

論文題目

サキシトキシン類の合成研究

博士論文要約

1. 背景と目的

サキシトキシン (STX, Figure 1, **1**)は、麻痺性貝毒として知られる低分子有機化合物であり、電位依存性ナトリウムチャネル ( $\text{Na}_v$ )を特異的かつ強力に阻害する。その構造は、二つのグアニジンや水和型ケトンを含む複雑な三環性骨格を有しており、decarbamoyle- $\alpha$ -saxitoxinol (dc- $\alpha$ -STXol, **2**)や zetekitoxin (ZTX)などの 50 種類以上の天然類縁体の存在も知られている。 $\text{Na}_v$ は不整脈やてんかん、痛みに対する治療薬の標的タンパク質の一つであるが、9 つ存在するサブタイプの詳細な機能は明らかとなっていない。そのため、サブタイプ選択的な  $\text{Na}_v$ 阻害剤の創出が求められており、 $\text{Na}_v$ に対する強力な阻害活性を有する化合物に大きな期待がある。そこで本研究では、多様な類縁体合成を可能にする STX 類の新規合成法の開発を目的とした。

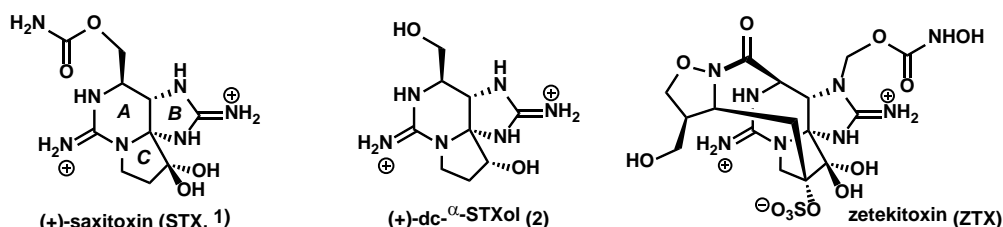
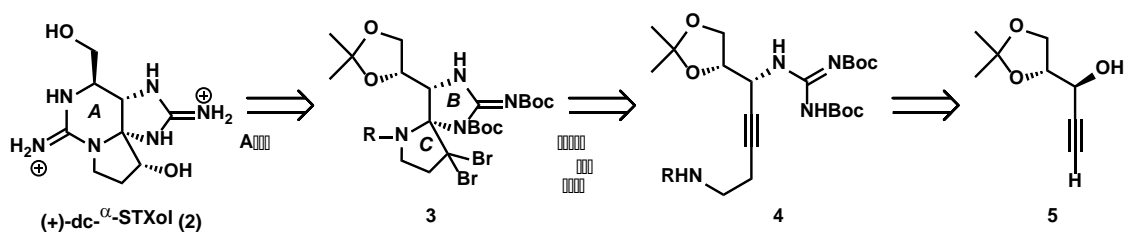


Figure 1. STX および類縁体の構造

2. 合成計画

STX 類の合成で最重要となるのは、アミナル結合を有する不斉四級炭素をいかに形成するかにある。本合成では、カスケードブロモ環化反応による BC 環を含むスピロアミナールの一段階合成を基にした合成計画を立案した (Scheme 1)。STX 骨格 **2** は、スピロアミナール **3** から A 環形成によって合成できると考えた。また、**3** は末端に窒素官能基を有するプロパルギルグアニジン **4** のカスケードブロモ環化反応によって一挙に合成可能であると期待した。環化前駆体 **4** は既知の光学活性アルコール **5** から導けると考えた。

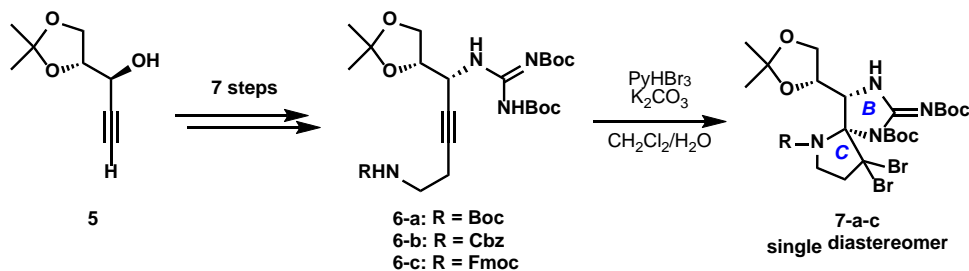


**Scheme 1.** 合成計画

### 3. 実験結果

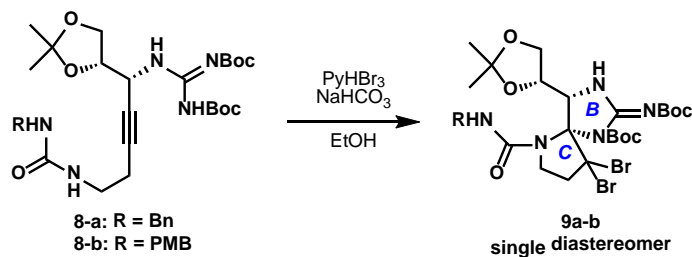
#### 3-1. BC 環の合成：カスケードブロモ環化反応によるスピロアミナール合成

合成計画をもとに、カスケードブロモ環化反応による STX の BC 環を含むスピロアミナール構造の一段階合成を検討した (Scheme 2)。その結果、既知の光学活性アルコール **5** から 7 工程で調製した末端にカーバメート (BocHN、CbzHN、FmocHN) を有するプロパルギルグアニジン **6-a-c** に対し、 $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{H}_2\text{O}$  の二層系溶媒中、 $\text{K}_2\text{CO}_3$  存在下、 $\text{PyHBr}_3$  を作用させることでカスケード反応が進行し、望みのジブロモスピロアミナール **7-a-c** を得た。しかし、これらの化合物へ二つ目のグアニジンの導入を試みたが、アミノ基の脱保護体 ( $\text{R}=\text{H}$ ) の不安定性によりその変換は断念した。



**Scheme 2.** カスケードブロモ環化反応による BC 環の合成(1)

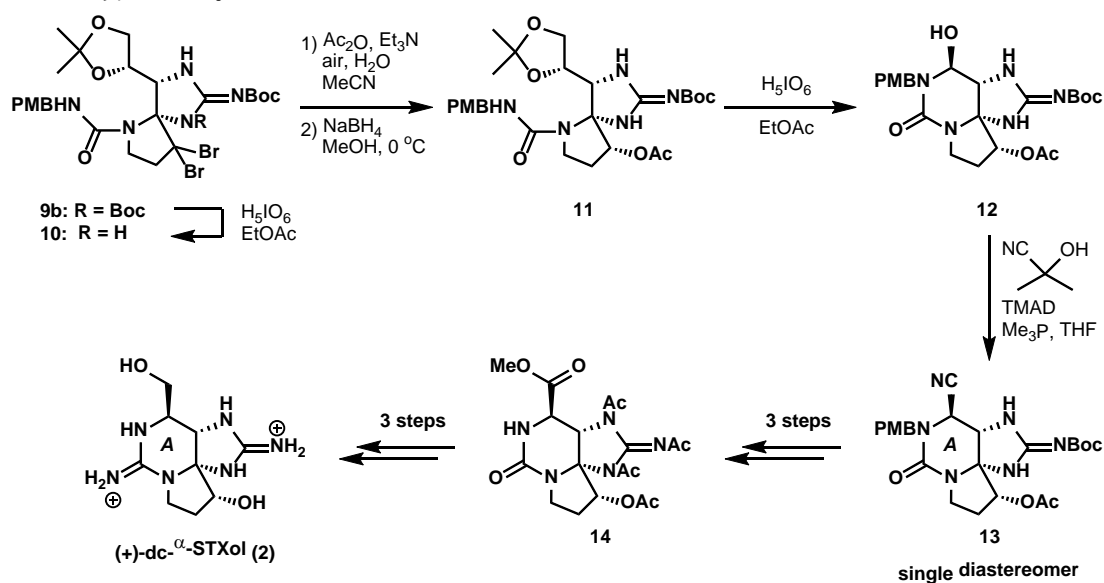
そこで、末端に予めグアニジンもしくはグアニジンと合成的に等価な官能基を持つ基質を調製し、環化反応を検討したところ、ベンジルウレアと PMB ウレアを有するプロパルギルグアニジンにおいて所望のカスケード反応が進行することを見出した (Scheme 3)。すなわち、**8-a-b** に対し EtOH 中、 $\text{NaHCO}_3$  存在下、 $\text{PyHBr}_3$  を作用させたところ、ジブロモスピロアミナール **9-a-b** をそれぞれ単一のジアステレオマーとして得た。



**Scheme 3.** カスケードブロモ環化反応による BC 環の合成(2)

### 3-2. A 環形成と STX 骨格の構築

A 環形成による STX 骨格の構築と STX 天然類縁体である dc- $\alpha$ -STXol (**2**)を全合成した (Scheme 4)。まず、スピロアミナール **9b** の Boc 基の一つを選択的に脱保護した **10** を当研究室で見出したラジカル条件による *gem*-CBr<sub>2</sub>の酸素官能基化法によりアセテート **11** へと導いた後、過ヨウ素酸酸化により *N,O*-アセタール **12** を得た。次に、**12** に対し、光延条件を用いた立体選択的なシアニドの付加によりニトリル **13** へと導いた。最後に、得られた **13** を **14** へ変換した後、メチルエステルの還元とウレアのグアニジノ化により STX 骨格を構築し dc- $\alpha$ -STXol (**2**)の不斉全合成を達成した。また、さらなる検討の結果、**12** をアセチル化して得られる *N,O*-アセタールに対し、アリル基およびメチル基の立体選択的な付加も可能であることが分かった。



**Scheme 4.** A 環形成と (+)-decarbomoyl- $\alpha$ -saxitoxinol (**2**)の不斉全合成

以上のように筆者は、カスケードブロモ環化反応によるスピロアミナール (BC 環)の一段階合成と *N,O*-アセタールに対するシアニドの立体選択的な付加反応を利用し、STX 骨格の効率的構築法の開発と STX 天然類縁体 dc- $\alpha$ -STXol (**2**)の不斉全合成を達成した。本法は、*N,O*-アセタール **12** を起点とし、様々な求核剤の付加によって多様な STX 類縁体が合成できるものである。