

(続紙 1)

京都大学	博士 (理学)	氏名	青田 雄介
論文題目	Development of New Methodologies for the Asymmetric Synthesis of Chiral Sulfoximines via C-S Bond Formation (炭素—硫黄結合形成反応によるスルホキシイミンの不斉合成法の開発)		
(論文内容の要旨)			
<p>スルホキシイミンはスルホンの窒素類縁体であり、極性溶媒への高い溶解性や窒素原子に由来する塩基性及び求核性といった特異な性質を有することから、近年では生物学的等価体として医薬品分野から注目を集めている。また、硫黄原子上の炭素置換基が異なる場合、硫黄原子は不斉中心となる。既にスルホキシイミン部位を有する生理活性物質が報告されているが、多くの場合、それらの生理活性は硫黄原子上の立体化学の影響を受けることから、その立体選択的な合成法の開発は重要な課題となっている。</p> <p>一般的に、スルホキシイミンの不斉合成法としては、光学活性なスルホキシドに立体特異的かつ酸化的に窒素原子を導入する手法が汎用されている。また、光学活性なスルフィリミンの立体特異的酸化反応、ラセミ体のスルホキシド及びスルホキシイミンの速度論的光学分割、プロキラルなスルホキシイミンの非対称化なども報告されている。しかしながら、現状では高立体選択的に不斉合成することができないスルホキシイミンも数多く存在し、スルホキシイミンの一般性の高い新たな不斉合成法の開発が望まれていた。以上の背景のもと、申請者は光学活性なスルフィンアミドに立体特異的に炭素求電子剤を作用させて炭素—硫黄結合を形成することで、光学活性なスルホキシイミンを合成する手法を開発した。また、硫黄原子上に <i>tert</i>-ブチル基を有するスルフィンアミドを原料として用いることで、1 回目の炭素—硫黄結合形成反応、生成物の脱 <i>tert</i>-ブチル化反応、及び 2 回目の炭素—硫黄結合形成反応によって、種々のスルホキシイミンを立体選択的に合成することに成功した。以下にその概略を示す。</p> <p>①ハロゲン化アルキルまたはスルホン酸エステルなどのアルキル化剤を炭素求電子剤として用いるスルフィンアミドのアルキル化反応は既に報告されている。しかしながら、その多くは窒素原子または酸素原子のアルキル化反応であり、硫黄原子選択的なアルキル化反応は特殊な基質を用いた場合の一例に限られていた。</p> <p>申請者は、スルフィンアミドの窒素原子上にかさ高いアシル基を導入することが、硫黄原子選択的なアルキル化反応を実現する上で重要であることを見出した。さらに、15-crown-5 及び水素化ナトリウム存在下、ハロゲン化アルキルを作用させることで高い位置選択性で硫黄原子選択的なアルキル化反応が進行することを明らかにした。さらに、活性種の構造を X 線結晶構造解析により明らかにした。</p> <p>②遷移金属触媒存在下、ハロゲン化アリールを用いたスルフィンアミドの窒素原子選択的なアリール化反応は既に報告例がある。その一方で、スルフィンアミドの硫黄原子選択的なアリール化反応は未だに報告例が無かった。</p> <p>申請者は、①と同様の保護基をスルフィンアミドの窒素原子上に導入し、銅触媒存在下、求電子的なアリール化剤としてジアリールヨードニウム塩を用いることで、硫黄原子選択的なスルフィンアミドのアリール化反応が進行することを見出した。さらに、開発した手法を用いて生理活性物質の形式的な全合成を達成した。</p>			

(続紙 2)

(論文審査の結果の要旨)

申請者は、光学活性なスルフィンアミドの立体特異的な炭素—硫黄結合形成反応によるスルホキシイミンの新規不斉合成法について研究し、従来法では不斉合成困難であったものを含む多様なスルホキシイミンの一般性の高い不斉合成法の開発に成功した。

第二章では、光学活性なスルフィンアミドに15-crown-5及び水素化ナトリウム存在下、ハロゲン化アルキルを作用させることで高い位置選択性で硫黄原子選択的なアルキル化反応が進行することを明らかにした。さらに、活性種の構造をX線結晶構造解析により明らかにした。本研究は、多数の反応位置を有するスルフィンアミドのアルキル化反応において、硫黄原子選択的なアルキル化反応を実現した稀有な例である。また、入手容易かつ反応後に硫黄原子上の立体情報を保持したまま除去可能なtert-ブチル基を有するスルフィンアミド誘導体を原料として用いることにより、本手法が硫黄原子上に任意のアルキル基を有するスルフィンアミド、及び高立体選択的に不斉合成する手法が限られていたジアルキルスルホキシイミンの一般性の高い不斉合成法として有用であることを示した。

第三章では、光学活性なスルフィンアミドに銅触媒存在下、求電子的なアリール化剤としてジアリールヨードニウム塩を用いることで、硫黄原子選択的なスルフィンアミドのアリール化反応が進行することを明らかにした。また、スルフィンアミドの窒素原子上にピバロイル基を導入することが、高い位置選択性を実現する上で重要であることを示した。さらに本手法を用いて、硫黄原子上に任意のアリール基を有するスルフィンアミド、及び多様なアリールスルホキシイミンの不斉合成を実現することで、その有用性を示した。本研究は、多数の反応位置を有するスルフィンアミドのアリール化反応において、硫黄原子選択的なアリール化反応を実現した初めての例である。

これらの成果は、多数の反応点を有する求核剤の位置選択的な官能基化反応を実現する上で、非常に興味深い知見である。また、硫黄原子上の立体化学を制御するための手法として、光学活性な硫黄求核剤と炭素求電子剤間の立体特異的な結合形成反応が有用であることを示した。さらに、今回合成した反応生成物はいずれもスルホキシイミン部位を有する生理活性物質の合成中間体へと誘導化することに成功しており、今回開発した反応の有用性を明らかにした。

以上の研究成果は、硫黄原子上の立体化学を制御する上での新たな指針を示し、本分野の更なる発展へとつながるものと考えられる。

よって、本論文は博士(理学)の学位論文として価値あるものと認める。また、令和2年1月14日に論文内容とそれに関連した事項について試問を行った結果、合格と認めた。なお、本論文は、京都大学学位規程第14条第2項に該当するものと判断し、公表に際しては当該論文の全文に代えてその内容を要約したものとすることを認める。

要旨公表可能日： 年 月 日以降