アシルシランの特性を利用した分子変換反応に関する研究

氏　　　　名	本田　光典
学 位 の 種 類	博士（工学）
学 位 記 番 号	博乙第 299 号
学位授与の日付	平成 18 年 3 月 22 日
学位授与の要件	論文博士（学位規則第 4 条第 2 項）
学位授与の題目	アシルシランの特性を利用した分子変換反応に関する研究
論文審査委員(主査)	千木　昌人（自然科学研究科・助教授）
論文審査委員(副査)	猪股　勝彦（自然科学研究科・教授），木下　英樹（自然科学研究科・教授），加納　重義（自然科学研究科・教授），宇梶　　裕（自然科学研究科・教授）

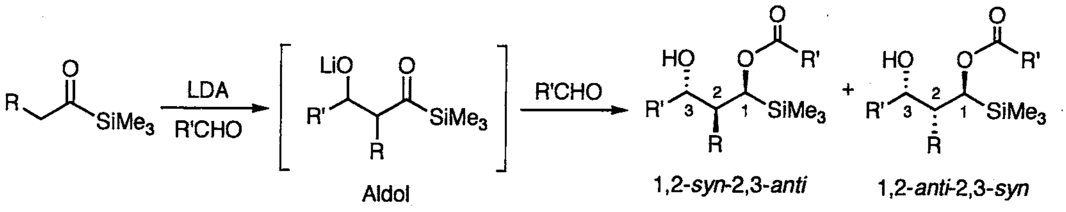
Abstract

Stereoselective construction of multiple stereogenic centers using simple acylsilanes and transformation of cyclopropyl silyl ketones and its derivatives are examined. For example, the treatment of acylsilanes with LDA, followed by reaction of the resulting enolates with the excess amount of aldehydes gave the corresponding 1,3-diol derivatives having three contiguous stereogenic centers with perfect levels of stereochemical control in one-pot. On the other hand, treatment of acylsilane silyl enol ethers derived from acylsilanes having an enolizable methylene proton with a mixture of aromatic aldehyde dimethyl acetals and $TiCl_4$ in dichloromethane gives the corresponding β-methoxyacylsilanes in high d.e., independent of the geometry of double bond in acylsilane silyl enol ethers. The stereoselectivity of 1,3-asymmetric induction in the nucleophilic addition to the resulting β-methoxyacylsilanes is largely dependent on the kind of nucleophiles. In this reaction, three diastereoisomers of 1,3-diol derivatives having the three contiguous stereogenic centers among four possible diastereomeric products are yielded with high stereoselectivity. The protiodesilylation of the resulting α-silylalcohols proceeds with complete retention of the configuration. Meanwhile, Treatment of cyclopropylsilylmethanols derived from cyclopropyl silyl ketones with acid-catalyst gives the corresponding silyl-substituted homoallyl derivatives in high yields with good stereoselectivity, independent of the substituents on the cyclopropane ring. On the other, treatment of cyclopropyl silyl ketones with trimethylsilyl trifluoromethanesulfonate as a strong acid having low nucleophilic counter anion gives the corresponding 5-silyl-2,3-dihydrofuran derivatives, exclusively, regardless of substituents on the cyclopropane ring or silicon atom.

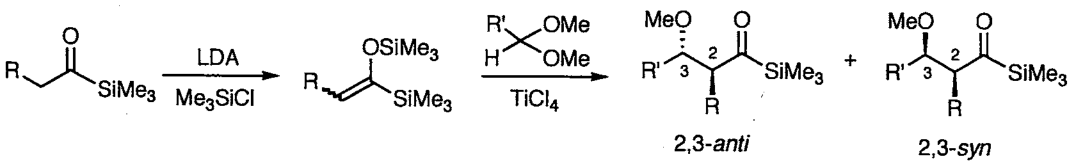
アシルシランはケトンの同族体であることから，様々な試薬に対してケトンと同様の反応挙動を示す一方で，シリル基が持つ嵩高さ，電気的陽性等の特徴のため通常のカルボニル化合物に比べて特異な反応性を示すことが知られている。また，シリル基の除去が容易であることからアシルシランは単にカルボン酸誘導体の代替品としてだけでなくその特性を活かした有用な合成中間体として利用されることが期待されるが，その合成段階において多少の困難さを伴うため，官能基化されたアシルシランの合成例は少なく，また有機合成への応用例も限られている。本論文では以上の背景に基づき，シリル基を directing group として利用した立体選択的な炭素鎖の構築法の開発を検討した。また，我々が既にその合成法を明らかにしたシクロプロピルシリルケトンについてシリルカルボニル基と炭素三員環それぞれの特異性を利用した分子変換法の開発を検討し，アシルシランの特性を利用した分子変換について詳細に考察した。本研究により得られた知見は各章毎に次のようにまとめられる。

第１章では，本研究の背景，目的ならびに研究概要について記述した。

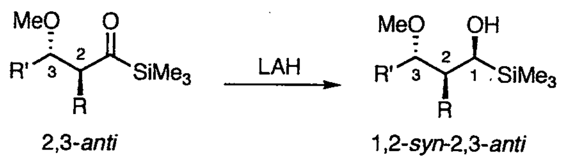
第２章では，アシルシランのリチウムエノラートとアルデヒドとの反応について詳細に検討した。アシルシランを LDA で処理して対応するエノラートとし，当量のアルデヒドを反応させると低収率ながら 1,3-ジオールのモノエステルが生成し，アルドール付加体は全く得られなかった。このことは，アシルシランのエノラートがアルデヒドとのアルドール反応の後にもう一分子のアルデヒドと Tishchenko 反応していることを示している。さらに２当量以上のアルデヒドとの反応を行ったところ，良好な収率で 1,3-ジオールのモノエステルが得られることが明らかとなった。この反応の立体選択性は非常に高く，生成物は不斉中心が３つ連なった炭素骨格を持つにもかかわらず得られたジアステレオマーはほとんどの場合１つのみであった。得られたモノエステルを水素化リチウムアルミニウムで処理して 1,3-ジオール体へと変換し，引き続きアセトンジメチルアセタールと反応させて対応する環状アセタールとし，その ^{1}H-NMR 測定をして，本反応で得られたジアステレオマーが 1,2-*syn*-2,3-*anti*-体である事を確認した。以上のように，アシルシランを利用して one-pot で３連続不斉中心の構築が可能になることを見出した。しかしながら，アシルシランとアルデヒドの置換基の組み合わせによっては，1,2-*anti*-2,3-*syn*-体が優先して生成する場合も確認された。通常のカルボニル化合物を用いたタンデム型のアルドール-Tishchenko 反応において 1,2-*syn*-2,3-*anti*-体以外のジアステレオマーが生成する報告はこれまでにほとんど無く，この結果は大変興味深い。



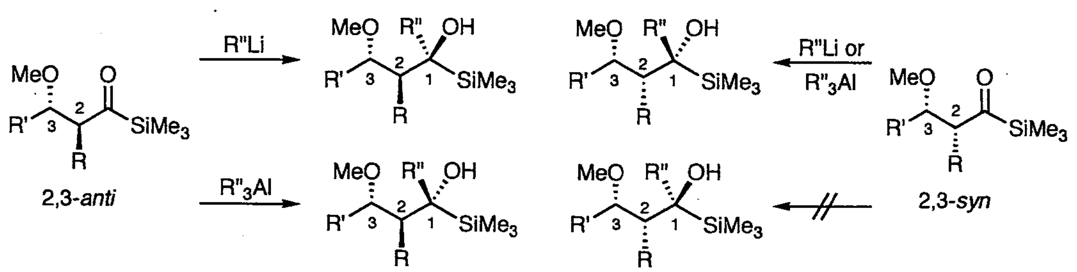
第３章では，アシルシランのリチウムエノラートから合成したシリルエノールエーテルを用いた向山アルドール反応について検討した。ルイス酸存在下，アルデヒドとの反応ではアルドール付加体の生成が確認されなかったが，アルデヒドの等価体であるアセタールを用いるとαおよびβ位に不斉中心を持つβ-アルコキシアシルシランが良好な収率で生成した。本反応の立体選択性はシリルエノールエーテルの幾何配置またはアセタールの置換基に強く影響を受け，芳香族アルデヒドのアセタールとの反応ではシリルエノールエーテルの幾何配置に関係なく 2,3-*anti* 体が選択的に生成した。一方，脂肪族アルデヒドのアセタールを用いると，*E*-体のシリルエノールエーテルとの反応では 2,3-*syn* 体が優先し，*Z*-体のシリルエノールエーテルとの反応では 2,3-*anti* 体が選択的に生成することが明らかとなった。また，不斉中心を持つアセタールとして 2-フェニルプロピオンアルデヒドのジメチルアセタールを用いると Cram 型の生成物である 3,4-*syn* 体の β-メトキシアシルシランのみが高立体選択的に生成した。



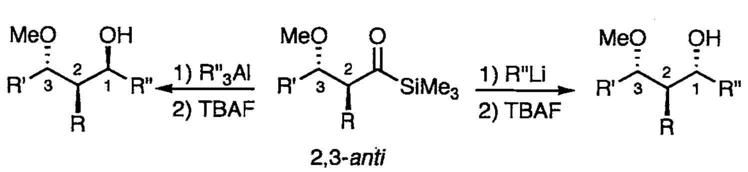
第４章では，第３章で述べたαおよびβ位に不斉中心を持つβ-メトキシアシルシランに対し，還元剤および求核剤との反応を検討し，シリルカルボニル基への求核的付加反応の立体選択性にαおよびβ位の不斉中心が及ぼす効果について調査した。β-メトキシアシルシランの水素化リチウムアルミニウムによる還元反応では，収率良く対応するα-シリルアルコールが生成した。この反応の立体選択性はβ-メトキシアシルシランのα位置換基の嵩高さに強く影響を受け，α位置換基が嵩高い程，選択性が高い。また，β位の不斉中心の立体配置にも影響を受け，2,3-*anti* 体よりも 2,3-*syn* 体のアシルシランを用いた方が立体選択性が高くなった。しかしその効果はα位置換基の効果に比べ小さいものであった。この反応で得られたα-シリルアルコールの連続する３つの不斉中心の相対立体配置は，1,2-*syn*-2,3-*anti*-体であり，これは２章で論じたアシルシランとアルデヒドのアルドール-Tishchenko 反応の生成物である 1,3-ジオールのモノエステルと同一の相対立体配置であることが明らかとなった。



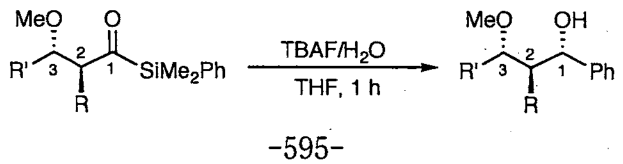
一方，β-メトキシアシルシランへの求核付加反応では，３連続不斉中心を持つ４級のα-シリルアルコールが生成した。この反応の立体選択性は還元反応と同様の傾向を示したが，求核剤と反応溶媒の種類にも強く影響を受けた。求核反応の条件を詳細に検討したところ，ジエチルエーテル中アルキルリチウムとの反応では，1,2-*syn* 選択的に進行し，トルエン中トリアルキルアルミニウムとの反応では，1,3-*syn* 選択的に進行し，対応するα-シリルアルコールが生成することが明らかとなった。本手法により３連続不斉中心を持つα-シリルアルコールの生成可能な４つのジアステレオマーのうち３つを立体選択的に作り分け出来ることが示された。



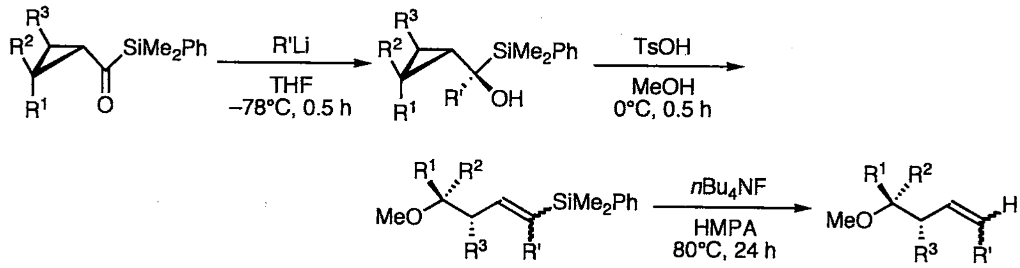
さらに本章では，β-メトキシアシルシランと求核剤との反応で生成したα-シリルアルコールの脱シリルプロトン化反応についても検討を加えた。α-シリルアルコールをフッ化テトラブチルアンモニウムで処理すると対応する脱シリルプロトン化生成物が定量的に得られた。この反応は立体配置保持で進行することが明らかとなり，１つのβ-メトキシアシルシランから 1,3-ジオール誘導体の２つのジアステレオマー化合物を簡便に作り分けできることを示した。



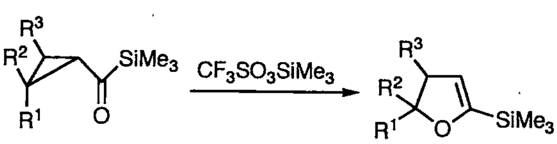
一方，β-メトキシアシルシランをフッ化テトラブチルアンモニウムで処理するとケイ素上にフェニル基を持つ場合にフェニル基のカルボニル炭素への転位とともに脱シリル化が起こり，立体選択的に対応するアルコール体が生成することが明らかとなった。



第５章では，アシルシランとしてシクロプロピルシリルケトンを用い，求核剤との反応や酸による炭素三員環の反応挙動を調査した。シクロプロピルシリルケトンとアルキルリチウムとの反応の立体選択性は，炭素三員環上の置換基に影響を受け，シリルカルボニル基の *exo* 側にのみ置換基を持つ場合には選択性が低くなることを見出した。得られたシクロプロピルシリルメチルアルコールを酸処理すると炭素三員環の開環が起こるとともに，系中に存在する求核剤が導入されたホモアリル誘導体が生成した。この反応においてもシリル基は directing group として働き，反応の立体選択性は，求核反応で導入された置換基とシリル基との嵩高さの差によって決まることが明らかとなった。得られた生成物をフッ化テトラブチルアンモニウムで処理すると立体配置を保持したまま脱シリルプロトン化が進行し，対応するホモアリル誘導体が良好な収率で生じた。



一方シクロプロピルシリルケトンの酸処理では，酸としてトリメチルシリルトリフラートを用いると環拡大反応が進行し，定量的に 5-シリル-2,3-ジヒドロフラン誘導体が生成することが明らかとなった。



第６章では，本研究により得られた重要な知見を総括し，アシルシランの特性を利用した分子変換法の確立とこれを利用した炭素骨格形成の重要性について述べた。

以上本研究では，シリル基が持つ嵩高さ，電気的陽性等の特徴のため通常のカルボニル化合物に比べて特異な反応性を示すと言われるアシルシランを活用し，その特性を利用した分子変換を行うことにより，立体選択的な炭素鎖の構築法および五員環化合物の合成法を確立した。本研究は，天然化合物など複雑な構造を有する化合物の合成研究に対し，今後大きく寄与できるものと考えられる。

学位論文審査結果の要旨

提出学位論文について、各審査委員により個別に審査を行うとともに、平成17年12月9日開催した口頭発表の結果をふまえて、同日に論文審査委員会を開催し、協議の結果、以下の通り判定した。

本論文では、ケトンの同族体であるアシルシランの反応特性を活用し、特にシリル基を"directing group"として利用した立体選択的な炭素鎖の構築法について検討するとともに、炭素三員環をもつアシルシランの特異な反応性を利用した分子変換について述べている。その内容及び成果は以下の様に要約される。１）塩基性条件下でのアシルシランとアルデヒドとの反応は、アルデヒド二分子が関与した３連続不斉中心をもつ1,3-ジオール誘導体を完全な立体選択性で与えることを明らかにした。２）アシルシランから誘導したシリルエノールエーテルをルイス酸存在下アセタールと反応させ、その立体選択性に及ぼす効果について検討し、３連続不斉中心をもつα－シリルアルコールの４つの異性体のうち３つを立体選択的に作り分けることを可能にした。３）炭素三員環をもつアシルシランを酸処理すると環拡大反応が進行し、ジヒドロフラン誘導体が得られるという興味深い結果を与えた。以上のように、アシルシランの反応特性を利用した分子変換を行うことにより、立体選択的な炭素鎖の構築法及び５員環化合物の合成法を確立した。したがって、本論文は博士（工学）の学位に値するものと判定する。