

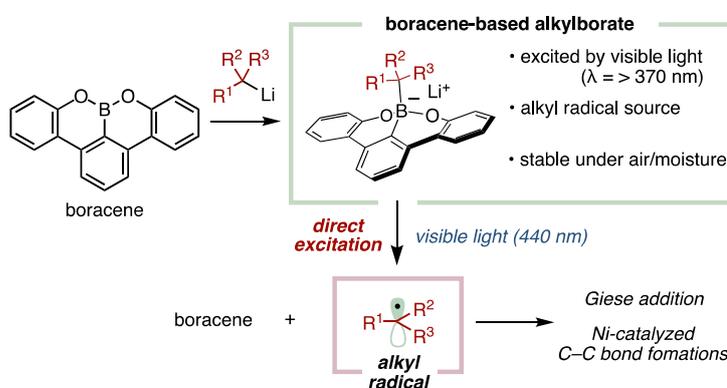
京都大学	博士 (薬科学)	氏名	佐藤 由季也
論文題目	可視光励起を活用した触媒的分子変換反応の開発		

(論文内容の要旨)

可視光による反応基質および触媒の励起に基づいた分子変換反応は、電子移動やエネルギー移動あるいは三重項状態などの熱的経路では利用できない反応様式を可能にする。また、自然エネルギーを利用した分子変換反応を実現できるため、環境調和型プロセスとしても強力なアプローチであることから、近年注目を集めている。光酸化還元化学においては、触媒と反応基質の固有の酸化還元電位に基づいた精密な反応設計が可能であり、従来では厳しい反応条件が必要であったラジカル種の発生・制御を温和な条件下で実現する。第1章および第2章では、可視光励起ホウ素アート錯体の設計とその反応性に基づく分子変換反応の開発、第3章では、可視光駆動型N-ヘテロ環カルベン触媒を用いた分子変換反応の開発を示す。

第1章 可視光励起ホウ素アート錯体の設計とクロスカップリング反応への適用

近年、可視光を利用した光酸化還元触媒による分子変換反応の開発が盛んに研究されている。これら反応は、温和な条件下、一電子移動によるラジカルの発生を経由するため、これまで困難であった分子変換反応が実現できる。しかし、光酸化還元触媒反応では、高価な触媒を用いる必要がある。また、複数の電子ある



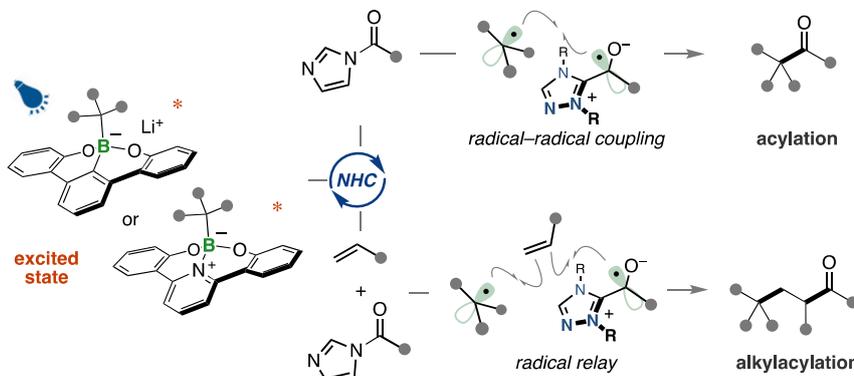
いはエネルギー移動を伴うことから反応効率の低下が問題となる。このような背景から、反応基質の可視光励起によるラジカルの発生・制御は、光酸化還元触媒を用いる必要がないため、汎用性の高い分子変換反応となると期待される。

第1章では、分子内にホウ素を有する5環性化合物8,9-dioxa-8a-**borabenzo**[fg]tetracene (boracene) から得られるホウ素アート錯体を設計・合成した。本アート錯体は、boraceneに対して、有機リチウムあるいはグリニャール反応剤を作用させることで、定量的に得られ、空気や水中でも取り扱い可能である。本アート錯体は、可視光を照射することで直接光励起が起こり、光酸化還元触媒や一電子酸化剤などの外部酸化剤を必要とすることなく、第三級アルキルラジカルやメチルラジカルの生成が可能である。種々の分光測定および電気化学測定から、励起状態において非常に強い一電子還元能 (約-2.2 V) を示すことが示唆された。boraceneは反応後に回収・再利用が可能である。可視光励起ホウ素アート錯体の性質を活用し、脱シアノアルキル化反応、ギース反応、およびNi触媒を用いた二成分および三成分カップリング反応など種々の炭素-炭素結合形成反応へと展開できた。

第2章 可視光励起ホウ素アート錯体を用いたN-ヘテロ環カルベン触媒反応

ラジカル介在型N-ヘテロ環カルベン (NHC) 触媒反応は、従来法では合成困難なかさ高いケトン構築できる強力な手法である。最近、光酸化還元触媒とNHC触媒を協働的に用いた分子変換反応が数多く報告されている。しかし、本協働触媒では、光酸化還元触媒とラジカル前駆体との一電子移動によるラジカルの発生効率に問題があり、導入可能な有機基に制限がある。

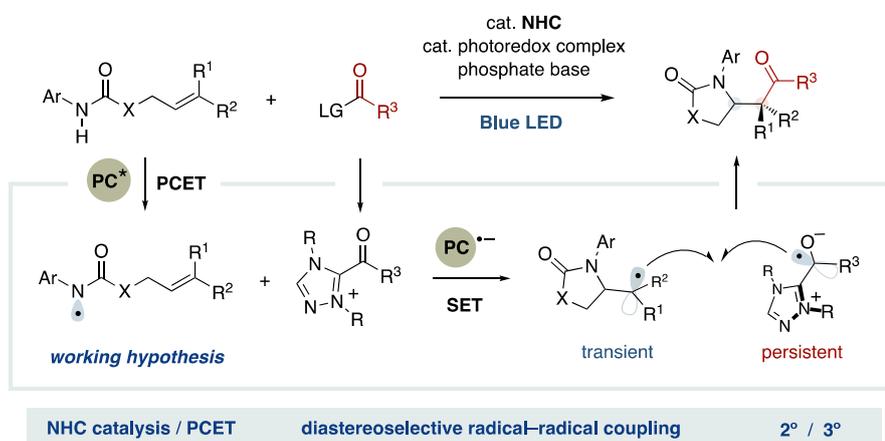
第2章では、有機ホウ素アート錯体の可視光励起を活用した、NHC触媒反応を開発した。可視光照射下、NHC触媒を用いることで、ホウ素アート錯体とカルボン酸誘導体であるアシルイミダゾールのクロスカップリングが進行



し、かさ高いケトンを与える。本触媒系では、NHC触媒とアシルイミダゾールが反応し、アシルトリアゾール中間体が形成する。このアシルトリアゾール中間体と可視光励起されたホウ素アート錯体の間で一電子移動が起こり、ケチルラジカルとアルキルラジカルがそれぞれ形成される。これら2種類のラジカル種のラジカル-ラジカルカップリングにより、目的生成物を与えると同時に、NHC触媒が再生する。本触媒系は、ホウ素アート錯体とアシルイミダゾールを用いたアルケンのアシル化反応にも適用可能であった。

第3章 可視光駆動型N-ヘテロ環カルベン触媒を用いたアルケンのアミドアシル化反応

含窒素環状あるいは鎖状化合物は、天然物や医薬品にみられる重要な骨格である。近年、光駆動型プロトン共役電子移動(PCET)を利用した窒素中心ラジカルの発生、続く環化反応に基づいた、含窒素化合物の構築法が報告されている。これら



の手法は、温和な条件下、窒素中心ラジカルにアクセスできることから、直截的かつ官能基許容性に優れた手法である。しかし、用いる塩基や基質の結合解離エネルギー、触媒の酸化還元電位などのさまざまな要因に支配されているために、反応制御が困難である。たとえば、PCETと続く環化反応により生じたアルキルラジカルを続く結合形成に適用するのは、単純なラジカル補足反応に制限されている。

第3章では、可視光駆動型PCETに基づくNHC触媒系を用いた、アルケンのアミドアシル化反応を開発した。可視光照射下、光酸化還元触媒と塩基を用いることで、分子内にアルケンを含むアミド化合物の窒素中心にラジカルが発生する(酸化的PCET過程)。生じた窒素中心ラジカルは速やかに分子内環化が進行し、アルキルラジカルを与える。一方で、カルボン酸から容易に調製できるアシルイミダゾールとNHC触媒から生じるアシルアゾリウム中間体に対する還元状態の光酸化還元触媒からの一電子還元により、ケチルラジカルが生じる。これら各々の触媒サイクルから生じた2種類の異なるラジカル(アルキルラジカルとケチルラジカル)がラジカル-ラジカルカップリングを起こすことで、かさ高いβ-アミドケトン体がジアステレオ選択的に得られる。

(論文審査の結果の要旨)

佐藤由季也氏は、可視光励起を活用した触媒的分子変換反応の開発において顕著な成果を挙げた。第1章では、直接光励起が可能な有機ホウ素アート錯体を合理的に設計した。可視光照射することで、炭素-ホウ素結合が均等開裂し、さまざまな構造をもつアルキルラジカルを与えた。有機化合物(ラジカル前駆体)からアルキルラジカルを発生させる従来法は、(1)光酸化還元触媒の必要性、(2)発生可能なアルキルラジカルの制限などの問題があった。本成果は、これら2点を解決する画期的なものといえる。開発された有機ホウ素アート錯体は、ラジカル付加反応やニッケル触媒クロスカップリングに適用することができた。第2章では、直接光励起が可能な有機ホウ素アート錯体をN-ヘテロ環カルベン触媒と組み合わせて用いることで、ラジカル型の炭素-炭素結合形成反応の開発に成功した。本手法により、官能基化されたケトン誘導体を合成することができた。第3章では、プロトン共役電子移動を駆動する光酸化還元触媒とN-ヘテロ環状カルベン触媒系を協働的に用いることで、アルケンのアミドアシル化反応を開発した。本手法により、高い付加価値をもつ含窒素環状化合物を合成することができた。

第1～3章に示された一連の成果は、有機合成化学および周辺領域に強い影響を与え、創薬科学を基盤とする薬学研究に貢献し得るものである。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6年2月13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