



Title	キラルスルフィニル基を利用した遠隔不斉誘導を伴なうアセタール不斉開裂反応の開発とその応用
Author(s)	正垣, 武志
Citation	大阪大学, 1998, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/41164
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、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

氏 名	しょう がき たけ し 正 垣 武 志
博士の専攻分野の名称	博 士 (薬 学)
学 位 記 番 号	第 1 4 0 0 7 号
学 位 授 与 年 月 日	平 成 10 年 4 月 3 日
学 位 授 与 の 要 件	学位規則第 4 条第 2 項該当
学 位 論 文 名	キラルスルフィニル基を利用した遠隔不斉誘導を伴うアセタール 不斉開裂反応の開発とその応用
論 文 審 査 委 員	(主査) 教 授 岩 田 宙 造 (副査) 教 授 大 森 秀 信 教 授 小 林 資 正 教 授 北 泰 行

論 文 内 容 の 要 旨

光学活性化合物の合成を行うための不斉源として、最初に入手が容易な天然に存在する糖やアミノ酸などを用いる方法が考えられる。しかし、この場合限られた不斉源を用いるため、合成過程において無理が生じたり非効率的になる場合がある。この問題を避けるために必要な不斉炭素と適切な官能基変換可能な置換基を持った不斉合成素子を開発できれば、無駄な合成ルートが少なくなり、光学活性化合物の合成において非常に有効な手段となる。これら不斉合成素子を得る手法のひとつとして、シグマ対称面を有する分子のエナンチオトピックな官能基の一方を化学修飾し、対称性を崩すことによって不斉を誘起する手法（不斉非対称化：Asymmetric Desymmetrization）が重要な役割を果たしてきた。中でもシグマ対称ジオールの不斉非対称化は生じるアルコールが種々の官能基に変換でき、メソトリックなどの手法を利用して両方の光学活性体を得ることができることから、有用な不斉合成素子を得る手法として興味を持たれる。我々は新たなシグマ対称ジオールの化学的不斉非対称化法を開発することを目的として、キラルな β -ケトスルホキシドをアセタール化した後に、一方の C-O 結合を選択的に開裂するという手法を考案し、研究を展開してきた。

この考えに基づき既に、1,3-ジオールと β -ケトスルホキシドとの分子内アセタール化を行い、得られたビスクロアセタール体 (*R*)-1-(*p*-toluenesulfinylmethyl)-2,6-dioxabicyclo[2.2.2]octane を酸（四塩化チタン）あるいは塩基（LDA）と処理することにより、スルホキシドの β 位をジアステレオ選択的に開裂する新規な不斉非対称化法を見出した。また、本法は不斉点であるキラルスルホキシドから遠く離れたプロキラル中心へ不斉を誘起することになり、近年注目されている遠隔不斉誘導を達成することができた。

そこで、今回、この方法論の有用性をさらに発展させ、より多くの天然物および医薬品の合成に利用できる多官能基化された不斉合成素子の開発を目的として、以下の検討を行った。

1) 橋頭位（4 位）に置換基を持つビスクロアセタールの不斉開裂反応（脱離型開裂）

4 位に酸素官能基を持つビスクロアセタール (*R*)-4-benzyloxy-(*p*-toluenesulfinylmethyl)-2,6-dioxabicyclo[2.2.2]octane の合成に成功し、得られたビスクロアセタール体のルイス酸による不斉開裂反応を種々検討したとこ

ろ、四塩化チタンのみでは開裂が起こらなかったが、2,6-ルチジンを添加することで1,6-遠隔不斉誘起によるジアステレオ選択的な脱離型開裂反応が進行し、ジヒドロピラン誘導体 (3*R*, *Rs*)-3-benzyloxy-3,4-dihydro-3-hydroxymethyl-6-(*p*-toluenesulfinylmethyl)-2*H*-pyran が主成積体として得られることを見出した。また、得られたジヒドロピラン誘導体を不斉合成素子として用い、(1*S*, 5*R*)-(5-methyl-6,8-dioxabicyclo[3.2.1]octan-1-yl)methyl *p*-toluenesulfonate に導くことによって昆虫フェロモン (-)-frontalin の形式合成を行った。

2) ヒドリドの導入を伴った求核開裂反応 (還元型開裂)

上記のルイス酸によるビスクロアセタールの開裂反応においては、反応が可逆であることを考慮し、反応を促進させるために塩基を添加したが、塩基の代りに求核種を存在させ、反応を非可逆的にすれば、低温でも反応が進行し、選択性の向上ができるのではないかと考えた。そこで、ビスクロアセタール (*R*)-1-(*p*-toluenesulfinylmethyl)-2,6-dioxabicyclo[2.2.2]octane の開裂反応において、求核種として還元剤を用い還元型開裂反応を検討した結果、四塩化チタンとトリエチルシランの組み合わせにより、-78°Cでも開裂反応が速やかに進行し、開裂の選択性すなわち1,6-遠隔不斉誘起の選択性を96:4にまで向上することを見出した。

3) 炭素アニオン導入を伴った開裂反応 (求核型開裂)

還元型開裂反応の還元剤の代りに求核剤として炭素アニオン求核剤を用い2位に置換基を導入できれば、2,2,5-三置換テトラヒドロピラン環型の不斉合成素子を得る方法として期待される。そこで、塩化メチレン中ルイス酸として四塩化チタン、求核剤としてアリルトリメチルシランを-100°Cでビスクロアセタール (*R*)-1-(*p*-toluenesulfinylmethyl)-2,6-dioxabicyclo[2.2.2]octane と反応させたところ、望みの求核型開裂反応が進行し、2位と5位に同時に不斉が誘起され、不斉合成素子 (2*S*, 5*S*, *Rs*)-2-(3-butenyl)-5-hydroxymethyl-2-(*p*-toluenesulfinylmethyl)tetrahydropyran を高収率で得ることができた。また、本法を利用して、微生物に対する抗菌作用を有している (-)-malyn-golide の不斉合成に成功した。

論文審査の結果の要旨

近年、不斉合成研究において、不斉補助基による遠隔不斉誘導が注目されている。申請者らはシグマ対称ジオールの化学的不斉非対称化法を開発することを目的として、ジオールとキラルなβ-ケトスルホキシドを縮合させ、アセタール体とした後に、一方のC-O結合を選択的に開裂し、ジオールに不斉を導入し、得られた成積体の不斉合成素子としての応用について検討を行なった。

① (*R*)-4-Benzyloxy-1-(*p*-toluenesulfinylmethyl)-2,6-dioxabicyclo[2.2.2]octane のC-O結合の選択的開裂 (1,6-不斉誘導) に関して最適の条件を明らかにし、それを応用して昆虫フェロモン (-)-frontalin の形式合成を行なった。

② (*R*)-1-(*p*-Toluenesulfinylmethyl)-2,6-dioxabicyclo[2.2.2]octane の5位不斉導入に関して検討し、還元的開裂による1,6遠隔不斉誘導の選択性を96:4に向上させた。

③ ②の成果を参考にして求核剤存在下における開裂反応を行ない効率的な1,3-および1,6-同時不斉誘導に成功し、得られた成積体を用い (-)-malyn-golide の合成を行なった。

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。