

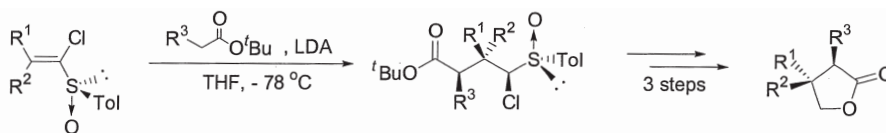
氏名（本籍）	なか や のぶ ひと 中 谷 展 人（千葉県）
学位の種類	博士（理学）
学位記番号	甲第1078号
学位授与の日付	平成27年3月20日
学位授与の要件	学位規則第4条第1項該当
学位論文題目	1-クロロビニル <i>p</i> -トリルスルホキシドならび に1-クロロシクロブチル <i>p</i> -トリルスルホキ シドを活用する新規有機合成法の開発

論文審査委員	(主査) 教授 佐藤 毅
	教授 齊藤 隆夫 教授 斎藤 慎一
	教授 椎名 勇 教授 硯合 憲三

論文内容の要旨

序論では、不斉合成法の価値について言及するとともに、佐藤らによる光学活性なスルホキシドを用いる新規不斉合成法ならびにマグネシウムカルベノイドを用いる新規合成法について概要を記述した。佐藤らの先行技術に基づき、著者が行った4研究テーマを設定した経緯について記述した。

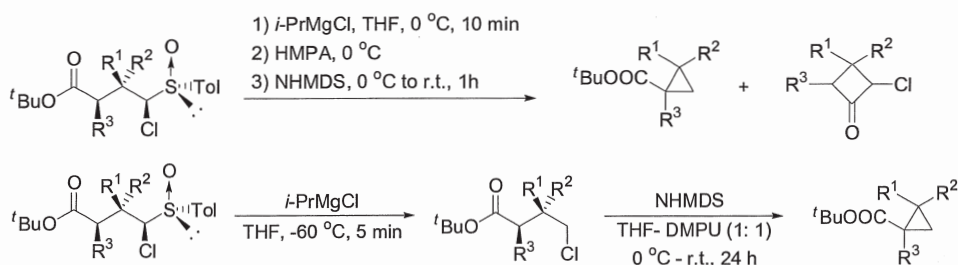
第一章では、光学活性な1-クロロビニル *p*-トリルスルホキシドとカルボン酸 *tert*-ブチルエステルのリチウムエノラートとの反応による、同時多点不斉誘導を伴う共役付加反応の開発について記述した。本反応を用いることにより、 α 位ならびに β 位のアルキル基が不斉制御されたエステル付加体が高収率で得られる。得られたエステル付加体から3工程で γ -ラクトンへと誘導し、相対立体配置を決定した(スキーム1)。また、エステル付加体から4工程で絶対立体配置が文献既知の化合物へと誘導し、比旋光度の比較により絶対立体配置を決定した。



**1,2-, 1,3- and 1,4-Chiral Induction
from the Sulfoxide Stereogenic Center**

Scheme 1

第二章では、上記と同手法で得られるエステル付加体を活用したシクロプロパンカルボン酸エステル類の不斉合成法の開発について記述した（スキーム2）。

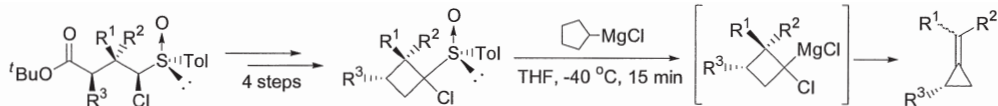


Scheme 2

エステル付加体に対して Grignard 試薬を反応させてマグネシウムカルベノイドを生成させ、その後、分子内に存在するエステル基を塩基によってエノラート化させることで、エノラートからカルベノイドに対する分子内環化反応が起こり、シクロプロパンカルボン酸をエステル付加体からワンポットで得ることに成功した。しかしながら、本手法では、分子内アシル置換によりシクロブタンが同時に得られ、その生成を抑制することは困難であった。

そこで上記の反応を2つに分け、まず Grignard 試薬によりスルフィニル基を除去してクロロメチル体を得た後単離し、更に塩基処理してエノラートの分子内求核置換反応による環化反応を行うことで、シクロプロパンカルボン酸を高収率で得た。また本手法を光学活性体に適用することで、シクロプロパンカルボン酸類の不斉合成にも成功した。

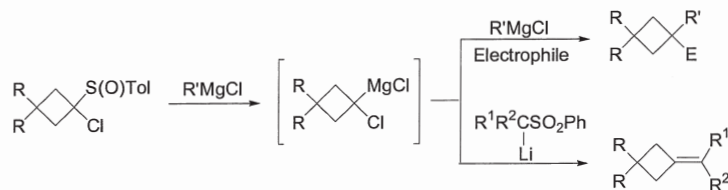
第三章では、β位に四級炭素を有する1-クロロシクロプロチル *p*-トリルスルホキシドと Grignard 試薬との反応によるアルキリデンシクロプロパンの不斉合成法の開発について記述した（スキーム3）。



Scheme 3

先と同手法によって得られたエステル付加体のエステル基を脱離基へと変換し、 α -スルフィニルカルバニオンからの分子内環化により、1-クロロシクロブチル *p*-トリルスルホキシドを得た。これに対して、THF 溶媒中、シクロペンチルマグネシウムクロリドを反応させると、スルホキシド-マグネシウム交換反応を経由してシクロブチルマグネシウムカルベノイドが生成し、引き続いて 1,2-CC 挿入反応が起こることで、アルキリデンシクロプロパンが得られることを見出した。本反応を光学活性体に適用し、光学活性なアルキリデンシクロプロパンの合成にも成功した。

第四章では、 β 位に置換基を持たない 1-クロロシクロブチル *p*-トリルスルホキシドを用いた多置換シクロブタンならびにアルキリデンシクロブタンの合成法について記述した (スキーム 4)。



Scheme 4

β 位に置換基を持たない 1-クロロシクロブチル *p*-トリルスルホキシドに対して Grignard 試薬を反応させて生成するシクロブチルマグネシウムカルベノイドは、 β 位に置換基を持つ基質とは異なり、低温下で比較的安定に存在することが分かった。シクロブチルマグネシウムカルベノイドに対して、求核剤と引き続く求電子剤とを反応させ、多置換シクロブタンを得ることに成功した。更に、シクロブチルマグネシウムカルベノイドとリチウム α -スルホニルカルバニオンとの反応により、ワンポットでアルキリデンシクロブタンを得ることに成功した。

以上のように、光学活性な 1-クロロビニル *p*-トリルスルホキシドに対するカルボン酸 *tert*-ブチルエステルのリチウムエノラートの不斉共役付加反応を起点として、 γ -ラク톤、シクロプロパンカルボン酸、およびアルキリデンシクロプロパンの不斉合成法を確立

した。これにより、不斉補助基としてのスルホキシドの価値を向上させることができた。また、シクロブチルマグネシウムカルベノイドの生成、安定性の把握、合成的利用を検討し、シクロブチルマグネシウムカルベノイドの化学的理解を深めることができた。

以上

論文審査の結果の要旨

有機合成化学研究の最重要課題の一つは、炭素-炭素結合を効率的に形成させる新しい反応の開発である事は論を待たない。今までにも多種の炭素-炭素結合形成反応が発表されているが、更に新規な反応活性種の開拓や、それを利用する新しい炭素-炭素結合形成反応の開発が強く求められている。有機合成反応に活用できる様々な反応活性種が見出され応用されて来ている中でカルベンは、他の反応活性種に比較して多くの独特の反応性を示す事が認識されて来ている。しかし、それを有機合成の中に展開する研究は、カルベン種が活性でありすぎるため反応制御が困難であると云う大きな問題を抱えていた。

ところで、カルベノイドはカルベンに類似した反応性を示す活性種であり、状況に応じて求核的にも求電子的にも作用することが知られている極めて興味深い反応活性種である。本論文の著者の属する研究グループでは、スルホキシドを活用した新規有機合成反応の開発を精力的に行っているが、特に、 α -ハロオルガノスルホキシドに Grignard 試薬を作用させ、スルホキシド-マグネシウム交換反応によって生成するマグネシウムカルベノイドを利用し、様々な新規反応の開発に成功している。これ等の知見を基にして著者は1-クロロビニルトリルスルホキシドへリチウムエステルエノラートを共役付加させると、スルフィニル基から 1,2-, 1,3-, 1,4- 同時多点不斉誘導が起こることを見出し、様々なエステル類やラクトン類並びにシクロプロパンカルボン酸エステル類の新規不斉合成法を開発した。また、付加体から1-クロロシクロブチル *p*-トリルスルホキシドへ高収率で誘導する反応を確立し、アルキリデンシクロプロパン類の不斉合成の新手法開発とシクロブチルマグネシウムカルベノイドの化学を開拓した。本学位論文は“1-クロロビニル *p*-トリルスルホキシドならびに 1-クロロシクロブチル *p*-トリルスルホキシドを活用する新規有機合成法の開発”と題し、上記研究成果について記述されており、本文は序論と4章で構成されている。

序論には、不斉合成の意義や 1-クロロビニル *p*-トリルスルホキシドに対する様々な求核剤の反応並びにマグネシウムカルベノイドの性質および有機合成的見地からの応用例が詳細に論じられている。

第一章には、光学活性な 1-クロロビニル *p*-トリルスルホキシドとカルボン酸

tert-ブチルエステルのリチウムエノラートとの反応による、同時多点不斉誘導を伴う共役付加反応の開発について記述されている。本反応を用いることにより、 α 位ならびに β 位のアルキル基が不斉制御されたエステル付加体が高収率で得られる。得られたエステル付加体から3工程で γ -ラクトンへと誘導し、相対立体配置を決定した。また、エステル付加体から4工程で絶対立体配置が文献既知の化合物へと誘導し、比旋光度の比較により絶対立体配置を決定している。

第二章には、上記と同手法で得られるエステル付加体を活用したシクロプロパンカルボン酸エステル類の不斉合成法の開発について記述されている。エステル付加体に対してGrignard試薬を反応させてマグネシウムカルベノイドを生成させ、その後、分子内に存在するエステル基を塩基によってエノラート化させることで、エノラートからカルベノイドに対する分子内環化反応が起こり、シクロプロパンカルボン酸をエステル付加体からワンポットで得ることに成功した。しかしながら、本手法では、分子内アシル置換によりシクロブタノンが同時に得られ、その生成を抑制することは困難であった。

そこで上記の反応を2つに分け、先ずGrignard試薬によりスルフィニル基を除去してクロロメチル体を得た後単離し、更に塩基処理してエノラートの分子内求核置換反応による環化反応を行うことで、シクロプロパンカルボン酸を高収率で得た。また本手法を光学活性体に適用することで、シクロプロパンカルボン酸類の不斉合成にも成功した。

第三章には、 β 位に四級炭素を有する1-クロロシクロブチル *p*-トリルスルホキシドとGrignard試薬との反応によるアルキリデンシクロプロパンの不斉合成法が開発が記述されている。先と同手法によって得られたエステル付加体のエステル基を脱離基へと変換し、 α -スルフィニルカルバニオンからの分子内環化により、1-クロロシクロブチル *p*-トリルスルホキシドを得た。これに対して、THF溶媒中、シクロペンチルマグネシウムクロリドを反応させると、スルホキシド-マグネシウム交換反応を経由してシクロブチルマグネシウムカルベノイドが生成し、引き続き1,2-CC挿入反応が起こることで、アルキリデンシクロプロパンが得られることを見出した。本反応を光学活性体に適用し、光学活性なアルキリデンシクロプロパンの合成にも成功した。

第四章には、 β 位に置換基を持たない1-クロロシクロブチル *p*-トリルスルホキシドを用いた多置換シクロブタンならびにアルキリデンシクロブタンの合成法について記述されている。 β 位に置換基を持たない1-クロロシクロブチル *p*-トリルスルホキシドに対してGrignard試薬を反応させて生成するシクロブチルマグネシウムカルベノイドは、 β 位に置換基を持つ基質とは異なり、低温下で比較的安定に存在することが分かった。シクロブチルマグネシウムカルベノイドに対して、求核剤と引き続き求電子剤とを反応させ、多置換シクロブタンを得ることに成功した。更に、シクロブチルマグネシウムカルベノイドとリチウム α -スルホニルカルバニオンとの反応により、ワンポットでアルキリデンシクロブタンを得ることに成功した。

以上のように、光学活性な 1-クロロビニル *p*-トリルスルホキシドに対する *tert*-ブチルエステルのリチウムエノラートの不斉共役付加反応を起点として、 γ -ラクトン、シクロプロパンカルボン酸、およびアルキリデンシクロプロパンの不斉合成法を確立した。これにより、不斉補助基としてのスルホキシドの価値を向上させることができた。また、シクロブチルマグネシウムカルベノイドの生成、安定性の把握、合成的利用を検討し、シクロブチルマグネシウムカルベノイドの化学的理解を深めることができた。本論文に記載された研究成果は全て前例の無い極めて独創的成果であり有機合成上有用な成果である。本論文の研究成果は、有機合成化学の進歩に寄与すること極めて大であり学位(博士)論文として高く評価されるものと認める。