



Title	光学活性スルフィニル基を不斉補助基としたアセタールの選択的開裂によるシグマ対称ジオールの不斉認識法の開発
Author(s)	副島, 太啓
Citation	大阪大学, 1996, 博士論文
Version Type	
URL	<a href="https://hdl.handle.net/11094/39719">https://hdl.handle.net/11094/39719</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">大阪大学の博士論文について</a>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

氏名	副島太啓
博士の専攻分野の名称	博士(薬学)
学位記番号	第12452号
学位授与年月日	平成8年3月25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	光学活性スルフィニル基を不斉補助基としたアセタールの選択的開裂によるシグマ対称ジオールの不斉認識法の開発
論文審査委員	(主査) 教授 岩田 宙造  (副査) 教授 大森 秀信 教授 今西 武 教授 北 泰行

## 論文内容の要旨

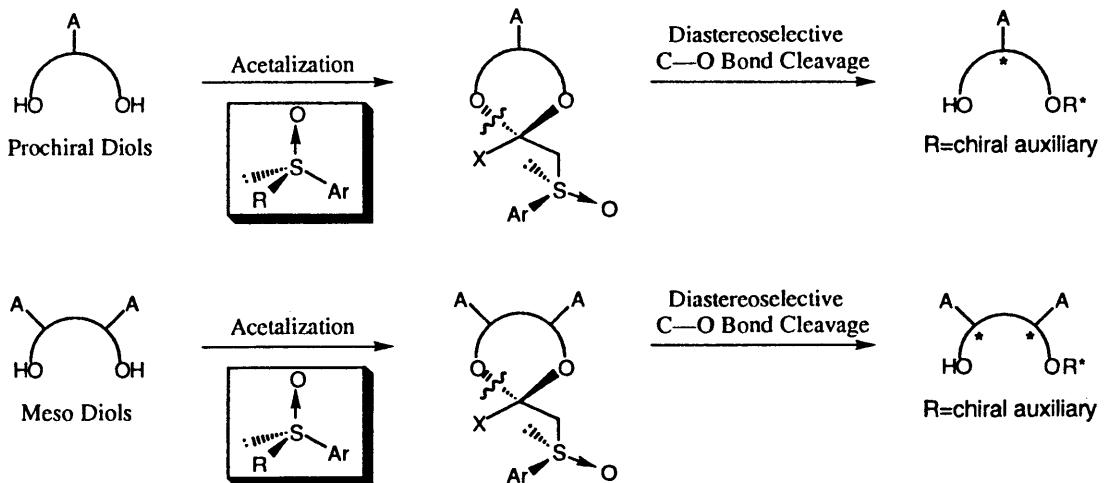
天然あるいは非天然に存在する生物活性物質の多くが、不斉炭素を有しており光学活性体として存在する。とりわけ、医薬品を対象とした有機合成化学においては、光学活性体をいかにして高収率かつ高選択的に合成するかが最大の課題である。

最近、高選択的不斉誘導法の開発研究の基本的戦略の一つとして、 $\sigma$ 対称性を有する基質分子を選び、その対称性を活用する不斉誘導が注目されている。これは、速度論的光学分割により光学活性体を得る場合、ラセミ体を出発基質とすると、原理的に最高収率が50%であるのに対して、 $\sigma$ 対称体(メソ体を含む)を出発基質として用いると、理論的には100%の収率が可能となる。また適当な化学変換により一方のエナンチオマーからもう一方のエンチオマーへの相互変換が可能である。といった特長を有しているためである。

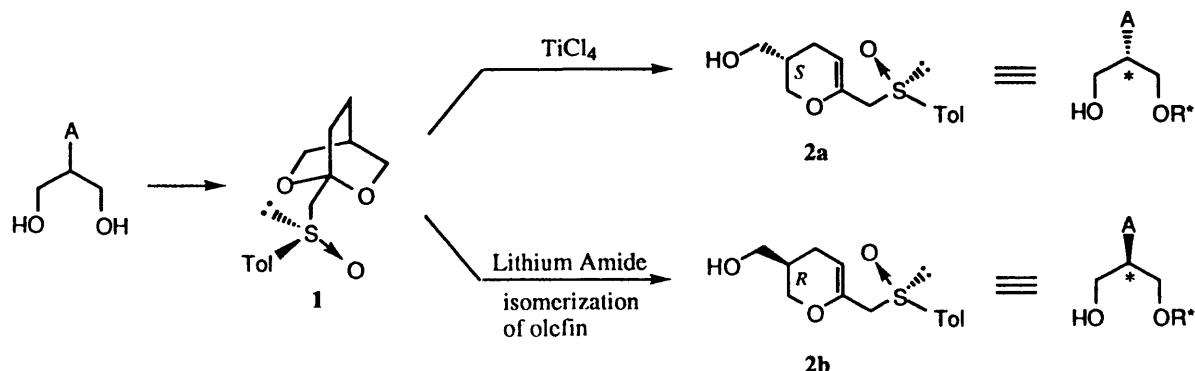
著者らも、この $\sigma$ 対称体の可能性に着目し、分子内に多様な変換を可能とする官能基として水酸基を有する $\sigma$ 対称ジオールに焦点を置いた。即ち、光学活性ジオール単位はC-ヌクレオシドやポリオールマクロリドなど多くの生物活性物質の構成単位として見られ、また、容易に官能基変換が行えることから、それ自身がキラル素子となるだけでなく、各種生物活性物質のキラル素子として用いられている光学活性なラクトン、 $\beta$ -ラクタムなどへの誘導が可能である。従って、 $\sigma$ 対称ジオールを効率的に不斉非対称化法する手法を開発することは、有機合成化学上、極めて有意義であり盛んにその研究が成されている。

従来、その手法としては酵素を用いた生物学的手法が主流となっているが、酵素反応はその基質特異性の高さから限られた化合物にしか適用できないため、一般性に限界がある。そのため純化学的手法による有効な不斉非対称化法が求められており、不斉補助基を用いる手法や直接非対称化する手法などが報告されているが、選択性、一般性の面で満足のいく結果を出している例は数少ない。

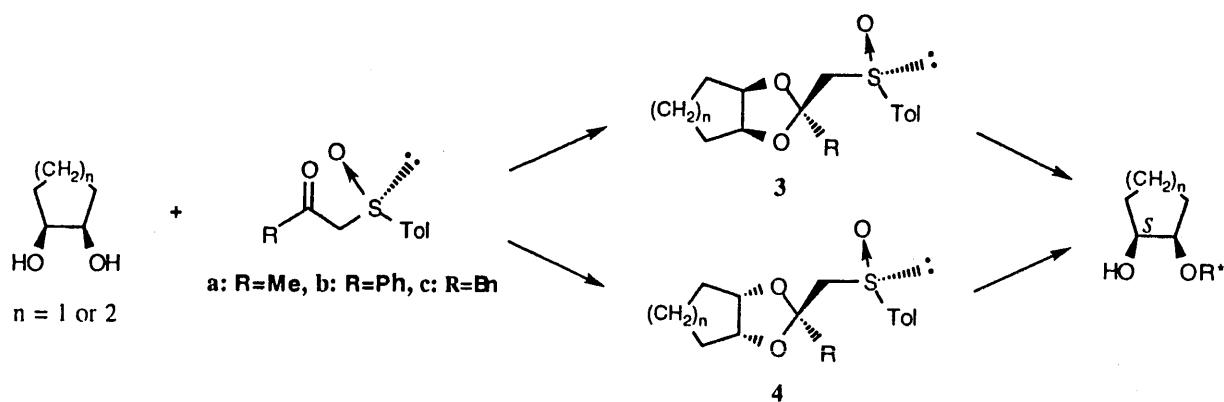
そこで著者は、この純化学的手法による効率的な $\sigma$ 対称ジオールの不斉非対称化法の開発研究に着手し、その手法としてジオールを一旦、光学活性スルフィニル基を導入したアセタールへと導いた後、その不斉を利用して一方のC-O結合を選択的に開裂させてやることができれば、元のジオールの水酸基の一方のみを化学修飾した光学活性アルコールが得られると考えた。



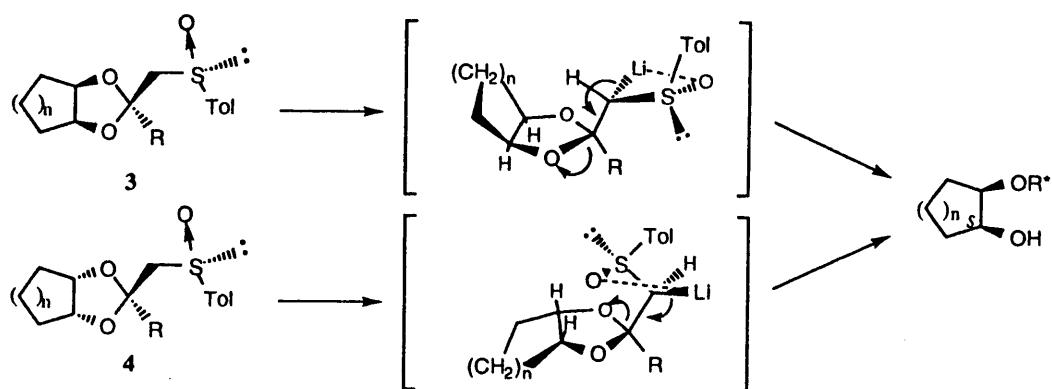
この目的に従って、基質としてプロキラルな 1, 3-ジオールを用いて、光学活性  $\beta$ -ケトスルホキシドとを分子内でアセタール化することによりビシクロアセタール体 (1) を合成した。1 を開裂させるため、二配位のルイス酸である四塩化チタン ( $TiCl_4$ ) を用いたところ、キレーショングによって制御された選択的な C-O 結合開裂が起こり、ヒドロキシメチル基の付け根の立体配置が S 配置のジヒドロピラン誘導体 (2a) を優先的に得ることに成功した。また、この基質は光学活性スルフィニル基の特長として、塩基で処理することによりスルフィニル基の  $\alpha$  位に不斉なアニオンが生ずることが期待でき、 $\beta$  脱離反応によってアセタールの選択的開裂が起こることが予想される。そこで塩基としてリチウムアミドを用いて処理したところ、予想通り選択的な C-O 結合開裂が起こり、R 配置のジヒドロピラン誘導体 (2b) を選択的に得た。即ち、同一の基質から酸、塩基を使い分けることにより、プロキラルな 1, 3-ジオールを不斉非対称化し、種々の生理活性物質の有用なキラル素子となるジヒドロピラン誘導体の両ジアステレオマーを選択的に合成することに成功した。



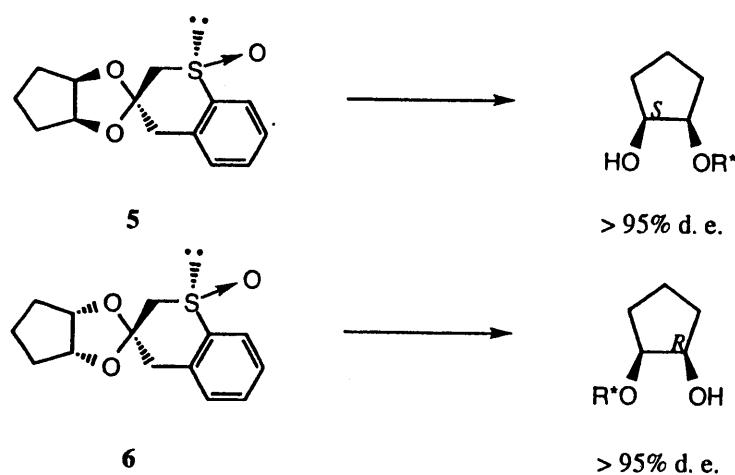
次に、 $\sigma$  対称ジオールと  $\beta$ -ケトスルホキシドにより分子間でのアセタール化を行った。即ち、分子間でアセタール化を行う場合  $\beta$ -ケトスルホキシドが不斉補助剤として有効に機能すれば、ジオールにあらかじめ不斉補助基を導入しておく必要がないため、ジオールとの結合に用いられていた官能基を種々変化させることで、不斉開裂反応が効率的に進行するための機能を持たせることができる。この目的に従って、種々の  $\beta$ -ケトスルホキシドをデザインし、 $\sigma$  対称ジオールとしてメソ-1, 2-シクロペンタジオール及びメソ-1, 2-シクロヘキサンジオールを例によりアセタール体を合成した。アセタール体 (3, 4) を塩基で処理したところ、 $-78^{\circ}C$  で速やかに開裂が起こり、目的とする開裂体が得られた。また、興味あることに、3, 4 の両ジアステレオマーから、同一方向の C-O 結合が優先的に開裂した S 配置の開裂アルコール体が選択的に得られることが明らかとなった。



一般に、スルフィニル基に THF 中、アルキルリチウムを作用させた場合、スルフィニル基の酸素原子と *syn* の関係にあるプロトンが脱プロトン化されて、リチオ基との間に 4 員環キレート中間体を形成することが知られている。著者らの見いだした光学活性  $\alpha$  スルフィニルカルバニオンを利用した選択的な  $\beta$  脱離反応の反応機構も、この 4 員環キレート中間体を形成し、その中間体が開裂に有利なコンホメーションをとることにより、一方の C–O 結合が選択的に開裂すると考えた。



ここまで述べた基質はスルフィニルメチル基が自由回転できるため、考え得る 4 員環キレート中間体のうち、開裂に有利なコンホメーションをとり反応が進行していると考えられる。そこで、スルフィニルメチル基の自由回転を制限した基質を用いて開裂反応を行ってやれば自由回転可能な基質とは異なる結果が得られると考えた。この目的に従って、自由回転を制限した基質 5, 6 を合成し、その開裂反応を検討したところ、5, 6 の両ジアステレオマーからそれぞれ開裂方向の異なる成績体が95%以上の極めて高いジアステレオ選択性で得られることが明らかとなった。



## 論文審査の結果の要旨

天然あるいは非天然に存在する生物活性物質の多くが、不斉炭素を有しており光学活性体として存在する。とりわけ、医薬品を対象とした有機合成化学においては、光学活性体をいかに高収率かつ高選択的に合成するかが最大の課題である。

最近、高選択的不斉誘導法の開発研究の基本的戦略の一つとして、 $\sigma$ 対称性を有する基質分子を選び、その対称性を活用する不斉誘導が注目されている。これは、 $\sigma$ 対称体（メソ体を含む）を出発基質として用いると、理論的には100%の収率が可能となる。また適当な化学変換により一方のエナンチオマーからもう一方のエナンチオマーへの相互変換が可能である。

申請者も、この $\sigma$ 対称体として、分子内に多様な変換が可能な官能基即ち水酸基を有する $\sigma$ 対称ジオールに焦点を置き、効率的に不斉非対称化法する手法を開発することを考えた。

従来、酵素を用いた生物学的手法が主流となっているが、酵素反応は、一般に限界がある。

そこで、純化学的手法による効率的な $\sigma$ 対称ジオールの不斉非対称化法の開発研究に着手し、以下の興味ある結果を得た。

- 1) プロキラル1, 3-ジオールを不斉非対称化するため、光学活性 $\beta$ -ケトスルホキシドとの分子内アセタール化により、スルフィニル基を唯一の不斉源として導入したビシクロアセタール体を合成し、その開裂反応が四塩化チタンを用いた酸性条件下、あるいはリチウムアミドを用いた塩基性条件下でジアステレオ選択的に進行することを見い出した。
- 2) メソ-1, 2-ジオールと各種光学活性 $\beta$ -ケトスルホキシドとの分子間アセタール化により得られたビシクロアセタール体について、塩基性条件下での $\beta$ -脱離による選択的開裂反応を検討し、同じ絶対配置をもつ開裂体を高ジアステレオ選択的に得ることに成功した。
- 3) 不斉補助剤として環構造を持つ $\beta$ -ケトスルホキソドを用いることにより、スルフィニルメチル基の自由回転を制限した光学活性な基質を合成し、その開裂反応を行うことにより、両ジアステレオマーからそれぞれ開裂方向の異なる成績体を95%以上の極めて高いジアステレオ選択性で得ることに成功した。

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。