



研究ノート

## スルフィニル基の特性を利用した 新規合成反応の開発と天然物合成への応用

前崎 直容\*, 田中 徹明\*\*

Development of New Reactions Utilizing Feature of Sulfur Atom  
and Its Applications to Natural Product Syntheses

Key Words : chiral sulfoxide, asymmetric synthesis,  $\alpha$ -sulfinyl carbanion,  
asymmetric desymmetrization

### 1. はじめに

硫黄は温泉やネギ属植物(ニンニク, タマネギ)などの成分として, 我々の生活に身近な所に存在している。また, 生体にとっては一部のビタミン(ビタミンB<sub>1</sub>)やアミノ酸(システイン, メチオニン等)の構成成分として欠かせない存在でもある。さらにセファロsporinやペニシリンといった含硫黄抗生物質が人類に多大な恩恵をもたらしたことも周知の事実である。一般には硫黄原子を含む物質は悪臭物質というイメージが強く敬遠されがちであるが, その一方で他の元素にはない特有の魅力的な反応性を示し, 有機化学者にとっては, 臭いニンニク(硫黄成分が悪臭の素といわれる)が料理において欠かせない食材であると同様, 重要なアイテムの一つである。著者らの研究グループは, 長年にわたり硫黄原子の多様な反応特性に興味を抱き, 特に3価の硫黄

であるスルフィニル基が創出する優れた不斉環境と隣接炭素上のアニオンを安定化する特徴を巧みに利用した新規不斉合成反応をデザインすると共に, 開発した反応を利用して生理活性天然有機化合物の不斉合成を行ってきた。その結果, いくつかの成果が得られたので, その概要を紹介する。

### 2. ジアステレオ面選択的反応への利用

ビニルスルホキンドは, その安定コンホメーションにおいてオレフィンの上下が硫黄原子上の性質の大きく異なる基によって効果的に区別されているため, オレフィン上の反応は高い立体選択性で進行することが期待される。さらに, 様々な化学変換が可能なスルフィニル基の特性により, 種々の官能基の合成等価体としての利用価値も高い。また, ほとんど臭いがなく扱いやすい点も特長の一つである。従ってビニルスルホキンドを用いた様々なジアステレオ面選択的反応が開発されてきた<sup>1)</sup>。著者らはビニルスルホキンドを用いた高立体選択的な新規不斉有機反応の開発を検討し, ビニルスルホキンドが親電子体となるType I型反応と求核体となるType II型反応のそれぞれを開発することができた(図1)。



\* Naoyoshi MAEZAKI  
1960年6月8日生  
1985年大阪大学大学院薬学研究科修士課程修了  
現在, 大阪大学・薬学研究科, 助教授, 薬学博士, 有機合成化学  
TEL 06-6879-8213  
FAX 06-6879-8211  
E-Mail maezaki@phs.osaka-u.ac.jp



\*\* Tetsuaki TANAKA  
1947年8月1日生  
1976年大阪大学大学院薬学研究科修士課程修了  
現在, 大阪大学・薬学研究科, 教授, 薬学博士, 有機合成化学  
TEL 06-6879-8210  
FAX 06-6879-8214  
E-Mail t-tanaka@phs.osaka-u.ac.jp

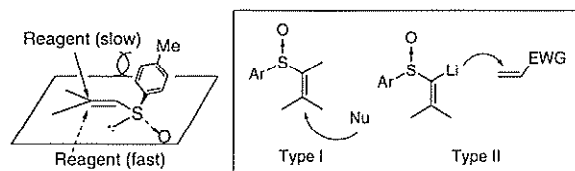


図1 ビニルスルホキンドを用いた面選択的反応

a) 付加型 Pummerer 反応による炭素-炭素結合の形成と応用(Type I 型)

ビニルスルホキンドはその電子吸引性により二重

結合上のπ電子がスルフィニル基側に分極しているため位置選択的な求核付加反応が進行する。しかし、スルフィニル基による二重結合の活性化はカルボニル基ほど強くなく、付加できる求核体はヘテロ求核体(アミン、アルコールなど)に限られ、極めて重要な炭素-炭素結合形成反応についてはマロネート陰イオンなどの特定の炭素求核体に限られていた。このため、十分な反応性を得るために活性化能の高いカルボニル基などをビニルスルホキシドのα位に導入する手法が開発されたが<sup>2)</sup>、この手法は構造が限定されるという欠点があった。著者らは、ビニルスルホキシドと有機金属試薬との反応の検討において、ビニルスルホキシドに対しアリルマグネシウムブロミドを反応させるとβ位にアリル基が導入されると同時に、スルフィニル基の原子価の変化を伴ってα位も官能基化される特異な反応を見いだした(図2)。

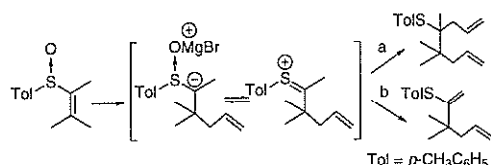


図2 アリルマグネシウムブロミドの付加型Pummerer反応

この反応はビニルスルホキシドが形式的にジカチオン等価体として反応したものであり、アリルマグネシウムブロミドがビニルスルホキシドにMichael付加した後、硫黄-酸素結合が切れて形成されたスルホニウム中間体に対してアリルマグネシウムブロミドが求核攻撃(ジアリル化; 経路a)、あるいは、塩基として作用(モノアリル化; 経路b)して進行したものと推測される<sup>3)</sup>。

本反応を光学活性なビニルスルホキシドに対して行うことにより、90-95% eeの高い選択性で不斉4級炭素の構築に应用できることを明らかにした。本反応は、旧ソビエト、キルギス産の植物より単離されたアルカロイドの(-)-sibirineや神経毒作用をもつガマ毒histrionicotoxinの還元体(+)-perhydro-

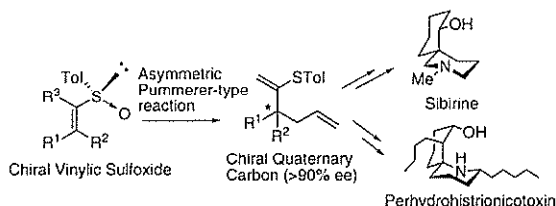


図3 付加型Pummerer反応による不斉4級炭素の合成

histrionicotoxinの不斉合成の鍵反応として利用された(図3)<sup>4,5)</sup>。

### b) ビニルスルホキシドのMichael供与体としての利用(Type II型)

ビニルスルホキシドは塩基でスルフィニル基のα位が位置選択的に脱プロトン化される性質があり、光学活性なビニルアニオン種として立体選択的な反応に利用可能である。しかしながら、Michael受容体としての利用とは対照的に、ビニルスルホキシドをMichael供与体として利用する試みはこれまでなされていなかった。著者らは、α-スルフィニルビニルアニオンをMichael供与体、α,β-不飽和エステルのZ異性体をMichael受容体とする分子内Michael付加反応を行うと単一のMichael付加体が得られることを明らかにした。面白いことに選択性はα,β-不飽和エステルの立体化学に影響されE異性体ではまったく選択性が見られないこと、また、5員環形成反応と6員環形成反応とでは選択性が逆転することが分った(図4)<sup>6)</sup>。

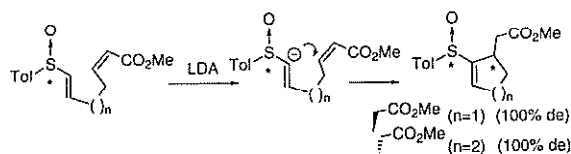


図4 α-スルフィニルビニルアニオンの分子内不斉Michael反応

### 3. ジアステレオ場選択的反応への利用: α-スルフィニルアセタールの位置選択的開裂反応によるσ対称ジオールの化学的不斉非対称化法の開発

これまで述べてきた面選択的立体制御による不斉誘起法とは別に、対称面を有する分子の面对称の関係にある官能基の一方を不斉識別することによっても不斉を誘起することができる。このような手法は、不斉非対称化(場選択的反応)と呼ばれ、先の面選択的反応とともに不斉誘起法の両輪の一つとして極めて重要な化学変換である。しかし、著者らが行う以前には不斉非対称化の立体制御にスルフィニル基を活用する試みはなされていなかった。著者らは、σ対称ジオールを適当なβ-ケトスルホキシドとのアセタールに変換した後に、一方の炭素-酸素結合をβ脱離により選択的に開裂させ、不斉非対称化を行

うという考え方にに基づき、スルフィニル基を不斉補助剤とする $\sigma$ 対称ジオールの不斉非対称化を検討した(図5)。

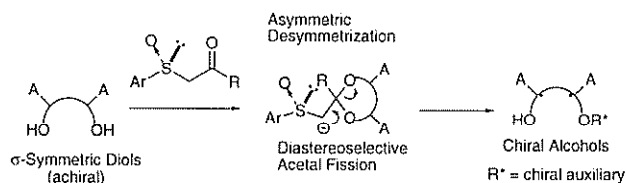


図5  $\alpha$ -スルフィニルアセタールの不斉開裂反応を利用した不斉非対称化

a) プロキラル1, 3-ジオールの不斉非対称化 (1, 6- 不斉誘起)

分子内の適当な位置に配置された1, 3-ジオールと $\beta$ -ケトスルホキシドとの間でアセタールを形成すれば、アセタールの二つの炭素-酸素結合は不斉な環境に置かれ区別が可能になる。このような着想に基づいて実際に検討を行った結果、求核種の導入を伴って開裂反応を行う求核的不斉開裂反応において、求核攻撃のジアステレオ面選択性とアセタール開裂のジアステレオ場選択性の両者が同時に制御され、1, 6-遠隔不斉誘導に加えて、1, 3-不斉誘導を一挙に行うことができることを見いだした。本反応を利用して抗菌物質(-)-malyngolideの不斉合成を行った(図6)<sup>7)</sup>。

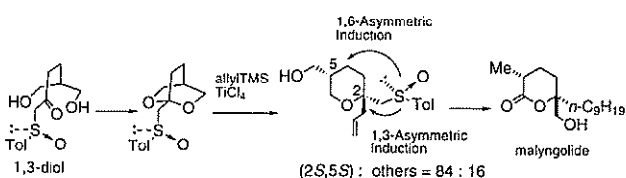


図6  $\alpha$ -スルフィニルアセタールの求核的不斉開裂反応

b) メソジオールの不斉非対称化試薬の開発 (1, 5- 不斉誘導)

上記反応は原理的には $\beta$ -ケトスルホキシドと $\sigma$ 対称ジオールが別分子でもよく、この場合 $\beta$ -ケトスルホキシドは脱着可能となり、繰り返し利用が可能となる。そこで、不斉補助剤の構造を検討し、ユニークな化学構造を持つメソ-1, 2-ジオールの不斉非対称化試薬、 $C_2$ 対称ビススルホキシドを開発することができた。この不斉補助剤は両鏡像体を合成可能であり、回転対称体であるためメソジオールとアセタールを生成する際にジアステレオマーを生成せず、開裂によっても二重結合の異性体を生じない。さら

に、塩基による開裂反応はほぼ一方的に進行する優れた不斉補助剤であるとともに、補助剤は加水分解により再生し、リサイクルすることもできることが明らかとなった(図7)<sup>8)</sup>。

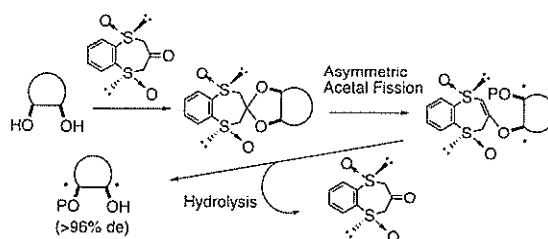


図7  $\alpha$ -スルフィニルアセタールの不斉開裂反応を利用した不斉非対称化

本法はバンレイシ科の植物から単離されヒト癌細胞に対して強力な細胞毒性を示すアセトゲニン類(-)-mosin Bのはじめの全合成及び絶対配置の決定にも重要な役割を果たした<sup>9)</sup>。また、強力なキチン分解酵素阻害活性を有するallosamidinの構成単位であるアミノ糖(-)-allosamizolineの不斉合成においては、潜在的な対称性に着目し、メソシクリトールを不斉非対称化することにより、必要な5つの不斉炭素を一挙に、しかも高い選択性で構築できることを見いだした(図8)<sup>10)</sup>。

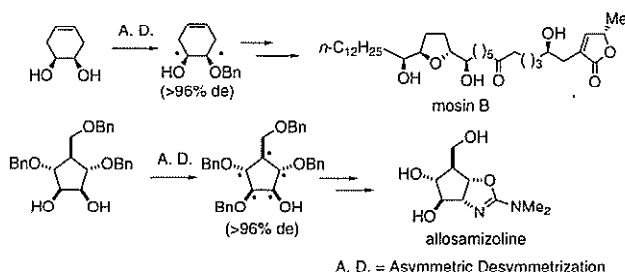


図8 不斉開裂反応を利用した生理活性天然物の合成

4. 最後 に

以上、スルフィニル基の持つ不斉環境を効果的に生かした新しい不斉合成反応の開発の経緯について概説した。スルフィニル基を不斉源とする試みは古くから精力的に研究されてきた。最近では遷移金属の関与する変換反応の開発や、不斉試薬や不斉触媒として貴重な不斉源を再利用する試みなど、新しい研究領域が開拓されており、更なる発展が期待される。なお、本稿で紹介した研究は多くの学生諸君の努力の賜物であり、この場を借りて感謝の意を表します。

## 参 考 文 献

- 1) Carreño M. C., *Chem. Rev.*, 1995, 95, 1717-1760.
- 2) Posner G. H., in *Asymmetric Synthesis*, Morrison J. D. ed., Academic Press ; New York, 1983, vol.2, p.225-241.
- 3) Iwata C., Maezaki N., Kurumada T., Fukuyama H., Sugiyama K., Imanishi T., *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 1991, 1408-1409.
- 4) Imanishi T., Kurumada T., Maezaki N., Sugiyama K., Iwata C., *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 1991, 1409-1411.
- 5) Maezaki N., Fukuyama H., Yagi S., Tanaka T., Iwata C., *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 1994, 1835-1936.
- 6) Maezaki N., Yuyama S., Sawamoto H., Suzuki T., Izumi M., Tanaka T., *Org. Lett.*, 2000, 3, 29-31.
- 7) Maezaki N., Matsumori T., Shogaki T., Soejima M., Ohishi H., Tanaka T., Iwata C., *Tetrahedron*, 1988, 54, 13087-13104 ; Maezaki N., Matsumori Y., Shogaki T., Soejima M., Tanaka T., Ohishi H., Iwata C., *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 1997, 1755-1756.
- 8) Maezaki N., Sakamoto A., Nagahashi N., Soejima M., Li Y.-X., Imamura T., Kojima N., Ohishi H., Sakaguchi K., Iwata C., Tanaka T., *J. Org. Chem.*, 2000, 65, 3284-3291 ; Maezaki N., Sakamoto A., Soejima M., Sakamoto I., Li Y.-X., Tanaka T., Ohishi H., Sakaguchi K., Iwata C., *Tetrahedron : Asymmetry*, 1996, 7, 2787-2790.
- 9) Maezaki N., Kojima N., Sakamoto A., Iwata C., Tanaka T., *Org. Lett.*, 2000, 3, 429-432.
- 10) Maezaki N., Sakamoto A., Tanaka T., Iwata C., *Tetrahedron : Asymmetry*, 1998, 9, 179-182.

