

STX 骨格 C11 位への第三級水酸基導入法の開発および新規 STX 誘導体の合成

(東農工大院工¹・東北大院農²・筑波大医学医療³) ○濡木絢斗¹・高柳優夏¹・

星 美波¹・石塚 颯¹・千葉 修²・広川貴次³・此木敬一²・山下まり²・長澤和夫¹

Development of an introduction of a tertiary hydroxyl group at C11 in the saxitoxin (STX) skeleton and application to the synthesis of new STX derivatives

(¹Graduate School of Engineering, Tokyo University of Agriculture and Technology, ²Graduate School of Agricultural Science, Tohoku University, ³Molecular Profiling Research Center for Drug Discovery, National Institute of Advanced Industrial Science and Technology, ⁴Division of Biomedical Science, University of Tsukuba) ○Ayato Nureki,¹ Yuka Takayanagi,¹ Minami Hoshi,¹ Hayate Ishizuka,¹ Osamu Chiba,² Takatsugu Hirokawa,^{3,4} Keiichi Konoki,² Mari Yotsu-Yamashita,² Kazuo Nagasawa¹

Saxitoxin (STX; **1**) is a guanidine alkaloid that shows a potent voltage-gated sodium channel inhibitory activity. We have synthesized an STX derivative **2** with a tertiary hydroxyl group and a benzyl group at C11, and we found it shows potent inhibitory activity against Nav1.5. In this study, we have developed a general and efficient method with Mukaiyama-type hydration for the introduction of a tertiary hydroxy group at C11 in the STX skeleton, which led us to the synthesis of new STX derivative **3** bearing non-benzyl-type substitute at C11.

Keywords : saxitoxin; guanidine alkaloid; voltage-gated sodium channel; structure-activity relationship

【目的】サキシトキシシン (STX; **1**) は電位依存性ナトリウムチャネル (NavCh) を阻害するグアニジンアルカロイドである。当研究室ではこれまでに、C11 位に第三級水酸基およびベンジル基を有する STX 誘導体 **2** を合成し、これがテトロドトキシシン抵抗型サブタイプの一つである Nav1.5 を強力に阻害することを見出している。本研究では、**2** をリードとし、C11 位に第三級水酸基およびプロピルフェニル基を有する新規 STX 誘導体 **3** の合成を行った (Figure 1)。その過程で、C11 位に第三級水酸基を導入する手法を新たに開発した。

【実験・結果】シリルエノールエーテル **4**¹⁾ に対して向山型アルドール縮合を行うことで、非ベンジル型の置換基が導入されたエノン **5** を得た。ついでエノン **5** において、C11 位への第三級水酸基の導入を検討した。種々検討の結果、**5** の C11 位オレフィンに対して、ニトロ基を酸素源とする向山型水和反応²⁾を行うことで、C11 位に第三級水酸基が導入された **6** をジアステレオマー混合物として得られることを見出した。**6** の官能基の変換等を経て、新規 STX 誘導体 **3** を合成することができた (Scheme 1)。誘導体 **3** の NavCh 阻害活性についても報告する。

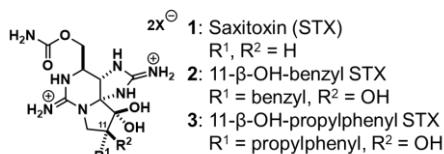
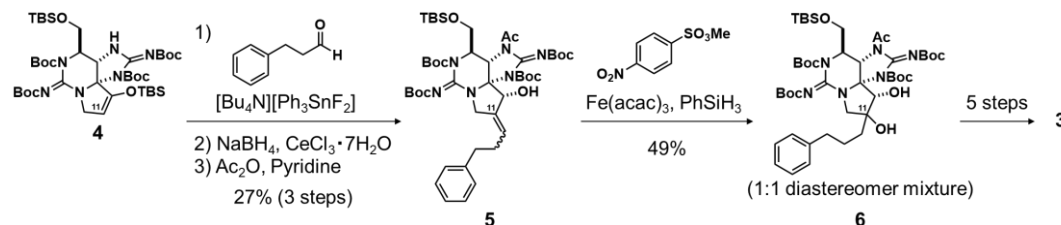


Figure 1. The structures of STX (**1**) and new STX derivatives **2** and **3**



Scheme 1. Synthesis of **3** from **4**

【参考文献】 1) K. Nagasawa *et al.*, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, 55, 11600-11603. 2) A. Studer *et al.*, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2021**, 60, 8313-8320.