

Title	硫黄原子の特性を利用した炭素三員環の不斉構築法の開発とその応用
Author(s)	邑樂, 泰一
Citation	大阪大学, 1995, 博士論文
Version Type	
URL	<a href="https://hdl.handle.net/11094/39109">https://hdl.handle.net/11094/39109</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">〈a href="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="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed">〈/a〉</a> をご参照ください。

***Osaka University Knowledge Archive : OUKA***

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

Osaka University

氏名	おお  ら  たい  いち 邑  樂  泰  一
博士の専攻分野の名称	博  士 (薬  学)
学  位  記  番  号	第  1  1  8  4  0  号
学  位  授  与  年  月  日	平  成  7  年  3  月  23  日
学  位  授  与  の  要  件	学  位  規  則  第  4  条  第  1  項  該  当 薬  学  研  究  科  薬  品  化  学  専  攻
学  位  論  文  名	硫  黄  原  子  の  特  性  を  利  用  し  た  炭  素  三  員  環  の  不  斉  構  築  法  の  開  発  と  そ の  応  用
論  文  審  査  委  員	(主  査) 教  授  岩  田  宙  造  (副  査) 教  授  今  西  武  教  授  北  川  勲  教  授  北  泰  行

### 論 文 内 容 の 要 旨

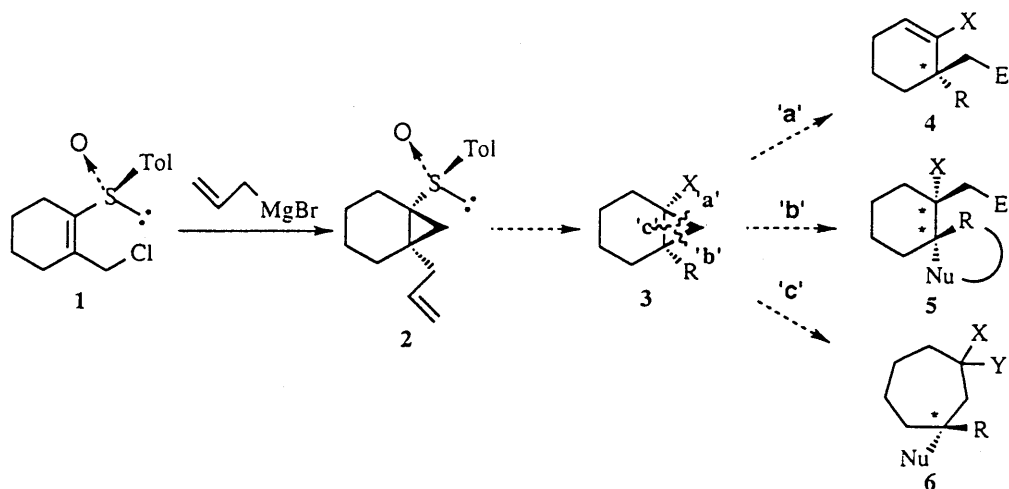
炭素三員環を部分構造として含む化合物は、興味深い生物活性を示すものが多く、またそのほとんどが光学活性体として存在する。特に、殺虫作用を持つピレスロイド誘導体において、炭素三員環の絶対配置がその生物活性と密接に関係することが明らかにされて以来、不斉炭素三員環化合物の生物学的重要性が注目を集めるようになってきた。

さらに、炭素三員環は炭素-炭素二重結合と類似した興味深い反応性をもち、これまでに三員環の開裂反応について膨大な研究がなされ、様々な三員環の開裂反応が天然物合成に有効に利用されている。そして不斉炭素三員環化合物は、二重結合とは異なり環上に三つの不斉炭素を持つことができ、不斉合成素子としての有用性も期待され、天然物の不斉全合成への応用が検討されている。

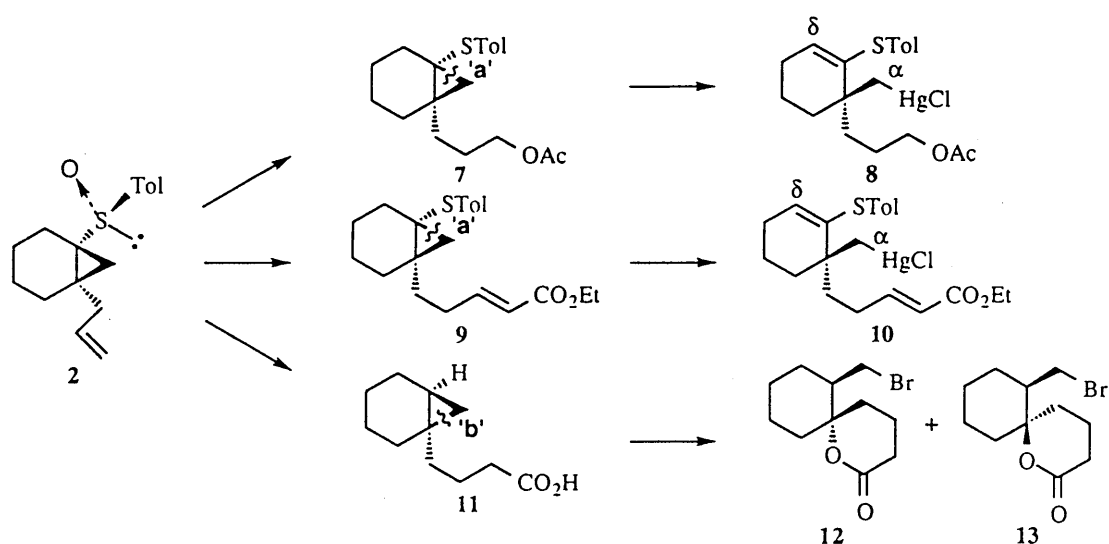
以上の不斉炭素三員環化合物の生物学的重要性ならびに合成化学的有用性から、炭素三員環の不斉構築法の開発は、合成化学上重要な課題の一つとなっている。

著者は、特に硫黄原子で環上を置換された不斉炭素三員環化合物の不斉合成素子としての有用性に着目し、スルフィニル基を不斉補助基とする硫黄原子置換炭素三員環の不斉構築法を確立し、さらに天然物の不斉合成への応用法を開発することを目的として本研究を行った。

著者らの研究室では、臭化アリルマグネシウムをビニルスルホキシドと反応させることにより、アリルアニオンを高ジアステレオ選択的にビニルスルホキシドへ、マイケル付加させる付加型Pummerer反応を開発し報告している。この反応の高いジアステレオ選択性に着目し、分子内に脱離基を持つビニルスルホキシド体(1)を炭素求核体と反応させれば、スルフィニル基の $\alpha$ 位炭素上にアニオンを生じた後、分子内アルキル化反応が進行して、硫黄原子で環上を置換された炭素三員環化合物を、高ジアステレオ選択的に合成できると考えた。そこで、1と炭素求核体との反応を検討した結果、臭化アリルマグネシウムを反応させることにより、2を高収率で、高ジアステレオ選択的に、(d.e.>99%)合成した。更に2の光学純度についても、99%以上であることを明らかにした。

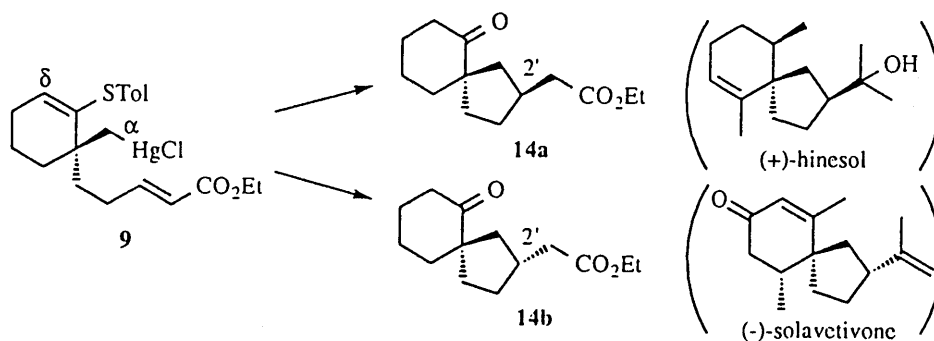


得られた 2 からは、a' の結合の開裂により、不斉四級炭素を持つ合成素子(4) へ、また b' の結合の開裂により、2 の連続する不斉炭素をもつ合成素子(5) へ、さらに c' 結合の開裂により、不斉四級炭素を持つ七員環化合物(6) へ誘導することができるため、2 は不斉合成素子として高い利用価値を持っていると考えられる。しかしながら、環上に硫黄原子で置換された炭素三員環化合物の三員環を、従来法により開裂するには、ほとんどの場合三員環上の、あるいは三員環に隣接する他の官能基の関与を必要とする。そこで、2 の天然物合成への応用、ならびに硫黄原子を環上に持つ炭素三員環化合物の不斉合成素子としての利用価値の向上を目的として、2 から誘導可能な 3 (X=H, STol, SOTol, SO<sub>2</sub>Tol) について、a' の結合の位置選択的開裂を検討した。その結果、シクロプロピルスルフィドの位置選択的環開裂反応を見いだした。すなわち、2 から誘導されるスルフィド体(7)と二価の水銀塩を反応させることにより、二価の水銀塩が三員環へ求電子付加し、a' の結合が位置選択的に開裂して生成した 8 を高収率で合成できた。さらに、側鎖に電子不足のオレフィンを持つ 9 に二価の水銀塩を反応させても、二価の水銀塩が三員環とのみ反応して生成した 10 を合成できることも明らかにした。また、2 から脱硫を経て合成した 11 を、二価の水銀塩と反応させれば、カルボキシル基の分子内求核付加を伴い、b' の結合が開裂して生成した二つの連続した不斉炭素を持つ 1-oxaspiro 誘導体 (12ならびに13) を合成できることも明らかにした。さらに溶媒を選択することで、12 を立体選択的に合成した。

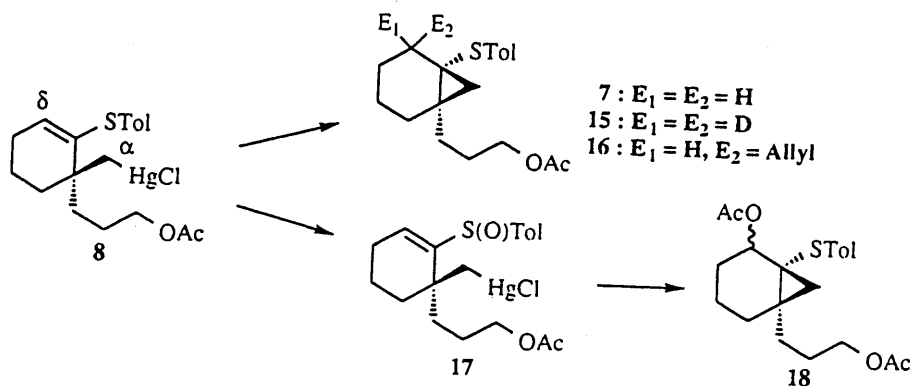


シクロプロピルスルフィド (7, 9) からそれぞれ合成した 8, 10 は、 $\alpha$  位炭素での反応が可能であるだけでなく、 $\delta$  位炭素での反応も可能な構造を有するホモアリルアニオン等価体である。まず、 $\alpha$  位炭素での反応性と天然物の不斉合成への応用性を明らかにするため、スピロ [4.5] デカン骨格の構築を計画し、10 の  $\alpha$  位炭素と側鎖の電子欠乏オ

レフィンとの分子内炭素-炭素結合反応を検討した。その結果天然物 (+)-ヒネソール, 生理活性天然物 (-)-ソラベチボンなどの不斉合成に応用可能な 14a, 14b を 2' 位の立体配置を制御してそれぞれ立体選択的に合成することができた。



炭素三員環に隣接したメチレン基を官能基化にする方法は、位置選択性に欠ける水酸化反応とハロゲン化反応に限られている。そこで  $\delta$  位官能基化を伴う炭素三員環の構築が可能となれば、水銀体を経由して 7 の三員環の 5' 位への位置選択的官能基化を行えることになり、環上を硫黄原子で置換された炭素三員環化合物の合成素子としての利用価値を高めることができる。特に 5' 位の酸素官能基置換体が合成できれば、すでに報告されている三員環の環拡大反応、並びに  $\sigma$  の結合の位置選択的開裂反応が利用可能となり、2 の機能性を一層高めることができる。そこで最終的に酸素官能基の導入を目指して、 $\delta$  位官能基化を伴う炭素三員環構築反応を検討した。その結果、8 についてプロトン化、重水素化、アリル化に成功した (8  $\rightarrow$  7, 15, 16)。酸素官能基の導入は、8 を酸化して得られるスルホキシド体 (17) について付加型 Pummerer 反応を行い、ジアセトキシ体 (18) を合成することができた。



#### 論文審査の結果の要旨

炭素三員環化合物は生物活性および反応活性の両面から非常に興味深い、特に光学活性体は合成化学上特に注目を集めている。

本論文は硫黄原子で環上を置換された不斉炭素三員環化合物の不斉合成素子としての有用性に着目し、スルフィニル基を不斉補助基とする硫黄原子置換炭素三員環の不斉構築法を確立し、さらに硫黄原子の特性を利用した三員環の選択的開裂、続いて環化反応を見つけ天然物の不斉合成への応用ルートを開発した。以上の成果は薬学博士の学位請求論文として価値あるものと認める。