

審査の結果の要旨

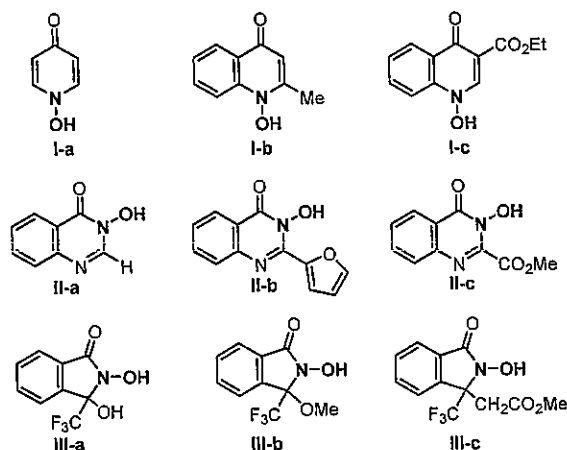
氏名 倪 積智

倪は、「*N*-ヒドロキシル活性化剤と酸化度選択的 $C(sp^3)$ -H 酸化反応の開発」というタイトルで、以下の博士研究を行った。

1. 触媒的 $C(sp^3)$ -H 活性化を行いうる新規 *N*-オキシラジカル構造の開発

電子不足 *N*-オキシラジカルを系中生成させて $C(sp^3)$ -H 結合を活性化できる触媒の探索を目的とし、新規骨格を有する *N*-オキシラジカル前駆体の合成および機能評価を行った。具体的には *N*-ヒドロキシピリドン骨格 (Type I)、*N*-ヒドロキシキナゾリノン骨格 (Type II)、トリフルオロメチル基を有する *N*-ヒドロキシイソインドリノン骨格 (Type III) をそれぞれ合成し、石井らの報告を参考にアセタール部位 C-H 活性化に続くアクリル酸エステルへのラジカル共役付加をモデル反応として触媒活性を評価した。

Figure 1. Novel *N*-Hydroxyl Activators



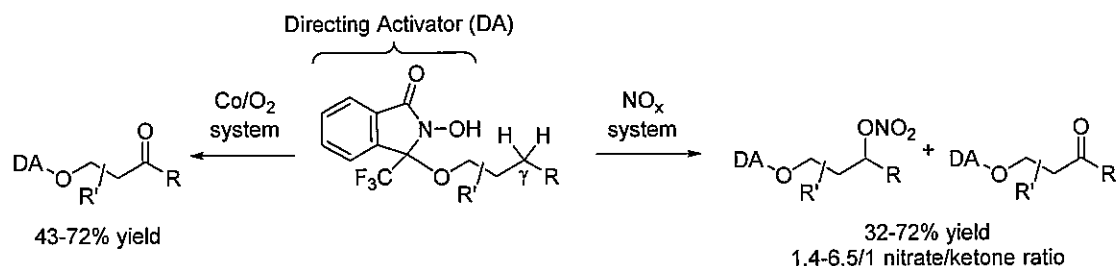
検討の結果、Type II および Type III が C-H 引き抜き活性を有し、中でも Type III が、同反応で最良の結果を与える *N*-ヒドロキシフタルイミド (NHPI) 触媒よりも良好な反応性を示すことを実証できた。Type III 触媒は NHPI に比べて構造修飾性および溶媒への溶解性に優れるため、将来的な発展性の観点でより魅力がある。

2. 位置および酸化度選択的メチレン酸化反応の開発

1. で見いだしたトリフルオロメチル *N*-ヒドロキシイソインドリノン骨格 (Type III) をヒドロキシル基と共有結合させて反応を分子内化する戦略によって、アルコール脂肪鎖部位の位置選択的な酸素酸化反応が行えると考えた。当研究室所属の小澤・田代と共同で検討した結果、Scheme 1 に掲載した配向活性化基 (Directing Activator, DA) を結合させた基質に対して、コバルト触媒共存下室温～50℃という温和な条件下において、 γ 位もしくは δ 位 $C(sp^3)$ -H 結合を位置選択的に酸素酸化できることが分かった。本酸化反応はきわめて低反応性とされるメチレン (CH_2) 部位に対しても有効機能し、対応するケトンを与える。また様々な官能基の共存する基質においても、選択的に C-H 結合を酸化することが可能である。

また NO_x 系試薬を *N*-ヒドロキシル基活性化剤として用いる条件に変更することで、 γ 位もしくは δ 位メチレン炭素がニトロオキシ化された化合物が優先的に得られることも見いだした。ニトロ部位は還元条件で容易に除去可能であるため、メチレン炭素をアルコール酸化度選択的に酸化できる反応と捉えることができる。既存酸化法では過剰酸化によるケトン体の生成が問題となり、アルコール酸化度選択的な合成を行うことは困難である。

Scheme 1. Oxidation state- and site-selective methylene C(sp³)-H oxidation using directing activator



以上の反応で用いた配向活性化基は還元条件を用いて容易に除去でき、対応する 1,3-ジオールが得られることを別途確認している。

まとめると、1. 環境調和型酸化剤である分子状酸素を用いる穏和な C(sp³)-H 酸化 2. 容易に入手可能なヒドロキシル基を足がかりにした C(sp³)-H 結合の位置選択的変換 3. 低反応性メチレン C(sp³)-H 結合の酸化度選択的な変換反応 の 3 点を「配向活性化基」という C-H 活性化における有効概念を打ち出すことで同時に達成することに成功した。本成果は生物活性ポリオール化合物の概念的に新しい合成方法への展開が期待できる。

以上の業績は、創薬の基盤となる触媒および合成化学分野の進展に有意に貢献するものと評価され、博士（薬学）の授与に値するものと判断した。