

博士論文審査結果の要旨

論文博士審査委員会

主 査	北川 理	審査委員	濱崎 啓太
審査委員	木戸脇 匡俊	審査委員	田嶋 稔樹
審査委員	岡本 巖		

氏 名	乙武 信敬
論文題目	常温で分離可能なアミド配座異性体の高選択的合成と構造特性

〔論文審査の要旨〕

アミド結合はタンパク質やナイロン等の高分子の他、医薬品のような低分子有機化合物の中にも数多く見られる重要な化学結合の一つである。アミド化合物にはアミド結合の回転束縛に基づく配座異性体が存在するが、通常のアミドでは常温でこれらを単離することができない。一方、オルト位に嵩高い置換基を有するアニリド誘導体では、アミド配座異性体が単離可能であることが報告されていたが、アミド配座異性体の立体選択的な合成や構造特性は知られていなかった。

本博士論文は常温でも単離可能なアミド (2,4,6-tri-*tert*-ブチルアニリド) 配座異性体の立体選択的な合成と、その構造化学的詳細について述べたものである。すなわち、パラジウム触媒を用いる二つのアリル化反応 (π -アリル-Pd 触媒を用いる *N*-アリル化と 2 価 Pd 触媒を用いるアザクライゼン型 *O,N*-アリル基転位) を利用して、*N*-アリル-2,4,6-tri-*tert*-ブチルアニリドの *Z*-ならびに *E*-配座異性体を高選択的に合成することに成功した (アニリド配座異性体の高選択的立体分岐合成、第一章、第二章)。さらに、熱異性化実験や分子軌道計算を行なうことにより、合成したアニリド配座異性体間の熱力学的安定性についても明確にした (第三章)。また、アニリド配座異性体から調製したリチウムエノラートにおいては、配座異性体間の相互変換が常温でも容易に生じることを見だし、親電子剤との反応では、親電子剤の反応性に応じた配座異性体比で生成物が得られることを明らかにした (アニリドエノラートの配座的柔軟性)。これらの研究成果は、*Chem. Eur. J.* 誌 (IF=5.8, 2 編)、*Tetrahedron* 誌 (IF=2.8)、*Tetrahedron Lett.* 誌 (IF=2.3) 等の化学系の国際的学術誌に 4 編の論文としてまとめられ、既に公表されている (この他に、学位申請の研究内容とはやや異なるものの *Chem. Eur. J.* 誌に筆頭著者論文を 1 編発表している = 参考論文)。

アミド配座異性体の高選択的立体分岐合成はこれまで全く知られていなかった新たな立体選択的反応を提供するものであり、その学術的価値は高いと考えられる。さらに、アニリドエノラートの配座的柔軟性に関しても、これまで報告されていなかった新知見であり、構造化学的に興味深い。なお、最近、第一章および第二章で述べた反応が他のグループによっても利用されており、合成されたアニリド配座異性体がアミド化合物の化学反応性を解明するための有用なプローブ分子となり得ることも報告されている。これは本研究の波及効果を示すものである。

以上のように、本論文は博士論文に充分値するものと判断される。

論 文 要 旨

2013年 12月 21日

※報告番号

乙 第 72 号

氏 名

乙武 信敬

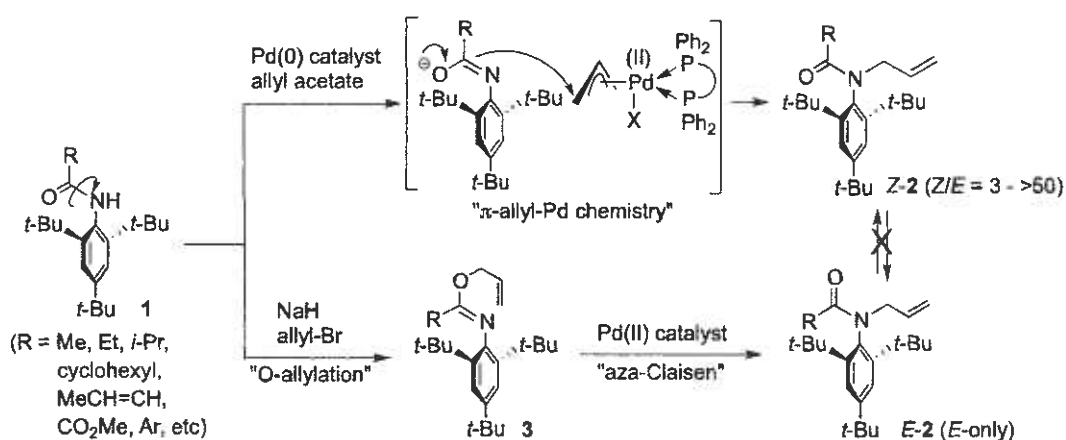
主論文題名

常温で分離可能なアミド配座異性体の高選択的合成と構造特性

内容の要旨

アミド結合はタンパク質やナイロン等の高分子の他、医薬品のような低分子有機化合物の中にも数多く見られる重要な化学結合の一つである。アミド化合物にはアミド結合の二重結合性に基づく配座異性体が存在するが、通常のアミドでは常温でこれら配座異性体を単離することができない。一方、オルト位に嵩高い置換基を有するアニリド誘導体では、アミド配座異性体が単離可能であることが報告されていたが、アミド配座異性体の立体選択的合成や構造特性等は検討されていなかった。本論文は常温で単離可能なアミド(2,4,6-tri-*tert*-ブチルアニリド)配座異性体の立体選択的合成と、その構造化学的詳細について述べたものである。

すなわち、種々の2,4,6-tri-*tert*-ブチル-NH-アニリド **1** に対し、 π -アリルパラジウム触媒を用いてアリル化反応を行うと、*Z*-配座の *N*-アリルアニリド *Z*-**2** が主配座異性体として得られること (*Z*-**2**/*E*-**2** = 3 ~ >50) を見いだした(第一章, Scheme 1)。一方、NH-アニリド **1** を水素化ナトリウムと臭化アリルで処理すると *O*-アリルイミデート **3** が生成する。引き続き **3** に Pd(II)触媒を加えるとアザクライゼン型の *O,N*-アリル基転位が進行し、*N*-アリルアニリドの *E*-配座異性体 *E*-**2** が完全な選択性で得られた(第二章, Scheme 1)。両反応共に種々の基質に適用可能であり、いずれも良好な収率で *N*-アリルアニリド **2** を与えている。なお、これらの反応はアミド配座異性体の立体分岐合成というこれまでに全く類例の無い新たな立体選択的反応を提供するものである。

Scheme 1. Highly stereodivergent synthesis of separable *N*-allyl-2,4,6-tri-*tert*-butylanilides **2**.

※印欄記入不要

論 文 要 旨

2013年 12月 21日

※ 報告番号

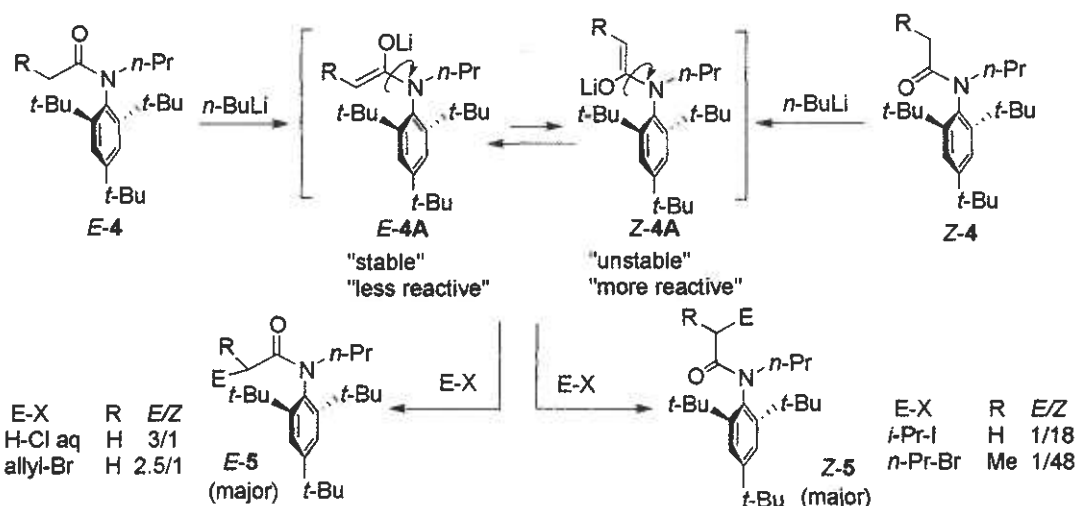
2 第 72 号

氏 名

乙武 信敬

また、熱異性化実験や分子軌道計算により、アニリド配座異性体間の熱力学的安定性を明らかにすると共に、NMR 実験や X 線結晶解析を行って、配座異性体の立体化学を明確に決定した (第三章)。

さらに、アニリドの配座的剛直性に加え、アニリドエノラートの配座的柔軟性という新たな構造特性を見いだした。すなわち、アニリド配座異性体 *E*-4, *Z*-4 から調製したエノラート **4A** においては、配座異性体間の相互変換が常温でも容易に生じ、親電子剤との反応では、親電子剤の反応性に応じてアニリドエノラートが柔軟に配座を変化させ、生成物を与える (第四章, Scheme 2)。また、エノラート **4A** および親電子剤の反応性と生成物の配座選択性には明確な相関があり、エノラート **4A** と親電子剤の反応性が高いほど *E*-配座異性体を与える傾向にあり (**4A** の平衡比に基づく制御)、一方、**4A** ならびに親電子剤の反応性が低下するにつれて *Z*-配座異性体の生成比が向上すること (**4A** の反応性に基づく制御) を明らかにした。



Scheme 2. Reaction of 2,4,6-tri-*tert*-butylanilide enolates with various electrophiles.

以上述べたアニリド配座異性体の立体選択的合成やアニリドエノラートの配座的柔軟性はこれまで全く知られていなかった新知見であり、本研究の学術的意義を示すものと考えられる。また、Scheme 1 の反応は最近他のグループによっても利用されており、合成された 2,4,6-tri-*tert*-ブチルアニリド誘導体は、アミド配座異性体の反応性を解明するためのプローブ分子となり得ることも報告されている (本研究の波及効果)。以上の点に加え、2,6-二置換アニリド誘導体の中には、強い除草活性 (イネ科植物の発芽育成阻害作用) を示すものがあることが知られており、この際、*Z*-配座異性体が *E*-配座異性体に比べ、活性が 100 倍以上強いことも報告されている。したがって、本研究はより強力な活性を有する除草剤の創製という観点からも注目される。

※印欄記入不要