The University of Osaka
Institutional Knowledge Archive

Title	トリフリルオキシベンザインの付加環化反応：ベンゾ縮合複素環の位置制御合成
Author(s)	金子, 英樹
Citation	大阪大学, 2018, 博士論文
Version Type	VoR
URL	https://doi.org/10.18910/69516
rights	
Note	

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

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

The University of Osaka

様式３

論　文　内　容　の　要　旨

氏　名　（　　金子　英樹　　）	
論文題名	トリフリルオキシベンザインの付加環化反応：ベンゾ縮合複素環の位置制御合成

論文内容の要旨

ベンザインは平面6員環内に2つの二重結合と1つの三重結合を有する、求電子的な高反応性中間体である。多くの生物活性物質に含まれるベンゾ縮合複素環を構築するため、古くからその発生法及び反応に関する研究が活発に行われてきた。しかし、置換基を有する非対称なベンザインの反応は、しばしば分離困難な位置異性体混合物を与えることが問題になる。例えば、三重結合に隣接する3位に置換基を有するベンザインとアジドとの (3+2)付加環化反応において、Me基を有する場合は1:1の比で位置異性体混合物を生成する。一方、MeO基を有する場合は高い配向選択性を発現することが知られている。しかし、MeO基は他の官能基へ変換することは容易ではないために，前述の問題点の解決策にはならない。その後開発されたシリル、ホウ素官能基を有するベンザインは、しばしばMeO基と逆の選択性を発現する。さらに、これらの官能基は、ベンザイン反応後に、金属触媒反応によって容易に変換可能である。ここまでのベンザインの配向選択性の結果から、配向選択性は置換基がもつ誘起効果によって発現していると考えられる。よって残された課題は、MeO基と同様に電子求引性誘起効果を有し、且つ変換可能な配向基の開発であった。著者は、トリフリルオキシ (TfO)基がその目的に適う配向基になりうると考え、研究を行い、その結果、以下の成果を得た。

まず、TfO基を有するベンザインの発生の報告が皆無であったため、3位、4位TfOベンザイン前駆体をデザインし、合成した (第一章)。これらは室温でフッ素アニオンを作用する温和な反応条件下、3位、4位TfOベンザインを発生した。続いて3-TfOベンザインをアジド、ニトリルオキシドとの (3+2)付加環化反応に適用した。その結果、いずれの場合も完全な配向選択性で反応が進行し、TfO基を有するベンゾトリアゾール、ベンゾイソオキサゾールを生成することが分かった。一方、3-MeOベンザインとニトリルオキシドとの (3+2)付加環化反応は位置異性体混合物を生成することから、TfO基はMeO基よりも高い配向制御能力を有していることが明らかになった。次に、4-TfOベンザインをアジドとの (3+2)付加環化反応に適用した。その結果、これまで報告されている4位置換ベンザインの (3+2)付加環化反応の中で最も高い配向選択性を発現し、TfO基が4位においても高い配向制御能力を有していることが明らかになった。3位または4位TfOベンザインの (3+2)付加環化反応生成物のTfO基は、炭素官能基へと容易に変換出来た。TfO基をベンザイン反応の配向制御と置換基変換に2回活用する本法は、従来困難であった炭素官能基によるベンザインの配向制御に変わる有効な手段を提示するものである。さらに計算科学的解析によって、TfO基はベンザインの反応性*p*軌道の電子密度を大きく偏らせることで配向を制御していることを明らかにした。

次に、3-TfO ベンザインと1-アルキル-3-トシルイミダゾリン-2-オンを用いて、ベンゾジアゼピンを単一の位置異性体として合成する手法を開発した (第二章)。本反応では、強力な電子求引性を有するTfO基が、反応位置制御だけでなく、反応の進行においても必須であることを見出した。また、MeO基がTfO基のパラ位に置換したベンザインを本反応に適用した場合においても、TfO基の配向の効果が発現した位置異性体のみを選択的に生成したことから、この反応においてもTfO基がMeO基よりも強力な配向制御能力を有していることを明らかにした。さらに、生成物の構造変換を行い、TfO基を活用する多置換ベンゾジアゼピンの新合成法の有用性を実証した。最後に、3-TfOベンザインと3-トシルイミダゾリン-2-オンの反応機構を計算科学によって解析した結果、2つの結合形成が段階的に進行している可能性が高いことを明らかにした。

様式 7

論文審査の結果の要旨及び担当者

氏　名　（　金子　英樹　）		
論文審査担当者	（職）	氏　名
主 査	教授	赤井　周司
副 査	教授	藤岡　弘道
副 査	教授	小比賀　聡

論文審査の結果の要旨

ベンゼン環の1つの二重結合が三重結合に置き換わったベンザインは、求電子的な高反応性中間体である。ベンザインは多くの生物活性物質に含まれるベンゾ縮合複素環の構築に利用出来るため、古くからその発生法及び反応に関する研究が活発に行われてきた。しかし、炭素置換基をはじめとする種々の置換基を有する非対称なベンザインの反応は、分離困難な位置異性体混合物を与えることが問題になる。この課題に対して、ベンザインの3位に置換したシリルまたはホウ素官能基によってベンザインの反応位置を制御し、かつ、反応生成物に残ったこれらの官能基を他の置換基に変換することで上述の問題を解決する方法が開発された。一方、メトキシ基は、前記官能基とは逆の配向性で反応位置を制御することが知られているが、生成物に残ったメトキシ基を他の置換基に変換することは容易ではない。このような背景下、本論文の著者は、金属触媒反応によって他の置換基に変換可能なトリフリルオキシ (TfO)基を利用して、メトキシキ基と同じ配向でベンザイン反応を制御することを立案し、それによってベンゾ縮合複素環を位置選択的に合成する研究を行った。その結果、以下の成果を得た。

3-(トリフリルオキシ)ベンザインを発生する前駆体をデザインし、合成した。次に、この前駆体からフッ素アニオンを用いる温和な反応条件下、3位にTfO基を有するベンザインを発生した。また、本ベンザインをアジドやニトリルオキシドとの (3+2)付加環化反応に適用した。その結果、TfO基が上述したメトキシ基よりも強力な反応位置制御能を有していることが明らかになった。同様に、4位にTfO基を有するベンザインを発生し、アジドとの (3+2)付加環化反応に適用した。その結果、TfO基は、これまで報告されている4位置換ベンザインの (3+2)付加環化反応よりも高い位置選択性を発現することを見出した。さらに、これらの反応生成物に残ったTfO基を炭素官能基へ変換出来ることを示した。このように、TfO基をベンザイン反応の反応位置制御と置換基変換に2回活用する本法によって、従来困難であった炭素置換基によるベンザインの位置制御に変わる有効な手段を提供することができた。さらに、計算科学による解析の結果、TfO基はベンザインの反応性p軌道の電子密度を大きく偏らせることで反応位置を制御していることが明らかになった。

続いて、3位にTfO基を有するベンザインを種々の1-アルキル-3-トシルイミダゾリン-2-オン類との反応に応用し、置換ベンゾジアゼピン類を単一の位置異性体として得た。また、本反応に於いて、TfO基の強力な電子求引性は、反応位置制御だけでなく、低反応性の3-トシルイミダゾリン-2-オン類との反応を進行させるために必須であることがわかった。さらに、生成物の構造変換を行い、TfO基を活用する多置換ベンゾジアゼピン合成法の有用性を実証した。加えて、本ベンゾジアゼピン環形成反応を計算科学で解析した結果、2つの結合が段階的に形成されている可能性が高いことが判明した。

以上の研究は、TfO基を活用するベンザイン反応の有機化学的有用性を示し、また、医薬品等に汎用されるベンゾ縮合複素環の新たな簡便合成法を提供したことから、博士（薬科学）の学位論文に値するものと認める。