

天然物主導型電位依存性ナトリウムチャネル制御因子の創製

Development of a natural product-based voltage-gated sodium channel regulator

(日本薬学会推薦)

代表研究者 北海道大学 長友 優典 Hokkaido University Masanori NAGATOMO
協同研究者 北海道大学 島川 典 Hokkaido University Tsukasa SHIMAKAWA

Channelopathies, arising from dysfunction of ion channels that govern fundamental biological processes, are implicated in a wide range of diseases. Therefore, the rational development of therapeutics that precisely modulate ion channel functions represents a critical challenge in modern chemical biology and drug discovery. Densely functionalized natural products bearing oxygen- and nitrogen-based polar functional groups and unique three-dimensional architectures can enable highly selective modulation of ion channels, properties that are often unattainable with conventional small-molecule drugs or structurally simple natural products. This research aims to develop new strategies for the functional analysis and control of ion channels through the total synthesis of natural products that potentially inhibit voltage-gated sodium channels (NavCh).

研究目的

電位依存性ナトリウムチャネル(Na_vCh)は、約2000個のアミノ酸から構成される分子量20万超の巨大な膜タンパク質である。心筋、骨格筋、中枢神経などの興奮性細胞に発現する生命活動における活動電位の発生・伝播・制御を担う。Na_vChに作用する代表的な医薬品であるリドカインは、局所麻酔薬や抗不整脈薬として臨床応用されている。しかし一般に、これら既存の医薬品はサブタイプ選択性が低く、副作用の軽減や特定のNa_vChの精密な機能制御には、依然として大きな課題が残されている。そこで、本研究ではNa_vChの精密な機能制御を志向し、極性官能基が高度に密集したグアニジンアルカロイドであるヤドクガエルの神経毒・ゼテキトキシシンAB(ZTX, **1**)、およびグラヤナンジテルペノイドの一種であるピエリスフォーモソイドB(**2**)を研究基盤分子として選択し、その全合成を起点とする基礎研究を展開する(図1)。

第一の研究基盤分子であるZTX(**1**)は、Na_vCh いずれのサブタイプにも阻害活性を示す。これは、水

の各ドメインと多点相互作用するためと考えられている。しかし、Na_vChとZTXの結合モデル(複合体構造など)は未だ提示されておらず、その相互作用の詳細は不明である。裏を返せば、ZTXの骨格を基盤として適切な構造展開を行うことで、サブタイプ選択的なNa_vCh阻害剤の開発が期待できる。すなわちZTXは一般的な低分子医薬品では実現困難な、強力かつ選択的なNa_vChの認識・機能制御を可能にするポテンシャルを秘めている。したがって、本研究ではZTXの全合成を達成し、それを基盤とした構造展開(誘導体化)を行うことで、Na_vChサブタイプ特異的なリガンドの創製、ひいてはNa_vChの精密な機能制御に挑戦する。

Figure 1. Targeted natural products in this study.

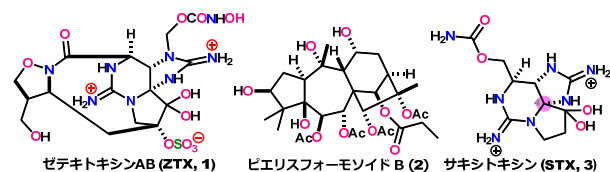


図1. 研究基盤分子群

第二の研究基盤分子であるピエリスフォーモソイドB(**2**)は、ツツジ科植物から単離されるグラヤナンジテルペノイドであり、5/7/6/5員環が特異に縮環し

た四環性骨格を有する。加えて、多数の酸素官能基と不斉点が炭素骨格上に高密度に集積し、極めて複雑な三次元構造を形成している。同テルペノイド群は、細胞膜上の NavCh に対して高選択的に結合し、興奮と脱分極を持続させることで様々な生理現象を誘起する。また、特異な炭素骨格上の極性官能基の配置様式に応じて多様な生物活性を発現するため、サブタイプ選択的な NavCh 制御を実現し得る創薬リード・リード化合物として大きな注目を集めている。炭素骨格上の極性官能基の本天然物群は、しかし、これらの多くは自然界からの単離量が極めて僅少であり、創薬展開を志向した量的供給自体が困難を極める。そのため、本天然物群の構造活性相関研究は限定的であり、その作用機序の詳細も十分に解明されていない。したがって、本天然物群を魅力的な NavCh 制御因子として活用し創薬研究へと昇華させるためには、天然物群およびその構造類縁体の効率的かつ網羅的に、かつ効率よく供給できる合成手法の確立が必要不可欠である。

研究経過

本研究を開始するにあたり、特異なグアニジナルカロイドである ZTX 合成の特徴を把握するため、ZTX と共通骨格を有する構造類縁体であり、より構造が簡略化された天然物であるサキシトキシシン (STX) の化学合成に着手した。STX の母骨格を効率的に構築すべく、極性官能基許容性の高いラジカル反応を活用したフラグメント連結戦略を採用することとした。各フラグメントの立体配置および反応条件を最適化し、STX が有する 1,2-ジアミン構造を立体選択的に構築できた。また、グアニジノ基の導入と酸化的グアニジン環構築を行い、STX の全合成における重要な合成中間体を得ることに成功した。本合成研究で得られた知見を応用することで、STX および ZTX の効率的な化学合成の達成、ひいては革新的イオンチャネル機能制御分子の創製が可能となる。

第二に、ピエリスフォーモソイド B の不斉全合成に向けて、グラヤナンジテルペノイド類を含む多数の生物活性天然物や医薬品に頻出の部分構造である、橋頭位に第四級炭素を有するビシクロ[3.2.1]オクタン骨格の新規構築法の確立を目指した。従来の骨格構築法は、過酷な反応条件と多段階の変換を必要としており、実用性が高く官能基許容性に優れた手法が切望されていた。この課題を解決すべく、我々は

2-オキサビシクロ[3.3.0]オクテン骨格からビシクロ[3.2.1]オクテン骨格への骨格変換反応を計画した。詳細な条件検討の結果、適切な Lewis 酸を使用することで、前例のない世界初の骨格変換反応を見出すことに成功した。また、新たに開発した本反応を駆使することで、ピエリスフォーモソイド B が有する、高度に官能基化された 3 環性骨格(ACD 環)の革新的合成法の確立に成功した。上記研究成果は、すでに学術誌へ論文投稿を行った。

考察

1. STX の不斉全合成研究

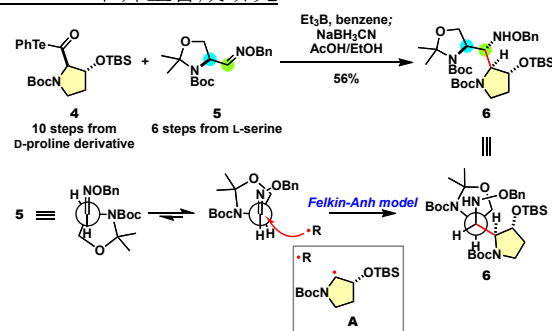


Figure 2. Fragment coupling enabled by stereoselective radical coupling reaction.

STX の全合成に向けて、高度に官能基化されたアミノ酸由来のフラグメント同士を、官能基許容性の高いラジカル反応を用いて立体選択的に連結する合成戦略を立案した。まず、D-プロリン誘導体から 2 工程の変換により、ラジカル供与体であるアシルテルリド **4** を合成し、その良好な反応性を確認した。続いて、STX の母骨格構築に向けて、L-セリンから 6 工程で、ラジカル受容体であるオキシム **5** を調製した。条件検討の結果、**4** および **5** を、ベンゼン加熱中 Et₃B および空気中で処理すると、両フラグメントの立体選択的な連結反応が進行し、**6** を 56% の収率で与えた(図 2)。ラジカル供与体および受容体の立体配置を適切に設計し、反応条件を精密に検討することで、挑戦的なフラグメント連結反応を実現した。本反応では、Et₃B および空気中の酸素から生じるエチルラジカルと **4** が反応し、炭素ラジカル種 **A** を与える。この求核的な炭素ラジカル **A** が、求電子的なオキシム **5** の C=N 結合へと付加する際、Felkin-Anh モデルに則って反応が進行したものと推察される。その結果、黄緑色でハイライトした位置に所望の立体化学を導入しつつ 1,2-ジアミン構造を一挙に構築し、STX

の母骨格を合成することに成功した。

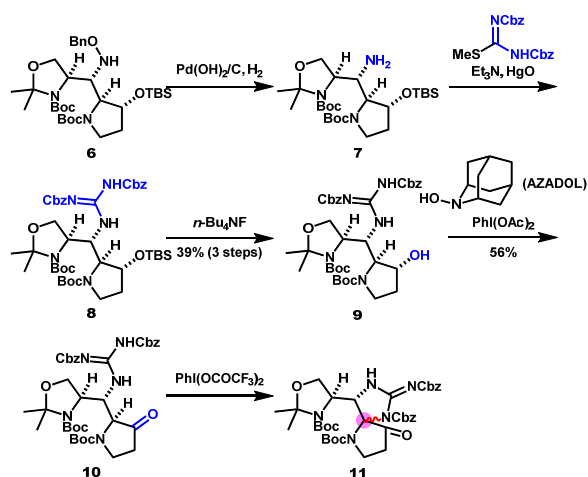


Figure 3. Oxidative guanidine formation.

続いて、酸化的グアニジン環構築に向けて、カップリング体 **6** からの官能基変換を行った。**6** を加水素分解条件に付したところ、ベンジル基の除去と N-O 結合の切断が一挙に進行し、一級アミン **7** を得た。次いで、**7** に対するグアニジノ基の導入、TBS 基の除去および続く 2 級ヒドロキシ基の化学選択的な酸化反応を順次行い、ケトン **10** を調製した。その後、**10** に対する酸化的グアニジン環構築を行い、目的とする環化体 **11** を得ることに成功した。**11** は、STX に残るもう一つのグアニジン環を構築するための足掛かりとなる官能基を有していることから、STX の全合成における重要な合成中間体である。

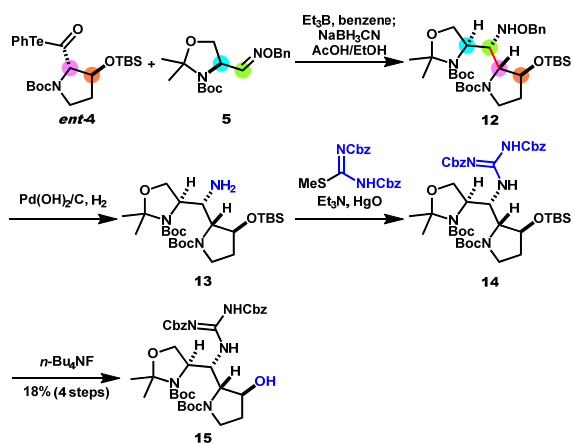


Figure 4. Evaluation of radical coupling reaction.

前項で詳述した立体選択的なラジカルカップリング反応の汎用性を評価すべく、D-プロリン誘導体の対掌体である L-プロリン誘導体から 2 工程の変換で得られるアシルテルリド **ent-4** を合成した。**ent-4** および **5** を、ベンゼン加熱中 Et₃B および空気で処理し

たところ、両フラグメントの立体選択的な連結反応が進行し、対応する連結体 **12** を単一のジアステレオマーとして得ることに成功した。また、**12** からグアニジノ基の導入を含む 3 工程の変換を経て、化合物 **15** を **ent-4** から 4 工程、通算 18% の収率で得た。

以上より、ラジカル供与体の絶対立体配置に関わらず、多官能基化されたアミノ酸誘導体同士の効率的な立体選択的連結が可能であることを実証した。本研究で確立した手法は、STX や ZTX に代表されるグアニジンアルカロイドに共通して見られる、多官能基化された 1,2-ジアミン構造の実用的な立体選択的構築法として極めて有用である。

2. ピエリスフォーモソイド B の不斉全合成に向けた新規骨格変換反応の開発

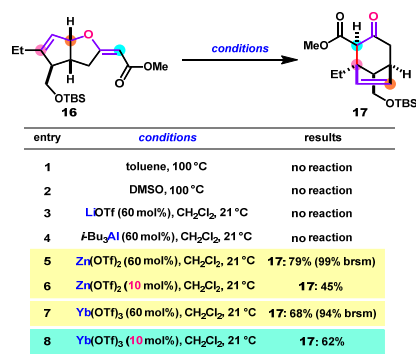


Figure 5. Optimization of skeletal metamorphosis.

2-オキサビシクロ[3.3.0]オクテン骨格からビシクロ[3.2.1]オクテン骨格への骨格変換反応を開発すべく、モデル基質として(-)-Corey ラクトンジオールから 8 工程で誘導可能な基質 **16** を設計・合成し、条件検討を行った(図 5)。加熱条件では反応が全く進行しなかったため(entries 1 and 2)、Lewis 酸による基質の化学・位置選択的な活性化を指向した条件を網羅的に検討した。その結果、LiOTf や *i*-Bu₃Al を Lewis 酸とした場合は、反応は全く進行しなかったが(entries 3 and 4)、Zn(OTf)₂ を用いたところ、目的とする転位体 **17** が 79% の収率で得られることを見出した(entry 5)。しかし、Zn(OTf)₂ の触媒量を 60 mol% から 10 mol% へと低減すると、収率が大きく低下した(entry 6)。この結果を受けて Lewis 酸を体系的に再検討したところ、Yb(OTf)₃ が本反応に極めて効果的な触媒として機能することを見出した(entry 7)。Yb(OTf)₃ では触媒量を 60 mol% から 10 mol% へ低減した場合でも、収率の大幅な低下は見られなかった(entry 8)。したがっ

て、entry 8 に記載の条件を、本骨格変換反応における最適条件とした。

確立した手法の汎用性と堅牢性を実証すべく、2-オキサビシクロ[3.3.0]オクテン骨格を有する種々の化合物群を調製し、先に最適化した条件を用いて骨格転位反応を行った(図 6)。その結果、原料の幾何異性に関わらず、目的のビシクロ[3.2.1]オクテン骨格を有する化合物を良好な収率で与えた。これにより、本手法が、第 4 級炭素を有する多官能基化されたビシクロ[3.2.1]オクテン骨格の革新的な構築法として、極めて有用であることを実証した。

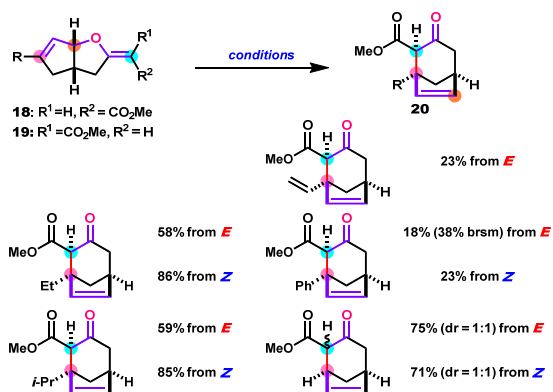


Figure 6. Substrate scope of skeletal metamorphosis.

2. ピエリスフォーモソイド B が有する 3 環性骨格の構築

前項で確立した手法を駆使し、ピエリスフォーモソイド B が有する 3 環性骨格の構築法へと展開した。

(-) リナロールより誘導した光学的に純粋なエノン **25** に対し、ヨウ素化ならびに菌頭カップリングを行ったのち、TBS 基を化学選択的に除去しアルコール **28** を得た。続いて、生じたヒドロキシ基を足掛かりとしたヨードエーテル化、および続く 2 工程の分子内アルキル化を行い、アセタール **29** を合成した。さらに、剛直な 5/5-*cis* 縮環構造を利用した立体選択的な Luche 還元と MOM 保護を行い、**32** を誘導した。次いで、塩酸を用いたアセタール部位の加水分解に続き、リチオ化した $TMSCHN_2$ を作用させ、光学的に純粋なフラグメント **34** を得ることに成功した。得られたアルキン **34** から調製したジアニオンを、別途調製した A 環フラグメント **35** と 1,2-付加させ、付加体 **36** を与える条件を見出した。その後、生じた 2 級ヒドロキシ基を二酸化マンガンで酸化した後、TBD を用いる分子内 Michael 付加反応を進行させることで、信頼性の高い骨格変換反応基質 **37** の合成ルートを確立した。

こうして得られた **37** を 10 mol% の $Yb(OTf)_3$ で処理したところ、所望の骨格変換反応が進行し、ピエリスフォーモソイド B の ACD 環 3 環性骨格の構築に成功した。本変換では、ケタール、MOM 基、TIPS 基、アルキンに代表される反応性の高い官能基を損なうことなく、転位体 **38** を良好な収率で与えた。以上の結果は、本研究で確立した反応条件が高い官能基許容性を示し、官能基が集積した稠密官能基化天然物の全合成に適用可能であることの証左である。生成物 **38** は、ピエリスフォーモソイド B の中央 B 環構築の足掛かりとなる官能基を有することに加え、炭素骨格上に極性官能基を位置・立体選択的に導入するための官能基を備えていることから、ピエリスフォーモソイド B の全合成における重要な合成中間体である。

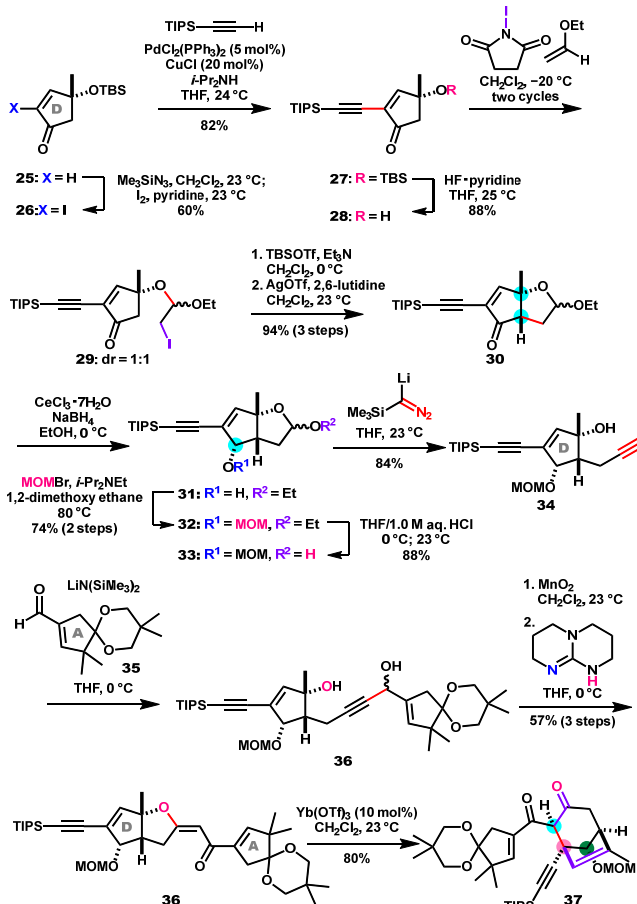


Figure 7. Construction of the bicyclo[3.2.1]octene structure of pierisformosoid B.

研究の発表

口頭発表

1. 長友 優典. 網羅的全合成戦略の探求—隣の芝生は青くない. 第 57 回天然物談話会. 名古屋大学, 2024.7.4.
2. 長友 優典. Strategy for The Total Synthesis of Taxol Based on Intermolecular Radical Coupling Reaction. CREST RETR-4. Nanyang Technological University, Singapore, 2024.7.9.
3. 長友 優典. こんな分子をどうやって作る?, 異分野と交わる未来の有機合成化学. 日本化学会秋季事業 第 14 回 CSJ 化学フェスタ 2024. タワーホール船堀, 2024.10.22.
4. 長友 優典. Total Synthesis of Taxol. 12th Singapore International Chemistry Conference (SICC-12). National University of Singapore, Singapore, 2024.12.8.
5. 菅原 充希, 島川 典, 長友 優典. イソシゾガミンの全合成研究. 日本薬学会北海道支部第 152 例会. 札幌コンベンションセンター, 2025.5.17.
6. 佐藤 広悠, 島川 典, 長友 優典. サキシトキシンの全合成研究. 日本薬学会北海道支部第 152 例会. 札幌コンベンションセンター, 2025.5.17.
7. 高橋 晃生, 島川 典, 長友 優典. モミラクトン B の全合成研究. 日本薬学会北海道支部第 152 例会. 札幌コンベンションセンター, 2025.5.17.
8. 遠藤 立樹, 島川 典, 長友 優典. スカプロロド A の全合成研究. 日本薬学会北海道支部第 152 例会. 札幌コンベンションセンター, 2025.5.17.
9. 長友 優典. 網羅的全合成戦略の探究. UBE 学術振興財団 学術奨励賞受賞講演. UBE 株式会社 医薬事業部 医薬研究所, 2025.6.4
10. 長友 優典. 稠密官能基化天然物の収束的全合成戦略. 第 37 回万有札幌シンポジウム、北海道大学工学部, 2025.7.5
11. 佐藤 広悠, 島川 典, 長友 優典. サキシトキシンの全合成研究. 第 58 回天然物化学談話会. トーセイホテル&セミナー幕張, 2025.7.13.
12. 佐藤 広悠, 島川 典, 長友 優典. サキシトキシンの全合成研究. 第 54 回複素環化学討論会. 東京大学安田講堂, 2025.10.9.
13. 島川 典. 新規分子変換が拓く稠密官能基化天然物の全合成. 東大創薬機構・AMED-BINDS 連携シンポジウム, 第 32 回ファーマサイエンスシンポジウム. 北海道大学薬学部臨床薬学講義室, 2025. 10. 9.
14. 長友 優典. Strategy-Driven Synthesis of Natural Products. The International Chemical Congress of Pacific Basin Societies 2025、Honolulu, Hawaii, 2025/12/18.
15. 日比野 蓮, 島川 典, 長友 優典. 先例のない骨格転位反応による多官能基化されたビシクロ [3.2.1]オクテン骨格の構築. 日本薬学会第 146 年会. 関西大学千里山キャンパス, 2026.3.28.
16. 下地 峻平, 島川 典, 長友 優典. ピエリスフォーモソイド B の全合成研究. 日本薬学会第 146 年会. 関西大学千里山キャンパス, 2026.3.28.
17. 誌上発表
1. Watanabe, A.; Hikone, Y.; Nagatomo, M.; Inoue, M. Conversion of Phorbol into Des-D-Ring Tricycle and Crotonianoid B via Peroxidation Reaction. *Org. Lett.* **2024**, 26, 4335.
2. Yamada, Y.; Yoshinaga, R.; Matsui, Y.; Nagatomo, M.; Inoue, M. Et₃Al/Light-Promoted Radical-Polar Crossover Reactions of α -Alkoxyacyl Telluride. *J. Org. Chem.* **2024**, 89, 11701.
3. Takaoka, K.; Matsubara, D.; Matsumoto, M.; Nagatomo, M.; Hagiwara, K.; Inoue, M. Total Synthesis of Trigocherrins A and C. *J. Am. Chem. Soc.* **2025**, 147, 45670.
4. Oga, K.; Yamada, Y.; Nagatomo, M.; Fujino, H.; Inoue, M. Collective Total Synthesis of 12 C4-Oxygenated Cladiellins and Structure Elucidation of Cladieunicellin D and Cladielloides A/C. *J. Am. Chem. Soc.* **2026**, 148, 1812.
5. Shimoji, S.; Hibino, R.; Shimakawa, T.; Nagatomo, M. Skeletal Metamorphosis of 2-Oxabicyclo[3.3.0]octenes into Bridged Bicyclo[3.2.1]octenes: A Strategy for Complex Architecture Synthesis. *Org. Lett.* in press.