

## 論文の内容の要旨

論文題目 5 位置換トロポロンの化学

氏 名 伊 藤 愛

### はじめに

トロポロン (1) は、平面 7 員環構造を有する非ベンゼン系芳香族化合物である。その稀有な化学的性質は大きな注目を集め、トロポロンの化学は 1950 年代に大きく進展した。しかし、ベンゼン環へ骨格転位する等、反応が複雑であることに加えて、分離精製が困難であることからその医薬をはじめとする応用例はほとんど知られていない。

一方、トロポロン骨格を有する天然物であるコルヒチンやヒノキチオール等が、抗腫瘍、抗菌活性等様々な活性を有することや、極性基を含有するトロポロンは安息香酸やフェノールに替わる新しいファーマコフォアとして幅広い構造展開が可能であることから、トロポロン誘導体には新たな活性や医薬品等への応用が期待できる。

以上のような背景のもと、1 の安息香酸等価体としての性質を利用し、新たな医薬品創出を目指して新規トロポロン誘導体合成に着手した。中でも合成が容易で、さらに種々のトロポロン誘導体への展開が可能な 5 位置換体に着目し、その構造および反応性について詳細に検討した。

本論文では、5 位置換トロポロンのうち “5-ニトロトロポロン”、5-アミノトロポロン、“5-ジアゾトロポロン” に焦点をあて論述する。

## “5-ニトロソトロポロン”

トロポロン (1) のニトロソ化で得られる “5-ニトロソトロポロン” (2) の分子構造として、ニトロソ型 (2A) とその互変異性体であるオキシム型 (トロポキノン-5-モノオキシム, 2B) が考えうるが、UV (MeOH) および NMR (DMSO- $d_6$ ) の研究から 2A で存在していると報告されていた。今回、2 の構造について詳細に検討した結果、2A ではなく、2B で存在することを明らかにした。以下にその概要を示す。

まず、2 の構造を確認するために、上記で測定溶媒として用いられている DMSO- $d_6$  または CD<sub>3</sub>OD をもちいて 2 の <sup>1</sup>H NMR スペクトルを測定すると、そのシグナルは溶媒によって大きく変化した。そこで、2 の構造について非プロトン性およびプロトン性溶媒に分け、NMR および UV スペクトルについて再度検討することとし、2B のオキシム構造を固定したメチルオキシム体 (トロポキノン-5-モノオキシム O-メチルエーテル, 3) を合成し比較物質として用いた。非プロトン性溶媒 (DMSO- $d_6$ ) 中における 2 の <sup>1</sup>H および <sup>13</sup>C NMR スペクトルは、オキシム構造を有する 3 に類似した。また、MeCN 中の 2 および 3 の UV スペクトルを測定すると、2 は 3 に類似する 325 nm の吸収とわずかな 467 nm の吸収が確認され、以上の結果から非プロトン性溶媒中では、2 は 2B として存在することが示唆された。

次に、上記の結果を踏まえ、プロトン性溶媒 (CD<sub>3</sub>OD) 中における 2 および 3 について <sup>1</sup>H NMR スペクトルを用い検討した。その結果、CD<sub>3</sub>OD 中において 2 は 2B として存在し、さらに 2B に CD<sub>3</sub>OD が付加したヘミアセタール体 (4) との平衡が生じることが明らかとなった。

続いて、MeCN 中における 2 の UV スペクトルで観測された 467 nm のわずかな吸収について検討した。この弱い吸収は、酸性で消失し、塩基性で増大することから、2B が一部解離した解離型 (5) に起因すると推測した。そこで、2B と 5 における解離平衡の存在を明らかにするために、2 の UV スペクトルにおける濃度、水および溶液の pH による影響を検討した。希釈率の増大および水添加量の増加に伴い長波長吸収 (467 nm) の吸光係数は増大し、一方、2B の吸光係数は減少した。さらに溶媒塩基性の増加によっても長波長吸収の吸光係数は増大した。以上の結果から、濃度、水、pH 依存した 2 の UV スペクトルの変化は、2A と 2B の異性化ではなく 5 の割合の変化によるものであると結論した。

さらに 5 の構造を確認する目的で、2 へ酸または塩基添加による <sup>1</sup>H NMR スペクトル変化について検討した。酸添加では、シグナルは位置変化なくシャープになるが、塩基添加ではシグナルが劇的に変化した。この液性によるスペクトルの変化は 5 の割合に依存し、溶液中で存在する 2B と 5 との解離平衡が、酸添加により 2B へ、塩基添加により 5 へと傾くためである。

次に、2 のカリウム塩の回転障壁を測定するとその値は 17.5–18.5 Kcal/mol であり、この高い回転障壁から 2 のカリウム塩、つまり 5 に部分的な C=N 二重結合の存在が示唆された。さらに、2 の回転障壁を測定すると、その値はおよそ 16–17 kcal/mol 程度であり C-N 単結合をもつニトロソ化合物より大きく、また C=N 二重結合を固定した 3 より小さいものであった。これは、溶液中で一部生じる 5 のためであり、5 を経由することでオキシムのエネルギー障壁より低いエネルギーでの回転が可能である。以上の結果から、2 の速い “syn”–“anti” 交換

には 5 が関与していると結論した。

### 5-アミノトロポロン

活性物質合成を目的として 2 を還元して得た 5-アミノトロポロン (6) と種々のイソシアナート (7) からトロポロニルウレア体 (8) 調製の際、6 と *t*-ブチルイソシアナートから調製した *N-t*-ブチル-*N'*-5-トロポロニルウレア (9) が調製困難な 5-トロポロニルイソシアナート等価体として機能する事を見出した。即ち、9 を各種アミンと加熱すると *t*-ブチルアミンの脱離を伴って効率よく 8 が生成した。さらに本手法は一般的なウレア合成にも適用可能であり、特にイソシアナートが調製できない場合に有用である。

### “5-ジアゾトロポロン”

5-アミノトロポロン (6) のジアゾ化で得られるトロポロン-5-ジアゾニウム塩 (10) は、Sandmeyer 型反応により種々の 5 位置換体への誘導が可能である。一方、“5-ニトロソトロポロン”の構造研究で得た知見を考慮すると、10 から酸を除去すれば“5-ジアゾトロポロン”(トロポキノン-5-ジアジド, 11) として存在し、さらに 11 から窒素の脱離を伴いカルベン (12) が生成しうると考えた。そこで、6 のジアゾ化により トロポロン-5-ジアゾニウムクロリド (10a) を調製後、精製し所望の 11 を入手できた。しかし、これまでに 11 の構造およびその反応性についての報告例はないため、安定なトロポロン-5-ジアゾニウムテトラフロロホウ素 (10b) を比較物質として調製し、10b と 11 の構造について詳細に検討した。

無水 CD<sub>3</sub>CN 中では、10b と 11 の <sup>1</sup>H, <sup>13</sup>C NMR および UV スペクトルは区別され、さらに酸性または塩基性下でのスペクトル変化から、11 が 10b の共役塩基であることが確認された。以上の事実から、10b がトロポロン-5-ジアゾニウムテトラフロロホウ素、11 がトロポキノン-5-ジアジドであると確定した。

一方、無水 CD<sub>3</sub>CN 中において 10b と 11 は区別されたが、水溶液 (D<sub>2</sub>O) 中における 10b の NMR および UV スペクトルは予想に反して 11 と一致し、他の溶媒 (CD<sub>3</sub>OD, DMSO-*d*<sub>6</sub>, DMF-*d*<sub>7</sub>) 中においても同様の結果を示した。そこで溶媒による 10b の構造変化を確認するために、無水 CD<sub>3</sub>CN 中における 10b への D<sub>2</sub>O 添加による <sup>1</sup>H NMR スペクトル変化を検討した。D<sub>2</sub>O 添加量の増加に伴い 10b のスペクトルは変化し、最終的に 11 と一致した。この事実は、D<sub>2</sub>O が 10b よりプロトンを受け入れ、11 が生成していることを示唆した。そこで、10 の pKa を拡張 Hammett 式である湯川-都野式から算出すると、10 は酢酸より一万倍ほど強い強酸性物質であることがわかった。以上の結果から、10 の構造は、プロトン授受に関与する溶媒共役酸の pKa と誘電率に大きく依存することが示唆された。したがって、溶媒共役酸の pKa が大きく、誘電率と溶媒和能が大きいプロトン性溶媒 (水, MeOH) や非プロトン性溶媒 (DMSO, DMF) 中では、10 は容易にプロトンを放出し 11 として存在するが、非プロトン性溶媒でも MeCN のような共役酸の pKa が小さい溶媒中では、10 からのプロトン放出が起こりにくいため 10 として存在すると結論した。

次に、11 の熱分解により生成するカルベン (12) の反応について検討した。12 はベンゼン誘導体やエーテル、さらには反応性の低いエステルとも反応し、それぞれ C=C, C-O, C=O 挿入物を与えた。また 12 は、アルキルハライドと反応し C-X 挿入反応物を与えた。特筆すべきこ

とに, **12** とハロベンゼンとの反応では, 通常得られる C=C 挿入物ではなく C-X 挿入物が主生成物として得られた. これは **12** に特有な反応であるといえ, 更なるカルベンとしての可能性が期待できる.

## 総括

本研究では, “5-ニトロトロポロン” (**2**), 5-アミノトロポロン (**6**), “5-ジアゾトロポロン” (**11**) について新たな知見を得た. “5-ニトロトロポロン” (**2**) の構造については, これまで報告されていた **2A** ではなく **2B** であることを明らかにし, さらに構造議論を複雑にしていた要因が, 溶媒中で **2** から一部解離した **5** であることを突き止めた. また,  $\epsilon$ -ブチルウレア体がイソシアナート等価体として機能することを見出し, 汎用性の高いウレア調製法を見出した. さらに, 既知物質トロポロン-5-ジアゾニウム塩 (**10**) から酸の除去により調製した, カルベン前駆体 “5-ジアゾトロポロン” (**11**) の構造, 性質およびそれから生成するカルベン (**12**) の反応性について新たな知見を得た. 今回得た知見は, トロポロン誘導体の化学の基礎となるもので, 合成を行う上でも有用な手がかりになると考える.