

論文の内容の要旨

論文題目 Development of New Synthetic Reactions for the Construction of New Heterocyclic Compounds
(ヘテロ環構築を指向する有機合成反応の開発)

氏名 北川英男

天然には植物、微生物などにより作り出される多種、多様な構造を有する化合物が存在し、古くから様々な目的で利用されてきている。それらは分子内にヘテロ環を含むものが多く、新規なメカニズム、疾患をターゲットとした医薬品開発においては極めて重要である。しかし、医薬品に求められる標的化合物が複雑な構造を持つようになり、これの合成戦略に含まれる各種の反応に関してより効率的な手法が求められ、穏和な条件下で進行する反応、さらに化学収率、選択性、および操作性の三つの要因についても従来法と比べ優れた、新しい反応試薬の開発が必須な課題になっている。以上の背景を踏まえ、本論文ではヘテロ環を構築する上で基本的、且つ重要な反応の一つである「官能基変換反応(酸化、ハロゲン化反応)」と「炭素-炭素結合反応(アルドール反応)」を研究課題として取り上げ、新しく、効率良い合成手法の開発を目的として行なった研究について述べたものである。

第一章ではヘテロ環の重要性、特に医薬品開発における役割とその合成の問題点について述べた。

第二章では、*N*-*tert*-butylbenzenesulfinimidoyl chloride(1)を用いるアルコール類の酸化反応の研究について述べ、第一節では、酸化剤 1 と酸化亜鉛を用いるアルコール類の酸化反応について述べた。

アルコールの酸化反応は、有機合成化学において最も基本的かつ有効な官能基変換反応の一つであり現在までに数多くの反応が開発されている。これらのうち塩化オギザリルにより活性化され

たジメチルスルホキシドを用いる Swern 酸化が実用性の高い反応とされている。しかし、この手法で生じる反応活性種は極めて不安定であり、反応系を厳密に低温に制御する必要がある上、極めて悪臭なジメチルジスルフィドが同時に生成するなどの改良すべき点が残されていた。ごく最近、向山研究室において新規な酸化剤 1 を用いる酸化反応を報告し、高収率、且つ広い基質一般性を持って各種アルコール類を対応するカルボニル化合物に変換出来ることを明らかにしている。この反応は Swern 酸化で問題とされている厳密な反応温度の制御を特に必要としないこと、などの特徴を有している。しかし、この反応では塩基として DBU を 1 当量以上用いているので塩基性条件下で不安定なアルデヒドやケトンへの酸化反応は収率が低いことが問題であった。そこで塩化水素を捕捉する試剤として酸化亜鉛を用いることを検討したところ、これまでの酸化法では収率良く得ることが困難とされていたアルデヒドやケトンを高収率で得ることが出来た。酸化亜鉛は DBU に比べ安価であり、反応終了後、容易に濾過により除去が可能であること、ほぼ中性な条件下で反応が進行するなどの特徴を有している。

第二節では先に開発した酸化反応の推定反応機構の解明を目指して検討し、その過程で見出された知見を活用し、sulfinamide を用いる各種アルキルトリフラートからアルデヒドを得る酸化反応に関する研究を行なった。

当初、先に述べた酸化反応の推定反応機構は酸化剤 1 を DBU または酸化亜鉛存在下、アルコール類に作用させると、まず alkoxy-*N-tert*-butylbenzenesulfilimine が反応系内に生成し、続いて分子内五員環遷移状態を経るプロトン移動を伴って対応するカルボニル化合物が生成するものと考えていた。この反応機構の解明を目的に中間体と考えられる sulfilimine を別途合成し、アルデヒドへの誘導を検討してこの反応機構を明らかにし、その知見から、sulfinamide と第一級アルキルトリフラートから目的の酸化生成物を効率良く得ることが出来た。

第三節では触媒量の酸化剤 *N-tert*-butylbenzenesulfenamide (2) を用いるアルコール類のカルボニル化合物への効率的な酸化反応の開発を行なった。

前節までに述べた酸化反応では、酸化終了後カルボニル化合物を単離精製する際に酸化剤 1 が還元されて生じる 2 をカラムクロマトグラフィーなどによって分離することが必要であった。そこで、この反応の有用性を増大するために酸化の進行に伴って生じる 2 を反応系内で *N*-クロロこはく酸イミド (NCS) により再酸化し、塩基として炭酸カルシウム、脱水剤としてモレキュラーシーブスを用いることでアルコール類の触媒的酸化反応が高収率で進行することを明らかにした。

第四節では触媒量の酸化剤 2 を用いる触媒的酸化反応についての有用性の向上を目指して開発を行った。

前節で述べた酸化反応では触媒量の 2 と化学量論量の NCS、炭酸カルシウムとモレキュラーシーブス 4A が必要であった。この鍵反応としては NCS による 2 の塩素化による 1 の再形成が挙げられる。そこで NCS に代わる 2 の塩素化剤として市販品として安価に入手可能な chloramine-T (3)

を用いたところ反応が円滑に進行することが明らかになった。この反応では **2** を塩素化した後生成する *N*-sodio-4-methylbenzenesulfonamide が塩基として作用するため、特に塩基、脱水剤を用いる必要がなく、生成する *p*-toluenesulfonamide は容易にカルボニル化合物と分離可能な上、次亜塩素酸によって元の **3** に変換可能である利点を有している。

第三章では酸化剤 **1** を飽和ケトンの脱水素化剤として用い、 α,β -不飽和ケトンを一段階で合成する手法の開発を行なった。

α,β -不飽和ケトンは、飽和ケトンには見られない特徴的な反応性を示し、有機合成化学において頻繁に用いられる有用な化合物である。その合成法は数多く開発されているが飽和ケトンから二段階の反応工程が必要なこと、及び反応条件が過酷であり適用できる基質が限られているなどの改良すべき点が残されていた。そこで、第一章の酸化反応で有効であった酸化剤 **1** を飽和ケトンの脱水素化剤として用いることを検討した。その結果、LDA により発生したリチウムエノラートに対して酸化剤を低温下作用させることにより目的とする α,β -不飽和ケトンが高収率で得られることが明らかになり、種々の飽和ケトンから one-pot の反応で α,β -不飽和ケトンを直接合成する新しい手法を見出した。

第四章では酸化剤 **1** による第二級ヒドロキシルアミンの酸化によるニトロン類の合成について検討した。

ニトロンは有機合成に於いて頻繁に用いられる有用な合成中間体であり、特にアルケンとの 1,3-双極子環化付加反応は一段階で複数の置換基、もしくはヘテロ原子を有する 5 員環を構築する手法として有機合成化学において重要な位置を占める反応である。その合成法はアルデヒド又はケトンと *N*-モノ置換ヒドロキシルアミンとの縮合反応が最も一般的であり、さらに酸化水銀による *N,N*-ジ置換ヒドロキシルアミンの酸化反応も知られている。しかし、これらの反応は生成するニトロンが不安定な場合には適用することが出来ないこと、また有毒な水銀化合物を用いているなどの改良すべき点が残されていた。そこで前節までに述べた酸化剤 **1** を用い *N,N*-ジ置換ヒドロキシルアミンのニトロンへの酸化を検討した。その結果、穏和な条件下、効率良く対応するニトロンが得られることが見い出され、さらに γ -アミノアルコールへ容易に誘導可能なイソオキサゾリジン誘導体がこのニトロンとオレフィンとの one-pot 1,3-双極子環化付加反応で得られることも明らかにした。

第五章ではヨウ化モノクロリド又は臭素を用いる芳香族化合物類のヨウ素化、又は臭素化反応の研究について述べた。

芳香族化合物類の直接的ヨウ素化反応は基質となる芳香族化合物類を溶媒量用いるのが一般的反応条件であり、また強酸の存在、或いは加熱条件などの過酷な反応条件も必要とされている。これらの反応において触媒量の活性化剤を用いる直接的ヨウ素化はほとんど知られていないので、触媒として Ferrocenium Tetrakis[3,5-bis(trifluoromethyl)phenyl]borate (**4**) を用いて

種々検討し穏和な条件下、触媒量の活性化剤により効率良く対応する芳香族ヨウ化物を与える新しい手法を見出した。また同様に臭素を用いると対応する芳香族臭素化物が効率良く得られることも明らかにした。

第六章では触媒量のジフェニルスズスルフィド又は Lawesson's 試薬と過塩素酸銀とから調製される複合触媒を用いて、穏和な条件下で進行するアルドール反応の開発について述べた。アルドール反応は炭素-炭素結合生成反応の一つとして、また、天然物に多く存在する 1,3-ジオキシ骨格を構築する最も効率的な反応として極めて重要な手法である。現在までに四塩化チタンなどのルイス酸を活性化剤として用い、単離可能なシリルエノールエーテルとカルボニル化合物とのアルドール反応が、高い位置選択性をもって高収率で対応する交差アルドール体を与えることが見出されている。近年、向山研究室でリボフラノースのグリコシル化反応の触媒として比較的弱いルイス酸である過塩素酸銀と中性分子である硫化ジフェニルスズ又は Lawesson's 試薬から調製される触媒が有効であることを見出している。そこでこの新しい活性種がアルドール反応に適用出来るものと考え、種々検討した結果、触媒量の活性化剤により高収率かつ広い基質一般性を持って対応するアルドール体を得られることが明らかになった。

第七章では総括と以上で開発された手法を実際の医薬品開発に有用な合成中間体の官能基変換に適応したことを述べた。

第二章第三節で開発した触媒量の酸化剤 **2** を用いる触媒的酸化反応をカルバペネム抗生物質中間体合成に用いたところ目的のカルボニル化合物が得られることが明らかになった。一般に β -ラクタム環は非常に不安定で、反応は穏和な条件が求められる。しかし、今回開発した酸化反応は β -ラクタム環の分解が生じることなく目的物を得ることが出来、種々の不安定な化合物にも応用が可能であると考えられる。さらに第六章で開発した触媒量の **4** を用いるハロゲン化反応を医薬品構築に有用なヘテロ環、イミダゾ[5,1-b]チアゾールのヨウ素化に適応したところ高収率、高選択的に目的物が得られることが明らかになった。

以上のことから今回開発した手法は医薬品開発におけるヘテロ環導入の際、効率よく有用な合成中間体を提供出来る手法であると考えられる。