

バトラコトキシンAの全合成

西 口 毅

Total Synthesis of Batracotoxin A

Takeshi Nishiguchi

Summary. Batracotoxin A is one of the powerfully neurotoxic steroidal alkaloids found in the skin of a Colombian frog of the genus *Phylllobates*. This alkaloid was synthesized stereoselectively from 11 α -hydroxyprogesterone through 23 steps in the overall yield of 0.25%. This synthesis is much shorter and has far higher overall yield than other syntheses in the literatures.

アメリカ大陸中南部地方には、矢毒ガエルと呼ばれる一群のカエルが生息している。これらのカエルの大部分は、派手な“警戒色”をもつ。このような警戒色は、カエルを捕食しようとする他の動物に、これらのカエルが毒性をもつか少なくとも不快な味をもつことを示している。捕食者はこの色を見ると食べるのを思いとどまることが多い。しかし、毒をもつ矢毒ガエルが常に捕食を免れているわけではない。矢毒ガエルは、刺激されると皮膚にある毒線から分泌物を出す。ヘビや鳥などの他の動物が、これらのカエルを捕らえて口に含むと、焼けるような感覚やむかつくような嫌な味を感じるらしい。そのため、獲物を吐き出してしまうことが多い。面白いことに、この派手な警戒色は、全く別の種類の多くの無毒なカエルによってもまねられている。

おそらく、無毒なカエルは、この擬態によって捕食を免れているのであろう。(矢毒ガエルは昼間に行動するが、矢毒ガエルの形態をまねている無毒なカエルは夜行性である。)

最も強い毒性をもつのは、コロンビア地方の西側、アンデス山脈の太平洋側の斜面に分布するPhyllobates属のカエルである。これらの矢毒ガエルの毒は、吹き矢の矢毒として用いられている。土地のインディオは、このカエルに尖った棒をのどから深く突き刺す。カエルは苦しがりて背中に白い泡を出す。狩人は矢の先にこの毒を塗りつける。この方法によって、1匹のカエルから約50本の毒矢が得られる。この毒は1年間はその破壊的な力を失わない。もっと賢い部族は、矢の先で生きているカエルの背中をこすって刺激し、矢に毒を塗布するだけである。この方法では、飼育しているカエルが何回も使える。矢毒ガエルを素手でつかむのは危険だという¹⁾。

矢毒ガエルが皮膚から分泌する毒物の本体は、窒素をもつ環状化合物でアルカロイドと呼ばれているものである。アルカロイドの多くは、動物よりも植物の成分として知られているが、矢毒ガエルは独特のアルカロイドを豊富にもっている。矢毒ガエルアルカロイドの大部分は、その構造の中に、1つの窒素と5つの炭素からなる環、ピペリジン環をもつ。しかし、Phyllobates属のカエルでは、このピペリジン化合物の生合成は抑えられ、全く別のアルカロイドが合成される。このアルカロイドは、ギリシャ語のカエル (batrachos)にちなんでバトラコトキシンと命名されており、インディオが用いる吹き矢の毒の主成分である²⁾。ステロイド性アルカロイドであるバトラコトキシンの毒性(生理活性)は、他の矢毒アルカロイドの毒性よりも遙かに強く致命的である。バトラコトキシン類は、タンパク質以外の天然の毒としては最強の毒性をもつ。ハツカネズミを使った実験から推定すれば、

僅か0.1mgのバトラコトキシンは、体重50kgの動物の半数を殺せる。

この毒アルカロイドは、神経や筋肉の細胞膜のナトリウムイオンの透過性を選択的に狂わせる。バトラコトキシンが作用する場所は、ナトリウムイオンの透過を調節しているナトリウムチャンネルである。ナトリウムチャンネルは細胞膜を貫いて存在する巨大タンパク質であり、神経細胞や筋細胞が電氣的に興奮してインパルスという電気信号を送るとき、一過性にかけてまた閉じる。バトラコトキシンが結合すると、このチャンネルは正常に閉じることができなくなる。したがって、ナトリウムイオンが細胞の中に多量に流入し、細胞は脱分極を起こす。脱分極の状態では、神経細胞はもはやインパルスを次の神経細胞に信号として伝えることができない。そのため、筋細胞は、刺激された後、収縮したままの状態になってしまう。その結果、例えば、心臓は不整脈や心拍停止などを起こす。バトラコトキシンのこのような特性は、ナトリウムチャンネルの研究に利用されている³⁾。(フグ毒のテトロドトキシンは、バトラコトキシンとは逆に、ナトリウムチャンネルを閉じたままにしておく生理作用をもつ。)

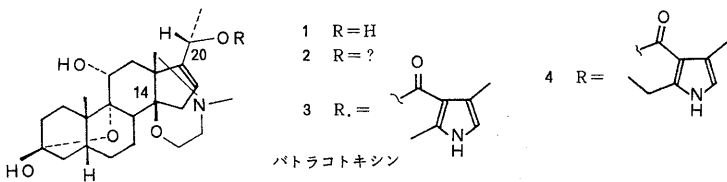
バトラコトキシンは、他の矢毒アルカロイドよりも、生理活性が強いだけでなく、ナトリウムチャンネルに対してよりspecificに反応する。このような作用のため、生化学、生理学、薬理学などの分野の研究におけるバトラコトキシンの有用性と需要は高い。しかし、必要量を天然カエルから得ることができないので、その実用的な合成法の確立が望まれている。

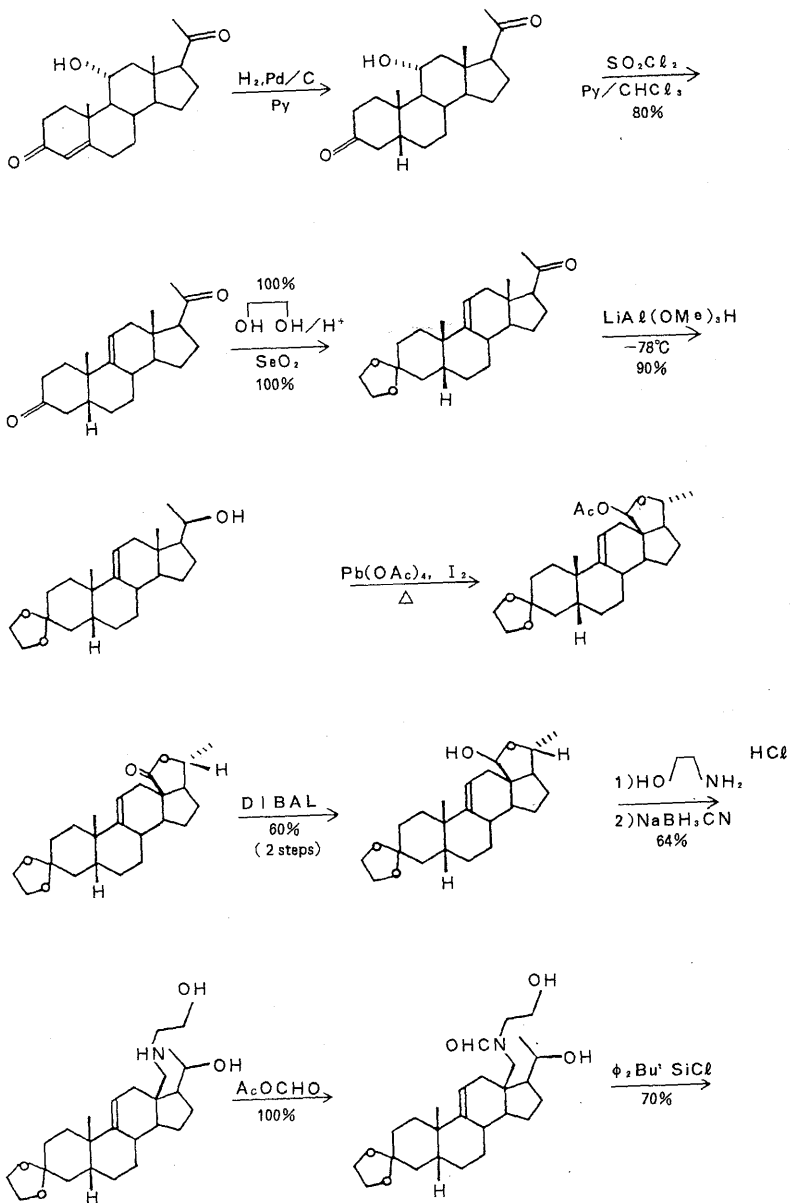
バトラコトキシンAの合成はスイスCIBA社の研究者達によって既に達成されている⁴⁾。しかし、発表された結果によれば、合成ステップ数は約60にも達し、総合収率も0.00025%に過ぎない。また、立体化学的純度も低い。その後、部分的な合成も報告されているが⁵⁻⁷⁾、

真に実用的なバトラコトキシンの合成法は、まだ見出されていないと言っ
てよいであろう。本研究の目的は、バトラコトキシンを相当量合成し
うる実用的全合成法を見出すことである。

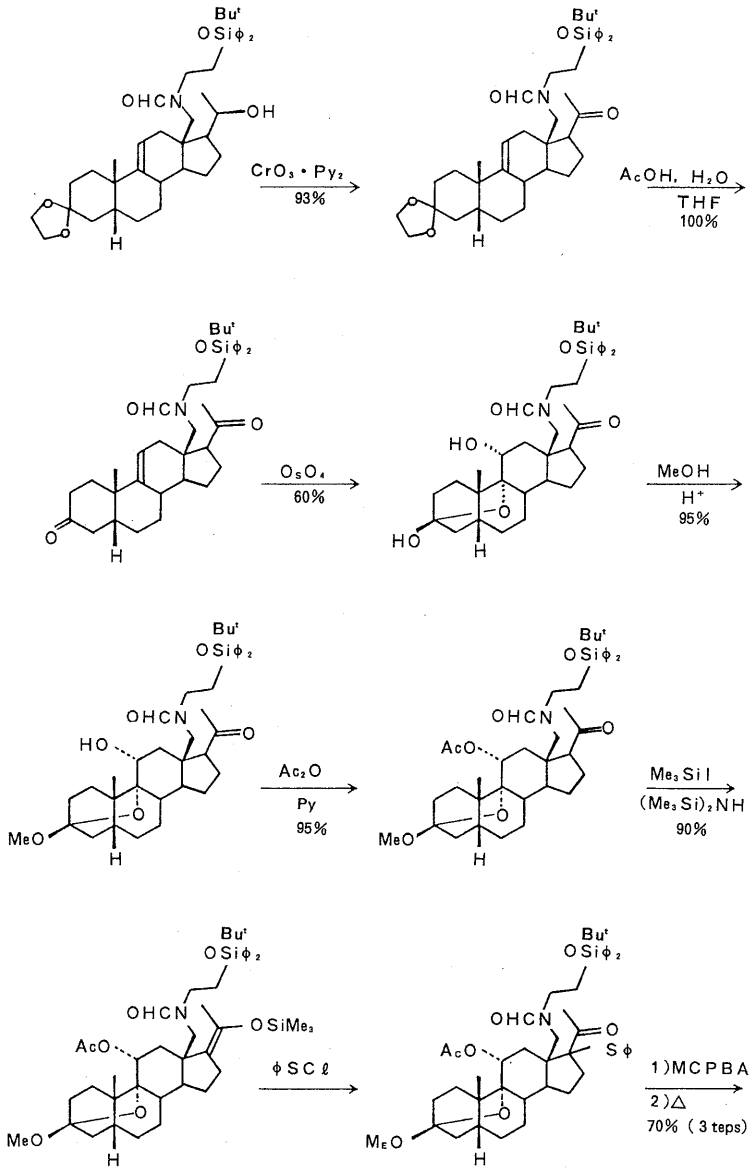
バトラコトキシン類としては、バトラコトキシンA (1) (LD_{50} 1mg/Kg mice)、
シュワードバトラコトキシン (2) (構造未知)、バトラコトキシン (3) (LD_{50} 2 μ g/Kg mice)、
ホモバトラコトキシン (4) (LD_{50} 3 μ g/Kg mice)が知られている²⁾。(図参照)
3と4は、1と2,4-ジメチル-および2-エチル-4-メチル-ピロ
ロール-3-カルボン酸との縮合反応により合成することが可能であ
らうと推定される。よってバトラコトキシンA (1)の合成を本研究の目
的とした。

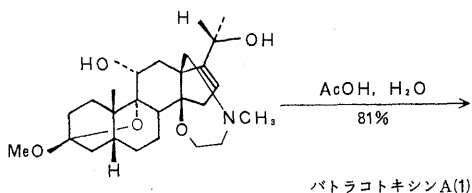
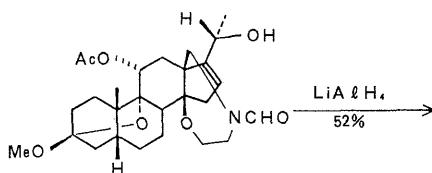
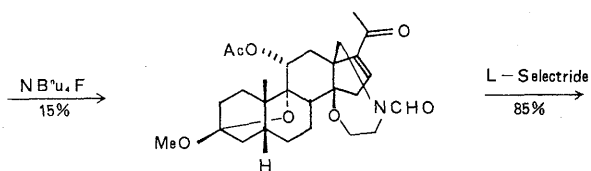
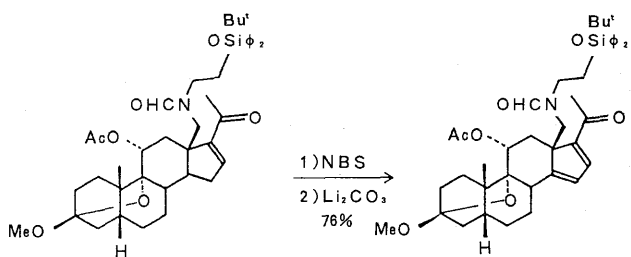
標的化合物の合成法は、逆合成解析によって決定する。本研究にお
いても徹底的に逆合成を検討し、比較的安価に購入できるステロイド
性女性ホルモン、11 α -ヒドロキシプロゲステロンを出発物質として
選定した。合成経過の説明は、余りに専門的になるので、理解でき
る人も少ないであろうから、用いた試薬と反応中間体の化学式(構造式)
と収率を示すにとどめる。有機合成の専門家が見れば、これだけか
らでも大部分の情報が得られるからでもある。最も困難でもあり、ま
た重要でもあるのは、マイケル付加によりNとOを含む7員環を形成
する段階である。このキーステップは、収率も低いことから、まだ完
成されたとは言い難い。現在までのところでは、目的のバトラコトキ
シンAは、ステップ数23、総合収率0.25%で合成されている。





バトラコキシシンAの全合成





摘 要

ナトリウムチャンネルは、インパルスにより一過性に開いてまた閉じるが、矢毒ガエルが分泌するバトラコトキシンが結合すると、閉じられなくなる。この強い生理活性のため、生理学等の分野におけるバトラコトキシンの有用性は高い。本研究では、ステップ数23、総合収率0.25%でバトラコトキシンAを合成した。これは、既発表の結果に比べてステップ数が遙かに少なく総合収率が遙かに高いので、実用性が高い。

文 献

- (1) C. W. Myers and J. W. Daly, *Scientific American*, **248**, 120 (1983).
- (2) T. Tokuyama, J. W. Daly, and B. Witkop, *J. Am. Chem. Soc.*, **91**, 3931 (1969).
- (3) E. X. Albuquerque, J. W. Daly, and B. Witkop, *Science*, **172**, 995 (1971).
- (4) R. Imhof, E. Gossinger, W. Graf, L. Berner-Fenz, H. Berner, R. Schaufelberger, and H. Wehrli, *Helv. Chim. Acta*, **56**, 139 (1973).
- (5) J. F. Keana and R. R. Schumaker, *J. Org. Chem.*, **41**, 3840 (1976).
- (6) E. A. Elin, E. V. Grishin, V. N. Leonov, and V. P. Shevchenko, *Bioor. Khim.*, **9**, 990 (1983); *Chem. Abstr.*, **100**, 19354y (1994).
- (7) P. Magnus, T. Leapheart, and C. Walker, *J. Chem. Soc., Commun.*, 1185 (1985).