

不斉ハロゲン化反応を利用した不斉補助基の合成と
それを利用した生理活性物質の合成研究

日大生産工（院）○田中 景子

相模中研 井上 宗宣

日大生産工 清水 正一

1. 緒言

ポリケチドは、生体内のマロン酸-酢酸経路において生合成される化合物群であり、炭素直鎖にカルボニル基、水酸基、メチル基等が置換した多様な構造を持つ。さらに、直鎖状のポリケチドは環化、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ることが知られている。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(Figure 1)。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の合成が必要であり、その目的のために「体系的なプロセス」によるポリケチド合成法の開発研究を行っている。

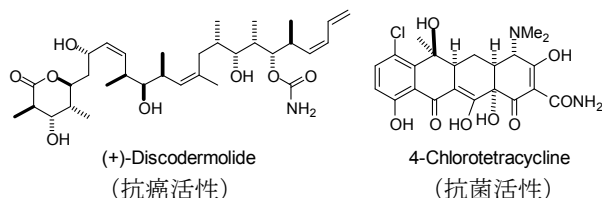
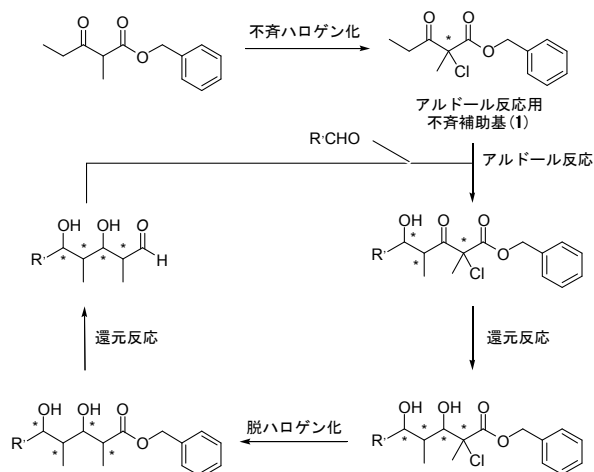


Figure 1. 生理活性を有するポリケチド

2. 合成計画

我々のポリケチド合成の合成計画を Scheme 1 に示す。出発原料として 2-メチルー 3-オキソ吉草酸ベンジルを用い、不斉塩素化反応を経て 2-クロロー 2-メチルー 3-オキソ吉草酸ベンジル (**1**) とする。この **1** をアルドール反応の不斉補助基として用い、2 位の立体化

学を利用した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ハロゲン化反応を行いポリケチド骨格を得る。生成物は 8 つのジアステレオマーが存在するが、試薬制御を行うことで作り分けることを検討する。更に、得られたエステルをアルデヒドに還元し、再びアルドール反応に用いることで炭素伸長を行いポリケチド骨格の合成を行う。



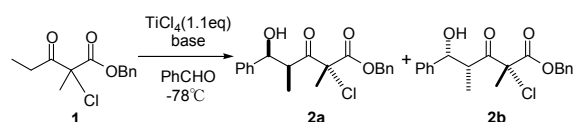
Scheme 1. ポリケチドの合成計画

3. 実験結果及び考察

研究は一連の反応サイクルの反応性・選択性を見極めるため、調製の容易なラセミ体の 2-クロロー 2-メチルー 3-オキソ吉草酸ベンジル (**1**) を用いて行なった。

3-1 アルドール反応の検討

1¹⁾とベンズアルデヒドとのアルドール反応の検討結果を Scheme 2 に示す。反応は、**1**を四塩化チタン存在下トリエチルアミンと反応させて (Z)-チタンエノラートを調製し、ベンズアルデヒドを加えることで行った。まず、塩基としてトリエチルアミンを 1.2 当量用い 1 時間反応させた(entry 1)。結果、アルドール付加物 **2a** が収率 51%ながらジアステレオ選択性 99%de (**2a:2b**=>99:<1) 以上と非常に高い選択性で得られ、**1**がアルドール反応の補助基として有望であることがわかった。塩基として (-)-sparteine を用いると反応性が向上することが報告されているため、²⁾収率を向上させるため(-)-sparteine を塩基として用いた(entry 2)。しかし選択性が 45%de と低い結果になった。反応終了後、原料である **1** が回収されることから、収率の悪い原因として反応が完結していないことが考えられた。そこで反応時間を長くして検討を行った(entry 3-4)。反応時間を 8 時間まで延ばした結果、選択性は 99%de 以上と保持されたまま、収率が 78%まで向上するという良い結果が得られた。



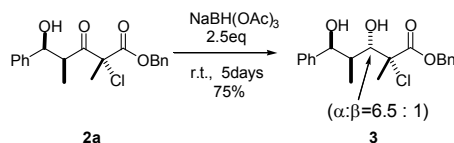
entry	base	Ph-CHO	反応時間	選択性	収率
1	Et ₃ N 1.2 eq	1.2eq	1hr	>99%de	51%
2	sparteine 2.5 eq	1.2eq	1hr	45%de	—
3	Et ₃ N 1.2 eq	1.2eq	3.5hr	>99%de	72%
4	Et ₃ N 1.2 eq	1.2eq	8hr	>99%de	78%

Scheme 2. アルドール反応の条件検討

3-2 カルボニル基の還元反応の検討

次にアルドール付加体 **2a** の 3 位カルボニル基の還元反応を行った(Scheme 3)。β-ヒドロキシケトンをアンチジオールに還元する還元剤としてナトリウムトリアセトキシボロヒドリド[NaBH(OAc)₃]が用いられている³⁾。NaBH(OAc)₃ を用いて **2a** の還元を試みたところ、

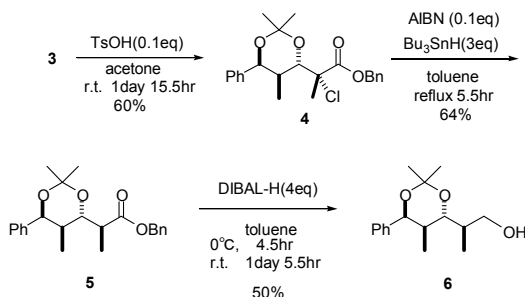
アンチジオール **3** が収率 75%、選択性 73%de (6.5:1)で得ることができた。



Scheme 3. ジオール体への還元反応

3-3 脱塩素化反応

最後に脱塩素化反応の検討を行なった(Scheme 4)。得られた **3** に触媒量のトシル酸とアセトンを用いてアセトナイド保護をかけエステル **4** に変換した。続いて **4** にトリブチルスタナンを還元剤としてラジカル的に脱塩素化反応を行ったところ、64%の収率で脱塩素体 **5** を得ることができた。¹H-NMRから生成物 **5** は単一のジアステレオマーであり、高立体選択的に脱塩素化反応が進行したものと考えている。最後にDIBAL-Hを用いた還元反応によりアルコール **6** を得た。



Scheme 4. アセトナイド保護, 脱塩素化反応, 還元反応

3-4 まとめ

アルドール反応の不斉補助基として **1** を開発し、ポリケチド合成の検討を行った。アルコール **6** の試薬制御による立体選択的合成に成功した。

4. 参考文献

- 1) Lukas, H.; Antonio T. *Helvetica Chimica Acta*. **2000**, 83, 2425-2435.
- 2) Evans, D. A.; Chapman, K. T. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, 110, 3560-3578.
- 3) Crimmins, M. T.; King, B. W.; Tabet, E. A. *J. Org. Chem.* **2001**, 66, 894-902.