

カルシウムチャネル活性化物質ピンナトキシンAの 全合成研究

学位論文内容の要旨

ピンナトキシン類は1995年に上村らにより単離・構造決定された化合物群である。これらの化合物群は食中毒の原因物質と考えられており、 Ca^{2+} チャネル活性化作用を示すことが知られている。構造上の特徴としては、アザスピロ環などの7つの環を含む炭素27員環をもち、分子内で両性イオンを形成していることが挙げられる。2001年には類似の構造様式をもつプテリアトキシン類が単離された。これらの化合物群は非常にユニークな生物活性および構造様式をもつことから国内外の複数のグループにより合成研究が展開され、1998年に岸らによってピンナトキシンAの全合成が達成されて絶対立体配置が決定された。また、岸らによりピンナトキシンB、CおよびプテリアトキシンA-Cの全合成、平間らによりピンナトキシンAの形式全合成が報告されている。

1. 合成計画とこれまでの成果

我々の研究室ではG環部を分子間でのDiels-Alder反応により構築する計画に基づき逆合成解析を行った。A環は合成終盤で構築することとし、炭素27員環の構築はRu触媒を用いるマクロ環化異性化反応により行うことを考えた。環化異性化反応前駆体は、求ジエン化合物として α -メチレンラク톤を用いるDiels-Alder反応により得られるエキソ付加生成物から変換可能と考えた。ジエンをC31-C32位間で切断し、BCDEF環部をもつC10-C31フラグメントを鍵中間体として設定した。EF環部は分子内ケタール化により構築可能と考え、BCD環部はヘミケタールアルコキシドの分子内ヘテロMichael反応により形成する計画を立てた。これまでの検討の結果、二重ヘミケタール形成/分子内ヘテロMichael反応によるBCD環部の立体選択的な合成法を開発し、BCDEF環部をもつC10-C31フラグメントの合成を完了している。以上の結果を踏まえ筆者はC10-C31フラグメントからピンナトキシンAへの変換に着手した。

2. Diels-Alder反応によるG環の構築

はじめに求ジエン化合物となる α -メチレンラク톤の合成を行った。2つの連続する不斉中心は4-フェニル-2-オキサゾリジノンを不斉補助基として用いたジアステレオ選択的な1,4-付加とメチル化により導入した。一方、C10-C31

フラグメントからジエンへの変換は、合成終盤での除去が困難な C15 位 TBS 基を付け替えることから開始した。3 工程で C15 位の TBS 基を TES 基とした後、C31 位 TBS 基を選択的に除去してアルコールを得た。Dess–Martin 酸化の後、Horner–Emmons 反応により β -ケトホスホナートと縮合することで α,β -不飽和ケトンへと導いた。最後に Wittig 反応を行って目的とするジエンに導いた。このジエンと α -メチレンラク톤をモレキュラシーブス 4-Å 存在下 *p*-キシレン中 160 °C で封管中加熱したところ、位置選択性は完全に制御され、付加環化生成物が 4 つの異性体の混合物として得られた。異性体を分離後 ROESY により立体配置を確認した結果、反応は良好なエキソ選択性 (72:28) で進行したことがわかった。しかし、ジエンの面選択性 (63:37) は乏しく、望みの異性体の収率は 35%にとどまった。なお、この段階で全合成に必要なキラル中心の導入を完了することができた。

3. マクロ環化異性化反応による炭素 27 員環の構築

望みの Diels–Alder 生成物に対して、ギ酸を水素源として Pd/C による加水素分解を行うと C10 位ベンジル基を化学選択的に除去することが可能であった。生じたアルコールを Dess–Martin 酸化でアルデヒドとした後、大平–Bestmann 試薬を作用させてアルキンに変換した。次に、ラクトン環を LiAlH_4 で還元的に開環してジオールとし、C1 位水酸基を選択的に TBS 基で保護した。C6 位を Dess–Martin 酸化した後、アリル基を導入することで環化前駆体のエンインへと導いた。80 °C に加熱したエンインのジクロロエタン溶液中に 10 mol % の $[\text{CpRu}(\text{CH}_3\text{CN})_3]\text{PF}_6$ を加えたところ、望みの 27 員環化合物は生成しているものの低収率であり、28 員環化合物が主生成物として得られることがわかった。28 員環化合物のジエン部の立体化学に着目して生成機構について考察した結果、これらの化合物の生成には遊離の C6 位水酸基の関与が考えられた。そこで TMS 基で保護してからアセトン中 50 °C で環化異性化反応を行ったところ、反応は完璧な位置選択性で進行し、望みの 27 員環化合物が収率 79% で得られることがわかった。

4. ピンナトキシシン A の合成

環化生成物の C1 位 TBS 基および C6 位 TMS 基はエタノール中で PPTS を作用させることで選択的に除去可能であり、C1 位水酸基を選択的にトシル化してアリルアルコールを得た。Dess–Martin 酸化によりエノンへと変換し、Stryker 試薬で 1,4-還元を行った後、C1 位にアジド基を導入してアジドケトンへと導いた。続いて C34 位 TBDPS 基を選択的に除去し、生じたアルコールを Dess–Martin 酸化した後、Pinnick 酸化によりカルボン酸へと変換した。C1 位アジド基を Lindlar 触媒を用いて化学選択的に還元してケトアミノ酸とした。A 環の構築に関しては、ケトアミノ酸をトルエン中加熱還流すると環状イミン形成が起こることを見出した。得られた生成物の 2 つのシリル系保護基を除去することでピンナトキシシン A へと導いた。

以上、Diels–Alder 反応による G 環部の構築では、立体選択性には改善の余

地を残したものの望みの異性体を主生成物として得ることが出来た。炭素 27 員環の構築では、大員環構築での実績に乏しいマクロ環化異性化反応が極めて有効なことを見出した。またケトアミノ酸をトルエン中加熱還流することで環状イミン形成が進行することを明らかにし、脱保護を経てピンナトキシシン A を合成した。

学位論文審査の要旨

主査	教授	橋本俊一
副査	教授	周東智
副査	准教授	有澤光弘
副査	准教授	中村精一

学位論文題名

カルシウムチャネル活性化物質ピンナトキシン A の 全合成研究

ピンナトキシン類は 1995 年に上村らにより単離・構造決定された化合物群である。本化合物群は食中毒の原因物質と考えられており、 Ca^{2+} チャネル活性化作用を示すことが知られている。構造上の特徴としては 6,7-アザスピロ (AG) 環、6,5,6-ジスピロケタール (BCD) 環、5,6-ビシクロケタール (EF) 環の 7 つの環を含む炭素 27 員環をもち、分子内で両性イオンを形成していることが挙げられる。2001 年には類似の構造様式をもつプテリアトキシン類が単離された。これらの化合物群は非常にユニークな生物活性および構造様式をもつことから国内外の複数のグループにより合成研究が展開され、1998 年に岸らによってピンナトキシン A の全合成が達成されて絶対立体配置が決定された。また、岸らによりピンナトキシン B, C およびプテリアトキシン A-C の全合成、平間らによりピンナトキシン A の形式全合成が報告されている。

著者の所属する研究室でも合成研究を展開しており、これまでに二重ヘミケタール形成/分子内ヘテロ Michael 反応による BCD 環部の立体選択的な合成法を開発し、BCDEF 環部をもつ C10-C31 フラグメントの合成を行っている。このことを受け、著者は C10-C31 フラグメントから変換を行い、Diels-Alder 反応による G 環の構築、マクロ環化異性化反応による炭素 27 員環の構築、そして A 環の構築を経てピンナトキシン A への変換を検討した。

G 環の構築に関して、まず求ジエン化合物である α -メチレンラク톤の合成を行った。2 つの連続する不斉中心は 4-フェニル-2-オキサゾリジノンを不斉補助剤として用いたジアステレオ選択的な 1,4-付加 ($\text{dr} = 94:6$) とメチル化 ($\text{dr} = 98:2$) により導入にした。一方ジエンは、C10-C31 フラグメントに対して、保護基の付け替え、Horner-Emmons 反応による鎖の伸長、Wittig 反応等 7 工程

の変換を行うことで合成した。このジエンと α -メチレンラクトンをモレキュラーシーブス 4A 存在下 *p*-キシレン中 160 °C で封管中加熱したところ、位置選択性は完全に制御され、付加環化生成物が 4 つの異性体の混合物として得られた。反応は良好なエキソ選択性 (72:28) で進行したことがわかった。しかし、ジエンの面選択性 (63:37) は乏しく、望みの異性体が主生成物として得られたものの単離収率は 35%にとどまった。この段階で全合成に必要なキラル中心の導入を完了することができた。

次に炭素 27 員環を構築すべく環化前駆体の合成を行った。Diels–Alder 反応生成物に対して、3 工程で C10 位側にアルキンを導入した後、4 工程で C6 位にアリル基を導入することで環化前駆体のエンインへと導いた。80 °C に加熱したエンインのジクロロエタン溶液中に 10 mol % の $[\text{CpRu}(\text{CH}_3\text{CN})_3]\text{PF}_6$ を加えたところ、望みの 27 員環化合物は生成したものの 28 員環化合物が主生成物として得られた。反応溶媒の検討を行ったが、望みとしない 28 員環化合物の生成を抑えることはできなかった。そこで 28 員環化合物の立体化学に着目して生成機構について考察した結果、望みとしない 28 員環化合物の生成には遊離の C6 位水酸基の関与が考えられた。そこで TMS 基で保護して反応を行ったところ、反応は完璧な位置選択性で進行し、望みの 27 員環化合物を収率 79% で得ることができた。

炭素 27 員環が構築できたので全合成に向けて官能基変換およびイミン (A) 環の構築を行った。ピンナトキシシン類の環状イミン形成は、カルボニル基が第 4 級炭素に隣接するため進行しづらいことが予想された。実際、他のグループの報告を併せて考えるとピンナトキシシン類の合成において一つの難所と言える。まずは環化生成物に対して、不要な C7–C8 位間の二重結合の還元、C34 位の酸化、C1 位アミノ基の導入を経て、ケトアミノ酸とした。著者はこのケトアミノ酸をトルエン中加熱還流することで、基質中に存在するカルボキシル基がプロトン源となって反応を促進し環状イミン形成が起こることを見出した。得られた生成物の 2 つのシリル系保護基を除去することでピンナトキシシン A へと導いた。

以上のように著者は、C10–C31 フラグメントからピンナトキシシン A の合成を行った。Diels–Alder 反応による G 環部の構築は、立体選択性には改善の余地を残すものの望みの異性体を主生成物として得ることができた。炭素 27 員環の構築では、大員環構築法としての実績に乏しいマクロ環化異性化反応が極めて有効なことを見出し、炭素大環状骨格構築法の一つの方法論となりうる可能性を実証した。また A 環構築に関しては、ケトアミノ酸を基質として用いると加熱のみで環状イミン形成が起こることを見出した。この知見はピンナトキシシン類と同様にスピロイミン構造をもつ天然物の合成を行う際に重要な知見となることが予測される。

従って、審査委員会は菊地史朗氏の論文が博士 (薬学) の学位を受けるのに十分値すると認めた。