

博士論文（要約）

論文題目 ブファジエノリド類の全合成

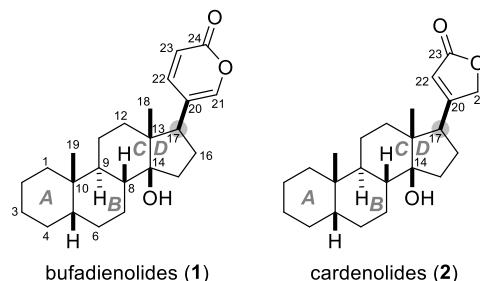
氏 名 清水 慎介

【序】ステロイドは、生命活動を制御する極めて重要な生物活性物質の一群であり、6/6/6/5 員環の縮環様式および炭素骨格上に存在する極性官能基により、多様な生物活性を示す。ブファジェノリド類 **1** およびカルデノリド類 **2** は、強心ステロイドに分類され、強心作用とともにがん細胞に対する成長阻害活性が報告されている (Figure 1)¹⁾。これら 2 つの類縁体は、AB シス CD シス縮環した共通のステロイド骨格を持ち、C14 位に β 配向の

ヒドロキシ基を有する。構造的な相違点として、ブファジェノリド類は C17 位に β 配向の 2-ピロンが結合し、カルデノリド類は C17 位に β 配向のブテノリドが結合している。

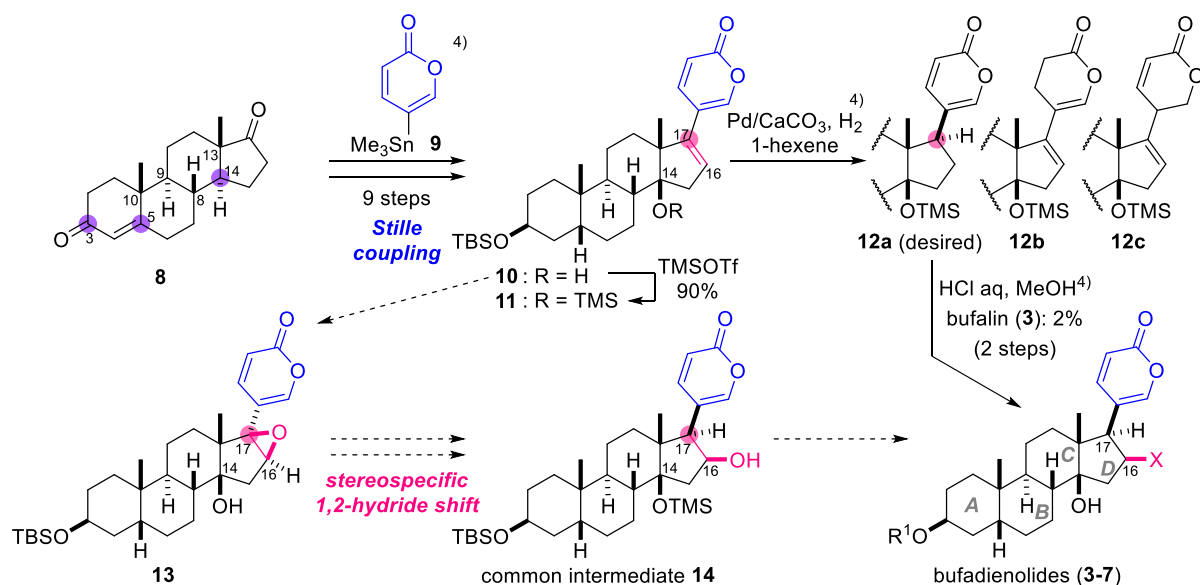
ブファジェノリド類およびカルデノリド類は重要な生物活性を有するが、特にブファジェノリド類は天然からの単離量が極わずかである。そのため、これら天然物群の合成法確立は創薬研究上、非常に重要な課題である。近年、当研究室を含め高酸化度カルデノリド類の全合成が複数報告され、カルデノリド類の化学合成法は大きく進展した²⁾。しかし、ブファジェノリド類の合成研究³⁾はカルデノリド類合成に比して報告例が少なく、ブファジェノリド類の統一的な合成法は確立されていない。これは、立体選択的な 2-ピロンの構築が、ブテノリドの構築に比して困難なためである。従来合成では、反応性の高い 2-ピロンの導入に多段階の変換が必要であり、2-ピロンをカップリング反応で直接導入した例はない。2-ピロンの構築には強酸中の加熱など過酷な反応条件が用いられているため、脱水反応の競合を避けるべく、C14 位ヒドロキシ基は 2-ピロン構築後に導入する必要がある。そこで筆者は、温和な反応条件下での立体選択的な C17 位 2-ピロンの導入と、反応性の高い 2-ピロンを損なわない変換を経る **3-7** の全合成研究を遂行した。

Figure 1. Carboskeletons of bufadienolides **1** and cardenolides **2**



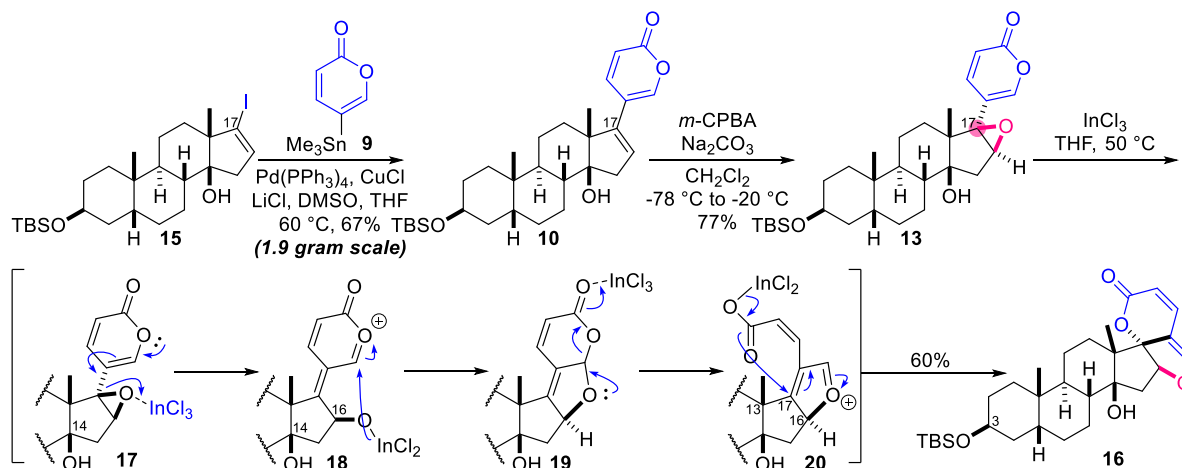
【計画】ブファジェノリド類と同じ縮環形式をもつ合成中間体 **10** から、立体特異的な 1,2-ヒドリド移動を鍵とする **3-7** の合成計画を立案した (Scheme 1)。筆者は本学修士課程において、**9** との Stille カップリングによる 2-ピロンの直接導入を含む 9 工程で、市販化合物 **8** を **10** へと変換した。**10** の 3 級ヒドロキシ基を TMS 基で保護し **11** を導き、続いて C16-C17 位二重結合を還元した。しかし、還元の化学選択性が低く 2-ピロン内の二重結合の還元が競合したため、ブファリン(**3**)の合成は低収率にとどまった⁴⁾。そこで本学博士課程において、異なる合成経路によるブファジェノリド類の合成を計画した。まず、**10** の C16-C17 位を立体選択的にエポキシ化して **13** とする。続いて、C16 位水素原子の立体特異的な 1,2-転位により C17 位へ所望の立体化学を導入し、アルコール **14** へと変換する。最後に、**14** を共通中間体として官能基化を行い、**3** に加え、C16 位に酸素官能基を有する **4-7** の全合成を達成する計画である。

Scheme 1. Synthetic plan of bufadienolides **3-7**



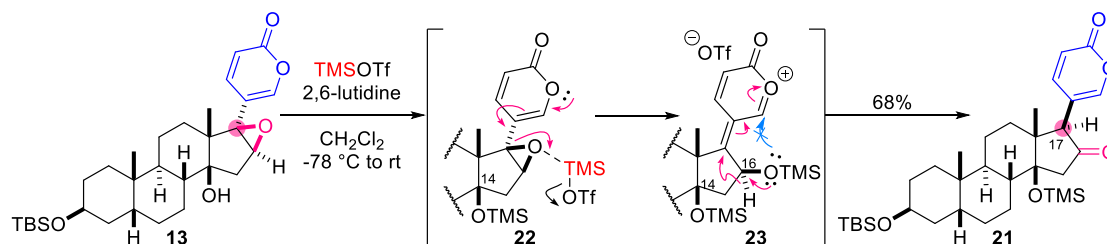
【方法・結果】はじめに、C17 位への立体化学の導入を検討した(Scheme 2)。まず、ビニルヨード **15** とスズ **9** との Stille カップリングにおいて、試薬当量の低減と後処理の変更に
 より、**10** をグラムスケールで合成した。次に、カップリング成績体 **10** に対して *m*-CPBA を
 作用させた。その結果、2-ピロンを損なうことなく化学・立体選択的にエポキシ化が進行し、
13 が得られた。**13** へ Lewis 酸として $InCl_3$ を作用させると、6 環性化合物 **16** が得られた。本
 変換の反応機構を以下のように推定した。まず $InCl_3$ で活性化されたエポキシドの開環反応
 により、中間体 **17** を経て **18** を与える。続いて、生じたオキソカルベニウムイオンに対する
 インジウムアルコキシドの求核攻撃が進行し、アセタール **19** となる。 $InCl_3$ が再び Lewis 酸
 として作用しラクトンのカルボニル酸素を活性化することで、開環反応とともにカルボキシ
 ラート **20** が生じる。最後に、カルボキシラートが C13 位メチル基の反対側から C17 位へ求
 核攻撃し、立体選択的に **16** を与えたと考察した。

Scheme 2. Construction of desired stereochemistry at C17 position



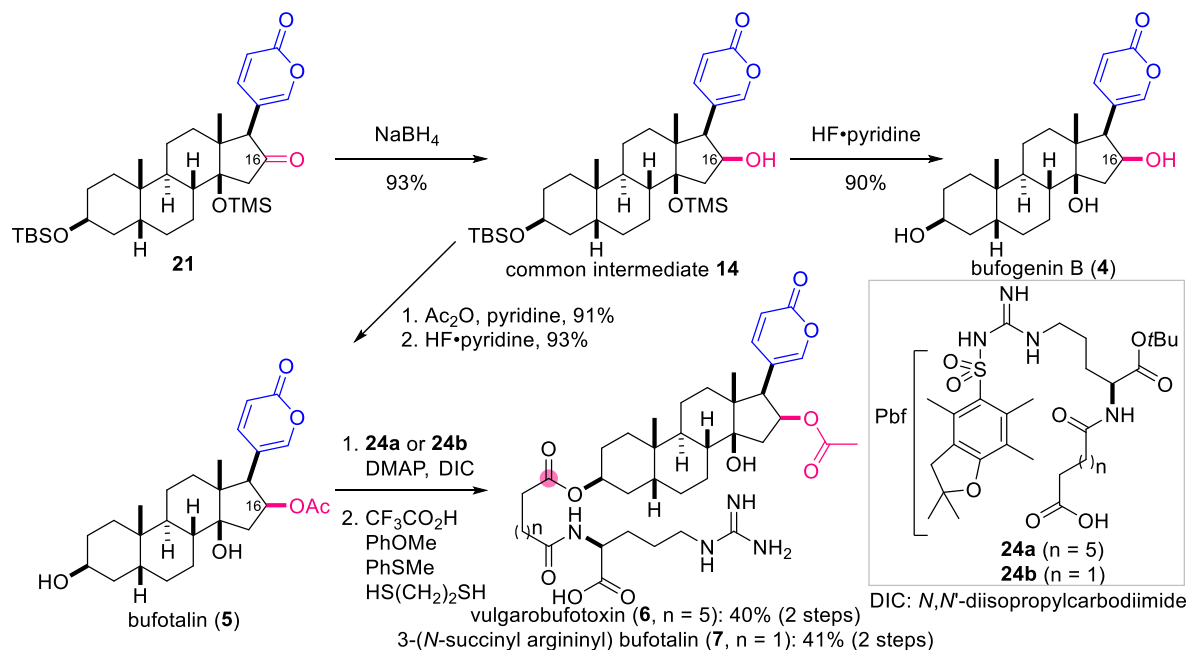
16 の生成を抑制すべく反応条件を検討した結果、**13** に対し TMSOTf を作用させた際⁵⁾、C17 位に所望の立体化学を有するケトン **21** が得られた(Scheme 3)。本反応では、**13** の C14 位ヒドロキシ基のシリルエーテル化と続くエポキシドの位置選択的な開環反応によって、**22** を経て **23** が生じる。中間体 **23** の C16 位水素原子の 1,2-移動が進行し、立体特異的に C17 に所望の立体化学を有するケトンが得られたと考察した。本反応では、C16 位ヒドロキシ基が嵩高く電子供与性の TMS 基で一時的に保護されたために、オキソカルベニウムイオンに対する求核攻撃が抑制され、1,2-ヒドリド移動が進行し所望の **21** を与えたと解釈できる。

Scheme 3. Construction of desired stereochemistry at C17 position



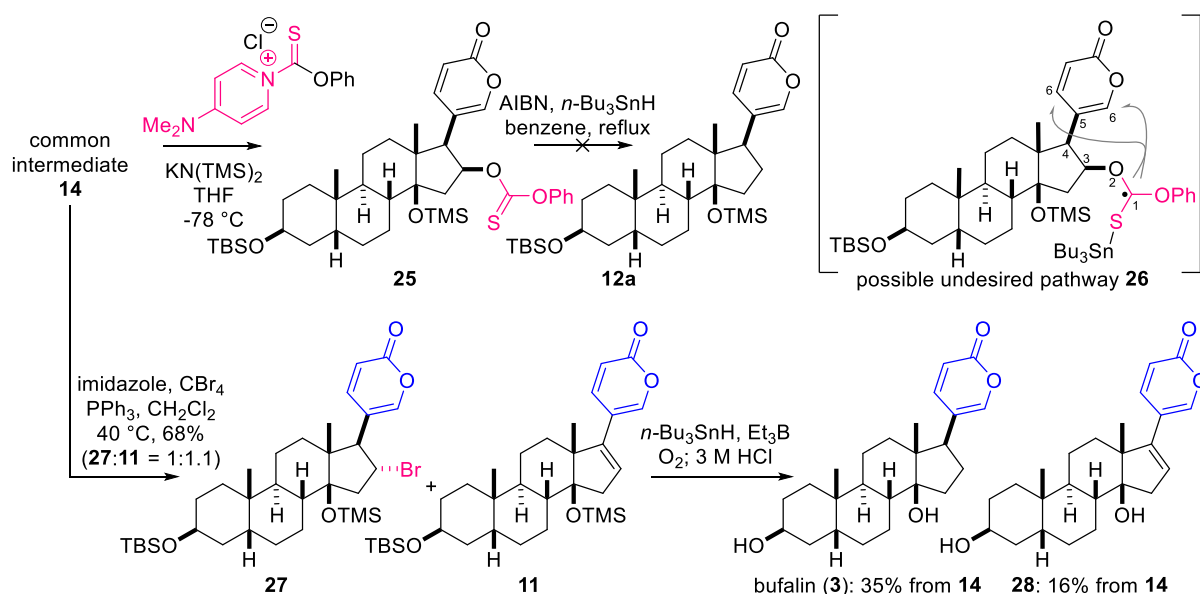
次に、C16 位カルボニル基の還元と官能基化を経て、ブファジエノリド **4-7** の全合成を達成した(Scheme 4)。**21** のカルボニル基を C14 位 TMSO 基の反対側から立体選択的に還元し、共通中間体であるアルコール **14** を得た。次に、**14** の 2 つのシリル基をフッ化水素ピリジン錯体で除去し、ブフォゲニン B (**4**) を合成した。**14** のヒドロキシ基をアセチル化した後に、**14** の脱保護と同様の条件でシリル基を除去し、ブフォタリン(**5**)へと導いた。さらに、**5** の 2 級ヒドロキシ基にカルボン酸 **24a** および **24b** をそれぞれ縮合し、アシル体を得た。最後に、トリフルオロ酢酸を用いた酸性条件により保護基を除去することで、バルガロブフォトキシン(**6**)および 3-(*N*-スクシニルアルギニニル)ブフォタリン(**7**)をそれぞれ合成した。

Scheme 4. Total synthesis of four bufadienolides **4-7**



最後に、ブファリン(**3**)の合成に向け、C16 位の脱酸素化を検討した(Scheme 5)。はじめに、2 電子的な還元条件で脱酸素化を試みたが、C14 位ヒドロキシ基の脱水あるいは 2-ピロンの損壊が観測されたため、ラジカル条件での脱酸素化を検討した。まず、**14** をラジカル前駆体であるチオカーボネート **25** へと変換し、続いて AIBN と *n*-Bu₃SnH を作用させた。しかし基質が損壊し、所望の還元体 **12a** は得られなかった。本反応では、**25** がスズラジカルと反応するとラジカル中間体 **26** を生じる。求核的なラジカル中心が求電子的な 2-ピロンへ付加するという、望まない反応が進行したと考察した。そこで脱酸素化の基質を種々検討した結果、本変換においてブロミドがラジカル前駆体として適切であった。**14** を Appel 反応に付すことにより、脱水体 **11** との混合物でブロミド **27** を得た。続いて、酸素雰囲気下、Et₃B と *n*-Bu₃SnH を作用させブロミドを還元した。最後に、酸性条件下でシリル基を除去し、脱水体 **28** およびブファリン(**3**)の合成を達成した。

Scheme 5. Total synthesis of bufalin (**3**)



【結語】筆者は、温和な反応条件下、立体選択的な 2-ピロン導入を実現し、5 つのブファジエノリド(**3-7**)の全合成を 13-16 工程で達成した。従来法では達成困難であった、C14 位ヒドロキシ基および 2-ピロンを損なわない直接的な合成を、本研究によって実現した。本成果は、統一的な合成手法が未確立であったブファジエノリド類の、効率的な新規合成法を提供するため、有機合成化学および創薬研究上の重要な知見である。

【参考文献】 1) Cheng, C.-s.; Wang, J.; Chen, J.; Kuo, K. T.; Tang, J.; Gao, H.; Chen, L.; Chen, Z.; Meng, Z. *Cancer Cell Int.* **2019**, *19*, 92. 2) (a) Zhang, H.; Reddy, M. S.; Phoenix, S.; Deslongchamps, P. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *74*, 1272. (b) Renata, H.; Zhou, Q.; Baran, P. S. *Science* **2016**, *339*, 59. (c) Kaplan, W.; Khatri, H. R.; Nagorny, P. *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, *138*, 7194. (d) Mukai, K.; Urabe, D.; Kasuya, S.; Aoki, N.; Inoue, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 5300. 3) Michalak, M.; Michalak, K.; Jerzy Wicha, J. *Nat. Prod. Rep.* **2017**, *34*, 361. 4) 清水慎介 東京大学大学院修士論文, **2018**. 5) Murata, S.; Suzuki, M.; Noyori, R. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1982**, *55*, 247-254.