

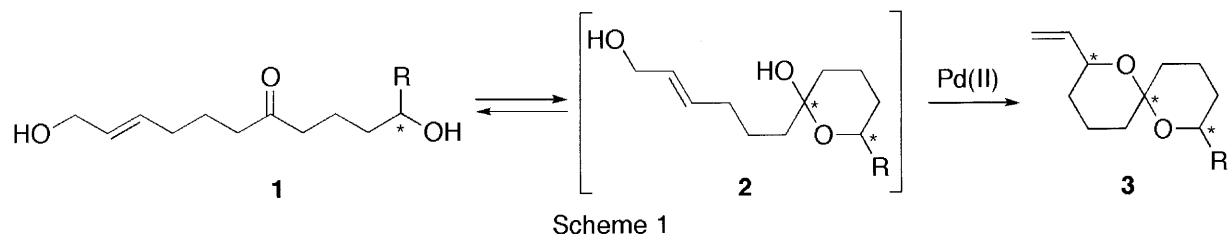
1. プロジェクトの背景・目的

ヘテロ原子を含む環状化合物は、多くの天然物に見出され、それらの中には有用な生理活性を有するものも多く、化学、薬学、生物学等の幅広い分野で注目を集めている。またこれら化合物合成のために多くの研究が展開されており、特に高立体選択的な合成法の開発は、創薬の観点からも極めて重要な課題となっている。その中でもパラジウム触媒を用いたアリル化反応は、有効な合成法のひとつである。我々は、触媒を用いた分子内アリル化によるヘテロ環形成反応の開発を行っており、幾つかの含窒素ヘテロ環化合物の合成に成功している。今回、我々は創薬に繋がる新たな天然物合成法の開発を目差し立体選択的スピロケタール骨格の合成法の開発との合成について検討を行った。

2. 研究成果

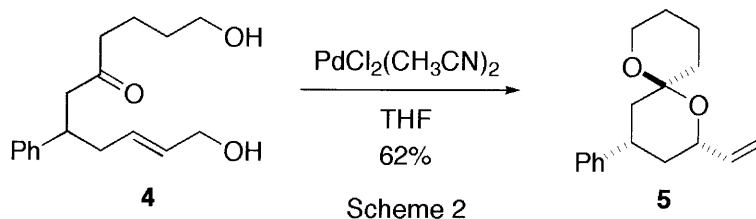
ポリ環状エーテルやポリプロピオネート系の天然物にはスピロケタール環を有する物が数多く存在し、それらの多くは興味深い生理活性を有しているため、今日、合成ターゲットとして注目を集めている。このスピロケタール環ならびに中心炭素の立体選択的構築法の開発は、合成化学上極めて重要な課題の一つである。今回、我々が開発した Pd(II)触媒を用いたヘテロ環化反応を応用し、連続的ヘテロ環化反応を用いることで高立体選択的なスピロケタール新規構築法の開発を行い、さらに spirofungin B の合成を検討した。

まず、我々の開発した反応を用い、スピロケタール骨格の合成が行えるのではないかと考えた。つまり Scheme 1 に示すように、ジヒドロキシケトン **1** を Pd(II)触媒により処理すると、まず二級アルコールが分子内のケトンに対し求核攻撃を起し、不安定なヘミアセタール **2** が生成する。次にこのヘミアセタールが Pd(II)により活性化されたアリルアルコールに求核攻撃するとスピロケタール骨格 **3** が構築できる。この際、二級アルコールの立体化学を足掛りとし非連続な3つの不斉中心を一挙に制御可能と考えられる。



ここで最も問題となるのが、この連続環化反応が果たして不安定なヘミアセタールを経由し効果的に進行し得るかと言う点である。そこで、モデル化合物を用いて環化反応の可能性を調べることにした。合成したジヒドロキシケトン **4** を用い環化反応の検討を行った。**4** に対し 10 mol% の PdCl₂(CH₃CN)₂ を加え、THF 溶媒中、0℃から室温で反応を行った。2.5 時間で原料は消失し、収率 62% でスピロケタール体 **5** が単一生成物として立体選択的に得

られた。



5の立体化学は、 $^1\text{H NMR}$ の結合定数およびNOE実験の結果より決定した(Fig 1)。また**5**は生成可能なジアステレオマーの内、熱力学的に最も安定な構造を有する物であった。このようにして本反応を用いることにより高立体選択的にスピロケタール構造を構築することが出来た。

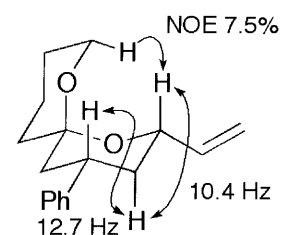
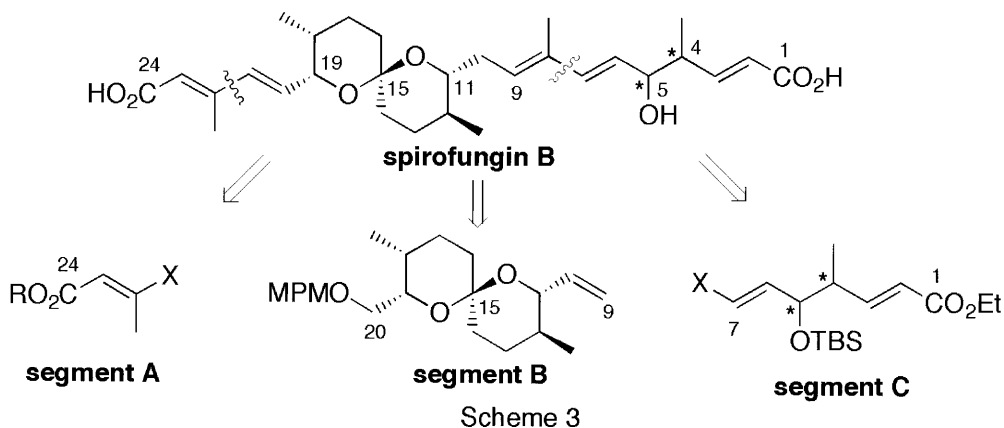


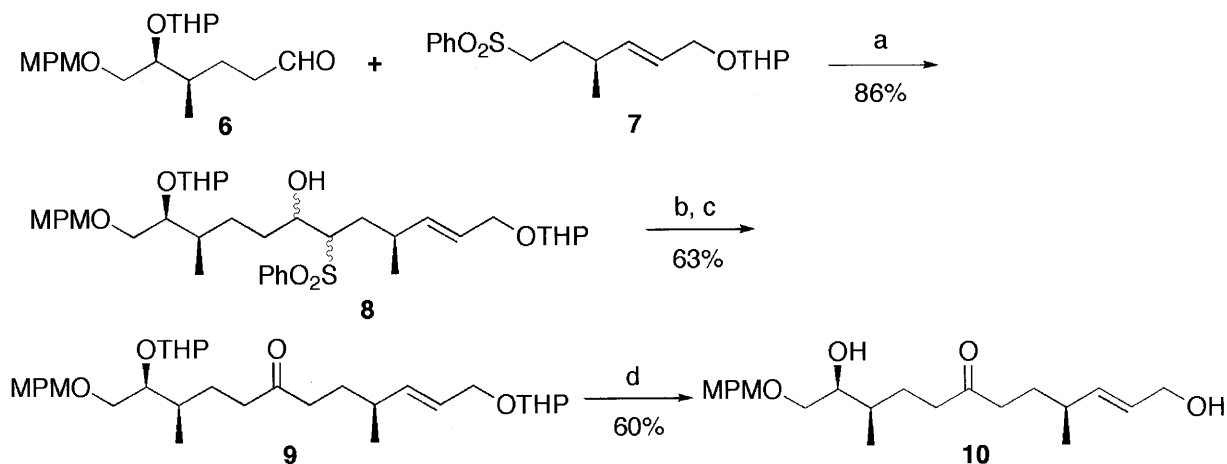
Fig 1. NMR data of spiroketal **5**

次にこの反応を用いて、種々の抗菌活性を有する天然物 spirofungin B の合成を計画した。報告されている spirofungin B の 4, 5 位の立体化学は、決定されておらず、またスピロケタール部の相対配置は決定されているものの、絶対配置についても未決定である。そこで全合成を通して天然物の構造決定も合わせて行うことにした。従って、4, 5 位のいかなる立体化学にも対処できるような合成計画が必要である。まず Scheme 3 に示すように spirofungin B を 3 つのセグメント A, B, C に分け、各セグメントを合成した後、連結する収束的合成経路を立案した。以下に各セグメントの合成について述べる。なお、セグメント A は既知化合物のため合成法は省略する。



・セグメント B の合成

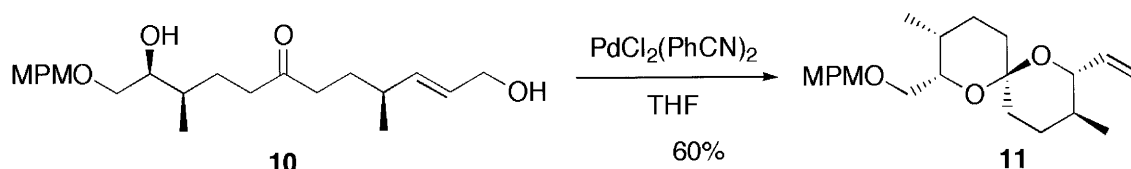
まず *cis*-2-butene-1,4-diol より合成したアルデヒド **6** とスルホン **7** を用いて Julia カップリングを行い、アルコール **8** を得た。そのアルコールを Swern 酸化しケトンとした後、ナトリウムアマルガムにより脱スルホンし **9** を得た。最後に酢酸により 2 つの THP 基を脱保護して環化前駆体 **10** を合成した。



Reagents and Conditions : a) 7, BuLi, THF then 6; b) (COCl)₂, DMSO, CH₂Cl₂ then Et₃N; c) Na-Hg, NaHPO₄, MeOH; d) AcOH, H₂O.

Scheme 4

この **10** をモデル実験と同様の条件で Pd(II)触媒を用いて環化反応を行ったところ、収率 60%、ジアステレオマー比 7:3 で望む立体化学を有するスピロケタール **11** を主生成物として得た。なおこれらのジアステレオマーは HPLC により容易に分離することが出来た。



Scheme 5

また **11** の立体化学は Fig 2 に示すプロトン間に NOE が観測されたことにより決定した。このようにして 5 つの不斉中心を有するセグメント B の合成を完了した。

・セグメント C の合成

C4,5 位の立体化学は不明であるが、類似の構造を有する reveromycin A の側鎖と同様の立体化学を有するものとしてセグメント C を合成することにした。エステル **12** を出発原料に用い、まず 2 級アルコールを TBS 保護した後、DDQ により MPM の脱保護を行った。次に Dess-Martin 酸化してアルデヒドとした後に、これを二塩化クロム存在下ボラン **13** と反応させビニルボラン **14** を得た。このようにして 2 つの不斉中心と必要な全ての官能基を含むセグメント C の合成を完了した。

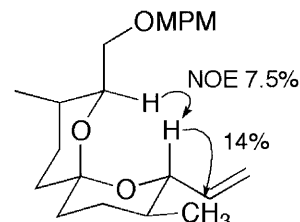
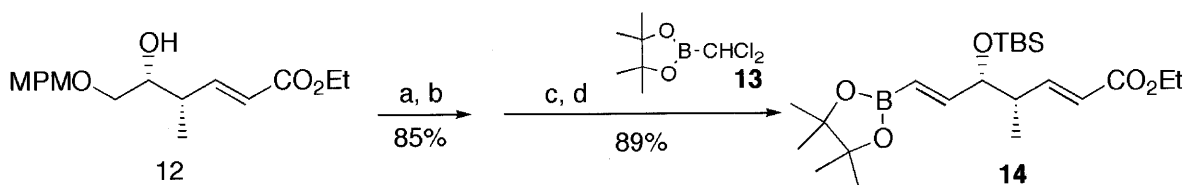


Fig 2. NOE correlations of **11**



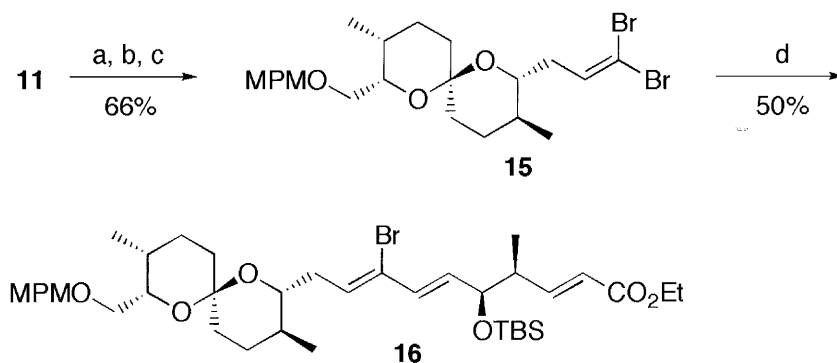
Reagents and Conditions : a) TBSCl, imidazole, DMF; b) DDQ, CH₂Cl₂; c) Dess-Martin Periodinane, CH₂Cl₂; d) **13**, CrCl₂, Lil, THF.

Scheme 6

なお、同様の手法により 4,5 位に関する 4 種類の異性体全てを合成可能と考えられる。

・セグメント B 及び C のカップリング

まず、スピロケタール **11** のオレフィンをヒドロボレーションし、次いで生じたアルコールを酸化し、アルデヒドへ変換した後、ジブromoオレフィン化して **15** を得た。この **15** を鈴木-宮浦カップリングによりビニルボラン **14** とカップリングさせると、選択的に *E* 側の臭素と反応し目的の共役ジエン **16** が得られた。このようにして spirofungin B の 1 位から 20 位までの炭素骨格を立体選択的に構築することが出来た。



Reagents and Conditions : a) 9-BBN, THF then H₂O₂, NaOH; b) Dess-Martin Periodinane, CH₂Cl₂; c) CBr₄, PPh₃, CH₂Cl₂; d) **14**, Pd(PPh₃)₄, TIOEt, H₂O, THF.

Scheme 7

今後、得られた **16** とセグメント A とのカップリングの検討を行い Spirofungin B の全合成及び構造決定を行う予定である。

3. プロジェクト成果

環境調和型触媒反応の開発の一環として「ジベンゾチエピンプロピオン酸誘導体の製造方法」に関する特許を申請した。

4. プロジェクト成果の応用・効果・構想

これまでの研究により本へテロ環化反応の有効性を示すことが出来た。今後、より高活性な触媒の探索を含めた開発を行い工業化に繋がる反応の開発を行う。また今後合成する化合物群は医薬品開発のリード化合物へ誘導可能と考えられる。

5. 利用施設

超分子的機能性材料創製・評価システム

高分解能 装置 (スペクトル測定)

利用内容: 合成した有機分子の構造決定

利用頻度: ~ 件 日

二重収束質量分析計 (測定)

利用内容: 合成した有機分子の分子量測定

利用頻度: ~ 件 月