

氏 名	わた なべ とし ゆき 渡 邊 俊 之
学位(専攻分野)	博 士 (薬 学)
学 位 記 番 号	薬 博 第 428 号
学位授与の日付	平 成 11 年 3 月 23 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	薬 学 研 究 科 薬 品 作 用 制 御 シ ス テ ム 専 攻
学 位 論 文 題 目	光学活性フォスフォネート試薬を用いる不斉オレフィン化に関する 研究 (主査)
論 文 調 査 委 員	教 授 富 士 薫 教 授 富 岡 清 教 授 井 深 俊 郎

論 文 内 容 の 要 旨

カルボニル基をオレフィンへと変換するWitting型の反応は有機合成化学上重要な炭素-炭素二重結合形成反応である。しかしながら、Witting型の反応は sp^3 炭素を新たに構築する反応ではないので不斉合成にはなじまない反応である。これを不斉合成に適用するためには、ジカルボニル化合物のエナンチオトピックまたはジアステレオトピックなカルボニル基を区別し、分子全体を非対称化すればよい。著者らの研究室では既に、光学活性1,1'-binaphthalene-2,2'-diol (BINOL)を不斉補助基とするHomer-Wadsworth-Emmons (HWE)型試薬がメソ型ビスクロ型 α -ジケトンエナンチオトピックなカルボニル基を効率良く識別し、高収率かつ高エナンチオ選択的に光学活性Z型オレフィン体を与えることを見いだしている。著者は本反応の広範な適用性の拡大と一般化を目的として光学活陸フォスフォネート試薬を用いる不斉オレフィン化の更なる検討を行った。

著者は、エノレート形成による反応障害の問題がない[2.2.1]もしくは[2.2.2]型の各種ビスクロ型 α -ジケトンエナンチオトピックなカルボニル基を基質に用い、光学活性フォスフォネート試薬による不斉オレフィン化の研究を行った。ビスクロ型 α -ジケトンエナンチオトピックなカルボニル基の5,6位にendo型に置換基を有する化合物ならびに5,6位が sp^2 結合である種々の化合物について不斉オレフィン化を検討したところ、いずれの場合にも反応は収率良く進行し、目的のE型およびZ型の光学活性オレフィンを得た。この際、高いエナンチオ選択性はZ型生成物に観察された。生成物の絶対構造は、光異性化反応とキラルHPLC分析、CDスペクトル測定およびX線結晶構造解析等により精査し決定した。この際E型およびZ型の生成物は、基質の異なるカルボニル基がそれぞれ優先的に識別され得られることを明かした。

反応生成物の詳細な検討から、本不斉オレフィン化において5,6位が sp^2 結合であるビスクロ型 α -ジケトンに対する求核攻撃が、一般的により立体的に不利であると考えられるexo方向から優先的に起こることが示唆された。この求核攻撃の方向性を確認する目的で、5,6位が sp^2 結合であるビスクロ型 α -ジケトンに対してモデル求核反応としてGrignard試薬による反応を行ったところ、いずれの場合においても求核攻撃が立体的に不利なendo方向から優先的に起こることが明らかとなった。そこでこの立体障害を凌駕する要因に対する合理的な説明を行うために分子軌道計算を行ったところ、5,6位が sp^2 結合であるビスクロ型 α -ジケトンLUMOにおいては、カルボニル π^* 軌道と5,6位のオレフィン π 軌道の位相が異なることが示された。従って求核剤の接近は5,6位のオレフィン π 軌道と逆位相、即ち負の相互作用が生じ、立体的にはより有利と思われるendo方向からの求核攻撃が分子軌道論的には不利となることが示唆された。すなわち、実験結果と理論計算からの予測が一致し、ビスクロ型 α -ジケトンの不斉オレフィン化の反応機構、特に試薬の基質に対する求核攻撃の方向性に関する合理的な説明付けを行うことができた。

σ 対称面を有する η 型の金属錯体は、金属の配位により反応性の制御と向上が期待されるのみならず、そのエナンチオトピックなカルボニル区別による面性不斉化合物への変換が可能である。このような生成物からは各種光学活性化合物への変換が可能である。著者はメソ型クロム-アリール錯体および鉄-ジエン錯体を基質とする不斉オレフィン化の検討を行い、63

～95%のエナンチオ選択性で面性不斉化合物の合成を行った。さらに、分子内に光学活性フォスフォネート部位を有する種々の基質を設計合成し、ジアステレオトピックなカルボニル区別に基づく環化反応を検討し80～88%のエナンチオ選択性で種々な光学活性縮環型化合物合成を行った。

論文審査の結果の要旨

カルボニル基をオレフィンへと変換するWitting型の反応は有機合成化学上重要な炭素-炭素二重結合形成反応である。しかしながら、Witting型の反応は sp^3 炭素を新たに構築する反応ではないので不斉合成にはなじまない反応である。これを不斉合成に適用するためには、ジカルボニル化合物のエナンチオトピックまたはジアステレオトピックなカルボニル基を区別し、分子全体を非対称化すればよい。著者らの研究室では既に、光学活性1,1'-binaphthalene-2,2'-diol (BINOL)を不斉補助基とするHorner-Wadsworth-Emmons (HWE) 型試薬がメソ型ビスクロ型 α -ジケトンエナンチオトピックなカルボニル基を効率良く識別し、高収率かつ高エナンチオ選択的に光学活性Z型オレフィン体を与えることを見いだしている。本研究はこの反応の広範な適用性の拡大と一般化を目的としたものである。

著者は、エノレート形成による反応障害の問題がない[2.2.1]および[2.2.2]型の各種ビスクロ型 α -ジケトン基質に用い、光学活性フォスフォネート試薬による不斉オレフィン化を行った。ビスクロ型 α -ジケトンの5,6位にendo型に置換基を有する化合物ならびに5,6位が sp^2 結合である種々の化合物について不斉オレフィン化を検討したところ、いずれの場合にも反応は収率良く進行し、目的のE型およびZ型の光学活性オレフィンを得た。この際、高いエナンチオ選択性はZ型生成物に観察された。生成物の絶対構造は誘導体のX線結晶構造解析および光異性化反応により決定した。この際E型およびZ型生成物は、基質の異なるカルボニル基がそれぞれ優先的に識別され得られることを明かした。

反応生成物の詳細な検討から、本不斉オレフィン化は5,6位が sp^2 結合であるビスクロ型 α -ジケトンに対しては一般的により立体的に不利であると考えられるexo方向から優先的に起こった結果であることが示唆された。この求核攻撃の方向性を確認する目的でモデル求核剤としてGrignard試薬による反応を行ったところ、いずれの場合に於ても求核攻撃が立体的に不利なexo方向から優先的に起こることが明かとなった。この立体障害を凌駕する要因に対する合理的な説明を行うために分子軌道計算を行ったところ、5,6位が sp^2 結合であるビスクロ型 α -ジケトンのLUMOにおいては、カルボニル π^* 軌道と5,6位のオレフィン π 軌道の位相が異なることが示された。即ち立体的にはより有利だと思われるendo方向からの求核攻撃が分子軌道論的には不利となることが示唆された。このように実験結果と理論計算からの予測が一致し、ビスクロ型 α -ジケトンの不斉オレフィン化の反応機構、特に試薬の基質に対する求核攻撃の方向性に関する合理的な説明付けを行うことができた。

σ 対称面を有する η 型の金属錯体は、金属の配位により反応性の制御と向上が期待されるのみならず、そのエナンチオトピックなカルボニル区別による面性不斉化合物への変換が可能である。このような生成物からは各種光学活性化合物への変換が可能である。著者はメソ型クロム-アリール錯体および鉄-ジエン錯体を基質とする不斉オレフィン化の検討を行い、63-95%のエナンチオ選択性で面性不斉化合物の合成を行った。さらに、分子内に光学活性フォスフォネート部位を有する種々の基質を設計合成し、ジアステレオトピックなカルボニル区別に基づく環化反応を検討し80-88%のエナンチオ選択性で種々な光学活性縮環型化合物合成を行った。

以上の研究は従来不斉合成にはなじまないとされてきたWitting型反応が不斉合成反応として充分利用出来ることを示したものである。よって、本論文は博士(薬学)の論文として価値あるものと認める。

更に、平成11年2月22日論文内容とそれに関連した口頭試問を行った結果合格と認めた。