

## 審査の結果の要旨

論文提出者氏名 北川英男

本論文は、従来知られている反応では合成できない、あるいは合成困難なヘテロ環化合物の効率的合成反応の開拓に関する研究の成果について述べたものであり、7章より構成されている。

第1章は序論であり、ヘテロ環化合物合成の重要性、特に医薬品開発における役割とその合成上の問題点について論じ、本研究の目的と意義を述べている。

第2章・第1節では、酸化剤 *N-tert-butylbenzenesulfinimidoyl chloride* 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ている。従来、この酸化剤を用いる酸化反応では、1当量以上の DBU を用いなければならず、塩基性条件下で不安定なアルデヒドやケトンが生成する場合には収率が低いなどの改良すべき点を有していた。この欠点を克服するため、DBU に比べ安価で反応終了後に容易に濾過により除去が可能である個体塩基に着目し、種々検討した結果について述べている。最終的に酸化亜鉛が最も良好な塩基であり、これまで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ほぼ中性条件下、高収率で得られることを明らかにしている。

第2節では、本酸化反応の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いる。その結果、この酸化反応が分子内五員環遷移状態を経るプロトン移動により進行するとする反応機構を提唱すると共に、*sulfinamide*、第一級アルキルトリフラートから目的の酸化生成物が効率良く得られることを見出している。

第3節では、反応機構の考察に基づき、酸化の進行に伴って生じる酸化剤の還元体 *N-tert-butylbenzenesulfenamide* を反応系内で NCS により再酸化することを考え、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ている。

第4節では、触媒的酸化反応の更なる有用性向上を目指し、安価で入手容易な *chloramine-T* を NCS に代わる再酸化剤として用いる試みについて述べている。*chloramine-T* を用いることにより、特に塩基、脱水剤を用いなくても反応が円滑に進行することが明らかにしている。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 chloramine-T に変換可能であることから、本反応は実用的酸化反応である。

第 3 章では、第 2 章で述べた酸化反応に有効であった酸化剤 *N-tert-butylbenzenesulfinimidoyl chloride* を飽和ケトンの脱水素化剤として用いることにより、種々の飽和ケトンから one-pot で収率良く  $\alpha,\beta$ -不飽和ケトンが得られることを明らかにしている。この反応は、適応範囲が広いだけでなく、用いる反応剤が安価で入手容易なことから、実用的反応である。

第 4 章では、酸化剤 *N-tert-butylbenzenesulfinimidoyl chloride* を *N,N*-ジ置換ヒドロキシルアミンのニトロンへの酸化に適用し、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を明らかにしている。第 3 章、第 4 章の結果は、本反応系が、広範な酸化反応に適用可能な有用性を有していることを示している。

第 5 章では、ヨウ化クロリド又は臭素を用いる芳香族化合物類のヨウ素化、臭素化反応について述べている。触媒として Ferrocenium Tetrakis[3,5-bis(trifluoromethyl)phenyl]borate 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ている。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ている。触媒量の活性化剤を用いる芳香族化合物類の直接的ヨウ素化はほとんど知られていないことから、本反応は有機合成上有用な反応である。

第 6 章では、穏和な条件下で進行する触媒的アルドール反応の開発について述べている。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あるいは Lawesson 試薬から調製した新しい活性種を触媒としてアルドール反応に適用すると、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が得られることを明らかにしている。

第 7 章では、本研究を総括すると共に、開発した手法を用い、カルバペネム抗生物質中間体、ヨウ素化イミダゾ[5,1-b]チアゾールなど実際の医薬品開発に重要なヘテロ環化合物の合成に適用した結果を述べ、開発した反応群が有用であることを示している。

以上のように、本論文は、ヘテロ環構築に有用な新規有機合成反応の開拓に関する研究の結果を述べている。その成果は、有機合成化学、有機工業化学、医薬合成化学の進展に寄与するところ大である。

よって本論文は、博士（工学）の学位請求論文として合格と認められる。