

審査の結果の要旨

氏名 伊藤 愛

トロポロンは、平面 7 員環構造を有する非ベンゼン系芳香族化合物で、1950 年代にその稀有な化学的性質は注目を集め広く研究が行われたが、反応が複雑であるためその応用例はほとんど知られていない。

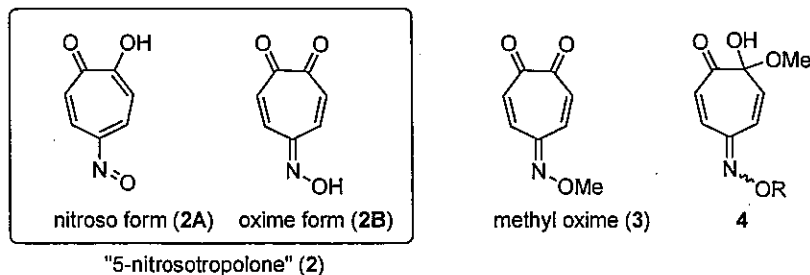
一方、医薬化学観点からトロポロンに着目すると、トロポロン骨格を有する天然物 (コルヒチンやヒノキチオール等) には抗腫瘍、抗菌活性等様々な活性を有すること、および極性基を含有するトロポロンは安息香酸やフェノールに替わる新しいファーマコフォアとして幅広い構造展開が可能であることから、トロポロン誘導体には新たな活性や医薬品等への応用が期待できる。

以上の背景のもと伊藤は、トロポロンの安息香酸等価体としての性質を活用し、新たな医薬品創出を目指すべく新規トロポロン誘導体合成を検討した。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な知見を得た。

本論文は 5 位置換トロポロンのうち “5-ニトロソトロポロン”、5-アミノトロポロン、“5-ジアゾトロポロン” に焦点をあて論述している。

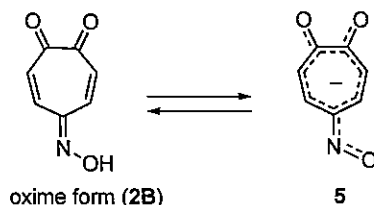
“5-ニトロソトロポロン”

トロポロンのニトロソ化で得られる “5-ニトロソトロポロン” (2) の構造として、ニトロソ型 (2A) とその互変異性体であるオキシム型 (2B) が考えられるが、従来 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。しかし、伊藤は、2 の ^1H NMR スペクトルが非プロトン性およびプロトン性溶媒によって異なることに着目し、2 の構造について再検討した。まず、2 の比較物質として 2B のオキシム構造を固定したメチルオキシム体 (3) を合成し、非プロトン性溶媒およびプロトン性溶媒中における 2 と 3 の ^1H および ^{13}C NMR スペクトルを検討した。その結果、非プロトン性溶媒 (DMSO- d_6) では、2 は 2B として存在するが、プロトン性溶媒 (CD_3OD) では、2B に加えてヘミアセタール体 (4) との平衡が生じることを明らかにした。

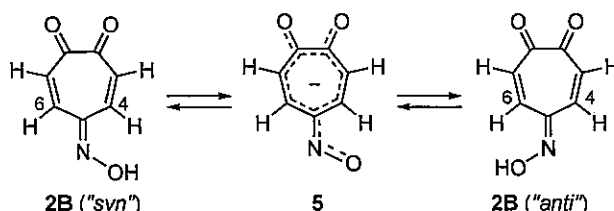


また、伊藤は NMR および UV スペクトルを用いて、2 の構造議論を複雑にしていた原因

が溶液中で生成する解離型 (5) であることを突き止めた。すなわち、2 は弱酸性物質であり、溶媒の濃度、極性 (水)、液性変化により解離型 (5) との平衡が変化するため、NMR および UV スペクトルが変化すると結論した。

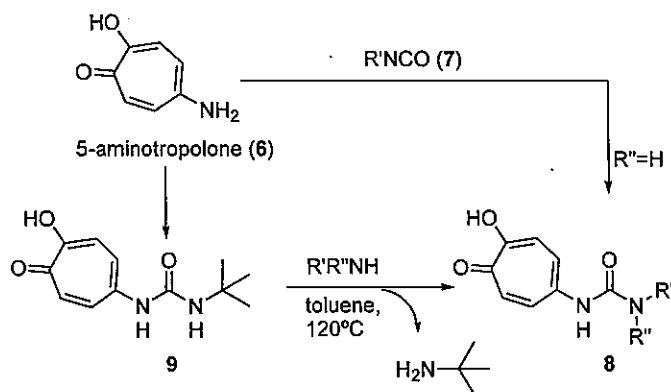


さらに解離型の温度可変スペクトルを測定し、解離型 (5) が関与することにより 2B の速い “syn”-“anti” 交換が起きていることを証明した。



5-アミノトロポロン

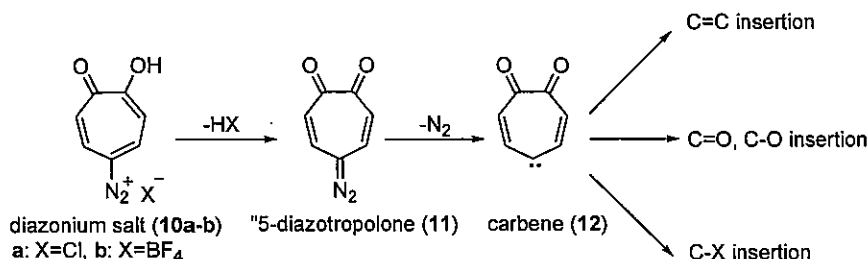
活性物質合成を目的として 2 を還元して得た 5-アミノトロポロン (6) とイソシアナート (7) からのウレア体 (8) 調製の際、6 と *t*-ブチルイソシアナートから調製した *t*-ブチルウレア体 (9) がイソシアナート等価体として機能する事を見出した。すなわち、9 を各種アミンと加熱すると *t*-ブチルアミンの脱離を伴って効率よく 8 が生成した。6 よりトロポロニルイソシアナート体を調製することは非常に難しいためその利用価値は大きい。さらに本手法は一般的なウレア合成にも適用可能であり、特にイソシアナートが容易に入手できない場合に有用である。



“5-ジアゾトロポロン”

5-アミノトロポロン (6) は他の芳香族アミンと同様ジアゾ化され、Sandmeyer 型反応が進行する。伊藤は、上述の “5-ニトロトロポロン” (2) の構造研究から得た知見を考慮し、既知物質であるジアゾニウム塩 (10) から酸 (HX) を除去すれば “5-ジアゾトロポロン” (11) とし

て存在し、さらに 11 からカルベン (12) が生成すると想定のもと本研究に着手した。以下、ジアゾニウム塩 (10) と “5-ジアゾトロポロン” (11) の構造および “5-ジアゾトロポロン” (11) より生成するカルベン (12) の反応について論述している。



ジアゾニウム塩 (10) と “5-ジアゾトロポロン” (11) の構造

7 のジアゾ化により ジアゾニウム塩 (10a) を調製後、精製し所望の “5-ジアゾトロポロン” (11) を得た。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、安定なジアゾニウム BF₄ 塩 (10b) を比較物質として調製し、10b と 11 の構造について検討した。

無水 CD₃CN 中における 10b および 11 の NMR および UV スペクトルから、10b がトロポロン-5-ジアゾニウム塩、11 がトロポキノン-5-ジアジドであると確定した。しかし、水溶液 (D₂O) 中における 10b の NMR および UV スペクトルは 11 と一致し、上記事実と異なる結果を得た。さらに他の溶媒 (MeOH、DMSO、DMF) でも同様の結果を示した。伊藤は、この現象について検討を重ね、溶液中における 10 の構造は、溶媒共役酸の pKa とその誘電率に依存することを明らかにした。すなわち、10 は強酸性物質であるため、塩基性溶媒中では容易にプロトンを放出し安定な 11 として存在すると結論した。

“5-ジアゾトロポロン” (11) より生成するカルベン (12) の反応

10 より調製した 11 がカルベン前駆体として機能しうるか否か、種々の基質 (ベンゼン誘導体、エーテル、エステル) を用い反応を検討し、11 は加熱によりカルベン (12) として反応すること、さらに 12 の反応性が非常に高いことを明らかにした。さらに伊藤は、11 とアルキルハライドおよびアリールハライドとの反応について検討し、いずれにおいても C-X 挿入反応が進行することを見出した。中でもアリールハライドとの C-X 挿入反応は例が少なく、12 に特有な反応であるといえる。

以上のように伊藤は、トロポロンの化学において、“5-ニトロトロポロン” の構造に関する定説を覆すという困難を克服するだけでなく、その構造議論の原因を追究し、解離型の存在を考慮することによりそれにまつわる現象を解明した。また、トロポロン誘導体合成を通して新たなウレア調製法を確立した。さらに、“5-ジアゾトロポロン” を中間体とするカルベン反応を通しトロポロンの化学に新たな局面を拓いた。

これらの業績は基礎有機化学ひいては医薬化学に大きく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た。