

含窒素スピロ環一挙構築反応を用いたヒストリオニコトキシシン

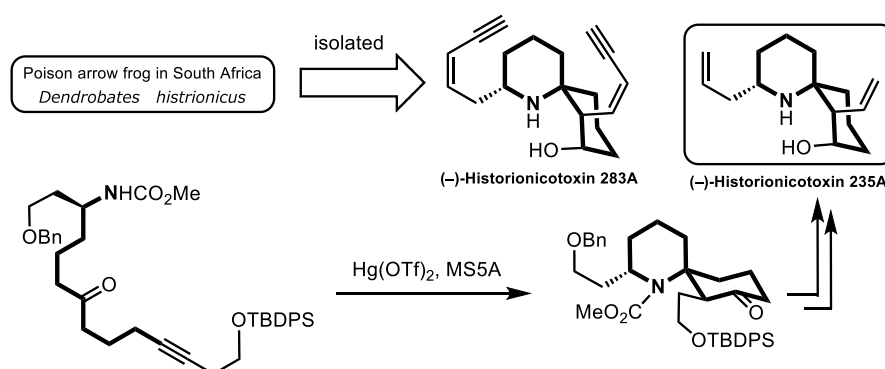
235A の不斉全合成：鍵直鎖分子の検討

(阪市大院理) ○伏井 雄一郎・西川 慶祐・松村 匡浩・森本 善樹

Asymmetric Total Synthesis of Histrionicotoxin 235A Utilizing One-Step Construction of the Azaspirocyclic Skeleton : Examination of Key Linear Substrates (*Graduate School of Science, Osaka City University*) ○Yuichiro Fushii, Keisuke Nishikawa, Kunihiro Matsumura, and Yoshiki Morimoto

Histrionicotoxin 283A is a neurotoxic alkaloid isolated from the poison arrow frog in South America in 1971 by Witkop et al.¹⁾ Since its structure acts as a neurotoxin by non-competitive inhibition of a nicotinic acetylcholine receptor, it is expected to be applied as a therapeutic agent for Alzheimer's disease. In this work, we examined substituents of the key linear substrate with an asymmetric center for our mercuric triflate-catalyzed direct construction reaction²⁾ to provide the azaspirocyclic skeleton. And, we achieved the cycloisomerization of the desired poison frog skeleton and the asymmetric total synthesis of the analogue histrionicotoxin 235A.
Keywords : Total synthesis; Alkaloid; Direct Construction; Neurotoxin; Cyclization reaction

ヒストリオニコトキシシン 283A は、1971 年 Witkop らによって南米産のヤドクガエルから単離された神経毒を有するアルカロイドであり¹⁾、ニコチン性アセチルコリン受容体を非競合的に阻害して神経毒性を示すことから、アルツハイマー病の治療薬としての応用が期待される。今回は、重要工程である水銀トリフレート触媒による含窒素スピロ環一挙構築反応²⁾において、不斉炭素を導入した鍵直鎖分子を原料に用い、その置換基を検討した。そして、目的のカエル毒骨格を一挙構築し、類縁体であるヒストリオニコトキシシン 235A の不斉全合成を達成した。



1) Witkop, B. et al. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **1971**, 68, 1870.

2) Nishikawa, K.; Fushii, Y.; Morimoto, Y. et al. *Chem. Asian J.* **2021**, 16, 1882.