

論文 / 著書情報
Article / Book Information

題目(和文)	1,2 - アゾールの直接的官能基化を基盤とした合成法開発と光応答性分子としての利用
Title(English)	
著者(和文)	盛田大輝
Author(English)	Taiki Morita
出典(和文)	学位:博士(理学), 学位授与機関:東京工業大学, 報告番号:甲第11070号, 授与年月日:2019年3月26日, 学位の種別:課程博士, 審査員:布施 新一郎,中村 浩之,占部 弘和,金原 数,小林 雄一
Citation(English)	Degree:Doctor (Science), Conferring organization: Tokyo Institute of Technology, Report number:甲第11070号, Conferred date:2019/3/26, Degree Type:Course doctor, Examiner:,,,,
学位種別(和文)	博士論文
Category(English)	Doctoral Thesis
種別(和文)	論文要旨
Type(English)	Summary

論文要旨

THESIS SUMMARY

系・コース： Department of, Graduate major in	生命理工学 生命理工学	系 コース	申請学位 (専攻分野)： Academic Degree Requested	博士 (理学) Doctor of
学生氏名： Student's Name	盛田大輝		指導教員 (主)： Academic Supervisor(main)	布施 新一郎
			指導教員 (副)： Academic Supervisor(sub)	中村 浩之

要旨 (和文 2000 字程度)

Thesis Summary (approx.2000 Japanese Characters)

本論文は「1,2-アゾールの直接官能基化を基盤とした合成法開発と光応答性分子としての利用」と題し、連続的カップリングによる 4 置換ピラゾールの合成と機能評価、イソオキサゾールの直接官能基化法の開発、およびイソオキサゾールの光分解反応を利用した有機合成反応の開発について述べており、全 7 章より構成されている。

第一章「序論」では、機能性複素環化合物としての 1,2-アゾールの有用性、とりわけピラゾールとイソオキサゾールが示す照射下での特異な性質を説明するとともに、この性質が有効利用されていないことを述べた。続いて、これらの化合物について従来の合成法を概観し、位置選択性や入手容易性、さらには供給可能な誘導体の構造多様性といった点から問題を明らかにした。最後に、これまでに開発された 1,2-アゾールの直接官能基化法を詳述し、連続的カップリングによるピラゾール合成法の確立と、イソオキサゾールの直接官能基化法の必要性を述べ、本研究の意義を明らかにした。

第二章「3-ヨードピラゾールをプラットフォームとする 4 置換ピラゾールの合成法開発」では、3-ヨードピラゾールに対する連続的カップリングによるアリアル 4 置換ピラゾールの合成について述べている。とくに、所属研究室で懸案課題となっていた、1,3-ジアリアルピラゾールの 5 位での C-H アリアル化反応を検討した結果、高位置選択的な反応条件の確立に成功している。得られた 3 置換ピラゾールの 4 位での C-H アリアル化により、連続的カップリングによる 4 置換ピラゾールの合成を実証した。

第三章「ピラゾールをプラットフォームとする 4 置換ピラゾールの合成法開発と機能評価」では、第 2 章で開発した合成法よりも、短工程かつ基質適用範囲の広い合成法の開発と、3 または 4 置換ピラゾールの機能評価について述べている。すなわち、無置換ピラゾールを出発原料として、入手容易な原料のみを用い、わずか 4 工程にて 4 置換ピラゾールを合成する手法を開発し、多種多様な 3 または 4 置換ピラゾールを合成した。得られた化合物の吸収・発光スペクトル測定を行い、ピラゾール系色素として最大の Stokes shift もつ 3 置換ピラゾールを見出すとともに、Stokes shift を増大させる化合物の設計指針を示した。

第四章「4-イソオキサゾリルアニオンを利用する置換イソオキサゾール合成法の開発」では、これまで成功例のなかった 4-イソオキサゾリルアニオンの調製と、これと求電子剤との反応によるイソオキサゾールへの置換基導入法の開発について述べている。まず 4-ヨードイソオキサゾールの供給法を確立したのち、ヨウ素-金属交換反応を検討した結果、希釈条件下での turbo Grignard 試薬を用いたヨウ素-マグネシウム交換により、望む 4-イソオキサゾリルアニオンの調製に成功した。このカルボアニオンと求電子剤との反応を検討し、4 位への置換基導入法を確立した。さらに、開発した手法を基盤とした triumferol の効率的合成や、逐次的置換基導入による 3 置換イソオキサゾールの合成について述べた。以上より、既知法では入手困難な誘導体の供給が可能となったことから、開発した手法が置換イソオキサゾール合成における新規かつ有効なアプローチであることを明らかにした。

第五章「金(I)触媒を用いるイソオキサゾールの芳香族求電子置換型分子内環化反応」では、イソオキサゾールの 5 位における芳香族求電子置換型反応を鍵とした、新規縮環イソオキサゾールの合成法開発について述べている。まず、第四章で開発した手法をもとに合成した基質に対し金(I)触媒を作用させることで、イソオキサゾールの 5 位における芳香族求電子置換型反応を初めて実現し、新規 2 環性化合物であるピラノイソオキサゾールの合成に成功した。また、プロパルギルアミノ基を有する基質の環化反応も検討し、脱水素化剤としてイミンの添加が鍵であることを明らかにした。さらに、本手法を基にさらなる誘導体合成へと展開した。以上より、イソオキサゾールの 5 位での求電子置換反応が、新規誘導体の創出に有効なアプローチであることを明らかにした。

第六章「イソオキサゾールの光分解を利用した 5-ヒドロキシイミダゾリンの合成とタンパク質ラベル化への展開」では、イソオキサゾールの光分解反応により生じる高反応性中間体を利用した有機反応の開発について述べている。すなわち、アミンを用いたアシルアジリンの捕捉に初めて成功し、イソオキサゾールが 5-ヒドロキシイミダゾリンに変換されることを明らかにした。5-ヒドロキシイミダゾリンはその不安定性ゆえ合成困難であり、本反応によって新規誘導体の供給が可能となった。さらに、タンパク質中に含まれるリジン残基の求核性を利用することで、本手法がタンパク質のラベル化に応用できることを明らかにした。

第七章「結論」では、本論文を総括した。

備考：論文要旨は、和文 2000 字と英文 300 語を 1 部ずつ提出するか、もしくは英文 800 語を 1 部提出してください。

Note: Thesis Summary should be submitted in either a copy of 2000 Japanese Characters and 300 Words (English) or 1 copy of 800 Words (English).

注意：論文要旨は、東工大リサーチリポジトリ(T2R2)にてインターネット公表されますので、公表可能な範囲の内容で作成してください。

Attention: Thesis Summary will be published on Tokyo Tech Research Repository Website (T2R2).

(博士課程)
Doctoral Program

論文要旨

THESIS SUMMARY

系・コース： Department of, Graduate major in	生命理工学 生命理工学	系 コース	申請学位 (専攻分野)： Academic Degree Requested	博士 Doctor of	(理学)
学生氏名： Student's Name	盛田 大輝		指導教員 (主)： Academic Supervisor(main)	布施 新一郎	
			指導教員 (副)： Academic Supervisor(sub)	中村 浩之	

要旨 (英文 300 語程度)

Thesis Summary (approx.300 English Words)

This thesis describes the development of synthetic approaches based on direct functionalization for 1,2-azoles, and their use as photoresponsive molecules.

In chapter 1, the importance of 1,2-azoles, particularly as bioactive compounds is described. Due to their utility, numerous synthetic approaches have been developed. However, most of them are based on ring construction, and suffer from poor regioselectivity and availability of starting materials. In addition, these approaches have limitations in structural diversity of accessible 1,2-azoles. To solve these problems, synthetic approaches based on direct functionalization of 1,2-azoles are required. Furthermore, although their unique properties under photoirradiation are already known, 1,2-azoles have not been utilized effectively as photoresponsive molecules. For the purpose, further fundamental studies on the properties of 1,2-azoles and their photogenerated active species are required.

In chapters 2 and 3, sequential cross-coupling reactions on pyrazole scaffolds were performed to provide tetraarylated pyrazoles. Ultraviolet-visible absorption and fluorescence emission measurement revealed that a triarylated pyrazole shows the largest Stokes shift among the reported pyrazole dyes. Furthermore, the importance of photo-induced planarization of twisted biaryl moiety and electron rich aryl groups on the nitrogen atom to increase Stokes shift of pyrazole-based dyes is described.

In chapter 4, generation of 4-isoxazolyl anion species was successfully demonstrated for the first time. The key to success was performing iodine/magnesium exchange under dilution conditions. This carbanion species enabled facile access to diversely functionalized 4-substituted isoxazoles which are not readily accessible via conventional synthetic approaches.

In chapter 5, gold(I)-catalyzed intramolecular cyclization was investigated, and the first S_EAr type reaction at the C5 position was achieved to produce fused isoxazoles. In addition, based on the developed reaction, tandem cyclization and propargyl Claisen rearrangement were also studied to afford novel isoxazole derivatives.

In chapter 6, unprecedented transformation of isoxazoles to 5-hydroxyimidazolines was described via trapping of photogenerated acyl azirine with amine in the presence of water. This is the first study to report the addition of *N*-nucleophile to a carbonyl group of photogenerated acyl azirine. In addition, the developed organic reaction was successfully applied to photochemical labeling of proteins.

In chapter 7, the works described in this thesis are summarized.

備考：論文要旨は、和文 2000 字と英文 300 語を 1 部ずつ提出するか、もしくは英文 800 語を 1 部提出してください。

Note: Thesis Summary should be submitted in either a copy of 2000 Japanese Characters and 300 Words (English) or 1 copy of 800 Words (English).

注意：論文要旨は、東工大リサーチリポジトリ(T2R2)にてインターネット公表されますので、公表可能な範囲の内容で作成してください。

Attention: Thesis Summary will be published on Tokyo Tech Research Repository Website (T2R2).