

## 科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成24年 5月 19日現在

機関番号：32689

研究種目：挑戦的萌芽研究

研究期間：2009～2011

課題番号：21655035

研究課題名（和文） 不斉中心を多数有する鎖状化合物の短段階合成

研究課題名（英文） Efficient Synthesis of the alkyl chains with multiple stereogenic centers

研究代表者

細川 誠二郎（HOSOKAWA SEIJIRO）

早稲田大学・理工学術院・准教授

研究者番号：10307712

研究成果の概要（和文）：本研究では、以下の2つのテーマにおいて、以下の成果を得た。

**（1）不斉素子を用いる反応の開発**

申請者が開発した不斉素子（キラルなビニルケテン*N,O*-アセタール）とアセタールとを同様の条件に付すと、 $\gamma$ 一位のメチル基と $\delta$ 一位のアルコキシ基がsyn体となった成績体を高立体選択的に得る新しい反応を見いだした。また、従来の不斉素子とアルデヒドとの反応で、ルイス酸の量を多くすることにより、 $\gamma$ 一位のメチル基と $\delta$ 一位の水酸基がsynの立体配置になったものが高立体選択的に得られる反応を見だし、現在論文準備中である。これにより、同じ基質からルイス酸量を変化させるだけで、望みの立体化学を得る方法を確立した。さらに、同じ不斉素子と酸無水物を反応させることによって、立体選択的アシル化反応（1,6-不斉誘導）が進行することを見いだした。加えて、 $\alpha$ 一位にメチル基を持たないビニルケテン*N,O*-アセタールにおいても遠隔不斉誘導反応が実現可能であることを見いだした。

**（2）中間体から多不斉ポリケチド鎖の合成**

申請者は上記の反応の元となる、anti 選択的反応の成績体において、そのコンフォメーションを利用して、二重結合の立体選択的還元を行い、新たにメチル基の立体化学を望みの立体化学にすることに成功した。また、分子の左右に二重結合を持つ成績体に対して、そのアリルアルコールの二重結合と $\alpha,\beta$ -不飽和イミドの二重結合を区別し、それぞれ立体選択的に還元することに成功した。すなわち、遠隔不斉誘導反応からこれらの還元反応を経ることにより、短工程で多数の不斉中心をもつポリケチド鎖を構築することに成功した。

研究成果の概要（英文）：

Two subjects shown below have been successfully performed.

**(1) Development of remote asymmetric induction methodologies by using chiral vinylketene *N,O*-acetals**

The chiral vinylketene *N,O*-acetal, derived from  $\alpha$ -methyl- $\alpha,\beta$ -unsaturated imide, was found to give syn adduct stereoselectively by the Lewis-acid mediated aldol reaction with acetals. The same *N,O*-acetal also gave syn adducts by reaction with aldehyde and excess amount of  $\text{TiCl}_4$ . This *N,O*-acetal has already known to afford anti adducts stereoselectively by reacting with aldehyde and one equivalent of  $\text{TiCl}_4$ . Therefore, we established stereo-divergent synthesis of  $\delta$ -alkoxy- $\gamma$ -methyl- $\alpha,\beta$ -unsaturated imide by choosing amount of  $\text{TiCl}_4$ . The chiral vinylketene *N,O*-acetal has reacted with acid anhydrides to proceed acylation, the 1,6-asymmetric induction reaction. Additionally, the chiral vinylketene *N,O*-acetal without the  $\alpha$ -methyl group also performed the remote asymmetric induction.

**(2) Synthesis of polyketide having multiple stereogenic centers**

The adducts of the remote asymmetric induction reaction mentioned above have been submitted to the regio- and stereoselective reduction to give methyl-branched fatty acids with desired stereochemistry.

The adduct of the chiral vinylketene *N,O*-acetal and an  $\alpha$ -methyl- $\alpha,\beta$ -unsaturated aldehyde has both allylic alcohol and the  $\alpha,\beta$ -unsaturated imide. Taking advantage of the adduct, we have realized the regio- and stereoselective reduction and established the short step synthesis of reduced polyketide chains.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2009年度	1,300,000	0	1,300,000
2010年度	1,000,000	0	1,000,000
2011年度	900,000	270,000	1,170,000
年度			
年度			
総計	3,200,000	270,000	3,470,000

研究分野：有機合成化学

科研費の分科・細目：複合化学・合成化学

キーワード：有機合成化学、不斉合成、鎖状化合物、ポリケチド、遠隔不斉誘導

1. 研究開始当初の背景

申請者はキラルなビニルケテンシリル *N,O*-アセタールを使って独自の anti 選択的ビニロガスアルドール反応（以下、遠隔不斉誘導反応）を開発し、これまで数種類の天然物の短段階合成を実現している。この反応はアルデヒドに対してある程度の大きさの炭素鎖を導入しながら、高立体選択的に 6, 7-anti 体を与えるものである。近年、有機合成化学の発展によって不斉中心を多数持つ化合物の合成が可能になってきた。しかしながら、効率的と呼べるものが少なく、実用的な合成につながるものは極めて少ない。これは不斉合成法のほとんどが、不斉導入段階において立体選択性の向上しか意識しておらず、炭素鎖の伸長などは別々の段階で行われるためである。我々は独自の不斉素子（キラルなビニルケテンシリル *N,O*-アセタール）によって立体化学構築と炭素鎖伸長を同時に行う方法を開発して、天然物の短工程合成を実現していた。

2. 研究の目的

最近、我々は独自の不斉素子（キラルなビニルケテンシリル *N,O*-アセタール）によって立体化学構築と炭素鎖伸長を同時に行う方法を開発している。本申請課題ではこの方法をさらに発展させ、多数の不斉中心を持つ炭素鎖の短段階合成の実現を目指す。最近になって、アルデヒドの代わりにアセタールを用いると 6, 7-syn 体が選択的に得られることを見いだした。また、 $\alpha$  位にメチル基をもたない不斉素子の合成にも成功している。本申請の研究ではこれらの不斉素子による炭素鎖構築と、遠隔不斉誘導反応で得られた水酸基を手掛かりとして立体特異的酸化還元反応を行い、多数の不斉中心を持つ化合物を数段階で合成する方法を開発する。すなわち、本研究には (1) 新しい不斉素子の開発及び不斉素子による新しい立体制御反応の開発

と (2) 得られた水酸基を手掛かりとした多点立体制御法の開発、が含まれる。このように多数の不斉中心を持つ鎖状化合物の合成が可能となれば、新しい医薬品の開発につながるだけでなく、液晶などの材料分野においても大きな発展が見込まれる。遠隔不斉誘導反応によって得られる化合物の二重結合部を酸化もしくは還元することにより、望む酸化段階のポリケチド鎖を立体選択的に合成する。 $\alpha,\beta$ -不飽和アルデヒドを基質として遠隔不斉誘導反応によって得られる生成物の左右の二重結合は、各々性質が異なるため、それぞれ望むタイミングで別々に酸化還元できる。特に遠隔不斉誘導反応成績体の二級水酸基の立体化学を利用することによって、様々な立体化学を持つ分枝アルキル鎖の合成が可能となる。この様に本研究は、これまで多段階を要していた不斉中心を多数有する鎖状化合物の革新的な合成法を開発するものであり、容易に入手可能な物質の種類を爆発的に増やすものである。

3. 研究の方法

本研究はこれまで実用化されていない物質群である鎖状ポリケチド類の短段階合成を目的としたものである。まず、我々が最近創出した方法論である遠隔不斉誘導反応を使って、分子中央に水酸基、その両翼に二重結合をもつ化合物を立体選択的に合成し、得られた化合物の両翼の二重結合をそれぞれ立体特異的に変換し、様々な鎖状ポリケチド化合物を合成する。ある程度の大きさの炭素鎖を始めに導入し、その後は炭素-炭素結合を伴わない変換を行うことで高い立体選択性を維持しながら短工程で多数の不斉中心を持つ鎖状化合物を得る。

申請者はこの研究の起点となった遠隔不斉誘導反応の開発者であり、分担者の竜田邦明教授とともに、天然物の全合成研究を専門としている。鎖状ポリケチド化合物の合成と取

扱いに慣れており、本研究を主導する。分担者の竜田邦明教授は糖類を不斉源とした多段階合成を精力的に行っており、これまで多数のポリケチド化合物を合成している。したがって、ポリオール類や高極性化合物の取り扱いに精通しており、化合物の絶対構造を決定するための手法および設備も多数取り揃えている。

申請者と分担者は同じ大学内において毎日研究討論を行っており、合成研究の確実な進展が期待できる。また、ポスドク1名、博士課程の学生1名に加えて20名の大学院生および学部4年生が本研究課題に参加し研究・実験の協力を行う。

研究項目である「(1) 不斉素子の開発」と「(2) 中間体から多不斉ポリケチド鎖の合成」は並行して行う。既に(2)の基質となる化合物は、申請者が開発した遠隔不斉誘導法によって数十グラムスケールで合成可能となっている。また、不斉素子は従来のものと同じく市販の原料から数段階で得られる化合物とする。したがって、どちらの研究も原料は入手しやすいため、各々独立して研究を行うことができる。よって両研究を並行して進行する。

#### 4. 研究成果

本研究では、2つのテーマ「(1) 不斉素子の開発」および「(2) 中間体から多不斉ポリケチド鎖の合成」において、以下の成果を得た。

##### (1) 不斉素子を用いる反応の開発

申請者が開発した不斉素子(キラルなビニルケテン*N*,*O*-アセタール)とアセタールと同様の条件に付すと、 $\gamma$ -位のメチル基と $\delta$ -位のアルコキシ基がsyn体となった成績体を高立体選択的に得る新しい反応を見だし、基質一般性があることを検証した。特にこの反応では、ルイス酸として三フッ化ホウ素ジエチルエーテル錯体が優れた結果を与えることを見いだした。

また、同じ不斉素子とアルデヒドとの反応で、ルイス酸の量を多くすることにより、 $\gamma$ -位のメチル基と $\delta$ -位の水酸基がsynの立体配置になったものが高立体選択的に得られる反応を見だし、基質一般性を検証した。これら二つの新規立体選択的反応については、現在論文準備中である。これにより、同じ基質からルイス酸量を変化させるだけで、望みの立体化学を得る方法を確立した。

さらに、同じ不斉素子と酸無水物をルイス酸存在下にて反応させると、アシル化が立体選択的に進行し、 $\delta$ -ケト- $\alpha$ 、 $\gamma$ -ジメチル- $\alpha$ 、 $\beta$ -不飽和イミドを与えた。これにより、1,6-不斉誘導が起こることを見いだした。

加えて、 $\alpha$ -位にメチル基を持たないビニ

ルケテン*N*,*O*-アセタールにおいても遠隔不斉誘導反応が実現可能であることを見いだした。

##### (2) 中間体から多不斉ポリケチド鎖の合成

申請者は上記の反応の元となる、anti 選択的遠隔不斉誘導反応の成績体( $\delta$ -ヒドロキシ- $\alpha$ 、 $\gamma$ -ジメチル- $\alpha$ 、 $\beta$ -不飽和イミド)において、そのコンフォメーションを利用して、二重結合の立体選択的還元を行い、新たにメチル基の立体化学を望みの立体化学にすることに成功した。特に、 $\alpha$ 、 $\beta$ -不飽和アルデヒドを使った遠隔不斉誘導反応の成績体は、分子の左右に二重結合を持つが、そのアリルアルコールの二重結合と $\alpha$ 、 $\beta$ -不飽和イミドの二重結合を区別し、それぞれ立体選択的に還元することに成功した。すなわち、アリルアルコール部の二重結合に関しては、水酸基をフリーのままでもカチオン性Rh触媒を用いる水素添加によって、水酸基と同じ方向から水素を導入して水酸基とantiの関係となる立体化学にメチル基を向かわせることができた。一方、この水酸基をまずTBS基で保護した後にPt/Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub>で水素添加を行うと、TBSOとは逆の方向から水素が導入され、TBSO基とsynの関係となる立体化学にメチル基を向かわせた。また、 $\alpha$ 、 $\beta$ -不飽和イミドの還元においては、Birch還元を使うかPd触媒存在下での水素添加を用いるかを選択することにより、 $\alpha$ -位のメチル基の立体化学をある程度制御できることを見いだした。すなわち、遠隔不斉誘導反応からこれらの還元反応を経ることにより、短工程で多数の不斉中心をもつポリケチド鎖を構築する方法論を開発した。

本研究で確立したポリケチド鎖の合成法は、これまでに無い短工程合成である。上記の生成物の構造は、生理活性天然物に頻繁に見られる構造であることから、本研究によって、天然物を含む有用物質およびその類縁体の合成が迅速になった。

上記のいずれの結果についても論文準備中である。また、一部のものについては学会発表を行っている。

#### 5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[学会発表] (計3件)

① 塚田洋之・迎田裕貴・細川誠二郎

アセタールを用いた syn 選択的なビニロガス向山アルドール反応の開発

日本化学会第 92 春季年会(2012)

② 迎田裕貴・佐川直也・細川誠二郎

新型ビニロガス向山アルドール反応の開発研究

日本化学会第 92 春季年会(2012)

③加野孝明・中村竜也・迎田裕貴・細川誠二郎  
ポリケチド鎖の立体選択的構築法の開発  
日本化学会第 92 春季年会(2012)

[図書] (計 1 件)

竜田 邦明、細川 誠二郎  
天然物合成で活躍した反応 p. 4-5.  
有機合成化学協会編、化学同人、2011年

[その他]

ホームページ等

研究室 HP

<http://www.waseda.jp/sem-hosokawalab>

## 6. 研究組織

### (1) 研究代表者

細川 誠二郎 (HOSOKAWA SEIJIRO)

早稲田大学・理工学術院・准教授

研究者番号：10307712

### (2) 研究分担者

竜田 邦明 (TATSUTA KUNIAKI)

早稲田大学・名誉教授・荣誉フェロー

研究者番号：40051627