

# テトロドトキシンの合成

## --- 古くて新しい天然物の合成 ---

名古屋大学大学院 生命農学研究科 西川 俊夫

### 1. はじめに

天然物合成は、構造の複雑な有機分子を組み立てる「究極のもの作り」のようなものである。従って、全合成を完成させるためには、素反応の開発とは異なり、合成ルート全体にわたって作り込むことが必要になる。特に複雑な構造をもった天然物の合成では、いくら工夫しても多段階にならざるを得ないので、反応の新規性や単純な収率・選択性だけではなく、スケラビリティを含むトータルな意味での効率が要求される。この状況は、医薬品開発におけるプロセス化学に似ていて、時には反応の堅牢性、精製法まで考慮する必要がある。さらに、天然物合成を実際に境界領域での研究に積極的に活用しようとする、標識体をはじめとする関連化合物の供給のために類縁体の合成もできる柔軟な合成ルートの開発が必要になる。

しかし、有機合成化学の進歩した現在でも、複雑な天然物の合成に於いて、これらの要求を満足する合成法を開発するのは容易なことではない。不斉炭素を数多く含んだマクロリドの様な化合物の合成では、信頼性の高い多くの不斉反応と収束的な合成を可能にする各種セグメントカップリング反応の出現によって格段に合成が容易になっている。しかし一方で、分子量が小さくヘテロ原子の多い多環多官能性化合物の合成は、分子量サイズからは想像できないくらい困難なことが多く、既知反応の単純な組み合わせではその全合成を達成することはできない。新しい合成方法論や新反応の開発、新たな反応条件の設定が必要になる。一方で、多くの官能基が隣接して存在する化合物（densely functionalized compound）の化学反応では、全く新たな反応性が見出されることもあり、これは新しい反応開発の出発点となりうる。我々は、このような観点から収束的合成が困難で既存の不斉合成反応が適用しにくい多環多官能性の生理活性天然物を標的分子（図 1）として選び、その合成研究を進めている。本講演会では、その典型とも言えるフグ毒テトロドトキシンのその類縁体の全合成、それを可能にした反応開発などについて紹介する。

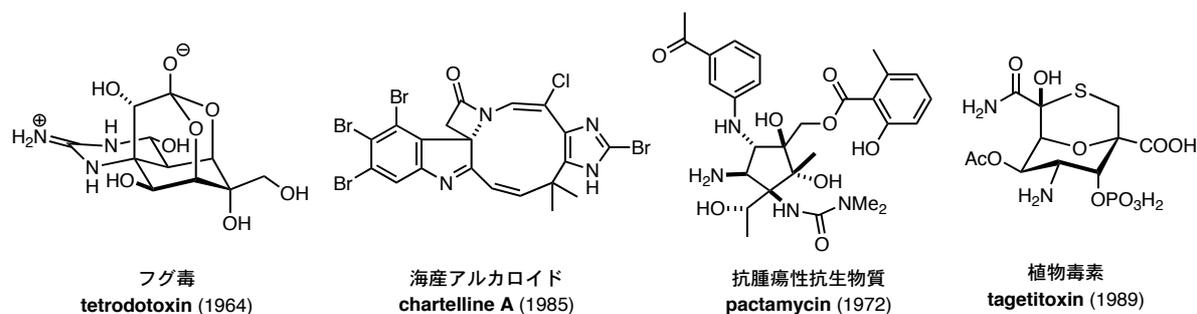


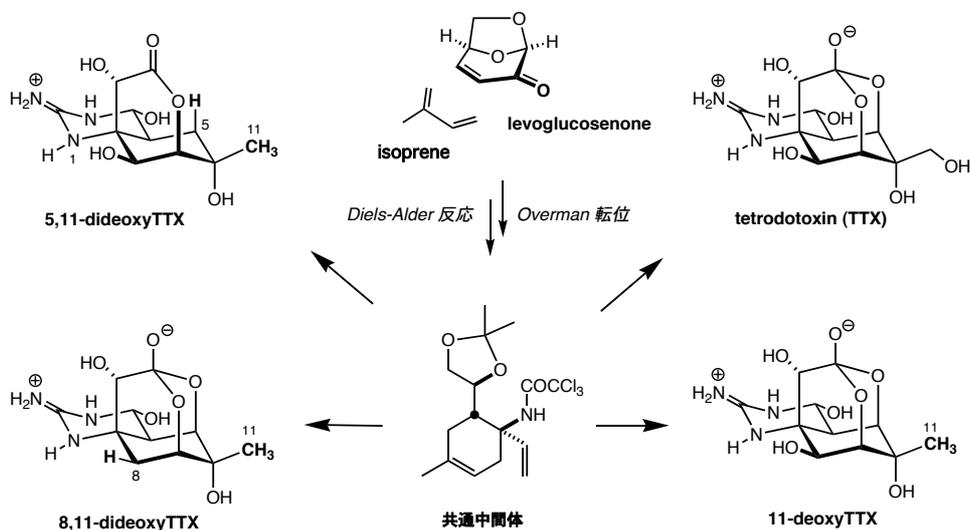
図 1. 多環多官能性の生理活性天然物（括弧内は構造決定された年）

## 2. フグ毒テトロドトキシンの不斉全合成

フグ毒として有名なテトロドトキシン (TTX) は、1964年に平田義正 (名大)、津田恭介 (東大)、R. B. Woodward (Harvard大) の3グループによって独立して構造決定され<sup>1)</sup>、1972年に岸義人ら (当時名大) によって全合成 (ラセミ体) された<sup>2)</sup>、まさに歴史的な化合物である。しかし、その後多くの合成化学者の挑戦を退け、我々が合成研究に着手した1980年代には「きわめて合成困難な天然有機化合物」として知られており、純粋に有機合成化学的な興味から TTX を合成しようとした。そして、2003年によく最初の不斉全合成に成功したが<sup>3)</sup>、その方法は70近い工程数が必要なもので、それ相応の評価は受けたものの、実際にはとても生化学的な研究に必要な分子を供給できるものではなかった (これを便宜的に第一世代合成とよぶ)<sup>4)</sup>。この合成では、骨格合成とともにあらかじめ多くの官能基を導入する合成戦略をとったが、これが予想を遙かにこえて困難で、多段階になった主原因の一つである。

次いで2004年に発表した TTX の2回目の全合成では、工程数を半減させることに成功して非常に効率よい合成法となった<sup>5)</sup>。我々が開発したこの第二世代合成法 (Scheme 1) は、糖質レボグルコセノンとイソプレンから TTX の炭素骨格とグアニジン合成に必須なアミノ基を持った共通中間体を合成し、それを基点に TTX を含む様々な11-デオキシ型 TTX 類縁体を合成するものである。このルートによって天然からの入手困難な TTX 類縁体をいくつか合成し、幸い生物系の研究者との共同研究に発展している。

以下、この第二世代合成法による TTX の全合成研究において遭遇した問題点とその解決法に焦点をあてて、多官能性天然物の合成の難しさとおもしろさを紹介したい。

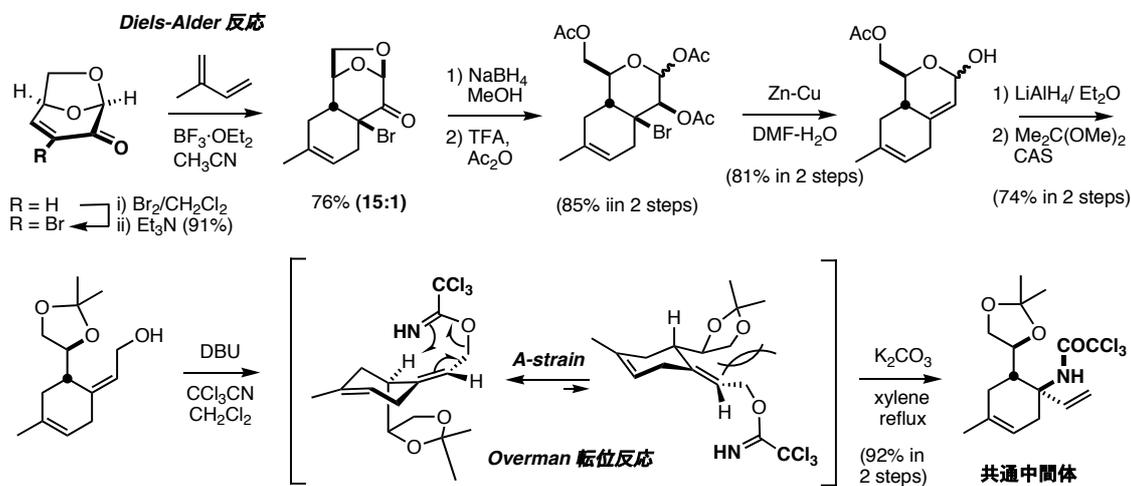


Scheme 1. 第2世代合成法の概略

### 2-1. 第二世代合成法に於ける共通中間体の (大量) 合成<sup>6)</sup>

第二世代合成では、まず共通中間体の量的供給が大きな問題となった。レボグルコセノンとイソプレンの Diels-Alder 反応によって光学活性なシクロヘキサン環を合成し、Overman 転位反応によってアミノ基を導入するという合成ルート自体は初期の段階でほぼ決まって

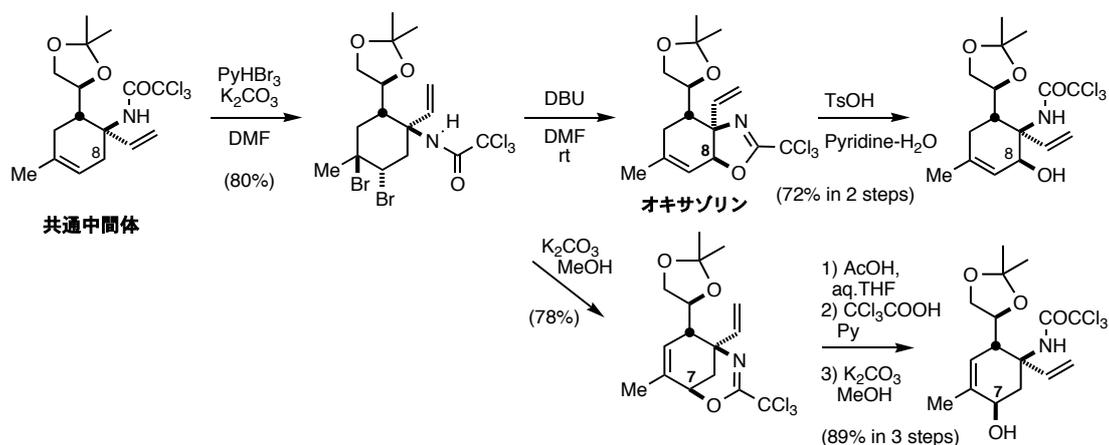
いたが、出発原料を 100 g 使った合成に耐えられるようにするためには、様々な工夫が必要だった (Scheme 2)。その主なものは、Diels-Alder 反応の位置選択性制御のための条件最適化、Overman 転位反応の収率と再現性の向上のための改良条件の開発で、後者は Overman 転位に於ける信頼性の高い条件として広く利用されている<sup>7)</sup>。



Scheme 2. 共通中間体の合成

## 2-2. シクロヘキサン環への水酸基導入法<sup>8)</sup>

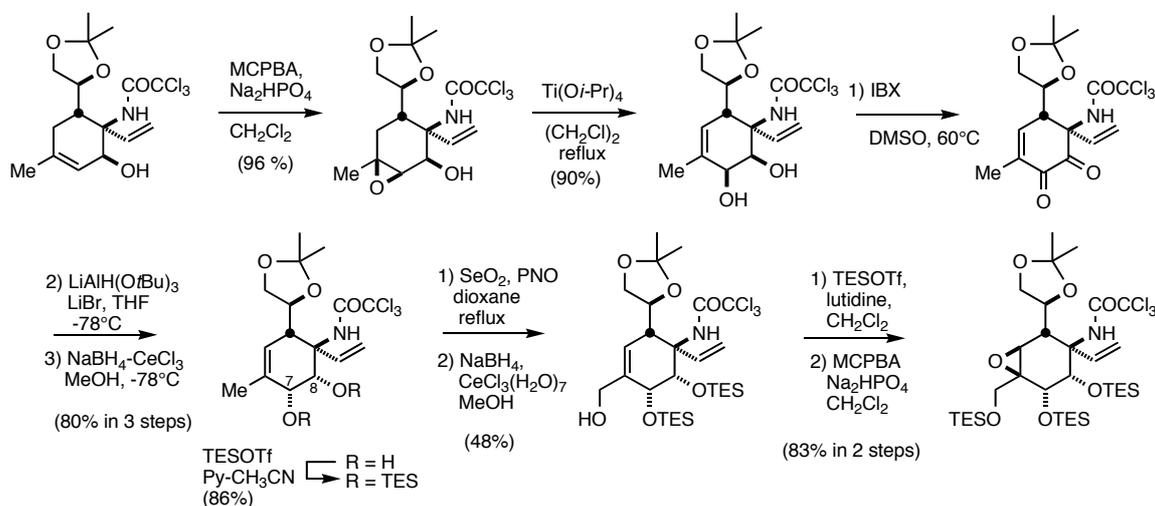
一つの水酸基もないシクロヘキサン環を持った共通中間体へ TTX 合成に必要な水酸基を位置・立体選択的に導入することは非常にチャレンジングな課題であった。TTX の 8 位への水酸基導入に際して様々な試行錯誤の末に見出した方法は、トリクロロアセトアミドの隣接基関与を活用した全くユニークな方法である (Scheme 3)。すなわち、共通中間体を臭素化した後、DBU を塩基として DMF 中で作用させるとオキサゾリンを与え、加水分解によって 8 位水酸基導入が実現した。一方、この反応機構の考察から 7 位への水酸基導入反応の条件も見出すことができた。後者の生成物は 5,11-dideoxyTTX の合成に用いられた<sup>9)</sup>。



Scheme 3. トリクロロセトアミドを利用した水酸基導入

TTX 合成に必要な他の水酸基、酸素官能基は、シクロヘキサン環の立体配座を利用して高

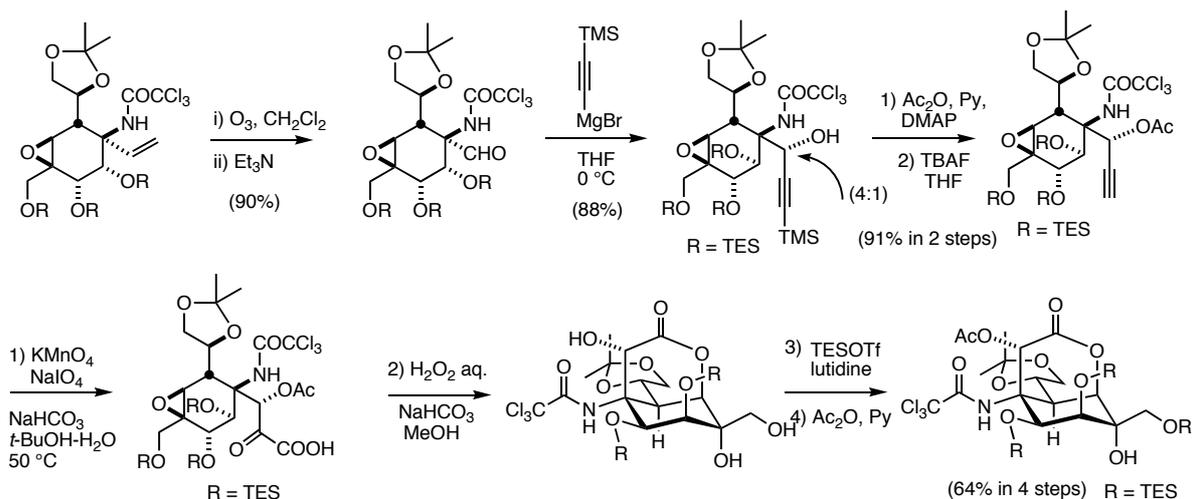
い立体制御のもとに導入した (Scheme 4)。まず環内オレフィンをエポキシ化し、アリルアルコールへと異性化させた後に、1,2-ジオールの2つの立体配置を酸化・還元によって反転させた。この7,8位の水酸基をTESで保護したが、この保護基の選択はSeO<sub>2</sub>によるアリル酸化その後エポキシ化の成否を左右する重要なものだった。



Scheme 4. シクロヘキサンへの水酸基導入

### 2-3. ラクトン部分の合成

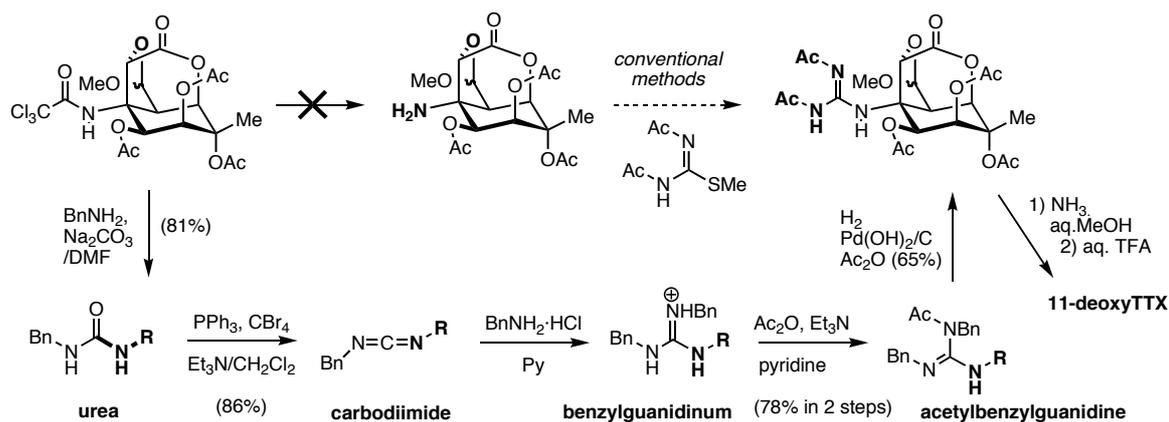
当初、ビニル基をそのまま $\alpha$ -ヒドロキシカルボン酸へと酸化しラクトン合成に使う計画だったが、ビニル基の予想外の反応性の低さから、オゾン分解で得られるアルデヒドにカルボン酸等価体としてアセチリドを付加させる方法をとった (Scheme 5)。末端アセチレンを酸化的に切断しカルボン酸へ変換すると、分子内のエポキシドを開環し効率よいラクトン合成法が確立した。



Scheme 5. ラクトン体の合成

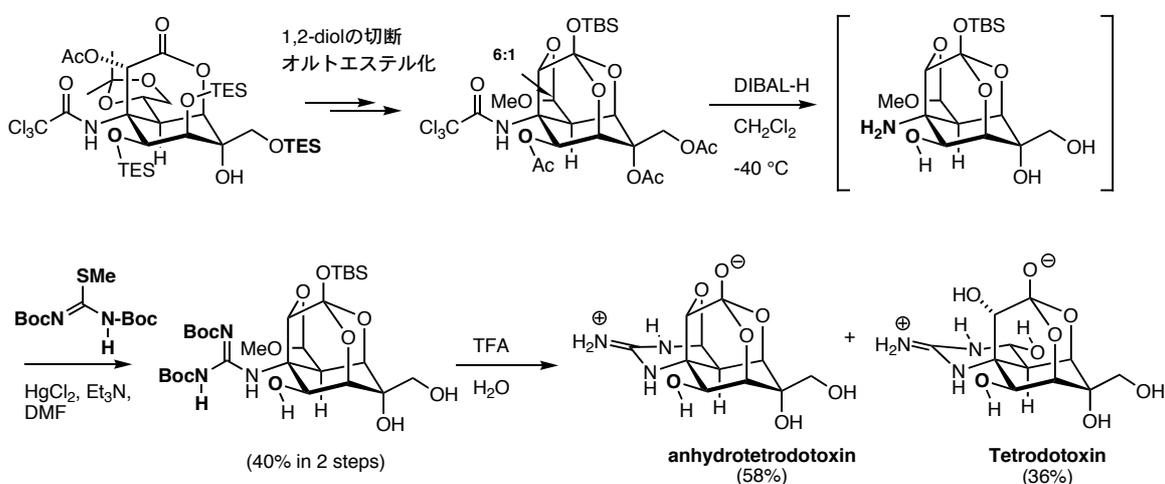
### 2-4. グアニジン導入反応と全合成の完成<sup>3)</sup>

ラクトン中間体へのグアニジン導入と脱保護による合成の最終段階は、どの TTX 類縁体の場合でも最も困難で時間がかかったところである。第二世代合成法の開発初期には、*N*-トリクロロアセチル基を脱保護できなかったため、イソチオウレア誘導体を使った一般的なグアニジン化反応が利用できなかった。そこで、以下のようなトリクロロセトアミドの特性を活用した新しいグアニジン合成法を開発した (Scheme 6)<sup>10)</sup>。すなわち、トリクロロセトアミドをウレアに変換後、脱水して得られるカルボジイミドにベンジルアミンを付加させグアニジンを合成する方法である。工程数はかかるが反応条件は比較的穏和で、この方法によって 11-deoxyTTX の全合成が達成された。<sup>11)</sup>



Scheme 6. 11-deoxyTTX の全合成におけるグアニジン導入

一方、2回目の TTX の全合成では、トリクロロセトアミドを DIBAL によって還元的に脱保護する方法を利用し、直接的なグアニジン合成を目指した。この方法を利用するために、ラクトン中間体を数工程の官能基変換を経てシリルエーテルで保護したオルトエステルを準備した (Scheme 7)。過剰量 (15 eq.) の DIBAL を低温で作用させると *N*-トリクロロアセチル基が他のアセチル基と同時に速やかに脱保護され、得られたアミンは精製することなくグアニジン化した。最後にすべての保護基を酸で加水分解すると TTX とそのアンヒドロ体が得られ、短行程でのグアニジン導入と TTX の全合成が完成した。



Scheme 7. グアニジン合成と TTX の全合成

### 3. 終わりに

以上のようにして、第二世代の合成ルートを活用して TTX の 2 回目の全合成を達成した。この合成では、期せずしてアミノ基の導入で利用した Overman 転位生成物に含まれるトリクロロセトアミドが様々な局面で問題解決の鍵として働いてくれた。当研究室では、このトリクロロセトアミドを「多機能性保護基」と呼んで、さらなる反応性の開発を行っている<sup>12)</sup>。本講演では、第三世代の TTX 合成ルートへの展開と、トリクロロセトアミドの多機能性を活用した TTX の類縁体の新しい合成法にも触れ、当研究室での天然物合成の進め方についても紹介したい。

多官能性天然物の合成では「一寸先は闇」と言われ、当初の計画通りに合成が進まないことは日常茶飯事である。しかし、その場に応じて適切な解決法を見出して合成を進めてゆくところに天然物合成のおもしろさと醍醐味があり、その一端でも垣間見ていただけたら幸いである。

#### <参考文献>

1. a) T. Goto, Y. Kishi, S. Takahashi, Y. Hirata, *Tetrahedron* **1965**, *21*, 2059-2088; b) K. Tsuda, S. Ikuma, M. Kawamura, R. Tachikawa, K. Sakai, C. Tamura, O. Amakasu, *Chem. Pharm. Bull.* **1964**, *12*, 1357-1374; c) R. B. Woodward, *Pure. Appl. Chem.* **1964**, *9*, 49-74.
2. Y. Kishi, M. Aratani, T. Fukuyama, F. Nakatsubo, T. Goto, S. Inoue, H. Tanino, S. Sugiura, H. Kakoi, *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, *94*, 9217-9219, 9219-9221.
3. N. Ohyabu, T. Nishikawa, M. Isobe, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 8798-8805.
4. J. Du Bois ら (Stanford 大) も同年 TTX の不斉全合成を報告している。A. Hinman, J. Du Bois, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 11510-11511. その後、佐藤ら (神奈川大) によってラセミ体および光学活性体の全合成が報告された。K. Sato, S. Akai, N. Sugita, T. Ohsawa, T. Kogure, H. Shoji, J. Yoshimura, *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 7496-7504. K. Sato, S. Akai, H. Shoji, N. Sugita, S. Yoshida, Y. Nagai, K. Suzuki, Y. Nakamura, Y. Kajihara, M. Funabashi, J. Yoshimura, *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 1234-1242.
5. a) T. Nishikawa, D. Urabe, M. Isobe, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 4782-4785; b) T. Nishikawa, D. Urabe, M. Isobe, *Chem. Asian J.* **2006**, *1*, 125-135.
6. T. Nishikawa, N. Ohyabu, N. Yamamoto, M. Isobe, *Tetrahedron* **1999**, *57*, 4325-4340.
7. T. Nishikawa, M. Asai, N. Ohyabu, M. Isobe, *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 188-192.
8. a) T. Nishikawa, M. Asai, N. Ohyabu, N. Yamamoto, M. Isobe, *Angew. Chem., Int. Ed.* **1999**, *38*, 3081-3084; b) M. Asai, T. Nishikawa, N. Ohyabu, N. Yamamoto, M. Isobe, *Tetrahedron* **2001**, *57*, 4543-4558.
9. a) T. Nishikawa, D. Urabe, K. Yoshida, T. Iwabuchi, M. Asai, M. Isobe, *Org. Lett.* **2002**, *4*, 2679-2682; b) T. Nishikawa, D. Urabe, K. Yoshida, T. Iwabuchi, M. Asai, M. Isobe, *Chem. Eur. J.* **2004**, *10*, 452-462.
10. T. Nishikawa, N. Ohyabu, N. Yamamoto, M. Isobe, *Tetrahedron* **1999**, *57*, 4325-4340.
11. T. Nishikawa, M. Asai, M. Isobe, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 7847-7852.
12. T. Nishikawa, Y. Koide, M. Adachi, M. Isobe, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **2010**, *83*, 66-68.