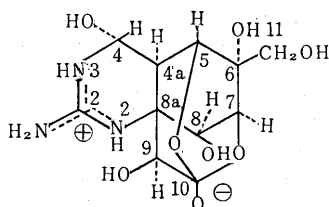


氏 名	谷 野 秀 雄
学位の種類	薬 学 博 士
学位記番号	論 薬 博 第 129 号
学位授与の日付	昭 和 49 年 5 月 23 日
学位授与の要件	学 位 規 則 第 5 条 第 2 項 該 当
学位論文題目	フグ毒 TETRODOTOXIN の合成研究

論文調査委員 (主 査) 教 授 岡田寿太郎 教 授 犬伏康夫 教 授 藤田栄一

論 文 内 容 の 要 旨

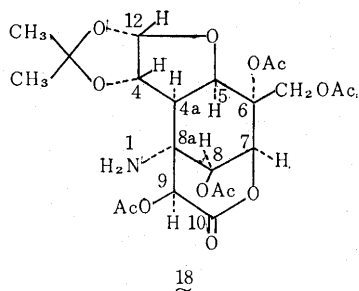
本論文は、フグ毒 tetrodotoxin の合成に関するものである。tetrodotoxin の構造は 1 式で表わされ、構造は1964年平田ら、津田ら、Woodward ら、および Mosher らにより決定された。



1 : tetrodotoxin

〔1〕 フグ毒 tetrodotoxin 1 合成研究のいきさつ

tetrodotoxin 1 の合成中間体 18 が、著者らのグループによって合成されている〔中坪文明（名古屋大学農学部修士論文：昭和45年）、荒谷松彦（名古屋大学農学部修士論文：昭和46年）、福山透（名古屋大学農学部修士論文：昭和47年）、および *Tetrahedron Lett.*, 5127, 5129 (1970)〕。

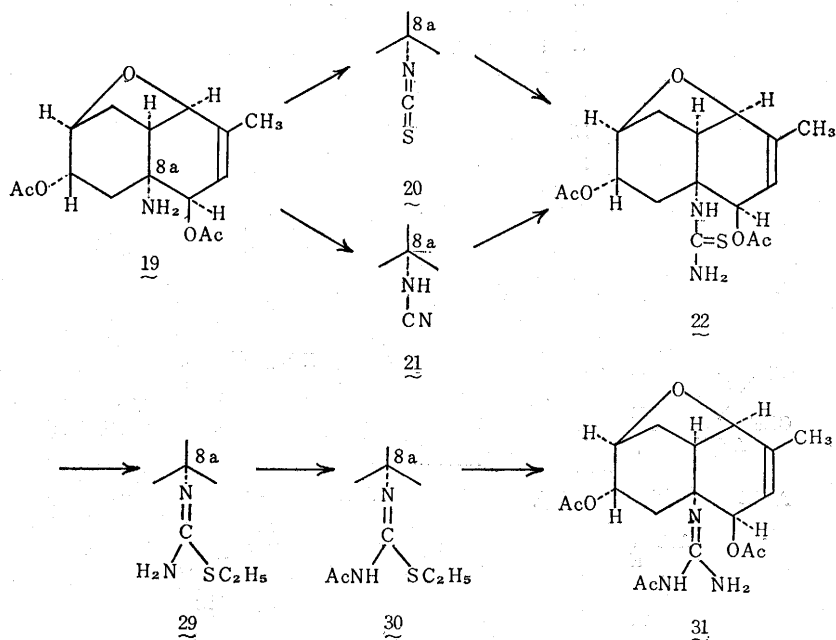


18

著者は、化合物 18 から tetrodotoxin 1 の全合成を次の順序に従って行ない、さらに改良合成法についても検討を加えた。

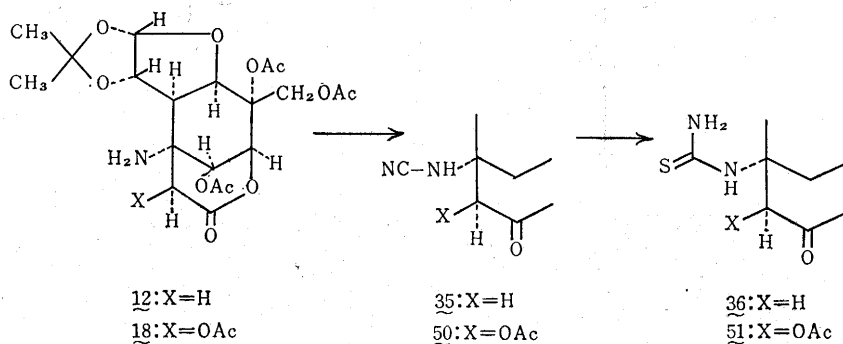
〔2〕 enediacetate monoacetylguanidine 31 の合成

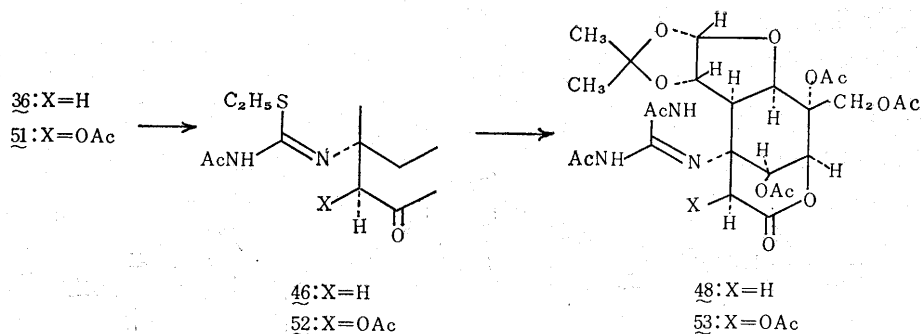
アミノ基近辺の官能基の状況が18に類似し、かつ入手の容易な enediacetate amine 19をモデル化合物に選び、C_{8a} 位のアミノ基のグアニジン化の方法を検討し、下記の方法で目的を達した。



〔3〕 9-deoxyacetonide diacetylguanidine 48 と acetonide diacetylguanidine 53 の合成

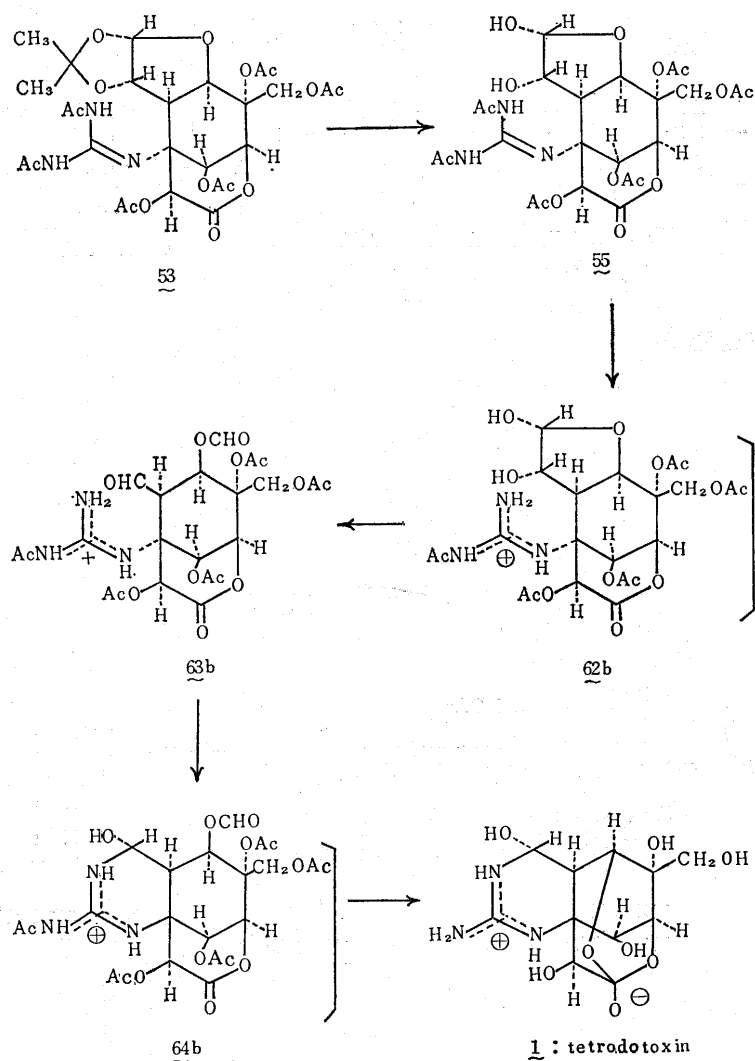
モデル化合物19で明らかにできたグアニジン化反応を、実際の合成中間体18と構造が酷似し、入手容易な 9-deoxyacetonide amine 12に適用し、反応および反応条件を知った後、それを18に適用する方針で研究を進めた結果、下記の方法で12, 18からそれぞれ 9-deoxyacetonide diacetylguanidine 48 および acetonide diacetylguanidine 53 の合成に成功した。





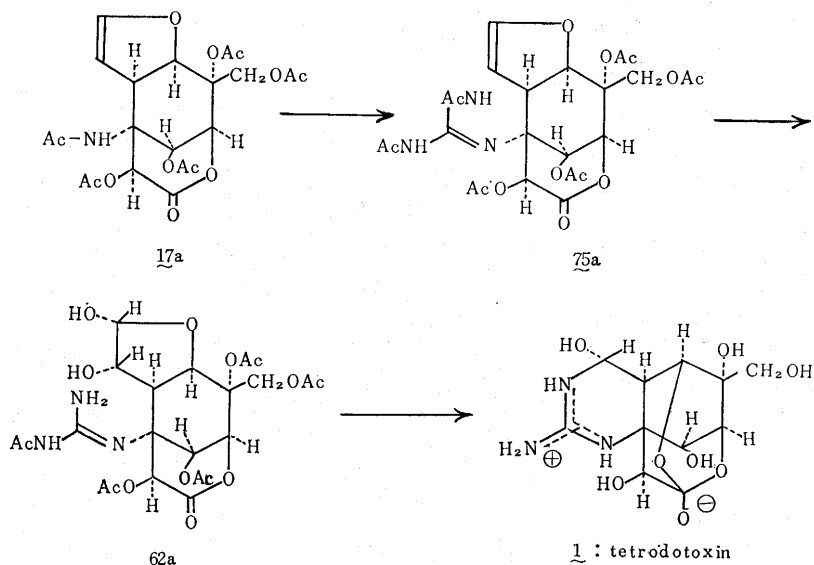
〔4〕 acetonide diacetylguanidine $\underline{53}$ から *dl*-tetrodotoxin $\underline{1}$ の合成

9-deoxyacetonide diacetylguanidine $\underline{48}$ をモデル化合物に用いながら研究を進め、次に示したルートで $\underline{53}$ から *dl*-tetrodotoxin $\underline{1}$ の合成にはじめて成功した。



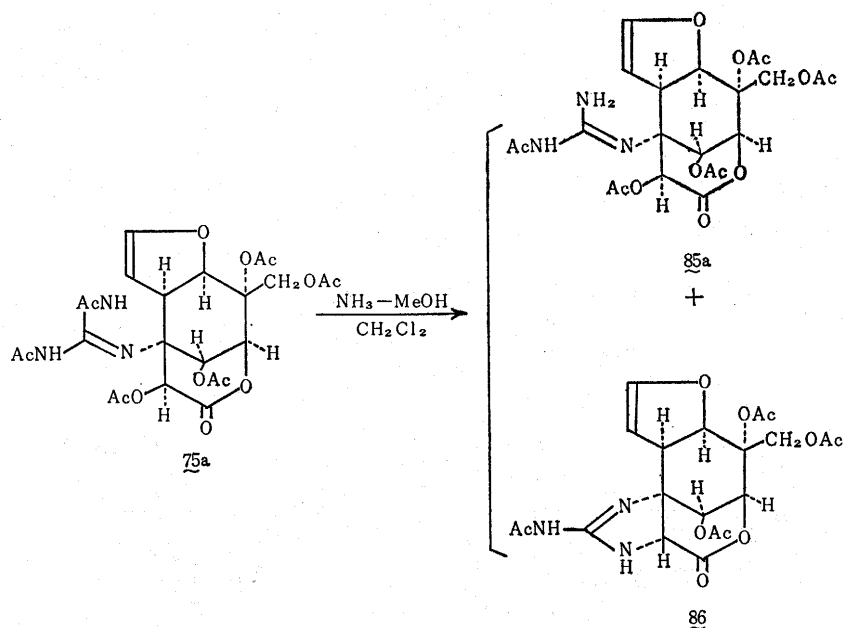
〔5〕 dihydrofuran amine 76a を経るルート

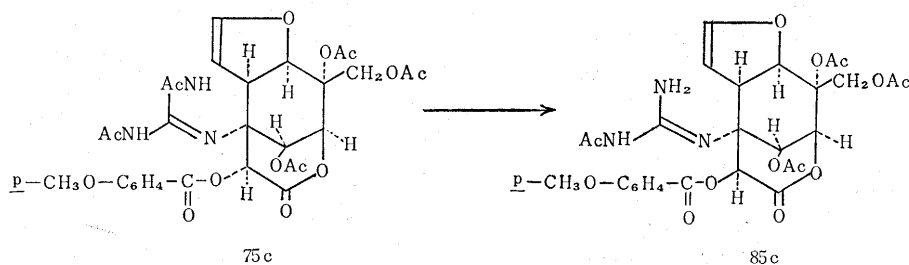
前記の方法は合成に要する反応段階も多く、また反応条件の非常に微妙な部分もあり、改良の余地がある。著者は、種々検討の結果、dihydrofuran acetamide 17a のジヒドロフラン環を保護することなく合成を進め、下記のルートによる合成に成功した。なお、この第2の合成法は、第1の方法に比して反応段階も少なく、収率もよく、かつ再現性が良い。



〔6〕 C₉ 位の保護基の検討

前記の改良法においてもなお、dihydrofuran diacetylguanidine 75a のジアセチルグアニジノ基をモノ





アセチルグアニジノ基 (85a) に選択的加水分解すると、一部モノアセチルグアニジノ基が C₉ 位に閉環した化合物86に変化するという難点がある。著者は、C₉ 位の水酸基の保護基をアセチル基からアニソイル基に変えることにより、この望ましくない閉環反応を完全に除去することができた。

以上のとおり、*dl*-tetrodotoxin 1 の全合成に始めて成功し、さらにその合成法の改良にも成果を収めた。これらの知見により、天然物化学の分野において、いささかの貢献をなし得たものとする。

論文審査の結果の要旨

フグ毒に関する最初の記載ならびにその抽出と最少致死量の決定は、日本人学者によるものであった。その命名した Tetrodotoxin の構造決定は難解を極め、やっと1946年に到り、日本人学者と欧米学者とがほぼ同時に解決するに到ったものである。

本論文は Tetrodotoxin の全合成に関する研究を主眼としている。著者は、まず9-deoxy 型化合物をモデルとして、グアニジノ化合物の合成と閉環を試み、反応過程・反応条件を詳しく検討した。つぎの問題点は5—10位間のラクトール閉環である。この点を解決すべく acetonide を選択的に加水分解して、グリコールとし、ついで酸化して α , β 不飽和—4—アルデヒドに導き、目的の Tetrodotoxin を得ようとしたが、9-acetoxy 体ではこの中間物であるアルデヒド体あるいは monoacetylguanidinediol が得難いことが判明した。そこでむしろ acetonidediacetylguanidine から選択的加水分解で得られるグリコール体を原料として、グリコール開裂・アセチル基の除去・ラクトール閉環・グアニジノ閉環を一気に連続して行なうことにより、初めて目的の tetrodotoxin を合成した。この最終工程の操作条件の微妙さの故に、収率が悪く再現性に乏しい点を改良するため、acetonide の代わりにジヒドロフラン型化合物を原料とすることにより、また9位水酸基の保護にアセチル基の代わりにアニソイル基を用いることにより、やや安定した収率の改良合成法を見出した。

以上の成果は、天然物化学の分野において、貢献するところがあり、本論文は薬学博士の学位論文として価値あるものと認める。