

京都大学	博士（薬科学）	氏名	田渡 司
論文題目	ベンザインの分子内反応を拡張するプラットフォーム分子を活用した新奇反応開発に関する研究		
<p>ベンザインはベンゼン環の一辺が形式的に三重結合に置き換わった、極めて不安定で短寿命の高ひずみ化学種である。このひずみに由来した高い反応性を利用した反応は、多置換ベンゼンや新規な多環式骨格を一挙に構築できる効率的な合成法となることが期待される。一方、所望の反応を円滑に進行させるためには、その高い反応性に由来する副反応の抑制が鍵となる。筆者は、ベンザインと親ベンザイン体をテザーによって繋ぎ、分子内反応にすることで精密に反応制御できると考えた。本博士論文では、ベンザインを用いる分子内反応を拡張する新規前駆体を活用し、多様な親ベンザイン体との反応を通じて分子内特有の反応形式を開拓した結果に関して述べる。</p> <p>序論では、ベンザインの一般的な反応性や発生方法に関して説明する。続いて、ベンザインの分子間反応においてしばしば生じる位置選択性やペリ選択性の問題、ならびにその解決策として用いられる分子内反応によるアプローチに関して述べる。また、分子内反応では、分子間反応では見られない特有の反応形式を示すことに関しても言及する。さらに、所属研究室の先行研究である連結部位としてクロロシリル基を有するベンザイン前駆体を利用した分子内反応について述べる。</p> <p>第一章では、連結部位を有する新規なベンザイン前駆体の合成、及びこれを利用した分子内反応の検討について述べる。本手法の特徴として、ベンザイン前駆体と親ベンザイン体とが共存する複雑な基質を簡便に合成できる点、並びに反応後にケイ素連結基が容易に除去できる点が挙げられる。しかし、先行研究で開発した前駆体は、ベンザインの発生に低温かつ強塩基の使用といった過酷な条件を要していた。そこで、より温和な条件でベンザインを発生させられるものに改良することで、さらに多様な親ベンザイン体との分子内反応を開拓できると着想した。新たに開発した前駆体をプラットフォーム分子と見立て、多様な親ベンザイン体との分子内反応を検討した結果、種々のジエン成分との(4+2)環化付加反応や、遷移金属触媒を用いたジイン成分との(2+2+2)環化付加反応に適用できることを見出した。</p> <p>第二章では、ベンザインとアルキン成分との分子内エン反応を利用したアレン合成に関して述べる。本反応によって、構築が困難な多置換アレンやアミド窒素が置換したアレナミドを効率的に合成することができた。また、出発原料の中心不斉の不斉情報がアレンの軸性不斉へ転写されることを明らかにし、光学活性な多置換アレナミドの合成にも応用した。</p> <p>第三章では、窒素置換アルキンとベンザインの分子内反応に関して述べる。はじめに、アミド置換アルキンであるイナミドとの反応では、縮環インドールを与えることを見出した。この反応では、イナミドが1,3-双極子のように三原子成分として機能し、(3+2)環化付加反応が進行する点が特筆される。また、生じる中間体はイリドとしての性質と、その共鳴構造に相当するカルベン様の性質の二面性を示し、求核的にも求電子的にも振舞うことを、実験化学と計算化学を併せた解析により明らかにした。次に、イナミドと同じ窒素置換アルキンの一種である<i>N</i>-アルキニルインドールとの反応では、(3+2)環化付加と続く形式的なC-H結合挿入反応により生成した多環式キノリンのほかに、多環式イソキノリンが生成していることが分かった。さらに、計算化学的手法を用いた反応解析により、それぞれの生成物は、一重項ジラジカルを共通中間体とした(3+2)環化付加反応および(4+2)環化付加反応を経由して、生成していることが示唆された。</p>			

(論文審査の結果の要旨)

本学位論文は、ベンザインの持つ高反応性を制御しつつ潜在的な新規反応様式を開拓するために分子内反応に着目した有機合成研究についてまとめている。特に、分子内反応のための合成容易なベンザインプラットフォームを開発することで本研究を成功に導いている。

序論ではベンザイン反応の背景と関連する研究について詳細にまとめており、本研究の「学術的問い」を明らかにしている。第一章では、分子内反応の足掛かりとしてトレースレスケイ素リンカーをもつプラットフォームの開発を行い、その基盤的反応性を明確にしている。第二章ではアルキニル基を親ベンザイン部位として有する反応基質を設計し、一般的に合成困難な多置換アレンおよびアレナミドをプロパルギルーエン反応で簡便に精密合成する手法の開発に成功している。また、ここでは不斉転写による光学活性アレンの合成にも展開している。第三章では、親ベンザイン部位としてイナミドを有する基質を設計し、これまでに前例に乏しいイナミドの(3+2)環化付加反応を開拓するとともに、中間体として得られるイリドの反応性の理解および拡張に成功している。また、この新規反応を基盤に N-アルキニルインドールの反応性も明確にし、これまで報告例のない様式の(4+2)環化付加反応の発見にもつなげている。さらに、合成実験及び計算化学を駆使して、新反応の理論的背景も明確にしている。

以上のように本論文は、有機合成化学や有機反応化学など、薬学研究の基盤となる研究分野での卓越した成果を示しており、京都大学博士(薬科学)の学位に値するものと認められる。また、令和6年2月9日、論文内容とそれに関連した事項について諮問を行った結果、合格と認めた。

要旨公表可能日： 2024年 3月 25日以降