

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 25 年 5 月 1 日現在

機関番号：32660
 研究種目：基盤研究（B）
 研究期間：2010年度～2012年度
 課題番号：22390004
 研究課題名（和文）キラルイミドを用いる高立体選択的アルドール型反応の改善・展開と応用
 研究課題名（英文）Development and Application of Highly Stereoselective Aldol Reactions Using Chiral Amide

研究代表者

小林 進（KOBAYASHI SUSUMU）
 東京理科大学・薬学部・教授
 研究者番号：70101102

研究成果の概要（和文）：キラルイミドを不斉補助基として用いるジアステレオ選択的反応は、複雑な骨格を有する標的分子の不斉合成において重要な手段として国内外で活用されている。本研究では本申請者がこれまでに開発した二種類のアルドール型反応に関し、(1)ビニログス向山アルドール反応の改善、(2)不斉3級アルコールを含む1,2-ジオールの立体選択的合成法については、基質一般性の検討、(3)これらの方法論を活用した生物活性天然物の不斉合成への応用を行った。

研究成果の概要（英文）：Diastereoselective reactions using chiral amide have extensively been utilized in the chiral synthesis of complex molecules in these decades. In this context, we have developed two types of diastereoselective aldol reactions. In the present investigation, we focused on (1) further improvement of vinylogous Mukaiyama aldol reaction, (2) general applicability of the stereocontrol of 1,2-diol including tertiary alcohol, and (3) application to biologically significant naturally occurring compounds.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
22年度	7900000	2370000	10270000
23年度	2700000	810000	3510000
24年度	2700000	810000	3510000
年度			
年度			
総計	13300000	3990000	17290000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：薬学・化学系薬学

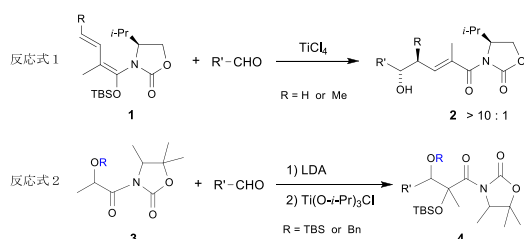
キーワード：合成化学、天然物合成

1. 研究開始当初の背景

我々は、これまで未開拓であったケテン *N,O*-アセタールの化学に着目し、2004年にキラルなビニルケテン-*N,O*-アセタールを用いる高立体選択的ビニログス向山アルドール反応を開発した。すなわち、ビニルケテンアセタール **1** がルイス酸存在下アルデヒドとγ位で反応し、対応する *anti*-付加体 **2** を

高立体選択的に与えることを見出した（反応式1）。この反応は遠隔不斉誘導の観点から興味深い反応といえるが、合成的観点からも有用である。すなわち、本反応で得られる **2** のδ-ヒドロキシ-α,γ-ジメチル-α,β-不飽和カルボニル構造（R=Me）は、生物活性天然物、特にポリケチド類に頻繁に見られる部分構造である。そして本反応を利用してカプレ

フンジン、コンボルタミジン類の全合成を達成した。さらに本反応は、その報告後、国内外で（例えば、竜田教授（早大）、Nicolaou 教授、De Brabander 教授、Lipshutz 教授）天然物の全合成に相次いで効果的に利用されるようになってきている。また、乳酸誘導体のアルドール反応で3級水酸基を含む1,2-ジオールの立体選択的合成法も開発した（反応式2）。最大の特徴は、乳酸の水酸基の保護基をTBS基、ベンジル基とすることで、水酸基の相対立体化学のシン体、アンチ体を制御でき、キラルイミドをL- またはD-アミノ酸由来とすることでジオールの絶対立体配置を制御できる。その結果、4種類すべての異性体を任意に作り分けることが可能となる。この手法を用いシトレオヴィラルールの合成を達成した。



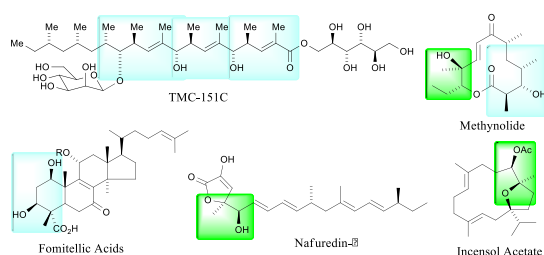
2. 研究の目的

本研究では、上述したこれまでの成果をもとに、以下の項目について検討する。

(1) ビニロガス向山アルドール反応の改善と新展開：本反応の唯一の問題点は、 α,β -不飽和アルデヒドを基質としたときの反応性の低下である。これに対する解決策を提案することを本研究の目的の一つとする。具体的には、 α,β -アセチレンカルボアルデヒド、 α -ハロゲン化エナールを基質とすることで、これらの課題を解決する。一方、 α,β -不飽和アルデヒドの系で、反応溶媒としてトルエンを用い、少量の水の存在下に本反応を行うと、反応が加速されるとの興味ある知見を得ている。このユニークな現象の一般性を検証し、応用展開を図る。オリジナルの手法では、*anti*-体が高立体選択的に得られる。得られるアンチ体の水酸基を反転させ、シン体を有する天然物の合成にも利用されているが、*syn*-体を与える反応を開発できれば、利用価値がさらに高まる。初期段階での検討から、 α -位に酸素原子やハロゲン原子を有するアルデヒドを基質としたとき、*syn*-付加体が高選択的に得られるとの知見を得ている。さらに、ルイス酸を過剰量用いることでも *syn*-付加体が得られることを見出している。キラル補助基の変換も含めて、*syn*-選択的の反応の開発を試みる。

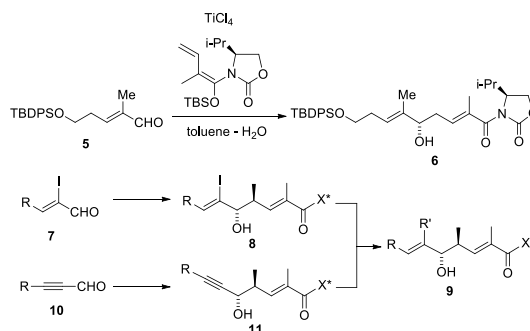
(2) 生物活性天然物合成への応用： δ -ヒドロキシ- α,γ -ジメチル- α,β -不飽和カルボニル構造は生物活性天然物に頻繁に見られる部

分構造で、従来はアルドール反応、Wittig 反応等を含む多段階で合成されていた。これに対して本反応を用いるとアルデヒドから一段階で構築できるので、この部分構造を有する化合物の合成において極めて有力な方法論となりうる。抗腫瘍活性 TMC-151C は、この部分構造を3箇所有するので、本手法の有用性を示す恰好の標的分子である。DNAポリメラーゼの阻害物質フォミテリン酸類は神経突起伸長作用も有することから、医薬のリード化合物として興味を持っている。AB環部分をエポキシポリエンの環化によって合成することを考え、環化前駆体の合成に本反応を利用する。一方、1,2-ジオールの立体選択的合成法を利用して、この部分構造を含むナフレジン- γ 、インセンゾールアセテートの合成を達成する。さらに、これらの二つの手法を効果的に活用し、マクロリド系抗生物質メチノリドの合成を達成する。

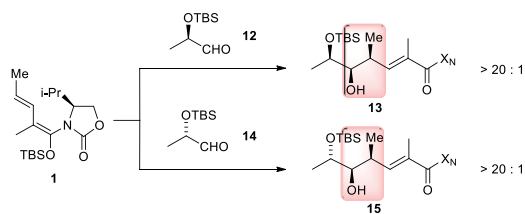


3. 研究の方法

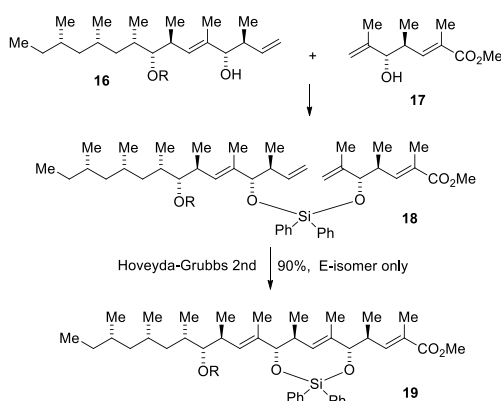
(1) ビニロガス向山アルドール反応の唯一の欠点は、 α,β -不飽和アルデヒドを基質としたときの反応性の低下である。フォミテリン酸 B の合成に際して、5 を基質として反応条件を詳細に検討した結果、トルエン中、少量の水を添加すると反応時間が短くなることを見出した。ルイス酸による反応が水の添加で加速されることは極めて興味深く、この機構を明らかにするとともに、本手法の適用範囲の拡大を図る。また、ヨードオレフィン 7、アセチレンカルボアルデヒド 10 を用いると高収率、高立体選択的に付加体 8、11 が得られることを見出している。本質的な解決法でないが、様々な変換法が適用可能なので別法として有用であり、段階的合成法を確立する。



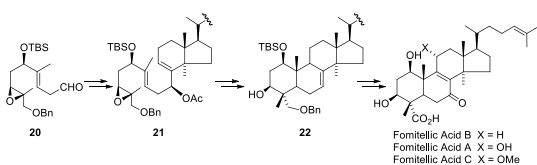
また、 α 位に酸素原子などのヘテロ原子を有する基質を用いると *syn*-体がほぼ選択的に得られることを見出している。遷移状態の考察を通して一般のアルデヒドにも適用可能な *syn*-選択的なビニロガス向山アルドール反応の開発を行う。



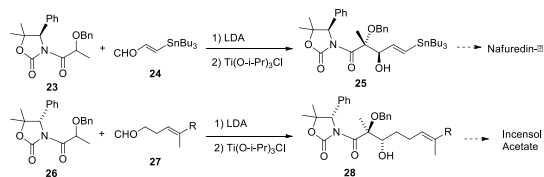
(2) TMC-151C の全合成を下図に示す戦略にて全合成を達成する。これまでの検討から、TMC-151C のポリケチド部分 **16** と **17** をシリコンテザーを介して結合し、**18** を閉環メタセシス条件に賦すと、所望の *E*-オレフィン体 **19** が得られることを見出した。すでに **16** と **17** への糖部分の導入に成功しており、テザー化、RCM によって TMC-151C の全合成を達成する。また、本 RCM 自体、8 員環形成反応であるにもかかわらず、*E*-オレフィンを与える点で極めてユニークな反応である。



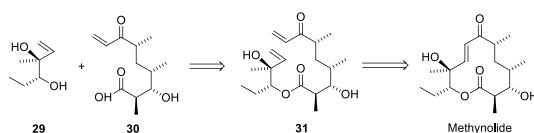
DNA ポリメラーゼの阻害物質フォミテリン酸類は神経樹状突起伸長作用も有し、医薬のリード化合物として興味を持たれる。既に本申請者はビニロガス向山アルドール反応を利用して得られる **20** から誘導したエポキシポリエン **21** に、低原子価チタンを作用させると、環化生成物 **22** が得られることを見出し、最も単純なフォミテリン酸 **B** の全合成に成功した。同様の戦略を適用し、さらに酸素官能基化された類縁体の合成を試みる。



ナフレジン- γ については **24** から側鎖部分の導入によって、インセンソールアセテートについてはファルネソール由来のアルデヒド **27** から閉環メタセシスを利用したアプローチによってそれぞれ全合成を試みる。



メチノリドについては、*anti*-選択的な 1,2-ジオールの合成法で得られる **29** と、ビニロガス向山アルドール反応を鍵反応として得られる **30** を縮合して **31** とし、RCM によってマクロリド環を構築することで全合成を達成する計画である。



4. 研究成果

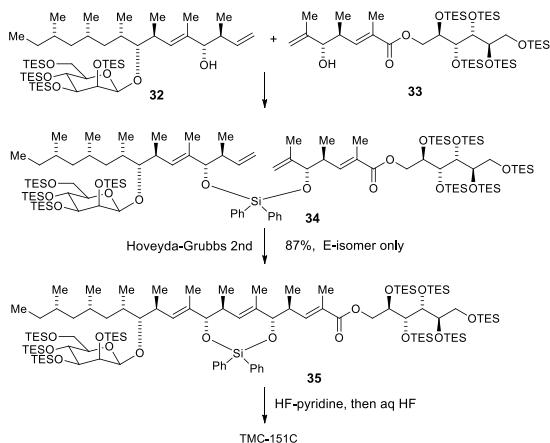
(1) 水を少量添加することによるビニロガス向山アルドール反応の加速効果は不飽和アルデヒドにおいて常に観察されることが多くの基質での検討の結果明らかとなった。すなわち、添加する水の量を 5 mole%、10 mole%、20 mole%と変化させて不飽和アルデヒドのビニロガス向山アルドール反応を行ったところ、水の量が多いほど反応の加速が認められた。水によるビニルケテンアセタールの加水分解も競争的に進行するため、10 mole%の水を添加するとき最も高い収率が得られた。また、水を添加させることにより、大量スケールでの反応においても再現性よく高収率、高選択的に対応する付加体得られることがわかった。

ビニロガス向山アルドール反応における *syn*-選択的方法論の開発に関して、ルイス酸、反応剤の添加順序などを変えて検討した。その結果、四塩化チタンを過剰量用いることにより、*syn*-体を優先して与える傾向が認められた。しかし、再現性、収率、基質一般性の観点から論文化するだけのデータを得るには至らなかった。

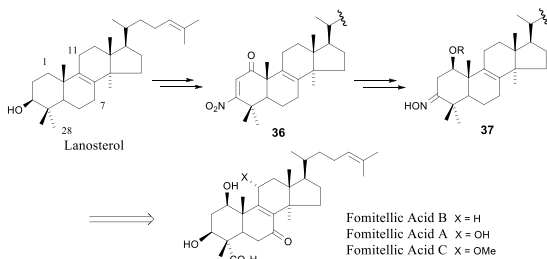
(2) TMC-151C の全合成を達成することができた。すなわち、Crich の手法を用いて β -マンノシル化した **32** とマニトールエステル化した **33** をモデル系にならってシリコンテザーを介して結合し、閉環メタセシスによって *E*-オレフィン体 **35** を得た。最後に段階的に脱シリル化することで TMC-151C の全合成を達成した。

また、本合成で見出した *E*-選択的 8 員環

形成 RCM は極めてユニークである。類似のシリレンアセタールの 8 員環形成 RCM では *Z*-オレフィンのみを選択的に与える。そこで、置換基の有無、立体化学を系統的に替えた基質を調製し RCM を行い、*E*-オレフィンを形成する要因について検討した。その結果、*E*-選択的 8 員環形成 RCM は一般的でなく、ごく限られた置換様式を有する場合にのみ進行することが明らかとなった。

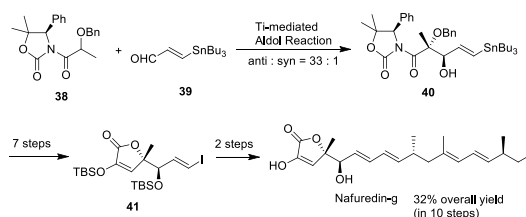


フオミテリン酸の全合成は既に達成しているが、様々な誘導体を合成する手法としては工程数が長く課題が残されている。そこで、フオミテリン酸の骨格を有しているラノステロールからの誘導について検討した。

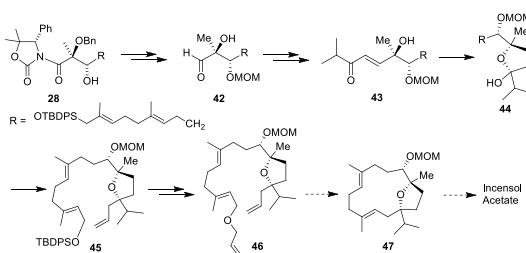


ラノステロールの 1 位への水酸基の導入、28 位メチル基の酸化、7 位あるいは 11 位の酸素官能基化が課題となる。このうち、7 位の酸化は先の全合成で既に確立されている。1 位への水酸基の導入は予想以上に困難であったが不飽和ケトン **36** を経由することで達成できた。オキシム **37** の Pd 酸化によって 28 位メチル基の酸化も行うことができ、様々な類縁体合成へのルートを確立することができた。

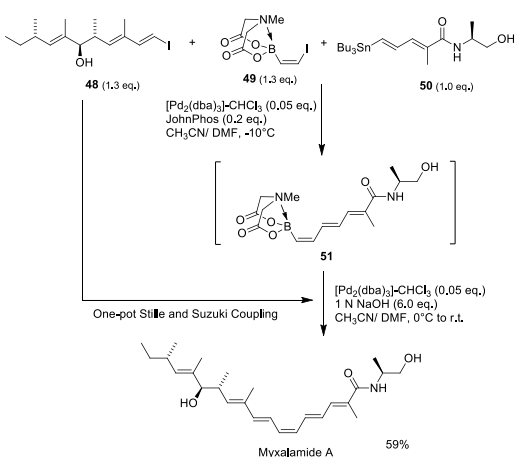
ナフレジン- γ に関しては、 β -スタニルアクロレインを用いるアルドール反応によって不斉 3 級アルコールを含む 1,2-ジオールを合成し、桑嶋らの全合成を参考に不飽和ラクトン **41** へと変換した。最後に Stille カップリングによってナフレジン- γ の骨格構築、脱保護によって全合成を達成した。



インセンソールアセテートに関してはアルドール反応、Stryker 試薬による **43** の 1,4-還元、酸性条件下での環化によってヘミアセタール **44** に変換した。アリル化することで **46** を得ることができた。現在、**46** の RRCM (Relay Ring-Closing Metathesis) による **47** への環化について検討している。

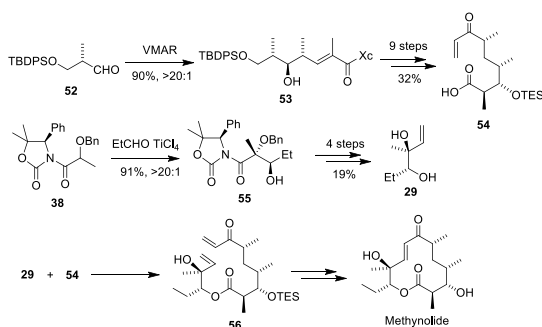


さらに、研究開始当初は標的分子として選択していなかったマイクサラミド A の全合成も達成した。ヨウ化ジエン **48** の調製にビニログス向山アルドール反応が鍵反応として用いられた。ヨウ化ビニル **49** とジエニルスタナン **50** の Stille カップリングを行い、引き続きヨウ化ビニル **49** を加えるワンポットでの反応によってマイクサラミド A の全合成を達成することができた。本合成は、工程数が短く、全収率も高く従来の方法に比べてはるかに効率的な合成法といえる。



我々が開発した二つの立体選択的な方法論を活用してメチノリドの全合成を達成した。すなわち、 β -シリルオキシアルデヒド **52** のビニログス向山アルドール反応で得ら

れる **53** の立体選択的な還元によってメチノリド **6** 位の立体化学を構築してカルボン酸 **54** を得た。一方、**38** とプロピオンアルデヒドとの *anti*-選択的な 1,2-ジオールの合成法で得られる **55** から不飽和アルコール **29** を合成した。**54** と **29** を山口法で縮合して **56** とし、RCM によってマクロリド環を構築することで全合成を達成した。



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)

[雑誌論文] (計 36 件)

① T. Suzuki, Y. Miyajima, K. Suzuki, K. Iwakiri, M. Koshimizu, G. Hirai, M. Sodeoka, S. Kobayashi; “Unexpected Diels-Alder/Carbonylene Cascade toward the Biomimetic Synthesis of Chloropukeananin” *Organic Letters*, **2013**, *15*, 1748-1751. (査読有)
DOI: 10.1021/ol400549q

② R. Tanaka, K. Ohishi, N. Takanashi, T. Nagano, H. Suizu, T. Suzuki, S. Kobayashi; “Synthetic Study of Pyrrocidines: First Entry to the Decahydrofluorene Core of Pyrrocidines” *Organic Letters* **2012**, *14*, 4886-4889. (査読有)
DOI: 10.1021/ol3022116

③ K. Fujita, R. Matsui, T. Suzuki, S. Kobayashi; “Concise Total Synthesis of (-)-Myxalamide A” *Angewandte Chemie Int. Ed.* **2012**, *51*, 7271-7274. (査読有)
DOI: 10.1002/anie.201203093

④ H. Hosoi, N. Kawai, H. Hagiwara, T. Suzuki, A. Nakazaki, K. Takao, K. Umezawa, S. Kobayashi; “Determination of the Absolute Structure of (+)-Akaterpin” *Chem. Pharm. Bull.* **2012**, *60*, 137-143. (査読有)
DOI: 10.1248/cpb.60.137

⑤ T. Suzuki, A. Sasaki, N. Egashira, S. Kobayashi; “A Synthetic Study of Atropurpuran: Construction of a Pentacyclic Framework by an Intramolecular Reverse-Electron-Demand Diels-Alder Reaction” *Angewandte Chemie Int. Ed.* **2011**, *50*, 9177-9179. (査読有)
DOI: 10.1002/anie.201103950

⑥ H. Hosoi, N. Kawai, H. Hagiwara, T. Suzuki, A. Nakazaki, K. Takao, K. Umezawa, S. Kobayashi; “Synthesis and determination of the relative structure of akaterpin, a potent inhibitor of PI-PLC” *Tetrahedron Letters* **2011**, *52*, 4961-4964. (査読有)
DOI: 10.1016/j.tetlet.2011.07.079

⑦ T. Nakajima, D. Yamashita, K. Suzuki, A. Nakazaki, T. Suzuki, S. Kobayashi; “Different Modes of Cyclization in Zoanthamine Alkaloid System, Bisaminal versus Spiroketal Formation” *Organic Letters* **2011**, *13*, 2980-2983. (査読有)
DOI: 10.1021/ol200486c

⑧ Y. Iwasaki, R. Matsui, T. Suzuki, A. Nakazaki, S. Kobayashi; “Stereoselective Vinylogous Mukaiyama Aldol Reaction of α -Haloenals” *Chem. Pharm. Bull.* **2011**, *59*, 522-524. (査読有)
DOI: 10.1248/cpb.59.522

⑨ Y. Sato, K. Kuramochi, T. Suzuki, A. Nakazaki, S. Kobayashi; “The second generation synthesis of (+)-pseudodeflectusin” *Tetrahedron Letters* **2011**, *52*, 626-629. (査読有)
DOI: 10.1016/j.tetlet.2010.11.153

⑩ R. Matsui, K. Seto, Y. Sato, T. Suzuki, A. Nakazaki, S. Kobayashi; “Convergent Total Synthesis of (+)-TMC-151C Using Vinylogous Mukaiyama Aldol Reaction and Ring-Closing Metathesis” *Angewandte Chemie Int. Ed.* **2011**, *50*, 680-683. (査読有)
DOI: 10.1002/anie.201006230

⑪ Y. Onodera, T. Suzuki, S. Kobayashi; “Total Synthesis of (+)-Nafuredin- γ Using a Highly Stereoselective Ti-mediated Aldol Reaction” *Organic Letters* **2011**, *13*, 50-53. (査読有)
DOI: 10.1021/ol102501k

⑫ R. Matsui, K. Seto, K. Fujita, T. Suzuki, A. Nakazaki, S. Kobayashi; “Unusual Selective *E*-Olefin Forming 8-Membered Ring Closing Metathesis” *Angewandte Chemie Int. Ed.* **2010**, *49*, 10068-10073. (査読有)
DOI: 10.1002/anie.201004746

⑬ T. Suzuki, S. Kobayashi; “Concise Approach to Pukeanane Skeleton: Synthetic Study of Chloropukeananin” *Organic Letters* **2010**, *12*, 2920-2923. (査読有)
DOI: 10.1021/ol100935w

⑭ K. Tsuboi, T. Nakamura, T. Suzuki, A. Nakazaki, S. Kobayashi; “Second-Generation Total Synthesis of (-)-Diversifolin” *Tetrahedron Letters* **2010**, *51*, 1876-1879. (査読有)
DOI: 10.1016/j.tetlet.2010.02.012

[学会発表] (計 50 件)

① 小林 進 「ビニロガス向山アルドール反応の開発と天然物合成への応用」東京農工大学有機化学セミナー、2012年12月10日、東京

農工大学工学部、東京（招待講演）

②木村真菜、正木すなみ、朝比奈裕宗、鈴木孝洋、小林 進「Incensol Acetate の合成研究」第 64 回有機合成化学協会関東支部シンポジウム、2012 年 12 月 1 日、長岡科学技術大学、新潟

③藤村正貴、松井亮介、鈴木孝洋、小林 進「ビニロガス向山アルドール反応を用いた Methynolide の効率的な合成研究」第 64 回有機合成化学協会関東支部シンポジウム、2012 年 12 月 1 日、長岡科学技術大学、新潟

④小林 進「古くても伝えたい二つのこと：20 代と 30 代の時の研究から」第 64 回有機合成化学協会関東支部シンポジウム、2012 年 12 月 1 日、長岡科学技術大学、新潟（招待講演）

⑤小林 進「新しい方法論の開発に基づく生物活性天然物の合成研究」第 30 回メディスナルケミストリーシンポジウム、2012 年 11 月 29 日、タワーホール船堀、東京（招待講演）

⑥小林 進「逆電子要請型 Diels-Alder 反応による多環性骨格の構築」平成 24 年度後期有機合成化学講習会、2012 年 11 月 21 日、薬学会館、東京（招待講演）

⑦小林 進「天然物の全合成におけるモデル化合物設定の難しさ」早稲田大学理工学術院講演会、2012 年 10 月 19 日、早稲田大学、東京（招待講演）

⑧S. Kobayashi, “Synthetic Organic Chemistry as a Fundamental and a Tool in Bioscience”, 2012 Bilateral Symposium of Tokyo University of Science and Sichuan University, 2012 年 08 月 11 日、成都・四川大学、中国（招待講演）

⑨小林 進「新しい方法論の開発と天然物合成への応用」理研シンポジウム 第 7 回有機合成化学のフロンティア、2012 年 07 月 6 日、理化学研究所、埼玉（招待講演）

⑩ S. Kobayashi, “Development of New Methodology and Application to Natural Product Synthesis”, ESPCI Organic Chemistry Seminar, 2012 年 06 月 22 日, Ecole Supérieure de Physique de Chimie Industrielles (ESPCI), Paris, France（招待講演）

⑪ S. Kobayashi, “Development of New Methodology and Application to Natural Product Synthesis”, Mini-Symposium at Leibniz University Hannover, 2012 年 06 月 19 日, Leibniz University Hannover, Hannover, German（招待講演）

⑫鈴木孝洋、佐々木綾、江頭直樹、小林 進「アトロプルプランの合成研究」日本化学会第 92 春季年会、2012 年 3 月 26 日、慶応義塾大学・横浜

⑬小林 進「天然物合成における骨格構築の醍醐味」名古屋大学工学研究科特別講演会、2012 年 1 月 12 日、名古屋大学（招待講演）

⑭鈴木孝洋、岩切佳那子、宮嶋ゆりあ、鈴木要、石見遼、小清水正樹、小林 進「Chloropupekeananin の合成研究」第 100 回有機合成シンポジウム、2011 年 11 月 10 日、早稲田大学、東京

⑮ S. Kobayashi, “Development of Stereoselective Vinylogous Mukaiyama Aldol Reaction and Application to Natural Product Synthesis”, 1st Scottish-Japanese Symposium in Organic Chemistry, 2011 年 9 月 8 日, Glasgow, Scotland（招待講演）

〔図書〕（計 件）

小林 進・三巻祥浩、培風館、2012、137 頁

〔その他〕

ホームページ等

東京理科大学薬学部小林研究室

<http://www.rs.noda.tus.ac.jp/kobalab/index.html>

6. 研究組織

(1) 研究代表者

小林 進 (KOBAYASHI SUSUMU)

東京理科大学・薬学部・教授

研究者番号：70101102

(2) 研究分担者

()

研究者番号：

(3) 連携研究者

鈴木 孝洋 (SUZUKI TAKAHIRO)

東京理科大学・薬学部・助教

研究者番号：80367052