

## 論文審査の結果の要旨および担当者

報告番号	※甲 第 号
------	--------

氏 名 小林 和幹

論 文 題 目

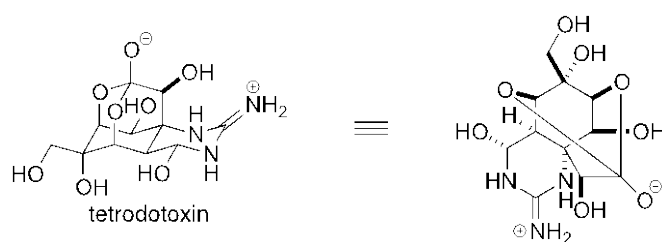
テトロドトキシン修飾樹脂の開発研究とビシクロ[2.2.2]オクタン  
骨格構築から展開するテトロドトキシンの不斉合成研究

### 論文審査担当者

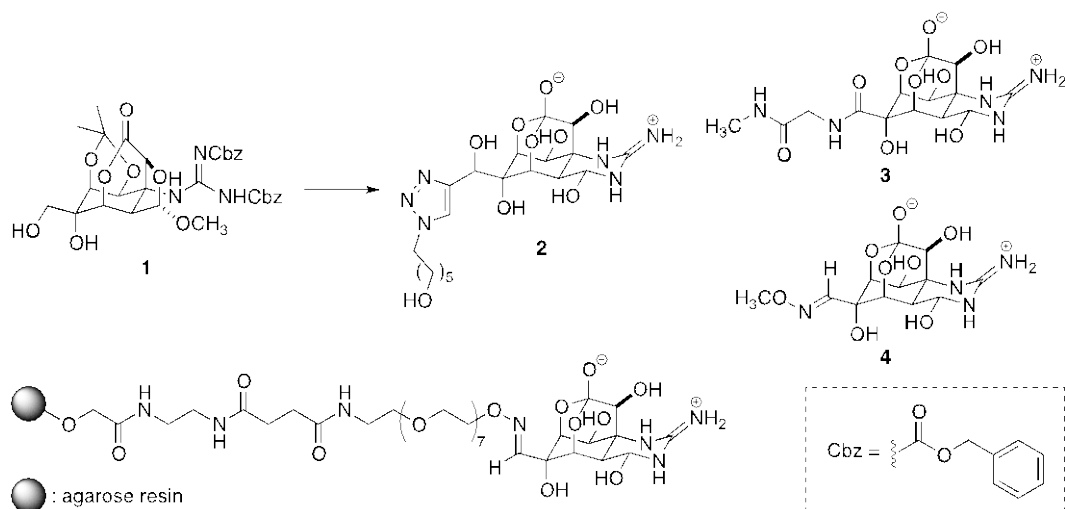
主 査	名古屋大学教授	横島 聡
委 員	名古屋大学教授	山本 芳彦
委 員	名古屋大学教授	布施 新一郎
委 員	和歌山県立医科大学准教授	入江 克雅

天然物の合成研究の意義の一つは、天然物の構造を改変した分子を供給することにある。天然物の構造を改変し新たな機能を付与することで、その生物活性を基盤とした新たな研究を展開することができる。天然物そのものの構造改変は天然物の物性・反応性に大きく影響を受け、現実的な改変は限定される。一方、天然物の合成経路が確立されれば、その合成経路を活用することで、天然物そのものがもつ合成化学的問題を回避することが可能となり、新たな構造改変分子を創生することができる。また構造改変を念頭におき合成経路の開発を行うことで、これまで入手できなかった新規分子の合成が可能となる。

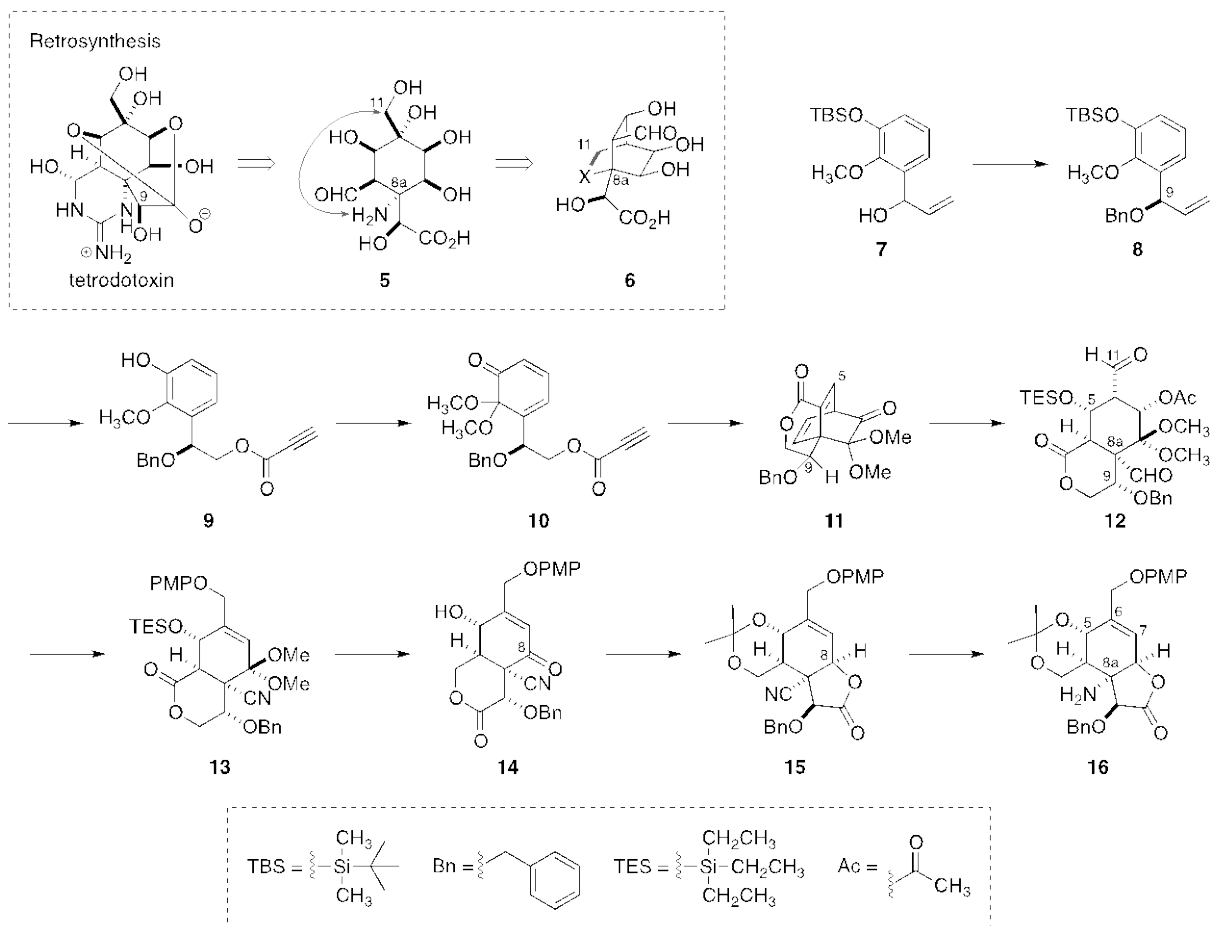
小林和幹君は以上の観点から（1）テトロドトキシシン合成経路を活用したテトロドトキシシン修飾樹脂の開発、（2）テトロドトキシシンの不斉合成研究に関して、それぞれ研究を行った。



（1）テトロドトキシシン修飾樹脂の開発：テトロドトキシシンは、フグ毒としての主作用である電位依存性ナトリウムチャネルの阻害だけではなく、複数の生命現象に関与することが知られており、テトロドトキシシン受容体や結合タンパク質など、関連する生体分子の存在が想定されている。しかしながら、生体分子の構造情報やテトロドトキシシンとの相互作用様式を含めた全貌は明らかとなっていないものが多い。それらの生命現象解明に資する類縁体の合成を行った。所属研究室で確立された合成経路を基盤として、保護体 **1** を得た。保護体 **1** の 11 位水酸基を足がかりとして変換することで、トリアゾール環、アミド結合、オキシムエーテルを含むテトロドトキシシン類縁体（**2**、**3** および **4**）を合成した。これら類縁体の生物活性について、電位依存性ナトリウムチャネル（Na<sub>v</sub>）の阻害活性を測定したところ、それぞれの類縁体で異なる阻害活性を示した。3 種類の類縁体の中で Na<sub>v</sub> に対して最も高い活性を示したオキシムエーテルを含む化合物を基盤として、アガロースレジンへとテトロドトキシシンを結合させることにも成功した。テトロドトキシシン修飾樹脂の開発において、今回合成した 3 種類の類縁体は、樹脂とテトロドトキシシンとの結合様式の多様性に相当する。結合様式の多様性は、異なる生体分子ごとに適切な結合様式の選択を可能とする。



(2) テトロドトキシンの不斉合成研究：テトロドトキシンのグアニジン部位およびオルトエステル部位を取り除いた化合物 **5** の 11 位炭素と 8a 位に置換する窒素原子等価体を逆合成的に結合させると、ビシクロ[2.2.2]オクタン骨格をもつ化合物 **6** を合成中間体として想定できる。このビシクロ[2.2.2]オクタン骨格を活用した合成研究を行った。Carreira らが開発したアリルビニルカルビノールの不斉アリル位エーテル化法を用いることで、光学活性 (96% ee) なベンジルエーテル **8** を得た。このベンジルエーテル部位は、保護された 9 位ヒドロキシ基に相当するが、合成終盤で接触還元による脱保護を行うことで、4,9-アンヒドロテトロドトキシンの副生を回避することができる。数工程の変換の後、フェノール **9** を酸化することでオルトキノンモノケタール **10** へと変換し、180℃で加熱することで分子内 Diels-Alder 反応を行い、ビシクロ[2.2.2]オクタン骨格を構築した。この際、ベンジルエーテルとメトキシ基の間の立体反発を避ける形で反応が進行し、立体選択的に化合物 **11** を得た。5 位への酸素官能基の導入の後、オレフィン部位をオゾンにより開裂し化合物 **12** を得た。数工程の変換の後、アルデヒド部位をオキシムを経由してシアノ基へと変換し、8a 位窒素原子導入の足がかりとした (化合物 **13**)。ケトン **14** を Meerwein-Ponndorf-Verley 還元で立体選択的に還元し、8 位ヒドロキシ基とした。ロジウム錯体を用いたシアノ基の水和と Hofmann 転位反応を行い、8a 位窒素原子を導入した。合成経路確立へは 5 位ヒドロキシ基の立体化学の反転、6 位および 7 位ヒドロキシ基の導入、グアニジノ基の導入、オルトエステル部位の構築等が残されているが、本化合物はそれらの変換に必要な官能基を備えており、テトロドトキシンの合成に向けて、有用な合成中間体である。



以上のとおり小林君は、フグ毒テトロドトキシシに関して、修飾樹脂の開発と不斉合成について、それぞれ研究を行った。テトロドトキシシの生物活性を基盤とした研究に資するこれらの成果は、創薬科学研究に寄与するものと考えられ、博士（創薬科学）の学位を授与するに値するものと認められた。