

## 論文の内容の要旨

### 論文題目 高度に酸化されたステロイドの構築: ステロイド骨格の C-H 結合直接酸化とウアバインの合成研究

氏名 粕谷 智史

【序】 高度に酸化されたステロイドは様々な生物活性を持つため、合成化学的に注目されている。しかし、酸素官能基の密集した炭素骨格の構築は容易ではなく、その合成には一般に多段階を要する。そこで私は、複数の水酸基を持つステロイド骨格の効率的合成法の確立を目指し、ステロイド骨格に直接的に水酸基を導入できる C-H 結合酸化の開発と、ステロイド配糖体ウアバインの収束的全合成戦略の確立に取り組んだ。

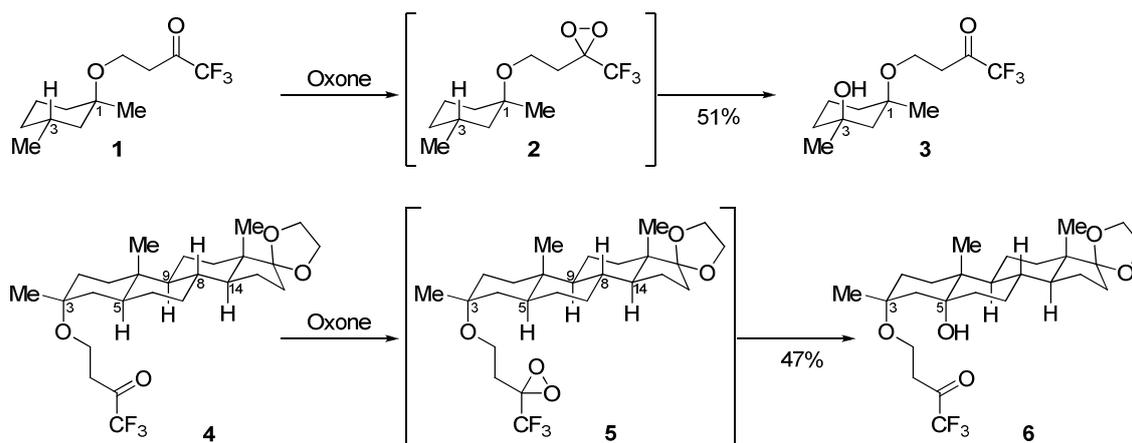
#### 1. ステロイド骨格の C-H 結合直接酸化<sup>1)</sup>

【計画】 ジオキシランは反応性の低い  $sp^3$  C-H 結合を直接酸化できる強力な酸化剤である<sup>2)</sup>。しかし、酸化の位置選択性は、基質の構造に大きく依存し、その制御は困難である。そこで、ジオキシランを分子内に組み込むことで、近接する特定の  $sp^3$  C-H 結合のみを酸化する計画を立てた。

【方法・結果】 種々のジオキシラン前駆体を設計し、反応性を検討した。その結果、ジオキシラン発生源としてトリフルオロメチルケトンが、基質とのリンカーとしてエチレン鎖が最適構造であることがわかった。この知見に基づき **1** と **4** を合成し、酸化を行った(Scheme 1)。 **1** に Oxone を作用させると、反応系中で酸化活性種であるジオキシラン **2** が生成し、C3 位の C-H 結合が酸化さ

れた 1,3-ジアキシャルジオール類縁体 **3** が得られた。**1** にはトリフルオロメチルケトンが接近可能な C-H 結合が複数存在するが、第一級および第二級 C-H 結合は反応せず、C3 位の第三級 C-H 結合のみが選択的に酸化された。続いて、より複雑な炭素骨格を有するステロイド **4** に対して同様の酸化を行った。**4** は C5, C8, C9, C14 位に 4 個の第三級 C-H 結合を持つが、ジオキシランが接近できる C5 位のみが選択的に酸化され、1,3-ジアキシャルジオール類縁体 **6** が得られた。以上のように、ジオキシラン前駆体を分子内に組み込むことで、立体的に混んだ 1,3-ジアキシャルジオール類縁体を直接的に合成する酸化法の開発に成功した。

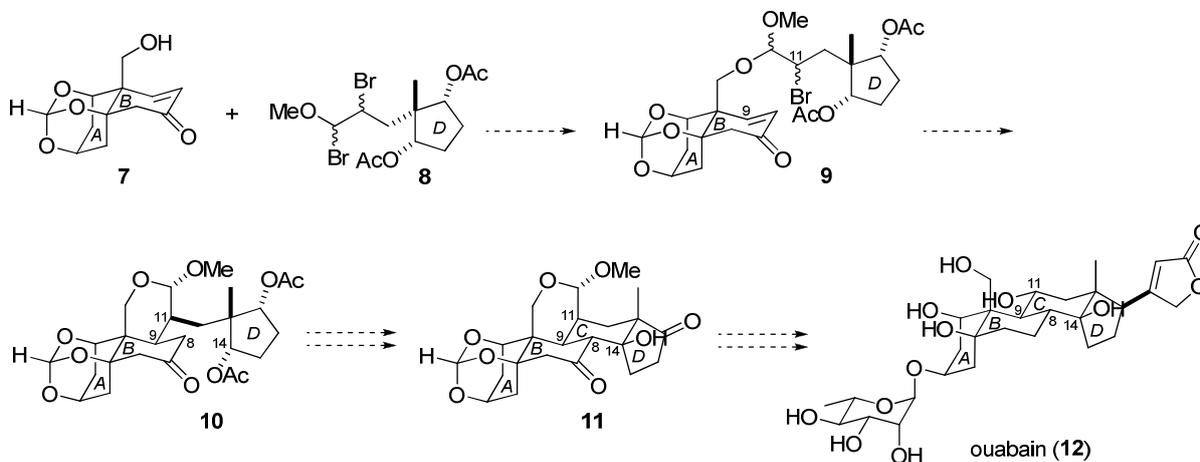
Scheme 1. Construction of 1,3-diaxial diol derivatives



## 2. ウアバインの合成研究

【計画】次に、ウアバイン(**12**)を合成標的として選択し、高度に酸化されたステロイドの収束的全合成経路の開発を行った。**12** は細胞膜上の  $\text{Na}^+\text{-K}^+$  ATPase を阻害し、心筋の収縮力を増大させる作用を持つ強心配糖体であり、AB 環および CD 環がそれぞれシス縮環した合成化学上興味深い構造を有する<sup>3)</sup>。本研究では、**12** の AB 環と D 環を連結した後に C 環を構築する収束的合成戦略を立案した(Scheme 2)。すなわち、それぞれ合成して調達した AB 環 **7** と D 環 **8** をアセタール化に

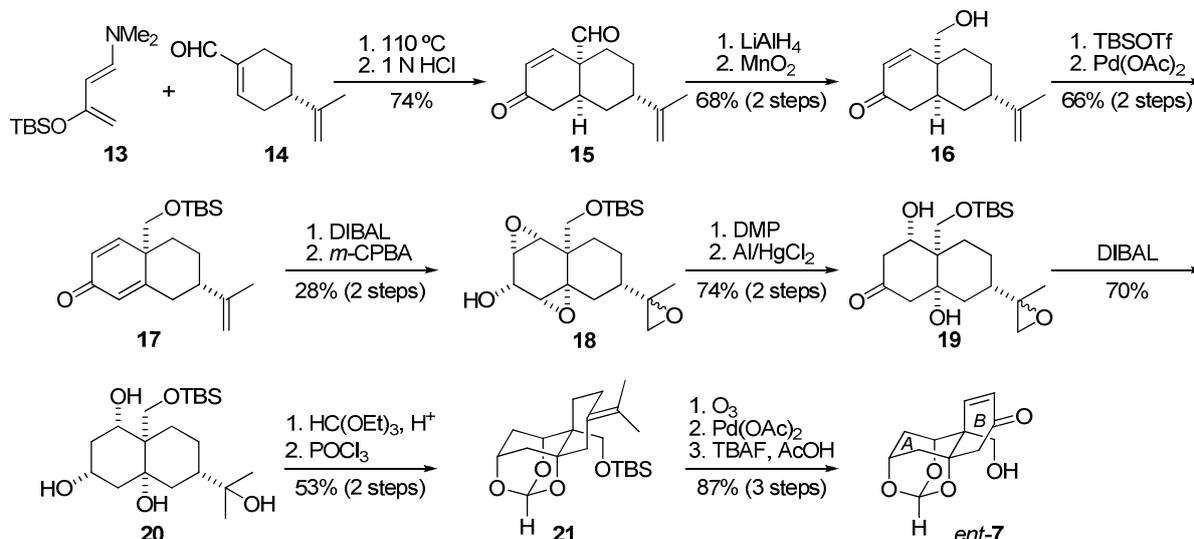
Scheme 2. Synthetic plan of ouabain (**12**)



より連結し、 $\alpha$ -ブロモアセタール **9** を合成する。続く立体選択的ラジカル環化により C9-C11 の炭素-炭素結合を形成し、**10** とする。さらに、位置・立体選択的アルドール反応により C8-C14 の炭素-炭素結合を形成し、ステロイド骨格を有する **11** とする。温和な条件下で進行する以上の3反応を利用することで、高度に酸化されたステロイドの一般的合成法の開発を目指した。

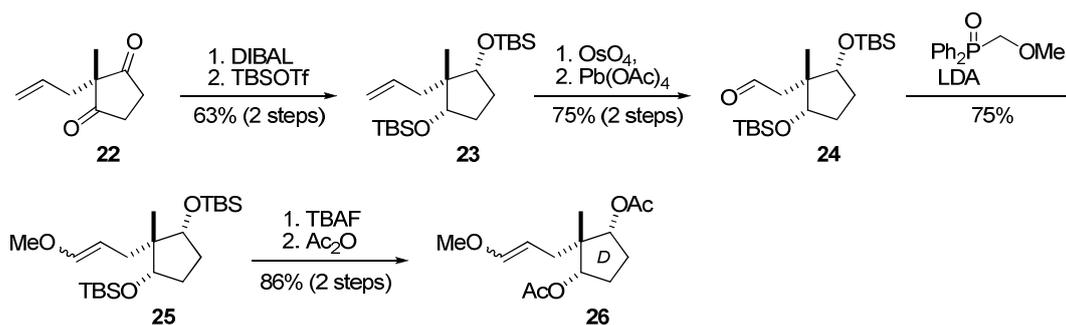
【方法・結果】入手容易なキラル原料 **14** を用いて、AB 環 **7** の鏡像異性体である *ent*-**7** の合成経路を確立した(Scheme 3)。Rawal ジエン **13**<sup>4)</sup> とアルデヒド **14** との Diels-Alder 反応により、シスデカリン **15**<sup>5)</sup> を合成した。**15** のアルデヒドおよびケトン還元してジオールとした後、二酸化マンガンによってアリル位水酸基を化学選択的に酸化してエノン **16** とした。**16** を伊藤-三枝酸化でジェノン **17** へと変換した後、化学選択的なケトンの還元と、立体選択的なエポキシ化によってトリエポキシアルコール **18** とした。**18** の水酸基の酸化と続く2つのエポキシドの還元的開環により、ジヒドロキシケトン **19** を合成した。**19** に DIBAL を作用させ、ケトンの立体選択的還元とエポキシドの位置選択的還元を同時に進行させ、テトラオール **20** とした後、シス配置である3つの水酸基の保護、位置選択的な第三級水酸基の脱水反応により **21** を得た。オレフィン **21** を酸化的に切断してケトンとした後、Pd(OAc)<sub>2</sub> を用いた酸化でエノンへと変換し、最後に TBS 基を除去して *ent*-**7** を合成した。

Scheme 3. Establishment of synthetic route of AB-ring **7**



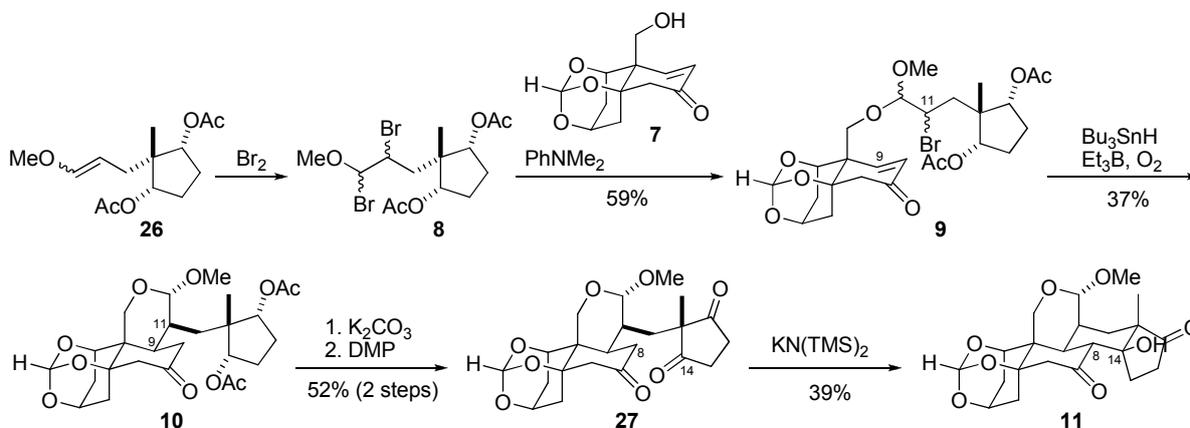
続いて、メソ体の D 環 **26** を合成した(Scheme 4)。ジケトン **22** を DIBAL を用いて還元した後、生じた水酸基を TBS 基で保護して **23** とした。**23** の末端オレフィンを酸化的に切断してアルデヒド **24** へと変換した後、Horner-Wadsworth-Emmons 反応によってエノールエーテル **25** とした。**25** の TBS 基を Ac 基へと変換し、D 環 **26** を合成した。

Scheme 4. Synthesis of *meso*-D-ring 26



先に確立した経路により合成した AB 環 **7** と D 環 **26** を用いてウアバインのステロイド骨格を構築した(Scheme 5)。**26** を臭素で処理することにより生じたジブロモ体 **8** に AB 環 **7** を作用させ、 $\alpha$ -ブromoアセタール **9** を得た。種々のラジカル反応を検討した結果、酸素雰囲気下で  $\text{Bu}_3\text{SnH}$  と  $\text{Et}_3\text{B}$  を用いた条件に付すことで **9** のラジカル環化が進行し、C9-C11 の炭素-炭素結合を有する **10** が得られた。**10** の Ac 基を除去した後、生じた水酸基を酸化して、ケトン **27** へと変換した。**27** に  $\text{KN}(\text{TMS})_2$  を作用させると、位置・立体選択的アルドール反応により C8-C14 の炭素-炭素結合が形成され、ウアバインのステロイド骨格を有する生成物 **11** が得られた。今後は、さらなる官能基変換を行い、ウアバインの収束的合成経路を確立する。

Scheme 5. Construction of steroid skeleton of ouabain



【まとめ】本研究では、ステロイド骨格の直接的な酸化法の開発に成功した。また、ウアバインの AB 環と D 環の合成法を確立し、これらをカップリングすることにより収束的にウアバインのステロイド骨格を構築することに成功した。以上の結果は、高度に酸化されたステロイドの一般的合成法の確立へ向けた重要な知見となる。

【参考文献】 1) Kasuya, S.; Kamijo, S.; Inoue, M. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 3630. 2) For a review on dioxiranes, see: Curci, R.; D'Accolti, L.; Fusco, C. *Acc. Chem. Res.* **2006**, *39*, 1. 3) For a total synthesis of ouabain, see: (a) Zhang, H.; Reddy, M. S.; Phoenix, S.; Deslongchamps, P. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2008**, *47*, 1272. (b) Reddy, M. S.; Zhang, H.; Phoenix, S.; Deslongchamps, P. *Chem. -Asian J.* **2009**, *4*, 725. 4) Kozmin, S. A.; Janey, J. M.; Rawal, V. H. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 3039. 5) Tiefenbacher, K.; Mulzer, J. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2008**, *47*, 6199.