

報告番号 \* 甲 第 1955 号

# 主論文の要旨

題名

ASYMMETRIC SYNTHESIS USING  
HOMOCHIRAL ACETAL

(ホモキラルアセタールを用いる不斉合成)

氏名 森 敦 紀

# 主論文の要旨

報告番号

※ 甲第

号

氏名

森 敦紀

自然界では、キラルな分子とその鏡像体とは全く異なった活性を示す例が多くみられる。例えば、S体のアスパラギン酸は苦いが、R体は甘い。エストロンは一方のエナンチオマーのみがホルモン活性を示す。サリドマイド薬害はラセミ体の化合物を用いたためその鏡像体の作用のために起こったものである。したがって、一方のエナンチオマーのみを純粹に得ることは有機化学において非常に重要な課題である。その手法のうちの一つの不斉合成は、最も一般的かつ効率的な手段となり得る可能性を持つものであり、近年多くの有機合成化学者によって幅広く研究されている分野である。中でも、官能基をキラルな分子を用いて修飾した後に不斉を誘起し、反応後に取り除くという方法は、よく知られているが、例えば、Meyers、古賀らによるキラルなヘテロ環、Endersらによるキラルなヒドラゾン、Posnerらによるキラルなスルホキンドを用いる方法などはすぐれた結果を与えている典型的な例であると言える。

一方、この方法論を少し視点を変えて見ると、それは有機合成化学における保護基の役割と非常に類似しているのではないかと考えられる。そこで保護基にキラルなものを用いれば、このようなタイプの不斉合成プロセスを開発できるのではないかと考えられる。不斉合成の中でも最も重要な課題であり、多くの研究が行われているのがカルボニル基のエナンチオ面の選択である。この問題に関してキラルな保護基による不斉合成を考えるには、カルボニル基の保護基として知られているアセタールを用いればよいということである。

一般に非対称なカルボニル化合物とキラルなジオールによりアセタールを合成すると、二種類のジアステレオマーの生成が考えられる。ところが、ジオールとして、 $C_2$ 対称軸を持つようなもの、例えば、2,4-ペンタンジオール、2,3-ブタンジオール、酒石酸誘導体などを用いれば、生成するアセタールは一種類のみ、すなわちホモキラルアセタールとなり、アセタール合成の段階で、ジアステレオマーを分離する必要がなくなるのである。

このような考え方により、著者はホモキラルアセタールを用いる不斉合成プロセスの開発を行ってきた。本論文では、ホモキラルアセタールの求核的開裂によるキラルアルコールの合成（2, 3章）、エノール化反応を利用するラセミ体ケトンの速度論的分割（4章）、 $\alpha$ 、 $\beta$ -不飽和アセタールの不斉 Simmons-Smith反応によるキラルシクロプロパン体合成（5章）について述べる。

# 主論文の要旨

報告番号	※甲第	号	氏名	森 敦紀
------	-----	---	----	------

一般にアセタールは求核剤とは反応せず、また酸性条件で加水分解すればカルボニル化合物となることが知られている。そこでもしルイス酸性を持つような有機金属反応剤を用いれば、アセタールは求核的に開裂するのではないかと考えられる。非対称なケトン(-)-(2R,4R)-2,4-ペンタンジオールを用いて酸触媒下反応を行いアセタール化し、得られたアセタールを、ジイソブチルアルミニウムヒドリド (DIBAL) 又はジプロム (クロル) アルミニウムヒドリドを用いて反応を行うと、アセタールが還元的に開裂した化合物が得られた。生成物のエーテルアルコールを酸化、続いて塩基処理すれば、アセタール部分は除かれ、キラルなS体のアルコールが得られた。反応の選択性は、酸素親和性の強いアルミニウムヒドリド反応剤が、アセタールの一方の酸素原子と選択的に配位し、開裂する炭素-酸素結合に対しヒドリドがSyn側から攻撃することによるものと考えられる。

同様な方法によりアルデヒドより得られるアセタールをアルキル化反応により開裂することも可能である。この場合には、反応剤として、アルキルチタンを用いたところ高い選択性がみられた。四塩化チタンとジメチル亜鉛を低温で混合することにより得られるメチルチタン反応剤をアセタールに作用させるとアセタールが求核的に開裂した化合物が高い立体選択性で得られた。また、ブチルリチウム、ジエチル亜鉛と四塩化チタンの組合せにより、ブチル化、エチル化も同様に進行する。さらに、アルキルチタン反応剤には非常に高い官能基選択性もみられる。すなわち、アセタールとケトン、エステル等の官能基が共存する場合にもアセタールとのみ反応する。これらについては第二章で解説する。

第三章では、ヒドリド反応剤を用いる還元的開裂反応における立体選択性の逆転について述べる。第二章では、アルミニウムヒドリド反応剤による還元的開裂反応により、S体のアルコールが得られたが本章では、同じ絶対配置の不斉源からR体のアルコールを合成する二通りの方法について述べる。

第一の方法は、ヒドリド反応剤としてルイス酸-金属ヒドリドのシステムを用いるものである。四塩化チタンとアセタールの混合物中にトリエチルシランを加えたところ還元的にアセタールが開裂し、その立体選択性はアルミニウム反応剤の場合と比べ逆転した。ルイス酸としては、三フッ化ホウ素なども高い

# 主論文の要旨

報告番号

※甲第

号

氏名

森 敦紀

選択性を示した。更に興味深いことにヒドリド反応剤として *t*-ブチルマグネシウムクロリドを用いても同様な選択性がみられた。ルイス酸-ヒドリド反応剤を用いるこの方法の場合にもアルキルチタン反応剤の場合と同様な官能基選択性がみられ、エステルとアセタールが存在する場合にもアセタールとのみ反応が進行する。

第二の方法は、アセタールとして $\alpha$ 、 $\beta$ -アルキニルケトンより得られるものを用いることである。この場合には、アルミニウム反応剤を用いた場合にはR体のアルコールが、ルイス酸-ヒドリド系を用いた場合にはS体のアルコールが得られた。この選択性の逆転はより立体的に小さなアセチレン基が反応の遷移状態において常にアキシアル位に位置するために起こるものと考えられている。

第四章では、エノール化反応を利用するラセミ体ケトンの速度論的分割について述べる。アセタールにトリイソブチルアルミニウムを作用させたところ、 $\alpha$ 位の水素原子が引き抜かれエノールエーテルが生成することが見いだされた。ラセミ体のケトンを用いた場合には $\alpha$ 位の置換基の立体化学によって脱離の反応速度に大きな差がある。従って反応を途中で止め、得られたエノールエーテルを加水分解すれば光学純品のケトンが得られた。また反応条件を適当に制御すれば未反応のアセタールをジアステレオメリックに純粹に得ることも可能である。得られたアセタールも加水分解により光学純品のケトンへと変換でき、R体、S体どちらのケトンも自在に得ることが可能となった。この反応は、環状ケトンの場合に有効であり、 $\alpha$ 置換ケトンのみでなく $\beta$ 置換ケトン、双環ケトン等にも用いることができる。またトリイソブチルアルミニウムのかわりにDIBALHを用いたところ同様に還元的開裂反応において速度論的分割ができ未反応のアセタールを回収し加水分解すれば光学純品のケトンが、また得られたエーテルアルコールを酸化、続いて塩基処理すれば光学純品のアルコールが得られた。さらにこの速度論的分割を利用することにより、スズメバチのフェロモン、*Vespa orientalis* (5-hexadecanolide)を従来の方法に比べて非常に短いステップで効率よく合成することに成功した。

第五章では、 $\alpha$ 、 $\beta$ -不飽和アセタールの Simmons-Smith シクロプロパン化反応について述べる。Simmons-Smith 反応はシクロプロパン合成における非常

## 主論文の要旨

報告番号

※甲第

号

氏名

森 敦紀

に重要な方法であり、古くからその反応の詳細やメカニズムについて数多くの研究が知られているが、その不斉合成への応用例はあまり知られていない。しかしシクロプロパン骨格を有する有機化合物の中には、非常に興味深い生理活性を示すものが数多く知られており、もしその有効な合成方法が見いだされたのならば有機合成化学において有力な手法となりうるものである。 $\alpha, \beta$ -不飽和アルデヒドと酒石酸エステルより得られるアセタールにヨウ化メチレン—ジエチル亜鉛を用いて反応を行ったところ、相当するシクロプロパンが高い立体選択性で収率よく得られた。生成物は酸触媒下、加水分解することによりアルデヒドに、またオゾン酸化した後アルカリにより加水分解すると相当するカルボン酸へと変換することができる。また、(-)-(2R,4R)-2,4-ペンタンジオールから得られるアセタールを用いて同様な反応を行っても相当する生成物が得られた。この反応を応用することにより、ロイコトリエン  $A_4$  の生合成阻害剤である 5,6-メタノロイコトリエン  $A_4$  の合成に成功した。