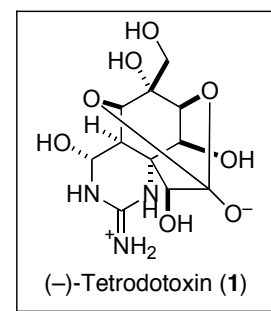


## 審査結果の要旨

氏名 石合 宇

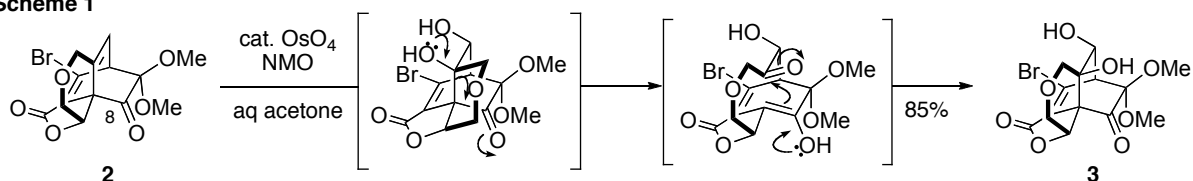
(-)-Tetrodotoxin (**1**, 以下 TTX と略す) は、フグ毒として知られる海洋性天然物であり、筋肉や神経組織の細胞膜に存在する電位依存型ナトリウムチャンネルを選択的に阻害する性質から神経生物学における標準的な試薬として用いられている。また小分子ながら、8 個の連続する不斉中心と、オルトエステルおよびグアニジン部位を含むジオキサアダマンタン骨格を有する高度に官能基化された構造をもち、合成化学的にも非常に興味深い化合物である。石合はこれまでに当研究室で行われてきた独自の合成戦略に基づ



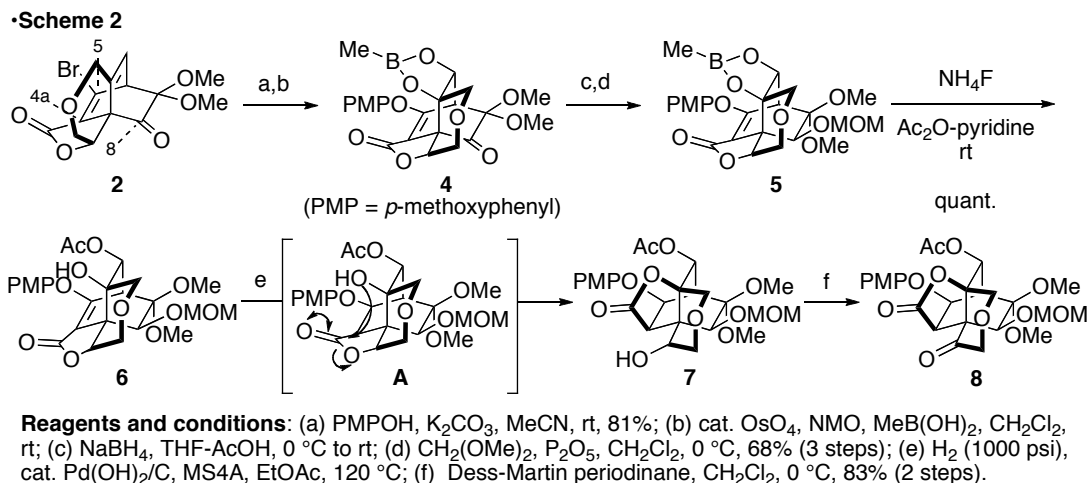
いた、TTX の新規合成法の確立を目指し研究を行ってきた。石合は修士課程において、重要中間体であるビスクロ[2.2.2]骨格を有する化合物 **2** の不斉合成法を確立しており、博士課程においては引き続きビスクロ[2.2.2]骨格を有する化合物 **2** から TTX への変換の検討を行った。

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 **2** 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 **3** へと異性化した (Scheme 1)。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。

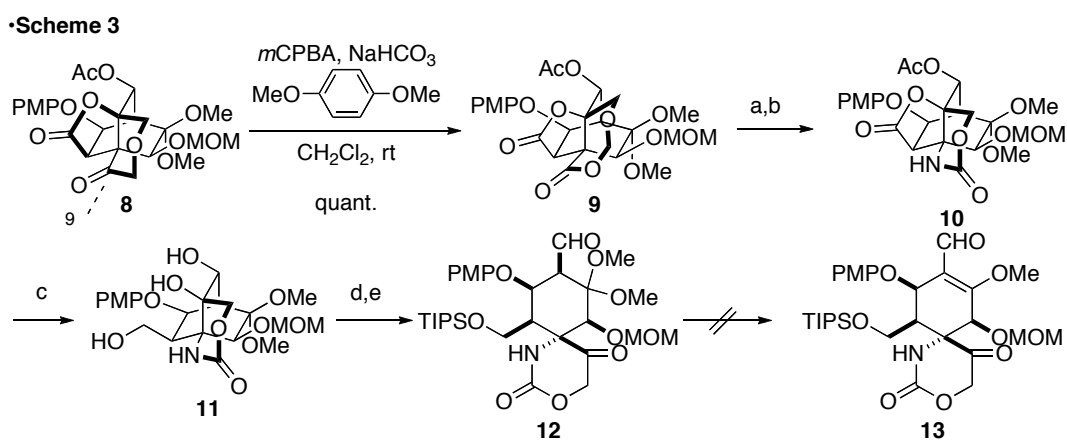
Scheme 1



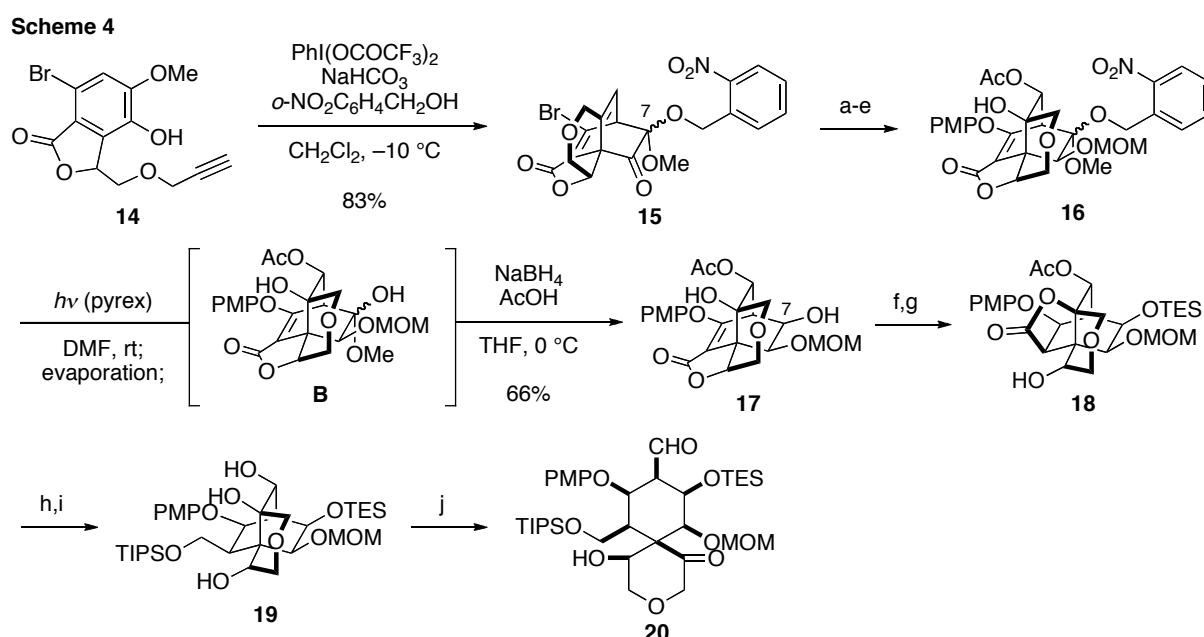
そこで、石合は三置換二重結合部位からシスジオールを構築すべく検討を行った (Scheme 2)。まず、5 位に相当する位置に水酸基等価体としてパラメトキシフェノキシ基を導入し、メチルボロン酸存在下オスミウム酸化を行うことで、ボロン酸エステルとしてシスジオール部位の構築に成功し **4** を得た。これは初期生成物であるシスジオールがレトロアルドール反応を起こすよりも前にボロン酸と脱水縮合を起こすことによるものである。8 位ケトンの還元は立体選択的に進行し、生じた水酸基をメトキシメチル基で保護して **5** とした。続くボロン酸エステルの除去は無水酢酸とピリジンを用いる条件に加え、フッ化物イオンを添加することで定量的に進行し、モノアセテート **6** とした。**6** 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 **7** を与えた。得られた二級水酸基をケトンへと酸化し **8** とした。このように石合はボロン酸エステルの導入により、シスジオール部位の構築と、化合物の上面を大きく遮蔽することに成功し、**4a**、**5**、**8** 位の立体選択的構築を達成した。



続いて窒素官能基の導入の効率化を行った (Scheme 3)。その中で石合は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 **9** を得た。**9** 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 **10** 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とした後に、一級水酸基のみを TIPS 基で保護した **11** とした。その後、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 **12** を得た。このように本経路は窒素原子の導入に関して効率化がなされたが、7 位水酸基の構築に際しては以下のような問題が残された。すなわち、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、**12** 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から本合成経路を断念し、次のような解決策を見出した。



即ち、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方法である (Scheme 4)。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。先ず、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**15**を得た後、同様の5工程を経ることで得られる**16**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**B**をワンポットで酸性条件下還元することで**17**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、**18**とした。ラク톤の還元も窒素原子導入後では低収率に留まったので、この段階でラク톤を還元し、一級水酸基選択的にTIPS基で保護することで**19**を高収率で得ることに成功した。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**20**へと導いた。



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

以上、石合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**)の合成研究を基にシスジオール部位の構築、窒素原子の導入、7位炭素の立体選択的構築に関して更なる効率化を達成した。この成果は、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。