糖質由来の不斉環境場を利用する立体選択的な有機合成反応の開発

戸　谷　希一郎

論　文　の　内　容　の　要　旨

現代有機合成化学の主要課題のひとつである不斉合成法の開発において、天然有機化合物を利用して不斉環境場を構築する手法は、実用的であり重要なものである。これまでに、アミノ酸やアルカロイド、テルペノイドなどを利用した立体選択的な合成反応が盛んに研究され、大きな成功をおさめている。これに対して糖質の利用に関しては研究例が多くはない。

しかしながら、糖質はその豊富な存在量に加え、様々な立体異性体として入手容易なため、多様な不斉環境を構築するための好適な条件を備えている。そこで著者は様々な糖誘導体(糖テンプレート)を用いて構築した不斉反応場において、合成化学上有用な各種炭素－炭素結合形成反応の立体制御を試みた。その結果、以下の5つの立体選択的な合成反応の開発に成功した。

1. 有機銅試薬の立体選択的な1,4-付加反応

グルコ-、マンノ-、ガラクトピラノシド由来のさまざまな糖テンプレートにエステル結合を介して共役エノン部を導入することで、反応部位近傍に不斉環境場を有する基質を調製した。この基質に対して各種グリニヤール試剤由来の有機銅試薬の1,4-付加反応を行った。その結果、高い立体選択性を示すいくつかの系を見出すことができた。また、用いる糖テンプレートの構造の違いによって*re*-面付加体、*si*-面付加体をそれぞれ高立体選択的につくりわけ可能であることも分かった。さらに、1,4-付加体から糖テンプレート部を除去し、キラルな化合物を単離する方法についても確立した。なお、ここで確立した糖テンプレートの除去法は後述の検討においても同様に適用することができた。

2. 有機リチウム試薬の立体選択的な1,4-付加反応

有機銅試薬の1,4-付加において、*re*-面付加体を高立体選択的に与えたグルコピラノシド型糖テンプレート部を有する基質に対し、各種の有機リチウム試薬を作用させたところ、1,4-付加反応が高収率かつ高立体選択的に進行することを見出した。また、このときの主生成物は*si*-面付加体であり、有機銅試薬と有機リチウム試薬を使い分けることで同一の基質から望みの光学異性体を合成できることが分かった。

3. 立体選択的なα-アルキル化反応

1,4-付加反応において、良好な立体選択性を発現したグルコピラノシド型糖テンプレートを構造中

に有するプロピオン酸エステルやフェニルプロピオン酸エステルに対して、塩基としてNaHMDSを用いたα-アルキル化が、高収率かつ高立体選択的に進行することを見出した。これにより、著者の方法論によってエステルのα位、β位ともに立体制御可能なことが分かった。

4. 立体選択的な1,4-付加／α-アルキル化反応

前述の検討を応用し、著者が立案した方法論をエステルのα位、β位における連続不斉中心の高立体選択的な構築へと展開した。

1,4-付加およびα-アルキル化の検討で、優れた不斉誘導能を示したグルコピラノシド型糖テンプレート上にクロトニル基を導入し基質とした。この基質にフェニル銅試薬もしくはフェニルリチウムを作用させて得られる1,4-付加体に対しα-位のメチル化を行うと、それぞれ(2*S*, 3*R*)-*syn*体、(2*S*, 3*S*)-*anti*体が高立体選択的に生成することを見出した(段階的な手法)。一方、同様の基質にフェニル銅試薬およびフェニルリチウムを1,4-付加させたのちに反応系内にヨウ化メチルを添加すると、速やかにα-メチル化が進行し、それぞれ上記と同様な(2*S*, 3*R*)-*syn*体、(2*S*, 3*S*)-*anti*体を高い光学純度で得ることができた(ワンポット法)。

5. 立体選択的な1,4-付加／α-プロトン化反応

上記の連続不斉中心の構築において、良好な結果を与えた糖テンプレートにチグロイル基を導入して基質とした。この基質に対し、フェニルリチウムの1,4-付加後にイソプロピルアルコールによってプロトン化を行うと、前述の(2*S*, 3*R*)-*syn*体とはα位、β位の立体配置が異なる(2*R*, 3*S*)-*syn*体を高立体選択的に合成できることが分かった。

以上