



|              |                                                                                     |
|--------------|-------------------------------------------------------------------------------------|
| Title        | 2-アルキルオキサジリジンの塩基触媒開環反応機構に関する速度論的研究                                                  |
| Author(s)    | 日野, 文男                                                                              |
| Citation     | 大阪大学, 1988, 博士論文                                                                    |
| Version Type | VoR                                                                                 |
| URL          | <a href="https://hdl.handle.net/11094/36609">https://hdl.handle.net/11094/36609</a> |
| rights       |                                                                                     |
| Note         |                                                                                     |

*The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA*

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

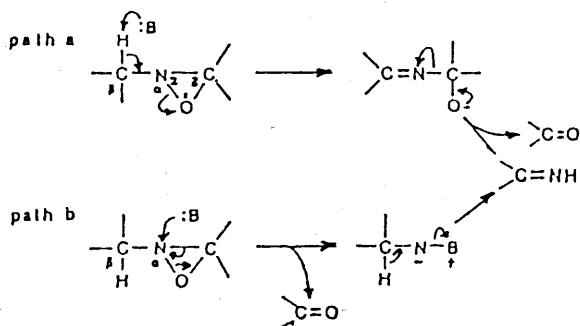
The University of Osaka

|         |                                                       |
|---------|-------------------------------------------------------|
| 氏名・(本籍) | ひの野文男                                                 |
| 学位の種類   | 薬学博士                                                  |
| 学位記番号   | 第 8222 号                                              |
| 学位授与の日付 | 昭和63年4月14日                                            |
| 学位授与の要件 | 学位規則第5条第2項該当                                          |
| 学位論文題目  | 2-アルキルオキサジリジンの塩基触媒開環反応機構に関する速度論的研究                    |
| 論文審査委員  | (主査)<br>教授 栢井雅一郎<br>(副査)<br>教授 岩田 宙造 教授 北川 勲 教授 田村 恭光 |

## 論文内容の要旨

2-アルキルオキサジリジンの塩基や求核剤との反応に関しては、アジリジンやオキシランで専ら見られる環C原子上での置換反応に相当するN原子上での求核置換反応 (path b) の他に、 $\beta$ -プロトンの引き抜きを含む塩基触媒脱離反応

(path a) の存在が示唆されてきた (Scheme 1). しかし、この二つの機構はそれぞれ異なるオキサジリジンに対して提出されたもので一般性を持つ議論にはなっていない。特に塩基として三級アミンを用いた場合には、path a で生成するイリド中間体は不安定で、直ちにN-B結合の開裂を生じ、path a と同一生成物を与えると予測されるため、生成物に基づいた経路の区別は出来ない。path a は速度論的同位体効果に基づいて提案されているが、このような歪みを持った環の分解を含むイミン生成脱離反応の機構について詳細な検討はなされていない。



一方、このようなオキサジリジンの分解を原料アミンから眺めると、一連の反応は形式上アミンの酸化的脱アミノ化反応と見なすことが出来る。従ってこれらの反応のアミノ酸への応用は、アミノ酸の生化学的な代謝と関連して興味深いと考えた。

そこで著者は、まず2-アルキルオキサジリジンと三級アミンとの反応の一般性と反応機構の詳細を

知る目的で、一連のオキサジリジン 2-benzyl-3-(4-substituted phenyl) oxaziridines (1, a:4-NO<sub>2</sub>, b:4-Cl, c:4-H, d:4-CH<sub>3</sub>, e:4-OCH<sub>3</sub>) 及び 2-(4-substituted benzyl)-3-phenyloxaziridines (2, a:4-NO<sub>2</sub>, b:4-Cl, d:4-CH<sub>3</sub>, e:4-OCH<sub>3</sub>) を合成し、アセトニトリル中での反応を速度論的に検討した (第1章)。1, 2 は、2-ベンジル基及び C 3-フェニル基の置換基効果の検討ができ、オキサジリジン環の分解機構を知る上で最も適当な化合物と考えた。

2-Methyl-3-phenyloxaziridines (9) とトリエチルアミンとの非水溶媒中での反応は、path a を経て進むと報告されている唯一の例であるので、その機構の妥当性について速度論的な検討を行った (第2章) 基質としては 2-methyl-3-(4-nitrophenyl)oxaziridine (9a) を選択した。即ち、9a では N<sub>a</sub> 原子上の電子密度がニトロ基の電子効果により低下する。従って、一連の 9 のうち 9a が最も N<sub>a</sub> 上への求核攻撃を起こし易く、速度論的な機構の判別に適した基質であると考えた。

さらに 2-アルキルオキサジリジンと三級アミンとの反応のアミノ酸への応用として、新規なオキサジリジン 2-( $\alpha$ -ethoxycarbonyl-benzyl)-3-(4-substituted phenyl)oxaziridines (10, a:4-NO<sub>2</sub>, b:4-CN, c:4-Cl, d:4-H, e:4-CH<sub>3</sub>, f:4-OCH<sub>3</sub>) を合成し、トリエチルアミンとの反応を速度論的に検討した (第3章)。

また、10の反応において、酸素に対して活性な中間体の存在を明らかにし、この中間体が強塩基の存在下、ethyl-N-benzoyl- $\alpha$ -phenylglycinates (14) から生成することを見いだした。そこで 14 の塩基触媒酸素酸化を利用した N,N-dibenzoylamines (13) の合成法を検討し、さらに ethyl-N-benzenesulfonyl- $\alpha$ -phenylglycinates (15) を用いた N-benzoyl-benzenesulfonamides (16) への変換についても検討した (第4章)。

以上の検討の結果から以下の結論を得た。

- 1)  $\beta$ -位での速度論的重水素同位体効果、三級アミンを用いるブレンステッド触媒則の検討、ハメット則を用いる置換基効果および熱力学的パラメーターの結果に基づき、2-ベンジルオキサジリジン (1 および 2) の三級アミンによる開環反応は、協奏的な E 2 機構であることを明らかにした。またオキサジリジン環の脱離能についての知見を初めて得た。
- 2) 従来 N<sub>a</sub> 上での求核置換反応とされていた 2-methyl-3-phenyl-oxaziridines (9) の三級アミンとの反応が、脱離反応であることを 1) と同様の速度論的検討から明らかにした。
- 3) 上記 2 種の代表的な 2-アルキルオキサジリジンに対する反応の結果に基づき、2-アルキルオキサジリジンの三級アミンによる開環反応においては、求核置換反応ではなく、協奏的な脱離反応が優先するという一般性のある結論を導き出すことができた。
- 4) 2-アルキルオキサジリジンと三級アミンとの反応をアミノ酸由来のオキサジリジン 10 に応用することにより、形式上生体内反応と類似と見なせるアミノ酸の新規な酸化的脱アミノ化反応と、酸化的脱炭酸反応を見いだした。
- 5) 10 の開環反応において生成する酸素に対して活性な中間体が ethyl-N-benzoyl- $\alpha$ -(phenylglycinates) (14) から生成することを見いだした。そこでこの塩基触媒酸素酸化反応を、14 および ethyl-N-benzenesulfonyl- $\alpha$ -phenylglycinates (15) に応用して N,N-dibenzoylamines (13) および N-

benzoyl-benzenesulfonamides(16) の新規で簡便な合成法を確立した。

### 論文の審査結果の要旨

O, N, Cより構成される三員環化合物オキサジリジンは、その特異な構造と生体関連反応への関与の報告などから反応性について興味をもたれるが、塩基や求核剤との反応に関しそれぞれ違った化合物について、二つの異なる反応機構が示されていた。日野君は多数の関連化合物を合成し、それらを用いて三級アミンとの反応生成物とストイキオメトリーを明らかにし、反応速度や同位体効果の測定など速度論的手法を用い、また中間体の構造等数々の貴重なデータを得、それらの解析に基づいて専ら脱離反応の機構によって反応が進行することを明らかにし、更にその反応の合成法上への応用も新に見出した。

以上の結果は薬学博士の学位請求論文として価値あるものと認める。