The University of Osaka
Institutional Knowledge Archive

Title	アセタール由来カチオン性中間体への求核種導入反応とその利用
Author(s)	久保, 大空
Citation	大阪大学, 2011, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/58566
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

【2】

氏　　名	久（く）保（ほ）大（おお）空（ぞら）
博士の専攻分野の名称	博　士（薬　学）
学　位　記　番　号	第　２４５０９　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	**アセタール由来カチオン性中間体への求核種導入反応とその利用**
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

医薬品や生理活性天然物の合成では合成プロセスの進行に伴い官能基数が増すため、望みの官能基だけを化学変換することは困難である。そのため、複数の官能基を有する化合物においても、目的の官能基だけを選択的に構造修飾できる官能基選択的な反応の開発は、近代有機合成における最も重要な課題の一つと言える。

アセタールはカルボニル基の保護基として汎用され、中性～塩基性で安定である。またカルボニルの合成等価体として天然物や合成中間体等の合成に用いられる重要な官能基である。中でもアセタールへの求核種導入反応は合成化学において広く用いられているが、通常、求核種存在下ルイス酸やブレンステッド酸処理により生成するオキソニウムイオンを経由するため、酸に不安定な官能基を持つ化合物には用いることができないという潜在的な問題があった。

一方、著者らの研究室では、アセタールをTESOTf-2,4,6-collidine組み合わせ条件で処理すると、反応中間体としてcollidinium塩中間体を形成し、水の後処理によってアルデヒドが得られることを見出している。本法はケタール存在下アセタールのみを選択的に脱保護できるという点で従来の酸加水分解とは全く逆の選択性を有している。また酸に対して過剰量の塩基を用いているため反応は弱塩基性で進行し、従来法では用いることが困難であった酸に不安定な官能基を有する化合物にも適応可能である。

著者はアセタール由来のcollidinium塩中間体が、弱塩基性条件下で発生可能なオキソニウムイオン等価体であることに着目し、塩中間体に種々の求核種が導入できれば、従来にない緩和で官能基選択的なアセタールへの求核種導入反応になると考えた。

最初にヘテロ求核種導入による混合アセタール類合成法の開発を行った。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酸存在下での反応では最初に生成した混合アセタールがさらに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への適用に制限があった。

著者は、アセタール由来の collidinium 塩中間体をアルコールで処理することにより、混合アセタールが高収率で得られることを見出した。本法は弱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、また酸に不安定な基質

やアルコールを用いることができる有用な手法であることが明らかになった。さらに collidinium塩中間体にチオールやアジドを導入することにも成功し、*O,S*-および *N,O*-アセタール類の新規合成法の開発にも成功した。

次に炭素求核種導入によるアセタールのアルキル化を検討した。従来のアセタールのアルキル化反応は、ほとんどが酸性条件下で行うため、酸に不安定な化合物に用いることは困難であった。代表的なアセタールのアルキル化反応として、ルイス酸条件下にアリルトリメチルシランを作用させホモアリルエーテルを合成する細見-桜井反応が知られているが、著者らのcollidinium塩中間体とアリルトリメチルシランとは反応しないことが既に明らかになっていた。そこで種々の有機金属種を検討した結果、リチウム試薬やGrignard試薬を用いた時は低収率であったが、Gilman試薬を用いた時、収率良くアルキル化体が得られた。本法は環状アセタールや、α位に置換基を有するアセタールでも収率良く目的物が得られ、同一分子内に他の官能基が共存する基質でもアセタール選択的に反応が進行した。さらに同一分子内にアセタールとケタールを有する基質を用いた場合、アセタールのみがアルキル化された化合物のみを選択的に得ることができた。またGilman試薬以外に、エナミン、シリルエノールエーテル、シリルケテンアセタール等の炭素求核種を導入することにも成功した。

次に著者はTHPエーテルをオレフィンメタセシス反応のtether（分子鎖）として利用する合成反応の開発を行った。一般に異分子間でオレフィンメタセシスを行う場合ホモカップリングが競争反応として起こることや、幾何異性体の生成が問題となる。そのため、シリレンやリン酸エステルをtetherと用いる手法が報告されているが、カップリング前駆体合成の段階における収率に問題があった。著者はアルケノール由来のTHPエーテルをTESOTf-2,4,6-collidine組み合わせ条件に付し、発生するcollidinium塩中間体に新たにアルケノールを作用させることで、収率良くメタセシス前駆体である混合アセタールを合成することに成功した。さらに続く閉環メタセシスも首尾良く進行したことから、THPエーテルがオレフィンメタセシス反応の有用なtetherとして機能することが明らかになった。

近年、環状ビニルアセタール構造をもつ4,5-dihydro-1,3-dioxepineが、ルイス酸触媒によるアセタール結合の開裂と分子内アルドール型反応により環縮小し、生物活性化合物中に見られる重要な骨格であるTHF環を与えること知られている。しかしながら、従来法では光学活性THF誘導体の合成が困難であった。著者は、混合アリルアセタールから誘導した2,4-二置換-1,3-dioxepineのジアステレオマー混合物にDMF中TfOHを作用させると、オキソカルベニウムイオンの自由回転を経由する立体選択的な環縮小反応が進行し、2,5-*cis*-2,3,5-三置換THF骨格が得られることを明らかにした。本法では光学活性アリルアルコール由来の基質を用いることで、抗腫瘍活性天然物amphidinolide KのC11からC18までのユニットに相当する光学活性THF誘導体を合成することができた。

論文審査の結果の要旨

医薬品や生理活性天然物の合成では合成プロセスの進行に伴い官能基数が増すため、複数の官能基を有する化合物においても、目的の官能基だけを選択的に構造修飾できる官能基選択的な反応の開発は、近代有機合成における最も重要な課題の一つと言える。アセタールはカルボニル基の保護基として汎用され、またカルボニルの合成等価体として天然物や合成中間体等の合成に用いられる重要な官能基である。中でもアセタールへの求核種導入反応は合成化学において広く用いられているが、通常、求核種存在下ルイス酸やブレンステッド酸処理により生成するオキソニウムイオンを経由するため、酸に不安定な官能基を持つ化合物には用いることができないという潜在的な問題があった。

久保君は、アセタール由来のcollidinium塩中間体をアルコールで処理することにより、混合アセタールが高収率で得られることを見出した。本法は酸に不安定な基質やアルコールを用いることができる有用な手法である。さらにcollidinium塩中間体にチオールやアジドを導入することにも成功し、*O,S*-および*N,O*-アセタール類の新規合成法の開発にも成功した。次に炭素求核種導入によるアセタールのアルキル化へと展開した。種々の有機金属種を検討した結果、Gilman試薬を用いた時、収率良くアルキル化体を得る事に成功した。本法は環状アセタールや、α位に置換基を有するアセタール、同一分子内に他の官能基が共存する基質でもアセタール選択的に反応が進行した。またGilman試薬以外に、エナミン、シリルエノールエーテル、シリルケテンアセタール等の炭素求核種を導入することにも成功した。次に久保君は、THPエーテルをオレフィンメタセシス反応のtether（分子鎖）として利用する合成反応を開発した。一般に異分子間でオレフィンメタセシスを行う場合、シリレンやリン酸エステルをtetherと用いる手法が報告されているが、カップリング前駆体合成の段階における収率に問題があった。久保君はアルケノール由来のTHPエーテルをTESOTf-2,4,6-collidine組み合わせ条件に付し、collidinium塩中間体に新たにアルケノールを作用させることで、収率良くメタセシス前駆体である混合アセタールを合成し、続く閉環メタセシスも首尾良く進行させ、THPエーテルがオレフィンメタセシス反応の有用なtetherとして機能することを明らかとした。また、混合アリルアセタールから誘導した2,4-二置換-1,3-dioxepineのジアステレオマー混合物にDMF中TfOHを作用させると、オキソカルベニウムイオンの自由回転を経由する立体選択的な環縮小反応が進行し、2,5-*cis*-2,3,5-三置換THF骨格が得られることを明らかにした。本法を用い、光学活性アリルアルコール由来の基質から抗腫瘍活性天然物amphidinolide KのC11からC18までのユニットに相当する光学活性THF誘導体を合成にも成功した。

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。