

## 科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成24年 5月31日現在

機関番号：13201

研究種目：基盤研究（C）

研究期間：2009～2011

課題番号：21550101

研究課題名（和文）パラジウム触媒を用いたカスケード型連続環化反応を基軸とする立体選択的天然物合成

研究課題名（英文）Novel stereoselective synthesis of the spiroketal structure using Pd (II) catalyst and application to the synthesis of natural products

研究代表者

宮澤 真宏 (MIYAZAWA MASAHIRO)

富山大学・大学院理工学研究部・准教授

研究者番号：70209899

研究成果の概要（和文）：スピロケタールの新たな合成法の開発を行った。2価のパラジウム触媒を用いることで、2つの環と2ないし3つの不斉中心を一挙に構築することが出来た。また、この反応を天然物合成に応用し、リボースやデオキシリボースのような単糖やパブラカンジン誘導体の合成に成功した。また、スピロファンジンAやビストラミドAのようなスピロケタール構造を有する天然物のほとんどの炭素骨格を立体選択的に合成した。

研究成果の概要（英文）：We have developed highly stereoselective intramolecular cyclization of dihydroxyketone using palladium (II) catalyst via hemiacetal, in which cyclization occurs without activation of the allylic alcohol to afford spiroketal structures. We have also synthesized some monosaccharide such as D-ribose and deoxy-D-ribose used by this cascade cyclization. And we succeed in the stereoselective synthesis of spiroketal structures of spirofungin A and bistramide A.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2009年度	1,600,000	480,000	2,080,000
2010年度	900,000	270,000	1,170,000
2011年度	1,100,000	330,000	1,430,000
年度	0	0	0
年度	0	0	0
総計	3,600,000	1,080,000	4,680,000

研究分野：化学

科研費の分科・細目：複合化学・合成化学

キーワード：選択的合成・パラジウム・スピロケタール・連続環化・糖・ポリプロピオネート

## 1. 研究開始当初の背景

ヘテロ環構造を有する化合物は天然に広く存在し、その中には有用な生理活性を有するものも数多く存在する。また、それらをリード化合物とするヘテロ環構造を有する医薬品も数多く合成されており、極めて重要な化合物群である。従ってヘテロ環合成は、合成化学のみならず創薬の面からも注目され、これまでに非常に多くの研究が行われている。特に近年、スピロケタール構造を有する化合物が数多く単離構造決定

され、その中には有用な生理活性を有するものも数多く存在する。またその、ユニークな構造から有機合成化学者らの絶好の合成ターゲットとなっている。スピロケタール環は、環上に多くの不斉中心を有し、必ず1,5,8位にC-O結合由来の不斉中心が存在する。スピロケタール構造の一般的構築法は、2つの2級アルコールを立体選択的に制御した後、酸性条件下中央のケトンへアセタール化することにより行い構築するものである。この方法では、遠隔位の2つ

のアルコールを立体化学制御できないため、それぞれ別々に不斉合成しなければならず効率が悪い。そこでより効率的な合成法が望まれていた。

## 2. 研究の目的

我々は、これまでに Pd(II)触媒を用いるカスケード型連続環化反応によるスピロケタール合成法の開発を行って来た。今回、この合成法を発展させ、ジヒドロキシケトンを用いた遠隔立体化学制御を含む多不斉中心の一段階制御法を開発し、本法を用いた合理的な spirofungin A, bistramide A, papulacandine D 誘導体の全合成を行う。

## 3. 研究の方法

まず、環化基質であるジヒドロキシケトンの構造上の特性により環化反応の反応性や立体選択性がどのように変化するか検討を行う。次にスピロケタール構造を有する天然物合成に取りかかり、まず共通構造であるスピロケタールが天然物合成においても立体選択的に得られるかを確認する。しかる後に得られたスピロケタールより全合成へと展開する。

## 4. 研究成果

### (1) 新規カスケード型連続環化反応の開発

今回、我々は、Pd(II)触媒を用いたカスケード型の分子内へテロ環化反応により高立体選択的なスピロケタール構築法の開発を行った。まず、ケトン **1** を基質として種々の Pd 触媒を用いた環化反応の検討を行った。PdCl<sub>2</sub>(RCN)<sub>2</sub>, PdCl<sub>2</sub>を用いた場合はいずれも良好な収率、かつ高立体選択的に環化反応が進行し、スピロケタール **2** が得られた。PdCl<sub>2</sub>(RCN)<sub>2</sub> 型の触媒では環化反応が非常に速く進行するのに対し、PdCl<sub>2</sub>ではかなり反応速度が低下した。これは触媒の溶媒への溶解度が大きく関わっているものと考えられる。一方、0 価の触媒である Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> や、2 価触媒でも Pd(OAc)<sub>2</sub>, PdCl<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub> 錯体では、全く反応は進行しなかった。

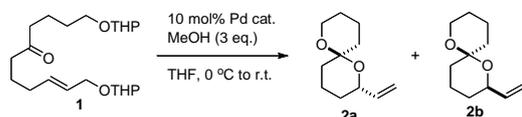


Table 1 Pd catalyzed cascade cyclization of the ketone 1

Entry	Catalyst	Time (h)	Yield of <b>2a</b> and <b>2b</b> (%)	Ratio ( <b>2a</b> : <b>2b</b> )
1	Pd(PPh <sub>3</sub> ) <sub>4</sub>	24	0	-
2	PdCl <sub>2</sub> (PPh <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	24	0	-
3	PdCl <sub>2</sub> (CH <sub>3</sub> CN) <sub>2</sub>	3	79	98 : 2
4	PdCl <sub>2</sub> (PhCN) <sub>2</sub>	3	80	98 : 2
5	PdCl <sub>2</sub>	168	77	98 : 2
6	Pd(OAc) <sub>2</sub>	24	0	-

次に、最も収率の高かった PdCl<sub>2</sub>(PhCN)<sub>2</sub> を

用いて最適条件の検討を行った。立体選択性に関しては、触媒量、濃度、反応時間の影響はほとんど見られなかった。一方、溶液の濃度を低くするほど収率は向上する傾向にあった。また、触媒量は 5 mol% のとき最も収率が高くなった (単離収率 88%)。

次に、二級アルコールを有する基質 **3** を用いて、先の環化で有効であった Pd 触媒により環化反応の検討を行った。一級の場合よりも環化の速度は遅く、単離収率も中程度であった。また、一級の時に見られた反応溶液の濃度に対する収率の変化は、観測されなかった。一方、三つの不斉中心は高度に立体化学制御され、いずれの条件でも 90% 以上の選択性でスピロケタール **4a** が得られた。副生成物として二種類の分離不能なジアステレオマーと思われる化合物がそれぞれ少量ずつ得られた。

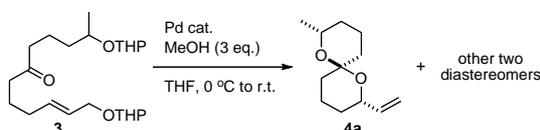


Table 2 Pd catalyzed cascade cyclization of the ketone 3

Entry	Catalyst	THF (mL/mmol)	Time (h)	Yield of <b>4a</b> (%)	Ratio ( <b>4a</b> : others)
1	PdCl <sub>2</sub>	10	72	49	92 : 8
2	PdCl <sub>2</sub> (CH <sub>3</sub> CN) <sub>2</sub>	10	5	58	91 : 9
3	PdCl <sub>2</sub> (PhCN) <sub>2</sub>	10	5	58	91 : 9
4	PdCl <sub>2</sub> (PhCN) <sub>2</sub>	20	50	52	91 : 9
5	PdCl <sub>2</sub> (PhCN) <sub>2</sub>	100	74	54	91 : 9

最後に、3 級アルコールに相当する基質 **5** を用いて環化反応の検討を行った。アルコール部が THP で保護された基質を用いて環化反応を行ったところ、いかなる条件でも環化生成物は痕跡量しか得られなかった。一方、THP 保護基を脱保護した基質 **5b** を用いたところ低収率ではあるが環化体が得られ、スピロケタール **6** を単一物として得た。

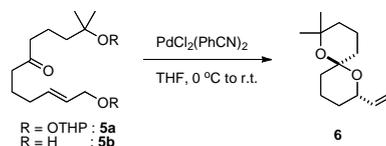


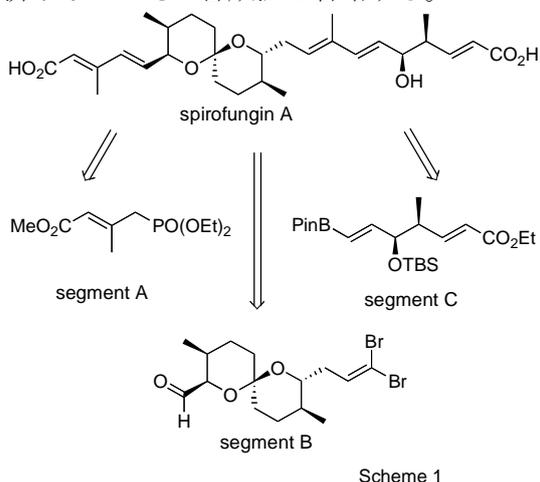
Table 3 Pd catalyzed cascade cyclization of the ketone 5

Entry	Substrate	Pd cat. (mol%)	THF (mL/mmol)	additive	Time (h)	Yield of <b>6</b> (%)
1	<b>5a</b>	10	100	MeOH	120	<1
2	<b>5a</b>	20	100	MeOH	48	2
3	<b>5b</b>	10	10	-	24	16
4	<b>5b</b>	30	10	-	5	19
5	<b>5b</b>	30	100	-	6	21

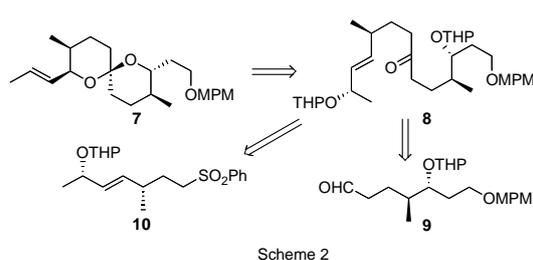
### (2) Spirofungin A の立体選択的合成研究

Spirofungin は、1998 年に *Streptomyces violaceusniger* Tü 4113 から単離されたポリケチドの一種であり、種々の抗菌活性を

有する。我々はまず、Scheme 1 に示すように spirofungin A 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。合成上の問題点はセグメント **B** の 5 つの不斉中心と、2 つのジエン構造をいかに立体選択的に導入するかである。なおセグメント **A**, **C** は既知物質であり、既に合成済みなのでその合成法は省略する。

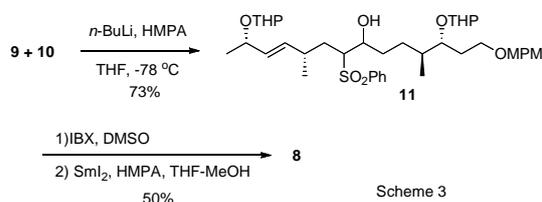


まず、セグメント **B** の合成は、前述のカスケード型環化反応を用いることとした。Scheme 2 にその合成計画を示す。セグメント **B** は、スピロケタール **7** から容易に合成可能と考えた。スピロケタール **7** は、ジヒドロキシケトン **8** を鍵反応である Pd 触媒による連続環化反応により合成する。また、ジヒドロキシケトン **8** はアルデヒド **9** とスルホン **10** との Julia カップリングにより合成する。次に環化前駆体 **8** の合成法について示す。



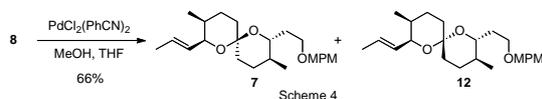
まず、1,3-propanediol より 13 段階でアルデヒド **9** を合成し、また methyl (*R*)-3-hydroxy-2-methylpropionate から 10 段階を経てスルホン **10** を合成した。

次に合成したアルデヒド **9** とスルホン

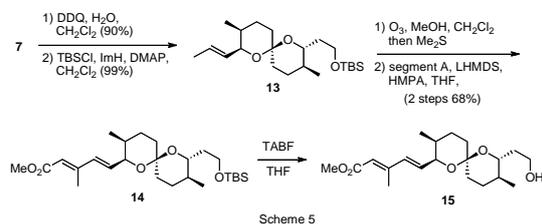


**10** を用いて Julia カップリングを行い、アルコール **11** を得た。そのアルコールを IBX 酸化しケトンとした後、SmI<sub>2</sub> により脱スルホン化して環化前駆体 **8** を合成した。

次に、**8** の環化反応を行った。基質に対し 10 mol% の PdCl<sub>2</sub>(PhCN)<sub>2</sub> 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 66% でスピロケタール **7** および **12** がジアステレオマー混合物 (3.6 : 1.0) として得られた。また **7**, **12** の立体化学は 600 MHz の <sup>1</sup>H NMR 測定の結果から決定することができた。環化体 **7** は、spirofungin A の立体化学を有しており、また環化体 **12** は spirofungin B の立体化学を有していた。このようにしてセグメント **B** に必要な 5 つの不斉中心を全て構築することが出来た。



次に左側鎖部の導入について検討を行った。当初、MPM 保護を除去せずに左側鎖部を導入したが、その後、生成したジエン構造を保持したまま MPM を脱保護することができなかつた。そこで、一旦 MPM を別の保護基に変換した後、左側鎖部を導入することとした。まず DDQ により MPM



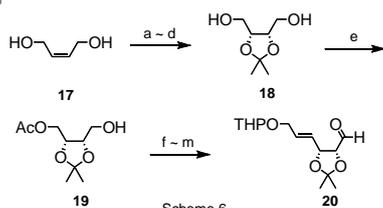
保護を除去し、得られたアルコールを TBSCl により TBS 保護して保護体 **13** を得た。次にオゾン酸化してオレフィンを実アルデヒドへと変換し、セグメント **A** と Horner-Emmons 反応により左側鎖部の導入を行った。得られたジエンは、*E,E*-体のみであった。

今後、アルコール **16** よりジブromoオレフィンへ変換した後、セグメント **C** とのカップリングを行い、spirofungin A の全合成を行う予定である。

(3) D-リボースおよびパプラカンジン誘導体の合成

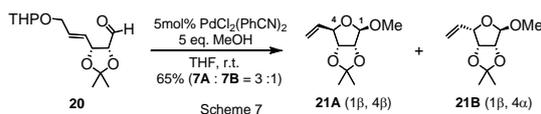
まず、DNA の構成糖である、D-リボースの合成について検討を行った。初めに、環化反応の基質となるアルデヒド **20** の合成法を Scheme 6 に示す。出発原料である *cis*-2-ブテン-1,4-ジオール (**17**) から 4 工程で *meso*-ジオール **18** へと誘導し、続く Lipase を用いた不斉アセチル化により、光学的にはほぼ純粋なモノアセチル

ル体 **19** を得た。さらに **19** から 8 工程を経て全 13 工程、63% 収率で環化基質 **20** を合成した。

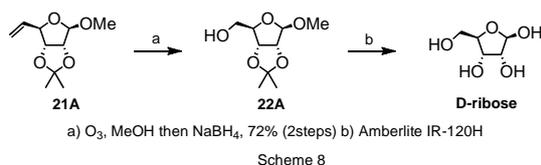


Reagents: a) BzCl, Pyridine/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 99%; b) OsO<sub>4</sub>, NMO/acetone-H<sub>2</sub>O, 95%; c) 2,2-dimethoxypropane, *p*-TsOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 98%; d) K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>/MeOH, 95%; e) Lipase Amano AK, vinyl acetate, 90%, 98%*ee*; f) TBSCl, imidazole/DMF, 99%; g) K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>/MeOH, 99%; h) (COCl)<sub>2</sub>, DMSO/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> then Et<sub>3</sub>N; i) NaH, (EtO)<sub>2</sub>P(O)CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>Et/THF, 94% (2 steps); j) DIBAL-H/THF, 99%; k) DHP, *p*-TsOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>; l) TBAF/THF, 89% (2 steps); m) TPAP, NMO, MS4A/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 99%.

次に、アルデヒド **20** を基質とした 2 価パラジウム触媒による環化反応について検討した。種々反応条件を検討した結果、THF 中、5mol% の PdCl<sub>2</sub>(PhCN)<sub>2</sub> を触媒とし、外部ヘテロ求核種として 5 *eq.* の MeOH を用いた条件で環化反応がスムーズに進行し、5 員環生成物である 4 置換テトラヒドロフラン体 **21** を 2 種ジアステレオマー混合物として得た (Scheme 7)。



なお、これらジアステレオマーはシリカゲルカラムクロマトグラフィーで容易に分離でき、それらの立体化学は <sup>1</sup>H NMR により決定した。最後に、フラノース骨格を構築することができたので、D-リボースへの変換を検討した。その結果、環化体 **21A** から 3 工程で D-リボースを合成することができた。



Papulacandin 類 (**22**) は *in vitro* において *Candida albicans*, *C. tropicalis*, *Pneumocystis carinii* やそれら関連微生物に対する抗真菌活性を有し、糖脂質のファミリーを構成している。

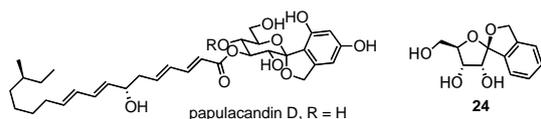
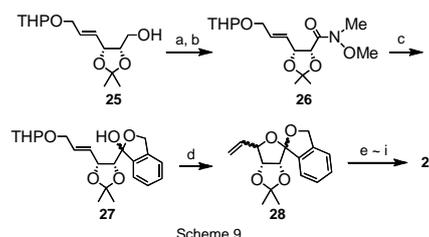


Fig. 1 Structures of papulacandins **23** and C-arylated glycoriboside **24**.

Papulacandin 類のようにスピロ C-アリアルグリコピラノシドのような複雑な構造を有する化合物には様々な生物活性を有するものが多いが、一方、スピロ C-アリアルグリコリボシド (**24**)

を母核として持つ化合物に関する生物活性についての報告は未だされていない。そこで、この興味深いスピロ C-アリアルグリコリボシド誘導体 (**24**) の生物活性について調べることを目的とし、まずこれら化合物の新規合成法の開発を検討した。まず、環化基質は D-リボース合成の中間体から誘導することにした。すなわち、アルコール体 **25** を Weinreb アミド **26** へと変換し、これに *o*-ブロモベンジルアルコールを付加させることで、ヘミアセタールを有する環化基質 **27** を得た。さらに本基質を THF 中、20mol% の PdCl<sub>2</sub>(PhCN)<sub>2</sub> を触媒とし環化反応を行ったところ、反応は 15 分で完結し、環化体 **28** を 91% 収率、3 種ジアステレオマー混合物として得ることができた。なお、本反応のジアステレオ選択比は **28** の 600 MHz <sup>1</sup>H NMR スペクトルの末端オレフィン部の積分比から 12.6 : 4.6 : 1 と決定し、生成物の立体構造は結晶化可能な化合物に誘導した後、X 線結晶構造解析により決定した。最後に、**28** から 5 工程を経て、スピロ C-アリアルグリコリボシド誘導体 (**24**) の合成を達成した。



Reagents: a) TEMPO, NaClO<sub>2</sub>, bleach/CH<sub>2</sub>CN-PBS (0.8M, pH7.0); b) NH(OMe)Me HCl, CDI/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 71% (2 steps); c) *o*-bromobenzylalcohol, *n*-BuLi/THF, 96%; d) 20mol% PdCl<sub>2</sub>(PhCN)<sub>2</sub>/THF, 91%; e) OsO<sub>4</sub>, NaIO<sub>4</sub>, 2,6-lutidine/1,4-dioxane-H<sub>2</sub>O; f) NaBH<sub>4</sub>/MeOH (2 steps), 76%; g) BzCl, pyridine/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 99%; h) 70% TFA aq., 99%; i) K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>/MeOH, 87%.

## 5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計 4 件)

- ① Ken-ichiro Awasaguchi, Masahiro Miyazawa, Ikuyo Uoya, Koichi Inoue, Koji Nakamura, Hajime Yokoyama, Hiroko Kakuda, and Yoshiro Hirai, Synthesis of Spiro C-Arylglycoriboside via Pd(II)-Catalyzed Spirocyclization, *Synlett*, 2010, 2392-2396, 査読有.
- ② Ken-ichiro Awasaguchi, Masahiro Miyazawa, Ikuyo Uoya, Koichi Inoue, Koji Nakamura, Hajime Yokoyama, and Yoshiro Hirai, A Novel Pentose Synthesis via Palladium(II)-Catalyzed Cyclization of an unstable Hemiacetal, *Heterocycles*, **81**, 2010, 2105-2121, 査読有.
- ③ Masahiro Miyazawa, Ken-ichiro Awasaguchi, Ikuyo Uoya, Hajime Yokoyama, and Yoshiro Hirai, *Heterocycles*, **81**, 2010, 1891-1902, 査読有.

[学会発表] (計 25 件)

- ① 宮澤眞宏、立体選択的スピロケタール骨格合成法の開発、第 92 回日本化学会春季年会、2012 年 3 月 28 日、横浜。
- ② 宮澤眞宏、カスケード型連続環化反応を用いた高効率のスピロケタール骨格合成法の開発、第 92 回日本化学会春季年会、2012 年 3 月 27 日、横浜市。
- ③ 宮澤眞宏、Pd(II) 触媒を用いた Bistramide A の合成研究、平成 23 年度有機合成化学北陸セミナー、2011 年 10 月 8 日、福井市。
- ④ 宮澤眞宏、Pd 触媒を用いた 2-bromo-1,3-butadiene のメチル化反応における反応機構の解明、平成 23 年度有機合成化学北陸セミナー、2011 年 10 月 7 日、福井市。
- ⑤ 宮澤眞宏、Pd(II) 触媒を用いた 2-deoxy-L-ribose の合成研究、平成 23 年度有機合成化学北陸セミナー、2011 年 10 月 7 日、福井市。
- ⑥ 宮澤眞宏、立体選択的スピロケタール構築法の開発と Spirofungin A, B の合成研究、第 53 回天然有機化合物討論会、2011 年 9 月 28 日、大阪市。
- ⑦ 宮澤眞宏、Pd(II) 触媒を用いた 2-deoxy-L-ribose の合成の研究、第 91 回日本化学会春季年会、2011 年 3 月 26 日、横浜市。
- ⑧ 宮澤眞宏、Pd 触媒を用いた Spirofungin A の合成研究、第 91 回日本化学会春季年会、2011 年 3 月 26 日、横浜市。
- ⑨ Masahiro Miyazawa, Novel stereoselective synthesis of the spiroketal structure using Pd (II) catalyst and application to the synthesis of spirofungin A and B, 2010 International Chemical Congress of Pacific Basin Societies, 2010.12.19, Honolulu
- ⑩ 宮澤眞宏、2 価パラジウム錯体を用いる新規ペントース合成法の開発、平成 22 年度北陸地区講演会と研究発表会、2010 年 11 月 19 日、富山市。
- ⑪ 宮澤眞宏、Pd(II) 触媒を用いた Spirofungin A の全合成研究、平成 22 年度有機合成化学北陸セミナー、金沢市。
- ⑫ Masahiro Miyazawa, Novel Stereoselective Synthesis of the Spiroketal Structure Using Pd (II) catalyst and Application to the Synthesis of Spirofungin A and B, The 21<sup>st</sup> French-Japanese Symposium on Medicinal and Fine Chemistry, 2010.5.10, Kyoto.
- ⑬ 宮澤眞宏、Pd(II) を用いた D-リボース

およびスピロ C-アリアルグリコリボシド誘導体の合成、日本化学会第 90 春季年会、2010 年 3 月 26 日、東大阪市。

- ⑭ 宮澤眞宏、Pd(II) 触媒を用いた連続的環化反応によるスピロケタールの立体選択的合成法の開発、日本化学会第 90 春季年会、2010 年 3 月 26 日、東大阪市。
- ⑮ 宮澤眞宏、Pd(II) 触媒を用いた Spirofungin 類の合成研究、平成 21 年度有機合成化学北陸セミナー、2009 年 10 月 9 日、富山市。
- ⑯ 宮澤眞宏、Pd(II) 触媒による連続的環化反応を用いた Bistramide A の合成研究、平成 21 年度有機合成化学北陸セミナー、2009 年 10 月 9 日、富山市。
- ⑰ 宮澤眞宏、Pd(II) 触媒を用いた連続的環化反応によるスピロケタールの立体選択的合成法の開発、平成 21 年度有機合成化学北陸セミナー、2009 年 10 月 9 日、富山市。
- ⑱ 宮澤眞宏、2 価パラジウムを用いた D-リボースおよびスピロ C-アリアルグリコリボシド誘導体の合成、第 51 回天然有機化合物討論会、2009 年 10 月 8 日、名古屋。

#### 6. 研究組織

##### (1) 研究代表者

宮澤 眞宏 (MIYAZAWA MASAHIRO)  
富山大学・大学院理工学研究部・准教授  
研究者番号：70209899

##### (2) 研究分担者

( )

研究者番号：

##### (3) 連携研究者

( )

研究者番号：