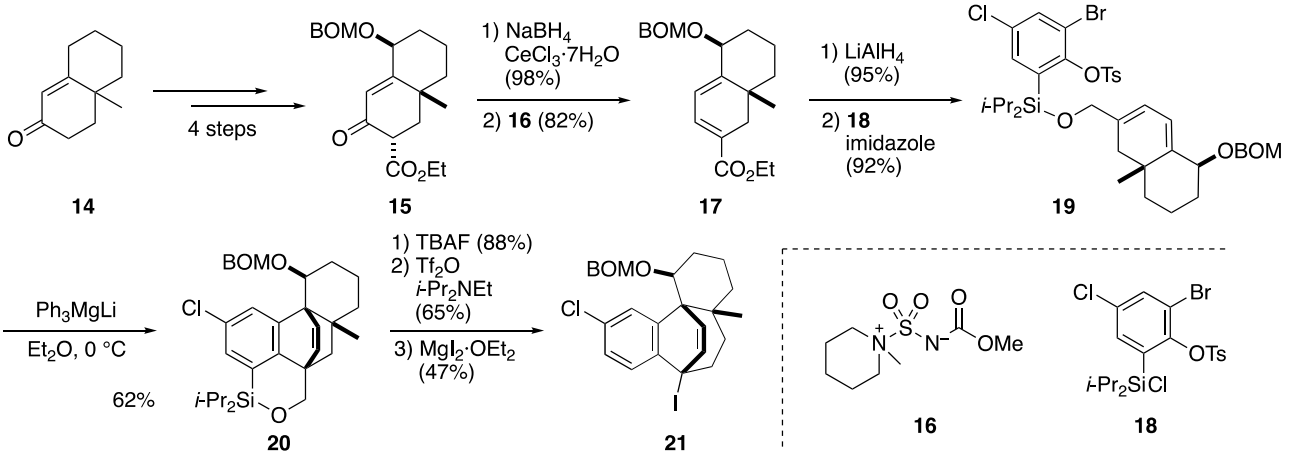


図 7. 四環性化合物 **21** の合成

文　献

1) Lovering F, Bikker J, Humblet C. Escape from flatland: increasing saturation as an approach to improving clinical success. J Med Chem. 2009 Nov 12;52(21):6752-6. PMID: 19827778 DOI: 10.1021/jm901241e

2) TePaske MR, Gloer JB. The structure of tubingensin B: A cytotoxic carbazole alkaloid from the sclerotia of *Aspergillus tubingensis*. Tetrahedron Lett. 1989;30(44):5965-8. DOI: 10.1016/s0040-4039(01)93829-8

3) Corsello MA, Kim J, Garg NK. Total synthesis of (-)-tubingensin B enabled by the strategic use of an aryne cyclization. Nat Chem. 2017 Oct;9(10):944-949. Epub 2017 Jun 19. PMID: 28937679 DOI: 10.1038/nchem.2801

4) Harmon RE, Stanley F, Gupta SK, Johnson J. *N,N*-Dialkylamino-1,2,3-triazole-□-diazoamidine tautomers from substituted benzenesulfonyl azides and ynamines. J Org Chem. 1970;35(10):3444-8. DOI: 10.1021/jo00835a057

5) Nishii A, Takikawa H, Suzuki K. 2-Bromo-6-(chlorodiisopropylsilyl)phenyl tosylate as an efficient platform for intramolecular benzyne–diene [4 + 2] cycloaddition. Chem Sci. 2019;10:3840-5. DOI: 10.1039/C8SC05518A

6) Metcalf TA, Simionescu R, Hudlicky T. Design of Thermally Stable Versions of the Burgess Reagent: Stability and Reactivity Study. J Org Chem. 2010;75(10):3447-50. DOI: 10.1021/jo100212n