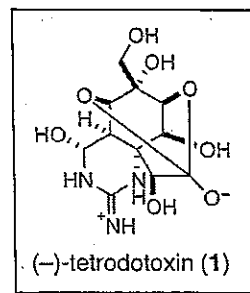


## 審査の結果の要旨

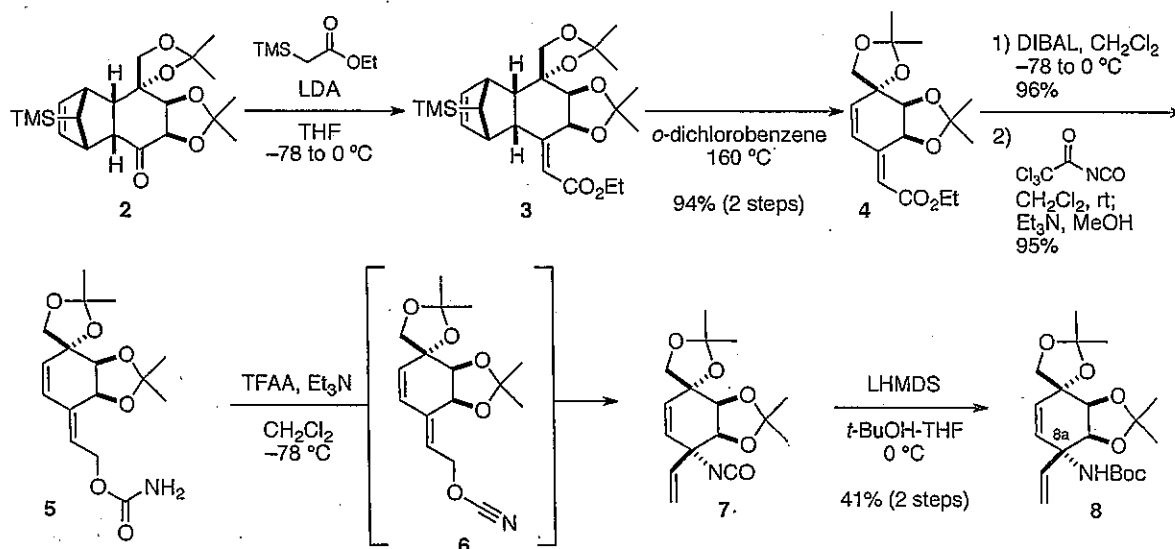
氏名 本山 敬祐

Tetrodotoxin (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、筋肉や神経組織の細胞膜に存在する電位依存型ナトリウムチャネルを選択的に阻害する性質から、神経生物学における標準的な試薬として重要とされている。構造上の特徴として、TTX は分子量 319 の小さな分子ながら 8 個の連続する不斉中心と、オルトエステル及びグアニジン部位を含むジオキサアダマンタン骨格を有する高度に官能基化された構造を有している点が挙げられ、合成化学的にも非常に興味深い化合物である。今回本山は独自の合成戦略に基づいた、TTX の新規合成法の確立を目指し本研究に着手した。



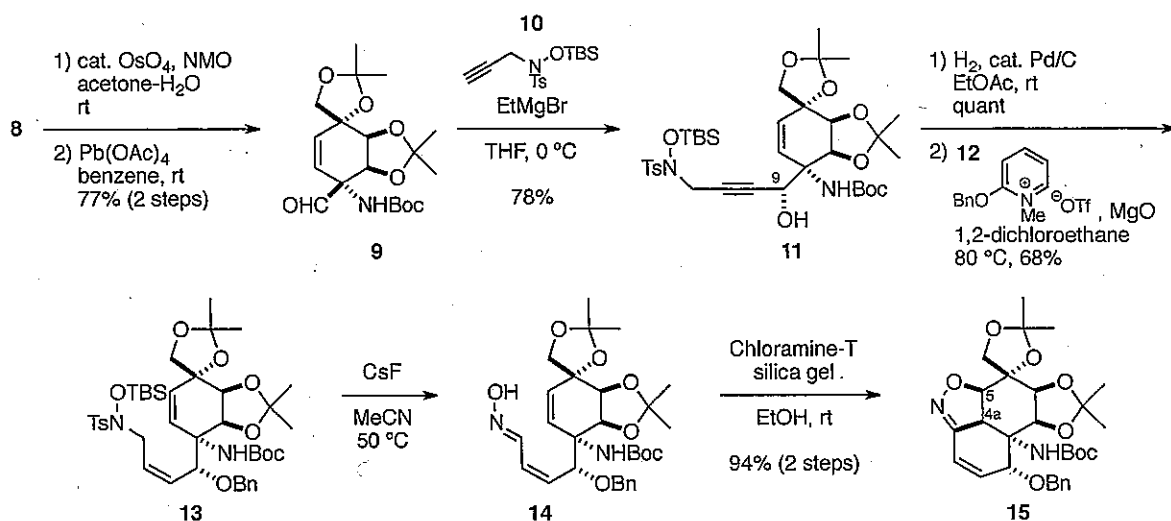
まず本山は、共同研究者により市販の化合物から 7 工程で合成された 2 を用いて、8a 位への窒素原子の導入を行った (Scheme 1)。Peterson 型の反応を行い 3 とした後、逆 Diels-Alder 反応を行って  $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$ ,  $\delta$ -不飽和エステル 4 を得た。さらに 1,2-還元とカルバミン酸エステル 5 への変換を行い、これを基質とした [3,3]-シグマトロピー転位により窒素原子の導入を行った。すなわち、脱水条件に付すことでアリルシアナート中間体 6 が生じ、これが低温下速やかに [3,3]-シグマトロピー転位を起こしイソシアナート 7 が得られた。さらに、*t*-ブチルアルコキッドを付加させることで Boc 保護体 8 として単離することに成功し、8a 位への窒素原子の導入に成功した。

Scheme 1



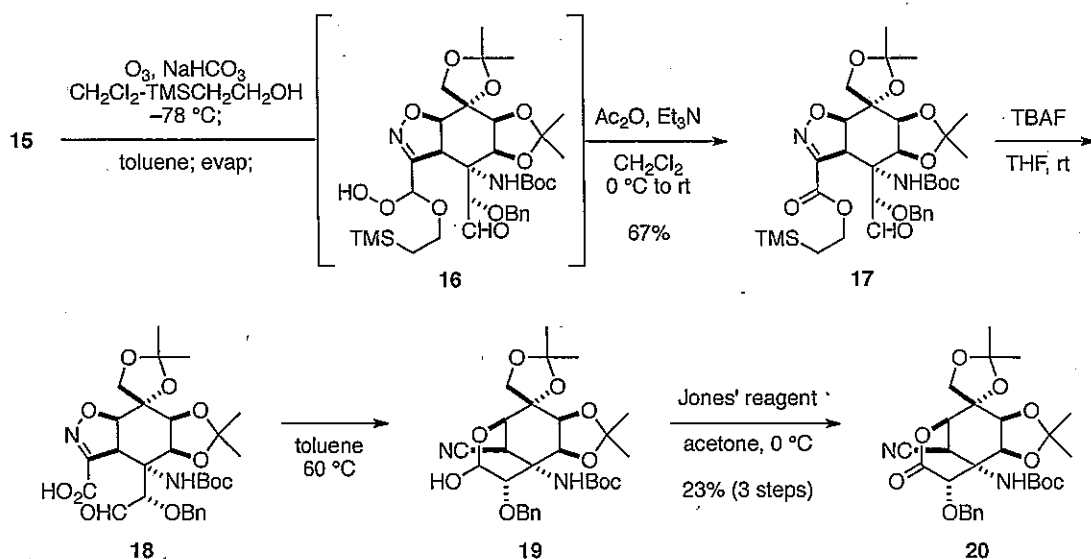
続いて、1,3-双極子環化付加反応を用いた 4a, 5 位の立体化学の制御を行った (Scheme 2)。8 の二つの二重結合のうち立体障害の小さい二重結合は選択的にジオール化が可能であることを見出し、得たジオールを四酢酸鉛で処理することでアルデヒド 9 を得た。本山は 9 に対し、文献既知の条件に倣いアセチレン 10 より発生させたアセチリドを付加させると 11 が単一のジアステレオマーとして得られることを見出し、9 位立体化学の制御に成功した。その後、アルキンの部分還元と Dudley 塩 12 を用いたベンジル化を行って 13 とし、フッ化セシウムを作用させてオキシム 14 への変換を行った。これに対し、弱酸性条件下酸化剤を作用させると系中でニトリルオキシドが発生し、速やかに分子内の二重結合部位と 1,3-双極子環化付加反応が進行してイソキサゾリン 15 が高収率で得られることを見出した。これにより、本山は 4a, 5 位を一挙に制御することに成功した。

Scheme 2



さらに、本山はイソキサゾリンを効率的に開裂する手法を確立した (Scheme 3)。15 に対し 2-(トリメチルシリル) エタノール存在下オゾンを経作用させると 16 に示す中間体が選択的に生じることがわかり、これを文献既知のアセチル化の条件に付すことでエステル 17 が得られることを見出した。さらに、テトラブチルアンモニウムフルオリドを作用させてカルボン酸 18 とした後、トルエン中 60 度に加熱すると脱炭酸を伴いイソキサゾリンが開裂し、生じた第二級水酸基がアルデヒド部位に環化を起こすことでラクツール 19 が得られることを見出した。得られたラクツール 19 は Jones 酸化によりラクトン 20 への変換が可能であり、各官能基の脱保護とグアニジノ基の導入、ニトリル部位の還元によって TTX への変換が可能と考えられる中間体の合成に成功した。

Scheme 3



以上本山は TTX の合成研究を行い、TTX の有するほぼ全ての不斉中心を完全に制御し、数工程で TTX に変換可能と考えられる中間体の合成に成功した。特筆すべきは、二重結合部位のシスジオール化や 1,3-双極子環化付加反応など、連続する不斉中心を一挙に制御する反応を駆使することで効率的な合成が実現されている点である。この成果は薬学研究に寄与するところ大であり、博士 (薬学) の学位を授与するに値するものと認めた。