

Title	シリルケテンアセタールを用いる不斉Pummerer型反応の研究
Author(s)	藤田, 繁和
Citation	大阪大学, 1997, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/40977
rights	
Note	著者からインターネット公開の許諾が得られていないため、論文の要旨のみを公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、 〈a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed"〉 大阪大学の博士論文について 〈/a〉 をご参照ください。

Osaka University Knowledge Archive : OUKA

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

Osaka University

氏 名	藤 田 繁 和
博士の専攻分野の名称	博 士 (薬 学)
学 位 記 番 号	第 1 3 2 8 1 号
学 位 授 与 年 月 日	平 成 9 年 4 月 24 日
学 位 授 与 の 要 件	学位規則第 4 条第 2 項該当
学 位 論 文 名	シリルケテンアセタールを用いる不斉 Pummerer 型反応の研究
論 文 審 査 委 員	(主査) 教 授 北 泰 行 (副査) 教 授 大 森 秀 信 教 授 今 西 武 教 授 岩 田 宙 造

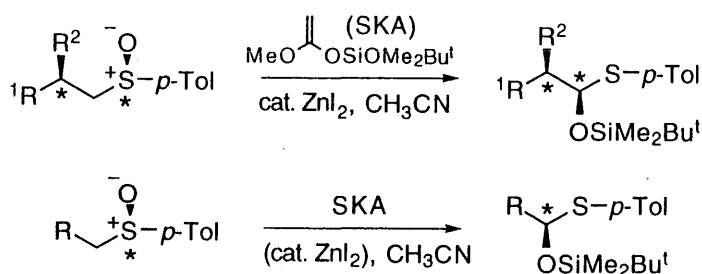
論 文 内 容 の 要 旨

Pummerer 反応は、 α 位に水素を持つスルホキシドに酸無水物を作用させ α -アシロキシスルフィドを得る反応であり、1909年 Pummerer により見いだされた。その後、本反応の適用範囲は広がり、酸無水物以外の求電子剤による Pummerer 転位反応も数多く見いだされている。また、スルホキシド以外の 3 価の硫黄化合物でも同様な転位反応が進行することが明らかとなり、様々な α -置換スルフィドの合成法として広く用いられている。さらに、Pummerer 転位反応が分子内でも進行することが明らかとなり、複素環合成の有用な手段となっている。Pummerer 転位反応の反応機構についても詳細な検討がなされ、四段階の素反応から成り立っていることが証明されている。また ^{18}O -トレーサー実験によりアセトキシ基の転位は分子内あるいは intimate イオン対での反応を含んで進行していることが示唆された。本 Pummerer 転位反応を、光学活性なスルホキシドを基質として用いて反応を行い、スルホキシドの不斉が α -炭素に転写され光学活性な α -置換スルフィドが得られるならば、有機合成化学上非常に興味深い。このような目的でいくつかの研究が行われたが、反応の一般性が無かったり、不斉収率が悪いものがほとんどであった。

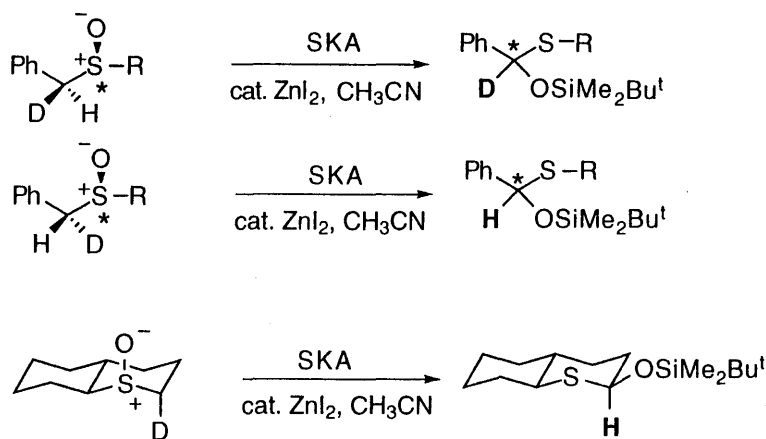
一方、著者らの研究室では、中性又は中性に近い緩和な条件下で合成反応が収率良く進行し、反応終了後目的物を容易に単離することができる反応剤としてシリルケテンアセタール (SKA) を用いる数々の反応を開発してきた。中でもスルホキシド類とは、 α -シロキシスルフィドを与える Pummerer 型転位反応を起こすことを報告している。これら一連の Pummerer 型反応は、シリルケテンアセタールの、不安定なエノール型から安定なケト型に戻ろうとする性質と、シリル原子と酸素原子の強い親和性を利用するシリル基トランスファー反応を基盤とするものであり、ほぼ中性に近い緩和な条件下で収率良く進行する。また、生じるカウンターアニオンがエステルアニオンなので反応中間体としてスルフラン型中間体を形成し難く、たとえスルフラン型中間体を形成しても硫黄原子の不斉が保持されたスルフラン型中間体となることが予想される。著者はこれらの点に着目し、非環状光学活性スルホキシドの Pummerer 反応を、シリルケテンアセタールを用いて行えば高い不斉収率が期待できるのではないかと考え、種々反応を検討した。その結果、以下の成果を得た。

硫黄原子と β 位に不斉中心を持つ光学活性なスルホキシドにアセトニトリル中、触媒量のヨウ化亜鉛存在下、シリ

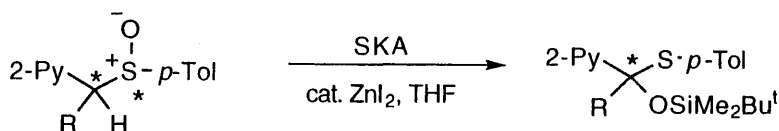
ルケテンアセタールを作用させると、 β 位が酸素、窒素、炭素、いずれの置換基の場合でも *anti*-スルホキッドからは *anti*- α -シロキシルスルフィドが得られ、*syn*-スルホキッドからは *syn*- α -シロキシルスルフィドが優先して得られてきた。すなわち、 β 位の不斉の影響をほとんど受けることなく、スルホキッドの立体配置を反映して反応が進行することを明らかにした。また、本反応の不斉発現における硫黄原子の影響をより明らかにするため、硫黄原子のみを不斉源とする光学活性スルホキッドを用いて反応を行ったところ、高い不斉収率で硫黄原子の不斉に対応した α -シロキシルスルフィドが得られ、シリルケテンアセタールを用いる Pummerer 型反応が、硫黄原子の不斉に基づき進行することを明らかにした。



シリルケテンアセタールを用いた不斉 Pummerer 型転位反応における不斉誘導の機構解明を、 α 位を重水素ラベルした非環状スルホキッドを用いて行った。その結果、スルホキッドの酸素原子と重水素がシンの相対配置のスルホキッドからは水素が引き抜かれた α -シロキシルスルフィドが得られ、アンチの相対配置のスルホキッドからは重水素が引き抜かれた α -シロキシルスルフィドが得られた。すなわち、本反応において水素引き抜き過程が、立体選択的に進行していることが判明した。また、環状スルホキッドについて、シリルケテンアセタールを用いた Pummerer 型転位反応を行った結果、非環状スルホキッドと同じく硫黄原子の立体化学を反映して Pummerer 転位体が得られることを明らかにした。さらに、重水素ラベル実験によって非環状スルホキッドと同様に水素引き抜き過程が、立体選択的に進行していることを明らかにした。

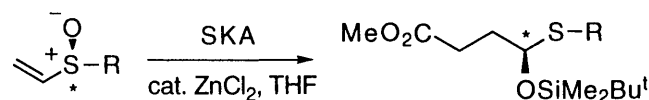


水素引き抜き過程を完全に制御する目的で α 位にも不斉を持つ、すなわち α 位に水素を一つしか持たない光学活性スルホキッドを用いて本不斉 Pummerer 型転位反応を行ったところ、99%以上の不斉収率で転位体が得られることを見いだした。この結果より、本不斉 Pummerer 型転位反応の不斉誘起に関して、水素引き抜き過程が最も重要である

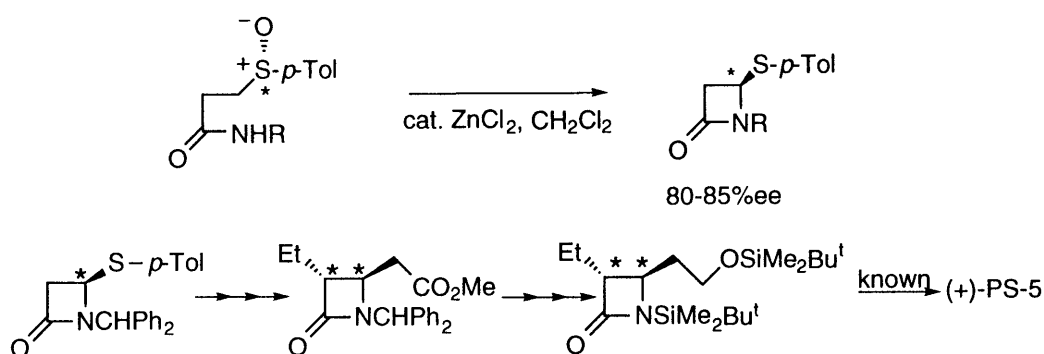


ことを明らかにした。

光学活性なビニルスルホキシドを基質として用いた不斉付加 Pummerer 型転位反応を行い、エステルアニオンが付加した光学活性な α -シロキシルスルフィドを得ることに成功し、本反応においても硫黄原子の不斉を反映して反応が進行していることを明らかにした。



シリルケテンアセタールを用いる不斉 Pummerer 型反応を分子内にアミド基を持つ光学活性スルホキシドに応用し、高い不斉収率で β -ラクタムを得、本反応が不斉 Pummerer 型閉環反応にも有効であることを明らかにした。さらに、得られた β -ラクタムを用いてカルバペネム抗生物質である (+)-PS-5 の形式的全合成を行い、得られた β -ラクタムの有用性を示した。



論文審査の結果の要旨

従来 Pummerer 反応では如何に光学活性なスルホキシドを原料として用いても、低い不斉収率でしか転位体は得られなかったが、藤田君はシリルケテンアセタールを反応剤として用い、始めて非常に高い不斉収率で Pummerer 型転位反応を起こす事を見出した。続いてスルホキシドの α 位重水素化体を用いて反応機構を考察し、スルホキシドの anti-periplanar な H が引き抜かれることを明らかにした。さらに、これを付加 Pummerer 型転位反応や Pummerer 型閉環反応に応用し、後者の反応で β -ラクタム環を高い不斉収率で合成することに成功した。

これらの研究成果は、博士（薬学）の学位論文として価値あるものと認める。