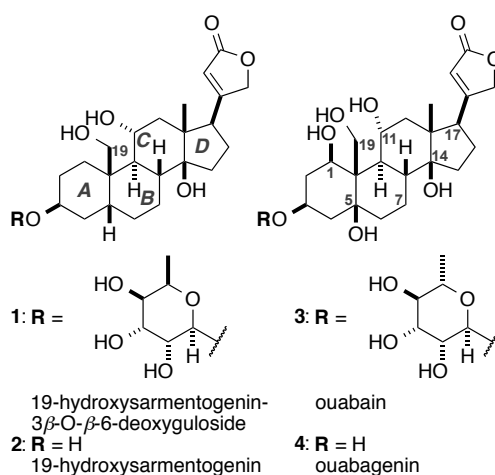


## 論文の内容の要旨

論文題目 19-ヒドロキシサルメントゲニンおよびウアバゲニンの全合成

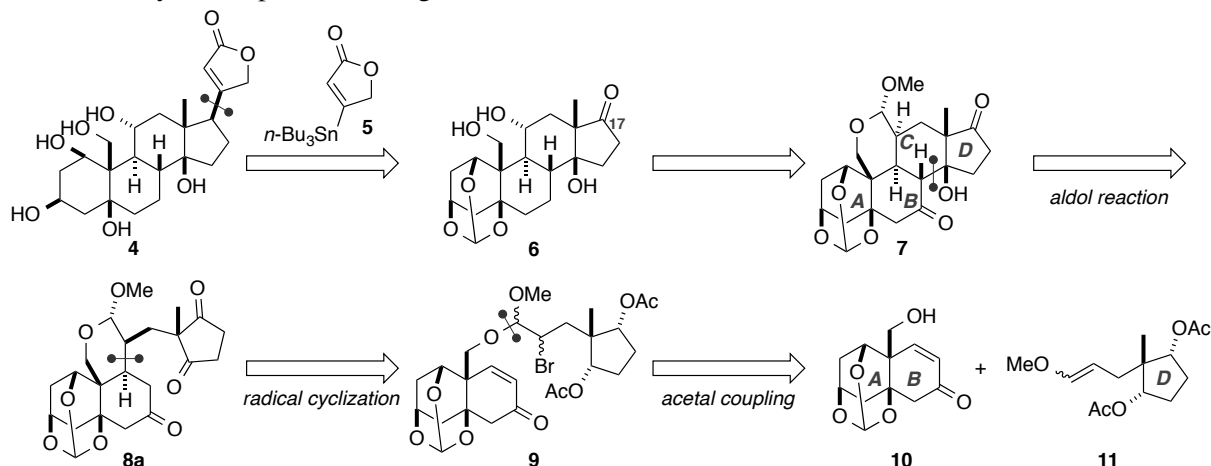
氏名 向井 健

【序】自然界に広く存在するステロイドは、生物学的に重要な生体機能分子である。ステロイドの AB 環および CD 環がシス縮環し、D 環上にブテノリドを有するカルデノリド類には、癌由来細胞に対して強力な細胞毒性を有する **1**<sup>1)</sup>や Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>-ATPase を阻害するウアバイン(**3**)<sup>2)</sup>など重要な生物活性を示す化合物が数多く存在する。そのためカルデノリド類を基盤構造とした創薬研究の展開が期待されている。そこで私は、人工類縁体の合成を視野に入れたカルデノリドの統一的合成法確立を目指し、研究を開始した。まず**1**のアグリコンである 19-ヒドロキシサルメントゲニン(**2**)を最初の標的分子として設定し、当研究室で開発されたステロイド骨格構築法<sup>3)</sup>を応用して全合成を達成した。続いて**2**の全合成にて得られた知見を基に、ウアバイン(**3**)のアグリコンであるウアバゲニン(**4**)の全合成を達成した。



【合成計画】 ウアバゲニン(4)の合成計画を示す(Scheme 1)<sup>4)</sup>。4は、6のC17位ケトンをもつブテノリドを足掛かりとしたブテノリド導入により合成することとした。6は7のステロイド骨格上の官能基変換によって合成できると予想した。本合成の重要中間体である7のステロイド骨格は、AB環10とD環11のアセタールカップリングによる連結(10+11→9)、ラジカル環化(9→8a)およびアルドール反応(8a→7)によるC環構築を経て、収束的に構築する計画を立てた。

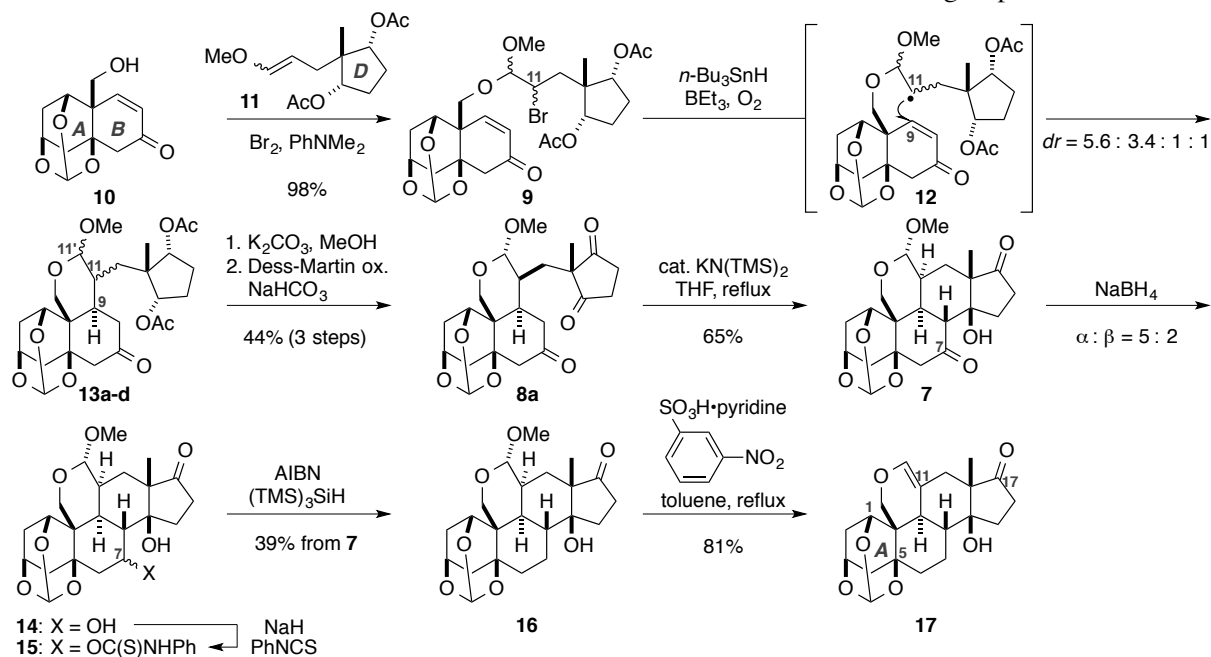
Scheme 1. Synthetic plan of ouabagenin (4)



【結果・考察】 1. ウアバゲニン(4)のステロイド骨格構築と官能基変換

当研究室で開発された方法<sup>3)</sup>により、AB環10とD環11から重要中間体7を合成した(Scheme 2)。D環11に臭素を作用させプロモアセタールとした後、AB環10を加えることで混合アセタールを形成させ、9とした。次に9のC11位にラジカルを発生させたところ、C9位に関して立体選択的に環化が進行し、C11位およびC11'位に関するジアステレオマー混合物13a-dを与えた。13a-dのアセチル基の除去と生じたヒドロキシ基を酸化した後、カラムクロマトグラフィーにより1種類のジアステレオマー8aを得た。アルドール反応の検討の結果、

Scheme 2. Construction of steroidal skeleton and transformations of functional groups



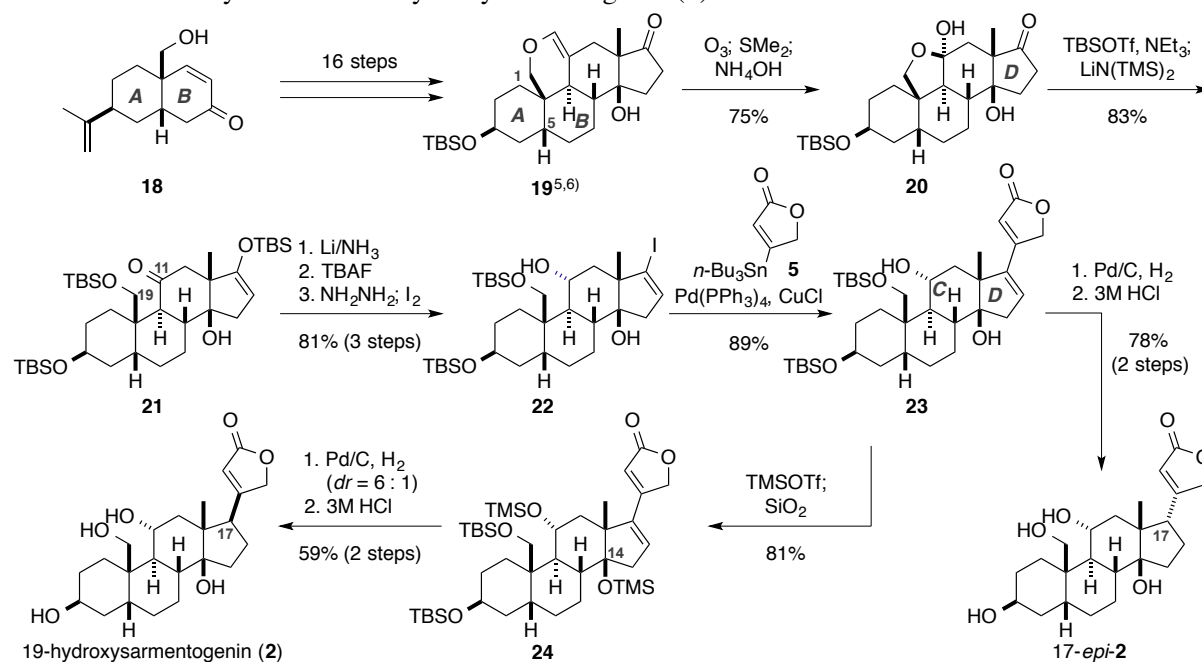
トリケトン **8a** に対し、高温条件下、触媒量の  $\text{KN}(\text{TMS})_2$  を作用させることで、**7** を高立体選択的かつ良好な収率で得ることに成功した。

ステロイド骨格の収束的合成を達成したため、次にステロイド骨格上の官能基変換を行った。最初に C7 位ケトンの脱酸素化を行った。位置選択的なケトンの還元により **14** とし、チオカーバメイト化と続くラジカル的脱酸素化を進行させ、**16** とした。**16** を高温条件下、酸で処理することで脱メタノール化を進行させ、エノールエーテル **17** へと変換した。**17** からウアバゲニン(**4**)を全合成するためには C11-オレフィンの  $\alpha$ -アルコールへの変換、C17 位へのブテノリド導入が必要である。これら変換を実現するために、より酸化度の低い 19-ヒドロキシサルメントゲニン(**2**)の合成を遂行した。

## 2. 19-ヒドロキシサルメントゲニン(**2**)の全合成<sup>5)</sup>

**2** と **4** の構造的差異は、A 環部の C1 位と C5 位の酸化度のみである。そこで、より合成容易な中間体 **19**<sup>5,6)</sup> から、**2** の合成経路を確立することとした(Scheme 3)。まず **18** から 16 工程で導ける **19** をオゾン酸化に供し、ビニルエーテルを酸化開裂させ、塩基性条件下、生じたホルミル基を除去し **20** とした。その後、D 環上のケトン TBS エノールエーテルへと変換し、 $\text{LiN}(\text{TMS})_2$  を作用させることで C19 位ヒドロキシ基を TBS エーテルとし、**21** を調製した。続いて、**21** の C11 位ケトンの立体選択的な還元、TBS 基の除去、および生じたケトンのヨウ化ビニルへの変換によって、**22** を得た。**22** と **5** との Stille カップリングは、塩化銅およびパラジウム触媒存在下進行し、**23** を与えた。**23** に対する水素添加は、CD 環のコンベックス面側から進行し望まない  $\alpha$ -配置のブテノリドを与えた。その後、得られた化合物を酸で処理すると、17-*epi*-19-ヒドロキシサルメントゲニン(17-*epi*-**2**)のみが得られた。そこで **23** を  $\text{TMSOTf}$  にて処理し、**24** とした。**24** の水素添加は立体的に嵩高い C14 位 TMS エーテルの逆方向から進行し、望む  $\beta$ -配置のブテノリドを優先的に与えた( $dr = 6 : 1$ )。最後にすべてのシリル基を除去し、19-ヒドロキシサルメントゲニン(**2**)の全合成を達成した。

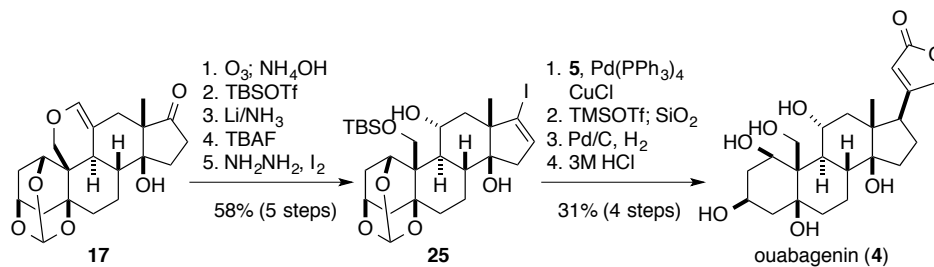
**Scheme 3.** Total synthesis of 19-hydroxysarmentogenin (**2**)



### 3. ウアバゲニン(4)の全合成

#### 19-ヒドロキシサルメントゲニン(2) **Scheme 4. Total synthesis of ouabagenin (4)**

の全合成において  
確立した合成戦略  
を適用し、**17** から  
ウアバゲニン(4)の  
全合成を行った



(Scheme 4)。すなわち、**17** から 5 工程の変換反応によりステロイド骨格上の官能基変換を行い、**25** とした。その後、**25** に対するブテノリドの導入、立体選択的水素添加反応、および酸処理によるシリル基とオルトエステル基の除去を経て、ウアバゲニン(4)の全合成を達成した。

【総括】 以上のように、統一的な収束的合成戦略を応用し、高度に酸化されたカルデノリドである 19-ヒドロキシサルメントゲニン(2)とウアバゲニン(4)の合成を達成した。ここで開発した方法は、様々なカルデノリドの合成に有効な一般性の高いものである。

【参考文献・注釈】 1) Ankli, A.; Heilmann, J.; Heinrich, M.; Sticher, O. *Phytochemistry* **2000**, *54*, 531. 2) (a) Arnaud, M. *Compt. Rend. Acad.* **1888**, *107*, 1162. (b) Florey, K.; Ehrenstein, M. *J. Org. Chem.* **1954**, *19*, 1174. (c) Schoner, W. *Eur. J. Biochem.* **2002**, *269*, 2440. 3) Kasuya, S. Ph.D. Thesis, The University of Tokyo, 2010. 4) **2** の合成計画は、**4** と同一である。5) Mukai, K.; Urabe, D.; Kasuya, S.; Aoki, N.; Inoue, M. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2013**, *52*, 5300. 6) Mukai, K. Master Thesis, The University of Tokyo, 2011.