

## 博士論文要旨

可視光照射を起点とした炭素-炭素及び炭素-ヘテロ原子結合形成を含む環状骨格形成法に関する研究

宇佐美 薫

有機合成化学の分野において、結合形成反応は最も重要な反応群の一つである。特に天然物や生体内物質の構造中に多く存在する炭素-炭素、炭素-窒素、炭素-酸素結合を望みの位置に構築する手法の開発は現在も熱心に研究が進められている。これらの手法の中で、ラジカル種を用いた反応は反応制御の難しさや反応条件の厳しさという観点から化学合成での利用が比較的少ない反応形式であった。しかしながら近年、天然物合成や医薬品開発でのターゲットとされる化合物の構造の複雑化が進む中で、ラジカル反応に注目が集まっている。これはラジカル種の1) 高い反応性、2) オレフィンやベンゼンといった分極していない不飽和結合を反応点にできる、3) 電気的性質が中性であり、極性溶媒や極性官能基の影響を受けにくい、といった独特の反応性が、これまでにない効率的な合成ルートを与えうる可能性を秘めているためである。

一方で、ラジカル種の発生段階に着目すると、未だに有毒な試薬を必要とする点、加熱等の厳しい反応条件を必要とする点や煩雑な操作を要する点等の問題点を有するラジカル発生法が広く用いられている。そのため、これらの問題点を解決する環境と分子に優しいラジカル発生法の開発が望まれる。このような背景を踏まえ、演者は可視光と有機分子を用いたラジカル発生法での結合形成、特に環状骨格構築法の開発に焦点を当てて、研究を行った。その結果、以下の新規環状骨格構築法の開発に成功した。

## 1. ヨウ素と可視光を用いたスチレン類の分子間シクロプロパン化反応

スチレン類と1,3-ジカルボニル化合物をアルゴン雰囲気下、ヨウ素と塩基を添加し、汎用の蛍光灯から可視光を外部照射する事で、ラジカル付加と分子内 $S_N2$ 反応を伴うシクロプロパン化合物の合成法を開発した。種々の検討の結果、炭素-ヨウ素結合の均等開裂が炭素ラジカル発生段階に進行している事が示唆された。ジアゾ化合物等の反応前駆体の事前調製を必要としない直接的な分子間シクロプロパン化反応である。

## 2. 新奇イミニルラジカル発生法を利用したピロリン環構築反応

*o*-ベンジルオキシムエーテル類に対してアントラキノン触媒共存下、アルゴン雰囲気中で汎用の蛍光灯から可視光を外部照射する事で、ベンジル位からの水素引き抜きを介するイミニルラジカルの発生法を見出した。また、発生したイミニルラジカルを用いて、分子内ラジカル環化を進行させることで、ピロリン環を構築する事に成功した。種々の検討の結果、溶媒が反応に大きく影響している事が示唆された。厳しい反応条件や遷移金属、さらには再酸化剤や水素供与剤といった添加剤を必要としない環境負荷低減型のイミニルラジカル発生法である。

## 3. 有機光触媒を用いるフェナントリジノン骨格構築反応

*N*-アリーールビフェニルカルボキサミド類をアントラキノン触媒と塩基存在下、空气中、汎用の蛍光灯から可視光を外部照射する事で、対応するフェナントリジノン骨格を構築する反応を開発した。種々の検討の結果、本反応はアミジルラジカルの生成を経由する経路で反応が進行する事が示唆された。遷移金属を必要とせず、温和な条件でフェナントリジノン骨格を構築できる手法と言える。

## 論文審査結果の要旨

氏名（本籍）	宇佐美 薫 ( 愛知県 )
学位の種類	博士（薬科学）
学位記番号	甲 第 22号
学位授与年月日	令和元年9月25日
学位授与の条件	学位規則第4条第2項該当者
学位論文の題名	可視光照射を起点とした炭素-炭素及び炭素-ヘテロ原子結合形成を含む環状骨格形成法に関する研究
論文審査委員	(主査) 永澤 秀子
	(副査) 宇野 文二
	(副査) 大山 雅義

本研究は、可視光と有機分子によるラジカル反応を介した、新規な炭素-炭素及び炭素-ヘテロ原子結合形成法の開発に関するものである。これらの反応は、重金属や過酸化物等の有害物質を用いず、典型元素であるヨウ素や有機光触媒と可視光線を用いる温和な条件で進行する点で、既存の方法に比べて優れた手法である。すなわち、1) 活性メチレン化合物とスチレン類の分子間シクロプロパン化反応：ヨウ素と可視光照射によるラジカル付加反応に続く分子内  $S_N2$  反応により、種々の多置換シクロプロパン類を形成できることを示した。2) イミニルラジカルの分子内ヒドロイミノ化によるピロリン環構築反応：ベンジルオキシムエーテルから可視光とアントラキノンでラジカルを発生させる温和な新手法を見出した。3) 可視光と光触媒反応によるフェナントリジノン骨格構築反応：*N*-アリーールビフェニルカルボキサミド類から光反応によって生じたアミジルラジカルを経由する酸化的アミノ化による新反応を見出した。以上、本研究では、創薬化学上重要な3種の環状骨格を構築する新規反応開発を達成し、いずれの方法も、汎用蛍光灯からの可視光を利用したクリーンで安価な条件による持続可能な循環型社会形成に資する有用な反応と言える。よって、博士（薬科学）の学位論文として十分価値あるものと認める。