

主論文の要約

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

氏名：小林和幹

テトロドトキシン(TTX)は、動物の電位依存性ナトリウムチャネル (Na_v) に低濃度で選択的に結合し、その機能を阻害することから、多様な応用化が見込まれる分子である。このため、多様な TTX 類縁体を合成可能な TTX の合成経路の確立への潜在的ニーズは高いといえる。筆者は既存の TTX の合成経路を活用して TTX の類縁体を合成し、それを樹脂表面に修飾するという考えのもと、 Na_v に対するアフィニティー樹脂の作製を検討した。また、筆者はこれまでの合成とは異なる合成コンセプトで、TTX の類縁体を合成可能な TTX の新規合成研究に着手した。

筆者は TTX の Na_v チャネルに対する特異性と高い結合力に着目し、TTX を樹脂の表面に修飾することを立案した。TTX とチャネルとの構造活性相関研究の結果より、TTX とリンカーはオキシム結合で繋ぐこととし、リンカーには PEG を用いた。活性エステル基をスパーサーの末端に有する Affi-Gel 10 Gel に対して、別途調製したアミンを縮合させた後に、アンモニアを作用させてアルコキシアミンとした。最後に 11-oxoTTX とのオキシムライゲーションによりアフィニティー樹脂を合成した。

筆者はビシクロ[2.2.2]オクタン骨格構築を基軸とした合成戦略を立案し、TTX の不斉合成研究を行った。アリルアルコールの動的速度論変換により、92%収率、96% *ee* の光学純度でベンジルエーテルを得た。その後 4 工程の変換で得た Deils-Alder 前駆体の Deils-Alder 反応は高収率でビシクロ[2.2.2]オクタン骨格を与えた。5 工程の変換で得たオレフィンの酸化開裂と塩基処理および還元反応により、TTX および TTX の類縁体合成に必要な官能基と基本骨格を有するアリルアルコールを高収率で得ることに成功した。その後さらにラクTONの再構築とホルミル基のアミノ基への変換に成功し、TTX およびその類縁体を合成するための重要中間体を得た。