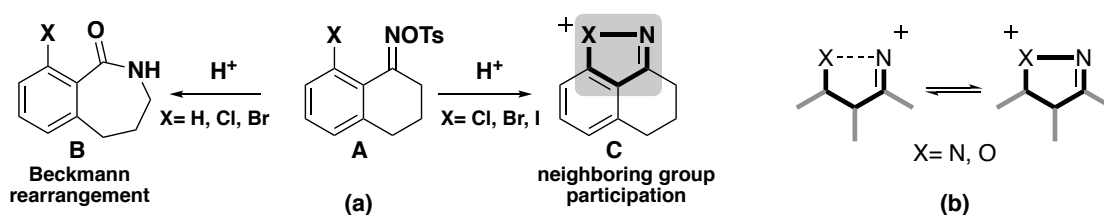


審査の結果の要旨

氏名 寧 桜唐

寧 桜唐は「Synthesis of Heterocyclic Compounds Based on Neighboring Group Participation of Iminyl Nitrogen (窒素カチオンへの隣接基関与に基づくヘテロ環生成反応)」を論文題目とし、以下の研究をおこなった。

オキシムの イミノ炭素の求電子性は低く、O-置換オキシムの N 原子への求核的付加は容易に起きる。その例の一つはベックマン転位であり、一般的に活性化されたオキシムを酸性条件で反応させることによりアミド生成物が得られる (スキーム 1、A~B)。



Scheme 1. Beckmann rearrangement and neighboring group participation for *peri*-substituted tertralone

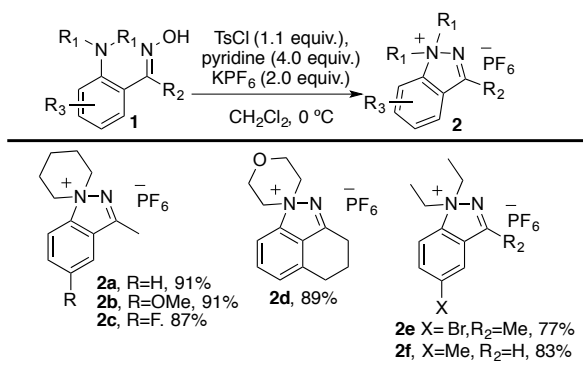
隣接基関与は炭素カチオンにおいて多くの例が知られている。我々は炭素カチオンではなくイミニウム型窒素カチオンに対する隣接基関与が存在することをペリ位に置換基を有するテトラロン (A) において初めて報告した。本研究では、関連するオキシム N 原子への隣接基関与の一般性の解明を目的とし、オキシム誘導体の反応性を検討した。その結果として、第三級アミン (NR₃) およびカルボニル基の酸素原子が、イミニル窒素を安定化させ、安定な X-N 結合の形成することを見出した (スキーム 1、(b))。

1. Synthesis and structure of 1, 1-disubstituted indazolium hexafluorophosphates

ペリ-N 置換基を有するテトラロン誘導体が、イミニル窒素カチオンを安定化させることができ、N-N 結合形成後に 1*H*-インダゾールが得られることが知られている (スキーム 1、X=NH)。寧は、隣接基関与から得られるイミノハロニウムカチオン (スキーム 1C、X=Br, I)

の高い安定性を考慮して、同様の戦略で 1, 1-二、置換インダゾリウムの構築ができると考えた。**1a** の環化反応は TsCl / ピリジン条件下で円滑に進行し、KPF₆ の存在下で **2a** が 91% の収率で得られた (Table 1)。高分解能質量分析 (ESI-TOF) から反応中にオキシムの N-O 結合切断が起こったことが分かり、結晶構造により N-N 結合の形成が確認された。**2a** の

Table 1. Scope of reaction for the synthesis of **2**.

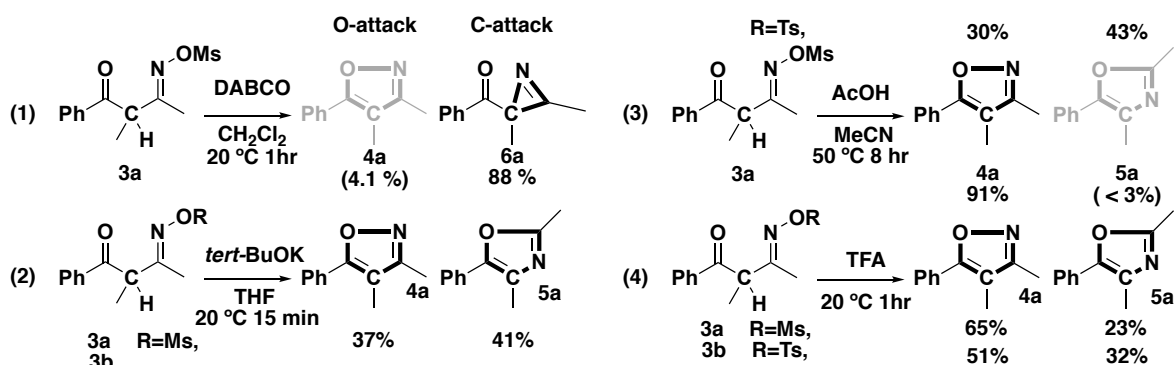


N-N 結合長は 1.486Å (結晶状態) であり、この値は共有結合半径 (1.42Å) よりわずかに長く、ファンデルワールス半径 (3.10Å) よりもはるかに短く、N 原子間の強い相互作用が示唆された。さらに **2a** の合成のために確立された反応条件の基質一般性を調べた (表 1)。様々な置換パターンのアセトフェノン誘導体について検討を行ってみた所、酸性イミドイルプロトンのある **2f** を含め高い収率で目的化合物が得られた。また計算化学と結晶構造により、**2a** は低い芳香族性を持たず、その低い熱力学的安定性を説明することができる。

2. Ambident-like reactivity of 3-hydroxyimino-2-methyl-1-phenyl-1-butanones

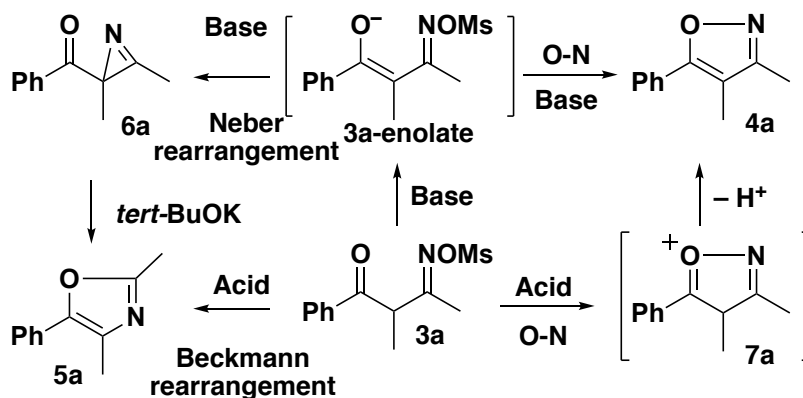
酸素原子の窒素カチオンへの隣接基関与の一般性を調べるため、3-ヒドロキシイミノ-2-メチル-1-フェニル-1-ブタノン **3a** および **3b** を open-chain 型モデル化合物として設計した。**3a** および **3b** は、単一分子中にカルボニル基 (C=O) とヒドロキシイミノ基 (C=N-OR) の両方を有する。**3a** は、反応条件に依存して異なる反応選択性を示すことが見出された (スキーム 2)。さらに、ブレンステッド塩基性条件下 (reaction 1 and 2) および酸性条件下 (reaction 3 and 4) の下で **3a** と **3b** の反応を行った。**3a** と比較的穏和な塩基である 1,4-ジアザビシクロ [2.2.2]オクタン (DABCO) との反応において、C-attack への高い選択性が観察され、2H-アジリン **6a** (reaction 1) の生成が確認された。**3a** を tert-BuOK で処理すると、同等の収率でイソキサゾール **4a** およびオキサゾール **5a** が得られた (reaction 2)。イソキサゾール **4a** の O 原子の反応性を示す新しい O-N 結合を含む。一方、AcOH を

用いた酸性条件下で選択的に **4a** の生成が観察された (reaction 3)。より強いトリフルオロ酢酸 (TFA) を使用すると、反応は再び **4a** と **5a** の混合物を生じた (reaction 4)。



Scheme 2. Reactions of **3a** and **3b** under Brønsted acidic (reactions 1 and 2) and basic conditions (reactions 3 and 4).

反応機構に関する実験および計算結果は、塩基性条件下 (Scheme 2, reaction 1 と 2) では **3a** のエノール化が起きることを示唆している。得られたエノラート (エノール) は、O 原子または C 原子のいずれと反応し、それぞれ **4a** および **6a** (**5a**) が形成する。Reaction 1 では、脱プロトン化が律速段階であり、**6a** の形成はネバー転位と同様な反応機構に従う。**3a** と *tert*-BuOK との反応におけるエノラートからの C-反応性 (**5a**) および O-反応性 (**4a**) 生成物の形成は、反応性-選択性の原理によって説明することができ、選択性は拡散律速により制御されている可能性が高い。

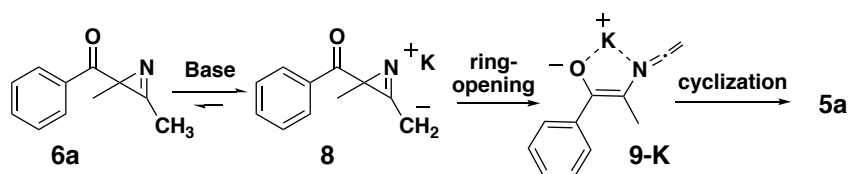
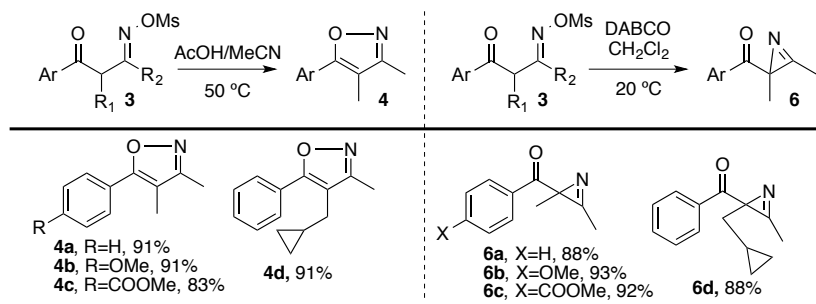


Scheme 3. Mechanistic studies of **1a** reacting in basic and acidic conditions.

酸性条件下での **3a** の反応は、ケトンのアンビデント (ambident) 反応性を初めて示した。AcOH および TFA 中では、**3a** のエノール化が起こらず、その選択性は Marcus 理論で説明できる。ケトン酸素から窒素カチオンへの隣接基関与は、カチオン性の **7a** を経て、イソオ

キサゾール **4a** を形成する。ケトンの炭素原子の反応性は、バックマン転位のメカニズムに従ってオキサゾール生成物 **5a** を与える。O-attack と C-attack の選択性を制御することにより、イソキサゾールおよび 2H-アジリン を、異なる条件下で同じ基質から合成することができた (Table 2)。

Table 2. Reaction generality of reaction 1 and reaction 3



Scheme 4. Deprotonation initiated mechanism for the transformation of **4a** to **3a**

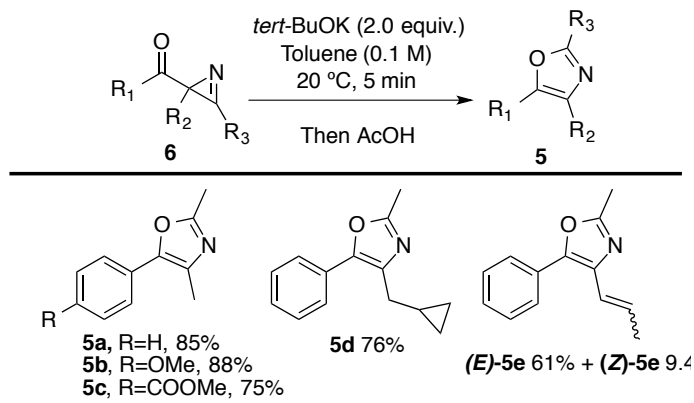
3. Base-induced transformation of 2-acyl-3-alkyl-2H-azirines **6** to oxazoles **5**.

2-アシル-3-アルキル-2H-アジピン **6** は、塩基性条件下で興味深い反応性を示す。**3a** と *tert*-BuOK との反応でオキサゾール **5a** が得られたが、**3a** を穏和な塩基 (DABCO、スキーム 2) と反応させた場合には **6a** のみが生成物であった。2H-アジリンとニトリル官能基の分子軌道の類似性を考慮すると、2H-アジリンを脱プロトン化し、ケテンイミン **9** を得るのは可能である。反応機構研究はこの仮説を支持する。脱プロトン化してアニオン **8** を得た後、アジリン環の C-C 結合の切断は、ドナー - アクセプターシクロプロパンのヘテロリシスと同様の形式で、Groβ 型フラグメンテーション (**8**→**9-K**) により起こり得る。この反応性は、アジリン環の高い歪みと隣接するカルボニル基の電子求引性によって説明することができる。得られたケテンイミン中間体 (**9**) は分子内環化を経て **5a** が得られる (Scheme 4)。

本反応の基質一般性を調べた所 (表 3)、最適条件では、電子供与基 (**6b**) および電子求引基 (**6c**) を有するアジリンでも良い収率でオキサゾールを得る事ができた。シクロプロピル誘導体 **6d** でも反応は円滑に進行し、ラジカル生成の可能性を排除した。

本研究は、酸素原子および第三級窒素原子のイミニル窒素カチオンへの隣接基関与の一般性を調べ、隣接する酸素原子からイミニル窒素カチオンへの関与が open-chain 系においても効率的に起きることを解明した。これらの X-N 結合の形成反応を用いて、ヘテロ環化合物を効率的に合成することが可能であることを明らかにした。

Table 3. Generality of isomerization from **6** to **5**.



^a Obtained from **6e**.

以上の業績は、薬学分野における有機化学の進展に貢献し、有機反応化学の反応機構研究の進展にも寄与するものである。またメディシナルケミストリーに利用可能な新たな分子構造の提案につながり薬科学にも貢献するものである。

よって本論文は博士（薬科学）の学位請求論文として合格と認められる。