

京都大学	博士 ( 薬科学 )	氏名	村上 翔
論文題目	単体硫黄のレドックス特性を利用した含硫黄化合物合成法と可視光レドックス触媒系による新規脱保護法の開発		

(論文内容の要旨)

## 第1章 総論

近年、複雑分子にも適用可能な高化学選択的反応が有機合成において強く望まれている。そのため、温和な反応条件下で様々な活性化学種を発生させ、かつその化学種を精密に反応制御する戦略が必要となる。しかし、活性化学種の発生には通常過酷な条件が必要であり、その制御も困難である。そこで、筆者は化合物のレドックス特性に着目し、単体硫黄の温和な活性化を利用した含硫黄化合物合成法の開発、および可視光レドックス触媒系による新規脱保護法の開発を目指し、以下の3つの分子変換反応研究に取り組んだ。

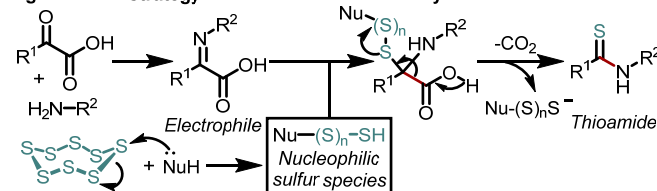
## 第2章 単体硫黄のレドックス特性を利用した含硫黄化合物合成法の開発

硫黄官能基は特徴的な物理化学的性質や生物活性を有機化合物に付与できることから、材料化学や医薬化学における様々な有用分子に含まれている。そのため、硫黄原子導入法の開発は精力的に行われてきたが、その中でも安価で取扱い容易な単体硫黄を用いる手法は極めて魅力的である。単体硫黄は主に環状のS<sub>8</sub>構造を有しており、その開環により生じるポリスルフィド種は様々な反応への利用が期待される。しかしながら、安定な単体硫黄の活性化には強塩基や高温などの過酷な条件が必要なため、官能基共存性の高い反応の実現には温和な活性化法の確立が求められる。そのような背景を踏まえ、筆者は単体硫黄の温和な活性化を基盤とした、**1. チオアミド合成法**および**2. チオエステル合成法**の開発に着手した。

### 第1節 単体硫黄の求核的活性化を利用したチオアミド合成

チオアミドはアミドの等電子構造を有する硫黄官能基であり、生物活性物質のアミドをチオアミドに変換することで、置換部位のみならず分子全体の水素結合様式や立体構造の剛直さが変化する。そのため、チオアミドをアミドのバイオ

Figure 1. Our strategy for chemoselective thioacylation

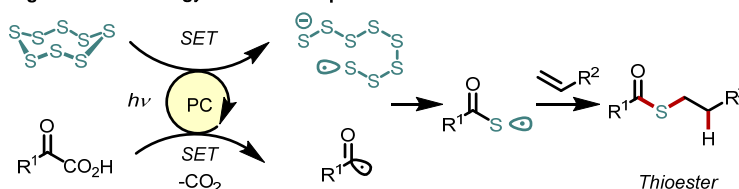


ソスターとして利用する研究が盛んに行われてきた。このような背景のもと、チオアミド導入法が精力的に研究され、Lawesson試薬を用いる酸素-硫黄原子交換反応や、Willgerodt-Kindler反応など信頼性の高い手法が開発されてきた。しかし、前者は化学選択性が低いこと、後者は過酷な条件が必要なことから、医薬品候補化合物へ適用する上で課題が残る。これらの課題を解決するべく、温和で高化学選択的なチオアミド導入反応の開発を目指し研究に着手した。そこで、筆者の所属研究室で以前報告された $\alpha$ -ケト酸とアミンを原料とした脱炭酸型アミド化反応を参考に、求電子的なイミノ酸に対して求核的硫黄酸化剤を作用させれば、チオアミドが得られると考えた (Figure 1)。本戦略に従い、種々の求核剤を検討したところ、1-ドデカンチオールを単体硫黄の活性化剤として用いた際に、目的のチオアミドが高収率で得られることを見出した。本反応は様々な官能基を持つ基質にも適用可能であり、室温下で収率良く進行する。

### 第2節 単体硫黄の一電子還元による活性化を利用したチオエステル合成

チオエステルは、アセチルCoAなどの生合成中間体として、またネイティブ・ケミカル・ライゲーションなど各種アシル転移反応の出発原料として利用される重要な含

Figure 2. Our strategy for three-component thioesterification

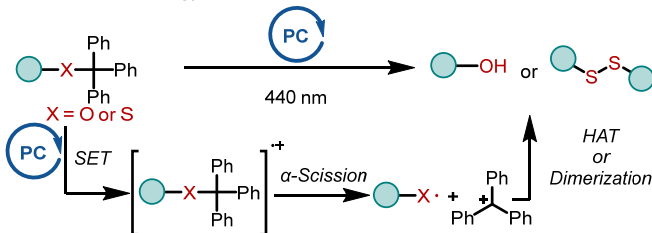


硫黄化合物であるため、その合成法の開発は古くから盛んに行われてきた。既存のチオエステル合成は、硫黄源としてチオールやチオカルボン酸を用いる方法が中心であるが、これらの硫黄化合物は安定性や悪臭の観点から取り扱いづらいものが多い。そこで筆者は、単体硫黄を利用したチオエステル合成法の開発に着手した。単体硫黄の容易に一電子還元される性質に着目し、可視光レドックス触媒条件下、単体硫黄の一電子還元と $\alpha$ -ケト酸の一電子酸化を起点とした三成分連結型チオエステル合成法を計画した (Figure 2)。種々検討の結果、光触媒存在下Blue LED照射により $\alpha$ -ケト酸、単体硫黄、オレフィンの三成分からチオエステルが生成することを見出した。本反応は高い官能基共存性を示し、無保護糖をはじめ様々な複雑分子にも適用可能であった。また詳細な反応機構解析により、硫黄化学種が硫黄源、HATメディエータ、光触媒の再酸化剤として機能することを明らかにした。

### 第3章 可視光レドックス触媒系を用いた新規脱保護法の開発

チオエステル合成で利用した可視光レドックス触媒系に着目し、通常酸性条件下で脱保護されるトリフェニルメチル基(トリチル基)を中性条件下で脱保護する方法論の開発に取り組んだ。可視光レドックス触媒系は、反応系中で基質の酸化と還元を同時に行うことのできる魅力的な手法である。近年、光触媒を用いた様々な新規脱保護法が報告されているが、筆者はトリチル基に着目した。トリチル基は、核酸、ペプチド、糖のチオールやアルコールを保護するために利用される保護基であり、通常酸性条件下で脱保護される。そこで、筆者は可視光レドックス触媒系によりトリチルカチオンを発生させることで、トリチル基の脱保護が中性条件下でも可能であると考えた (Figure 3)。実際にトリチル保護されたチオールおよびアルコールに対してそれぞれ特定の光触媒存在下、可視光を照射するのみで脱保護が進行することを見出した。本反応は系中で生成するトリチルカチオンが触媒を再酸化するため、当量の添加剤を必要としない非常にグリーンな反応系である。

Figure 3. Our strategy for photocatalytic deprotection



(論文審査の結果の要旨)

近年、多官能性複雑分子にも適用できる高選択的な有機合成反応の開発が注目されている。申請者は、硫黄原子のレドックス特性を巧みに利用することで、温和な反応条件下で活性化学種を発生させ、かつその硫黄化学種を精密に反応制御することに成功し、以下に示す3つの新規反応を確立した。第二章では、 $\alpha$ -ケトカルボン酸と単体硫黄を共通原料に用いたチオアミドおよびチオエステルの新規合成法が述べられている。第一節では、単体硫黄と $\alpha$ -ケトカルボン酸、そして第一級あるいは第二級アミン存在下に当量のチオールを添加することで、脱炭酸型三成分反応が効果的に加速されることを見出し、官能基選択性の高いチオアミド変換反応を確立した。また、本反応が高い官能基許容性や基質一般性を示す理由を明らかにするため、反応機構に関する詳細な解析を行い、ポリスルフィドアニオン型の活性種が本反応において重要な役割を果たしていることを明らかにした。第二節では、単体硫黄と $\alpha$ -ケトカルボン酸に加えてオレフィン存在下で光触媒反応を行うと一連の一電子移動(SET)が連鎖的に進行し、対応するチオエステル誘導体が収率よく得られることも見出した。このように、単体硫黄の有効活用に繋がる新たな活性化法を見出し、チオアミドやチオエステルの新規合成法を確立した点で学術的価値が高い。また第三章では、トリチルチオエーテル誘導体を中性条件下で脱保護できる光触媒反応を開発した。通常、トリチル基は酸によって脱保護するが、SETによって基質を活性化することで、効率良くトリチル基を脱保護でき、また系中で生成するトリチルカチオンが触媒を再酸化するため、当量の添加剤を必要としないグリーンで有用な反応であることを示した。

以上、本研究では単体硫黄やチオエーテル類の穏やかな活性化によって、価値ある3つの化学変換を実現している。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5年8月25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