

氏名（本籍）	内 ^{うち} 山 ^{やま} 大 ^{だい} 史 ^し
学位の種類	博士（薬学）
学位記番号	薬博第 209 号
学位授与年月日	平成 5 年 3 月 25 日
学位授与の要件	学位規則第 4 条第 1 項該当
研究科専門課程	東北大学大学院薬学研究科 （博士課程）製薬化学専攻
学位論文題目	エチニルトリアルキルスタナンの 1,3-双極子環化 付加反応およびその成績体の利用

論文審査委員 (主査) 教授 山中 宏 教授 金子 主税
教授 高野 誠一

論文内容要旨

目 的

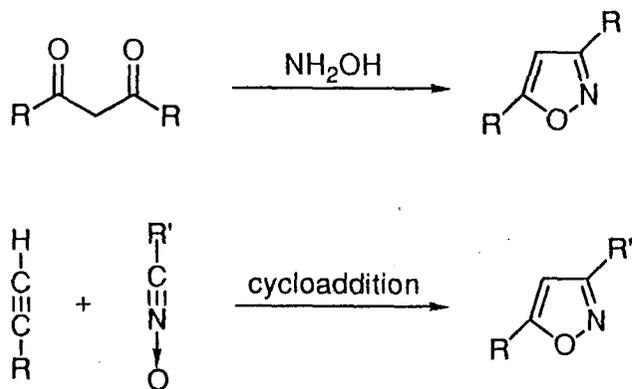
1,3-双極子環化付加反応は複素5員環化合物を合成する上で、その簡便性と広範性の面から、複素6員環化合物を合成する aza-Diels-Alder 反応とならび重要な反応のひとつである。

1,3-双極子環化付加反応において最大の焦点となる反応性および位置選択性の2点のうち、反応性について、HOMO-LUMO のエネルギー差の大きさを考えることで、ある程度の予測が可能である。1,3-双極子化合物および親双極子化合物となり得るモノ置換オレフィン化合物のそれぞれのおおよその HOMO-LUMO のエネルギー準位は、Houkら¹⁾によって1973年に計算されているため、反応性を考える上では便利である。

位置選択性に関しては、1,3-双極子化合物と親双極子化合物との HOMO および LUMO において、反応に関与する原子のフロンティア電子密度の大きい方同士が重なるように、反応が進行すると説明されている。前出の Houk らの論文には、1,3-双極子化合物および親双極子化合物について、HOMO および LUMO のフロンティア電子密度の計算結果が記載されているため、これらを用いれば、1,3-双極子環化付加反応の生成物の予想が可能である。しかし、この論文以後、ジ置換オレフィンおよびジ置換アセチレンに関して、HOMO および LUMO のフロンティア電子密度の計算を総括的に行った報告はなく、現在に至っている。

一方、有機金属化合物の化学は、実験装置の発達も手伝い、この十数年飛躍的に進歩している。その中で有機スタニル化合物は、1970年代に素反応が発表され、1980年代には体系化されるに至り、近年特に広く用いられ、その反応性が注目を浴びる金属のひとつである。その中で例えば、パラジウム触媒を用いた炭素-炭素結合反応は、合成化学上特に有用な反応である²⁾。

また、含窒素芳香複素5員環であるイソキサゾール類は入手容易な前駆体から効率よく合成可能であり、機能的な誘導体へ変換し得るため、有機合成化学において、重要な合成中間体のひと



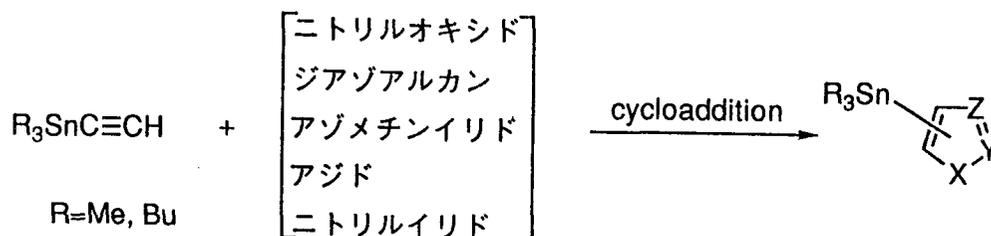
つとして利用されている。その主な合成法としては、1,3-ジカルボニル化合物とヒドロキシルアミンの縮合による方法およびニトリルオキシドとアセチレンとの1,3-双極子付加環化反応による方法が一般的である³⁾。

さらに、イソキサゾール環においては、還元反応や塩基との反応により機能的な誘導体への変換が可能であるため、天然物合成をはじめ、多くの合成反応に利用されている。

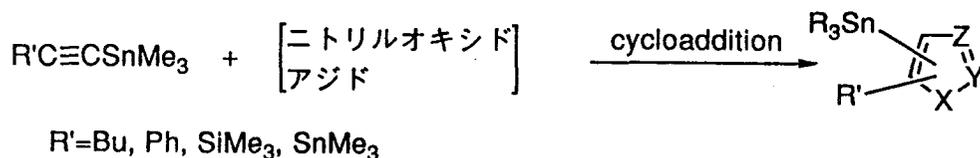
以上、1,3-双極子環化付加反応、有機金属化学およびイソキサゾールの化学の概略を述べてきたが、このような背景の下に、筆者は、エチニルトリアルキルスタナンを用いる1,3-双極子環化付加反応を検討し、生成するトリアルキルスタニルアゾールのスタニル基の特性を利用したパラジウム触媒反応による官能基の導入反応およびその中で合成中間体として利用でき得るスタニルイソキサゾール誘導体からの縮合複素環の合成を目的として研究を行った。

実 験

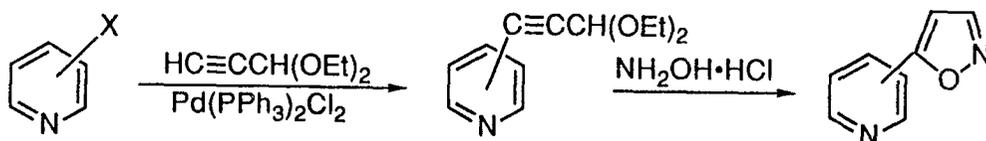
まず、親双極子化合物としてエチニルトリアルキルスタナンを用い、ニトリルオキシド、ジアゾアルカン、アゾメチンイリド、アジドおよびアゾメチンイリドの1,3-双極子化合物と反応を行い、位置選択性の確認を行うと共に、トリアルキルスタニル体の反応性について若干の検討を行った(第1章)。



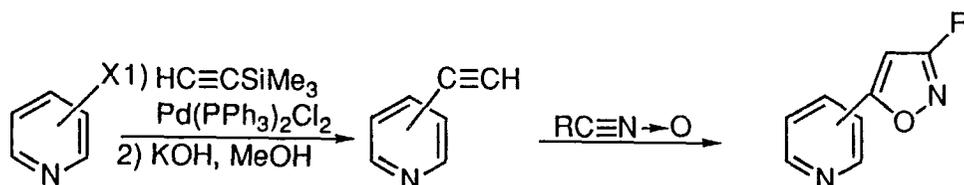
次に、置換アセチレンのトリアルキルスタニル体を用い、ニトリルオキシドおよびアジドとの1,3-双極子環化付加反応を行い、成積体の位置選択性についての確認およびニトリルオキシドとの反応については、MNDO-PM3法によるフロンティア電子密度の計算結果を基に、1,3-双極子環化付加反応の位置選択性についての考察を行った(第2章)。



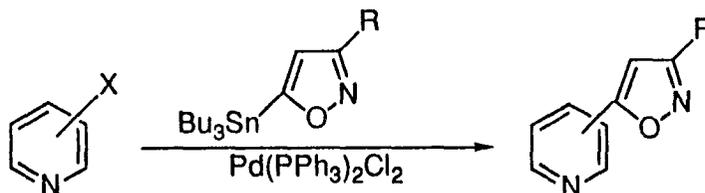
次いで著者は、イソキサゾール環の特性を芳香環上で活用するために、ピリジン環に直結するイソキサゾール環の構築を三つの方法で検討した。まず、第1の方法として、ハロピリジンに propargylaldehyde diethyl acetal をパラジウム触媒反応により導入した後、ヒドロキシルアミンを縮合させ、3位無置換の5-(ピリジニル)イソキサゾールの合成を行った(第3章第1節)。



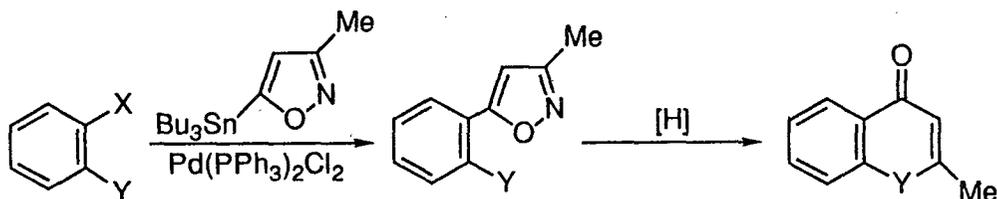
第2の方法として、エチニルピリジンとニトリルオキシドとの1,3-双極子環化付加反応により、3-置換5-(ピリジニル)イソキサゾールを合成した(第3章第2節)。



第3の方法として、エチニルトリアルキルスタナンとニトリルオキシドとの1,3-双極子環化付加反応によって得られる5-トリアルキルスタニルイソキサゾールとハロピリジンとのパラジウム触媒反応によって、3-置換5-(ピリジニル)イソキサゾールを合成した(第3章第3節)。



第4章では、オルト置換ハロベンゼンとトリアルキルスタニルイソキサゾールとのパラジウム触媒反応によって得られる成績体から、イソキサゾール環の還元的開環反応を利用して、双環化合物への変換を行い、キノリノン、インドールおよびクロモン誘導体へ導いたことを記述する。

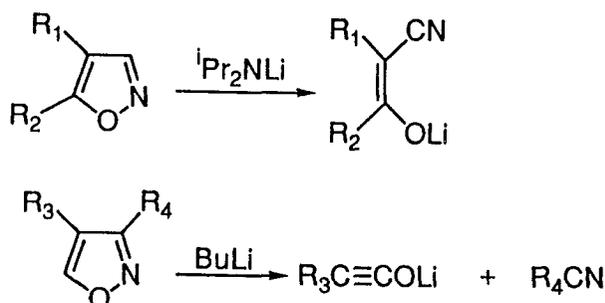


結果および考察

ニトリルオキシドをはじめとする種々の1,3-双極子化合物との反応を検討した結果、トリアルキルエチニルスタナンは、1,3-双極子反応に十分な反応性を持っていると結論付けられる。

位置選択性に関しては、検討した1,3-双極子環化付加反応において、すべて高い位置選択性が見られたことが特徴である。

ここで得られた5-トリアルキルスタニルイソキサゾールの生成は、次のような合成化学的な特徴を持っている。すなわち、これまで報告されているトリアルキルスタニルイソキサゾールはメタル化経由であったため、4-トリアルキルスタニル体のみが合成可能であった。これはイソキサゾール環の5位または3位のメタル体は生成しても、低温で容易に開環するため、これらの部位のトリアルキルスタニル体の合成が不可能であったためである³⁾。



しかし、筆者の行ったエチニルトリアルキルスタナンとニトリルオキシドとの1,3-双極子環化付加反応によって、5-トリアルキルスタニル体が容易にかつ好収率で得られることが判明し、加えてこのイソキサゾールは、安定な有機スタニル化合物として取り扱えるために、イソキサゾール環の特性を利用する有機合成化学の分野で、十分活用し得る有用な化合物であると考えられる。

第3章で述べる第1の方法は、従来のイソキサゾール環形成反応の域を出るものではないが、成績体の位置異性体は全く生成せず、3位および4位に置換基を持たない5-アリアルイソキサゾール誘導体の合成法として有効である。

第2の方法も従来から知られているイソキサゾール環形成反応のひとつであるが、第1の方法と同様、位置異性体が全く生成せず、また、第1の方法では合成できない3-置換5-アリアルイソキサゾール誘導体を容易に合成できることがその特徴である。

第3の方法は前の2つの方法とは異なり、トリアルキルスタニルイソキサゾール誘導体と芳香族ハロゲン化合物とのパラジウム触媒クロスカップリング反応を用いる方法である。これら3法は全て好収率で、目的の化合物に到達することができた。

第4章で述べる双環化合物合成法の基本は、オルト位に閉環に関与し得る官能基を持つベンゼ

ン環とイソキサゾール環とが直結した誘導体を合成し、次で、イソキサゾール環を還元的に開裂させて、1,3-ジカルボニル等価体の官能基に誘導した上で、ベンゼン環上の官能基を閉環させ、縮合複素環化合物を形成するという考え方に基づいている。この方法によって、いくつかの縮合複素環化合物を合成することができた。また、筆者の行ったトリアルキルスタニルイソキサゾールとハロ芳香環とのカップリング反応を利用した Torssell らによる apigenin の合成が報告されており⁴⁾、この方法により、ベンゼン環以外の芳香環より双環化合物への変換が可能であると考えられる。

- 1) K. N. Houk, J. Smis, R. E. Duke, Jr., R. W. Strzier, and J. K. George, *J. Am. Chem. Soc.*, **95**, 7287, 7302 (1973).
- 2) M. Pereyre, J. P. Quintard, and A. Rahm, *Tin in Organic Synthesis*, Butterworths, Oxford (1987).
- 3) B. J. Wakefield and D. J. Wright, *Adv. Heterocycl. Chem.*, **25**, 147 (1979).
- 4) K. Gothelf, I. Thomsem, and K. B. G. Trossel, *Acta Chem. Scand.*, **46**, 494 (1992).

審査結果の要旨

イソキサゾールは還元などの手段により容易に開環したアミノエノンに移行するので、合成中間体としての新しい合成化学を展開し、新規な誘導体開拓の道を開くことは、有機合成の幅をさらに広げる事に直結するものである。

学位申請者 内山大史は、この点に着目し、有機スズ化合物を用いる 1,3-双極子環化付加反応を検討し、スズ基を持つイソキサゾール化合物の新しい合成法を体系化するとともに、成績体であるスズイソキサゾール誘導体からの置換基導入および他の環状化合物への変換を研究した。本学位論文はこの際の研究過程をとりまとめたものであり、その内容の斬新さから、ヘテロ環化学の今後の発展に対して、大きく貢献するものと考えられる。

本論文は次の4つの章から成り立っている。

第1章は各種 1,3-双極子化合物とエチニルスズ化合物との環化付加反応を基礎的に検討した結果をまとめたものである。この検討により、イソキサゾールのみならず、ピラゾールについても、同じ方法で、スズ基を持つ誘導体が合成できることが明らかとなった。第2章には、第1章の結果を受けて、同様の検討を置換エチニルスズ化合物について行った結果が記述されている。ここで特筆されることは、この反応において予測される反応の位置選択性について、量子化学的な検討が詳細に行われていることである。理論構成に誤りはなく、また実験事実をよく説明するものとなっている。

第3章は種々の方法を活用し、ピリジン環上にイソキサゾール環を導入する方法を研究した結果を記述したものであり、スズ化合物のみならず広く有機金属化合物を活用することで、目的を達成している。

第4章には、この要旨の冒頭に述べた、イソキサゾールの特性を利用する合成反応の一環として、他の環例えばキノロン、クロモン、インドール等の新しい環合成の方法が述べられている。今後のヘテロ環化学への貢献が大きいと考えられる部分である。以上のごとく、申請者の提出した論文は過去の知見を踏まえた明確な作業仮説に基づき行われた研究結果を取りまとめたものであり、内容の斬新さ及び結果の持つ意義の大きさとも、今後の有機化学の発展に貢献するところすこぶる大と言える。また、その結果は直ちに新規医薬品の探索合成に利用し得るものである。

よって、本論文を、博士（薬学）の学位論文として合格と判定する。