

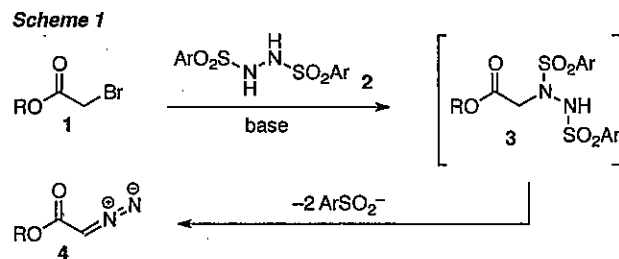
審査結果の要旨

氏名 下川 淳

現代有機合成化学における一つの目標に、新しい反応性の発見が挙げられる。スルホニル基は一般にヘテロ芳香環の保護基、あるいは水酸基を脱離基へと変換する目的に使われることが多い官能基である。下川はこれらに加えて強い電子吸引性に由来するスルホンアミド基の高い酸性度と、スルフィン酸塩がβ脱離することで基質が相対的に酸化されるという点に着目し、これら二つの性質、すなわち活性化とスルフィン酸塩の脱離による基質の酸化とを組み合わせるにより新たな反応性を見出すことを目的として研究を行った。

1. *N,N'*-ジトシルヒドラジンを用いたジアゾ酢酸エステルの合成

ジアゾ酢酸エステルは金属カルベノイドの前駆体を始めとした多様な目的に用いられる官能基である。C-H 活性化反応に対する興味が近年ますます高まる中、その活躍の機会がますます多くなってきていることもあり、新たなジアゾ酢酸エステルの合成法を開発することを目的に下川は反応開発を行った。ここで彼はスルホニル



基の持つ二つの性質を組み合わせるにより、求核置換反応を基盤とするジアゾ酢酸エステルの新たな合成法を開発することを計画した(Scheme 1)。ジアゾ酢酸エステルのジアゾ基は対応するヒドラジノ基に比べて酸化段階が二段階高いと考えられる。ヒドラジンを直接求核置換反応に用いることは現実的でないことから塩基性条件下における脱プロトン化が容易なスルホンアミド基の性質を活用して求核置換反応を行なうこととしている。またスルホニル基がスルフィン酸塩として脱離するときに基質の酸化段階が一段階高くなることから、酸化段階を二段階向上させるためには二回の脱離が必要であると判断した。そこで、二つのスルホニル基を基質内に有する *N,N'*-ジスルホニルヒドラジンを試薬として用いることが妥当であると考え、検討を開始した(Scheme 2)。 *N,N'*-ジトシルヒドラジンは非常に安定であり、ピリジン塩基性条件下 *p*-トシルヒドラジドと *p*-トシルクロリドを反応させた後、生成する粗生成物をアセトンから再結晶することで容易に調製可能であることを見出している。本試薬は容易に高収率で合成可能であり、50-g スケールでの簡便な合成法も開発した。また分解点が 228 °C と十分に高く、室温下でも長期間安定に保存可能であることも見いだしている。プロモ酢酸エステル 5 を基質として求核置換反応の検討を行った結果、DBU の塩基性条件下 *N,N'*-ジトシルヒドラジンを反応させた場合に、当初の予想通りプロモ酢酸エステルがジアゾ酢酸エステルへと高収率で変換できることが見いだされた。本条件を用いて種々のアルコールからプロモ酢酸エステルを経由するジアゾ酢酸エステルの二段階合成法について検討した結果(Table 1)、一級、二級の様々なアルコールまたはフェノールから対応するジアゾ酢酸エステルへの変換が中程度から良好な収率で進行する。また本方法を用いることで α-プロモケトンも対応する α-ジアゾケトンへと変換可能であることも見いだされた。

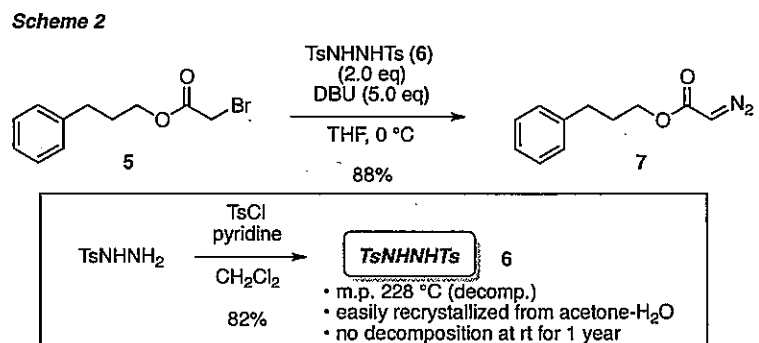


Table 1. Two-step diazoacetylation of alcohols

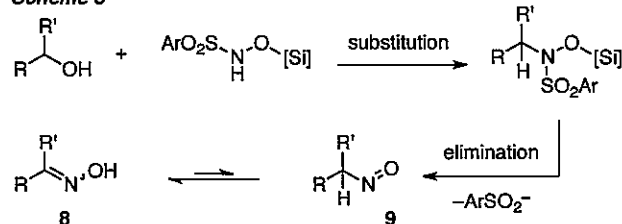
entry	diazoacetate	yield (%)	entry	diazoacetate	yield (%)
1 ^a		88	7 ^a		67 ^e
2 ^a		71	8 ^d		74
3 ^a		90	9 ^a		77
4 ^a		64	10 ^a		52
5 ^b		62	11 ^a		72
6 ^b		78	12 ^c		79

conditions for bromoacetylation: ^a NaHCO₃, CH₃CN ^b K₂CO₃, CH₂Cl₂ ^c NaHCO₃, CH₂Cl₂ ^d pyridine, CH₂Cl₂, 0 °C
^e Yield decreased due to the volatile nature of the product.

2. O-TBS-N-トシルヒドロキシルアミンを用いたオキシムの合成

ジアゾ酢酸エステル合成においてスルホン基の二つの性質、窒素原子上の活性化及び脱離による基質の酸化を組み合わせることで酸化段階の高い官能基を求核的に導入することに成功した。そこで、下川は同様の考え方に基づいてオキシムの合成を試みた (Scheme 4)。オキシムは互変異性体であるニ

Scheme 3



トロソアルカンが速やかに異性化することにより得られることが知られている。ここでニトロソ基は対応するヒドロキシルアミンより一段階分だけ酸化段階が高いため、窒素原子上に1つのスルホン基を有するヒドロキシルアミンを基質として用いることを計画した。スルホン基によって活性化されたアミンによる求核置換反応の後にスルフィン酸塩の脱離反応が一回だけ進行する。これによりヒドロキシルアミン部位は形式的に一段階酸化されることでニトロソアルカンとなり、互変異性によってオキシムへと至るといふ計画に基づいて検討を開始した。3-フェニルプロパノール

Scheme 4

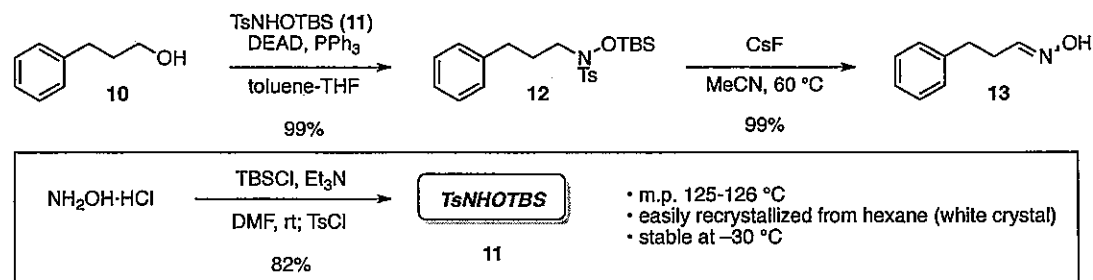


Table 2. Two-step Synthesis of Oximes from Alcohols

entry	oxime	yield ^b	entry	oxime	yield ^b
1		99 / 99	8		99 / 94
2		91 / 92	9		100 / 92 ^e
3		100 / 82	10		95 / 95 ^e
4		97 / 98	11		85 / 99
5		84 ^c / 90	12		99 ^f / 94
6		91 / 99	13		99 / 89
7		97 ^d / 91	14		93 / 98

(10)に対して *O*-TBS-*N*-トシルヒドロキシルアミン(11)を用いた光延反応を検討したところ求核置換反応は速やかに進行し、対応するヒドロキシルアミン中間体 12 を与えた。種々の条件を用いて脱シリル化反応と引き続くスルフィン酸塩の脱離反応を行うべく検討を行った結果、フッ化セシウムを用いた場合に目的の反応が進行することで、対応するオキシム体 13 が E/Z 混合物として高収率にて得られることが見いだされた。そこで本反応の基質一般性を調べるため、種々のアルコールからオキシムへの変換を検討している。2級アルコールを原料とした場合にも求核置換反応は問題なく進行し、ケトキシムが合成できた(Table 2, entry 2)。また他にもこれまで合成の難しかったものも含む Table 2 に示す種々のオキシムを合成することに成功している。

本法の適用範囲を拡大すべく、下川は塩基性条件下での置換反応についても検討している。アルキルブロミド、メシラート、トシラートに対して、炭酸セシウムを塩基として *O*-TBS-ヒドロキシルアミンを作用させたと、対応するヒドロキシルアミン中間体を与えた。このとき一部の TBS 基が除去されたものも副生したことから反応系内にフッ化セシウムを加えることでスルフィン酸の脱離反応まで一挙に行ったところ、目的とするオキシムが収率よく得られた。

以上、下川はスルホン基の持つ二つの特徴、すなわち窒素原子上の活性化とスルフィン酸として脱離することによる基質の酸化反応を連続して用いることでジアゾ酢酸エステル、及びオキシムの合成法を開発することに成功した。これらの反応により酸化剤を一切使うことなく酸化段階の高い官能基を求核的に導入することに成功した。またオキシム合成においては反応性の高いアルデヒドやケトンなどのカルボニル中間体を經由しないため、今まで合成困難だったいくつかのオキシムについても信頼できる合成法を提示することに成功した。この成果は薬学研究に寄与するところ大であり、博士(薬学)の学位を授与するに値するものと認めた。