

絶対立体配置解明のための新規不斉ケイ素試薬の開発と応用

石山 玄明 [北海道大学大学院薬学研究科・然物化学研究室 / 助教]

背景・目的

有機化学の分野において、有機化合物の絶対立体配置を特定することは重要であり、NMRにより2級水酸基の絶対立体配置を推定する従来法としては、改良Mosher法が主に用いられてきた。しかし、改良Mosher法を用いた際に、エステル化反応が進行しにくい場合や、キラル異方性試薬を過剰に用いた場合に目的とする化合物の精製が困難な場合があるなど、問題も少なくない。そこで本研究では、2級水酸基の立体化学解析のためのキラル異方性試薬として、不斉中心にケイ素を有する新たな試薬の開発を目的とする。

内容・方法

不斉中心にケイ素原子を有する試薬を種々デザインし、互いにエナンチオマーの関係にあるキラル異方性試薬を調製する。調製した試薬を、絶対立体配置が明らかにされている2級水酸基をもつ種々の有機化合物に反応(シリル化)させ、その中から反応収率が高く、かつ両エナンチオマーの試薬によるシリル化された化合物の¹H NMRの化学シフト値の差が大きいものを選別する。改良Mosher法においては、(S)-MTPAおよび(R)-MTPAエステル体の¹H NMRの化学シフト値の差を計測し、エステル化された水酸基を中心に各プロトンが左右でプラスとマイナスにきれいに分かれた場合に絶対立体配置を特定できる。従って、不斉ケイ素試薬と反応させた場合に、シリル化された水酸基を中心に各プロトンの化学シフト差がプラスとマイナスに大きく分かれる試薬を選別することで最適化をはかる。さらに、開発したキラル異方性試薬の市販を目指して、大量供給可能な合成法を検討する。

結果・成果

不斉中心にケイ素原子を有する試薬としてラセミ体の*tert*-Bulyl(methyl)phenyl silyl chlorideを用い、2級水酸基をもつアルコールと反応条件を検討した。ケイ素試薬のそれぞれの置換基については、フェニル基は異方性効果に重要な置換基であり、クロライドはアルコールとの反応する際の脱離基であり、また、*t*-ブチル基は立体障害が少ない向きに配向しコンホーメーションを規定するために重要であると予想された。2級水酸基をもつアルコールに(1R,3R,4S)-メントールを用いて、種々反応条件を検討した。その結果DMF中、塩基にイミダゾールを用い、触媒量のTMSClを加え室温にて2時間反応すると、93%の高収率で反応が進行することがわかった。生成した両ジアステレオマーをHPLCで分離し、それらのNOESYスペクトルデータより、コンホーメーションを解析した。その結果、当初の予想通り、*t*-ブチル基の立体障害が最小

になるコンホーメーションをとっていることがわかった。さらに、メントールの絶対立体配置から、ケイ素の絶対立体配置を推定し、両ジアステレオマーの¹H NMRの化学シフト値の差を計測した。その結果、MTPAとほぼ同等の値を示すことが明らかとなった。

一方、光学活性体な*tert*-Bulyl(methyl)phenyl silyl chlorideを合成し、現在、種々の2級水酸基をもつアルコールとの反応性を検討している。また、置換基を変えたケイ素試薬の合成についても検討している。

今後の展望

今回の実験結果から、ケイ素試薬の置換基の中で、フェニル基をナフチル基に変えることでより大きな異方性効果が得られ、脱離基をクロライドからトリフラート基に変換することでシリル化反応の収率を向上できるものと考えられる。今後、さらにシリル基の置換基を変えた試薬を調製しアルコールとの反応性および異方性効果の最適化を検討する予定である。