

論文の内容の要旨

氏名： 中北 敏賀

博士の専攻分野の名称：博士 (薬学)

論文題名： β -Sulfinyl enone と aryl Grignard 試薬による立体選択的 1,2-付加反応

光学活性スルホキシドは、1960年代初頭から注目され始め、現代でもなおスルホキシドの不斉誘導能を利用した多くの不斉合成研究が国内外問わず多くの研究者によって盛んに行われている。光学活性スルホキシドの有用性は、主に以下の様なものである。

- 1) 不斉補助基として用いることで反応の立体を制御できること
- 2) 転位や還元、熱分解反応などにより容易にスルホキシドを取り除けること
- 3) スルホキシドに隣接した炭素原子に結合する水素原子の酸性度はかなり大きく、塩基で処理することで容易に α -sulfinyl carbanion を形成し、炭素-炭素結合形成反応などを容易に行えること

にある。

光学活性スルホキシドは sulfinic acid と *l*-menthol から得られる *l*-menthyl sulfinate から容易に合成可能であることが Andersen らにより見出され、これを用いた不斉反応がより多く用いられるようになった。光学活性スルホキシドを得る他の合成法には、スルフィドの化学的または生物学的な不斉酸化などが存在する。しかし、不斉酸化によって得られる光学活性スルホキシドは光学的に純粋なものを得ることが難しいことから、今なお Andersen らの開発した方法が一般的に用いられている。

光学活性スルホキシドを不斉補助基として用いた反応には β -ketosulfoxide の不斉還元、 α,β -unsaturated sulfoxide に対する Michael 付加反応、カルバニオンを発生させた系での炭素-炭素結合形成反応、vinyl sulfoxide の Diels-Alder 反応など多岐に渡っており、医薬品合成などに応用されている。

一方、エノン化合物はプロキラルな化合物であり、新たに不斉点の構築を行える重要な化合物の一つとされている。エノン化合物は、分子内に二重結合とカルボニル基を有しているため、カルボニル炭素と β 位の炭素が不斉中心となる可能性が考えられる。この化合物は種々の求核剤と容易に反応し、還元反応、Michael 付加反応、1,2-付加反応を起こす。また Diels-Alder 反応にも応用されている。

以上のことからエノン化合物および光学活性を有するスルホキシドを複合した sulfinyl enone は、種々の不斉反応を行える基質となり得る。

当研究室では、以前よりこの光学活性な sulfinyl enone に着目し、新規で有用な不斉反応の開発に努めてきた。通常の DIBAL 還元では進行しない α -sulfinyl enone を MeOH 中で NaBH₄/YbCl₃ で処理することで進行する立体選択的還元反応、DBU と PPh₃ を用いた α -sulfinyl enone の 2,3-シグマトロピー転位反応、 β -sulfinyl enone を LaCl₃ 存在下、DIBAL 又は NaBH₄ を用いた立体選択的還元反応などを報告してきた。本研究ではこれらを踏まえ、 β -sulfinyl enone に対する Grignard 試薬を用いた立体選択的 1,2-付加反応の検討を行った。

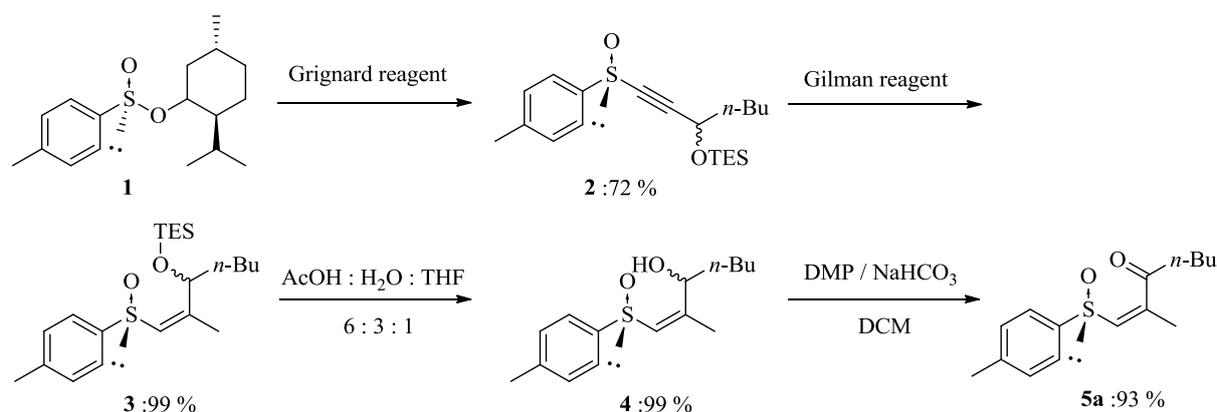
β -Sulfinyl enone と aryl Grignard 試薬による立体選択的 1,2-付加反応

医薬品または有用な天然物の中には、光学活性な第三級アルコール部位を持つ化合物が多く存在し、生物活性を持つものも知られている。例えば、オキシブチニンは第三級アルコール部位を持つ頻尿治療薬であり、ポラキスという商品名で日本でも販売されている。また、天然物に含まれる光学活性な第三級アルコールでは、linalool や抗菌作用を持つ pisatine などが挙げられる。

一般的な三級アルコールの合成は、ケトンに対する求核剤の付加反応が挙げられる。以前より、Ti や Rh などを中心元素とした有機金属錯体が、ケトンに対する不斉付加反応に効果的であることが報告されていたが、その触媒のほとんどは高価で、基質特異性を有するため適用範囲には限りがある。

また、不斉補助基を利用するケトンに対するジアステレオ選択的な付加反応は、以前から検討されており、その多くは有機リチウム試薬もしくは Grignard 試薬を用いたものである。これらのジアステレオ選択的不斉合成反応は、触媒的不斉合成反応とは異なり、化学量論量の不斉補助剤が必要になるが、汎用性・高選択性の面では優れているという利点がある。しかし、このような光学活性な第三級アルコールの

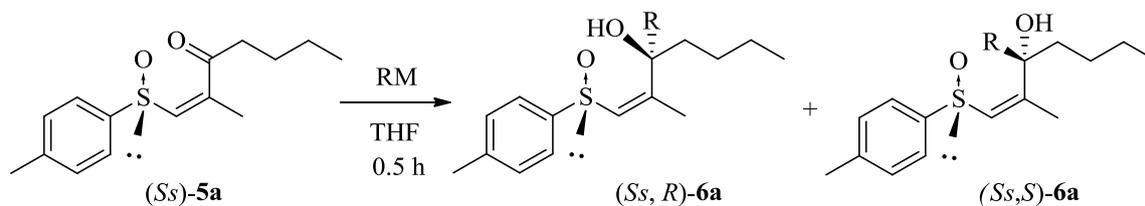
合成方法は光学活性な第二級アルコールのそれと比べると適用可能な基質が制限されるなど、未だ多くの課題が残されており、特に光学活性な第三級アリルアルコールの合成法の報告は少ない。そこで、申請者は光学活性 sulfinyl enone に対する種々の求核剤を用いた 1,2-付加反応に関する検討を行った。



Scheme 1 Synthesis of compound **5a**

反応基質となるβ-sulfinyl enone **5** は、*l*-menthyl sulfinate **1** を出発原料とし、アルキニル化、Gilman 試薬と反応の後、脱保護、水酸基の酸化を経た、計 4 反応で合成した。

Table 1 Asymmetric 1,2-addition reaction of **5a**



Entry	RM	Temp.	Lewis acid	D.r. (<i>R</i> : <i>S</i>) ^a	Yield (%) ^b
1	PhMgI (1.0 equiv)	-78 °C			0
2	PhMgI (2.0 equiv)	-78 °C		99.5:0.5	59
3	PhMgI (5.0 equiv)	-78 °C		99.1:0.9	88
4	PhMgI (5.0 equiv)	r.t.		98.0:2.0	81
5	PhMgBr (5.0 equiv)	-78 °C		98.5:1.5	85
6	PhMgI (5.0 equiv)	-78 °C	LaCl ₃	98.3:1.7	27
7	PhMgI (5.0 equiv)	-78 °C	YbCl ₃	97.2:2.8	37
8	PhLi (5.0 equiv)	-78 °C		99.5:0.5	6
9	MeMgI (5.0 equiv)	-78 °C		23:77	86
10	<i>i</i> -PrMgBr (5.0 equiv)	-78 °C		49:51	71

^a The diastereoisomeric ratio was determined by ¹H NMR of the crude product.

^b The yield was determined by ¹H NMR analysis of the crude product using CH₂Br₂ as an internal standard.

β -Sulfinyl enone **1a** に対し、求核剤として Grignard 試薬及び有機リチウム試薬を用いて 1,2-付加反応の検討を行った (Table 1)。Grignard 試薬を用いた場合、基質に対してその当量を増やすごとに目的物の収率も増加することが認められ、更に立体選択的に反応が進行していた (entries 1-3)。同様の反応を室温で行ったところ、収率、選択性はわずかに低下した (entry 4)。また、反応の遷移状態における立体構造を固定する目的で、ルイス酸を加え同様の反応を試みたが、収率は低下し、目的物の立体選択性もほぼ変わらなかった (entries 6,7)。一方、有機リチウム試薬を用いた場合、収率が著しく低下した (entry 8)。これは、有機リチウム試薬の高い求核性により、スルホキシドに対して求核攻撃がおこり、結果的に基質が分解されたためと考えられる。従って Grignard 試薬単独で処理するほうが高収率、高立体選択的に反応が進行することが判明した。しかし求核剤を aryl Grignard 試薬から alkyl Grignard 試薬に変えて反応行ったら、Me 基、*i*-Pr 基では、1,2-付加反応は進行したものの、その立体選択性は大きく低下した (entries 9,10)。また、*i*-Pr 基ではカルボニルの還元反応も進行していた。

本不斉 1,2-付加反応は、置換基 R^1 , R^2 を様々なアルキル基又はフェニル基に変更してもその立体選択性は保持され、高い収率を与えることが判明した (Table 2)。また、本不斉反応により得られる第三級アリルアルコールの絶対配置を X 線結晶構造解析によって決定した。X 線結晶構造解析の結果から化合物 **2g** の絶対配置は、*R* 体であることが判明した (Fig. 1)。

Table 2. Diastereoselective 1,2-addition reactions of (*Ss*)-**5a-5l**

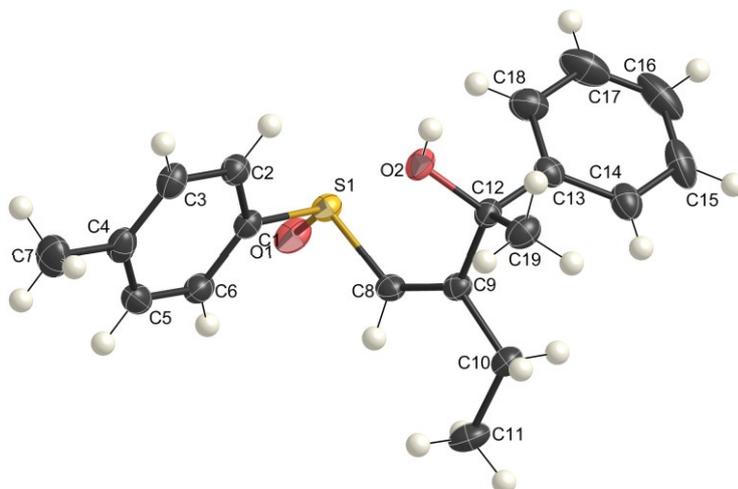
Entry	Substrate		Product			
	R^1	R^2		D.r. (<i>R</i> : <i>S</i>) ^a	Yield (%) ^b	
1	5a	<i>n</i> -Bu	Me	6a	99.1:0.9	85
2	5b	H	<i>i</i> -Pr	6b	91.0:9.0	72
3	5c	H	<i>n</i> -Bu	6c	91.0:9.0	62
4	5d	Me	Me	6d	100:0	86
5	5e	Me	<i>i</i> -Pr	6e	100:0	84
6	5f	Me	<i>n</i> -Bu	6f	99.7:0.3	81
7	5g	Me	Et	6g	99.4:0.6	88
8	5h	<i>n</i> -Bu	Et	6h	99.0:1.0	79
9	5i	<i>n</i> -Bu	<i>i</i> -Pr	6i	99.8:0.2	68
10	5j	<i>n</i> -Bu	Ph	6j	100:0	35
11	5k	<i>n</i> -Bu	<i>n</i> -Bu	6k	99.3:0.7	63
12	5l	<i>i</i> -Bu	<i>n</i> -Bu	6l	99.0:1.0	72

^a The diastereoisomeric ratio was determined by ¹H NMR analysis of the crude product.

^b Isolated yield.

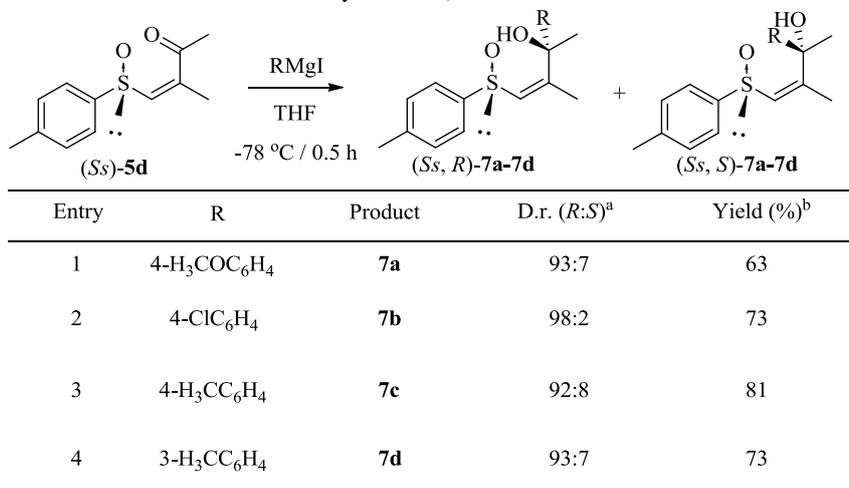
本不斉 1,2-付加反応は、置換基 R^1 , R^2 を様々なアルキル基又はフェニル基に変更してもその立体選択性は保持され、高い収率を与えることが判明した(Table 2)。また、本不斉反応により得られる第三級アリルアルコールの絶対配置を X 線結晶構造解析によって決定した。X 線結晶構造解析の結果から化合物 **2g** の絶対配置は、*R* 体であることが判明した(Fig. 1)。

Fig. 1 X-ray crystal structure of **6g**



最後に、**2g** に対し、3 位または 4 位に電子吸引性基もしくは電子供与性基を持つ aryl Grignard 試薬を用いて反応に及ぼす影響について検討した。3, 4 位に電子供与性基または電子吸引性基が存在しても反応は立体選択的に進行していることが判明した (Table 3)。

Table 3 Asymmetric 1,2-addition of **1d**



^a The diastereoisomeric ratio was determined by ¹H NMR analysis of the crude product.

^b Isolated yield

今回見出された光学活性スルホキシドを用いた不斉 1,2-付加反応により、光学活性な第三級アリルアルコールを合成することに成功した。本不斉反応により、従来合成が困難とされた医薬品や生物活性物質の合成に応用されることが期待される。