

論文 / 著書情報
Article / Book Information

題目(和文)	イソオキサゾール環の高度官能基化と新規ヘテロ環構築への展開
Title(English)	
著者(和文)	津田正仁
Author(English)	Masato Tsuda
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12673号, 授与年月日:2024年3月26日, 学位の種別:課程博士, 審査員:中村 浩之,岡田 智,田中 克典,清尾 康志,金子 寛彦,秦 猛志
Citation(English)	Degree:Doctor (Science), Conferring organization: Tokyo Institute of Technology, Report number:甲第12673号, Conferred date:2024/3/26, 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 ライフエンジニア リング	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	津田 正仁		審査員主査： Chief Examiner	中村 浩之

要旨 (和文 2000 字程度)

Thesis Summary (approx.2000 Japanese Characters)

本論文は、「イソオキサゾール環の高度官能基化と新規ヘテロ環構築への展開」と題し、イソオキサゾールの 5 位を反応点とする官能基化およびイソオキサゾール環を基軸としたヘテロ環構築法の開発について述べたものであり、全六章から構成される。 第一章「序論」では、イソオキサゾールの性質や医薬品および有機合成の中間体としての有用性を示し、多置換イソオキサゾールの合成法開発の重要性について述べた。そして、古典的なイソオキサゾール環の構築法および環の修飾反応のいずれにおいても、位置選択的な多置換イソオキサゾール合成は困難であるという現状を指摘した。また、BN 芳香族化合物の合成や 1,2-アゾールの環拡大反応の現状を取り上げ、本研究におけるイソオキサゾールを基軸としたヘテロ環合成の特異性を示し、その意義を明らかにした。 第二章「5 位クロスカップリング反応による三置換イソオキサゾール合成法の開発」では、三置換イソオキサゾールの合成法として未確立であった 5 位のクロスカップリングの開発について述べる。先行研究では反応が進行しないとされた 5-プロモ体を用いる鈴木-宮浦カップリングの条件を見出し、種々の三置換イソオキサゾールの合成に成功した。また、4 位にアミド基を配向基として導入したイソオキサゾールを用いて、ロジウム触媒を用いた C-H 結合直接ハロゲン化反応による 5-ヨードイソオキサゾールの新規合成法を開発した。 第三章「プロパルギルアザ Claisen 転位反応：5-アレニル-4-アミノイソオキサゾールの合成」では、カチオン性金 (I) 触媒を用いたイソオキサゾール 5 位の直接官能基化について述べる。これまで単離困難とされた、プロパルギルアザ Claisen 転位反応の生成物であるアレンの単離・構造同定を目指した。当研究室の先行研究に基づいて設計したイソオキサゾールをモデル化合物とし、反応条件および基質適用範囲を検討することで、シリルアルキンを有する場合のみプロパルギルアザ Claisen 転位反応が進行し、5-アレニル-4-アミノイソオキサゾール得られることを見出した。タンデム反応によってアレン中間体が消費された過去の報告例とは対照的に、本反応で得られたアレンは反応系中で安定であり、トシル基保護体として高収率で単離可能であった。そして、単結晶 X 線構造解析によって 5-アレニル-4-アミノイソオキサゾールの構造を明らかにした。さらに、本反応はアニリン誘導体にも応用可能であることを示した。 第四章「含ホウ素縮環イソオキサゾール合成法の開発」では、第三章で調製可能になった 5-アレニル-4-アミノイソオキサゾールを用いた、窒素-ホウ素結合含有の新規ヘテロ環合成法の開発について述べる。近年機能性分子として研究が進む 1,2-アザボリンであるが、合成法に限られるためヘテロ環と縮合した 1,2-アザボリン誘導体の報告例はわずかであった。そこで、5-アレニル-4-アミノイソオキサゾールが有するアレニル基とアミノ基が隣接する構造に着目し、イソオキサゾールと縮合したアザボリン環の構築を検討した。Claisen 転位反応で調製したイソオキサゾール誘導体に求電子のホウ素試薬を作用させることで、イソオキサゾール環が縮合した 1,2-アザボリン、すなわちイソオキサゾロアザボリンを得た。 第五章「亜鉛カルベノイドを用いた環拡大反応の開発」では、窒素-酸素結合への亜鉛カルベノイドの挿入によるイソオキサゾールの環拡大反応について述べる。ジヨードメタンとジェチル亜鉛から調製した亜鉛カルベノイドを作用させることで、イソオキサゾールの窒素-酸素結合にメチレンが挿入し 1,3-オキサジンが得られることを見出した。従来法でのイソオキサゾールの環拡大反応は高価な遷移金属触媒や複数の工程を必要としたのに対し、亜鉛カルベノイドを用いる本手法は安価でシンプルな反応と言える。また、本手法で挿入したメチレン基は、高反応性の遷移金属カルベン錯体や遊離カルベンを用いる従来法では導入不可能な置換基であり、環拡大において相補的な反応としての利用価値を有する。また、本手法はイソオキサゾール環だけでなく、他の 1,2-アゾールであるイソチアゾール、ピラゾール、環状オキシム、窒素-ヘテロ原子結合を有する飽和ヘテロ環に対しても応用可能であった。さらに、密度汎関数法を用いた理論計算により、本反応が段階的な反応機構で進行することを明らかにした。 第六章「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 1copy 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).

論文要旨

THESIS SUMMARY

系・コース：生命理工学
Department of, Graduate major in ライフエンジニアリング
系
コース

申請学位(専攻分野)：博士
Academic Degree Requested Doctor of (理学)

学生氏名：津田 正仁
Student's Name

審査員主査：中村 浩之
Chief Examiner

要旨 (英文 300 語程度)

Thesis Summary (approx.300 English Words)

This thesis describes the development of functionalization at the C5 position of isoxazole and the construction of heterocyclic compounds based on the isoxazole ring.

In Chapter 1, the utility of isoxazole as pharmaceuticals and intermediates in organic synthesis was described, emphasizing the importance of developing methods for multisubstituted isoxazoles. Challenges in classic isoxazole ring constructions and site-selective functionalization of isoxazoles are discussed. This chapter also mentioned about synthesis of heterocycles based on isoxazole derivatives, clarifying the uniqueness of this thesis.

In Chapter 2, the synthesis of tri-substituted isoxazoles through Suzuki-Miyaura cross-coupling reaction at the previously challenging C5 position was described. Additionally, a novel synthetic method for 5-iodo isoxazole through rhodium-catalyzed C-H activation was developed.

In Chapter 3, the gold(I)-catalyzed propargyl aza-Claisen rearrangement of isoxazoles was investigated. The key to accessing the Claisen rearrangement was identified as the effect of the silyl alkyne moiety of substrates. The products of allene from propargyl aza-Claisen rearrangement were isolated and identified for the first time. Moreover, the combination of a gold(I) catalyst and silyl alkyne was also effective for aniline derivatives.

In Chapter 4, the synthetic methods of isoxazole-fused 1,2-azaborines were investigated. Isoxazoloazaborines were synthesized through the propargyl aza-Claisen rearrangement/borylative cyclization cascade. The choice of boron source was crucial for the reaction and the combination of organotrifluoroborates and tetrachlorosilane afforded the highly functionalized 1,2-azaborine derivatives.

In Chapter 5, the ring expansion of isoxazoles through methylene insertion using a zinc carbenoid (EtZnCH_2I) was described. This reaction unexpectedly found in the derivatization of isoxazoloazaborine having olefin moiety showed a new reactivity of the zinc carbenoid. This reaction was applied not only to 1,2-azoles but also to cyclic oximes and event to saturated heterocycles having N-O bonds. The reaction mechanism including *N*-alkylation, ring-opening, and ring-closing was suggested through computational calculation using density functional theory.

In Chapter 6, 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 1copy 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).