〔別紙２〕

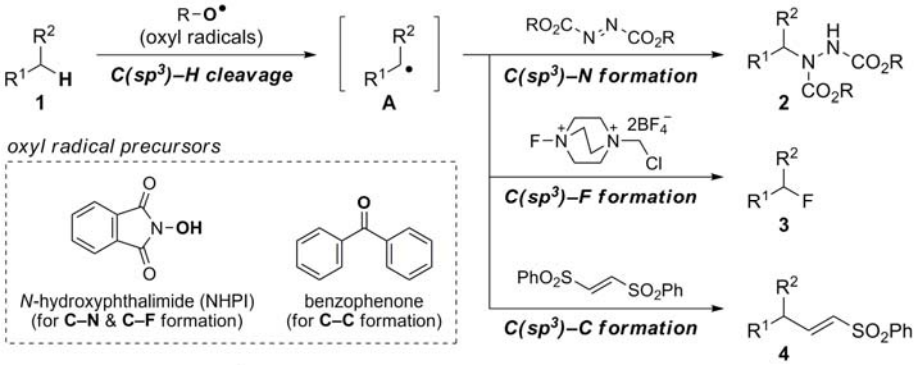
審　査　の　結　果　の　要　旨

氏　名　　天　岡　佑　紀

天岡佑紀は、「高反応性オキシルラジカルを利用する C(sp^3)-H 結合変換法の開発」のタイトルで、研究を展開し、C(sp^3)–H 結合の直接的なアミノ化、フッ素化およびアルケニル化の開発に成功した。以下に、その詳細を述べる。

新しい分子変換法の開発は、医薬品や天然物に代表される有機化合物の革新的な合成戦略を提供する。その中でも、炭素骨格上の C–H 結合を直接変換する手法は、目的化合物の合成短工程化に極めて有効であり、近年めざましい発展を遂げている。しかし、その多くは芳香環 C(sp^2)–H 結合を標的とする遷移金属を用いた反応であり、酸性度の低さや β 水素脱離の競合が障害となる C(sp^3)–H 結合への応用例は未だ限られている。そこで天岡は、分子の多様な 3 次元構造を構築可能な新規方法論の確立を志向し、ラジカル化学を基盤とする C(sp^3)–H 結合変換法の開発に着手した。

天岡は、反応性の低い C(sp^3)–H 結合の活性化剤として、オキシルラジカルに着目した(Scheme 1)。オキシルラジカルは高い反応性および求電子性を示すことから、標的分子 **1** の最も電子豊富な C(sp^3)–H 結合を、化学選択的に均等開裂できると予想した。生じる電子豊富な炭素ラジカル中間体 **A** を、様々な求電子性ラジカル受容体により捕捉することで、sp^3 混成炭素を網羅的に官能基化(**2-4**)する計画を立てた。高反応性オキシルラジカルの発生方法として、*N*-ヒドロキシフタルイミド(NHPI)の 1 電子酸化、もしくはベンゾフェノンの光励起を用いることとした。

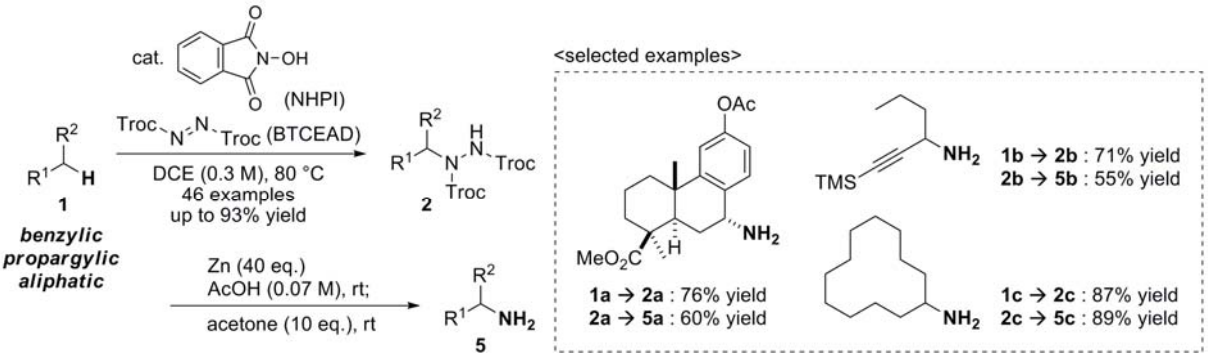


Scheme 1. Radical C(sp^3)–H transformation using oxyl radicals and various radical acceptors

1. アゾジカルボン酸エステルを利用する C(sp^3)–H 結合のアミノ化反応

窒素官能基は、医薬品や天然物に多く存在し、それらの生物活性の発現に大きな役割を担っている。そのため、含窒素化合物の効率的な合成法の開発は、有機合成化学における重要な研究分野の 1 つである。天岡は、アゾジカルボン酸エステルの優れたラジカル受容体能に着目し、窒素官能基の直接導入反応の確立を目指した。

条件検討の結果、触媒量の NHPI とアゾジカルボン酸ビストリクロロエチル(BTCEAD)の組み合わせが、ベンジル位、プロパルギル位および脂肪族 C(sp^3)–H 結合のアミノ化に有効であることを見出した(Scheme 2)。本反応において BTCEAD は、NHPI を 1 電子酸化しオキシルラジカルを発生させる役割と、C(sp^3)–H 結合の均等開裂により生じる炭素ラジカル中間体を捕捉する役割を担う。続いて、生成物のヒドラジン **2** を亜鉛で還元処理することにより、Troc 基の脱保護と N–N 結合の切断を一挙に行い、対応する第一級アミン **5** を効率良く得た。穏和な条件下、有機合成において有用性の高い第一級アミンをわずか 2 工程で得られる本手法は、含窒素化合物の合成を大幅に効率化する。

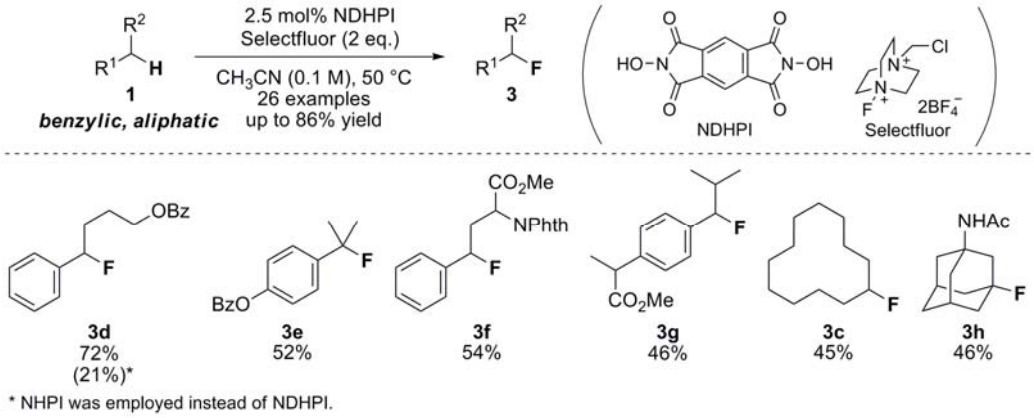


Scheme 2. Radical C(sp^3)–H amination using NHPI and azodicarboxylates for synthesis of primary amines

2. Selectfluor を利用する C(sp^3)–H 結合のフッ素化反応

医薬品や農薬などに対するフッ素原子の導入は、それらの物性を劇的に変化させることで、薬理活性の増大や代謝安定性の向上をもたらす重要な化学変換である。現在までに含フッ素化合物の合成法は多数報告されているが、C(sp^3)–H 結合を C(sp^3)–F 結合に直接変換する手法は極めて限られている。そこで天岡は、C–H 活性化剤として高反応性オキシルラジカルを利用する、C(sp^3)–H 結合フッ素化反応の開発に着手した。

条件検討の結果、NHPI の類縁体である *N,N*-ジヒドロキシピロメリットイミド(NDHPI)と、求電子的フッ素化剤 Selectfluor の組み合わせが、ベンジル位および脂肪族 C(sp^3)–H 結合のフッ素化に有効であることを見出した(Scheme 3)。このとき、NDHPI は NHPI と比較してより高い触媒活性を示した(**3d**)。続いて、最適化した条件を用いて基質一般性の検討をおこなった。その結果、フッ素原子の導入されたホモフェニルアラニン誘導体 **3f**、イブプロフェン誘導体 **3g** およびアマンタジン誘導体 **3h** などを、わずか 1 工程で合成することに成功した。以上のように本手法は、新規フッ素化合物の創出効率を飛躍的に向上させる。



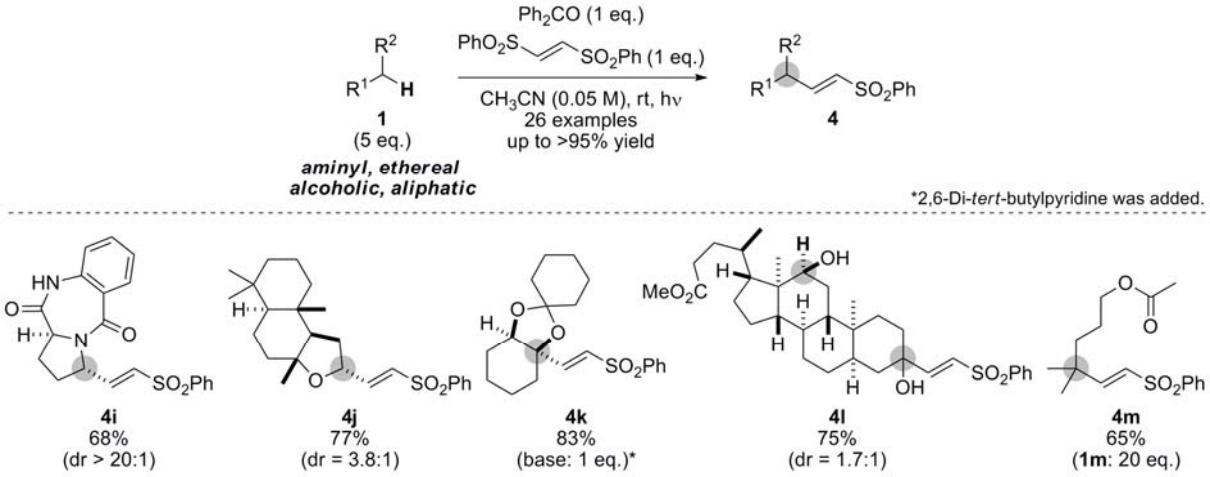
Scheme 3. Radical C(sp^3)–H fluorination using NDHPI and Selectfluor

3. ビスフェニルスルホニルエチレンを利用する C(sp^3)–H 結合のアルケニル化反応

有機化合物の炭素骨格を構築する C–C 結合形成反応は、有機合成化学の根幹を成す最も重要な分子変換法の 1 つである。その中でも、カルボニル基やスルホニル基などの極性官能基を有する炭素ユニットの導入反応は、さらなる構造変換の起点を提供することから極めて有用である。そこで天岡は、上記の知見を踏まえ、オキシルラジカルの化学を C(sp^3)–H 結合に対する炭素ユニット導入反応へ応用することを計画した。

アミノ化反応に有効であったアゾジカルボン酸エステルとの構造類似性に着目し、含炭素ラジカル受容体としてビスフェニルスルホニルエチレンを用い、条件検討をおこなった。その結果、オキシルラジカルの発生方法としてベンゾフェノンの光励起を利用することで、C(sp^3)–H 結合のアルケニル化が進行することを見出した(Scheme 4)。このとき、NHPI および NDHPI をオキシルラジカル前駆体に用いる条件では、目的のアルケニル化は進行しなかった。本反応は、アミド窒素 α 位(**4i**)

や、エーテルおよびアルコール酸素 α 位(**4j-l**)、脂肪族メチン炭素(**4m**)など、電子豊富な C(sp^3)–H 結合に対して高い化学選択性を示した。電子的環境の類似した 2 つのアルコール酸素 α 位を有する **4l** においても、立体障害の差異による反応点の制御に成功したことは特筆に値する。以上のように本手法は、構造的に複雑な化合物に対しても高い化学選択性を示す、優れた炭素骨格構築法である。



Scheme 4. Photochemically induced radical C(sp^3)–H alkenylation using bis(phenylsulfonyl)ethylene

以上のように天岡は、高反応性オキシルラジカルと求電子性ラジカル受容体を利用する統一的な手法により、C(sp^3)–H 結合のアミノ化、フッ素化およびアルケニル化に成功した。炭素骨格に含まれる sp^3 混成炭素を直接的かつ網羅的に官能基化できる本手法は、有機化合物の多様な 3 次元構造を構築する新規方法論として、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。