

論文内容の要旨

博士論文題目 カルボニル隣接アジドの性質を利用したアジド基の
位置選択的変換法の開発

氏名 横井 大貴

(論文内容の要旨)

導入容易なアジド基を複数有するマルチアジドが簡便に利用可能なプラットフォーム分子として注目されているが、アジド基が高い反応性を持つことから、複数のアジド基を区別して利用することは困難とされた。本論文では、カルボニル隣接アジドが塩基性条件で分解される性質を利用した位置選択的な異なるクリック官能基への変換法を開発したことで、合成容易なマルチアジドから多成分連結に有用なマルチクリックプラットフォーム分子を創出することに成功した。

第 1 章は緒言として、アジド基の有用性と複数のアジド基を区別する手法が限定されている点について述べた。また、カルボニル隣接アジドの性質について述べ、マルチアジドにおける位置選択的な変換法の戦略を提案した。

第 2 章では、塩基性条件下でのカルボニル隣接アジドの分解により生成する不安定なイミン中間体を活用し、ヒドラジドとの縮合と同一塩基性条件を利用した分解反応により、ジアゾ基への変換を達成した。反応にテトラブチルアンモニウムフルオリド(TBAF)とピロリジンの 2 つの塩基を組み合わせる条件を見出し、高収率でのカルボニル隣接位置選択的なジアゾ化法を確立した。本ジアゾ化法は温和な条件で様々な官能基を許容し、活性水素を持たないアリアルアジドやアルキルアジド存在下のみならず、用いる塩基を変更することでケトン-アミド間においても高い位置選択性を示すことを明らかにした。

第 3 章では、反応で生じるイミン中間体に対する求核剤を変更し、位置選択的なオキシム化法へと拡張した。ジアゾ化同様、TBAF を用いることで高収率にて目的とするオキシム化合物を得た。また、塩基の当量を調節することで、ケトンとアミドの反応位置を区別することができ、位置選択的なアジドからオキ

シムへの変換に成功した。

第4章では、2章ならびに3章にて確立した反応を活用し、多成分の官能基選択的な集積化を可能とするプラットフォーム分子を創出した。特に、ケトン隣接アジド、アミド隣接アジド、アルキルアジドで構成されたトリスアルキルアジド化合物を利用し、ケトンおよびアミド部位を段階的にジアゾ化／ジアゾ選択的連結を行う方法にて、3つの異なる成分の位置選択的な分子連結を達成した。更に、ジアゾ化とオキシム化を組み合わせることで、アジド、ジアゾ、トリアジンの3種のクリック官能基を有するプラットフォーム分子の創出に成功し、これを用いることで、知る限りワンポットでの位置選択的な3成分集積化では初となる、連結試薬を必要としない集積化を達成した。

第5章では、本研究の成果について総括した。本論文で確立したマルチアジド化合物の反応位置を制御したアジド基変換法により、ケミカルバイオロジーにおける同時多角的検出を可能とするプローブ分子や、多機能性材料の開発への展開が期待される展望を述べた。

氏名	横井 大貴
----	-------

(論文審査結果の要旨)

分子連結に利用されるクリック官能基のアジド基を複数有するマルチアジド化合物は多成分集積化に利用可能なプラットフォーム分子として注目されているが、その高い反応性から複数のアジド基を区別して利用することは困難とされる。本博士論文では、カルボニル隣接アジドが塩基性条件で分解される性質を利用した位置選択的変換法の開発を行うことで、合成容易なマルチアジド化合物から位置選択的な多成分連結が可能となるマルチクリックプラットフォーム分子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. 塩基性条件でカルボニル隣接アジド選択的に生じた不安定イミン中間体とヒドラジドとの縮合反応によるスルホニルヒドラゾンの形成とその分解を経て、位置選択的にアジド基をジアゾへと変換する反応を開発した。さらに、用いる求核剤をヒドラジドからヒドロキシルアミンへと変更することにより、オキシムへの変換も可能とした。
2. 反応はアジド置換炭素上の水素原子の酸性度を鍵とし、活性な水素原子を持たないアルキルおよびアリールアジドだけでなく、比較的反応しやすい水素原子を有するベンジルアジドやアミド隣接 2 級アルキルアジド存在下においても、それらを保持したまま位置選択的な変換が可能であった。
3. 開発した反応によって、マルチアジド化合物の位置選択的な利用が可能となり、位置選択的ジアゾ化とジアゾ選択的連結による段階的な 3 成分連結を可能とした。また、アジド、ジアゾ、トリアジンの 3 種のクリック官能基を有するトリプルクリックプラットフォーム分子を簡便に合成することにも成功し、それを利用したワンポットでの 3 成分集積化を達成した。

以上のように、本論文では、カルボニル隣接アジドの塩基性条件での反応性を利用し、困難とされたマルチアジド化合物での位置選択的なクリック官能基への変換が可能であることを明らかにした。本論文の研究成果は、アジド基によるマルチクリック化合物の開発を加速させ、ケミカルバイオロジーや高分子化学などに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。