



Title	光学活性なアリールスルホニウム塩の特性を利用する新合成反応の開発
Author(s)	松儀, 真人
Citation	大阪大学, 1998, 博士論文
Version Type	
URL	<a href="https://hdl.handle.net/11094/41119">https://hdl.handle.net/11094/41119</a>
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">https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed</a> 大阪大学の博士論文について

*The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA*

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

The University of Osaka

氏 名	まつ し まさ と 松 儀 真 人
博士の専攻分野の名称	博 士 (薬 学)
学 位 記 番 号	第 14190 号
学 位 授 与 年 月 日	平成 10 年 11 月 4 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	光学活性なアリールスルホニウム塩の特性を利用する新合成反応の開発
論 文 審 査 委 員	(主査) 教 授 北 泰行 (副査) 教 授 今西 武 教 授 小林 資正 教 授 大森 秀信

### 論 文 内 容 の 要 旨

第 3 周期に属する硫黄原子は 3s 軌道と 3p 軌道のほかに、結合に利用できる 3d 軌道を有している。したがって含硫黄化合物は 4 値以上に原子価拡大して 5 配位、時には 6 配位の結合を持つ化合物をつくることが可能であり、空の d 軌道に電子対を取り込んだり、逆に硫黄原子から電子対が移動したりする関与を起こし易く、合成反応では興味深い構造を有する活性中間体を経由する場合が多い。また、硫黄原子上（もしくはその近傍）での立体選択性的反応では、硫黄原子の空の d 軌道への補助配位子効果等の立体制御による分子設計が可能と考えられ、高度なエナンチオ面選択性の制御が期待できる。このように硫黄原子は第 2 周期の元素で構成される化合物とはかなり異なる性質を有しており、これら含硫黄活性中間体の単離や、その化学的挙動の考察は合成化学的観点から非常に興味深い。

著者は、これら含硫黄活性中間体の中で硫黄原子上の置換基の種類によってその反応性の制御が可能と考えられる光学活性なアリールスルホニウム塩中間体を利用した不斉合成反応を計画した。すなわち、アリールスルホニウム塩を経る不斉反応の立体制御に補助配位子効果並びに、この塩の特異な反応挙動を巧みに利用することで、従来困難とされていたジアリールスルフィドの効率的不斉合成が可能になるものと考え、キサンチンデヒドロゲナーゼ酵素活性阻害剤である (S)-(-)-BOF-4272 の不斉合成を目的とし、光学活性アルコキシアリールスルホニウム塩中間体の単離、さらにその中間体の特異な反応性を利用する新規反応の開発研究を行った。

また、光学活性な脂肪族スルホキシドをシリルケテンアセタールで処理すると、光学活性なシリルオキシスルホニウム塩を経由して高エナンチオ面選択性的な Pummerer 型反応が進行することから、エトキシビニルエステル類を転位剤として用いても同様の光学活性なアシロキシアリールスルホニウム塩を経由するアシロキシ基転位型の Pummerer 型反応が進行するのではないかと期待できる。著者は、この反応でキラリティーが損失する段階をなるべく経由しないよう、アシロキシアリールスルホニウム塩中間体構造を分子内過程での転位反応が進行し易いように分子設計すれば、高い不斉収率でアシロキシ基転位型の Pummerer 反応が進行するのではないかと考え、種々のアシル基構造を有するエトキシビニルエステル類を転位剤とした不斉 Pummerer 型反応を計画し、高エナンチオ面選択性な不斉 Pummerer 反応の開発研究を行った結果、以下の知見を得た。

1) 強いキサンチン酸化酵素作用を阻害する (*S*)-(-)-BOF-4272の前駆体であるジアリルスルフィド BOF-4269の大饗不斉酸化反応において、系内の芳香族塩基が補助配位子としてアリールスルホニウム塩に作用し、その不斉収率に影響を及ぼすことを見いだすと共に、*pKa*が2付近の芳香族塩基を用いた場合に最も高いエナンチオ面選択性が得られることを見いだした。この補助配位子によるエナンチオ面選択性の上昇効果は、単純な構造を有するジアリルスルフィドの不斉酸化反応においても観測され、本知見を基に4-シアノピリジン、光学活性2-フェニルシクロヘキサノール、1-クロロベンゾトリアゾールの組み合わせにより、73% eeというジアリルスルフィドの不斉酸化としては極めて高い不斉収率で酸化反応を達成する事に成功した。次いで、この不斉誘起メカニズムについてモデル化合物の分子軌道計算を用いて考察し、芳香族塩基が硫黄中心に配位した五配位スルファン型中間体のLUMOのエネルギーレベルが低いほど、高いエナンチオ面選択性が得られていることを明らかにし、さらに、面選択性時の遷移状態におけるエピマー間エネルギー差から予想される不斉誘起の方向と実験結果が一致することを明らかにした。

2) 光学的に純粋なメントキシアリールスルホニウム塩の単離に成功し、その硝酸塩が、加水分解及び熱分解により、逆の絶対立体配置を持つ光学活性スルホキシドにそれぞれ100% eeで導けることを見いだした。さらに、この光学活性アルコキシアリールスルホニウム塩の立体選択性的なスルホキシドへの変換反応を応用することにより、“ジアステレオメリックな関係にある二つの活性中間体から同一の絶対立体配置を持つ光学活性スルホキシドへ誘導する”という効率的な不斉合成法を確立し、従来困難とされていたジアリールスルホキシド BOF-4272の効率的不斉合成に成功した。

3) 不斉Pummerer型反応において、転位剤として用いるエトキシビニルエステルのアシル基構造がエナンチオ面選択性に影響を与えることを見いだし、光学活性なアシロキシアリールスルホニウム塩中間体が分子内過程での転位反応を起こしやすいようアシル基部に電子供与性を持たせることで、高い不斉収率でアシル基転位型のPummerer反応を進行させることに成功した。また、Pummerer型不斉閉環反応においてもこのエトキシビニルエステルのアシル基効果による、エナンチオ面選択性の制御が可能であることを明らかにした。

## 論文審査の結果の要旨

### 松儀真人君の学位最終審査

アリールスルホニウム塩の特異な反応性を利用すれば不斉合成に応用しうることは予想されていたが、実際に有用な方法はなかった。

松儀君は、アリールスルホニウム塩を利用する不斉合成反応の開発研究を行い、強いキサンチン酸化酵素作用を阻害する(尿酸の生成を抑制する)*S*-(-)-BOF-4272の前駆体であるジアリールスルフィド BOF-4269の効率的な不斉酸化を確立した。

即ち、ジアリールスルフィドの酸化の際の、酸化剤、溶媒、存在させる芳香族塩基の種類等を検討し、不斉収率の高い反応方法を確立すると共に、反応機構の考察を行った。

又、アリールスルホニウム塩の単離に成功し、その硝酸塩が加水分解及び熱分解により逆の絶対配置を持つ光学活性スルホキシドに各々100% e.e.で導けることを見い出し、これを用いる*S*-(-)-BOF-4272の効率的合成に成功した。

さらに、松儀君は、不斉Pummerer型反応において、転位剤として用いるエトキシビニルエステルのアシル基構造がエナンチオ面選択性に影響を与えることを見い出し、光学活性なアシロキシアリールスルホニウム塩中間体が分子内過程での転位反応を起こしやすいようアシル基部に電子供与性を持たせることで、高い不斉収率でアシル基転位型のPummerer反応を進行させることに成功した。

また、Pummerer型不斉閉環反応においてエトキシビニルエステルのアシル基効果による、エナンチオ面選択性の制御が可能であることを明らかにした。

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。