

# 付加環化反応の立体制御と生物活性天然物の合成

富山大学理工学研究部

教授 平井美朗

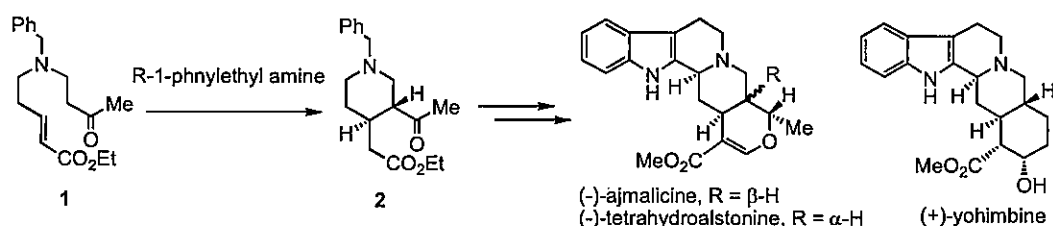
強い生物活性を示すアルカロイド、糖類、ポリケチド、ポリ環状エーテル等は、多くの不斉中心を持つ環状構造を有しており、これらのエナンチオ選択的な合成法の開発は、創薬の観点からも極めて重要な課題となっている。

私は、これまで、研究テーマの1つとして不斉中心を持つ環状構造の新規な合成法の開発を行って来た。今回は、その中で、立体選択的な環化反応を用いる合成を2、3取り出して紹介する。

## 1. 分子内不斉 Michael 反応の開発と yohimbine 類の合成への応用

顕著な生理活性を有する yohimbine 類の合成を目的とし、それらの共通合成中間体として設計したペリジン体 (2) の不斉合成を検討した。

容易に得られる鎖状化合物 (1) を *R*-1-phenylethylamine と反応させたところ、収率 82%、光学純度 90% でペリジン体 (2) を得ることが出来た。2 から、ajimarine, tetrahydroalstonine, yohimbine 等のアルカロイドに効率よく変換した。

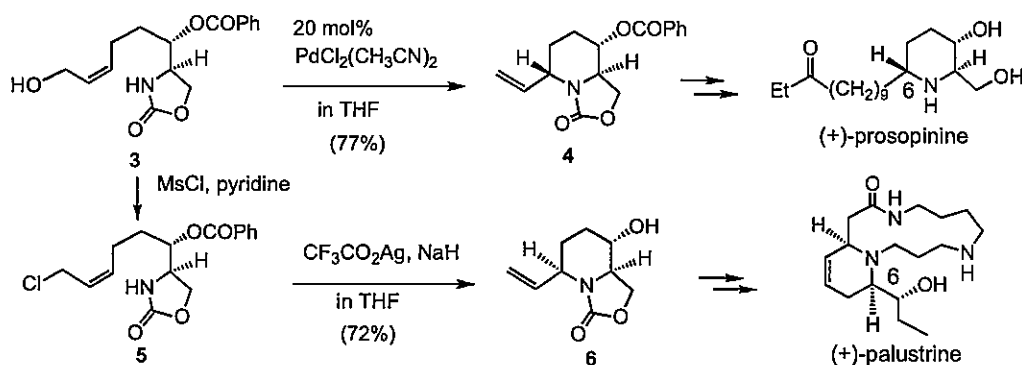


## 2. 遷移金属による分子内環化反応を利用したペリジンアルカロイドの合成

(+)-Prosopinine は *Prosopis africana* Taub から単離された局所麻酔作用を示すペリジンアルカロイドである。一方、(+)-palustrine は *Equisetum palustre* L. から単離されたイヌスギナの有毒成分である。これらのアルカロイドはペリジン環上の 6 位アルキル鎖の配置が異なっている。これらの効率的な合成法を開発する目的で、同一中間体からの合成を試みた。

アリルアルコール部を有するウレタン (3) を 2 価の Pd 触媒で処理することによって、ペリジン体 (4) を得ることが出来た。一方、3 から得られるアリルクロリド (5) を NaH 存在下  $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{Ag}$  で処理したところ、ペリジン体 (6) が生成した。4 から (+)-prosopinine、6 から (+)-palustrine へと変換した。

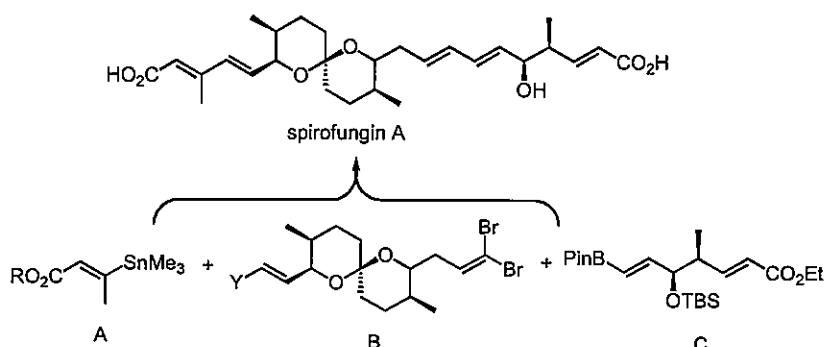
さらに、同様の手法で、種々のアザ糖類や単糖類の合成も行なうことが出来た。



### 3. Pd(II) 触媒によるタンデム型環化反応を用いたスピロケタール環の新規構築法の開発と応用

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化合物が数多く存在し、それらの多くは興味深い生理活性を有している。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。そこで、スピロケタール構造の構築法の開発を行うとともに、spirofungin A や bitramide A の合成を検討した。

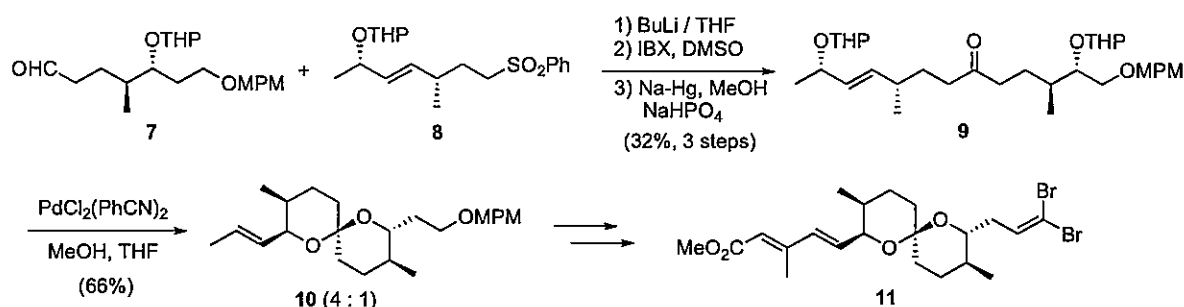
Spirofungin A は、1998 年に *Streptomyces violaceusniger* Tu 4113 から単離されたポリケチドの一種であり、種々の抗菌活性を有する。合成に当たって、Spirofungin を 3 つのセグメント (A, B, C) に分け、各セグメントを立体選択的に合成した後、連結する収束的合成経路を選択した。



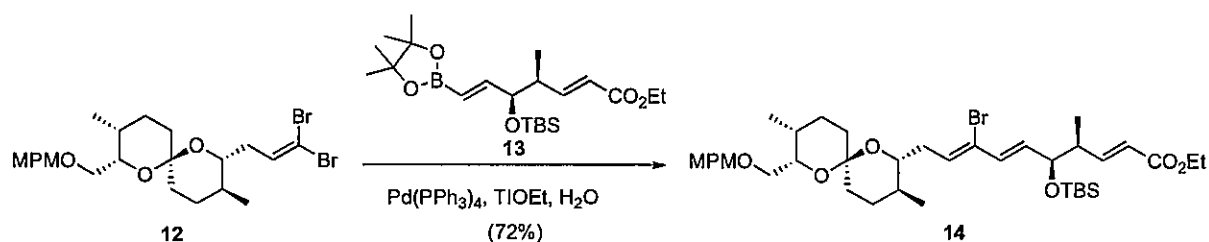
まず、セグメント B をケトン体 (9) のカスケード型環化反応により合成を行うことにした。

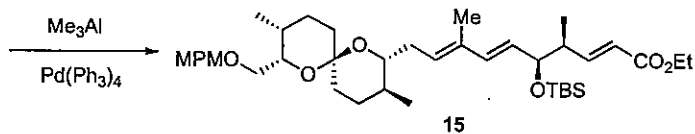
2-butyne-1,4-diol から合成したアルデヒド (7) と methyl (*M*)-3-hydroxy-2-methylpropionate から導いたスルホン (8) を用いて Julia カップリング、次いで生成したアルコールの酸化と脱スルホンを行ない、ケトン (9) を合成した。

次に、2 価の Pd 触媒を用いて 9 の環化反応を行ったところ、望む立体化学を有するスピロケタール (10) を主生成物として得ることが出来た (4:1)。さらに、10 よりジブロモ体 (11) へと変換した。

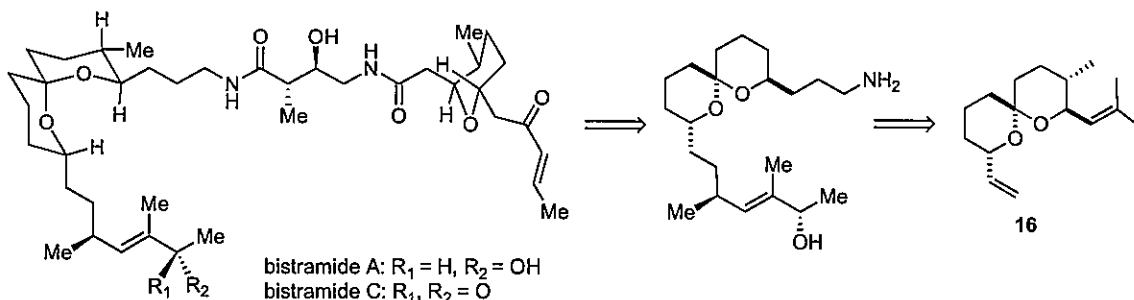


一方、スピロケタール(12)を用いて側鎖の延長を検討した。12 とボロネート(13)との Suzuki-Miyaura カップリングの後、trimethylaluminum を用いて 14 のメチル化を行なうことにより、*E,E*-ジエン(15)を合成することができた。現在、同様の反応により、11 から spirofungin A への変換を検討中である。



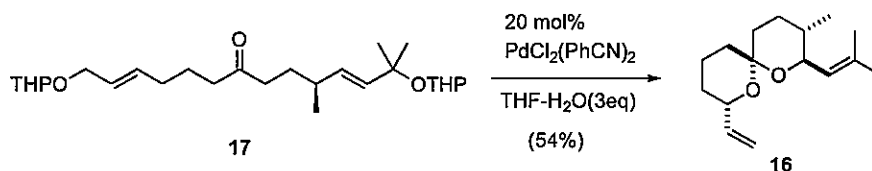


Bistramide A は 1988 年に New Caledonia 海に生息するホヤの 1 種 (*Lassoclinium bistratum*) から単離された天然物であり、ナトリウムイオンチャネルの阻害及びプロテインキナーゼ C を活性化する作用を示す。また、Actin に作用し細胞の抗増殖作用を示すため抗腫瘍薬のシーズとして期待されている。



Bistramide A の合成に当たり、スピロ環のより簡便な合成法の開発を検討した。

Methyl (*R*)-hydroxyisobutyrate を出発原料として 16 段階でケトン体(17)を合成し、次いで 2 価の Pd 触媒を用いて環化反応を行なったところ、単一生成物として欲する立体化学を有するスピロ体(16)のみを選択的に得ることが出来た。現在、他の parts の合成を行なっている。

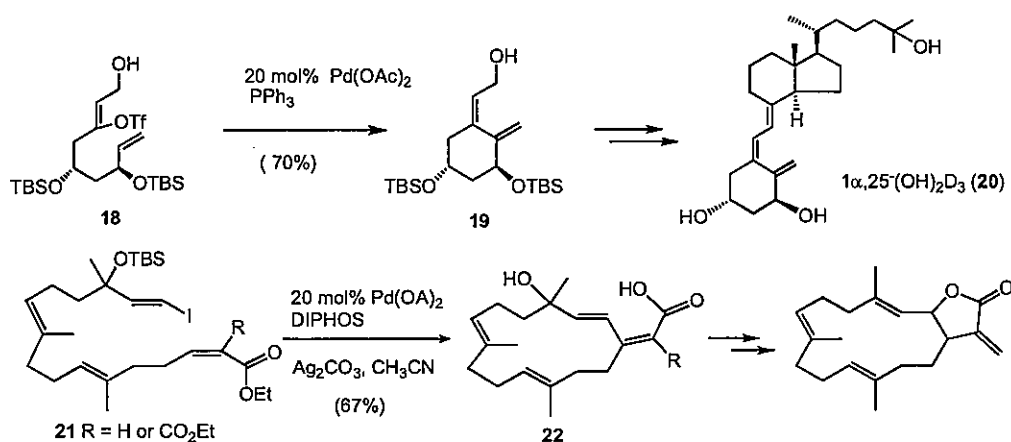


#### 4. 溝呂木-Heck 反応を利用する活性型 vitamin D<sub>3</sub> 及びセスキテルペン類の合成

Heck 反応やクロスカップリング反応は、立体選択的な炭素-炭素結合形成反応として極めて有効である。そこで、Heck 反応を用いて活性型 Vitamin D<sub>3</sub> やセンプラン骨格の新規な合成法の開発を行なった。

Acrolein と diketene から導いた *Z*-エノールトリフラート (18) を、PPh<sub>3</sub> 存在下 palladium (II) acetate で処理することにより、活性型 vitamin D<sub>3</sub> の合成中間体ジエン (19) を得ることに成功した。

また、geraniol を出発原料として、*Z*- $\alpha,\beta$ -不飽和エステル体 (21) を合成し、21 の Heck 反応を行うことにより、センプラン骨格を有する環化体 (22) を選択的に得ることが出来た。



## 略 歴

平井 美朗 (ひらい よしろう)

E-mail: hirai@sci.u-toyama.ac.jp

- 1977年3月 東北大学大学院薬学研究科博士課程修了
  - 1977年4月 富山医科薬科大学医学部文部技官 (教育職)
  - 1979年4月 富山医科薬科大学薬学部 助手
  - 1984年4月 米国コロンビア大学博士研究員
  - 1991年4月 富山大学理学部 助教授
  - 1994年4月 富山大学理学部 教授
  - 2003年4月 富山大学理学部 学部長
  - 2009年4月 富山大学理事・副学長
  - 2011年4月 富山大学副学長、理工学研究部教授
- 現在に至る

## 所属学会

日本化学会、有機合成化学会、アメリカ化学会