

平成 21 年 5 月 7 日現在

研究種目：基盤研究（C）

研究期間：2007 -2008

課題番号：19590004

研究課題名（和文） フグ毒テトロドトキシンおよび類縁体の全合成研究

研究課題名（英文） Synthetic Studies on Tetrodotoxin and its Analogs

研究代表者

横島 聡（YOKOSHIMA SATOSHI）

東京大学・大学院薬学系研究科・講師

研究者番号：10376593

研究成果の概要：

α-キノンモノアセタールの分子内 Diels-Alder 反応で構築したビスシクロ[2.2.2]骨格の立体的特性を利用し、テトロドトキシンの中心骨格である多置換シクロヘキサンを、その立体化学を制御し合成することに成功した。

交付額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
2007年度	1,900,000	570,000	2,470,000
2008年度	1,600,000	480,000	2,080,000
年度			
年度			
年度			
総計	3,500,000	1,050,000	4,550,000

研究分野：有機合成化学

科研費の分科・細目：化学系薬学

キーワード：天然物・全合成・窒素原子・Diels-Alder 反応

## 1. 研究開始当初の背景

生体内で起こる多くの現象は、酵素や受容体等のタンパク質を介した化学反応であり、標的タンパク質と、基質またはリガンドとなる低分子化合物との相互作用の解析が、生命現象の解明には必要不可欠である。X 線結晶構造解析は、タンパク質と低分子化合物との相互作用を調べる非常に強力な手段であるが、X 線解析に必要な単結晶を得ることが困難な膜タンパク質の機能解析には用いることはできない。そのため、膜タンパク質に対しては「分子プローブ」と呼ばれる低分子化合物を用いてその相互作用を解析することで、その機能が解明されてきた。分子プロー

ブには、標的タンパク質に特異的かつ強力的に結合する化合物が必要となるが、自然界から単離される天然有機化合物は、その構造の多様さ、ユニークさゆえに、その条件を満たす化合物が多数見出されており、分子プローブとして欠かせない一領域を形成している。フグ毒として知られるテトロドトキシン（1）は、その代表例である。テトロドトキシンは神経細胞等に広く存在するナトリウムチャンネルに結合し、ナトリウムの細胞内への流入を阻害する。そのためテトロドトキシンおよびその類縁体を分子プローブとして用いて、ナトリウムチャンネルの機能・構造解析が行われており、脳神経系の機能解明および新規医

薬品開発への期待が持たれている。しかしながら、より詳細かつ系統的な解析には原子レベルで設計、合成された分子プローブが必要であり、その創出には有機合成化学の力が不可欠である。

テトロドトキシンは合成化学的にも非常に興味深い化合物である。1972年の岸等による初の全合成〔Y. Kishi *et al.*, *J. Am. Chem. Soc.*, **94**, 9219 (1972)〕以来、これまでに3グループより全合成の報告〔M. Isobe *et al.*, *J. Am. Chem. Soc.*, **125**, 8798 (2003), J. Du Bois *et al.*, *J. Am. Chem. Soc.*, **125**, 11510 (2003), K. Sato *et al.*, *J. Org. Chem.*, **70**, 7496 (2005)〕がなされているものの、依然として全合成の標的化合物としての意義を失っていない。全炭素原子11個のうち9個が不斉炭素であり、また炭素原子の個数と酸素原子と窒素原子の総数が同じであるという高度に官能基化された構造を有している。またそれらの原子は5環性のカゴ型骨格を形作り、その中にヘミラクタール、グアニジン基が配置されている。これだけの官能基が小さな分子の中に凝縮されており、その全合成達成には、既存の反応の単純な組み合わせだけでは不可能であり、高効率な新規反応の開発、卓抜な合成ルートの開拓が必要とされる。また一連の研究を通して、普通の研究では扱わない多官能基を有した分子を基質として用いるため、これまでに遭遇したことのない新規反応に巡り会う可能性も秘めている。

一方テトロドトキシンの構造活性相関〔M. Yotsu-Yamashita *et al.*, *J. Pharm. Exp. Thera.*, **289**, 1688 (1999), M. Yotsu-Yamashita *et al.*, *Toxicol.*, **42**, 557 (2003)〕に関して、特徴的なグアニジン、およびヘミラクタール構造がその機能発現に必須であることが分かっている。また6個ある水酸基の内、4位、9位、10位および11位の水酸基は天然から得られる類縁体を用いることによって、また8位水酸基に関しては磯部等により合成された8,11-ジデオキシテトロドトキシンを用いることによって、それぞれその立体化学を含め活性の発現に重要であることが明らかになっている。しかしながら残る6位の水酸基に関しては、天然から得られる6位エピ体および11位の炭素鎖を持たない化合物の作用解析を行うことで、活性に対する重要性が示唆されているにも関わらず、直接的な証拠は得られないままであった。これまでの全合成法では、6位水酸基を骨格構築上、必要不可欠な官能基として用いているため、それらを用いて6位デオキシ体を合成することは不可能である。

## 2. 研究の目的

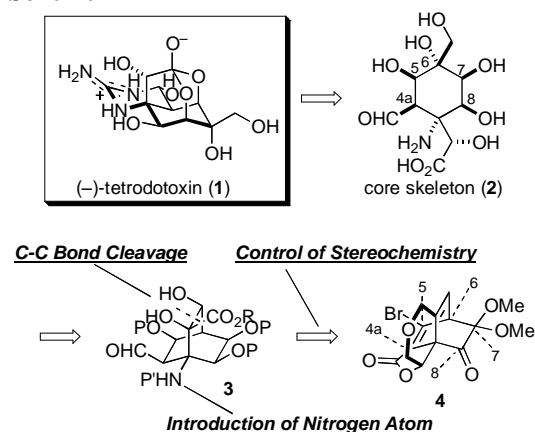
研究代表者はこれまで、テトロドトキシン

の合成研究を行ってきた。その結果、現在までにテトロドトキシン基本炭素骨格に必要な官能基を備えたシクロヘキサン化合物を得ることに成功している。本合成経路では、分子内 Diels-Alder 反応を用いて必要な炭素原子をすべて有するピシクロ[2.2.2]骨格を構築した後、その骨格の立体的特性を利用して各官能基の立体化学を制御することが可能である。また別の検討により、環状エノールエーテル部位を酸化的に解裂しカルボン酸とした後、転位反応を経てアミノ基が導入可能であることを確認している。しかしながら、原料のイソバニリンからピシクロ[2.2.2]骨格までの変換に多段階を要することなど、解決すべき問題も明らかになった。そこで本研究課題では、これらの問題点を解決し効率的な基本炭素骨格の構築法を確立した後、更にこれまでの研究成果を発展させテトロドトキシンの全合成完了に向けた検討を行う。

## 3. 研究の方法

Scheme 1 に合成のコンセプトを示す。テトロドトキシン(1)の全合成には、オルトエステルとグアニジン部位を除いたコア骨格2の等価体をいかに立体選択的、高効率に構築するかが鍵となるが、そのために我々はピシクロ[2.2.2]骨格を有する化合物を基盤とする合成戦略を立案した。すなわち、ピシクロ[2.2.2]骨格を有する化合物4に対し、その特徴的な立体化学を利用することで2に対応する各官能基(4a, 5, 7, 8位)の立体化学を制御することを考えた。また窒素原子の導入は、4の太線で示した構造を足がかりとして適当な転位反応を用いて行うこととした。このようにして3に対応する官能基を導入した後、点線の位置でピシクロ[2.2.2]部位の炭素-炭素結合を開裂することで2の等価体の合成を目指すこととした。

Scheme 1

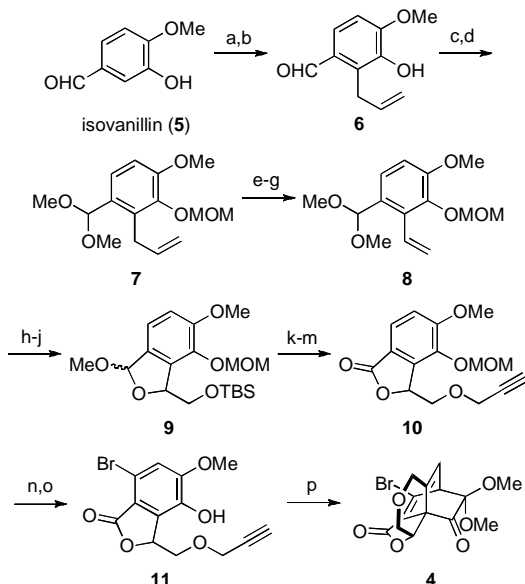


## 4. 研究成果

まず鍵中間体4の合成を分子内 Diels-Alder 反応を鍵反応として以下のように行った

(Scheme 2). 市販のイソバニリン(5)のフェノール性水酸基をアリル化したのちクライゼン転位を行うことでオルト位にアリル基を導入して6とした後、フェノール性水酸基をMOM基で、アルデヒドをジメチルアセタールとして保護し7とした。続いて3工程を経てアリル基を減炭してスチレン誘導体8とした後、四酸化オスmiumを用いたオレフィンのジオール化と、それに続く1級水酸基の保護、分子内アセタール形成により9とした。TBS基をプロパルギル基へとかけかえた後、環状アセタールをJones酸化によりラクトン10とし、酸性条件下MOM基の除去と、生じたフェノールのパラ位のプロモ化を経てDiels-Alder反応前駆体11を合成した。鍵となる分子内Diels-Alder反応は、メタノール中ジアセトキシノドベンゼンを用いる条件下円滑に進行し、望みとするピシクロ[2.2.2]骨格を有する生成物4を良好な収率で得ることができた。

### Scheme 2

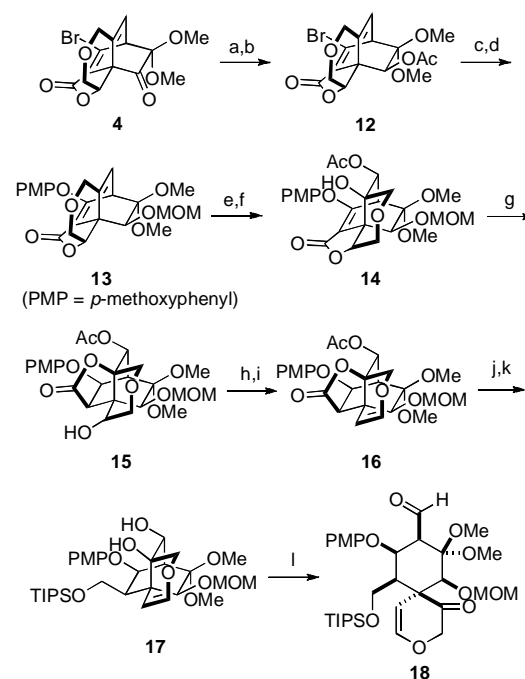


**Reagents and conditions:** (a) allyl bromide,  $K_2CO_3$ , acetone, 50 °C; (b)  $PhNMe_2$ , reflux; (c) MOMCl,  $i\text{-Pr}_2NEt$ ,  $CH_2Cl_2$ , 0 °C; (d)  $HC(OMe)_3$ , cat. CSA, MeOH, 0 °C; (e)  $O_3$ ;  $Et_3N$ ;  $NaBH_4$ ,  $CH_2Cl_2$ -MeOH, -78 to 0 °C; (f)  $MsCl$ ,  $Et_3N$ ,  $CH_2Cl_2$ , 0 °C; (g)  $t\text{-BuOK}$ , DMSO, 80 °C (77%, 7 steps); (h) cat.  $OsO_4$ , NMO, acetone- $H_2O$ , rt; (i) TBSCl, imidazole, DMF, rt; (j) cat. PPTS, MeOH, rt; (k) TBAF, THF, rt (86%, 4 steps); (l) propargyl bromide, NaH, THF-DMF, 0 °C to rt; (m) Jones reagent, acetone, 0 °C; (n) cat. CSA, MeOH, 50 °C (93%, 3 steps); (o) NBS, THF, 0 °C to rt; (p)  $PhI(OAc)_2$ , MeOH, rt (65%, 2 steps).

続いてこの骨格の立体的特性を活用し、各官能基の立体化学の制御を行うこととした (Scheme 3)。まずカルボニル基の立体選択的還元と保護により12とした後、付加脱離によるパラメトキシフェノールの導入とAc基の除去をワンポットで行い、生じた2級水酸基をMOM基で保護することで13とした。続いて3置換オレフィンの立体選択的ジオール化を行った後2級水酸基をAc基で保護し

14とした。14に対して高圧水素雰囲気下接触還元を行ったところ、4置換オレフィンの還元と続くラクトンの組み替えが起こり15を与えた。生じた2級水酸基を2工程にて形式的に脱水し16とした後、ラクトンの還元的開環とAc基の脱保護を行いトリオールとし、1級水酸基をTIPS基で保護して17を得た。ここで17を四酢酸鉛で処理することにより、炭素-炭素結合の開裂が進行し18を得ることができた。

### Scheme 3

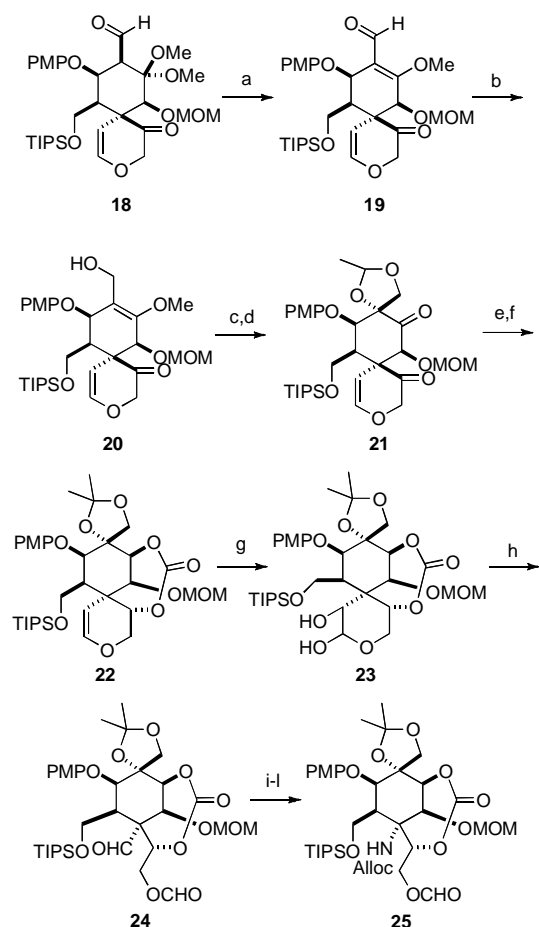


**Reagents and conditions:** (a)  $n\text{-Bu}_4NBH_4$ , AcOH,  $CF_3CH_2OH$ - $CH_3CN$ , -45 °C, 76%; (b)  $Ac_2O$ , cat. DMAP, pyridine, rt; (c) PMPOH,  $K_2CO_3$ ,  $CH_3CN$ , 80 °C; MeOH, 50 °C (91%, 2 steps); (d) MOMCl, NaH, THF-DMF, 0 °C to rt; (e) cat.  $OsO_4$ , NMO, acetone- $H_2O$ , rt; (f)  $Ac_2O$ , pyridine, rt (93%, 3 steps); (g)  $H_2$  (650 psi), cat. Pd/C, EtOAc, 100 °C, 69%; (h)  $CS_2$ , MeI, NaH, THF-DMF, 0 °C to rt, 94%; (i) 230 °C, 78%; (j)  $LiAlH_4$ , THF, 0 to 50 °C, 100%; (k) TIPSOTf, 2,6-lutidine,  $CH_2Cl_2$ , 0 °C to rt, 78%; (l)  $Pb(OAc)_4$ , benzene, rt.

鍵となるピシクロ[2.2.2]部位の開裂に成功したので、続いてコア骨格合成に必要な残る官能基の立体選択的構築のためさらなる変換を行った (Scheme 4)。まずアセトニトリル中、臭化マグネシウムを用いることでメトキシ基の選択的脱離を行い、不飽和アルデヒド19とした後、アルデヒドのみを選択的に還元しアリルアルコール20とした。これをバナジウム触媒を用いるエポキシ化の条件に付したところ、アリルアルコール部位のオレフィンの立体選択的エポキシ化と続く開環が一挙に進行し、生じたジオールをアセトニドとして保護することでジケトン21が得られた。21の二つのカルボニル基の還元はいずれも望みの立体選択性にて進行し、生じた二つの水酸基を7員環状炭酸工

ステルとして保護することで **22** とした。続いて下部環状エノールエーテル部位の開裂のため、ジメチルジオキシランによるエポキシ化と続く酸処理によってジオール **23** とした後、四酢酸鉛によりジオールの開裂を行いホルミルアルデヒド **24** を得た。生じたアルデヒドを Kraus 酸化によってカルボン酸とし、酸塩化物を経由して酸アジドとした後、トルエン中 100 °C に加熱することで Curtius 転位が円滑に進行し、生じたイソシアネートをアリルアルコールで捕捉することで、窒素原子の導入された **25** を得ることができた。

Scheme 4



**Reagents and conditions:** (a)  $\text{MgBr}_2$ ,  $\text{CH}_3\text{CN}$ , 50 °C (84%, 2 steps); (b)  $\text{NaBH}_3\text{CN}$ ,  $\text{AcOH}$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ - $\text{MeOH}$ , 0 °C to rt, 79%; (c) cat.  $\text{VO}(\text{acac})_2$ , TBHP, toluene, 0 °C to rt; (d) 2,2-dimethoxypropane, PPTS, THF, 50 °C, (63%, 2 steps); (e)  $\text{NaBH}_4$ ,  $\text{MeOH}$ , 0 °C; (f) triphosgene,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , 0 °C (65%, 2 steps); (g) dimethyldioxirane, acetone- $\text{H}_2\text{O}$ ; cat. *p*- $\text{TsOH}$ , 0 °C to rt, 69%; (h)  $\text{Pb}(\text{OAc})_4$ , benzene; (i)  $\text{NaClO}_2$ ,  $\text{NaH}_2\text{PO}_4$ , 2-methyl-2-butene, *t*- $\text{BuOH}$ - $\text{H}_2\text{O}$ , 0 °C; (j)  $(\text{COCl})_2$ , cat. DMF,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ; (k)  $\text{NaN}_3$ , DMF, 0 °C (53%, 4 steps); (l) toluene, 100 °C; allyl alcohol, 100 °C, 89%.

## 5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文](計9件)

- (1) “Synthetic Studies toward (+)-Lysergic Acid: Construction of the Tetracyclic Ergoline Skeleton,” Tohru Inoue, Satoshi Yokoshima, and Tohru Fukuyama, *Heterocycles*, **79**, 373 (2009)、査読有り
- (2) “Total Synthesis of (±)-Morphine,” Kenji Uchida, Satoshi Yokoshima, Toshiyuki Kan, and Tohru Fukuyama, *Heterocycles*, **77**, 1219-1234 (2009)、査読有り
- (3) “A Practical Synthesis of (-)-Oseltamivir,” Nobuhiro Satoh, Takahiro Akiba, Satoshi Yokoshima, and Tohru Fukuyama, *Tetrahedron*, **65**, 3239-3245 (2009)、査読有り
- (4) “Synthesis of Eudistomin C and E: Improved Preparation of the Indole Unit,” Hiroaki Yamagishi, Koji Matsumoto, Kotaro Iwasaki, Tohru Miyazaki, Satoshi Yokoshima, Hidetoshi Tokuyama, and Tohru Fukuyama, *Org. Lett.*, **10**, 2369-2372 (2008)、査読有り
- (5) “(1-Nosyl-5-nitroindol-3-yl)methyl Ester: A Novel Protective Group for Carboxylic Acids,” Takuya Nishimura, Kouhei Yamada, Tohru Takebe, Satoshi Yokoshima, and Tohru Fukuyama, *Org. Lett.*, **10**, 2601-2604 (2008)、査読有り
- (6) “A Simple Chiral Template for the Synthesis of Functionalized  $\alpha$ -Arylglycine Derivatives,” Hiyoku Nakata, Takahiro Imai, Satoshi Yokoshima, and Tohru Fukuyama, *Heterocycles*, **76**, 747-757 (2008)、査読有り
- (7) “Oseltamivir enhances hippocampal network synchronization.” A. Usami, T. Sasaki, N. Satoh, T. Akiba, S. Yokoshima, T. Fukuyama, K. Yamatsugu, M. Kanai, M. Shibasaki, N. Matsuki, and Y. Ikegaya, *J. Pharmacol. Sci.*, **106**, 659-662 (2008)、査読有り
- (8) “Synthesis of (+)-Vinblastine and Its Analogues,” Tohru Miyazaki, Satoshi Yokoshima, Siro Simizu, Hiroyuki Osada, Hidetoshi Tokuyama, and Tohru Fukuyama, *Org. Lett.*, **9**, 4737-4740 (2007)、査読有り
- (9) “A Practical Synthesis of (-)-Oseltamivir,” Nobuhiro Satoh, Takahiro Akiba, Satoshi Yokoshima, and Tohru Fukuyama, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **46**, 5734-5736 (2007)、査読有り

[学会発表](計23件)

- (1) Chartelline A の合成研究、岩崎浩太郎、森本俊晴、山下徹、横島聡、福山透、日本薬学会第129年会、2009年3月28日、京都
- (2) 天然物合成中間体ライブラリーからのセクレターゼ阻害剤の探索、ザハリエヴィヴァン クラスイミロヴ、小泉一二三、杉本康昭、岩坪威、富田泰輔、横島聡、福

山透、日本薬学会第 129 年会、2009 年 3 月 28 日、京都

(3) キラルなプロパルギルアミンを用いた立体選択的アレン合成、梅崎智、小柴隆宏、横島聡、福山透、日本薬学会第 129 年会、2009 年 3 月 28 日、京都

(4) 海洋天然物ユーディストミンの新規類縁体合成、田畑慶子、松本幸爾、徳山英利、横島聡、福山透、日本薬学会第 129 年会、2009 年 3 月 27 日、京都

(5) インドールの特性を利用した新規カルボン酸保護基の開発、西村拓也、山田耕平、竹部亨、横島聡、福山透、日本薬学会第 129 年会、2009 年 3 月 27 日、京都

(6) オセルタミビル誘導体の合成、小椋章弘、中島理恵、佐藤信裕、秋葉賢宏、横島聡、福山透、日本薬学会第 129 年会、2009 年 3 月 26 日、京都

(7) 海洋天然物ユーディストミンの新規類縁体合成、田畑慶子、松本幸爾、徳山英利、横島聡、福山透、第 56 回有機合成化学協会関東支部シンポジウム(新潟シンポジウム)、2008 年 11 月 30 日、新潟

(8) (-)-モルヒネの全合成研究、小泉一三、横島聡、福山透、第 27 回メデイシナルケミストリーシンポジウム、2008 年 11 月 26 日、大阪

(9) Huperzine A の全合成、小柴隆宏、横島聡、福山透、第 27 回メデイシナルケミストリーシンポジウム、2008 年 11 月 26 日、大阪

(10) Anisatin の合成研究、山田耕平、小椋章弘、横島聡、福山透、第 94 回有機合成シンポジウム、2008 年 11 月 7 日、早稲田

(11) (-)-モルヒネの全合成研究、小泉一三、横島聡、福山透、第 34 回反応と合成の進歩シンポジウム、2008 年 11 月 4 日、京都

(12) キラルなプロパルギルアミンを用いた立体選択的アレン合成、梅崎智、小柴隆宏、横島聡、福山透、第 52 回日本薬学会関東支部大会、2008 年 10 月 4 日、野田

(13) Huperzine A の全合成、小柴隆宏、横島聡、福山透、第 50 回天然有機化合物討論会、2008 年 10 月 2 日、福岡

(14) インドールの特性を利用した新規カルボン酸保護基の開発、西村拓也、山田耕平、竹部亨、横島聡、福山透、第 55 回有機合成化学協会関東支部シンポジウム、2008 年 5 月 10 日、千葉

(15) Eudistomin 類の改良合成、岩崎浩太郎、宮崎徹、横島聡、徳山英利、福山透、第 26 回メデイシナルケミストリーシンポジウム、2007 年 11 月 28 日、相模大野

(16) 天然物合成中間体ライブラリーを用いた新規  $\alpha$ -セクレターゼ阻害剤の探索研究、横島聡、小泉一三、イヴァン他、

第 26 回メデイシナルケミストリーシンポジウム、2007 年 11 月 28 日、相模大野

(17) エクチナサイジン 743 の合成研究、今井貴弘、中田飛翼、横島聡、菅敏幸、福山透、第 33 回反応と合成の進歩シンポジウム、2007 年 11 月 5 日、長崎

(18) (+) Lysergic acid の合成研究、井上暢・横島聡・福山透、第 37 回複素環化学討論会、2007 年 10 月 17 日、長野

(19) 穏和な条件で切断可能なリンカーユニットの開発とフォトアフィニティープロープへの応用、阿部祐三・竹部亨・北陽一・渡邊直登・富田泰輔・岩坪威・菅敏幸・横島聡・福山透、第 51 回日本薬学会関東支部大会、2007 年 10 月 6 日、東京

(20) (-)-Conophylline の全合成、半矢祐己、乾朋彦、横島聡、徳山英利、福山透、第 49 回天然有機化合物討論会、2007 年 9 月 19 日、札幌

(21) (-)-モルヒネの合成研究、小泉一三、内田賢司、横島聡、菅敏幸、福山透、第 91 回有機合成シンポジウム、2007 年 6 月 12 日、東京

(22) (-)-Lemonomycin の合成研究、赤岩路則・横島聡・菅敏幸・福山透、第 5 回次世代を担う有機化学シンポジウム、2007 年 5 月 25 日、東京

(23) Eudistomin 類の改良合成、岩崎浩太郎・山岸尋亮・宮崎徹・横島聡・徳山英利・福山透、第 53 回有機合成化学協会関東支部シンポジウム、2007 年 5 月 11 日、横浜

## 6. 研究組織

### (1) 研究代表者

横島聡 (YOKOSHIMA SATOSHI)

東京大学・大学院薬学系研究科・講師

研究者番号：10376593

### (2) 研究分担者

なし

### (3) 連携研究者

なし