

Title	水酸基のアセタール型保護基の新規脱保護法の開発とその応用
Author(s)	南辻, 裕
Citation	大阪大学, 2011, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/58554
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	みなみ つし 裕
博士の専攻分野の名称	博士(薬学)
学位記番号	第 24514 号
学位授与年月日	平成23年3月25日
学位授与の要件	学位規則第4条第1項該当 薬学研究科分子薬科学専攻
学位論文名	水酸基のアセタール型保護基の新規脱保護法の開発とその応用
論文審査委員	(主査) 教授 藤岡 弘道 (副査) 教授 田中 徹明 教授 小林 資正 教授 小比賀 聡

論文内容の要旨

水酸基は、天然物など様々な化合物に多く見られる官能基であるが、反応活性であるため、化合物を合成する際には、適当な官能基で保護する必要がある。そのため、水酸基の保護基はこれまで数多く開発され、また、その保護、脱保護法も盛んに研究されている。その中で、アセタール型保護基は塩基性から中性条件下において安定であり、有機合成に幅広く用いられているが、その脱保護には一般に酸性条件を必要とするため、酸に不安定な官能基を有する基質には適用が困難であるという問題がある。

当研究室ではこれまでに、アセタールとケタールが共存する基質を TESOTf-2,4,6-collidine の組み合わせ条件で処理すると、系中で collidinium 塩中間体が生成し、このものを水で後処理を行うことで、ケタール存在下、アセタールを選択的に脱保護する先例のない手法を報告している。従来の酸加水分解でのアセタールの脱保護は、オキソニウムイオン中間体の安定性に大きく依存するため、ケタールの方がアセタールよりも早く脱保護される。一方、我々の手法は、TESOTf がアセタールとケタールの立体環境を高度に認識し、より混み合いの少ないアセタールの酸素原子と選択的に配位して中間体塩が形成されるため、アセタール選択的な脱保護が進行する。本反応は系中が弱塩基性であることから、酸に不安定な官能基を有する基質にも適用できる有用な手法である。また、本法を THP エーテルにも適用し、緩和な脱保護法として報告している。このような背景下、著者は、緩和な反応条件と本反応の高い立体認識能に着目し、水酸基のアセタール型保護基の新規脱保護法とその高次利用法の開発を目指し研究を行った。

MOM エーテルは、代表的な水酸基のアセタール型保護基であり、有機合成において幅広く用いられている。また、先の THP エーテルでは、分子内に不斉点を有するアルコールを用いる場合には、その保護体がジアステレオマー混合物となり、NMR 等の分

析や、単離・生成が困難になる可能性があるが、MOMエーテルでは、保護基の構造に不斉点を持たないためそのようなことは起こらない。一方で、その脱保護は一般に酸性条件下で行うため、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点がある。最近になって、酸を用いない脱保護法もいくつか報告されているが、高温条件が必要、あるいは基質が制限されるなどの問題点があり、現在においても緩和な条件下でのMOMエーテルの脱保護法の開発が切望されている。そこで著者は、我々の方法論が適用できれば緩和な条件下での基質一般性の高いMOMエーテルの脱保護法となると考え、研究を開始した。まずMOMエーテルをアセタールやTHPエーテルの脱保護の際に最適条件であった、TESOTf-2,4,6-collidine組み合わせ条件を用いて検討したが、中間体塩は生成するものの、基質とcollidineとの立体反発が小さいためか、加水分解反応が進行しなかった。そこで、よりかさ高い様々なピリジン種を用いて加水分解反応を検討したところ、2位置換ピリジンを用いた場合に首尾よく反応が進行し、中でも、2,2'-bipyridylが最も良い結果を与えることを見出した。次に、最適条件下で基質一般性を検討したところ、単純なMOMエーテルだけでなく、ハロゲンやエステル、アミドなど、種々の官能基を持つ基質についても問題なく反応が進行し、高収率で脱保護体を与えることが分かった。特に、酸に不安定なTBSエーテルやTrエーテル、*tert*-ブチルエステルが共存する基質についてもそれらを損なうことなく、脱保護体が得られたことから、本反応が非常に緩和な条件で進行していることは明らかである。また、中間体塩に対し、水の後処理の代わりにBnOHを用いるとBOMエーテルに、TMSCH₂CH₂OHを用いるとSEMエーテルへとone-potで変換することにも成功した。さらに、本脱保護法がMEMエーテルやBOMエーテル、SEMエーテルなどの他のアセタール型保護基の脱保護にも適用できることを見出し、種々の官能基存在下においてもそれらに影響を与えることなく脱保護反応が進行する、緩和な条件下での高官能基選択的な新規脱保護法として確立することができた。

次に著者は、本法の有用性の拡張を目指し、メチレンアセタールの脱保護へと展開した。メチレンアセタールは最も単純なアセタール型保護基であり、強塩基性条件から比較的強い酸性条件下で適用可能な非常に安定な保護基である。また、不斉点を持たず、その保護体がジアステレオマー混合物とならないため、その後の取り扱いが容易であるといった特徴を持つ。しかし、その高い安定性のため、脱保護には強酸性条件が必要であり、用いられる基質に大きな制限があった。そこで、著者が見出した緩和な条件下での脱保護法が適用できれば、より幅広い反応条件下に耐えるジオール保護基として、その有用性が飛躍的に向上すると考え検討した。その結果、メチレンアセタールをTMSOTf-2,2'-bipyridyl組み合わせ条件に付した後、1*N* HCl水溶液で処理すると対応するジオールを高収率で与えることを見出した。この場合にも、Trエーテルなどの酸に不安定な官能基を有する基質にも適用できることが分かった。また、Lewis酸にTESOTfを用い、塩基性の飽和K₂CO₃水溶液で後処理することで、1級水酸基がTES基で保護されたジオール誘導体を得ることも成功した。このような位置選択性が発現する原因として、TESOTfがメチレンアセタールの酸素原子へ配位する際の高

度な立体認識能に起因しているものと考えている。さらに、水の後処理の代わりにMeOHを作用させると、2級水酸基がMOM基で保護された生成物が得られ、また、Lewis酸にTESOTfを、MeOHの後処理の際にEt₃Nを添加し、塩基性にするすることで各々の水酸基に別々の保護基が導入できることも見出した。このように、反応条件を少し変えることで、メチレンアセタールから4種類のジオール誘導体を容易に作り分けることに成功した。

論文審査の結果の要旨

水酸基は、天然物など様々な化合物に多く見られる官能基であるが、反応活性であるため、化合物を合成する際には、適当な官能基で保護する必要がある。そのため、水酸基の保護基はこれまで数多く開発され、また、その保護、脱保護法も盛んに研究されている。その中で、アセタール型保護基は塩基性から中性条件下において安定であり、有機合成に幅広く用いられているが、その脱保護には一般に酸性条件を必要とするため、酸に不安定な官能基を有する基質には適用が困難であるという問題がある。

南辻君は、代表的な水酸基のアセタール型保護基であるMOMエーテルをTESOTf-2,2'-bipyridyl組み合わせ条件で処理すると、単純なMOMエーテルだけでなく、ハロゲンやエステル、アミドなど、種々の官能基を持つ基質、さらには酸に不安定なTBSエーテルやTrエーテル、*tert*-ブチルエステルが共存する基質についてもそれらを損なうことなく、高収率で脱保護体を得られる、非常に緩和な条件で進行する脱保護条件を見出した。また、中間体塩に対し、BnOHを用いてBOMエーテルに、またTMSCH₂CH₂OHを用いてSEMエーテルへとone-potで変換することにも成功した。さらに、本脱保護法がMEMエーテルやBOMエーテル、SEMエーテルなどの他のアセタール型保護基の脱保護にも適用できることを見出し、緩和な条件下での高官能基選択的な新規脱保護法として確立することができた。

また本法の有用性の拡張を目指し、メチレンアセタールの脱保護へと展開した。メチレンアセタールは、その高い安定性のため、脱保護には強酸性条件が必要であり、用いられる基質に大きな制限があった。南辻君は、メチレンアセタールをTMSOTf-2,2'-bipyridyl組み合わせ条件に付した後、1*N* HCl水溶液で処理すると対応するジオールが、また、Lewis酸にTESOTfを用い、塩基性の飽和K₂CO₃水溶液で後処理することで1級水酸基がTES基で保護されたジオール誘導体が、さらに、水の後処理の代わりにMeOHを作用させると2級水酸基がMOM基で保護された生成物が、またLewis酸にTESOTfを、MeOHの後処理の際にEt₃Nを添加し、塩基性にするすることで各々の水酸基に別々の保護基が導入できることも見出し、反応条件を少し変えることで、メチレンアセタールから4種類のジオール誘導体を高収率で容易に作り分けることに成功した。この場合にも、これらの反応が、Trエーテルなどの酸に不安定な官能基を有する基質にも適用できることも明らかにした。

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。