



Title	エンアセタールの分子内ハロエーテル化を鍵反応とするmeso-ジオール類の新規不斉非対称化法の開発
Author(s)	永富, 康司
Citation	大阪大学, 2000, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/41955
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	永 富 康 司
博士の専攻分野の名称	博 士 (薬 学)
学 位 記 番 号	第 1 5 3 5 9 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	エンアセタールの分子内ハロエーテル化を鍵反応とする <i>meso</i> -ジオール類の新規不斉非対称化法の開発
論 文 審 査 委 員	(主査) 教 授 北 泰行 (副査) 教 授 田中 徹明 教 授 今西 武 教 授 小林 資正

論 文 内 容 の 要 旨

生理活性物質の多くは光学活性化合物であり、光学的に純粋な化合物を得ることは、医薬、農薬の分野における最重要課題の一つである。そのため様々な不斉合成法が開発され、中でも対称化合物の不斉非対称化を経る不斉合成法は、合成経路が単純化可能な場合が多く、また出発原料が得易いといった優れた特徴を有している。その内、対称ジオールの不斉非対称化は、従来、酵素を用いた手法が主流であったが、著者は、より一般性の高い化学的手法の開発を目指して、研究を行った。その結果、2 位にエキソ配置の Me 置換基を有する光学活性ノルボルネンアルデヒドを不斉源に用いる、メソー 1, 2-ジオールの新規不斉非対称化法を開発することに成功した。この方法では、不斉源であるエンアルデヒドとメソー 1, 2-ジオールよりエンアセタール化合物を立体選択的に合成し、得られたこの化合物に対し、鍵反応として立体選択的な分子内ハロエーテル化反応を行うことにより、ジオール由来の 2 つの酸素原子を識別している。今回著者は、立体的に嵩高く強固に固定化されたノルボルネンアルデヒド化合物を不斉源に用いることにより、アセタール化反応の立体選択性が上昇したのみならず、鍵反応である分子内ハロエーテル化の立体選択性を大きく引き上げることに成功した。このことは、分子内ハロエーテル化の際、アセタール環がノルボルネン骨格のエンド側に位置すると、非常に大きな立体障害が生じるため、反応はより立体障害の少ないエキソ側中間体を経由して、高立体選択的に進行したと考えている。著者は、この方法を用いて様々な環状 *meso*-1, 2-ジオールに加えて、従来困難とされていた鎖状の *meso*-1, 2-ジオールの高エナンチオ選択的な不斉非対称化を行った。一方、分子内に二重結合を含む *meso*-1, 2-ジオールは、その二重結合を足がかりに様々な化学変換が可能な、有用な化合物である。しかし、これらを本法に適用した場合、ジオール由来の二重結合でハロエーテル化が進行する可能性があったが、実際には、反応は目的とするノルボルネン骨格上でのみ進行し、本法が飽和 *meso*-1, 2-ジオールだけでなく不飽和 *meso*-1, 2-ジオールにも適用可能な、高い一般性を有していることが明らかになった。本法は、高い立体選択性と一般性を兼ね備えているだけでなく、反応系がサイクルを形成しており、不斉源の再利用が可能な非常に効率の良い手法である。また、その場に応じて様々な保護基を利用出来るという実用的な特徴も有している。

しかしながら、本法にも課題が残っていた。すなわち、不斉源である光学的に純粋なノルボルネンアルデヒドを高価なエバンスの試薬を用いて得ている点と、この化合物自体が揮発性を有しているため取り扱いに注意を要する点である。

一般に、光学活性なノルボルネン化合物の合成は、不斉 D.A. 反応により行われているが、光学的に純粋にするには再結晶過程が不可欠であり、得られる化合物が非常に限定されていた。そこで著者は、さまざまな光学活性ノルボルネンアルデヒド化合物を、簡便にしかも光学的に純粋な状態で得る方法として、合成容易なラセミ化合物の光学分割を計画した。すなわち、ラセミのノルボルネンアルデヒド化合物に対して光学活性なジオールを反応させ、得られたエンアセタール体のジアステレオ混合物に対して、0.5当量のハロゲン陽イオン種を反応させると、二つの異性体間では立体環境に差があるため、片方の異性体で優先的に分子内ハロエーテル化が起こり、速度論的光学分割が進行するという反応である。この考えに基づき、様々な光学活性ジオールの光学分割能を検討した結果、光学活性な C_2 対称ジオールであるキラルヒドロベンゾインを光学分割剤に用い、水存在下 0.5 当量の NBS で反応を行ったところ、残った未反応エンアセタール体のジアステレオ比は非常に高い値を示した。また、NBS を 0.5 当量より若干多め (0.55~0.6eq) に用いることによって、未反応エンアセタール体を光学的に純粋な状態で得ることも可能である。この光学分割は、2 位に Me 置換基を有する化合物のみならず、様々なノルボルネンアルデヒドに利用可能であり、特に側鎖が *i*-Pr 基、Ph 基のものについてはエンアルデヒド体に戻しても揮発性を持たないため、反応生成物については脱ハロエーテル化、未反応基質については酸加水分解により、それぞれから光学的に純粋なノルボルネンアルデヒドの両エナンチオマーを、収率良く得ることに成功した。この際、キラルヒドロベンゾインも収率良く回収可能である。また、ここで得た側鎖 Ph 基の光学活性ノルボルネンアルデヒドが、先の不斉非対称化法の不斉源として有用であることも明らかにした。

次に著者は、我々の開発した不斉非対称化法の、さらなる適用範囲拡大を目指し、*meso*-1, 3-ジオールの不斉非対称化を計画した。しかし、2 位にエキソ配置の置換基を有する光学活性ノルボルネンアルデヒドでは、分子内ハロエーテル化の際の、*meso*-1, 3-ジオールに対する不斉非対称化能が不十分であった。そこで著者は、ノルボルネン骨格のエンド側に、より大きな立体障害を生じさせれば、分子内ハロエーテル化の際の立体選択性が一層向上すると考え、2 位にエンド配置の Me 基を有する光学活性ノルボルネンアルデヒドを不斉源に用いて検討を行った。その結果、鍵反応である分子内ハロエーテル化が、期待通り高立体選択的に進行し、続く化学変換を経て不斉非対称化された *meso*-1, 3-ジオール誘導体を高エナンチオ選択的に得ることに成功した。

最後にまとめると、著者は、光学活性ノルボルネンアルデヒド化合物を不斉源に用いる、一般性の高い *meso*-1, 2-ジオールの不斉非対称化反応サイクルを開発した。続いて光学活性なノルボルネンアルデヒド類の簡便な合成法として、光学活性なヒドロベンゾインを不斉源に用いる、ラセミ体の速度論的光学分割法を開発した。さらに、この不斉非対称化反応を、2 位にエンド置換基を有するノルボルネンアルデヒドを不斉源に用いることにより、*meso*-1, 3-ジオールの不斉非対称化にも応用することに成功した。

論文審査の結果の要旨

生体内で化合物の作用する箇所（細胞膜、受容体、酵素、核酸等）は、各々独自の「キラルな場」を有しており、天然有機化合物を始めとする生物活性物質の多くは光学化成品であるため、逆の立体配置を有するエナンチオマー体は不必要あるいは有害な作用を示すことが多い。そのため、光学的に純粋な化合物を得ることは、医薬、農薬等の分野において最も重要な課題の一つであり、種々の手法が開発されてきた。

永富君は、この中で、化合物の対称性を利用した不斉合成反応、中でもメソジオール類の不斉非対称化法の開発に取り組んだ。その結果、光学活性なノルボルネンアルデヒド化合物を不斉源に用い、分子内ハロエーテル化を利用した *meso*-1, 2-ジオール類の純化学的不斉非対称化法を開発し、種々の *meso*-1, 2-ジオール類の高エナンチオ選択的な不斉非対称化に成功した。また、 C_2 対称なキラルヒドロベンゾインを不斉源に用い、ラセミのノルボルネンアルデヒド類を光学分割する簡便な手法の開発に成功した。さらに、endo-置換基を有する光学活性なノルボルネンアルデヒド化合物を用い、*meso*-1, 3-ジオール類の高エナンチオ選択的な不斉非対称化に成功した。

以上の成果は、博士（薬学）の学位論文に値するものと認める。