

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)	審査の要旨
Type(English)	Exam Summary

論文審査の要旨及び審査員

報告番号	甲第		号	学位申請者氏名			
論文審査 審査員		氏 名		職 名		氏 名	職 名
	主査	中村 浩之		教授	審査員	金子 寛彦	教授
	審査員	岡田 智		准教授		秦 猛志	准教授
		田中 克典		教授			
		清尾 康志		教授			

論文審査の要旨（2000 字程度）

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、日本語で書かれている。

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ている。続いて、古典的なイソオキサゾール環の構築法、および環の直接的な直接的な置換基導入法の、いずれも位置選択的な多置換イソオキサゾール合成法は困難であるという現状を指摘している。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、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、本研究の意義を明らかにしている。

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ている。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ている。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、これによって、従来法では合成困難な 5-ヨードイソオキサゾールの供給が可能になったことを示している。

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ている。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、当研究室の先行研究に基づいて設計したプロパルギルアミノイソオキサゾールを基質に反応条件および構造要件を検討することで、シリルアルキンを有するイソオキサゾールで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明らかにしている。タンデム反応によってアレン中間体が消費された先行研究とは対照的に、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ることを見出している。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、本反応はアニリン誘導体にも応用可能であることを示すとともに、カチオン性金 (I) 触媒とシリルアルキンの組み合わせが本反応の鍵であることを明らかにしている。

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ている。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、合成法が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隣接したアミノ基とアレニル基を足掛かりとするアザボリン環の構築を検討した結果、求電子のホウ素化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リアザボリンが得られることを見出している。本反応は 1,2-アザボリン環の合成にアレニル基を用いた初の例である。

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、イソオキサゾール環の直接的な分子変換として、窒素-酸素結合への亜鉛カルベノイドの挿入による環拡大反応について述べている。ジヨードメタンとジエ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ている。従来法による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、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、さらに窒素-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ることを示している。さらに、密度汎関数法を用いた理論計算により、本反応が N-アルキル化、開環、閉環を経由する段階的な反応機構で進行するとともに、上述した飽和度が異なる三つのヘテロ環それぞれが異なる反応機構を経由することを明らかにしている。

第六章「結論」では、本論文を総括している。

これを要するに本論文では、イソオキサゾール環の高度官能基化を目指し、新規ヘテロ環構築への新たな戦略を提唱したものであり、理学的貢献するところが大きい。よって、本論文は博士 (理学) の学位論文として十分な価値を有するものと認められる。

注意：「論文審査の要旨及び審査員」は、東工大リサーチポジトリ(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。