

審査の結果の要旨

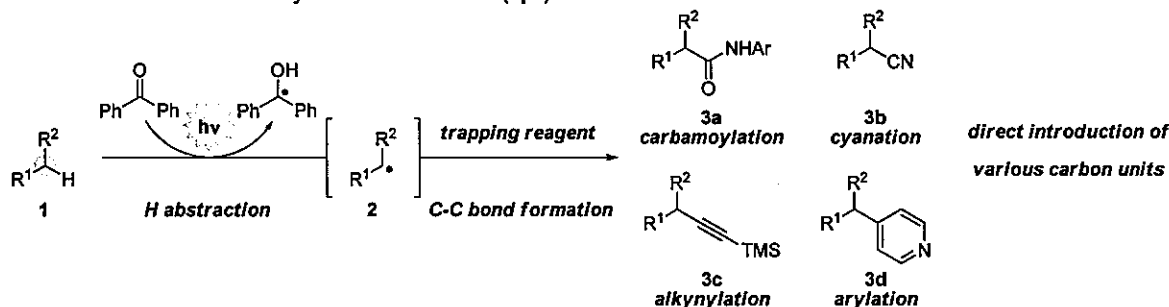
氏名 星川 環

星川環は、「光化学を利用した C(sp³)-H 結合の直接的変換反応の開発」のタイトルで、研究を展開し、4 種の新反応の開発に成功した。以下に、その詳細を述べる。

天然有機化合物や医薬品化合物を合成する上で、炭素-炭素結合(C-C 結合)の形成反応は最も重要な化学変換の 1 つである。その中でも、様々な化合物に普遍的に存在する炭素-水素結合(C-H 結合)を C-C 結合に変換する手法は、化合物の炭素骨格を効率的に構築する上で極めて有用であり、近年大きく注目を集めている。しかし、現在までに C(sp²)-H 結合を標的とする C-C 結合形成反応は数多く報告されているものの、C(sp³)-H 結合から C-C 結合への直接変換は未だ限られている。そこで星川は、炭素骨格構築に向けた新たな方法論を確立すべく、C(sp³)-H 結合に対する炭素ユニット直接導入反応の開発に着手した。

星川は、反応性の低い C(sp³)-H 結合を活性化するために、カルボニル基の光化学を用いる計画を立てた(Scheme 1)。光励起されたカルボニル基は、極めて反応性の高いオキシラジカルを与えることが知られている。この生じた電子不足なオキシラジカルを利用することで、標的分子上の電子豊富な C(sp³)-H 結合から選択的に水素原子を引き抜き、活性な炭素ラジカル 2 を得ることができる。続いて炭素ラジカル 2 の様々なラジカル受容体による捕捉を経て、標的分子に多様な炭素ユニットを導入する。導入する炭素ユニットとしては、更なる化学変換の起点としての有用性から、高い酸化度を有するものを選択し、カルバモイル基、シアノ基、アルキニル基、更にピリジン環の直接導入を達成した。

Scheme 1. Photochemically Induced radical C(sp³)-H Functionalization

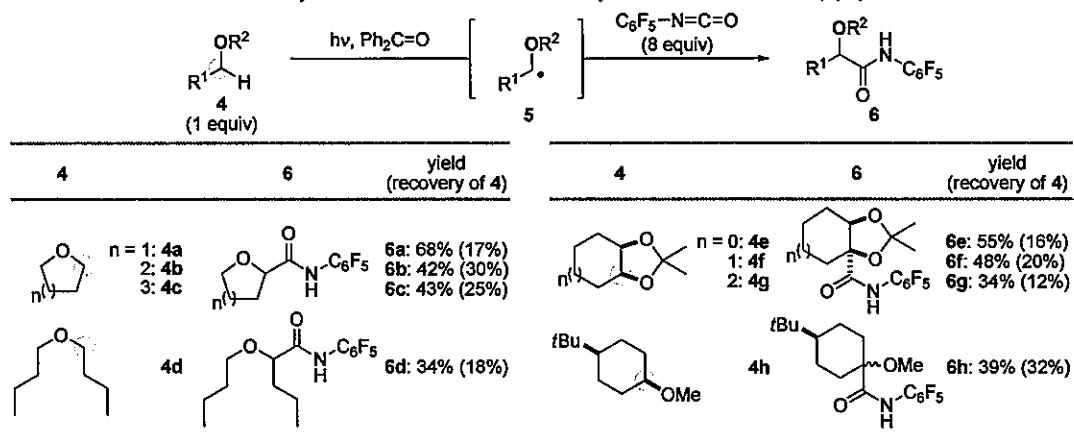


1. イソシアネートを用いた C(sp³)-H 結合のカルバモイル化反応

星川が修士課程において開発した C(sp³)-H 結合の分子内アシル化法では、酸素官能基に隣接する C(sp³)-H 結合がオキシラジカルに対して高い反応性を示した。そこで彼は、エーテル化合物を基質として、ベンゾフェノンと様々なラジカル捕捉剤の組み合わせを検討したところ、ペンタフルオロイソシアネートを用いたエーテル類の分子間カルバモイル化反応を見出した(Scheme 2)。

本反応では光励起されたベンゾフェノンが、エーテル **4** の酸素原子に隣接した C(sp³)-H 結合から選択的に水素原子を引き抜く。生じた炭素ラジカル **5** はイソシアネートに付加し、カルバモイル化体 **6** を与える。基質一般性を検討した結果、本反応は環状エーテル **4a-c** のみならず、鎖状エーテル **4d** に対しても有効であった。2 環性エーテル化合物 **4e-g** を基質として用いた場合、縮環部分のメチン C-H 結合がカルバモイル化された **6e-g** が立体選択的に得られた。また、メトキシ基で置換されたシクロヘキサン誘導体 **4h** においても反応は同様に進行した。本カルバモイル化反応は立体的に混み合った C(sp³)-H 結合の変換によって、飽和炭素環上に四置換炭素を構築できることから、複雑な化合物の合成に応用可能である。

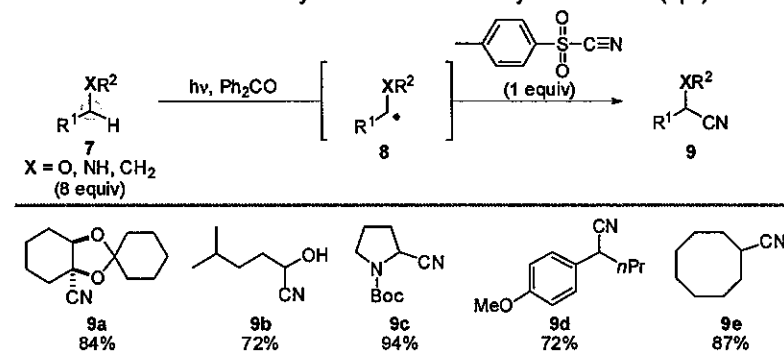
Scheme 2. Photochemically Induced Radical Carbamoylation of Etheral C(sp³)-H Bonds



2. トシルシアニドを用いた C(sp³)-H 結合のシアノ化反応

シアノ基は高い酸化度を有する一炭素ユニットであり、カルボキシル基の合成等価体として有用である。また、近年シアノ基を含む医薬品が数多く開発されている。そのため、C(sp³)-H 結合をシアノ基に直接変換する手法の確立は、合成化学的に非常に重要である。そこで星川は、イソシアネートの構造を足掛かりにラジカル捕捉剤の探索を行った。その結果、ベンゾフェノンとトシルシアニドを組み合わせることで、C(sp³)-H 結合の分子間シアノ化反応が進行することを見出した(Scheme 3)。

Scheme 3. Photochemically Induced Radical Cyanation of C(sp³)-H Bonds



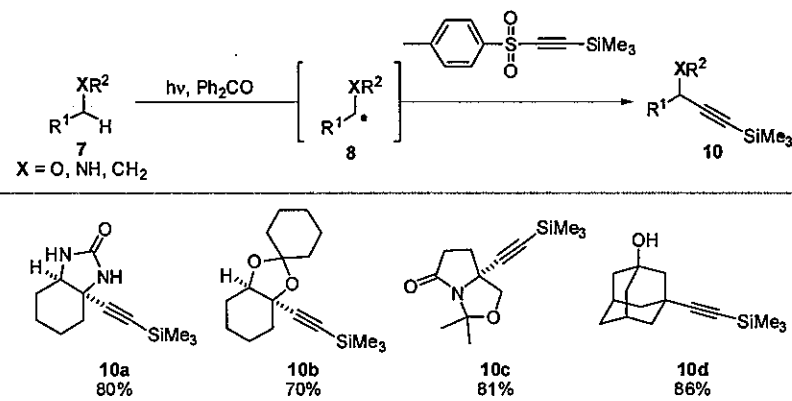
本反応もカルバモイル化反応と同様に、まず光励起されたベンゾフェノンによって、標的分子の電子豊富な C(sp³)-H 結合から水素原子が引き抜かれる。その後には生じた炭素ラジカル 8 のトシルシアニドへの付加、続くトシルラジカルの脱離を経て、シアノ化体 9 が得られる。このような一連のラジカル反応を経て、1 工程で C(sp³)-H 結合がシアノ基に変換される。

C(sp³)-H 結合の直接的シアノ化反応は、幅広い基質一般性を有する。環状エーテルのみならず、アルコールや保護されたアミン類においても、シアノ化反応はヘテロ原子の α 位において選択的に進行した(9a-c)。また芳香環を有する化合物では、ベンジル位が優先的にシアノ化された(9d)。更に、官能基を全く持たない飽和炭化水素化合物の C(sp³)-H 結合に対しても本反応は有効であった(9e)。以上のように、トシルシアニドを用いた C(sp³)-H 結合のシアノ化反応は、広い基質適用性と高い化学選択性を併せ持つ、極めて強力な変換法である。

Scheme 4. Photochemically Induced Radical Alkynylation of C(sp³)-H Bonds

3. トシルアセチレンを用いた C(sp³)-H 結合のアルキニル化反応⁵⁾

アルキンは高い酸化度を有する二炭素ユニットであり、多様な官能基へ変換可能である。このため、合成的に利用価値の高いアルキンを C(sp³)-H 結合上に直接導入できれば、合成戦略の簡略化に大きく繋がる。そこ



で星川は、トシルシアニドとの構造的類似性に着目し、アルキニルスルホンを用いることで、C(sp³)-H結合の分子間アルキニル化反応の開発を達成した(Scheme 4)。

本反応は酸素原子や窒素原子を含むヘテロ環化合物のみならず(10a-c)、アダマンタノールのような飽和炭素環化合物に対しても有効であった(10d)。メチン C(sp³)-H結合が効率的にアルキニル化されるため、アルキンで置換された四置換炭素を容易に構築できる点が本反応の特徴である。導入されたアルキン部位は、カップリング反応や酸化的開裂反応を用いることで、円滑に他の官能基に変換可能であった。

4. ベンジル化合物と4-シアノピリジン間の光誘起型カップリング反応の開発

ピリジン環は様々な天然有機化合物や医薬品化合物に幅広く含まれる部分構造である。そのため、ピリジン環誘導体の新規合成法の開発は合成化学的に極めて重要性が高い。芳香環の導入を目指して新たにラジカル捕捉剤の探索を行った結果、4-シアノピリジンとベンゾフェノンを組み合わせることで、ベンジル位のC(sp³)-H結合に対してピリジン環を直接導入可能であることを見出した(Scheme 5)。

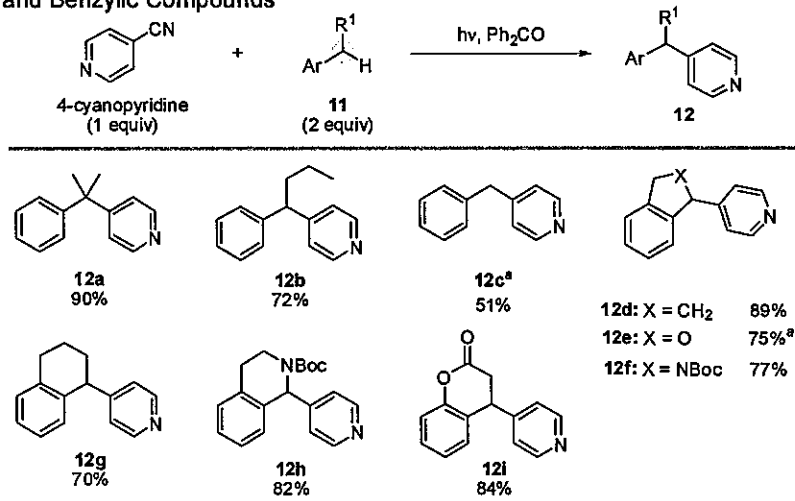
本反応はベンジル位のメチン、メチレン、メチルC(sp³)-H結合のいずれにおいても円滑に進行した(12a-c)。特にメチンC(sp³)-H結合をベンジル位に有する化合物では、

四級炭素を含む生成物を高収率で得ることができた(12a)。また、炭素環やヘテロ環と縮環した2環性骨格を有する化合物においても、高収率で対応するピリジン誘導体を得ることができた(12d-i)。

以上のように星川は、光励起されたベンゾフェノンと様々なラジカル捕捉剤を組み合わせることで、C(sp³)-H結合に対してカルバモイル基、シアノ基、アルキニル基およびピリジン環を直接導入することに成功した。これらの官能基はいずれも高い酸化度を有しており、更なる化学変換の起点として合成的に極めて有用である。

この成果は、薬学研究に寄与するところ大であり、博士(薬学)の学位を授与するに値するものと認めた。

Scheme 5. Photochemically Induced Coupling Reaction of 4-Cyanopyridine and Benzylic Compounds



^a 11 (3 equiv) was employed.