

論文審査の結果の要旨

氏名：小林 大治郎

博士の専攻分野の名称：博士（薬学）

論文題名：光学活性スルホキシドの不斉誘導能を利用した propargylic alcohol の立体選択的合成

審査委員：(主査) 教授 鳥山 正晴

(副査) 教授 飯島 洋 教授 内山 武人

光学活性化合物のそれぞれのエナンチオマーは生体内では異なる物質として認識されるため、光学活性な医薬品などでは立体化学的な構造がその作用に影響を与える場合も少なくない。有用な化合物のみを立体選択的に効率よく合成する不斉合成反応の開拓は、有機合成化学における重要な課題の一つである。本研究は、ジアステレオ選択的な不斉合成反応において、光学活性スルホキシドを不斉補助基として用い、立体選択的なプロパルギルアルコール類の合成について検討を行ったものである。本反応により得られる光学活性なプロパルギルアルコール類は、有用なキラルビルディングブロックとして期待されるものである。

1. 光学活性 β -(4-tolylsulfinyl) enone に対する立体選択的アルキニル化反応

反応基質である光学活性な β -(4-tolylsulfinyl) enone に対する arylmagnesium iodide による不斉アリール化反応に関しては、反応の遷移状態において基質の 4-tolyl 基と求核剤である arylmagnesium iodide のそれぞれの芳香環が π - π スタッキング様の相互作用をする事により、遷移状態における立体配座が固定されるため、立体選択的な反応が進行する事が示唆されていた。そこで、提唱された仮説を敷衍し、 β -(4-tolylsulfinyl) enone に対して金属アセチリドの求核付加反応を行うことにより、立体選択的なプロパルギルアルコール類の合成が可能になるのではないかと考え、metal phenylacetylide を用いた不斉アルキニル化反応について検討した。その結果、求核剤として lithium phenylacetylide を用いた場合、高い収率及び立体選択性でアルキニル化反応が進行する事を見出した。

2. 求核剤及び基質の反応性

β -(4-Tolylsulfinyl) enone に対する求核剤であるアセチリドの置換基については、芳香族・脂肪族に関わらず、反応性に大きな差異は無く、反応機構に合致した高い立体選択性を示した。また、電子求引性置換基を有する求核剤では電子供与性置換基を有するものと比較し、反応性の低下が認められたが、その立体選択性には影響を与えなかった。更に、基質として β -(4-tolylsulfinyl) enal を用いた場合、収率の低下が認められたが、反応条件の改良によりこの問題は解決できた。本反応は β -(4-tolylsulfinyl) enone 及び β -(4-tolylsulfinyl) enal のいずれも基質として用いることが可能であり、光学活性な第二級及び第三級の sulfinyl propargylic alcohol の新規合成法を提示することができた。

3. 不斉補助基の除去

立体選択的なアルキニル化反応により得られた sulfinyl propargylic alcohol から、不斉補助基としての役割を果たしていた 4-tolylsulfinyl 基を除去する方法について検討したところ、メタクロロ過安息香酸による酸化反応とそれに続く Mg-methanol による還元反応により効率的に 4-tolylsulfinyl 基を除去できる事を見出した。一般にスルホキシドの脱離には有害性や危険性を有するアマルガムや tert-butyllithium と methyllithium の混合物などが用いられるが、本法では安全な処理により実現することができた。また、本除去法は二段階の反応ではあるが、ラセミ化も確認されず、収率も良好であることから実用性も高い除去法である。

以上本研究は、不斉補助基として光学活性スルホキシドを用い、その不斉誘導能を利用した立体選択的アルキニル化反応により sulfinyl propargylic alcohol を合成した後、不斉補助基を効率的に除去することにより、光学活性なプロパルギルアルコール類を合成する新規な反応を見出したものである。プロパルギルアルコール類は、多様な構造変換が可能であることから、複雑な骨格構造を有する化合物の合成中間体としても注目されており、本研究成果は有機合成化学の発展に寄与するものと考えられる。

よって本論文は、博士（薬学）の学位を授与されるに値するものと認められる。

以 上

令和2年1月23日