

機関番号：13201
 研究種目：基盤研究(C)
 研究期間：2008～2010
 課題番号：20590101
 研究課題名(和文) 高立体選択的なカスケード型ヘテロ付加環化反応の開発と生物活性天然物の合成
 研究課題名(英文) Development of stereoselective cascade hetero-cycloaddition reaction and its application to the synthesis of biologically active natural products
 研究代表者 平井 美朗 (HIRAI YOSHIROU)
 富山大学・事務局・理事・副学長
 研究者番号：70111747

研究成果の概要(和文)：

2価のパラジウム触媒による立体選択的な環化付加反応を経由して、ピペリジナルカロイド(+)-dienomycineの全合成、yessotoxinのポリテトラヒドロピラン構造部の合成、糖類(D-ribose、D-deoxyribose、スピロC-アリールグリコリボシド誘導体)の合成、spirofungin類の基本骨格であるスピロケタール環の合成に成功した。又、spirofungin類の共役ジエン部の立体選択的な合成法の開発も行なった。

研究成果の概要(英文)：

Total synthesis of (+)-dienomycine which is piperidine alkaloid, synthesis of tetrahydropyran frame of yessotoxin, novel synthesis of sugars such as D-ribose, D-deoxyribose, and spiroC-arylglycoside derivatives, and the spiroketal ring which is the basic skeleton of spirofungins through the Pd catalyzed cyclization were done well. Stereo-selective construction of the conjugate dienes which are parts of spirofungins also were developed.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2008年度	1,500,000	450,000	1,990,000
2009年度	1,100,000	330,000	1,430,000
2010年度	1,000,000	300,000	1,300,000
年度			
年度			
総計	3,600,000	1,080,000	4,720,000

研究分野：有機合成化学

科研費の分科・細目：薬学・創薬化学

キーワード：医薬品化学

1. 研究開始当初の背景

強い生物活性を有するポリケチド、アルカロイド、糖類やポリ環状エーテルは、多くの不斉中心を有する環状構造を有しており、これらのエナンチオ選択的な合成法の開発は、創薬の観点から極めて重要な課題となって

いる。また、これらの化合物には、ヘテロ環構造を有するものも多数存在し、その立体選択的合成法の開発も非常に重要である。

申請者は、これまで独自に、2価のパラジウム錯体がアリルアルコールに対するヘテロ付加環化反応を効率よく触媒し、高立体選

択的にヘテロ環体を与える事を見いだすとともに、本反応の天然物合成への応用を行なってきた。

さらに、申請者らは、最近、キラルな2級アリルアルコールを有するアルデヒドを2価のパラジウム触媒で処理することにより、添加したアルコールを取り込んだテトラヒドロフラン体が生成する事を見出しており (TL, 2004,45, 2883)、本研究申請時には、アルカロイド、糖類及びスピロ環の新規な合成法の開発が期待できる状況にあった。

2. 研究の目的

独自に見出した Pd 触媒を用いた環境調和型ヘテロ環合成法を基盤として、環状構造に多くの不斉中心を有し、強い生物活性を示すポリケチド、アルカロイド、糖類、ポリ環状エーテル等の新規な合成ルートの開発を主たる目的とする。

3. 研究の方法

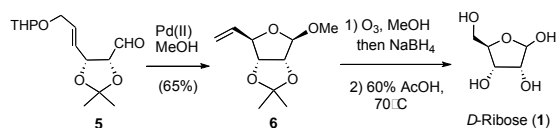
独自に見出した Pd 触媒を用いたヘテロ環合成法における求核種として、新たに、アルコールなどの外部ヘテロ求核種から生成するヘミアセタール中間体を適用する。

分子内にアリルアルコールを有するアルデヒド或いはケトンを経質として用い、アルコール存在下、2価パラジウム触媒による分子内環化反応を行なうことにより、糖類やポリケチド類の基本骨格の高立体選択的な合成を行なう。

4. 研究成果

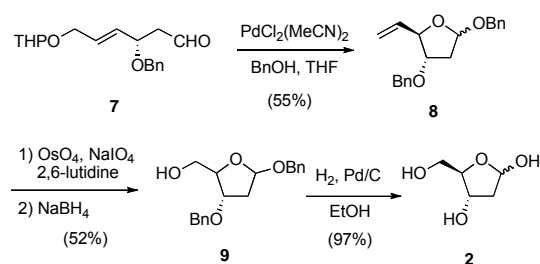
(1) D-リボース(1)及びデオキシ D-リボース(2)の合成

光学活性アリルアルデヒド(5)を2価のパラジウム触媒で処理することにより、添加したアルコールを取り込んだ環状化合物(6)を立体選択的に生成することに成功した。この6からD-リボース(1)への変換を行った。また、6からD-キシロースへの変換も行った。



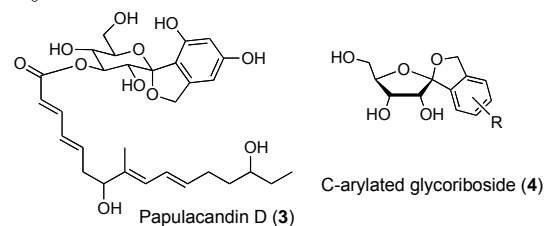
また、アルデヒド(7)を3eqのベンジルアルコールと10 mol%のPdCl₂(MeCN)₂で処理したところ、主生成物として環化体(8)を得る事が出来た。これよりRNAの構成糖である2-デオキシ-D-リボース(2)への変換を行なった。

結果、様々な糖類の合成が可能となった。

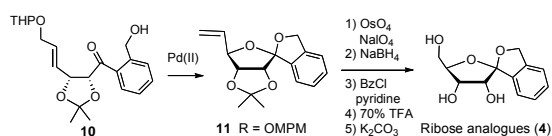


(2) スピロ C-アリアルグリコピラノシド(4)の合成

Papulacandin類(3)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。そこで、新たな生物活性化合物の創出を目指して、スピロ C-アリアルグリコピラノシド(4)の合成を検討した。



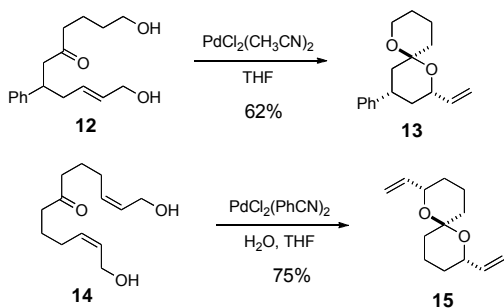
ケトン(10)を20 mol%のPdCl₂(PhCN)₂で処理することで、スピロ環化体(11)を得ることができた。11から側鎖の変換と脱保護を行い、目的のスピロ C-アリアルグリコピラノシド(4)の合成を達成した。現在4とその誘導体の生物活性を評価している。



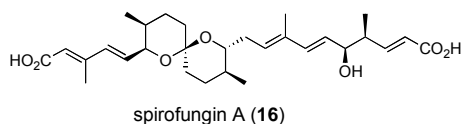
(3) カスケード型ヘテロ付加環化反応の開発

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ものが数多く存在し、それらの多くは興味深い生理活性を示している。そこで、我々が開発した Pd(II)触媒を用いた分子内ヘテロ環化反応を応用し、カスケード型ヘテロ環化付加反応による高立体選択的なスピロケタール新規構築法の開発を行った。

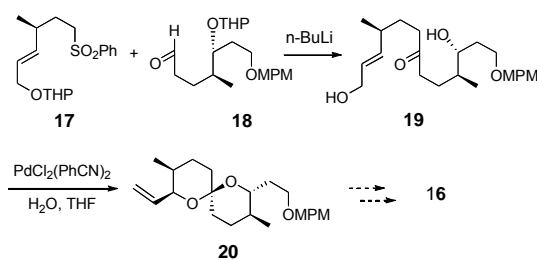
ジヒドロキシケトン(12)を 10 mol% の PdCl₂(CH₃CN)₂ で処理した所、反応はカスケード型にスムーズ進行し、スピロケタール体(13)が単一生成物として立体選択的に得ることが出来た。また、ジヒドロキシケトン(14)を用いて水共存下同様に環化反応を行なったところ、スピロケタール(15)が選択的に得られた。いずれの場合も生成物は熱力学的に最も安定なものが得られ、非連続な3つの不斉中心を立体化学制御することが出来た。



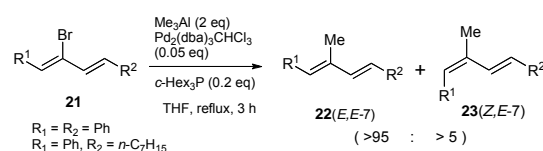
次にこの反応を基軸とした spirofungin A(16)及びその類縁体の合成と生物活性評価の検討を行なった。



スルホン(17)とアルデヒド(18)との縮合により合成したケトン体(19)を2価のパラジウム触媒で処理したところ、カスケードに反応が進行し、スピロ体(20)を立体選択的に得る事ができた。



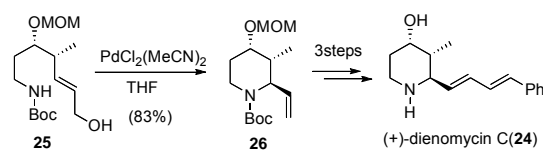
また、ブロム体(21)を用い、ジエン部の立体選択的な合成を種々の条件で検討した。結果、0価のパラジウム触媒存在下、0-トリルホスフィン (0.05 eq) とトリメチルアルミを用いる事で、ほとんど異性化すること無しに、E,E ジエン(22)を得ることに成功した。



今後、20 から spirofungin A (16) への変換を行なう予定である。

(4) (+)-dienomycin C(24)の全合成と構造決定

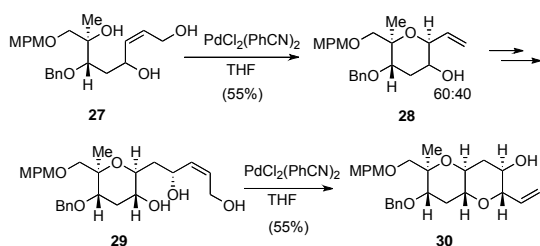
ウレタン(25)を PdCl₂(CH₃CN)₂ で処理したところ、立体選択的にピペリジン体(26)が高収率で生成した。26 からマイコバクテリアに対する生物活性を示す(+)-dienomycin C(24)の全合成を達成し、その絶対構造を確認した。



(5) Yessotoxin の合成研究

ホタテ貝の中腸線から単離された多環状エーテル系天然物である Yessotoxin の合成を目指し、今回、AB 環部の合成を行なった。

トリオール(27)を PdCl₂(CH₃CN)₂ で処理することにより、テトラヒドロピラン体 (28)を得た。28 から誘導したトリオール(29)を PdCl₂(CH₃CN)₂ で処理し、AB 環部(30)を立体選択的に合成することに成功した。



5. 主な発表論文等

[雑誌論文] (計 8 件) 全て査読有り

- (1) Yokoyama, H., Hayashi, Y., Nagasawa, Y., Ejiri, H., Miyazawa, M., and Hirai, Y.
Total synthesis of (+)-dienomycin C
Tetrahedron, **2010**, *66*, 8458-8463.
- (2) Awasaguchi, K., Miyazawa, M., Uoya, I., Inoue, K., Nakamura, K., Yokoyama, H., Kakuda, H., and Hirai, Y.
Synthesis of SpirC-Arylglycoriboside via Pd(II)-Catalyzed Spirocyclization
Synlett, **2010**, 2392-2396.
- (3) Miyazawa, M., Awasaguchi, K., Uoya, I., Yokoyama, H., and Hirai, Y.
A New Synthetic Strategy for 2-Deoxy-D-Ribose via Palladium(II)-catalyzed cyclization of aldehyde
Heterocycles, **2010**, *81*, 1891-1902.
- (4) Awasaguchi, K., Miyazawa, M., Uoya, I., Inoue, K., Nakamura, K., Yokoyama, H., and Hirai, Y.
A Novel Pentose Synthesis via Palladium(II)-catalyzed cyclization of an unstable Hemiacetal
Heterocycles, **2010**, *81*, 2105-2121.
- (5) Yokoyama, H., Nakayama, S., Murase, M., Miyazawa, M., Yamaguchi, S., and Hirai, Y.
Pd(II)-catalyzed cyclization to ether and its application to the synthesis of the trans-fused polyether core
Heterocycles, **2009**, *77*, 211-215.
- (6) Yokoyama, H., and Hirai, Y.

Palladium(II)-catalyzed cyclization via N-alkylation of an allyl alcohol with an urethane and its application to the syntheses of natural products

Heterocycles, **2008**, *75*, 2133-2153.

[学会発表] (計 30 件)

[国際会議]

- (1) Miyazawa, M., Murayama, T., Iwama, K., Hatanaka, A., Sanga, T., Yokoyama, H., and Hirai, Y.
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, Honolulu (2010).
- (2) Miyazawa, M., Murayama, T., Iwama, K., Hatanaka, A., Sanga, T., Yokoyama, H., and Hirai, Y.
Novel Stereoselective Synthesis of the Spiroketal Structure Using Pd (II) catalyst and Application to the Synthesis of Spirofungin A and B
The 21st French-Japanese Symposium on Medicinal and Fine Chemistry, Kyoto (2010).
- (3) Yokoyama, H., Miyazawa, M., and Hirai, Y.
Pd(II)-catalyzed cyclization to ether: Synthetic Studies of Yessotoxin
11th Annual Florida Heterocyclic and Synthetic IUPAC-Sponsored Conference, Florida (2010).

[国内学会]

- (4) 宮澤真宏, 秋田絵莉香, 横山初, 平井美朗
Pd(II)触媒を用いた 2-deoxy-L-ribose の合成の研究
日本化学会第91春季年会(横浜市, 神奈川大学), 2011年3月

- (5)宮澤眞宏, 三箇剛, 村山拓, 横山初, 平井美朗
Pd 触媒を用いた Spirofungin A の合成研究
日本化学会第91春季年会(横浜市, 神奈川大学), 2011年3月
- (6)横山初, 楠本康博, 住吉孝志郎, 宮澤眞宏, 平井美朗
Pd(II)触媒によるエーテル化反応を用いた YessotoxinのABCD環部の合成研究
日本化学会第91春季年会(横浜市, 神奈川大学), 2011年3月
- (7)宮澤眞宏, 秋田絵莉香, 淡佐口憲一郎, 横山初, 平井美朗
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(富山市), 2010年11月
- (8)横山初, 楠本康博, 宮澤眞宏, 平井美朗
Yessotoxin の合成研究
平成22年度北陸地区講演会と研究発表会(富山市), 2010年11月
- (9)宮澤眞宏, 三箇剛生, 村山拓, 横山初, 平井美朗
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), 2010年10月
- (10)横山初, 楠本康博, 宮澤眞宏, 平井美朗
Yessotoxin の CD 環部分の合成研究
平成22年度有機合成化学北陸セミナー(金沢市), 2010年10月
- (11)宮澤眞宏, 淡佐口憲一郎, 魚谷育代, 横山初, 平井美朗
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(東大阪市, 近畿大学), 2010年3月
- (12)宮澤眞宏, 榮澤徹, 横山初, 平井美朗
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(東大阪市, 近畿大学), 2010年3月
- (13)横山初, 楠本康博, 住吉孝志郎, 宮澤眞宏, 平井美朗
Pd(II)触媒によるエーテル化反応を用いた Yessotoxin の ABCD 環部の合成研究
日本化学会第90春季年会(東大阪市, 近畿大学), 2010年3月
- (14)淡佐口憲一郎, 宮澤眞宏, 魚谷育代, 横山初, 平井美朗
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(名古屋市), 2009年10月
- (15)横山初, 住吉孝志郎, 中山智至, 村瀬将幸, 宮澤眞宏, 山口晴司, 平井美朗
Pd(II)触媒によるエーテル環化反応とポリ環状エーテル系天然物合成への応用
第51回天然有機化合物討論会(名古屋市), 2009年10月
- (16)宮澤眞宏, 村山拓, 横山初, 平井美朗
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(富山市), 2009年10月
- (17)宮澤眞宏, 柳澤清夏, 矢野祐介, 横山初, 平井美朗
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(富山市), 2009年10月
- (18)宮澤眞宏, 榮澤徹, 横山初, 平井美朗
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(富山市), 2009年10月

- (19)横山初, 林裕子, 宮澤眞宏, 平井美朗
(+)-Dienomycin C と (+)-Streptazolin の合成研究
平成21年度有機合成化学北陸セミナー(富山市), 2009年10月
- (20)宮澤眞宏, 竹端里紗, 横山初, 山口晴司, 平井美朗
Pd触媒を用いた2-methyl-1,3-dieneの立体選択的合成法の開発
日本化学会第89春季年会(船橋市,立教大学), 2009年3月
- (21)宮澤眞宏, 村山 拓, 横山初, 山口晴司, 平井美朗
Pd(II)触媒を用いた Spirofungin の合成研究
日本化学会第89春季年会(船橋市,立教大学), 2009年3月
- (22)横山初, 林 裕子, 長澤裕美, 江尻裕美, 宮澤眞宏, 山口晴司, 平井美朗
Pd(II)触媒による環化反応を用いた Dienomycin C の合成
日本化学会第89春季年会(船橋市,立教大学), 2009年3月
- (23)横山初, 林 裕子, 長澤裕美, 江尻裕美, 宮澤眞宏, 山口晴司, 平井美朗
Pd(II)触媒を用いた(+)-dienomycin C の不斉全合成
第38回複素環化学討論会(福山市), 2008年11月
- (24)宮澤眞宏, 竹端里紗, 横山初, 山口晴司, 平井美朗
Pd触媒を用いたクロスカップリングによる共役ジエンの立体選択的合成法の開発
第52回香料・テルペンおよび精油化学に関する討論会(群馬県邑楽郡), 2008年10月
- (25)宮澤眞宏, 竹端里紗, 横山初, 山口晴司, 平井美朗
Pd触媒を用いた2-methyl-1,3-dieneの立体選択的合成法の開発

- 平成18年度有機合成化学北陸セミナー(坂井市), 2008年10月
- (26)山口晴司, 吳曉倩, 宮澤眞宏, 平井美朗
3-メチル-2,5-ジヒドロ-1-ベンゾオキセピン類の合成研究(II)
平成18年度有機合成化学北陸セミナー(坂井市), 2008年10月
- (27)宮澤眞宏, 柳澤清夏, 矢野祐介, 横山初, 山口晴司, 平井美朗
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構造の立体選択的合成
平成18年度有機合成化学北陸セミナー(坂井市), 2008年10月
- (28)横山初, 林裕子, 長澤裕美, 江尻裕美, 宮澤眞宏, 山口晴司, 平井美朗
Pd(II)触媒による環化反応を用いた(+)-dienomycin C の全合成
平成18年度有機合成化学北陸セミナー(坂井市), 2008年10月
- (29)山口晴司, 吳曉倩, 宮澤眞宏, 横山初, 宮澤眞宏, 平井美朗
3-メチル-2,5-ジヒドロ-1-ベンゾオキセピン類の合成研究
平成18年度有機合成化学北陸セミナー(坂井市), 2008年10月
- (30)宮澤眞宏, 竹端里紗, 横山初, 山口晴司, 平井美朗
クロスカップリングによる共役ジエンの立体選択的合成
第50回天然有機化合物討論会(福岡市), 2008年9月

6. 研究組織

(1) 研究代表者:

平井 美朗 (HIRAI YOSHIROU)
富山大学・事務局・理事・副学長
研究者番号: 70111747