The University of Osaka
Institutional Knowledge Archive

Title	In situ Protection法を用いたカルボニル基の反応性の制御とその応用
Author(s)	八幡, 健三
Citation	大阪大学, 2014, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/34395
rights	
Note	やむを得ない事由があると学位審査研究科が承認したため、全文に代えてその内容の要約を公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、大阪大学の博士論文についてをご参照ください。

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

https://ir.library.osaka-u.ac.jp/

The University of Osaka

様式３

論　文　内　容　の　要　旨

氏　名　（　　八幡　健三　　）	
論文題名	*In situ* Protection法を用いたカルボニル基の反応性の制御とその応用

論文内容の要旨

官能基が個々に有する反応性にとらわれずに、望みの官能基のみを選択的に変換することは現代の科学技術をもってしても困難な課題の一つである。反応性の高い官能基存在下により反応性の低い官能基を変換する場合には保護基を用いるのが一般的である。しかしながら保護基の利用は、保護・脱保護という余分な変換によって合成の効率性を大きく低下させるだけでなく、複雑な化合物の合成などでは、その終盤において脱保護がうまくいかないなど、合成計画自体の変更を余儀なくする原因となることも多い。そのため官能基選択的変換法の開発は有機合成化学上最も重要な課題の一つとも言える。

カルボニル基はそのもの自体が生理活性化合物や機能性有機化合物に含まれるだけでなく、水酸基の前駆体や炭素－炭素結合形成の足掛かりとしても汎用される非常に重要な官能基である。カルボニル基の求核種に対する反応性の序列は、アルデヒド＞ケトン＞エステルとなることが広く知られており、これまでにケトンやエステル存在下におけるアルデヒドの還元など、より反応性の高いカルボニル基を選択的に変換する手法が数多く開発されてきた。

一方、その逆の選択性を有する変換法には1979年にLucheらによって報告された*in situ* Protection法が知られている。*In situ* Protection法とは、反応系中で高反応性官能基を一時的に保護し、目的とする変換を行った後に後処理などで保護基を除去するone-pot変換法のことであり、本来多工程を要する分子変換を1工程で行うことができる強力な手法である。しかしながら、Lucheらの先駆的な研究の後、現在までにいくつかの研究グループによって独自の*in situ* Protection法が報告されているが、それらは①特殊な試薬の調製を必要とする、②試薬の厳密な等量制御を必要とする、③一般性が乏しい、などの問題を有しており、より一般性の高い実用的な手法の開発が望まれていた。

このような背景下申請者は、アルデヒドに対してPPh_3およびTMSOTfを作用させて得られる*O,P*-アセタール型ホスホニウム塩に着目し、このものをアルデヒドの系中での一時的な保護基として利用することを計画した。NMR実験の結果、ケトンとアルデヒドを有する基質に対してPPh_3-TMSOTfを作用させると、ケトン存在下にアルデヒドのみを選択的にホスホニウム塩に変換できることが明らかとなり、これを利用してアルデヒド存在下でのケトンやエステル、アミドなどを選択的に還元、アルキル化することに成功した。さらに、塩形成時に用いるホスフィンをPPh_3からより立体的に小さく、求核性の高いPEt_3に変えることで、ケトンにも同様なホスホニウム塩が形成可能であることを見出し、ケトン存在下でのエステルやアミド選択的な変換法の開発にも成功した。さらに開発した手法の有用性を示すべく、抗リーシュマニア活性を有する天然物(+)-centrolobineの全合成に本反応を応用し、5工程、総収率75%という極めて効率的な本天然物の不斉全合成を達成した。

ついで申請者は、アルデヒドの保護に用いたPPh_3およびシリルトリフラートの組み合わせ条件が、ホスホニオシリル化によりエノンからホスホニウムシリルエノールエーテルを形成できるという過去の報告に興味を抱いた。申請者は、PPh_3を用いる本条件はケトンとは過剰量の試薬を用いても反応しないことを明らかとしており、本反応を用いることでケトン存在下にエノンのみを選択的にホスホニウム塩に変換できると考えた。ケトンとエノンの反応性は非常に類似しており、これまでにエノン存在下にケトンを選択的に変換する手法は、3例の還元反応が報告されているのみであったが、それらは芳香族ケトンとエノンの区別化はできず、また、特殊な試薬の調製を必要とするなど多くの問題を有していた。そこで、エノンをホスホニウム塩として保護する新たな*in situ* Protection法の開発に向け検討を行い、エノン存在下でのケトンやエステル、アミドなどの選択的な還元法の開発に成功した。本法はこれまで困難であった、極めて反応性が類似している芳香族ケトンとエノンとを完全に区別化することも可能であった。さらに、PPh_3-TMSOTfの組み合わせ条件ではβ位二置換エノンには塩を形成しないことを見出し、初のβ位一置換エノン存在下でのβ位二置換エノン選択的な還元も達成した。また、開発した手法を用いることで従来法と比べてはるかに効率的なdecytospolide AおよびBの不斉全合成にも成功した。

以上申請者は、アルデヒドに対してPPh_3およびTMSOTfを作用させて得られる*O,P*-アセタール型ホスホニウム塩をアルデヒドの系中での一時的な保護基として用いることで、アルデヒド存在下でのケトンやエステル、アミドなどの選択的な変換法の開発に成功した。また、用いるホスフィンをPEt_3に変えることでケトンにも塩を形成することに成功し、ケトン存在下でのエステルやアミドなどの選択的変換法の開発にも成功した。さらに、PPh_3-TMSOTf組み合わせ条件によりエノンから調製可能なホスホニウムシリルエノールエーテルをエノンの系中での一時的な保護基として用いることで、エノン存在下でのケトンやエステル、アミドなどの選択的な還元法の開発を達成した。本法は、これまで困難であった芳香族ケトンとエノンとを区別化できるだけなく、エノンβ位の置換様式によるエノンの区別化を行うことのできる極めて有用な手法である。これらの手法はすべて市販の試薬のみで行うことができ、試薬の等量制御なども必要とせず、従来法と比べて非常に高い一般性を有する強力な手法である。さらに、開発したこれらの反応を用いることで高効率的な(+)-centrolobineおよびdecytospolide A、Bの不斉全合成にも成功した。

様式 7

論文審査の結果の要旨及び担当者

氏　名　（　八幡　健三　）		
論文審査担当者	（職）	氏　名
	主 査　教 授	藤岡　弘道
	副 査　教 授	赤井　周司
	副 査　教 授	小比賀　聡
	副 査　教 授	小林　資正

論文審査の結果の要旨

官能基が個々に有する反応性にとらわれずに、望みの官能基のみを選択的に変換することは現代の科学技術をもってしても困難な課題の一つである。

カルボニル基は有機合成化学において汎用される非常に重要な官能基であるが、その求核種に対する反応性の序列は、アルデヒド＞ケトン＞エステルとなることが広く知られており、これまでにケトンやエステル存在下におけるアルデヒドの還元など、より反応性の高いカルボニル基を選択的に変換する手法が数多く開発されてきた。一方、その逆の選択性を有する変換法としては、反応系中で高反応性官能基を一時的に保護し、目的とする官能基変換を行った後に後処理などで保護基を除去するone-pot変換法である*in situ* protection法が知られ、現在までにいくつかの研究グループによって独自の*in situ* protection法が報告されているが、それらは①特殊な試薬の調製を必要とする、②試薬の厳密な当量制御を必要とする、③一般性が乏しい、などの問題を有しており、より一般性の高い実用的な手法の開発が望まれていた。また、これまで開発されてきた*in situ* protection法では、ケトンとエノンのように反応性が非常に酷似した官能基間での選択的な変換は困難である。一般に、ケトンはエノンよりもわずかに求核剤に対する反応性が高いことが知られているが、エノン存在下にケトンを選択的に変換できる手法は極めて限られており、反応性を低下させた試薬を用いた還元反応に関する報告が3例存在するのみである。

そのような背景下に、八幡君はアセタール型ホスホニウム塩をアルデヒドの系中での一時的な保護基として用いる新規な*in situ* protection法として、PPh_3 - TMSOTfの組み合わせ条件によりケトンやエステル存在下にアルデヒドが選択的にアセタール型塩中間体に変換されることを見出し、アルデヒド存在下でのケトンやエステル、アミドの選択的な変換法を開発した。また、求核性の高いPEt_3を用いるとケトンにもホスホニウム塩が形成可能であることを見出した。それによって、ケトン存在下におけるエステルやアミドの選択的な変換法を開発した。さらに本法を利用し、抗リーシュマニア活性を有する天然物(+)-centrolobineの5工程、総収率75%という高効率的な不斉全合成に成功した。またPPh_3 - TMSOTfの組み合わせをエノンの保護試薬として用いた、エノン存在下でのケトンの選択的な還元反応を開発した。また本法は、エステルやアミドの選択的還元にも応用が可能な一般性の高いエノンの*in situ* protection法であることを明らかにした。さらに、PPh_3 - TMSOTf組み合わせ条件ではβ位が二置換のエノンは塩を形成しないことを見出し、初の一般性のあるβ位一置換エノン存在下でのβ位二置換エノンの選択的還元法を開発した。また本法を利用し、decytospolide AおよびBの全合成を行い、過去の報告の中で最も短工程かつ高収率での不斉全合成を達成した。

以上の結果は、博士（薬学）の学位論文に値するものと認める。