

氏 名	もり おか もと のぶ 森 岡 元 信
学位(専攻分野)	博 士 (理 学)
学位記番号	論 理 博 第 1357 号
学位授与の日付	平 成 11 年 3 月 23 日
学位授与の要件	学 位 規 則 第 4 条 第 2 項 該 当
学位論文題目	N-アルキルアジリジニルケトン ヒドラゾン類の環拡大反応

(主査)

論文調査委員 教授 大野 惇吉 教授 鈴木 仁美 教授 林 民夫

論 文 内 容 の 要 旨

アジリジン誘導体の化学は古くから研究されてきたが、現在でもなお新しい研究分野である。最近の研究における大きな目的の1つは、キラルなアジリジン誘導体を立体選択的、立体特異的、あるいは位置選択的に開環させ、生理活性を有する含窒素天然化合物(アルカロイド、アミノ糖、アミノ酸およびその誘導体、 β -ラクタム抗生物質等)へと導くこと、あるいはアジリジン環を有する天然物を合成することである。

ところで、アジリジン誘導体が多彩な反応をするのは、その環の歪みエネルギーが大きいために容易に開環するところにある。たとえば、一般にアジリジン誘導体は多段階を経て合成されるが、その際にアジリジン環を導入した後では開環が起こりやすいので、親電子試薬、求核試薬、熱、光などを利用してアジリジン環以外の官能基を変換することは極めて困難である。しかし、基質の構造によっては、反応条件を選択することによって環を開裂させることなく、分子内にある官能基を変換することも可能である。申請者は、この種の試みの1つとして、分子内にカルボニル基を有するアジリジン誘導体の反応を種々検討した。

N-アルキルアジリジニルケトンのカルボニル基は不活性化されている上さらに、アジリジン環が開裂しやすい性質を持っているため、ヒドラゾン合成の通常条件(酢酸酸性下またはそれに酢酸ナトリウムを加えてpHを調整する)を使うことはできない。この問題を解決すべく、申請者は反応条件を種々検討した結果シス体のセミカルバゾン合成の場合には、ピリジン溶媒中でシス体の出発原料とセミカルバジド塩酸塩を反応させ、またシス体のトシルヒドラゾン合成の場合には、ポリリン酸エチルエステルを添加したクロロホルム溶媒中でシス体の出発原料とトシルヒドラジンを反応させると、それぞれ高収率で目的とする生成物が得られることを見いだした。

申請者は、こうして得られたシス-N-アルキルアジリジニルケトンのトシルヒドラゾン誘導体のBamford-Stevens反応を行ったが、予想されるアルケン類の生成反応は全く進行せず、環拡大による1,6-ジヒドロ-1,2,3-トリアジン誘導体が高収率で生成することを見出した。申請者は、この異常Bamford-Stevens反応の機構を検討した結果、本反応はp-トリルスルフィン酸ナトリウムが脱離した後、脱窒素分子が進行せず、生成したジアゾ体がすぐに分子内でアジリジン環窒素と結合してビスクロアジリジニウム環を形成するものであると結論した。

申請者はさらに、光照射によっても熱反応と同様な異常Bamford-Stevens反応が進行することも見いだした。ただし、光反応における最終生成物は一旦生成した環が位置選択的に開裂したトランス-スチレン- β -アゾアルカン類である。光Bamford-Stevens反応の初期生成物は、ジアゾ体であることが知られている。したがって、本光反応の条件下では、ジアゾ体の環化によって1,6-ジヒドロ-1,2,3-トリアジン誘導体が生成したことが判明した。

次に申請者はシス-N-アルキルアジリジニルケトンのセミカルバゾン誘導体およびトシルヒドラゾン誘導体と三フッ化ホウ素-ジエチルエーテル(1/1)との反応によって、2,3,4,5-テトラヒドロ-1,2,4-トリアジン誘導体のカルバモイル体やトシル体を高収率で得る反応系の開発を試みると共に、その反応の機構を検討した。その結果、この反応は先ず錯体

が生成し、その錯体がさらにアゾメチンイリド-ホウ素錯体に開裂した化学種を反応中間体として進行することがわかった。トシル体は1,2-ジメトキシエタン中、中性条件下で還流すると、よい収率で5-アルキルアミノ4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール誘導体を与え、ルイス酸存在下での反応とは異なる生成物を与えることも見いだした。

引き続き申請者はトランス-N-アルキルアジリジニルケトンからトランス-4-アルキルアミノ-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール誘導体の1-カルバモイル体および1-トシル体を得る反応条件を検討した。その結果、以前には、この種の反応に対して酢酸が使用されていたが、セミカルバシド塩酸塩との反応にはエタノール/水系溶媒、トシルヒドラジンとの反応にはポリリン酸/アセトニトリル系溶媒が、それぞれ高収率で生成物を与えることが明らかになった。

シス-体を出発ケトンとした場合には、ヒドラゾン類が単離できるほど安定であるのに対し、トランス-体を出発原料とした場合には対応するヒドラゾン類は、単離はおろか検出さえすることができない。申請者はこの原因を検討した結果、アジリジン環上で隣接する位置にある置換基どうしの立体障害が、これらヒドラゾン類の反応性を大きく左右していることを明かにした。シス-体のヒドラゾン類の環窒素-C2間およびC2-C3間の結合は、反応条件によって開裂する位置が変化し、結果として、異なる骨格をもつ生成物を与える。

論文審査の結果の要旨

アジリジン誘導体の化学は古くから研究されてきたが、現在でもなお新しい研究分野である。最近の研究における大きな目的の1つは、キラルなアジリジン誘導体を立体選択的、立体特異的、あるいは位置選択的に開環させ、生理活性を有する含窒素天然化合物（アルカロイド、アミノ糖、アミノ酸およびその誘導体、 β -ラクタム抗生物質等）へと導くこと、あるいはアジリジン環を有する天然物を合成することである。

ところで、アジリジン誘導体が多彩な反応をするのは、その環の歪みエネルギーが大きいために容易に開環するところにある。たとえば、一般にアジリジン誘導体は多段階を経て合成されるが、その際にアジリジン環を導入した後では開環が起こりやすいので、親電子試薬、求核試薬、熱、光などを利用してアジリジン環以外の官能基を変換することは極めて困難である。しかし、基質の構造によっては、反応条件を選択することによって環を開裂させることなく、分子内にある官能基を変換することも可能である。申請者は、この種の試みの1つとして、分子内にカルボニル基を有するアジリジン誘導体の反応を種々検討した。

cis-N-アルキルアジリジニルケトンは、これまでそのセミカルバゾンやトシルヒドラゾンに変換することができなかった。申請者は、cis-N-アルキルアジリジニルケトンをピリジン存在下セミカルバシドと反応させることによってセミカルバゾンを、またポリリン酸エステル存在下トシルヒドラジンと反応させることによってトシルヒドラゾンを、それぞれ高い収率で得ることに成功した。

申請者は、ここで得られたトシルヒドラゾンに対してBamford-Stevens反応（カルボニル基に対して α 位にある水素が脱離してアルケン類を生成する反応）を行ったところ、予期した反応は進まず、環拡大による1,6-ジヒドロ-1,2,3-トリアジン類が収率よく生成する（異常Bamford-Stevens反応）ことを見いだした。ここに得られた骨格は新しい系であり、この環系から新しい化学が展開されることが期待される。申請者は、この環拡大反応がナイトレン型極限構造を経由して進行していると推測している。

申請者はさらに、光照射によっても熱反応と同様な異常Bamford-Stevens反応が進行することを見いだしている。ただし、光反応における最終生成物は、アジリジン環が位置選択的に開裂したtrans-スチレン- β -アゾアルカン類である。これらの新しい反応の機構を検討する目的で、申請者は反応基質のX線結晶構造解析を試みている。その結果から、アジリジン環における結合の長短が、その結合の強弱に影響し、異常Bamford-Stevens反応を引き起こす原動力になっていることを結論づけた。

申請者はまた、cis-N-アルキルアジリジニルケトンのセミカルバゾン類やトシルヒドラゾン類と三フッ化ホウ素との反応によって、2,3,4,5-テトラヒドロ-1,2,4-トリアジン類のカルバモイル体やトシル体をよい収率で得る反応系を開発した。アジリジン系から出発する2,3,4,5-テトラヒドロ-1,2,4-トリアジン骨格の誘導もまた、新しい化学を構成するものである。申請者は、この反応の機構をも詳細に検討し、反応中間体としてアゾメチンイリドが含まれていることを結論づけている。

cis-N-アルキルアジリジニルケトンのトシルヒドラゾンが単離できるほど安定な化合物であるのに反し、そのトランス体に関しては、単離はおろか検出すらできなかった。申請者はこの相違を発現させる要因に焦点をあてて検討した。その結果、アジリジン環上にある置換基の立体障害がこれら異性体の反応性を大きく左右し、生成物の安定性を決定づけていることを見いだした。

以上述べたごとく、申請者は、アジリジン誘導体の化学反応性を巧みに制御する事によって、アジリジン誘導体の合成を容易にし、かつ、それらを各種の有用な化合物へと変換することに成功した。申請者が開発した方法は、今後のヘテロ環化学に大きい発展をもたらし、医薬品の開発を初めとする応用分野にも大きい貢献をなすことができると考える。さらに申請者は、自らが発見した新しい化学反応の機構についても詳細な検討を行い、反応の本質を探究している。従って、本申請論文は博士（理学）の学位論文として十分な価値を有するものと認める。なお、平成11年2月3日、主論文に報告されている研究業績を中心に、参考論文の内容、ならびにこれらに関連した研究分野について口頭試問を行った結果、合格と認めた。