

論文審査の結果の要旨および担当者

報告番号	※	第	号
------	---	---	---

氏 名 前原 知 明

論 文 題 目 (一)-Tetrodotoxin の 全 合 成

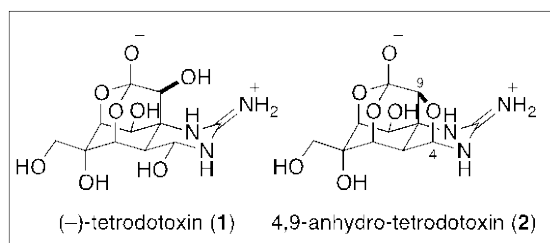
論文審査担当者

主 査	名古屋大学特任教授	氏 名	福 山 透
委 員	名古屋大学教授	氏 名	北 村 雅 人
委 員	名古屋大学教授	氏 名	横 島 聡
委 員	名古屋大学講師	氏 名	澁 谷 正 俊
委 員	名古屋大学助教	氏 名	藤 間 達 哉

論文題目 (-)-Tetrodotoxin の全合成

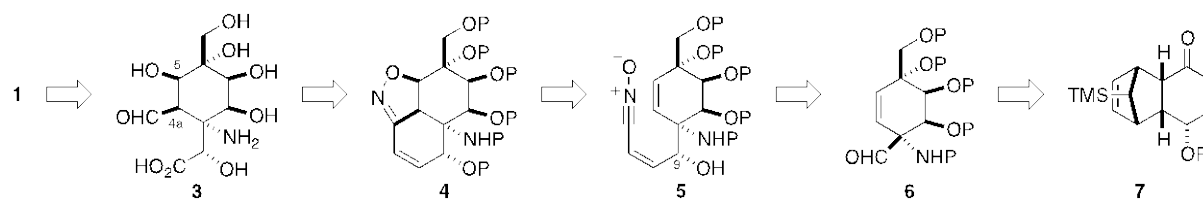
氏名 前原知明

(-)-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。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。そこで前原は選択的な Na_v 阻害剤の創出を目指して TTX の高効率的な全合成を試みた。



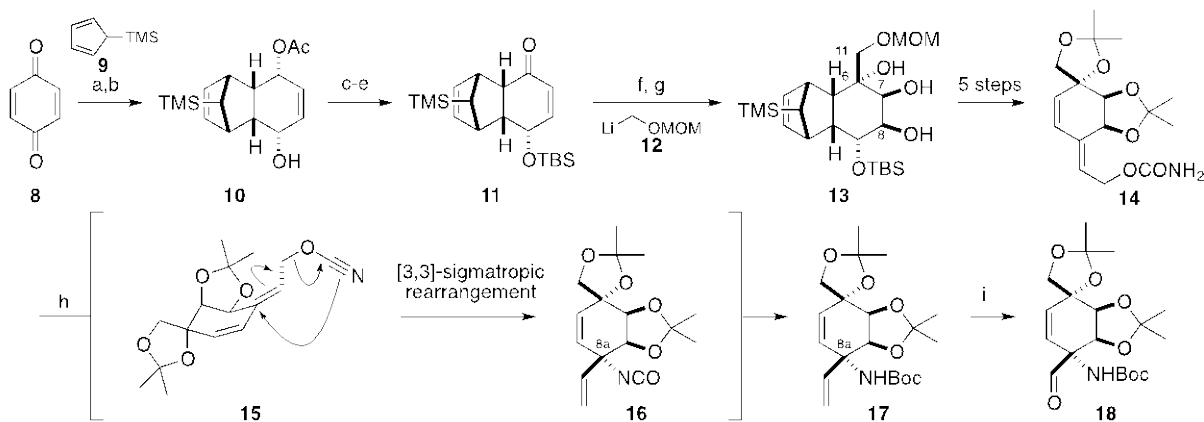
前原の合成戦略は Scheme 1 のように多置換シクロヘキサン **3** を効率的に合成することが全合成への鍵となるが、**3** の 4a 位ホルミル基と 5 位水酸基がシス配置であることに注目し、分子内反応を用いてこれらを一挙に導入することを試みることにした。

Scheme 1. Retrosynthetic analysis



Scheme 2 に示したように、前原は *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、酵素を用いて光学的に純粋なアリルアセテート **10** を得た。次に大量合成可能なかご形分子 **10** の立体構造を利用して重要中間体 **18** を立体選択的に合成した。

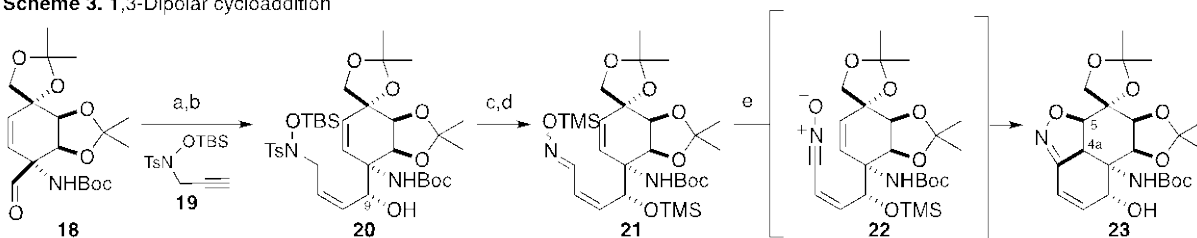
Scheme 2. Stereocontrol at C-6,7,8, and 8a



Reagent and Conditions: a) **9**, CH₂Cl₂-MeOH, rt; NaBH₄, CeCl₃·7H₂O, 0 °C, 74%; b) Amano PS IM, isopropenyl acetate, Et₃N, 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, *t*-Pr₂NEt, CH₂Cl₂, -78 °C to rt; LiO*t*-Bu, -78 to 0 °C, 78% n) OsO₄, NMO, acetone, rt; Pb(OAc)₄, rt, 75%.

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付加体を得 (Scheme 3)、シリルオキシム **21** を経て 1,3-双極子付加環化反応を行い所望の環化体 **23** を合成した。

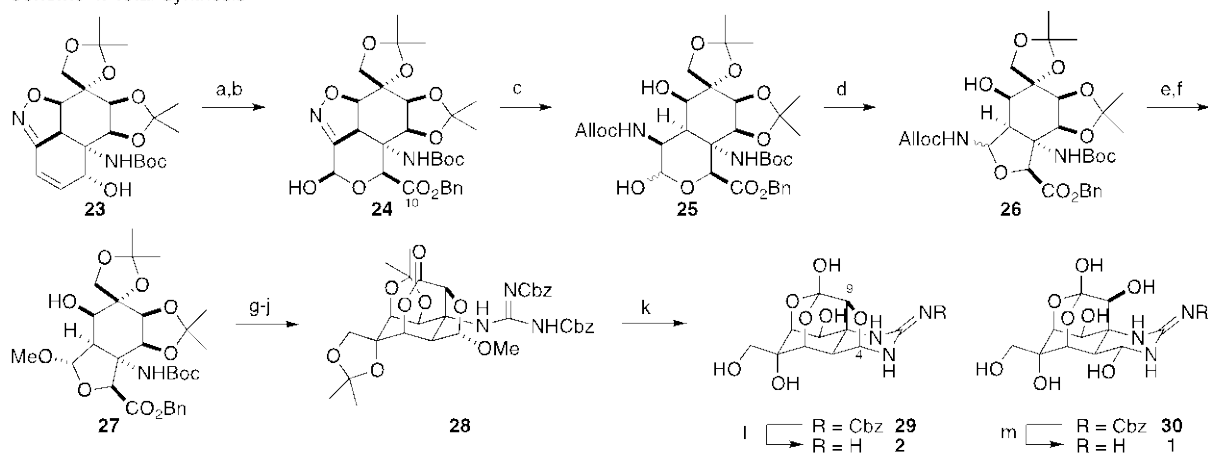
Scheme 3. 1,3-Dipolar cycloaddition



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).

残る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が (Scheme 4)、前原は **25** を四酢酸鉛で酸化することにより一炭素の除去を成し遂げた。その後、後期中間体 **28** を酸性条件下加熱し、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て容易に分離可能な最終中間体 **30** とアンヒドロ体 **29** を得た。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) O_3 , CH_2Cl_2 , -78°C ; NaClO_2 , NaH_2PO_4 , $t\text{-BuOH-H}_2\text{O}$, rt; $n\text{-Bu}_3\text{P}$, rt; b) BnBr , K_2CO_3 , DMF , rt, 73% (2 steps); c) NiCl_2 , NaBH_4 , $\text{CH}_2\text{Cl}_2\text{-MeOH}$, -40°C ; AllocCl , aq. NaHCO_3 , 0°C ; d) $\text{Pb}(\text{OAc})_4$, MeOH , 70°C , 99%; e) $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$, PhSiH_3 , CH_2Cl_2 , rt; NaNO_2 , HCl , $\text{dioxane-H}_2\text{O}$, rt, 40% (3 steps); f) PPTS , $\text{MeC}(\text{OMe})_3$, MeOH , rt, 78%; g) H_2 , Pd/C , MeOH , rt; h) $\text{Cl}_3\text{C}_6\text{H}_2\text{COCl}$, Et_3N , toluene, rt; DMAP , rt, 78% (2 steps); i) TMSI , MeCN , 0°C ; j) $\text{CbzHNC}(\text{SMe})\text{NCbz}$, HgCl_2 , Et_3N , CH_2Cl_2 , rt, 97% (2 steps); k) $\text{TFA-H}_2\text{O}$, 60°C , 27% (**29**), 46% (**30**); l) H_2 , Pd/C , MeOH , rt, 96%; m) H_2 , Pd/C , MeOH , rt, 98%.

以上の様に、前原は TTX の類縁体合成も可能な信頼できる全合成ルートを確立し、TTX を基盤にした創薬研究を可能にした。この成果は、創薬科学研究に寄与するところが大きく、博士（創薬科学）の学位を授与するに値するものと認めた。