

氏名	あべひとし 阿部 仁
学位(専攻分野)	博士 (薬学)
学位記番号	薬博第 337 号
学位授与の日付	平成 6 年 1 月 24 日
学位授与の要件	学位規則第 4 条第 1 項該当
研究科・専攻	薬学研究科薬学専攻
学位論文題目	光学活性スルフィニル化合物を利用する不斉 Diels-Alder 反応に関する研究

論文調査委員 (主査) 教授 富士 薫 教授 藤多 哲朗 教授 別所 清

### 論 文 内 容 の 要 旨

Diels-Alder 反応はオレフィンと共役ジエンから六員環化合物を合成する簡便な方法として古くから知られている。この反応の最大の特徴は、同時に二ヶ所の炭素-炭素結合が形成される点にあり、これを有効に活用して数多くの有用物質の合成が達成されてきた。しかし Diels-Alder 反応では、位置選択性、*exo/endo* 選択性、及び  $\pi$  面選択性の問題が内在しているため、複数の異性体の混成が避けられない場合も多い。それでも今日では、これまでの多くの実験事実ならびに理論化学的研究により、位置及び *exo/endo* 選択性に関しては定性的理解が可能となっている。その結果、相対配置に限って言えば、反応生成物の立体化学を予想することはさほど困難ではなくなり、さらに反応条件をコントロールすることで、望みの相対配置を有する環化生成体のある程度選択的に合成することもできるようになった。しかしながら、絶対配置までも高度に制御できる Diels-Alder 反応の開発は依然大きな課題であり、一部の例を除いて未だ十分な成果が得られていないのが現状である。

不斉 Diels-Alder 反応の開発研究のうち、新規なキラルジエノフィルの開発は、その分子設計の容易さから多くの研究者が取り組んできた分野である。中でも光学活性スルフィニルアルケンは、効率的なキラルジエノフィルとして早くから有望視されていた化合物であるが、反応性に乏しく良好な結果を得るには至らなかった。その後、様々な改良が重ねられ多くのスルフィニルアルケン誘導体が合成されたにもかかわらず、満足できる結果を示すものはほとんど報告されていない。本研究ではスルフィニルアルケンの反応性を上昇させるために強力な電子吸引性基であるニトロ基を導入することを計画した。また、これを用いた種々の条件下での不斉 Diels-Alder の反応について詳細に検討した。

#### 1. 光学活性 1-アルキルスルフィニル-2-ニトロアルケンを用いるジアステレオ選択的 Diels-Alder 反応

市販の光学活性 2-フェニルプロパノールより六種の光学活性 1-アルキルスルフィニル-2-ニトロアルケン類を合成し、X 線結晶解析等の手法により全ての絶対構造を決定した。これらをジエノフィルとし

て用いたジアステレオ選択的 Diels-Alder 反応を検討し、次のような知見を得た。

(1)シクロペンタジエンとの反応はルイス酸としてハロゲン化亜鉛を添加することにより著しく促進された。

(2) Z 体の 1-アルキルスルフィニル-2-ニトロアルケンとシクロペンタジエンの反応は高ジアステレオ選択的に進行したが、E 体との反応は複数の環化成績体の混合物が生じた。

(3)低反応性ジエン類との反応も高圧条件下では室温で進行し、高収率で環化付加体が生成した。

(4)高圧条件下での反応においても Z 体スルフィニル化合物では高いジアステレオ選択性が観察されたが、E 体ではほとんど選択性が見られなかった。

## II. 光学活性スルフィニル誘導体を用いるエナンチオ選択的 Diels-Alder 反応

反応性の高いジエンを用いた場合には、ルイス酸や高圧条件を必要とせず、穏和な条件で反応が進行するものと思われる。本章では Danishefsky ジエンと光学活性 1-アルキルスルフィニル-2-ニトロシクロペンテンの Diels-Alder 反応について詳細に検討し、以下の知見を得た。

(1)反応は室温下速やかに進行し、さらに反応後の後処理段階でシリル基及びスルフィニル基が脱離して一挙にエノンが生じた。

(2)この反応の *exo* / *endo* 比は乏しいものの、二種の環化付加体の光学収率は 95%ee 以上であり、高い立体選択性で反応が進行していることがわかった。これにより、キラルジエノフィルを用いる不斉 Diels-Alder 反応としては極めて特異なエナンチオ選択的反応が見いだされた。

(3)生成物をカンファネートへ変換し、X 線結晶解析により環化成績体の絶対構造を明らかとした。

(4)以上の結果を基に本 Diels-Alder 反応の立体選択性発現の機構に関して考察を行なった。これにより、立体選択性は本系化合物のビニルスルホキシド部位の立体配座に左右されること、また反応は立体的に込み合いの少ないジアステレオ面において優先的に進行することがわかった。

本研究により光学活性 1-アルキルスルフィニル-2-ニトロアルケン類が不斉 Diels-Alder 反応におけるキラルジエノフィルとして有用であることを示すことができた。本系化合物は既に、優れたキラル Michael 受容体であることも明らかとされており、有機合成上、用途の広いキラル反応剤であると言える。

## 論文審査の結果の要旨

本論文は光学活性スルフィニルアルケンをジエノフィルとする不斉 Diels-Alder 反応に関するものである。

不斉 Diels-Alder 反応の開発研究のなかでも、新規なキラルジエノフィルの開発は、その分子設計の容易さから多くの研究者が取り組んできた分野である。特に、光学活性スルフィニルアルケンは、効率的なキラルジエノフィルとして早くから有望視されていた化合物であるが、反応性に乏しく良好な結果を得るには至らなかった。その後、様々な改良が重ねられ多くのスルフィニルアルケン誘導体が合成されたにもかかわらず、満足できる結果を示すものはほとんど報告されていない。著者はスルフィニルアルケンの反応性を上昇させるため  $\beta$ -位に強力な電子吸引性基であるニトロ基を導入した光学活性スルフィニルアルケンを用いるジアステレオ及びエナンチオ選択的 Diels-Alder 反応について詳細に検討し、以下の結果を

得た。

#### 1) 光学活性 1-アルキルスルフィニル-2-ニトロアルケンを用いるジアステレオ選択的 Diels-Alder 反応

市販の光学活性 2-フェニルプロパノールより六種の光学活性 1-アルキルスルフォニル-2-ニトロアルケン類を合成した。これらをジエノフィルとして用いたジアステレオ選択的 Diels-Alder 反応を検討し、次のような知見を得た。(1)シクロペンタジエンとの反応はルイス酸としてハロゲン化亜鉛を添加することにより著しく促進される。(2) Z 体の 1-アルキルスルフィニル-2-ニトロアルケンとシクロペンタジエンの反応は高ジアステレオ選択的に進行したが、E 体との反応は選択性が乏しい。(3)低反応性ジエン類との反応も高圧条件下では室温で進行し、高収率で環化付加体が生成する。(4)高圧条件下での反応においても Z 体スルフィニル化合物では高いジアステレオ選択性が観察されたが、E 体ではほとんど選択性が見られなかった。

#### 2) 光学活性スルフィニル誘導体を用いるエナンチオ選択的 Diels-Alder 反応

反応性の高い Danishefsky ジエンと光学活性 1-アルキルスルフィニル-2-ニトロシクロペンテンの Diels-Alder 反応について詳細に検討し、以下の知見を得た。(1)反応は室温下速やかに進行し、さらに反応後の後処理段階でシリル基及びスルフィニル基が脱離して一挙にエノン体が生ずる。即ちキラルジエノフィルを用いる不斉 Diels-Alder 反応としては極めて特異なエナンチオ選択的反応が見い出された。(2)この反応の *exo*/*endo* 比は乏しいものの、二種の環化付加体の光学収率は 95%ee 以上であり、高い立体選択性を示した。以上の結果を基に本 Diels-Alder 反応の立体選択性発現の機構に関して考察を行い、立体選択性は本系化合物のビニルスルホキシド部位の立体配座に左右されること、また反応は立体的に込み合いの少ないジアステレオ面において優先的に進行することを見い出した。

以上の結果は光学活性 1-アルキルスルフィニル-2-ニトロアルケン類が不斉 Diels-Alder 反応におけるキラルジエノフィルとして極めて有用であることを示したものであり、審査にあった藤多教授、別所教授並びに私は、本論文は博士(薬学)の論文として価値あるものと認めた。

更に、平成 6 年 1 月 10 日論文内容とそれに関連した口頭試験を行った結果合格と認めた。