

博士論文要旨

分子状ヨウ素を利用した可視光駆動型精密ラジカル反応による ラクトン骨格構築法の開発

前島 咲

申請者は、可視光による典型元素の活性化を基軸とした新規光分子変換反応の開発を行っている。本研究では特に、優れた可視光応答性を示す“ヨウ素”に着目し、ヨウ素の光化学的活性化を駆動力とした医薬品含有複素環化合物の迅速光合成法を開発した。すなわち、分子状ヨウ素とオレフィン類に対し、室温下、可視光を外部照射することで高い求電子性を有する *vic*-diiodide 活性種の生成を見出し、この活性種が様々な反応剤と新規結合形成可能な高反応性化学種であることを明らかにした。反応系中で生成した *vic*-diiodide 活性種は、カルボニル化合物やアミンと反応させることでオレフィンの二官能基化反応が進行し、医薬品構造に頻出のラクトン誘導体をワンポットで合成できる多様性指向型ラクトン骨格構築法を新たに開発した。本手法を用いることで、これまでに6種類のラクトン骨格を構築できることを実証している。

本博士論文では、多置換 γ -ブチロラクトン、 γ -スピロラクトン、 γ -イミノラクトンの迅速光合成法について詳述する。

1. 分子状ヨウ素と可視光を用いた多置換 γ -ブチロラクトン迅速合成法の開発研究

分子状ヨウ素は、可視光程度の小さい光エネルギーにも優れた応答性を示し、容易に結合開裂してヨウ素ラジカルを発生させることが可能である。申請者はこの現象を利用し、光ヨウ素化反応を介したオレフィン類の求電子的活性化、ならびに求核剤との連続的な分子間付加-環化反応を進行させることで、多置換 γ -ブチロラクトンのワンポット合成を達成した。すなわち、分子状ヨウ素存在下、スチレンとマロン酸エステル誘導体に対し汎用の蛍光灯からの可視光を外部照射し、室温中で反応を行ったところ良好な収率で多置換 γ -ブチロラクトンを形成することを見出した。本反応はスチレン類だけでなく、脂肪族オレフィンにも適用可能であること、また多様なカルボニル求核剤を用いることができるなど、広い基質適用範囲を有することが分かった。興味深いことに、条件検討を進める中で、塩基として水酸化カルシウムなどのアルカリ土類金属塩基を用いると、*cis*ジアステロオ異性体が優先して形成されることが判明した。さらに炭酸ナトリウムなどのアルカリ金属塩基を用い、水を添加した条件では *trans*ジアステロオ異性体が優先して形成されることも明らかになり、反応条件の差異による立体選択性の制御法もラクトン合成法とともに見出した。この反応条件の差異による立体選択性の発現の主要因については種々の対照実験に基づく知見

から、環化様式や中間体の違いなどにより生じると考察している。また、反応の鍵中間体と推察される *vic*-diiodide 活性種については、分子状酸素、ラジカルクロック等ラジカル捕捉剤を用いた検討や、カチオン性ヨウ素源との比較実験を踏まえて、本活性種が可視光照射時にのみ生成することを実験的に明らかにした。

2. 分子状ヨウ素と可視光を用いた γ -スピロラクトン迅速合成法の開発研究

上述の多置換 γ -ブチロラクトン合成反応を利用することで、スピロラクトン骨格も構築可能であることも判明した。すなわち、マロン酸エステル誘導体の代わりに環状 β -ケトエステルを求核剤として用いることで同様の反応が進行し、 γ -スピロラクトンを良好な収率で得た。また、本反応には水の添加が極めて重要であり、塩基の溶解性を高めるだけでなく、環化反応を効率的に促進することが分かった。

3. 分子状ヨウ素と可視光を用いた γ -イミノラクトン 3 成分合成反応の開発研究

イミドエステルは反応性に富む塩基性の官能基で合成化学的に重要な化合物である。特に環状イミドエステルはイミノラクトンとも呼ばれ、医薬品の母骨格に多く存在し強い生理活性を有することが知られている。しかし、イミノラクトンの合成法に関する研究は報告数が少なく、現在報告されている手法では基質適用範囲の狭さや、過酷な反応条件を要するなど、ラクトン合成法と比較して未だ多くの課題を残している。そこで申請者は、上述した 2 成分間での分子間ラクトン化反応を応用し、分子状ヨウ素存在下、オレフィン類に対しマロン酸エステル誘導体とアミンの 2 種類を反応剤として用い、可視光を照射し反応させたところ良好な収率で γ -イミノラクトンを得た。種々の対照実験の結果、反応系中でのアミド化合物の生成よりも、*vic*-diiodide 活性種が鍵中間体として分子骨格構築に寄与していることが明らかになった。本反応は、基質の事前調製を必要としないだけでなく、アミンとオレフィン類をそれぞれ単独で分子骨格に組み込むことを実現した、新規性の高い方法論であると言える。

以上、申請者は分子状ヨウ素の光化学的活性化を介し、オレフィン類を高反応性化学種である *vic*-diiodide 活性種へと変換することで、多様なラクトン骨格をワンポットで構築する多様性指向型—新規光分子変換反応を確立した。

論文審査結果の要旨

氏名（本籍）	前島 咲 (山梨県)
学位の種類	博士（薬科学）
学位記番号	甲 第 3 5 号
学位授与年月日	令和 4 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	分子状ヨウ素を利用した可視光駆動型精密ラジカル反応によるラクトン骨格構築法の開発
論文審査委員	(主査) 永澤 秀子
	(副査) 大山 雅義
	(副査) 井川 貴詞

本研究ではクリーンで安全な新規光分子変換反応開発を目指して、特に、優れた可視光応答性を示す分子状ヨウ素に着目し、可視光とヨウ素の協働作用を利用した多様性指向型ラクトン合成法の開発に取り組んだ。まず、分子間付加一環化反応による多置換γ-ブチロラクトンの立体選択的な迅速合成法を確立した。その過程で、可視光によって生じたヨウ素ラジカルのオレフィンへの逐次付加によってビシナルジヨウ素化中間体 (*vic*-diiodide) が生成し、分子間求核置換と続く分子内環化反応によってワンプットでラクトン骨格を形成することを明らかにした。*vic*-Diiodide は非常に不安定であり、その同定は困難であったが、多面的な反応機構解析により十分な検証がなされている。このようなユニークで化学的有用性が高い新規高反応性活性種を創出した点は、独創的であり高く評価される。次いで、この反応を基盤として、環状β-ケトエステルを求核剤とするγ-スピロラクトン骨格構築法、さらには、マロン酸、オレフィン及びアミンの3成分連結イミノラクトン化反応へと展開した。以上のように、本反応は医薬品や天然物の多くに含まれる多様なラクトン類を迅速に構築できることから、合成化学上有用であり、環境調和性も兼ね備えた優れた手法といえる。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。