

Pd(II)触媒を用いるヘテロ付加環化反応の開発と生物活性天然物合成

研究代表者 理工学研究部（理学系） 平井 美朗

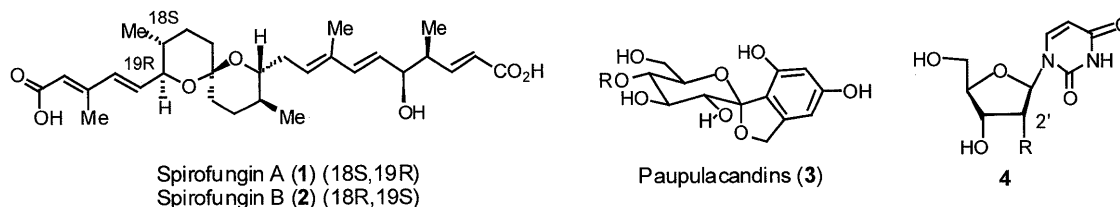
(1) プロジェクトの背景・目的

新医薬品創製には、生理活性物質のアナログ探索が極めて効率的であると考えられる。

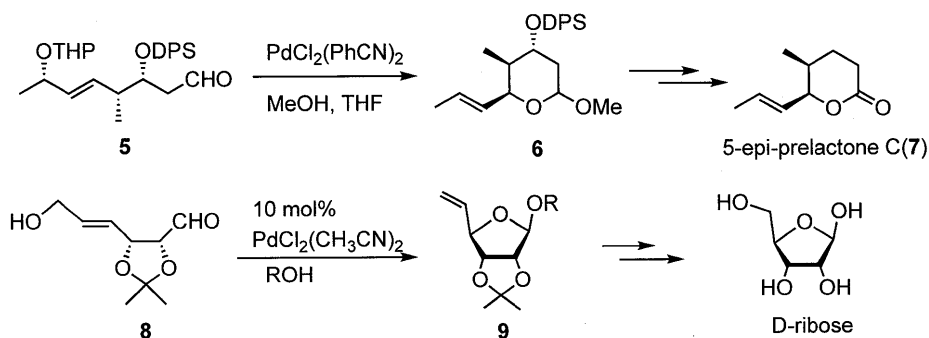
本プロジェクトでは、スピロ環を有する天然物の spirofungin 類や papulacandin 類の基本骨格（合成素子）の新規な合成法の開発を行うとともに、それらのアナログの合成と生物活性試験により医薬品リード化合物の探索を行うことを、主たる目的としている。

Spirofungin A (1) 及び B (2) は、*Streptomyces violaceusinger* Tu 4113 から単離されたポリケチドの一種であり、環上に幾つかの不斉炭素を持つスピロ環構造を有しており、類似構造の天然物も数多く見い出されている (*J. Antibiotics*, **1998**, *51*, 699)。これらの spirofungin 類は、種々の抗菌活性を示すことから注目を集めており、一般的な合成ルートの確立が強く望まれている。また、C-アリアルグリコシドである papulacandin 類(3)は、特異なスピロ環状アセタール骨格を有するとともに優れた生理活性を示しているため (*Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **1990**, *87*, 5950)、多くの合成例が報告されている。しかし、C-ヌクレオシド類も生物活性の観点から注目を集めているものの、リボース等を主骨格とする非天然の papulacandin 型スピロ環状化合物の合成は未だ報告されていない。

さらに、近年、2'位にアルキルを有する抗ウイルス作用や制癌作用を示すヌクレオシド誘導体(4)が見い出されており、それらの新規な合成法の開発が望まれている。



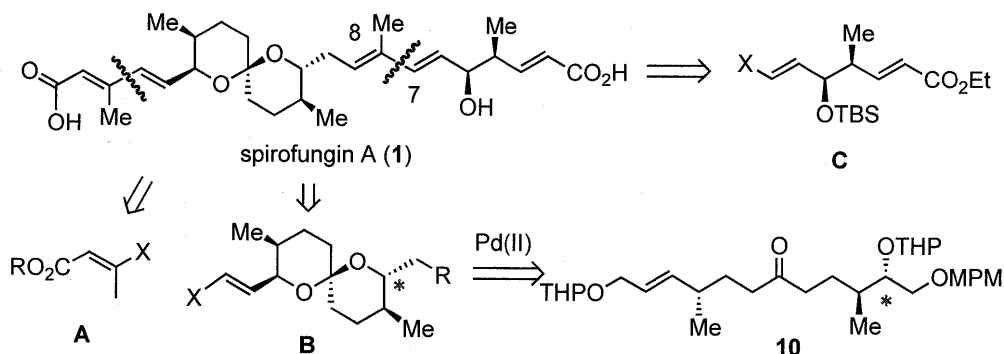
一方、最近、我々は、2価のパラジウム触媒をルイス酸触媒として用いるアリルアルコールへの高立体選択的ヘテロ付加環化反応を見出し、数種の生物活性天然物の合成を行っている。例えば、アルデヒド(5)から 5-epi-prelactone C (7) の合成 (*TL*, **2004**, *45*, 2883; *Heterocycles*, **2004**, *63*, 1017) やケトン(8) からスピロケタール環(9)への高立体選択的な合成を報告している (天然有機化合物化学討論会講演要旨集, 625, 徳島, 2005 年)。



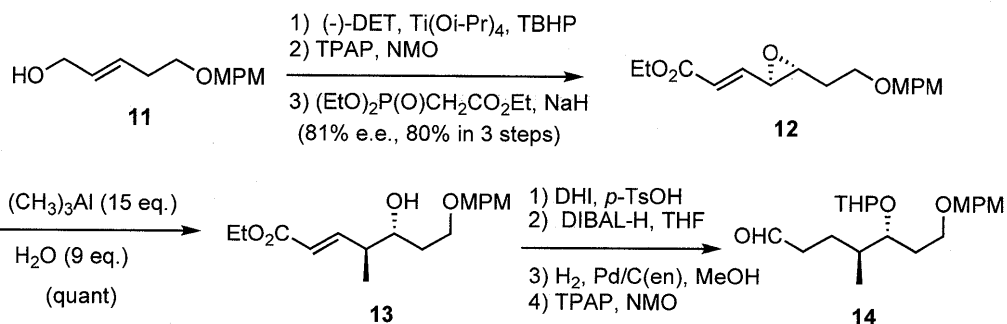
今回、我々は、医薬品のリード化合物の探索を念頭に置き、spirofungin A (**1**) の新規な合成ルートの開発と生物活性試験の検討を行った。

(2) 研究成果

我々はまず、下図に示すように spirofungin A (**1**) を3つのセグメント **A**, **B**, **C** に分け、各セグメントを立体選択的に合成した後連結する収束的合成経路を立案した。セグメント **B** の合成において最も問題となるのは5つの不斉中心の立体選択的な構築である。我々は、これを前述のカスケード型環化反応 (**10**→**B**) を用い解決しようと考えた。

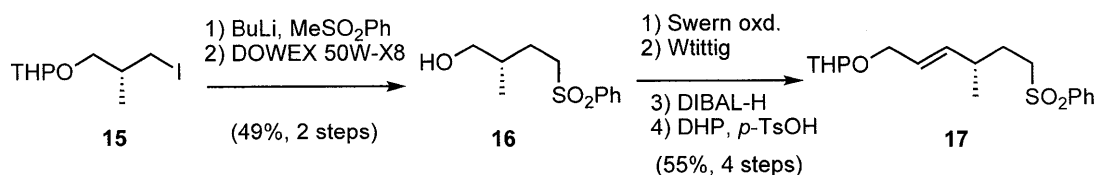


初めに、ケトン **10** の合成中間体であるアルデヒド **14** をアリルアルコール **11** から8行程で合成した。まず **11** を不斉 Sharpless 酸化により光学活性エポキシアルコールとし (91% ee), 次いで TPAP 酸化、Emmons-Horner 反応を行うことによりエポキシアクリレート **12** を得た。**12** を MeAl₃-H₂O で処理することにより位置および立体選択的にメチル基の導入を行いアルコール **13** とし、次いでアルコール部の THP 保護、エステルの還元、オレフィン部の水素添加、更にアルコールの酸化を経てアルデヒド **14** を得た。

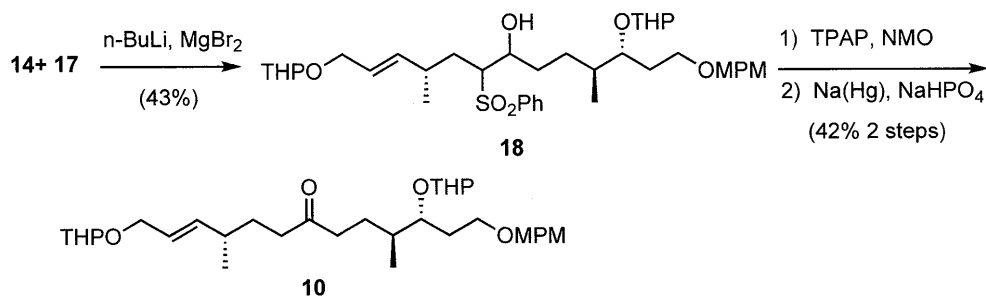


次に、**10** のもう一方の重要合成中間体であるスルホン **17** の合成を次のように行なった。

まず、methyl (*R*)-3-hydroxy-2-methylpropionate を出発原料とし4行程を経てヨウ化物 **15** を得た。次に *n*-BuLi とメチルフェニルスルホンを用いて **15** のアルキル化を行い、次いで THP の脱保護によりアルコール **16** を得た。得られた **16** を Swern 酸化しアルデヒドとした後 Emmons-Horner 反応, DIBAL-H 還元、THP 保護を経由して目的のスルホン **17** を得た。

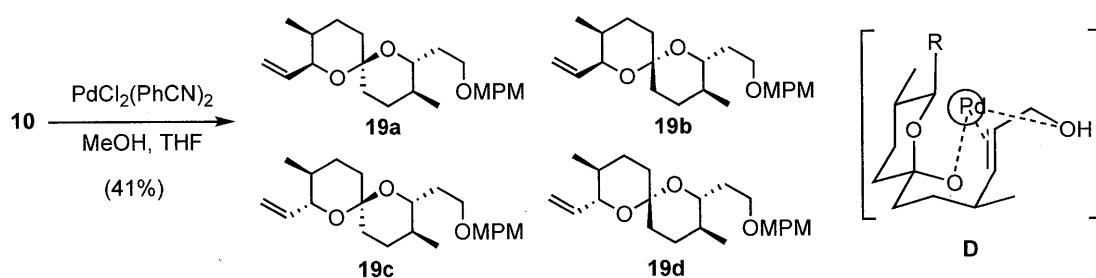


次に、アルデヒド **14** とスルホン **17** を用いて Julia カップリングを行なった。反応条件を種々検討した結果、無水臭化マグネシウムをルイス酸として添加することにより、中程度の収率で付加物 **18** を得ることが出来た。**18** のアルコール部を TPAP 酸化しケトンとした後、ナトリウムアマルガムにより脱スルホン化を行い、環化前駆体 **10** を合成した。



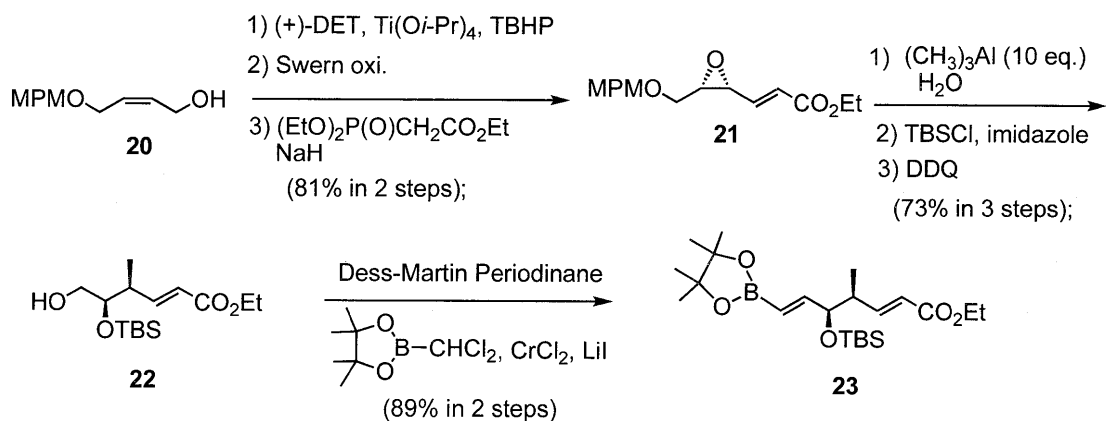
次に、この **10** の環化反応を行った。基質に対し 20 mol% の PdCl₂(PhCN)₂ 触媒および 3 eq のメタノールを用い、THF 溶媒中室温で行ったところ、収率 41% でスピロケタール **19a-19d** がジアステレオマー混合物 (1.8 : 1.0 : 1.3 : 0) として得られた。環化体 **19a** の立体化学は spirofungin A の相対配置に一致しており、**19b** は spirofungin B の相対配置を有している。また、**19a** は、環化反応においてアノマー効果を考慮すると、最も安定な中間体 **D** を経由して生成したと考えられる。

以上のように、本環化反応により spirofungin 合成に必要な立体化学を有するスピロケタール部 **B** を合成することが出来た。



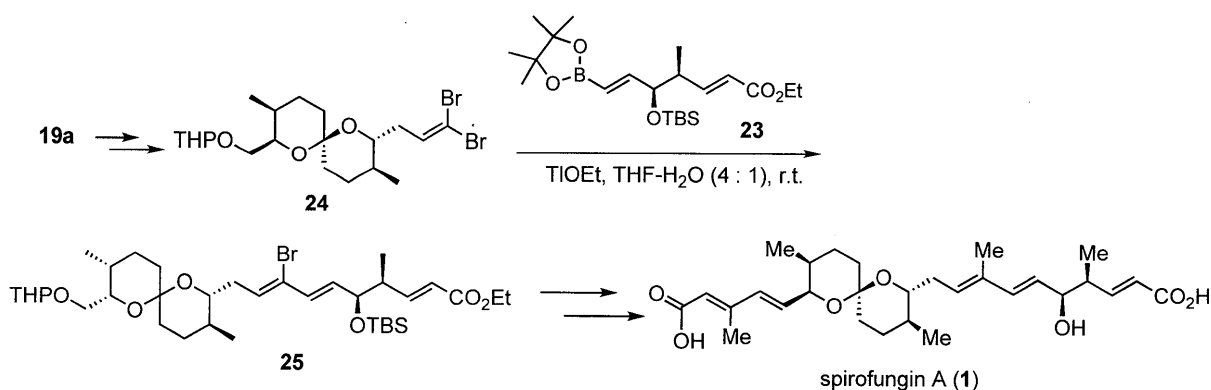
一方、セグメント **C** は *cis*-2-butene-1,4-diol より 8 行程を経て合成した。

すなわち、*cis*-2-butene-1,4-diol の一つのアルコールを MPM 保護して **20** とした後、不斉 Sharpless 酸化 (84% ee)、Swern 酸化、次いで Emmons-Horner 反応を行うことによりエポキシアクリレート **21** を合成した。この **21** に Me₃Al-H₂O を用いて立体選択的にメチル基の導入を行い、さらに保護の掛けかえを行ってアルコール **22** とし、次いで **22** を Dess-Martin 酸化してアルデヒドとした後、二塩化クロム存在下ボロン酸エステルと反応させビニルボロン酸エステル **23** を得た。



次に、合成計画に従い、**19a** より変換したジブromoオレフィン体 **24** とビニルボロン酸エステル体 **23** との鈴木-宮浦カップリングを行い、C7-8 が結合した **25** を合成した。反応は立体選択的に進行し *Z* 体のみが得られた。現在、**25** から spirofungin A (**1**) への変換を検討中である。

また、同様な手法による papulacandin 型スピロ環状化合物の合成も併せて検討中である。



(3) プロジェクト成果 (特許, 起業, 技術移転等)

現在、製薬企業と共同で、合成品の生物活性試験を行っている。

(4) プロジェクト成果の応用・効果・構想

生物活性化合物を見いだす事ができれば、さらなる誘導体の合成と生物活性試験を実施し、医薬品創成に繋げたい。

(5) 利用施設

- ・質量分析装置：日本電子 JMS-700
- ・超伝導 FT 核磁気共鳴装置 (600MHz)