

京都大学	博士（薬科学）	氏名	渋谷 将太郎
論文題目	光酸化還元触媒を用いたsp ³ 炭素-ヘテロ原子結合形成反応の開発		

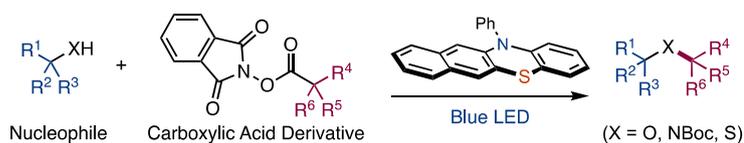
(論文内容の要旨)

sp³炭素-ヘテロ原子結合形成反応は、有機合成化学において重要である。sp³炭素-ヘテロ原子結合を形成する手段として、炭素求電子剤とヘテロ原子求核剤を用いる古典的なS_N2・S_N1反応などに加え、アルケンのヒドロ官能基化などが挙げられる。しかし、これらの手法は“強塩基性または強酸性という過酷な反応条件に起因する低い官能基許容性”や“過剰量の酸化剤や還元剤の利用に基づく低い原子効率”の問題点があった。このような背景のもと、本論文では、温和な条件下で一電子移動を可能にする光酸化還元触媒の設計に基づいた、sp³炭素-ヘテロ原子結合形成の開発について、以下のように示す。

第1章 有機光酸化還元触媒による脱炭酸型sp³炭素-ヘテロ原子結合形成反応の開発

カルボカチオン中間体を経由するS_N1反応は、様々な求核剤との反応により新たな結合形成を可能とする強力な手法である。しかし、カルボカチオン中間体は、ハロゲン化アルキルもしくはアルケンから強酸性条件を用いて発生させる必要があるため、官能基許容性が低く、基質適用範囲が大幅に制限されている。第1章では、脂肪族アルコールとカルボン酸誘導体であるレドックス活性エステルの脱炭酸型クロスカップリング反応が、青色LED照射下、N-アリールフェノチアジンを有機光酸化還元触媒として用いることで進行し、ジアルキルエーテルを高収率で与えることを見出した (Figure 1)。

Figure 1. Organophotoredox Catalyzed Decarboxylative C(sp³)-X Bond Formation

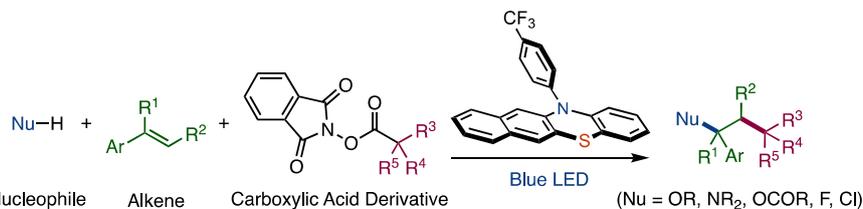


従来法と比較して温和な条件であると同時に、官能基許容性と基質適用範囲に優れた手法である。本反応系では、可視光照射により、高い還元力を有する励起状態の光酸化還元触媒が発生し、カルボン酸誘導体に対する一電子移動と続くラジカル捕捉の過程により、カルボカチオン等価体が形成する。本手法では、アルコール以外の求核剤も適用可能である。求核剤として水、第2級アミド、チオールを用いると、それぞれ第3級アルコール、第3級アミド、スルフィドを与えた。

第2章 有機光酸化還元触媒によるsp³炭素-ヘテロ原子結合形成を伴うアルケンの二官能基化反応の開発

アルケンにアルキル基とヘテロ原子を導入する二官能基化反応は、複雑な炭素骨格を一挙に構築することができるため、医薬品や天然物

Figure 2. Organophotoredox Catalyzed Difunctionalization of Alkene



合成への応用が期待できる。しかし、これまでに開発された手法は、高価な遷移金属触媒や過剰量のヘテロ原子求核剤を必要とし、利用できるアルキル源が限られていた。第2章では、これらの課題を解決するべく、第1章で見出した有機光酸化還元触媒を利用し、アルケンの二官能基化反応を検討した。可視光と有機硫黄光酸化還元触媒を用いることで、脂肪族カ

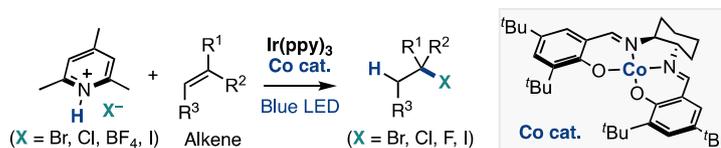
ルボン酸誘導体とヘテロ原子求核剤によるアルケンの二官能基化反応を開発した (Figure 2))。本反応は、1) 遷移金属触媒や酸化還元剤を必要としない、2) ヘテロ原子求核剤の当量が低減できる、3) 安価かつ入手容易な脂肪族カルボン酸をアルキル源として利用できる、といった特徴をもつ。本反応は、励起状態の光酸化還元触媒からカルボン酸誘導体に対する一電子移動によるラジカルの発生、ラジカルのアルケンに対する付加と続く一電子移動によるカルボカチオン等価体の発生、求核剤との求核付加反応という3つの段階を経て進行する。アルケンの炭素-炭素二重結合に対して第三級および第二級アルキル基と酸素、窒素およびハロゲンのようなヘテロ原子を位置選択的に導入することが可能であった。室温、中性条件下で反応が進行するため、幅広い基質一般性と官能基許容性を示した。

第3章 光酸化還元触媒/コバルト協働触媒系による sp^3 炭素-ハロゲン原子結合形成反応の開発

ハロゲン化アルキルは、医薬品や機能性材料の原料であるだけでなく、それ自体が医薬品や天然物の骨格に見られるため、合成化学において重要な化合物群の一つとして知られている。

ハロゲン化アルキルの最も単純な合成法として、ハロゲン化水素を用いたアルケンのヒドロハロゲン化反応が挙げられるが、強酸性および強熱条件に起因した官能基許容性の低さが問題であった。第3章では、青色LED照射下、光酸化還元触媒とコバルト錯体触媒を組み合わせた協働触媒系を活用することにより、弱酸であるコリジンハロゲン化水素酸塩を用いた、アルケンのヒドロハロゲン化による sp^3 炭素-ハロゲン原子結合形成反応を開発した (Figure 3)。イリジウム光酸化還元触媒、コバルト錯体触媒、脂肪族アルケン、コリジンハロゲン化水素酸塩それぞれを、青色LED照射下反応させたところ、ハロゲン化アルキル生成物が高収率で得られた。本反応では、光触媒とコバルト触媒の協働触媒系によるコバルトヒドリド種の発生を起点とし、コバルトヒドリド種とアルケンの反応によるラジカルの発生、続くコバルト触媒によるラジカルのハロゲン化を経て進行する。コリジンハロゲン化水素酸塩のハロゲンイオンを変更することで、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素を導入することが可能であった。本反応は高い官能基許容性を有し、メトキシメチル基、エステル基、シリルエーテル基、アミド基などの官能基も許容することができた。

Figure 3. Photoredox/Cobalt Catalyzed C(sp^3)-Halogen Bond Formation



(続紙 2)

(論文審査の結果の要旨)

渋谷将太郎氏は、光酸化還元触媒を用いた、 sp^3 炭素-ヘテロ原子結合形成の開発において顕著な成果を挙げた。第1章では、可視光とフェノチアジン触媒を組み合わせることで、アルコールと脂肪族カルボン酸誘導体から炭素-酸素結合形成反応を起こし、既存法 (S_N2 や S_N1 置換反応) では至難とされてきた複雑かつ嵩高いエーテルを効率的に合成できることを示した。本反応では、可視光により高エネルギーのフェノチアジン触媒を形成させ、1電子移動と続くラジカルが介在する結合形成を実現した。第2章では、可視光とフェノチアジン触媒を活用した手法を脂肪族アルコール、アルケン、脂肪族カルボン酸誘導体の3成分カップリング反応に適用できることを示した。炭素-炭素二重結合への第3級アルキル基とアルコキシ基の位置選択的導入が可能である。第3章では、光酸化還元触媒とコバルト錯体触媒を組み合わせた光駆動型協働触媒系を活用することで、弱酸であるコリジンハロゲン化水素酸塩を用いたアルケンの位置選択的ヒドロハロゲン化反応を開発した。本反応では、光酸化還元触媒による一電子移動とコリジンハロゲン化水素酸塩によるプロトン移動を活用して、活性種であるコバルトヒドリド種を形成させることができることから、化学量論量の酸化剤や還元剤を必要としない。第1～3章で開発された触媒反応によって、高反応性ラジカル中間体が介在することから、複雑かつ嵩高い sp^3 リッチな有機分子を合成することができる。

第1～3章に示された一連の成果は、有機合成化学およびその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