

# 含グアニジン天然物の全合成研究

## -- 新規イオンチャネル阻害剤の開発を目指して --

名古屋大学大学院生命農学研究科 西川俊夫

### 1. はじめに

フグ中毒の原因物質として有名なテトロドトキシン (TTX) や麻痺性貝毒サキシトキシン (STX) は (図 1)、神経伝達系の要である電位依存性ナトリウムチャネル (以下  $\text{Na}^+$ チャネル) を特異的に阻害することで、その強力な毒性を発現する。この高い親和性を指標にして  $\text{Na}^+$ チャネルタンパク質の精製、遺伝子クローニングが行われ、イオンチャネルの分子実態が明らかにされた。また、TTX、STX が  $\text{Na}^+$ チャネルを特異的に阻害するというユニークな性質を利用することで、 $\text{Na}^+$ チャネルだけでなく他のイオンチャネルの詳細な機能研究が可能になり、これら天然物は神経生理学実験やイオンチャネル研究で欠かすことのできないツール分子となった。現在で言うケミカルバイオロジーの研究展開と言える<sup>1)</sup>。

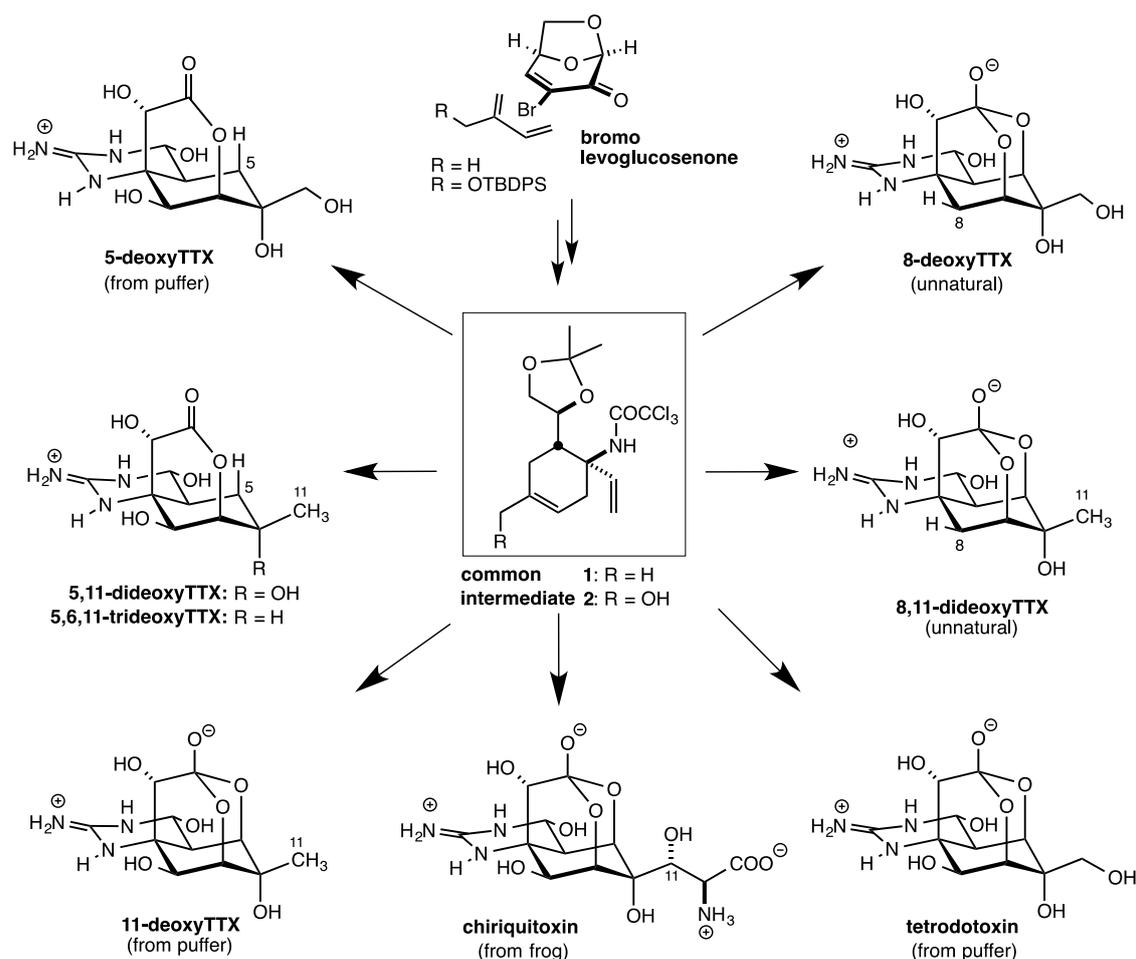


図 1. 含グアニジン海産天然物の化学構造

ところで、近年のゲノム情報を利用した遺伝子解析から、 $\text{Na}^+$ チャネルには少なくとも 10 種類のサブタイプ (Nav1.1-1.9 と Navx) が存在し、それぞれ異なった生物機能を担っていることが分かってきたが、詳細は未だ明らかでない。その機能解析、制御の有効な手段として、各サブタイプ選択的な阻害剤の開発に大きな期待が寄せられている。我々はこの課題に対して、強力な  $\text{Na}^+$ チャネル阻害剤である TTX、STX などのグアニジン系天然物の構造を起点としたアプローチを展開している。天然物からの誘導体調製が困難な TTX、STX を完全化学合成で供給し、サブタイプ選択的な  $\text{Na}^+$ チャネル阻害剤を開発しようという試みである。本講演では、このアプローチの成否を握るグアニジン系天然物の合成法の開発について紹介する。

### 2. テトロドトキシン関連化合物の汎用合成法とチリキトキシンの全合成

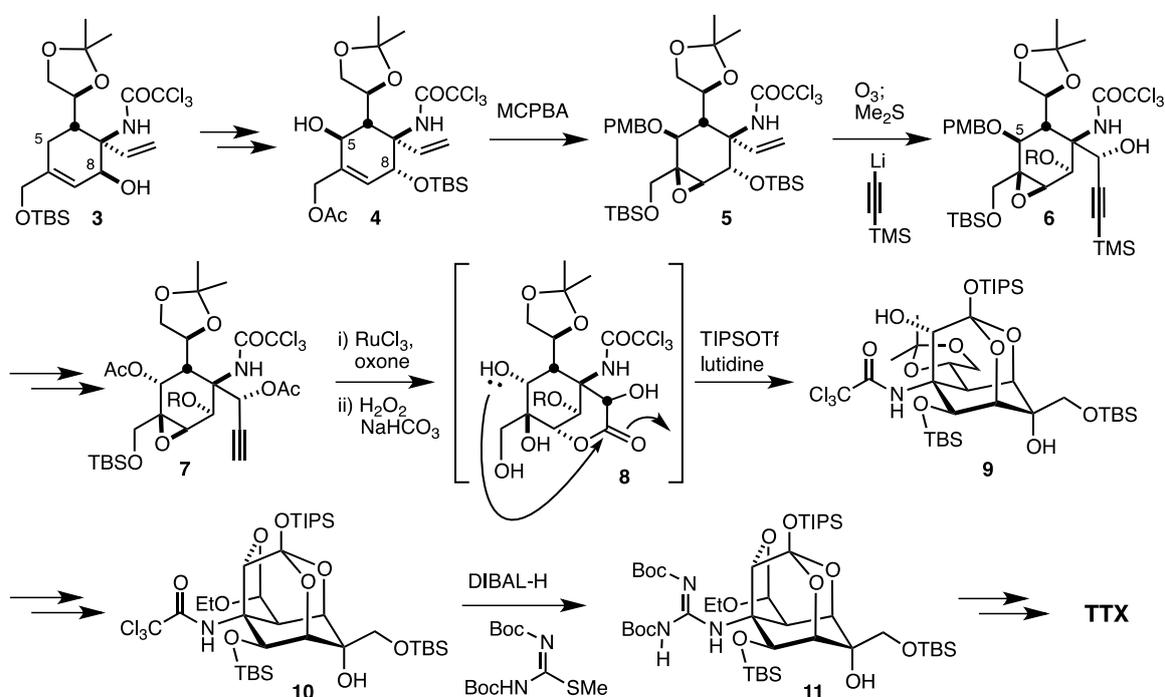
我々は、単純な構造の2種の共通中間体 1、2 を活用する TTX の汎用合成法を開発し、様々な TTX 関連化合物を合成してきた (スキーム 1)<sup>2)</sup>。このうち、8-deoxyTTX、8,11-dideoxyTTX は天然から見つかっておらず、TTX からの化学誘導も事実上不可能なアナログである。これらの合成 TTX アナログを使った生物活性試験によって、8 位水酸基の重要性が初めて明らかになった<sup>3)</sup>。また、我々が合成した 5,11-dideoxyTTX は、合成品を標品とした LC-MS 分析によって、天然にも存在することが山下ら (東北大) によって最近明らかにされた<sup>4)</sup>。ここでは、ごく最近報告した最も構造の複雑なチリキトキシンの全合成について紹介する<sup>5)</sup>。



スキーム 1. TTX の汎用合成法

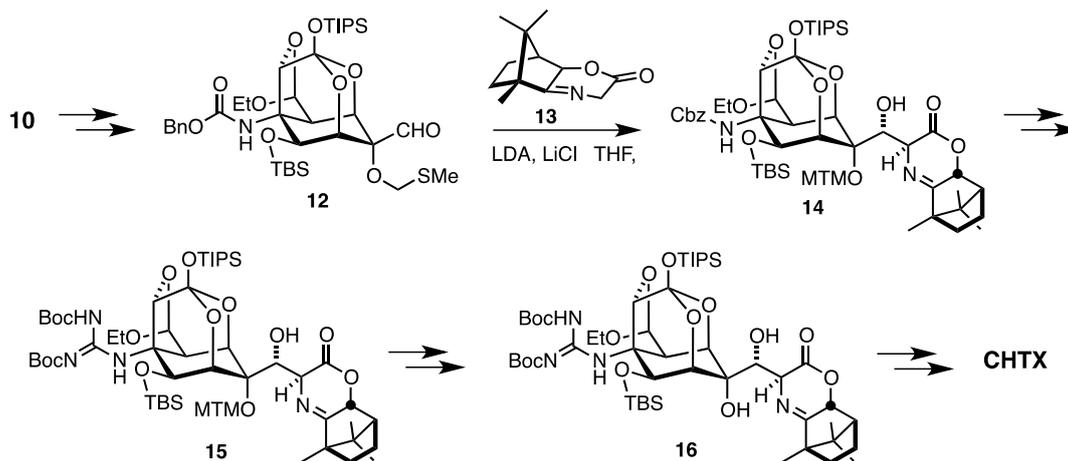
チリキトキシシン (CHTX) は、1972 年 H. S. Mosher (Stanford 大) らによってコスタリカ産矢毒カエル *Atelopus chiriquiensis* から単離され、1995 年に山下・安元ら (東北大) によってその構造が明らかにされた。TTX の 11 位にグリシンが結合したユニークな構造を有し、TTX 関連物質の中では、唯一  $K^+$  チャネルにも作用することが報告されているが、その詳細は明らかでない。我々は、共通中間体 2 を出発物質として TTX の 3 回目の全合成

を行い (スキーム 2)、その中間体から CHTX を全合成した (スキーム 3)。まず、化合物 **2** の 8 位にトリクロロアセトアミドの隣接基関与を利用して水酸基を導入して **3** とした後、その 8 位水酸基の立体配置の反転、 $\text{SeO}_2$  による 5 位へのアリル酸化によって **4** を合成した。次いで、環内オレフィンをエポキシ化し **5** とした後に、ビニル基をオゾン分解、得られたアルデヒドにカルボン酸等価体としてアセチレンを付加させ **6** を得た。5 位水酸基の立体配置の反転後、アセチレン部分を  $\text{RuO}_4$  によって酸化開裂させると、生成したカルボン酸が分子内のエポキシドを開環してラクトン **8** を生成し、TIPSOTf で処理するとさらに分子内の水酸基が付加しオルトエステルを形成し **9** が得られた。アセトニドの脱保護と  $\text{NaIO}_4$  酸化で分子内アセタール **10** を合成し、DIBAL-H によってトリクロロアセチル基を脱保護、グアニジンを導入し **11** を得た。すべての保護基を酸で除去することで、TTX の全合成を達成した。



スキーム 2. TTX の全合成

CHTX は TTX の合成中間体 **10** からスキーム 3 のように全合成した。まず、**10** の *N*-トリクロロアセチル基を Cbz 基へ変換し、11 位水酸基をアルデヒドへと酸化し **12** を得た。これに光学活性なグリシン等価体 **13** のリチウムエノラートを付加させると単一の生成物 **14** を与え CHTX の側鎖構造の立体選択的構築に成功した。Cbz 基を脱保護後、グアニジンを導入し **15** としたが、6 位水酸基の MOM 基の脱保護が困難であることが分かった。そこで、MOM のスルホキシドの Pummerer 転位を利用した脱保護法を新たに開発し、CHTX の最初の全合成を達成した。



スキーム 3. CHTX の全合成

### 3. サキシトキシシン (STX) の骨格合成法の開発<sup>6)</sup>

サキシトキシシン (STX) は分子内に 2 つの環状グアニジンを含み 12 位ケトンが水和体として存在するなど極めてユニークな化学構造を有する典型的な多官能性天然物である。天然からはネオサキシトキシシン (neo-STX) やゼテキトキシシン AB (ZTX-AB) など 30 種を超える STX の関連化合物が見つかった。近年、長澤 (東京農工大)、Du Bois (Stanford 大) らも  $\text{Na}^+$  チャンネルのサブタイプ選択的阻害剤を開発する目的で STX とその関連化合物の合成研究を活発に行っている。

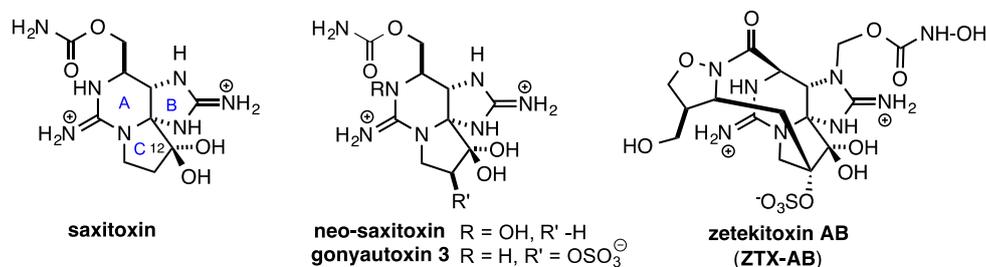
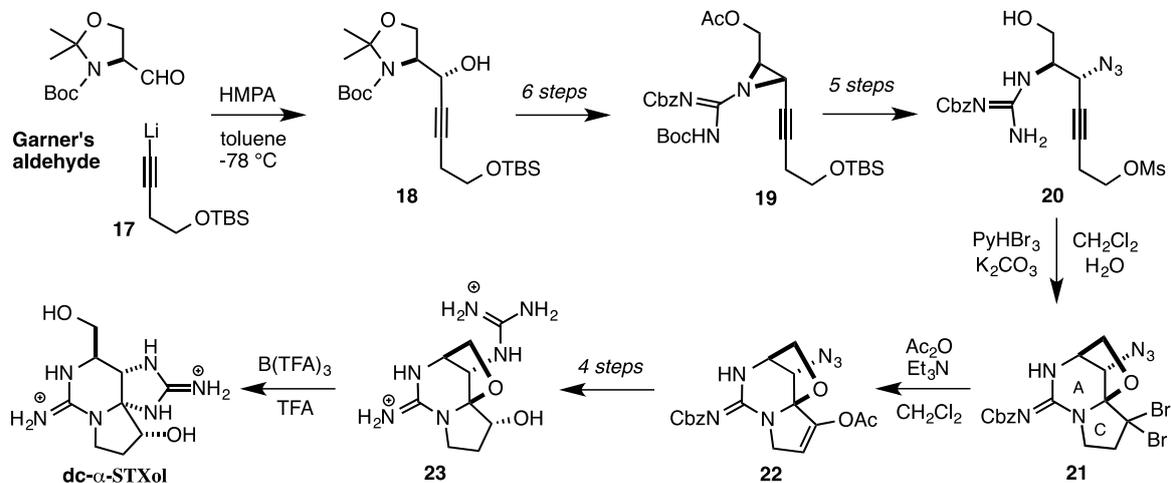


図 2. サキシトキシシン (STX) とその関連化合物

我々は、この STX 骨格を効率よく構築するために、グアニジノアセチレンの連続プロモ環化反応を開発し、鎖状中間体から STX の AC 環を含む重要中間体を一挙に合成することに成功した。まず Garner アルデヒドにリチウムアセリド **17** を付加させ得られる **18** からグアニジノアジリジン **19** を経て、ホモプロパルジル位にグアニジン有する鎖状化合物 **20** を合成した (スキーム 4)。これに  $\text{K}_2\text{CO}_3$  の存在下、 $\text{CH}_2\text{Cl}_2\text{-H}_2\text{O}$  の二相系で臭素源として  $\text{PyHBr}_3$  (pyridinium tribromide) を作用させると、連続環化が進行し三環性生成物 **21** が得られた。生成物の *gem*-ジプロモ構造が、アセチル化の条件でエノールアセテート **22** に変換される

ことを見だし、グアニジンの導入、酸処理によって STX の三環性骨格を有する天然物デカルバモイル- $\alpha$ -サキシトキシノール (dc- $\alpha$ -STXol) の全合成に成功した。この合成ルート的重要中間体 **21** からは、様々な STX 関連物質の合成が可能になるだろう。



スキーム 4. 連続環化反応による dc- $\alpha$ -STXol の全合成

#### 4. クランベシン B カルボン酸の合成<sup>7)</sup>

サブタイプ選択的な Na<sup>+</sup>チャネル阻害剤を開発するにあたって、TTX、STX 以外のリード化合物となりうる新たな基本骨格を探す事は極めて重要である。我々は、地中海産の海綿から単離されたグアニジナルカロイド クランベシン B (crambescin B) のカルボン酸部分の構造が TTX の双極イオン構造と極めて類似している事に気が付き、この化合物の合成と Na<sup>+</sup>チャネル阻害活性を調べる事にした (図 3)。この分子のスピロ構造を含む中心骨格の合成には、我々の開発した連続環化反応が利用できると考えた。合成課題は、枝分かれ構造を持つ環化反応前駆体の合成と連続環化反応で生じるスピロ中心の立体配置の制御であり、以下のように解決してクランベシン B カルボン酸部分のラセミ体を合成した。

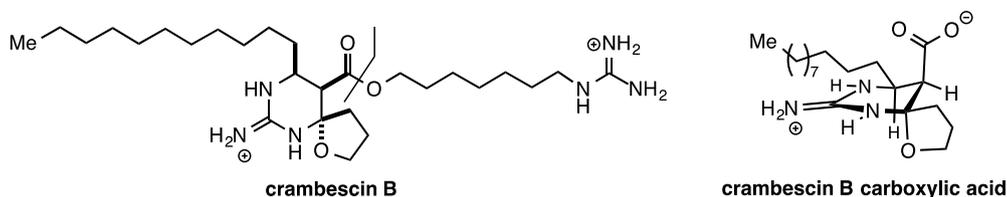
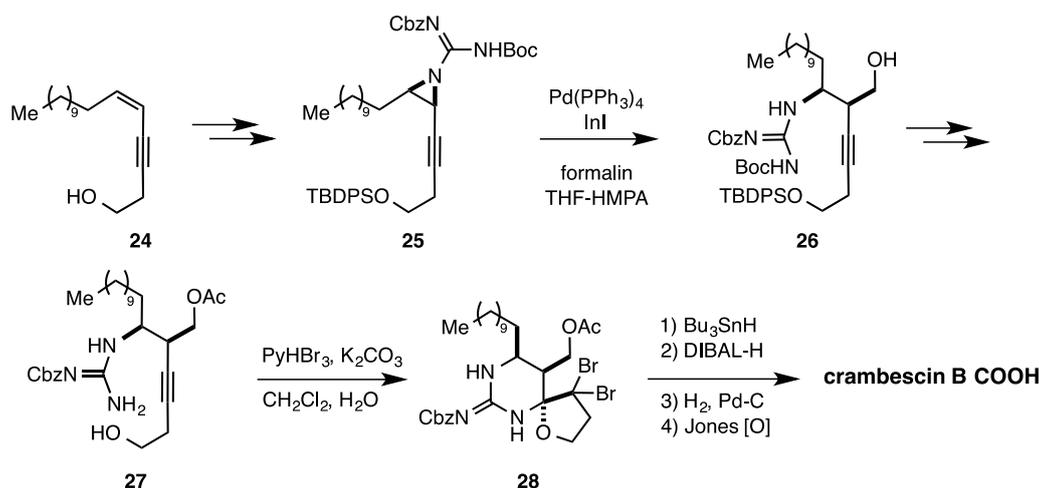


図 3. クランベシン B とそのカルボン酸部分の化学構造

まず、*cis*-エンイン **24** のエポキシ化を経由し、グアニジノアジリジン **25** へと変換した (スキーム 5)。プロパルジル位へのヒドロキシメチル基の立体選択的導入は、ホルマリン、

パラジウム触媒とヨウ化インジウムを使った反応で実現し **26** を得た。**26** を環化前駆体 **27** へ誘導してから、先に述べたブロモ環化反応の条件に付すと望みの立体配置を持つスピロ型生成物 **28** が単一の生成物として得られた。臭素の還元的除去、脱保護、最後に第一級水酸基を Jones 酸化し、クランベシン B カルボン酸の合成を完了した。この合成物は、期待通り強力な Na<sup>+</sup>チャネルの阻害活性を示した。本合成法は、様々なクランベシン関連天然物の合成にも利用できるだろう。



スキーム 5. クランベシン B カルボン酸の合成

終わりに

以上のように、グアニジンを含む3つの海産天然物の効率的合成法を開発してきた。これらは、いずれも多様な天然、非天然類縁体の合成を可能にするものであり、サブタイプ選択的な Na<sup>+</sup>チャネル阻害剤の開発において重要な役割を果たすに違いない。

<参考文献>

1. 西川俊夫 化学と工業、**2009**, 57, 49.
2. Nishikawa, T.; Isobe, M. *Chem. Rec.* **2013**, 13, 286.
3. Satake, Y.; Adachi, M.; Tokoro, S.; Isobe, M.; Yotsu-Yamashita, M.; Nishikawa, T. *Chem. Asian J. accepted.*
4. Yotsu-Yamashita, M.; Abe, Y.; Kudo, Y.; Ritson-Williams, R.; J. Paul, V.; Konoki, K.; Cho, Y.; Adachi, M.; Imazu, T.; Nishikawa, T.; Isobe, M. *Mar. Drugs* **2013**, 11, 2799.
5. Adachi, M.; Imazu, T.; Sakakibara, R.; Satake, Y.; Isobe, M.; Nishikawa, T. *Chem. Eur. J.* **2014**, 20, 1247.
6. (a) Sawayama, Y.; Nishikawa, T. *Synlett* **2011**, 651. (b) Sawayama, Y.; Nishikawa, T. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, 50, 7176. (c) Sawayama, Y.; Nishikawa, T. *J. Synth. Org. Chem. Jpn.* **2012**, 70, 1178.
7. Nakazaki, A.; Ishikawa, Y.; Sawayama, Y.; Yotsu-Yamashita, M.; Nishikawa, T. *Org. Biomol. Chem.* **2014**, 12, 53.