

構造-活性相関研究を指向したヒストリオニコトキシン類の不斉全合成

(阪公大院理) ○辻 雄太・西川 慶祐・森本 善樹

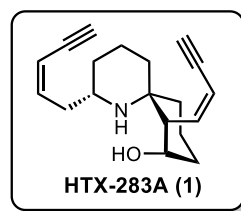
Asymmetric Total Synthesis of Histrionicotoxins towards Structure-Activity Relationship Studies
(Graduate School of Science, Osaka Metropolitan University) ○ Yuta Tsuji, Keisuke Nishikawa, and Yoshiki Morimoto

Histrionicotoxin 283A (HTX-283A, **1**), one of azaspirocyclic alkaloids isolated from Colombian ‘poison arrow’ frog *Dendrobates histrionicus*, exhibits intent selective inhibition of nicotinic acetylcholine receptors.¹⁾ The other members of this alkaloid family including HTX-235A (**2**) have also been identified. In this presentation, we report the total synthesis of HTXs utilizing a cyclization reaction to directly construct the nitrogen-containing spirocyclic product from the linear substrate developed by our laboratory.²⁾

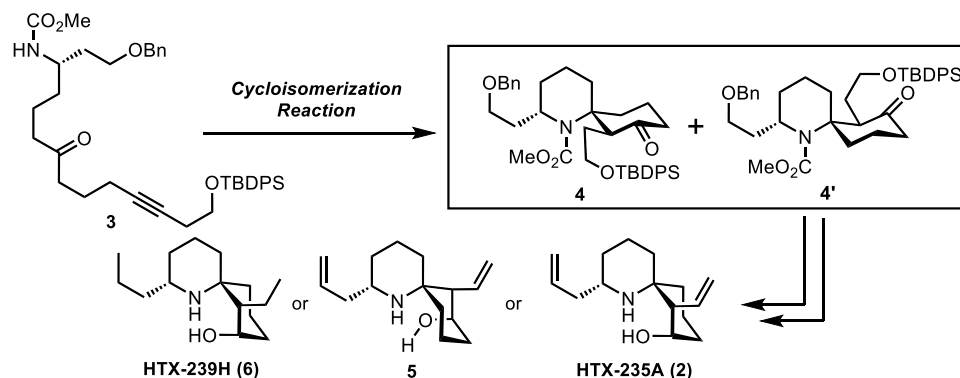
The Hg(OTf)₂-catalyzed cycloisomerization reaction of alkyne **3** afforded the azaspirocyclic compounds **4** and **4'**. Finally, we have achieved the asymmetric total synthesis of **2** and its analogues through the conversion of two side-chain moieties.

Keywords : Total Synthesis; Alkaloid; Histrionicotoxin; Cycloisomerization Reaction; Acetylcholine Receptor

ヒストリオニコトキシン 283A (HTX-283A, **1**) は南米原産ヤドクガエル由来のアルカロイドであり、アセチルコリン受容体を非競合的に阻害する神経毒として知られている¹⁾。また **1** には、HTX-235A (**2**) を含む側鎖が異なる類縁体が多数存在する。今回、HTX 類の分子レベルでのさらなる生物機能解明を目指し、所属研究室で開発した含窒素スピロ環を一挙構築する環化反応を用いて、HTX 類縁体の合成研究に着手した。



具体的には、鎖状基質 **3** に対し、水銀触媒を用いた環化異性化反応²⁾を行うことで、アザスピロ環誘導体 **4** および **4'** を合成した。その後、数工程でそれぞれを HTX-235A (**2**)、**2** のジアステレオマー **5**、**2** の側鎖部の還元体である HTX-239H (**6**) へ誘導した。



1) Stockman, R. A. *et al. Nat. Prod. Rep.* **2007**, 24, 298. 2) Morimoto, Y.; Nishikawa, K. *et al. RSC Adv.* **2018**, 8, 11296; *Chem. - Asian J.* **2021**, 16, 1882; *J. Org. Chem.* **2024**, 89, 4128.