

論文の内容の要旨

論文題目 Synthetic Studies on Tetrodotoxin (テトロドトキシンの合成研究)

氏名 伊東 哲志

テトロドトキシシ (1) は、主にフグの肝臓や卵巣に存在する、非常に強い毒性を有する低分子アルカロイドである (Figure 1)。テトロドトキシシは筋肉や神経細胞膜に存在する電位依存型ナトリウムチャンネルに対して、選択的かつ高親和的に結合することにより、その毒性を発現することが知られている。構造は1964年に国内外の3つのグループにより決定された。¹ 分子量319 (分子式 $C_{11}H_{17}N_3O_8$) の小さな分子でありながら、8個の連続する不斉中心を有し、ヘミラクトール、グアニジン部位を含む高度に酸素官能基化されたかご状化合物である。このような特異な生理活性及び構造のために、テトロドトキシシは有機合成化学者にとって非常に興味深くチャレンジングな合成標的化合物となっている。1972年に初のラセミ体の合成が岸、後藤らにより達成されて以来²、約30年間多くの合成研究が行われてきたにも関わらず全合成の報告はなかったが、最近磯部、西川らにより光学活性体の全合成が達成されている³。私は、この合成の困難なテトロドトキシシの新規方法論を用いた効率的な全合成経路の確立を目指し、本研究に着手した。

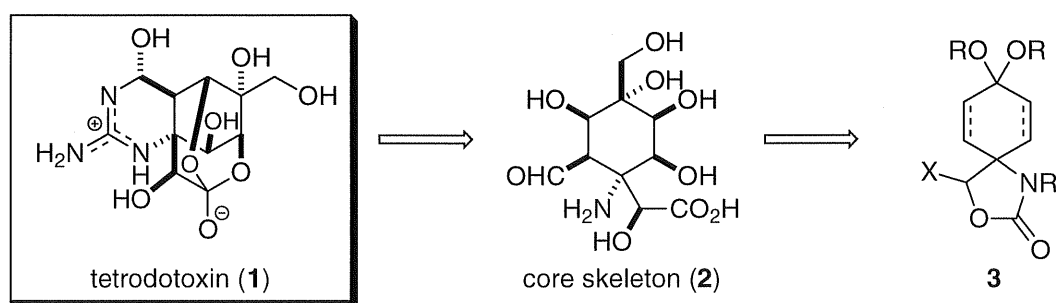


Figure 1

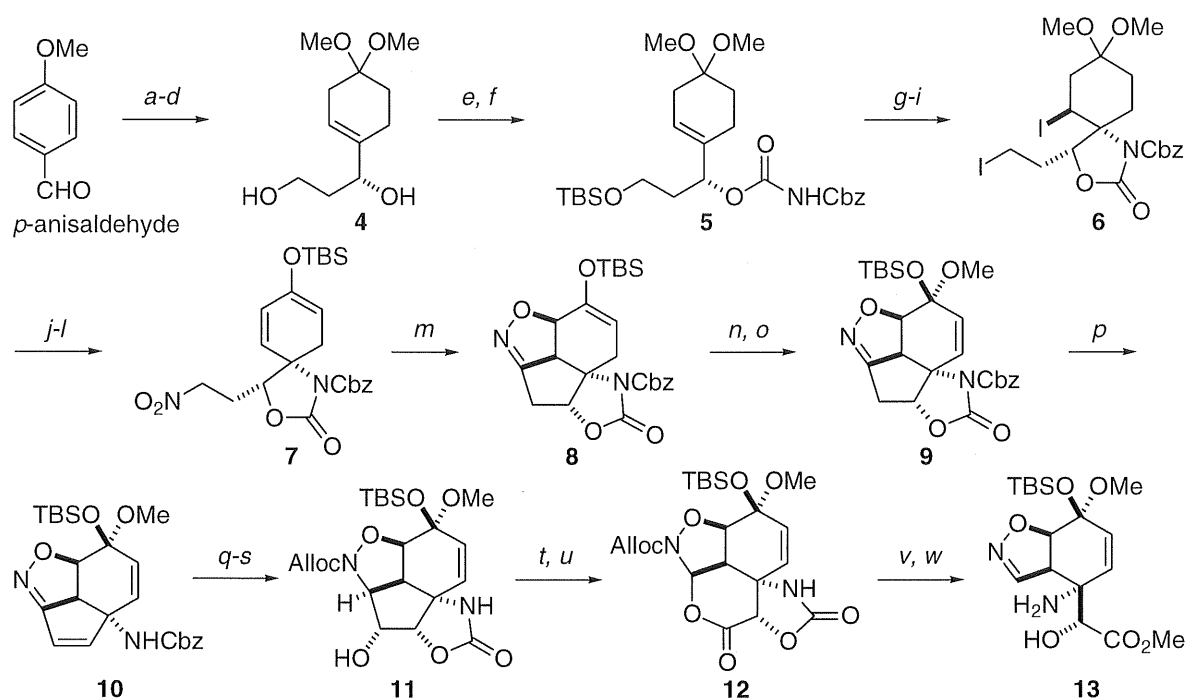
【スピロ構造を利用した合成経路の開発】⁴

テトロドトキシシ(1)の安定性及び溶解性の点で不利であるヘミラクトール、グアニジン部位は合成の終盤で構築するものとする、core skeleton (2)へと簡略化できる (Figure 1)。この6置換シクロヘキサン 2 を当面の合成目標に設定した。最初に検討を行った合成戦略の基本となる考えは、2の4

級炭素に隣接するアミノ基と側鎖上の水酸基を結んでできる、**3** のようなスピロ環化合物の側鎖を利用した分子内反応により、シクロヘキサン環上に他の官能基を導入するというものである。

p-Anisaldehyde を出発原料とし4段階でジオール **4** へと導いた (Scheme 1)。次に1級水酸基を TBS 基で保護した後、スピロ環構築に必要なイミドジカーボネートの形成を行った。従来の方法では、水に極めて不安定なイソシアネートを蒸留により単離精製した後、反応を行わなければならなかった。今回、トリホスゲンとピリジンより発生させたホスゲンをカルバミン酸ベンジルに作用させることにより、ベンジロキシカルボニルイソシアネートを簡便に調整する方法を見いだした。このものをアルコールと反応させてスピロ環化反応前駆体 **5** とした。続いて田口らの報告⁵に従い、**5** を $\text{LiAl}(\text{O}i\text{-Bu})_4$ で処理した後ヨウ素を作用させることにより、ヨウ化アミノ環化反応がジアステレオ選択的 ($ds=3:1$) に進行し、スピロ構造を構築できた。続いて TBS 基を脱保護した後、ヨウ素とトリフェニルホスフィンを用いてヨウ化物 **6** へと変換した。**6** を 80%酢酸水溶液中 100℃にて加熱したところ、ジメチルアセタール部位の加水分解とそれに続く脱ヨウ化水素反応が進行し、 α,β -不飽和ケトンが高収率で得られた。次にシリルエノールエーテルとした後、亜硝酸ナトリウムを用いてニトロアルカン **7** へと導いた。得られた **7** を触媒量の DMAP 存在下 $(\text{Boc})_2\text{O}$ で処理したところ、ニトリルオキシドの生成とそれに続く分子内1,3-双曲子環化付加反応が円滑に進行し、4環性化合物 **8** を単一の立体異性体として与えた。ここにシクロヘキサン環上の3つの連続する不斉中心を制御して合成することができた。続いてシリルエノールエーテルを足掛かりとしてセレニドとした後、セレノキシド脱離を行って二重結合を導入し、**9** を高収率で合成することができた。**9** を DBU で処理したところ、酸性度の高いイソキサゾリンの α 位の脱プロトン化反応が進行し、3環性化合物 **10** が得られた。次に四酸化オスmiumにより立体障害の少ない一方の二重結合のみを、立体選択的にジオール化した。後処理の際に弱塩基性の亜硫酸ナトリウムを用いることによりオキサゾリジノン環が形成され、生じた2つの水酸基を区別できた。さらに水素化ホウ素ナトリウムによりイソキサゾリンを還元してイソキサゾリジンとした。続いて得られたイソキサゾリジンの窒素原子を選択的に Alloc 基で保護して **11** とした。**11** の Dess-Martin 酸化により得たケトンに対し、メタクロロ過安息香酸を作用させたところ、位置選択的な Baeyer-Villiger 反応が円滑に進行し6員環ラクトン **12** が生成した。このものをメタノリシスにより開環したところ、分子内で5員環エーテルの形成が起これ、9位水酸基の反転がみられた。続いて Alloc 基を脱保護すると、さらにエーテル環が開裂しイソキサゾリンを有する **13** が得られた。以上のようにテトロドトキシン合成の中間体となり得る化合物 **13** をシクロヘキサン環上の3つの立体化学を制御して合成できたが、ヨウ化アミノ環化反応の立体選択性、9位水酸基の立体反転など効率性の点で満足できるものではなかった。そこでこれとは全く異なる方法論を用いた合成経路を検討することとした。

Scheme 1

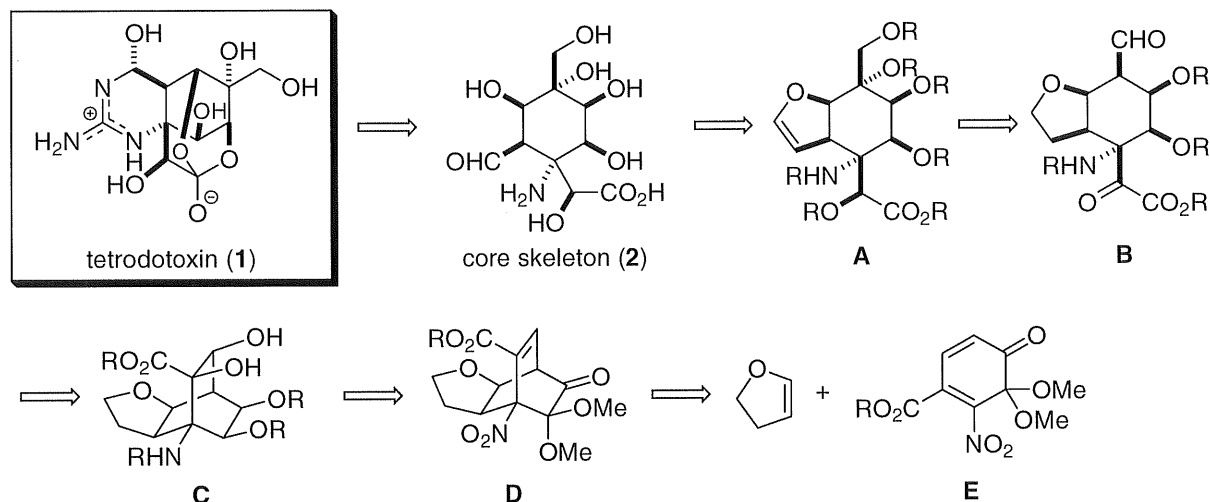


Scheme 1. Reagents and Conditions: (a) allylmagnesium bromide, ether, 0 °C; (b) O₃, CH₂Cl₂-MeOH (1:1), -78 °C; NaBH₄, 0 °C; (c) Li, EtOH, THF-liq. NH₃, reflux; (d) cat. PPTS, MeOH, rt, 77% (4 steps); (e) TBSCl, imidazole, CH₂Cl₂, 0 °C, 89%; (f) triphosgene, benzyl carbamate, pyridine, CH₂Cl₂, 0 °C, 97%; (g) LiAl(O*t*-Bu)₄, THF; I₂, rt; (h) TBAF, THF, rt; (i) PPh₃, I₂, imidazole, benzene, rt, 54% (3 steps); (j) 80% aq. AcOH, 100 °C, quant.; (k) TBSOTf, Et₃N, CH₂Cl₂, 0 °C; (l) NaNO₂, DMF, 66% (2 steps); (m) (Boc)₂O, cat. DMAP, CH₃CN, 90%; (n) PhSeCl, pyridine, CH₂Cl₂-MeOH, 0 °C, 79%; (o) *m*-CPBA, 1,2-dichloroethane; NaHCO₃, reflux, quant.; (p) DBU, THF, rt, quant.; (q) cat. OsO₄, NMO, acetone-H₂O-*t*-BuOH, rt; sat. Na₂SO₃; (r) NaBH₄, MeOH, rt, 89% (2 steps); (s) Alloc-Cl, sat. NaHCO₃-CH₂Cl₂, rt, 85%; (t) Dess-Martin periodinane, CH₂Cl₂, rt; (u) *m*-CPBA, NaHCO₃, CH₂Cl₂, rt; (v) K₂CO₃, MeOH, rt; (w) cat. Pd(PPh₃)₄, pyrrolidine, CH₃CN, rt, 45% (4 steps).

【ビスクロ[2.2.2]オクタン骨格を利用した合成経路の開発】

さらなる効率的な合成経路の確立を目指し、以下のような逆合成解析を行った (Scheme 2)。1 のヘミラクトール、グアニジン部位は合成の終盤で構築するものとし、core skeleton (2) の β -ヒドロキシアルデヒド部位は A のジヒドロフラン環より誘導するものとした。A のジヒドロフラン環はテトラヒドロフラン環の酸化により、上部ジオール部位はアルデヒドよりそれぞれ導くことを計画し、ケトアルデヒド体 B を前駆体として考えた。B のケトン及びアルデヒド部位は、ビスクロ[2.2.2]オクタン骨格を有する C のジオール部位を酸化的に切断して得るものとし、C を鍵中間体として設定した。このものは D のビスクロ[2.2.2]オクテノン骨格を巧みに利用すれば、立体選択的に合成可能であると考えた。さらにこの骨格は、ジヒドロフランとフェノールの酸化により得られるジエン E との Diels-Alder 反応⁶により構築するものとした。

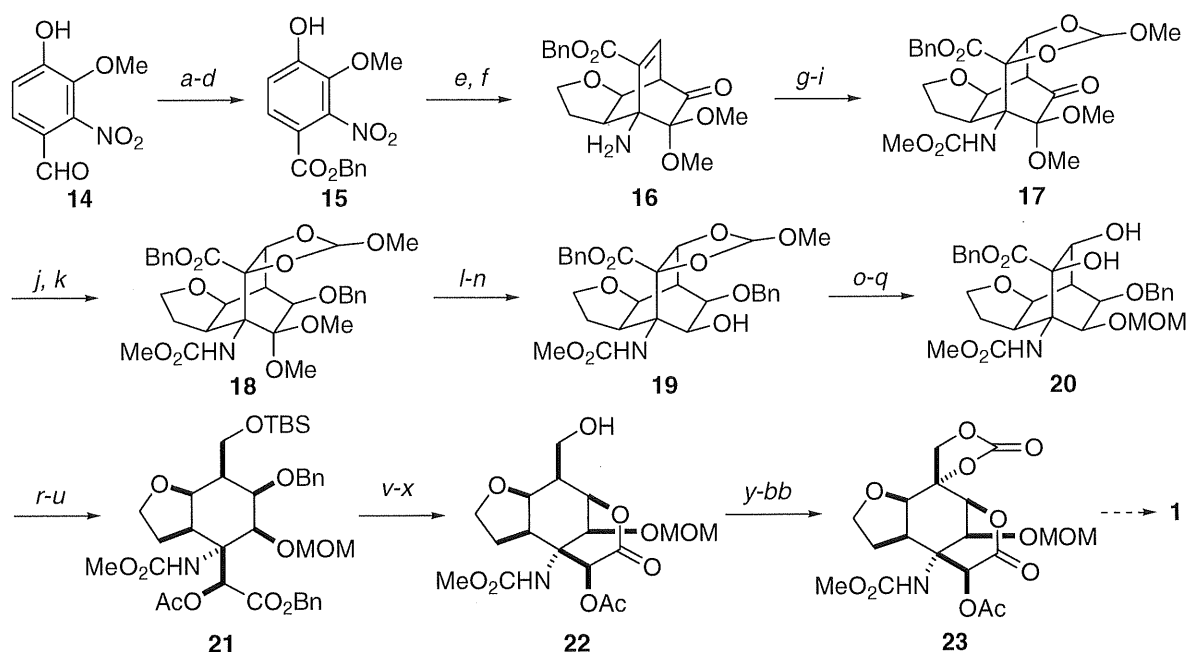
Scheme 2



2-Nitrovanillin (14) を出発原料とし、4 段階の変換によりジエンの前駆体であるフェノール 15 へと導いた (Scheme 3)。15 をメタノール中ビストリフルオロアセトキシヨードベンゼンで処理することにより電子欠乏性のジエンが生成した。このものに 2,3-ジヒドロフランを作用させることで、Diels-Alder 反応が進行しビスクロ[2.2.2]オクテノン骨格を構築できた。次にニトロ基を酢酸存在下亜鉛粉末により還元してアミン 16 を得た。続いて二重結合を過マンガン酸カリウムにより酸化して、ジオール体を単一の化合物として得た。次に得られたジオールを、酸性条件下オルトギ酸トリメチルを用いて環状オルトエステル 17 として保護した。17 を水素化ホウ素ナトリウムで処理したところ、環状オルトエステルが立体障害となりケトン部位を立体選択的に還元することに成功した。続いて生じた水酸基に対し水素化ナトリウム及び臭化ベンジルを作用させて、ベンジル基で保護し 18 とした。次に、80%酢酸水溶液中で 100℃にて加熱することによりジメチルアセタール部位をケトンへと変換した。この際環状オルトエステルも同時に加水分解されたが、再びオルトギ酸トリメチルを用いて保護した。生じたケトン環状オルトエステルの立体障害を利用して立体選択的に還元し、19 へと変換した。得られた水酸基をメトキシメチル基で保護し、さらにオルトエステルを穏和な条件下 2 段階で脱保護して重要中間体 20 へと導いた。20 を四酢酸鉛で処理したところ、ジオールの酸化的開裂反応が速やかに進行しケトアルデヒド体を与えた。このものは不安定であったので、精製せずに水素化ホウ素ナトリウムによりケトン及びアルデヒドを同時に還元した。この際ケトンの還元は立体選択的に進行し、生じた 2 級水酸基は望む立体配置を有していた。続いて 1 級水酸基を TBS 基で、2 級水酸基をアセチル基でそれぞれ保護して 21 とした。その後、2 つのベンジル基を、水酸化パラジウムを触媒とした加水素分解により同時に除去してヒドロキシカルボン酸へと変換した。このものをト

ルエン中で加熱処理することにより6員環ラク톤の形成を行った後、TBS基をフッ化水素酸により脱保護し3環性化合物 **22** を高収率で合成することに成功した。次に、得られた **22** の水酸基を足掛かりとし、Grieco-西沢の方法に従いセレンル基を導入し、セレンキシド脱離を経てエキソオレフィンへと導いた。さらに四酸化オスミウムによるジオール化、環状カーボネートの形成を行い **23** とした。以上のようにテトロドトキシシ (**1**) の core skeleton (**2**) 上のほとんど全ての官能基を有する化合物 **23** を、効率的かつ立体選択的に合成することができた。現在、**1** の全合成の達成を目指し検討中である。

Scheme 3



Scheme 3. Reagents and Conditions: (a) MOMCl, *i*-Pr₂NEt, CH₂Cl₂, rt; (b) NaClO₂, NaH₂PO₄, 2-methyl-2-butene, *t*-BuOH-H₂O, rt; (c) BnBr, K₂CO₃, DMF, rt, 97% (3 steps); (d) cat. CSA, MeOH, 60 °C, quant.; (e) PhI(OCOCH₃)₂, MeOH, rt; 2,3-dihydrofuran, MeOH, rt; (f) Zn, AcOH, ether, 0 °C to rt, 48% (2 steps); (g) (MeOCO)₂O, MeCN, 50 °C, 87%; (h) KMnO₄, BnEt₃NCl, CH₂Cl₂, rt, 45%; (i) (MeO)₃CH, cat. CSA, rt, 94%; (j) NaBH₄, THF, 0 °C; (k) BnBr, NaH, THF-DMF (10:1), 0 °C to rt, 94% (2 steps); (l) 80% aq. AcOH, 100 °C; (m) (MeO)₃CH, cat. CSA, rt; (n) NaBH₄, MeOH, 0 °C, 80% (3 steps); (o) MOMCl, NaH, THF-DMF (10:1), 0 °C; (p) 80% aq. AcOH, rt; (q) Et₃N, MeOH, rt, 93% (3 steps); (r) Pb(OAc)₄, benzene-CH₂Cl₂ (3:1), rt; (s) NaBH₄, MeOH, 0 °C, 83% (2 steps); (t) TBSCl, imidazole, DMF, rt, 84%; (u) Ac₂O, pyridine, cat. DMAP, rt, 98%; (v) H₂ (1 atm), cat. Pd(OH)₂/C, EtOH, rt; (w) toluene, 100 °C; (x) aq. HF, MeCN, 0 °C, 94% (3 steps); (y) 2-NO₂PhSeCN, *n*-Bu₃P, benzene-THF (3:1), 80 °C; (z) aq. H₂O₂, THF, 50 °C, 89% (2 steps); (aa) cat. OsO₄, NMO, acetone-H₂O-*t*-BuOH, rt; (bb) CDI, cat. DMAP, CH₂Cl₂, rt, 85% (2 steps).

【主な文献】

- (1) (a) Goto, T.; Kishi, Y.; Takahashi, S.; Hirata, Y. *Tetrahedron* **1965**, *21*, 2059; (b) Tsuda, K.; Ikuma, S.; Kawamura, M.; Tachikawa, K.; Sakai, K.; Tamura, C.; Akamatsu, O. *Chem. Pharm. Bull.* **1964**, *12*, 1357; (c) Woodward, R. B. *Pure Appl. Chem.* **1964**, *9*, 47. (2) (a) Kishi, Y.; Aratani, Y.; Fukuyama, T.; Nakatsubo, F.; Goto, T.; Inoue, S.; Tanino, H.; Sugiura, S.; Kakoi, H. *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, *94*, 9217; (b) Kishi, Y.; Fukuyama, T.; Aratani, M.; Nakatsubo, F.; Goto, T.; Inoue, S.; Tanino, H.; Sugiura, S.; Kakoi, H. *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, *94*, 9219. (3) Ohyabu, N.; Nishikawa, T.; Isobe, M. 第44回天然有機化合物討論会講演要旨集, **2002**, 24. (4) Itoh, T.; Watanabe, M.; Fukuyama, T. *Synlett* **2002**, 1323. (5) Fujita, M.; Kitagawa, O.; Suzuki, T.; Taguchi, T. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 7330. (6) Liao, C.-C.; Peddinti, R. K. *Acc. Chem. Res.* **2002**, *35*, 856.