

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 28 年 6 月 16 日現在

機関番号：32689

研究種目：挑戦的萌芽研究

研究期間：2013～2015

課題番号：25620088

研究課題名(和文)新規鎮痛剤開発を指向したアコニチンの合成研究

研究課題名(英文)Synthetic studies on aconitine toward creation of new analgesics

研究代表者

細川 誠二郎 (Hosokawa, Seijiro)

早稲田大学・理工学術院・准教授

研究者番号：10307712

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,100,000円

研究成果の概要(和文)：トリカブト毒アコニチンをAEF環部とBCDE環部に分け、E環部を共通の出発物質としてそれぞれの合成研究を行った。E環部由来のアルデヒドに対し、A環前駆体のメチルケトンを用いたルイス酸を使ったアルドール反応で導入できることを見出した。また、A環部構築のモデル基質である5-ジアゾ-4-(4'-ペンテニル)-2-シクロペンテノンが、分子内[3+2]環化反応による3環式ジアゾ化合物を経由して、2環式化合物を形成する新奇反応を見出した。一方、BCDE環部の合成においては、E環とC環をカップリングする際に立体選択的4級炭素構築の新規反応を見出した。この反応を使ってCDE環部の構築に成功した。

研究成果の概要(英文)：Synthetic studies on aconitine have been deployed. Aconitine was divided to AEF rings and BCDE rings and synthetic routes of both compounds have been researched. At first, E ring moiety has been synthesized as a common part of them. An aldehyde derived from E ring was found to give aldol adducts with a precursor of A ring by using Lewis acid-mediated aldol reaction. Additionally, in studies of cyclization to obtain A ring, it was found that an olefin-attached alpha-diazoketone gave a cyclized compound via a diazo-attached intramolecular [3+2] adduct. On the other hand, E ring was coupled with C ring in accompany with the stereoselective construction of a quaternary carbon. D ring was constructed by ring closure metathesis to give CDE ring skeleton.

研究分野：有機合成化学

キーワード：アコニチン 全合成研究 選択的合成

1. 研究開始当初の背景

トリカブトは古くから毒草として知られており、特に日本のアイヌ民族が矢毒として狩猟に用いたことから、世界四大矢毒の一つとして有名である。この毒の主成分であるアコニチンは1831年に単離され、平面構造は1959年に、絶対立体配置は1972年に決定されている。アコニチンは極めて複雑な縮環系多環式化合物であり、「有機合成化学の最後の難問」と言われており、多くの有機合成化学者によって合成研究が行われてきた。現在でも国内外に多くの研究者がいるが、未だに全合成は達成されていない。したがって、構造活性相関研究もほとんど行われておらず、エステルが切断されると活性が弱くなることが分かっているにすぎない。しかしながらトリカブトは鎮痛、抗リウマチ、強心作用を示す生薬としても使われたことがあり、アコニチンは新しい鎮痛剤のリード化合物となりうる。現在、末期がん患者に対して、鎮痛剤としてモルヒネが用いられるが、幻覚や麻薬性が問題となっている。麻薬性のない鎮痛剤の開発は人類の悲願であり、国民の半数近くが癌で亡くなる現代社会において、そのニーズは大変高い。

2. 研究の目的

本研究では、アコニチンの全合成を達成するとともに、新しいタイプの鎮痛剤を開発することを目的とする。アコニチンを二つの部分構造(AEF環部とBCDE環部)に分け、それぞれの合成法を確立するとともに、鎮痛作用に関する構造活性相関研究を可能にする。また、これまでに見つかった立体選択的の四級炭素構築の原因も解明する。

また、本研究を通じて、高度な縮環構造を持つ化合物の構築法を開発する。特に縮環構造構築の効率化と合成中間体の取り扱いやすさを考慮した合成経路として、AEF環部もBCDE環部も二級アミンの共役付加を含む連続反応によって窒素官能基の導入と骨格構築を一挙に行う。本研究により、これまで合成されていない新規骨格の化合物を入手可能とする。

3. 研究の方法

アコニチンを三級アミンを含むAEF環部と多数の酸素官能基を含むBCDE環部に分けてそれぞれの合成研究を行う。これらの化合物ではE環が共通構造であるため、まずE環の合成法を確立した後、それぞれの化合物の合成研究を行う。AEF環部の合成では、まずE環部にA環前駆体となる側鎖を導入してA環を構築した後、E環エノン部に対するA環に付いたアミンの分子内共役付加によってF環を構築する。

BCDE環部の合成研究において、我々はC環のエノン部に対してE環由来のエノラートアニオンの共役付加反応によって両者を繋ぎながら立体選択的に四級炭素を構築でき

ることを見出している。この現象については、他のエノラートの共役付加と比較することにより、立体選択性の発現の原因について調べる。さらにCE環部のC環の両末端を伸長して環化することによってD環を構築する。その後、E環エノン部に対する二級アミンの共役付加とそれに続くD環ケトン部へのアルドール反応をタンデム型で進行させ、一挙にアミンの導入とB環の構築を行う。

両者が完成した後、それまでの知見を利用してアコニチンの全合成を目指す。すなわち、CDE環部にA環側鎖を導入した後、A環を構築した後に、A環側鎖アミンのE環エノン部に対する共役付加とそのエノラートのD環ケトン部に対するアルドール反応をタンデム型反応として行い、B環とF環を一挙に構築してA~F環のすべてを揃える。

4. 研究成果

まず、AEF環部とBCDE環部の共通部分であるE環の合成を行った。出発原料のアセト酢酸エチルから5工程にてE環部を合成した。AEF環部の合成については当初のカップリングパートナーとしてアルデヒドを持つEニトロ環とオレフィン化合物を想定してこれらを合成したが、このうちのニトロオレフィン体が比較的不安定で二重結合の異性化を起こしやすい上、アルドール反応の諸条件で容易に分解することがわかった。結局、ニトロ基を持たずオレフィンをチオフェノールの共役付加でマスクしたA環前駆体メチルケトン合成し、この化合物が四塩化チタンとトリエチルアミンを使ったアルドール反応によって好収率でE環部とつなぐことができることが判った。

また、A環構築のモデル基質におけるジアゾ化合物の環化反応の検討において、3-(4'-ペンテニル)-2-ジアゾケトンがジアゾ基とオレフィンの分子内[3+2]環化によるジアゾ化合物を経て、ヒドリド転位による窒素の脱離が起こって、シクロヘキサノンが得られる異常反応を発見した。この反応については、[3+2]環化付加体の構造をX線結晶構造解析によって決定している。また、分子内[3+2]環化反応が進行する温度は、ヒドリド転位反応が進行する温度よりも低いことが判っている。まだ反応条件の最適化は行っていないが、この一連の反応が比較的きれいに進行することから、新しい環形成反応として天然物合成などに応用できると考えられる。

BCDE環部の合成研究においては既に、C環のエノン部に対してE環由来のエノラートアニオンの共役付加反応によって両者を繋ぎながら立体選択的に四級炭素を構築できることを見出している。したがってCE環部から出発し、C環の両側に炭素鎖を導入してD環部の構築を試みた。当初は分子内アルドール反応でD環を形成することを試みたが、環化体は一向に得られなかった。これは、アルキル鎖の伸張方向の近傍にあるE環の立体

障害のためと考えられる。そこで、C環の両側に末端オレフィンが付いた化合物を合成して閉環メタセシス反応を行ったところ、収率よくD環が形成できることが判った。ここで当初、C環上の変換反応を行った際にいろいろな条件で、E環部のbeta-エトキシ-alpha,beta-不飽和ケトンのgamma位のプロトンが引き抜かれることが問題となっていたが、エトキシ基をピロリジンに変えることで、この引き抜きが抑えられることが分かった。また、CDE環部の合成経路の各工程の条件最適化も行った。特に、CE環部のC環ケトンとトリチルオキシアセトアルデヒドとのアルドール反応は、トリエチルボラン存在下でKHMDSを塩基として用いることにより、高い立体選択性と良好な収率で望みの異性体が得られることを見出した。また、C環部に二重結合で付いたアリルアルコールの保護基であるトリチル基の除去においてはこれまで、反応条件の酸性によってメトキシメチル基の離脱を伴ってしまうことが問題であったが、トリエチルシラン存在下でトリフルオロ酢酸を作用させることにより、メトキシメチル基の離脱を最小限に抑えながら再現性良く良好な収率で脱トリチル化を行うことに成功した。

また、CE環部合成における四級炭素構築の際に見られる立体選択性の原因解明も行った。この反応の特徴は、C環部(5-シロキシ-2-シクロペンテノン)のエノンの対岸のalpha位にあるTBSO基と同じ方向から嵩高いE環部が導入された生成物が得られることである。種々の求核剤をC環のエノン部と反応させた結果、非可逆的な速度論支配の反応では、当初の予想通りTBSO基の反対側からエノンへの攻撃が起こった生成物が得られた。一方、アニオンが安定化される環境にあるエノラートを用いた場合、TBSO基と同じ方向に求核剤が導入された化合物が主生成物として得られた。この結果、共役付加とその逆反応とが平衡状態にある反応条件では、熱力学的に有利なものとしてTBSO基と同じ側に求核剤が導入された化合物が得られることが判った。この現象が分子間反応で起こることは珍しく、興味深い知見である。

以上のように、本研究では、CDE環部の合成に成功するとともに、複数の新奇反応を見出すことができた。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計 3件)

Tatsuya Nakamura, Hanae Nakagome, Shoichiro Sano, Tomoko Sadayuki and Seihiro Hosokawa, "Total Synthesis of PDIM A", *Chemistry Letters*, **45** (5), 550-551 (2016). (査読有り)

Tatsuya Nakamura, Kei Kubota, Takanori Ieki, and Seihiro Hosokawa, "Stereoselective Alkylation of the Vinylketene Silyl

N,O-Acetal and Its Application to the Synthesis of Mycocerosic Acid", *Organic Letters*, **18** (1), 132-135 (2016). (査読有り)

Tatsuya Nakamura, Mio Harachi, Takaaki Kano, Yuki Mukaeda, Seihiro Hosokawa, "Concise Synthesis of Reduced Propionates by Stereoselective Reduction Combined with the Kobayashi Reactions", *Organic Letters*, **15** (12), 3170-3173 (2013). (査読有り)

〔学会発表〕(計 9件)

中村竜也、中込英恵、久保田慧、家喜高德、佐野翔一郎、細川誠二郎、「還元型ポリプロピオネートの効率的合成法の開発」第108回有機合成シンポジウム、2015年11月6日、東京

中込英恵、中村竜也、細川誠二郎「PDIM Aの全合成研究；Phthiocerolの合成」有機合成化学協会関東支部シンポジウム、2015年5月16日、横浜

家喜高德、中村竜也、細川誠二郎「DIM Aの全合成研究；Mycocerosic acidの合成研究」有機合成化学協会関東支部シンポジウム、2015年5月16日、横浜

細川誠二郎「全合成を短くする」平成26年度後期(秋季)有機合成化学講習会、2014年11月20日、東京

中村竜也、細川誠二郎「トリカプト毒アコニチンの合成研究」第48回天然物談話会、2013年7月3日、草津

加藤卓也・佐藤友彦・細川誠二郎「抗生物質Aculeximycinの合成研究」日本化学会第94春季年会、2014年3月27日、名古屋

村越爽人・細川誠二郎「Aflastatin Aの全合成研究」第3回CSJ化学フェスタ2013、2013年10月21日、東京

Seihiro Hosokawa "Remote Asymmetric Induction Reactions for Natural Product Synthesis" 第2回千葉大学キラリティーネットワーク研究会講演会、2014年1月31日、千葉

Seihiro Hosokawa "Total Synthesis of Natural Products possessing the Substituted Quinone and Multiple Stereogenic Centers" The 3rd Frontiers in Medicinal Chemistry, 2014年1月27日ソウル

〔図書〕(計 2件)

有機合成法ハンドブック、第15章 二重結合、三重結合の保護と脱保護 pp.347-352、有機合成化学協会編、2015年11月 丸善出版

Seihiro Hosokawa, "Asymmetric aldol reactions in the total syntheses of natural products", Chapter 8 (pp.215-247) in *Stereoselective Synthesis of Drugs and Natural Products, Volume 1*, Vasyl Andrushko and Natalia Andrushko eds. John Wiley & Sons Inc., 2013年

〔産業財産権〕

出願状況（計 0件）

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
出願年月日：
国内外の別：

取得状況（計 0件）

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
出願年月日：
国内外の別：

〔その他〕

ホームページ等

www.waseda.jp/sem-hosokawalab/profile.html

6. 研究組織

(1)研究代表者

細川 誠二郎 (HOSOKAWA, Seijiro)
早稲田大学理工学術院・准教授
研究者番号：10307712

(2)研究分担者

()

研究者番号：

(3)連携研究者

()

研究者番号：