

博士論文要旨

汎用蛍光灯を用いる光増感反応を起点とした
炭素－炭素結合形成反応に関する研究

藤谷 明敏

創薬や材料化学などの分野における酸化反応の寄与は計り知れない。しかしながら、毒性の高い重金属試薬の使用、化学量論量以上の廃棄物の副生などといった課題を抱える手法も多く、現代社会に即した環境調和型の手法は常に望まれている。このような背景から、反応終了後に理論上水のみを副生する分子状酸素を末端酸化剤、反応のエネルギー源として残渣を排出しない光を利用する手法の開発に注目が集まっている。これを受けて、申請者は光源として汎用の蛍光灯、化合物の選択的な活性化を目的とする有機光触媒を利用する穏和で簡便な反応系の開発を検討した。その結果、1. 直接的不斉aldol反応、2. ピロロイソキノリン骨格のタンデム型構築法、3. 環拡大反応による中員環構築法、4. ラジカル付加と開裂を経るジヒドロチオピラン環構築法の開発に成功した。以下、得られた知見を要約する。

1. 直接的不斉aldol反応

光酸素酸化条件下、ベンジルアルコール類のベンズアルデヒド類への酸化を経る、直接的不斉aldol反応について検討した。その結果、プロリン型触媒、及び水溶性のアントラキノン類の存在下において、目的の反応が高立体選択的に進行することが明らかとなった。本反応ではプロリン型触媒の活性が保持されており、光酸素酸化条件の穏和さが望ましい結果をもたらしたと言える。

2. ピロロイソキノリン骨格のタンデム型構築法

1, 3-双極子環化付加反応、及びそれに続く酸化芳香族化反応によるピロロイソキノリン骨格の構築法を検討した。基質として系中においてアゾメチンイリド類を生じうるテトラヒドロイソキノリン類、及び電子求引性基を有する種々のアルケン類やアルキン類を用いることで、対応する生成物を与えるタンデム型の手法を確立することに成功した。また、本反応は、有機光触媒として用いられたメチレンブルーが、テトラヒドロイソキノリン類からの一電子移動を引き起こすことによって進行していると考えている。

3. 環拡大反応による中員環構築法

炭素-ハロゲン結合の開裂によりアルキルラジカルを生じさせ、環拡大反応を介して中員環を構築するBeckwith-Dowd反応について、より環境負荷低減型の反応系を確立すべく検討を行った。その結果、 α 位にヨードメチル基を有する種々の β -ケトエステル類を基質として用いると、環拡大した生成物を良好な収率で与えることが見出された。また、有機光触媒による一電子移動を介して生じるアルキルラジカルが、本反応の中間体であることを示唆する結果が得られた。

4. ラジカル付加と開裂を経るジヒドロチオピラン環構築法

炭素-硫黄結合の β -開裂を鍵段階とする反応により、ジヒドロチオピラン環を構築する手法を検討した。本反応は取扱い容易なスルフィン酸塩をラジカル源として用いており、可視光照射と光増感剤の存在下におけるスルフィン酸イオンの一電子酸化が反応の起点となっている。本反応はラジカル付加と炭素-硫黄結合の β -開裂をそれぞれ二回繰り返すことで目的とするジヒドロチオピラン環を与えており、反応機構の点からも非常に興味深いものであると言える。

論文審査結果の要旨

氏名（本籍）	藤谷 明敏 (神奈川県)
学位の種類	博士（薬学）
学位記番号	甲 第 1 7 4 号
学位授与年月日	平成 3 0 年 3 月 1 0 日
学位授与の条件	学位規則第 4 条第 1 項該当者
学位論文の題名	汎用蛍光灯を用いる光増感反応を起点とした炭素－炭素結合形成反応に関する研究
論文審査委員	(主査) 永澤 秀子
	(副査) 宇野 文二
	(副査) 阿部 尚仁

本研究では、温和な環境調和型条件で進行する様々な炭素 - 炭素結合形成反応の開発を行った。すなわち、有機光触媒と汎用蛍光灯を活用し、1) 直接的不斉アルドール反応、2) ピロロイソキノリン骨格のタンデム型構築法、3) 環拡大反応による中員環構築法、4) ラジカル付加と開裂を経るジヒドロチオピラン環構築法を確立した。1) では、ベンジルアルコール類と種々のケトン類から、空気雰囲気下、プロリン型触媒及びアントラキノン系増感剤存在下、ワンステップで高立体選択的に種々のアルドール誘導体を得る方法を、2) では、メチレンブルー存在下、テトラヒドロイソキノリン類と電子求引基を持つアルケンまたはアルキン類との光酸化的[3+2]環化付加、芳香族化反応によって一挙にピロロイソキノリン骨格を構築する方法、3) では α 位にヨードメチル基を有する β -ケトエステル類から光増感剤による Dowd・Bechwith 環拡大反応で中員環を構築する方法を、さらに4) で、光増感剤とスルフィン酸塩による光ラジカル環化、 β 開裂反応でジヒドロチオピラン環を構築する方法を開発することに成功した。いずれも低コスト資源である光エネルギーを活用した温和でクリーンな反応であり、持続可能な医薬品製造プロセスに資するものと期待される。よって、博士（薬学）の学位論文として十分価値あるものと認める。