

論文内容の要旨

論文題目 オキシム誘導体の一電子還元による含窒素環状化合物の合成法

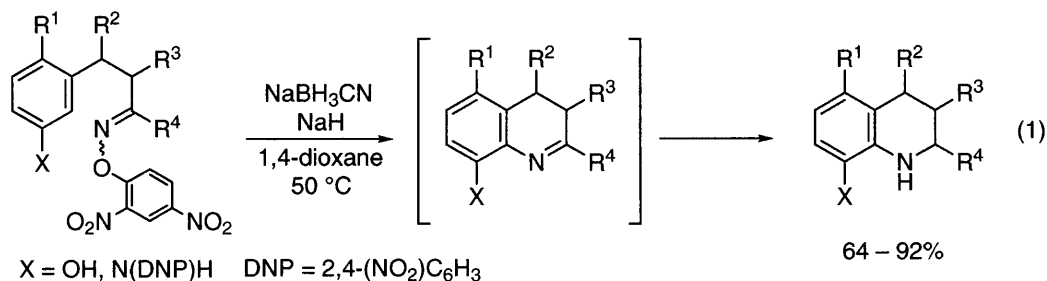
氏名 小野あや子

生物活性物質や医薬品の多くは含窒素環状化合物であり、その簡便な合成法の開発は有機合成化学の重要な課題の一つである。筆者はこの点を踏まえて、オキシム誘導体の一電子還元を利用する含窒素環状化合物の合成法の開発について研究を行った。

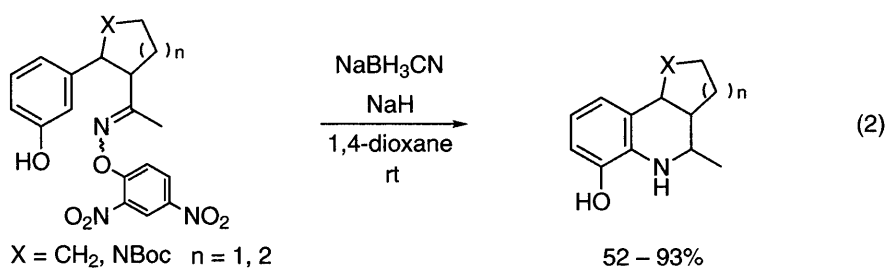
1. *O*-2,4-ジニトロフェニルオキシム誘導体からの 8-置換-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン誘導体の合成

メタ位にヒドロキシ基を有するフェネチルケトン *O*-2,4-ジニトロフェニルオキシムに水素化ナトリウムとシアノ水素化ホウ素ナトリウムを作用させると、1,2,3,4-テトラヒドロ-8-キノリノール誘導体が見出された。この際 6-キノリノールは全く生成せず、位置選択的に環化が進行する。メタ位の置換基をヒドロキシ基からアミノ基に変換した基質に対して同様の反応を行うと、8-アミノテトラヒドロキノリン誘導体が合成できた。特に、アミノ基上の置換基が電子求引性基である 2,4-ジニトロフェニル基の場合に良好な収率で環化が起こった。本反応は、窒素原子と芳香環の炭素原子との N-C(8a)結合の生成を鍵反応としている、これまであまり例のないテトラヒドロキノリン骨格の構築法である。また、1,2,3,4-テトラヒドロ-8-キノリノール、8-アミノテトラヒドロキノリンにはこれまでキノリン誘導体の還元以外の合成例がなかったが、今回一電子還元を利用する新しい合成

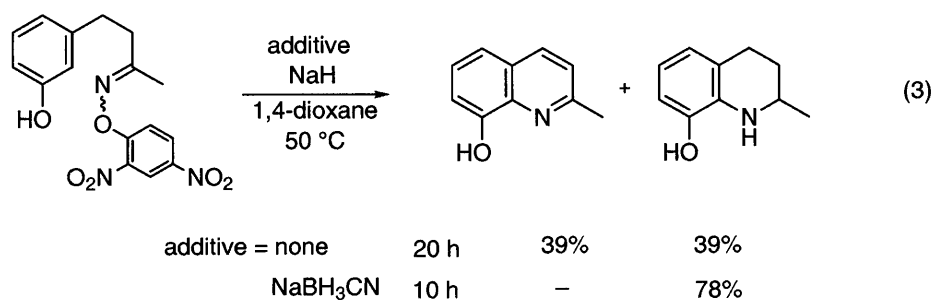
法を開発することができた。



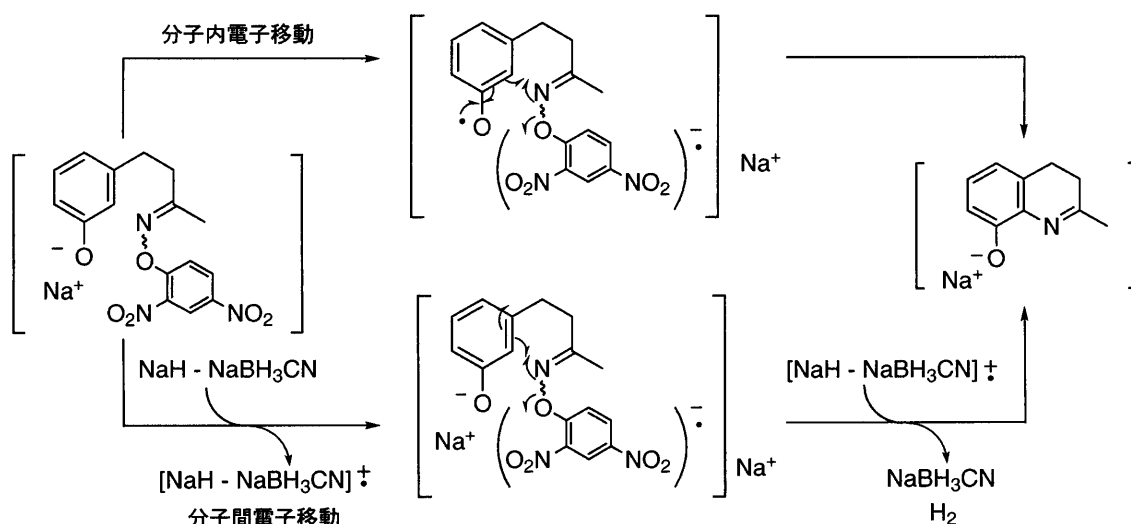
さらに、本反応は、シクロペンテノテトラヒドロキノリンやオクタヒドロフェナントリジン、ピロロキノリン誘導体などの三環式化合物の合成にも広く利用できることがわかった。



この環化反応では、水素化ナトリウムだけを作用させたときに比べ、シアノ水素化ホウ素ナトリウムを添加することにより反応が加速する。



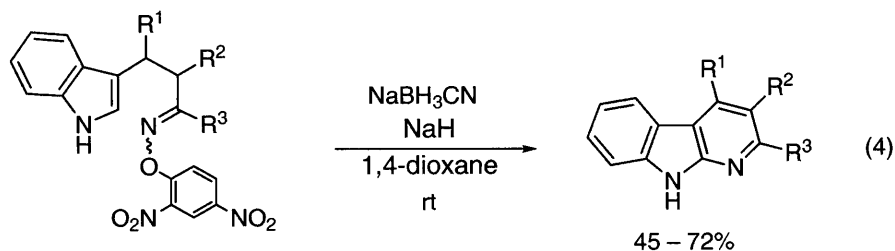
すなわち、シアノ水素化ホウ素ナトリウムは、中間に生成するジヒドロキノリン誘導体の還元剤として作用するだけでなく、水素化ナトリウムの一電子還元能を高める効果を有していることがわかった。当初この反応はナトリウムフェノキシドから 2,4-ジニトロフェノキシ基への分子内電子移動によって反応が開始されると考えていたが、これに加え、水素化ナトリウム-シアノ水素化ホウ素ナトリウム系からオキシム誘導体への分子間電子移動による活性化のルートも存在することが示唆された。



Scheme

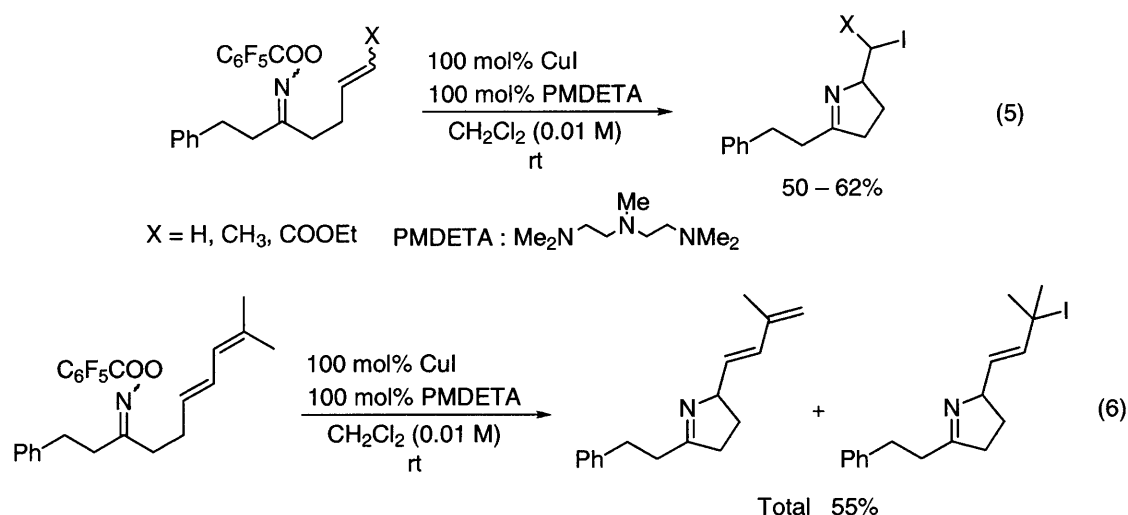
2. β -(3-インドリル)ケトン *O*-2,4-ジニトロフェニルオキシム誘導体の環化による α -カルボリン類の合成

α -カルボリンは抗ガン作用などの薬理活性を示す化合物として近年注目されており、これまでも様々な合成法が報告されている。しかし、従来の α -カルボリン類の合成法は、ベンゼン環やピリジン環上に置換基を有する場合置換基の位置選択性が乏しいことや、出発物質の合成が難しいなどの問題点があった。そこで、先に見出した水素化ナトリウム-シアノ水素化ホウ素ナトリウム系を一電子還元剤として利用する、 α -カルボリンの合成を試みた。前述した反応基質の *m*-置換フェニル基を 3-インドリル基に変換した化合物である β -(3-インドリル)ケトン *O*-2,4-ジニトロフェニルオキシム誘導体を、水素化ナトリウムとシアノ水素化ホウ素ナトリウムで処理すると、予期したように α -カルボリン誘導体を得られた。この反応では、還元体であるテトラヒドロ α -カルボリンは全く得られず、これが酸化された α -カルボリンのみが得られた。これは中間体のジヒドロ α -カルボリンが、系内に生成する 2,4-ジニトロフェノールあるいは反応処理段階で空気により酸化を受けたものと考えられる。今回見出した反応は、出発物質となるオキシムの合成も容易であり、穏やかな条件下で位置選択的に進行し、 α -カルボリンの合成法として有用であると考えられる。



3. 遷移金属化合物を還元剤とする γ,δ -不飽和ケトンオキシムの環状イミンへの変換反応

上述の反応からも推察できるように、オキシムの窒素原子上に電子受容能を有する置換基がある場合、オキシムの窒素-酸素結合は一電子還元を受けることにより容易に解裂する。この知見に基づき、遷移金属化合物を一電子還元剤として用いる、オキシム誘導体からの環状イミン合成法を開発した。 γ,δ -不飽和ケトン *O*-ペンタフルオロベンゾイルオキシムにヨウ化銅(I)と配位子として *N,N',N'',N''',N''''*-ペンタメチルジエチレントリアミンを作用させると、オキシム誘導体の一電子還元によって環状イミンを合成できる。なお、オレフィン部位が二置換オレフィン、電子不足オレフィン、ジエンなどである種々のオキシム誘導体についても、同様に環状イミン誘導体が得られる。



以上述べてきたように、オキシム誘導体の一電子還元を利用することによって、テトラヒドロキノリン類、 α -カルボリン類、ジヒドロピロール類などの含窒素環状化合物の合成法を見出すことができた。これまで、オキシムの窒素-酸素結合の解裂には熱分解や酸化剤が知られていたが、いずれの反応も厳しい反応条件を必要としたり、基質に一般性が見られないなどの問題点があった。また、スズ化合物による窒素-酸素結合の切断は、比較的穏やかな条件で行うことができるが、反応試剤に毒性がある。しかし、今回見出した一電子還元による方法はいずれも穏やかな条件で進行し、これらの問題点を克服している。また、オキシム窒素原子上での環化反応はこれまで Beckmann 転位中間体を利用する方法以外あまり報告されていなかったが、今回、オキシムの一電子還元により発生するアルキリデンアミニルラジカル種またはその等価体を用いる方法で、様々な骨格を持つ含窒素環状化合物を容易に合成できることを示すことができた。