

氏名・(本籍)	ふる た とし あき 古 田 寿 昭
学位の種類	博 士 (理 学)
学位記番号	理 第 9 8 1 号
学位授与年月日	平 成 3 年 11 月 27 日
学位授与の要件	学位規則第 4 条第 2 項該当
最終学歴	昭和63年 3 月 東北大学大学院理学研究科 (前期 2 年の課程) 化学第二専攻修了
学位論文題目	Development of New Synthetic Reactions with Heteroatom (Ga, P, and Pb) Compounds (ヘテロ元素(Ga, P, Pb)を用いる新合成反応の開発)
論文審査委員	(主査) 教 授 山 本 嘉 則      教 授 櫻 井 英 樹 教 授 吉 藤 正 明

## 論 文 目 次

Introduction (序論)

Chapter 1. Group 13 Organometallics Mediated Medium Sized Lactam Synthesis.

(第一章 13族有機金属を用いる中員環ラクタム合成)

Chapter 2. Mild Solvolysis of Carboxylic Acid Esters under High Pressure.

(第二章 超高压によるエステルの温和な加溶媒分解の新方法)

Chapter 3. New Method for Construction of Cyclic Enones via Phosphonate Anions.

(第三章 リンの特性を活用した  $\beta$ -置換環状エノン合成の新手法)

Chapter 4. Substrate Controlled Asymmetric Introduction Stereoselective Construction of Three Contiguous Chiral Centers.

(第四章 3点連続不斉中心の高立体選択的構築法)

# 論文内容要旨

## 序 論

現代の合成化学において最も重要なことは、いかにして高い選択性で目的物を得るかということである。

一般に合成化学で問題となる選択性には、官能基一、位置一、立体一の3つがあげられるが、高い選択性を獲得するためには、これを支配する熱力学的諸量を考慮に入れる必要がある。すなわち、速度論支配下における活性自由エネルギー差 ( $\Delta\Delta G^*$ ) 及び熱力学支配下における自由エネルギー差 ( $\Delta\Delta G$ ) である。しかし、実際の反応においてこれら熱力学的諸量をいかにしてコントロールし、高い選択性を得るかという確立した理論はなく、新しい反応例の蓄積が必要である。

私は、従来合成化学では応用例が少ないガリウムと鉛、反応タイプが限られていたリンの特性、及び、超高压という新しい反応場を活用することで、4つの異なるタイプの反応において、新しくしかも高選択的な方法の開発を目的として研究を行った。

## 第一章 13族有機金属を用いる中員環ラクタム合成

中、大員環ラクタム化合物は、天然有機化合物中に数多く見いだされ、そのほとんどは重要な生理活性をもっている。鎖状前駆体からこれを合成する際の問題の一つに、いかにして不利なエントロピー効果に打ち勝って閉環を行うか、ということがある。

このエントロピー効果を克服するためにいくつかの方法が考案されているが、中員環合成に限って言えば、有効な方法は非常に少ない。これらのなかに、金属の鑄型効果を利用する方法がある。私は、空軌道を持ちしかも脱水能力のある金属反応剤として、13族有機金属試薬  $R_3M$  ( $M=Al, Ga$ ) に注目し、これを用いて  $\omega$ -アミノ酸の縮合反応を検討した。

結果は Fig. 1 にグラフとしてまとめた。

5, 6員環は,  $R_3Ga, R_3Al$  どちらを用いても容易に高収率で形成することが出来た。7員環になると  $R_3Ga$  が優れていることが解り、この傾向は、8員環で更にはっきりした。  $Et_3Al$  では7%しか得られなかったが、  $Et_3Ga$  では単離収率43%と、高度希釈法を使わない方法としては従来にない高い収率で8員環ラクタムを形成することが出来た。

反応中間体として、1のような金属を含む環状構造を仮定すれば、反応点の接近、及び、環歪みの減少によって中員環の場合でも比較的高収率が得られたことが説明できる。

## 第二章 超高压によるエステルの温和な加溶媒分解の新方法

エステルの加水分解を中性に近い条件で、しかも、有機溶媒中で行うことが出来れば、酸、塩基に不安定な化合物や、水系溶媒への溶解性に問題のある化合物への適用など応用面は非常に広く、その重要性は高い。

私は、種々のカルボン酸エステルの加水分解が、アセトニトリル中2～3当量の水とアミンの存在下、超高压によって著しく促進されることを見いだした。

この方法で、水溶性の高いセリン誘導体(2)や、酸、塩基に弱いアラキドン酸エステル(3)、 $\beta$ -ヒドロキシエステル(4)などを高収率で加水分解し簡単に単離することが出来る。

また、溶媒をアルコールにするとエステルのアルコール交換が、0.1当量のアミン存在下、超高压によって著しく促進されることも見いだした。

更にこれらの方法によって、ジエステルの選択的脱保護も可能である。すなわち、ジエステル5において、メタノール中の0.1当量のジイソプロピルアミンを用いる高压アルコール交換によって12位のアセチル基のみを選択的に脱保護することが出来た。さらに、5をアセトニトリルを溶媒として高压加水分解すると、(Method A) 1位のメチルエステル部分を高選択的に脱保護することが出来た。このような選択的脱保護は、通常の方法(Method B)では不可能である。

一般に、活性化体積( $\Delta V^*$ )が負であるような反応は加圧によって促進されることが知られている。このことは、活性化体積の違いを利用すれば、常圧下とは全く異なる選択性が、高压下で得られる可能性を意味している。今回、高压加水分解で得られた選択性はこれを端的に示した例であると言える。

### 第三章 リンの特性を活用した $\beta$ -置換還状エノン合成の新手法

$\beta$ 位に置換基Rを持つ還状エノン類(5, 6員還)のうち、現在汎用されている有機金属反応剤を経由する方法では、得ることが困難な置換様式を持つものの効率良い合成法の開発を目的とし研究を行った。

その結果、式-1に示すようなリンの特性を活用した全く新しい合成法の開発に成功した。この方法では従来法では低収率でしか得られない、 $\beta$ -位に枝分かれした置換基を持ち、エステルや末端アセチレンを持つものの合成が可能である。 $n=2$ の場合、反応は一気に進行し、 $\beta$ -置換シクロヘキセノンが得られ、適当なタイミングでクロロトリメチルシランを存在させると収率が向上する。

次に、 $n=1$ の場合について同様な変換を検討したところ、付加生成物(6)を単離することが出来た。これを水素化ナトリウムなどの塩基で処理することにより、 $\beta$ -置換のシクロペンテンオンを得ることが出来た。両者の反応性の違いはレトアルドール開裂の際の環状構造における立体電子的効果で説明できる。

またこの反応を $\alpha$ -アコラジエンの短段階合成に利用した。

更にこの合成法の特徴を活かして、 $\beta$ -置換シクロヘキセノンの不斉合成を行った。すなわち、光学活性なD-フェニルグリシンから合成したリン酸エステル誘導体を用いることによって、対称面 $\sigma$ を持つ還状1, 3-ジケトンから、側鎖に不斉点を持つ光学活性な $\beta$ -置換シクロヘキセノンを合成することに成功した。得られた化合物の光学純度は24%eeとそれほど高くなかった

が、光学活性源の最適化によって向上の余地はある。

式-1で示した変換は、 $\alpha$ -位のアニオンを安定化するリン酸エステルの性質によって制御され、高収率で目的とする環状エノンのみを得ることが出来る。

#### 第四章 3点連続不斉中心の高立体選択的構築法

ブラシノステロイド類は、植物の生長促進ホルモンとして注目を集めているが、これを合成するためには高度に酸化された側鎖の立体選択的構築法の開発が必要である。

私は、ブラシノステロイド類に共通の部分構造である(20S, 22R, 23R)の側鎖を高立体選択的に構築することを目的として、 $\alpha$ -アルコキシ有機鉛化合物と $\alpha$ 位に不斉点を持つアルデヒドとの反応を検討した。

光学活性な鉛化合物(S)-7を合成し(20S)のアルデヒド8と四塩化チタン存在下反応させたところ、(20S, 22R, 23R)の立体を持つクラムーシン体のトリオール誘導体9のみが得られた。これに対し、(R)-7と8の反応は非常に遅く、立体選択性も見られなかったことから、ラセミ体の(±)-7と8の反応を検討した。

4モル当量の(±)-7と8を反応させたところ、99%の単離収率でクラムーシン体のトリオール誘導体9のみが得られた。この結果は、8による(±)-7の速度論的光学分割を伴って反応が進行し、(S)-7のみが反応したことを示している。四塩化チタンを介在した分子間キレーションによって高度に規制された遷移状態を考えると、観測された選択性及び光学分割が説明できる。

またこの仮定をもとに、ジアステレオ面を区別し易いアルデヒドにおいてのみ高選択性が得られることを予想し、これを実際に確かめた。

さらに、トリブチルプランビリチウムの新規合成法を開発し、これから合成したアリロキシ鉛化合物(±)-10と8の反応をもとに28-ノルブラシノライドの高立体選択的形式的全合成を完成した。

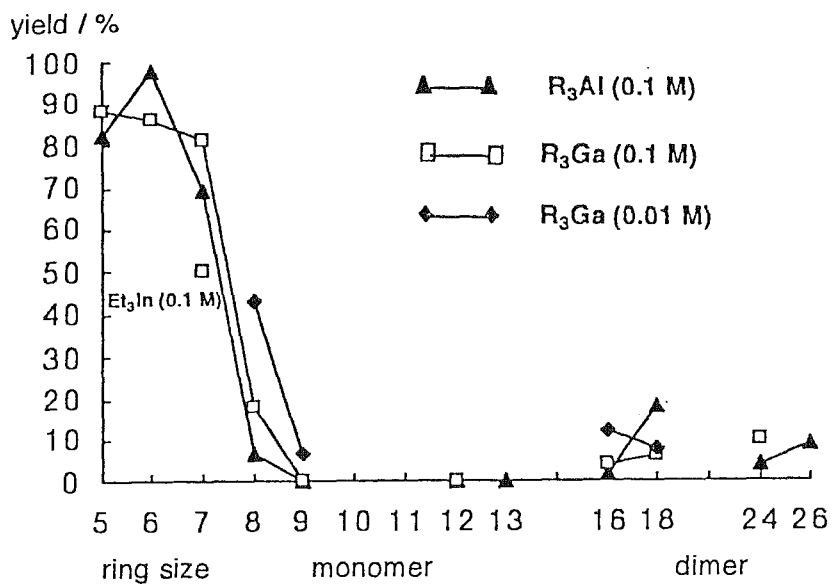
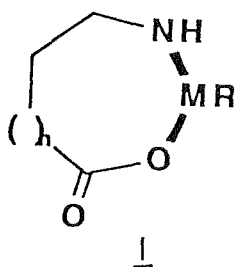
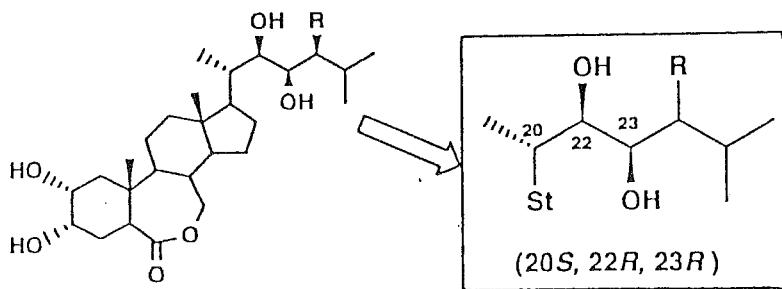


Fig. 1

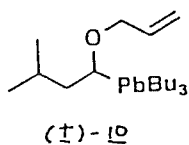
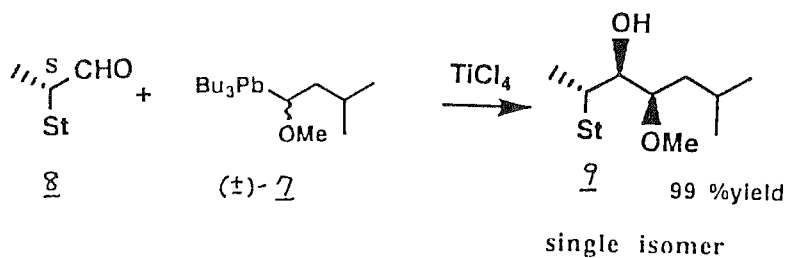
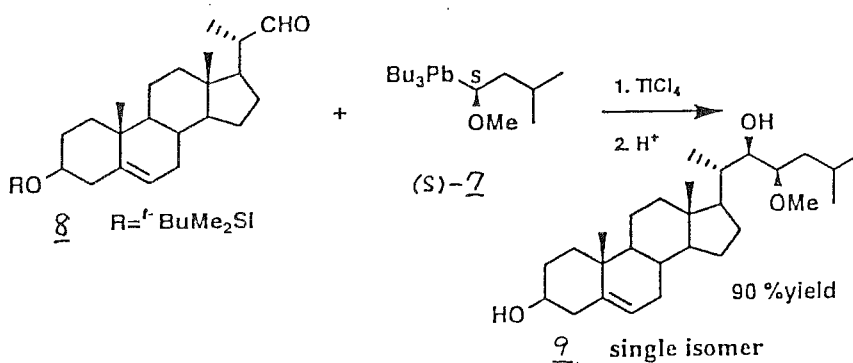


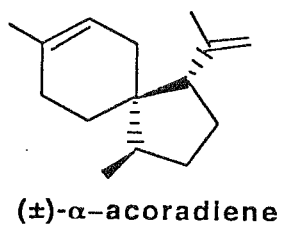
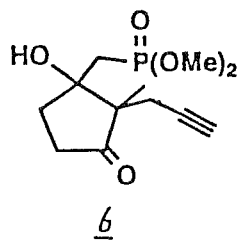
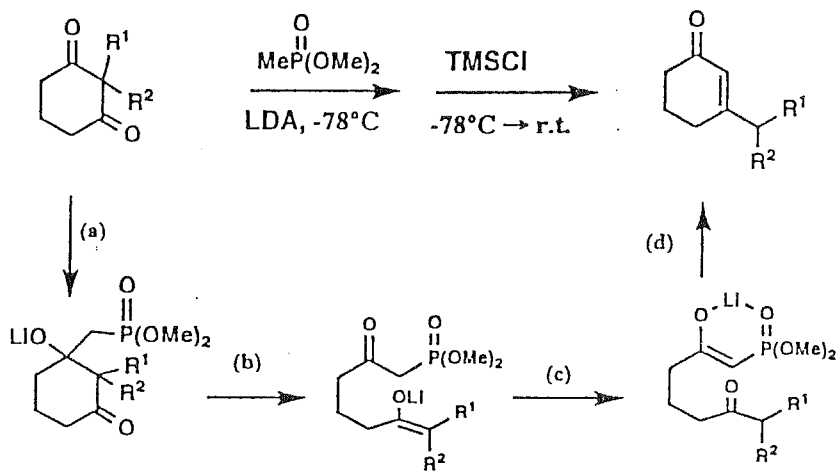
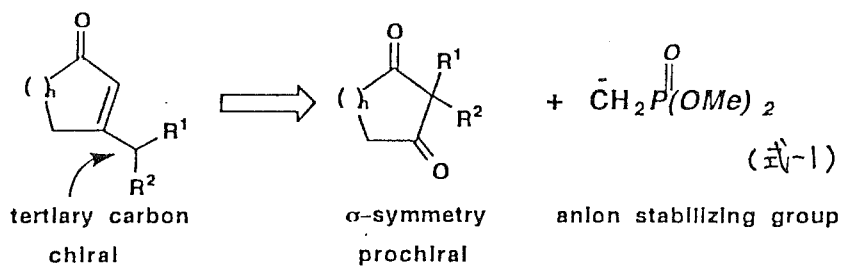
brassinosteroids, plant growth-promoting substances



R=CH<sub>3</sub> : brassinolide  
R=H : 28-norbrassinolide

R = H, CH<sub>3</sub>, C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>









## 論文審査の結果の要旨

精密化が進む合成化学において、高い選択性を持つ反応を開発することの重要性は高い。

本論文提出者は、ヘテロ元素 (Ga, P, Pb) の特性及び、超高圧下という新しい反応場を活用することで、4つの異なるタイプの反応における、新しくしかも高選択的な方法の開発を目的として研究を行っている。

まず第一章では、直鎖アミノカルボン酸の脱水縮合による閉環反応において13族有機金属化合物  $R_3Al$  と  $R_3Ga$  が有効なことを見いだしている。中でも縮合剤として  $Et_3Ga$  を用いた場合、従来にない高い収率で8員環ラクタムをも得ることに成功している。

第二章では、有機溶媒中一当量のアミン存在下室温という温和な条件で、エステル型保護基の脱保護が、超高圧によって可能となることを見だし、アミノ酸や長鎖不飽和脂肪酸などに適用出来ることを示している。更に、常圧下の反応では不可能な、反応の活性化体積差を利用した化学選択的脱保護が可能であることを明らかにしている。

第三章では、リン酸エステルの性質によって制御された骨格転位反応を経由する環状エノン (5及び6員環) の新しい合成法を開発している。この方法によれば、従来法では導入困難な置換様式を持つものの合成が可能となる。またセスキテルペン  $\alpha$ -アコラジエンの短段階合成に利用しこの方法の有用性を示すと共に、光学活性なリン酸エステルを用いることで  $\beta$ -置換シクロヘキセノンの不斉合成にも成功している。

第四章では、アルデヒド、 $\alpha$ -アルコキシ有機鉛化合物-四塩化チタン複合反応系によって、連続する3点の不斉を高度に制御しながら炭素-炭素結合が形成出来ることを見だし、28-ノルブラシノライドの高立体選択的合成に応用している。更にこの反応が光学活性なアルデヒドによるラセミ体の鉛化合物の速度論的分割を伴って進行し、分割の効率がアルデヒド側のジアステレオ面の区別され易さに依存することを明らかにしている。

以上のように本論文は、利用例がそれほど多くないガリウム鉛の精密合成における有用性を明らかにしたほか、リンの特性を活用した新しい転位反応を開発したものであり、更に超高圧の適用が、常圧下では不可能な反応の達成及び選択性の発現を可能にすることを実験的に示したものである。

このことは本論文提出者が、自立して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、古田寿昭提出の論文は博士(理学)の学位論文として合格と認める。