Osaka University Knowledge Archive

Title	ジエン鉄カルボニル錯体を不斉発現素子とする不斉合成研究
Author(s)	竹内, 淳
Citation	大阪大学, 1996, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/46133
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。

Osaka University Knowledge Archive : OUKA

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

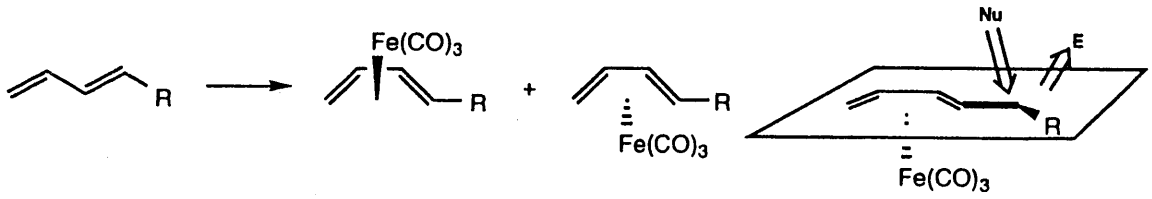
Osaka University

【10】

氏　　名	竹内　淳（たけうち　じゅん）
博士の専攻分野の名称	博　士（薬　学）
学　位　記　番　号	第　12454　号
学位授与年月日	平成8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	**ジエン鉄カルボニル錯体を不斉発現素子とする不斉合成研究**
論文審査委員	（主査） 教　授　岩田　宙造 （副査） 教　授　今西　　武　　教　授　小林　資正　　教　授　北　　泰行

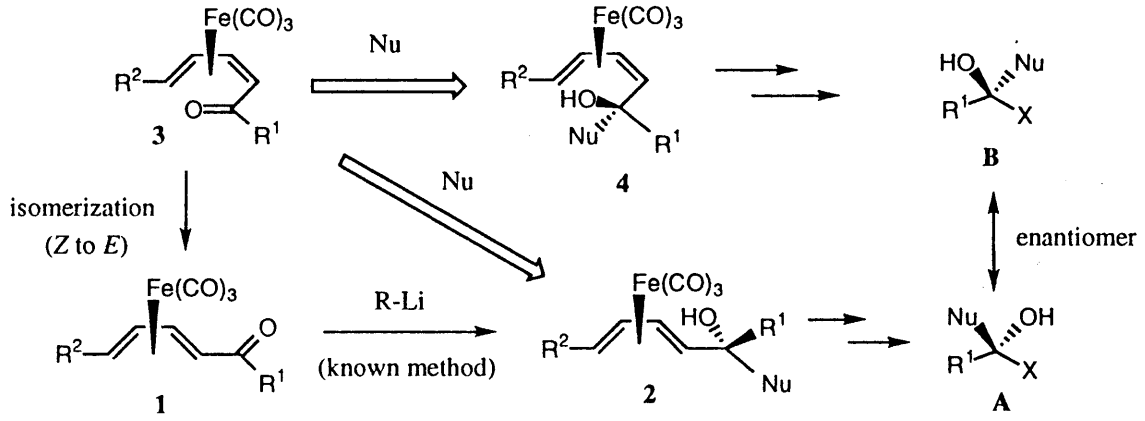
論文内容の要旨

ジエン鉄カルボニル錯体は，合成原料である鉄カルボニル試薬［$Fe(CO)_5$ および $Fe_2(CO)_9$］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機合成化学において有用な有機金属錯体として期待されている。さらに，鉄カルボニル錯体の特徴として，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発生するため，本来キラリティーを持ちえない非対称共役ジエンに不斉を導入できる。そこで，この面不斉を利用すれば鉄カルボニル部の立体的嵩高さのため，ジエン部の近傍における反応は，高い立体選択性が期待できる。また光学活性錯体は，ラセミ体の光学分割あるいは速度論的分割により容易に得られることから不斉合成素子として十分に利用できる。さらに，不斉源となる鉄カルボニル部は酸化的条件により容易に除去でき，直接ジエン部の様々な変換が可能であることから応用範囲の広い不斉発現素子であると考えられる。

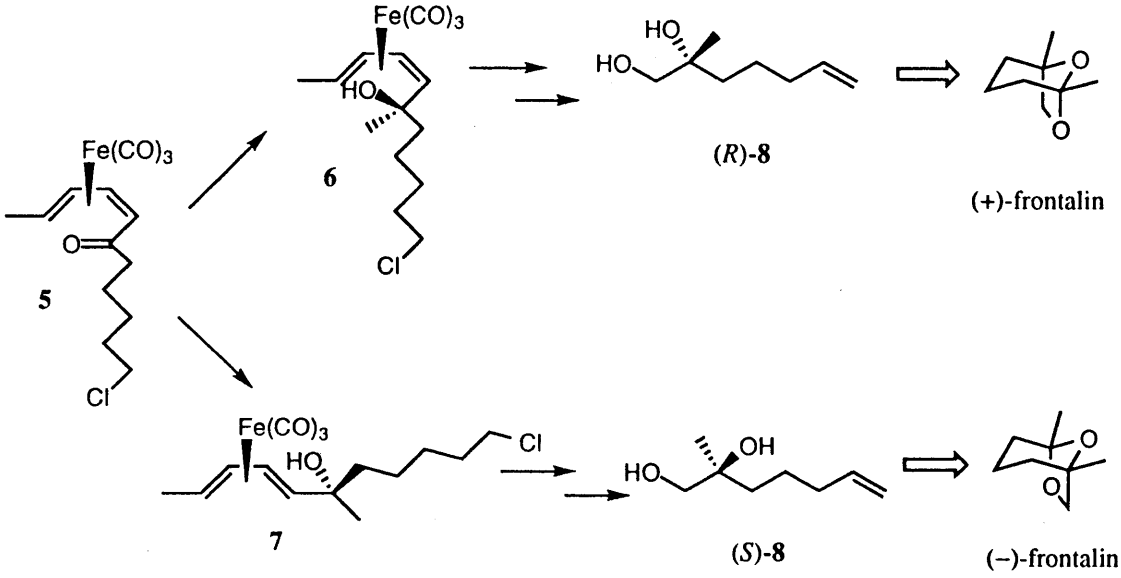


光学活性三級アルコールおよび二級アミンの合成にとりケトンおよびイミンへの立体選択的炭素－炭素結合形成反応は重要であり，新規立体選択的合成法の開発は有機合成化学上非常に有意義である。そこで著者は，不斉発現素子としてジエン鉄カルボニル錯体を利用した隣接位ケトンおよびイミンへの立体選択的付加反応の開発およびその応用を目的として本研究を行った。

不斉合成に関して，同一の不斉源を用いた両エナンチオマーの合成例は未だ数少ない。この問題に関連して，著者は，酸，塩基性条件により容易に *E*－ジエノン錯体(1)へと異性化する *Z*－ジエノン錯体(3)への求核付加反応に着目した。*Z*－ジエノン錯体(3)への求核付加反応により，*Z*－三級アルコール錯体(4)が立体選択的に得られれば，後に誘導して得られる不斉三級アルコール(B)は，*E*－ジエノン錯体(1)より得られる三級アルコール(A)とは逆の立体配置を有するエナンチオマーである。つまり，同一の不斉源から三級アルコールの両エナンチオマーを作り分けられると考えた。



そこでE－ジエノン錯体(1)に対する各種有機金属試薬を用いた求核付加反応について検討を行った結果，新たに有機マグネシウム，有機アルミニウム，有機銅試薬を用いると高収率，高ジアステレオ選択的にE－三級アルコール錯体(2)が得られることを見いだした。さらに，Z－ジエノン錯体(3)への有機金属試薬を用いたジアステレオ選択的求核付加反応について検討を行った結果，有機リチウム試薬を用いた場合，Z－三級アルコール錯体(4)が単一ジアステレオマーとして得られるのに対して，アルキル Grignard 試薬を用いれば，E－三級アルコール錯体(2)が単一ジアステレオマーとして得られることを明らかにした。この手法を用いて，唯一の光学活性錯体(5)より，昆虫フェロモンであるフロンタリンの両エナンチオマーの形式不斉合成を行った。即ち，5への有機金属試薬を使い分けた付加反応により，各々単一ジアステレオマーとして三級アルコール錯体（6および7）を合成し，フロンタリンの合成中間体であるジオール体［(R)－8および(S)－8］へと誘導し，フロンタリンの両エナンチオマーの形式不斉合成を達成した。

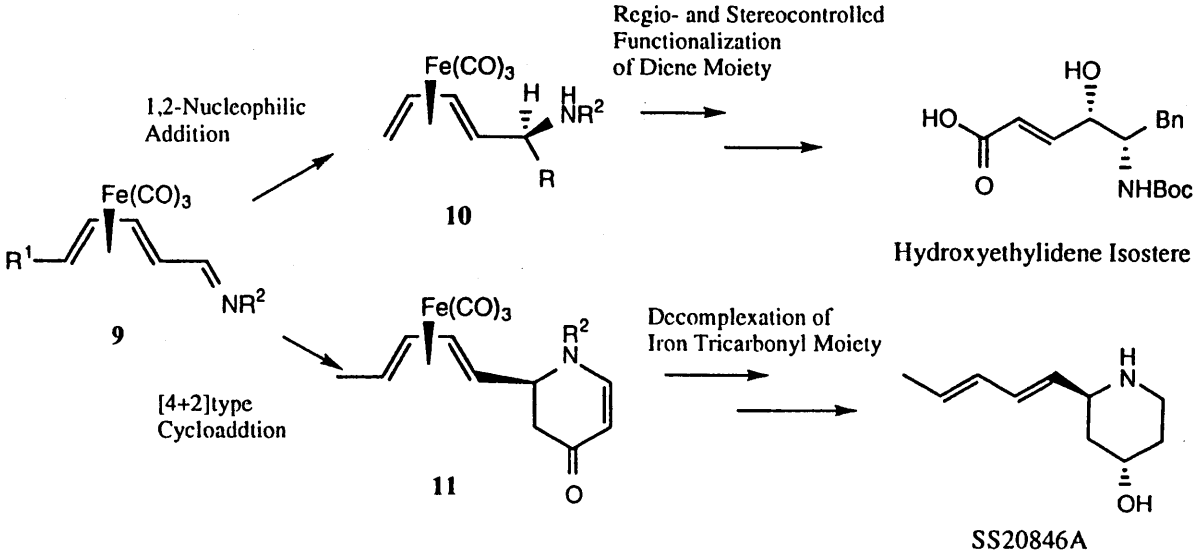


イミン錯体(9)への付加反応に関して，イミンはケトンとは異なり窒素原子上に置換基を有することから，炭素－窒素二重結合に関してE－およびZ－幾何異性体が存在しうる。さらに，s－cisおよびs－$trans$異性体を考慮すると計四種のコンホマーが考えられる。しかし，イミン錯体(9)のNOE 実験の結果から，C＝N二重結合は，E－異性体のみで存在し，二種のコンホマー（s－cisおよびs－$trans$）が共存していることが示唆された。したがってイミン錯体への付加反応は，高い立体選択性を期待できなかった。しかし，著者は窒素原子上にルイス酸を配位させ，嵩高い環境を構築すれば，ケトンの場合と同様，高い立体選択性が発現できるのではないかと考えた。

そこで，1－アザトリエン鉄カルボニル錯体(9)への有機金属試薬を用いたジアステレオ選択的求核付加反応について検討を行った。その結果，有機セリウム試薬を用いると，単一ジアステレオマーとして二級アミン錯体(10)を高収率

で得ることに成功した。さらに二級アミン錯体(10)の共役ジエン部の位置および立体選択的官能基化を10のカルバメート体の分子内ヨードカルバメーション反応により行い，数工程にて酵素阻害剤であるヒドロキシエチリデン＝ジペプチドイソスターの不斉合成を達成した。

ピペリジン環を有する化合物は，天然に広く存在し，様々な生物活性を有することから，立体選択的なピペリジン環の構築は合成化学の分野において重要な課題である。そこで，イミン錯体(9)と Danishefsky's diene の［4＋2］型環化付加反応について検討を行った。その結果，ルイス酸として触媒量の過塩素酸リチウムを用いることにより，ジヒドロピペリジノン錯体(11)が収率よく，かつ高立体選択的に得られることを見いだした。この手法を利用して，*Streptomyces* sp. S20846より単離された消化管運動抑制作用を有するピペリジンアルカロイドSS20846Aの最初の不斉合成に成功し，その絶対配置を決定した。



論文審査の結果の要旨

ジエン鉄カルボニル錯体は，合成原料である鉄カルボニル試薬が入手容易で，比較的毒性も低い等から有機合成化学において有用な有機金属錯体として期待されている。非対称共役ジエンは鉄カルボニル錯体により面不斉が発生するため，本来キラリティーを持ちえない非対称共役ジエンに不斉を導入できる。この面不斉を利用した不斉合成素子の開発を目的として研究し以下の興味ある結果を得た。

①Ｚ－ジエノン錯体と有機リチウム試薬により三級アルコール錯体を単一で，またアルキル Grignard 試薬との反応では立体異性体が単一で得られることを明らかにし，この成果をもとに昆虫フェロモンであるフロンタリンの両エナンチオマーの形式不斉合成に成功した。②イミン錯体と有機セリウム試薬との反応により単一ジアステレオマーとして二級アミン錯体を得ることに成功し，これを利用して酵素阻害剤ヒドロキシエチリデンジペプチドイソスターの不斉合成を行った。③イミン錯体との Diels－Alder タイプ反応によりピペリジンアルカロイド SS20846A の不斉合成並びにその絶対配置の決定を行った。

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。