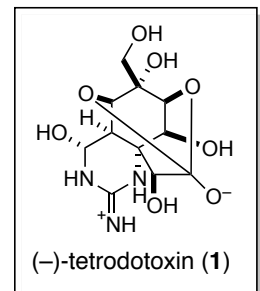


論文の内容の要旨

論文題目 (-)-Tetrodotoxin の合成研究

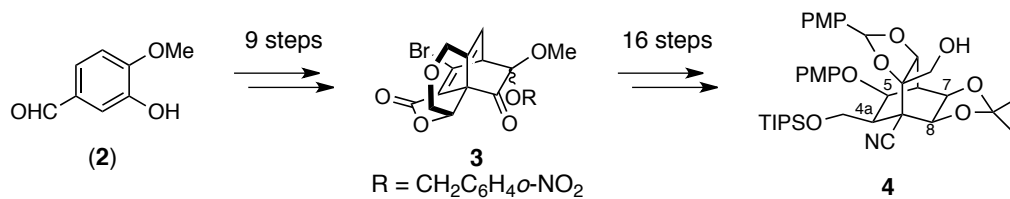
氏名 本山 敬祐

【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重要とされている。構造上の特徴として、TTX は分子量 319 の小さな分子ながら 8 個の連続する不斉中心と、オルトエステル及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有している点が挙げられ、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。



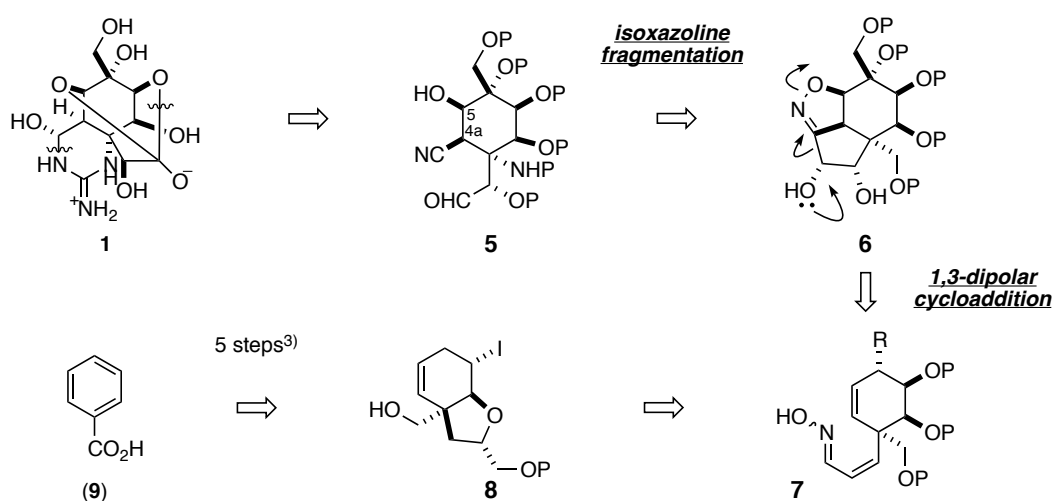
【過去の合成研究】 筆者は本学修士課程において、分子内 Diels-Alder 反応を基軸とする TTX の合成研究を行った (Scheme 1) ¹)。すなわち、分子内 Diels-Alder 反応成績体 **3** の立体的特性を利用して各官能基の立体化学の制御を行い、4a, 5, 7, 8 位不斉中心の構築に成功した。しかしながら中間体 **4** を得るために市販のイソバニリン (**2**) から 25 工程を要しており、効率的な合成経路とは言い難いものであった。そのため筆者は本学博士課程において、より効率的な合成経路の確立を目指し、新たな戦略に基づく検討を行った。

Scheme 1



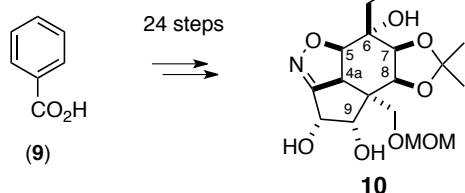
【逆合成解析 1】 逆合成解析を以下に示す (Scheme 2)。オルトエステル、グアニジン部位は合成の終盤で導入することとし、**5** に逆合成した。**5** の 4a 位炭素原子、5 位酸素原子はシス配座であり、これらの効率的な導入が全合成の鍵となる。筆者は、本化合物の複雑さを逆に活用し、分子内反応を用いてこれらを一挙に導入することを考えた。すなわち、オキシム **7** の酸化によってニトリルオキシドを発生させ、分子内に存在する二重結合と 1,3-双極子環化付加反応を進行させイソキサゾリン **6** を得ることを計画した。さらに、矢印に示す電子の流れに従いイソキサゾリンが開裂するならば、**5** が高効率的に構築できると考えた²⁾。オキシム **7** は、安息香酸 (**9**) を原料とし、類似の文献報告に倣って合成可能と考えられる二環性化合物 **8** の立体的特性を利用して立体選択的に合成できると考えた³⁾。

Scheme 2

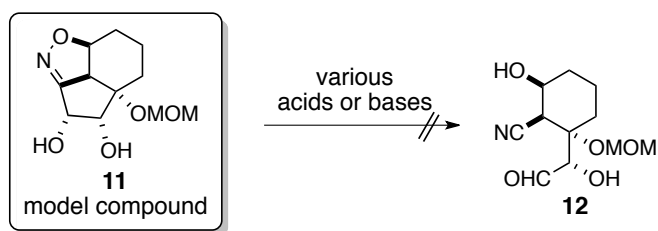


【結果 1】 この逆合成解析に基づき検討を行い、安息香酸 (**9**) から 24 工程でイソキサゾリン **10** を合成することに成功した (Scheme 3)。これにより、本合成戦略が TTX の有する 4a, 5, 6, 7, 8, 9 位立体化学の制御に有効であることを示すことができた。続いて、全合成に向けて残る課題であるイソキサゾリンの開裂反応の検討を、容易に調製可能な **11** を用いて行った。しかしながら、**11** に対して種々の酸や塩基を作用させたが、基質の損壊を招くのみで目的物 **12** を単離することはできなかった。そこで、逆合成の見直しを行うこととした。

Scheme 3

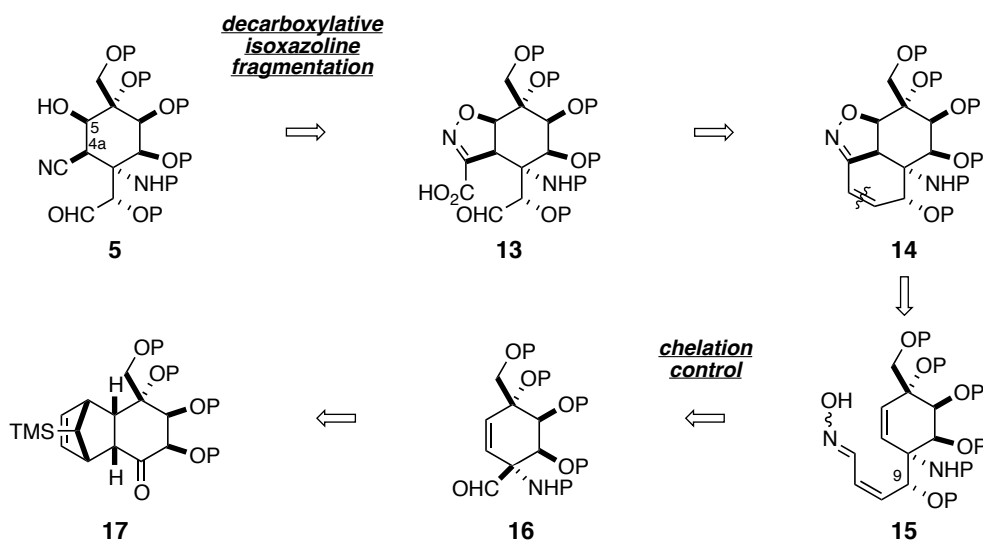


Scheme 4



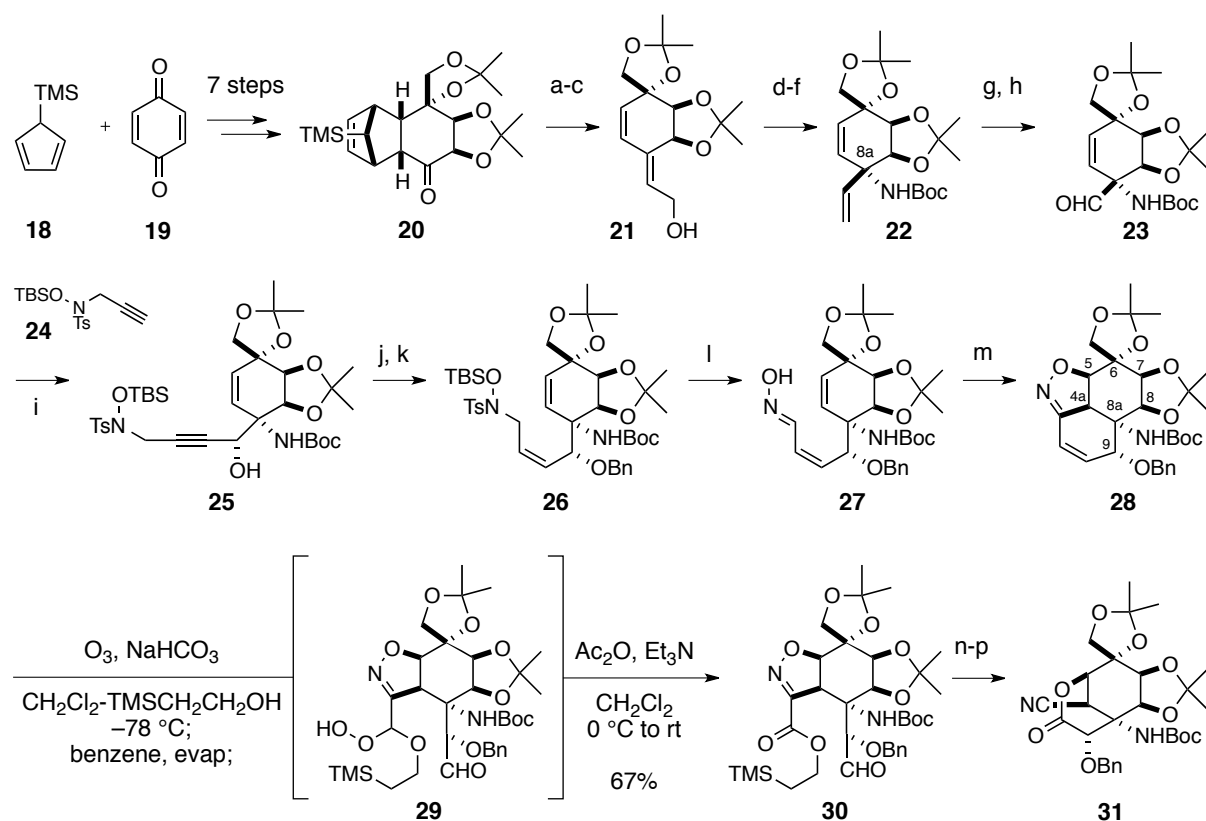
【逆合成解析 2】 5 の前駆体として 13 のようなカルボン酸を設定し、類似の報告が比較的多い脱炭酸を伴うイソキサゾリンの開裂反応を用いることとした⁴⁾ (Scheme 5)。13 は 14 の二重結合部位の酸化的開裂により導けると考え、14 は同様に 1,3-双極子環化付加反応を用いて合成することとした。さらに、9 位立体化学は 16 のアルデヒド部位及び窒素原子に対する有機金属試薬のキレート効果によって制御可能と考え、各官能基の立体化学は、17 の有する三環性骨格の立体的特性を利用して制御することとした。

Scheme 5



【結果 2】 共同研究者によってケトン 20 の合成法が確立された。その後、Peterson 型の反応を行い α,β -不飽和エステルとし、レトロ Diels-Alder 反応、DIBAL による 1,2-還元を行い第一級アルコール 21 を得た。これに対し、市川らによって報告された手法を用いて 8a 位への窒素原子の導入を試みた⁵⁾。すなわち、トリクロロアセチルイソシアナートを作用させ、ワンポットで加メタノール分解を行いカルバミン酸エステルへと変換した後、低温下脱水条件に付すことでアシルイソシアナート中間体を生じさせ、速やかに転位が進行してイソシアナートを得た。これに対し、*t*-ブチルアルコキシドを付加させることで Boc 保護体 22 として単離することができた。その後、四酸化オスミウムを作用させ末端二重結合を選択的にジオール化し、四酢酸鉛による酸化的開裂を行うことでアルデヒド 23 を得た。アルデヒド部位に対するアセチリドの付加は期待通り完全な立体選択性で進行し、プロパルギルアルコール 25 を与えた。その後、パラジウム-炭素を用いたアルキンの部分還元と Dudley 塩を用いたベンジル化を行い⁶⁾、フッ化セシウムを作用させることでオキシム 27 へと変換した⁷⁾。得られたオキシム 27 を酸化条件に付すことでニトリルオキシドが生成し、分子内に存在する二重結合との間で 1,3-双極子環化付加反応が進行しイソキサゾリン 28 を与えた。これにより、TTX の有する 8 つの不斉中心のうち 7 つの構築に成功した。さらに、2-(トリメチルシリル)エタノール存在下オゾン酸化を行ったところ中間体 29 が選択的に生成することがわかり、無水酢酸とトリエチルアミンで処理することでトリメチルシリルエチルエステル 30 を与えた。これに対しテトラブチルアンモニウムフルオリドを作用させてカルボン酸へと変換し、トルエン中 60 度に加熱することで所望の脱炭酸を伴うイソキサゾリンの開裂が進行することがわかった。さらに、生じた第二級水酸基がアルデヒド部位に求核攻撃を起こしラクトールとして単離され、ラクトールは Jones 酸化の条件に付すことでラクトン 31 への変換が可能であった。今後は更なる変換を経て 1 の全合成を行う予定である。

Scheme 6



Reagents and Conditions: (a) TMSCH₂CO₂Et, LDA, THF, -78 to 0 °C; (b) *o*-dichlorobenzene, 160 °C, 94% (2 steps); (c) DIBAL, CH₂Cl₂, -78 to 0 °C, 96%; (d) Cl₃CC(O)NCO, CH₂Cl₂, rt; Et₃N, MeOH, 95%; (e) TFAA, Et₃N, CH₂Cl₂, -78 °C; (f) LHMDs, *t*-BuOH-THF, 0 °C, 41% (2 steps); (g) cat. OsO₄, NMO, acetone-H₂O, rt; (h) Pb(OAc)₄, benzene, rt, 77% (2 steps) (i) **24**, EtMgBr, THF, 0 °C, 78%; (j) H₂, Pd/C, EtOAc, rt; (k) 2-benzyloxy-1-methylpyridinium triflate, MgO, 1,2-dichloroethane, 80 °C, 68% (2 steps); (l) CsF, MeCN, 50 °C; (m) Chloramine-T, silica gel, EtOH, rt, 94% (2 steps); (n) TBAF, THF, rt; (o) toluene, 60 °C; (p) Jones' reagent, acetone, 0 °C, 23% (3 steps).

【参考文献】

- 1) Motoyama, K. Master thesis, University of Tokyo, **2011**.
- 2) Mendelsohn, B. A.; Ciufolini, M. A. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 4736.
- 3) Butters, M.; Elliott, M. C.; Hill-Cousins, J.; Paine, J. S.; Walker, J. K. E. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 3635.
- 4) (a) Moersch, G. W.; Wittle, E. L.; Neuklis, W. A. *J. Org. Chem.* **1965**, *30*, 1272; (b) Kozikowski, A. P.; Adamczyk, M. *J. Org. Chem.* **1982**, *48*, 366.
- 5) Ichikawa, Y. *Synlett* **1992**, 238.
- 6) Poon, K. W. C.; Dudley, G. B. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 3923.
- 7) Kitahara, K.; Toma, T.; Shimokawa, J.; Fukuyama, T. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 2259.