

| | |
|-----------|--|
| 氏名 | 三宅 葉月 |
| 学位の種類 | 博士 (工学) |
| 学位記番号 | 自博甲第 27 号 |
| 学位授与年月日 | 令和 8 年 3 月 19 日 |
| 学位授与の要件 | 学位規則第 4 条第 1 項 |
| 文部科学省報告番号 | 甲第 891 号 |
| 専攻名 | 創成理工学専攻 |
| 学位論文題目 | Studies on Aerobic Oxidative C–H Functionalization of Tertiary Amines Using Flavin Catalysts (フラビン触媒を用いる 3 級アミンの酸素酸化的 C–H 官能基化に関する研究) |
| 論文審査委員 | 主査 島根大学教授 西垣内 寛 島根大学教授 飯田 拡基 島根大学教授 山口 勲 |

論文内容の要旨

本論文では、カチオン性のリボフラビン誘導体の触媒作用を活用した、3級アミンの酸素酸化的な α -C–H 結合活性化とそれを利用した分子変換反応について述べる。特に、テトラヒドロイソキノリン (THIQ) を基質として用い、種々の求核剤との間の脱水素型クロスカップリング (CDC) による C–C や C–O 結合形成反応、および酸素添加による C=O 結合形成反応に関する研究について詳述する。

酸化反応は、自然界において極めて重要な反応の一つであるとともに、石油由来の炭化水素の多様な化学変換を可能とする基盤技術としても利用されている。酸化反応には一般的に化学量論量の酸化剤が必要であるが、経済的かつ環境的に持続可能な酸化手法を開発するためには、その汎用性、コスト、環境負荷を慎重に考慮する必要がある。この点で、地球の大気の約 21% を占める分子状酸素 (O_2) は極めて魅力的な酸化剤である。しかし、 O_2 は酸化力が低いため、高温・高圧条件下で反応させる必要があり、その結果、化学選択性が大きく低下するという課題があった。そのため、穏和な条件で O_2 を活性化できる触媒手法の開発が求められてきた。

フラビン化合物は、ビタミン B_2 として知られるリボフラビンの類縁体であり、酸素添加酵素であるフラビンモノオキシゲナーゼ (FMO) の機能を模倣する目的で、その酸化触媒作用が研究されてきた。特に近年、フラビンは、2 電子の授受による基質の酸化・還元や、 O_2 の活性化を可能にする有機分子触媒として注目されている。その触媒反応は、(i) 酸素添加を行うモノオキシゲナーゼ型反応と、(ii) 基質から水素を引き抜く脱水素酸化 (デヒドロゲナーゼ型) 反応の 2 種類に大別される。これまでの報告例では、 O_2 を活性化して基質の酸素添加を行うモノオキシゲナー

ゼ型の反応が多く報告されている。しかしながら、このモノオキシゲナーゼ型の酸化反応では、フラビンに2電子を供給するために還元剤を添加する必要があり、還元剤由来のコストや廃棄物の問題が生じていた。一方、筆者の所属する研究グループでは、フラビン触媒が基質を活性化して一電子移動を促し、生じた基質のラジカル中間体がO₂と直接反応する、外部還元剤を必要としない新しい酸素酸化システムを最近報告した。この手法は環境負荷の低い酸化法として魅力的であり、さらなる応用が期待されていた。このような背景のもとで筆者は、フラビン触媒のこれまであまり報告例のなかったデヒドロゲナーゼ型の脱水素酸化機能や、基質との1電子移動反応に着目し、環境負荷の低い新しいフラビン触媒反応の開発を目指して研究を行った。その結果、第2-4章で述べるような、還元剤を用いずとも進行する種々の酸素酸化反応の開発に成功した。

第2章では、フラビン触媒の酸素酸化作用を利用し、THIQの3級アミン部位の α 位のC-H結合を活性化して進行するC-C結合形成反応について述べる。本章では、これまで報告例の少ない、フラビンのデヒドロゲナーゼ型の脱水素酸化能を活用し、THIQの脱水素的活性化を経て炭素求核剤とのC-C結合形成を達成した。この触媒系は、 α -メチレンカルボニル化合物との酸素酸化的なマンニッヒ型反応、ニトロメタンとのアザヘンリー型反応、さらにインドール化反応を可能とし、多様なイソキノリン誘導体を合成することが可能である。本手法では、金属および光を用いない穏和な条件下で、THIQの酸化的C-H活性化とO₂ (1 atm)の効率的な活性化を可能とし、副生成物として無害な水のみを生成するグリーンなCDC反応を達成することができた。

第3章では、フラビン触媒を用いたTHIQの一電子酸化による α -C-H活性化を利用した酸素酸化的C=O結合形成(α -酸素化)と、THIQの脱水素酸化を利用したアルコールとのC-O結合形成(α -アルコキシ化)反応について述べる。これら2種類の反応では、異なる酸化還元特性をもつフラビン触媒を利用することで、THIQ由来の中間体から選択的にC=O結合またはC-O結合を形成することが可能となる。いずれの反応も、O₂または空気を酸化剤として利用し、外部還元剤や金属、光照射を必要とせずに、高効率かつ高選択的に進行する。

第4章では、フラビンとヨウ素を併用した二成分触媒系による、THIQと炭素求核剤との間のC-C結合形成反応について述べる。本触媒系は、ヨウ素触媒によるCDCを利用して、THIQとカルボニル化合物との酸素酸化的マンニッヒ型反応、あるいはニトロメタンとのアザヘンリー型反応を効率的に進行させることができる。第2および3章で示したフラビン触媒による酸化反応とは異なり、本反応はヨウ素触媒により媒介されるTHIQのアミン部位の α -C-H酸化を経て進行する。フラビン触媒は、基質の酸化に伴い生成するI⁻を酸素酸化によってI₂へと再生する役割を担っている。さらに、このフラビン-ヨウ素触媒系は、THIQと活性アルキンやキノンなどの双極性試薬との連続的な酸化的1,3-双極子付加環化・芳香化反応を可能とし、ピロロ[2,1-*a*]イソキノリン誘導体を効率的に生成することを明らかにした。本二成分触媒系では、フラビン触媒を活用することでO₂を末端酸化剤として利用し、副生成物として無害な水のみを生成する、持続可能な酸化変換を実現することに成功した。

論文審査結果の要旨

本論文は、カチオン性のリボフラビン誘導体の触媒作用を活用した、3級アミンの酸素酸化的な α -C-H結合活性化とそれを利用した分子変換反応についてまとめたものであり、全4章から構成されている。

第1章は序論であり、当該研究の背景と研究目的について記載されている。特に、本論文研究全体で重要となる酸素酸化反応やC-H結合の活性化、フラビン化合物の触媒機能などについて述べられており、第2~4章の概要についても記してある。

第2章では、フラビンの脱水素酸化機能に着想を得て開発された、3級アミンの酸素酸化による脱水素型クロスカップリング(CDC)反応についてまとめられている。特に、モデル基質としてテトラヒドロイソキノリン(THIQ)を用い、窒素の α 位のC-H結合を活性化させて種々の求核剤とCDC反応させることで、新たなC-C結合を形成できることを報告している。副生成物として無害な水のみしか生じないグリーンな反応系が構築されていることが特筆される。

第3章では、第2章で見出した α -C-H結合活性化技術を応用し、THIQとアルコールとのCDCによるC-O結合形成(α -アルコキシ化)反応について報告している。さらに、フラビン触媒がTHIQを一電子酸化して α -C-H結合を活性化したのち、分子状酸素と反応してC=O結合が形成することも記載されている。異なる酸化還元特性をもつフラビン触媒を利用することで、C-OまたはC=O結合形成を選択的に進行させることが可能となる。いずれの反応も、一気圧の分子状酸素または空気を酸化剤として利用でき、高効率で目的化合物が得られる。

第4章では、フラビン触媒とヨウ素触媒を組み合わせた二成分触媒系による、THIQのC-H結合活性化とC-C結合形成反応について報告している。本章の手法ではヨウ素がC-H結合活性化の触媒として機能しており、フラビン触媒を用いる第2、3章の手法とは異なる。汎用性の高いヨウ素を触媒として利用できるため、本手法は様々な基質との反応に利用できる。例えば、THIQとカルボニル化合物との酸化的マンニッヒ型反応、あるいはニトロメタンとの酸化的アザヘンリー型反応が報告されている。さらに、THIQと活性アルケンなどの双極性試薬との酸化的1,3-双極子付加環化・芳香化反応により、ピロロ[2,1-*a*]イソキノリン誘導体が生成することも明らかにしている。

本論文で取り扱う酸化反応は、極めて重要な化学反応の一つであるが、経済的かつ環境的に持続可能な手法の開発が課題となっていた。三宅氏が報告した種々の反応は、いずれも大気中に豊富に存在する分子状酸素によって駆動する環境負荷の低い手法であり、その学術的意義は大きい。また、本論文ではこれまで報告例のほとんどなかったフラビン触媒のC-H結合活性化機能に焦点を当てている。その結果、新規性の高い研究成果が多数含まれており、その学術的インパクトは高い水準にあると判断できる。得られた成果の一部は、申請者を筆頭著者とする3編の関連論文として査読付き英字学術誌で発表されており、公聴会における発表と質疑応答でもその内容の新規性と重要性が認められた。以上に鑑みて、申請者の論文は博士の学位授与に値するものと審査委員が全員一致し判定した。