

Title	α -スルフィニルビニル金属種による新規有機合成反応の開発
Author(s)	澤本, 浩昭
Citation	
Issue Date	
Text Version	none
URL	http://hdl.handle.net/11094/45681
DOI	
rights	

Osaka University Knowledge Archive : OUKA

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

氏名	澤 本 浩 昭
博士の専攻分野の名称	博士 (薬学)
学位記番号	第 19414 号
学位授与年月日	平成 17 年 3 月 25 日
学位授与の要件	学位規則第 4 条第 1 項該当 薬学系研究科分子薬科学専攻
学位論文名	α -スルフィニルビニル金属種による新規有機合成反応の開発
論文審査委員	(主査) 教授 田中 徹明 (副査) 教授 北 泰行 教授 今西 武 教授 小林 資正

論文内容の要旨

キラルビニルスルホキシドは、不斉中心であるスルフィニル基がオレフィンのジアステレオ面を効果的に区別しており、オレフィン上での反応が高いジアステレオ選択性で進行する場合が多く、これまで Michael 付加反応や Diels-Alder 反応、Pummerer 反応、ラジカル付加反応等、数多くのジアステレオ面選択的な反応へと応用されてきた。また、代表的な *p*-トリルスルフィニル基は、安価な *l*-メントールを不斉源として大量合成が可能な *l*-メンチル (9)-(-)-*p*-トリルスルフィナートを用いて、容易に高い光学純度で導入することができる。さらにスルフィニル基は容易に除去、あるいは他の官能基へ変換することができ、光学的安定性も高いことから、生理活性天然有機化合物のキラルビルディングブロックとして広く活用されてきた。

一方、ジアステレオ面選択的な反応に比べ、その研究例は限られたものに留まっているものの、ビニルスルホキシドは LDA や MeLi などの塩基の処理によりスルフィニル基の α 位が位置選択的に脱プロトン化される性質を有しており、発生する α -スルフィニルビニルリチウム種は、アルキルハライドやエポキシドなどの親電子体と容易に反応し、 α -置換ビニルスルホキシド体を与えることが知られている。当研究室においても、 α -スルフィニルビニルリチウム種の特性に興味を持ち、その分子内アルキル化反応が進行することを見出し、すでに報告している。

著者は本研究の展開として、 α -スルフィニルビニル金属種による新規有機合成反応の開発を目的として研究に着手した。その中で以下の 2 点に着目した。

1) α -スルフィニルビニル金属種はキラルな求核種であるにも関わらず、その不斉反応への応用例は、リチウム種によるアルデヒドへの付加反応が知られるのみで、その立体選択性も一部の例を除き、一般に乏しいものであった。

2) α -スルフィニルビニルリチウム種は、 sp^2 炭素上でのアニオンの異性化が低温においても速やかに進行し、熱力学的に安定な異性体へと変換される性質を有している。よって、両幾何異性体間で熱力学的安定性にほとんど差異が無い β, β -二置換体では、LDA で処理すると *E,Z* 混合物を与えてしまう。そのため、このような場合にはオレフィンの立体化学を保持したまま α 付加体を得ることが困難であった。

以上の点を踏まえて検討を行った結果、著者は以下のような成果を得た。

1) 新規不斉反応の開発を目的として検討を行った結果、親電子部位として β -不飽和エステルを有するビニルスルホキシド体を LDA で処理すると、不飽和エステル部には影響を及ぼすことなく、スルフィニル基の α 位が官能基選択的に脱プロトン化され、速やかに高立体選択的な分子内 Michael 付加反応が進行することを明らかにした。本反応

は基質のオレフィンのジオメトリーが成績体の収率、及び立体選択性に影響を与え、不飽和エステル部位が *E* の立体化学を有するものからは非選択的に成績体が得られるものの、*Z* 体からは非常に高い立体選択性で成績体が得られた。また、ビニルスルホキシドの *Z* 異性体からは低収率でしか成績体は得られないものの、*E* 体からは良好な収率で成績体が得られた。

また、本反応は形成される環の大きさにより生成物の立体化学が異なり、5員環形成反応では 1'*R* 体が、6員環形成反応では 1'*S* 体が生成するという興味深い性質を有していた。

また、分子内 Michael 付加反応後に生じるエノラートは不斉な環境下にあることから、その親電子種との反応も高立体選択的に進行する可能性がある。そこで Michael 付加反応後アルキルハライドとして、メチルヨード、ベンジルブロミド、アリルブロミド、メトキシメチルクロリドを加えると、アルキル化反応が進行し、2つの連続する不斉中心を高立体選択的にワンポットで構築することができた。また、ベンズアルデヒドを滴下した際には、低温では立体選択性を発現しないが、0°C で反応を行うことで高立体選択的にアルドール反応が進行し、3つの連続する不斉中心を構築することができた。

2) ビニルアニオン種のオレフィンの *E/Z* 異性化を抑制することを目的として、炭素-金属結合の共有結合性が強く、多様な官能基との共存が可能な有機亜鉛試薬に着目し、1-アルキルビニルスルホキシドへの有機亜鉛試薬の付加による α -スルフィニルビニル亜鉛種の生成とその反応を検討した。その結果、銅触媒存在下において反応は非常に高い *syn* 選択性で進行し、中間体と推定される α -スルフィニルビニル亜鉛種はオレフィンの異性化を起こさないことが明らかになった。この中間体をプロトン化することで β, β -二置換ビニルスルホキシドが、アルキル化することで三置換ビニルスルホキシドが立体選択的に得られることを見出した。本手法は様々な官能基と共存可能な有機亜鉛試薬を用いているため、導入する有機基にも様々な官能基を共存させることができ、その点においてこれまでの合成法を凌駕する優れた多置換ビニルスルホキシドの立体選択的合成法であり、冒頭に述べたジアステレオ面選択的な反応へと応用することで反応点に四級不斉中心を構築できることから有機合成上非常に有用である。

その1例として、本手法により合成した鎖状 β, β -二置換ビニルスルホキシドを用いてビニルスルホキシドを Michael 受容体とする不斉分子内 Michael 付加反応を試みた。これにより得られる2位に不斉四級中心を有するエーテル環構造は、ionomycin や malyngolide 等の生理活性天然物にも含まれており、本手法はこれら天然物並びにその誘導体合成への応用が期待される。そこで、分子内に酸素求核部位を有する鎖状 β, β -二置換ビニルスルホキシドの両幾何異性体を合成し、分子内 Michael 付加反応を試みたところ、高立体選択的に望みの環化体が得られた。また、この時、成績体の立体化学はビニルスルホキシドのオレフィンの立体化学によって制御され、閉環体の両ジアステレオマーを高収率、高立体選択的に得ることができた。

論文審査の結果の要旨

本論文は α -スルフィニルビニル金属種を中心とした新規不斉反応、及び多置換ビニルスルホキシドの立体選択的合成法の開発について述べたものである。 α -スルフィニルビニル金属種はこれまでリチウム種を中心として研究されてきた。しかしながら、その不斉反応への応用例は乏しく、また、リチウム種はオレフィンの異性化を伴うという課題を残していた。

申請者は以上の点を踏まえ研究を行った結果、 α -スルフィニルビニルリチウム種による分子内不斉 Michael 付加反応を開発した。即ち、親電子部位として *Z*-不飽和エステルを有するビニルスルホキシドを LDA で処理すると、速やかに環化反応が進行し、高立体選択的に Michael 成績体を与えることを見出した。本法は α -スルフィニルビニルリチウム種による不斉反応としては非常に高い立体選択性を示すことから、これは α -スルフィニルビニル金属種が有用なキラルシントンとなることを示唆する重要な成果である。

また、 α -スルフィニルビニルリチウム種におけるオレフィンの異性化を抑制することを目的として亜鉛種に着目した。検討の結果、銅触媒存在下 1-アルキルビニルスルホキシドへの有機亜鉛試薬の付加が *syn* 選択的に進行し、中間体である α -スルフィニルビニル亜鉛種はオレフィンの異性化を起こさないことが明らかになり、亜鉛種をプロトン化する

ことで β,β -二置換ビニルスルホキシドが、アルキル化することで三置換ビニルスルホキシドが立体選択的に得られることを見出した。本法は温和な反応性を示す有機亜鉛試薬を用いているため、導入する有機基にも様々な官能基を共存させることができる点でこれまでにない優れた多置換ビニルスルホキシドの立体選択的合成法であり、ジアステレオ面選択的な反応へと応用することで反応点に四級不斉中心を構築できることから有機合成上非常に有用である。

以上の成果は、博士（薬学）学位論文としてふさわしい内容であると認める。