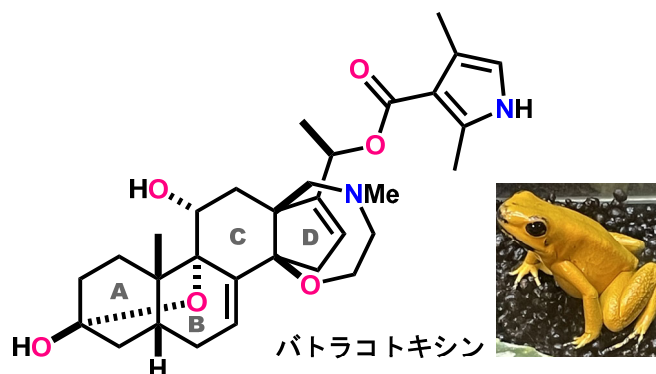


バトラコトキシンの全合成 ——モウドクフキヤガエル由来の天然物の完全化学合成——

発表のポイント

- ◆モウドクフキヤガエルから単離され、強力な神経毒性を有する複雑天然物バトラコトキシンの全合成を達成しました。
- ◆収束的合成戦略に基づいたフラグメント連結を鍵反応として高度に極性官能基化されたステロイド骨格を効率的に構築し、バトラコトキシンの全合成を 22 工程で実現しました。
- ◆本研究で確立した合成戦略を応用することで、他の複雑ステロイド天然物の統一的全合成が可能となることで、創薬研究の発展が期待されます。



バトラコトキシンの化学構造とバトラコトキシンを有するモウドクフキヤガエル

発表概要

東京大学大学院薬学系研究科の渡邊祐基 大学院生、両角久寛 大学院生、武藤大之 大学院生（研究当時）、萩原浩一 助教、井上将行 教授の研究グループは、収束的合成戦略（注 1）に基づくフラグメントのカップリング反応（注 2）を活用してバトラコトキシンの複雑な分子骨格を高効率に構築し、バトラコトキシンの全合成（注 3）を最長直線工程（注 4）22 工程で達成しました。

バトラコトキシンは、モウドクフキヤガエルから単離された強力な神経毒性を有する天然物です。特異に縮環したステロイド骨格上に多数の極性官能基を有し、その全合成研究は有機合成化学上、極めて挑戦的な課題です。今回、本研究グループは、パラジウムと酸化銀を用いる鈴木宮浦カップリング反応（注 5）により、混雑した位置で分子間カップリング反応を実現しました。さらに、精密に設計した中間体を利用した位置および立体選択的な官能基化を行い、バトラコトキシンを全合成しました。

本研究で確立した合成手法は、複雑ステロイド天然物の統一的合成法へと応用できる革新的研究であり、有機合成化学を発展させます。また、本戦略の応用により、様々なステロイド化合物を創出することで、創薬研究の発展へと繋がります。

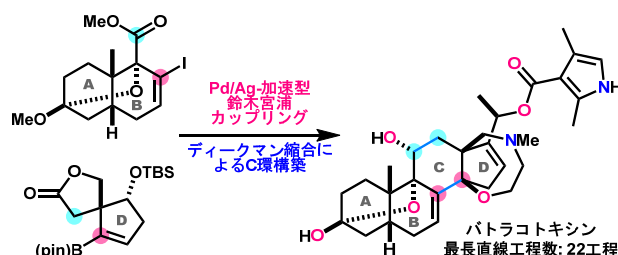
発表内容

〈研究の背景〉

バトラコトキシンは南米原産のモウドクフキヤガエルなどから単離されたステロイドアルカロイド (注6) であり、強力な神経毒性を示します。バトラコトキシンの 6/6/6/5 員環 (ABCD 環) のステロイド骨格は、AB 環、CD 環がそれぞれシス縮環 (注7) しており、U字型をとる特異な三次元構造を有しています。さらに、5つの四置換炭素を含み、環状ヘミアセタール (注8) や 7員環オキサゼパン (注9) などにより高度に官能基化されています。また、強力な生物活性の発現に重要なピロール (注10) エステルを有します。このように複雑な三次元炭素骨格上に多数の酸素官能基が密集した天然物を有機合成化学的に組み上げていくことは極めて困難であり、バトラコトキシンの全合成は有機合成化学上、極めて挑戦的な課題です。

〈研究の内容〉

本研究では、まずバトラコトキシンの AB 環と D 環に対応する、多数の極性官能基を有する部分構造 (フラグメント) を、遷移金属試薬を用いたカップリング反応により連結することを計画しました。一般的に、立体的に混雑した位置での炭素炭素結合反応および、多数の極性官能基を有するフラグメント同士の分子間での連結は困難です。今回、我々は、複雑な AB 環と D 環の分子間カップリング反応が、パラジウム触媒と酸化銀を用いた鈴木宮浦カップリング反応を利用することで、劇的に収率が向上することを見出しました。続いて、ディークマン縮合反応 (注11) により C 環を構築することで、バトラコトキシンの複雑な炭素骨格を市販化合物から 11 工程の変換で構築しました。その後、分子の三次元構造や配向基を最大限活用して、位置および立体選択的な酸素官能基の導入と、7員環オキサゼパンの構築を実現しました。中間体に存在する複数の官能基の反応性の違いを利用した炭素鎖伸長と複数の保護基の除去を行った後、ピロールエステル構造を導入することで、バトラコトキシンの全合成を最長直線工程 22 工程で達成しました。



〈今後の展望〉

本研究では、収束的合成戦略に基づくフラグメント連結により、強力な神経毒性を有するバトラコトキシンの全合成を達成しました。本戦略を応用し、様々な生物活性を有する複雑ステロイド天然物を統一的に創出することで、有機合成化学の発展のみならず、創薬研究の発展へと繋がります。さらに、パラジウム触媒と酸化銀を用いた鈴木宮浦カップリング反応は、立体的に混雑した位置での炭素炭素結合形成における強力な手法であり、多くの複雑天然物の全合成へと応用可能であり、天然物合成化学研究を加速することが期待されます。このように、複雑な構造を有する天然物合成研究は、単離量が僅少な希少天然物の未知機能の解明および本天然物群の構造を土台とした生物機能制御物質の創出および新規医薬品開発研究を大きく促進し、薬学の発展に貢献すると考えられます。

発表者

東京大学大学院薬学系研究科

井上 将行（教授）

萩原 浩一（助教）

渡邊 祐基（博士課程）

両角 久寛（修士課程）

武藤 大之（博士課程：研究当時）

論文情報

〈雑誌〉 *Angewandte Chemie International Edition* (オンライン版：8月25日)

〈題名〉 Total Synthesis of (-)-Batrachotoxin Enabled by a Pd/Ag-Promoted Suzuki-Miyaura Coupling Reaction

〈著者〉 Yuuki Watanabe, Hisahiro Morozumi, Hiroyuki Mutoh, Koichi Hagiwara, and Masayuki Inoue*

〈DOI〉 10.1002/anie.202309688

〈URL〉 <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/anie.202309688>

研究助成

本研究は、日本学術振興会 (JSPS) [科学研究補助金 基盤研究 (S) (22H04970：研究代表 井上将行)、若手研究 (21K14622：研究代表 萩原浩一)、特別研究員奨励費 (17J09521：特別研究員 武藤大之)] および卓越大学院プログラム (採択者 渡邊祐基) の支援を受けて実施しました。

用語解説

- (注 1) 収束的合成戦略：標的天然物の炭素骨格を複数のフラグメントに分割し、合成したフラグメント同士の連結により天然物を合成する連略です。炭素骨格を一つ一つ構築する方法と比較して短工程化、効率化が可能です。
- (注 2) カップリング反応：2つの部分構造同士で結合を形成する反応の総称です。
- (注 3) 全合成：単純な構造を有する化合物から、標的となる天然物を多段階の化学変換を組み合わせて完全化学合成することです。
- (注 4) 最長直線工程：最も工程数の長いフラグメントの原料から天然物までの総工程数です。
- (注 5) 鈴木宮浦カップリング反応：遷移金属試薬存在下、有機ハロゲン種と有機ホウ素種とをカップリングする反応です。
- (注 6) ステロイドアルカロイド：ステロイド骨格と窒素原子をともに有する天然物群の総称です。
- (注 7) シス縮環：2つの環が2つの原子を共有して結合した構造を縮環構造と呼びます。縮環構造のうち、縮環した炭素骨格を同一平面に書いた際、縮環部の2つの炭素原子の残る1つの置換基同士が同じ立体化学を有している構造です。
- (注 8) ヘミアセタール：R-O-C-OH という部分構造です。
- (注 9) オキサゼパン：一つの環状構造に窒素原子と酸素原子をともに含む官能基の総称です。
- (注 10) ピロール：5員環構造を持つ複素環式芳香族化合物です。
- (注 11) ディークマン縮合反応：塩基性条件下生じたエノラートがエステルへと求核攻撃し、脱離反応を経て1,3-ジカルボニル化合物を得る反応です。

問合せ先

〈研究に関する問合せ〉

東京大学大学院薬学系研究科

教授 井上 将行 (いのうえ まさゆき)

Tel : 03-5841-1354 E-mail : ionue@mol.f.u-tokyo.ac.jp

〈報道に関する問合せ〉

東京大学大学院薬学系研究科 庶務チーム

Tel : 03-5841-4702 E-mail : shomu@mol.f.u-tokyo.ac.jp