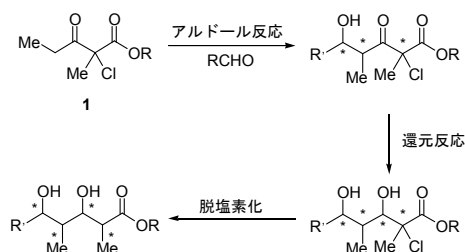


## 1. 緒言

ポリケチド類は、炭素直鎖にカルボニル基、水酸基、メチル基等が規則的に置換した化合物群である。直鎖状の化合物は環化、芳香化、ラクトン化等の反応を経て天然有機化合物へと変換され、このようなポリケチド由来の天然有機化合物は抗癌活性・抗菌活性などの様々な生理活性を示すため、医薬品またはそのリード化合物として用いられている。新しい医薬の開発にはより活性の高い天然有機化合物類縁体が必要であり、我々は簡便かつ立体選択的なポリケチド合成法の開発研究を行っている。

## 2. 合成計画

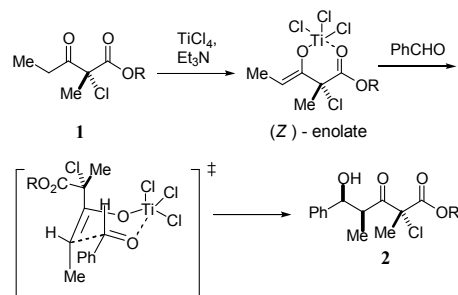
ポリケチド合成の合成計画を Scheme 1 に示す。原料を 2-クロロ-2-メチル-3-オキシ吉草酸エステル(**1**)とし、2位の立体化学を利用したアルデヒドとの立体選択的なアルドール反応を行う。次に、得られたアルドール付加体の5位の水酸基の立体化学を利用し3位のカルボニル基の還元反応を行う。最後に立体選択的な脱塩素化反応を行うことで、ポリケチド骨格を得る。生成物のジアステレオマーを試薬制御によって作り分けることで、合成法を確立する。



Scheme 1. ポリケチドの合成計画

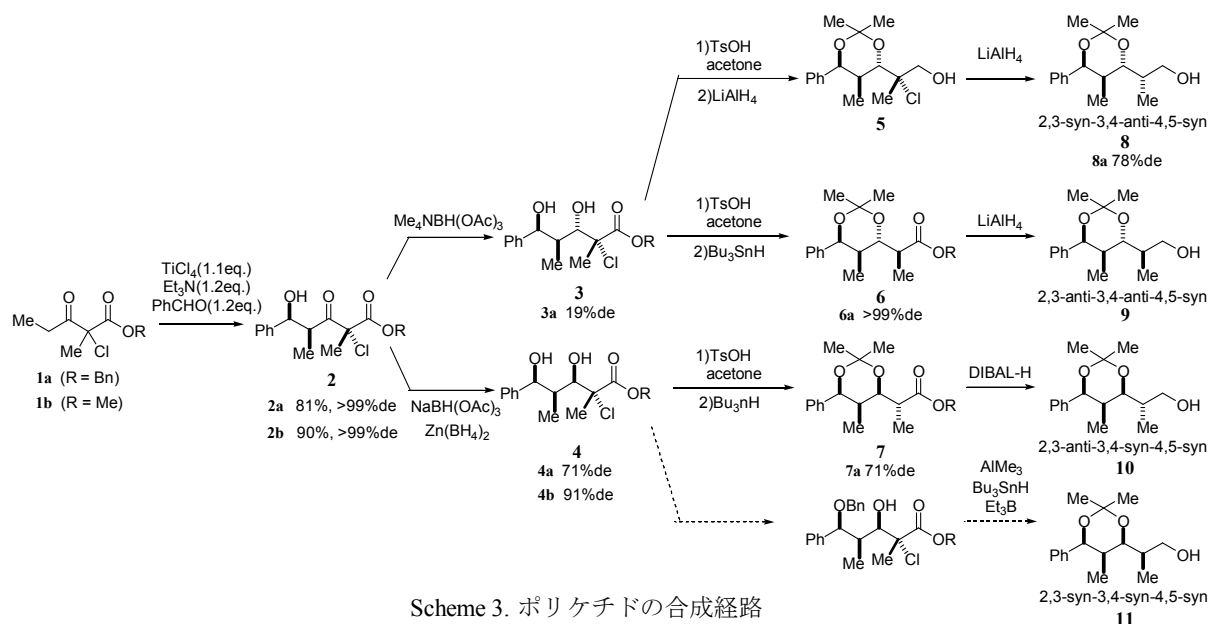
## 3. 実験結果及び考察

ラセミ体の 2-クロロ-2-メチル-3-オキシ吉草酸ベンジル(**1a**), 2-クロロ-2-メチル-3-オキシ吉草酸メチル(**1b**)を原料として用い、一連の反応を行った(Scheme 3)。初めに、アルドール反応の検討を行った。**1** に四塩化チタンとトリエチルアミンを加え反応させ、さらにベンズアルデヒドを加えて反応を行った。**1a** を用いた場合、収率 81%, 選択性 99%de 以上, **1b** を用いた場合、収率 90%, 選択性 99%de 以上でシンアルドール **2** を得ることが出来た。アルドール反応は Scheme 2 に示すように、はじめに(Z)-エノラートが生成し、これとベンズアルデヒドが反応して、優先的に図の六員環遷移状態を辿り、シンアルドール **2** が高立体選択的に生成したと考えている。

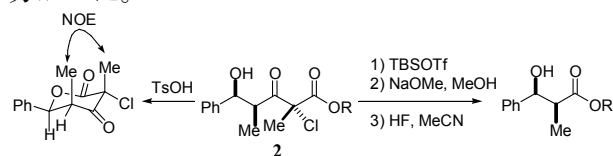


Scheme 2. アルドール反応の反応機構

シンアルドール **2** の相対立体配置の決定法を Scheme 4 に示す。初めに、得られた生成物に酸を反応させラク톤を合成し、得られたラク톤の NOE を測定することで、2 位と 4 位の相対立体配置を決定した。更に、生成物にレトロクライゼン反応を行い、エステル体を得た。このエステルが既知化合物と一致したことから



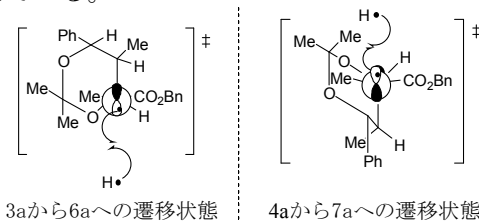
ら 4 位, 5 位の相対立体配置を決定した。この 2 つの反応から, 生成物の 2 位, 4 位, 5 位の相対立体配置が(2S\*,4S\*,5R\*)となっていることが分かった。



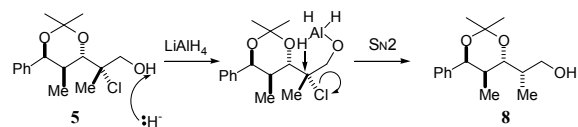
Scheme 4. アルドール付加体の相対立体配置の決定

続いて, 3 位のカルボニル基の還元反応を行った。2a に還元剤として,  $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$  を用いると 71%de と立体選択的にシンジオール体 4a を得ることができた。一方, 2b に  $\text{Zn}(\text{BH}_4)_2$  を用いると, 91%de と高立体選択的に 4b を得ることができた。2a に  $\text{Me}_4\text{NBH}(\text{OAc})_3$  を用いると 19%de と選択性は低いがアンチジオール体 3a が得られた。3a にアセトナイド保護を掛け  $\text{Bu}_3\text{SnH}$  を用いて脱塩素化反応を行いエステル 6a を 99%de 以上で得ることに成功した。同様にして, 4a の脱塩素化を行いエステル 7a を 71%de で得た。これらの  $\text{Bu}_3\text{SnH}$  を用いた脱塩素化の遷移状態を Scheme 5 に示す。ともに 2 位にラジカルが発生すると, 六員環との立体反発を避けるように, 2 位のメチル基が六員環の内側, ベンジルオキシカルボニル基が外側を向く。3a の場合は, 立体的に空いた下側から水

素ラジカルが反応し立体保持のまま脱塩素化が進行し, 4a の場合, 上側から水素ラジカルが反応し立体反転して脱塩素化が進行したと考えている。



Scheme 5.  $\text{Bu}_3\text{SnH}$  を用いた脱塩素化の遷移状態  
次に, アルコール 5 に  $\text{LiAlH}_4$  を用いた還元を行うと, 分子内で立体配置の反転を伴った脱塩素化反応が優先的に進行し, アルコール 8 を中程度の選択性 78%de で得ることができた (Scheme 6)。



Scheme 6.  $\text{LiAlH}_4$  を用いた脱塩素化の反応機構

#### 4. まとめ

最後に, エステル 6a, 7a をアルコール 9, 10 に還元し, 8, 9, 10 と 3 つのジアステレオマーを作り分けることに成功した。アルコール 11 については, エステル 4b にベンジル保護を掛け,  $\text{AlMe}_3$  を配位させてから  $\text{Bu}_3\text{SnH}$  を用いて脱塩素化を行う予定である。