

Title	アセタール類の高選択的脱保護法の開発
Author(s)	沖津, 貴志
Citation	大阪大学, 2008, 博士論文
Version Type	
URL	<a href="https://hdl.handle.net/11094/49664">https://hdl.handle.net/11094/49664</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">〈a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed"〉</a> 大阪大学の博士論文について <a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed">〈/a〉</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	おき っ たか し 沖 津 貴 志
博士の専攻分野の名称	博 士 (薬 学)
学位記番号	第 2 2 3 4 2 号
学位授与年月日	平成 20 年 4 月 8 日
学位授与の要件	学位規則第 4 条第 2 項該当
学位論文名	アセタール類の高選択的脱保護法の開発
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

複数の官能基をもつ天然物や生理活性化合物を合成する上で、保護基の選択は非常に重要な課題となる。中でも、アセタールはカルボニル基の保護基として最も汎用され、一般に中性および塩基性条件下で耐えることのできる官能基である。その脱保護は通常酸加水分解によって行われるが、酸に不安定な構造や官能基を持つ化合物には応用出来ないという潜在的な問題が常に伴う。そこで近年では、酸に不安定な構造や官能基を有するアセタールの脱保護法が数例報告されているが、より緩和で官能基選択性の高いアセタールの脱保護法の開発は有機合成のみならず、医薬品の開発等においても極めて重要である。またアセタールの脱保護は通常、オキソニウムイオンの安定性が反応速度に大きな影響を与え、一般に電子供与性基であるアルキル基が置換したケタールのほうがアセタールよりも反応性が高いと考えられている。しかしながら、ケタール存在下アセタールのみを選択的に脱保護する手法はこれまで皆無であった。

この背景のもと、著者は水酸基のシリル化の条件として用いられる TESOTf (triethylsilyl trifluoromethanesulfonate)-2,6-lutidine 組み合わせ条件でアセタールを処理すると、高極性反応中間体を経由し、水の後処理を経てアルデヒドへと脱保護されることを見出した。本反応は TESOTf に対して塩基である 2,6-lutidine を過剰量用いることから反応は弱塩基性で進行し、従来法では困難であった酸に不安定な官能基 (エステル、トリチルエーテルなど) を有する基質に対してもそれらに影響を与えることなく、アセタールのみを選択的に脱保護できることが分かった。特に注目すべきは、TESOTf-2,6-lutidine 条件下においてケタールがほとんど反応しない点であり、ケタール存在下でアセタールを選択的に脱保護できる点で従来法とは全く異なる手法であることを明らかにした。

次に、塩基の効果を明らかにする目的でピリジン骨格を有する様々な塩基を検討した

ところ、pyridine では安定な高極性化合物が生成し、水による後処理を行っても変化しなかった。これに対し、塩基として 2,6-lutidine や 2,4,6-collidine を用いると高極性反応中間体を経由し、水の後処理を経て脱保護された。そこで著者は反応中間体の構造を精査する目的で pyridine 由来の高極性化合物を単離し、NMR および FABMS 測定を行ったところ、中間体は *N,O*-アセタール構造を有する pyridinium 塩であることが判明した。また 2,6-lutidine や 2,4,6-collidine を用いた場合においても同様の化合物が中間体として存在することを NMR および FABMS 測定により明らかにした。

混合アセタールはエステル等価体として分子内 Diels-Alder 反応やラジカル環化反応などの基質に広く用いられている。その合成法は一般に、アセタールまたはエノールエーテルとアルコールとの Lewis 酸存在下での反応により行われるが、Lewis 酸存在下での反応においては一度生成した混合アセタールはもう一度アルコールと反応して対称アセタールを与えることがあり、反応の制御に困難を伴うことがあった。また酸性条件下での反応であるため、酸に対して不安定な基質には適用できないという問題もあった。

一方で著者は、先に述べた反応中間体が求電子性を有することに着目し、アセタールを TESOTf-2,4,6-collidine-アルコール組み合わせ条件で処理することで混合アセタールが高収率で得られることを見出した。本法は塩基性条件下での反応であることから、一度生成した混合アセタールが対称アセタールへと変換されることはなく、また酸に不安定なアセタールやアルコールを用いることができる点で有用である。

THP (tetrahydropyranyl) エーテルは水酸基の保護基として広く用いられており、その緩和かつ高選択的な脱保護法は多くの研究者により報告されている。すなわち、THP エーテルの脱保護は通常酸加水分解により行われるが、この方法は酸に不安定な官能基を有する基質には適用できないという問題が伴う。このことから、最近では中性や塩基性と思われる条件下での脱保護法が開発されているが、これらの方法は加熱を要する、反応時間が長いなどの問題点があり、より緩和な条件下での脱保護法が今なお切望されている。

著者は、THP エーテルがアセタール構造を有すること、TESOTf-2,4,6-collidine 組み合わせ条件が弱塩基性条件下での反応であることに着目し、本手法が THP エーテルの脱保護に適用可能かを検討した。その結果、水の後処理を経て脱保護体であるアルコールが高収率で得られることを見出した。また酸に不安定な官能基を含む THP エーテルにおいても、それらの官能基を損なうことなく THP エーテルのみを選択的に脱保護できることを確認できた。

THP エーテル脱保護の反応機構を明らかにする目的で、反応混合物の NMR および FABMS 測定を行ったところ、テトラヒドロピラニル環が開環した collidinium 塩が反応中間体として生成することが判明した。また本中間体が水の後処理により消失することも確認した。

以上、著者は TESOTf-2,4,6-collidine 組み合わせ条件によるアセタール類の高選択的

脱保護法を開発した。本手法は求電子性を有する collidinium 塩を反応中間体として經由することから、今後はその高次活用が期待される。

#### 論文審査の結果の要旨

複数の官能基を持つ天然物や生理活性化合物を合成する上で、保護基の選択は重要である。中でも、アセタールはカルボニル基の保護基として汎用され、一般に中性および塩基性条件下で安定な官能基である。脱保護は通常酸加水分解によって行われるために、酸に不安定な構造や官能基を持つ化合物には応用出来ない。従って、より緩和で官能基選択性の高いアセタールの脱保護法の開発は合成化学上、極めて重要である。またアセタールの脱保護は通常、オキソニウムイオンの安定性が反応速度に大きな影響を与え、一般に電子供与性基であるアルキル基が置換したケタールのほうがアセタールよりも反応性が高く、ケタール存在下アセタールのみを選択的に脱保護する手法はこれまで無かった。

このような背景のもと、沖津君はTESOTf (triethylsilyltrifluoromethane sulfonate)-2,6-lutidine組み合わせ条件が酸に不安定な官能基（エステル、トリチルエーテルなど）を有する基質に対してもそれらに影響を与えることなく、ケタールの存在下、アセタールのみを選択的に脱保護できることを明らかにした。続いて、塩基の効果を明らかにする目的で様々な塩基を用いて反応を検討し、ピリジンを用いて高極性化合物の単離に成功し、NMRおよびFABMS測定し、中間体はN, O-アセタール構造を有するピリジニウム塩であることを明らかにした。さらに沖津君は本手法を応用して、混合アセタールの新規合成や弱塩基性下でのTHP-エーテルの新規脱保護法を見出した。

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。