

報告番号	※	第	号
------	---	---	---

主論文の要旨

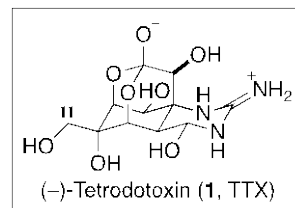
論文題目 テトロドトキシンの全合成

氏名 村上 慶伍

論文内容の要旨

【研究背景】

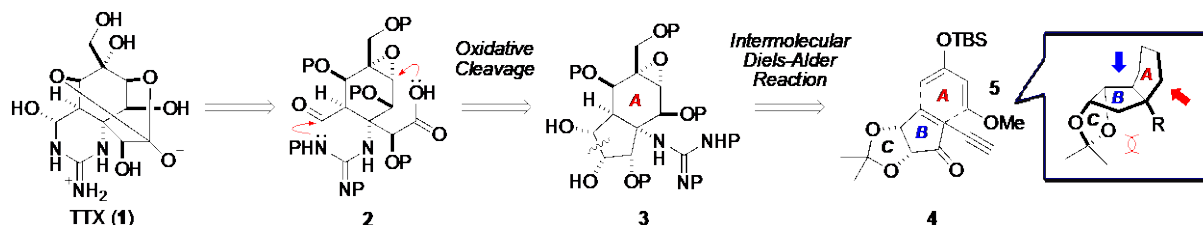
(-)-テトロドトキシン(**1**, TTX)は1909年にタキフグより単離された海洋性アルカロイドである。本天然物は9つの連続する不斉中心に加えて、高度に官能基化されたジオキサアダマンタン骨格と環状グアニジンを含んでいる。そのため、その全合成は合成化学的に極めて挑戦的な課題であり、既存の全合成経路はいずれも30を超える多くの工程数を要する。また、TTXは電位依存性ナトリウムチャンネル(Na_v)を選択的に阻害することが報告されており、医薬分野においても興味深い化合物である。 Na_v には9つのサブタイプ($\text{Na}_v1.1\sim1.9$)が存在し、それぞれ発現場所や薬理学的作用が異なることが知られている。近年、TTXの11位における構造変化が $\text{Na}_v1.7$ に対する選択性に大きく関与していることが報告され、さらなる構造活性相関研究への展開が期待されている。このような背景のもと、効率性及び誘導体合成の両面から既存の全合成を凌駕する合成経路の確立を目的として本研究に着手した。



【逆合成解析】

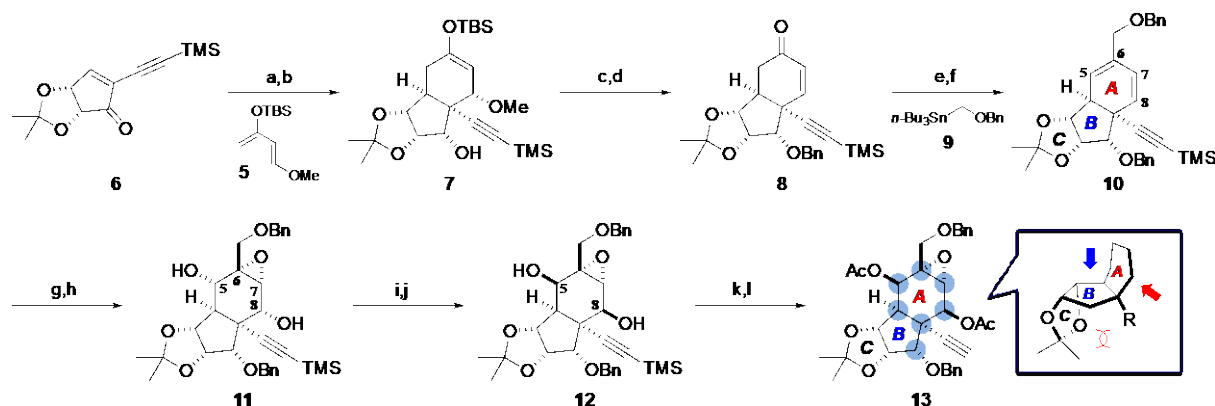
TTX(**1**)に含まれる環状グアニジンとオルトエステルは合成の終盤に構築することとして、エポキシド**2**を鍵中間体に設定した。つまり、アルデヒド及びカルボン酸が、それぞれ近傍に存在するアミン及びエポキシドと反応すれば主骨格の構築が可能であると想定した。また、**2**の二つのカルボニル基はジオールを酸化的に開裂させて形成するものとし、**3**へと逆合成した。**3**の多置換シクロヘキサン環Aは、分子間Diels-Alder反応を利用して構築することを計画した。この計画により、TTXの有する多数の不斉中心が迅速に構築できると考えた。つまり、Diels-Alder反応によって形成される三環性骨格(A,B,C)では、①B環周辺における官能基との立体障害、②A-B環の縮環構造

(convex 面)の 2 点に着目すると、A 環及び B 環での変換はそれぞれ枠内の矢印で示した方向から進行すると予想した。



【多置換シクロヘキサン環の構築】

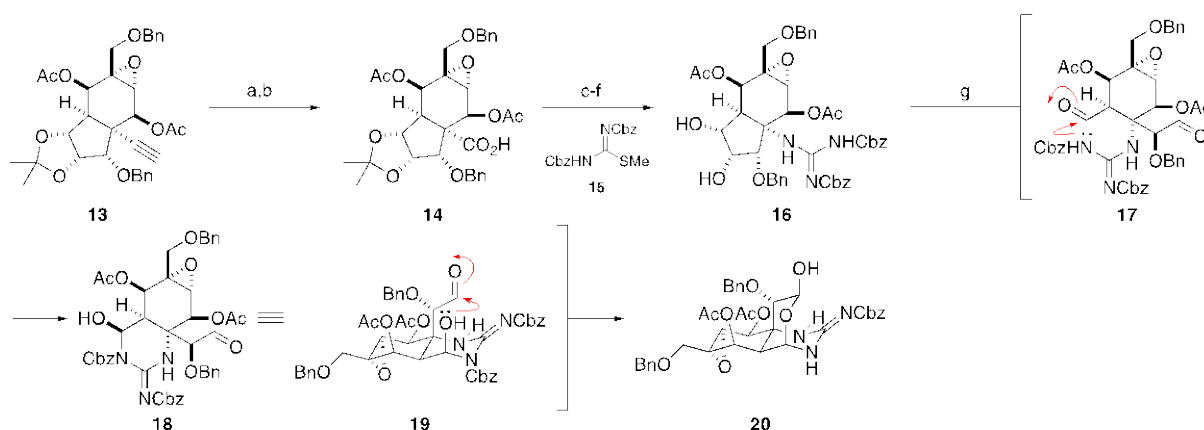
分子間 Diels-Alder 反応及び、それによって形成される三環性骨格の立体的特性を利用して多置換シクロヘキサン環の構築を行った。まず、市販化合物から 7 工程で調製可能なエノン **6** とジエン **5** の Diels-Alder 反応によって三環性骨格を構築した。その後、L-Selectride を用いてケトンの還元を試みたところ、期待通りアセトニドとエチニル基との立体障害を避けるように還元剤が接近して、単一の異性体としてアルコール **7** を得ることができた。**7** の水酸基をベンジル基で保護した後に、シリル基の脱着によりエノン **8** を合成した。**8** に対して LDA 存在下、Comins 試薬を作用させてエノールトリフラートへと変換し、スズ試薬 **9** との Stille カップリングによってジエン **10** を得た。続いて、5 位~8 位に対して立体選択的に酸素官能基を導入した。まず、**10** の二重結合部位を一重項酸素によって酸化した後に、ワンポットで亜鉛を添加して酸素-酸素結合の開裂を行い、ジオールへと導いた。本反応では一重項酸素が A-B 環の convex 面より接近することで、目的物を立体選択的に得ている。次に、導入した水酸基を配向基として利用して、紙面奥側から選択的にエポキシ化を行い **11** へと導いた。その後、ジオールの酸化及び、それによって生じるジケトンの還元により、5 位と 8 位の立体化学を整えてジオール **12** とした。最後に、二つの水酸基をアセチル基にて保護した後に、アルキン末端の TMS 基を除去して **13** を合成した。以上のように、三環性骨格(A,B,C)の立体的特性を利用することで、Diels-Alder 反応成績体からわずか 9 工程で全合成に必要なすべての立体化学の制御を完了した。



Reagents and Conditions: (a) **5**, toluene, 40 °C, quant.; (b) L-Selectride, THF, -78 to 0 °C, 93%; (c) NaHMDS, BnBr, DMF, rt; TBAF, 0 °C to rt, 72%; (d) LHMDS, TMSCl, THF, -78 °C; HCl, THF-H₂O, -78 to 0 °C, 69%; (e) LDA, Comins' reagent, THF, -78 °C to rt, 87%; (f) **9**, Pd(PPh₃)₄, LiCl, THF, reflux, 76%; (g) O₂, hv, rose bengal, EtOH, rt; Zn, AcOH, rt, 62%; (h) Ti(Oⁱ-Pr)₄, TBHP, MS4A, CH₂Cl₂, -20 °C, 67%; (i) Dess-Martin Periodinane, CH₂Cl₂, rt, quant.; (j) L-Selectride, THF, -78 to 0 °C, 71%; (k) Ac₂O, pyridine, DMAP, DMF, rt, 84%; (l) TBAF, THF, 0 °C, 91%.

【環状グアニジンの構築】

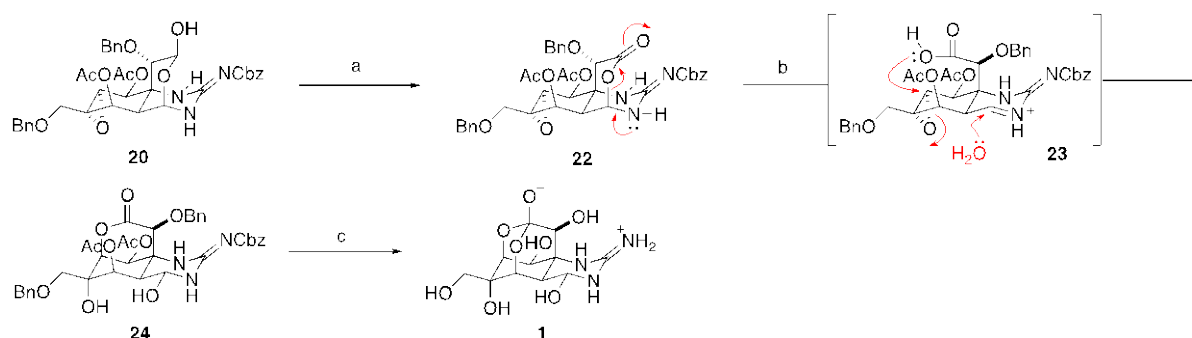
環状グアニジンの構築にあたり、まずアルキンから窒素官能基への変換を行った。Lindlar 触媒を用いてアルキンをアルケンへと変換した後に、ワンポットでオゾン開裂を行うことでアルデヒドへと導いた。その後、Pinnick 酸化によってカルボン酸 **14** とした。**14** に対して Curtius 転位と Alloc 基の除去によりアミンとした後に、グアニジノ基の導入とアセトニド基の除去を行ってジオール **16** を合成した。最後に **16** を酸化的開裂反応の条件に付して、ヘミアминаールとラクトールの形成を順次進行させることで環状グアニジンの構築を完了した。



Reagents and Conditions: (a) H_2 , Lindlar cat., MeOH, rt; O_3 , -78°C , 89%; (b) NaClO_2 , NaH_2PO_4 , 2-methyl-2-butene, $t\text{-BuOH-H}_2\text{O}$, rt, 71%; (c) DPPA, Et_3N , toluene, reflux; allyl alcohol, DMAP, 95°C , 75%; (d) PhSiH_3 , $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$, CH_2Cl_2 , rt, 81%; (e) **15**, Et_3N , HgCl_2 , CH_2Cl_2 , rt, 79%; (f) HCl , $\text{THF-H}_2\text{O}$, 45°C , 80%; (g) H_3IO_6 , THF, rt.

【全合成】

ラクトール **20** を酸化してラクトン **22** とした。その後、**22** を水系溶媒中で酸性条件に付したところ、*N,O*-アセタールの加水分解とラクトン化が一挙に進行して **24** が得られた。そして、 Et_3N 存在下、アセチル基を除去してオルトエステルを構築した後に、ワンポットで水素添加反応を行うことで TTX(**1**)の全合成を達成した。



Reagents and Conditions: (a) Dess-Martin Periodinane, CH_2Cl_2 , rt, 68% (2 steps); (b) HCl , $\text{THF-H}_2\text{O}$, 45°C , 81%; (c) Et_3N , MeOH, rt; evap.; H_2 , Pd/C, MeOH, rt, 92%.