

# ビニルエーテルの不斉オキシセレン化反応を用いる 光学活性アセタール類の合成と天然物合成への応用 に関する研究

メタデータ	言語: jpn 出版者: 公開日: 2017-10-05 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: メールアドレス: 所属:
URL	<a href="http://hdl.handle.net/2297/16497">http://hdl.handle.net/2297/16497</a>

氏名	内山正彦
生年月日	
本籍	新潟県
学位の種類	博士(薬学)
学位記番号	博乙第234号
学位授与の日付	平成13年9月28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	ビニルエーテルの不斉オキシセレン化反応を用いる光学活性アセタール類の合成と天然物合成への応用に関する研究
論文審査委員(主査)	花岡美代次(薬学部・教授)
論文審査委員(副査)	石橋 弘行(薬学部・教授) 太田 富久(薬学部・教授) 向 智里(薬学部・教授) 山田 文夫(自然科学研究科・助教授)

## 学位論文要旨

Asymmetric oxyselenenylation of vinyl ethers afforded the corresponding chiral acetals in good chemical yields with moderate to good diastereoselectivity (Scheme 1). This reaction provided a new synthetic method for chiral acetals in which the acetal carbon was a stereogenic center. By using this reaction as a key step, both enantiomers of 1,7-dioxaspiro[5.5]undecane {olean (8)} and (1*R*,5*S*)-2,8-dioxabicyclo[3.3.0]octan-3-one (10) were synthesized stereoselectively. It was shown that this reaction was valuable for synthesis of chiral acetal-type natural products.

In order to extend versatility of this reaction, the application of this reaction to chiral synthesis of non-acetal compounds, arthrinone and related natural products, was also designed. In this study, a synthetic route to these natural products was established by the first total synthesis of them in racemic form (Scheme 6).

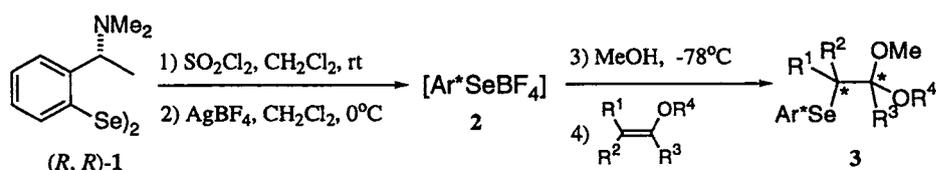
オキシセレン化反応は炭素-炭素二重結合にセレノ基および酸素官能基を立体選択的に導入でき、また導入されたセレノ基が種々の官能基に変換可能なことから、様々な天然物合成に広く利用されてきた。また近年、光学活性なセレン試剤を用いた不斉オキシセレン化反応が開発されたことにより、この反応の有用性は更に高まりつつある。しかし、これまで不斉オキシセレン化反応に用いられてきた基質のほとんどが単純なオレフィンであるため、得られる生成物には用いる酸素求核剤によってそれぞれアルコールやエーテル、ラクトン(分子内反応による)などに限られていた。そこで著者は、ビニルエーテルを基質として不斉オキシセレン化反応を行い、アセタール炭素上に不斉を有する光学活性アセタールが合成可能であることを見出した(第1章、Scheme 1)。また、本反応で得られたアセタールを活用した新規合成法によって、olive fruit fly (*Bactrocera oleae*) の雌が産生する性フェロモンの主成分である (*R*)- および (*S*)-olean (8)、ならびに dihydroclerodin (9) などの生物活性天然物の部分構造である光学活性 furo[2,3-

b]furan 誘導体 (1*R*,5*S*)-10 をそれぞれ合成することに成功した (第 2 章、Scheme 3 および第 3 章、Scheme 4)。

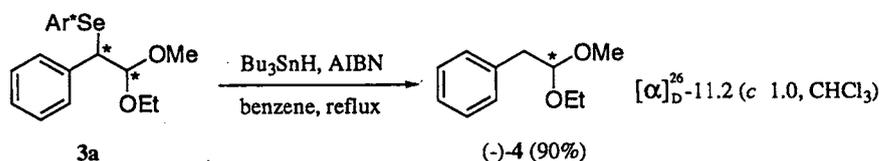
さらに、本反応で構築したアセタール中心の不斉を転写してあらたに炭素-炭素結合を立体選択的に生成する方法を立案し、これを鍵工程とした arthrinone (18) および関連天然物 19、20 のキラル合成ルートをラセミ合成を達成することによって確立した (第 4 章、Scheme 6)。以下にこれらの概要を述べる。

## 第1章 アルキルビニルエーテルの不斉メトキシセレン化反応

既知である光学活性ジセレニド(*R,R*)-1 からセレネニルテトラフルオロボレート 2 を調製し、-78℃で各種ビニルエーテルと反応させたところ、対応するアセタール 3 が分解や重合することなく良好な収率で得られた (Scheme 1)。この反応は位置および *anti*-選択的に進行し、またジアステレオ選択性に関しては、用いるビニルエーテルによって異なるものの、*trans*-β-



Scheme 1



Scheme 2

ethoxystyrene を用いた場合には高い選択性 (80 %de) が観察された。また、得られたアセタール 3a のセレノ基は *n*-Bu<sub>3</sub>SnH で還元することにより、アセタール炭素上に構築された不斉を損なうことなく除去できることが示された (Scheme 2)。この一連の工程は、アルキルビニルエーテルからアセタール炭素上にもみ不斉を有する光学活性アセタールを合成する新規な方法であり、既知の方法では合成できないタイプの光学活性アセタール合成を可能にするものと考えられる。

## 第2章 アルキルビニルエーテルの分子内不斉オキシセレン化反応を用いた olean の両エナンチオマーの効率的合成

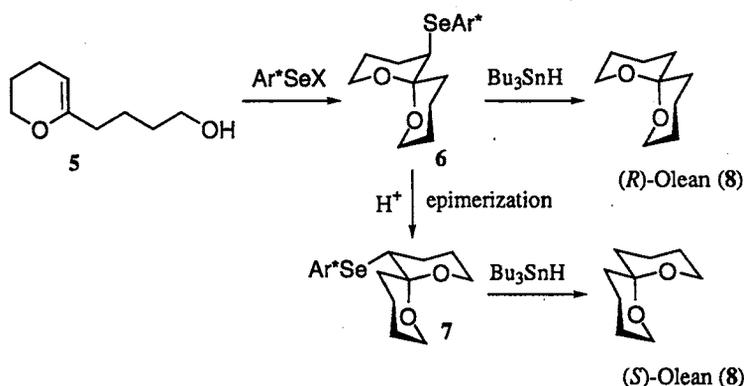
第 1 章で得られた知見をもとに、ビニルエーテルの分子内不斉オキシセレン化反応を用いた

合成法によって、スピロアセタール型天然物である olean (8) の両エナンチオマーの合成を行なった (Scheme 3)。分子内に水酸基を有するビニルエーテル 5 を不斉オキシセレン化反応に付したところ、5 の炭素-炭素二重結合部への面選択的なセレン試剤の攻撃に伴い、分子内水酸基による閉環がセレンに対して

*anti* の方向から起こり、スピロアセタール 6 がジアステレオ選択的に得られた。反応が *anti*-選択的に進行することと、6 のコンフォメーションがアノマー効果によって Scheme 3 に示したように固定化されることを考え併せると、

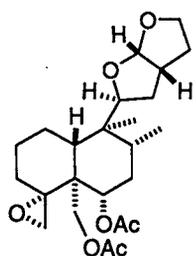
6 に導入されたセレノ基はアキシ

アルを向くことが予想され、またそれは <sup>1</sup>H-NMR 解析からも確認された。つづいて 6 を酸で処理することにより、セレノ基がエクアトリアル配向である熱力学的により安定な 7 へと異性化させ、スピロ中心の立体を反転させた。このようにして得られた 6 および 7 を *n*-Bu<sub>3</sub>SnH を用いた脱セレン化反応に付し、6 からは (*R*)-olean (8) を、7 からは (*S*)-olean (8) をそれぞれ得ることに成功した。この合成により、olean (8) の両エナンチオマーを単一の不斉源から短工程で合成出来る新規合成ルートを示すことが出来た。得られた olean の光学純度は十分ではないが、不斉オキシセレン化反応に用いるセレン試剤を最適化することにより改善可能であると考えられる。



Scheme 3

### 第3章 2,3-Dihydrofuran の不斉オキシセレン化反応を用いた光学活性 furo[2,3-*b*]furan 誘導体の立体選択的合成



dihydroclerodin (9)

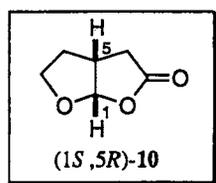
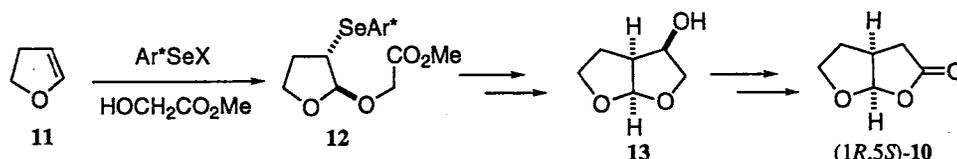


Figure 1

Furo[2,3-*b*]furan 骨格は様々な生物活性天然物の部分構造として知られており、これまでに数多くの合成法が開発されてきた。しかし、光学活性な furo[2,3-*b*]furan 誘導体の合成法に関しては、いまだ十分であるとは言いがたい。例えば dihydroclerodin (9) のキラルビルディングブロックとして考えられる (1*S*,5*R*)-10 の合成は二例しか報告されていない (Fig. 1)。そこで著者は、ビニルエーテルの不斉オキシセレン化反応を用い、既知の合成法とは異なるアプローチで (1*S*,5*R*)-10 の合成を試みた (Scheme 4)。すなわち、最初に標的化合物のアセタール炭素上の立体を直接構築するため、2,3-dihydrofuran (11) の不斉オキシセレン化反応を行い 12 を得た。つづいて、12 のエステル部分をアルデヒドへ還元した後、セレノ基の特性を利用したラジカル環化を行い furo[2,3-*b*]furan 骨格を構築した。12 のジアステレオマー過

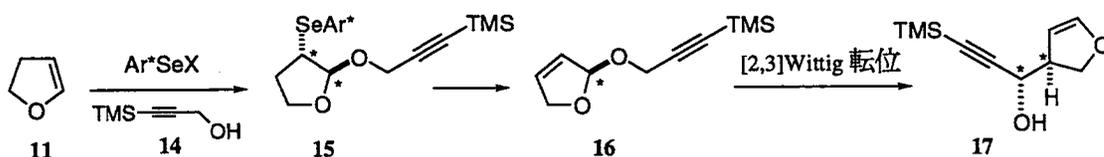
率が十分でなかったため、13 の光学分割を行った後、さらに 4 工程を経て (1*R*,5*S*)-10 の合成を達成した。合成の鍵反応である不斉オキシセレン化反応のジアステレオ選択性が満足出来るレベルではなく、また得られた (1*R*,5*S*)-10 は標的化合物 (1*S*,5*R*)-10 のエナンチオマーであったが、これらの問題は用いるセレン試剤の改良によって解決できるものと考えられる。



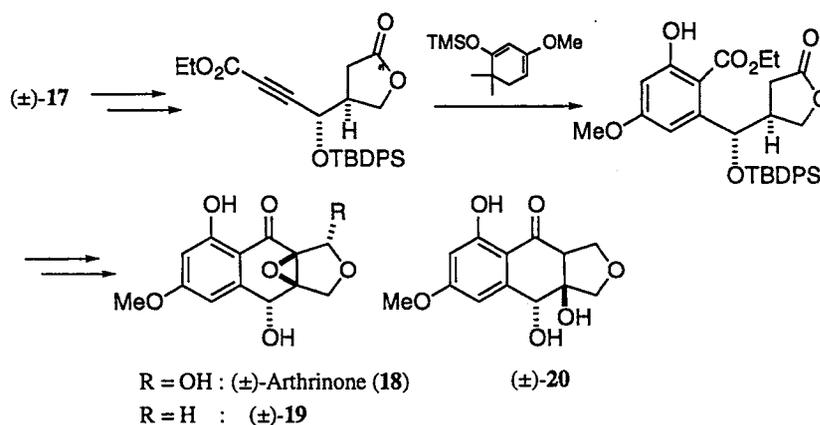
Scheme 4

#### 第4章 (±)-Arthrinone および関連天然物の立体選択的合成：arthrinone のキラル合成ルートの確立

第 2 章および第 3 章では、ビニルエーテルの不斉オキシセレン化反応によって構築されるアセタール炭素上の不斉をそのまま用いたアセタール型化合物の合成について述べた。著者は、本反応の有用性をさらに高めるため、構築されたアセタール炭素上の不斉を転写させて新たに炭素-炭素結合を立体選択的に生成させる方法を立案した。すなわち、酸素求核剤として 14 を用い 2,3-dihydrofuran (11) の不斉オキシセレン化反応を行なってキラルアセタール 15 を合成し、つづいてセレノ基の酸化的 *syn*-脱離によって 16 とした後、既知であるジアステレオ選択的 [2,3]Wittig 転位を行なえば、光学活性な 17 が得られるものと考えた (Scheme 5)。



Scheme 5



Scheme 6

今回の研究では、17 を鍵化合物とする抗菌活性天然物 arthrinone (18) および関連天然物 19、20 のキラル合成ルートを案出し、それをラセミ合成を達成することによって確立した(Scheme 6)。なお、今回著者が行なった合成が最初の全合成であり、これによって一部不明であった 19 および 20 の相対立体構造を明らかにすることが出来た。

## 結論

以上に述べたように、著者は、これまで単純なオレフィンに対して行われてきた不斉オキシセレン化反応が、ビニルエーテルに対しても適用可能であり、これによってアセタール炭素上に不斉を有する化合物を立体選択的に合成できることを示した。このような、不斉反応によって直接アセタール中心の不斉を構築する合成法は今までほとんど知られていなかったことから、今回著者が行なった研究は、キラルアセタールの立体選択的な新規合成法を提供すると同時に不斉オキシセレン化反応の有用性を更に高めるものであると考えられる。

## 学位論文審査結果の要旨

オキシセレン化反応は炭素-炭素二重結合にセレノ基と酸素官能基を同時に導入する反応であり、導入されたセレノ基を足掛りとして様々な官能基へ変換可能なことから、有機合成化学の分野で広範に用いられている。申請者はビニルエーテルを基質とする不斉オキシセレン化反応を検討し、不斉アセタール類の新しい合成法を見出すと共にその天然物合成への応用を計り、以下の成果を得た。

(1) 市販の光学活性アミンから導いたジセレニドをセレネニルテトラフルオロボレートに誘導後、各種ビニルエーテル類との反応に付し、対応するアセタール体を位置及びアンチ選択的に得た。ジアステレオ選択性に関しても、最高で 80%de を達成した。(2) (1) の反応を分子内反応に応用し、olive fruit fly (*Bactrocera oleae*) の雌が産生する性フェロモン olean の両エナンチオマーを同一不斉源から短工程で合成することに成功した。(3) (1) で開発したオキシセレン化反応を基盤に、生物活性天然物 dihydroclerodin などの部分構造を構成する光学活性 furo [2,3-b] furan 骨格の短工程合成法の開発にも成功した。(4) 更に、オキシセレン化反応を巧みに活用し、抗菌活性天然物の arthrinone 及びその関連天然物の最初の全合成を達成すると共にその相対立体構造を確立した。

以上、申請者は新規オキシセレン化反応を開発すると共に、数種の天然物合成を完成させることで、その有用性を明示した。よって、本論文は博士(薬学)論文に値するものと判定した。