

博士論文要旨

光酸素酸化を活用する複素環合成法及び その官能基化に関する研究

山口 友明

有機合成化学の分野では自在な化合物合成を可能にすべく、現在に至るまでに様々な反応が開発されている。その最も基本的かつ重要な反応系のひとつとして、酸化が挙げられる。例えば、アルコールをアルデヒドやケトンへと変換する典型的な酸化反応は天然物や生物活性分子の合成に必須であり、その手法は古くから開発されてきた。また、酸化的炭素-炭素結合及び炭素-窒素結合形成反応の開発も、近年盛んに研究されている。このように酸化反応の研究は日々行われてきたものの、一方で重金属試薬の使用や酸化剤に由来する化学量論量以上の廃棄物の副生、加熱や加圧といった過酷な反応条件の必要性などの問題点を有するものが多いのも事実である。環境に優しい反応開発が求められている現代において、これらの問題点を改善した方法論の確立は急務である。このような背景において、分子状酸素を最終酸化剤とする手法の開発が精力的に行われている。分子状酸素は反応終了後に副生する物質が理論上水のみであり、代表的な酸化剤であるクロム酸や過マンガン酸を遥かに凌駕するクリーンな酸化剤である。さらに、申請者は反応のエネルギー源として光に着目した。光を熱の代替エネルギーとして利用することで、穏和な条件での反応が可能となる。加えて、光照射により活性化される有機光触媒を用いることで、より優れた手法と成り得る。これらを踏まえ、申請者は光、酸素、有機光触媒を基軸とする反応系の開発を行った。詳細な検討の結果、1. 新規酸化法によるキナゾリン誘導体合成法、2. 脱水素型炭素-炭素結合形成反応、3. 脱水素型炭素-水素結合の直接的アミノ化反応の開発に成功した。以下、得られた知見を要約する。

1. 新規酸化法によるキナゾリン誘導体合成法

2-アミノベンジルアミンとアルデヒドを反応基質に用い、光酸素酸化条件下での

キナゾリン誘導体合成法の開発を検討した。その結果、ヨウ化マグネシウムまたはローズベンガルを触媒として用いた際、異なるメカニズムでキナゾリン誘導体の合成が可能であることを明らかにした。ローズベンガルを利用する手法では一重項酸素が酸化剤として作用しており、ヨウ化マグネシウムを触媒とする場合と比較して基質適用範囲が拡大した。

2. 脱水素型炭素-炭素結合形成反応

3級アミン類と炭素求核剤を用いる脱水素型炭素-炭素結合形成反応を検討した。アミンとしてはテトラヒドロイソキノリン類が本反応には適しており、ニトロアルカンやケトン、インドールなどの求核剤をカップリングパートナーとすることで目的の炭素-炭素結合形成反応が進行した。コントロール実験より、本反応は光触媒の一電子酸化により進行していることが示唆された。

3. 脱水素型炭素-水素結合の直接的アミノ化反応

複素環、特にインドール類における炭素-水素結合の脱水素型直接的アミノ化反応を検討した。その結果、光酸素酸化条件下、アミノ化剤として安価で入手容易なフタルイミドを使用することによりインドール類のアミノ化が進行することを明らかにした。本手法ではフタルイミドと光触媒間で一電子移動が進行し、それにより生じる窒素ラジカルを利用している。触媒的かつ酸化的に窒素ラジカルを生成する反応例は少なく、今後の発展が期待される方法論である。

論文審査結果の要旨

氏名（本籍）	山口 友明 (奈良県)
学位の種類	博士（薬科学）
学位記番号	甲 第5号
学位授与年月日	平成29年3月10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	光酸素酸化を活用する複素環合成法及びその官能基化に関する研究
論文審査委員	(主査) 永澤 秀子
	(副査) 宇野 文二
	(副査) 大山 雅義

本論文は、光、酸素、有機光触媒を基軸とする、種々の環境調和型反応系の開発に関する研究である。具体的には、1) 新規酸化法によるキナゾリン誘導体合成法、2) 脱水素型炭素-炭素結合形成反応、3) 脱水素型炭素-水素結合の直接的アミノ化反応の開発を行った。1) では、医薬品の重要骨格であるキナゾリン環を、まず、2-アミノベンジルアミンとアルデヒド誘導体から触媒量のヨウ化マグネシウム存在下、酸素、可視光で合成する安価でクリーンな方法を確立した。さらに、光増感剤のローズベンガルを触媒とする一重項酸素酸化に展開し、基質適用性の拡大を達成した。2) では、近年 C-H 結合の直接的活性化を伴う化学変換として注目を集める脱水素型クロスカップリング反応による三級アミン類の新規酸化的修飾反応を確立した。3) では、光酸素酸化条件下、アミノ化剤として安価で入手容易なフタルイミドを使用したインドール類の直接的 C-H アミノ化反応を確立した。これらの反応は、いずれも温和な条件で、クリーンかつ低コスト資源である光と酸素を利用し、ヘテロ環構築及びその修飾を可能にするもので、有機合成化学上有用であるのみならず、環境負荷の低減やコストの削減による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（薬科学）の学位論文として十分価値あるものと認める。