

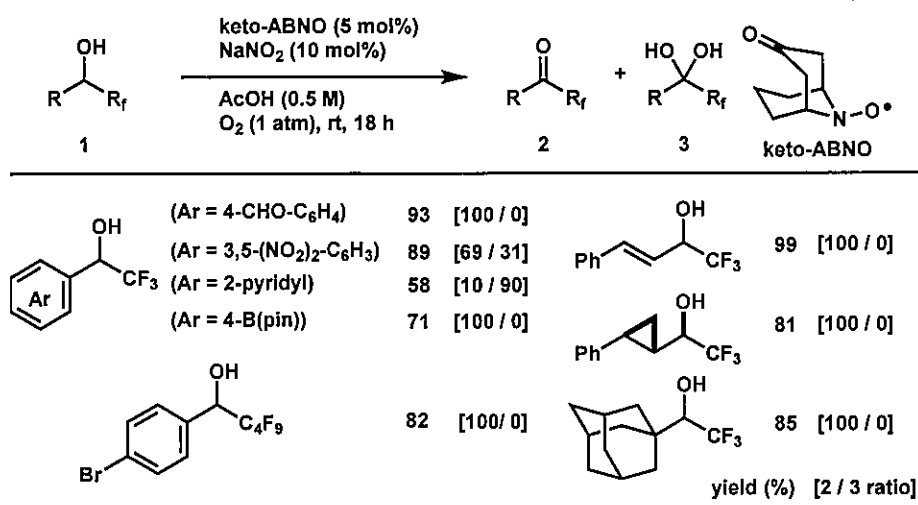
加堂は、「*N*-ヒドロキシラジカル触媒の開発と空気酸化反応への応用」というタイトルで、以下の2項目の研究を行った。

### (1) $\alpha$ -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

フルオロアルキル ( $R_f$ ) 基含有化合物は、フッ素原子の強い電子求引性や脂溶性の高さ、熱及び酸化への安定性の高さという医薬的に魅力有る性質を有する。一方で、その前駆体となるフルオロアルキルケトンの一般性の高い合成手法は現状では限られている。 $\alpha$ -フルオロアルキルアルコールを酸化し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が、フルオロアルキル基の強い電子求引性のため酸化は困難である。既報条件は化学量論量の酸化剤および加熱条件が必要とし、かつ適応範囲に課題を残す。環境面を考慮すると触媒的な酸素酸化反応が理想的だが、 $\alpha$ -フルオロアルキルアルコールの触媒的酸素酸化は、研究着手当時では  $\text{CuCl}/\text{DEAD}/\text{O}_2$  系が唯一の反応例だった。しかし、爆発性のある DEAD を使用する点と加熱条件が必要になる点で改善の余地があった。

検討の結果、 $\text{keto-ABNO}/\text{NO}_x/\text{O}_2$  触媒系を用いることにより、 $\alpha$ -フルオロアルキルアルコール **1** の酸素酸化によってフルオロアルキルケトン **2** (およびその水和体 **3**) を合成できる条件を見いだした。酸化に弱い電子求引基であるアルデヒド、3,5-( $\text{NO}_2$ )<sub>2</sub> の強電子求引性基を含む基質、ピリジン環含有基質、酸化や加水分解に弱い(ピナコラト) ボリル基、 $\text{C}=\text{C}$  二重結合、シクロプロパンや嵩高いアダマンタン骨格を含有する基質。トリフルオロメチルより大きなノナフルオロブチル基を有する基質などにおいて、置換基は損壊されず酸化が進行し、高い官能基許容性と優れた基質一般性が示された。

$\text{keto-ABNO}/\text{NO}_x/\text{O}_2$  触媒系における活性種は、 $\text{keto-ABNO}$  が  $\text{NO}_2$  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。これとアルコール **1** が反応してケトン **2** と還元型触媒が生成する。 $\text{NO}_2$  が還元型触媒を酸化して活性種が再生することで触媒サイクルは完結する。この過程で生じた  $\text{NO}$  は末端酸化剤である  $\text{O}_2$  により  $\text{NO}_2$  へと再酸化される。

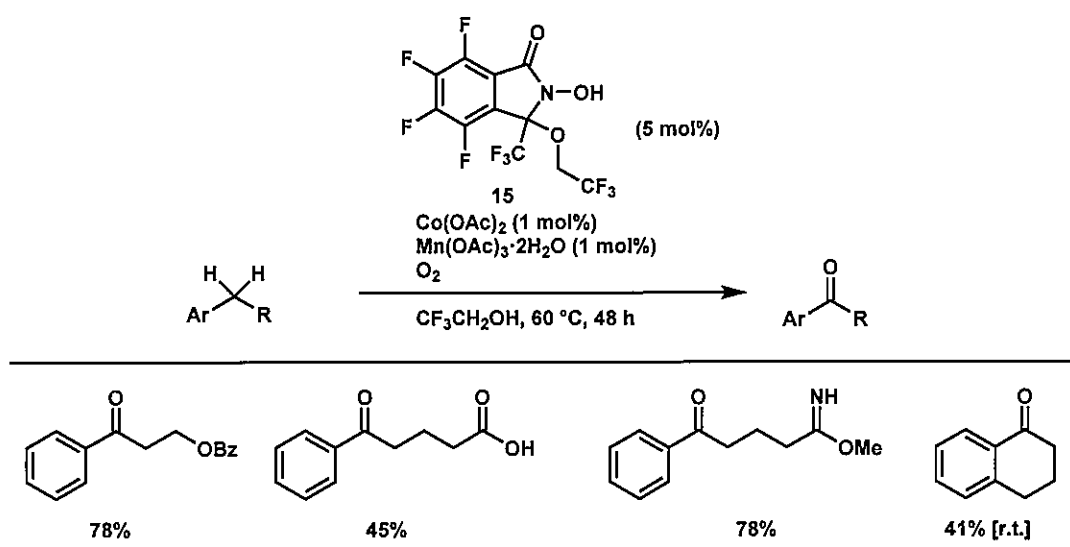


## (2) 非平面型 *N*-オキシラジカル触媒の開発

*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・溶解性を向上させた例は限られている.

先行研究として,  $CF_3$  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 ( $\gamma$  /  $\delta$  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代わりに, 隣接  $sp^3$  炭素にトリフルオロメチル ( $CF_3$ ) 基を置換させることで反応性が維持され, 活性化の難しいメチレン C-H 結合なども変換可能となっている. この  $CF_3$  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  $CF_3$  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期待される. 同時に NO-H 部位隣接炭素の置換基を変換することで, NO-H 結合の結合解離エネルギーを調節できることも期待された.

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. 置換基を種々検討したところ, 電子求引性基のパーフルオロ芳香環導入およびトリフルオロエタノール置換により触媒活性の向上が達成された. 最も良い活性を示した非平面型 *N*-ヒドロキシ触媒前駆体(図) 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検討を行った. 芳香環上に電子供与性基, 及び電子求引性基を有する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, エステル, アミド, ハロゲン, ニトリル, イミデート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, キサンテン, イソクマリンなどのより酸化されやすい環状アルキルアレーンは, 室温においても対応するケトンを与えた. また, 酸化剤として *N*-プロモスクシンイミドをもちいることで, 報告例の少ないベンジル位 C-H 結合を標的とする直接エーテル化, Ritter 型反応の開発にも成功した.



以上の業績は, 数多くの低分子医薬品に有用な母核及びその誘導体化を環境調和型酸化によって実現しうる方法論の端緒であり, 創薬や医薬合成の発展に寄与する成果である. ゆえに博士 (薬科学) の授与に値するものと判断した.