

審査の結果の要旨

氏名 中村 聡

中村聡は、「超強酸触媒による4*H*-1,2-ベンズオキサジン合成反応の開発と反応機構解析」と題し、以下の研究を行なった。

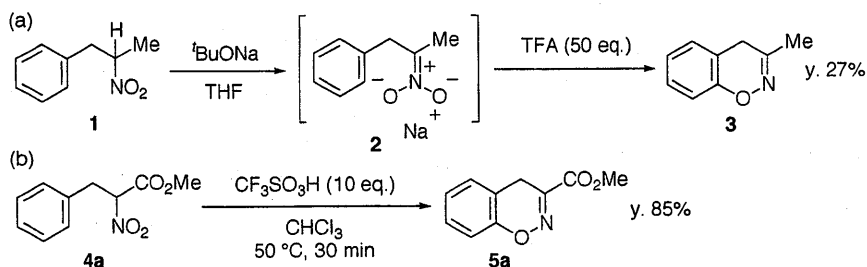
目的 分子が示す酸性度は最も単純かつ重要な物理化学的パラメータの1つである。分子に含まれる官能基はその化学的環境に応じて固有の酸性度ないし塩基性を有する。分子の「プロトン化」ないし「脱プロトン化」は、これらの物理化学的なパラメータに基づいた分子間の相互作用により進行し、多種多様な化学反応、そしてそれを利用した多彩な化学現象が発現される。東京大学大学院薬学系研究科薬化学教室では、プロトン化に基づく特異な反応の開発とその反応機構解析を進めてきた。そこで、(1) 新規な超強酸触媒反応により高効率かつ有用な有機化合物の合成を可能とし、かつその反応機構を詳細に理解すること、(2) 計算化学的手法を用いて有機化合物の酸性度の起源を理解することを目的とし、以下に示す各課題に取り組んだ。

結果

(1) 超強酸触媒による4*H*-1,2-ベンズオキサジン合成反応の開発と反応機構解析

4*H*-1,2-ベンズオキサジンはニトロオレフィンとベンゼンを基質とする超強酸触媒反応により、薬化学教室において初めて合成されたヘテロ環化合物である。本骨格は穏和な加熱条件下で合成中間体 *o*-ベンズキノンメチドを与えることが明らかとなっており、新たなビルディングブロックを提供するものとして期待される。また本反応はニトロ基を酸素源として利用した新規な芳香環の直接的酸素官能基化反応として捉えることもでき、反応化学的にも大きな興味を持たれる。ところが本反応には基質一般性に大きな制限があり、より一般的な4*H*-1,2-ベンズオキサジン合成反応の開発が強く望まれていた。

そこで、より一般的な4*H*-1,2-ベンズオキサジン骨格形成反応の開発を目的として、アリールニトロアルカンの分子内環化反応について詳細な検討を加えた。その結果、過剰量のTFA中で2-ニトロ-3-フェニルプロパン **1** の *aci*-ニトロ塩 **2** が4*H*-1,2-ベンズオキサジン骨格 **3** を与えることを見出した (Scheme 1 (a))。しかしながら本法では反応収率の改善が困難であり、また芳香環上に置換基を有する場合には環化反応が全く進行しなかった。そこで基質を2-ニトロ-3-フェニルプロピオン酸メチル **4a** として環化反応を検討したところ、クロロホルムを共溶媒として過剰量の超強酸トリフルオロメタンスルホン酸 (CF₃SO₃H, TFSA) 存在下で穏やかに



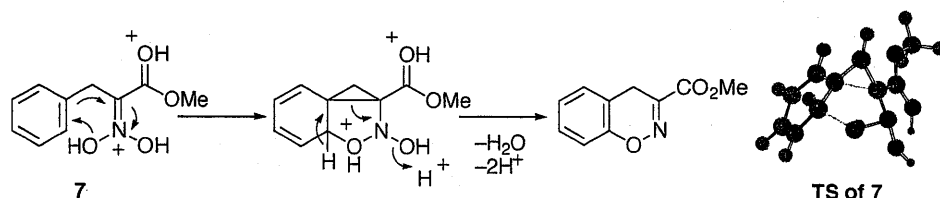
Scheme 1. アリールニトロアルカン類の酸触媒分子内環化反応

加熱することにより 4*H*-1,2-ベンズオキサジン **5a** が得られることを見出した (Scheme 1(b))。また本反応は高い基質一般性を有し、基質の芳香環上に種々の電子吸引性置換基を有する場合にも収率よく進行して対応する 4*H*-1,2-ベンズオキサジンが得られることが判明した (Table 1)。本反応は 4*H*-1,2-ベンズオキサジン骨格の一般的な形成を実現した初めての例である。また、得られた環化体はいずれも穏和な反応条件下で芳香環上の官能基を損なうことなく *o*-ベンゾキノンメチド類や多置換フェノール類へと変換できることが明らかとなり、本反応が優れた酸素官能基含有芳香族化合物合成法であることが示された。

Table 1. 3-アリール-2-ニトロプロピオン酸メチルの超強酸触媒分子内環化反応による 4*H*-1,2-ベンズオキサジンの合成

entry	reactant (5)	product (6)	yield (%)	entry	reactant (5)	product (6)	yield (%)
1			85	7			98
2			75	8			88
3			93	9			59
4			38	10			81
5			88	11			16
6			85	12			trace
							55

本論文では、本環化反応の反応機構についても併せて検討を行っている。4 から超強酸触媒により生成する *aci*-ニトロ体の環化機構としては当初(a) 6 π -電子環状反応、もしくは(b)分子内 Friedel-Crafts 反応が想定されたが、(a)は重水素化実験により、また(b)は生成物のレジオ選択性および反応速度の官能基依存性から否定された。これらに対して、反応速度の酸度依存性、反応中間体の捕捉実験、また理論化学計算はいずれも(c)ジカチオン型 *aci*-ニトロ中間体 **7** の分子内 1,3-双極子付加反応 (Scheme 2) を強く支持し、その特異な反応機構が明らかとなった。



Scheme 2. ジカチオン型 *aci*-ニトロ中間体の 分子内 1,3-双極子付加反応

(2) 反応性混成軌道法によるメルドラム酸の異常酸性の理解

また計算化学的手法による有機化合物の酸性度の起源の理解を目指して、新たに開発された局在化分子軌道法である反応性混成軌道法 (Reactive Hybrid Orbital 法、RHO 法) を用いてメルドラム酸の酸性度について解析を行った。メルドラム酸 **8** は DMSO 中においてその構造類縁

体であるジメドン**9**もしくはマロン酸ジメチル**10**と比較して遥かに高い酸性度を示すことが知られている (Figure 1)。この物性の起源については多くの検討が報告されているが、その詳細は未だ明らかでなかった。

8 を含む一連のカルボニル化合物の LUMO のエネルギー準位と DMSO 中でのイオン化自由エネルギーの間には明確な相関が見られないのに対して (Figure 2)、カルボニル α 位 C-H 結合部位を反応中心とする空分子軌道からなる反応性軌道 (空 RHO) のエネルギー準位はイオン化自由エネルギーと良好な相関を示すことが明らかとなった (Figure 3 (a))。この結果は、これらの分子の酸性度が遷移状態における塩基の被占軌道との軌道間相互作用の大きさに強く影響を受けていることを示す。

8 の空 RHO は反応中心である C-H 結合部位に局在化し、 σ^*_{CH} を主成分として隣接する π^*_{CO} からの in phase の相互作用を受けていることが明らかとなった (Figure 3 (b))。本研究は、従来は異常とされてきたメルドラム酸の高い酸性度が軌道相互作用に基づいて定性的に理解できることを明らかにしており、また一連のカルボニル化合物についても同様の指標をもって酸性度を評価できることを初めて示した。

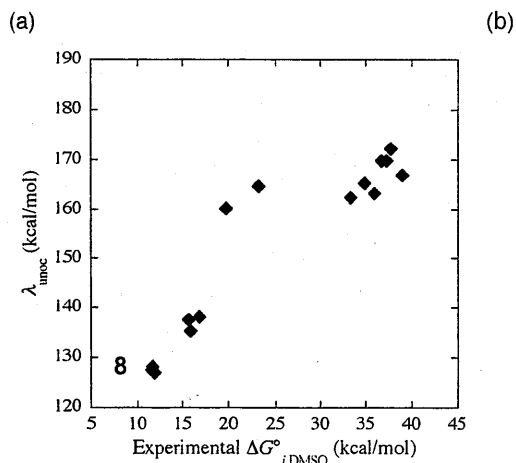


Figure 3. (a) 標準イオン化自由エネルギー ($\Delta G^\circ_{i,\text{DMSO}}$) と空RHOのエネルギー準位の関係 (b) **8** の空RHO (c) 空RHOの組成の概略

以上のように、本研究の成果は有機反応化学および有機理論化学の基礎研究に有意に貢献するものであり、博士 (薬学) の学位を授与するに値するものと認められる。

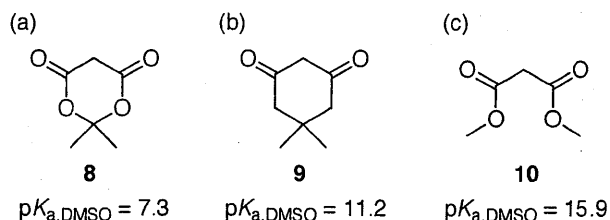


Figure 1. メルドラム酸およびその構造類縁体の化学構造と酸性度 (a) メルドラム酸 (b) ジメドン (c) マロン酸ジメチル

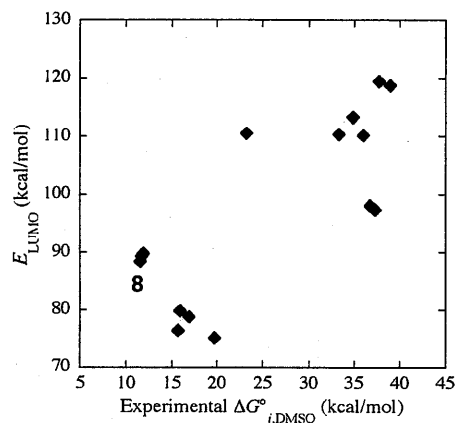


Figure 2. 代表的なカルボニル化合物における標準イオン化自由エネルギー ($\Delta G^\circ_{i,\text{DMSO}}$) とLUMOのエネルギー準位の関係