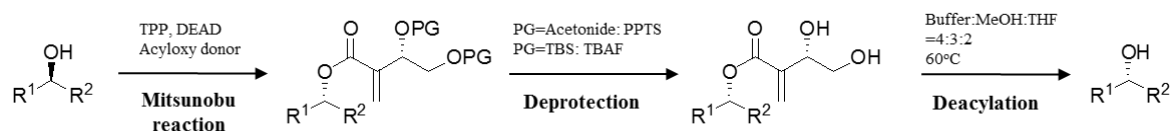


新規光延反応アシロキシドナーの合成と脱アシル化条件の検討

生命分子化学講座 木質生命化学分野

榊原 義道

【緒言】 光延反応は有機合成分野において頻用される立体反転反応のひとつである。本反応は温和な条件下で2級水酸基を S_N2 反応により効率的に反転できるという利点を有するが、脱アシル化段階において塩基性条件を必要とするため、塩基性条件に弱い基質に適用できない欠点がある。この欠点の克服のため、当研究室では中性条件で自己環化する3,4-dihydroxy-2-methylenepentanoate(以下DHMB)鎖に着目し、それを母体とした新規光延反応アシロキシドナーの開発が検討された。先行研究においてアシロキシドナーとしてのDHMB鎖の利用可能性が示唆されたが、同時にラセミ体を用いたことによりスペクトルが煩雑化する、脱アシル化が進行しないなどいくつかの課題が見いだされた。そこで、本研究ではエナンチオピュアなアシロキシドナーの合成と、より汎用性の高い脱アシル化条件の検討、ならびにアシロキシドナーの適用範囲の検証を目的とした。



Scheme 1. 光延反応によるヒドロキシ基の立体反転

【方法】 アシロキシドナーの合成： *cis*-2-Buten-1,4-diol を出発物質として7段階の反応を経てアシロキシドナーを合成した。また、Sharpless kinetic resolution を用いて純粋なエナンチオマーを取得した。さらに、3,4位のヒドロキシ基の保護基として acetonide または TBS 基を用い、2種類のドナーを合成した。脱アシル化条件の検討： (*R*)-1-Phenylethanol とラセミ体のアシロキシドナーを用いて光延反応を行った。合成したエステルの acetonide または TBS 基の脱保護後、各種条件下で処理し、(*S*)-1-phenylethanol の収率を HPLC にて算出することで、最適な脱アシル化条件を検討した。アシロキシドナーの適用範囲の検証： 2種類のアシロキシドナーを用いて光延反応を行い、ドナーの導入効率を評価した。次いで、最適な脱アシル化条件で合成したエステルを処理した後、得られた第2級アルコールの収率と比旋光度の測定を行った。

【結果と考察】 アシロキシドナーの合成： エナンチオピュアな acetonide 型と bis-TBS 型のアシロキシドナーの合成を達成した。脱アシル化条件の検討： 条件検討の結果、MeOH と THF を共溶媒として用いたリン酸緩衝液(pH 7.0)中、60°C に加熱して3日間反応させることで、定量的に(*S*)-1-phenylethanol を得た。アシロキシドナーの適用範囲の検証： Acetonide 型ドナーは既存のドナーと同等の収率で第2級アルコールに導入できた(69–94%)。一方、bis-TBS 型ドナーを用いた場合の収率は低下した(54–92%)。嵩高い TBS 基が立体障害となり反応性を低下させたと考えられる。また、エナンチオピュアなアシロキシドナーを用いたことにより、明瞭なスペクトルを得ることに成功した。最後に、疎水性の低い第2級アルコール由来のエステルは82–92%の収率で脱アシル化が進行したが、疎水性の高いエステルの脱アシル化はほとんど進行しなかった。そのため、より汎用性の高い脱アシル化条件の検討が必要である。