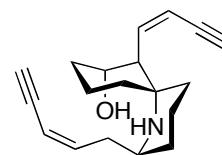


ヒストリオニコトキシン(1)は、南米に棲息する矢毒ガエルの表皮から抽出される神経毒として知られるアルカロイドである。その作用機序はニコチン型アセチルコリン受容体への非競合的阻害であり、シナプス伝達の機構や受容体の結合部位を解明するうえで重要な化合物である。また合成化学的にも、アザスピロ骨格や1,3-アミノアルコール、側鎖のエンイン部位の構築に関して興味深い特徴を有

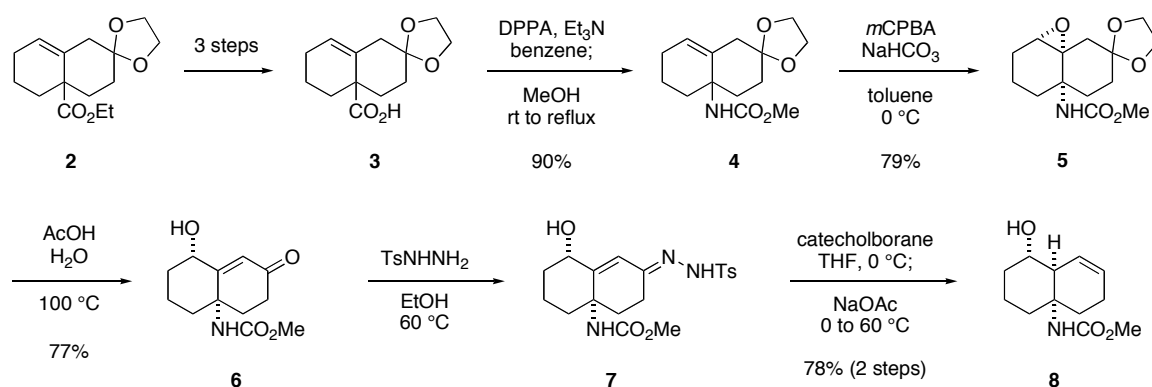


Histronicotoxin (1)

している。このため多くの合成研究が行われ、Kishi らによる初の全合成から現在までに Stork、Holmes らによって不斉全合成が達成されている。そこで、渡邊は、類縁体合成を視野に入れたヒストリオニコトキシンのより効率的な全合成を目指して研究を行った。

全合成を行うためには、シクロヘキサン環の3つの連続する立体化学を制御する必要があるが、渡邊はデカリン環の特性を利用して立体制御を効率的に行った。まず、容易に合成可能なエステル **2** から導いたカルボン酸 **3** に対して Curtius 転位反応を行い、立体的に混んだ位置へ窒素官能基を収率良く導入することに成功した (Scheme 1)。得られたオレフィン **4** に *m*-クロロ安息香酸メチルを作用させ、高立体選択的なエポキシ化反応を行い酸素官能基の導入を行った。さらに、ケタール **5** の加水分解を行うとエポキシドの開環を伴いエノン **6** を与えた。続いて、ケトンをもヒドラゾン **7** へと変換しカテコールボランを用いた立体選択的な還元後、ジアゼンのシグマトロピー 反応によって3つの連続する立体化学を制御した二環性化合物 **8** を効率良く得ることに成功した。

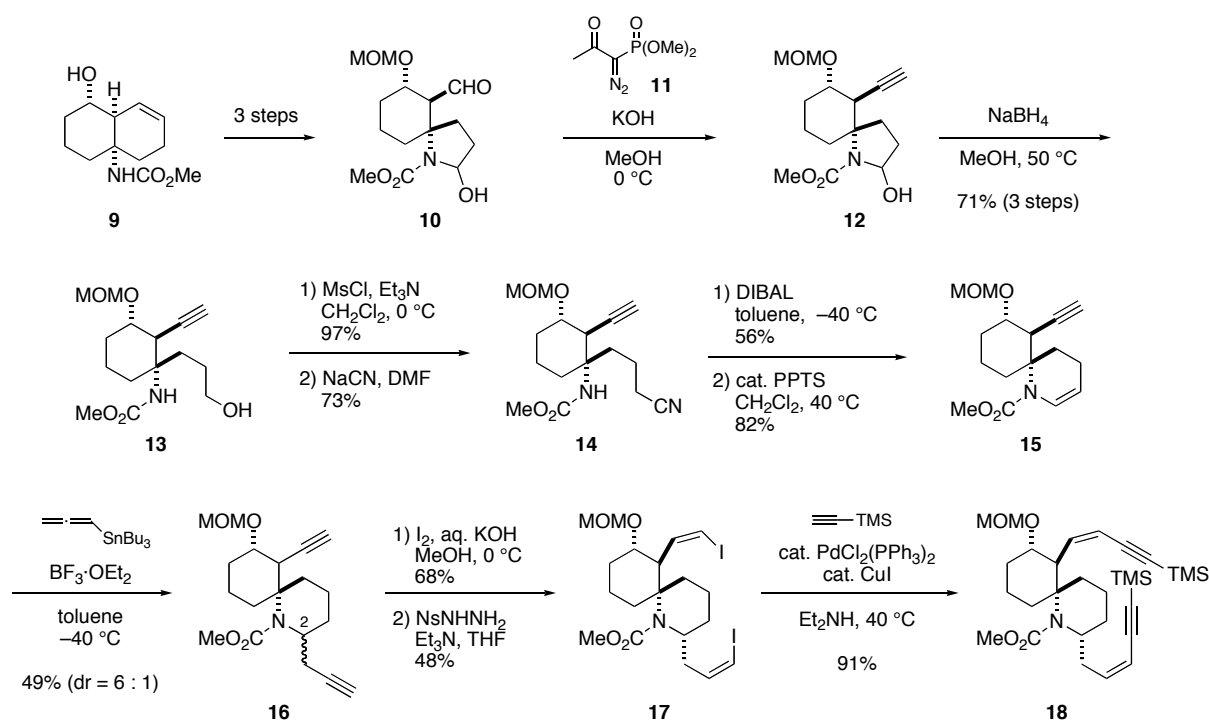
Scheme 1



続いて、**8** からアザスピロ環化合物への変換を行った (Scheme 2)。 **9** から **10** へ導いた後、アルデヒド部位を改良 Gilbert 試薬 (**11**) によってアセチレン **12** へ変換し、ヘミアミナル部位を水素化ホウ素ナトリウムによって還元的に開環し1級アルコール **13** とした。続いて、水酸基を2工程でニトリル **14** とした後、水素化ジイソブチルアルミニウムを用いてアルデヒドへ還元し、酸処理することでヒストリオニコトキシンの基本骨格を有するエナミン **15** を得ることができた。次にエナミン **15** から側鎖の構築を行った。ルイス酸存在下、アレニルズを **15** に作用させ2位にプロパルギル基を導入した。この時点では、2位の立体化学を決定することができなかつたため、渡邊は混合物のまま続く変換を行った。アセチレン

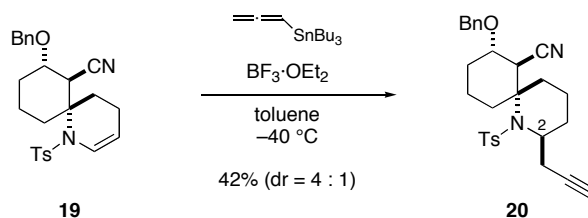
16 の末端アルキンのヨウ素化によって得られるヨードアセチレンを、ジイミド還元によってシス体のヨウ化ビニル **17** へ Z 選択的に変換した。さらに **17** の主生成物をトリメチルシリルアセチレンとの菌頭カップリングによって、エンイン構造を持った **18** へ導いた。NOE 相関の結果より、主生成物が望みとは逆の立体化学を有していることが分かったが、ヒストリオニコトキシンのすべての炭素骨格を導入した化合物を合成できたことは評価できるものである。

Scheme 2



一方、渡邊は別経路で合成したエナミン **19** に対してプロパルギル化を行ったところ、望みの立体でアセチレン **20** が得られるという知見も得ている (Scheme 3)。従って、今後はアミンの保護基などを検討することで、2位の立体化学の問題を解決し、ヒストリオニコトキシンの全合成が達成されるものと確信している。

Scheme 3



以上のように、渡邊は興味深い構造を有するヒストリオニコトキシンの全合成を目的として研究を行い、その基本骨格を立体選択的に構築する合成経路を確立し、その全合成への道を切り開いた。従って、薬学研究に寄与するところ大であり、博士（薬学）の学位を授与するに値するものと認めた。