

Title	不飽和カルボニル基の化学選択的変換反応の開発とそれを用いた光学活性テトラヒドロフラン環の合成
Author(s)	森田, 健太
Citation	
Issue Date	
Text Version	none
URL	http://hdl.handle.net/11094/76491
DOI	
rights	
Note	

Osaka University Knowledge Archive : OUKA

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

Osaka University

論文内容の要旨

氏 名 (森 田 健 太)

論文題名

不飽和カルボニル基の化学選択的変換反応の開発とそれを用いた光学活性テトラヒドロフラン環の合成

論文内容の要旨

医薬品などの機能性分子の合成において、官能基固有の反応性を制御することは、望みの化学変換を行う上で必要不可欠である。一般に官能基間の反応制御には保護基を用いるが、保護基の利用は、保護・脱保護という余分な工程を経る必要があるため、合成の効率性を大きく低下させる。それゆえ、官能基選択的変換法の開発は有機合成化学上重要な課題であり、近年においても様々な官能基選択的な変換反応が開発されている。

カルボニル基は合成化学上、最も頻繁に用いられる官能基の一つである。そのため、カルボニル基の反応性については古くから盛んに研究され、一般に求核種に対する反応性はアルデヒド・ケトン・エステル・アミドの順であることが広く知られている。この序列を上手く利用することで、ケトン存在下でのアルデヒド選択的変換反応のような、より反応性の高いカルボニル基を選択的に変換する手法が多く開発されてきた。

一方で、反応性の高いカルボニル基存在下、反応性の低いカルボニル基をone-potで変換する方法として、1979年 Lucheらによって最初の *in situ* protection法が報告された。 *In situ* protection法とは、高反応性官能基と低反応性が官能基共存する際、高反応性官能基を反応系内で一時的に保護し、低反応性官能基の化学変換後に、後処理によって高反応性官能基を再生するone-pot変換法のことであり、本来保護・脱保護を必要とする分子変換反応を1工程で行うことができる実用面で優れた方法である。Lucheの報告以降もいくつかのカルボニル基の *in situ* protectionが報告されてきた。

一方当研究室でも、アルデヒド由来のアセタール型ホスホニウム塩を反応系中での一時的な保護基として用いる新規 *in situ* protection法の開発に成功している。すなわち PPh_3 -TMSOTfの組み合わせ条件により、ケトンやエステル、アミドなどの他のカルボニル基存在下にアルデヒドを選択的にアセタール型ホスホニウム塩中間体**A**として保護し、続いて他のカルボニル基を変換した後、後処理によりアルデヒドを再生することで、アルデヒド存在下にケトンやエステル、アミドのone-potでの選択的な変換を達成している。本反応では、嵩高い PPh_3 を用いると立体的な要因によりケトンなどにはホスホニウム塩が形成されないことを利用し、他のカルボニル基存在下にアルデヒド選択的な保護が可能となっている。また、立体的により小さく、かつ求核性の高い PEt_3 を PPh_3 の代わりに用いることにより、ケトン存在下でのエステル、アミドのone-potでの選択的な変換にも成功している。

また、エノンからエノール型ホスホニウム塩中間体**B**が形成することに着目し、これを一時的な保護基とすることで、求核種に対し反応性の類似したエノン-ケトン間での、化学選択的変換法の開発にも成功している。

この様な背景下に著者は、博士前期課程において、2種のホスホニウム塩中間体を利用した、エノン存在下での不飽和エステルのカルボニル基部位、あるいはオレフィン部位選択的変換法の開発に成功した。本法は、通常生成するエノール型ホスホニウム塩中間体に加え、プロトン性溶媒中生成するケト型ホスホニウム塩中間体を利用することで、オレフィン部位での化学選択的変換反応を達成したものである。さらに2種のホスホニウム塩中間体を利用したone-pot環状エーテル合成法を確立した。

ところで不飽和カルボニル基は、それ自体が生物活性化合物や機能性分子に複数含まれるだけでなく、不飽和カルボニル基の二重結合部位を利用した、親電子付加反応やhetero-Diels-Alder反応に利用される重要な官能基であるが、不飽和カルボニル基間における *in situ* protection法は十分に検討されていない。事実、不飽和カルボニル基間における選択的変換法の報告例は我々が以前に報告したエノン-不飽和エステル間における選択的変換法1例のみである。このことから様々な不飽和カルボニル間での官能基選択的手法の開発は、現代の精密合成化学に新たな可能性を提供するものである。one-pot反応で得られる環状エーテルの化学収率と不斉収率は概して低い。そこで博士後期課程では、これらの課題を解決すべく研究を展開した。

本法を開発するにあたり、著者は両不飽和カルボニル基間（不飽和アルデヒド・エノン・不飽和エステル・不飽和アミド）の化学的特性に着目した。すなわち、不飽和カルボニル基の立体障害や、 β 位の電子密度を巧みに利用す

ることで、不飽和カルボニル基間で、選択的にホスホニウム塩中間体を形成することができれば、これまで困難であった、不飽和カルボニル基間における、類似した反応性の制御、反応性の逆転が達成できるのではないかと考えた。

このような仮説のもと種々検討した結果、 β 位一置換エノンと、 β 位二置換エノンの1:1比混合物を $\text{PPh}_3\text{-TMSOTf}$ で処理すると、 β 位一置換エノンがシリルエノールエーテル型のホスホニウム塩中間体へと変換されることを見出した(第一章)。続く求核種導入反応により、 β 位一置換エノン存在下、 β 位二置換エノンを選択的に変換する方法を開発した。また本法を、 β 位一置換エノン- β 位二置換エノンのみではなくイノン、エナール、不飽和アミド間へと適応拡大することで、 β 位一置換エノン存在下、イノン選択的変換法の開発、不飽和アルデヒド存在下での不飽和エステル選択的変換反応の開発並びに、不飽和エステル存在下での不飽和アミド選択的変換反応の開発に成功した。さらに、不飽和アルデヒドをケト型ホスホニウム塩中間体に変換することにより、不飽和アルデヒド存在下での不飽和エステル選択的ジヒドロキシ化反応の開発に成功した。

第二章では、第一章の応用として2種のホスホニウム型塩中間体を経由した高エナンチオ選択的なone-potエーテル環合成に成功し、アンフィジノリド類に見られる重要骨格合成へと展開することで本法の有用性を示した。

論文審査の結果の要旨及び担当者

氏 名 (森田 健太)	
	(職) 氏 名
論文審査担当者	主 査 教授 有澤 光弘
	副 査 教授 赤井 周司
	副 査 准教授 浅原 時泰

論文審査の結果の要旨

カルボニル基は合成化学上、最も頻繁に用いられる官能基の一つである。そのため、カルボニル基の反応性については古くから盛んに研究され、一般に求核種に対する反応性はアルデヒド・ケトン・エステル・アミドの順であることが広く知られている。この序列を上手く利用することで、ケトン存在下でのアルデヒド選択的変換反応のような、より反応性の高いカルボニル基を選択的に変換する手法が多く開発されてきた。一方で、反応性の高いカルボニル基存在下、反応性の低いカルボニル基をone-potで変換する方法として、1979年Lucheらによって最初の*in situ* protection法が報告された。

In situ protection法とは、高反応性官能基と低反応性官能基が共存する際、高反応性官能基を反応系内で一時的に保護し、低反応性官能基の化学変換後に、後処理によって高反応性官能基を再生するone-pot変換法のことであり、本来保護・脱保護を必要とする分子変換反応を1工程で行うことができる実用面で優れた方法である。Lucheの報告以降もいくつかのカルボニル基の*in situ* protectionが報告されてきた。

カルボニル化合物に属する不飽和カルボニル化合物は、それ自体が生物活性化合物や機能性分子に複数含まれるだけでなく、不飽和カルボニル基の二重結合部位を利用した、親電子付加反応やhetero-Diels-Alder反応に利用される重要な官能基であるが、不飽和カルボニル基間における*in situ* protection法は十分に検討されていない。事実、不飽和カルボニル基間における選択的変換法の報告例は我々が以前に報告したエノン-不飽和エステル間における選択的変換法1例のみである。このことから様々な不飽和カルボニル間での官能基選択的手法の開発は、現代の精密合成化学に新たな可能性を提供するものである。そこで申請者は博士後期課程において、様々な不飽和カルボニル類に対する*in situ* protection法の適応を試みた。本法を開発するにあたり、申請者は両不飽和カルボニル基間（不飽和アルデヒド・エノン・不飽和エステル・不飽和アミド）の化学的特性に着目した。すなわち、不飽和カルボニル基の立体障害や、 β 位の電子密度を巧みに利用することで、不飽和カルボニル基間で、選択的にホスホニウム塩中間体を形成することができれば、これまで困難であった、不飽和カルボニル基間における、類似した反応性の制御、反応性の逆転が達成できるのではないかと考えた。

このような仮説のもと種々検討した結果、 β 位一置換エノンと、 β 位二置換エノンの1:1比混合物を $\text{PPh}_3\text{-TMSOTf}$ で処理すると、 β 位一置換エノンがシリルエノールエーテル型のホスホニウム塩中間体へと変換されることを見出した（第一章）。続く求核種導入反応により、 β 位一置換エノン存在下、 β 位二置換エノンを選択的に変換する方法を開発した。また本法を、 β 位一置換エノン- β 位二置換エノンのみではなくイノン、エナール、不飽和アミド間へと適応拡大することで、 β 位一置換エノン存在下、イノン選択的変換法の開発、不飽和アルデヒド存在下での不飽和エステル選択的変換反応の開発並びに、不飽和エステル存在下での不飽和アミド選択的変換反応の開発に成功した。さらに、不飽和アルデヒドをケト型ホスホニウム塩中間体に変換することにより、不飽和アルデヒド存在下での不飽和エステル選択的ジヒドロキシ化反応の開発に成功した。

第二章では、第一章の応用として2種のホスホニウム型塩中間体を經由した高エンантиオ選択的なone-potエーテル環合成に成功し、アンフィジノリド類に見られる重要骨格合成へと展開することで本法の有用性を示した。

以上の成果は、有機合成化学における新たな方法論を提供するものであり、博士（薬科学）の学位論文に値するものと認める。