

学位論文題名

Synthesis and Application of Optically Active
2-Silyl-3-alken-1-ols

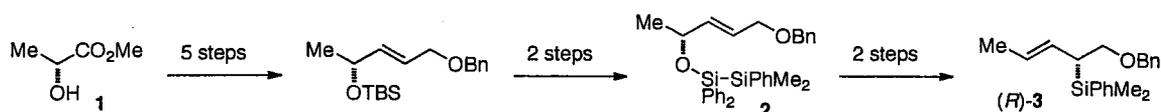
(光学活性 2-シリル-3-アルケン-1-オール誘導体の合成とその応用)

学位論文内容の要旨

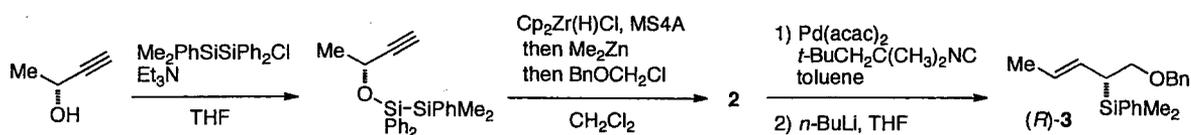
ケイ素の根元に不斉中心を有する光学活性アリルシランは、各種求電子剤と反応して光学活性な付加体を与えるため、天然物の不斉全合成などに広く利用されている。しかしながら従来、高い光学純度の光学活性アリルシランを大量に供給する実用的合成手法はごく限られていた。申請者は、光学活性な原料から出発するキラルプール法および、ラセミ体の光学分割を用いる方法をそれぞれ検討し、アルコール部位を有する光学活性アリルシランの実用的合成法を開発した。さらに本法を、ジヒドロピラン環の立体選択的構築法に展開した。

1. 光学活性 2-シリル-3-アルケン-1-オール誘導体の実用的合成法

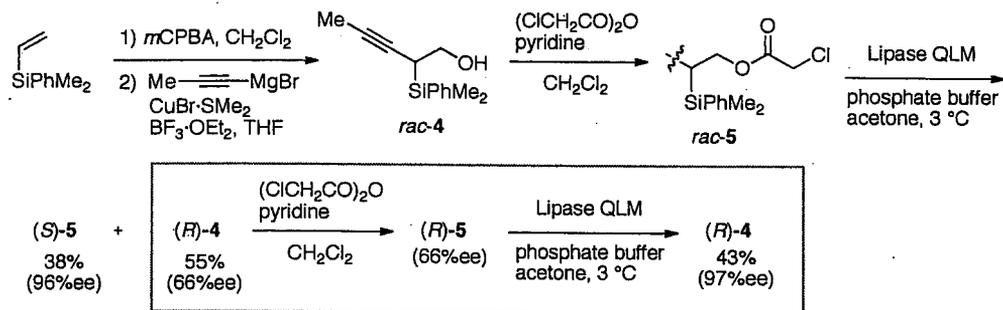
有機化学第二研究室で達成されたジンコフオリン不斉全合成の鍵工程において、光学活性アリルシラン(*R*)-3 が用いられたが、その合成には乳酸エステル **1** から 9 工程を要していた。



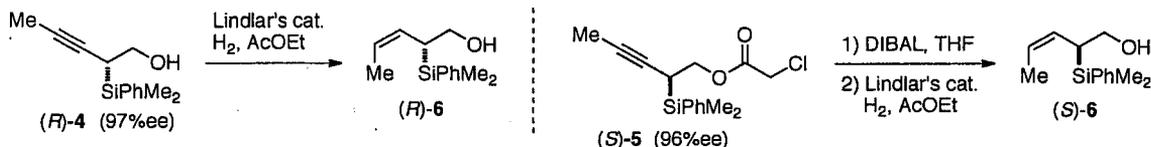
これに対して申請者は、中間体 **2** の合成法を詳細に検討し、市販の光学活性アルコールをジシラニルエーテルに変換後、ヒドロジルコネーションを経てカップリング反応によりベンジロキシメチル基を導入する新手法を確立した。これにより、わずか 4 工程での光学活性(*E*)-アリルシランの合成に成功している。



さらに申請者は、対応する(*Z*)-アリルシランの両鏡像異性体入手する方法として、酵素を用いるラセミ体の光学分割を検討した。すなわち、エポキシシランの開環反応により合成したプロパルギルシラン **4** をクロロ酢酸エステル **5** へ誘導後、リパーゼを用いる加水分解反応に付して速度論的光学分割を行った。

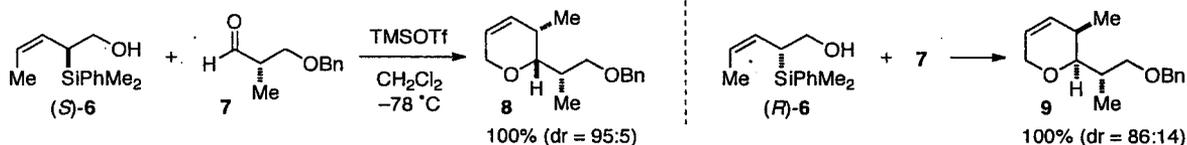


得られた両鏡像異性体は、各々リンドラー還元を経て (Z)-アリルシランに導かれた。



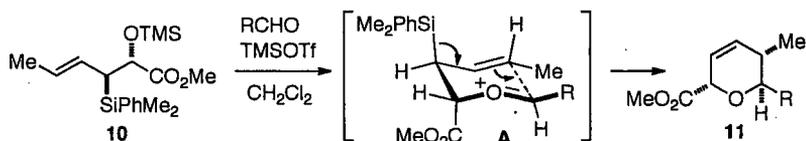
2. アルデヒドとの付加反応によるジヒドロピラン誘導体の不斉合成

ジヒドロピラン環は多くの天然物に含まれ、その立体選択的構築法の開発は合成化学上重要な課題である。申請者は、光学活性 2-シリル-3-アルケン-1-オール **6** とアルデヒドの付加環化反応を検討し、光学活性ジヒドロピランの立体選択的合成法を開発した。

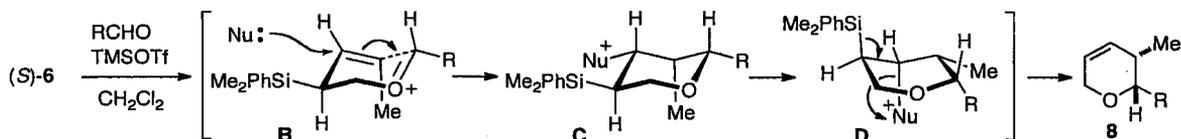


一般に、アリルシランと求電子剤の反応では、Si-C 結合に対しオレフィンの *anti* 面で選択的に結合が形成される。例えば

(*E*)-アリルシラン **10** からは、遷移状態 **A** を経由してジヒドロピラン **11** が立体選択的に得られることが報告されている。

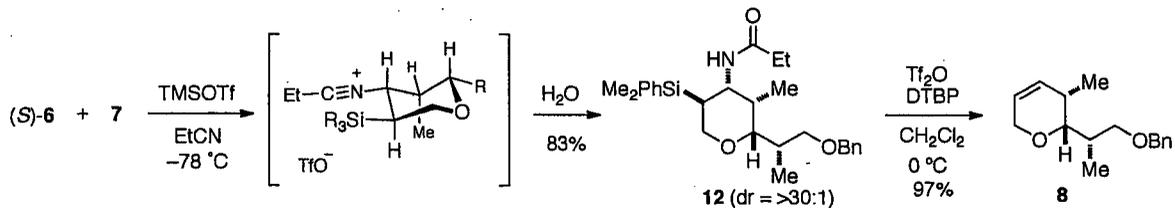


ところが驚くべきことに、(*Z*)-アリルシラン **6** を用いたジヒドロピラン合成においては見かけ上、Si-C 結合に対して *syn* 面で結合形成が起こることを見出した。**6** からの付加環化反応においては、(*Z*)-オレフィン部位に A^{1,3} 反発が生じるため、シリル基がアキシアル位を占める **A** のような遷移状態をとることができない。そのため何らかの求核種の付加を伴って環化体 **C** が生じ、次いで Peterson 脱離反応を経てジヒドロピラン **8** が得られたものと考えられる。



そこで、中間体 **C** の生成を確認する目的で環化反応の溶媒にプロピオニトリルを用いたところ、予想通りにアミド基が導入された 4 置換テトラヒドロピラン **12** がほぼ単一のジアステ

レオマーとして得られた。アミド **12** に Ti_2O を作用させると、Peterson 脱離反応を経てジヒドロピラン **8** が生成した。これにより、直接的な付加環化反応よりはるかに高い立体選択性で、ジヒドロピラン環を構築する新手法が開発できたことになる。



学位論文審査の要旨

主査	教授	谷野圭持
副査	教授	鈴木孝紀
副査	教授	澤村正也
副査	教授	佐田和己
副査	講師	難波康祐

学位論文題名

Synthesis and Application of Optically Active 2-Silyl-3-alken-1-ols

(光学活性 2-シリル-3-アルケン-1-オール誘導体の合成とその応用)

アリルシランは、広範な求電子剤との反応により結合を形成する有機合成上有用な化合物である。特に、ケイ素の根元が不斉炭素である光学活性アリルシランは、天然有機化合物の不斉全合成にも広く用いられている。この目的を達するためには、100%ee に近い光学純度のアリルシランを不斉合成する実用的手法が必要となる。

このような背景の下、著者は分子内に1級アルコール部位を有するアリルシランである2-シリル-3-アルケン-1-オールの不斉合成法を開発した。さらに、これを利用して光学活性ジヒドロピラン誘導体の立体選択的合成法を展開している。本博士論文は、その成果を3章にわたってまとめたものである。序章では、アリルシランの有機合成上の位置付けと従来の光学活性アリルシラン合成法について概観している。次いで第一章では、光学活性2-シリル-3-アルケン-1-オールの実用的合成法を述べている。すなわち、市販の光学活性1-ブチン-3-オールをジシラニルエーテルに変換後、ヒドロジルコネーションおよびカップリング反応を経てベンジロキシメチル基を導入している。次いでパラジウム触媒を用いる変換反応を行い、4工程で光学活性なトランス体アリルシランの合成に成功している。更に著者は、対応するシス体アリルシランの両鏡像異性体入手すべく、エポキシシランの開環反応により合成したラセミ体プロパルギルシラン誘導体をクロロ酢酸エステルへ誘導後、リパーゼを用いる速度論的光学分割を行った。次いで得られた両鏡像異性体を各々リンドラー還元が付して、目的のシス体アリルシランに導いている。これにより、シスおよびトランス体の両鏡像異性体（合計4種）が、10 gスケールで合成可能となった。

第二章では、これらの光学活性アリルシランとアルデヒドとの付加環化反応を行い、光学活性ジヒドロピランの立体選択的合成法に展開している。その過程で、通常のアリルシランとは異なるシン形の付加反応が起こる興味深い現象に遭遇した。この反応機構の考察から、プロピオニトリル中で反応を行うとアミド基を有するテトラヒドロピランが高立体選択的に得られることを見出している。この環化体はピーターソン脱離を経て高収率でジヒドロピラン誘導体に変換されることから、今後は海産天然物の全合成にも応用可能と期待される。

これを要するに著者は、光学活性 2-シリル-3-アルケン-1-オールの実用的不斉合成法を確立すると共に、これを利用した光学活性ジヒドロピラン誘導体の立体選択的合成法を開発した。これらの成果は環状エーテル構造を含む天然有機化合物の全合成に道を拓くものであり、精密有機合成化学に対して貢献するところ大なるものがある。

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。