

ラジカル反応の活用による複雑分子構築の単純化

東京大学 大学院薬学系研究科

井上 将行

はじめに

天然有機化合物(天然物)は、38 億年にわたる生命の生存競争と進化によって構造最適化された高機能分子であり、標的タンパク質を介して、生命現象をつかさどる様々な信号伝達を制御する。その多種多様な生物活性から、天然物は医薬品として応用され続けている¹⁾。

NMR、質量分析、X 線構造解析および生物学的スクリーニング技法の進歩によって、極少量での化合物同定が可能となり、新規生物活性天然物の構造決定プロセスは加速してきた。現在では、約 170,000 個の天然物が『The Dictionary of Natural Products』に記載されている²⁾。一方、豊富な構造情報に比して、大多数の天然物の生物学的機能の情報は未だ十分に得られていない。これは自然界から得られる天然物の単離量に限りがあるため、極微量の天然物に対して特定の生物活性だけが評価されてきたことに起因する。全合成は、より広範な評価系に対する生物活性試験の実施を促し、生物学的特徴および作用機序をより詳細に理解するために十分な量の天然物試料を供与する最も有効な手段である。

生物活性天然物の化学構造は、主に sp^3 炭素に富んだ骨格とヒドロキシ基などに代表される極性官能基によって構成される。そのため sp^2 炭素が豊富な平面性の高い人工有機分子に比して、天然物の構造は 3 次元的に多様である。特に、炭素骨格が高度に酸素官能基化された天然物(高酸化度天然物)の中には、複数の水素結合を介して標的受容体を多点認識することで、強力な生物活性を発現する化合物が数多く存在する。そのため、高酸化度天然物は化学生物学的ツールおよび創薬シード・リード化合物として期待されている。一方、有機合成化学的には、高酸化度天然物の構造は、合成化学における新戦略および新反応を開発するための理想的なプラットフォームとなる^{3,4)}。

このような天然物の全合成には、直線的および収束的合成戦略の双方が適用されてきた⁵⁾。収束的合成は、複数の官能基化された合成中間体(フラグメント)を連結(カップリング)して標的分子を構築する戦略である。標的分子の構造を一工程ずつ逐次的に組み上げる直線的合成に比して、一挙に分子の複雑さを増すことができるため、より短い合成経路設計に有利である。さらに、理想的な収束的戦略に基づく全合成の実現は、未知の生物学的機能の評価に対して十分な量の試料を供給できるだけでなく、フラグメントを入れ替えることによって構造類縁体を統一的に合成調達することも可能にする。合成類縁体の構造活性相関(SAR)研究は、分子特有の活性発現に必須な構造部位を特定し、それらの薬物様特性を増強し、新規創薬リード化合物の提供につながる⁶⁾。

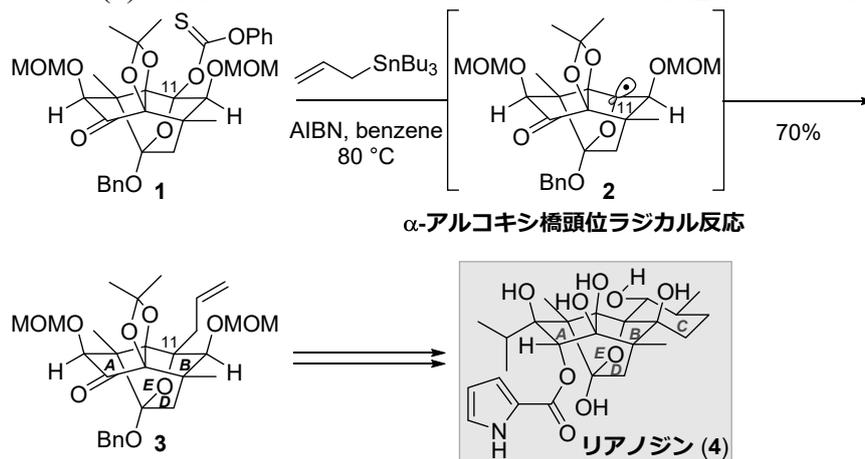
しかしながら、官能基化されたフラグメント同士をカップリングする信頼性の高い手法は限られているため、高酸化度天然物の全合成への収束的合成戦略の適用は容易ではない。我々はこれまで、重要な生物活性を持つ高酸化度天然物を標的分子として設定し、収束的合成戦略を基盤とした全合成研究を展開してきた。その際、最

も重要となるフラグメントカップリングに、 α -アルコキシ炭素ラジカルを用いた C-C 結合形成反応を適用する新しい方法論を開発し、高酸化度分子の効率的合成を実現してきた。本講演では、ラジカル反応を利用した収束的合成戦略の開発に至る経緯とともに、その合成展開について紹介する⁷⁾。

α -アルコキシ橋頭位ラジカル反応の開発

植物毒リアノジン(4, Scheme 1)は細胞内カルシウムイオンチャネルの開閉を制御するテルペノイドである。4 は 1*H*-ピロール-2-カルボン酸エステル、5 つのヒドロキシ基およびヘミアセタールによって修飾された 5 環性骨格(ABCDE 環)上に、8 つの四置換炭素を含む 11 個の連続した不斉中心を有する。その顕著な生物活性と、数多の既知テルペノイドの中でも特に高密度に酸素官能基化された分子骨格ゆえに、生化学者および合成化学者の双方から強い関心を集め続けている。我々の報告以前には Deslongchamps が 4 の脱ピロールエステル体であるリアノドールの全合成を報告しているのみであった⁸⁾。そのような背景下、2016 年に我々は世界初の 4 の全合成を達成した⁹⁻¹²⁾。

我々の合成研究における最大の課題は、C11 位四置換炭素の構築を伴う炭素鎖導入であった。4 環性骨格上に 6 つの連続四置換炭素を含む中間体 1 は出発原料から効率的に合成できるものの、隣接する三置換および四置換炭素、また β 面を覆うアセトニド基による立体的な遮蔽が、C11 位への炭素鎖導入を著しく困難にしていた。膨大な検討の結果、 α -アルコキシ橋頭位ラジカルの高い反応性を利用した、C 環構築に必要となるアリル基導入法を見出した⁹⁾。すなわち、ベンゼン加熱還流下、1 をアリルトリブチルスズおよび 2,2'-アゾジイソブチロニトリル(AIBN)で処理して発生させたラジカル 2 は、C11 橋頭位の立体化学を保持したままアリルトリブチルスズを捕捉することで 3 を与えた。つまり、本橋頭位ラジカル反応では、立体的影響の大きい状況下で C-O 結合の均等開裂を介して、立体特異的に C(sp³)-C(sp³)結合が形成された。得られた 3 をリアノジン様天然物の統一的合成における共通中間体として活用し、リアノジン(4)¹¹⁾を含む 5 つの類縁天然物の全合成を達成した¹³⁾。

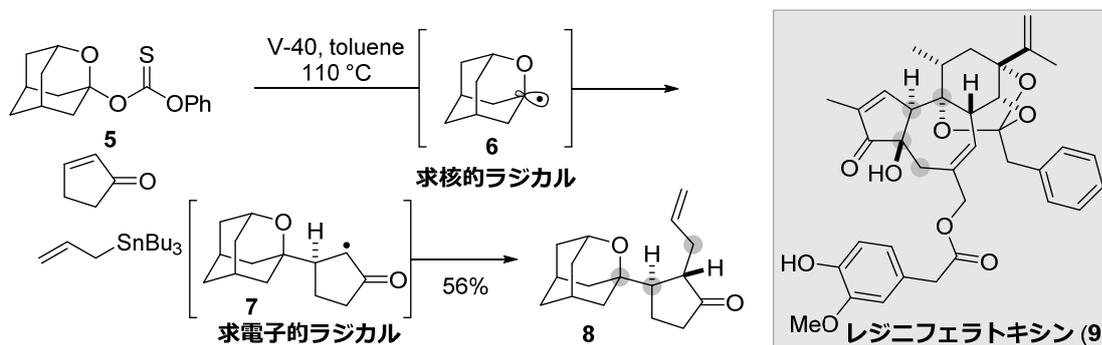


Scheme 1. Development of the α -Alkoxy Bridgehead Radical Reaction for Total Synthesis of Ryanodine

α -アルコキシ橋頭位ラジカルの 3 成分連結戦略への応用

α -アルコキシ橋頭位ラジカルによる C-C 結合形成法は、かご型構造の頂点にあるため立体障害が最小化され、かつ立体反転ができない第三級炭素ラジカルを反応活

性種としており、2成分から立体特異的に四置換炭素を構築できる有用な方法論である。一方で我々は、炭素ラジカルの電子的性質の差異を利用すれば、3成分反応を介した高度な炭素鎖伸長が可能になると予想した¹⁰⁾。そこで、**5**、アリルトリブチルスズおよびシクロペンテノンを用いた1,1'-アゾビス(シクロヘキサン-1-カルボニトリル)(V-40)存在下で加熱したところ、3つの基質が連結された**8**を得た(Scheme 2)。すなわち、求核的な第三級炭素ラジカル**6**がシクロペンテノンの電子不足オレフィンに付加した後、生じた求電子的な α -ケトラジカル**7**が電子豊富なアリルスズと反応することで**8**が生成した。本結果は、C-C結合形成の順番が、炭素ラジカルの性質の利用により制御できることを示している。また、**7**に対してオキサアダマンタンと反対の面からアリルスズが導入された結果、2,3-*trans*-二置換シクロペンタノン**8**が単一の立体異性体として生成したと推定される。本戦略は、レジニフェラトキシンの全合成に応用することができた¹⁴⁾。

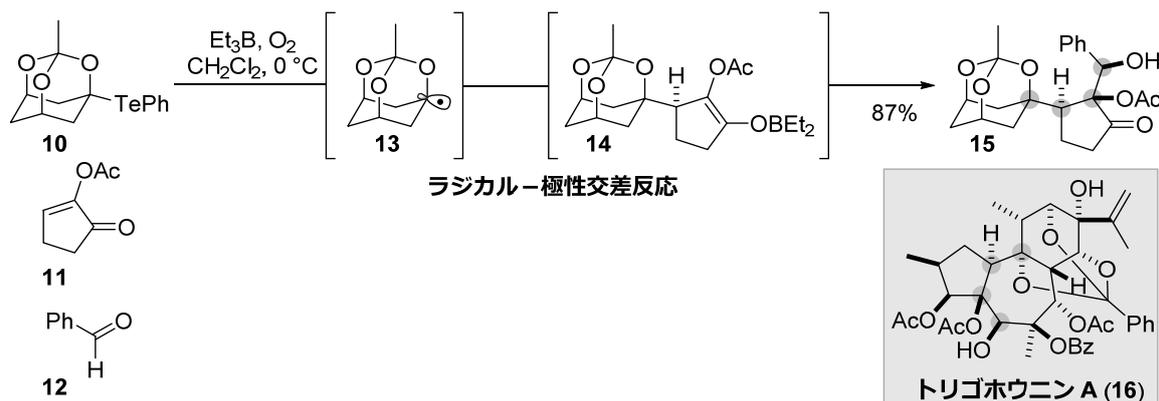


Scheme 2. Application of the α -Alkoxy Bridgehead Radical to the Three-Component Coupling Strategy

ラジカル-極性交差型 3 成分連結戦略の開発

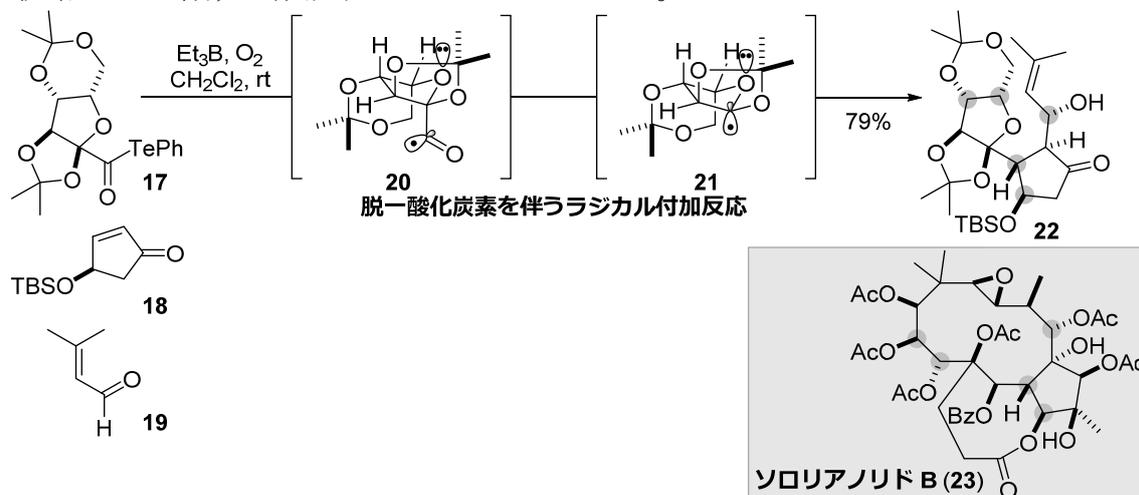
立体的に込み入った部位での立体選択的 C-C 結合形成を可能とする本成果を基にして、 α -アルコキシ炭素ラジカルのさらなる応用展開を目指した。まず、 α -アルコキシ橋頭位ラジカルを用いたラジカル-極性交差型 3 成分連結反応による複雑分子構築法の開発を計画した。ラジカル種とイオン種を活性種とする直交性の高い反応から成る 3 成分連結は、ラジカル反応に適した基質と極性反応に適した基質を一挙に連結できる点が特長である。そのため、ラジカル反応または極性反応のみでは合成できない複雑分子を 1 工程で構築できると予想した。

ラジカル-極性交差反応の実現に向け、ラジカル前駆体として α -アルコキシテルリド**10**、ラジカル開始剤として Et_3B と酸素の組み合わせを選択した(Scheme 3)¹⁵⁾。ここでは、**10**の弱い C-Te 結合が Et_3B と酸素から生じるエチルラジカルによって均等開裂し、 α -アルコキシ炭素ラジカル**13**が生成すると期待した。**13**はアルデヒド存在下、シクロペンテノンの電子不足オレフィンと選択的に反応する。その後、 Et_3B のエチルラジカルの放出を伴う捕捉によってボロンエノラート**14**へと変換される。最後に**14**はアルデヒドとアルドール反応を起こし、生成物として**15**が得られる。実際にテルリド**10**、2-アセトキシシクロペンテノン(**11**)およびベンズアルデヒド(**12**)の混合物に対し、酸素雰囲気下、 Et_3B を作用させると、3つの基質が順次連結された2,3-*trans*-二置換シクロペンタノン**15**が単一の生成物として得られた。**14**とアルデヒドのアルドール反応の立体選択性は完全に制御され、*syn*-ジオール構造が構築された。本反応で生じた**15**の2つの四置換炭素と2つの三置換炭素から成る4連続不斉中心の相対立体配置は、細胞毒性化合物トリゴハウニン A (**16**)のものと一致する。



Scheme 3. Et₃B/O₂-Mediated Three-Component Coupling Strategy Using α -Alkoxy Telluride

以上のように、 α -アルコキシテルリド **10** を基質としたラジカル-極性交差型 3 成分連結反応が複雑な分子構築に有効であることを示した。一方で **10** のようなかご型構造を持たない基質から、C-Te 結合の均等開裂をへて α -アルコキシ炭素ラジカルを発生させることは容易ではなかった。その要因は、ラジカル前駆体となる α -アルコキシテルリド構造の化学的不安定性にあった。そこで、安定性に優れた非アセタール構造のラジカル前駆体として α -アルコキシアシルテルリドを新たに設計した (Scheme 4)¹⁶。 α -アルコキシアシルテルリドの C-Te 結合が開裂して生じるアシルラジカルが速やかに脱一酸化炭素を起こし、 α -アルコキシラジカルが生成すると期待した。2-ケト-L-グルン酸誘導体から調製した **17** は、空気、光およびシリカゲルに対して安定であり、取り扱いが容易であった。アシルテルリド **17**、シクロペンテノン **18** および α,β -不飽和アルデヒド **19** の混合物に対し、酸素雰囲気下、室温で Et₃B を作用させると、3 成分連結体 **22** が得られた。予期した通り、アシルラジカル **20** の脱一酸化炭素は極めて早く、アシルラジカル **20** が 3 成分反応を起こした生成物は得られなかった。これは **20** の C-CO 結合の σ^* 軌道と隣接する酸素原子の非共有電子対間の軌道相互作用が、C-CO 結合の均等開裂を促進したためと考えられる。本 3 成分連結反応によって、8 連続不斉中心を有する **22** が構築された。**22** の部分構造および 5 つの不斉中心が高酸化度天然物ソロリアノリド B (**23**) のそれらと同一であることは、 α -アルコキシアシルテルリドを基質とした連結反応が高酸化度炭素骨格の収束的合成戦略として有効に機能することを示している。

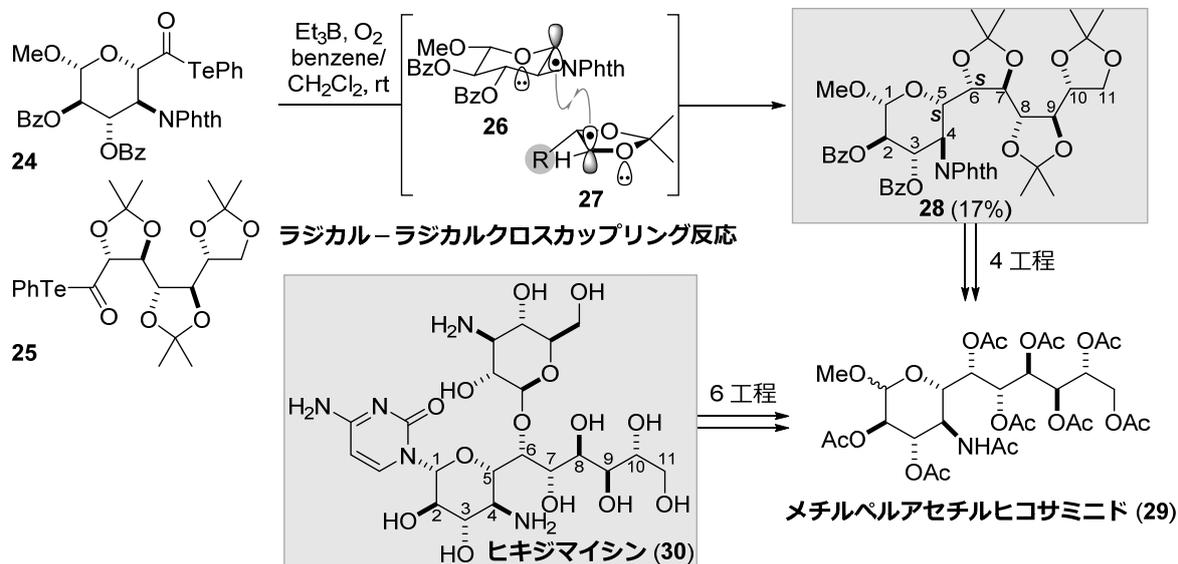


Scheme 4. Et₃B/O₂-Mediated Three-Component Coupling Strategy Using α -Alkoxyacyl Telluride

ラジカル-ラジカルクロスカップリング戦略の開発

高度にヒドロキシ化された非分岐炭素鎖は、重要な生物活性を示す多数の天然二次代謝産物に見られる部分構造である。多数のヒドロキシ基を有する糖誘導体は、このような構造を構築するための有用な合成素子とみなせる。したがって、 α -アルコキシ炭素ラジカルのラジカル-ラジカルカップリング反応を用いた糖鎖の連結によって、高度に酸素官能基化された炭素鎖を効率的に構築できれば、理想的な収束的合成戦略を確立できる。最近我々は、 Et_3B /酸素条件下、 α -アルコキシアシルテルリドを基質として用いた効率的なラジカル-ラジカルクロスカップリング反応を開発した¹⁷⁾。

Scheme 5 に、駆虫薬ヒキジマイシン(30)のポリオール構造の直截的構築を志向した、糖由来の α -アルコキシアシルテルリド **24** および **25** のクロスカップリング反応を示した。ラジカル-ラジカルカップリング反応は実用的先例がほとんど存在せず、さらにクロスカップリング反応においては各成分のホモカップリングが競合するため、反応系の複雑化が予想された。しかし、ポリオール構造 **28** のカップリング反応による 1 工程での構築は収束的合成戦略の革新的進歩に繋がるため、我々はこの未踏の課題に挑んだ。室温、酸素存在下、 Et_3B を用いて、脱一酸化炭素を伴う α -アルコキシ炭素ラジカル形成を **24** および **25** に対して実施した。その結果、生じた **26** および **27** 間の反応は、主生成物としてクロスカップリング体 **28**、副生成物として三種の立体異性体および二量化体を与えた。**28** の立体化学は、**30** より得られる 既知のメチルペルアセチルヒコサミニド(29)に誘導して確認した。以上により、**30** のポリオール構造中の 9 連続不斉中心を有する **28** を、6 つのホモ-、および 4 つのクロスカップリング体の中から 1 工程で選択的に構築した。本成果により、高度に酸素官能基化された構造を収束的に合成する本法の実用性を実証した。



Scheme 5. Radical-Radical Cross-Coupling Strategy for Synthesis of the Hikizimycin Structure

おわりに

天然物全合成は、新反応と新戦略を開発する原動力である。本要旨では、当研究室での高酸化度天然物の全合成のためのラジカル反応を基盤とした様々な戦略の探究と最適化について述べた。ここで開発した官能基許容性が高い収束的合成戦略は、

複雑な分子構造を容易に合成可能な多官能基化されたフラグメントから 1 工程で構築できる。用いる反応の広い基質適用範囲、単純な試薬条件および穏和な反応条件ゆえに、これらの強力な収束的合成戦略は、新しい逆合成解析を可能とし、高酸化度天然物の迅速な全合成に寄与するはずである。

医薬品の新規ケミカルスペースの探索には、高酸化度天然物やその誘導体の自在な供給が必要となる。しかしながら、構造的に多様かつ複雑な天然物群の全合成は未だルーチンワークには程遠い。したがって、収束性を最大限に高め、カップリング後の官能基変換を最小限に抑えた、より穏やかで、より強力で、より信頼性の高い反応および方法論が引き続き開発されることが不可欠である。本要旨で紹介したような、収束的合成戦略の継続的な進化が、高酸化度天然物を基盤とした医薬品開発プロセスを加速させると我々は信じている。

謝辞

本研究は東京大学大学院薬学系研究科天然物合成化学教室に所属する学生諸氏、および長友優典講師、占部大介教授(富山県立大学工学部生物工学科)とともに行ったものです。彼らの努力に敬意と謝意を表します。日本学術振興会ならびに科学技術振興機構の支援に感謝いたします。

参考文献

1. Newman, D. J.; Cragg, G. M. *J. Nat. Prod.* **2016**, *79*, 629-661.
2. Harvey, A. L.; Edrada-Ebel, R.; Quinn, R. J. *Nat. Rev. Drug. Discov.* **2015**, *14*, 111-129.
3. Maimone, T. J.; Baran, P. S. *Nat. Chem. Biol.* **2007**, *3*, 396-407.
4. Liu, F.; Myers, A. G. *Curr. Opin. Chem. Biol.* **2016**, *32*, 48-57.
5. Urabe, D.; Asaba, T.; Inoue, M. *Chem. Rev.* **2015**, *115*, 9207.
6. Itoh H.; Inoue, M. *Chem. Rev.* ASAP Article, DOI: 10.1021/acs.chemrev.9b00063.
7. Inoue M. *Acc. Chem. Res.* **2017**, *50*, 460
8. Deslongchamps P. et al., *Can. J. Chem.* **1979**, *57*, 3348.
9. Nagatomo, M.; Koshimizu, M.; Masuda, K.; Tabuchi, T.; Urabe, D.; Inoue, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 5916.
10. Nagatomo, M.; Hagiwara, K.; Masuda, K.; Koshimizu, M.; Kawamata, T.; Matsui, Y.; Urabe, D.; Inoue, M. *Chem. Eur. J.* **2016**, *22*, 222.
11. Masuda, K.; Koshimizu, M.; Nagatomo, M.; Inoue, M. *Chem. Eur. J.* **2016**, *22*, 230.
12. Xu, C.; Han, A.; Virgil, S. C.; Reisman, S. E. *ACS Cent. Sci.* **2017**, *3*, 278.
13. Koshimizu, M.; Nagatomo, M.; Inoue, M. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2016**, *55*, 2493.
14. Hashimoto, S.; Katoh, S.; Kato, T.; Urabe, D.; Inoue, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, *139*, 16420.
15. Kamimura, D.; Urabe, D.; Nagatomo, M.; Inoue, M. *Org. Lett.* **2013**, *15*, 5122.
16. Nagatomo, M.; Kamimura, D.; Matsui, Y.; Masuda, K.; Inoue, M. *Chem. Sci.* **2015**, *6*, 2765.
17. Masuda, K. Nagatomo, M. Inoue, M. *Nat. Chem.* **2017**, *9*, 207.