



Title	分子内ハロエーテル化反応を利用する多置換シクロヘキサン天然物およびスピロケタール類の不斉合成研究
Author(s)	中原, 健二
Citation	大阪大学, 2012, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/59411
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、 https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed 大阪大学の博士論文について

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

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

The University of Osaka

【4】

氏 名	なか はら けん じ 中原 健二
博士の専攻分野の名称	博 士 (薬学)
学 位 記 番 号	第 25163 号
学 位 授 与 年 月 日	平成 24 年 3 月 22 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	分子内ハロエーテル化反応を利用する多置換シクロヘキサン天然物およびスピロケタール類の不斉合成研究
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 聰

論文内容の要旨

生物活性化合物の多くは光学活性体であるため、光学的に純粋な化合物を得ることは有機合成化学のみならず、創薬の観点からも大変重要である。

光学活性化合物の合成には、光学分割、キラルプール法、エナンチオおよびジステレオ選択性的反応により合成する手法などがある。光学分割は、理論的に最大収率が50%であり一方のエナンチオマーが廃棄物となる。キラルプール法は、一方の絶対配置をもった化合物の入手が容易であるが、目的の絶対配置に合ったものが得られるとは限らない。対して、エナンチオおよびジステレオ選択性的反応は、目的に応じたシントンの合成が可能であり、効率的な合成経路を見出せる可能性がある。しかし、そのような有用なシントンを合成する方法論の確立が必要となる。

アセタールは、塩基性および中性条件下で安定なカルボニル基の保護基として有機合成に広く用いられている。平面的なカルボニル基と比べて、アセタールはその立体的構造から不斉環境を構築することができる。そこで、光学活性なアセタールを利用して不斉反応が種々開発されてきたが、それらは大別して、アセタール近傍へ不斉中心を構築する反応、およびアセタール炭素に立体選択性的に求核種を導入する反応に分類することができる。また、アセタールユニットは目的の反応中、もしくは反応終了後に除去されるのが一般的である。

一方、当研究室では、光学活性な C_2 対称ジフェニルジオールから合成できるアセタールを利用して、遠隔位のプロキラル炭素とアセタール炭素に不斉を誘起する反応を見出している。すなわち、分子内にオレフィンを有するアセタールに対して、ハロゲン陽イオン種とアルコールを作用させると、アセタール酸素原子の求核攻撃による分子内ハロエーテル化反応が起こり、カチオン性の中間体が生成する。この強固に固定された中間体に対して、立体選択性的にアルコールが反応することにより、生成物が得られる。本反応は、従来のアセタールを用いた不斉反応とは異なり、アセタール炭素と遠隔位のプロキラル炭素の両炭素に不斉を誘起することができる(*Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 2245. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 7309.)。さらに、本反応を対称なジエン構造を有する基質に対して適用すると、ジエン部位の非対称化を経て、複数のプロキラル炭素に不斉を誘起することができる。このような反応として、シクロヘキサジエンアセタールのプロモエーテル化反応を行うと、不斉非対称化によって多置換シクロヘキセン化合物が得られることを見出している(*Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 4825. *Chem. Pharm. Bull.* **2005**, *53*, 952.)。

これら反応生成物の特徴は、不斉補助基である光学活性なジオール由來のユニットが含まれていることである。嵩高い本ユニットは、コンホーメーションの固定や不斉環境の構築に寄与しており、さらなる位置、立体選択性的変換へと高次の利用することができる。また、ベンジルエーテル構造を有していることから、簡便に対応するジオールへと変換することができるため、水酸基の保護基としてもみなすことができる。さらに、生成物に含まれるハロゲン原子やオレフィンは種々の変換反応による官能基化が可能である。そこで、これまでにハロエーテル化反応で得られる化合物を天然物合成における有用なキラルシントンとして利用し、複数の天然物の不斉合成へと応用している(*Chem. Eur. J.* **2007**, *13*, 10225. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 5605. *Tetrahedron Lett.* **2010**, *51*, 1945.)。

このような背景下、著者は、シクロヘキサジエンアセタールの分子内プロモエーテル化反応で得られる化合物をキラルシントンとして用い、順次立体選択性的な官能基化を行うことにより、多置換シクロヘキサン環を含むアルカロイド合成を検討した。その結果、不斉補助基の立体環境を利用したシクロヘキサン環上への不斉点の構築と分子内光延反応による立体選択性的な窒素官能基導入を経て、*Stemona*アルカロイドの代表的な化合物であるstenineの新規合成経路の開発に成功した。さらに、分子内Staudinger/aza-Wittig反応とMannich反応による多環性構造の構築を経て、創薬資源化合物として注目を集めている*Lycopodium*アルカロイドclavolonineの不斉合成を達成した。

一方、これまでの光学活性な C_2 対称ジオールを不斉補助基として利用する上述のハロエーテル化反応は、すべてアルデヒド由來のアセタールを利用してきた。そこで、ケトン由來のアセタールであるケタールの反応性に着目し、新規分子内ヨードエーテル化反応の開発研究を行った。その結果、エンケタールのヨードエーテル化反応が立体選択性的に行進することを明らかにした。さらに水存在下にジエンケタールを用いると、二度の分子内ヨードエーテル化反応が一挙に進行することを見出した。また、エンおよびジエンケタールのヨードエーテル化反応

が立体選択性的に行進することを明らかにした。さらに水存在下にジエンケタールを用いると、二度の分子内ヨードエーテル化反応が一挙に進行することを見出した。また、エンおよびジエンケタールのヨードエーテル化反応で得られる化合物にCANを作用させることにより、天然物に広くみられる五および六員環スピロケタールへと一挙に変換できることを見出し、ミツバチ (*Paravespula vulgaris*) のフェロモンの短工程での合成に成功した。

論文審査の結果の要旨

生物活性化合物の多くは光学活性体であるため、光学的に純粋な化合物を得ることは有機合成化学のみならず、創薬の観点からも大変重要である。そのため、これまで種々の手法が開発されてきている。

当研究室でも、新規不斉合成反応の開発を目的として、光学活性な C_2 対称ジフェニルジオールから合成できる光学活性アセタールの分子内ハロエーテル化反応を利用して遠隔位のプロキラル炭素とアセタール炭素に不斉を誘起する独自の反応を見出し、生物活性天然物などの不斉合成に応用してきた。

今回中原君は、本不斉合成研究の一環として、まず、シクロヘキサジエンアセタールのプロモエーテル化反応により、不斉非対称化によって光学活性多置換シクロヘキセン化合物が一挙に得られる反応を利用し、多置換シクロヘキサン環を含むアルカロイド合成を行った。すなわち、不斉補助基の立体環境を利用したシクロヘキサン環上への不斉点の構築と分子内光延反応による立体選択性的な窒素官能基導入を経て、*Stemona*アルカロイドの代表的な化合物であるstenineの不斉合成を達成した。また光学活性多置換シクロヘキセン化合物から分子内Staudinger反応と続くaza-Wittig反応、さらにMannich反応による多環性構造の構築を経て、創薬資源化合物として注目を集めている*Lycopodium*アルカロイドclavolonineの不斉合成を達成した。

一方、これまでの光学活性な C_2 対称ジオール由來の光学活性アセタールを不斉補助基として利用する分子内ハロエーテル化反応は、すべてアルデヒド由來のアセタールを利用してきていたが、次にケトン由來のアセタールであるケタールの反応性に着目し、新規分子内ヨードエーテル化反応の開発研究を行った。その結果、エンケタールから立体選択性的にスピロケタールが得られることを明らかにした。さらに水存在下にジエンケタールの反応を行うと、二度の分子内ヨードエーテル化反応が一挙に進行することを見出し、多置換スピロケタールの新規合成法の開発に成功した。さらに、エンおよびジエンケタールのヨードエーテル化反応で得られる化合物にCANを作用させることにより、天然物に広くみられる五および六員環スピロケタールへと一挙に変換できることを見出し、ミツバチ (*Paravespula vulgaris*) のフェロモンの簡便合成に成功した。

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。