バトラコトキシンの合成研究

黒須三千夫*

岸 義人

Studies on the Total Synthesis of Batrachotoxin

Michio Kurosu* and Yoshito Kishi

The batrachotoxins are a unique class of steroidal alkaloids isolated in minute quantities from the skins of poison arrow frogs (genus *Phylllobates*) as well as from the skins and feathers of New Guinea birds (genus *Pitohui* and *Ifrita*) and exhibit various unique structural features, including a steroid-based pentacyclic core skeleton, an intramolecular 3-hemiketal, and a seven-membered oxazapane ring. These compounds are extremely potent neurotoxins (batrachotoxin (2), LD₅₀ in mice 2 µg/kg) that act as selective and irreversible Na⁺-channel activators. In this paper, we review historical background of isolations and structure determinations of batrachotoxins and our studies on the total synthesis of (-)-batrachotoxinin A (1). Strategic bond-forming events include the stereospecific epoxidation of the double bond (9→10), a new Garst-Spencer protocol to construct 3,4-disubstituted furan (14b→17b), the stereoselective intramolecular furan Diels-Alder reaction to assemble the steroidal skeleton (20d→22d), a novel intramolecular oxy-Michael reaction to close the oxazapane ring (31→33), an organocerium addition to form the α-enone (39b→40), and the simultaneous reduction and optical resolution of the racemic ketone to provide both enantiomers of a molecule (*rac*-41→43, 44).

Key words: batrachotoxin, total synthesis, trifluoroperacetic acid, epoxidation, Garst-Spencer reaction, furan Diels-Alder reaction, oxy-Michael reaction, α-enone, optical resolution

はじめに

単離・分光分析技術などの発達に伴い、現在までに多くの微量生物活性物質が天然から単離構造決定され、それらの天然有機化合物は、構造上の特徴あるいは生合成経路の考察から様々なグループに分類されている。多くの天然有機化合物の中で、ステロイド化合物ほど様々な分野の研究者が势力的に研究を行っている天然有機化合物はないと思われる。その理由として、1)ステロイドホルモン-ステロイドホルモンレセプターの分子レベルでの解明が進んでいること、2)抗炎症あるいは抗リウマチ作用を有するコルチコステロイド(adrenocortical hormones)にはじまり、これまでに抗腫瘍活性を有するステロイドなど多種多様な生物活性を有するステロイドが見出されていること、3)天然由来のステロイドの化学的な修飾により新しい生物活性を示す類縁体合成が比較的容易であることなどが挙げられる¹⁾。また、他の天然有機化合物には見られないステロイドの生物化学的多様性は、多くの有機合成化学者を魅了し続けている。例え

ば、1930年代の性ホルモンの合成に始まり²⁾、1960年代後半から Eshenmoser-Stork のトリテルペンやステロイドの生合成経路の仮説に基づいたステロイド骨格の構築法の開発が、Johnson や van Tamelen らによって势力的に研究され³⁾、最近の Corey や山本らの光学活性なステロイド骨格の開発研究に発展している⁴⁾。しかし、AB 環が *cis* 型に縮合したものや高度に官能基化されたステロイド化合物の合成は多く報告されていない。我々は、複雑な天然有機化合物の合成研究の一環として、高度に官能基化されたステロイド骨格の効率的な一般的合成法の開発研究を行い⁵⁾、NIH(National Institute of Health)グループによって蛙の皮膚より単離されたステロイド型アルカロイド、バトラコトキシニン A(batrachotoxinin A, 1)のラセミ体合成⁶⁾および光学活性体の合成を達成した。バトラコトキシニン(batrachotoxin, 2)は1963年に最強の神経毒を有する前例のない複雑なステロイドとして報告されて以来、その詳細な作用機序や結合部位が明らかにされており、現在もバトラコトキシニンやその類縁体は、脳-神経研究の分野に重要な役割を果たしている。本稿では、バトラコトキシニンの単離・構造決定および合成研究に的を絞り、その歴史的背景や多くの有用な合成法の開発に至った過程を報告する。

* Department of Chemistry and Chemical Biology, Harvard University, [redacted]

1. 単離構造決定

矢毒は未開のジャングルに生活する人々にとって、現在も必要不可欠な武器として使用されている⁷⁾。コロンビア(南アメリカ)において、植物の抽出物を矢毒に用いる原住民は少なくないが、チョコ(Chocó)の住民は黒黄色の皮膚をした蛙の分泌物を矢毒に使う。その蛙の毒はコカイ(kokai)と呼ばれ、多くの矢毒のなかで最も毒性の強い物質として知られている。1869年コロンビア人、Arangoによって、コカイはクラレ(curare)よりも強い毒性を有する物質として紹介された。しかしながら、化学的な分析に十分必要な量のコカイ抽出は、長年の間達成できなかった。その理由として、文献上コカイを産生する蛙(kokai frog, 以下、コカイ蛙)の種の記述の不確か性があった。その後、AndersonやCochranによりコカイ蛙は *Phyllobates* 属(*Dendrobates* 科)と同定された。コカイ蛙は、コロンビアの熱帯雨林に生息し、体長わずか2-3 cm、体重およそ1 gで、その鮮やかな体色は熱帯雨林植物と保護色をなし、数多くの捕獲は容易なことではなかった。1871-1888年に有機化学者Aronsonにより最初のコカイの成分研究がなされ、コカイの有毒成分はエーテル、クロロホルム、水に溶けにくいアルカロイドの性質を持つ物質として報告された⁸⁾。1963年、NIHのMärkiとWitkopらは、現地人Lathamの協力を得て330匹のコカイ蛙の一種、*P. bicolor*を収集し、それらの皮膚からコカイ毒活性成分の抽出に成功した。そして、1965年、Daly、徳山を含めたNIHグループはさらに2,400匹の*P. bicolor*の皮膚から30 mgのコカイ毒活性成分を結晶として単離することに成功し、ギリシャ語のbatrachos(frog)とtoxin(poison)からbatrachotoxinと命名した⁹⁾。しかし、バトラコキシンの構造解析は前例のない化学的性質のため、困難を極めた。バトラコキシンの化学的物性として次のような特徴が挙げられる: 1) 室温下70%メタノールおよび酸性条件下において部分的にあるいは完全に加水分解され、バトラコキシンの1/500の毒性を有するバトラコキシニンA(1)と2,4-dimethylpyrrole-3-carboxylic acidを与える。しかし、アルカリ条件下では比較的安定でその加水分解には加熱(60℃)を必要とする、2) 自動酸化により容易に毒性が失われる、3) 多くの有機溶媒に難溶性を示す、4) 1は2,4-dimethylpyrrole-3-carboxylic acidの混合酸無水物とSchotten-Baumann反応条件下により2を与える。この実験結果より、後にすべての単離-精製の工程は低温下(5℃)で行い、クロマトグラフィーは混合溶媒系($C_6H_{12} : CHCl_3 : MeOH : NEt_3$)を用いることで精製過程でのバトラコキシンの分解を抑制した。バトラコキシンのプロトンNMRス

ペクトルは、濃度や混在する水の量により異なったスペクトルを与え、また、ステロイド特有の高磁場領域のシグナルの重なりにより決定的な構造解析には至らなかった。1968年、NIHグループはバトラコキシニンAの

-bromobenzoate

体の合成と単結晶化に成功し、そのX線構造解析によりバトラコキシニンAの全立体化学構造を明らかにした。同時に、バトラコキシンはバトラコキシニンAのC20位水酸基の選択的アシル化により変換されることからその構造も明確となり、分子内C3 β -ヘミケタール、7員環oxazepane構造を有する特異なステロイドであることが判明した¹⁰⁾。1983年、徳山はさらにコカイ毒の抽出効率を向上し、426匹の*P. terribilis*の皮膚から175 mgのバトラコキシニンそして新たに2つの類縁体、ホモバトラコキシニン(3)と4-ヒドロキシバトラコキシニン(4)を単離した¹¹⁾。興味あることに、他の場所で育った*Phyllobates*にはバトラコキシニンが存在しないことから、蛙そのものには毒を産生する能力は欠けていると考えられた。これまでにバトラコキシンは、蛙(*Phyllobates*)の皮膚のみにしか見出されていなかったが、1992年パプアニューギニアにおいて古くから毒を持つ鳥として知られていた*Pitohui* (*Pachycephalidae* 科)の皮膚と羽からホモバトラコキシニン(3)とバトラコキシニンA(1)が単離された。しかし、蛙(*P. terribilis*)一匹(0.2-0.5 gの皮膚)から約1 mgのバトラコキシニンを単離できるのに対して、一羽(約85-95 g そのうち皮膚は4-5 g)の*Pitohui*から、わずか15-20 μ gのホモバトラコキシニンしか単離されない¹²⁾。その後、同成分の詳細な分析研究からHPLC-CIMSによって極微量ながらバトラコキシンの存在も確認された。また、*Pitohui*とは全く異なった種の鳥、*Infrita kowaldi*よりホモバトラコキシンの他、3種の新しい類縁体(5, 6, 7)が単離された(図1)。このように、地理的に異なる熱帯雨林で、同一のトキシニンが異なった動物から発見されたことは、生態学的に非常に興味をもたれる。現在までのところ、それぞれの熱帯雨林に生息する矢毒蛙や毒鳥は、昆虫や苔を食し(昆虫はおそらくある苔よりバトラコキシニンを得た)、そしてコロンビアに生息する*Phyllobates*(*P. terribilis*, *P. bicolor*, *P. aurotaenia*)、やパプアニューギニアの*Pitohui*や*Ifrita*にはバトラコキシニンに感受性を示すレセプターの遺伝的な変化が長年の間に起こったものと考えられている¹³⁾。

2. 薬理作用

バトラコキシンは陸上生物から単離された有機化合物の中で最も強力な非蛋白性の毒で、そのマウスに対するLD₅₀は、0.2 μ g/kg(最小致死量0.01-0.02 μ g/kg)で、

Fig. 1 Batrachotoxins found in skins of Colombian frogs and in skins and feathers of New Gunian birds.

フグ毒テトロドキシンの約5倍の毒性があると報告されている。つまり、一匹の *P. terribis* は20,000匹以上のマウスを殺すのに十分な量の毒を有することになる¹⁴⁾。また、C20位のアシル基を他のものに交換することで、バトラコキシンの毒性を増強または弱めることが可能である¹⁵⁾。バトラコキシンは、 Na^+ -イオンチャンネルを活性化し、カルバモイルコリンとアセチルコリンのムスカリン様レセプターとの結合を促進させる。その結果、神経と筋肉の細胞膜の不可逆的な脱分極 (depolarization) により毒性を示す¹⁶⁾。

3. 合成研究

バトラコキシンの特異な構造から、多くの有機合成化学者によりその化学合成が試みられてきた。1972年、Inhofらは(+)-progesteroneから46工程で(-)-バトラコキシニンA(1)の化学変換に成功した¹⁷⁾。しかし、多くのバトラコキシンの合成研究は、*cis*-AB環あるいは分子内ヘミケタールを有するAB環の構築方法、そしてDiels-Alder反応を利用したCD環構築方法といった部分合成法の研究にとどまっている(スキーム1)¹⁸⁾。これらの研究例からわかるように、最も困難と予想されるC14位の四級炭素や7員環oxazepane骨格の構築方法は全く手つかずの状態にあった。

3.1 合成方略

我々の研究室では、複雑な天然物の合成研究(例えば、テトロドトキシン、サキシトキシン、パリトキシン、ハ

Scheme 1 Previous synthetic investigations.

リコンドリル、ピンナトキシンなど)¹⁹⁾を通して、新しい合成方法論の展開や新規合成法の開発に注力してきた。特に、バトラコキシンの全合成研究においては以下の点の解決に目標をおいた。すなわち、1)効率の良い立体選択的なバトラコキシン骨格の合成法と同時に複雑なステロイドの一般的合成法の確立、2)天然物から誘導不可能な新規生理活性物質の開発、3)天然からのバトラコキシンの十分な量の単離は非常に困難なことから、その化学的全合成による新たな供給法の確立である。バトラコキシン(2)はバトラコキシニンA(1)のC20位の選択的アシル化により合成されることから(スキーム2)、1の高立体選択合成法の確立は同時に他の類縁体(2-7, 図1)の合成法の確立にもなる。我々は、まずバトラコキシニンに誘導可能なすべての官能基を備えたステロイド骨格を、フラン誘導体とのDiels-Alder反応で構築することを計画した(vii-vi); この反応において、AB *cis*-デカリン環のコンフォメーションを規制することによって、高い面選択性を期待した。フレキシブルなコンフォメーションを有するAB *cis*-デカリン化合物の高選択的分子内Diels-Alder反応を達成するには、*cis*-デカリン環を好ましい立体配置に固定する必要がある、そのためにC6位の官能基の導入が必要であると考えた。また、7員環oxazepane骨格はoxy-Michael反応を用いて構築することを計画した。しかし、oxy-Michael反応による7員環形成、また、その反応による4級炭素の構築は未だかつて報告されておらず、今回、oxy-Michael反応の7員環構築への適用性を確立することを目的とした(スキーム2)。

3.2 中間体13の効率的な合成

分子内フランDiels-Alder反応で高い面選択性を得るにはC6α位に官能基が必要と考えられたことから、ま

Scheme 2 Synthetic strategy for batrachotoxinin A (1).

ず合成中間体 13 の効率の良い合成を検討した。(+)–Wieland–Miescher diketone (8) を Heathcock らの方法²⁰⁾ で選択的に還元しアセタート体 9 に誘導した。9 を neopentyl glycol を用いたケタール化、そして同時に進行する二重結合の移動により 10 を結晶として高収率で得た。10 は過酸化水素–塩基錯体 (3 H₂O₂·2 Na₂CO₃) と無水トリフルオロ酢酸から発生させた無水過トリフルオロ酢酸 (TFPAA) により、目的の α -エポキシド 11 のみを選択的に合成した。Payne の条件 (PhCN/H₂O₂/K₂CO₃) や過安息香酸 (MCPBA) による 10 の酸化はそれぞれ 2 : 1 および 1 : 1 の低い選択性を示し、一方、dimethyldioxirane (DMDO) 酸化は、 β -エポキシドを選択的に与えた。これらの実験結果から DMDO は立体的に空いた β -面からの接近により、そして TFPAA はケタールの α -酸素との強い水素結合により立体的に混んだ α -面から選択的に反応が進行したことが推察される。11 は、C 3 位カルボニル基の脱保護、エポキシドの開環、二重結合の還元、C 6 位遊離の水酸基を利用した Me₄NBH(OAc)₃ による C 3 カルボニル基の還元、ジオールの TBS (*tert*-butyldimethylsilyl) 化、そしてアセトキシル基のカルボニル基への変換によって比較的容易に 13 を 100 g スケールで得ることができた (スキーム 3)。

3.3 Garst-Spencer フラン合成反応

フラン環が縮合した *cis*-デカリンの合成は、Garst-Spencer 反応²¹⁾ を応用するのが得策かと思われた。

a) 1) NaBH₄, MeOH, -15 °C, 1h; 2) Ac₂O, pyridine, r.t., 12h; b) 2,2-dimethyl-1,3-propanediol, 2-naphthalenesulfonic acid, benzene, reflux, 2h; c) 3H₂O₂·2Na₂CO₃, TFAA, CH₂Cl₂, -30 °C, 1h; d) 1) aq. HCl, THF, r.t.; 2) DBU, benzene, r.t. 2h; 3) H₂, 10% Pd-C, 95% EtOH, 2h; 4) Me₄NBH(OAc)₃, THF, 70 °C, 3h; e) 1) TBSCl, imidazole, DMF, 12h; 2) DIBAL-H, CH₂Cl₂, -78 °C; 3) Swern oxidation.

Scheme 3 Synthesis of the functionalized *cis*-decaline 13.

Garst-Spencer フラン合成反応は、1) ブチルチオエノールエーテルのエポキシ化 (x → xi)、2) エポキシドのジヒドロフランへの異性化反応 (xi → xii → xiii)、3) 水銀塩を用いた脱硫それに続く芳香化反応 (xiii → xiv) からなり、3,4 位に置換基を有するフランの実用的合成法となる可能性を持っている。一般的な Garst-Spencer の条件下 (Me₃S⁺BF₄⁻ (5 当量)/*n*-BuLi/DME/HgSO₄) で、簡単な鎖状ブチルチオエノールエーテルは 35–70% 収率 (文献値) でフランに変換することができる。Tochtermann らは、Me₃S⁺I⁻ と dimethyl sodium (NaCH₂S(O)CH₃) から発生させた硫黄イリドを DMSO-THF 中反応させることにより収率を向上させた²²⁾ (スキーム 4)。

Scheme 4 Garst-Spencer furan annulation.

しかし、Tochtermann らの条件を 13 から 2 工程 (folmylation, thioenol ether formation) で誘導した 14a に適用したところ、目的のフラン 17b はわずか 20% 収率でしか生成しなかった。Garst-Spencer フラン合成反

応の低収率は、エポキシエノルエーテル **xi** (スキーム 4) の不安定な物性に起因すると推察した；**x** の低反応性により反応完結のためには過剰量の硫黄イリドを必要とし、不安定な **xi** は、求核剤の存在下、異性化反応が進行するため多くの副生成物を与えると考えた。この問題を解決するためには、**x** のカルボニル基の反応性を高め、かつエポキシエノルエーテル **xi** をさらに安定化させる必要がある。そこで、**xi** のアルキルチオエーテル部分を芳香性チオエーテルに変えた **xv** を Garst-Spencer に適用することを試みた (スキーム 5)。より極性の低いエーテルを溶媒に用い、 $\text{Me}_3\text{S}^+\text{I}^-$ と NaHMDS (sodium bis(trimethylsilyl) amide) から発生させた硫黄イリドをトリルチオエーテル **14b** と反応させたところ、**15** が安定な化合物として生成した。その立体化学構造は、未精製の **15** の 2 次元プロトン NMR の分析から明らかとなった。**15** の異性化反応は、トルエン中 90 °C で進行し、**16** の生成を TLC で確認した後、室温下、触媒量のヨウ素と反応させることで目的の **17b** を 75% 収率 (3 工程) で合成することができた。また、従来法ではアルキルチオールの遊離のため分離生成が困難であったが、新しい手法において無臭のトリルジスルフィドが副生成物として生成するため、クロマトグラフィーでの精製が非常に容易である。さらに、*p*-チオクレゾールはほとんど無臭のため、トリルチオエノールエーテル形成反応 (**13** → **14b**) の操作上においても利点がある。このように、立体電子的に不利な **14b** への応用に成功したことにより、新たな Garst-Spencer 手法の広範囲な基質への応用が期待できるようになった (スキーム 5)²³⁾。

Scheme 5 A useful modification of the Garst-Spencer furan annulation - synthesis of 3,4-disubstituted furan **17b**.

3.4 分子内フラン Diels-Alder 反応前駆体の合成

分子内フラン Diels-Alder 反応前駆体 **20b** を合成するには、選択的にリチオ化したフラン **17b** とアルデヒド **18** との付加反応、それに続く水酸基の除去により容易に達成されることが考えられた (スキーム 6)。しかしながら、フラン **17a** の位置選択性は *sec*-BuLi を用いることで 6 : 1 の比率を得ることができものの、満足のいく収率の向上は達成されず、また、ジアステレオマーの分離が困難であったことから、Vilsmeier-Haack type (Arnold reagent) の反応により **17b** を formyl 化し、続いて Wittig 反応による C1 unit の導入後、CSA (camphorsulfonic acid) 存在下 1,3-プロパンジチオールとの反応でジチアン **22** に誘導した。**22** はさらに HMPA (hexamethylphosphoramide) 存在下 -78 °C で *tert*-BuLi により脱水素化後、ブロミド **23** でアルキル化し、さらに選択的に脱保護することで **20b** を合成した (スキーム 6)。

Scheme 6 Syntheses of Diels-Alder reaction precursors.

3.5 分子内フラン Diels-Alder 反応

これまでに多くの分子内フラン Diels-Alder 反応に関する研究が報告されている。これらの報告例から、[5, 6] Diels-Alder 付加体を収率よく生成するためのいくつかの重要な要因が明らかとなった (スキーム 7)²³⁾。閉環反応に最も重要な要因は、側鎖の geminal 置換基 (geminal dialkyl effect または Thrope-Ingold effect)²⁴⁾ で、*gem*-ジチオ置換基は他のものに比べ卓越した平衡定数を示す (式 4)。また、加熱下において、多くの場合 *endo*-生成物の高い torsional strain のため、高い *exo*-選択性を示す。これらの知見を考慮して、Diels-Alder 反応前駆体 **20** の側鎖にジチアンを導入した。さらに、Diels-Alder 反応を温和な条件下で進行 (活性化エネルギーを低下) させる目的と、生成した付加体に直接エタ

ノールアミンを反応させ oxy-Michael 反応前駆体 iv へ誘導するため、末端 (Diels-Alder 反応後, C 18 位に相当) に電子吸引基 (アルデヒド) を持った化合物 vii による分子内フラン Diels-Alder 反応を計画した。まず, vii が望ましい *endo*-mode で Diels-Alder 反応が進行し, vi を与えるかどうかを検討しなければならなかった (スキーム 2)。

Scheme 7 Furan Diels-Alder reactions.

C 6-デオキシ体 20a を MnO_2 で酸化するとアルデヒドの生成と同時に, Diels-Alder 反応が室温下で円滑に進行し [4+2] 生成物を与えた。これを精製することなくエタノールアミン誘導体 21 との還元のアミノ化反応 (reductive amination) により 2 級アミンとした後, アセチル化することで 22a と 23a を 1.5 : 1 の混合物として 75–80% 収率で得た。中間体アルデヒドは完全に [4+2] 生成物に変換されたことから, [4+2] 生成物は熱力学的により安定であること, また, 22a と 23a の詳細な 2 次元プロトン NMR と X 線結晶構造解析から, ともに *endo*-mode により生成されたことが判明した。面選択性は, C 3 位水酸基の保護基をより立体的にかさ高い TBDPS (*tert*-butyldiphenylsilyl) 基に変えた 20b を用いることで 4 : 1 まで向上することができた。次に, C 6 置換基導入による面選択性への影響を知る目的で, まず, C 6 β -ヒドロキシ体 20c の Diels-Alder 反応を行った。C 6-デオキシ体と同様の反応条件下, 20c は, [4+2] 生成物を低選択性 (22c : 23c = 1.5 : 1) で与えた。一方, C 6 α -ヒドロキシ体 20d は [4+2] 付加体 22d をほぼ完全な選択性で与えた。[4+2] 付加体のプロトン NMR 分析において, 望まないジアステレオマー 23d は全く観測

a) 1) MnO_2 , CH_2Cl_2 , r.t., 2h; 2) CH_2Cl_2 , r.t., 6h; 3) $\text{TBSO}(\text{CH}_2)_2\text{NH}_3^+\text{HCO}_2^-$ (21), PhH, r.t., 5h; 4) NaBH_3CN , AcOH, MeOH, 0 °C, 1h; 5) Ac_2O , Py., r.t., 6h.

substrate	overall Yield	selectivity (22 : 23)
20a: R = TBS; X = Y = H	75 ~ 80%	1.5 : 1
20b: R = TBDPS; X = Y = H	75 ~ 80%	3 ~ 4 : 1
20c: R = TBS; X = OTBS; Y = H	40 ~ 50%	1.5 : 1
20d: R = TBS; X = H; Y = OTBS	75 ~ 80%	exclusive

Scheme 8 Intramolecular furan Diels-Alder reactions.

されなかった (スキーム 8)。

Nuclear overhauser effects (NOE) 実験を含めたプロトン NMR による詳細な解析から, C 6 α -ヒドロキシ体 20d は, 単一の chair-chair conformer A として存在し, 一方, C 6 β -ヒドロキシ体 20c は, 他の chair-chair conformer B として存在し, conformer A, B ともに C 6 置換基は, より好ましい equatorial 位に存在する。20d (conformer A) の *endo*-mode [4+2] 付加反応において, dienophile の α -面からの接近は C 2 の axial 水素より効果的に遮蔽され, しかし, 20c (conformer B) の *endo*-mode [4+2] 付加反応において, dienophile の α , β -面の両方からの接近が可能である (図 2)。また, C 6-デオキシ体 20a (あるいは, 20b) は, 溶液中で 2 つの conformer 混合物として存在することが明らかとなった。

3.6 Oxy-Michael 反応による oxazepane 環の構築

分子内 oxy-Michael 反応は, 一般的に熱力学的に有利な反応で oxacycle 形成に非常に有用であるが²⁶⁾, バトラコキシン骨格構築への応用においていくつかの問題があった。すなわち, 1) バトラコキシニン A 誘導体の X 線結晶構造から oxazepane の 7 員環構造はかなり歪をおびており^{10b)}, さらに, 隣接する N と O 原子の電気的な反発により oxy-anion の Michael アクセプターへの接近が可能かどうか, 2) 分子内 oxy-Michael 反応による 4 級不斉炭素の構築は前例がないこと, 3) 歪のかかった 7 員環構造のため, 生成したエノレートまた

Fig. 2 Conformational analyses for Diels-Alder reaction precursors.

はその等価体は熱力学的に不安定で、好ましくない熱力学的平衡をもたらすことなどである。一方、25, 27, 29 (スキーム 9) の CD 縮合環は、非常にリジッド(rigid)な系であることから分子内環形成反応においてエントロピー的に有利で、一般的な分子内反応で観測される反応速度論的な問題を減少することが予想された。よって、25 や 27 の Michael アクセプター部位を化学的に修飾することで目的の付加体を生成させることができると期待した²⁶⁾。Oxy-Michael 反応モデル実験のための化合物 25, 27, 29 はスキーム 9 に示すように合成した。22b のジチアンを高原子化ヨウ素²⁸⁾を用いて、まずジメチルケタールに変換した後、加水分解してケトンとした。これを DBU(1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-ene)により処理し 24b に誘導し、この反応で生成した C 11 位水酸基との水素結合を利用した過 *p*-ニトロ安息香酸 (PNPBA) との選択的エポキシ化により 26b を合成した。26b はさらに C 15 位をヨウ素化した後、Pd を用いた methoxycarbonylation²⁹⁾ により 28b に誘導した。24b, 26b, 28b の 1 級水酸基の TBS 保護基は(28d は TES(triethylsilyl)基も同時に), TBAF(tetrabutylammonium fluoride)により選択的に脱保護し 25, 27, そして 29 へと導いた(スキーム 9)。

まず、25 や 27 が塩基性条件下、可逆的な oxy-Michael 反応が進行するか否かを知る目的で重水素化実験を行った。エポキシエノン 27 を MeOD 中 NaOMe で処理すると、プロトン NMR においてケトンの α 位 (C 15) の水素原子が完全に消失し重水素に置き換わった。また、27 の一級水酸基を保護した化合物では C 15 位の重水素置換は観測されなかった。一方、同様の実験下、ジエノン 25 の C 15 位の重水素化は全く観測されなかった。これらの実験結果は、27 は期待したとおり分

a) 1) $\text{PhI}(\text{OCOCF}_3)_2$, $\text{MeOH-CH}_3\text{CN}$, 0°C , 0.5h; 2) PPTS, wet acetone, r.t., 1h; 3) DBU, benzene, r.t., 0.5h; b) TBAF, THF, r.t., 0.5h, 85-95%; c) PNPBA, CH_2Cl_2 -phosphate buffer (pH=7.0), r.t., 12h; d) 1) TESCl, imidazole, CH_2Cl_2 , r.t., 1h; 2) ICl, 2,6-lutidine, CH_3CN , 0°C , 6h; 3) $\text{Pd}_2(\text{dba})_3\cdot\text{CHCl}_3$, PPh_3 , CO, MeOH, 50°C , 1h.

Scheme 9 Syntheses of the model compounds for oxy-Michael reactions.

子内 oxy-Michael 反応が可逆的に進行していることを示している(スキーム 10)。しかし、塩基性条件下 27 の oxy-Michael 反応で生成した中間体を親電子剤と反応させ、エノルエーテルとして単離することは成功しなかった。

Scheme 10 Deuterium incorporation studies.

一方、C 15 位を methoxycarbonyl 基で修飾した 29 は、無水 THF 中 NaH を用いた oxy-Michael 反応、それに続く TsCl(*p*-toluenesulfonyl chloride)処理によっ

てバトラコトキシン骨格を有する **30** を安定な化合物として単離することに成功した。これらの実験結果は、oxy-Michael 反応の中間体 **xvii** は C 15 位の methoxy-carbonyl 基で安定化され、平衡反応を望ましい付加体の方へ偏らせることで、**xvii** を親電子剤でトラップすることが可能になったことを示す。さらに、oxy-Michael 反応の平衡を望ましい付加体の方へ一方的に偏らせること(生成した anion の安定化)による反応収率の向上と、C 17 位の側鎖導入のための基質 **ii** (スキーム 2) を効率よく合成 (C 17 位に官能基を有する D 環の合成) する目的で、C 17 位にカルボニル基を有する oxy-Michael アクセプター **xviii** を設計した。すなわち、**xviii** から生成した oxy-Michael 付加体 **xix** は分子内水素結合により安定化され、望ましい平衡反応が得られることを期待した (スキーム 11)。

Scheme 11 Oxy-Michael reactions with the doubly-activated substrates.

新しくデザインした oxy-Michael 反応前駆体 **31** は、**26b** の合成と同様の工程 (スキーム 9) により得られた **26d** の Davis 試薬による水酸化³⁰⁾と、続く Swern 酸化により合成した。HF-Py (hydrogenfluoride-pyridine) 錯体により選択的に **31** の一級水酸基の TBS 基を脱保護すると、高収率でヘミケタール **32** を与えた。**32** のプロトン NMR と IR スペクトルからヘミケタール水酸基と隣接カルボニル基との間に水素結合が観測された。しか

し、**32** はモデル実験同様の条件下 (無水 THF 中 NaH) において目的の oxy-Michael 生成物に変換され、それを PhNTf_2 (*N*-phenyltrifluoromethanesulfonimide) でトリフレート化することにより **33** に変換した。さらに、**32** → **33** の工程は、TASF (tris(dimethylamino)sulfonium difluorotrimethylsilicate)³⁰⁾ を用いることで、選択的 TBS の脱保護と同時に oxy-Michael 反応が進行し、中間体を同一系内でトリフレート化することで **31** から 98% 収率で **33** を合成することに成功した。TASF を用いた oxy-Michael 反応は、TLC 上で retro-Michael 生成物は全く観測されず、付加体が安定に存在することから、**xx** のような分子内水素結合による生成物の安定化が推察された (スキーム 12)。

Scheme 12 Oxy-Michael reaction with the α -keto enone **31**.

3.7 C7-C8 二重結合の導入と C3 β -ヘミケタールの合成

C7-C8 二重結合と 3 β -ヘミケタール (triad 構造) は、バトラコトキシン特有の部分構造で他の天然ステロイドには見られない特徴である。C7-C8 二重結合は、C8-C9 エポキシドの開環と同時に起こる C7 位の脱水素反応で導入できると期待したが、別途合成した **xxi** の強力な塩基や Al 錯体による脱離反応による **xxii** の生成反応は全く進行しなかった。この問題を解決するために C6 α 水酸基を利用することにした。C6 α 水酸基は、フラン Diels-Alder 反応において *cis*-デカリン環を望まし

い chair-chair コンフォメーションに固定するための remote chiral center として導入したが、これを酸化し C7 位メチレン水素の活性化による C8-C9 エポキシドの開環を達成することを計画した。Oxy-Michael 生成物 **33** の vinyltriflate 部分を、還元的に除去して得られる **34** の C17 位カルボニル基を還元して水酸基とした後、TBAF で C3, C6 位の TBS 基を同時に除去した。生じたトリオールを Dess-Martin 試薬³²⁾で酸化してトリケトンとした後、DBU で C6 位のカルボニルの α 位を脱水素すると同時にエポキシドを開環させた。この反応で生成した 3 級水酸基は C3 位カルボニルと分子内ヘミケタルを生成し、これは酸性条件下 MeOH と反応し混合メチルケタル **35** に変換した。C6 位のカルボニルをメチレンに変換する目的で、**35** を Luche の条件下 (NaBH_4 , $\text{CeCl}_3 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$, MeOH) で還元し、ジオール **36** とし、向山の条件下 C6 位水酸基を選択的にピリジリチオエーテルに変換し、これを Raney-Ni で還元しメチレンとし、C17 位の水酸基を再び酸化することで目的の **37** を合成した (スキーム 13)。

a) 1) H_2 , P_2O_5 , MeOH, 1h; b) 1) NaBH_4 , MeOH, 0 °C, 98%; 2) TBAF, THF, 50 °C, 1h, 90%; 3) Dess-Martin reagent, CH_2Cl_2 , 2h, 98%; 4) DBU, PhH, r.t. 95%; 5) CSA, MeOH, 2h, 90%; c) NaBH_4 , $\text{CeCl}_3 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$, MeOH, 0 °C; d) 1) (Py-S)₂, $\text{P}(\text{n-Bu})_3$, THF, 60 °C, 1h; 2) H₂, Raney Ni, EtOH, 2h; 3) Dess-Martin reagent, CH_2Cl_2 , 2h.

Scheme 13 Synthesis of 3 β -hemiketal and C7-C8 double bond.

3.7 C-17 位側鎖の導入と効率的な N-Ac の脱保護—実用的メチルケトンの合成—

37 の X 線結晶構造解析から、C17 位カルボニル基の

si-面は oxazepane 環によって覆われ、また、re-面は C14 位のメチレン水素によって求核剤による攻撃はかなり妨げられることが懸念された。事実、多くの求核剤は C17 位カルボニルと反応せず、強力な求核剤との反応は複雑な混合物を与えた。唯一トリメチルシリルアセチレンから調製したバリウム試薬³³⁾ ($\text{TMS-C}\equiv\text{C-BaI}$) が C17 位カルボニル基と反応し、付加体を 50% 収率で与えた。これらの実験結果から、カルボニルの求核反応で生じる sp^3 炭素を利用する経路 (sp^3 approach) は困難で、また、C20 位の水酸基導入にかなりの工程数を必要と考えられることから、C17 位ケトンのエノール化によって生じる sp^2 炭素を利用した C-C 結合反応 (sp^2 approach) により目的の側鎖を導入することにした。

37 を KHMDS (potassium bis(trimethylsilyl)amide) によりエノレートとした後、 PhNTf_2 と反応させ **38** に変換した。Pd(0) 触媒下、一酸化炭素と様々な 2 級アミンあるいは MeOH を作用させることで、 α, β -不飽和アミドあるいはエステルを高収率で合成することができた (スキーム 14)。

a) KHMDS, THF, -78 °C, 2h, then PhNTf_2 , warm to r.t. over 0.5h; b) $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$, CO, MeOH (for **39a**) or morpholine (for **39b**), DMF, 50 °C, 1h; c) CeCl_3 , MeLi, THF, -20 °C, 1h; d) MeI, NaHCO_3 , THF, r.t., 3h, 90%.

Scheme 14 Synthesis of the α -enone **41**.

エステルあるいはアミドからのケトン合成には、求核剤の過剰付加反応による 3 級アルコールの副生の問題がある。3 級アルコールの生成を避ける方法には、Weinreb アミド ($-\text{CON}(\text{OMe})\text{Me}$) を用いたケトン合成が広く用いられている。しかし、estrone から誘導した

α, β -不飽和 Weinreb アミド **xxiii** は室温下でも過剰量の MeLi と反応しなかった。一方、 α, β -不飽和モルホリンアミドは他の 3 級アミドに比較して強い親電子性を示した。低温下、 α, β -不飽和モルホリンアミドと MeLi の反応は、 α -enone と 3 級アルコールの混合物を与えた。3 級アルコールの副生は、MeLi と無水 CeCl_3 を 0 °C で調製した“Ce-reagent”を用いることで完全に抑制することができた。 α, β -不飽和モルホリンアミドは過剰量 (10 当量) の“Ce-reagent”存在下においても tetrahedral 中間体 **xxiv** が安定に存在し、 α -enone の過剰付加反応による 3 級アルコールの生成は観測されなかった (スキーム 15)。

Potential Problem

Weinreb amide

Morpholine amide

Scheme 15 Synthesis of ketones from tertiary amides.

モルホリンアミドに類似した構造は **39b** の *N*-アセチル oxazepane 部分にも見られることから、過剰量の“Ce-reagent”を **39b** に作用させることによって、 α -enone の生成と同時に *N*-アセチル基の除去が可能と考えられた。事実、過剰量の“Ce-reagent”と **39b** の反応において、*N*-アセチル基の除去がまず観測され、それに続くメチルケトン化が進行し、 α -enone **40** を高収率で合成することができた。一方、 α, β -不飽和エステル **39a** は“Ce-reagent”と反応して 3 級アルコールを主生成物として与え、望ましい **40** の生成は観測されなかった。生成した **40** の 2 級アミンは過剰量の MeI と反応させ、3 級アミン **41** に誘導した (スキーム 14)。

α -Enone あるいはケトンの一般的な合成法の確立は、他の天然物合成にも非常に重要である。今回、**39b** $\rightarrow$ **40** の変換のために見出された反応は、 α, β -飽和モルホ

リンアミドでも同様に反応が進行し、3 級アルコールの副生なしにケトンを高収率で合成することができた³⁴⁾。また、**37** や **39b** の *N*-アセチル基は強力な塩基や還元剤 ($\text{LiAlH}(\text{OMe})_3$ や他の Al 錯体) では除去することができなかったことから、“Ce-reagent”による 3 級アミドの脱保護法としての有用性も見出すことができた。

3.8 C20 位カルボニルの選択的還元と脱保護による パトラコキシニン A の生成

エノン **41** の C 20 位カルボニル基の還元は、 $\text{Zn}(\text{BH}_4)_2$ により (20*R*)-体 **42** とその 20*S* 異性体を 5 : 1 の選択性で生成し、一方、 $\text{NaBH}_4-\text{CeCl}_3$ による還元では (20*S*)-体を完全な選択性で与えた。また、不斉還元剤により選択性の向上を試みたところ、(*S*)-oxazaborolidine と BH_3-SMe_2 による還元 (CBS reduction)³⁵⁾ によって目的の (20*R*)-体 **42** を選択的に生成することが判明した。この知見を基に、(±)-Wieland-Miecher diketone より合成した (±)-**41** を (*S*)-B-Me-CBS **42** で還元したところ、**43** と **44** を 1 : 1 の比率で与えた。**43** と **44** は、ともに (20*R*)-体の絶対配置を持ち、しかし、残りすべての立体化学はエナンチオマーの関係にある。従って、**43** と **44** は容易にクロマトグラフィーで分離が可能であった (スキーム 16)。また、2 級水酸基は光延反応により立体化学の反転が可能であることから、ジアステレオマー分離後、目的化合物の両エナンチオマーを得ることが可能である。このように、目的とする化合物の全合成の比較的最終段階で、ラセミ混合物のカルボニル基の不斉還元によって光学活性なジアステレオマーとして分離することは、生物活性研究を志向した合成研究のみならず、出発物質が光学活性体として入手し難い場合には非常に有用な方法である³⁶⁾。

43 は酸性条件下、C 3 と C 11 位の保護基を同時に除去し (−)-パトラコキシニン A (**1**) の変換に成功し

a) (*S*)-B-Me-CBS, $\text{BH}_3\cdot\text{SMe}_2$, CH_2Cl_2 , -20 °C, 12h, 90% for ((-)-**41**).

Scheme 16 Reduction of the racemic substrate with the chiral reducing reagent.

た。合成した1は、天然から得られた1と質量分析、TLC、比旋光度の符号、そして、濃度を一定にした条件下でのプロトンNMRデータが完全に一致したことよりその構造を確認した。上で述べたように、1からバトラコトキシン(2)の変換はすでに報告されているので、1の合成によって2の形式的全合成も達成されたことになる(スキーム17)。

Scheme 17 Deprotections to form (-)-batrachotoxinin A (1) and a formal synthesis of (+)-batrachotoxin (2).

おわりに

今回ここに報告したバトラコトキシンの合成ルートは高度に官能基化されたステロイド骨格の一般的な合成法になり得ると期待している。また、この合成を達成するにあたり多くの有用な合成法を開発することができた。すなわち、1)立体的に混みあった面からの選択的エポキシ化(9→10)、2)新しいGarst-Spencer反応手法による効率的3,4-二置換フランの合成(14b→17b)、3)高選択的フランDiels-Alder反応による官能基化されたステロイド骨格の単一工程での構築(20d→22d)、4)水素結合を利用した新規oxy-Michael反応による7員環エーテルの合成(31→xx)、5)モルホリンアミドを用いた実用的な α -enoneの合成(39b→40)、6)ラセミケトンの不斉還元によるアルコールの生成と同時に進行する光学分割(rac -41→43, 44)などである(スキーム18)。

さらに、ここに報告された多くの合成中間体は実用的(効率的)なバトラコトキシン類や、他の複雑な生物活性ステロイド類縁体の合成研究を設計そして遂行する上で非常に有用である。バトラコトキシンは、選択的そして非可逆的に Na^+ -チャンネルを活性化することから、新しいニューロプロテクタント(neuroprotectant)の作用機序解明のための“tool”として重要であるが、その医薬品の開発を志向した応用研究は未だに進んでいない。しかしながら、一般に中枢神経系(central nervous system, CNS)に作用するリード化合物の発見は容易なことではないことから、バトラコトキシンを基本骨格を模倣した新しい“template”を基にCNSをターゲットにした医薬品開発は非常に興味をもたれる³⁷⁾。

抗癌剤や抗生物質の60%近くは天然有機化合物由来である事実から、生物活性天然物の医薬品開発のための

Scheme 18 Summary of the total synthesis of batrachotoxinin A.

リード化合物としての重要性は言うまでもない。しかし、多くの天然物由来の化合物は、人体への毒性や、経口投与によるbioavailability、そして有効性の低さなどにより薬に至らない場合が数少なくない。また、天然物の毒性軽減や薬物動態(pharmacokinetics)の向上のためには一般に長い年月を要すると理解されている。これらの背景には、既存の合成方法では未だに天然物を容易に合成できないことや、複雑な天然物を選択的に修飾することの困難さなどが挙げられる。従って、天然物をリード化合物とした医薬品開発に要する時間の短縮には、これまでに報告されていない有用な合成法の開発や、既存の合成法のさらなる効率的な応用研究は非常に重要である。

最後にこの研究はNIHからの研究費を受けて行った

ものであり、ここに深く感謝いたします。

(2004年5月31日受理)

文 献

- 1) R. Wiechert, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, **9**, 321 (1970)
- 2) (a) W. E. Bachmann, W. Cole, A. L. Wilds, *J. Am. Chem. Soc.*, **61**, 974 (1939); (b) A. A. Akhrem, Y. A. Titov, *Total Steroid Synthesis*, Plenum, New York (1970)
- 3) (a) P. A. Stadler, A. Eshenmoser, L. Ruzicka, O. Jeger, D. Arigoni, *Helv. Chim. Acta*, **38**, 1890 (1955); (b) G. Stork, A. W. Burgstahler, *J. Am. Chem. Soc.*, **77**, 5067 (1955); (c) W. S. Johnson, *Acc. Chem. Res.*, **1**, 1 (1968); (d) E. E. van Tamelen, *ibid.*, **1**, 111 (1968) and references therein
- 4) (a) E. J. Corey, D. D. Sttas, *J. Am. Chem. Soc.*, **120**, 3524 (1988); (b) K. Ishihara, H. Ishibashi, H. Yamamoto, *ibid.*, **124**, 3647 (2002) and references therein
- 5) (a) T. J. Grinstainer, Y. Kishi, *Tetrahedron Lett.*, **35**, 8333 (1994); (b) *idem*, *ibid.*, **35**, 8337 (1994)
- 6) M. Kurosu, L. R. Marcin, T. J. Grinstainer, Y. Kishi *J. Am. Chem. Soc.*, **120**, 6627 (1998)
- 7) web page を参照: <http://chemweb.calpoly.edu/chem/bailey/377/PapersF2000/Caroline/uses.html>
- 8) F. Märki, B. Witkop, *Experimenta*, **19**, 329 (1963)
- 9) J. W. Daly, B. Witkop, P. Bommer, K. Biemann, *J. Am. Chem. Soc.*, **87**, 124 (1965)
- 10) (a) T. Tokuyama, J. W. Daly, B. Witkop, I. L. Karle, K. J. Karle, *J. Am. Chem. Soc.*, **90**, 1917 (1968); (b) R. D. Gilardi, *Acta Cryst.*, **B26**, 440 (1970); (c) I. L. Karle, *Proc. Nat. Acad. Sci. USA*, **69**, 2932 (1972)
- 11) T. Tokuyama, J. W. Daly, *Tetrahedron*, **39**, 41 (1983)
- 12) (a) J. P. Dumbacher, B. M. Beehler, T. F. Spande, H. M. Garraffo, J. W. Daly, *Science*, **258**, 799 (1992); (b) S. Bartram, W. Boland, *Chembiochem*, **2**, 809 (2001)
- 13) J. P. Dumbacher, T. F. Spande, J. W. Daly, *Chemistry Ecology*, **97**, 12970 (2000)
- 14) E. X. Albuquerque, J. W. Daly, *Reports and Recognition 1, Series B*, 297 (1977)
- 15) (a) E. X. Albuquerque, E. A. Barnard, T. H. Chiu, A. J. Lapa, J. O. Dolly, S. E. Jansson, J. W. Daly, B. Witkop, *Proc. Nat. Acad. Sci. USA*, **70**, 949 (1973); (b) A. T. Eldderfrawi, M. E. Elderfrawi, E. X. Albuquerque, A. C. Orivera, N. Mansour, M. Alder, J. W. Daly, G. B. Brown, W. Burgermeister, B. Witkop, *ibid.*, **74**, 2172 (1977); (c) J. H. Brown, S. C. Tieszen, J. W. Daly, J. E. Warnick, E. X. Albuquerque, *Cell. Mol. Neurobio.*, **1**, 19 (1981)
- 16) (a) J. H. Gaarcia, R. S. Deshpande, R. S. Pence, E. X. Albuquerque, *Brain Res.*, **140**, 75 (1978); (b) E. X. Albuquerque, J. W. Daly, B. Witkop, *Science*, **172**, 995 (1971)
- 17) (a) R. Imhof, E. Gössinger, W. Graf, H. Berner, L. Berner-Fenz, H. Wehrli, *Hel. Chim. Acta*, **55**, 1151 (1972); (b) R. Imhof, E. Gössinger, W. Graf, L. Berner-Fenz, H. Berner, R. Schaufelberger, H. Wehrli, *ibid.*, **56**, 139 (1973)
- 18) (a) J. F. W. Keana, R. R. Schumaker, *J. Org. Chem.*, **41**, 3840 (1976); (b) P. Magnus, T. Leapheart, C. Walker, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1985**, 118; (c) P. Hudson, G. Pairaudeau, P. J. Parsons, A. W. Jahans, M. G. B. Drew, *Tetrahedron Lett.*, **34**, 7295 (1993)
- 19) (a) Y. Kishi, M. Aratani, T. Fukuyama, F. Nakatsubo, T. Goto, S. Inoue, H. Tanino, S. Sugiura, H. Kakoi, *J. Am. Chem. Soc.*, **94**, 9217 (1972); (b) Y. Kishi, T. Fukuyama, M. Aratani, F. Nakatsubo, T. Goto, S. Inoue, H. Tanino, S. Sugiura, H. Kakoi, *ibid.*, **94**, 9219 (1972); (c) 岸義人, 有合化, **32**, 855 (1974); (d) H. Tanino, T. Nakata, T. Kaneko, Y. Kishi, *J. Am. Chem. Soc.*, **99**, 2818 (1977); (e) Y. Kishi, *Pure & Appl. Chem.*, **61**, 313 (1989); (f) T. D. Aicher, K. R. Buszek, F. G. Fang, C. J. Forsyth, S. H. Jung, Y. Kishi, *J. Am. Chem. Soc.*, **114**, 3162 (1992); (g) J. A. McCauley, K. Nagasawa, P. Lander, S. G. Mischke, M. A. Semones, Y. Kishi, *ibid.*, **120**, 7647 (1998); (h) 福山透, 現代化学, **339**, 16 (1999)
- 20) C. H. Heathcock, R. Ratcliffe, *J. Am. Chem. Soc.*, **93**, 1746 (1971)
- 21) M. E. Garst, T. A. Spencer, *J. Am. Chem. Soc.*, **95**, 250 (1973)
- 22) (a) W. Tochtermann, M. Haase, *Chem. Ber.*, **117**, 2293 (1984); (b) W. Tochtermann, S. Bruhn, M. Meints, C. Wolff, *ibid.*, **121**, 1625 (1988) references therein
- 23) M. Kurosu, L. R. Marcin, Y. Kishi, *Tetrahedron Lett.*, **39**, 8929 (1998)
- 24) (a) D. D. Sternback, D. M. Rossana, *Tetrahedron Lett.*, **23**, 303 (1982); (b) D. D. Sternback, D. M. Rossana, K. Onan, *ibid.*, **26**, 591 (1985); (c) K. Fisher, S. Hünig, *J. Org. Chem.*, **52**, 564 (1987); (d) L. L. Klein, *ibid.*, **50**, 1770 (1985); (e) S. Cauwberghs, P. J. De Clerq, B. Tinant, J. P. De Clerq, *Tetrahedron Lett.*, **20**, 2493 (1988); (f) L. A. Van Royen, R. Mijngheer, P. J. De Clerq, *ibid.*, **23**, 3283 (1982)
- 25) The geminal-dimethyl effect に関する文献: (a) A. L. Parrill, D. P. Dolta, *Theochem*, **370**, 187 (1996); (b) R. Keese, M. Meyer, *ibid.*, **49**, 2055 (1993) references therein
- 26) Oxy-Michael 反応に関する総説: R. D. Little, M. R. Masjedizadeh, O. Wallquist, J. I. McLoughlin, *Org. Reactions*, **47**, 315 (1995)
- 27) Sham, 山本らは Imhof らの progesterone からの部分合成法を改良して, oxy-Michael 反応による ozazepane 骨格の合成を試みた。しかし, 様々な条件下において目的の oxy-Michael 付加体の生成は観測されなかった: H. L. Sham, Ph. D. Dissertation, University of Hawaii (1988)
- 28) G. Stork, K. Zhao, *Tetrahedron Lett.*, **30**, 287 (1989)
- 29) S. Cacchi, E. Morera, G. Ortari, *Tetrahedron Lett.*, **26**, 1109 (1985)
- 30) F. A. Davis, L. C. Vishwakarma, J. M. Billmers, J. Finn, *J. Org. Chem.*, **49**, 3241 (1984)
- 31) R. Noyori, I. Nishida, J. Sakata, *J. Am. Chem. Soc.*, **105**, 1598 (1983)
- 32) D. B. Dess, J. C. Martin, *J. Org. Chem.*, **48**, 4155 (1983)
- 33) A. Yanagisawa, S. Habaue, Y. Shigeki, K. Yasuda, H. Yamamoto, *J. Am. Chem. Soc.*, **116**, 6130 (1994)
- 34) M. Kurosu, Y. Kishi, *Tetrahedron Lett.*, **39**, 4793 (1998)
- 35) E. J. Corey, R. K. Bakshi, S. Shibata, *J. Am. Chem. Soc.*, **109**, 5551 (1987)
- 36) M. Kurosu, Y. Kishi, *J. Org. Chem.*, **63**, 6100 (1998)
- 37) 蛙の皮膚より単離されたエピバチジン (epibatidine) を基に開発された CNS に作用するリガンドの研究を含んだ総説: P. C. Astles, S. R. Baker, J. R. Boot, L. M. Broad, C. P. Dell, M. Keenan, *Current Drug Targets: CNS & Neurological Disorders* **1**, 337 (2002)

PROFILE

黒須三千夫 ハーバード大学化学科博士研究員 薬学博士

〔経歴〕 1995 年大阪大学大学院薬学研究科博士課程修了, 1995-99 年ハーバード大学博士研究員, 1999-2002 年フロリダ州立大学 Assistant Professor, 2002-03 年 Infinity Pharmaceuticals, 2004 年から現職。〔専門〕 有機合成化学, Polymer-supported organic synthesis (combinatorial chemistry), High-throughput screening using small-molecule microarray, Medicinal chemistry。〔連絡先〕 e-mail: [REDACTED]

岸 義人 ハーバード大学 Morris Loeb 名誉教授 理学博士

〔経歴〕 1966 年名古屋大学理学部大学院博士課程修了, 1966-68 年名古屋大学理学部助手, ハーバード大学博士研究員, 1969-71 年名古屋大学農学部助教授, 1972-73 年ハーバード大学 Visiting Professor, 1974 年同大学教授, 1982 年同大学 Morris Loeb 教授, 1989-92 年同大学化学科 Chairman, 1997-2002 年同大学 Morris Loeb Research Professor, 1987 年より Eisai Research Institute (ERI), Boston の Chairman。〔専門〕 有機化学。〔連絡先〕 e-mail: [REDACTED]

次号予定

巻頭言

独自の分野を切り拓く勇気を……………玉尾 皓平

総説および総合論文

置換安息香酸無水物を用いる大員環および中員環ラクトン類の高速合成反応の開発……………椎名 勇
水やアミンを反応剤に用いる位置および立体選択的反応……………徳永 信
シグマトロピー転位反応を基盤とした光学活性含フッ素有合成素子の創出……………今野 勉
含フッ素プロスタノイド研究の最近の進歩……………松村 靖
新規抗菌剤開発を指向したグロボマイシン類の合成研究……………古源 寛ら
ペプチド核酸の新展開 — 刺激応答性核酸の構築 ……………和田 健彦ら

十字路

擬エクアトリアル・擬アキシヤル……………今野 勉
プロスタノイド受容体……………松村 靖
シグナルペプチダーゼ……………古源 寛
淡色効果……………和田 健彦

新しい合成ほか