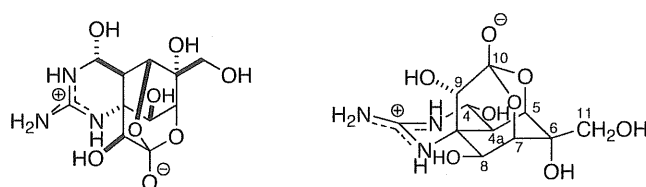


## 審査の結果の要旨

氏名 伊 東 哲 志

テトロドトキシン (1, Figure 1) はふぐ毒として知られるアルカロイドであり、電位依存型ナトリウムチャネルを選択的に阻害することで毒性を発現することが知られている。分子量 319 の小さな分子でありながら、8つの連続する不斉中心を有し、グアニジン、ヘミラクトール部位を含む高度に官能基化されたかご状化合物である。生理活性、構造共に興味深いテトロドトキシンは 1964 年にその構造が明らかにされて以来数多くの合成研究がなされているが、全合成の報告はわずか 2 例のみである。伊東は 2 つの全く異なる新規合成戦略を立案し、この合成が困難なテトロドトキシンの全合成を達成すべく検討を行った。

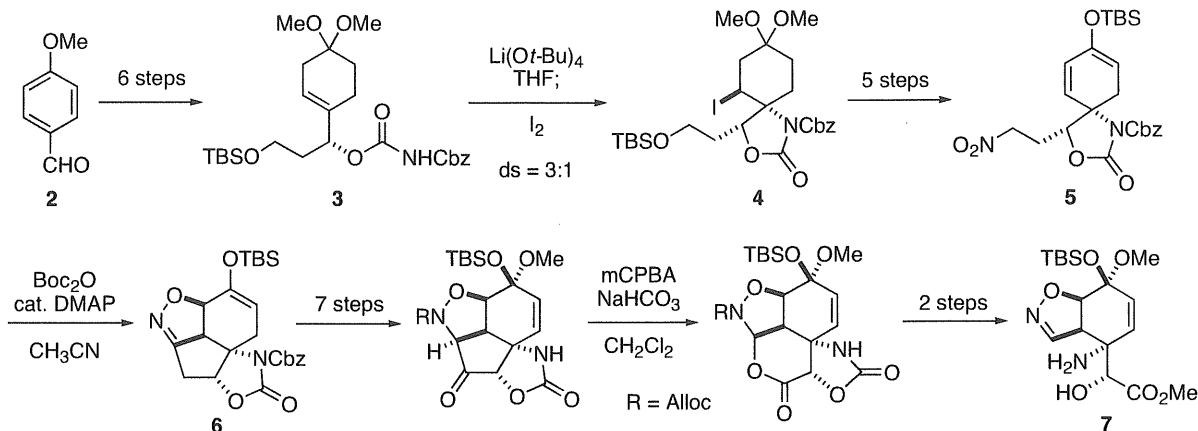
Figure 1



Tetrodotoxin (1)

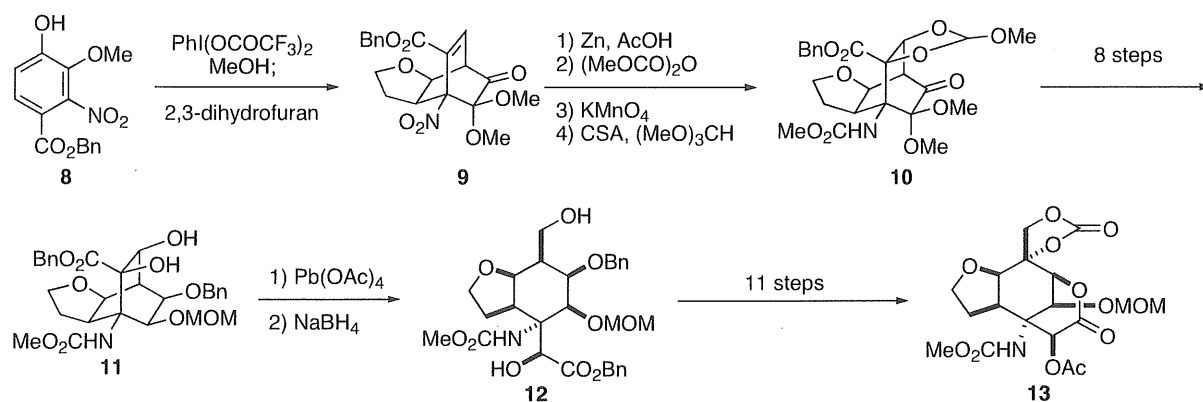
まず、伊東は分子内反応を巧みに利用した合成戦略に基づき検討を行った。Scheme 1 に示したように市販のアニスアルデヒドから 6 段階で容易に得られるイミドジカーボネート **3** を田口らの方法に従い  $\text{LiAl}(\text{O}t\text{-Bu})_4$  で処理した後、ヨウ素を作用させることにより分子内ヨウ化アミノ環化反応を行い、スピロ化合物 **4** をジアステレオ選択的 ( $ds = 3:1$ ) に構築することに成功した。これは、ヨウ化アミノ環化反応を用いて 4 級炭素に隣接する窒素原子を導入した初めての例である。さらに 5 段階でニトロアルカン **5** とし、分子内 1,3-双極子環化付加反応を行って 4 環性化合物 **6** を単一化合物として合成した。この後 Baeyer-Villiger 反応を鍵とした 10 段階の変換で、テトロドトキシンの 3 つの連続する不斉中心を制御した化合物 **7** の合成を達成した。しかし、この合成戦略は独創的かつ興味深いものではあるが、反応の立体選択性等に問題があったので、伊東は新たな合成経路による検討を行った。

Scheme 1



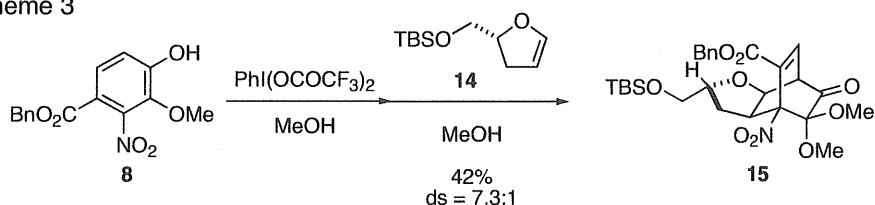
市販のバニリンより容易に得られるフェノール **8** を、メタノール中ビストリフルオロアセトキシヨードベンゼンで酸化してジエンを合成し、ジヒドロフランと反応させてビシクロ[2.2.2]オクテノン型化合物 **9** を立体選択的に得た (Scheme 3)。これにより窒素官能基の立体選択的導入を達成した。次に、ニトロ基の還元、二重結合の酸化を経て化合物 **10** とした。伊東はこの化合物の構造上の特徴を最大限に利用して、ケトンを立体選択的に還元し化合物 **11** の合成に成功した。続いて、鍵となるジオールの酸化的開裂反応を行って、シクロヘキサン **12** を得た。次いで、ラクトン化、上部ジオール部位の立体選択的構築を行いテトロドトキシシンのほとんど全ての官能基を有する化合物 **13** の合成を達成した。

Scheme 2



さらに、伊東は光学活性なジヒドロフラン **14** を用いてジアステレオ選択的な Diels-Alder 反応を行い、ビシクロ化合物 **15** を光学活性体として得ることに成功した (図 4)。この手法の開発により光学活性体合成への展開が期待される。

Scheme 3



以上のように、伊東哲志は、テトロドトキシシンの全合成を目的として研究を行い、光学活性体合成への道を開いた。従って、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。