

Title	光学活性 $\alpha$ -ケトアセタール類へのジアステレオ選択的求核付加反応
Author(s)	案浦, 洋一
Citation	
Issue Date	
oaire:version	
URL	<a href="https://hdl.handle.net/11094/35884">https://hdl.handle.net/11094/35884</a>
rights	
Note	著者からインターネット公開の許諾が得られていないため、論文の要旨のみを公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、 <a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed">https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed</a> 大阪大学の博士論文について <a href="#">ご参照</a> ください。

*Osaka University Knowledge Archive : OUKA*

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

Osaka University

## 【2】

氏名・(本籍)	あんの 案	うら 浦	ひろ 洋	かず 一
学位の種類	薬	学	博	士
学位記番号	第	8145	号	
学位授与の日付	昭和63年3月25日			
学位授与の要件	薬学研究科薬品化学専攻 学位規則第5条第1項該当			
学位論文題目	光学活性 $\alpha$ -ケトアセタール類へのジアステレオ選択的求核付加反応			
論文審査委員	(主査) 教授	田村 恭光		
	(副査) 教授	岩田 宙造	教授 北川 勲	教授 栞井雅一郎

## 論文内容の要旨

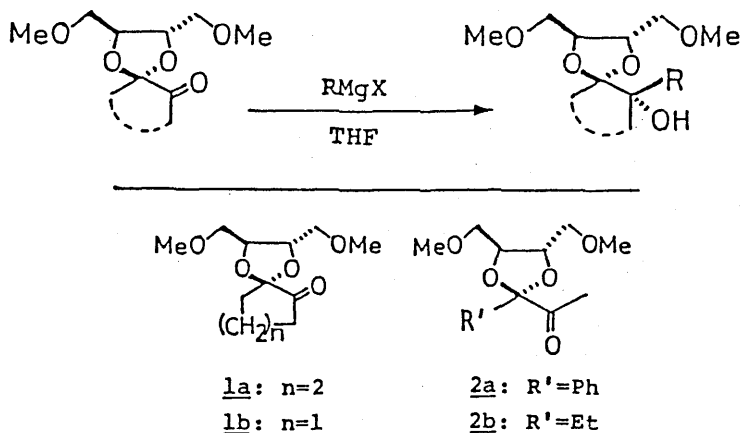
$C_2$ 対称性光学活性ジオール類は、古くからカルボニル化合物の有用な光学分割剤の一つとして知られているが、最近、種々の不斉反応においてもその有用性が示されてきている。 $C_2$ 対称性光学活性ジオール類由来のアセタールを利用する不斉反応もその例であり、これまでに、不斉環化反応、有機シリコン化合物とのルイス酸触媒による縮合反応、有機金属試薬との反応、不斉アミノ化反応、不斉プロモラクトン化反応、不斉シクロプロパン化反応、不斉ブROM化反応、不斉マイケル付加反応、等が報告されているが、それらは殆どが、アセタールの炭素-酸素結合への求核的な不斉開裂反応による光学活性アルコール体の合成であり、アセタールを不斉素子としてだけでなくカルボニル基の保護基としても用いた例は少ない。

このような背景の下、著者は、 $C_2$ 対称性光学活性ジオール由来のアセタールを、不斉素子、及びカルボニル基の保護基として利用すれば、分子内にカルボニル等価な官能基を有する光学活性化合物を合成する場合、特に有効な不斉合成反応とすることができると考え本研究に着手した。

その結果、以下に述べる様に、(-)-(2S, 3S)-1, 4-dimethoxy-2, 3-butanediol由来のアセタールが、その $\alpha$ 位ケトンへの求核付加反応(アルキル化反応、還元反応)に対し極めて高い不斉誘起を起こすことを見出し、本反応を天然物の不斉合成に応用することができた。

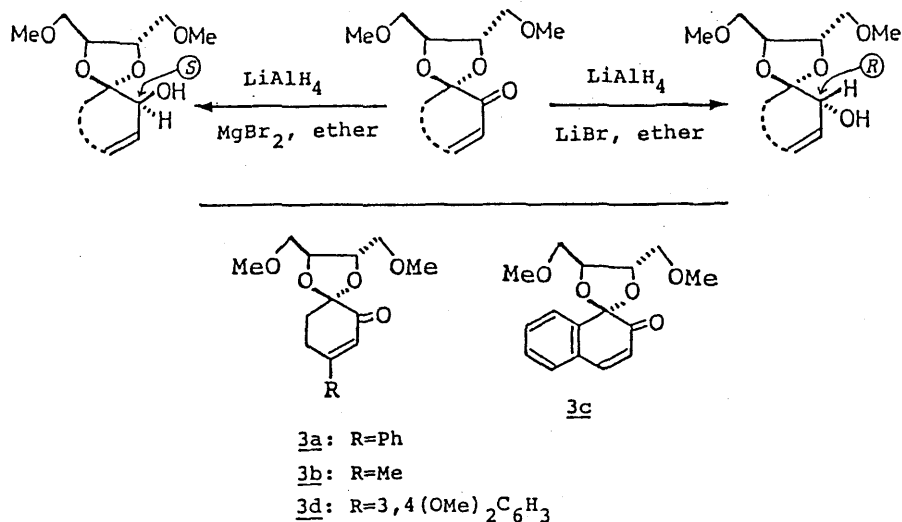
まず、光学活性アセタールが、不斉素子として、その $\alpha$ 位ケトンへの求核付加反応に及ぼす影響を検討する目的で、(-)-(2S, 3S)-1, 4-dimethoxy-2, 3-butanediol及び(-)-(2R, 3R)-2, 3-butanediol由来の四種類の五、六員環状 $\alpha$ -ケトアセタールを合成し、有機金属試薬(Grignard試薬、有機リチウム試薬)との反応を検討した。その結果、(-)-(2S, 3S)-1, 4-dimethoxy-

2, 3-butenediol由来の  $\alpha$ -ケトアセタール (1 a, b) と Grignard 試薬との反応が, テトラヒドロフラン (THF) 中, 高ジアステレオ選択的 [ $>94\%$  diastereomeric excess(de)] に進行し, ケトンの si 面よりアルキル基が導入された成績体を優先的に与えることを見出した。



次に, 環状の系での結果を, 配座の自由度が大きく, 一般に立体制御が困難とされている鎖状の系に適用し, (-)-(2*S*, 3*S*)-1, 4-dimethoxy-2, 3-butenediol由来の鎖状  $\alpha$ -ケトアセタールと, 有機金属試薬 (Grignard 試薬, 有機リチウム試薬) との反応を検討した。その結果, 2 a, b と Grignard 試薬との反応で高い選択性が得られることを見出した。本反応は, 鎖状の系でアセタールをケトン等価な不斉素子として用いた初めての例である。更に, 本反応を用いて, ステロイド, テルペノイド類の生合成前駆物質である (*R*)-(-)-mevalolactone 及びそのエナンチオマーの重要合成中間体, (*R*)-(+)-3-methyl-4-phenyl-1, 3-butenediol, (*R*)-(+)-2-methyl-3-phenyl-1, 2-propanediol の合成に成功した。

続いて, 合成中間体として有用なアリルアルコール体の立体選択的な合成を目的として, (-)-(2*S*, 3*S*)-1, 4-dimethoxy-2, 3-butenediol由来の  $\alpha$ -ケト- $\beta$ ,  $\gamma$ -不飽和アセタール

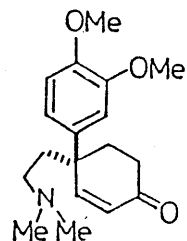


(3 a - c) の還元反応について検討した。その結果、エーテル中、 $\text{LiAlH}_4$ との反応が最も高い位置、及び立体選択性をもって進行し、hydride ( $\text{H}^-$ ) がケトンのsi面より付加したR配置のアリルアルコール体を優先的に与えることを見出した。又、立体選択性は、金属添加剤としてLiBrを用いた場合向上し、 $\text{MgBr}_2$ を用いた場合著しく逆転してS配置のアリルアルコール体が主成績体として得られることがわかった。

更に、本反応の応用として、エノン体 (3 d) への高ジアステレオ選択的な還元反応と続くClaisen-Eschenmoser転位反応により、不斉四級炭素を立体選択的に構築し、Sceletiumアルカロイド (R)-(-)-3'-methoxy-4'-O-methyljoubertiamine及びそのエナンチオマーの不斉合成に成功した。これは、天然型Sceletiumアルカロイドの初めての不斉合成例である。

著者が見出した不斉反応には、以下に述べる様な利点がある。即ち、  
 i)  $\text{C}_2$ 対称性ジオールを用いているため、出発物質である $\alpha$ -ケトアセタール類が一種類のジアステレオマーとして得られる。  
 ii) 各々の反応の不斉誘起が極めて高い。  
 iii) 不斉素子となる光学活性ジオールの両エナリオマーが入手容易である。  
 iv) 光学活性アセタールは、不斉素子としてだけでなく、カルボニル基の保護基としての役割もする。

以上の様なことから、本不斉反応は、今後、光学活性化合物の不斉合成に広く応用されるものと考えられる。



(R)-(-)-3'-methoxy-4'-O-methyljoubertiamine

### 論文の審査結果の要旨

$\text{C}_2$ -対称性光学活性ジオールを利用したアセタールは一種類のジアステレオマーしか生成せず、かつ、近傍のプロキラル中心への不斉誘起反応には相乗的な不斉誘起効果を及ぼすことが期待される。案浦君はこのようは考えから光学活性アセタールとして(-)-(2S, 3S)-1, 4-ジメトキシ-2, 3-ブタンジオール由来のアセタールを用い、プロキラル中心としてカルボニル基及びその類縁体を用いることによって高選択的な不斉合成反応を見出すことに成功した。即ち、上記の光学活性 $\alpha$ -ケトアセタール類とGrignard試薬との反応が高立体選択的に進行し、ケトンのsi面よりアルキル基が導入された成績体を優先的に与えることを見出し、また、光学活性 $\alpha$ -ケト- $\beta$ ,  $\gamma$ -不飽和アセタール類への $\text{LiAlH}_4$ 還元反応がエーテル中金属添加剤としてLiBrを用いた場合R-配置のアリルアルコールを選択的に与え、 $\text{MgBr}_2$ を用いた場合S-配置のアリルアルコール体を選択的に与えることを見出した。

案浦君のこれらの研究業績は有機合成化学の領域で貢献するところ大で学位論文として価値あるものと認めた。