



Title	C ₂ 対称ビスルホキシドを不斉補助剤とした σ 対称ジオールの不斉非対称化法の開発と応用
Author(s)	坂本, 篤信
Citation	大阪大学, 1999, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/41351
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、 https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed 大阪大学の博士論文について

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

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

The University of Osaka

氏名	坂本篤信
博士の専攻分野の名称	博士(薬学)
学位記番号	第14569号
学位授与年月日	平成11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 対称ビスルホキシドを不斉補助剤としたσ対称ジオールの不斉非対称化法の開発と応用
論文審査委員	(主査) 教授 北泰行
	(副査) 教授 大森秀信 教授 今西武 教授 小林資正

論文内容の要旨

天然有機化合物をはじめとする生物活性物質のほとんどが不斉炭素を有しており、光学活性体として存在する。これらのは多くは一方のエナンチオマーだけが強い活性を示し、もう一方は活性を示さなかったり、不都合な副作用を示したりする。これは、生体内が“キラルな場”となっているため、二つのエナンチオマーが全く別な化合物として認識されるからである。したがって、有機合成化学において光学活性体をいかに高収率かつ高選択的に合成するかは重大な課題である。

近年、新しい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、エナンチオトピックな関係にある官能基を含むアキラルなσ対称化合物からエナンチオ選択性的な反応により、光学活性体を得る操作として「不斉非対称化、Asymmetric Desymmetrization」が注目されている。これは、σ対称化合物を効率的に不斉非対称化することができれば、定量的な化学収率で光学活性体が合成でき、またその後の官能基変換により望む生成物の両エナンチオマーが得られるからである。更に、σ対称化合物が2つあるいはそれ以上の官能基を有するメソ化合物である場合、2つ以上の不斉中心を一挙に構築することができる。

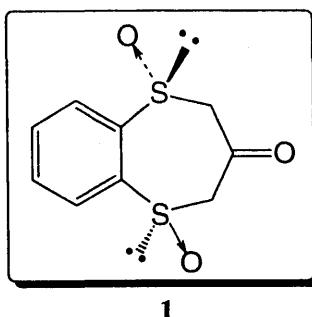
著者らは、σ対称化合物の中でも種々の官能基変換が容易であるσ対称ジオールに着目した。σ対称ジオールを不斉非対称化して得られる光学活性アルコールは、それ自身が生物活性物質の構成単位になるだけでなく、多くの生物活性物質の骨格となるラクトンなどへの誘導が可能であるからである。しかし、その手法としては、これまで酵素を用いた生物学的手法が主流であったが、基質特異性といった問題のため一般性に限界があった。また、純化学的手法においても選択性、あるいは、一般性の面で満足のいく結果を出している例は少なかった。

当研究室では、不斉源として立体反発のみならず立体電子的なコントロールやキレーションにより高い不斉誘起が期待できる光学活性スルフィニル基を選び、σ対称ジオールの新規不斉非対称化法の開発を行ってきた。その手法は、σ対称ジオールを一旦、光学活性なスルフィニル基を不斉補助基としてもつアセタールに導き、塩基で処理することにより、ジアステレオ選択性的なβ脱離を起こし、一方のC-O結合を選択的に切断させるものである。そして既に、不斉補助剤として種々の光学活性β-ケトスルホキシドを用いて、σ対称ジオールより得られるアセタールの一方のC-O結合を選択的に開裂することに成功している。更にその中でも、環状構造を持つα-スルフィニルアセタールが極めて高いジアステレオ選択性で開裂することを明らかにしている。

アセタールの不斉開裂反応を伴ったσ対称ジオールの不斉非対称化としては、当研究室で開発した光学活性スルホ

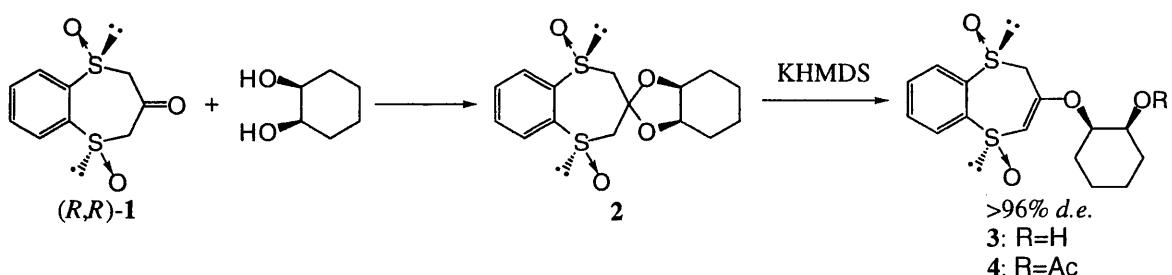
キシドを用いる方法の他に、不斉源に *l*-メントンを用いる奥らの方法、光学活性ジオールを用いる酒井らの方法がある。しかし、対称性を持たない不斉補助剤においては、アセタール化の際、2種のジアステレオマーが生じるという問題があった。

そこで、先の結果をふまえこの欠点を解決できる不斉補助剤として C_2 対称性を有するビススルホキシド体(1)をデザインした。ビススルホキシド体(1)を用いた場合、アセタール化の際のジアステレオマー形成が防がれるだけでなく、開裂成績体においてもオレフィンの位置及び立体異性体が生じない。

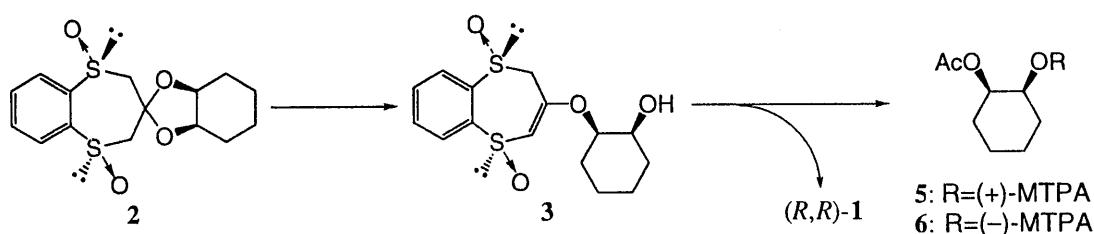


そこで、1,2-ベンゼンジオールから不斉補助剤として酒石酸ジエチルを用いる光学分割法により、光学活性ビススルホキシド体(1)の両エナンチオマーを合成した。更に、Sharpless の不斉酸化の改良法により、98%以上のエナンチオ選択性でビススルホキシド体(1)の両エナンチオマーを効率的に得ることに成功した。

開裂反応に用いるアセタール体(2)は、(R, R)-1とシス-1,2-シクロヘキサンジオールを2,6-ルチジン存在下トリフルオロメタンスルホン酸トリメチルシリルで処理することにより合成した。次に、得られた2を用いて塩基による開裂反応の検討を行った。アルコール体(3)は、容易に再閉環するため、直ちにアセチル体(4)へと導いた。その結果、塩基としてビス(トリメチルシリル)アミドカリウム(KHMDS)を用いたところ、極めて高いジアステレオ選択性で一方のC-O結合が開裂することを見いだした。



開裂体の立体化学については、得られたアルコール体(3)をジエステル体(5及び6)に導き、Mosher法により決定した。このとき、ビススルホキシド体[(R, R)-1]は、高い光学純度を保ったまま、高収率で回収できた。



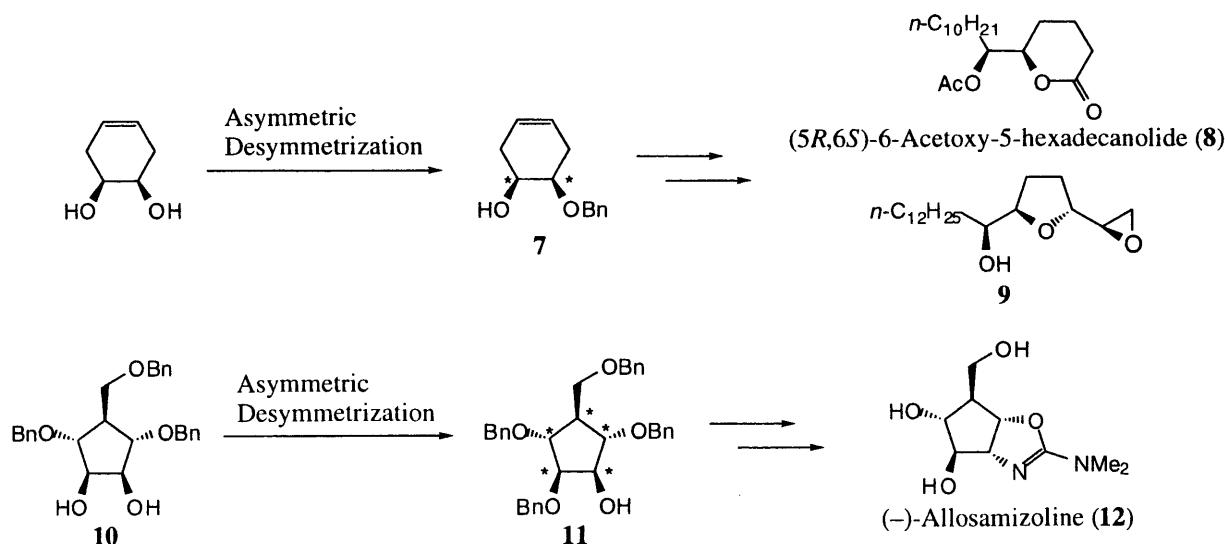
また、ビススルホキシド体(1)の不斉補助剤としての有用性及び一般性を知るため種々の σ 対称ジオールについてアセタール体を合成し、開裂反応を行った。その結果、1,3-ジオール誘導体の開裂反応の選択性は低いものであったが、1,2-ジオール誘導体は極めて高い選択性で開裂することを明らかにした。

本法の応用として天然物合成を目指し、種々の官能基変換が可能であるオレフィンを含む σ 対称ジオールである4-シクロヘキセン-シス-1,2-ジオールの不斉非対称化を行い、光学活性アルコール体(7)を得ることに成功した。得られた7は、オレフィン部分を開裂後、蚊の産卵誘引フェロモンである(5R, 6S)-6-acetoxy-5-hexadecanolide(8)へと導いた。

更に、7は、立体選択的なヨードエーテル化により、2,5-二置換テトラヒドロフラン環へと変換し、エポキシド体(9)を合成することに成功した。9は、アルキル鎖を位置選択的に導入することによりバンレイシ科アセトゲニンの一種であるannomuricin A, Bなど*threo*/*trans*/*erythro*型アセトゲニンの重要な合成中間体になるものと考えられる。

また、本法によりメソシクリトール誘導体を不斉非対称化できれば、多数の不斉炭素を持つ不斉合成素子が容易に合成でき、種々の生理活性ポリオール類や擬似糖などの有効な合成法につながると考えた。

そこで、まず高度に酸素官能基化されたメソシクリトール誘導体(10)の不斉非対称化を行うことにより一挙に5つの不斉炭素を構築することに成功し、光学活性アルコール体(11)を得ることができた。また、得られた11をキチン分解酵素阻害物質、(-)-allosamidinの活性中心である(-)-allosamizoline(12)の合成前駆体に導き形式不斉合成を達成した。



論文審査の結果の要旨

有機合成化学において、光学活性体をいかに高収率かつ高選択的に合成するかは、重大な課題である。近年、新しい高選択的な不斉誘導法の一つとして、エナンチオトピックな関係にある官能基を含むアキラルな σ 対称化合物の効率的な不斉非対称化が注目されている。

坂本君はC₂対称性を有するビススルホキシド体をデザインし、これよりジアステレオマーを形成しない σ 対称ジオールによるアセタール化、続くオレフィンの位置及び立体異性体を生じないC-O結合開裂反応により、 σ -対称ジオールの新しい不斉非対称化法を開発した。本方法は1,2-ジオール類の優れた不斉非対称化法となり、この方法を用いてキチン分解酵素阻害物質、(-)-allosamidinの活性中心である(-)-allosamizolineの形成合成に成功した。

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。