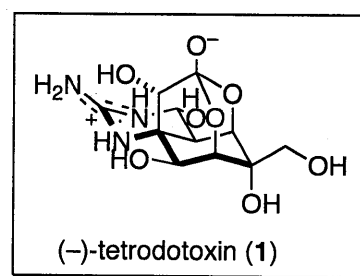


## 論文の内容の要旨

### 論文題目 (-)-テトロドトキシンの合成研究

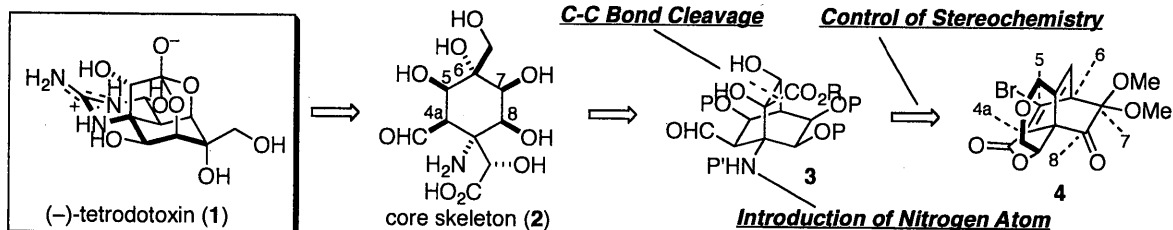
氏名 磯村 峰孝

【背景・目的】 (-)-テトロドトキシシ (1, 以下 TTX と略す) は、フグ毒として知られる海洋性アルカロイドであり、Na チャネルを阻害する性質から神経生物学における標準試薬としても用いられている。また小分子ながら、8 個の連続する不斉中心と、オルトエステルおよびグアニジン部位を含むジオキサアダマンタン骨格を有する高度に官能基化された構造をもち、合成化学的にも非常に興味深い化合物である。今回我々は独自の合成戦略に基づき、誘導体合成をも視野に入れた合成経路の確立を目指し本研究に着手した。



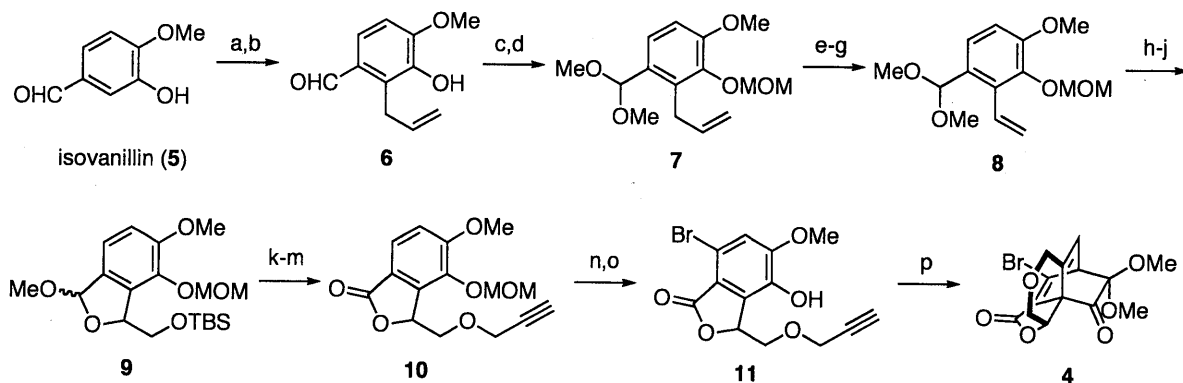
【逆合成解析】 Scheme 1 に合成のコンセプトを示す。TTX (1) の全合成には、オルトエステルとグアニジン部位を除いたコア骨格 2 の等価体をいかに立体選択的、高効率的に構築するかが鍵となるが、そのために我々はビシクロ[2.2.2]骨格を有する化合物を基盤とする合成戦略を立案した。すなわち、ビシクロ[2.2.2]骨格を有する化合物 4 に対し、その特徴的な立体化学を利用することで 2 に対応する各官能基 (4a, 5, 7, 8 位) の立体化学を制御することを考えた。また窒素原子の導入は、4 の太線で示した構造を足がかりとして適当な転位反応を用いて行うこととした。このようにして 3 に対応する官能基を導入した後、点線の位置でビシクロ[2.2.2]部位の炭素-炭素結合を開裂することで 2 の等価体の合成を目指すこととした。

### Scheme 1



**【結果・考察】** まず鍵中間体 **4** の合成を分子内 Diels-Alder 反応を鍵反応として以下のように行った (**Scheme 2**)。市販のイソバニリン (**5**) のフェノール性水酸基をアリル化したのちクライゼン転位を行うことでオルト位にアリル基を導入して **6** とした後、フェノール性水酸基を MOM 基で、アルデヒドをジメチルアセタールとして保護し **7** とした。続いて 3 工程を経てアリル基を減炭してスチレン誘導体 **8** とした後、四酸化オスmiumを用いたオレフィンのジオール化と、それに続く 1 級水酸基の保護、分子内アセタール形成により **9** とした。TBS 基をプロパルギル基へとかけかえた後、環状アセタールを Jones 酸化によりラクトン **10** とし、酸性条件下 MOM 基の除去と、生じたフェノールのパラ位のブロモ化を経て Diels-Alder 反応前駆体 **11** を合成した。鍵となる分子内 Diels-Alder 反応は、メタノール中ジアセトキシヨードベンゼンを用いる条件下円滑に進行し、望みとするピシクロ [2.2.2]骨格を有する生成物 **4** を良好な収率で得ることができた。

### Scheme 2

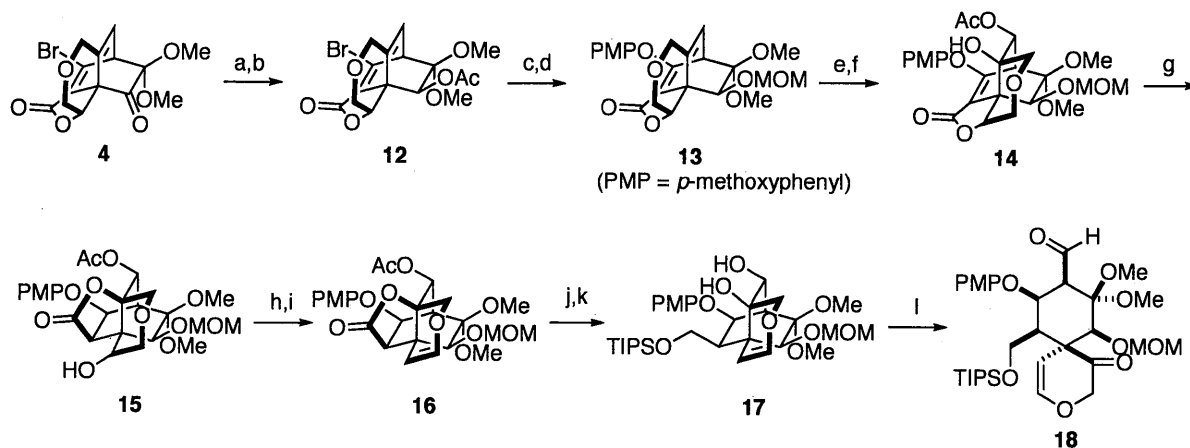


**Reagents and conditions:** (a) allyl bromide,  $K_2CO_3$ , acetone,  $50\text{ }^\circ\text{C}$ ; (b)  $PhNMe_2$ , reflux; (c) MOMCl,  $i\text{-}Pr_2NEt$ ,  $CH_2Cl_2$ ,  $0\text{ }^\circ\text{C}$ ; (d)  $HC(OMe)_3$ , cat. CSA, MeOH,  $0\text{ }^\circ\text{C}$ ; (e)  $O_3$ ;  $Et_3N$ ;  $NaBH_4$ ,  $CH_2Cl_2\text{-}MeOH$ ,  $-78\text{ to }0\text{ }^\circ\text{C}$ ; (f)  $MsCl$ ,  $Et_3N$ ,  $CH_2Cl_2$ ,  $0\text{ }^\circ\text{C}$ ; (g)  $t\text{-}BuOK$ , DMSO,  $80\text{ }^\circ\text{C}$  (77%, 7 steps); (h) cat.  $OsO_4$ , NMO, acetone- $H_2O$ , rt; (i) TBSCl, imidazole, DMF, rt; (j) cat. PPTS, MeOH, rt; (k) TBAF, THF, rt (86%, 4 steps); (l) propargyl bromide, NaH, THF-DMF,  $0\text{ }^\circ\text{C}$  to rt; (m) Jones reagent, acetone,  $0\text{ }^\circ\text{C}$ ; (n) cat. CSA, MeOH,  $50\text{ }^\circ\text{C}$  (93%, 3 steps); (o) NBS, THF,  $0\text{ }^\circ\text{C}$  to rt; (p)  $PhI(OAc)_2$ , MeOH, rt (65%, 2 steps).

続いてこの骨格の立体的特性を活用し、各官能基の立体化学の制御を行うこととした (**Scheme 3**)。まずカルボニル基の立体選択的還元と保護により **12** とした後、付加脱離によるパラメトキシフェノールの導入と Ac 基の除去をワンポットで行い、生じた 2 級水酸基を MOM 基で保護することで **13** とした。続いて 3 置換オレフィンの立体選択的ジオール化を行った後 2 級水酸基を Ac 基で保護し **14** とした。**14** に対して高圧水素雰囲気下接触還元を行ったところ、4 置換オレフィンの還元と続くラクTONの組み替えが起こり **15** を与えた。生じた 2 級水酸基を 2 工程にて形式的に脱水し **16** とした後、

ラク톤の還元的開環と Ac 基の脱保護を行いトリオールとし、1 級水酸基を TIPS 基で保護して **17** を得た。ここで **17** を四酢酸鉛で処理することにより、炭素-炭素結合の開裂が進行し **18** を得ることができた。

Scheme 3

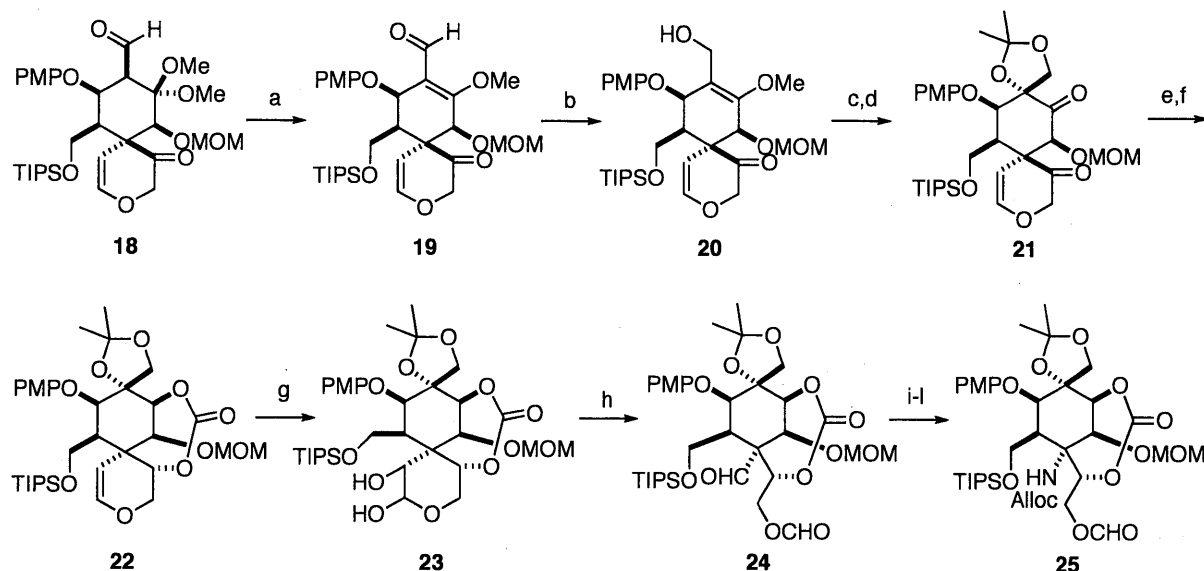


**Reagents and conditions:** (a) *n*-Bu<sub>4</sub>NBH<sub>4</sub>, AcOH, CF<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>OH-CH<sub>3</sub>CN, -45 °C, 76%; (b) Ac<sub>2</sub>O, cat. DMAP, pyridine, rt; (c) PMPOH, K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, CH<sub>3</sub>CN, 80 °C; MeOH, 50 °C (91%, 2 steps); (d) MOMCl, NaH, THF-DMF, 0 °C to rt; (e) cat. OsO<sub>4</sub>, NMO, acetone-H<sub>2</sub>O, rt; (f) Ac<sub>2</sub>O, pyridine, rt (93%, 3 steps); (g) H<sub>2</sub> (650 psi), cat. Pd/C, EtOAc, 100 °C, 69%; (h) CS<sub>2</sub>, MeI, NaH, THF-DMF, 0 °C to rt, 94%; (i) 230 °C, 78%; (j) LiAlH<sub>4</sub>, THF, 0 to 50 °C, 100%; (k) TIPSOTf, 2,6-lutidine, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 0 °C to rt, 78%; (l) Pb(OAc)<sub>4</sub>, benzene, rt.

鍵となるビシクロ[2.2.2]部位の開裂に成功したので、続いてコア骨格合成に必要な残る官能基の立体選択的構築のためさらなる変換を行った (Scheme 4)。まずアセトニトリル中、臭化マグネシウムを用いることでメトキシ基の選択的β脱離を行いα,β-不飽和アルデヒド **19** とした後、アルデヒドのみを選択的に還元しアリルアルコール **20** とした。これをバナジウム触媒を用いるエポキシ化の条件に付したところ、アリルアルコール部位のオレフィンの立体選択的エポキシ化と続く開環が一挙に進行し、生じたジオールをアセトニドとして保護することでジケトン **21** が得られた。**21** の二つのカルボニル基の還元はいずれも望みの立体選択性にて進行し、生じた二つの水酸基を 7 員環環状炭酸エステルとして保護することで **22** とした。続いて下部環状エノールエーテル部位の開裂のため、ジメチルジオキシランによるエポキシ化と続く酸処理によってジオール **23** とした後、四酢酸鉛によりジオールの開裂を行いホルミルアルデヒド **24** を得た。生じたアルデヒドを Kraus 酸化によってカルボン酸とし、酸塩化物を經由して酸アジドとした後、トルエン中 100 °C に加熱することで Curtius 転位が円滑に進行し、生じたイソシアネートをアリルアルコールで捕捉することで、窒素原子の導入された **25** を得ることができた。

さて、TTX の全合成に必要な残る課題は、保護基の除去および酸化段階の調節と、それにもなうオルトエステルおよびグアニジン部位の導入であるが、それに関する最近の知見を Scheme 5 に示す。Curtius 転位生成物 **25** に対してピロリジンによるホルミル基の除去を行ったのち、生じたアルコールを酸化してアルデヒドとし、炭酸水素ナトリウム水溶液で後処理をおこなうことにより、7 員環環状炭酸エステルの除去と続くアルデヒドへの環化が進行し、ヘミアセタール **26** を与えた。生

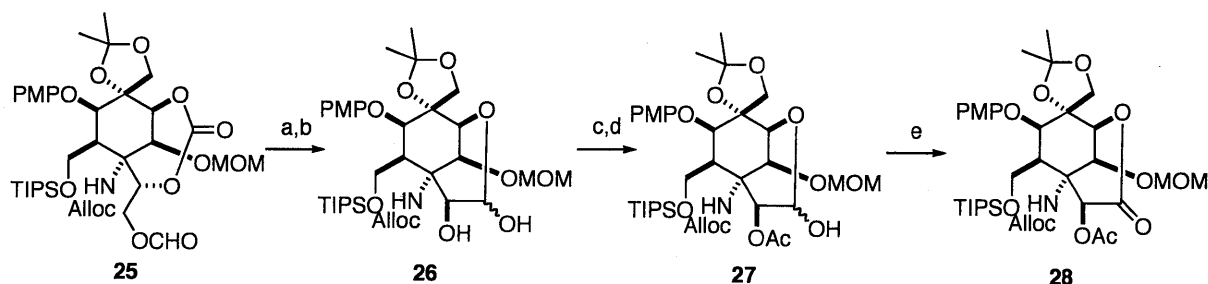
### Scheme 4



**Reagents and conditions:** (a)  $\text{MgBr}_2$ ,  $\text{CH}_3\text{CN}$ ,  $50^\circ\text{C}$  (84%, 2 steps); (b)  $\text{NaBH}_3\text{CN}$ ,  $\text{AcOH}$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ - $\text{MeOH}$ ,  $0^\circ\text{C}$  to rt, 79%; (c) cat.  $\text{VO}(\text{acac})_2$ , TBHP, toluene,  $0^\circ\text{C}$  to rt; (d) 2,2-dimethoxypropane, PPTS, THF,  $50^\circ\text{C}$ , (63%, 2 steps); (e)  $\text{NaBH}_4$ ,  $\text{MeOH}$ ,  $0^\circ\text{C}$ ; (f) triphosgene,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ,  $0^\circ\text{C}$  (65%, 2 steps); (g) dimethyldioxirane,  $\text{acetone-H}_2\text{O}$ ; cat. *p*-TsOH,  $0^\circ\text{C}$  to rt, 69%; (h)  $\text{Pb}(\text{OAc})_4$ , benzene; (i)  $\text{NaClO}_2$ ,  $\text{NaH}_2\text{PO}_4$ , 2-methyl-2-butene, *t*-BuOH- $\text{H}_2\text{O}$ ,  $0^\circ\text{C}$ ; (j)  $(\text{COCl})_2$ , cat. DMF,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ; (k)  $\text{NaN}_3$ , DMF,  $0^\circ\text{C}$  (53%, 4 steps); (l) toluene,  $100^\circ\text{C}$ ; allyl alcohol,  $100^\circ\text{C}$ , 89%.

じた 2 つの水酸基をアセチル基で保護したのち、酸性条件下へミアセタール部位のアセトキシ基のみを選択的に水酸基へと変換して **27** とし、TPAP を用いてへミアセタールの酸化をおこなうことで、現在までにラクトン **28** を得ることに成功している。

### Scheme 5



**Reagents and conditions:** (a) pyrrolidine,  $\text{ClCH}_2\text{CH}_2\text{Cl}$ ,  $0^\circ\text{C}$ ; (b) Dess-Martin periodinane,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ,  $0^\circ\text{C}$  to rt then aq.  $\text{NaHCO}_3$ ; (c)  $\text{Ac}_2\text{O}$ , DMAP, pyridine; (d) 1N  $\text{HCl}$ -THF,  $60^\circ\text{C}$ ; (e) TPAP, NMO, MS4A,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ .

以上筆者は、分子内 Diels-Alder 反応により合成したビスクロ[2.2.2]骨格を有する化合物を基盤として各官能基の立体化学の制御を行い、その後のビスクロ[2.2.2]部位の開裂と窒素原子の導入により、TTX およびそのコア骨格のもつ 7 カ所の立体化学の制御を含めた基本骨格の構築に成功した。今後は TTX の全合成を目指しさらなる検討を行う予定である。