

論文の内容の要旨

論文題目 *N*-ヒドロキシラジカル触媒の開発と空気酸化反応への応用

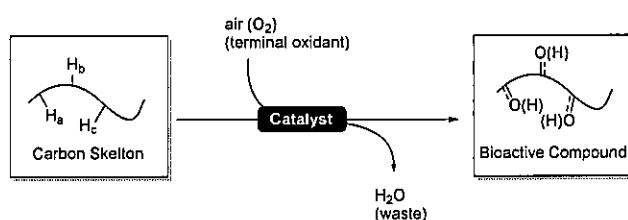
氏名 加堂 陽一

1. 背景

酸素は大気中から入手容易であり、枯渇の懸念が無く、理論上の副生成物は水のみであることから環境調和型である理想的な酸化剤といえる。アルコールのアルデヒドへの酸化反応において有機触媒による酸素酸化反応の副生成物（廃棄物）の量は化学量論量以上の試薬を用いる Jones 酸化や Swern 酸化と比較して際立って少ない。

酸素官能基は有機化合物に遍く存在する置換基であり水素結合により標的分子と相互作用することで活性発現の直接原因となっていることが多い。酸素官能基を効率的かつ選択的に合成する方法は天然物及び医薬品を含む生物活性化合物を合成するための最重要研究課題の一つとされる。特に有機化合物に遍在する炭素-水素(C-H) 結合を触媒的に活性化し炭素-酸素 (C-O) 結合に変換する「触媒的 C-H 酸化反応」は、基質の事前活性化を必要としないこと、副生成物が少ないことからステップエコノミーとアトムエコノミー共に優れた理想的な反応形式である。酸素を酸化剤とする反応が理想的であるが、酸素の大部分は三重項状態で存在するため速度論的に安定であり、有機化学反応に用いるためには適した試薬・触媒により基質を活性化する必要がある (Figure 1).

Figure 1. C-H Oxidation with Feasible Catalyst



選択性の高い触媒的 C-H 酸化反応を達成するには電子的及び立体的要因を調整することで望む位置で基質を変換できる触媒の開発が必須である。中でも触媒的なラジカル反応は穏和な反応条件であることから官能基許容性に優れ複雑な化合物の後期工程における修飾をも可能とする有望な手法で

ある。アミノキシラジカルの中でも高い酸化電位と小さい立体障害を兼ね備える keto-ABNO を触媒とした α -フルオロアルキルアルコール類の α -フルオロアルキルケトンへの酸素酸化反応の研究と、NHPI のカルボニル基の一つを CF₃ 基で置換することで脂溶性の向上と電子求引効果による NO-H 結合の BDE の増大を期待し、更に芳香環部位に電子求引性基を配した非平面型 *N*-オキシラジカル前駆体の開発とベンジル位 C-H 結合の酸素酸化反応への応用の研究を行った。

2. 目的

N-オキシラジカル触媒を用いた分子状酸素を末端酸化剤とした酸化され難いパーフルオロアルキルのフルオロケトンへの酸化反応及び、非平面型の *N*-オキシラジカル触媒を開発し触媒的 C-H 酸素酸化反応に応用する。

3. α -フルオロアルキルアルコール類のフルオロアルキルケトンへの有機触媒による酸素酸化反応

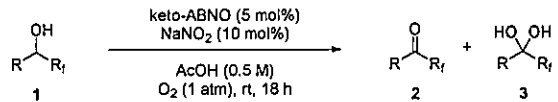
トリフルオロメチル (CF_3) 基に代表されるフルオロアルキル (R_f) 基を含有する化合物は、フッ素原子の強い電子求引性に由来する脂溶性の高さ、熱及び酸化への安定性の高さという独特の性質を有する。フルオロアルキルケトンは優れた性質を持つにもかかわらず、効率的で基質一般性の高い合成手法は知られていない。2 級 α -パーフルオロアルキルアルコールを酸化しパーフルオロアルキルケトンとする反応は有力な合成法である。しかしながら、フルオロアルキル基の強い電子求引性のため通常の条件下による酸化反応は困難である。

報告されている α -パーフルオロアルキルアルコールの酸化反応は化学量論量の酸化剤が必要かつ加熱条件が必要な場合が多く、かつ適応範囲に課題を残している。環境面を考慮すると触媒的な酸素酸化反応が理想的であるが、 α -トリフルオロメチルアルコールの触媒的酸素酸化は、著者が研究着手した当時では $\text{CuCl}/\text{DEAD}/\text{O}_2$ 系が唯一の反応例であった。

α -パーフルオロアルキルアルコールの酸化反応に適した N -オキシラジカルを決定するために、 α -トリフルオロメチルデカナール **1a** を基質とし N -オキシラジカル/ NO_x/O_2 触媒系による

酸化反応の検討を行った。種々のアミノキシラジカルを用いて酸化反応を行った中で、触媒量の keto-ABNO を用いた場合が最も良い収率で α -トリフルオロメチルケトン **2a** を与えた。続けて、keto-ABNO/ NO_x/O_2 触媒系を用いたアルコールの酸化反応条件の最適化を行った。触媒量の硝酸に代えて溶媒量の酢酸を用いた場合において目的のケトン **2a** は全く得られなかった。しかし、溶媒量の酢酸中で反応を行うと収率が向上し、更に触媒を半減しても、**2a** の収率に影響はなかった。対照的にヨウ化銅を用いた銅アルコキシドを経由する活性化方法では、目的物は全く得られなかった。最適化した酸素酸化条件を用いて基質一般性の検討を行った (Table 1)。4-CN (**1b**)、4-CHO (**1c**)、4-CO₂H (**1d**)、4-Br (**1f**)、4-NO₂ (**1g**)、もしくは 3,5-(NO₂)₂ (**1h**) の電子求引性基、もしくは 4-OMe (**1e**) の電子供与性基を持つアリアルトリフルオロメチルメタノールは置換基が反応条件で冒されること無く、良好な収率で生成物を与えた。*o*-位に Me 基を持つ **1i**、ピリジン環に置換した **1j** 及び **1k**、(ピナコレート) ボリル (PinB) 基を有する **1l**、2 つのトリフルオロメタノール部位を持つ **1m**、及びアリアルアルコ

Table 1. Catalytic Aerobic Oxidation of α -Fluoroalkyl Alcohols.

entry	substrate	NMR/GC yield (%) ^{a)}	after purification ^{b)}	
			yield (%)	[2 / 3 ratio]
				
1	1b (Ar = 4-CN-C ₆ H ₄)	99	97	[0 / 100]
2	1c (Ar = 4-CHO-C ₆ H ₄)	87	80	[24 / 76]
3	1d (Ar = 4-HO ₂ C-C ₆ H ₄)	99	72	[94 / 6]
4	1e (Ar = 4-MeO-C ₆ H ₄)	85	83	[100 / 0]
5	1f (Ar = 4-Br-C ₆ H ₄)	86	65	[100 / 0]
6	1g (Ar = 4-NO ₂ -C ₆ H ₄)	99	93	[100 / 0]
7	1h (Ar = 3,5-(NO ₂) ₂ -C ₆ H ₃)	88	89	[69 / 31]
8 ^{d)}	1i (Ar = 2,4,6-Me ₃ -C ₆ H ₂)	81	70	[100 / 0]
9	1j (Ar = 4-pyridyl)	99	99	[0 / 100]
10	1k (Ar = 2-pyridyl)	93	58	[10 / 90]
11	1l (Ar = 4-B(pin))	75	71	[100 / 0]
12	1m ^{e)}	99	93	[0/33 / 67] ^{e)}
13 ^{d)}	1n	99	99	[100 / 0]
14	1o	98	81	[100 / 0]
15	1p ^{e)}	83	84	[0 / 100]
16	1a	89	66	[100 / 0]
17	1q	91	31	[100 / 0]
18	1r	85	85	[100 / 0]
19	1s	91	82	[100 / 0]
20	1t	96	89	[100 / 0]

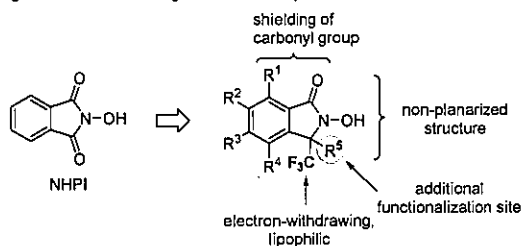
ール **1n** は置換基の影響を受けずに酸化反応が進行し高い官能基許容性が示された。シクロプロパン **1o** やエポキシド **1p**, アルキル基を持つ **1a**, フェネチル基を持つ **1q**, アダマンタン骨格を持つ **1r** においても酸化反応が進行し優れた基質一般性を示した。更により電子求引性を増したノナフルオロブチル基を持つ **1s** やエトキシカルボニルジフルオロメチル基を持つ **1t** においても同様の酸化反応が進行した。keto-ABNO/NO_x/O₂ 触媒系における反応機構は以下のように推定している。本反応の活性種は, keto-ABNO が NO_x により酸化され生じたオキソアンモニウムカチオンである。活性種とアルコールが反応して中間体を形成し, 続けてケトンと還元型触媒が生成する。NO_x がを酸化してが再生することで触媒サイクルは完結する。生じた NO_{x,1} は末端酸化剤である O₂ もしくは H₂O₂ により NO₂ へと再酸化されると同時に, H₂O もしくは H₂O₂ が生成する機構であると考えられる。

4. 非平面型 *N*-オキシラジカル触媒の開発

N-ヒドロキシフタルイミド (NHPI) は *sp*³ C-H 結合を活性化し, C-O 結合へと変換することに加え, C-C, C-N, C-F 結合へと変換する反応を触媒する。NHPI 誘導体は優れた C-H 活性化触媒となり得るにも関わらず, 構造変換を行うことにより触媒活性を向上させた例は限られている。研究例は電子求引性基を導入して NO-H 結合の BDE を増大させる方法, カルボニル基を立体的に保護し分解反応を抑制する方法の二つに大別される。

所属研究室からの先行研究として, CF₃ 置換型 *N*-オキシル化合物を配向活性化基として用い, アルコール遠隔位 (γ / δ 位) の分子内位置選択的 C-H 酸素酸化反応への応用が報告されている。アルコールと結合する場所を確保すべく NHPI の電子求引性カルボニル基を一つ取り除いているが, これにより NO-H 結合の BDE が減少してしまう。しかしこの *sp*³ 炭素に電子求引性基であるトリフルオロメチル (CF₃) 基を置換させることで反応性が維持され, 活性化の非常に難しいメチレン C-H 結合なども変換可能となっている。この CF₃ 置換基導入の考え方は, 非平面型 *N*-ヒドロキシル触媒の設計にも援用できると考えた。また CF₃ 基は脂溶性も高いことから, NHPI の懸念点の一つである有機溶媒への溶解度向上も予測される。同時に NO-H 部位に隣接する炭素原子

Figure 2. Structural Design of Novel *N*-Oxyl Radical Precursor.



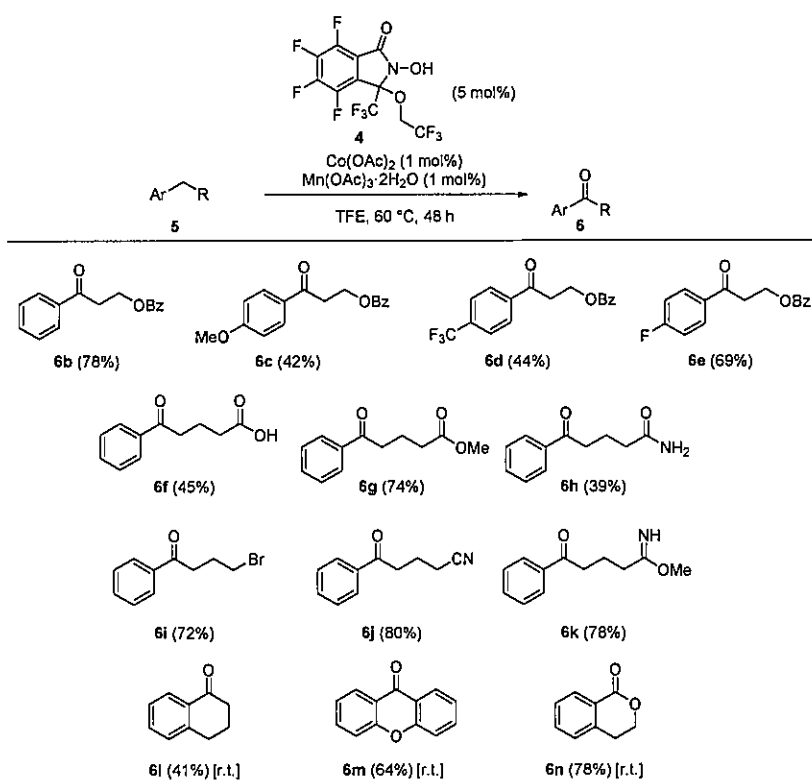
の置換基 (R⁵) を構造変換することで NO-H 結合の BDE を調節可能である。芳香環部位の R¹ を高い官能基で置換することでカルボニル基の反応性を下げ, *N*-オキシラジカルの自己分解反応を抑制し触媒の安定性を増すことも期待できる。加えて芳香環 4,5,6,7 位 (R¹-R⁴) の変換は BDE の増大と溶解度向上に寄与すると考えられる (Figure 2)。

合成した触媒をベンジル位酸素酸化反応に使用して比較した。対照実験として触媒量の NHPI を用いてベンジル位酸化反応を行った場合は反応時間 12 h で 92% 収率でケトンを与えた。R⁵ を OMe 基で置換した化合物においても触媒活性を示し, R⁵ を電子求引性である OCH₂CF₃ 基もしくは CH₂C(O)Ph 基で置換した触媒を用いた際は収率が向上した。芳香環上の R¹ を Me 基で置換した触媒は収率の向上がみられなかった。一方で R¹ を電子求引性の CF₃ 基で置換した触媒と R¹-R⁴ のすべてをフッ素原子で置換した触媒を使用した際は収率の向上が見られた。

有効な置換基同士の組み合わせによる触媒活性の向上を検討した。R⁵ = CH₂C(O)Ph, R¹ = CF₃ を組み合わせた触媒は R¹ = H, R⁵ = OMe の触媒と比較して活性の向上はみられなかった。R¹-R⁴ = Cl R⁵ = OCH₂CF₃ 及び R¹-R⁴ = F, R⁵ = OCH₂CF₃ の組み合わせで置換した触媒はいずれも相加効果的な活性向上がみられ、中でも R¹-R⁴ = F, R⁵ = OCH₂CF₃ の組み合わせで置換した触媒 4 を用いた場合はケトンの収率が 71% まで向上した。

最も良い触媒活性を示した触媒 4 を用いてベンジル位 C-H 酸素酸化反応の基質適応範囲の

Table 2. Scope of Benzylic C-H Oxidation with *N*-Hydroxy Precatalyst 4.^{a)}



a) Yields are described as isolated yields.

検討を行った (Table 2). 芳香環上に電子供与性基である OMe 基 (6c), 及び電子求引性基である CF₃ 基 (6d), F 原子 (6e) で置換した場合においても対応するケトンへの酸化反応が進行した。カルボン酸 (6f), エステル (6g), アミド (6h), ハロゲン (6i), ニトリル (6j), イミデート (6k) が共存する基質においてはベンジル C-H が選択的に酸化され、高い官能基許容性を持つことが明らかとなった。テトラリン (6l), キサンテン (6m), イソクマリン (6n) のより酸化されやすい環状アルキルアレーンは室温においても同様の条件下で反応が進行し対応するケトンを与えた。

5. 結論

N-オキシル化合物の特性に着目し keto-ABNO を触媒とした α -パーフルオロアルキルアルコールの酸化反応の開発と, NHPI を構造変換することによる 非平面型 *N*-オキシラジカル前駆体の開発に成功した。

立体障害が小さく酸化電位の大きい *N*-オキシラジカルである keto-ABNO の特性に着目し、これまでに酸化困難であった α -パーフルオロアルキルアルコールをパーフルオロアルキルケトンへと高い官能基許容性にて酸素酸化しうる反応の開発に成功した。

NHPI の C-H 結合を切断する性質に着目し、カルボニル基を *sp*³ 炭素として置換基をトリフルオロメチル基及び、アルコキシ、アリアル、アセトフェノンに変換することで C-H 酸素酸化反応を触媒する非平面型の *N*-オキシラジカル前駆体 4 を見出し、更なる最適化として芳香環部位を電子求引性基で置換することでもっとも高活性な触媒を創製した。最適化した触媒を用いて官能基許容性の高いベンジル位 C-H 酸素酸化反応に応用した。