



Title	光学活性なジエン鉄カルボニル錯体の合成法及びジエン鉄カルボニル錯体を用いた新規鎖状立体制御法の開発
Author(s)	馬場, 康隆
Citation	大阪大学, 2000, 博士論文
Version Type	
URL	<a href="https://hdl.handle.net/11094/41954">https://hdl.handle.net/11094/41954</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	馬場 康隆
博士の専攻分野の名称	博士(薬学)
学位記番号	第15360号
学位授与年月日	平成12年3月24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	光学活性なジエン鉄カルボニル錯体の合成法及びジエン鉄カルボニル錯体を用いた新規鎖状立体制御法の開発
論文審査委員	(主査) 教授 田中 徹明
	(副査) 教授 北 泰行 教授 大森 秀信 教授 今西 武

### 論文内容の要旨

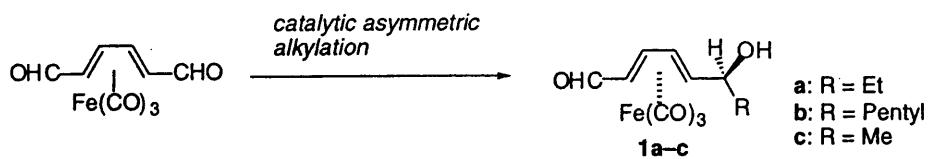
有機合成化学において、分子上に存在する複数の不斉炭素を効率良くかつ立体選択性的に構築するために、様々な不斉補助基がデザインされ、その有用性が検討されてきた。ジエン鉄カルボニル錯体は、合成原料である  $\text{Fe}(\text{CO})_5$ 、 $\text{Fe}_2(\text{CO})_9$  等が入手容易であり、また他の金属カルボニル錯体と比較して毒性が低い等の理由から有用な有機金属錯体として期待されている。鉄カルボニル錯体の特徴は、非対称共役ジエンを鉄カルボニル錯体とすることにより面不斉が生じるため、本来不斉を持ちえない非対称共役ジエンに不斉を導入できる点にある。この面不斉を利用すれば鉄カルボニル部の立体的高さのため、ジエン部の近傍における反応は、試薬が共役ジエンの面に対し鉄カルボニル部とは逆の面から選択的に接近し反応すると予想され、高い立体選択性が期待できる。

実際に、ジエン鉄カルボニル錯体は隣接する不飽和二重結合(カルボニル、イミン)への付加及び環化反応において、高い1,2-及び1,3-不斉誘起能を有する優れた不斉補助基であることが著者の所属する研究室をはじめ多くの研究者によって明らかにされ、天然物不斉合成等に応用してきた。しかしながら、合成原料として大量の光学活性なジエン鉄カルボニル錯体が必要となるため、それをいかに簡便な方法で合成するかが課題となっていた。光学活性なジエン鉄カルボニル錯体の合成法において、従来法はラセミ体の光学分割法が主流であったが、最近ではキラルなジエンを立体選択性的に錯体化する方法、酵素を用いた速度論的分割法、メソ体を用いたエナンチオ選択性的合成法が報告されている。しかし酵素を用いた方法では、基質特異性の問題が、残り2つの方法では当量のキラルな基質、またはそれ以上の試薬が必要となるという問題が残されている。さらに触媒的不斉合成反応とは異なり、貴重な不斉源を化学量論量必要とするジアステレオ選択性的不斉合成反応において、不斉源を1回きりあるいは1つの不斉中心の構築のみにしか使用しないのでは、いくら高い不斉誘起が達成できたとしても効率的な合成には成りえない。そこで著者は、不斉補助基を用いる反応のデメリットを克服するため、不斉補助基を移動させながら複数回利用する、すなわち、補助基の移動を伴いながら複数の不斉中心を順次形成してゆくという、新規かつ極めて有用性の高い手法としてジエン鉄カルボニル錯体の可動型不斉発現素子としての活用を計画した。本手法は、基質と金属の結合が柔軟性に富む配位結合であることに着目したものであり、従来の共有結合型とは全く異なる特徴を有する。

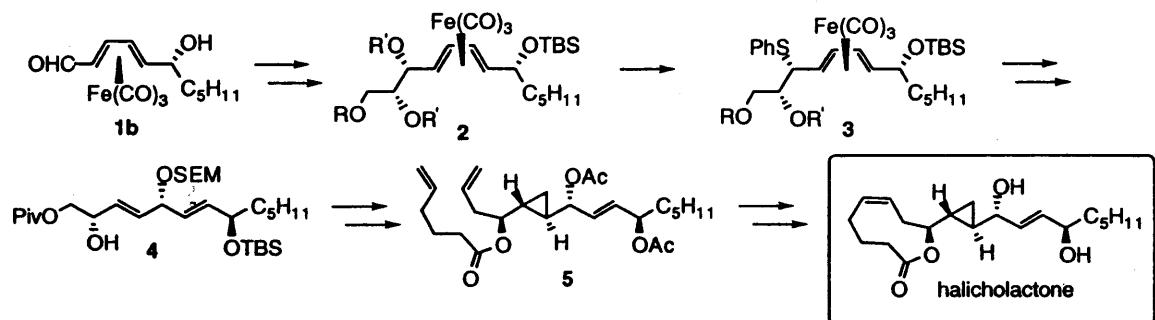
著者はこれらの問題を解決するために、キラルなリガンドを触媒的に用いた不斉アルキル化による光学活性なジエン鉄カルボニル錯体の合成法及び可動型不斉発現素子の開発を目的として本研究に着手し、以下に示す成果を得た。

光学活性なジエン鉄カルボニル錯体の合成においてキラルリガンドを触媒的に用いた不斉アルキル化による光学活

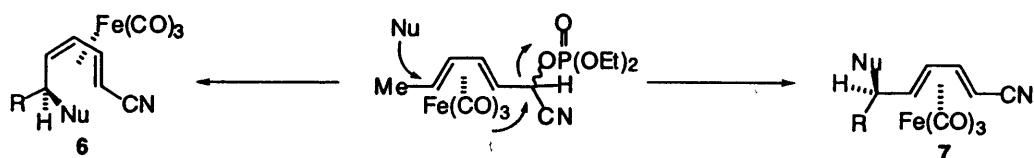
性なジエン鉄カルボニル錯体の合成法を開発し、アルキル付加体 **1 a-c** を高エナンチオ、高ジアステレオ選択的に得ることに成功した。



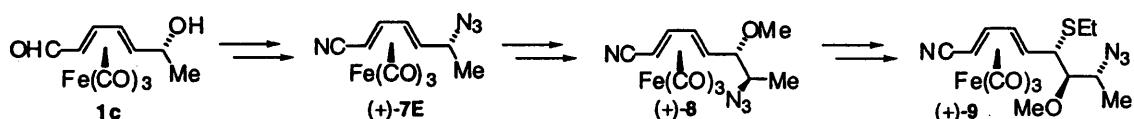
本法の応用として、得られた光学活性なモノアルキル体 **1b** を、海綿の一種 *Halichondria okadai* から単離、構造決定された代謝産物であり、リポキシゲナーゼ阻害作用を有する halicholactone の不斉全合成に適用した。**1b** より鉄カルボニル部の立体的嵩高さを利用して、立体選択的に合成したテトラオール誘導体 **2** に対して、ルイス酸を作用させることにより、ジエンの  $\alpha$  位の 2 つの水酸基を識別し、立体選択的にフェニルチオ基を導入し、スルフィド体 **3** を得ることに成功した。さらにジエン体 **4** の位置及び立体選択的なモノシクロプロパン化、トリエン体 **5** の閉環メタセシスでラクトンを構築し halicholactone の不斉全合成を達成した。



ジエン鉄カルボニル錯体を前例のない可動型不斉発現素子として利用し、鉄カルボニル部の 1, 2-移動を伴った 1, 5-求核置換反応を行い、反応条件を変えるだけで、同一の不斉源から逆の立体化学をもつ **6** 及び **7** を立体選択的に得ることに成功した。



**1c** から誘導した (+)-**7E** に対して本手法を 2 回適用し、メトキシ基 (**7**  $\rightarrow$  **8**)、スルフィド基 (**8**  $\rightarrow$  **9**) を順次立体選択的に導入し、3 連続不斉中心を有する (+)-**9** を単一化合物として得ることに成功した。本手法は連続する不斉中心を構築する効率的な手法であり、鎖状化合物の新規立体制御法を確立することができた。



## 論文審査の結果の要旨

ジエン鉄カルボニル錯体は、合成原料である  $\text{Fe}(\text{CO})_5$ 、 $\text{Fe}_2(\text{CO})_9$  等が入手容易であり、また他の金属カルボニル錯体と比較して毒性が低い等の理由から有用な有機金属錯体として期待されている。

このような背景の下、申請者は、先ずキラルリガンドを触媒的に用いた不斉アルキル化による光学活性なジエン鉄カルボニル錯体の合成法を開発し、モノアルキル付加体が高エナンチオ、高ジアステレオ選択的に得られることを見いだした。触媒的な光学活性ジエン鉄カルボニル錯体の合成法として初めての例である。

さらに、本法の応用として、得られた光学活性錯体を、海綿の一種 *Halichondria okadai* から単離、構造決定された代謝産物であり、リポキシゲナーゼ阻害作用を有する halicholactone の不斉全合成に適用し、位置及び立体選択的スルフェニル化、位置及び立体選択的なモノシクロプロパン化、閉環メタセシス等を鍵反応とし、立体選択性の問題が残されていた既知の合成例とは異なるルートで halicholactone の立体選択的な不斉全合成を達成した。

次いで、ジエン鉄カルボニル錯体を前例のない可動型不斉発現素子として利用し、鉄カルボニル部の 1,2-移動を伴った 1,5-求核置換反応を行い、反応条件を変えるだけで、同一の不斉源から逆の立体化学をもつジエン鉄カルボニル錯体を立体選択的に得ることに成功した。また光学活性錯体に対して本手法を 2 回適用し、メトキシ基、スルフィド基を順次立体選択的に導入し、3 連続不斉中心を有する鎖状ジエン鉄カルボニル錯体を单一化合物として得られることを見いだした。本手法は連続する不斉中心を構築する効率的な手法であり、鎖状化合物の新規立体制御法を確立することができた。

これらの研究成果は、博士（薬学）の学位論文として十分に価値あるものと認める。