

京都大学	博士 (薬科学)	氏名	加藤 夏己
論文題目	化学選択性の発現を目指した脱炭酸型縮合反応の開発 及び基質認識型有機光触媒の創製		

(論文内容の要旨)

現代の有機化学においては、複雑分子の合成に向けたより洗練された方法論の開発が強く望まれている。その中でも特に多数の官能基存在下、望みの反応部位のみを化学選択的に変換する手法の開発は、合成化学分野における重要な課題の一つである。筆者は、化学選択的な脱炭酸型縮合反応の開発、及び化学選択性を発現し得る基質認識型触媒の創製を目指し、以下の2つの研究に取り組んだ。

1. α -ケト酸を用いた化学選択的な脱炭酸型縮合反応の開発

エステルやアミドといったカルボン酸誘導体は有機合成化学において最も基本的な化合物群であり、その効率的な合成法の開発は古くから活発に研究されてきた。近年、縮合剤以外にも、ユニークな反応性を示すアシル等価体の開発など様々な合成戦略が報告され、本研究領域は新次元へのさらなる展開が期待される。そのような背景のもと、筆者は新規方法論の開発を目指し、興味深い反応性を示す α -ケト酸という部分構造に着目した

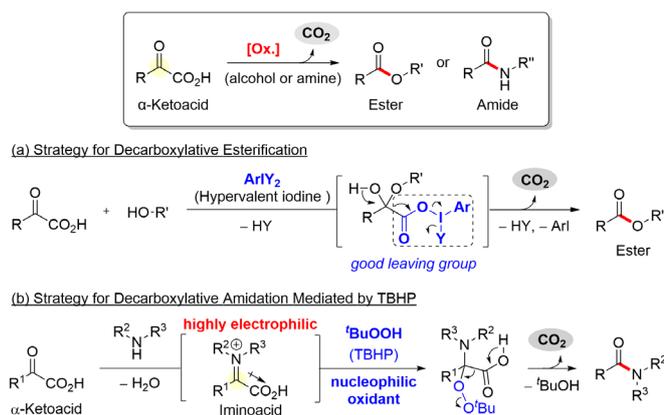


Figure 1. Chemoselective Acylation of α -Ketoacids Using Oxidant

(Figure 1). α -ケト酸のカルボニル炭素は電子求引性カルボキシ基が隣接しているため高い求電子性を有しており、種々の求核剤と容易に反応する。また酸化剤存在下でのみ脱炭酸が容易に起こるとい興味深い性質を有しており、これらの特性を最大限に活かすことで高反応性・高化学選択性を併せ持つ新規アシル化法の実現が可能となると考えた。以上の着想に基づき酸化剤を種々検討した結果、アルコール存在下三価の超原子価ヨウ素を作用させることでエステル化反応が、アミン存在下TBHPを作用させることでアミド化反応が高化学選択的に進行することをそれぞれ見出した (Figure 1a, b)。いずれの反応においても無保護のカルボン酸存在下、 α -ケト酸との化学選択的な縮合反応が可能であり、特にアミド化反応においては種々の無保護の求核部位存在下においても目的物が良好な収率で得られた。

2. ピリジンによる基質認識を志向した新規有機光触媒の開発

アルキルラジカルは二電子機構では達成困難なC-C結合形成を容易に実現できる有用な化学種である。近年、温和な条件下でアルキルラジカルを発生させる可視光レドックス触媒が注目を集めており、新規触媒の設計やそれらを用いた新規反応開発が精力的に行われている。これまでに種々の官能基を有する化合物がアルキルラジカル前駆体として利用されてきたが、取り扱い容易で安価な臭化アルキルは魅力的な化合物群である。しかし、光触媒による直接的な一電子還元には還元力の強い

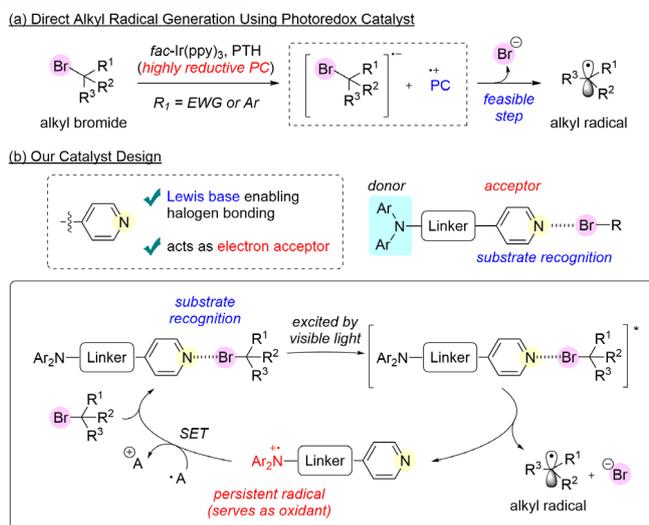


Figure 2. Reductive C-Br Bond Cleavage of Alkyl Bromides and Our Strategy

触媒が必要であった (Figure 2a)。そのような背景のもと、筆者らは、基質認識と電子の授受を同時に行えるピリジンをトリアリールアミンに組み込んだドナー・アクセプター型分子が、幅広い臭化アルキルから円滑にアルキルラジカルを発生可能であることを見出した (Figure 2b)。また、不活性臭化アルキルと活性化塩化アルキルとの競合実験では、酸化還元電位に依らず臭化アルキルと選択的に反応しており、他の光触媒とは異なる化学選択性が見られた。種々の機構解析の結果、本触媒は光レドックス触媒として機能していると考えられる他、ピリジンのルイス塩基部位がアルキルラジカル発生段階に重要であること、及び触媒-基質間の相互作用の存在が示唆された。

※ 学位授与された方の「論文内容の要旨」、「論文審査結果の要旨」(審査教員作成)は、学位授与日から3ヶ月以内に京都大学学術情報リポジトリに掲載され公開されます。学位申請を行う方は掲載を承認されたものとします。

(論文審査の結果の要旨)

現代の有機合成化学に残された課題の 1 つに、異種および同種の官能基を多数有する複雑分子に対して、望みの反応部位のみを選択的に化学変換する精密合成手法の開発が挙げられる。申請者は、化学選択的な反応剤と基質認識型触媒の創製を目指し、 α -ケト酸を擬アシル化剤とする脱炭酸型縮合反応と臭化アルキルを優先的に活性化する光レドックス触媒の開発研究に取り組んだ。

最初の反応は、 α -ケト酸の反応性を巧みに利用することで一見類似した官能基が共存する基質でも化学選択的に官能基変換するもので、求核剤と酸化剤の組み合わせを変えることで同じ基質から多様な官能基を化学選択的に構築できる潜在的に有用な研究成果を挙げた。まず、酸化剤として超原子価ヨウ素試薬を用いることで α -ケト酸がアルコール類のアシル供与体となる酸化的脱炭酸型エステル化反応を見出し、カルボキシル基が共存するアルコール基質においても、アルコールが α -ケト酸と選択的にエステル結合を形成することを明らかにした。さらに酸化剤をペルオキシドに変更することで α -ケト酸がアミンのアシル化剤となることを突き止め、新規アミド結合形成反応に展開した。ペプチド伸長反応についても検討し興味深い成果を挙げている。次に、臭化アルキルからラジカル種を効率よく発生させる新しい光レドックス触媒の開発とラジカル反応への応用に取り組んだ。まず、穏和な酸化能を有するトリアリールアニリンとハロゲン結合受容能を有するピリジンを合体させることで分子認識能を備えた光レドックス触媒を独自で開発した。興味深いことに、パラ置換体ではなくオルト置換体のみ優れたラジカル発生能があることを見出し、第三級臭化アルキルや電子求引基のついた塩化物をラジカルドナー前駆体とする先駆的な光触媒的ラジカル付加反応の開発に成功した。

いずれの反応も申請者が中心となって実施した精密な実験結果をもとにまとめられており、博士論文として十分な内容を含んだ価値の高い研究成果であると評価できる。

よって、本論文は博士(薬科学)の学位論文として価値あるものと認める。また、令和4年8月26日、論文内容とそれに関連した事項について試問を行った結果、合格と認めた。

要旨公表可能日： _____ 年 _____ 月 _____ 日以降