

## 博士論文（要約）

論文題目 トウセンダニンおよびバトラコキシン四環性骨  
格の効率的合成法の開発

氏 名 武藤 大之

【序】ステロイド様四環性骨格を有する化合物は、天然から多数単離されており、縮環様式や極性官能基の違いにより多様な生物活性を示す。トウセンダニン(**1**, Figure 1)<sup>1)</sup>に代表されるリモノイドは、リモノイド骨格が酸化的に修飾・開裂した、多様な構造を有する天然物群である。**1**の四環性骨格は

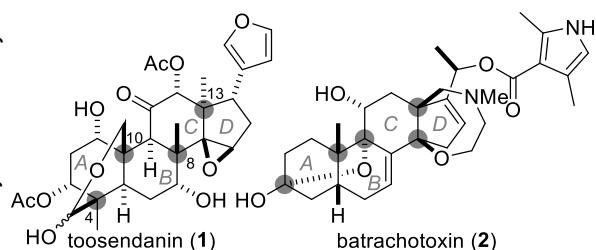


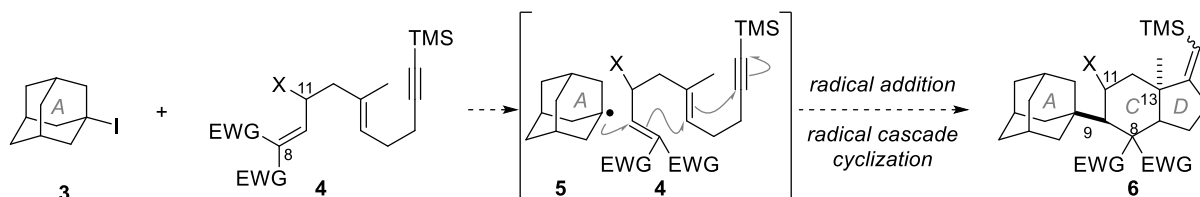
Figure 1. Structures of **1** and **2**.

AB環およびBC環がともにトランス縮環し、C4, 8, 10, 13位に第四級炭素を有する。現在までに数百種のリモノイドが単離されており、殺虫活性や抗菌活性などの多様な生物活性が報告されている。一方、バトラコトキシニン(**2**, Figure 1)は、モウドクフキヤガエル *Phyllobates* sp.の皮膚から単離・構造決定されたステロイドアルカロイドである<sup>2)</sup>。**2**は電位依存性 Na<sup>+</sup>チャンネルに不可逆的に結合して強力な神経毒性を示す。AB環およびCD環がともにシスに縮環した**2**の四環性骨格は、5個の四置換炭素を有し、ヘミアセタールや7員環オキサゼパンなどによって高度に官能基化されている。**1**および**2**は多数の四置換炭素および不斉中心を持つため合成が困難である<sup>3)</sup>。そこで私は、これらの化合物の効率的な合成法の確立を目指した。

### 1. 分子間連続ラジカル反応を用いたトウセンダニン骨格構築のモデル検討

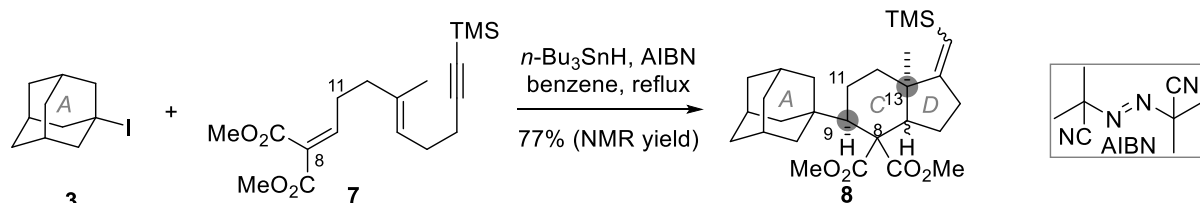
【計画】橋頭位ラジカルカップリングと連続するラジカル環化反応により、トウセンダニンのACD環骨格を一挙に収束的に構築する可能性を、モデル基質を用いて検討することとした(Scheme 1)。本反応ではまず、モデルA環**3**から生じた橋頭位ラジカル**5**が、鎖状ラジカル受容体**4**の電子不足オレフィンに選択的に付加すると予想した。その結果生じたラジカルが連続して近傍のアルケン・アルキンへ付加すればモデルACD環**6**が得られる。C8, 11位の官能基が異なる複数の鎖状ラジカル受容体を用いて反応性の違いを調べる計画を立てた。

Scheme 1. Synthetic plan of model ACD-ring **6**.



【方法・結果】まず、C8位に2個のエステル基を持ち、C11位に官能基を持たない**7**を用いて分子間連続ラジカル反応を検討した(Scheme 2)。水素化トリブチルスズ、AIBN存在下、**3**と**7**をベンゼン中で加熱還流したところ、連続ラジカル反応が進行し、所望のACD環**8**を収率77%で得た。本反応では、2個のフラグメントの連結と、2個の第四級炭素を含むCD環構造の立体選択的な構築が一挙に進行し、C9, 13位の立体配置が**1**に対応する**8**が得られた。

Scheme 2. Intermolecular radical cascade reaction.

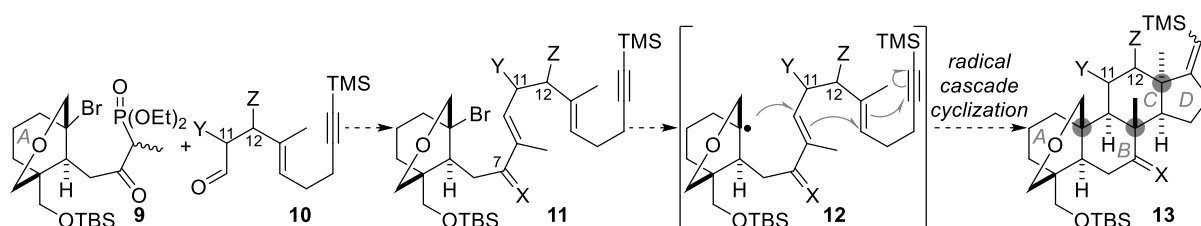


一方、C11 位に官能基を持つ基質を用いた場合、無反応または低収率で所望の ACD 環を得るのみであった。

## 2. 分子内連続ラジカル反応を用いたトウセンダニン四環性骨格の構築

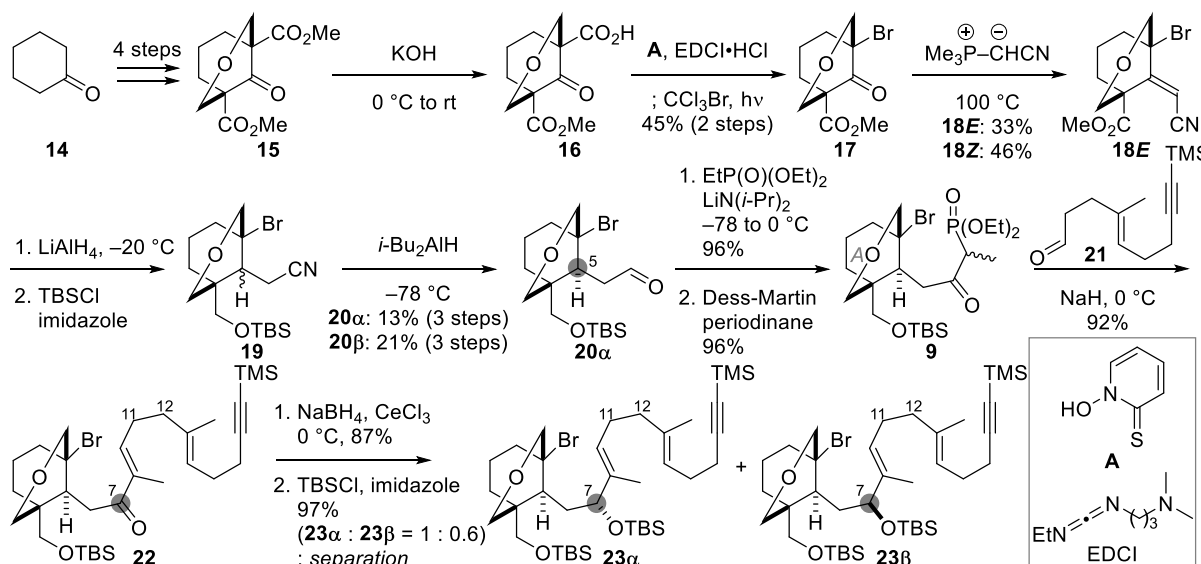
【計画】**1**と同様の縮環形式を持つ**13**を標的化合物に設定し、分子内連続ラジカル環化を用いて、リモノイド骨格の3個の第四級炭素を含むBCD環を1段階で構築する計画を立てた(Scheme 3)。すなわち、2環性化合物であるブロミド**11**からC-Br結合の均等開裂により橋頭位ラジカル**12**を発生させれば、近傍のアルケン・アルキンへのラジカル環化が連続して立体選択的に進行し、リモノイド骨格**13**を構築できると予想した。ラジカル環化基質**11**はA環フラグメント**9**とアルデヒド**10**の縮合により合成することとした。C11, 12位の官能基が異なる**10**を用いて複数のラジカル環化基質**11**を合成し、反応性の違いを調査する。

Scheme 3. Synthetic plan of limonoid skeleton **13**.



【方法・結果】まず、C11, 12位に官能基を持たず、C7位の官能基が異なる3種類のラジカル環化基質**22**, **23α**および**23β**を合成した(Scheme 4)。まず、ケトン**14**から4工程で合成したジエステル**15**<sup>4)</sup>の、一方のエステルのみを加水分解した。得られたカルボン酸**16**をBarton エステルへ変換

Scheme 4. Synthesis of substrates **22**, **23α** and **23β**.

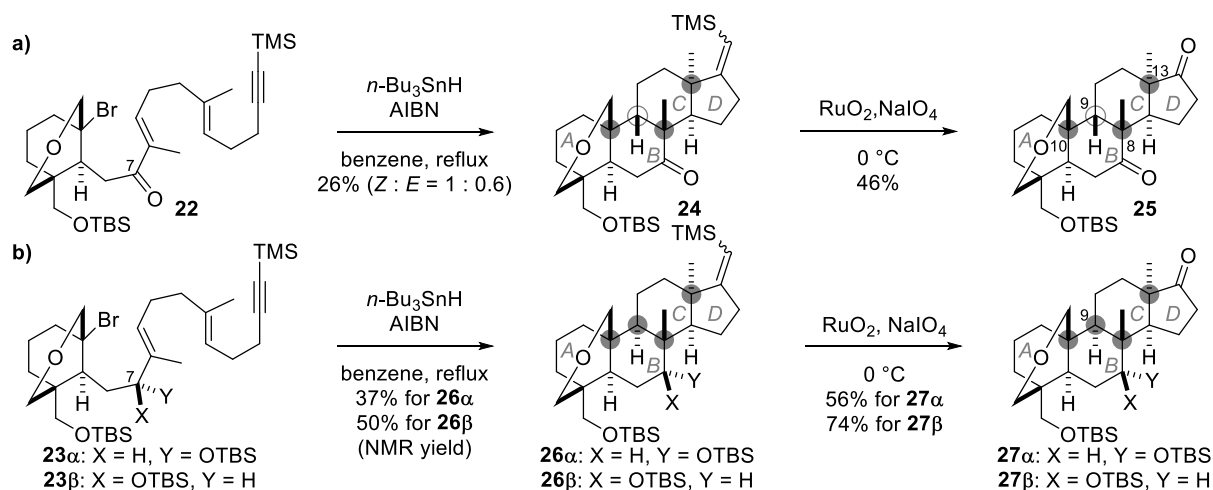


した後、CCl<sub>3</sub>Br 存在下、光照射することでブロミド **17** に導いた。次に、リンイリドを用いた炭素鎖導入により、ニトリル **18E** および幾何異性体 **18Z** を合成した。**18E** に対してエステルの還元と不飽和ニトリルの1,4-還元を同時に行い、生じたアルコールをTBS基で保護した。生成した**19**のニトリル基の還元により、アルデヒド**20α** およびC5位に関する立体異性体**20β**を得た。さらに、**20α**へホスホン酸エステルを付加し、生じたアルコールを酸化することで、A環フラグメント**9**を合成した。塩基存在下、**9**と既知のアルデヒド**21**<sup>5)</sup>を縮合し、C7位がケトンである環化基

質 **22** を得た。また、**22** からケトンの還元と、生じたアルコールの TBS 基での保護により、C7 位にシリルエーテルを有する環化基質 **23 $\alpha$**  および C7 位に関する立体異性体 **23 $\beta$**  を得た。

次に、環化基質 **22**, **23 $\alpha$**  および **23 $\beta$**  を用いて分子内連続ラジカル環化を検討した(Scheme 5)。C7 位にケトンを持つ **22** をラジカル環化条件に付したところ、分子内連続ラジカル環化反応が進行し、5 環性化合物 **24** が収率 22% で生じた。続いて **24** のビニルシランを酸化的に切断して 5 環性ケトン **25** を得た。**25** の C8, 10, 13 位第四級炭素は所望の立体配置で構築できたものの、C9 位の立体配置は **1** とは異なっていた。一方、C7 位にシリルエーテルを持つ **23 $\alpha$**  および **23 $\beta$**  をラジカル反応に付したところ、5 環性化合物 **26 $\alpha$**  および **26 $\beta$**  がそれぞれ収率 37%、50% で得られた。ビニルシランの切断により生じた **27 $\alpha$**  および **27 $\beta$**  は、3 個の第四級炭素と C9 位第三級炭素について所望の立体配置を有する。本反応では、5 個の立体化学を制御しながら、3 個の第四級炭素と 3 個の炭素-炭素結合を形成した。その結果、2 環性化合物 **23 $\alpha$** , **23 $\beta$**  からリモノイド骨格を有する 5 環性化合物 **26 $\alpha$** , **26 $\beta$**  を 1 段階で構築できた。

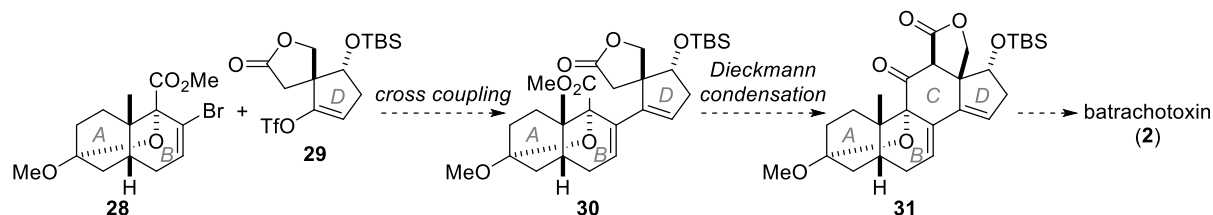
**Scheme 5.** Intramolecular radical cascade cyclization.



### 3. 収束的合成戦略に基づくバトラコトキシン四環性骨格の構築

【計画】遷移金属を用いた分子間カップリング反応を鍵とする **2** の収束的な合成計画を立案した (Scheme 6)。当研究室にて合成法が確立されている AB 環フラグメント **28**<sup>6)</sup> と、D 環フラグメント **29** のカップリングにより **30** を得る。**30** から Dieckmann 縮合による C 環形成と、CD 環の官能基化により **2** を合成できると予想した。高度に官能基化された AB 環および D 環フラグメントの連結により、**2** の合成に必要な酸化度を持つ四環性骨格 **31** を効率的に構築できると考えた。

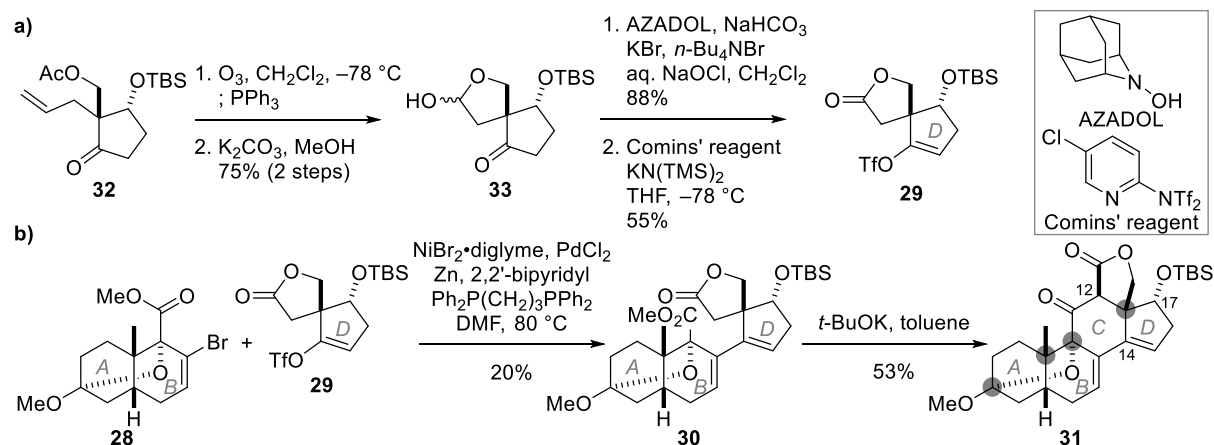
**Scheme 6.** Synthetic plan of batrachotoxin.



【方法・結果】D 環フラグメント **29** を合成した(Scheme 7a)。**32**<sup>6)</sup> のオゾン酸化と、続くアセチル

基の除去により **33** を得た。**33** のラクトールをラクトンへ酸化した後、ケトンをビニルトリフラートへ変換して **29** を合成した。次に、AB 環フラグメント **28** と D 環フラグメント **29** から四環性骨格 **31** を構築した(Scheme 7b)。Weix らの条件<sup>7)</sup>をもとに検討した結果、臭化ニッケル、塩化パラジウムおよび亜鉛存在下、**28** と **29** を加熱することでカップリング成績体 **30** を合成できた。さらに、**30** に塩基を作用させたところ C 環形成が進行し、**31** を構築できた。

**Scheme 7.** Synthesis of D-ring fragment **29** and steroid skeleton **31**.



【結語】 **1** および **2** に対応する、2 種類の縮環様式を持つ四環性骨格 **26 $\beta$**  および **31** の効率的構築に成功した。まず、分子内連続ラジカル反応を用いることで、2 環性化合物 **23 $\beta$**  から 1 段階でリモノイド骨格 **26 $\beta$**  を立体選択的に構築した。本反応では、基質の C7 位の官能基の調整により、望む環化体の立体選択的な構築と、収率の向上を実現した。これは、連続環化反応を用いた縮環構造の立体選択的合成における重要な知見である。次に、AB 環フラグメント **28** と D 環フラグメント **29** から 2 段階で、4 個の四置換炭素を有するバトラコキシン四環性骨格 **31** を収束的に構築した。**31** はバトラコキシンへの変換に必要な官能基を有した、重要な合成中間体である。また、本合成で用いたカップリング条件が、複雑な基質の分子間カップリングに有効であることを示した。本反応の全合成研究への更なる応用が期待できる。

【参考文献】 1) Shu, G.-X.; Liang, H.-T. *Acta. Chim. Sin.* **1980**, *38*, 196. 2) (a) Märki, F.; Witkop, B. *Experientia* **1963**, *19*, 329. (b) Daly, J. W.; Witkop, B.; Bommer, P.; Biemann, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1965**, *87*, 124. 3) (a) Heasley, B. *Eur. J. Org. Chem.* **2011**, 19. (b) Yamashita, S.; Naruko, A.; Nakazawa, Y.; Zhao, L.; Hayashi, Y.; Hirama, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 8538. (c) Kurosu, M.; Marcin, L. R.; Grinsteiner, T. J.; Kishi, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 6627. (d) Logan, M. M.; Toma, T.; Thomas-Tran, R.; Du Bois, J. *Science* **2013**, *339*, 59. 4) Martin, J.; Parker, W.; Raphael, R. A. *J. Chem. Soc. C*, **1967**, 0, 348. 5) Johnson, W. S.; Yarnell, T. M.; Myers, R. F.; Morton, D. R. *Tetrahedron Lett.* **1978**, *19*, 2549. 6) Sakata, K.; Wang, Y.; Urabe, D.; Inoue, M. *Org. Lett.* **2018**, *20*, 130. 7) Olivares, A. M.; Weix, D. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2018**, *140*, 2446.