

Title	C2対称ジオール由来の光学活性エンアセタール類を用いる遠隔位不斉誘導反応の開発研究
Author(s)	北川, 英俊
Citation	大阪大学, 1997, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/40132
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。

Osaka University Knowledge Archive : OUKA

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

Osaka University

氏名	北川英俊
博士の専攻分野の名称	博士(薬学)
学位記番号	第 13084 号
学位授与年月日	平成9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	C ₂ 対称ジオール由来の光学活性エンアセタール類を用いる遠隔位不斉誘導反応の開発研究
論文審査委員	(主査) 教授 北 泰行 (副査) 教授 今西 武 教授 岩田 宙造 教授 小林 資正

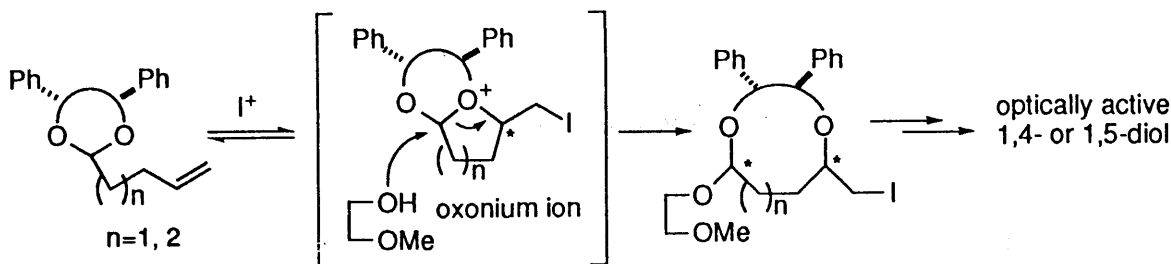
論文内容の要旨

不斉合成反応において、鎖状の系の1, 2-及び1, 3-の隣接位での立体制御については優れた方法論が多数開発されているが、遠隔位(1, 4-及び1, 5-位)での制御は天然物合成という観点からも重要であるにも関わらず、有効な方法論は少なく、有機合成化学におけるチャレンジングな課題である。

当研究室においては、C₂対称ジオール由来の光学活性アセタールを用いる合成反応の開発研究を行っており、これまでいくつかの新規な高立体選択的不斉合成反応を報告している。

そこで、このC₂対称性アセタールの高い不斉誘起能に注目し、遠隔位不斉誘導反応の開発を目指し研究に着手した。分子内のカルボカチオンを用いてアセタールを開裂させ、その際生成する中間体に対し求核種をジアステレオ選択的に導入することができれば、アセタール炭素のみならずそれ以外の炭素上へも同時に不斉を誘起できると考えた。これは、C₂対称性アセタールを利用する新たな不斉合成反応となり、さらに、2個の構築される不斉中心は分子内の互いに離れた位置に生じるため、結果的に鎖状化合物の遠隔位不斉誘導に関する新規な方法論を提供することになる。

上記の概念に基づき、分子内にカルボカチオンを発生させる方法としてオレフィンに対する親電子種の反応を利用することにした。その結果、エンアセタールの分子内ハロエーテル化反応を鍵反応とする光学活性1, 4-及び1, 5-ジオール類の新規合成法を開発することに成功した。すなわち、鍵反応である分子内ハロエーテル化反応で、アルコール存在下に親電子種との反応により新たに1, 4-又は1, 5-位に不斉を持った中員環アセタールを立体選択的に構築し、続いて、ヨウ素部分を修飾し、残ったアセタール部分をGrignard試薬にて立体特異的に置換反応を行い、最後に、還元的脱保護により不斉補助基を除去し、光学活性ジオールへと変換するという3つの段階を経るのである。



最初に、光学活性1,4-ジオール類合成法の確立を行った。分子内にオレフィン部分とアセタール部分を合わせ持つ基質として、キラルヒドロベンズイン及び4-ペンテナル由来の光学活性エンアセタールを合成し、まずその分子内ハロエーテル化反応の検討を行った。その結果、求核種としてのアルコールの存在下に親電子種 $[\text{I}(\text{coll})_2\text{ClO}]$ との反応で、2環性の立体的に固定されたオキソニウムイオン中間体を経由することによって、高立体選択的に1,4-位に新たに2個の不斉中心を持った8員環構造のアセタールを合成することに成功した。

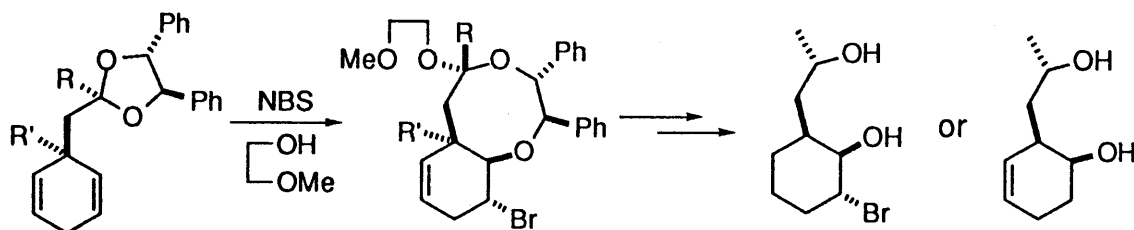
ついで、ヨードメチル側鎖のヨウ素を水素へ還元した後、Grignard試薬との反応でメトキシエトキシ基を立体特異的に炭素鎖に変換できることを見出した。これはメトキシエトキシ基の2個の酸素原子にマグネシウムが配位し、脱離と同時に求核攻撃し、完全に立体の保持された生成物が高収率で得られてくるというものである。最後にジフェニルエチレン部分を接触還元やBirch還元条件で除去することにより、1,4-ジオールを得ることに成功し、新規な光学活性1,4-ジオール類合成法を確立することができた。

次に、本方法論の1,5-ジオール類合成への拡張を図り、類似のルートで光学活性1,5-ジオールも合成可能ではないかと考え、検討を行った。その結果、1,3-ジフェニルプロパンジオール及び5-ヘキサナルより合成できる光学活性エンアセタールを用いることにより、安定な6,6-員環のシスデカリン型中間体を経由し、目的とする化合物を立体選択的に得ることに成功した。このことは、本反応においては系内で生成する2環性のオキソニウムイオン中間体の安定性が重要であることを示唆している。

得られた生成物は、先に確立したルートで問題なく側鎖の変換及びアセタール部分のGrignard試薬による求核置換反応、続いて還元的1,3-ジフェニルプロピレンの除去により光学活性1,5-ジオールへ誘導することに成功した。さらにジャ香の一成分である光学活性環状エーテルの合成にも成功した。

次に、 C_2 対称性アセタールを用いる遠隔位不斉誘導反応の拡張を行う目的で、光学活性化合物の合成に有効な方法論である不斉非対称化法を取り入れた遠隔位不斉非対称化反応の開発を行った。すなわち基質に σ 対称性シクロヘキサジエン誘導体を用いれば、分子内ハロエーテル化反応による不斉非対称化により、天然物などの基本骨格である多置換シクロヘキサン環の新規構築法の開発が可能である。

安息香酸及び安息香酸メチルより合成した光学活性ジエンアセタール類の分子内ハロエーテル化反応において、中性の親電子剤NBSを用いることによって目的物を得ることに成功した。この反応により、分子内の C_2 対称性アセタールにより2個の不飽和結合を識別し、一挙に4個の不斉中心を構築することができた。さらに、立体選択的に得られた8員環アセタールは、Grignard試薬と直接反応させることができ、続いてジフェニルエチレン部分を除去することにより光学活性シクロヘキサジオールへと変換することに成功した。



以上のように、 C_2 対称ジオール由来の光学活性エンアセタール類を用いる分子内ハロエーテル化反応により遠隔位での立体制御を行い、光学活性1, 4-及び1, 5-ジオール類、さらには光学活性多置換シクロヘキサン環の新規な合成法を確立する事に成功した。

論文審査の結果の要旨

不斉合成化学において、官能基の立体を足掛かりにして新たな不斉を構築する手法は非常に有用な方法である。特に鎖状の系での立体制御として1, 2-及び1, 3-位のような隣接位での立体制御については数多くの方法論が開発されているが、遠隔位での制御は、重要であるがその方法論は極めて少ない。

北川君は、 C_2 対称性アセタールを用い、ルイス酸の代わりに分子内の炭素上のカチオンを用いてアセタールを開裂させる方法で、炭素上に不斉を誘起し、その際生じた中間体に、別の求核種をジアステレオ選択的に導入する反応を用いて、アセタールの炭素のみならず、それ以外の遠隔位の1, 4-および1, 5-位炭素にも同時に不斉を誘起できるという新しい遠隔位不斉誘導法を確立した。

これらの研究成果は、博士（薬学）の学位論文として価値あるものと認める。