

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 村上 慶伍

論 文 題 目 テトロドトキシンの全合成

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

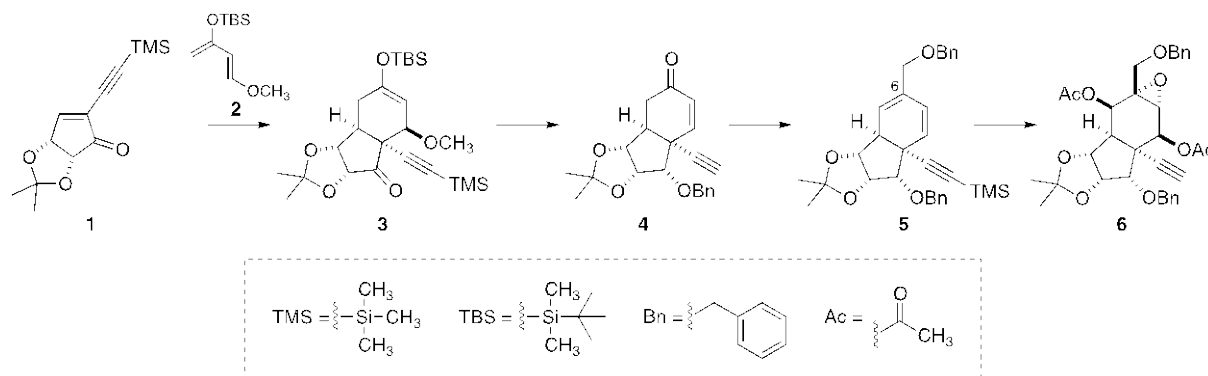
委 員 名古屋大学准教授 兒玉 哲也

委 員 名古屋大学助教 西山 義剛

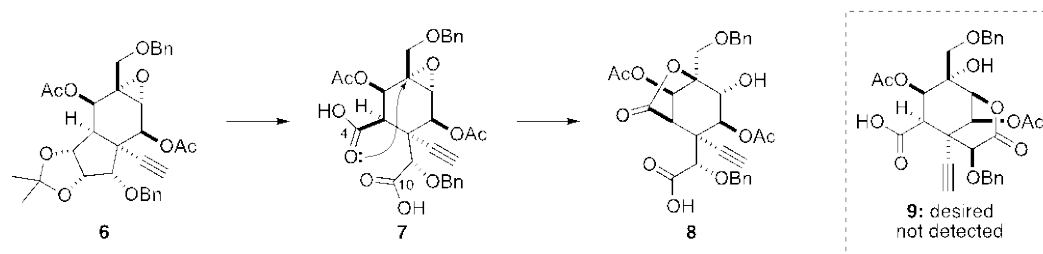
論文審査の結果の要旨

村上慶伍君は、本学大学院博士課程において、フグ毒として知られるテトロドトキシンの合成研究を行い、以下に記す知見を得た。

文献既知のエノン **1** とシロキシジエン **2** との Diels-Alder 反応は立体選択的に進行し、化合物 **3** を与えた。嵩高い還元剤である L-Selectride を用いたケトン部位の立体選択的還元が続く、第二級アルコール部位の保護、TBS 基の除去を経て、エノン **4** へと導いた。エノールトリフラートを經由し、Stille カップリング反応を行うことで、6 位へヒドロキシメチル基の導入を行った (**4**→**5**)。得られた化合物 **5** の共役ジエン部位を足がかりとして酸素官能基の導入を行い、化合物 **6** へと導いた。酸素官能基の導入は、骨格の立体的特性を利用することで、立体選択的に行うことができた。

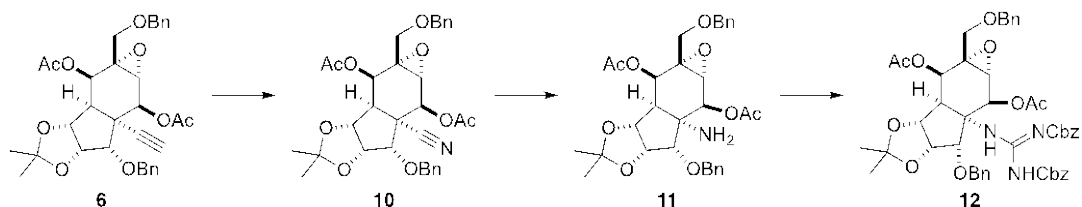


化合物 **6** をジカルボン酸 **7** へと変換したところ、望みとは逆の選択性にて C4 カルボキシル基によるエポキシドの開環が進行し、**8** が得られる一方、望みとする **9** は全く得られなかった。この選択性発現にはシクロヘキサン環の配座が影響しているとの考察のもと、エポキシドの開環に先立ち、グアニジン部位の導入を行った。

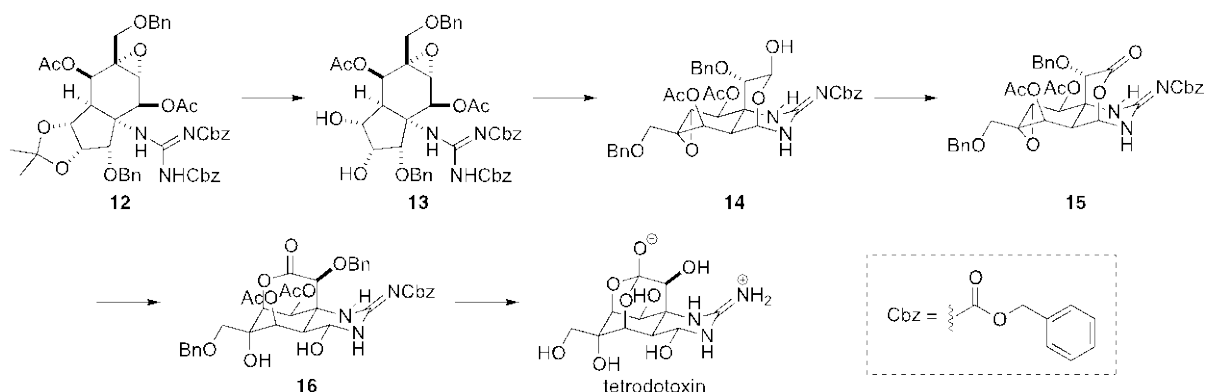


アルキン **6** からアミン **11** への変換は、アルキン部位の部分還元および酸化的開裂を含むカルボン酸への変換の後、Curtius 転位を行うことで実施可能であった。また検討の段階で、アルキン **6** にヨウ化銅およびトリメチルシリルアジドを作用させることで、アルキン **6** からニトリル **10** へと直接変換可能であることを発見した。ニトリル **10** は、水和反応および Hofmann 転位を経ることで、アミン **11** へと変換可能であっ

た。常法によりアミノ基をグアニジノ基へと変換し、目的とする化合物 **12** を得た。



アセトニド部位の酸加水分解の後、生じた 1,2-ジオール **13** を、オルト過ヨウ素酸を用いた酸化的開裂の条件に付したところ、2 つのアルデヒド部位とグアニジノ基との間で順次環化反応が進行することで、ヘミアミナール **14** を与えた。さらに Dess-Martin 酸化の条件に付すことで、ラクトン **15** を得た。この 2 工程で、合成戦略上避けることができない 2 つのアルデヒド部位の区別を、効率的に行うことができた。得られたラクトン **15** を酸で処理すると、窒素原子からの電子供与により遊離したカルボキシ基がエポキシドを開環し、化合物 **16** へと変換された。最後に脱保護を行うことで、テトロドトキシンを得た。



以上のように村上君は、テトロドトキシンの合成に関して研究を行い、複数の官能基が密集した分子の合成および物性に関して有用な知見を得た。電位依存性ナトリウムチャネルの選択的阻害剤であるテトロドトキシンの類縁体創製に資するこれらの成果は、創薬科学研究に寄与するところ大であると考えられる。従って、博士（創薬科学）の学位を授与するに値するものと認めた。