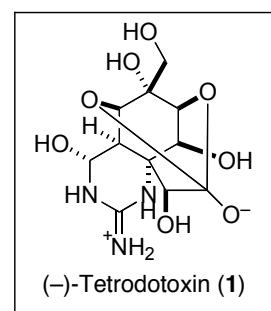


## 論文の内容の要旨

### 論文題目 (-)-Tetrodotoxin の合成研究

氏名 石合 宇

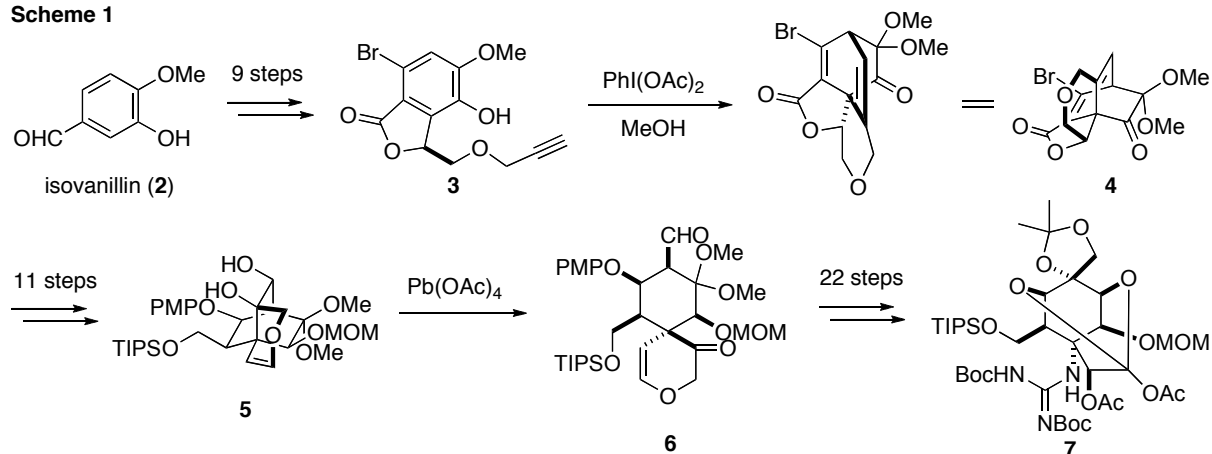
【背景・目的】 (-)-Tetrodotoxin (**1**, 以下 TTX と略す) は、フグ毒として知られる海洋性天然物であり、筋肉や神経組織の細胞膜に存在する電位依存型ナトリウムチャンネルを選択的に阻害する性質から神経生物学における標準的な試薬として用いられている。また小分子ながら、8 個の連続する不斉中心と、オルトエステルおよびグアニジン部位を含むジオキサダマンタン骨格を有する高度に官能基化された構造をもち、合成化学的にも非常に興味深い化合物である。今回筆者は独自の合成戦略に基づいた、TTX の新規合成法の確立を目指し本研究に着手した。



【過去の合成研究】 これまでに当研究室では分子内 Diels-Alder 反応を基軸とする TTX の合成研究が行われてきた (Scheme 1)。筆者は修士課程において市販のイソバニリン (**2**) を出発原料とし、9 工程にて分子内 Diels-Alder 反応前駆体 **3** を光学活性体として得る経路の開発を行った。また、それ以前にラセミ体にて次のような検討が行われてきた<sup>1)</sup>。すなわち、フェノール **3** に対してヨードベンゼンジアセテートを作用させることで分子内 Diels-Alder 反応

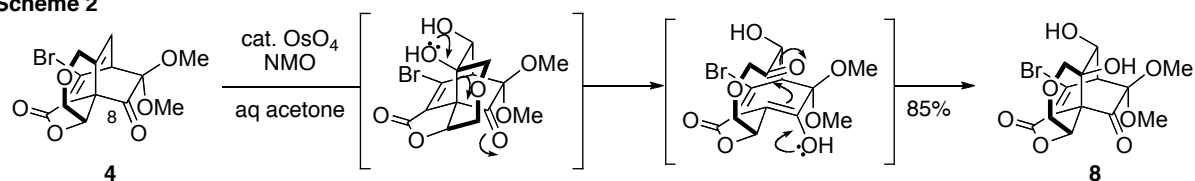
を行い、ビスクロ[2.2.2]骨格を有する化合物 **4** を合成している<sup>2)</sup>。その後、ビスクロ[2.2.2]骨格の立体的特性を活かし、各官能基を立体選択的に構築し **5** を得ている。ビスクロ骨格の開裂を行った後、オルトエステルとグアニジン部位を導入し、化合物 **7** の合成を報告している。**7** は保護基の除去と一級水酸基のアルデヒドへの酸化のみで TTX へと導ける化合物であるが、筆者はより効率的な TTX の全合成を達成するために分子内 Diels-Alder 反応成績体 **4** からの変換を再度検討することとした。

**Scheme 1**



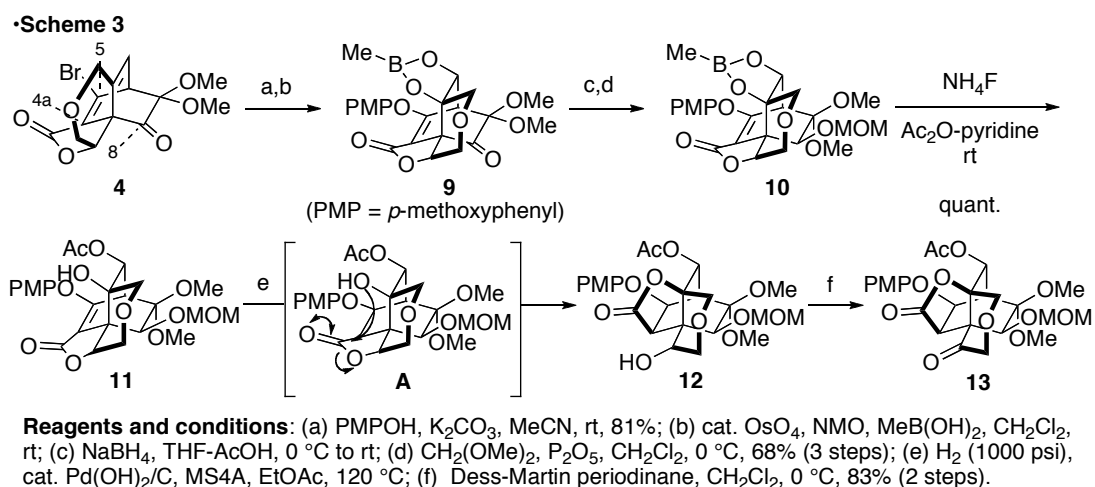
【シスジオールの構築と 8 位の立体化学の制御】 以前の合成研究では、8 位水酸基の立体化学の制御について、その前駆体であるケトンの上面と下面の立体障害の差が少ないことからその立体選択的な還元は困難を極めた。また、ビスクロ骨格開裂の足がかりとし、かつケトンの上面を遮蔽すべく **4** の三置換二重結合部位をジオールとすることが試みられたが、初期生成物であるシスジオールはトランスジオールへと異性化した (Scheme 2)。得られたトランスジオールはその炭素-炭素結合の開裂が困難であった。

**Scheme 2**



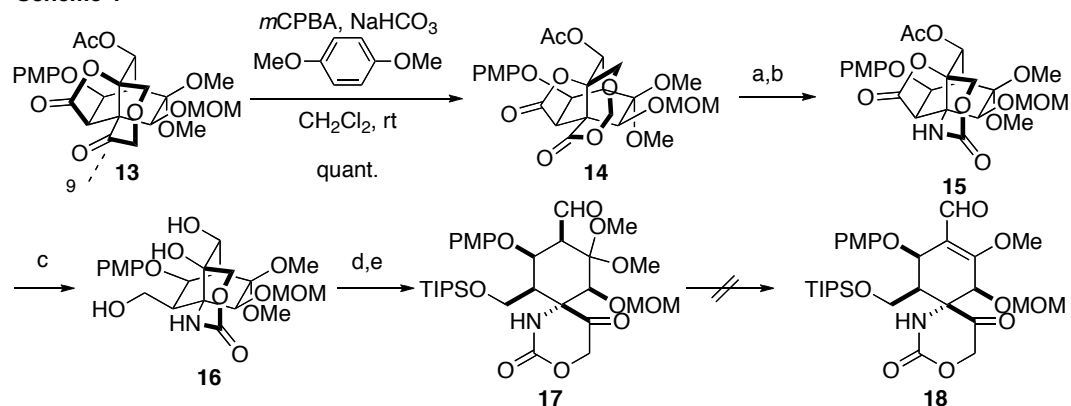
そこで、筆者は三置換二重結合部位からシスジオールを構築すべく検討を行った (Scheme 3)。まず、5 位に相当する位置に水酸基等価体としてパラメトキシフェノキシ基を導入した。その後、メチルボロン酸存在下オスミウム酸化を行うことで、ボロン酸エステルとしてシスジオール部位の構築に成功し **9** を得た<sup>2)</sup>。これは初期生成物であるシスジオールがレトロアルドール反応を起こすよりも前にボロン酸と脱水縮合を起こすことによるものである。8 位ケトンの還元は立体選択的に進行し、生じた水酸基をメトキシメチル基で保護して **10** とした。続くボロン酸エステルの除去は無水酢酸とピリジンを用いる条件に加え、フッ化物イオンを

添加することで定量的に進行し、モノアセテート **11** とした。**11** は以前の合成中間体であり、同様に四置換二重結合部位の接触水素化を行うことで **12** を与えた。



【窒素原子の導入とビシクロ骨格の開裂】 以前の合成研究では、窒素官能基の導入を化合物が多官能基化された合成の終盤で行っているが、今回は遊離した 9 位水酸基を足がかりとし、窒素原子の導入をより早い段階で行うことで更なる効率化を目指した (Scheme 4)。具体的には 9 位をカルボン酸等価体へと変換し、その後転位反応を行うことを計画した。まず、水酸基をケトンへと酸化し **13** とした。ケトンからカルボン酸等価体への変換には Baeyer-Villiger 酸化が位置選択的に進行することを見出した。副反応としてパラメトキシフェニル基の酸化的除去が観測されたが、1,4-ジメトキシベンゼンを添加することによりこの問題を克服し、定量的に望みの七員環ラクトン **14** を得た。**14** の七員環ラクトンをアンモニアによって開環した後に、Hofmann 転位により環状カルバメート **15** とし、窒素官能基の導入を達成した。続いてビシクロ骨格の開裂を行った。まず、水素化アルミニウムリチウムを作用させトリオール **16** とした。**16** の一級水酸基のみを TIPS 基で保護した後に、四酢酸鉛で処理することで 1,2-ジオールの開裂が進行し **17** が得られた。続く、メトキシ基の選択的脱離は以前の合成研究での検討結果を参考に臭化マグネシウムを用いたが、**17** においてはメトキシ基の脱離は進行しなかった。パラメトキシフェノキシ基の脱離能の高さや酸性条件におけるメトキシメチル基の不安定性から炭素-炭素結合開裂後のメトキシ基の選択的脱離に困難が予想されたことので本合成経路を断念した。そして、これらを解決するために予め 7 位水酸基を立体選択的に構築することとした。また、低収率に留まっているラクトンの還元は窒素官能基の導入よりも早い段階で行うこととした。

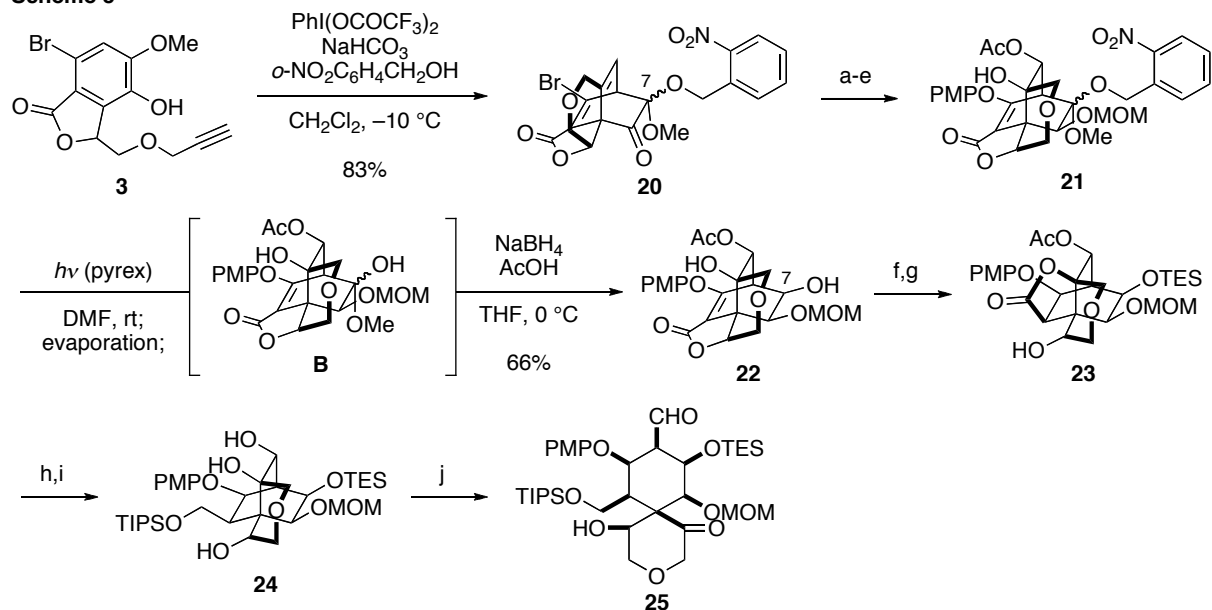
•Scheme 4



**Reagents and conditions:** (a) liq.  $\text{NH}_3$ , THF,  $-78^\circ\text{C}$ ; (b) DAIB, toluene, 0 to  $70^\circ\text{C}$ , 72% (2 steps) (c)  $\text{LiAlH}_4$ , THF, 0 to  $40^\circ\text{C}$ , 38%; (d) TIPSCl, imidazole, DMF,  $0^\circ\text{C}$  to rt, 86%; (e)  $\text{Pb}(\text{OAc})_4$ , benzene, rt.

【7位の立体化学構築とラクTONの早い段階での還元】 7位の立体化学の構築において、ジメチルケタールの除去は各段階において困難であった。そこで、分子内 Diels-Alder 反応の際にメタノール以外の求核剤を作用させることで穏和な条件で除去可能な混合ケタールを得ることを計画した (Scheme 5)。

Scheme 5



**Reagents and conditions:** (a) PMPOH,  $\text{K}_2\text{CO}_3$ , MeCN,  $50^\circ\text{C}$ , 58%; (b) cat.  $\text{OsO}_4$ , NMO,  $\text{MeB}(\text{OH})_2$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , rt; (c)  $\text{NaBH}_4$ , AcOH, THF,  $0^\circ\text{C}$  to rt; (d)  $\text{CH}_2(\text{OMe})_2$ ,  $\text{P}_2\text{O}_5$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ,  $0^\circ\text{C}$ , 62% (3 steps); (e)  $\text{NH}_4\text{F}$ ,  $\text{Ac}_2\text{O}$ -pyridine, rt, 73%; (f) TESOTf, 2,6-lutidine,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ,  $-40^\circ\text{C}$ , 78%; (g)  $\text{H}_2$  (1000 psi), cat. Pd/C, MS4A, EtOAc,  $100^\circ\text{C}$ , 85%; (h)  $\text{LiAlH}_4$ , THF,  $-78^\circ\text{C}$  to rt; (i) TIPSCl, imidazole, DMF, rt, 63% (2 steps); (j)  $\text{Pb}(\text{OAc})_4$ , benzene, rt.

検討の結果、オルトニトロベンジル基<sup>4)</sup>を用いた際にケタールの開裂が可能であった。すなわち、オルトニトロベンジルアルコールを酸化剤と共に作用させることで混合ケタール $\mathbf{20}$ を得た。その後、同様の5工程を経ることで得られる $\mathbf{21}$ に対して、光照射を行うことでオルトニトロベンジル基の開裂を行い、溶媒を留去し得られるヘミケタール $\mathbf{B}$ をワンポットで酸性条件

下還元することで**22**を得た。得られたアルコールをTES基で保護した後に、水素添加反応を行い、**23**とした。ここでラク톤を還元し、一級水酸基選択的にTIPS基で保護することで**24**を得た。続いて、ジオールの酸化的開裂を行い、ジカルボニル化合物 **25**へと導いた。

以上、筆者はこれまでに当研究室で行われてきた分子内Diels-Alder反応を基軸とした(-)-TTX (**1**) の合成研究を基にいくつかの面で更なる効率化を達成した。

ボロン酸エステル化を用いることで、トランスジオールへの異性化を防ぎ、かつ化合物の上面を大きく遮蔽することで、4a、5、8位の立体化学を完全に制御することに成功した。また、窒素原子の導入においてはDess-Martin酸化、Baeyer-Villiger酸化を続けて用いることで、窒素原子導入の前駆体となるカルボン酸等価体へと2工程で導くことに成功し、結果として窒素原子導入にかかる工程数を4工程削減した。また、7位水酸基の立体選択的構築に関しては、分子内Diels-Alder反応の際に*o*-ニトロベンジルアルコールを求核剤として作用させることで混合ケタールを合成し、それを光照射により除去することで解決した。今後は、以上の知見を統合することで効率的な(-)-TTX (**1**) の合成を達成する予定である。

【参考文献】 1) M. Isomura, Ph.D. Dissertation, University of Tokyo (2007) 2) Liao, C-C.; Peddinti, R. K. *Acc. Chem. Res.* **2002**, *35*, 856; 3) Iwasawa N.; Kato T.; Narasaka K. *Chem. Lett.* **1988**, 1721; 4) Barltrop J. A.; Schofield P. J. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1966**, 822.