

論文内容の要旨

博士論文題目 Study on unreactive chemical bond cleavage reaction of organic azides by sulfonium ions
(スルホニウムイオンを用いた有機アジドの不活性化学結合開裂反応に関する研究)

氏名 Ardiansah Bayu

(論文内容の要旨)

炭化水素化合物における炭素-炭素(C-C)結合ならびに炭素-水素(C-H)結合といった、官能基修飾が困難な不活性化学結合の変換法は、分子構造の自在変換による新たなデザインを可能にする重要な戦略の一つである。アジド基は従来よりその高い反応性が知られており、前述のような不活性結合の変換や切断に適した官能基とされる。しかし、その結合活性化には分子内の求電子種が必須である場合が多く、そうでない場合でも高温加熱条件が要求されるため、結合切断を行うことのできる分子に大きな制限があった。本論文では、スルホニウムイオンを利用したアジド基の活性化によって温和な条件下で化学結合を転移させ、かつ生成物にその活性化剤の痕跡が残存しない Traceless な Schmidt 反応を確立し、有機アジド分子の不活性結合開裂の課題を解決した。

第一章では緒言として、有機アジドを用いた結合開裂反応について Schmidt 反応を中心に概説した。温和な条件ではカルボニル基などの求電子剤が分子内に必要となり、さらに生成物中にそれらの構造が残存すること、また求電子剤を必要としない場合では 100°C 以上の高温を必要とするなどの問題点を述べ、スルホニウムイオンを活用することによるそれらの課題解決を提案した。

第二章では、提案したスルホニウムイオンによる有機アジドの活性化について、反応条件を精査し、NMR 実験を通じてその反応プロファイルの解析を行った。また確立した反応条件を利用し、第 1 級および第 2 級アルキルアジドの C-H 結合の転移と加水分解を経ることによるアルデヒドならびにケトンへの変換を、官能基選択性と共に実証した。

第三章では、C-C 結合の切断を伴う第 3 級アルキルアジドに対して、traceless

Schmidt 反応を適用した。加水分解によって、炭素鎖が除去されたケトンを得ることができ、またワンポットでの還元的アミノ化では、炭素鎖が窒素上に移動した第 2 級アミンが得られた。本方法を環状アルキルアジドに適用したところ、炭素環状骨格の開裂だけでなく、窒素原子挿入による環拡大を実現し、アルキルアジド C-C 結合の開裂に成功した。

第四章では、アルキルアジドの traceless Schmidt 反応に続く炭素求核剤を用いたワンポットでの分子官能基化による有用分子への変換を検討し、Grignard 試薬の付加反応による多置換アミンの合成、ならびに Strecker 反応によるアミノニトリルの合成を達成した。さらに、C-H アジド化反応と traceless Schmidt 反応を組み合わせることで、従来構造変換が困難であった炭化水素鎖の官能基化が、化学結合切断を通じて可能となったことを実証した。

第五章では、本研究の成果について総括した。本論文で確立した有機アジド不活性結合の開裂反応を通じ、医薬創薬にかかわる複素環化学への展開や、遠隔 C-H 結合のアジド化との組み合わせによる、生物活性天然有機化合物や創薬分子の迅速構造改編を通じた新規活性誘導体の創出が期待される展望を述べた。

(論文審査結果の要旨)

有機アジドは、不活性結合の切断が可能な高い反応性を示すものの、その活性化には高熱条件や分子内求電子部位など様々な制限があった。本博士論文では、スルホニウムイオンを用いた温和な有機アジドの活性化により、炭素-炭素結合といった不活性化学結合を開裂させる手法を開発することで、創薬分子候補につながる自在分子構造変換法を創出するものである。主な成果は、以下のように要約される。

1. 反応系内で調製したスルホニウムイオン種に対する有機アジドの求核付加反応を経て、窒素分子の脱離を伴う置換基の[1,2]移動を誘起することで、置換基が移動したイミニウム分子へと導く反応を開発し、反応追跡実験からも確認された。
2. 立体障害の小さいジメチルスルホキシドと高い電子吸引力を持つトリフルルオロメタンスルホン酸無水物から形成されるスルホニウムイオンが鍵であり、イミニウム中間体を加水分解することで、置換基が除去されたアルデヒドやケトンが得られるだけでなく、還元的アミノ化による多置換アミンへの変換、ならびに環状分子の開裂や環拡大を実現した。
3. 開発した反応とワンポット求核付加反応を組み合わせることで、アミノ酸前駆体となる有用なアミノニトリルへの変換ならびに炭素官能基化されたアミンの合成を達成した。また、C-Hアジド化との組み合わせにより、官能基化の足掛かりがない炭化水素鎖の構造変換と官能基化を達成した。

以上のように、本論文では、強い活性を有しつつ除去が容易なスルホニウムイオンを活用することで、活性化剤の痕跡を残すことなく有機アジドの結合移動開裂反応が温和な条件で達成できることを明らかにした。本論文の研究成果は、アジド基を起点とした分子構造変換法を大きく進展させ、創薬化学やケミカルバイオロジーなどに広く波及する高い効果を与えるものであり、学術上高い貢献が認められる。以上より、審査委員一同は、本論文が関連の学術領域の発展に資するものと認め、博士(理学)の学位論文として価値あるものと認めた。