

論文内容の要旨

氏名 西脇敬二

学位の種類 博士(薬学)

学位記番号 薬第70号

学位授与の日付 平成19年6月15日

学位授与の要件 学位規程第4条第2項該当

学位論文題目 1-Aryl-3,3-dialkyltriazene 類の転位および脱芳香族化反応ならびに関連化合物からの機能性化合物の創製

論文審査委員 (主査) 教授 松尾圭造

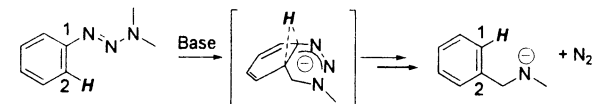
(副主査) 教授 三木康義

(副主査) 教授 村岡修

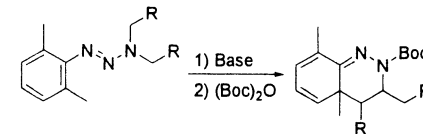
トリアゼニル基を有する化合物は、抗ガン、抗白血病としての活性を有することが古くから知られており、その主なものにDacarbazineに代表されるトリアゼニルイミダゾールなどがある。また有機合成化学分野においても、数多く利用されている。例えば、アニリン誘導体の保護基、アントラニル酸誘導体からのベンザイン発生の際の基質、ジアソカップリング、Sandmeyer-Gattermann 反応ならびに陽イオン交換樹脂を用いる水酸化などが知られている。また最近になって、Nicolauらは、そのトリアゼニル基の電子的効果を利用し、ジフェニルエーテルを効率よく合成している。さらに、コンビナトリアルケミストリーの分野においては、トリアゼンは固相合成のリンカーとして、そして液相合成においてはアルキル化するポリマーとして用いられている。またごく最近、Haleyのグループは2-アルキニルトリアゼンの環化反応を報告している。

以上のような背景から、申請者は1-aryl-3,3-dialkyltriazene類に興味をもち、それを原料に用いた新しい有機合成反応の開発に着手し、新規な反応を見出した。また、その結果得られた化合物が新規な構造を持っていたため、その化合物の機能、特に生理活性を中心に、新しい機能性化合物としての働きの開拓を試みた。

第1章第1節においては、1-aryl-3,3-dialkyltriazene類に対して、強塩基を作用させることにより、脱窒素を伴う炭素-炭素結合生成を引き起こすという新しいタイプの合成反応を見出した。反応生成物はベンジルアミン類であり、結果的にこの反応は新しいベンジルアミン類の合成法を提供することとなった。またこの反応の機構は、これまでに全く報告例のなかった1,2-プロトンシフトを経由すると推察されたため、その反応機構の詳細を重水素化した原料を用い、NMRやマススペクトルの測定、そして計算機化学を用いて明らかにした。



次に第1章第2節では、脱芳香族化反応について明らかにした。すなわち上記の反応の一般性の確立及び反応機構解明の過程において、アリアル上の2,6位に置換基が存在する場合には、窒素の脱離を伴う転位反応ではなく、異なる反応が進行することを見出した。この反応では、炭素-炭素結合生成を伴う脱芳香族化反応が進行し、窒素の脱離は見られなかった。



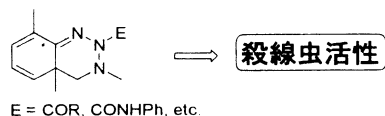
その結果得られたテトラヒドロベンゾトリアジン類は、これまでに報告例のない新規な骨格を持った化合物であった。また、その炭素-炭素結合生成反応には立体選択性が見られた

論文審査結果の要旨

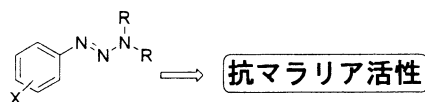
め、その反応機構の解明を計算機化学を用いて行った。

第2章では1-aryl-3,3-dialkyltriazenes類および反応生成物であるテトラヒドロベンゾトリアジン類を用いた機能性化合物の創製を目的として、種々検討した結果を述べた。

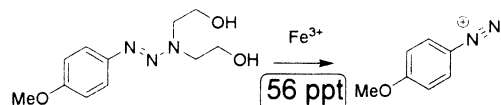
まず、第2章第1節においては、脱芳香族化反応により新しく得られた新規複素環テトラヒドロベンゾトリアジン類の機能、特に生理活性に興味を持ち、その探索を行った。まず、自活性線虫である *Caenorhabditis elegans* N2 に対する、殺線虫活性について検討を行った。その結果、対照薬剤であるイソチオシアン酸メチルと同程度の活性を有することを明らかにした。



次に第2章第2節では、テトラヒドロベンゾトリアジン類の生理活性の作用機序解明の一環として、その原料である1-aryl-3,3-dialkyltriazenes類についても、生理活性試験を行った。抗癌剤として知られている薬には抗マラリア活性を有する場合が多い。そこで、クロロキン感受性株である *Plasmodium berghei* (*P. berghei*) NK-65 に感染したマウスを用いて *in vivo* での活性を調べ、いくつかの化合物に高い抗マラリア活性を見出した。



最後に第2章第3節では、1-aryl-3,3-dialkyltriazenes類の機能性の探索として、その超微量物質検出能について検討した。1-Aryl-3,3-dialkyltriazenes類は3つの連なる窒素原子を有し、芳香環を含めた長く連なる共役系を持っている。その構造的特性を利用し、金属イオンへの配位や紫外可視吸収スペクトルを用いた分析試薬などの機能性材料の開発を目的として、検討を行った。キャピラリー電気泳動法を駆使し、種々検討した結果、鉄(III)イオンの超微量検出試薬としての利用が可能となった。また、その検出の機構は、基質が鉄(III)イオンと迅速かつ定量的に反応し、ジアゾニウムイオンが生成することであることを明らかにした。



以上の研究結果から、1-aryl-3,3-dialkyltriazenes類の新規な転位反応および脱芳香族化反応の機構解明ならびに関連化合物からの種々の機能性を有する化合物の創製を達成した。

Dacarbazine に代表されるトリアゼニルイミダゾールなど、トリアゼニル基を有する化合物は、抗ガン、抗白血病としての活性を有することが古くから知られている。また、アニリン誘導体の保護基、アントラニル酸誘導体からのベンザイン発生の際の基質、ジアゾカップリング、Sandmeyer-Gattermann 反応ならびに陽イオン交換樹脂を用いる水酸化など、有機合成化学分野においても、数多く利用されている。

このような背景から、申請者は1-aryl-3,3-dialkyltriazenes類に興味をもち、それを原料に用いた新しい有機合成反応の開発に着手し、新規な反応を見出している。また、その結果得られた化合物が新規な構造を持っていたため、その化合物の機能、特に生理活性を中心にして、新しい機能性化合物としての働きの開拓を試みている。これら一連の研究から得られた成果は下記の通りである。

- 1) 1-Aryl-3,3-dialkyltriazenes類に対して、強塩基を作用させることにより、脱窒素を伴う炭素-炭素結合生成を引き起こすという新しいタイプの合成反応を見出した。結果的にこの反応は新しいベンジルアミン類の合成法を提供することとなった。またこの反応の機構は、これまでに全く報告例のなかった1,2-プロトンシフトを経由すると推察されたため、申請者はその反応機構の詳細を重水素化した原料を用い、NMR やマスマスペクトルの測定、そして計算機化学を用いて明らかにした。
- 2) 上記の反応の一般性の確立および反応機構解明の過程において、アリール上の2,6位に置換基が存在する場合には、窒素の脱離を伴う転位反応ではなく、脱芳香族化反応が進行することを見出した。その結果得られたテトラヒドロベンゾトリアジン類は、これまでに報告例のない新規な骨格を持った化合物であり、その炭素-炭素結合生成反応には立体選択性が見られたため、その反応機構の解明を計算機化学を用いて行った。
- 3) 脱芳香族化反応により新しく得られた新規複素環テトラヒドロベンゾトリアジン類の機能性として、自活性線虫である *Caenorhabditis elegans* N2 に対する、殺線虫活性について検討を行い、対照薬剤であるイソチオシアン酸メチルと同程度の活性を有することを明らかにした。
- 4) 1-Aryl-3,3-dialkyltriazenes類について、クロロキン感受性株である *Plasmodium berghei* (*P. berghei*) NK-65 に感染したマウスを用いて *in vivo* での活性を調べ、いくつかの化合物に高い抗マラリア活性を見出すことに成功した。
- 5) 1-Aryl-3,3-dialkyltriazenes類の超微量物質検出能についての検討を、キャピラリー電気泳動法を駆使し、種々の金属イオンについて行った結果、鉄(III)イオンの超微量検出試薬としての利用が可能であること、そして、その検出の機構は、基質が鉄(III)イオンと迅速かつ定量的に反応し、ジアゾニウムイオンが生成することであることを明らかにした。

このようにして、申請者は、1-aryl-3,3-dialkyltriazenes 類の新規な転位反応および脱芳香族化反応を見出し、それらの機構解明ならびに関連化合物からの種々の機能性を有する化合物の創製を達成している。申請者の着想はすばらしく、研究の遂行能力に優れ、方法論は適切である。また、研究結果の考察も論理的になされている。以上の研究成果は、これらの分野においては極めて評価の高い学術雑誌に掲載されており、これらの分野の研究に寄与するところ大であると考えられる。

よって、この論文は博士論文として相応しいものであると思料する。

氏名	伊藤輝子
学位の種類	博士(薬学)
学位記番号	薬第76号
学位授与の日付	平成20年3月22日
学位授与の要件	学位規程第4条第2項該当
学位論文題目	心地よい聴覚刺激が精神的な休養等に及ぼす影響に関する公衆衛生学的研究

論文審査委員 (主査)	教授	棚田成紀
(副主査)	教授	掛樋一晃
(副主査)	教授	坊木佳人