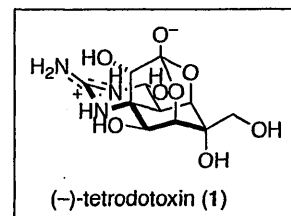


審査の結果の要旨

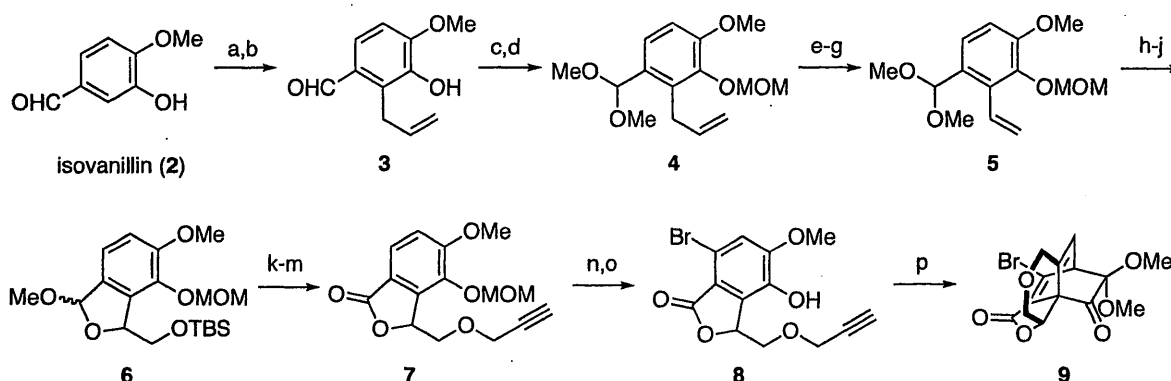
氏名 磯村 峰 孝

(-)テトロドトキシシン (1) は、フグ毒として知られる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。また小分子ながら高度に官能基化された構造をもち合成化学的にも興味深い化合物である。磯村は分子内 Diels-Alder 反応を用いた合成戦略に基づき、効率的な合成経路の確立を目指し本研究を行った。



まず磯村は鍵中間体となる **9** の合成を行った (Scheme 1)。イソバニリン (**2**) 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 **3** とした後、フェノールを MOM 基で、アルデヒドをジメチルアセタールとして保護し **4** 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 **5** とした後、オレフィンのジオール化と 1 級水酸基の保護、分子内アセタール形成により **6** 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 **7** とし、MOM 基の除去と生じたフェノールのパラ位をブロモ化し Diels-Alder 反応前駆体 **8** 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ノードベンゼンを用いる条件下円滑に進行し、望みとする **9** を良好な収率で得ることができた。

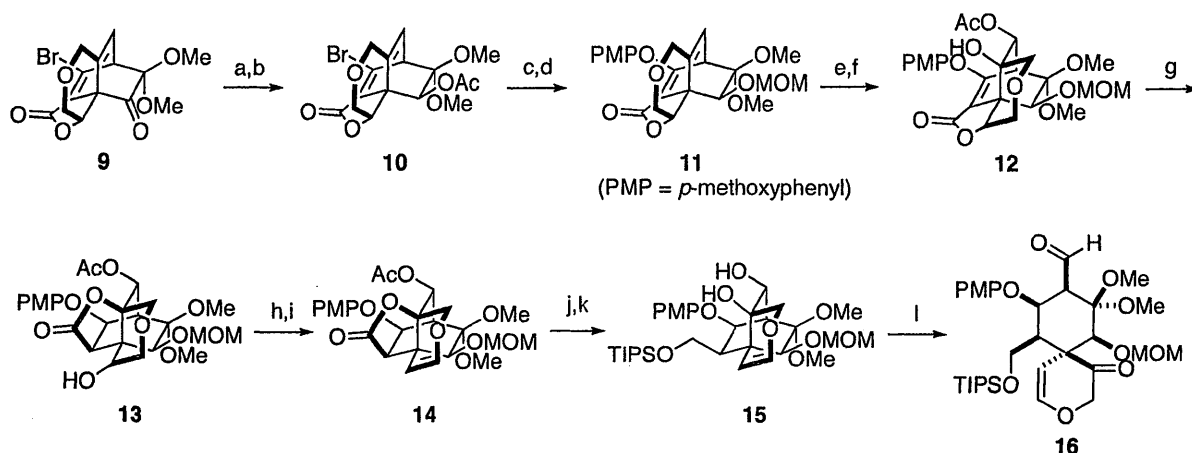
Scheme 1



Reagents and conditions: (a) allyl bromide, K_2CO_3 , acetone, 50 °C; (b) $PhNMe_2$, reflux; (c) MOMCl, $i-Pr_2NEt$, CH_2Cl_2 , 0 °C; (d) $HC(OMe)_3$, cat. CSA, MeOH, 0 °C; (e) O_3 ; Et_3N ; $NaBH_4$, CH_2Cl_2 -MeOH, -78 to 0 °C; (f) $MsCl$, Et_3N , CH_2Cl_2 , 0 °C; (g) $t-BuOK$, DMSO, 80 °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 °C to rt; (m) Jones reagent, acetone, 0 °C; (n) cat. CSA, MeOH, 50 °C (93%, 3 steps); (o) NBS, THF, 0 °C to rt; (p) $PhI(OAc)_2$, MeOH, rt (65%, 2 steps).

続いて磯村は、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った (Scheme 2)。まずカルボニル基の立体選択的還元と保護により **10** とした後、付加脱離反応と Ac 基の除去をワンポットで行い、生じた水酸基を MOM 基で保護することで **11** とした。続いて 3 置換オレフィンのジオール化を行った後 2 級水酸基を Ac 基で保護し **12** とした。12 に対して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トンの組み替えが起こり **13** を与えた。生じた 2 級水酸基を 2 工程にて **14** とした後、ラクトンの還元と Ac 基の除去を行いトリオールとし、1 級水酸基を TIPS 基で保護して **15** を得た。ここで **15** 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 **16** を得ることができた。

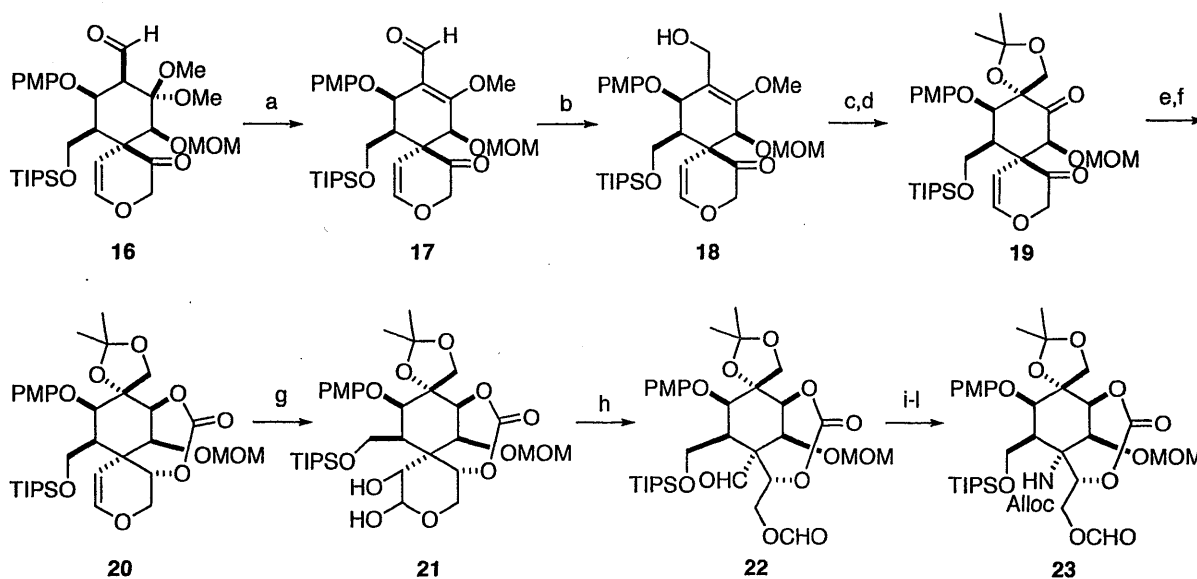
Scheme 2



Reagents and conditions: (a) $n\text{-Bu}_4\text{NBH}_4$, AcOH, $\text{CF}_3\text{CH}_2\text{OH-CH}_3\text{CN}$, $-45\text{ }^\circ\text{C}$, 76%; (b) Ac_2O , cat. DMAP, pyridine, rt; (c) PMPOH, K_2CO_3 , CH_3CN , $80\text{ }^\circ\text{C}$; MeOH, $50\text{ }^\circ\text{C}$ (91%, 2 steps); (d) MOMCl, NaH, THF-DMF, $0\text{ }^\circ\text{C}$ to rt; (e) cat. OsO_4 , NMO, acetone- H_2O , rt; (f) Ac_2O , pyridine, rt (93%, 3 steps); (g) H_2 (650 psi), cat. Pd/C, EtOAc, $100\text{ }^\circ\text{C}$, 69%; (h) CS_2 , MeI, NaH, THF-DMF, $0\text{ }^\circ\text{C}$ to rt, 94%; (i) $230\text{ }^\circ\text{C}$, 78%; (j) LiAlH_4 , THF, 0 to $50\text{ }^\circ\text{C}$, 100%; (k) TIPSOTf, 2,6-lutidine, CH_2Cl_2 , $0\text{ }^\circ\text{C}$ to rt, 78%; (l) $\text{Pb}(\text{OAc})_4$, benzene, rt.

テトロドトキシンの炭素基本骨格をもつ 16 の合成に成功したので、磯村は続いて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 3)。まず臭化マグネシウムを用いてメトキシ基を β 脱離させ 17 とし、アルデヒドを還元しアリルアルコール 18 とした。これを Sharpless のエポキシ化条件に付したところ、4 置換オレフィンの立体選択的エポキシ化と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 19 が得られた。19 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 20 とした。続いて下部エノールエーテルに対して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

Scheme 3

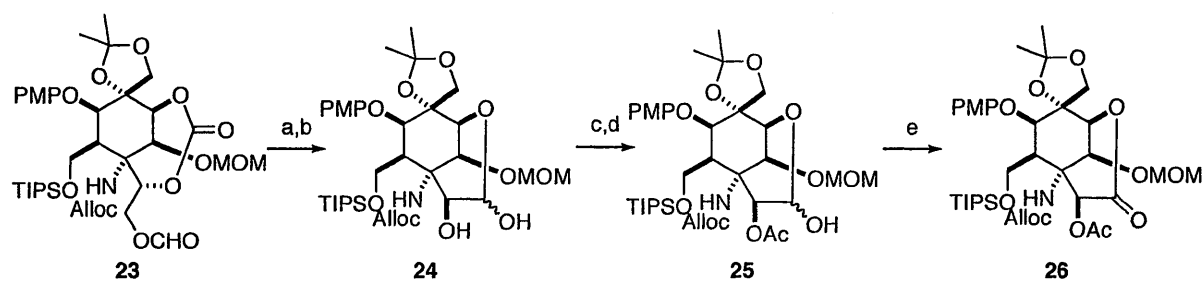


Reagents and conditions: (a) MgBr_2 , CH_3CN , $50\text{ }^\circ\text{C}$ (84%, 2 steps); (b) NaBH_3CN , AcOH, $\text{CH}_2\text{Cl}_2\text{-MeOH}$, $0\text{ }^\circ\text{C}$ to rt, 79%; (c) cat. $\text{VO}(\text{acac})_2$, TBHP, toluene, $0\text{ }^\circ\text{C}$ to rt; (d) 2,2-dimethoxypropane, PPTS, THF, $50\text{ }^\circ\text{C}$, (63%, 2 steps); (e) NaBH_4 , MeOH, $0\text{ }^\circ\text{C}$; (f) triphosgene, CH_2Cl_2 , $0\text{ }^\circ\text{C}$ (65%, 2 steps); (g) dimethyldioxirane, acetone- H_2O ; cat. $p\text{-TsOH}$, $0\text{ }^\circ\text{C}$ to rt, 69%; (h) $\text{Pb}(\text{OAc})_4$, benzene; (i) NaClO_2 , NaH_2PO_4 , 2-methyl-2-butene, $t\text{-BuOH-H}_2\text{O}$, $0\text{ }^\circ\text{C}$; (j) $(\text{COCl})_2$, cat. DMF, CH_2Cl_2 ; (k) NaN_3 , DMF, $0\text{ }^\circ\text{C}$ (53%, 4 steps); (l) toluene, $100\text{ }^\circ\text{C}$; allyl alcohol, $100\text{ }^\circ\text{C}$, 89%.

ル 21 とした後、四酢酸鉛によりジオールの開裂を行い 22 を得た。生じたアルデヒドを 3 工程にて酸アジドとした後、トルエン中加熱することで Curtius 転位が進行し、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 23 を得ることができた。

その後さらなる検討により磯村は以下の変換に成功した (Scheme 4)。すなわち 23 のホルミル基を除去したのち、生じたアルコールの酸化と続く 7 員環環状炭酸エステルの除去により 24 とし、その後 3 工程を経てオルトエステル部位構築の足がかりとなる 26 を得ることができた。

Scheme 4



Reagents and conditions: (a) pyrrolidine, $\text{ClCH}_2\text{CH}_2\text{Cl}$, $0\text{ }^\circ\text{C}$; (b) Dess-Martin periodinane, CH_2Cl_2 , $0\text{ }^\circ\text{C}$ to rt then aq. NaHCO_3 ; (c) Ac_2O , DMAP, pyridine; (d) 1N HCl-THF , $60\text{ }^\circ\text{C}$; (e) TPAP, NMO, MS4A, CH_2Cl_2 .

以上のように、磯村は興味深い構造を有するテトロド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。