

学位論文の要約

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)

氏名 青田 雄介

第一章 序論

スルホキシイミンは硫黄原子上に酸素、窒素、及び二つの炭素置換基を有する六価の硫黄化学種であり、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。また、スルホキシイミンは極性溶媒への高い溶解性や、窒素原子に由来する塩基性や求核性といった特徴的な性質を有することから、近年医薬農薬分野において、スルホンやスルホンアミドの生物学的等価体として注目されている官能基である。一般的に、スルホキシイミン部位を有する化合物の生理活性は、硫黄原子上の立体化学の影響を大きく受けることが知られている。したがって、スルホキシイミンの立体選択的な合成法の開発が望まれている。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することから、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。

このような背景から、申請者は光学活性なスルフィンアミドに立体特異的かつ硫黄原子選択的に炭素求電子剤を作用させることによるスルホキシイミンの不斉合成に着目した。*tert*-ブタンスルフィンアミドは両方のエナンチオマーが市販されており、窒素原子上に種々の置換基を導入することによって、その反応性を制御することができる。そこで、窒素原子上に適切な置換基を導入した光学活性な *tert*-ブタンスルフィンアミド誘導体を立体特異的な炭素—硫黄結合形成反応に適用することによって、対応するスルホキシイミンを不斉合成できると考えられる。さらに、得られた硫黄原子上に *tert*-ブチル基を有するスルホキシイミンから脱 *tert*-ブチル化することによって、対応する光学活性なスルフィンアミドへと変換できると考えられる。最後に、このようにして得られたスルフィンアミドを2回目の立体特異的な炭素—硫黄結合形成反応に適用することによって、多様なスルホキシイ

ミンの不斉合成が可能になると考えられる。このような手法を実現することができれば、安価な不斉源を用いて、硫黄原子上に任意の炭素置換基を有するスルフィンアミドに加えて、多様な二つの異なる炭素置換基を有するスルホキシイミンの不斉合成が可能となる。

第二章 スルフィンアミドの硫黄原子選択的なアルキル化反応によるスルホキシイミンの不斉合成

スルフィンアミドのアルキル化反応は既に報告例があるものの、一般的には反応性の高い窒素原子または酸素原子上でアルキル化反応が進行することが知られている。その一方で、スルフィンアミドの硫黄原子選択的なアルキル化反応は、特殊な原料を用いた一例に限られていた。申請者は、スルフィンアミドの窒素原子上にアシル基を導入することが、硫黄原子上でのアルキル化反応を進行させる上で重要であることを見出した。特に、かさ高いアシル基であるピバロイル基を導入した場合には、窒素原子上でのアルキル化を完全に抑制することに成功した。また、水素化ナトリウム及び 15-クラウン-5 存在下でハロゲン化アルキルを作用させることで、非常に高い位置選択性でスルフィンアミドの硫黄原子選択的なアルキル化反応が進行することを見出した。さらに、生成物の X 線結晶構造解析によって、炭素—硫黄結合形成反応は硫黄原子上の立体化学を保持したまま進行していることが明らかとなった。その上、反応中間体の構造を X 線結晶構造解析により明らかにしたとともに、NMR 実験によってこの化学種が反応溶液中においても生じている可能性が高いことを示した。今回開発した手法を用いることで、硫黄原子上に二つの似通った直鎖アルキル基を有するスルホキシイミンの両方のエナンチオマーを R 体の *tert*-ブタンスルフィンアミド誘導体から合成することに成功した。また、本反応を利用することで、スルホキシイミン部位を有する生理活性物質の形式的な不斉合成にも成功した。

第三章 スルフィンアミドの硫黄原子選択的なアリール化反応によるスルホキシイミンの不斉合成

スルフィンアミドのアリール化反応は一般的に窒素原子上で優先的に進行することが知られている。その一方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はこれまでに報告例が無かった。申請者は、銅触媒及びかさ高い 3 級アミン塩基存在下、窒素原子上にアシル基を導入したスルフィンアミドにジアリールヨードニウム塩を作用させると、硫黄原子上でのアリール化反応が進行することを見出した。なかでも、ピバロイル基を導入した際には、立体的にも電子的にもスルフィンアミドの窒素原子上での反応性が低下することから、非常に高い位置選択性で硫黄原子上にアリール基を導入することに成功した。また、生成物の X 線結晶構造解析によって、炭素—硫黄結合形成反応は硫黄原子上の立体化学を

保持したまま進行していることが明らかとなった。さらに、本手法を用いて立体的及び電子的に似通っている二つのアリール基を有するスルホキシイミンを含む多様なアリールスルホキシイミンの不斉合成を達成した。また、本反応の生成物の誘導化によって、スルホキシイミン部位を有する生理活性物質の形式的な不斉合成にも成功した。また、窒素原子上にアシル基以外の配位性の官能基を有するスルフィンアミドを合成し、これらのアリール化反応も検討したが、いずれの場合も硫黄原子上でのアリール化反応は進行しなかった。したがって、窒素原子上に配位性の官能基を導入しただけでは、硫黄原子選択的なアリール化反応を実現することができないことが明らかとなった。その一方で、アシル基を導入した際には、アシル基の構造によらず、いずれの場合も硫黄原子上でのアリール化反応が進行した。このことから、スルフィンアミドの窒素原子とアシル基のカルボニル炭素間の結合の二重結合性が高まった結果、窒素原子での反応が抑制されていることが示唆された。