

氏名・(本籍)	おお 大	いし 石	とおる 徹
学位の種類	博士(理学)		
学位記番号	理博第1268号		
学位授与年月日	平成4年3月27日		
学位授与の要件	学位規則第4条第1項該当		
研究科専攻	東北大学大学院理学研究科 (博士課程)化学第二専攻		
学位論文題目	オレフィン類の高選択的不斉ジヒドロキシレーション		
論文審査委員	(主査)		
	教授	平間正博	教授 櫻井英樹
			教授 山本嘉則

論 文 目 次

- 第一章 序論
- 第二章 オレフィンのエナンチオ面選択的四酸化オスミウム酸化
- 第三章 オレフィンのジアステレオ面選択的四酸化オスミウム酸化
- 第四章 (+)-Swainsonine の合成
- 第五章 触媒的不斉四酸化オスミウム酸化

論文内容要旨

第一章 序論

OsO₄酸化はオレフィンをシス-ジオールに変換する極めて有用な手段であり、また3級アミンによって反応が加速される事が知られている。Sharplessらは、これに着目しシニコナルカロイドを用いた不斉酸化を報告した。以来、奈良坂、Snyder、富岡、Coreyらにより種々の不斉配位子が検討されて来たが、選択性の基質依存性が高く、より一般的な配位子の開発が望まれている。一方、Sharplessらは、Upjohnのグループが開発した触媒的OsO₄酸化法を、不斉酸化に拡張したが、やはり選択性の基質依存性が高く、またOsO₄や配位子の量などの面からも、まだ改良すべき点が残されている。

第二章 オレフィンのエナンチオ面選択的四酸化オスミウム酸化

そこで、より効果的な不斉酸化法を開発するために、キラルな2, 2'-ビピロリジン型配位子1を設計・合成し、これを用いた不斉OsO₄酸化を検討した。1は、①不斉誘導能の高い2個のプロリン骨格の相乗効果②C₂対称性③置換基Rの多様性④TMEDA類似の強い配位能力などの特性を有する。光学的に純粋な1は、SS体、RR体とも容易に合成することができた。次に1を用いたトランス-スチルベンの不斉OsO₄酸化を検討した。①置換基Rの効果。トルエン中の反応では、Rが長く、かさ高くなるにつれ、SS選択性が直線的に増大し、ネオヘキシルの場合100%eeと完全な立体選択性を示した。②溶媒効果(1bの場合)。顕著な溶媒効果が見られ、トルエンでは100%eeだが、CH₂Cl₂中では56%eeに低下し、アセトンでは80%ee、THFでは反応速度が非常に遅くなり、また選択性も25%eeに低下した。③温度効果。-78°Cでは100%eeであるが、温度が上昇すると選択性は低下し、-20°C以上では急激に低下した。-60°Cから-20°Cの3点についてS体とR体の比の対数と温度の逆数をプロットすると直線になり、S体とR体を与えるジアステレオメリックな遷移状態はそれぞれ単一である事が示唆された。次に、1bまたは1dを用い-78°Cで種々のオレフィンについての不斉酸化を検討した(表1)。光学純度はジオールをベンゾエートに誘導したのち光学活性カラムを用いたHPLC分析で、また絶対配置はジオールの旋光度から決定した。芳香族オレフィン、脂肪族オレフィンは、CH₂Cl₂中で高い選択性を示すという興味深い事実を見いだした。また、トランス-1, 2-二置換オレフィン及び末端オレフィンの不斉酸化で、90%ee以上の世界最高の選択性を実現する事に成功した。シス及び三置換オレフィンの酸化は、中程度の選択性を与えた。

ところで、OsO₄酸化はシス-ジオールを立体特異的に与える事から、協奏的な[3+2]の環化付加反応であると考えられてきた。しかし、Sharplessらは[2+2]の4員環メタラシクル中間体を經由する機構を提唱しており、まだ反応機構は明らかになっていない。1bを用いた不斉酸化の中間体である、オスメートエステル-ジアミン錯体BのX線結晶構造解析の結果、図1に示すように1bのかさ高いネオヘキシル基とフェニル基が向かい合った構造である

ことが明らかとなった。一方、Houk らの計算は、1bSS と OsO₄ の錯体が [3 + 2] 型でスチレンと反応する時、ネオヘキシル基とフェニル基が向かい合っている SS 体を与える遷移状態が、RR 体を与える遷移状態に比べ 1.0 Kcalmol⁻¹ 安定であることを示した。オスメートエステルも、やはりネオヘキシル基とフェニル基が向かい合っている方が副生成物よりも 1.1 Kcalmol⁻¹ 安定であるという計算結果が得られた。すなわち、配位子のネオヘキシル基とオレフィンの置換基の間には、立体反発ではなく引力的な相互作用 (CH- π 相互作用など) が働いていると考えた方が理解し易い。単純な [2 + 2] 型機構でも選択性を説明できると思われる。

第三章 オレフィンのジアステレオ面選択的四酸化オスmium酸化

アリル位に不斉を有するオレフィンの OsO₄ 酸化は数多く報告されているが、いずれの場合もアリル位の置換基に対してアンチ選択的である。もしシン-アンチのつくり分けを可能にする方法が開発できれば、有機合成的にはその利用価値は高いものになる。そこで、1 を用いたジアステレオ選択的 OsO₄ 酸化を検討した。配位子を用いた酸化は CH₂Cl₂ 中 -78°C で行った。Upjohn 法では、1 対 2.3 でアンチ体が優先した。アキラルな TMEDA を用いるとアンチ選択性は 1 対 12 に向上し、1bRR を用いると更に 1 対 65 にアンチ選択性は向上した。1bSS (mismatched, pair) を用いると 1.8 対 1 と約 2 倍のシン選択性が得られ、アキラルな TMEDA を用いたよりも単純計算で 21.6 倍シン選択性が向上した事になる。次に、シン・アンチ選択性に対する基質の保護基の影響について調べた (表 2)。TBS エーテルではシン選択性 2.8 対 1 に向上した。アセテートの場合、1bSS を用いると 17 対 1 でシン体が、1bRR を用いると 23 対 1 でアンチ体が得られ、試剤制御によるほぼ完全な立体制御に成功した。

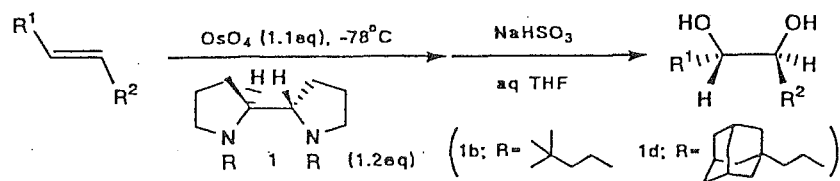
第四章 (+)-Swainsonine の合成

(-)-Swainsonine は、ミズキ科の植物から単離されたインドリジジンアルカロイドであり、アルファーマンノシダーゼ阻害及び免疫賦活作用を有する事が知られている。その対掌体である (+)-5 は合成されておらず、また水酸基の立体化学と酵素阻害作用の相関に興味もたれているので、5 の合成を検討した (スキーム 1)。昨年当研究室の岩隈は、5 の合成中間体である 6 の OsO₄ 酸化を検討したが、Upjohn 法でも、1b を用いても、 α -ジオールが優先して得られる事を見いだした。一方、高畑らによると 7 の OsO₄ 酸化は β 選択的である。従って、7 に類似した 8 の OsO₄ 酸化も β 選択的に進行する可能性があり、しかも、1 を用いた試剤制御により、更に選択性を向上させることができるのではないかと期待した。岩隈らの方法に従い L-グルタミン酸からオレフィン 8 を合成した。次にオレフィン 8 の OsO₄ 酸化について検討した。Upjohn 法による酸化後、既知物質に誘導し、NMR を比較したところ 6.9 対 1 で望む β 体が優先して得られた。1bSS を用いた OsO₄ 酸化では、1.4 対 1 で α 体が優先し、RR 体を用いても 3 対 1 で α 体が優先して生成した。結局、Upjohn 法による酸化が最も好ましい選択性を与えたので、この方法で得た 10 β を 5 へ誘導した。オレフィン 6 及び 8 の OsO₄ 酸化の面選択性の違いは、

それぞれのモデル化合物の MNDO 計算による安定配座から、基質に試剤が接近する際の、1, 2 および 1, 3 の相互作用のバランスによって説明できる事がわかった。

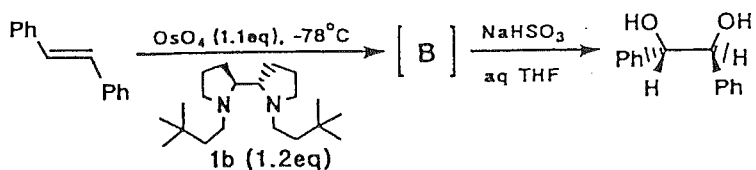
第五章 触媒的不斉四酸化オスミウム酸化

ジアミン型配位子 1 を用いた場合には触媒的酸化が進行しないことが明らかとなった。その理由は、中間体のオスメートエステルが非常に安定であるために酸化加水分解が進行しないからである。そこで、モノアミン型であり、OsO₄ への配位能力が強い DABCO 型不斉配位子 11 を新たに設計・合成し、触媒的不斉酸化を検討した。11a は酒石酸から合成し、11b-11c は、11a から誘導した。まず、Upjohn 法に準じて (OsO₄ (1 mol%), 11 (10 mol%), NMO (120 mol%), acetone-H₂O, 0°C), トランス-スチルベンの不斉酸化を検討した。11a では、7% ee で RR ジオールを与えた。次に、フェリシアン化カリウムを用いる条件 (OsO₄ (1 mol%), 11 (10 mol%), K₃Fe(CN)₆ (300 mol%), K₂CO₃ (300 mol%), tBuOH-H₂O, 室温) での不斉酸化を検討した。11a では 24% ee で RR ジオールを与え、NMO の系に比べて 3 倍以上も不斉収率が向上した。11b では面選択が逆転し、19% ee で SS ジオールを与え、さらにかき高い 11c では、不斉収率が 41% に向上した。次に 11c の量と不斉収率の関係について調べた (図 2)。11c を 10 mol% から 5 mol% に減らしても不斉収率はほとんど変化しないが、5 mol% 以下になると減少しはじめた。次に、11c を 5 mol% に固定し、OsO₄ の量を 1 mol% から 0.2 mol% に減らしても、不斉収率はほとんど低下せず、優れた不斉触媒系となりうる事が明らかとなった。5 mol% の 11c を用いて、種々のオレフィンの不斉酸化を検討した (表 3)。トランス-スチルベンで 40% ee, トランス-3-ヘキセンで 41% ee を与え、対称的なオレフィンで高い選択性を示す傾向にある。



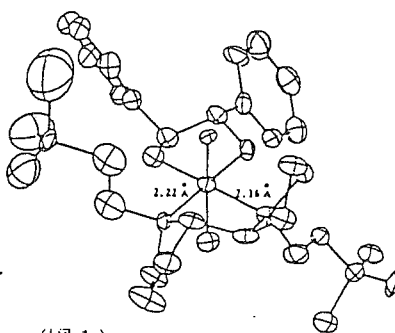
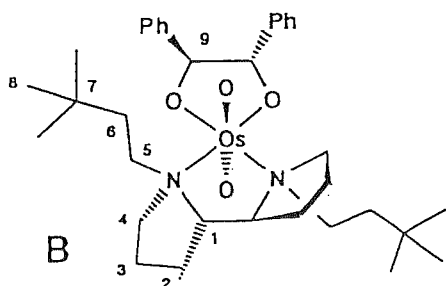
(表 1)

entry	olefin	solvent	%ee 1b (1d)	%yield 1b (1d)	config.
1		Toluene	100 (99)	96 (76)	SS(SS)
2		Toluene	92	95	SS
3		Toluene	99 (98)	97 (51)	
4		CH ₂ Cl ₂	98	79	RR (RR)
5		CH ₂ Cl ₂	98	90	
6		CH ₂ Cl ₂	99	87	
7		CH ₂ Cl ₂	96 (99)	82 (70)	SS (SS)
8		CH ₂ Cl ₂	93 (91)	90 (63)	
9		CH ₂ Cl ₂	98 (98)	93 (65)	
10		CH ₂ Cl ₂	91 (88)	90 (70)	S (S)
11		Toluene	88 (97)	90 (58)	S (S)



ORTEP Drawing of Osmate ester-Diamine Complex

Crystal data: orthorhombic $P2_12_12_1$
 $a=25.92\text{\AA}$, $b=12.16\text{\AA}$, $c=10.57\text{\AA}$
 $\alpha=\beta=\gamma=90.0^\circ$, $Z=4$, $V=3328\text{\AA}^3$, $D_{\text{calcd}}=1.49\text{gcm}^{-3}$
 Final R value=0.066 for 2879 reflections
 (Rigaku AFC5-R, MoK α)



(図 1)

brown needles: mp 180°C (dec.)
 $[\alpha]_D^{24} -1052^\circ$ (c 0.51, EtOH)

UV λ_{max} (99.5% EtOH) 300(log ϵ , 6.48), 463(5.18),
 598(sh, 4.56) nm

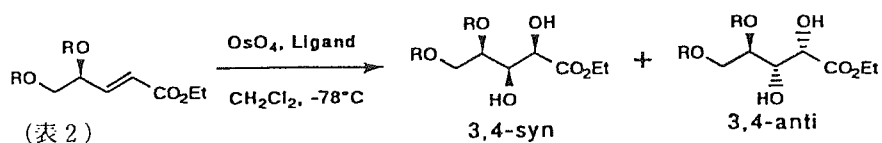
IR(KBr) ν 1017(C-O), 841(OsO $_2$), 607(Os-O) cm^{-1}

^1H NMR(400MHz, CDCl $_3$)

0.91 (18H, s)
 1.34 (2H, td, $J=12.8, 4.9\text{Hz}$, H $_{6a}$)
 1.73 (2H, dq, $J=13.0, 7.0\text{Hz}$, H $_{2a}$)
 1.98-2.11 (4H, m, H $_{3a,3b}$)
 2.24-2.35 (2H, m, H $_{2b}$)
 2.67 (2H, td, $J=12.8, 4.0\text{Hz}$, H $_{6a}$)
 2.89 (2H, td, $J=12.0, 4.9\text{Hz}$, H $_{5a}$)
 3.33 (2H, ddd, $J=13.2, 6.0, 5.0\text{Hz}$, H $_{4a}$)
 3.45 (2H, td, $J=12.0, 4.0\text{Hz}$, H $_{5b}$)
 3.40-3.50 (2H, m, H $_1$)
 3.68 (2H, td, $J=13.2, 9.8\text{Hz}$, H $_{4b}$)
 5.02 (2H, s)
 7.12-7.23 (10H, m)

^{13}C NMR(50MHz, CDCl $_3$)

21.69(CH $_2$, C $_3$)
 25.46(CH $_2$, C $_2$)
 29.48(CH $_3$, C $_8$)
 29.88(C, C $_7$)
 36.63(CH $_2$, C $_6$)
 52.98(CH $_2$, C $_4$)
 58.36(CH $_2$, C $_5$)
 78.78(CH, C $_1$)
 98.57(CH, C $_9$)
 126.92, 127.19, 128.08(CH, C $_{11}, C_{12}, C_{13}$)
 141.45(C, C $_{10}$)

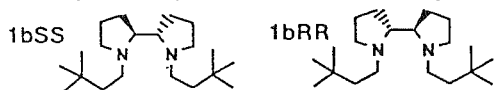


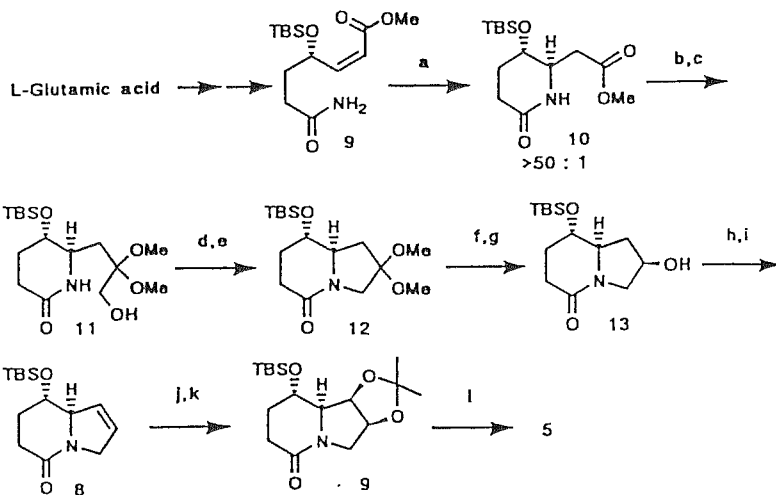
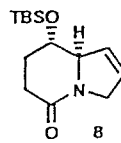
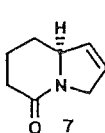
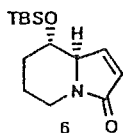
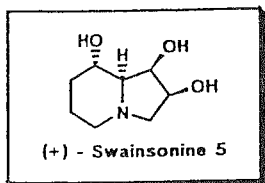
entry	olefin	condition ^{a)}	yield (%)	3,4 - syn : 3,4 -anti
1		catalytic	91	1 : 2.3
2		1bSS	95	1.8 : 1
3	2	1bRR	96	1 : 65

4		catalytic	98	1 : 6.0
5		1bSS	96	2.8 : 1
6	3	1bRR	97	1 : 9.2

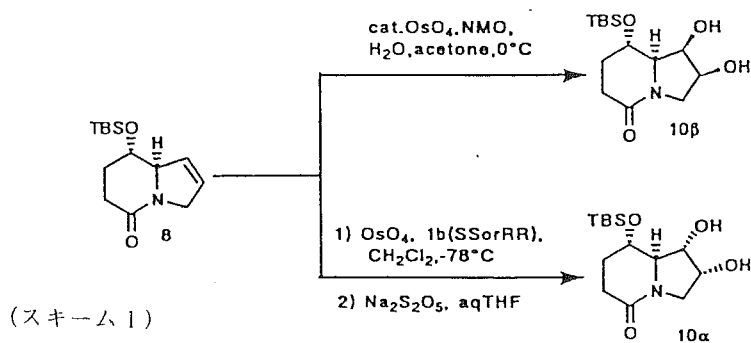
7		catalytic	79	1 : 4.1
8		1bSS	93	17 : 1
9	4	1bRR	97	1 : 23

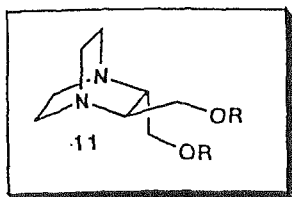
a) catalytic : OsO₄(1mol%), NMO, acetone-H₂O, 0°C



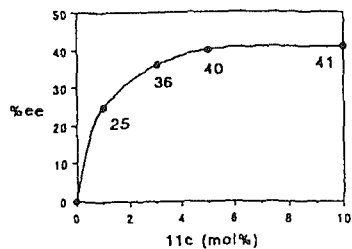


- a) $t\text{BuOK}$, THF, -55°C , 80%; b) 1) LiCH_2Br , 2) $n\text{BuLi}$, THF, -90°C , 59%; c) K_2CO_3 , MeOH, 92%;
 d) MsCl , Et_3N , CH_2Cl_2 , 94%; e) KH , THF, 87%; f) TsOH , acetone, 77%; g) NaBH_4 , MeOH, 0°C , 98%;
 h) 1) NaH , THF, 2) CS_2 , 3) MeI , 98%; i) 180°C , 68%; j) cat. OsO_4 , NMO, H_2O , acetone, 0° ;
 k) 2-methoxypropane, CSA, CH_2Cl_2 , 57% (2steps); l) 1) BH_3 , THF, 2) 1NHCl , Et_2O

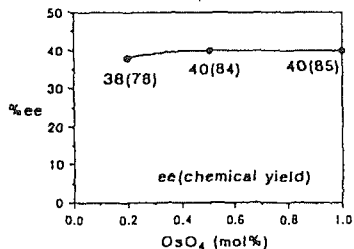




11a; R=Bn
 11b; R=TBS
 11c; R=TBPS



(图 2) 11c mol% vs. %ee



(图 3) OsO₄ mol% vs. %ee (11c 5mol%)

(表 3)

olefin	%yield	%ee	config.
	85	40	SS
	95	19	SS
	80	21	S
	83	41	SS
	92	27	S
	95	18	SS
	66	12	1S2R

論文審査の結果の要旨

四酸化オスミウムを用いてオレフィン類をシス-ジオールに変換する反応は、高度に官能化された生理活性物質や機能物質等の合成に欠かすことのできない基本的反応一つである。それをいかに立体選択的に行なうかは、現代有機合成化学の重要課題の一つである。本論文で著者は、当該反応を高エナンチオ選択的に行なうための非常に優れた不斉配位子の開発に成功し、選択性発現機構についても新しいモデルを提唱した。更に、この不斉反応の触媒化にも成功して、この分野の研究の進歩に画期的な貢献をした。

まず第一章で不斉四酸化オスミウム酸化反応の歴史を概観し、選択性の基質依存性や立体選択性に大きな問題が残っていることを明らかにした。更に、触媒的酸化反応も、選択性やオスミウム及び配位子の使用量において改良されるべき点が非常に多いことを明確にした。

第二章では、量論的に優れたエナンチオ面選択的四酸化オスミウム酸化に利用できる1, 1'-ジアルキル-2, 2'-ピピロリジン型配位子を合成した。酒石酸を用いた効率の良い光学分割法を確立し、種々のオレフィン類の不斉ジヒドロキシル化反応を検討した。そして、ネオヘキシル誘導体を用いた時、世界一の極めて優れたエナンチオ面選択性が得られることを見出し、しかも顕著な溶媒効果を認めた。オスメートエステル配位子錯体のX線結晶構造解析にも成功し、これらの結果を総合して、オレフィンの置換基と配位子のネオヘキシル基との間に安定化相互作用が働く新しい[3+2]型遷移状態モデルを提出した。

第三章では、アリル位に酸素置換基を有するオレフィン類のジヒドロキシル化はアンチ選択的に進行する場合が多いが、前章で開発した配位子を用いて、適当に基質の保護基を選択すれば、ほぼ完全にしかも自由な立体制御が可能であることを証明した。

第四章では、上記反応を利用して簡便なスワインソニン・アルカロイドの立体選択的合成を達成した。

第五章では、高価で有毒な四酸化オスミウムと、不斉配位子の量を触媒量に減量することを検討し、新しいDABCO型の不斉配位子によってそれが初めて可能であることを見出した。

以上の著者の研究は、自立した研究活動を行うに必要な高度の研究能力と学識を有することを示している。よって、大石徹提出の論文は、博士(理学)の学位論文として合格と認める。