

フグ毒テトロドキシンの不斉全合成

Minoru ISOBE Toshio NISHIKAWA

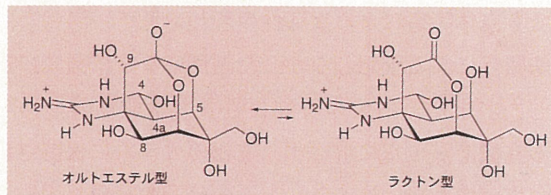
磯部 稔・西川俊夫

フグ毒テトロドキシシン (TTX) は、有機合成化学が進歩した現在でも極めて合成困難な天然有機化合物として有名である。最近、筆者らは TTX の不斉全合成に初めて成功したので、その経過について述べる。

はじめに

ふぐを食用としてきた日本では、フグ毒 TTX はごく身近にある天然毒として古くから研究されてきた。TTX の化学構造は 1964 年に京都で開催された国際天然物化学会議において、名古屋大学の平田・後藤、東京大学の津田、Harvard 大学の Woodward の 3 グループによって同時に発表された。その構造は図 1 の 1 に示されるように、分子内オルトエステルによって形成されるジオキサアダマンタン骨格にアミナルを伴ったグアニジニウム環が縮環し、9 個の連続する不斉中心を有するという全く前例のない特異なものであった。またこの会議では同時に Mosher (Stanford 大学) によってカルフォルニアイモリから単離された毒が、TTX と同一であることが発表され、TTX の生物起源についても注目された。その後 1980 年代になって TTX を生産する微生物が見つかり、現在では TTX は食物連鎖によってフグに生物濃縮されると考えられている。しかし、なぜフグに特異的に濃縮されるのか、TTX 生産菌はどのように TTX を生合成しているのかなどのフグ毒 TTX の謎は解明されずに残っている。

TTX の全合成は 1960 年代後半から多くの有機合成化学者によって活発に研究されてきたが、この複雑な構造から大変な困難が予想された。ところが、その後間もない 1972 年、岸・後藤ら (当時名古屋大学) に



カット：フグ毒 TTX は希酸中でオルトエステル型とラクトン型の非常に速い平衡混合物として存在している。

よってラセミ体 TTX の見事な全合成が達成された¹⁾。しかし、それ以来約 30 年間、筆者らが TTX の不斉全合成を報告²⁾するまで TTX あるいはその類縁体の全合成の報告は全くなかった³⁾。こうして TTX は全合成が極めて困難な天然物として知られることとなった。

TTX が合成困難な原因

TTX の分子量はわずか 319 であるが、その化学合成はこの分子サイズからはとても想像できないほど困難である。その最大の原因は、小さい分子に様々な官能基が隙間なく配列されていることにより、官能基間に通常見られない相互作用が発生し、反応制御と予測



磯部 稔 名古屋大学大学院生命農学研究科教授
〔経歴〕昭和 44 年名古屋大学大学院農学研究科修士課程修了、45 年農学部助手、50 年助教授を経て、平成 3 年より現職。16 年 10 月から名古屋大学高等研究院流動研究員を兼任。〔専門〕有機合成化学、生物有機化学、天然物化学。〔連絡先〕464-8601 名古屋市千種区不老町 (勤務先)
E-mail: isobem@agr.nagoya-u.ac.jp



西川俊夫 名古屋大学大学院生命農学研究科助手
〔経歴〕昭和 60 年静岡大学理学部化学科卒、62 年名古屋大学大学院農学研究科博士課程前期課程修了、64 年より現職。平成 14 年から JST さきがけ研究「合成と制御」領域研究員を兼任。〔専門〕有機合成化学、生物有機化学。〔連絡先〕464-8601 名古屋市千種区不老町 (勤務先)
E-mail: nisikawa@agr.nagoya-u.ac.jp

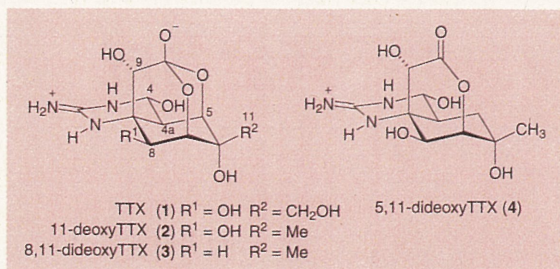


図1 当研究室で合成した TTX とその類縁体

を困難にしていることにある。事実、筆者らの合成研究でも立体障害による反応性の著しい低下、異常な隣接基関与による予想しなかった副反応などに頻繁に遭遇した。また、TTX の特殊な性質（希酸以外のあらゆる有機溶媒・水に溶けず、逆相のカラムに保持されないなど取り扱いにくさ）もこの分子の合成を困難にしている大きな要因である。

全合成研究

筆者らは、TTX の標的タンパク質である電位依存性 Na チャンネルがクローニングされた 1985 年頃、TTX の合成研究を開始した。TTX 合成に必要な方法論を開発しつつ研究を進め、1998 年頃からようやく TTX の類縁体 5,11-dideoxyTTX (4)⁴⁾ や 11-deoxyTTX (2)⁵⁾ など (図 1) の合成が可能になってきた。そして 2003 年に TTX (1) の初めての不斉全合成 (第一世代)²⁾ を報告した。本稿では、紙面の関係上ごく最近当研究室で完成した TTX の第二世代の全合成⁶⁾ を中心に、これまでに展開してきた TTX の合成研究の概略を紹介する。

全合成にあたり、筆者らは TTX の分子プローブの調製を可能にする効率性と将来どんな類縁体でも合成できるような柔軟性を併せ持った合成を目指した。これを実現するため、TTX の基本骨格を持った共通中間体を設定し、それを基点に TTX とその類縁体の合成を展開する方針をとることにした。

ラクトン型 TTX を平面的に見ると図 2 左の構造式のようになる。グアニジン環は、シクロヘキサン環上のアミノ基をグアニジン化しアルデヒドと縮合することで合成できると考えられるので、5 と等価な化合物の合成が課題である。そこで最初の数年間は、もっぱら 5 とその類縁体を合成できる適度に官能基化され

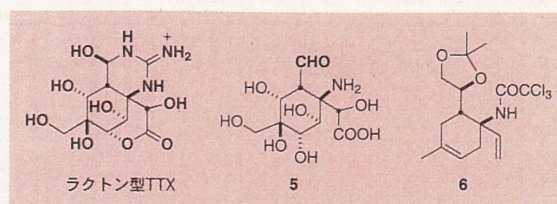


図 2 TTX と共通中間体 6

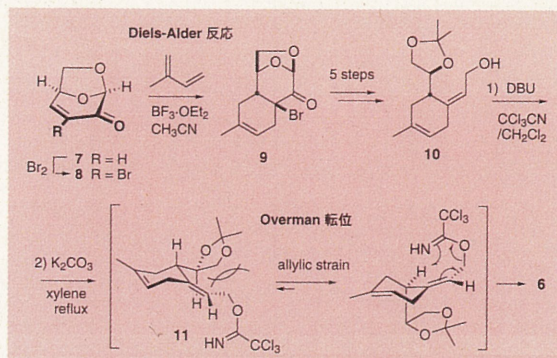


図 3 共通中間体の合成

たアミノ基を有したキラルなシクロヘキサン化合物の合成を模索することに費やし、最終的に大量合成可能な 6 を共通中間体を選択した。

この共通中間体 6 は糖質レボグルコセノン 7 を光学活性原料として図 3 に示したように合成した⁷⁾。7 の臭素化物 8 とイソプレンとの Diels-Alder 反応によってシクロヘキサン骨格を合成し、数工程で誘導される *exo*-アリルアルコール 10 のトリクロロアセトイミデート 11 のアリル転位反応 (Overman 転位反応) を鍵反応として合成した。この転位反応ではアリル位とアセトニド間の allylic strain によって 11 の右の配座で反応が進行するので単一の生成物 6 を与える。この合成ルートによって今までに 150 g 以上の 6 を合成した。

ここで、共通中間体 6 から TTX を合成するために必要な課題をまとめてみる (図 4)。共通中間体として非常に簡単なシクロヘキセン化合物を選択したので、(a) 5 個の水酸基の効率的かつ立体選択的な導入、(b) ビニル基の α -ヒドロキシカルボン酸への立体選択的変換とラクトン化、(c) 環状グアニジン合成のためのトリクロロアセトアミドの脱保護、グアニジン化、ジオールのアルデヒドへの変換が必要である。

まず、6 の 8 位への水酸基導入は、アリル酸化など

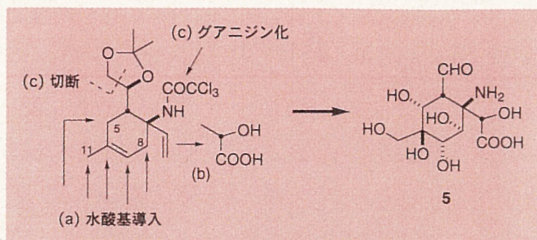


図4 TTX合成に必要な変換反応

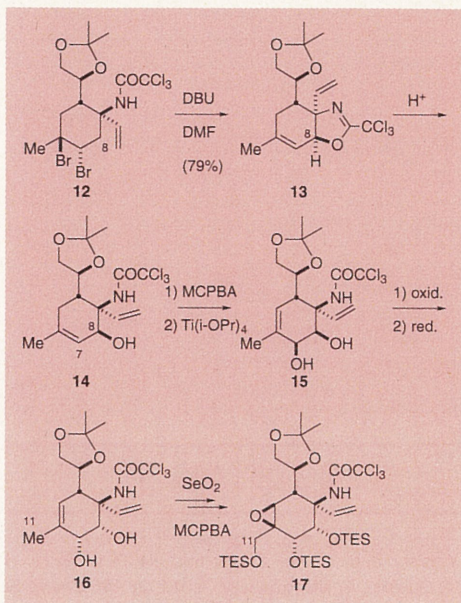


図5 立体選択的な水酸基導入

の定法が利用できなかったが、トリクロロアセトアミドの隣接基関与を利用した新しい方法を見いだすことで実現した(図5)。すなわち、6を臭素化して得られる12を塩基(DBU/DMF)で処理すると、オキサゾリン13が生成することを見だし、酸加水分解によって8位へ水酸基が導入された14の合成に成功した(この中間体は5,11-dideoxyTTX(4)の合成に使われた)⁴⁾。一方、7位への水酸基は、固定されたシクロヘキサン環の立体配座を利用して以下のように立体選択的に導入した。14をエポキシ化しLewis酸によるアリルアルコールへの異性化を経てジオール15へと変換した。次いでこれら2つの水酸基の立体配置を酸化・還元によって同時に反転させ16とした(この中間体は11-deoxyTTX(2)の合成に使われた)⁵⁾。11位の水酸基は二酸化セレンによるアリル酸化によって導入し、最後に環内オレフィンをエポキシ化してTTX

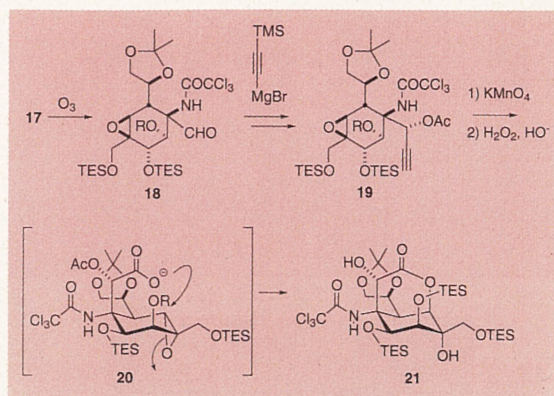


図6 ラクトン合成

合成に必要な酸素官能基をそろえた中間体17を得た。

末端ビニルの α -ヒドロキシカルボン酸への変換では、このビニル基の反応性が非常に乏しく、オゾンを除くほとんどの反応剤と反応しなかった。そこでいったんオゾン酸化でアルデヒド18に変換し、カルボン酸等価体を付加させ、水酸基の立体配置を制御することにした(図6)。このアルデヒドも予想以上に反応性が低かったが、アセチリドは付加反応が立体選択的に進行し、保護基の変換を経て19へ誘導した。このアセチレンを酸化的に切断しカルボン酸20とすると、分子内のエポキシドが開環しラクトン21が得られた。

TTXの重要な官能基であるグアニジンの導入とその後の脱保護は、筆者らの合成研究で最も困難で時間を要したところである。研究当初はトリクロロアセトアミドを分子内の他の構造を損なうことなくアミンへ脱保護できなかったため、トリクロロアセトアミドの特性を活用した独自のグアニジン合成法を開発した(図7)⁸⁾。すなわち、トリクロロアセトアミド22をベンジルウレア23に変換後、脱水してカーボジイミド24を合成し、ベンジリアミンを付加させベンジルグアニジン25を合成するというものである。この一連の反応条件は比較的穏和であり、5,11-dideoxyTTXと11-deoxyTTXの全合成^{4,5)}で実際に利用した。

しかし、この方法は効率の点で問題があったので、8,11-dideoxyTTX(3)の合成研究においてトリクロロアセトアミドの脱保護法を再検討した。その結果、ラクトンをオルトエステル型として保護すれば還元的条

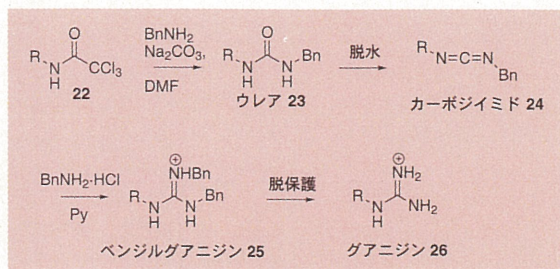


図7 グアニジン合成

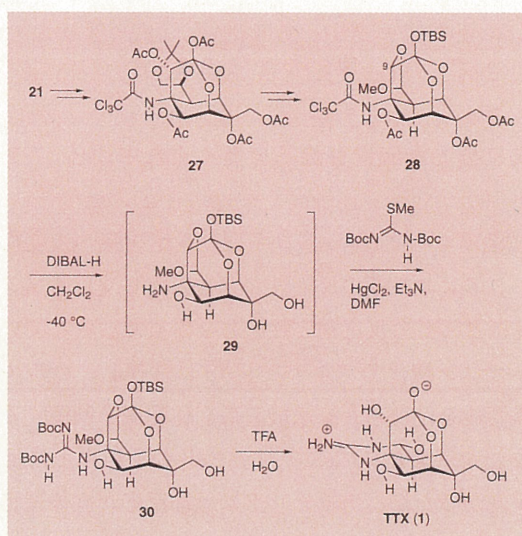


図8 グアニジン導入と TTX の全合成

件でも脱保護が可能になってきた⁹⁾。そこで、まず 21 のシリルエーテルをすべて脱保護しオルトエステル型のペンタアセテート 27 へ変換した (図 8)。次いでアセトニドで保護されたジオールを切断して得られるアルデヒドと 9 位の水酸基とを分子内アセタール化した 28 を合成し、脱保護の基質とした。DIBAL によってトリクロロアセトアミドを含むすべてのアシル基を一度に脱保護し、生成したアミノアルコール 29 を直ちに Boc 化したグアニジン 30 に変換した。最後にこれを酸で処理すると、すべての保護基が脱保護され、グアニジン環が形成され TTX (1) の全合成に成功した⁶⁾。

終わりに

以上のように完成した第二世代の全合成は、第一世代に比べ工程数が約半分になり、同位体標識体をはじめとする分子プローブの合成に十分活用できると考えている。TTX は誘導反応が著しく困難なため、完全化学合成で分子プローブが供給できる意義は大きい。一方、先に合成した非天然型の 8,11-dideoxyTTX (3) の Na チャンネル阻害活性の測定から、TTX の 8 位水酸基がその阻害に極めて重要であることが初めて明らかになった (東北大山下まり教授との共同研究)¹⁰⁾。現在、TTX 類縁体と Na チャンネルの部位特異的の変異を利用し TTX とチャンネルタンパク質との詳細な結合構造を明らかにしようとする研究に展開している。

このように、化学合成で供給される TTX の分子プローブは、Na チャンネルとの相互作用の研究だけでなく、長い間謎とされてきた TTX の生合成や食物連鎖機構などを解明する切り札となると考えている。TTX の不斉全合成の真価が問われるのは、まさにこれからである。

- 1) Y. Kishi, et al., *J. Am. Chem. Soc.*, **94**, 9217, 9219 (1972).
- 2) N. Ohyabu, T. Nishikawa, M. Isobe, *J. Am. Chem. Soc.*, **125**, 8798 (2003).
- 3) その後 Du Bois らも独自の合成戦略に基づいて TTX の全合成に成功している。A. Hinman, J. Du Bois, *J. Am. Chem. Soc.*, **125**, 11510 (2003).
- 4) T. Nishikawa, M. Asai, N. Ohyabu, N. Yamamoto, M. Isobe, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **38**, 3081 (1999).
- 5) T. Nishikawa, M. Asai, M. Isobe, *J. Am. Chem. Soc.*, **124**, 7847 (2002).
- 6) T. Nishikawa, D. Urabe, M. Isobe, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **43**, 4782 (2004).
- 7) T. Nishikawa, M. Asai, N. Ohyabu, N. Yamamoto, Y. Fukuda, M. Isobe, *Tetrahedron*, **57**, 3875 (2001).
- 8) T. Nishikawa, N. Ohyabu, N. Yamamoto, M. Isobe, *Tetrahedron*, **55**, 4325 (1999).
- 9) T. Nishikawa, D. Urabe, K. Yoshida, T. Iwabuchi, M. Asai, M. Isobe, *Org. Lett.*, **4**, 2679 (2002).
- 10) M. Yotsu-Yamashita, D. Urabe, M. Asai, T. Nishikawa, M. Isobe, *Toxicon*, **42**, 557 (2003).