

不斉誘起型ラジカル転位環化反応を基盤とする()-Histrionicotoxinの全合成および()-Lepadiformine Aの合成研究

著者	佐藤 学
号	50
学位授与機関	Tohoku University
学位授与番号	薬博(薬科)第39号
URL	http://hdl.handle.net/10097/00121713

不斉誘起型ラジカル転位環化反応を基盤とする

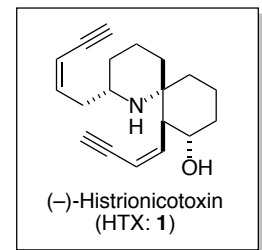
(-)-Histrionicotoxin の全合成および(-)-Lepadiformine A の合成研究

医薬製造化学分野 佐藤 学

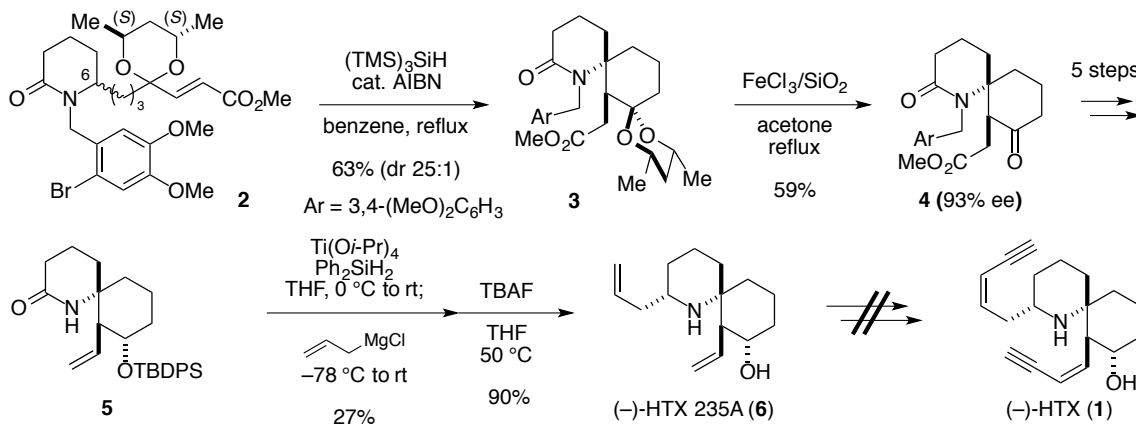
アザスピロ骨格は医薬的に重要であるとともに合成困難な骨格の一つであり、有用な不斉構築法がないことから、効率的な合成法の開発が求められている。本研究では、当研究グループで開発された不斉誘起型ラジカル転位環化反応によるアザスピロ骨格の不斉構築法を基盤として、アザスピロ構造を有する Histrionicotoxin および Lepadiformine A を標的化合物として合成研究を行った。

1. (-)-Histrionicotoxin の全合成

【背景】 (-)-Histrionicotoxin (HTX: **1**)は、Daly、Witkop らによってハイユウヤドクガエル *Dendrobates histrionicus* の皮膚から単離、構造決定されたアザスピロアルカロイドであり、ニコチン性アセチルコリン受容体を非競合的に阻害することが知られている。特徴的なアザスピロ骨格、二つのエンイン側鎖および1,3-アミノアルコールを持ち合わせていることから、多くの有機合成化学者の興味を引きつけてきた。しかし、全合成例はわずか5例にとどまり、スピロ中心に相当する四置換炭素の立体選択的構築は、未だ改善の余地が残されている。今回、著者は当研究グループで開発された不斉誘起型ラジカル転位環化反応を基盤として全合成研究に着手した。その結果、ラクタムへのワンポットアリル基導入法とアミノアルコールの新規保護基を見出し、HTX 235A (**6**)を経由する独自の合成戦略により、**1**の不斉全合成を達成した。

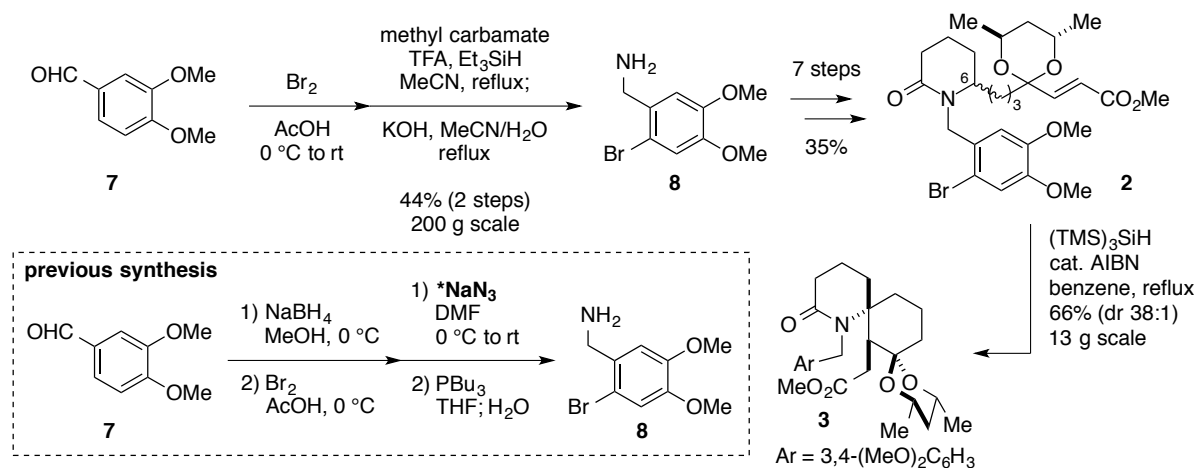


【共同研究者による 1 の合成研究】 共同研究者は側鎖の不斉中心を基にスピロ中心の不斉を誘起するラジカル転位環化反応を開発し、スピロ中心と側鎖に関するジアステレオ選択性が 25:1 でアザスピロ化合物 **3** の構築に成功している。続いて、ラクタムに対するワンポットでのアリル基導入を行い、HTX 235A (**6**)の全合成を達成している。しかし、その後エンイン側鎖の構築を検討しているが、**1**へと導くことはできていない。

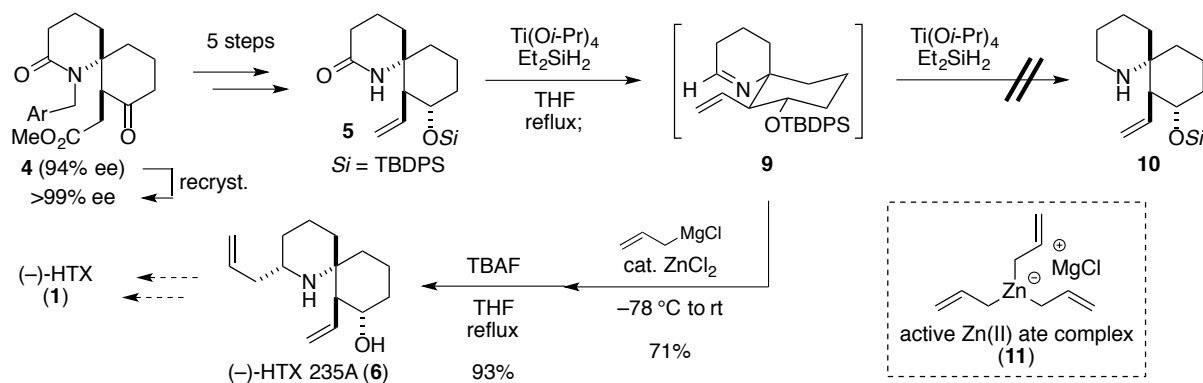


【原料合成法の改良およびラジカル転位環化反応の最適化】 これまで基質 **2** のフラグメントであるベンジルアミン **8** は、市販のアルデヒド **7** から 4 工程で調製されていた。しかし爆発性のあるアジ化ナトリウム

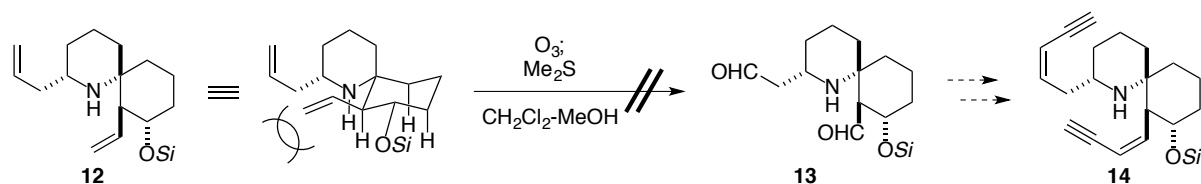
を用いるため大量合成への適用が困難であり、原料合成の効率性に問題があった。そこで著者はアルデヒドへの還元的アミノ化を用いた手法の適用を試みた。その結果、工程数の短縮に成功し、わずか2ポット操作による **8** の大量供給法を確立した。次に、鍵となるラジカル反応のスケールアップを行い、10 グラム以上のスケールにも本反応が適用可能であることを示した。



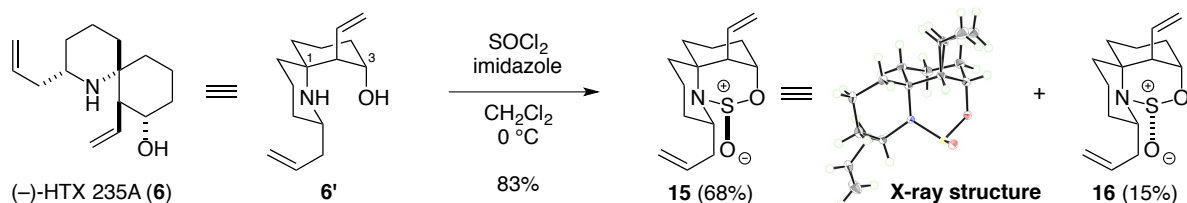
【ラクタム部位に対する立体選択的なアリル基導入】 低収率にとどまっていたラクタムのアリル化について詳細な検討を行った。ラジカル環化後の脱アセタール体 **4** の光学純度を再結晶により 99% ee 以上まで向上させた後、5 工程の変換を経て **5** を合成した。まず、**5** のラクタムのイミンへの還元を試みた。アミン **10** への過剰還元を抑制する目的で、ジフェニルシランよりも還元能の弱いジエチルシランを用いたところ、望みのイミン **9** へと変換することに成功した。次に、求核剤の検討を行い、アリル Grignard 反応剤と塩化亜鉛から調製したアート錯体 **11** が最適であることを見出し、収率を 71%まで向上させた。



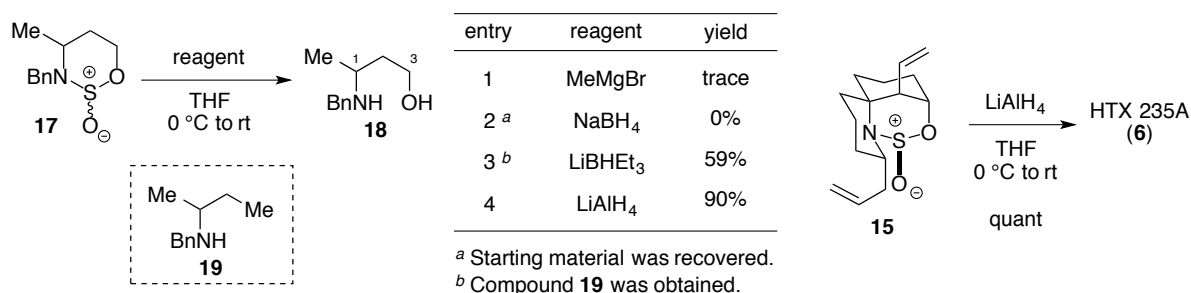
【合成終盤の問題点】 共同研究者は、アリル化後得られたジオレフィン **12** に対して、エンイン側鎖の構築を視野に入れオゾン酸化を試みたが、望みのジアルデヒド **13** は得られていない。加えて、**12** が有する第二級アミンの保護を、様々な条件を用いて検討したが、立体障害により保護を行うことができなかった。以上の背景を踏まえて、著者は第二級アミンの保護基の問題を解決するため、新たなアプローチを試みた。



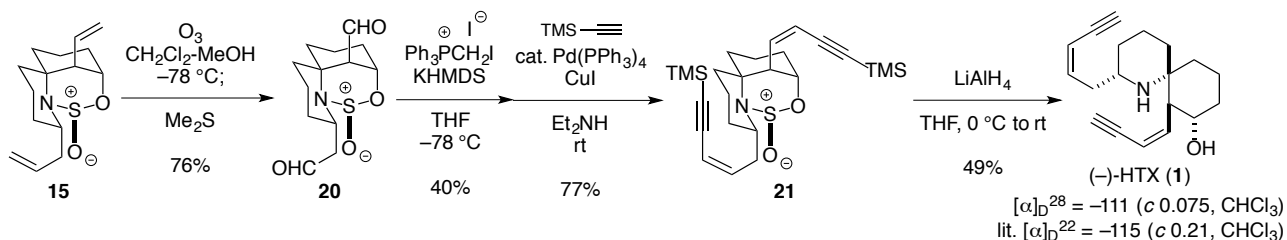
【1,3-アミノアルコールの保護】過去の知見から、HTX 類の 1,3-アミノアルコールは分子内で水素結合を形成し、アルキル側鎖がアキシアル位を占める立体配座 **6'**をとることが分かっている。そこで著者は、1,3-アミノアルコールの保護を計画した。**6** に対して塩化チオニルを作用させると、期待通り反応は進行し、問題となっていた第二級アミンの保護に成功した。なお、メジャージアステレオマー**15**の相対立体配置は、X 線結晶構造解析により決定した。



【脱保護のモデル検討】次の課題であるアミノアルコールの保護基の除去について、モデル基質 **17** を用いて検討した。まずメチル Grignard 反応剤および水素化ホウ素ナトリウムを用いた場合、アミノアルコールはほとんど得られなかった (entries 1 and 2)。次に、 LiBHET_3 を用いると目的物 **18** は得られるものの **19** が副生した (entry 3)。最終的に、水素化アルミニウムリチウムが最も良い結果を与え (entry 4)、最適条件を **6** の保護体 **15** に適用したところ、定量的にアミノアルコールへと導くことができた。

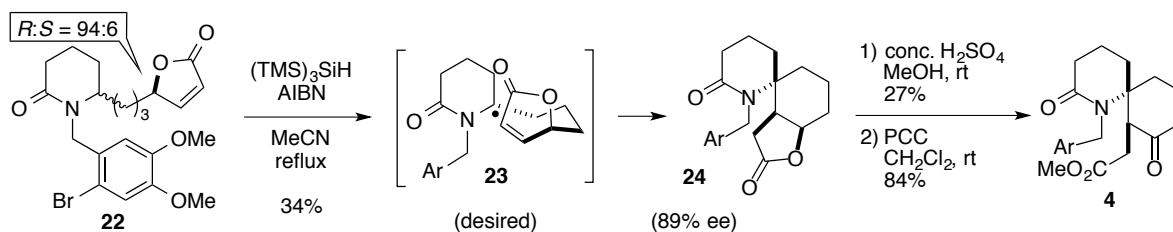


【HTXの全合成】**15**のオゾン酸化によって得られたジアルデヒド**20**に対して、Z選択的な Wittig 反応と菌頭カップリングを行い、HTXの全炭素骨格を構築した。最後に、モデル検討により確立した、水素化アルミニウムリチウムを用いた脱保護条件を適用した。その結果、**21**のアミノアルコールと末端アセチレンの保護基の除去に成功し、**1**の4例目となる不斉全合成を達成した。



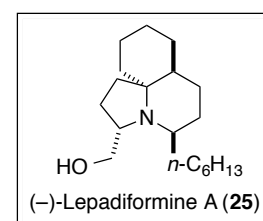
【光学活性ブテノイドを用いたラジカル転位環化反応の開発】環状アセタール**2**を基質とする合成戦略では、化学量論量の不斉補助基を導入しなければならない点が課題として残されていた。そこで著者は、触媒的不斉合成により調製したブテノイド**22**をラジカル条件に付すことで、アザスピロ骨格の不斉構築を試みた。その結果、ラジカル転位後生じる遷移状態**23**を経由して望みの相対立体配置を有するラ

クトン **24** が単一のジアステレオマーとして得られた。さらに、ラクトン **24** を開環した後、生じたアルコールを酸化することで、ケトラクタム **4** へと導き、触媒的不斉合成による **1** の形式合成を達成した。

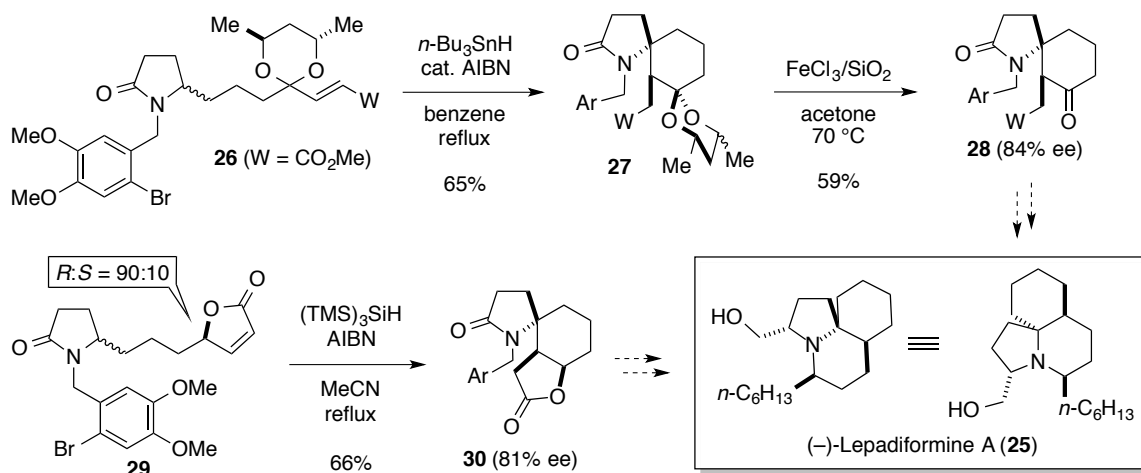


2. (-)-Lepadiformine A の合成研究

【背景】 (-)-Lepadiformine A (**25**)は、群体ホヤ *Clavelina lepadiformis* から単離、構造決定された三環性アルカロイドである。当研究グループでは、ラジカル転位環化反応を用いた、**25** のラセミ全合成を達成し、本方法が 5 員環-6 員環スピロ系のジアステレオ選択的構築に有用であることを示している。しかし、本合成戦略を用いた **25** の不斉合成は行われていなかった。



【(-)-Lepadiformine A の不斉全合成研究】 本研究では、 C_2 対称ジオールまたは、光学活性ブテリドを有する基質を用いた、二つのラジカル転位環化反応を鍵とする (-)-lepadiformine A (**25**)の不斉全合成研究を行った。 C_2 対称ジオール由来のアセタール **26** を用いた場合には、収率 65%で環化体 **27** が得られ、脱アセタール体 **28** の鏡像体過剰率が 84% ee であった。一方、ブテリド **29** をラジカル条件に付すと、収率 66%、鏡像体過剰率が 81% ee としてアザスピロ化合物 **30** が得られた。以上の様に、ラジカル転位環化反応を用いた(-)-**25** の不斉全合成の基盤を確立することができた。



【結論】 本研究では、不斉誘起型ラジカル転位環化反応を基盤とするアザスピロ骨格構築法を用いて、4 例目となる(-)-Histrionicotoxin の不斉全合成を達成した。また、(-)-Lepadiformine A が有するスピロ構造の不斉構築にも成功し、医薬的に重要な、アザスピロ骨格構築に関して新たな一般的合成方法論を提供することができた。

【文献】

1) Sato, M.; Azuma, H.; Daigaku, A.; Sato, S.; Takasu, K.; Okano, K.; Tokuyama, H. *Angew. Chem. Int. Ed.*, published online (DOI: 10.1002/anie.201609941).

論文提出者: 佐藤 学

論文審査委員 (主査): 岩淵 好治

論文題目: 不斉誘起型ラジカル転位環化反応を基盤とする

(-)-Histrionicotoxin の全合成および(-)-Lepadiformine A の合成研究

アザスピロ骨格は、医薬的に重要な様々なアルカロイドに含まれており、創薬上重要な骨格の一つである。しかし、有用な不斉構築法が無いことからいまだ合成困難であり、効率的な合成法の開発が求められている。論文提出者は、所属研究室の前任者の合成経路を発展させ、不斉アセタール部位を有する基質の不斉誘起型ラジカル転位環化反応によるアザスピロ骨格の不斉構築法を用いた(-)-histrionicotoxin の全合成を達成した。さらに、確立した合成経路を、触媒的不斉合成を用いた不斉点の構築を含む経路へと発展させた。さらに、ラジカル転位環化反応を他のスピロ骨格の構築に応用し、(-)-lepadiformine A のアザスピロ骨格の不斉構築を行った。

第一章では、前任者の(-)-histrionicotoxin の合成研究の問題点を解決し、(-)-histrionicotoxin の全合成を達成した経緯について述べている。まず、ラジカル反応の基質の大量供給法を確立し、10 グラムスケール程度のスケールでの不斉誘起型ラジカル転位環化反応が実施可能であることを示している。さらに、全合成実現のための障害となっていた、二つのエンイン側鎖の構築に関しては、Grubbs 反応を応用したりレーメタセシスを応用した方法を試みているが、1,3-アミノアルコールの無保護の基質を用いた試みは成功していない。そこで、1,3-アミノアルコールの保護に関して、新たな着想に基づいた保護基を開発するに至った。その結果、末端オレフィンのエンインへの変換を実現し、(-)-histrionicotoxin の 4 例目の不斉全合成を達成している。さらに、論文提出者は、触媒的不斉合成により構築した光学活性ブテノリドを用いた新たなラジカル転位環化反応を確立し、アザスピロ骨格の不斉構築にも成功している。その後、論文提出者の全合成経路の合成中間体まで誘導し、(-)-histrionicotoxin の形式合成を達成している。

第二章では、(-)-histrionicotoxin の合成研究の過程で確立した二つのラジカル転位環化反応を応用し、(-)-lepadiformine A の合成研究を行っている。光学活性アセタールの不斉誘起を利用したラジカル転位環化反応と、光学活性ブテノリドの不斉誘起を利用したラジカル転位環化反応により、(-)-lepadiformine A の有するアザスピロ骨格の不斉構築を行い、2つの手法について比較検討している。

以上、論文提出者は、不斉誘起型ラジカル転位環化反応を基盤とするアザスピロ骨格構築法を用いて、(-)-histrionicotoxin の不斉全合成を達成し、その合成設計の有用性を、(-)-lepadiformine A が有するスピロ構造の不斉構築を行うことで示した。本研究成果は、医薬的に重要なアザスピロ骨格を有するアルカロイドの新規合成法を提供するものであり、有機合成化学および創薬化学の発展に寄与することが期待される。

よって、本論文は博士 (薬科学) の学位論文として合格と認める。