

## 192. 抗コリン作用を示す海洋天然物スピロリド D の合成研究

山越 博幸

名古屋市立大学 大学院薬学研究科 創薬生命科学専攻 医薬化学講座 薬品合成化学分野

Key words : スピロリド, 全合成, ジスピロケタール, ヘテロ Michael 反応, 海洋性アルカロイド

### 緒言

スピロリド類は、1995年に Wright らにより単離・構造決定された下痢性貝毒の毒性成分であり [1]、アセチルコリン受容体拮抗作用などの顕著な生物活性を示すことが報告されている。近年、13-デスマチルスピロリド C がアセチルコリン結合タンパク質にピコモル濃度で結合することが見出されるなど [2]、本化合物群の作用機構解明に向けた研究が報告され続けている。構造上の特徴として、[6,7]-アザスピロ環、[6,5,5]-ジスピロケタール (BCD) 環を含む、他に例を見ない炭素 23 員環骨格を持つことが挙げられる。石原・畑山 [3]、Brimble [4]、Zakarian [5]、Landais [6]、村田ら [7] のグループが合成研究を行っているが、スピロリド類の全合成は未だに達成されていない。本研究では、独自のアプローチでスピロリド D の初全合成を実現することを目的とした。

当研究グループでは、二重ヘミケタール形成/ヘテロ Michael 連続型反応による BCD 環の構築、 $\alpha$ -メチレンラク톤を求ジエン化合物とするエキソ選択的な Diels-Alder 反応、およびケトアミノ酸を基質として加熱のみによる環状イミン形成を鍵工程として、スピロリド類と類似の構造様式を持つピンナトキシン A の全合成を達成している [7]。著者らはこの知見を活用すべくスピロリド D の合成研究に着手したが、その構造類似性にも拘らず、ピンナトキシシン A の合成に用いた戦略を単に適用することは困難であることがわかった [8]。種々検討の結果、今回、BCD 環フラグメントの立体選択的構築に成功したので報告する。

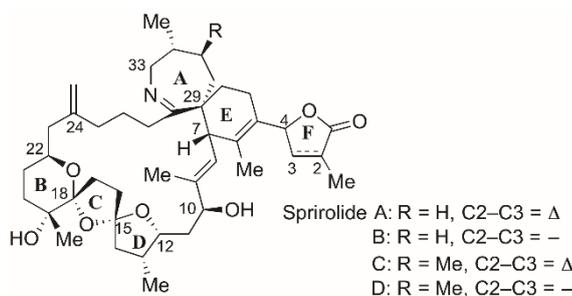


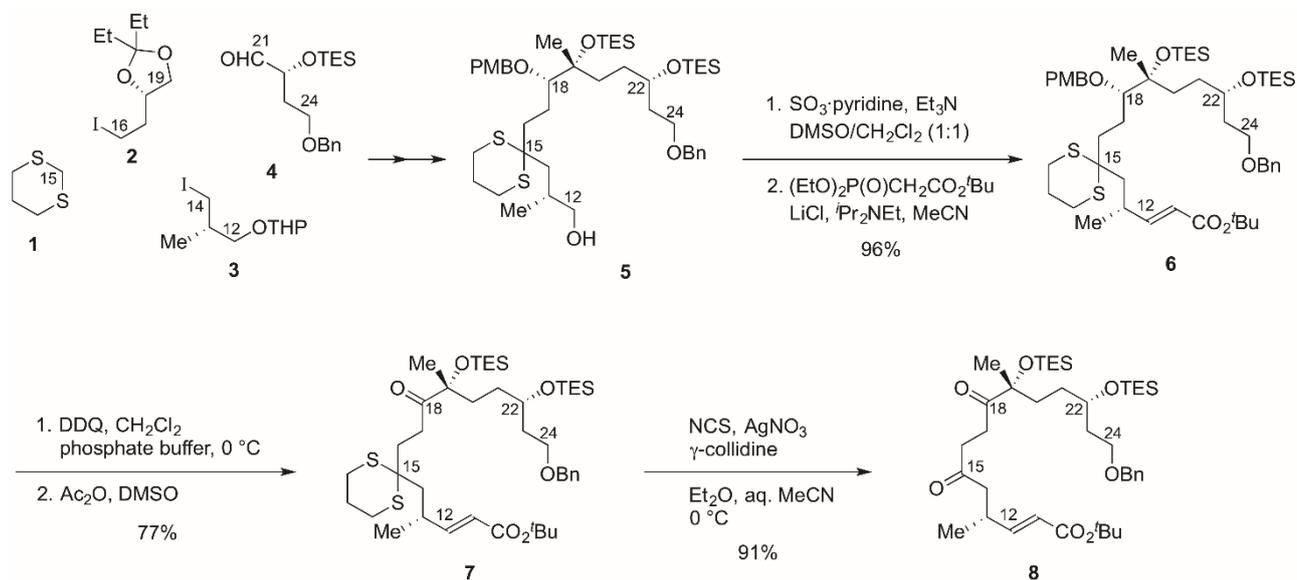
図 1. スピロリド類の構造

### 方法

BCD 環および E 環フラグメントを立体選択的に合成してカップリングさせた後、マクロ環と環状イミンを順次構築して全合成を達成することを計画した。まず取り組んだ BCD 環フラグメントの合成における課題は、ジスピロケタールの立体選択的構築である。スピロリド D に見られる [6,5,5]-ジスピロケタールの場合、熱力学支配生成物を与える酸性条件下での分子内ケタール化では、双極子反発を回避したトランソイド異性体 (B 環と D 環の酸素原子がトランス配置) が主生成物となることを石原・畑山らが報告している [9]。速度支配生成物が得られることを期待して、著者らはピンナトキシシン A の合成時に開発した塩基性条件下でのジスピロケタール構築法を試みることにした。

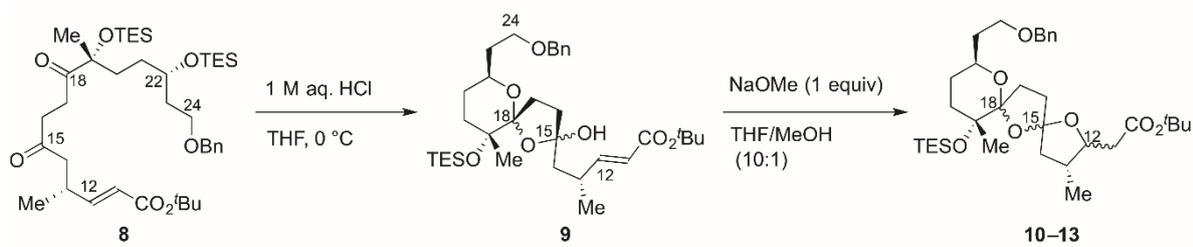
## 結果および考察

ジチアン(1)とヨウ化物2,3およびアルデヒド4を順次カップリングして調製したアルコール5をParikh–Doering酸化によりアルデヒドへと変換した後、Horner–Wadsworth–Emmons反応を行うことで $\alpha,\beta$ -不飽和エステル6を得た(Scheme 1)。続いてDDQを用いてPMB基を除去し、生じた第二級アルコールをAlbright–Goldman酸化してケトン7へと導いた。最後にジチアンを酸化的に加水分解することで、環化前駆体8の合成を完了した。

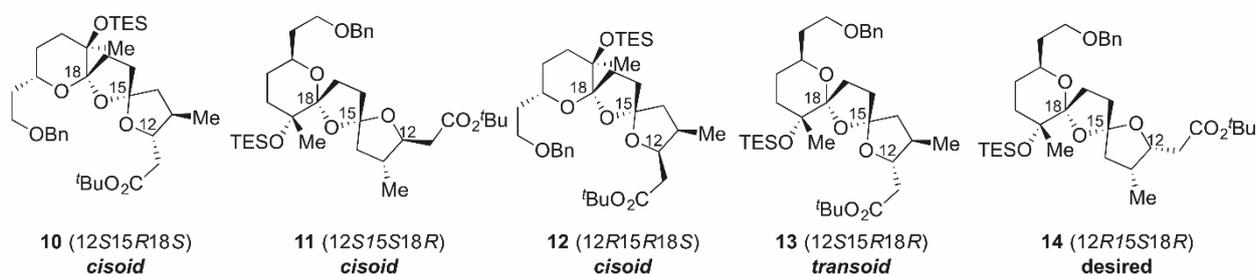


Scheme 1. 環化前駆体8の調製

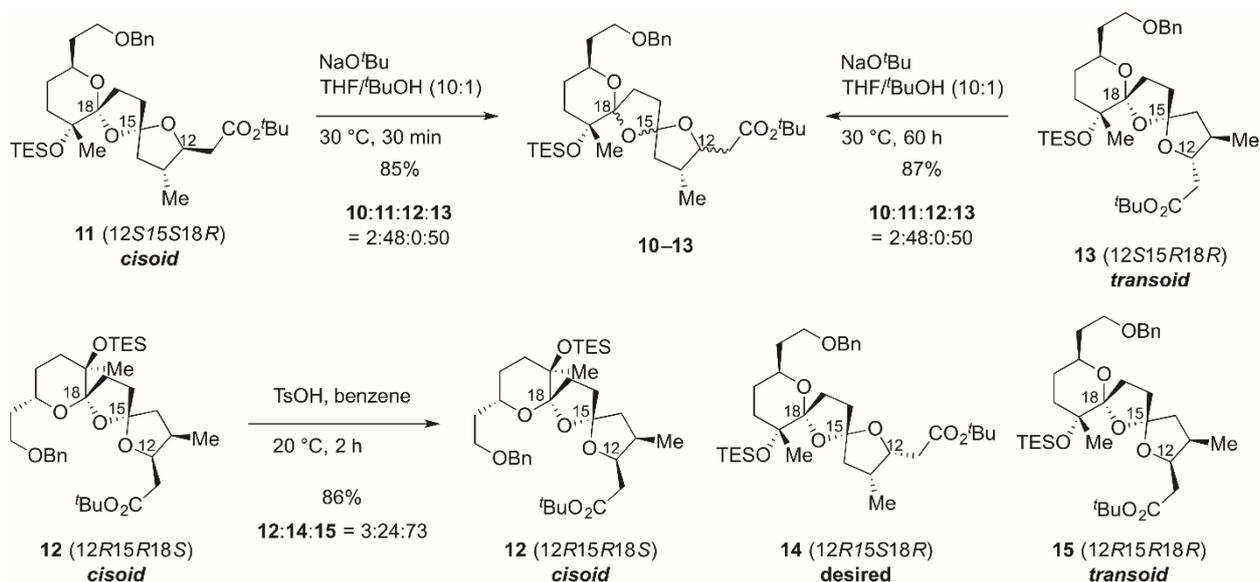
環化前駆体が調製できたので、二重ヘミケタール形成/分子内ヘテロ Michael 反応により BCD 環の立体選択的構築を検討した(Scheme 2)。 $\alpha,\beta$ -不飽和エステル8のTES基を除去して得られる平衡混合物9にTHF/メタノール混合溶媒中 $-50\text{ }^\circ\text{C}$ でNaOMeを24時間作用させたところ、4種のジスピロケタールが異性体混合物として収率90%で得られた。なお、各異性体はシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより容易に分離可能であった。NOESY実験により立体配置を決定した結果、望みの異性体14は全く生成していなかった。得られた4種の異性体10~13のうち生成量が多い3種の異性体はシソイド異性体10~12であり、期待通りシソイド異性体が優先して得られていることがわかった。反応温度を $0\text{ }^\circ\text{C}$ にすると異性化反応が進行し、時間の経過と共にトランソイド異性体の生成比が大きくなった(entries 2~4)。また、熱力学支配生成物11と13に対して、それぞれ $30\text{ }^\circ\text{C}$ でNaOtBuを作用させると同じ割合の異性体混合物を与えたことから、NaOMeを用いた場合の立体選択性は速度および熱力学支配両方の影響により生じたものと考えられる(Scheme 3)。その他、塩基のスクリーニングなど種々条件検討を行ったが、平衡混合物9から望みの異性体14を得ることはできなかった。C12位側鎖とC13位メチル基との立体反発が主な原因と考えられる。そこで、C12位が望みの立体配置を持つ異性体12をTsOHで処理したところ、望みの異性体14を含む3種の異性体混合物が収率86%で得られた。酸性条件下でジスピロケタール環を構築した石原・畑山らの結果から予想される通り、主生成物はトランソイド異性体15であった。以上の結果を踏まえて望みの立体配置を持つジスピロケタールを立体選択的に構築するため、著者らは双極子反発の問題に加えてC12、C13位置換基間の立体反発を回避可能な合成戦略を練ることにした。



entry	temp, °C	time	yield, %	10:11:12:13	<i>cisoid:transoid</i>
1	-50	24 h	90	31:29:23:17	83:17
2	0	2 min	92	32:32:21:15	85:15
3	0	4 h	91	11:59: 3:27	73:27
4	0	48 h	87	3:65: 0:32	68:32

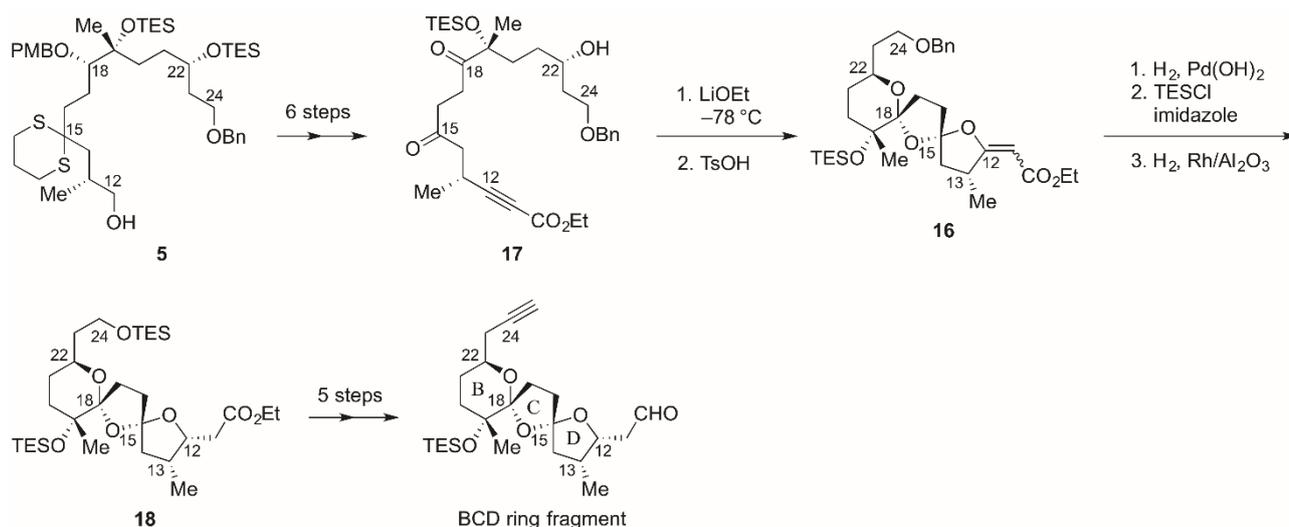


Scheme 2. 二重ヘミケタール形成分子内ヘテロ Michael 反応



Scheme 3. ジスピロケタールの異性化反応

そこで、BCD 環フラグメントの前駆体として $\alpha,\beta$ -不飽和エステル **16** を設定し、C12 位の不斉中心を二重結合の立体選択的還元により構築する計画を立案した (Scheme 4)。アルコール **5** から **6** 工程の変換により環化前駆体 **17** を調製した。種々検討の結果、環化前駆体 **17** に対して LiOEt を作用させてジスピロケタールを構築した後、得られた異性体混合物を TsOH で異性化させると、望みの異性体 **16** が主生成物として得られることを見出した。二重結合の水素化は、C24 位の保護基を TES 基に変換してから Rh/Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> を用いて行うと高立体選択的に進行することが分かった。その後 5 工程の変換を経てスピロリド D の BCD 環フラグメントを合成することができた。



Scheme 4. BCD 環フラグメントの合成

### 共同研究者・謝辞

本研究の共同研究者は、名古屋市立大学大学院薬学研究科薬品合成化学分野の中村精一である。本研究をご支援いただきました上原記念生命科学財団に心より感謝いたします。

### 文 献

- 1) Hu T, Curtis JM, Oshima Y, Quilliam MA, Walter JA, Watson-Wright WM, Wright JLC. Spirolides B and D, two novel macrocycles isolated from the digestive glands of shellfish. *J Chem Soc Chem Commun* 1995;(20):2159-5161. DOI: 10.1039/c39950002159
- 2) Bourne Y, Radic Z, Aráoz R, Talley TT, Benoit E, Servent D, Taylor P, Molgó J, Marchot P. Structural determinants in phycotoxins and AChBP conferring high affinity binding and nicotinic AChR antagonism. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2010 Mar 30;107(13):6076-81. PMID: 20224036 DOI: 10.1073/pnas.0912372107
- 3) Ishihara J, Tojo S, Makino T, Sekiya H, Tanabe A, Shiraishi M, Murai A, Hatakeyama S. Concise formation of spirocyclic compounds for marine phycotoxins. *Heterocycles*. 2017;95(1):422-444. DOI: 10.3987/COM-16-S(S)34
- 4) Guéret SM, Brimble MA. Synthetic studies toward the spiroimine unit of the spirolides. *Pure Appl Chem*. 2011;83(3):425-433. DOI: 10.1351/PAC-CON-10-09-12
- 5) Stivala CE, Gu Z, Smith LL, Zakarian A. Studies toward the synthesis of spirolide C: exploration into the formation of the 23-membered all-carbon macrocyclic framework. *Org Lett*. 2012 Feb 3;14(3):804-807. PMID: 22260643 DOI: 10.1021/ol203342e
- 6) Labarre-Lainé J, Periñan I, Desvergnés V, Landais Y. Synthesis of the C10-C24-bis-spiroacetal core of 13-desmethyl spirolide C, based on a sila-Stetter-acetalization process. *Chem Eur J*. 2014 Jul 21;20(30):9336-9341. PMID: 24925107 DOI: 10.1002/chem.201402894
- 7) Nakamura S, Kikuchi F, Hashimoto S. Total synthesis of pinnatoxin A. *Angew Chem Int Ed*. 2008;47(37):7091-7094. PMID: 18666279 DOI: 10.1002/anie.200802729
- 8) Yamakoshi H, Toita A, Igari T, Takeda K, Hashimoto S, Nakamura S. A double hemiketal formation/hetero-Michael addition approach to the [6,5,5]-dispiroketal system of spirolides. *Heterocycles*. 2017;95(2):934-949. DOI: 10.3987/com-16-s(s)61

- 9) Ishihara J, Ishizuka T, Suzuki T, Hatakeyama S. Enantio- and stereocontrolled formation of the bispiroacetal core of spiroside B. *Tetrahedron Lett.* 2004 Oct 11;45(42):7855-7858. DOI: 10.1016/j.tetlet.2004.08.156