

Title	有機チタニウム試薬を用いたエポキシドに対するアリル化反応の開発と不斉四級炭素構築への展開
Author(s)	平松, 圭
Citation	大阪大学, 2005, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/45668
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	平 松 圭
博士の専攻分野の名称	博 士 (薬 学)
学 位 記 番 号	第 19419 号
学 位 授 与 年 月 日	平成 17 年 3 月 25 日
学 位 授 与 の 要 件	学位規則第 4 条第 1 項該当 薬学系研究科分子薬科学専攻
学 位 論 文 名	有機チタニウム試薬を用いたエポキシドに対するアリル化反応の開発と 不斉四級炭素構築への展開
論 文 審 査 委 員	(主査) 教 授 田 中 徹 明 (副査) 教 授 北 泰 行 教 授 今 西 武 教 授 小 林 資 正

論 文 内 容 の 要 旨

エポキシドはその三員環に由来する歪みから、様々な求核種によって容易に開環体を与えるばかりでなく、塩基を用いた脱離反応によってアリルアルコールを生成する。さらに分子内反応による環構築反応やヒドリドあるいはアルキル基の転位反応もエポキシドの一般的反応の一つであり、エポキシドは有機合成上、有用な官能基の一つである。

このような多様な反応の中でも分子間求核反応に着目すると、中性あるいは塩基性条件でのアルキルエポキシドに対する開環反応は一般的に立体障害を避けるようにエポキシドの置換基の少ない炭素上へ進行することが多い。このような観点から、置換基の多い炭素上への分子間求核反応の研究が行われ、ニッケルなどの遷移金属の特徴を活かした手法や有機アルミニウムの穏和な反応性とルイス酸性性を利用した開環反応が数例報告されている。

一方、著者らの研究室でも有機チタニウム試薬を用いたアルキルエポキシドに対する置換基の多い炭素上へのアリル化反応の研究を行ってきた。クロロチタニウムトリフェノキシドとアリルグリニャール試薬から調製されるアリルチタニウム試薬を用いて反応を行うと、エポキシドの置換基の多い炭素上にアリル化が進行することを見出している。しかしながら、これまでの検討はすべて他の官能基を持たないアルキルエポキシドに対する反応であり、官能基を有するエポキシドについては行われていなかった。その一方で、他の手法によるエポキシドに対する置換基の多い炭素上への分子間求核反応も他の官能基を持たないアルキルエポキシドを基質とした場合が多く、官能基選択性の問題や立体化学に関する考察など系統立てた研究は少ない。

このような背景から、著者は本アリル化反応の官能基選択性の検討を行うとともに、立体化学を解析し、反応機構を解明する一方で、本反応における実用性の実証ならびに有用性の拡大を図る目的で本研究に着手し、主に3つの成果を得た。

まず第一に、本アリル化反応の有用性向上を目的に、種々の官能基を有するエポキシドに対するアリル化反応を検討した。その結果、*t*-ブチルエステルやアミド結合を有するエポキシドを基質として用いたところ、これらの官能基に影響を与えることなく、中程度の収率で目的とする反応が進行することを見出した。また、ケトンに有する基質についてはアセタールとして保護することにより、本反応が適用可能となり、高収率でエポキシドに選択的にアリル化が進行することを見出した。

第二に、本アリル化反応が実用的な反応であることを実証するため、本アリル化反応による四級炭素構築を鍵反応

とした天然物の合成研究について検討した。ターゲットにはステモダン及びアフィディコラン型ジテルペンの B/C/D 環に相当する $\text{tricyclo}[6.3.1.0^{1,6}]\text{dodec-5-ene-4,9-dione}$ 誘導体を設定した。この三環性エノンには両エナンチオマーの二重結合部分をそれぞれ立体選択的に還元することで天然及び非天然の両化合物群の作りわけが可能となるため、共通の合成中間体と考えることができる。また両天然物群は A 環部分の修飾が多いため、A 環部分の構築を合成工程の終盤で行うことで両天然物群やその類縁体の効率的合成に有用であると考えられる。そこで著者は 1,4-cyclohexanedione を出発原料として、本アリル化反応による四級炭素構築を鍵反応として三環性エノンの合成を行った。その結果、出発原料から 5 工程で 2-(methoxymethoxymethyl)-1-oxaspiro[2.5]octan-6-one 6,6-ethylene acetal を合成し、このものに対し、本アリル化反応を適用すると、高収率でアリル化が進行し、四級炭素を構築することができた。その後、酸化と不斉還元を駆使することにより、キラルなアルコール体を合成した。さらに、このアルコール体の二級水酸基の立体化学を利用することで C 環の立体選択的な構築に成功し、最後に B 環の合成を行うことで全 19 工程、通算収率 3.1% で目的とする三環性エノン体の合成に成功した。これにより、本アリル化反応が天然物合成に有用であることを示し、本反応の実用性を実証することができた。

第三に、本アリル化反応の反応機構の解明を試みると共に、本アリル化反応の有用性の拡大を図った。非対称エポキシドに対して本反応を適用したところ、得られる成績体はほぼ 1 : 1 のジアステレオ混合物となったことから、本アリル化反応はカチオンを経由した $\text{S}_{\text{N}}1$ 反応で進行していることが強く示唆される。引き続き、本反応が置換基の多い炭素上にアリル化が進行する特性を利用し、本反応を不斉三級及び四級炭素構築へと展開した。すなわち、本反応がキラルなエポキシドに対し、その不斉情報を保持した中間体を経由したアリル化が進行すれば、2 箇所の連続した不斉中心を容易に構築することができ、本反応の有用性を飛躍的に向上させることができる。そこで、配位能の強い有機金属試薬を作用させると環状のキレーション構造をとることが知られている 2,3-エポキシアルコール誘導体を基質とすればエポキシドの不斉情報を保持した反応が期待できると考えた。2 位に置換基を有する 2,3-エポキシアルコール誘導体に対してアリル化反応の検討を行ったところ、中程度の収率ながら、反応は位置および立体特異的に進行し、不斉四級炭素を有するアリル体がアンチ選択的に得られることを見出した。本反応において対応する位置及び立体異性体は検出されず、また基質が Sharpless の不斉エポキシ化を経由した手法により、容易に合成可能であることから、本反応は不斉三級及び四級炭素構築の一般的手法となり、さらに得られたアリル体の不斉中心の近傍に 3 つの区別可能な官能基が存在するため、本反応は複雑な構造を有する化合物の不斉合成に有用であると考えられる。

論文審査の結果の要旨

本論文は有機チタニウム試薬を用いたエポキシドに対する位置選択的なアリル化反応について述べたものである。

中性あるいは塩基性条件でのアルキルエポキシドに対する置換基の多い炭素上への分子間求核反応は遷移金属や有機アルミニウム試薬を用いた反応が数例知られているものの、官能基選択性の問題や立体化学に関する考察など系統立てた研究は少ない。

申請者は当研究室で開発した有機チタニウム試薬を用いた置換基の多い炭素上へのアリル化反応の有用性の拡大と実用性の実証を目的として、様々な官能基を含むエポキシドに対しセアリル化を試みたところ、*t*-ブチルエステル、アミド、アセタールやエーテルを含むエポキシドを基質として用いても、これらの官能基を損なうことなくエポキシドに選択的にアリル化できることを見出し、有用性の高い反応であることが示唆された。

また、本反応を鍵反応として四級炭素を構築し、これにより生じる二級水酸基の立体化学を利用することで容易に合成できるステモダン型及びアフィディコラン型ジテルペンの共通の合成鍵中間体であるキラルな $\text{tricyclo}[6.3.1.0^{1,6}]\text{dodec-5-ene-4,9-dione}$ 誘導体の合成を達成し、本反応の実用性を実証した。さらに本アリル化反応が $\text{S}_{\text{N}}1$ 反応であることを解明する一方で、本反応を 2 位に置換基を有する 2,3-エポキシアルコール誘導体に適用することでカチオンの生成を抑制し、アンチ選択的にアリル化が進行することを見出した。これにより、本アリル化反応が不斉四級炭素構築の一般約手法となることが期待でき、本反応の有用性を飛躍的に向上させることができた。

以上の成果は、博士(薬学)学位論文としてふさわしい内容であると認める。