

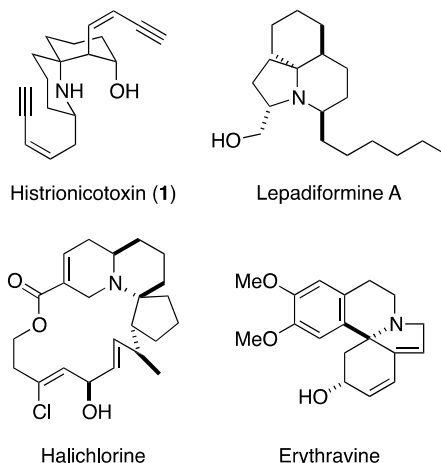
動的速度論的分割を鍵とするアザスピロ環の不斉構築

東北大学大学院 薬学研究科 分子薬科学専攻

岡野 健太郎

1. はじめに

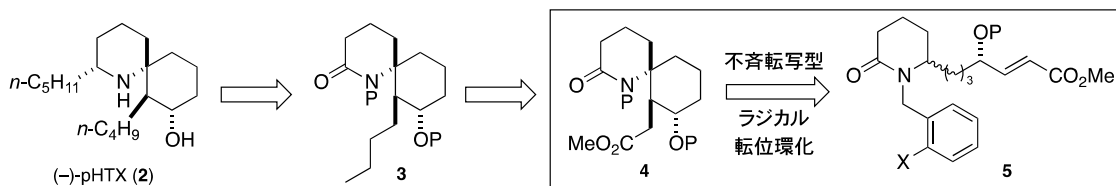
天然には、多様な生物活性を示すアザスピロ環を有する化合物が数多く知られている。構造的な興味も相まって、これまでに様々な合成研究が行われてきたが、スピロ中心の立体制御には、多くの工程数を必要とする点が問題として残されていた。その中でも、histrionicotoxin (**1**: HTX)は、ニコチン性アセチルコリン受容体を非競合的に阻害する化合物である。小さい分子でありながら、アザスピロデカン骨格にヒドロキシ基と二つのエンイン側鎖をあわせもつため、これまで多くのグループにより合成研究が行われてきたにもかかわらず、合成例は限られていた。¹ 今回我々は、ラジカル転位環化反応²をアザスピロ環の不斉構築法へと発展させ、perhydrohistrionicotoxin (**2**: pHTX)の全合成を達成したので報告する。



2. 方法・結果

2.1 逆合成解析

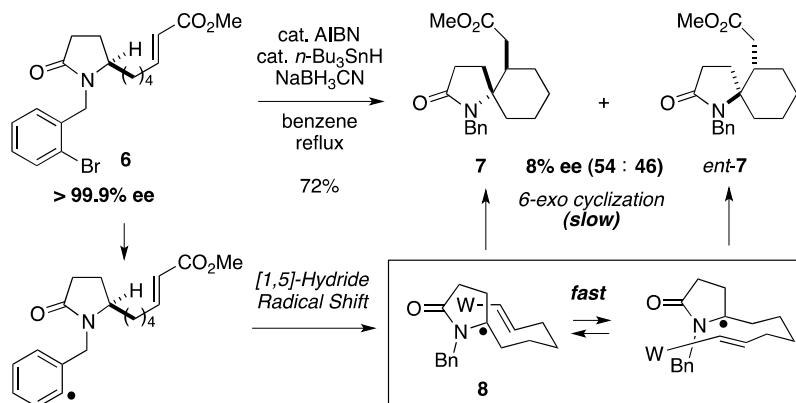
(-)-Perhydrohistrionicotoxin (**2**)の逆合成解析を以下に示す。ペンチル基とブチル基は**4**のカルボニル基とエステルを利用して導入することとした。光学活性アザスピロ環**4**は、ラジカル転位環化反応において側鎖上の不斉点をスピロ中心へと転写することにより**5**から構築できると考えた。



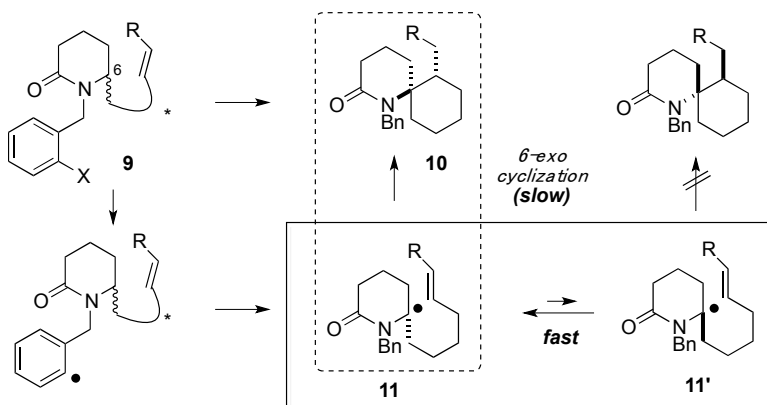
2.2 不斉転写型ラジカル転位環化反応の開発の経緯

当研究室において行われた lepadiformine A の全合成³では、ラジカル転位反応を用いてスピロ中心の立体制御を行うことは困難であった。すなわち、光学的に純粋な化合物**6**を用いても、

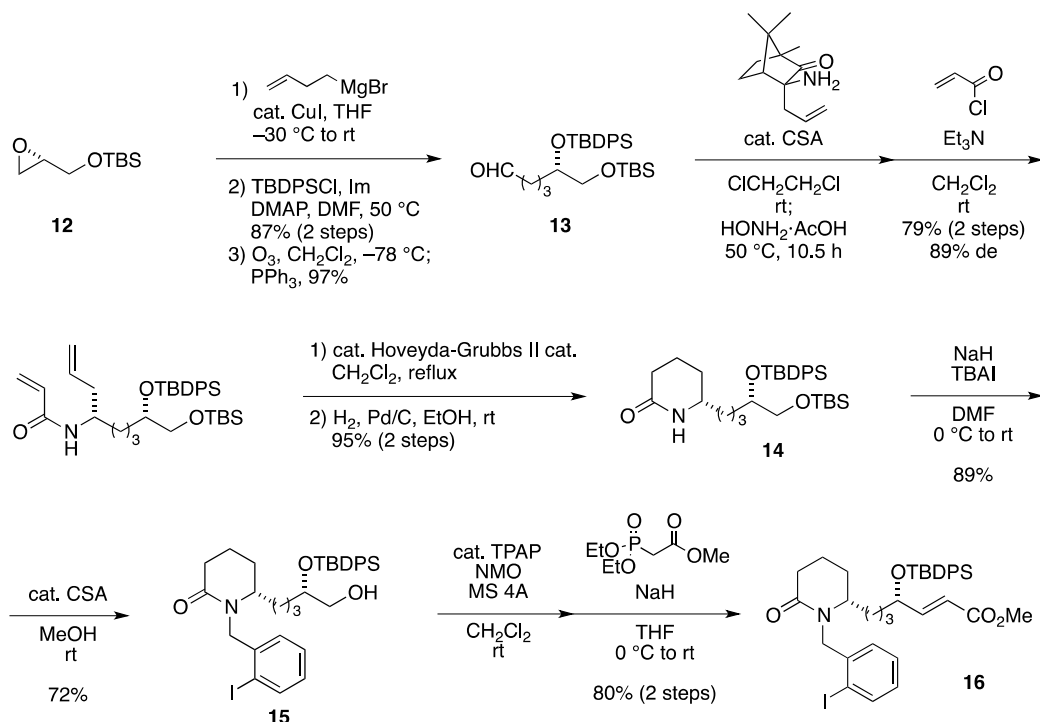
望みの相対立体配置を有するジアステレオマー**7**が得られるものの、鏡像体過剰率は8%であった。⁴この結果は、[1,5]水素ラジカル移動により生成したsp³炭素ラジカル**8**の立体反転が、環化反応よりも十分に速く、スピロ中心をあらかじめ立体制御する方法が適用できないことを示している。



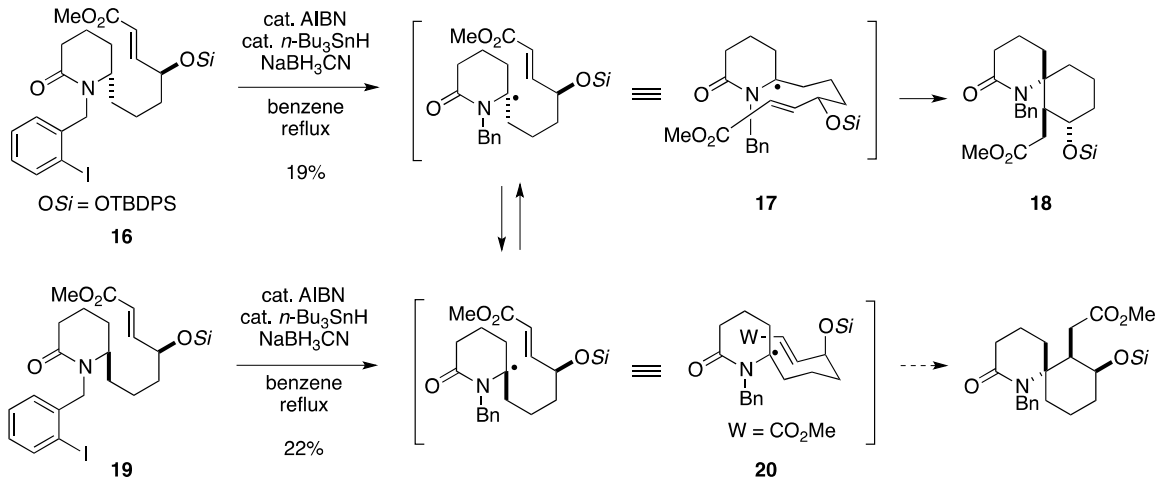
そこで、 sp^3 ラジカルの素早い立体反転を積極的に利用する、不斉転写型ラジカル転位環化反応を考案した。すなわち、側鎖上に適切な不斉環境を導入することで立体配座を制御し、平衡下にある **11** と **11'** のうち、望みの立体化学を有する生成物を与える **11** から優先的に反応を進行させることができれば、ジアステレオマー混合物 **9** からアザスピロ化合物 **10** が立体選択的に得られると期待した。この仮説を検証するため、ラクタム 6 位に関するジアステレオマーを別個に合成し、それぞれを用いてラジカル反応を行った。



ラジカル反応の基質 **16** は次のように合成した。光学活性グリシドールの TBS エーテル **12** に対して、ホモアリルグリニヤール反応剤を作用させ、生じた第 2 級アルコールの保護の後、オゾン分解によりアルデヒド **13** へと導いた。**13** に対して、小林らの手法⁵により不斉ホモアリルアミノ化を行い、1 級アミンをアクリロイル化した後、閉環メタセシスと続く水素添加によりラクタム **14** へと導いた。続いて、ヨードベンジル化と TBS 基の選択的な除去により得られるアルコール **15** に対し、TPAP 酸化と Horner-Wadsworth-Emmons 反応により **16** を合成した。

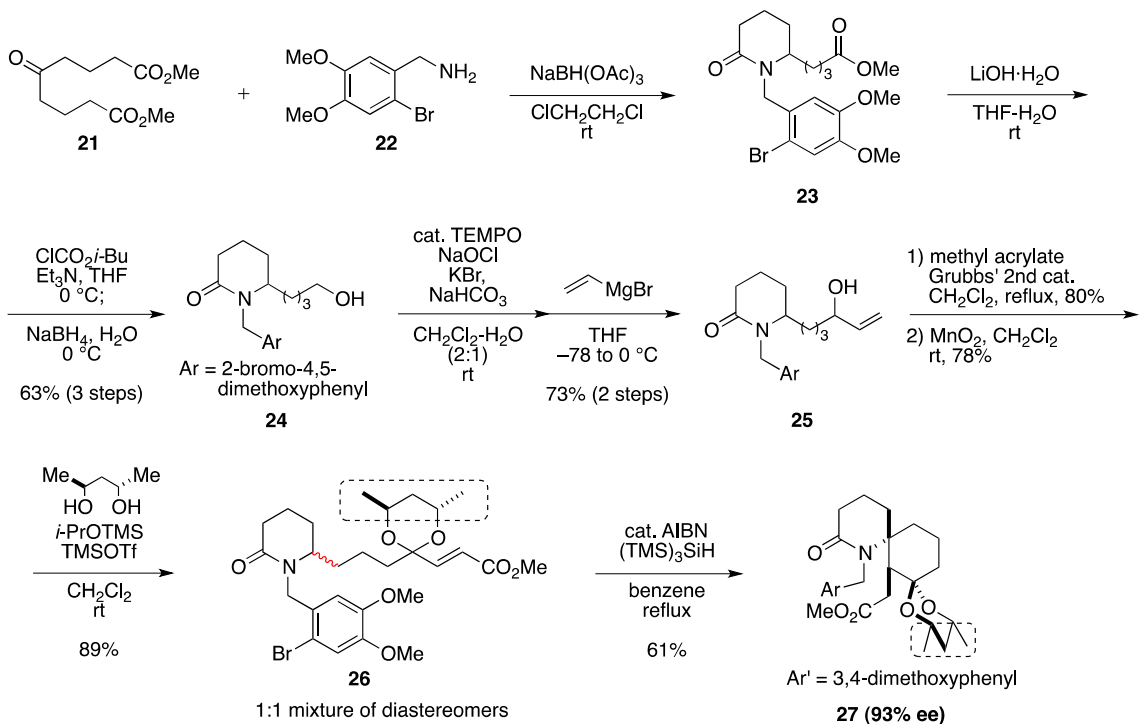


基質 **16** および同様に合成した **19** をそれぞれラジカル条件に付すと、同一の化合物 **18** が収率約 20% で得られた。この結果は、当初期待したとおり、**19** を用いても、TBDPS オキシ基がアキシアル位を占める立体配座 **20** を経由する環化反応より、 sp^3 ラジカルの立体反転が十分に速く、有利な立体配座 **17** を経由して **16** と同様に反応が進行したことを示唆している。従って、生成するアザスピロ中心の立体化学はヒドロキシ基の立体化学のみで制御でき、ラクタム 6 位にあらかじめ不斉中心を導入する必要がないことがわかった。目的物が低収率にとどまった原因を、TBDPS オキシ基がアリル位に置換したことで、 sp^3 ラジカル **20** からアリル位に [1,5]ラジカル転位が進行したためであると考えた。

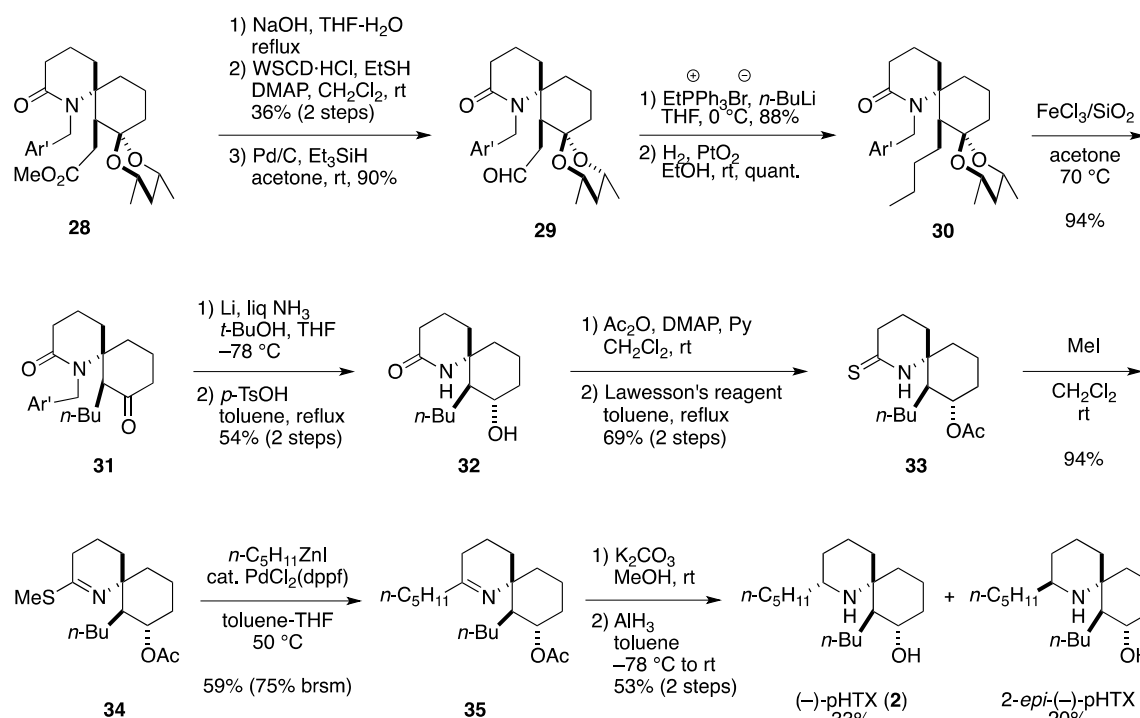


2.3 不斉転写型ラジカル転位環化反応

50 グラムスケールでそれぞれ合成可能なケトジエステル **21** とベラトリルアミン誘導体 **22** から、還元的アミノ化⁶を経てラクタム **23** を合成した。メチルエステルの加水分解と、カルボン酸の還元を行い、生じたアルコール **24** を酸化したのち、ビニルグリニャール反応剤を作用させることでアリルアルコール **25** へと導いた。続いて、交差メタセシスとアリルアルコールの酸化、改良野依法によるケタール化により、**26** を 1:1 のジアステレオマー混合物として合成した。得られた **26** をラジカル条件に付したところ、対応するスピロ環化体 **27** が得られた。なお、トリプチルスズヒドライドを用いた場合、側鎖の立体化学に関するジアステレオマーが約 3:1 で得られた一方で、トリストリメチルシリルシランを還元剤として用いると、ジアステレオ選択性は著しく向上し、25:1 で望みの **27** を与えた。なお、**27** のケタールを除去した化合物の鏡像体過剰率は 93% であり、ケタール上の立体化学がほぼ完全にアザスピロ中心に転写されたことを示している。絶対立体配置は X 線単結晶構造解析によって決定し、ケタール上の二つのメチル基が、ラジカル反応後にはシンのジエクアトリアル配置をとっていることも明らかとなった。本結果は、スピロ中心に相当する炭素について 1:1 のジアステレオマー混合物を用いても、ラジカル環化の際にケタールの立体化学をスピロ中心に転写できたことを示している。



アザスピロ骨格の不斉構築に成功したので、pHTX (**2**)の全合成に向けた検討を行った。アザスピロ化合物**28**のエステルを加水分解した後、チオールエステルへと導き、福山らの還元条件に付すことでアルデヒド**29**を得た。次に、Wittig反応によりアルデヒド部分を増炭し、水素添加により**30**へと変換した。さらに、塩化鉄によりケタールを除去して得たケトン**31**を、Birch還元条件下ジアステレオ選択的にアルコールへと導き、酸性条件下ベンジル基を除去して文献既知⁷の中間体**32**を得た。さらに、ラクタム**32**をアセチル化したのち、チオラクタム**33**を経由してチオイミデート**34**へと導き、パラジウム触媒存在下、有機亜鉛反応剤とのカップリング反応条件に付すことでイミン**35**を合成した。⁸最後に、脱アセチル化、およびイミンの還元⁹により(-)-pHTX (**2**)の全合成を達成した。現在、(-)-HTX (**1**)の全合成に向けて検討を行っている。



3. まとめ

本研究では、不斉転写型ラジカル転位環化反応を開発し、ラクタム6位に関する1:1のジアステレオマー混合物から側鎖上のケタール部位の不斉をスピロ中心に転写することで光学活性なアザスピロ環を構築することに成功した。本合成戦略の特徴は、あらかじめラクタム6位の立体制御を必要としないため、基質合成が容易に行える点である。また、アザスピロ化合物**28**から(-)-pHTX (**2**)へと導き、本反応がアザスピロ骨格を含む天然物の合成に有用であることを示した。最後に、アステラス病態代謝研究会のご支援に対して深く御礼申し上げます。

4. 参考文献

- (1) Racemic total syntheses of (-)-**1**: (a) Carey, S.; Aratani, M.; Kishi, Y. *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, 5887. (b) Karatholuvhu, M. S.; Sinclair, A.; Newton, A. F.; Alcaraz, M.-L.; Stockman, R. A.; Fuchs, P. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 1265. Asymmetric total syntheses of (-)-**1**: (c) Stork, G.; Zhao, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 5875. (d) Williams, G.; Roughley, S.; Davies, J.; Holmes, A. B.; Adams, J. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 4900. (e) Adachi, Y.; Kamei, N.; Yokoshima, S.; Fukuyama, T. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 4446. (2) Takasu, K.; Ohsato, H.; Ihara, M. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 3017. (3) Fujitani, M.; Tsuchiya, M.; Okano, K.; Takasu, K.; Ihara, M.; Tokuyama, H. *Synlett* **2010**, 822. (4) Fujitani, M.; Okano, K.; Tokuyama, H. Unpublished results. (5) Sugiura, M.; Mori, C.; Kobayashi, S. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 11038. (6) Abdel-Magid, A. F.; Harris, B. D.; Maryanoff, C. A. *Synlett*, **1994**, 81. (7) (a) Corey, E. J.; Arnett, J. F.; Widiger, G. N. *J. Am. Chem. Soc.* **1975**, *97*, 430. (b) Aratani, M.; Dunkerton, L. V.; Fukuyama, T.; Kishi, Y. *J. Org. Chem.* **1975**, *40*, 2009. (8) Koshiya, T.; Miyazaki, T.; Tokuyama, H.; Fukuyama, T. *Heterocycles* **2009**, *73*, 822. (9) Evans, D. A.; Thomas, E. W.; Cherpeck, R. E. *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104*, 3695.