

|              |                                                                                                                                                                                                                                                                      |
|--------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Title        | 含窒素芳香族複素環の N-C $\alpha$ アニオン種生成反応の開発と経口用抗真菌剤合成への応用                                                                                                                                                                                                                   |
| Author(s)    | 清水, 純夫                                                                                                                                                                                                                                                               |
| Citation     | 大阪大学, 1990, 博士論文                                                                                                                                                                                                                                                     |
| Version Type |                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| URL          | <a href="https://hdl.handle.net/11094/37473">https://hdl.handle.net/11094/37473</a>                                                                                                                                                                                  |
| rights       |                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| Note         | 著者からインターネット公開の許諾が得られていないため、論文の要旨のみを公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、 <a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed">＜a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed"&gt;https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed</a> >大阪大学の博士論文について</a>をご参照ください。 |

*The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA*

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

The University of Osaka

|         |                                                       |          |          |        |
|---------|-------------------------------------------------------|----------|----------|--------|
| 氏名・（本籍） | し<br>清                                                | みず<br>水  | すみ<br>純  | お<br>夫 |
| 学位の種類   | 工                                                     | 学        | 博        | 士      |
| 学位記番号   | 第                                                     | 9        | 2        | 2      |
| 学位授与の日付 | 平成                                                    | 2        | 年        | 4      |
| 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  | 含窒素芳香族複素環のN-C $\alpha$ アニオン種生成反応の開発<br>と経口用抗真菌剤合成への応用 |          |          |        |
| 論文審査委員  | (主査)<br>教授 園田 昇                                       | 教授 大城 芳樹 | 教授 林 晃一郎 |        |
|         | 教授 松田 治和                                              | 教授 竹本 喜一 |          |        |
|         | 教授 村井 真二                                              | 教授 笠井 暢民 |          |        |

## 論文内容の要旨

本論文は、一般のリチオ化法では生成が困難であり、あるいは生成しても異性化または副反応等により合成上の利用が不利と考えられる含窒素芳香族複素環のN-C $\alpha$ アニオン種の有効な生成法を開発し、これを利用してアゾール系抗真菌剤の合成ルートを確立することを目的として行われた研究の成果をまとめたもので、6章よりなっている。

第1章では、本研究の目的と意義について述べている。すなわち、有機ケイ素化合物のケイ素-炭素結合の切断によるカルバニオンの生成反応について、従来のカルバニオンの生成反応と比較することにより、その特徴ならびに利点を論じ、この反応を本研究の対象である含窒素芳香族環のN-C $\alpha$ アニオン種の生成に適用する必要性とその意義を述べている。

第2章では、フッ化テトラブチルアンモニウム触媒またはフッ化セシウム触媒存在下、あるいはカリウムtert-ブトキシドまたはカリウムトリメチルシリノキシド存在下で、1-〔(トリメチルシリル)メチル〕アゾール類から(1-アゾリル)メチルアニオン類の生成、およびこれらのアニオン類とカルボニル化合物、イミン類との反応を検討し、この反応がアゾール類の種類、および使用する親電子剤の性質に大きく依存することを明らかにしている。

第3章では、フッ化テトラブチルアンモニウム触媒またはフッ化セシウム触媒存在下、N-C $\alpha$ 位に種々の置換基を導入したシリルメチルアゾール類より、N-C $\alpha$ 位置換アゾリルメチルアニオン類の生成およびこれとカルボニル化合物との反応を検討し、隣接するアニオンを安定化する置換基をN-C $\alpha$ 位に導入したシリルメチルアゾール類が、N-C $\alpha$ 位置換アゾリルメチルアニオン類の優れた等価体として有効に働くことを明らかにしている。

第4章では、第2章、第3章で検討したシリルメチルアゾール類とカルボニル化合物との反応を経口用抗真菌剤の合成に応用し、この反応が有機合成上有用であることを明らかにしている。

第5章では、フッ化テトラブチルアンモニウム触媒存在下、N-〔(トリメチルシリル)メチル〕アジノン類とカルボニル化合物との反応を検討し、N-〔(トリメチルシリル)メチル〕アジノン類が(N-アジニル)メチルアニオン類の等価体として働くことを明らかにしている。さらに熱によるN-〔(トリメチルシリル)メチル〕ピリドンとカルボニル化合物の反応を見だし、この反応が(トリメチルシリルオキシ)ピリジニウムメチリド中間体を経由することを明らかにしている。

第6章では、本研究で得られた重要知見を総括し、得られた成果の合成化学的意義を述べている。

## 論文審査の結果の要旨

含窒素複素環化合物のN-C $\alpha$ アニオン種の生成は、一般のリチオ化法では異性化または副反応の併発のため実現が困難であり、したがってC $\alpha$ 置換誘導体の合成には他の複雑な合成法の採用を余儀なくされている。

本研究はアゾール類を中心とした抗真菌活性含窒素芳香族複素環化合物の効率良い合成法の確立を目的として、合成上のネックになっているN-C $\alpha$ アニオン種の発生と、これを親電子反応剤で効果的に捕捉することによるC $\alpha$ 置換基導入法の創出を検討した結果をまとめたもので、その成果を要約すると次のようになる。

- (1) アゾール類、アジノン類を中心とする含窒素芳香族複素環化合物のN-C $\alpha$ 位におけるアニオンの発生に、フッ素アニオンとケイ素の親和性に基づく炭素-ケイ素結合切断法の適用を試み、C $\alpha$ 位アニオンの効率的発生に成功すると共に、これらのアニオンへの各種親電子剤による置換基導入が可能であることを示している。
- (2) N-C $\alpha$ 位にトリメチルシリル基をもつアゾール類またはアジノン類からのN-C $\alpha$ アニオン種の発生に、フッ化テトラブチルアンモニウムまたはフッ化セシウムが触媒となることを明らかにし、親電子剤としてカルボニル化合物またはイミン類を反応させることにより、1-アゾリル-または1-アジニルメチルアニオンにこれらの親電子種の付加した化合物が合成できることを明らかにしている。
- (3) 含窒素複素環化合物のN-C $\alpha$ 位にケイ素置換基を有するアニオンの発生は、ケイ素によるアニオン安定化効果のため極めて容易であり、このアニオンとカルボニル化合物の反応ではPeterson型反応により、窒素原子上にビニル基が導入できることを明らかにしている。
- (4) 上記(2)の方法を応用して既知のアゾール系経口用抗真菌剤の簡便な合成ルートを確立すると共に、さらに多くの新規抗真菌活性化合物の合成に成功している。

以上のように本論文は含窒素芳香族複素環化合物の効率的合成法を確立し、それに基づいてアゾール系経口用抗真菌剤の簡便な合成法を創出したもので、有機合成化学の発展に寄与するところが大きい。よって本論文は博士論文として価値あるものと認める。