

平成 30 年 6 月 12 日現在

機関番号：11301

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2015～2017

課題番号：15K07848

研究課題名(和文) 不斉配位子複合型ニトロキシラジカル/銅触媒が拓く新規アルコール不斉空気酸化反応

研究課題名(英文) Enantioselective Aerobic Alcohol Oxidation Using Chiral Ligand-Hybridized Nitroxyl Radical/Copper Catalysis

研究代表者

笹野 裕介 (Sasano, Yusuke)

東北大学・薬学研究科・助教

研究者番号：10636400

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,700,000円

研究成果の概要(和文)：不斉配位子複合型ニトロキシラジカル/銅触媒に基づくアルコール不斉空気酸化反応の開発を目指して検討を行った。具体的には、10種以上の不斉配位子複合型ニトロキシラジカルを合成し、これらのラセミ第2級アルコールの酸化的速度論的・光学分割における触媒活性を検討した。その結果、良好なエナンチオ選択性(49%変換率, 90% ee (s値75))で反応が進行する条件を見出した。本条件の基質適用性について検討を行ったところ、電子豊富なメトキシ基を含む芳香環や、アニリン、スルフィド等を含む基質においても、良好なエナンチオ選択性でアルコール酸化反応が進行することを確認した。

研究成果の概要(英文)：Development of enantioselective aerobic alcohol oxidation using chiral ligand-hybridized nitroxyl radical/copper catalysis has been investigated. After evaluation of the catalytic activities of newly synthesized chiral ligand-hybridized nitroxyl radicals, we have identified highly enantioselective conditions for oxidative kinetic resolution of racemic secondary alcohols. (49% conversion, 90% ee (s value 75)). The optimum conditions tolerate various oxidation-labile functional groups, such as methoxyphenyl, aniline, and sulfide groups.

研究分野：有機合成化学

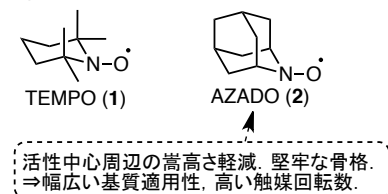
キーワード：アルコール酸化反応 ニトロキシラジカル 酸化的速度論的・光学分割反応 化学選択性

1. 研究開始当初の背景

アルコールの酸化反応は、有機合成化学上最も基本的な反応の1つに位置付けられ、これまで幾多の優れた手法が開発されてきた。一方で、近年は環境問題への意識が高まり、有機合成化学においては環境負荷の少ない触媒的方法論の開発が求められている。以上の背景の下、安定有機ニトロキシルラジカルである TEMPO (2,2,6,6-tetramethylpiperidine *N*-oxyl; **1**) を触媒として用いる酸化反応が、工業プロセスへも適用可能な実用的手法として注目を集めている。しかしながら TEMPO は、触媒の安定性、及び第2級アルコール酸化への適用性に問題を残していた。

申請者の所属する研究室では、TEMPO の反応性と安定性を改善した高活性酸化触媒 AZADO (2-azaadamantane *N*-oxyl; **2**) を開発した。AZADO は、TEMPO (**1**) では酸化困難な嵩高い第2級アルコールの酸化を可能とし、触媒回転数~100,000 という高い触媒活性を示す (Figure 1; *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 8412). 更に申請者らは、AZADO 酸化の更なる環境調和性向上と基質適用性拡張を企図し、NO_x を酸化還元メディエーターとする空気酸化反応の開発に成功した (*J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 6497). しかしながら AZADO 酸化は、無保護のアミノアルコールに適用できないという問題を残していた。そもそも、酸化条件に不安定な無保護のアミノ基共存下にアルコールを酸化しようという試み自体が、有機合成化学においては非常識とされていた。

Figure 1: TEMPO vs AZADO



申請者らは、この「アミノアルコールの酸化」問題を解決すべく鋭意検討を行った結果、最近 AZADO/銅触媒系を用いることで、室温・常圧空気という温和な条件下に化学選択的なアミノアルコールの空気酸化反応が進行することを見出した (Scheme 1; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 3236). 本反応は、ニトロキシルラジカルが単独で触媒として機能する他の反応とは異なり、オキソアンモニウム種ではなく銅アルコキシドを活性種とする点を特徴とする (Figure 2).

Scheme 1: AZADO-Cu系によるアミノアルコール空気酸化

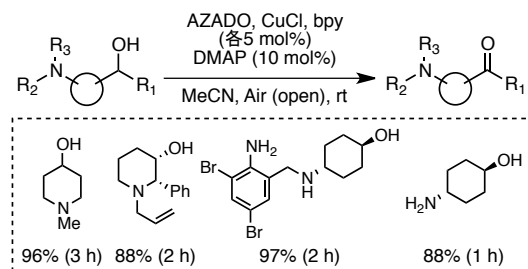
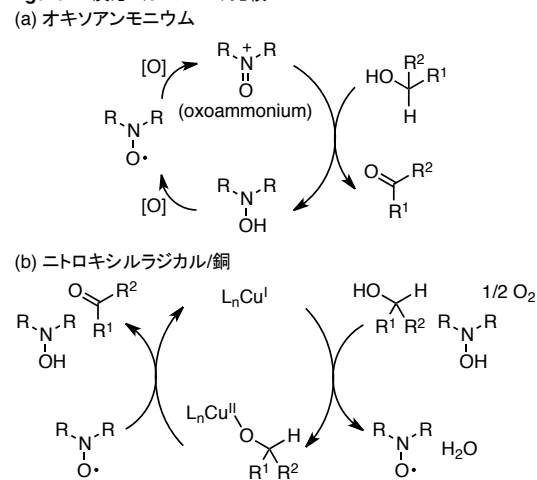


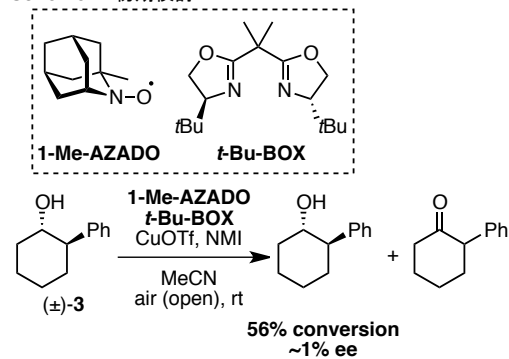
Figure 2: 反応メカニズムの比較



申請者は、AZADO/銅触媒系の有する潜在的活性に着目し、本触媒系を不斉反応へと展開することで幅広い基質適用性を示す実用的不斉反応が成し遂げられるものと考えた。アルコール不斉酸化反応は、入手容易なラセミアルコールまたはメソジオールから、キラルアルコールまたはキラルカルボニル化合物の迅速な供給を可能とする。反応後の生成物が有するアルコールやカルボニル基は目的分子の部分構造となるばかりでなく様々な反応の拠点として活用される。そのためアルコール不斉酸化反応は、医薬品等の不斉合成研究を支援する強力なツールの1つとなることが期待される。

初期検討として、1-Me-AZADO とビスオキサゾリンリガンド *t*-Bu-BOX を組み合わせ、ラセミ第2級アルコール **3** の酸化的速度論的光学分割を試みた (Scheme 2). しかしながら、本条件はエナンチオ選択性を殆ど発現しなかった。そこで、不斉配位子を分子内に組み込んだ AZADO を新規に合成し本反応に適用したところ、興味深いことに中程度のエナンチオ選択性が発現することを見出した。酸化反応を担うニトロキシルラジカルと不斉反応を担う配位子の位置関係が固定されたために、エナンチオ選択性が発現したものと考察している。

Scheme 2: 初期検討



本申請研究では、上述の発見をシードとし、不斉配位子複合型 AZADO/銅触媒系を用いるアルコール不斉空気酸化反応の完成を目指

す。

2. 研究の目的

上述の予備的検討で見出した反応は、そのエナンチオ選択性が 33% ee と中程度である。そこで、触媒構造と条件の最適化を行い、90% ee 以上のキラルアルコールを与える触媒の開発と条件の確立を行う。また、今回見出した不斉配位子複合型 AZADO/銅触媒系を用いるアルコール不斉空気酸化反応の合成化学の有用性を実証する。

3. 研究の方法

まず初年度は、予備的検討で得られた結果と反応モデルからの考察に基づき、不斉配位子複合型 AZADO の構造最適化を行い、不斉酸化反応のエナンチオ選択性を改善する。ここでは、10 g スケールで合成可能なアザアダマンタンカルボン酸とキラルアミノアルコールから数工程で触媒を合成するという統一的な合成戦略を採用し、迅速かつ網羅的な触媒構造最適化の検討を行う。

次いで最適化された条件を用いて基質適用性の検討を行う。ここでは、幅広い官能基を有する基質を検討し、AZADO/銅触媒系に特有の官能基共存性の有効性を実証する。

4. 研究成果

10 種以上の不斉配位子複合型 AZADO を合成し、これらのラセミ第 2 級アルコールの酸化的速度論的光学分割における触媒活性を検討した。その結果、良好なエナンチオ選択性 (49% 変換率, 90% ee (s 値 75)) で反応が進行する条件を見出した。

上記の検討で見出した不斉配位子複合型 AZADO を用いて、本 AZADO と銅を触媒として用いるラセミ第 2 級アルコールの酸化的速度論的光学分割の基質適用性について検討を行った。

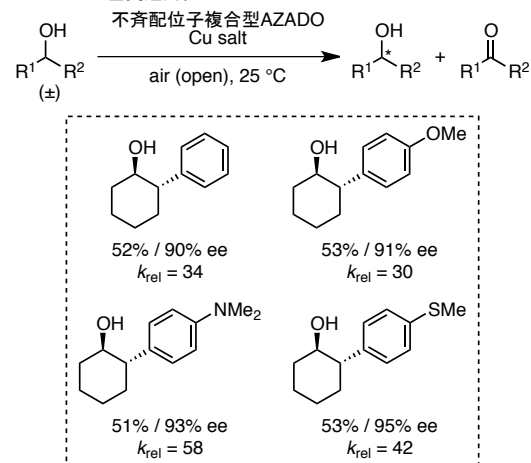
始めに本触媒系の特長を実証すべく、官能基共存性について検討を行った (Scheme 3)。具体的には、*trans*-2-フェニル-1-シクロヘキサノールのフェニル基のパラ位に種々の官能基を導入した基質の検討を行った。その結果、電子豊富なメトキシ基を含む芳香環や、アニリン、スルフィド等を含む基質においても、良好なエナンチオ選択性でアルコール酸化反応が進行することを確認した。この結果から、本研究で見出したラセミ第 2 級アルコールの酸化的速度論的光学分割の条件が、他に類を見ない化学選択性を有していることを実証した。

次に、*trans*-2-フェニル-1-シクロヘキサノールから骨格を変化させた基質について検討を行った。相対立体配置を *cis* とした基質では、エナンチオ選択性は殆ど確認されなかった。また、シクロヘキサノール 2 位の置換基を、アルキル基、エーテル基、エステル基に変更した基質の検討を行った。これらを用いた場合にはフェニル基を有する基質と比較する

と少し選択性が落ちるものの、中程度から高いエナンチオ選択性でアルコール酸化反応が進行することを確認した。

鎖状アルコールを用いた場合においては、アルコールの β 位に嵩高い置換基を有する基質が、中程度のエナンチオ選択性で分割されることを確認した。

Scheme 3: 基質適用性



また、上記の検討の途上で、基質適用性検討の予備的検討として、酸化反応条件に不安定な硫黄官能基を含むアルコールの化学選択的酸化 (これは、不斉反応ではない) についても検討を行った。

始めに、1,3-ジチアン構造を含むアルコールを用いて条件最適化を行った。次に得られた最適条件を用いて基質適用性の検討を行った。その結果、5 mol%以下のニトロキシラジカルを用い、常温・常圧空気という穏和な条件下に種々の含硫黄アルコールが良好な収率で対応するカルボニル化合物へと化学選択的に酸化されることを見出した。検討した基質のうち一部の基質については他の一般的な酸化反応条件 (Swern 酸化, Dess-Martin 酸化など) では目的生成物がほとんど得られないことを確認し、今回開発した条件が有用であることを証明した。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計 0 件)

[学会発表] (計 1 3 件)

1. 笠畑洸希, 笹野裕介, 小暮直貴, 岩瀬好治
三座配位型キラル AZADO/銅触媒系を用いたラセミ第 2 級アルコールの空気酸化的速度論的光学分割反応 (OKR) の開発
日本薬学会第 138 年会 (口頭発表)
2018 年 3 月 25 日 ~ 2018 年 3 月 28 日, 金沢市

2. 川島恭平, 笹野裕介, 小暮直貴, 笠畑洸希, 岩瀬好治, 森聖治

- 不斉配位子複合型ニトロキシラジカル/銅協働触媒を用いるラセミ第2級アルコールの酸化的速度論的光学分割に関する理論的研究
日本化学会 第98春季年会 (口頭発表)
2018年3月20日~2018年3月23日, 日本大学 (船橋市)
3. Yusuke Sasano, Naoki Kogure, Shota Nagasawa, Koki Kasabata, Yoshiharu Iwabuchi
Chemoselective and Environmentally Benign Alcohol Oxidation Using Nitroxyl Radical/Copper Cooperative Catalysis
International Congress on Pure & Applied Chemistry (ICPAC) 2018 (招待講演) (国際学会)
2018年3月7日~2018年3月10日, Siem Reap
4. 笹野裕介
ある合成化学者による DFT 計算の実践—いくつかの独自触媒反応を例として—
第18回大つくば物理化学セミナー (招待講演)
2017年11月25日~2017年11月26日, 草津セミナーハウス (群馬県吾妻郡草津町)
5. 笹野裕介, 小暮直貴, 笠畑洗希, 西山智弘, 川島恭平, 森聖治, 岩渕好治
不斉配位子複合型ニトロキシラジカル/銅協働触媒を用いるラセミ第2級アルコールの酸化的速度論的光学分割
第43回反応と合成の進歩シンポジウム (ポスター発表)
2017年11月06日~2017年11月07日, 富山国際会議場 (富山市)
6. 笹野裕介, 長澤翔太, 小暮直貴, Jaiwook Park, 岩渕好治
ニトロキシラジカル/銅協働触媒を用いる高化学選択的アルコール空気酸化反応
第64回有機金属化学討論会 (ポスター発表)
2017年9月7日~2017年9月9日, 東北大学 (仙台市)
7. 笹野裕介, 小暮直貴, 長澤翔太, 笠畑洗希, 岩渕好治
ニトロキシラジカル/銅協働触媒を用いる高化学選択的アルコール空気酸化反応: 条件最適化と基質適用性拡張
第28回万有シンポジウム (ポスター発表)
2017年6月24日, 仙台国際センター (仙台市)
8. Yusuke Sasano, Naoki Kogure, Shota Nagasawa, Yoshiharu Iwabuchi
AZADO/CuCl/bpy/DMAP/Air Enables Highly Chemoselective Oxidation of Alcohols Containing Oxidatively Labile Functionalities
2nd International Symposium on Precisely Designed Catalysts with Customized Scaffolding (ポスター発表) (国際学会)
2017年5月12日~2017年5月13日, 大阪大学 (吹田市)
9. 小暮直貴, 笹野裕介, 長澤翔太, 岩渕好治
AZADO/Cu 触媒系を用いた含硫黄アルコールの高化学選択的空気酸化反応の開発
日本薬学会第137年会 (口頭発表)
2017年3月24日~2017年3月27日, 仙台市
10. 笹野裕介
アルコキシアミンおよびニトロキシラジカル/銅を触媒として用いるアルコール酸化反応の開発
静岡大学グリーン科学研究所 第25回グリーン研セミナー (招待講演)
2017年2月10日, 静岡大学 (浜松市)
11. 笹野裕介
AZADO/銅ハイブリッド触媒を用いた高化学選択的アルコール空気酸化反応
第1回分子性触媒 若手セミナー (招待講演)
2016年11月13日, 立教大学 (豊島区)
12. 笹野裕介
合成で使える! AZADO-銅協働触媒を用いる高化学選択的アルコール空気酸化反応
分子研研究会 「若い世代が創る次世代型分子触媒の開発とその展望」 (招待講演)
2016年11月10日~2016年11月11日, 分子科学研究所 (岡崎市)
13. Yusuke Sasano, Shota Nagasawa, Naoki Kogure, Masatoshi Shibuya, Jaiwook Park, Yoshiharu Iwabuchi
Highly chemoselective aerobic oxidation of amino alcohols into amino carbonyl compounds using AZADO/copper catalysis
Pacifichem 2015 (ポスター発表) (国際学会)
2015年12月15日~2015年12月20日, Hawaii Convention Center (Honolulu)
- [図書] (計0件)
- [産業財産権]
- 出願状況 (計0件)
- 名称:
発明者:
権利者:

種類：
番号：
出願年月日：
国内外の別：

○取得状況（計0件）

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
取得年月日：
国内外の別：

〔その他〕

ホームページ等

東北大学大学院薬学研究科 分子制御化学講座 合成制御化学分野 HP

<http://www.pharm.tohoku.ac.jp/~gousei/synthetic/>

6. 研究組織

(1) 研究代表者

笹野 裕介 (SASANO, Yusuke)

東北大学・大学院薬学研究科・助教

研究者番号：10636400

(2) 研究分担者

()

研究者番号：

(3) 連携研究者

()

研究者番号：

(4) 研究協力者

()