

主論文の要約

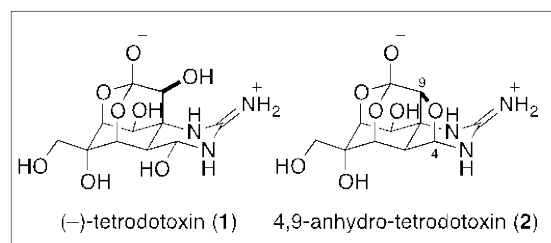
論文題目 (-)-Tetrodotoxin の全合成

氏名 前原知明

論文内容の要約

【研究背景】

(-)-テトロドトキシシン (**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、電位依存性ナトリウムチャンネル (Na_v) を低濃度で、かつ選択的に阻害する神経毒である。 Na_v は 10 個のサブタイプ ($\text{Na}_v1.1\sim1.9, \text{Na}_v\alpha$) が知られており、それぞれの発現場所や役割は異なっている。そのうち、TTX は $\text{Na}_v1.1, 1.2, 1.3, 1.4, 1.6, 1.7$ を阻害すること、また、TTX の構造類縁体である 4,9-anhydroTTX (**2**) は $\text{Na}_v1.6$ を選択的に阻害することが明らかとされており、TTX を基盤としたサブタイプ選択的な Na_v 阻害剤の創出が期待できる。しかしながら、TTX は多くの酸素、窒素官能基を有する官能基密集型化合物であるため、TTX からの半合成によって構造類縁体を自在に供給することは困難である。一方、TTX は小分子ながら 9 つの連続する不斉中心、およびジオキサアダマンタン骨格と環状グアニジン を有する高度に官能基化された化合物であるため、その効率的な全合成は合成化学者にとって極めて挑戦的な課題である。そこで私は、構造類縁体の合成も見据えた、TTX の実用的な合成経路の確立を目指した研究を行った。

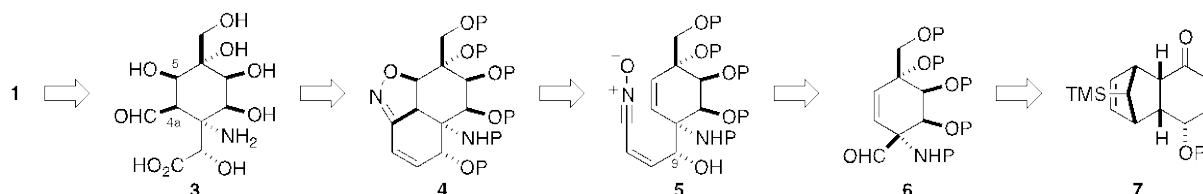


【逆合成解析】

TTX (**1**) のオルトエステルおよび環状グアニジンは合成の終盤で導入することとすると、多置換シクロヘキサン **3** を効率的に合成することが全合成への鍵となる (Scheme 1)。3 の 4a 位ホルミル基と 5 位水酸基がシス配置であることに注目し、分子内反応を用いてこれらを一挙に導入することとした。即ち、ニトリルオキシドと二重結合との分子内 1,3-双極子付加環化反応を進行させることでイソキサゾリン **4** を得る計画である。1,3-双極子付加環化反応に必要なリンカーはアルデヒド **6** に対して立体

選択的に導入できると考えることで、シクロヘキセン **6** へ逆合成した。シクロヘキセン環上の各官能基の立体化学はエノン **7** の三環性骨格の有する立体的特性を利用することで制御可能であると考えた。

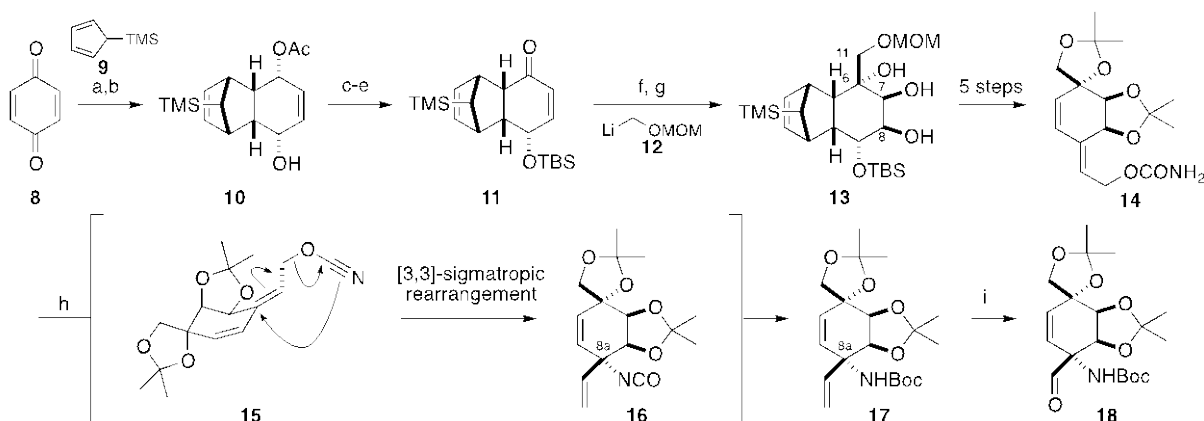
Scheme 1. Retrosynthetic analysis



【多環式骨格を利用した立体制御】

まずシクロヘキサン環上の立体化学の制御をおこなった(Scheme 2)。*p*-ベンゾキノンと 5-TMS シクロペンタジエンとの Diels-Alder 反応と続く Luche 還元によって得られる *meso* ジオールを、酵素を用いて不斉非対称化することで光学的に純粋なアリルアセテート **10** を得た。続いて、三段階の変換を経て得られるエノン **11** の三環性骨格の立体的特性を利用して 6,7,8 位の立体選択的な酸素官能基化を行った。そして 8a 位への窒素原子の導入について種々検討したところ、**13** から導かれる **14** におけるアリルシアナートの [3,3]-シグマトロピー転位が有効であることを見出した。最後に生じたビニル基を選択的に酸化開裂しアルデヒド **18** とした。このように多環式骨格の立体的特性を利用した変換によりシクロヘキサン環上の 4 つの不斉中心を効率的に制御した。

Scheme 2. Stereocontrol at C-6,7,8, and 8a



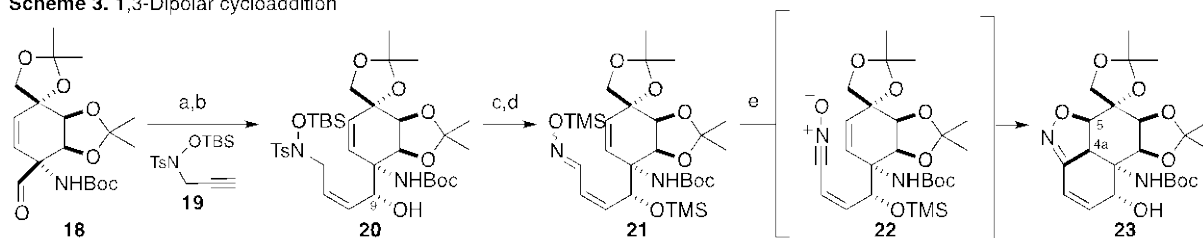
Reagent and Conditions: a) **9**, CH₂Cl₂-MeOH, rt; NaBH₄, CeCl₃·7H₂O, 0 °C, 74%; b) Amano PS IM, isopropenyl acetate, Et₃N, rt, 84%, >99% ee; c) TBSCl, imidazole, DMF, rt; d) K₂CO₃, MeOH, rt, 99% (2 steps); e) PDC, celite, DMF, 0 °C; f) **12**, THF, -98 °C, 81% (2 steps); g) OsO₄, NMO, quinuclidine-HCl, acetone-H₂O, reflux, 90%; h) TFAA, *i*-Pr₂NEt, CH₂Cl₂, -78 °C to rt; LiO^tBu, -78 to 0 °C, 78%; n) OsO₄, NMO, acetone, rt; Pb(OAc)₄, rt, 75%.

【1,3-双極子付加環化反応】

続いて 1,3-双極子付加環化反応に必要なリンカーの導入を行った (Scheme 3)。アルデヒド **18** に対しアルキニルグリニャール試薬を作用させたところ単一のジアステレオマーとして付加体を得た。続いてアルキンの部分還元とオキシムへの変換を行い、

シリルオキシム **21** を調製した。そしてクロラミンと酢酸を作用させたところ、オキシムの脱保護、ニトリルオキシド **22** への酸化、および分子内 1,3-双極子付加環化反応が進行し、4a,5 位の立体化学の制御を完了した。

Scheme 3. 1,3-Dipolar cycloaddition

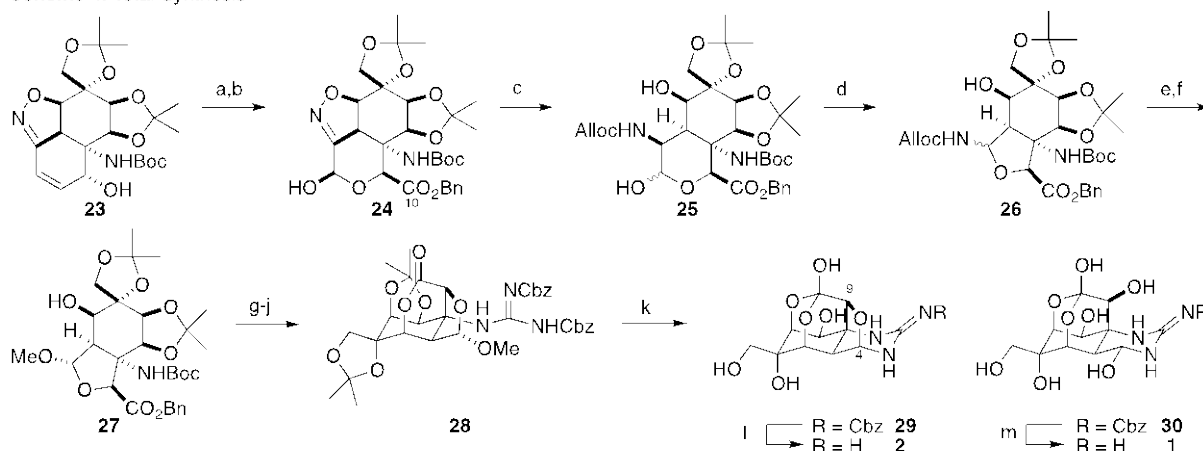


Reagent and Conditions: a) **19**, EtMgBr, THF, 0 °C, 88%; b) H₂, Pd/C, quinoline, EtOH-EtOAc, rt; c) CsF, MeCN, 60 °C; d) TMSCl, imidazole, DMF, rt; e) MeSO₂NCiNa, AcOH, EtOH, rt; 1 M HCl, rt, 68% (4 steps).

【全合成】

全合成への残す課題は、リンカーとして用いた不要な一炭素の除去である (**Scheme 4**)。まずオゾン酸化と Pinnick 酸化により 10 位の酸化段階を整えた。続いてホウ化ニッケルによってイソキサゾリンを還元し、生じたアミンを Alloc 基で保護した。さらにメタノール中で四酢酸鉛を作用させたところ、C-C 結合の開裂、脱ホルミル化、および N-O アセタール形成が一挙に進行し、不要な一炭素の除去を完了した。N-O アセタール **26** は 2 工程を経て O-O アセタール **27** へ変換した。次に山口ラクトン化反応とグアニジンの導入を行うことで **28** を合成し、TTX に必要なすべての官能基の導入を完了した。次に酸性条件下加熱したところ、オルトエステルおよび環状グアニジンの構築が一挙に進行した。この際脱水反応が進行したアンヒドロ体 **29** も副生したが容易に分離可能であった。最後に水素添加反応を行うことで Cbz 基を除去し TTX (**1**) と 4,9-anhydroTTX (**2**) の不斉全合成を達成した。

Scheme 4. Total Synthesis



Reagent and Conditions: a) O₃, CH₂Cl₂, -78 °C; NaClO₂, NaH₂PO₄, *t*-BuOH-H₂O, rt; *n*-Bu₃P, rt; b) BnBr, K₃CO₃, DMF, rt, 73% (2 steps); c) NiCl₂, NaBH₄, CH₂Cl₂-MeOH, -40 °C; AllocCl, aq. NaHCO₃, 0 °C; d) Pb(OAc)₄, MeOH, 70 °C, 99%; e) Pd(PPh₃)₄, PhSiH₃, CH₂Cl₂, rt; NaNO₂, HCl, dioxane-H₂O, rt, 40% (3 steps); f) PPTS, MeC(OMe)₃, MeOH, rt, 78%; g) H₂, Pd/C, MeOH, rt; h) Cl₃C₆H₂COCl, Et₃N, toluene, rt; DMAP, rt, 78% (2 steps); i) TMSI, MeCN, 0 °C; j) CbzHNC(SMe)NCbz, HgCl₂, Et₃N, CH₂Cl₂, rt, 97% (2 steps); k) TFA-H₂O, 60 °C, 27% (**29**), 46% (**30**); l) H₂, Pd/C, MeOH, rt, 96%; m) H₂, Pd/C, MeOH, rt, 98%.