

## 審査の結果の要旨

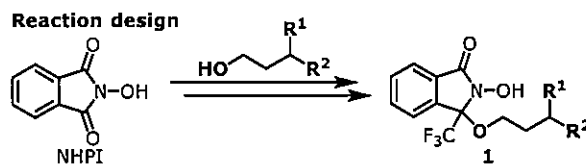
氏名 小澤 淳

小澤淳は、「C(sp<sup>3</sup>)-H 官能基化反応の開発：既存触媒 NHPI の発展と新規銀触媒の開発」というタイトルで、以下の二種類の研究を行った。

1. 高い官能基許容性を持つ位置選択的 C(sp<sup>3</sup>)-H 酸素化反応の開発

NHPI (*N*-hydroxyphthalimide)は分子酸素を酸化剤として不活性な C(sp<sup>3</sup>)-H 結合を酸素化できる触媒であり、精力的に研究されてきた。小澤淳は修士課程でNHPIの誘導体を用いて位置選択的 C(sp<sup>3</sup>)-H 酸素化反応の開発に取り組んだ。すなわち、NHPI 骨格を配向基として用い、酸素化する基質であるアルコールをその配向基に共有結合で繋ぎ、位置選択性が発現するような反応を設計した。そして配向基部位の構造の最適化、C(sp<sup>3</sup>)-H 酸素化反応の条件検討、基質一般性の検討を行った。博士課程では引き続き基質一般性の検討と、配向基部位の除去の検討を中心に研究に取り組んだ。

## Reaction design

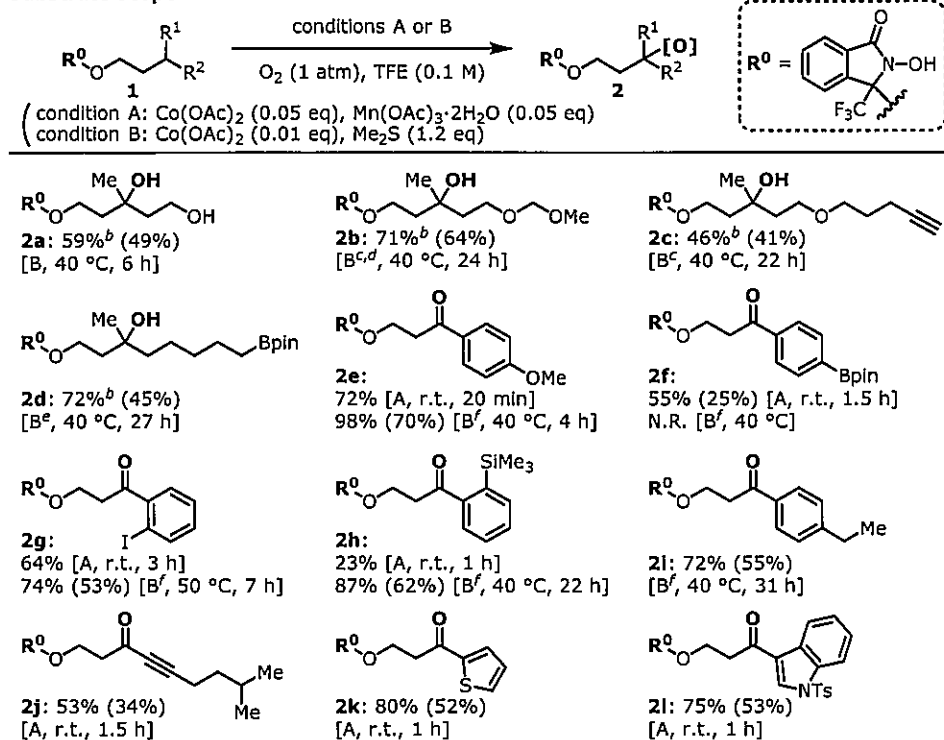


基質一般性の検討により、様々なアルコールが酸素化できることが判明した。この際反応が分子内反応であることから、

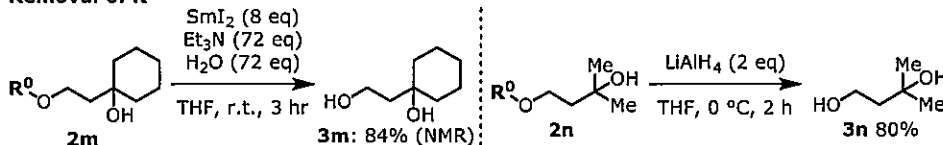
アルコール部位に酸化されうる C(sp<sup>3</sup>)-H 結合が複数ある場合でも R<sup>0</sup>に近い C(sp<sup>3</sup>)-H を優先的に反応させることができた。また反応条件が温和であること(反応温度が室温から 50 °C、及び酸化剤が分子酸素であること)により、通常酸化に弱いとされる多くの官能基を損なうことなく C(sp<sup>3</sup>)-H 酸素化反応が進行した。

配向基部位 R<sup>0</sup> は LiAlH<sub>4</sub> または SmI<sub>2</sub> による還元条件によって除去することができた。しかしより温和な反応条件 (LiBH<sub>4</sub> や Mg など) では反応がほとんど進行しないか低い収率にとどまった。

## Substrate scope



<sup>a</sup> <sup>1</sup>H NMR yields are calculated using 1,1,2,2-tetrachloroethane as an internal standard. Isolated yields are in parentheses. <sup>b</sup> SM **1** and TM **2** were obtained as diastereoisomer mixtures. <sup>c</sup> 2 equiv of Me<sub>2</sub>S were used. <sup>d</sup> 0.05 M. <sup>e</sup> 3 equiv of Me<sub>2</sub>S were used. <sup>f</sup> 2.2 equiv of Me<sub>2</sub>S were used.

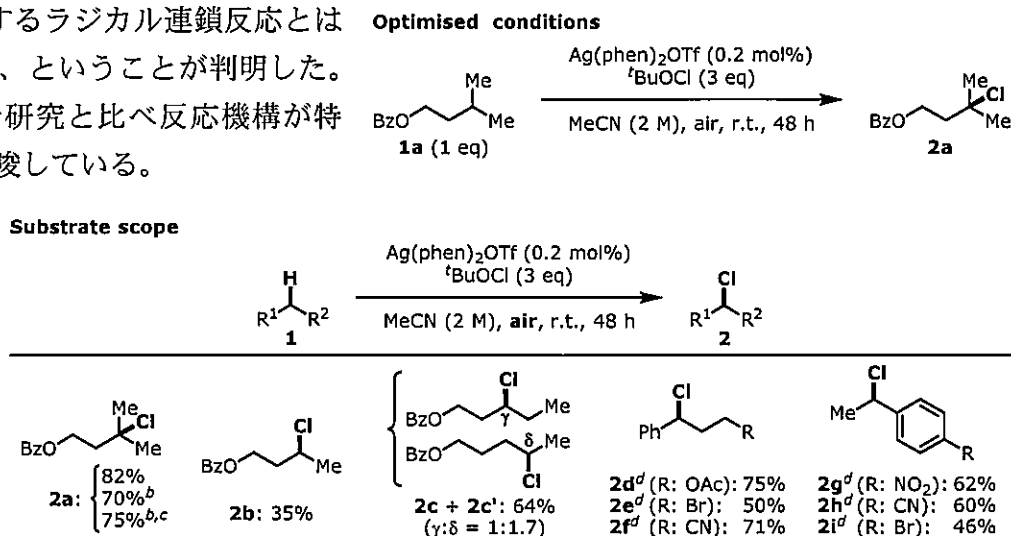
Removal of R<sup>0</sup>

## 2. 銀触媒による C(sp<sup>3</sup>)-H 塩素化反応の開発

NHPI は既に多くの研究がなされており、触媒系の新規性に乏しく、また他の反応への展開も限られている。そこで小澤淳は C(sp<sup>3</sup>)-H 結合変換反応の新しい触媒の開発に着手した。

初期検討の結果、銀錯体 Ag(phen)<sub>2</sub>OTf を触媒とした C(sp<sup>3</sup>)-H 塩素化反応を見出した。この反応条件は脂肪族カルボン酸をラジカル脱炭酸させてカルボキシ基を塩素に変換する反応と同じ反応条件であったが、その報告の中に C(sp<sup>3</sup>)-H 塩素化反応に関する記述は無かった。銀による C(sp<sup>3</sup>)-H 変換反応は幾つか報告があるが、C(sp<sup>3</sup>)-H 塩素化反応はこれまでに報告が無かった。そこで触媒の新規性を鑑みてこの反応の検討を続けた。反応条件検討の結果、(1) 反応の進行は水・酸素によって大きな影響は受けない、(2) 酸素雰囲気下であっても C(sp<sup>3</sup>)-O 結合形成は観測されない、(3) <sup>t</sup>BuO ラジカルを介するラジカル連鎖反応とは異なる反応性を示す、ということが判明した。これらの特徴は先行研究と比べ反応機構が特殊である可能性を示唆している。

最適条件をもとに基質一般性の検討を行った。反応性の高いベンジル位だけでなく、反応性の乏しい3級や2級の C(sp<sup>3</sup>)-H 結合の塩素化も室温で進行した。また **1a** に関しては1 g スケール



<sup>a</sup> The conditions: **1** (2 mmol, 1 eq), Ag(phen)<sub>2</sub>OTf (0.004 mmol), <sup>t</sup>BuOCl (6 mmol), and MeCN (1 mL), at room temperature. **2** was isolated by silica gel column chromatography. <sup>b</sup> 5 mmol (1 g) of **1a** was used. <sup>c</sup> Catalyst was prepared by mixing AgOTf (0.01 mmol) and 1,10-phen (0.02 mmol) in situ. <sup>d</sup> anhydrous MeCN and 2 eq of <sup>t</sup>BuOCl were used under Ar.

ルの反応においても問題なく C(sp<sup>3</sup>)-H 塩素化が進行し、あらかじめ銀錯体を錯形成させなくても AgOTf と 1,10-フェナントロリンを反応系中で混ぜるだけでも触媒として機能した。今後は酸化剤や配位子を変更することで塩素化以外の C(sp<sup>3</sup>)-H 変換反応へ展開することが期待される。

反応機構については不明な点が多いが、<sup>t</sup>BuO ラジカルによるラジカル連鎖反応ではないことは判明している。現段階では炭素ラジカル中間体を経由するラジカル反応か、または C(sp<sup>3</sup>)-H 結合切断後に C(sp<sup>3</sup>)-Ag 結合を形成してアルキル銀中間体を経由する反応かのどちらかが有力ではないかと考えられているが、反応機構の解明には更なる検証実験が必要である。

以上の業績は、安定な C(sp<sup>3</sup>)-H 結合を温和な条件で活性化して他の官能基へと変換する方法の開発に有意に寄与するものであり、博士（薬科学）の学位論文として合格と認められる。