

学 位 論 文 題 名

Development of the Stereospecific Synthetic Methodology for Acyclic Organic Molecules

(立体特異的鎖状有機分子構築法の開発)

学位論文内容の要旨

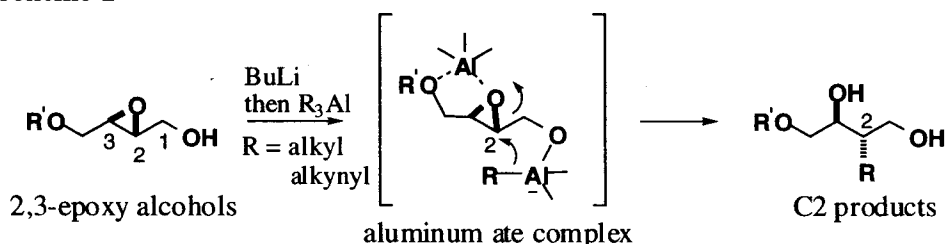
2,3-エポキシアルコールの位置および立体選択的求核置換反応は香月-Sharpless 不斉エポキシ化反応が開発されて以来、二つの隣接不斉中心を同時に制御できることから有用な合成法として広く研究されてきた。これらの研究の最重要課題は反応するエポキシドの位置選択性の制御にある。すなわち 2,3-エポキシアルコールは C2 位と C3 位に二つの反応点を有するが、これまで開発された合成法のほとんどが C3 位選択的置換反応に限られており、これに対し C2 位選択的求核置換反応はその有用性にもかかわらず特殊な例を除いてほとんど知られていない。これは C2 位の位置選択性の制御が C3 位の場合に比べ非常に困難であることに起因している。

申請者は、2,3-エポキシアルコール類の C2 位選択的求核置換反応の実現を目指し、以下に述べるアルミニウムアート錯体ならびにホウ素キレートを利用する 3 種の立体特異的鎖状有機分子構築法の開発に成功した。

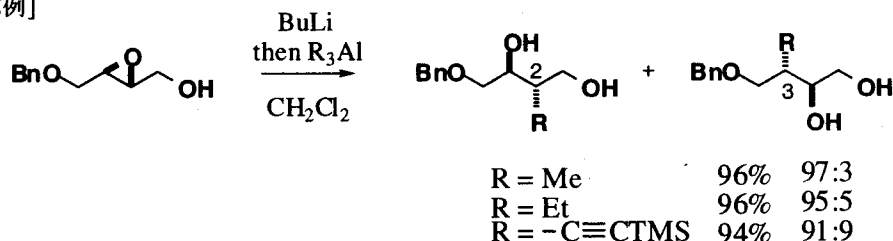
1. アルミニウムアート錯体を用いる 2,3-エポキシアルコールの C2 位選択的アルキル化反応の開発

2,3-エポキシアルコールにトリアルキルアルミニウムを作用させると、アルキル基が C3 位に位置選択的に導入されることが知られている。これに対し、エポキシアルコールを BuLi で処理した後にアルミニウム試薬を加えるとアルキル基が C2 位に選択的に導入され 1,3-ジオールが高収率かつ立体特異的に得られることを見出した (Scheme 1)。本反応は、分子内アルミニウムアート錯体が形成され、C2 位で 5-*exo* 型の求核置換反応が進行し、その結果高い位置選択性が発現するものと考えられる。2,3-エポキシアルコールの C2 位選択的アルキル化反応として従来、有機銅試薬が用いられてきたが、本法はそれらより高い C2 位選択性を示すばかりではなく、有機銅試薬では達成できないアルキニル置換反応にも適用可能である。

Scheme 1



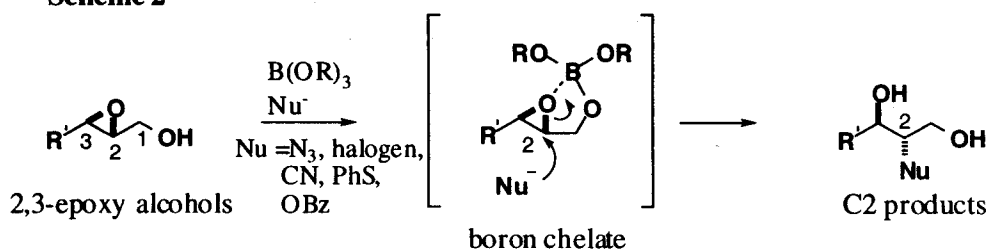
[反応例]



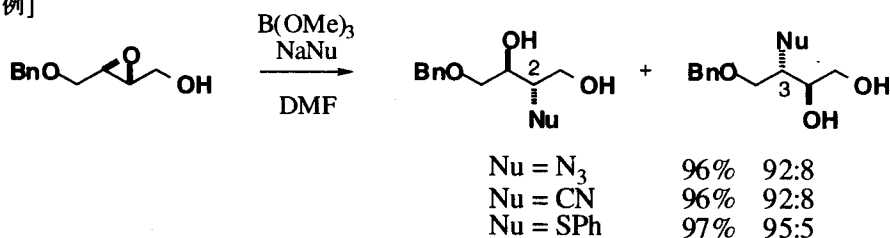
2. ホウ素キレートを用いる 2,3-エポキシアルコールの C2 位選択的求核置換反応の開発

2,3-エポキシアルコールにホウ酸トリアルキルの存在下で求核剤を反応させると、C2 位で選択的に置換反応が進行し、種々の 2-置換-1,3-ジオール類が高収率かつ立体特異的に得られることを見出した。また、本反応の機構を実験および計算化学の両面から解析した結果、分子内ホウ素キレートの 6-*endo* 型開環を経て進行することが明らかとなった (Scheme 2)。なお従来のアルミニウムやチタンを用いる反応では C3 位で 5-*exo* 型開環を経て 1,2-ジオールが高選択的に得られることが知られている。本法は、種々の求核剤による C2 位選択的置換反応を実現した最初の例であるばかりでなく、全く新しい反応様式が示されたことから有機合成的に極めて意義深い。

Scheme 2



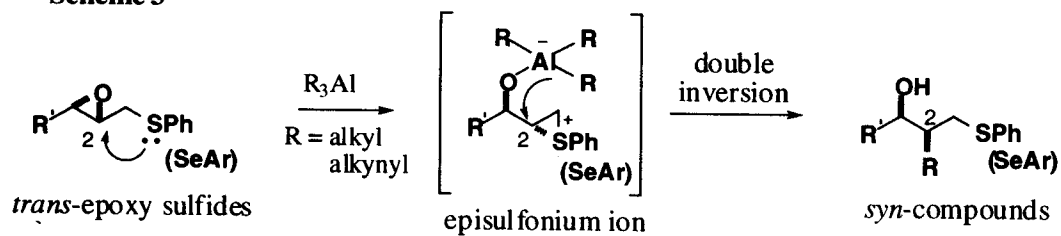
[反応例]



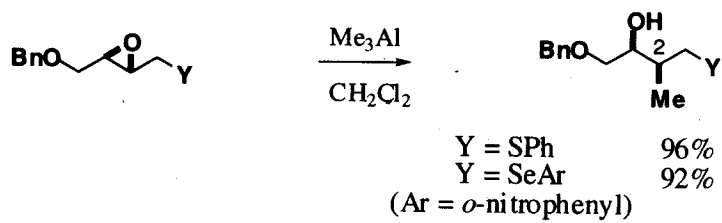
3. 二重立体反転を伴う C2 位選択的アルキル化反応の開発

従来のエポキシドの求核置換反応が立体反転を伴って進行するのに対し、立体保持で進行する置換反応はほとんど知られていない。これに対し 2,3-エポキシスルフィドおよびエポキシセレニドに有機アルミニウムを作用させると、アルキル置換反応が C2 位で二重立体反転を伴って進行することを見出した。本反応は、硫黄あるいはセレンの隣接基関与によりエプスルホニウムイオンおよびエプセレノニウムイオンを経て進行し、従来のエポキシドの置換反応とは逆に *trans* のエポキシドから *syn* 体が、また *cis* のエポキシドからは *anti* 体が立体特異的に得られることから、有機合成上極めて有用な手法を提供する (Scheme 3)。

Scheme 3



[反応例]



学位論文審査の要旨

主 査	教 授	宮 下 正 昭
副 査	教 授	澤 村 正 也
副 査	教 授	鈴 木 孝 紀
副 査	教 授	及 川 英 秋
副 査	助教授	谷 野 圭 持

学 位 論 文 題 名

Development of the Stereospecific Synthetic Methodology for Acyclic Organic Molecules

(立体特異的鎖状有機分子構築法の開発)

2, 3-エポキシアルコールの位置および立体選択的求核置換反応は香月-Sharpless 不斉エポキシ化反応が開発されて以来, 医薬品や農薬, テルペン系化合物, 昆虫フェロモン, 生体関連物質など重要な生理活性物質を合成するための有力な手法として広く研究されてきた。しかし, これまでに開発された合成法はC 3 位選択的置換反応に限られており, これに対しC 2 位選択的置換反応はその有用性にもかかわらず, 殆ど開発されていない。これはC 3 位選択的置換反応に比べ, C 2 位選択的置換反応の開発が格段に難しいことに起因している。申請者は, 先例のない2, 3-エポキシアルコールのC 2 位選択的置換反応の開発に取り組み, アルミニウムアート錯体を基盤とするC 2 位選択的アルキル置換反応の開発ならびにホウ素キレートを利用する各種の求核置換反応の開発に成功した。特に, ホウ素キレートを機軸とする方法論はこれまでの有機化学ならびに有機合成化学にブレークスルーをもたらすものであり, その研究は高く評価される。

よって著者は, 北海道大学博士(理学)の学位を授与される資格あるものと認める。