

Title	スピロアセタール化合物の立体選択的構築法および化学的安定性に関する研究
Author(s)	安川, 佳史
Citation	大阪大学, 2019, 博士論文
Version Type	
URL	<a href="https://hdl.handle.net/11094/72661">https://hdl.handle.net/11094/72661</a>
rights	
Note	やむを得ない事由があると学位審査研究科が承認したため、全文に代えてその内容の要約を公開しています。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

## 論文内容の要旨

氏名 (安川 佳史)

論文題名 スピロアセタール化合物の立体選択的構築法および化学的安定性に関する研究

## 論文内容の要旨

スピロアセタール化合物は、スピロ炭素とアセタール構造を併せ持つ二環性もしくは三環性の有機化合物であり、二環性の化合物をスピロアセタール、三環性の化合物はビススピロアセタール化合物と呼ばれる(図1a)。本構造を含む天然物は、植物・昆虫・菌類・海洋生物種より単離、構造決定されており、これまでにスピロアセタール・ビススピロアセタール骨格を含む天然物の合成研究が行われてきている。一方、基質一般性の高いスピロアセタール骨格の立体制御法およびビススピロアセタール骨格の立体制御法は確立されていると言いがたい。そこで本研究ではスピロアセタール・ビススピロアセタール化合物の立体選択的構築法の確立を研究目的とした。

## (1) 三環性ビススピロアセタール化合物の立体選択的構築法の確立

剛直な炭素骨格を持つ三環性ビススピロアセタール化合物をキレート制御条件の検討を行うにあたり、キレートモデル基質として無置換6,5,6-ビススピロアセタール化合物を採用した。ビススピロアセタール化合物には異性体が存在し、両端のC-O結合が逆方向であるトランソイド異性体と同一方向であるシソイド異性体が存在する(図1b)。本モデル基質を用いて両異性体のうち、シソイド異性体が主生成物として得られるキレート制御条件を検討した。反応溶媒やLewis酸を種々検討した結果、ビススピロアセタール平衡混合物からシソイド異性体へと収束させる条件を見出すことに成功した。また本制御反応の収束機構としてビススピロアセタール体がLewis酸と錯体形成していることが想定された。そこで想定された錯体の存在を実験的に明らかにするためにNMR測定および質量分析を行ったところ、ビススピロアセタール体/Lewis酸の化学量論量が1:1となる錯体が反応系中に存在することを示唆する結果が得られた。次に本制御反応の基質一般性を調査するために、環の員数が異なる基質や、側鎖を持つ基質を設計・合成して、制御反応を検討した。その結果、環の員数や側鎖の有無に影響されることなく、それぞれを対応するシソイド異性体へと収束させることに成功した。以上のことから、基質の構造に影響されにくいビススピロアセタール体の立体制御法を確立することが出来たといえる。

## (2) 二環性スピロアセタール化合物の立体選択的構築法の確立および化学的安定性の評価

次に確立したキレート制御条件をフレキシブルな構造を持つ二環性スピロアセタール化合物へと展開した。用いたモデル基質は1置換スピロアセタール化合物であり、天然物の部分構造としてしばしば見られる5員環もしくは6員環から構成されるスピロアセタール化合物を採用した。三環性ビススピロアセタール化合物での制御条件と同様の条件で処理したところ、7員環側に側鎖を持つ7,5-スピロアセタール化合物では収束しなかったものの、5員環もしくは6員環側に側鎖を持つスピロアセタール化合物群の場合では対応するcis異性体を選択的に合成することに成功した。また得られた熱力学的に不安定なcis-スピロアセタール化合物を用いて、その化学的安定性の評価を行った。その結果、シリカゲルカラムクロマトグラフィーのような精製条件では異性化しないことが判明した。一方で1%酢酸メタノール溶媒ではいずれのスピロアセタール化合物も異性化していき、中でも5,5-スピロアセタール化合物は特に酸に不安定であることが判明した。

本研究で確立したキレート制御法は、三環性ビススピロアセタール化合物だけでなく、二環性スピロアセタール化合物にも展開可能、かつ構成する環の因数に影響されにくい基質一般性の高い有用な手法である。さらに本制御法では、容易に入手可能な市販の試薬を反応系中に加えて室温で攪拌するだけであり、非常に簡便な手法であるといえる。本研究で得られた知見より、今後スピロアセタール・ビススピロアセタール骨格を持つ天然物を合成する上で強力な手法となることが期待される。

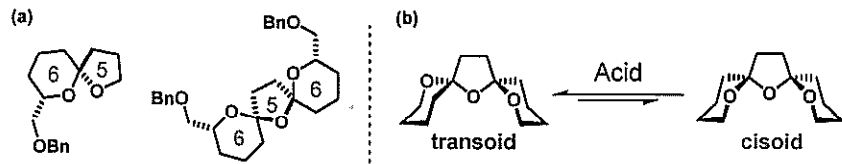


図1 (a).二環性スピロアセタールおよび三環性ビススピロアセタール化合物,  
 (b).三環性ビススピロアセタール体における立体異性体

## 論文審査の結果の要旨及び担当者

氏 名 (安川佳史)		
	(職)	氏 名
論文審査担当者	主 査	教授 村 田 道 雄
	副 査	教授 深 瀬 浩 一
	副 査	教授 中 谷 和 彦

## 論文審査の結果の要旨

安川氏は学位論文研究において、スピロアセタール化合物を取り上げ、有機合成化学的研究を行った。近年、スピロアセタール構造を含有する天然有機化合物が主に海洋生物から発見され、それらの有する特異な化学構造と生物活性が多く注目を集めている。

スピロアセタール構造は、分子内にケトンとヒドロキシ基を有する前駆体を酸性条件下で環化させることによって構築されるのが一般的である。また、スピロアセタール中心が不斉炭素の場合は、その立体制御は熱力学支配に委ねられることが多い。一方で、天然有機化合物のなかには、熱力学的に不利な立体配置を取るものや、部分構造においては有利であった立体配置が全体構造のなかでは不利になる例も知られている。したがって、これらの不斉炭素を制御してスピロアセタール構造を構築することは有機合成化学的にも重要である。

安川氏はこれらの問題を解決するために以下の課題に取り組み顕著な成果を挙げた。すなわち、ルイス酸のキレート効果による立体選択的な2環もしくは3環スピロアセタール化合物の構築法の開発し、それらの実用性を検証した。具体的には、三環ビススピロアセタール骨格の構造的特徴に着想を得て、 $MgBr_2$  錯体を用いたキレート結合形成によるシソイド形化合物の立体制御法の開発を行い、通常は熱力学的に不安定なシソイド異性体が主生成物で得られることを見出した。次に、本合成法を基質一般性拡張のために二環性スピロアセタール化合物へと展開した。エーテル基を有する側鎖が置換したスピロアセタール化合物をモデル基質としてキレート制御の検討を行った結果、二環スピロアセタール化合物においてもキレート制御法が有効であること、およびその基質適用範囲が比較的広いことを明らかにすることに成功した。さらに二環スピロアセタール化合物を用いた速度論的安定性を評価した結果、合成実験条件においては異性化しないことを示し、スピロアセタール化合物は立体制御後に取り扱うことが可能であることを明らかにした。

安川氏の博士論文研究は、スピロアセタールを取り上げ、新たな化学的知見を数多く得た点、および比較的応用範囲の広い合成手法を確立した点において高い学術的意義がある。以上のように、本論文は博士(理学)の学位論文として十分価値あるものと認める。