

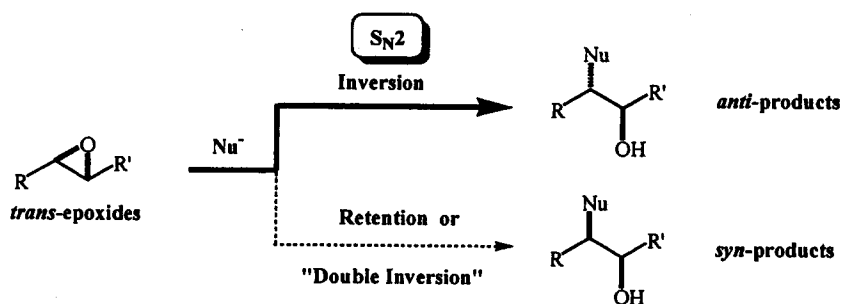
## 学 位 論 文 題 名

Development of Acyclic Stereocontrol with  
Double Inversion of Configuration

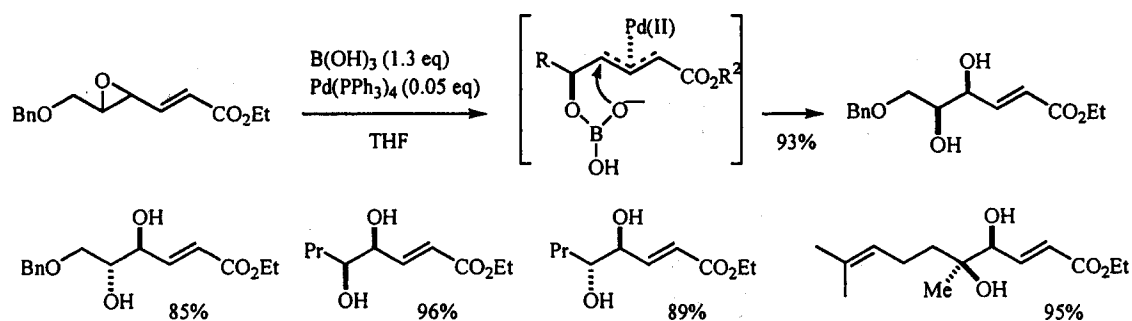
(二重立体反転を伴う鎖状立体制御法の開発)

## 学位論文内容の要旨

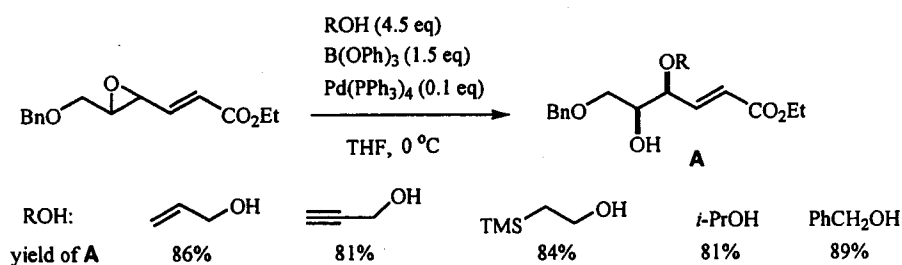
Since the discovery of Katsuki-Sharpless asymmetric epoxidation of allyl alcohols, stereocontrolled epoxide ring-opening reaction with nucleophilic is widely used in synthesis of functionalized chiral compound. Nucleophilic substitution epoxide opening reaction generally follows a classical direct displacement ( $S_N2$ ) mechanism with attack of the nucleophile at the least hindered carbon and inversion of configuration at the substituted carbon. In this dissertation, author described development of acyclic stereocontrol with double inversion of configuration with  $\alpha,\beta$ -epoxy  $\gamma,\delta$ -unsaturated esters.



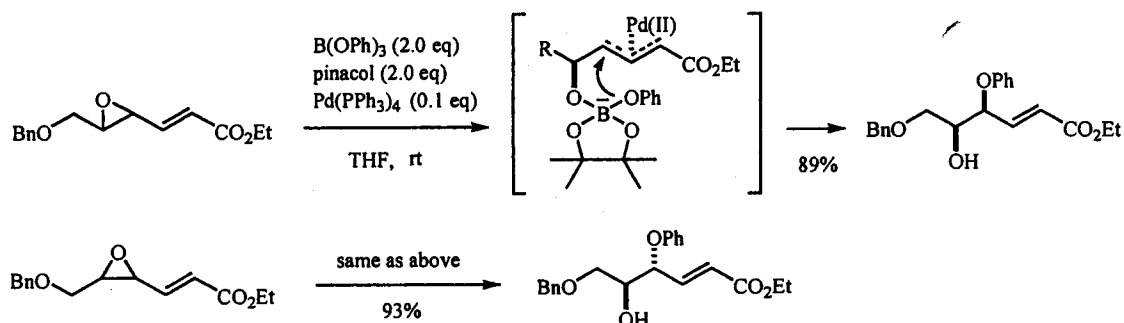
The author has developed the palladium-catalyzed stereospecific epoxide-opening reaction of  $\gamma,\delta$ -epoxy- $\alpha,\beta$ -unsaturated esters with an alkylboronic acid or simple boronic acid to give the  $\gamma,\delta$ -vicinal diols with retention of configuration in high yields. *Syn*-diols are exclusively obtainable from *trans*-epoxy unsaturated esters, while *anti*-diols are stereospecifically produced from *cis*-epoxy unsaturated esters by the present method. The double inversion of the configuration mechanism with an intermediate, where palladium approaches from a backside of the *trans*-epoxide to give a  $\pi$ -allyl palladium intermediate bearing this stereochemistry, followed by  $S_N2'$  attack of alkylboronic acid to the  $\pi$ -allylic palladium moiety occurs to give *syn*-boronate.



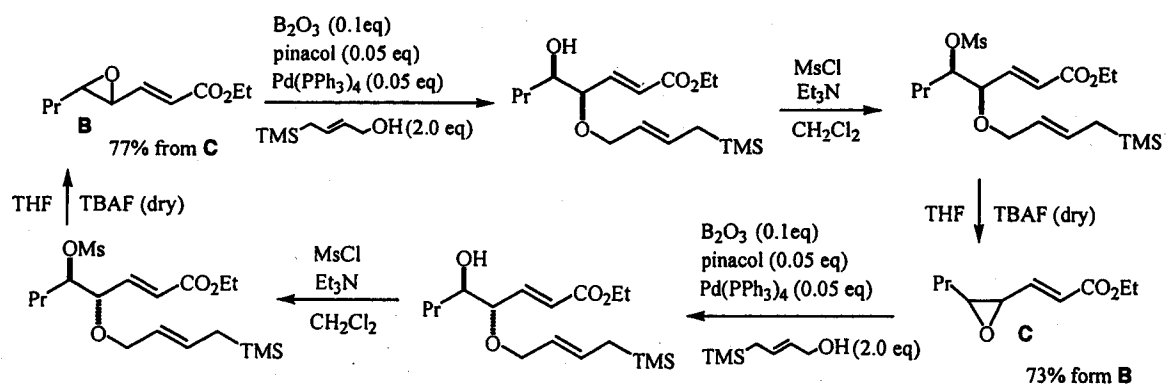
The palladium-catalyzed alkoxy substitution reaction of an  $\gamma,\delta$ -epoxy- $\alpha,\beta$ -unsaturated ester was also achieved by using a boronate, which was prepared from the corresponding alcohol and  $B(OPh)_3$  in one-pot. Various primary alcohols as well as isopropanol were applicable to the present reaction, and the desired products were obtained in high yield with double inversion of the configuration. Although no product having a OPh group was formed in this case, use of a pinacol borane derivative resulted in introduction of a OPh group to the allylic carbon atom.



Although no product having a OPh group was formed in this case, use of a pinacol borane derivative resulted in introduction of a OPh group to the allylic carbon atom.



Since this method stereospecifically produced the chemodifferentiated diol, a novel method for interconversion between *trans*- and *cis*- $\gamma,\delta$ -epoxy- $\alpha,\beta$ -unsaturated esters was developed. Thus, the three steps interconversion protocol involving alkoxy substitution with double inversion at  $\gamma$ -position, mesylation of the resulting alcohol, and intramolecular  $S_N2$  reaction effected transformation of a *trans*-epoxide into the corresponding *cis*-isomer in good overall yield.



# 学位論文審査の要旨

主 査 教 授 谷 野 圭 持

副 査 教 授 澤 村 正 也

副 査 教 授 鈴 木 孝 紀

副 査 教 授 石 森 浩 一 郎

副 査 教 授 宮 下 正 昭 (工学院大学工学部)

## 学 位 論 文 題 名

### Development of Acyclic Stereocontrol with Double Inversion of Configuration

(二重立体反転を伴う鎖状立体制御法の開発)

光学活性エポキシドは、香月-Sharpless 不斉酸化反応により容易に供給されるため、様々な有機化合物の出発原料として広く用いられている。中でも各種求核剤によるエポキシドの開環反応は、アルコールの高立体選択的合成法として重要であるが、通常の開環反応は立体反転を伴って進行し、トランスエポキシドからはアンチ体が、またシスエポキシドからはシン体が各々立体特異的に生成する。一方、これと逆の立体選択性を発現する開環反応が実現できれば、極めて重要な変換法となり得るが、そのような反応例はほとんど知られていなかった。

このような背景の下、著者は $\pi$ -アリルパラジウムの特性に着目し、二重立体反転を伴う新たなエポキシド開環反応を開発した。本博士論文は、その成果を4章にわたってまとめたものである。まず第一章では、 $\gamma$ ,  $\delta$ -エポキシ- $\alpha$ ,  $\beta$ -不飽和エステルにパラジウム触媒存在下で有機ホウ酸試薬を作用させると、 $\gamma$ 位選択的開環反応により高収率でvic-ジオールが得られることを述べている。本反応は二重立体反転を伴って進行し、通常とは逆の生成物、すなわちトランスエポキシドからはシン体が、シスエポキシドからはアンチ体が各々合成できる。第二章では、第一章で浮上した3つの問題点、すなわち有機ホウ酸試薬が高価であること、二段階に分けた反応操作が必要であること、およびシスエポキシドの反応が低収率であること、を解決するために検討を加え、安価なホウ酸を用いる第二世代の開環反応を開発している。第三章では、この二重立体反転を伴うvic-ジオール合成法から展開した、 $\gamma$ 位選択的アルコキシ置

換反応について述べている。本章では、フェノキシ基とアルコキシ基の導入が競合する系において、微妙な反応条件の違いによって選択比が逆転する現象を見出すと共に、反応機構の考察に基づいて、両者の選択性を自在に制御することに成功している。第四章では、第三章までの成果を応用し、従来ほとんど例のない、トランスおよびシスエポキシドの相互変換を実現するまでの経緯が述べられている。これを要するに著者は、エポキシドの二重立体反転を伴う $\gamma$ 位選択的置換反応を開発するとともに、従来ほとんど成功例のないトランスおよびシスエポキシドの相互変換を達成し、精密有機合成化学に対して貢献するところ大なるものがある。

よって著者は、北海道大学博士(理学)の学位を授与される資格あるものと認める。