

# Pd(II)触媒を用いたスピロケタール構造を有する天然物合成

富山大学大学院理工学研究部

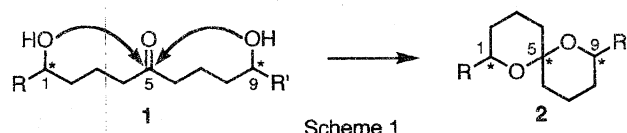
教授 宮澤 眞宏

## はじめに

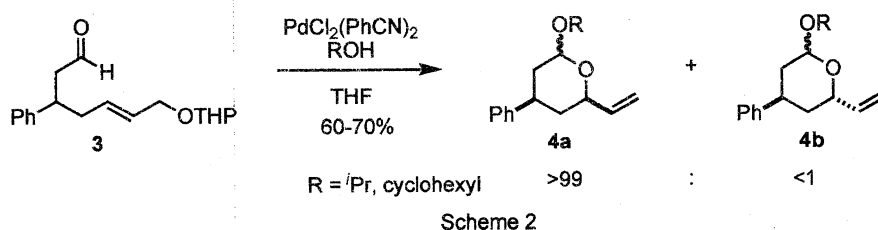
スピロケタール構造は、ポリ環状エーテル類やポリプロピオネート（ポリケチド）類にしばしば見いだされる。また、それらの化合物は、有用な生理活性を有することが多く、構造上の複雑さ故、合成化学者の興味をそそる化合物群である。ここでは、我々がこれまでに開発してきた Pd 触媒を用いたヘテロ環合成法による、スピロケタール構造の新規構築法とそれを用いた天然物合成について紹介する。

## スピロケタール合成法

スピロケタール構造で最もよく見出されるものは 1,7-dioxaspiro[6.6]undecane (6,6 員環スピロケタール) 骨格である。ポリケチド類の生合成を考えると、1,9-dihydroxynonan-5-one の 1,9 位の水酸基が 5 位のケトンへ分子内アセタール化を起こして生成するものと考えられる。また、化学合成においても同様に、2つの水酸基を立体選択的に構築した後、中央のケトンへ酸性条件下でアセタール化を行い合成することが最も一般的である (Scheme 1)。



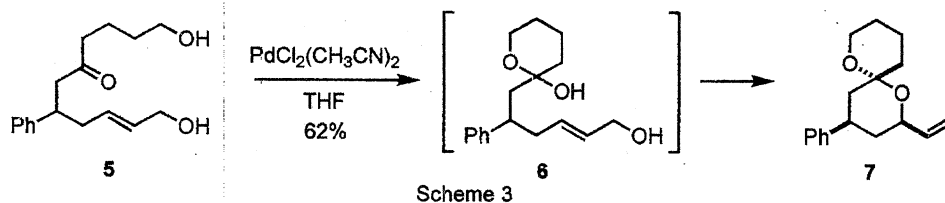
スピロケタール構造自体は、環状構造であるが、このような合成法を用いる場合は、鎖状化合物上での立体化学制御となる。その際、1,9 位の遠隔立体化学制御は極めて困難であることから、通常は 2つの水酸基を別々に不斉制御する。しかし、スピロケタールの 1,5,9 位の 3つの不斉中心を同時に立体化学制御することができれば極めて効率的な合成法となり得る。そこでこれを目標とした合成法の検討を行った。我々は既に Scheme 2 に示すような系で環化反応を行ったところ、極めて高いジアステレオ選択性で 4,6 位が立体化学制御された環状アセタールが得られることを見出している<sup>1)</sup>。これは Pd 触媒により活性化されたアリルアルコールが系中で生成するヘミアセタールによる求核攻撃を受けることにより生成したと考えられる。



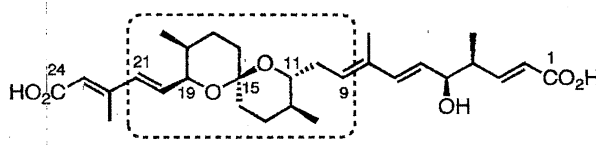
## ヘミアセタールを経由するスピロケタール合成

このように、環状アセタールの合成が、本反応で可能なことから、次にスピロケタール合成への応用を検討した。ジヒドロキシケトン **5** を PdCl<sub>2</sub>(CH<sub>3</sub>CN)<sub>2</sub> 錯体を用い環化反応を行ったところ、スピロケタール **7** を単一生成物として得た。注目すべきことに、中間に生成するヘミアセタール **6** はジアステレオ混合物のはずであるが、最終化合物であるスピロケタール体は単一の立体化学を有していた点である。

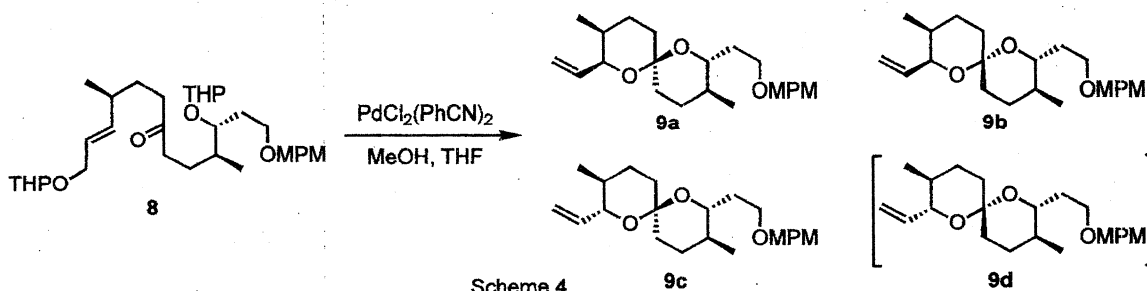
これは、中間体であるヘミアセタール **6** の一方の立体異性体が他方よりもかなり反応性が高いことを意味している。



スピロケタール構造が立体選択的に合成出来たことから、次にスピロケタール構造を有する天然物である **spirofungin A** の合成を検討することにした。**Spirofungin A** はポリケチドの一種であり、種々の抗菌活性を示す<sup>2)</sup>。我々は、まずこの中心ケタール部を立体選択的に合成することを目標として、環化

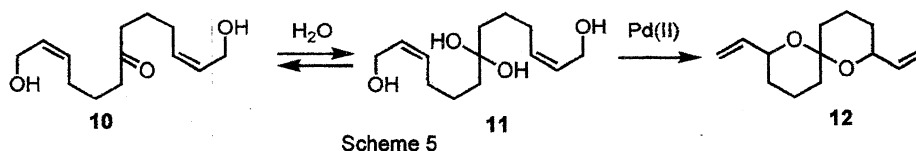


前駆体 **8** を合成した。次に **8** に対しメタノール共存下、 $\text{PdCl}_2(\text{PhCN})_2$  触媒を用い環化反応を行ったところ、スピロケタール体 **9** をジアステレオマー混合物 (**9a**:**9b**:**9c**=1.8:1.0:1.3) として得た。目的の立体化学を有する環化生成物 **9a,9b** (**spirofungin B** に相当) が得られたものの、その選択性はあまり高いものではなかったため、現在2級のアリルアルコール構造を有する環化前駆体を用いて環化反応の検討を行っている。

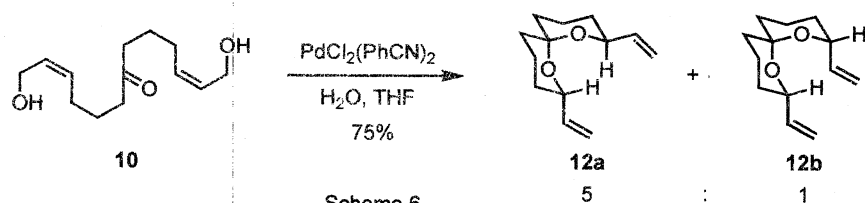


#### ハイドレートを経由する連続的環化反応

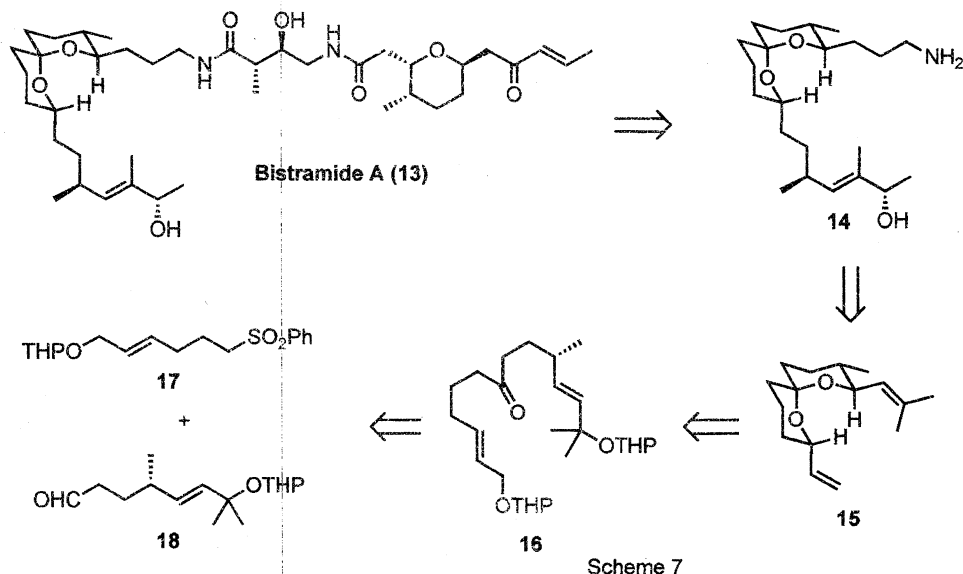
これまでのスピロケタール合成では、ヘミアセタールを経由するため、基質に2級アルコールが必要であり、そのアルコールの立体化学は予め制御しておく必要があった。しかし、Scheme 5 に示すように基質であるケトン **10** に水分子を水和させ、生じたハイドレートが求核剤として働き2つのアリルアルコールとの環化反応が進行すれば、2級アルコールを用いることなくスピロケタールを一挙に構築することができ極めて効率的である。そこで、この系での環化反応の検討を行った。ジヒドロキシケトン



**10** に対し 20 mol% の  $\text{PdCl}_2(\text{PhCN})_2$  触媒および 1 eq の水を用い、THF 溶媒中、室温で反応を行ったところ、単離収率 75% でスピロケタール **12** が **12a**:**12b** = 5:1 の立体選択性で得られた。このようにして、ハイドレートを経由する連続的環化反応でも立体選択的にスピロケタールが得られることが明らかになった。



次に、本反応を用いた bistramide A の合成に着手した。Bistramide A はその構造の中央部にスピロケタール構造を有し、その立体化学は 12a と同じである。そこで Scheme 7 に示す合成計画を立案した。



当面の合成目標をアミノアルコール 14 とし、14 はジエン 15 のオレフィン部をそれぞれ選択的に官能基変換することにより得られると考えた。15 は、シケトン 16 をハイドレートを経由する連続的環化反応により立体選択的に合成可能と考えた。更に 16 はスルホン 17 とアルデヒド 18 をカップリングして合成する。まず、スルホン 17 を 1,3-プロパンジオールから 9 段階で合成し、アルデヒド 18 を 2-メチル-1-ヒドロキシプロピオン酸メチルから 13 段階で合成した。次に、17 と 18 を Julia coupling した後、2 段階でケトン 16 を合成した。更にケトン 16 に対し  $\text{PdCl}_2(\text{PhCN})_2$  触媒および 3eq の水を用い、THF 溶媒中、室温で反応を行ったところ、単離収率 64% でスピロケタール 16 が単一生成物として立体選択的に得られた。この反応により、メチル基の立体化学を足掛かりにして、新たな 3 つの不斉中心を一度に立体化学制御できることが明らかとなった。現在、15 から側鎖部の延長を検討している。

### 終わりに

以上、スピロケタール合成を通じて多点立体化学制御の可能性を検討した。高度に官能基化および立体化学の入り組んだ化合物の合成は、未だに合成化学者にとってチャレンジングな課題であり、また創薬の分野からも注目されているテーマである。今後も新たな反応開発を行い、この分野での貢献をしていきたい。

### 文献

1. H. Yokoyama, K. Otaya, H. Kobayashi, M. Miyazawa, S. Yamaguchi, Y. Hirai, *Org. Lett.*, **2000**, *2*, 2427.
2. M. Miyazawa, Y. Hirose, M. Narantsetseg, H. Yokoyama, S. Yamaguchi, and Y. Hirai, *Tetrahedron Lett.*, **2004**, *45*, 2883; M. Miyazawa, M. Narantsetseg, H. Yokoyama, S. Yamaguchi, and Y. Hirai, *Heterocycles*, **2004**, *63*, 1017.
3. A. Hölzel, C. Kempter, J. W. Metzger, G. Jung, I. Groth, T. Fritz, H.-P. Fiedler, *J. Antibiot.*, **1998**, *51*, 699.

## 略 歴

宮澤 眞宏 (みやざわ まさひろ)

E-mail: [miyazawa@sci.u-toyama.ac.jp](mailto:miyazawa@sci.u-toyama.ac.jp)

1983年 東京工業大学工学部化学工学科卒業  
同年 東京工業大学大学院理工学研究科化学工学専攻修士課程入学  
1984年 東京工業大学大学院理工学研究科化学工学専攻修士課程修了 (工学修士)  
同年 東京工業大学大学院理工学研究科化学工学専攻博士後期課程進学  
1988年 東京工業大学大学院理工学研究科化学工学専攻博士後期課程修了 (工学博士)  
同年 東京工業大学工学部 助手  
1993年 米国スタンフォード大学化学科 博士研究員  
1994年 北海道大学理学部 助手  
1995年 北海道大学大学院理学研究科 助手  
1998年 北海道大学大学院理学研究科 講師  
1999年 富山大学理学部 助教授  
2006年 富山大学大学院理工学研究部 助教授  
2009年 富山大学大学院理工学研究部 准教授  
現在に至る

### 所属学会

日本化学会、有機合成化学協会、近畿化学会