

## 生物活性天然スピロケタール類の不斉合成



研究ノート

岩田 宙造\*, 今西 武\*\*

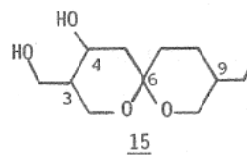
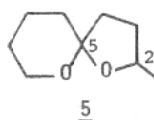
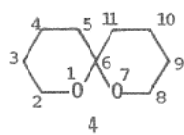
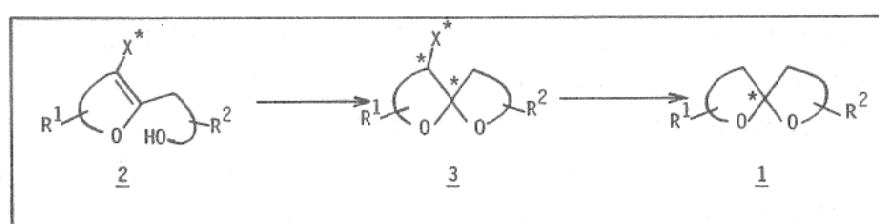
## 1. はじめに

生体の最も重要な構成成分である有機化合物の多くはキラルな化合物であり、生体内ではそれら化合物は一对の対掌体のうち、一方の異性体で存在している。このように光学活性体で構成されているため、生体は極めて高い不斉の場であり、対掌体は厳密に認識されている。そのため医薬品のように生体との相互作用が問題となる化合物の合成に際しては、そのものにキラル要素がある場合にはラセミ体（一对の対掌体の等量混合物）ではなく、どちらか一方の光学活性体の合成が極めて望ましいわけである。

近年、不斉合成法による光学活性体の合成研究が活発に行われ、国の内外から優れた研究成果が続々と報告されている<sup>1)</sup>本稿では筆者らの最近の研究から、生物活性作用の顕著な2, 3の天然スピロケタール化合物の不斉合成について簡単に紹介したい。

## 2. 合成計画

スピロケタール1は多くの天然化合物の全体あるいは部分構造として重要な骨格であり、しかもそれらの化合物には興味深い生物活性作用が知られていることから、これまでに多くの合成法が開発されてきた<sup>2)</sup>しかしそれら合成法のほとんどはスピロ不斉炭素中心の立体制御を行っていない。筆者らはスキーム1に示したようにスピロ中心の立体制御を指向したスピロケタール骨格の不斉合成を計画した。本合成法ではジヒドロピラン2の3位に不斉補助基X\*を予め導入しておき、この不斉を利用して2→3への変換の際にスピロ中心に不斉誘起し、最後にX\*を除去するものである。このX\*としては種々の観点から光学活性スルホキンドを選んだ。本法の有用性をラセミ体合成で確かめた<sup>3)</sup>上で次の不斉合成研究に着手した。



スキーム 1

## 3. 昆虫フェロモンの不斉合成

いくつかの低分子量スピロケタールはある種の昆虫のフェロモン作用を示す。例えばC<sub>2</sub>-対称のキラル分子4はオリーブのミバエの性フェロモンであり<sup>4)</sup>5はスズメバチの散乱フェロ

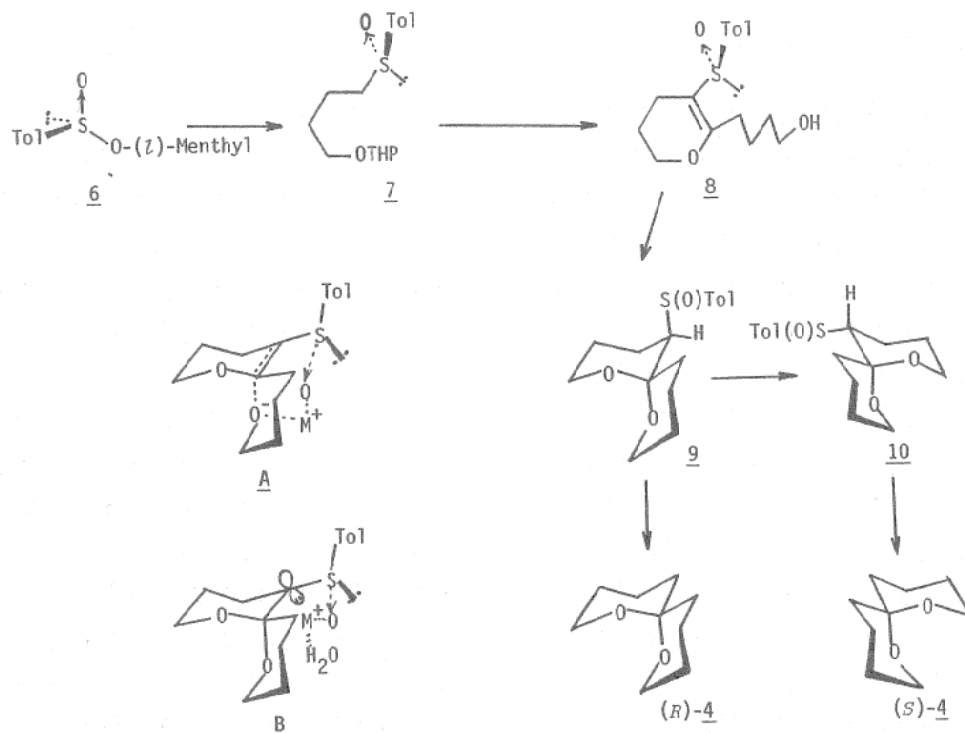
\*岩田宙造 (Chuzo IWATA), 大阪大学薬学部, 製薬化学科, 教授, 薬学博士, 薬品製造学

\*\*今西 武 (Takeshi IMANISHI), 大阪大学薬学部, 製薬化学科, 助教授, 薬学博士, 薬品製造学

## 生産と技術

モンとして知られている<sup>8)</sup>。これらはそれぞれ立体異性体の混合物として単離されているが、立体異性とフェロモン活性には何らかの相関があるものと考えられている<sup>9)</sup>。

入手容易な $\ell$ -メントールから得られる光学活性スルフィン酸エステル **6** を用い、スキーム 2



スキーム 2

に示したように **7** を経てジヒドロピラン **8** に導き、水素化カリウムによる分子内マイケル反応を行ったところ、スピロケタール **9** が収率よく得られた。この 100% 立体選択的な反応は遷移状態 **A**, **B** を経由して反応速度論的に得られた結果と考えることができる。この **9** は酸処理するとスピロ中心の立体のみが反転し、熱力学的により安定な **10** へと異性化した。ここに得た **9**, **10** はそれぞれ還元的に硫黄官能基を除去し、目的のフェロモンの両方の光学活性体 (*R*)-**4**, (*S*)-**4** をそれぞれ不斉合成することができた<sup>10)</sup>。

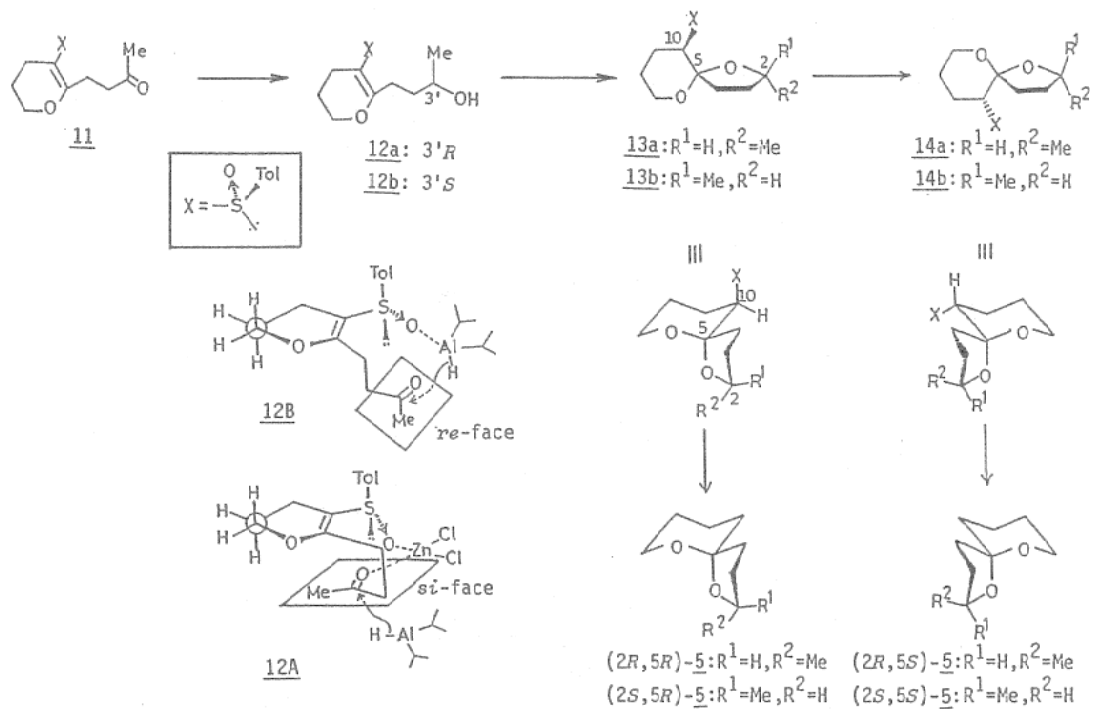
このように不斉硫黄官能基を利用してスピロ炭素中心の不斉誘起を高い選択性で成し遂げることができたので、次に不斉中心が 2 個存在する化合物 **5** の不斉合成に取りかかった。標的化合物 **5** の 2 位の不斉誘起は **7** から数工程で合成したケトン **11** の還元により達成した。すなわち、還元を DIBAL-塩化亜鉛で行うと *R* 配置のア

ルコール **12a** が、また DIBAL のみでは **12b** の *S* 配置のアルコールが優先して得られた。これらは上述の条件下での分子内マイケル反応によりそれぞれ単一の閉環体 **13a**, **13b** となった。酸処理すると **13a**, **13b** はスピロ中心での立体反転が容易に進行して **14a**, **14b** となった。ここに得た

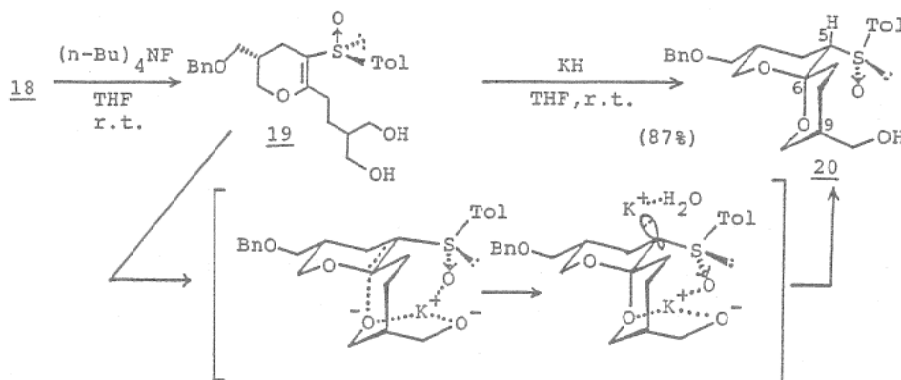
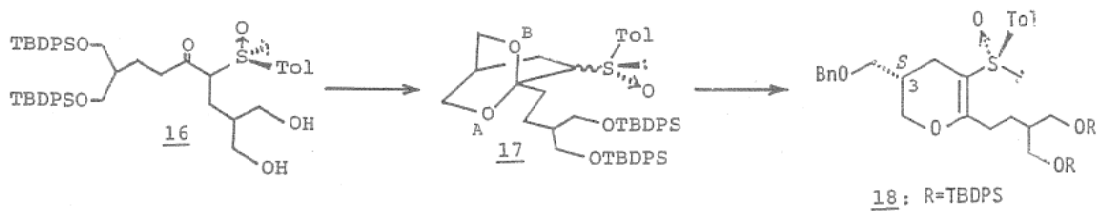
4 種の閉環体は還元的脱硫操作により最終目的物 **5** の 4 種の異性体へと導くことができた。このようにケトン **11** を共通出発原料とし、フェロモン **5** の可能な光学異性体 4 種すべてを立体選択的に合成することに成功した<sup>8)</sup>。本合成において、ケトン **11** の不斉還元を遠く離れたキラルなスルホキシドにより制御している点は特に興味深いといえる。この還元で **12a** あるいは **12b** が優先的に得られた理由は、それぞれの反応遷移状態 **12A**, **12B** にあると考えている。

## 4. タラロマイシン類の不斉全合成

前述の昆虫フェロモン合成ではキラルな硫黄官能基を利用してスピロケタールのスピロ中心の不斉のみならず、他の不斉炭素の立体制御にも成功したが、次にある種のカビの毒素として知られ、4 個の不斉炭素中心を持つタラロマイ



スキーム 3



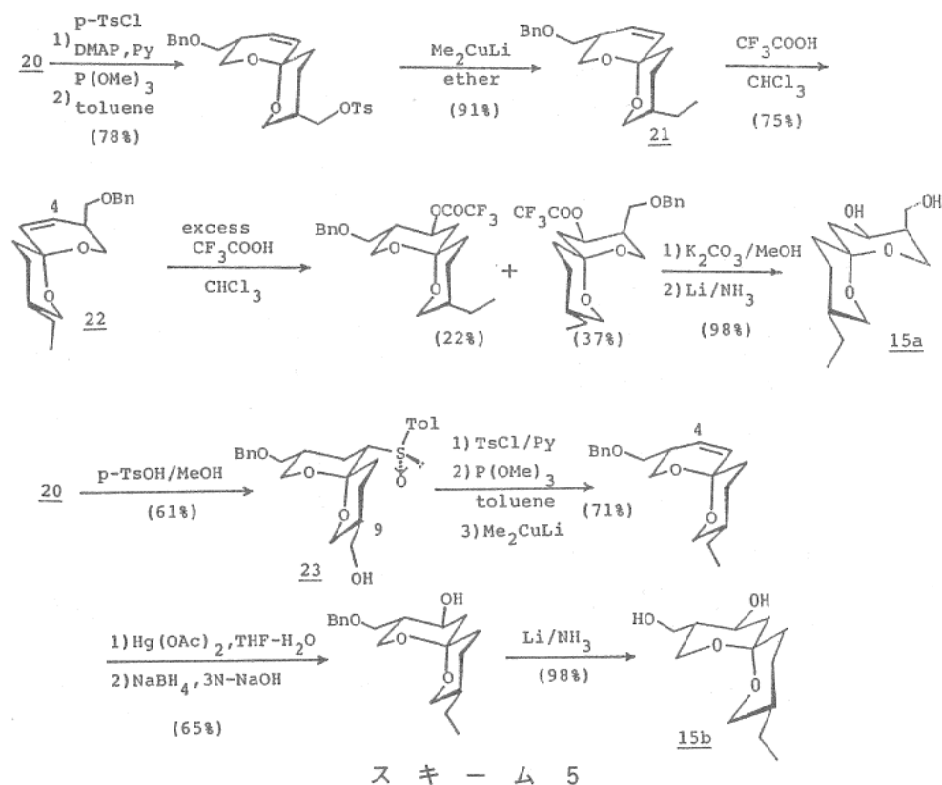
スキーム 4

シン類<sup>15)</sup>の不斉合成への本スピロケタール構築法の応用を試みた。

まず、3位の不斉を次のようにして構築した。化合物16はルイス酸処理するとピシクロ体17となり、このものをトリフルオロ酸酐と反応させると2種のC-O<sub>A</sub>結合が優先して開裂が起こ

り18が得られ、3位へ不斉を導入することができた<sup>16)</sup>。次いでこの18から導いた19を分子内マイケル反応すると、新たに5,6,9位の不斉炭素中心がすべて立体制御されて20のみが好収率で得られた。

このようにして得た20は3工程で21へと変換



## 文献

後、酸でスピロ中心での立体反転を行い22とし、水酸基を導入して(+)-タラロマイシンA (15a)へと誘導した。

また、20は酸処理すると9位での立体反転が容易に進行して23となり、以下数工程で(-)-タラロマイシンB (15b)をも不斉合成することに成功した<sup>11)</sup>

## 5. おわりに

不斉合成における最も重要な要素は自然界からしか得られない不斉源をいかに効率良く利用するかにある。本稿で紹介した合成例では $l$ -メントールを唯一の不斉源とし、しかも6への変換の際などで回収可能であり、有効利用の点で優れているといえる。また、不斉な硫黄官能基の特性を利用してスピロケタール天然化合物のスピロ中心での不斉誘起のみならず、他の不斉炭素上での立体制御にも成功しており、価値の高い不斉合成法といえる。

- 1) J.W. Apsimon and T.L. Collier, *Tetrahedron*, 42, 5157 (1986).
- 2) R. Amouroux, *Heterocycles*, 22, 1489 (1984).
- 3) C. Iwata, K. Hattori, S. Uchida, and T. Imanishi, *Tetrahedron Lett.*, 25, 2995 (1984).
- 4) R. Backer, R. Herbert, P.E. Howse, and O.T. Jones, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 52 (1980); P. Gariboldi, L. Verotta, and R. Fanelli, *Experientia*, 39, 502 (1983).
- 5) W. Francke, G. Hindorf, and W. Reith, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, 17, 862 (1978).
- 6) D.L. Wood, L.E. Browne, B. Ewing, K. Lindahl, W.D. Bedard, P.E. Tilden, K. Mori, G.B. Pitman, and P.R. Hughes, *Science*, 192, 896 (1976).
- 7) C. Iwata, M. Fujita, K. Hattori, S. Uchida, and T. Imanishi, *Tetrahedron Lett.*, 26, 2221 (1985).
- 8) C. Iwata, Y. Moritani, K. Sugiyama, M. Fujita, and T. Imanishi, *Tetrahedron Lett.*, 28, 2255 (1987).
- 9) D.G. Lynn, N.J. Phillips, W.C. Hutton, J. Shabanowitz, D.I. Fennel, and R.J. Cole, *J. Am. Chem. Soc.*, 104, 7319 (1982).
- 10) C. Iwata, M. Fujita, Y. Moritani, K. Sugiyama, K. Hattori, and T. Imanishi, *Tetrahedron Lett.*, 28, 3131 (1987).
- 11) C. Iwata, M. Fujita, Y. Moritani, K. Hattori, and T. Imanishi, *Tetrahedron Lett.*, 28, 3135 (1987).