

氏名(生年月日) **村田 裕基** (1987年2月12日)

学位の種類 博士(薬学)

学位記番号 博第161号

学位授与の日付 2016年9月30日

学位授与の要件 学位規則第4条第1項該当

学位論文題目 2,5-二置換 THF 環形成における分子内 oxypalladation および oxy-Michael 反応の立体化学と反応機構

論文審査委員 (主査) 教授 上西 潤一

(副査) 教授 山下 正行

(副査) 教授 松田 久司

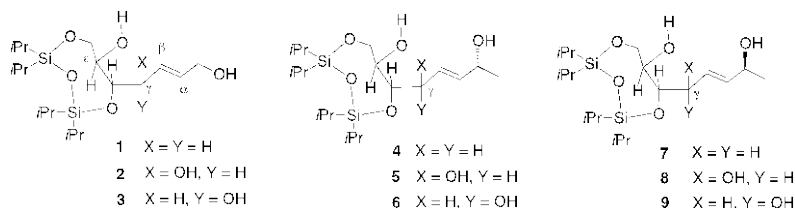
論文内容の要旨

酸素環状化合物は、複素環化合物の一翼を担っている重要な環化合物である。環の大きさは三員環のオキシランから大環状エーテルまで様々であるが、5員環状酸素化合物であるテトラヒドロフラン (THF) 環は親水性と親油性を併せもち、ユニークな性質を呈する特異な環化合物である。その中で2,5位が炭素置換したTHF環は天然有機化合物、C-ヌクレオシド、生理活性化合物に多く見出される骨格として重要である。これらTHF環の形成には既に多くの方法が知られているが、本研究ではキラルなアリルアルコールを基質として2価Pd触媒を用いる oxypalladation による方法と α,β -不飽和カルボニル基に対する oxy-Michael (O-Michael)反応を用いる方法を用いてTHF環を合成し、THF環構築の立体化学と反応機構についての新しい知見を得る事が出来た。

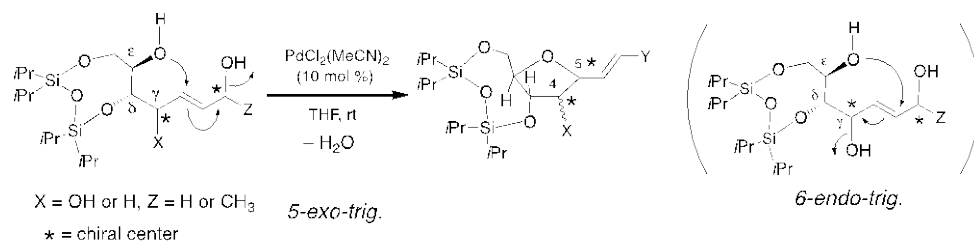
Oxypalladation による 2,5-炭素二置換 THF 化合物の合成と立体化学

2価Pd触媒を用いる oxypalladation 反応は Wacker 酸化に代表されるアルケンへの酸化的 O-C ボンド形成反応である。分子内 oxypalladation 反応では酸素環状化合物を効率的に与える事から、優れた酸素環形成反応として用いられてきた。しかしながら、この反応ではアルケンへの面選択性に加えて酸化的 O-C ボンド形成反応が *cis(syn)*-oxypalladation および *trans(anti)*-oxypalladation の2つ機構で起きる可能性が存在する。この機構に関しては長い間議論が続いてきたが、2価Pdを用いる触媒反応特有の還元・酸化機構を経由するため反応系内が複雑であり、またその条件の多様性のため完全な議論の収束に至っていない。申請者のグループでは、 η -, ζ - および ε -位に水酸基を有する不斉 allyl alcohol を基質として、分子内 oxypalladation 反応を用いる環化反応を検討した。そしてキラルなアリルアルコールが、反応の重要な中間体である Pd- π -complex の立体選択的な形成に寄与することを明らかにし、反応が *cis*-oxypalladation で進行する機構を提唱してきた。

この背景のもと、申請者は複数の水酸基を有するペントース由来の 1 から 9 の環化前駆体を合成し、これらを用いて、oxypalladation 反応に供し、2,5-二置換 THF 化合物の合成とその立体化学を調べた。



(1) 環化反応は、触媒量の2価Pdの存在下にTHF溶媒中、室温、数十分という温和な条件下に起こり、共生成物が水だけのきれいな反応である。基質の γ -位に水酸基が存在する場合には6-endo-trigonalな環化を経由してジヒドロピランを与える可能性もあったが、 γ -位水酸基の存在あるいは非存在に関わらず生成物はすべて5-exo-trigonal環化を経て、5位アルケニル置換THF環化合物を与えた。

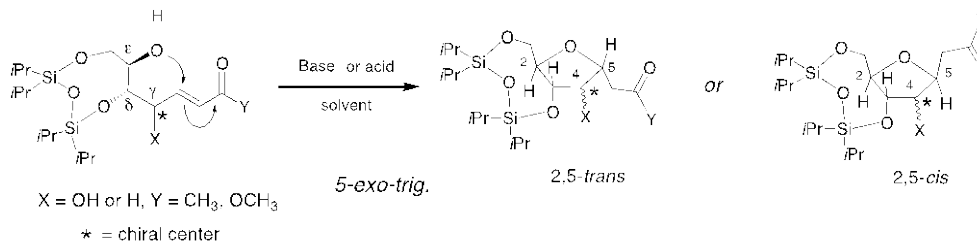


(2) 反応においては、キラルなアリル水酸基に誘導されて起きるアルケン配位面の選択が、生成物の立体化学に大きく影響した。しかし一方で、基質の立体化学により求核性水酸基に誘導されて起きるPdの面選択的配位に基づく生成物が生成した場合もあった。これは、O-C bond形成後に生成した σ -Pd錯体がsyn脱離する際にZ型アルケンを生ずる事で明らかになった。

(3) これら生成物の立体化学から考察して、反応機構はcis-oxypalladation およびsyn-eliminationを経由して進行していると考えると反応の現象を矛盾なく説明することができた。

O-Michael 反応を用いる 2,5-炭素二置換 THF 化合物の合成と立体化学

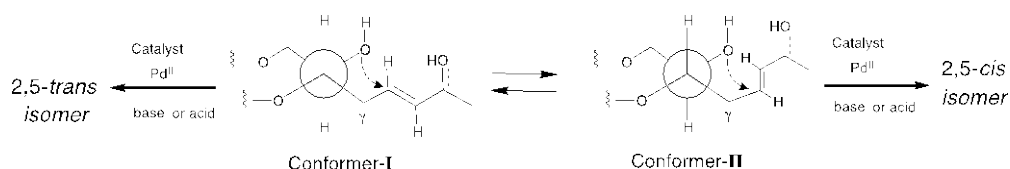
ϵ -位の水酸基が β -位のsp²炭素中心を攻撃する反応として α,β -不飽和カルボニル基に対するO-Michael反応がある。同反応について α,β -不飽和エステルに関するTHF環形成の反応例は多いが、 γ -位に水酸基がある基質や、 α,β -不飽和ケトンに対する例は数少ない。前節のO-C bond形成の立体化学に関連して、同骨格を有する α,β -不飽和カルボニルに対する共役付加について、塩基としてt-BuOKをまた酸としてカンファースルホン酸を用いてその面選択性を検討した。



その結果、本反応は γ -位の水酸基の影響を大きく受ける事が分かった。X(OH)がR配置の場合には酸触媒でも塩基触媒でも2,5-trans体だけが生成した。一方X(OH)がS配置の場合には、酸触媒を用いた場合には2,5-cis体だけが生成したが、塩基触媒を用いた場合には2,5-trans体および2,5-cis体がともに生成した。そして、 γ -位の置換基の存在が、環化の立体化学に与える影響を明らかにすることができた。

面選択性と反応機構

上記2種のO-C bond形成反応におけるアルケンへの面選択性には下図に示す通り2つの配座が考えられる。両反応における選択性の鍵は i) 配座 I における 1,3-allylic strain とは ii) 生成物である THF 環上の 3,4,5 位の連続する置換基の立体配置である。γ 位に置換基のない単純な基質では i, ii とも影響は小さく大きな選択性を与えない。一方、γ 位水酸基が R 配置の場合には、配座 I を経由して 2,5-*trans* 体が優先する。γ 位水酸基が S 配置の場合には配座 I と配座 II を経由して混合物を与える。O-Michael 反応では ii の効果が大きい、Pd 触媒を用いた環化反応ではアリルアルコールの2級水酸基の立体化学が、Pd の面選択性を支配し、それが環化の立体化学に大きな影響を与える機構が考えられる。



以上、2,5-炭素二置換 THF 環化合物は前述した通り重要な骨格であるが、その骨格を2価Pd触媒を用いる選択的な環形成反応およびO-Michael反応を用いる合成法により、5位アルケニルおよび酢酸エステル置換2,5-炭素二置換 THF 環化合物の合成を効率的に達成する事が出来た。そして、その反応機構を考察し、その立体化学を説明した。これらの知見は、今後一連の5-*exo-trigonal* 環化反応に活用されるであろうし、*cis-oxypalladation* の反応機構を説明する重要な支持材料となると考えられる。

審査の結果の要旨

酸素環状化合物は、複素環化合物の中でも窒素環状化合物に次いで重要な環状化合物である。環の大きさは3員環のオキシランから大環状エーテルまで様々であるが、5員環状酸素化合物であるテトラヒドロフラン (THF) 環は親水性と親油性を併せもち、ユニークな性質を呈することで、様々な機能を担う化合物の構成ユニットとして汎用されている。その中で2,5位が炭素置換したTHF環は、天然有機化合物、C-ヌクレオシド、生理活性化合物中に多く見出される骨格として重要であり、これら2,5位炭素置換THF環の形成には既に多くの方法が知られている。このような背景のもと、申請者はキラルなアリルアルコールを基質として2価Pd触媒を用いるoxypalladationによる方法と、 α,β -不飽和カルボニル基に対するoxy-Michael (O-Michael)反応を用いる方法を用いて、多置換THF環を合成し、THF環構築の立体化学とその反応機構について考察した。そして、以下の成果を得た。

- 1 ; Oxypalladation および O-Michael 反応を用いた環化反応を精査し、これまでの合成法では困難であった 2,3,4,5 位のすべての位置に置換基を有する THF 環を、立体化学を制御して選択的構築を達成した。本研究では原料に3種類のペントフラノースを用い、2,5位が炭素置換したTHF環に誘導したが、入手可能なペントフラノースから2,5位炭素置換THF環形成の道筋を開拓したことになり、一般的な変換法としても合成的価値は高い。特に、5位にアルケニル基やアセトニル基が導入可能になったことは、これらの官能基から更に炭素鎖が伸長出来るという意味で、誘導体合成にもたらす成果が期待される。
- 2 ; 広範な基質を用いて、環化の立体化学を調べた事により、oxypalladation のメカニズムが明確になった。即ち、これまで議論のあったメカニズムが、今回新たな実験的根拠を示す事で *cis-oxypalladation*、*syn-el*

imination の機構で進行するという証明がなされた。この証明は、学術的に重要な知見となり得ると考えられる。

3 ; これまで *O*-Michael 反応を用いた *5-exo-trigonal* 型の THF 環の構築は広く行なわれてきたが、 γ 位に置換基を有する基質についての *O*-Michael 反応の報告例が数少なかった。本研究により、その反応条件や反応の立体化学に関して γ 位置換基の効果を明らかにすることができた。

これらをまとめると、申請者が見出した成果は *5-exo-trigonal* 型の反応を用いてその立体化学に新規知見をもたらし、これまで長く議論のあった *oxypalladation* のメカニズムを大きく進展させた。加えて、市販のペントフラノースから多置換 THF 環への効率的変換を達成した事は合成化学的に価値の高い成果である。

以上、学位論文とその基礎となる報文の内容を審査した結果、本論文は博士（薬学）の学位論文としての価値を有するものと判断する。