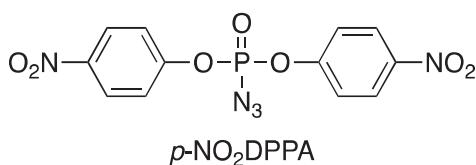
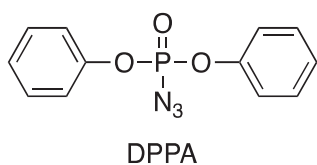


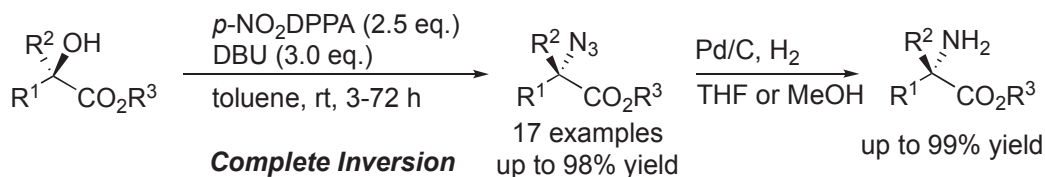
氏 名	石 原 稿太朗
国 籍 ・ 本 籍	岐阜県
学 位 の 種 別	博士（農学）
学 位 の 番 号	甲第302号
学位授与の日付	平成30年 3 月20日
学位授与の要件	名城大学学位規程第 3 条第 3 項該当
学 位 論 文 題 目	リン原子共役型アジド化剤を活用する新規 反応群の開発
論文審査委員	主 査 松 儀 真 人 副 査 大 場 正 春 副 査 林 利 哉

論 文 内 容 の 要 旨

有機アジド化合物は 1864 年に Peter Griess によって初めて合成され、それ以来アジド基を起点とする研究は各分野で精力的に展開されてきた。アジド基は薬剤の標的タンパク質同定の分子プローブや核酸転写酵素阻害剤であるアジドチミジンなどに使用されている官能基である。また、アジド基は様々な官能基に変換可能であり、アミノ基の導入や、複素環化合物の構築などに用いられている。有機アジド化合物の合成法は数多く報告されているが、アジド化反応に用いられる試薬は毒性や爆発性を有しているものが多く、取り扱いに細心の注意を払う必要がある。一方、多目的合成試薬である DPPA 及び *p*-NO₂DPPA はアジド基がリン原子により安定化されていることから爆発性が抑えられており、安全に取り扱うことができる。著者は、本試薬の特性を利用することで新たなアジド化学を開拓できると考え、新反応群の開発を目的とし、研究に着手した。具体的には、DPPA 及び *p*-NO₂DPPA を活用する安全かつ簡便な有機アジド化合物の合成、並びにテトラゾール環構築法について、研究を遂行した。

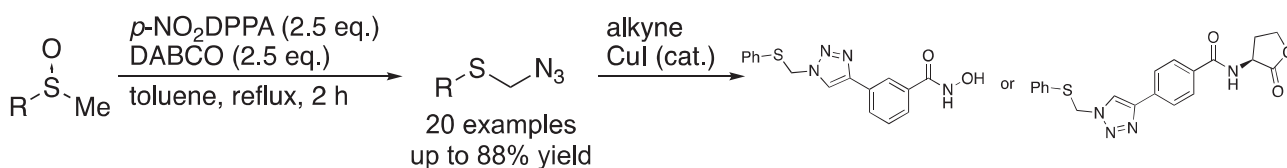


第一章では、*p*-NO₂DPPA を用いて S_N2 反応による 3 級水酸基のアジド基変換反応の開発と、光学活性な 4 級アミノ酸の合成を試みた。一般に、S_N2 反応は 4 級炭素上では起こらないとされるが、*p*-NO₂DPPA を用いることで S_N2 反応によるアジド化反応を達成した。様々な α-ヒドロキシエステルを基質に用いて反応を行ったところ、芳香族・脂肪族アルコールともに反応は進行し、対応するアジド化合物が得られた。光学活性な基質使用時には光学純度を損なうことなく、立体反転を伴って反応は進行した。得られた α-アジドエステルは、接触水素化によりアミノ基へと還元することで、光学活性な 4 級アミノ酸へと誘導できた。



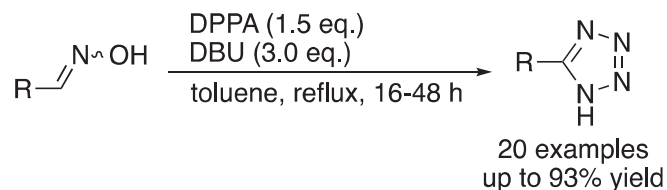
(Ishihara, K.; Hamamoto, H.; Matsugi, M.; Shioiri, T. *Tetrahedron Lett.* **2015**, 56, 3169.)

第二章では、*p*-NO₂DPPA を求電子剤かつアジド源として利用した Pummerer 型転位を計画し、α-アジドスルフィド体の合成を試みた。*p*-NO₂DPPA 存在下、塩基として DABCO を用い、トルエン溶媒中還流することで Pummerer 型転位が進行し、目的生成物が得られることを見出した。基質の適用範囲を調べた結果、メチルスルホキシド体構造でのみ反応が進行することがわかった。そこで基質をメチルスルホキシドに絞り、アジドメチルスルフィド体合成を行った。その結果、芳香族・脂肪族スルホキシドともに首尾良く反応は進行し、メチル基炭素上のみで選択的にアジド化反応が進行して対応するアジド体を得ることができた。合成した α-アジドスルフィド体を用いて Click 反応を行い、生物活性物質(ヒストン脱アセチル化酵素阻害剤、クオラムセンシングモジュレーター) への誘導を行った。



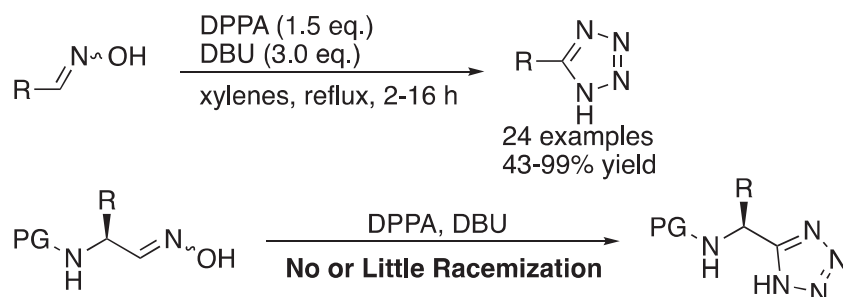
(Ishihara, K.; Shioiri, T.; Matsugi, M. *Tetrahedron Lett.* **2017**, 58, 3932.)

第三章では、DPPA 由来のアジ化物イオンを利用したアルドキシムからのテトラゾール体合成を試みた。DPPA 存在下、塩基として DBU を用い、トルエン溶媒中にて還流することで目的生成物が得られることを見出した。様々な置換基を有するアルドキシムを用いて基質の適用範囲を調べたところ、芳香族・ヘテロ芳香族アルドキシムは高収率で目的生成物を与えたが、脂肪族アルドキシムでは長い反応時間を必要とし、対応するテトラゾール体は中程度の収率であった。



(Ishihara, K.; Kawashima, M.; Shioiri, T.; Matsugi, M. *Synlett* **2016**, 27, 2225.)

続いて、計算化学に基づいて反応条件を再検討することで、収率向上と反応時間の短縮を試みると共に、光学活性な基質を用いた際のラセミ化についても評価した。計算化学から、反応温度が活性化エネルギーの障壁を越えるのに不十分であることが示唆されたので、溶媒を高沸点溶媒に変更することで問題を解決できると考えた。高沸点の芳香族溶媒であるキシレンを用いて反応を行ったところ、収率が向上し、反応時間を短縮することにも成功した。トルエン使用時に不活性であった脂肪族アルドキシムや、反応点近傍に嵩高い置換基を有する基質においても、短時間かつ高収率で目的とするテトラゾール体を得ることに成功し、医薬品 [ロサルタン (武田薬品)、カンデサルタン (Merck)] の鍵中間体合成が簡便に達成できることを示した。本反応をアミノ酸由来の光学活性な基質に適用したところ、対応する光学活性なアミノテトラゾールが得られ、ほとんどラセミ化することなく反応が進行することも明らかにした。



(Ishihara, K.; Kawashima, M.; Matsumoto, T.; Shioiri, T.; Matsugi, M. *Synthesis* **2018**, 50, 1293.)

以上、著者は DPPA、*p*-NO₂DPPA を利用した新たな合成手法について研究を展開し、アジド基導入反応を介した 3 級アルコールの S_N2 型アジド化反応、Pummerer 型転位によるアジド化反応、並びにテトラゾール環の新規構築法を見出した。

本研究で得られた知見は、アジド構造を有する前駆体由来の様々な生物活性物質合成の鍵反応として利用可能であると考えている。

論文審査の結果の要旨

本論文において申請者は、リン原子共役型アジド化剤を活用する新規反応群に関する研究を展開し、アジドアニオンによる4級炭素上での S_N2 反応を達成した。また、Pummerer型転位反応による含硫黄分子へのアジド基挿入に成功し、アジドメチルスルフィドの効率的合成法を確立した。さらに、アジドアニオンとアルドキシムを用いた[3+2]環化付加により容易にテトラゾール環構築が可能であることを明らかにした。主な結果を章ごとに要約すると以下のとおりである。

第1章では、ニトロ基の電子求引性を利用したリン原子共役型アジド化剤（ビス(*p*-ニトロフェニル)リン酸アジド：NO₂-DPPA）を用い、3級アルコールの水酸基の脱離能活性化と同時に、アジドアニオンを求核攻撃させることで、一般に起こらないとされている4級炭素上での S_N2 反応によるアジド化が進行することを見出した。また本反応を鍵反応とし、自然界に存在しない4級アミノ酸の光学活性体合成に成功した。

第2章では、NO₂-DPPAをスルホキシドに作用させることでPummerer型のアジド基転位反応が進行し、 α 位メチル基炭素上に位置選択的にアジド基が導入できることを見出した。また本反応とHuisgen双極子環化付加を用いて生物活性物質（ヒストン脱アセチル化酵素阻害剤(NCC-149)、及び quorum sensing modulator)が簡便、且つ安全に合成できることを示した。

第3章ではジフェニルリン酸アジド（DPPA）をアジド化剤として用いれば、アルドキシムとの[3+2]環化付加反応により簡便に1*H*-テトラゾール環の構築が可能であることを見出すと共に、詳細な反応条件検討により、これまで達成されていなかったバルキーな脂肪族アルドキシムからのテトラゾール環構築に成功し、医薬品（ロサルタン(Merck)、カンデサルタン（武田薬品工業(株)）：いずれも高血圧治療薬）の鍵中間体合成が簡便に達成できることを示した。

本論文の研究成果は、有機合成分野におけるアジド化反応を基点としたケミストリーの進歩に有用な基礎知見を与えるもので、学術レベル、新規性、当該領域でのインパクト、何れも学位論文としての条件を備えていると評価できる。よって学位授与は妥当と判断する。