

研究 成 果 報 告 書

(国立情報学研究所の民間助成研究成果概要データベース・登録原稿)

研究テーマ (和文) AB	ヤドクカエル毒チリキトキシンとゼテキトキシンの化学合成と構造確定				
研究テーマ (欧文) AZ	Synthesis and structure confirmation of chiriquitoxin and zetekitoxin, toxins isolated from frogs, <i>Dendrobates</i>				
研究氏 代 表 名 者	カナ CC	姓) ニシカワ	名) トシオ	研究期間 B	2011 ~ 2013 年
	漢字 CB	西川	俊夫	報告年度 YR	2013 年
	ローマ字 CZ	Nishikawa	Toshio	研究機関名	名古屋大学
研究代表者 CD 所属機関・職名	名古屋大学・教授				
<p>概要 EA (600 字～800 字程度にまとめてください。)</p> <p>中南米に生息する希少生物ヤドクカエルの皮膚から単離されたチリキトキシンとゼテキトキシンは、それぞれフグ毒テトロドトキシン、麻痺性貝毒サキシトキシンと化学構造が類縁の神経毒である。しかし、これら化合物は天然からは極微量しか得られないため、ゼテキトキシンは構造が未確定で、両化合物ともに生物活性の詳細は明らかでない。本研究では、これら毒素の完全化学合成に挑戦し、その構造確定と供給を目的として研究を進めてきた。今回、テトロドトキシンの新合成法を開発し、その中間体を利用してチリキトキシンの完全化学合成にはじめて成功したので報告する。</p> <p>テトロドトキシンは、当研究室で報告した中間体 (<i>Synthesis</i> 1992-1998, 2010.) を使って以下のように合成した。まず、この中間体の 8 位水酸基の立体配置を酸化・還元によって反転させ、二酸化セレンによるアリル酸化によって 5 位へ水酸基を導入した。次いで、環内オレフィンを経過キシ化後、ビニル基をオゾン分解して得られたアルデヒドにカルボン酸等価体としてリチウムアセチリドを付加させた。このアセチレンを四酸化ルテニウムで酸化切断すると、発生したカルボン酸が分子内のエポキシドを開環しラクトンが生成した。これをシリル化するとテトロドトキシンのオルトエステル構造が得られた。この中間体にグアニジンを導入し、テトロドトキシンの新合成法を開発した。</p> <p>一方、チリキトキシンの合成は以下のように達成した。まず、テトロドトキシンの合成中間体の N-トリクロロアセチル基をベンジルカルバメート (Cbz) へ変換し、11 位の水酸基を無水酢酸-DMSO を使った酸化条件でアルデヒドに変換した。これに、D-camphor 由来のラクトンのリチウムエノラートを付加させ、単一の生成物を得た。アミノ基の保護基 Cbz を脱保護、グアニジンを導入し、チリキトキシンと合成的に等価な中間体を得た。保護基の脱保護は、水酸基の酸化で導入された 3 級水酸基の MTM (メチルチオメチル) 基の脱保護が通常の条件ではきわめて困難であることが分かり、以下のような脱保護法を新たに開発した。すなわち、MTM のスルフィドをスルホキシドに酸化し、Pummerer 反応によって α-アセトキシスルフィドに変換、塩基性条件下で加水分解するという方法である。この新手法によって、合成中間体の MTM 基の脱保護に成功し、チリキトキシンの全合成を完成した。これは、世界初のチリキトキシンの全合成である。なお、合成品の各種スペクトルは、天然物と完全に一致し、1990 年に報告された化学構造が立体化学を含め正しいことを確認した (現在論文投稿中)。現在この合成品を用いた詳細な生物活性試験が進行中である。</p>					
キーワード FA	ヤドクカエル	化学合成	チリキトキシン	テトロドトキシン	

(以下は記入しないでください。)

助成財団コード TA					研究課題番号 AA								
研究機関番号 AC					シート番号								

発表文献（この研究を発表した雑誌・図書について記入してください。）									
雑誌	論文標題 ^{GB}	Synthetic Studies on Pactamycin, a Potent Antitumor Antibiotic.							
	著者名 ^{GA}	T.Nishikawa ら	雑誌名 ^{GC}	RSC Advances					
	ページ ^{GF}	9448~9462	発行年 ^{GE}	2	0	1	2	巻号 ^{GD}	2
雑誌	論文標題 ^{GB}	An Improved Synthesis of (-)-5,11-Dideoxytetrodotoxin.							
	著者名 ^{GA}	T.Nishikawa ら	雑誌名 ^{GC}	J. Org. Chem.					
	ページ ^{GF}	1699~1705	発行年 ^{GE}	2	0	1	3	巻号 ^{GD}	78
雑誌	論文標題 ^{GB}	Total Synthesis of Chiriquitoxin, an Analog of Tetrodotoxin Isolated from the Skin of Dart Frog							
	著者名 ^{GA}	T.Nishikawa ら	雑誌名 ^{GC}	投稿中					
	ページ ^{GF}	~	発行年 ^{GE}					巻号 ^{GD}	
図書	著者名 ^{HA}								
	書名 ^{HC}								
	出版者 ^{HB}		発行年 ^{HD}					総ページ ^{HE}	
図書	著者名 ^{HA}								
	書名 ^{HC}								
	出版者 ^{HB}		発行年 ^{HD}					総ページ ^{HE}	

欧文概要 EZ

Chiriquitoxin and zetekitoxin were isolated from dart frogs in central America. These natural toxins are analogues of tetrodotoxin, a pufferfish toxin and saxitoxin, a paralytic shellfish toxin, respectively. Because of the scanty of these compounds from natural sources, biological activities of these two compounds have not been well studied. This research aims at development of the synthetic routes of these compounds for confirmation of the chemical structure by total synthesis and supply of these toxic compounds for their biological estimation in detail. This report describes the first total synthesis of chiriquitoxin.

The synthesis began from a newly designed intermediate in this laboratory (Synthesis 1992-1998, **2010**). Inversion of the configuration of the C-8 position, allylic oxidation at C-5 position and epoxidation provided a fully oxygenated cyclohexane compound for tetrodotoxin. Ozonolysis of the vinyl group was followed by addition of acetylene as a carboxylic acid equivalent. The acetylenic moiety of the product was oxidatively cleaved to carboxylic acid, which afforded an orthoester after silylation. Guanidinylation completed the synthesis of tetrodotoxin. Chiriquitoxin was synthesized from an intermediate in the above-mentioned synthesis of tetrodotoxin. An aldehyde of the 11-position was prepared and then coupled with D-camphor derived chiral lactone to the desired product. Guanidinylation and deprotection furnished the synthesis of chiriquitoxin. In deprotection experiments of an intermediate, a new deprotection procedure of the MTM (Methylthiomethyl) ether was developed by using Pummerer rearrangement. As the spectra of the synthesized chiriquitoxin are identical to those of the natural compound, the structure reported in 1990 is confirmed. Detailed biological estimation of the synthetic chiriquitoxin is now in progress.