

〔別紙 2〕

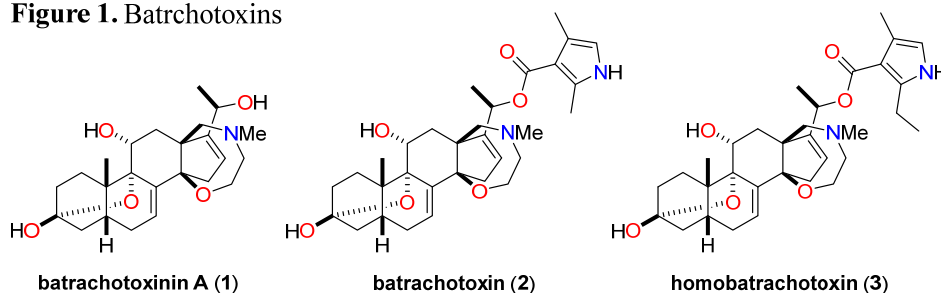
審査の結果の要旨

氏名 坂田 光命

坂田光命は、「Synthetic Study of Batrachotoxin (バトラコトキシンの全合成研究)」のタイトルで、研究を展開した。以下に、その詳細を述べる。

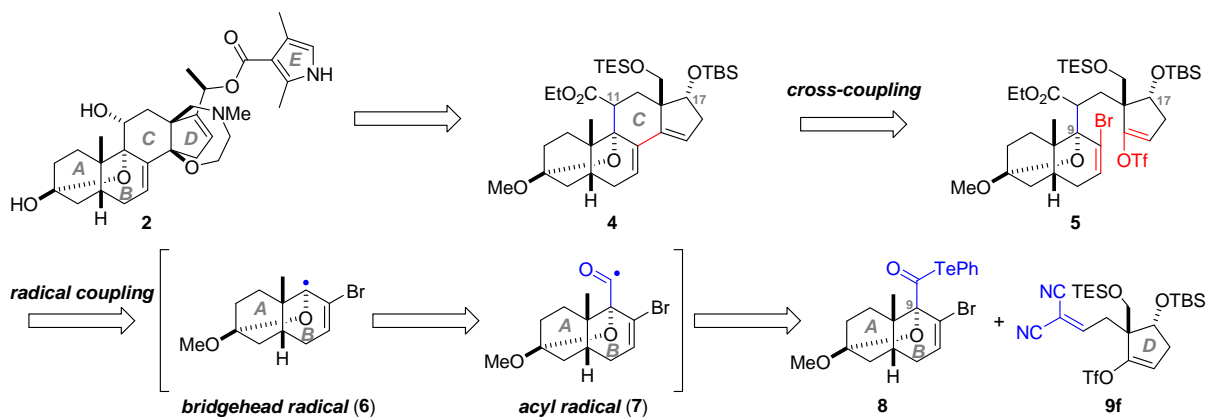
バトラコトキシソ類は、モウドクフキヤガエル *Phyllobates* sp.の皮膚から単離・構造決定されたステロイドアルカロイドである(Figure 1)。X線結晶構造解析によるバトラコトキシニン A(1)の構造決定の後、バトラコトキシソ(2)は 1 からの半合成により構造決定された。また、ホモバトラコトキシソ(3)は、毒を持つ鳥類として知られている *Pitohui* から単離されることが報告された。2 は電位依存性ナトリウムイオンチャンネルに不可逆的に結合し、持続性の活性化状態をもたらすことで強力な神経毒性を發揮する。AB 環および CD 環がそれぞれシスに縮環した 2 のステロイド骨格は、5 つ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。そのため、2 の全合成は挑戦的な課題である。これまでに、バトラコトキシソ類の合成は 3 例に留まっている。坂田光命は、ラジカルカップリング反応とクロスカップリング反応の 2 つのカップリング反応を鍵とする収束的合成戦略に基づいた 2 の全合成研究に着手した。

Figure 1. Batrachotoxins



坂田は AB 環と D 環の連結、続く C 環形成によって、2 の官能基されたステロイド骨格を構築する計画を立案した (Scheme 1)。7 員環オキサゼパンの構築、および C17 位への炭素鎖と C11 位へのヒドロキシ基導入を全合成終盤に行うものとし、2 を逆合成的に 4 に導いた。4 の C 環は、5 の遷移金属を用いたクロスカップリング反応によって形成できると予想した。C9 位四置換炭素の構築に伴う AB 環と D 環の連結には、橋頭位ラジカル 6 のラジカルカップリングを利用することとした。すなわち、アシルテルリド 8 からアシルラジカル 7 の脱一酸化炭素を経て発生する求核的な橋頭位ラジカル 6 は、9f の求電子的なオレフィンと反応することで 3 を与えると予想した。

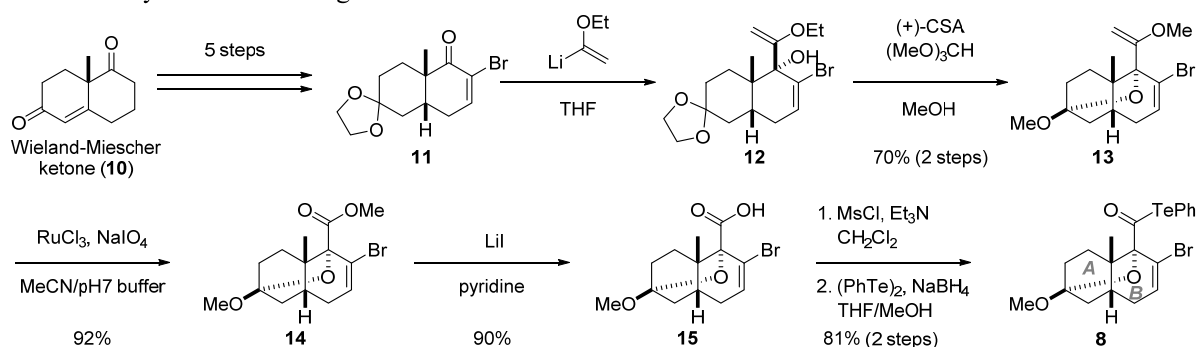
Scheme 1. Synthetic plan of batrachotoxin (2)



まず坂田は、AB 環 8 を合成した(Scheme 2)。Wieland-Miescher ケトン 10 から 5 工程で合成した 11 に対し、ビニルエーテルを導入して 12 とした後、メタノール中で酸処理を行い環状アセタール 13

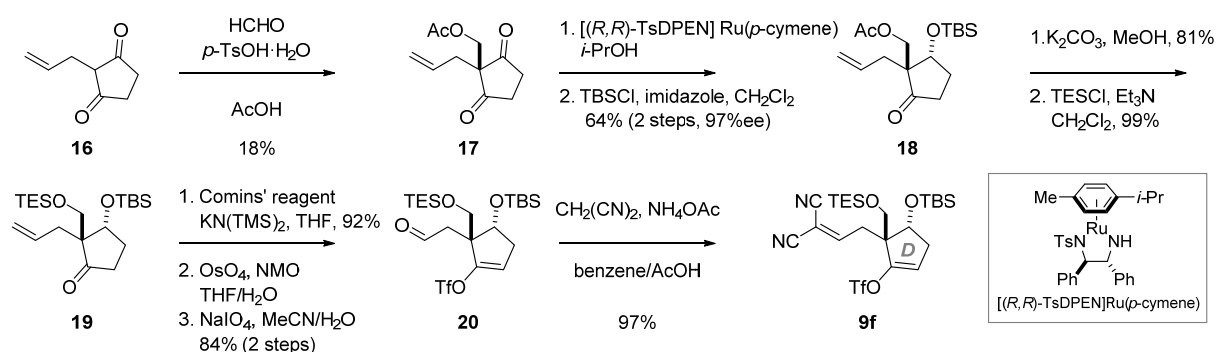
へ誘導した。**13**の電子豊富なビニルエーテルを化学選択的に酸化開裂することでエステル**14**とした後、**14**をヨウ化リチウムとピリジン中で処理してカルボン酸**15**を合成した。**15**のメシル化後、ナトリウムフェニルテルリドを用いて、アシルテルリドを有するAB環**8**を得た。

Scheme 2. Synthesis of AB-ring **8**



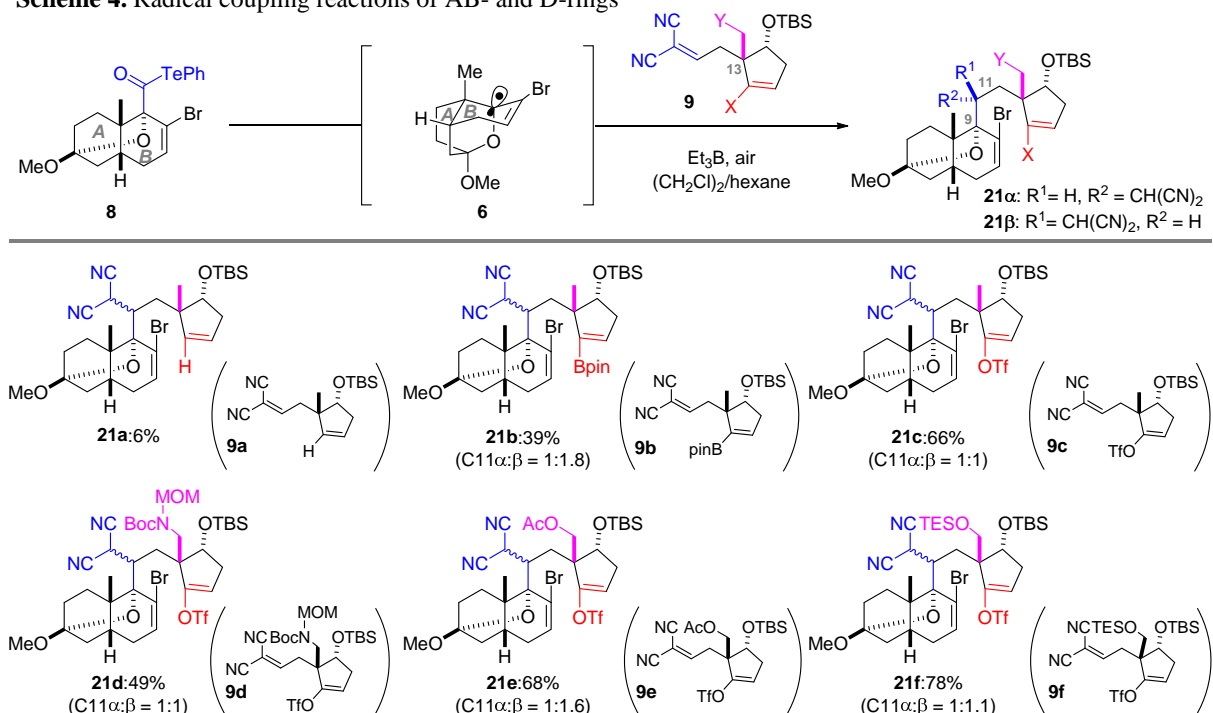
次に坂田は、D環**9f**を合成した(Scheme 3)。**16**に対してアセトキシメチル基を導入し、メソ体**17**を得た。ジケトン**17**を野依不斉水素移動反応によりエナンチオ・ジアステレオ選択的に還元した後、生じたヒドロキシ基をTBS基で保護して**18**とした。次に、アセチル基の除去と生じたヒドロキシ基のTES基保護を経て、**19**を得た。**19**のケトンのビニルトリフラート化、末端オレフィンの選択的な酸化開裂によりアルデヒド**20**を誘導し、マロノニトリルとの縮合反応により、D環**9f**を合成した。

Scheme 3. Synthesis of D-ring **9f**



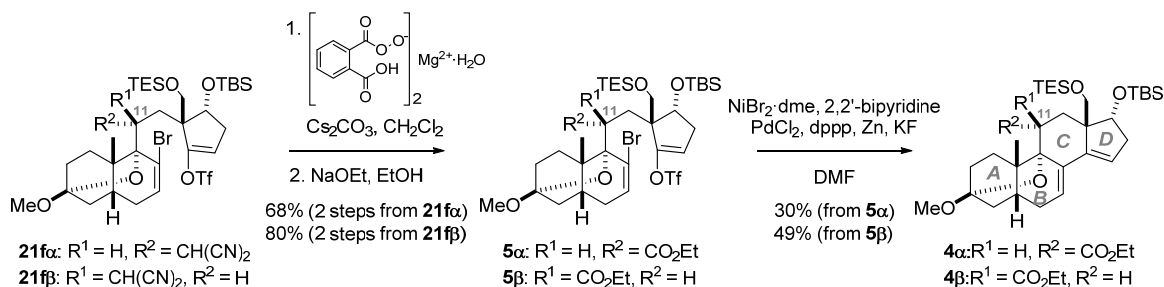
続いて坂田は、ラジカルカップリング反応によりAB環とD環を連結した(Scheme 4)。まず、モデル基質としてC13位にメチル基を有するD環**9a-c**を用いた。単純なオレフィンをも有するD環**9a**を用いた際、**21a**はほとんど得られなかった。これは、トリエチルボランから生じたエチルラジカルと**9a**の反応が優先したためであると予想した。一方で、ビニルボロン酸エステルを有する**9b**およびビニルトリフラートを有する**7c**を用いると、これらの官能基共存下で所望のラジカルカップリング反応が進行した。立体的に嵩高い官能基を導入することで、エチルラジカルと**9b**および**9c**との反応が相対的に遅くなり、収率が向上したと解釈できる。次に、D環**9d-f**を用いて検討した。**9d**を用いたところ、反応は低収率に留まった。一方で、**9e**および**9f**を用いた際には、**21e**および**21f**が高収率で得られた。本反応では、AB環**8**を酸素雰囲気下、トリエチルボランで処理することで、ビニルプロミドを損なうことなく化学選択的にアシルテルリドのみを反応させ、橋頭位ラジカル**6**を発生させた。立体反転が不可能な**6**は**9**の求電子的オレフィンと速やかに反応し、C9位に関して立体特異的に**21**を与えた。これにより、官能基化されたAB環とD環を収束的に連結した。

**Scheme 4.** Radical coupling reactions of AB- and D-rings



C11 位異性体である  $21\mathbf{f}\alpha$  および  $21\mathbf{f}\beta$  それぞれから **2** のステロイド骨格を構築した (Scheme 5)。 $21\mathbf{f}\alpha$  および  $21\mathbf{f}\beta$  のマロノニトリル基の酸化と続く加エタノール分解によりエステル  $5\alpha$  および  $5\beta$  とした。 $5\alpha$  および  $5\beta$  に対し、ニッケル試薬とパラジウム試薬を用いたクロス Ullmann カップリングを適用したところ、C 環形成反応が進行した。これにより、 $4\alpha$  および  $4\beta$  が得られ、**2** のステロイド骨格の構築を達成した。

**Scheme 5.** Construction of steroid skeleton of batrachotoxin (**2**)



以上のように坂田光命は、ラジカル反応とクロスカップリング反応の高い化学選択性に着目し、独自の合成戦略で **2** のステロイド骨格を収束的に構築した。AB 環および D 環を適切に設計することで、ビニルブロミドおよびビニルトリフラート存在下で橋頭位ラジカルによる化学選択的・立体特異的な AB 環と D 環の連結を実現した。さらに、ニッケル試薬とパラジウム試薬を用いたクロス Ullmann カップリングにより、C 環の構築に成功した。本反応が高度に官能基化された天然物の全合成研究に応用可能であったことは、その有用性を示すという点で意義深い。これにより、Wieland-Miescher ケトン **10** より 15 工程で、**2** が有する 5 つの四置換炭素のうち 4 つの四置換炭素を有し、**2** の環状アセタール構造、および 7 員環オキサゼパンの構築に必要な官能基を有する **4** を合成した。これらの成果は、薬学研究に寄与するところ大であり、博士(薬科学)の学位を授与するに値するものと認めた。