

## 論文の内容の要旨

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

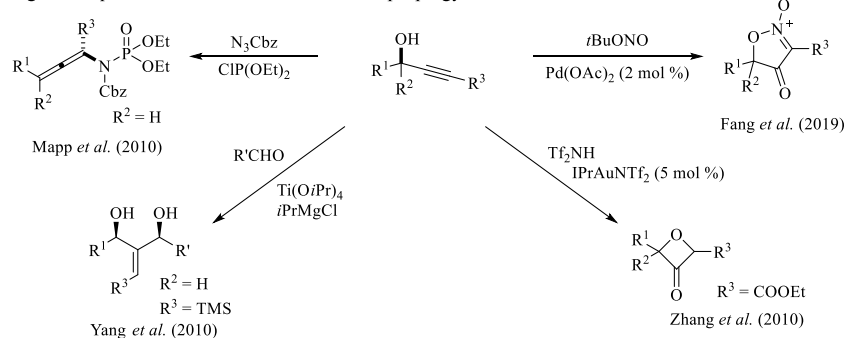
生体は本質的にキラルであるため、物理的及び化学的性質が同じであってもそれぞれのエナンチオマーは生体において異なる物質として認識される。実際にサリドマイド薬害事件からも分かる通り、光学活性化合物の持つ特性が我々の健康に甚大な影響を及ぼし得る。このような背景より、医薬品等を立体選択的に合成し得る不斉反応の開発は、社会的に大きな意義を持つ。

有機合成化学において、純粋な光学活性物質を得る手法は大きく分類して三つある。第一に、ラセミ体をジアステレオマー塩などに誘導し再結晶を行う、あるいはキラルカラムなどを用いて分離・精製する光学分割。第二に、純粋な光学活性化合物として得られる天然物などを出発物として合成を行うキラルプール法。そして第三に、反応系中にキラルな要素を導入する事で目的物をキラルな化合物に誘導する不斉合成法である。不斉合成法は更に、キラルな要素を反応剤に導入する不斉反応剤と、キラルな要素を基質に導入する不斉補助基法に大別される。前者は通常一段階で高い光学純度を持つ目的物を得る事が可能であるため、合成化学的には優れた手法である。しかし現実的には重金属や希少金属を用いる事が多いために生体及び環境への適応性は高くなく、非常に高度な精製が求められる上、反応の立体選択性の予測も困難といった欠点を有する。後者は不斉補助基の着脱過程が必要ではあるものの、反応がジアステレオ選択的に進行するために不斉触媒等と比較して選択性の予測・考察が容易であり、また生成物はジアステレオマーとなる事から目的とする化合物を通常の前製操作によって単離できるため、実用性が高いという利点を有する。

不斉補助基法において用いられる補助基は様々あるが、その一つとしてキラルスルホキシドが知られている。スルホキシドは硫黄原子上に非共有電子対を有し、三角錐の  $sp^3$  様構造をとっているため、その硫黄原子はキラル中心として機能し、このキラリティーがジアステレオトピックな面を認識する事で高い不斉誘導能を発揮する。また、スルホキシドは Pummerer 転位や Mislow-Evans 転位をはじめとする他の官能基にはないユニークな反応性を有するため、有機合成化学上有用な官能基である。

一方、炭素-炭素三重結合は様々な官能基へと誘導可能である事から医薬品をはじめとする多くの化合物のシントンとなり得るため、有機合成化学において有用な官能基である。特に[3+2]双極子付加環化、中でも Huisgen 環化は官能基選択性が高く、周囲の環境の影響を殆ど受けずに高収率で進行する事から、代表的なクリックケミストリーとして認知されており、今後更なる発展が期待される。また、炭素-炭素三重結合を有する化合物群の中でも propargylic alcohol は特に、allene や *syn*-1,3-diol への変換等、それ自身を基質として非常に多様性のある構造変換が可能である。以上のように、propargylic alcohol は複雑な骨格構造を幅広く合成可能という点で重要性が高く、当該骨格を用いた構造変換反応は精力的に研究されている。また、その構造変換においては生成物を立体特異的に得る反応が数多く報告されており (Fig. 1)、

Fig. 1 Unique structural transformation from propargylic alcohol.



これは propargylic alcohol の立体選択的な合成手法の開発が有機合成化学において非常に高い需要を有する事を意味している。

propargylic alcohol の合成においては通常、ケトンまたはアルデヒドに対する metal acetylide の付加が用いられるが、高い収率と立体選択性を両立した例は多くない。更

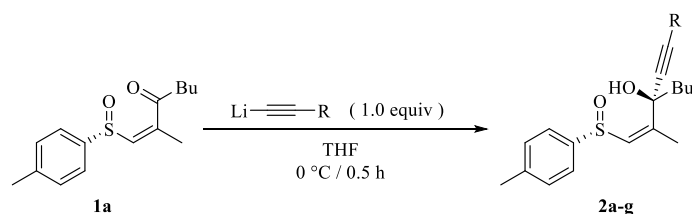
に、有機金属触媒は一般的に高価な傾向にある上、生体及び環境に対する負荷が大きい事からこれらの利用は可能な限り回避したい。その点において、容易に調製可能な ethynylmagnesium bromide や lithium acetylide は求核剤として優れているが、それらのみを用いて、即ち重金属元素を含む添加剤なしに不斉アルキニル化反応を実施した報告例は非常に少ない。このように、立体選択的な propargylic alcohol の合成において簡便な実験操作と高い立体選択性を両立する事は非常に困難であり、その開発が望まれている。

### 光学活性β-sulfinyl enone を用いた立体選択的アルキニル化

当研究室ではこれまでに光学活性スルホキシドを用いた不斉 Luche 還元、Favorskii 転位、シグマトロピー転位等を報告してきた。中でも光学活性β-sulfinyl enone は、本橋らによる不斉還元、中北らによる不斉アリール化など、本基質を利用して様々な不斉反応が開発されている。特に不斉アリール化の開発に関しては、その反応の遷移状態において基質のスルホキシド残基の 4-tolyl 基と反応剤である arylmagnesium iodide のπ電子がπ-π相互作用する事で反応中間体の立体配座が固定され、立体選択的に反応が進行する事が示唆されている。以上の背景より、同基質に対する metal acetylide の求核付加反応を行えば、立体選択的かつ重金属元素を用いずに propargylic alcohol の合成を行えるのではないかと考えた。光学活性なβ-sulfinyl enone は本橋らによって報告された手法及び中北らによって報告された手法を用いて合成可能である。そこでこれらの手法を用いて合成したβ-sulfinyl enone に対し metal phenylacetylide を用いた不斉アルキニル化の検討を実施したところ、求核剤として lithium phenylacetylide を用いた際に高い立体選択性を伴って 1,2-アルキニル化が進行する事を確認した。

本反応における求核剤上の置換基が反応に及ぼす影響を検討するため、種々の置換基を有するアルキンから調製した lithium acetylide を用い、β-sulfinyl enone を基質として反応を行った(Table 1)。結果、置換基 R は芳香族、脂肪族及びシリル系保護基でも反応性に影響はなく、高収率、高立体選択的に進行する事が判明した(entries 1-4)。更に求核剤の電子密度が反応に及ぼす影響を検討するため、電子供与性基及び電子求引性基を有する lithium acetylide を用いて反応を行ったところ、電子供与性基であるメトキシ基を有する場合には収率、立体選択性共に良好なままであった(entry 5)。一方で電子求引性基であるフルオロ及びトリフルオロメチル基を有する求核剤を用いた場合、立体選択性に影響はなかったものの、収率の低下が認められたが(entries 6, 7)、不斉アルキニル化においては求核剤となる metal acetylide 上の置換基が反応に影響を与える場合も多く見られる事から、本反応の適用範囲は比較的良好であった。

Table 1. Addition of lithium acetylide containing various substituents.

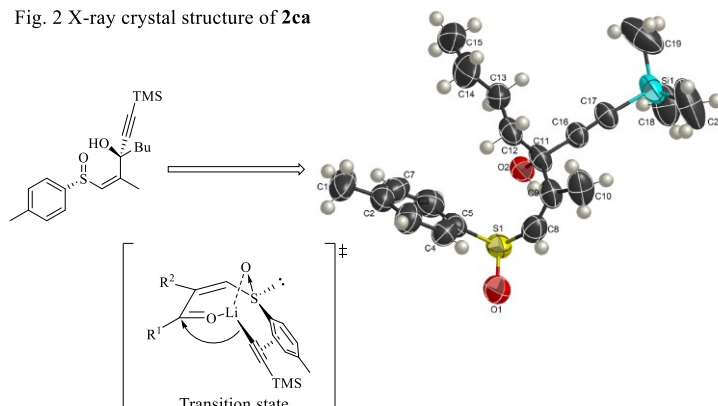


entry	R	product	dr (RR:RS) <sup>a</sup>	yield (%) <sup>b</sup>
1	Ph	<b>2a</b>	99:1	93
2	Bu	<b>2b</b>	98:2	78
3	TMS	<b>2ca</b>	99:1	89
4	cPr	<b>2d</b>	98:2	91
5		<b>2e</b>	99:1	83
6		<b>2f</b>	99:1	56
7		<b>2g</b>	99:1	58

<sup>a</sup> Determined by HPLC analysis. <sup>b</sup> Isolated yield.

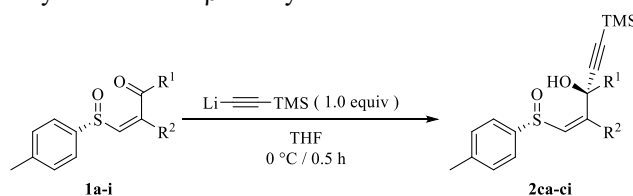
また、本反応で得られる光学活性 *sulfinyl propargylic alcohol* の絶対配置を決定するため、化合物 **2ca** を単結晶とし X 線結晶構造解析による分析を行ったところ、その絶対配置は *R* 配置である事が判明した。この結果は中北らの報告した  $\beta$ -*sulfinyl enone* の不斉アリール化と同様の立体配置である事から、反応メカニズムは提唱された仮説、即ち  $\pi$ - $\pi$ 相互作用によって遷移状態の立体配座が固定され、立体選択的に反応が進行するという説を支持する形となった。

Fig. 2 X-ray crystal structure of **2ca**



次に、反応点近傍の立体障害が反応に及ぼす影響を検討するため、 $R^1$  及び  $R^2$  を様々なアルキル基に変換した  $\beta$ -*sulfinyl enone* 及び  $\beta$ -*sulfinyl enal* に対し lithium trimethylsilylacetylide を用いて反応を行った (Table 2)。結果、両置換基にアルキル基を有する  $\beta$ -*sulfinyl enone* を基質として用いた場合にはすべての例において高収率、高立体選択的なアルキニル化の進行が確認された (entries 1-5)。また、置換基  $R^1$  にフェニル基を有する場合においても、僅かな立体選択性の低下はみられたものの収率は良好なままであった。一方、基質として  $\beta$ -*sulfinyl enal* ( $R^1 = H$ ) を用いた際には収率が大幅に低下し (entry 7)、置換基  $R^2$  によっては立体選択性の確認が出来ないほどに多くの同定不可能な副生成物が生じていた (entries 8, 9)。そこで反応温度を  $-78\text{ }^\circ\text{C}$  に変更して同様の反応を実施したところ、収率は大幅に改善され、高立体選択的に反応が進行する事を確認した。報告されている大半の不斉アルキニル化においては、その基質適応性はケトンもしくはアルデヒドのどちらか一方であり、特にアルデヒドの際に立体選択性が大幅に低下してしまう事が多い。しかし、本手法は重金属添加剤非存在下であるにも関わらず、第二級及び第三級 *propargylic alcohol* を高立体選択的に合成可能である事が判明した。

Table 2. Addition of TMS acetylide to various  $\beta$ -*sulfinyl enones*.

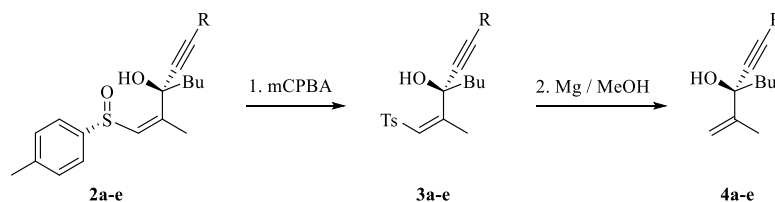


entry	substrate	$R^1$	$R^2$	product	dr ( <i>RR:RS</i> ) <sup>a</sup>	yield (%) <sup>b</sup>
1	<b>1a</b>	Bu	Me	<b>2ca</b>	99:1	89
2	<b>1b</b>	Bu	Bu	<b>2cb</b>	99:1	73
3	<b>1c</b>	Me	Bu	<b>2cc</b>	97:3	73
4	<b>1d</b>	Me	<i>i</i> Pr	<b>2cd</b>	95:5	67
5	<b>1e</b>	Me	Me	<b>2ce</b>	97:3	71
6	<b>1f</b>	Ph	Me	<b>2cf</b>	92:8	79
7	<b>1g</b>	H	Me	<b>2cg</b>	96:4	44
8	<b>1h</b>	H	<i>i</i> Pr	<b>2ch</b>	–	10
9	<b>1i</b>	H	Bu	<b>2ci</b>	–	–
10 <sup>c</sup>	<b>1g</b>	H	Me	<b>2cg</b>	96:4	82
11 <sup>c</sup>	<b>1h</b>	H	<i>i</i> Pr	<b>2ch</b>	92:8	67
12 <sup>c</sup>	<b>1i</b>	H	Bu	<b>2ci</b>	99:1	84

<sup>a</sup> Determined by HPLC analysis. <sup>b</sup> Isolated yield. <sup>c</sup> The reaction was performed at  $-78\text{ }^\circ\text{C}$ .

今回の不斉アルキニル化によって生じた光学活性な sulfinyl propargylic alcohol からのスルホキシド残基の脱離に関しては、検討の結果 mCPBA 酸化に続く Mg-MeOH 系による一電子還元によって達成できる事が判明した (Table 3)。通常、スルホキシド残基の脱離には amalgam や *t*BuLi-MeLi 複合体などが用いられるが、今回適用した手法は反応条件が温和な事に加え、危険性及び有害性の低い試薬のみで達成可能である。また本手法の 2 steps yield は最も低いものでも 61% であり、得られた光学活性な propargylic alcohol のラセミ化も確認されなかった事から、非常に実用性の高い有効な手法であるといえる。

Table 3. Removal of sulfoxide moiety in a facile procedure



entry	substrate	R	3 yield (%) <sup>a</sup>	4 yield (%) <sup>a</sup>	total yield	er ( <i>R:S</i> ) <sup>b</sup>
1	2a (99:1)	Ph	79	77	61	96:4
2	2b (98:2)	Bu	90	79	71	92:8
3	2ca (97:3)	TMS	99	70 <sup>c</sup>	69	96:4
4	2d (99:1)	<i>c</i> Pr	94	94	88	98:2
5	2e (98:2)	PMP	77	87	67	98:2

<sup>a</sup> Isolated yield. <sup>b</sup> Determined by HPLC analysis.

## 総括

光学活性β-sulfinyl enone を基質として用いる事で、重金属を含めた添加剤非存在下、高収率かつ高立体選択的に propargylic alcohol を合成する事に成功した。本反応で求核剤として用いる lithium acetylide 上の置換基はアルカン、芳香族及びシリル系保護基においても反応に影響がない上、β-sulfinyl enone はケトン及びアルデヒドの両基質においても高い選択性を伴って反応が進行する。また、本不斉アルキニル化によって得られる sulfinyl propargylic alcohol からのスルホキシド残基の脱離は温和な条件下、高収率で達成された。先述したように propargylic alcohol はその構造変換の多様性から複雑骨格構築反応における基質として注目されており、未だ尚精力的に研究され、多くの反応が報告され続けている。本研究によって得られる光学活性な propargylic alcohol もまた、様々な新規骨格構築反応における反応基質としての利用が大いに期待される。