

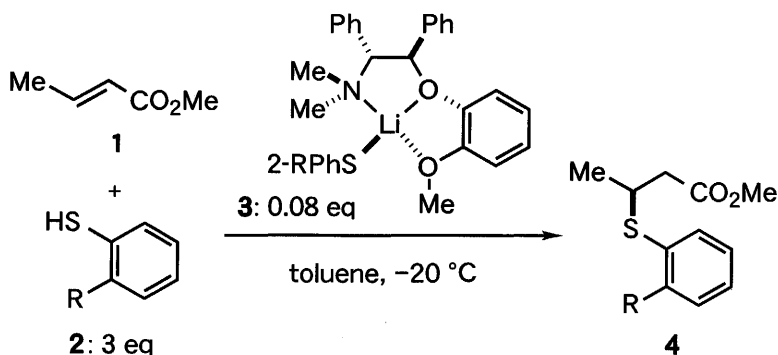
氏 名 西 村 克 己
 学位(専攻分野) 博士(薬学)
 学位記番号 薬博第 437 号
 学位授与の日付 平成 11 年 3 月 23 日
 学位授与の要件 学位規則第 4 条第 1 項該当
 研究科・専攻 薬学研究科製薬化学専攻
 学位論文題目 キラル配位子制御による芳香族チオールの不斉共役付加と不斉プロトン化反応
 (主査)
 論文調査委員 教授 富岡 清 教授 井深俊郎 教授 藤井信孝

論 文 内 容 の 要 旨

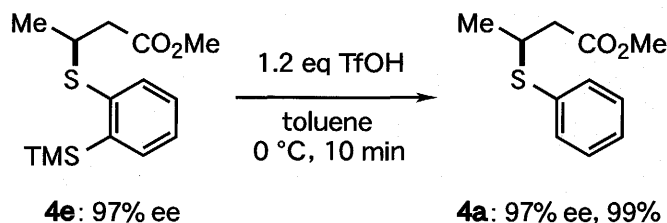
α , β -不飽和カルボニル化合物へのチオールの共役付加反応はチオラートアニオンの付加と生成したエノラートのプロトン化により完結する二段階反応である。過去に開発されたチオールの不斉共役付加反応の多くは反応性の低いアンモニウムチオラートを用いるため一般性に乏しかった。本研究では、リチウムチオラートを活性種とし、さらに外部キラル配位子をリチウムに配位させて反応性の向上と立体選択性の発現を一挙に達成できると期待した。その結果、極めて高選択的な芳香族チオールの触媒的不斉共役付加反応及び触媒的不斉プロトン化反応の開発に成功した。

[チオールの触媒的不斉共役付加反応]

0.08当量のキラル配位子ーリチウムチオラート錯体 3 を含むチオフェノール類のトルエン溶液に、 -20°C でクロトン酸メチル 1 を加え反応を行った。より高い求核性を示す 2-アルキルチオフェノールを用いるとアルキル基の嵩高さに対応した反応性の向上とともにさらに幸いなことに不斉収率の大幅な向上が実現できた。2位アルキル置換基が立体障害基として働き、キラル配位子ーリチウムチオラート錯体同士の会合が解けて求核性が増すとともに、配位子による立体制御がより効果的になったためである。2-TMSチオフェノール 2e を用いると -78°C で反応は進行し不斉収率は97%に達する。付加体 4e をトリフルオロメタンスルホン酸とトルエン中 0°C 、10分間処理すると脱シリル化され、97%eeの4aを定量的に与えた。



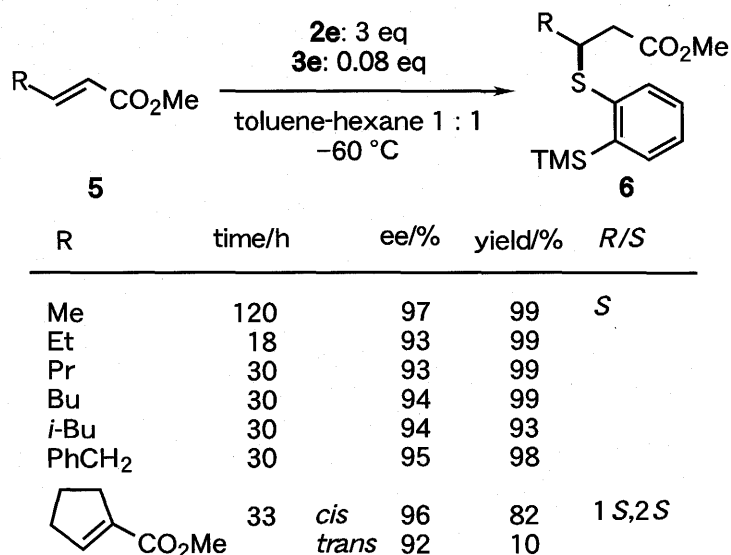
	2, 3	R	time/h	ee/%	yield/%	R/S
a		H	3	71	99	S
b		Me	2	79	93	S
c		<i>i</i> -Pr	2	85	99	
d		<i>t</i> -Bu	1	90	99	
e		TMS	1	88	97	S



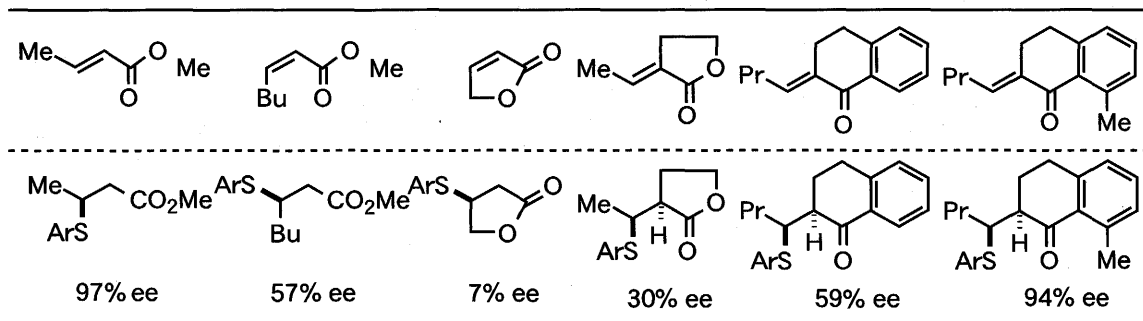
[触媒的不斉付加反応の一般化]

幅広い不飽和エステル類を基質としても90%ee以上で付加体が得られ、本反応の一般性を確認した。

付加体の絶対配置は既知化合物への変換によって決定し、いずれも不斉誘起の方向は同一でチオラートアニオンの攻撃は紙面上側から起こることが分かった。



[高い不斉誘起の発現に必要な基質の構造要因]

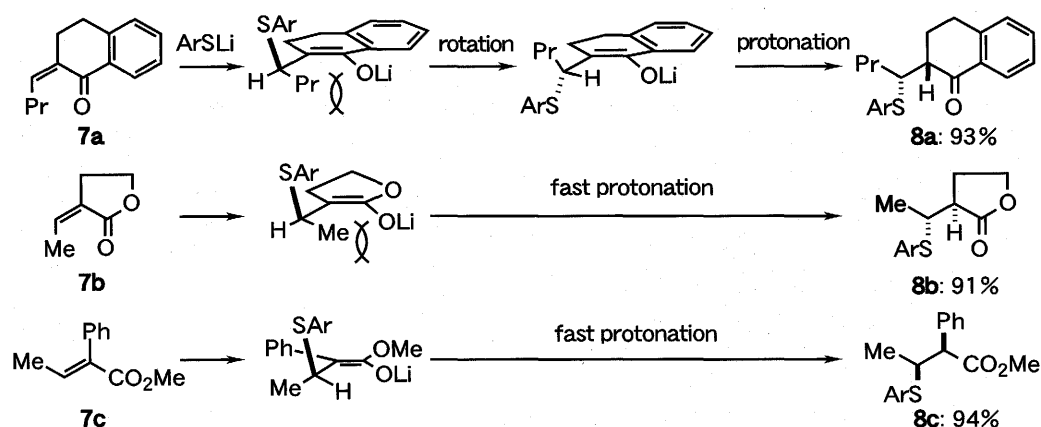


高い不斉誘起の発現には基質が*s-cis*配座を取り得ることが必要な条件であった。すなわち、カルボニル酸素の二つの孤立電子対の中、オレフィン側の孤立電子対がリチウムに配位することが高い不斉誘起の発現に重要であることが分かった。

[プロトン化のタイミング]

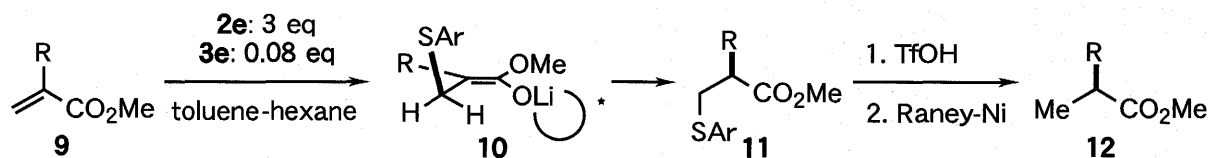
(*Z*)-不飽和ケトン7aにリチウムチオラートが付加して生じるケトンエノラートは、アリリックストレインによる不安定エノラートであるため、 σ 結合の回転による安定エノラートへの配座転換がプロトン化に先だって起こったのに対し、(*Z*)-不飽和ラクトン7bから生じるエノラートは、不安定エノラートであるにも拘わらず、プロトン化が σ 結合の回転に優先して起こったと解釈できる。三置換不飽和エステル7cでも、生じたエノラートが速やかにC-S結合に対してアンチにプロトン化され付加体が選択的に得られた。

α 、 β -不飽和カルボニル化合物にチオラートアニオンが付加して生じるエノラートのプロトン化のタイミングは、カルボニル基の性質に大きく依存することが分かった。



〔触媒的不斉プロトン化反応〕

2-置換アクリル酸エステルへのリチウムチオラートの選択的付加によってキラルなエノラート10が生成し、次いで迅速にプロトン化されれば新たな触媒的不斉プロトン化反応が開発できると期待した。



R	temp/°C	time/h	11			12		
			ee/%	yield/%	R/S	ee/%	yield/%	R/S
Me	-60	16	77	99	S			
Ph	-78	0.5	93	99	S	91	96	S
1-Naph	-78	0.5	89	99	S	88	94	S
2-Naph	-78	0.5	90	84	S	89	94	S

2-置換アクリル酸メチル9に2-TMSチオフェノール2eを反応させると、Rが芳香族基だと高い不斉収率でプロトン化体が得られた。リチウムチオラートの選択的付加によって生じたエノラート10のC-S結合アンチにプロトン化が優先して起こったばかりでなく、配位子制御も加わった重複制御による不斉プロトン化が起こったと想定している。プロトン化体11は脱硫を経て12へと光学純度を損なうことなく変換できた。

以上本研究では、芳香族チオールの α 、 β -不飽和カルボニル化合物への不斉共役付加反応の付加・プロトン化両段階の不斉化を、触媒量の外部キラル配位子-リチウムチオレート錯体触媒の制御により達成できた。芳香族チオールをリチウムで活性化し、さらにキラル配位子による二重の活性化を行い触媒的不斉共役付加及び触媒的不斉プロトン化反応を実現した。

論文審査の結果の要旨

本論文題目は「キラル配位子制御による芳香族チオールの不斉共役付加と不斉プロトン化反応」であり、二段階反応であるチオールの α 、 β -不飽和カルボニル化合物への共役付加反応の付加、プロトン化両段階をキラル配位子の制御により不斉化する経緯がまとめられたものである。

過去に開発されたチオールの α 、 β -不飽和カルボニル化合物への不斉共役付加反応の多くは、反応性の低いアンモニウムチオラートを活性種として用いるため一般性に乏しかった。本論文では、反応性と立体選択性を同時に向上させるリチオ化、さらにキラルキレート化の手法を開拓し極めて高い不斉選択性と一般性を実現している。

1. 芳香族チオールの不斉共役付加反応

反応性の低い芳香族チオールをリチウムチオレートとして活性化し、さらにリチウムに外部キラル配位子を配位させて反応性の向上と立体選択性の発現を一挙に達成できると著者は期待した。

0.1当量の三座キラルアミノジエーテル配位子と0.08当量のリチウムチオレート存在下、チオフェノールの α 、 β -不飽和エステルへの不斉共役付加は、チオフェノールの2位置換基に反応性と選択性が依存することを見出した。反応性と選択性は、2位置換基の嵩高さに対応して向上する。最も嵩高い2-t-ブチルまたは2-トリメチルシリルチオフェノールでは、反応点近傍に嵩高い置換基を導入したにも拘わらず反応性と選択性が無置換のチオフェノールのそれらに比べて格段に向上し、90%eeを超える極めて高い不斉収率で付加体を与えた。この反応性と選択性の劇的な向上は、2位アルキル基が立体障害基として働きチオレートアニオンの溶媒和が妨げられるとともに、リチウムにキラル配位子の三つのヘテロ原子が配位して立体的に規制されたモノメリックなキレート錯体が形成されたことに起因すると著者は説明している。

本反応は、外部キラル配位子-金属チオレート錯体を活性種として用いるチオールの α 、 β -不飽和エステルへの不斉共役付加反応の初めての例である。

著者は本研究により、高い反応性と高い立体選択性を実現し得たモノメリックな活性種を創製するための方法論を開発し

た。

また、本反応における高い不斉誘起の発現には、基質のオレフィンとカルボニル基が*s-cis*配座を取り得ること、カルボニル酸素の二つの孤立電子対の中オレフィン側の孤立電子対がリチウムに配位することが重要である。著者はこの構造要因を、種々の基質を用いた実験的考察から明らかにした。

2. 不斉プロトン化反応

エノラートのエナンチオ選択的プロトン化反応は、その合成化学的有用性を反映して研究例も多い。しかし、触媒量の金属を用いる触媒的不斉プロトン化反応は極めて少なく、未開拓の分野である。

著者は、キラル配位子制御による芳香族チオールの不斉共役付加反応を基盤として、新たな触媒的不斉プロトン化反応を開発した。

すなわち、触媒量のキラル配位子ーリチウムチオラート錯体の制御によりチオラートアニオンが α 、 β -不飽和エステルに選択的に付加して生じるエノラートが、系中に存在するチオールによって迅速にプロトン化され、90%を超える極めて高い不斉収率で不斉プロトン化体を与えることを見出した。

著者は、リチウムチオラートの選択的付加によって生じたエノラートの炭素ー硫黄結合アンチにプロトン化が優先して起こったばかりでなく、配位子制御も加わった重複制御による不斉プロトン化が進行することを実験的に明らかにした。

さらに、生成物の絶対配置を予測可能な遷移状態モデル及び触媒サイクルモデルの提出にも成功した。

以上本研究で著者は、芳香族チオールの不斉共役付加と不斉プロトン化反応の活性種として立体的に制御されたモノメリックなキラル配位子ーリチウムチオラート錯体を創製するための方法論を開発した。その方法論に基づき、芳香族チオールの高選択的な触媒的不斉共役付加及び触媒的不斉プロトン化反応を実現した。

よって本研究は、有機合成化学、創薬化学に重要で新規な知見と方法論を提供するものであり、本論文は博士（薬学）の論文として価値あるものと認める。

さらに、平成11年2月23日論文内容とそれに関連した口頭試問を行った結果合格と認めた。