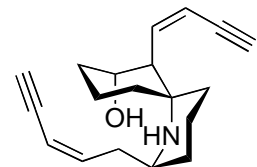


論文要旨

論文題目 Histrionicotoxin の合成研究
氏名 渡邊 学

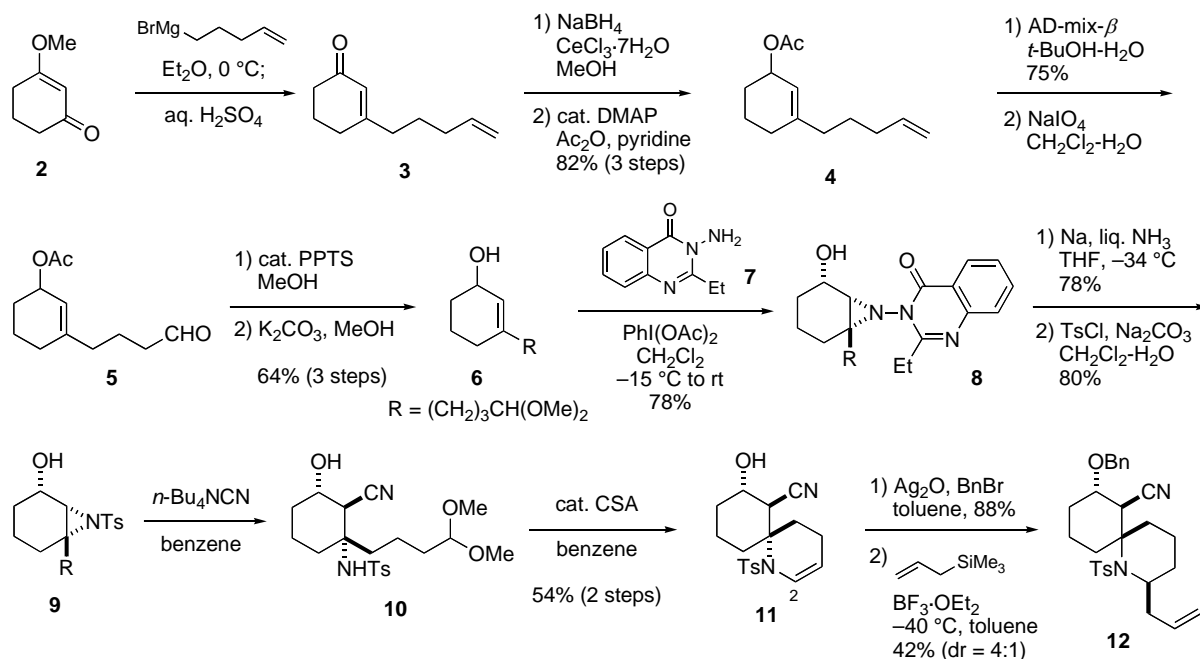
【背景・目的】ヒストリオニコトキシシン(1)は、南米に棲息するハイユウヤドクガエル(*Dendrobates histrionicus*)の表皮から抽出される神経毒として知られるアルカロイドである¹。その作用機序はニコチン型アセチルコリン受容体への非競合的阻害であり、シナプス伝達の機構や受容体の結合部位を解明するうえで重要な化合物である。また合成化学的にも、アザスピロ骨格や1,3-アミノアルコール、側鎖のエンイン部位の構築に関して興味深い化合物である。このため多くの合成研究が行われ、Kishiらによる初の全合成²から現在までにStork、Holmesらによって不斉全合成³が達成されている。私はヒストリオニコトキシシンの立体化学を高度に制御した効率的な全合成を目指し本研究に着手した。



Histrionicotoxin (1)

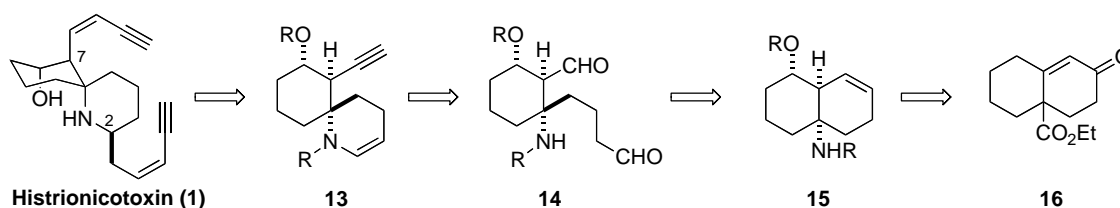
【アジリジンを経る合成経路】まず始めに、アジリジンの立体選択的構築、位置選択的開環を鍵とする合成経路を計画した(Scheme 1)。市販の3-エトキシシクロヘキサノン(2)から置換シクロヘキサノン3とした後に、末端のオレフィンにジメチルアセタールとしたアジリジン形成反応前駆体6を効率的に合成した。シクロヘキサノール6に、*N*-アミノキナゾロン7およびヨードベンゼンジアセテートを作用させると、シス体のヒドロキシアジリジン8を立体選択的に得ることができた⁴。続いてBirch還元条件に付して窒素-窒素結合の切断を行った後に、トシルアミドに変換し活性なアジリジン9とした。9にベンゼン中テトラブチルアンモニウムシアニドを作用させるとアジリジンの開環反応が進行し、位置選択性に問題は残るものの、3つの連続する立体化学を制御できた。得られた10をCSAで処理すると環化反応が進行して、ヒストリオニコトキシシンの基本骨格であるアザスピロウンデカン骨格を有する11へ変換できた。続いて、水酸基を保護した後に、ルイス酸存在下アリルトリメチルシランを作用させると、イミニウム塩に対する付加が進行し、ジアステレオマー比4:1で2-アリル体12が得られた。12のNOE測定の結果より、主生成物は望みの立体化学を有していることが分かったが、続くシアノ基の変換が困難であったために本合成経路を断念することとした。

Scheme 1



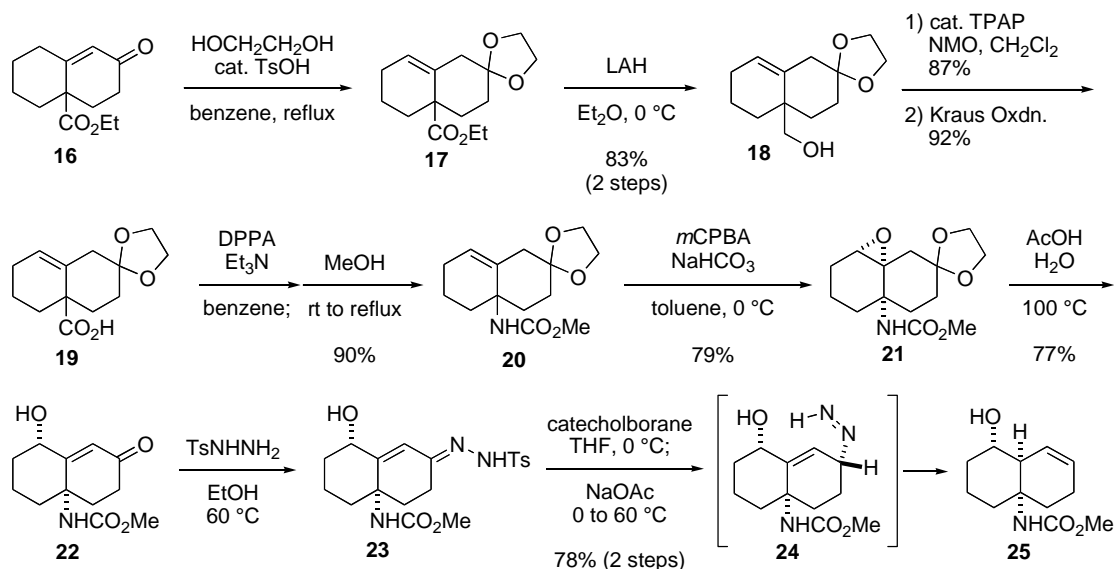
【デカリン骨格を経る合成経路】Scheme 2 に示した新たな逆合成解析を行った。ヒストリオニコトキシンの2位への側鎖の導入に関する上記の検討結果をもとに、1-アザスピロウンデカン骨格を有する13を重要中間体と設定した。13は14の7位側鎖の伸長、アミノ基とアルデヒドとの環化反応によって構築できると考えた。そこで、オクタリン骨格を有する二環性化合物15の二重結合の酸化的切断および増炭反応によって14を合成することとした。したがって、15の3つの連続する立体化学を制御することが課題となる。この立体制御はビシクロ化合物の特性を利用した還元によって制御できると考え、Robinson環化反応によって容易に得られるエノン16を出発原料に選択した。

Scheme 2



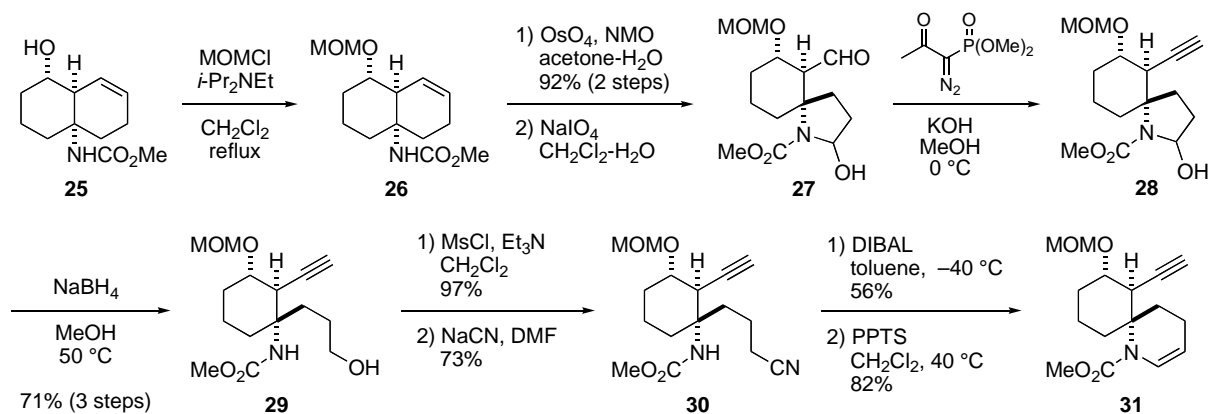
二環性化合物15の合成は以下のように行った。まず、エノン16のオレフィンの異性化を伴ったケトンのケタールへの保護を行い17とした後に、還元および酸化反応を経て、カルボン酸19へ導いた(Scheme 3)。19をCurtius転位反応の条件に付すことで、立体的に混んだ位置へ窒素官能基を収率良く導入することに成功した。次に、オレフィン20の*m*-クロロ安息香酸メチルを用いたエポキシ化反応を試みたら、窒素原子のキレート効果のために高立体選択的に反応が進行した。さらに、ケタール21の加水分解を行うとエポキシドの開環を伴いヒドロキシエノン22を得た。続いて、ケトンヒドラゾン23へと変換し、カテコールボランを用いた立体選択的な還元、窒素の放出を伴ったジアゼン24のシグマトロピー反応⁵によってオレフィン25を連続する不斉中心を制御して得ることに成功した。

Scheme 3



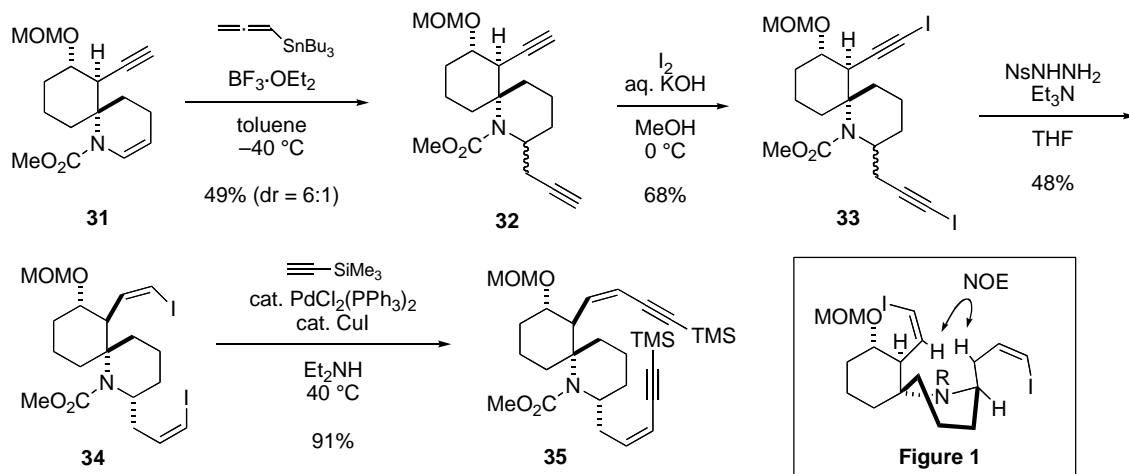
続いて、25 からアザスピロ環化合物への変換を行った(Scheme 4)。25 の2級水酸基を MOM 基で保護した 26 を四酸化オスmium、過ヨウ素酸ナトリウムで処理すると、アルデヒドに対する窒素原子からの環化が進行し、アルデヒドおよびヘミアミナルを有するスピロ化合物 27 が得られた。27 のアルデヒド部位を改良 Gilbert 試薬によってアセチレン 28 へと導き、ヘミアミナル部位は水素化ホウ素ナトリウムによって還元的に開環し1級アルコール 29 とした。水酸基を二工程でニトリル 30 とした後、水素化ジイソブチルアルミニウムを用いてアルデヒドへ還元し、酸処理することでヒストリオニコキシンの基本骨格を有するエナミン 31 を得ることができた。

Scheme 4



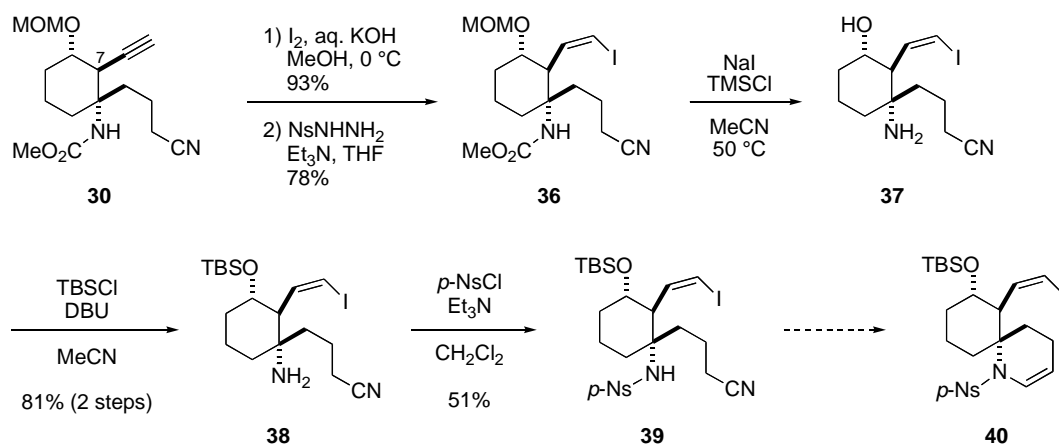
エナミン 31 に対し、側鎖の導入および、その後の変換を行った(Scheme 5)。ルイス酸存在下、アレニルスタンナンを 31 に作用させ 2 位にプロパルギル基を導入した。この時点では、2 位の立体化学を決定することができなかつたため、混合物のまま続く変換を行った。32 の末端アルキンのヨウ素化によって得られるヨードアルキン 33 を、ジミド還元によってシス体のヨウ化ビニル 34 へ Z 選択的に変換した。さらに 34 の主生成物をトリメチルシリルアセチレンとの菌頭カップリングによって、エンイン構造を持った 35 へ導いた。以上のようにヒストリオニコキシンのすべての炭素骨格を導入した化合物を合成できたが、34 の NOE 実験を行ったところ Figure 1 のような相関が観測され、主生成物が望みとは逆の立体化学を有していることが分かった。

Scheme 5



2位の側鎖導入反応の立体選択性にはアミンやアルコールの保護基、7位の側鎖の高さが影響を及ぼしていると考えられる。そこで、アザスピロ骨格を構築する前に保護基を変換した基質へ導き、プロパルギル化反応を検討することとした。アミノ基の保護基であるメトキシカルボニル基の脱保護条件を検討した結果、30から二工程で得られる36において、脱保護可能であった(Scheme 6)。36に対して、ヨードトリメチルシランを作用させると、MOM基およびメトキシカルボニル基が脱保護されたアミノアルコール37が得られた。さらに水酸基をTBS基で、アミノ基を*p*-ニトロベンゼンスルホニル基で保護した39へ導いた。今後は40を用いて、2位の立体選択的な側鎖導入の検討を行い、ヒストリオニコトキシンの全合成を行う予定である。

Scheme 6



【参考文献】 (1) Daly, J. W.; Karle, I.; Myers, C. W.; Tokuyama, T.; Waters, J. A.; Witkop, B. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* **1971**, *68*, 1870. (2) Carey, S. C.; Aratani, M.; Kishi, Y. *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, 5887. (3) (a) Stork, G.; Zhao, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 5875. (b) Williams, G. M.; Roughley, S. D.; Davies, J. E.; Holmes, A. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 4900. (c) Davison, E. C.; Fox, M. E.; Holmes, A. B.; Roughley, S. D.; Smith, C. J.; Williams, G. M.; Davies, J. E.; Raithby, P. R.; Adams, J. P.; Forbes, I. T.; Press, N. J.; Thompson, M. J. *J. Chem. Perkin Trans. 1* **2002**, 1494. (4) Atkinson, R. S.; Kelly, B. J. *Chem. Commun.* **1988**, 624. (5) Kabalka, G. W.; Yang, D. T. C.; Baker, J. D., Jr. *J. Org. Chem.* **1976**, *41*, 574.