

グアニジンアルカロイド類の合成と機能創出

東京農工大学大学院 工学研究院

長澤 和夫

1. はじめに

強塩基性の官能基であるグアニジンは、一つの sp^2 炭素に三つの窒素原子が結合した特徴的なモチーフである。グアニジンは容易にプロトン化されることで一価のグアニジウムカチオンとなり共鳴安定化することから、強い塩基性を示す。またグアニジンは、カルボン酸やリン酸と強く相互作用することが知られている。この相互作用では、生じたグアニジウムカチオンが、水素結合およびイオン結合を介してこれら官能基と強く相互作用する。

グアニジン官能基を構造中に含む天然物グアニジンアルカロイド類は、フグ毒テトロドトキシンをはじめとし、強力かつ特徴的な生理活性を持つ化合物が数多く存在する。これらの多くは、生体高分子中のカルボン酸またはリン酸等と強く相互作用することで、特徴的な各生理活性を発現すると考えられる。

私達はこれまでに、グアニジン官能基の生体高分子との相互作用に基づく特異な生理活性に着目し、クランベスシジン類 (Ca^{2+} -ATPase 阻害活性など)、バツェラジン類 (抗 HIV 活性など)、サキシトキシン類 (電位依存性ナトリウムチャンネル阻害活性)、ファケリン類等の、グアニジンアルカロイドの全合成研究を行ってきた。さらに全合成での成果を基盤とし、クランベスシジン類およびバツェラジン類の活性発現機構解明、またサキシトキシン類の構造展開による創薬リードの創出を目的とした研究を行ってきた。一方グアニジンアルカロイド類の化学的機能の創出を目的とし、クランベスシジンの構造を基にデザインしたグアニジン有機触媒の開発を行ってきた。

グアニジンアルカロイド類の合成を行うには、グアニジン官能基の特性や反応性を理解し、また高極性であるグアニジン官能基を導入するタイミングや保護基の選択が重要になる。本稿では、サキシトキシン類の合成と創薬リード創出へのアプローチ、クランベスシジン類の合成と有機触媒への機能創出について述べる。

2. Saxitoxin 類の合成と創薬リードの創出

貝毒サキシトキシン (STX, **1**) およびその類縁化合物 **2**、**3** は、フグ毒テトロドトキシン (TTX) と同様、強力な電位依存性 Na チャンネル ($NavCh$) 阻害活性を示すグアニジンアルカロイドである (Figure 1)。STX には 50 種を超える多様な類縁体が存在し、共通して三環性ビスグアニジン骨格を有している。また骨格中の炭素数と同等数もしくはそれ以上のヘテロ原子を有し水溶性であることから、これらの合成においては骨格の構築に加え、保護基の選択と脱着、および精製に関する課題もある。

STX 類は、二つのグアニジン官能基が $NavCh$ のイオン選択性フィルターのポアに可逆的に結合し、 Na^+ イオンの細胞内への流入を阻害する。 $NavCh$ は骨格筋、心筋および神経細胞に広く分布する膜タンパク質で、これらの活動電位の発生に重要な役割を果たす。 $NavCh$ には 9 種のサブタイプが存在し、これらに対する選択的な阻害剤は $NavCh$ の機能解析ツールや各サブタイプに起因する疾患に対する創薬リードと

なる。これらサブタイプに対する選択的な阻害能を有する STX 誘導体の創出を目的としている。

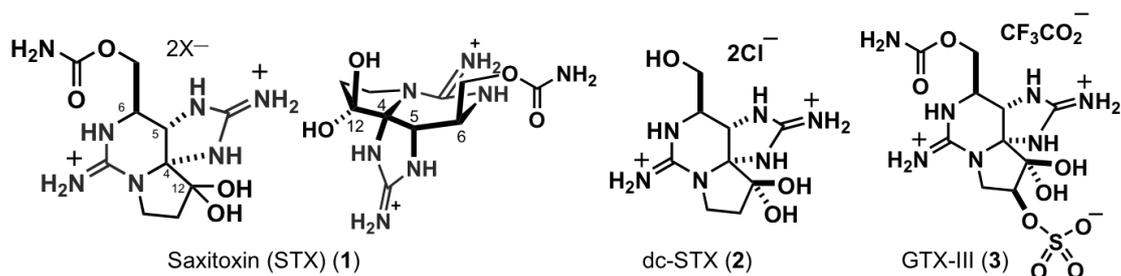
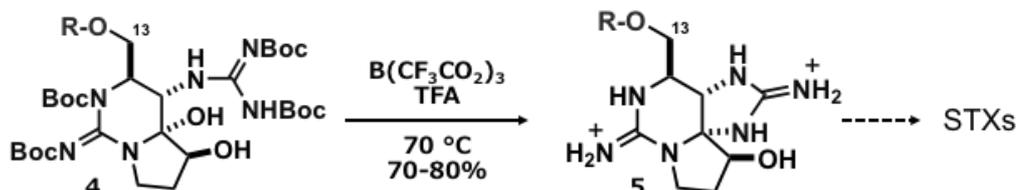


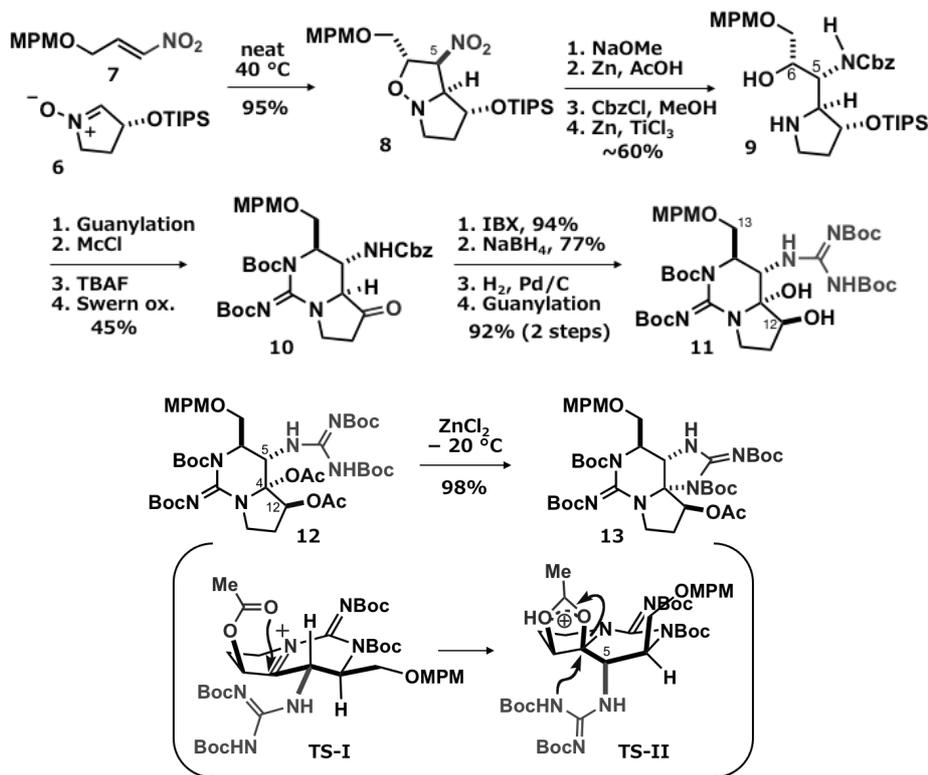
Figure 1. サキシトキシン (STX) 類 1-3 の構造

STX 類の特徴的な骨格の一つに、axial 配座を取る 5 位および 6 位置換基が挙げられる (Figure 1)。STX 類の合成では特に、この axial 配座の 5 位グアニジンを効率よく構築することが重要な課題になる。例えば本構造を、鎖状型から環化反応により構築する場合、強力な酸触媒存在下、加熱条件が必要となる。実際、**4** に対し、加熱条件下ルイス酸である $B(CF_3CO_2)_3$ を作用させると環化反応が進行するが、得られる環化した化合物 **5** の保護基は全て脱保護されるため極めて高極性となり、単離精製が困難になる (Scheme 1)^{1,2)}。加えて **5** を溶解する溶媒が限られることから、**5** を用いたさらなる化学変換が困難となる。即ち **5** から STX (**1**) や他の類縁体への誘導体化は難しい。



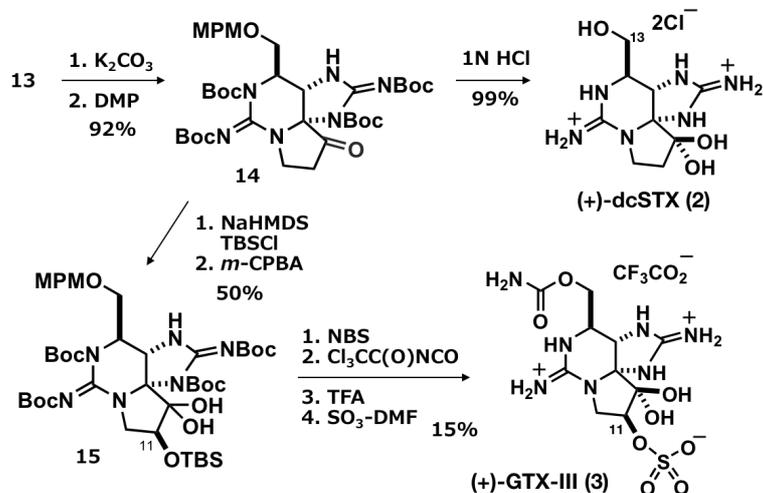
Scheme 1. 強酸条件下での環化反応によるビスグアニジン **5** の構築

そこで温和な条件下で保護基等が脱離されることなく効率よくビスグアニジン骨格を構築することを念頭に、STX 類の合成研究を開始した。環状ニトロン **6** に対するニトロアルケン **7** の 1,3-双極子環化反応を基盤に、二環性グアニジン **11** を立体選択的に合成した。**11** から誘導される様々な基質に対し種々反応条件を検討した結果、**11** の 4 位および 12 位にアセチル基が導入された **12** に対し、 $-20\text{ }^\circ\text{C}$ で $ZnCl_2$ を作用させることで、環化反応が進行した **13** がほぼ定量的に得られることがわかった (収率 98%、Scheme 2)³⁾。本反応では、アセチル基の隣接基関与により反応が進行すると考えられる。即ちアセチル基が脱離して生じたイミニウムカチオン (TS-I) に対し、アセチル基が環化することでアシルオキシニウムカチオン (TS-II) が生じる。この時、5 位が axial に配置することでグアニジンの環化反応が容易となり、低温下においても構造変化をともしないながら目的の環化反応が進行すると考えられる。この際、グアニジンの保護基は脱保護されないことから、得られる **13** は、様々な STX 誘導体を合成するための重要鍵中間体として用いることができる。



Scheme 2. 隣接基関与を用いた STX 骨格 **13** の効率的合成法

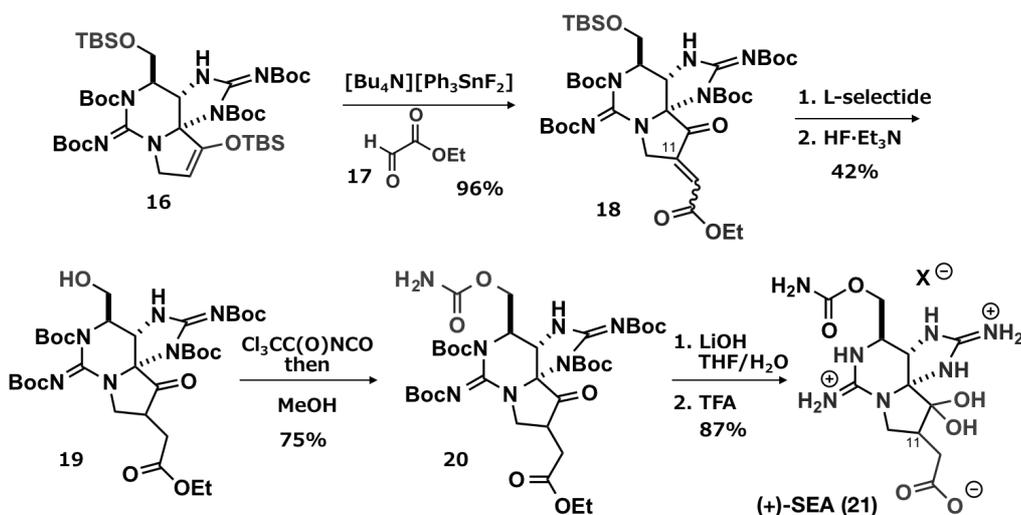
重要鍵中間体 **13** を用い、STX 類縁天然物である (+)-デカルバモイルサキシトキシン (dcSTX) (**2**) および (+)-ゴニオトキシシン 3 (GTX-III) (**3**) の全合成を行なった (Scheme 3)。 **13** の 12 位のアセチル基をアルコールとした後、生じた水酸基を Dess-Martin 酸化によりケトン **14** とし、ついで 4 つの Boc 基と MPM エーテルを脱保護することで (+)-dcSTX (**2**) を合成した。一方、ケトン **14** に対し TIPS エノールエーテル化を行い、ついで *m*-CPBA を作用させることで 11 位に水酸基を導入した。ついで 13 位にカルバモイル基を導入し、さらに TFA を作用させることで、 β -ヒドロキシサキシトキシンを得た。最後に 11 位二級水酸基を硫酸エステル化することで、(+)-GTX-III (**3**) を全合成した²⁾。



Scheme 3. (+)-dcSTX (**2**)、(+)-GTX-III (**3**) の全合成

さらに重要鍵中間体 **13** を用い、11-サキトキシンエタノール酸 (SEA) (**21**) を合成した。**21** は、STX 類の中でほぼ唯一 11 位に炭素-炭素結合を有する極めて珍しい類縁体である。従って **21** の合成には、STX の 11 位への炭素-炭素結合構築法を新たに開発する必要がある。

そこで **13** からケトン **14** を得たのち (Scheme 3)、**14** に対して様々な条件でアルドール縮合反応を検討したが、反応は進行しなかった。そこで **14** から合成したシリルエノールエーテル **16** に対し、フッ素アニオン剤 $[\text{Bu}_4\text{N}][\text{Ph}_3\text{SnF}_2]$ を用いたアルデヒド **17** との向山アルドール縮合反応を行ったところ、収率よく目的とする化合物 **18** を得ることができた。**19** からカルバモイル **20** を経て、(+)-SEA (**21**) の全合成を行なった (Scheme 4)⁴⁾。



Scheme 4. (+)-SEA (**21**) の全合成

上述した合成化学の知見をもとに、ゼテキトキシン AB (ZTX) (**22**) の合成に取り組んでいる。ZTX はヤドクガエルから単離されたグアニジンアルカロイドで、STX 骨格を有する最も高度に官能基化された類縁体である。また SEA (**21**) と同様、11 位に炭素-炭素結合を有する。これまでに SEA (**21**) の合成で開発した 11 位への炭素-炭素結合反応により ZTX (**22**) のかご状側鎖に相当する構造を導入することができた⁵⁾。現在、大環状化合物 **23** の合成と、**23** より ZTX (**22**) の全合成を検討している (Figure 2)。

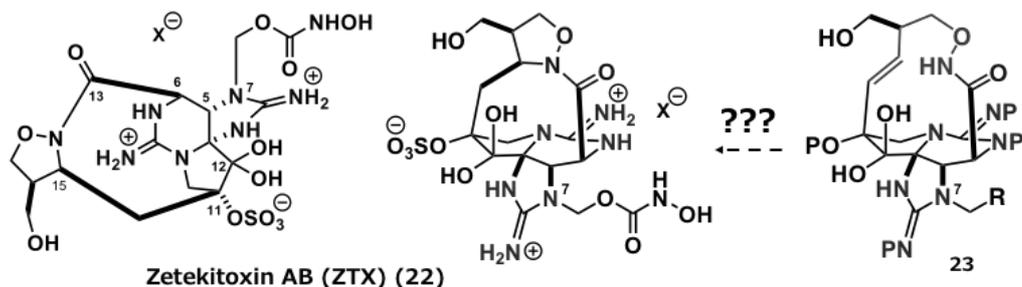


Figure 2. ゼテキトキシン AB (ZTX) (**22**) の構造と合成計画

また先述の通り、9種のNavChサブタイプ選択的な阻害剤の創出は、NavChの機能解析ツールや各サブタイプに起因する疾患への創薬リードとなる。特に、TTXやSTX (1) (通常コントロール化合物としてdc-STX (2)を用いる) が非感受型なサブタイプであるNav1.5、1.8は、それぞれ心疾患、疼痛に対する創薬標的となる。しかしこれらを選択的に阻害する薬剤の創出は極めて難しく、報告例も少ない。SEA (21)の合成で得た知見をもとに構造展開を行ない、11位に置換基を有する合成誘導体24-27を合成した (Figure 3)。これらに対しNavCh阻害活性およびサブタイプ選択性について評価を行ったところ、24は2よりもNav1.2へ強い阻害活性を示すことがわかった。また驚くことに、1.5に対しても強い阻害活性を示すことがわかった。また24の11位に水酸基を有する誘導体27では、Nav1.5に対してのみ阻害活性が強くなることがわかった⁶⁾。さらなる構造展開により、27よりより強力な阻害活性を示す合成誘導体も見出している。今後、サブタイプ選択性の向上についてのさらなる検討が必要である。

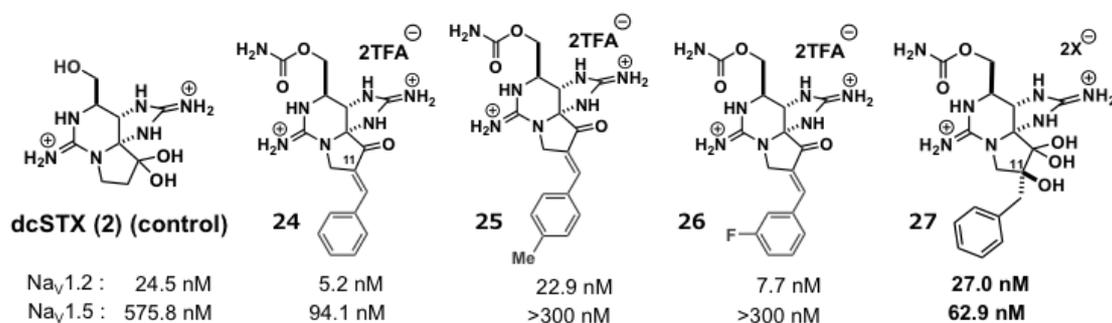


Figure 3. Nav_v1.5 選択的阻害活性を志向した STX 類の構造活性相関

3. クランベスシジン類の合成と化学的機能の創出：グアニジン有機触媒の開発

クランベスシジン類 (Figure 4) は、母核に特徴的な環状グアニジン構造を有するグアニジンアルカロイドで、抗菌活性、抗腫瘍活性等を有する。さらに Ptilomycalin A (28)は、非核酸系化合物として唯一Na⁺,K⁺,Ca²⁺-ATPase 阻害活性を示す。Ptilomycalin A (28)および 13,14,15-Isocrambescidin 800 (29)を合成するには、これらの骨格中の五環性グアニジン構造の中心にあるピロリジン環の、cis-及び trans-型を選択的に構築する必要がある。

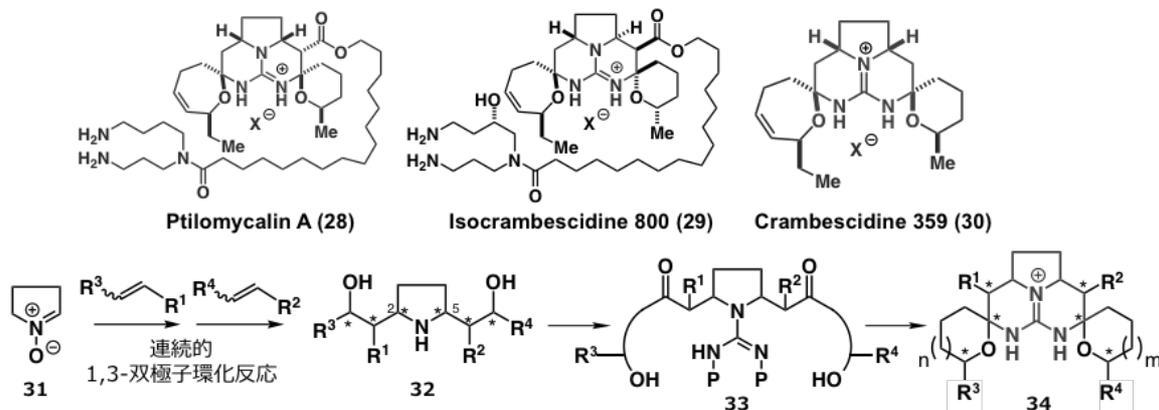


Figure 4. クランベスシジン類の構造と五環性グアニジンコア骨格の合成

そこで本構造 **32** を、連続型 1,3-双極子環化反応を用いることによりそれぞれ立体選択的に合成した。ついで 2 級アミンにグアニジン官能基を導入後、水酸基の酸化、ついでメタノール-塩酸を反応させることでグアニジン上の保護基の脱保護と *N,O*-アセタール化反応が同時に進行し、*trans* 型および *cis* 型五環性グアニジン **34** をそれぞれ選択的に得ることができた⁷⁾。本手法を基盤として、Crambescidin 359 (**30**)の全合成を行なった⁸⁾。

グアニジン官能基は、リン酸やカルボン酸と強い水素結合等を形成する強力なアニオンレセプターである。また生じるグアニジウム官能基は、カルボニル基と相互作用しその求電子性を強める。そこでグアニジンアルカロイドの骨格から化学的機能の創出することを念頭に、グアニジン有機触媒を開発することを計画した。具体的には Ptilomycalin A (**28**)の構造を基点として、グアニジン有機触媒 **35** および **36** を開発した (Figure 5)。 **35** はイミンの不斉アルキル化反応を⁹⁾、また **36** およびその誘導体も様々な不斉反応を触媒する^{10,11)}。開発した有機触媒 **36** を用いることで、Camptothecin (**37**)¹²⁾、Linnoxepin (**38**)¹³⁾、Rishirilide (**39**)¹⁴⁾、Dihydrolycoricidine (**40**)¹⁵⁾、Gracilamine (**41**)¹⁶⁾の全合成を行うことができた (Figure 5)。

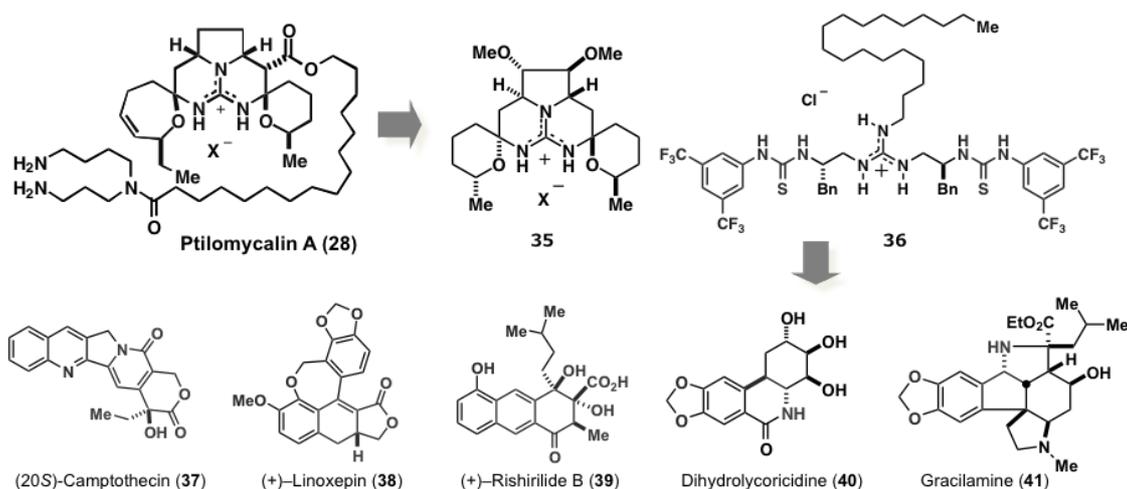


Figure 5. グアニジン有機触媒 **35** 及び **36** の構造とこれらを用いた天然物の合成

謝辞

本研究を行うにあたり、STX 類の活性評価を行っていただきました、山下 まり博士 (東北大学)、此木 敬一博士 (東北大学) に感謝いたします。また NavCh と STX 類とのドッキングスタディは広川 貴次博士 (筑波大学) に行っていただきました。感謝申し上げます。

参考文献

1. Iwamoto, O.; Hashizume, D.; Koshino, H.; Nagasawa, K. *Angew. Chem., Int. Ed.*, **2007**, *46*, 8625.
2. Iwamoto, O.; Shinohara, R.; Nagasawa, K. *Chem. Asian J.*, **2009**, *4*, 277.
3. Iwamoto, O.; Nagasawa, K. *Org. Lett.*, **2010**, *12*, 2150.
4. Wang, C.; Oki, M.; Nishikawa, T.; Harada, D.; Yotsu-Yamashita, M.; Nagasawa, K. *Angew.*

- Chem. Int. Ed.*, **2016**, *55*, 11600.
5. Ishizuka, H.; Nagasawa, K. unpublished results
 6. Adachi, K.; Yamada, T.; Ishizuka, H.; Oki, M.; Tsunogae, S; Shimada, N.; Chiba, O.; Orihara, T.; Hidaka, M.; Hirokawa, T.; Odagi, M.; Konoki, K.; Yotsu-Yamashita, M.; Nagasawa, K. *Chem. Eur. J.* **2020**, *26*, 2025.
 7. Nagasawa, K. Georgieva, A. Nakata, T. *Tetrahedron*, **2000**, *56*, 187.
 8. Nagasawa, K.; Georgieva, A.; Koshino, H.; Nakata, T.; Kita, T.; Hashimoto, Y. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 177.
 9. Kita, T.; Georgieva, A.; Hashimoto, Y.; Nakata, T.; Nagasawa, K. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2002**, *41*, 2832.
 10. Sohtome, Y.; Tanaka, S.; Yamaguchi, T.; Nagasawa, K. *Angew. Chem., Int. Ed.*, **2010**, *29*, 9254.
 11. Sohtome, Y.; Shin, B.; Horitsugi, N.; Nagasawa, K. *Angew. Chem., Int. Ed.*, **2010**, *49*, 7299.
 12. Watanabe, T.; Odagi, M.; Furukori, K.; Nagasawa, K. *Chem. Eur. J.*, **2014**, *20*, 591.
 13. Odagi, O.; Furukori, K.; Yamamoto, Y.; Sato, M.; Iida, K.; Yamanaka, M.; Nagasawa, K. *J. Am. Chem. Soc.*, **2015**, *137*, 1909.
 14. Odagi, M.; Furukori, K.; Takayama, K.; Noguchi, K.; Nagasawa, K. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2017**, *56*, 6609.
 15. Kato, M.; Yasui, K.; Yamanaka, M.; Nagasawa, K. *Asian J. Org. Chem.* **2016**, *5*, 380.
 16. Odagi, M.; Yamamoto, Y.; Nagasawa, K. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2018**, *57*, 2229.