

平成 30 年 6 月 13 日現在

機関番号：11301

研究種目：挑戦的萌芽研究

研究期間：2016～2017

課題番号：16K15096

研究課題名(和文) AZADO-Cu協奏触媒による酸化フェノールカップリング反応の精密制御への挑戦

研究課題名(英文) Challenge toward controlling oxidative phenol coupling reaction by AZADO-Cu cooperative catalysis

研究代表者

岩淵 好治 (Iwabuchi, Yoshiharu)

東北大学・薬学研究科・教授

研究者番号：20211766

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,800,000円

研究成果の概要(和文)：AZADO-Cu協奏触媒による高化学選択的アルコール酸化反応の特性理解と制御を鍵として、フェノールの酸化を起点とするカップリング反応への展開に挑戦した。検討の結果、AZADO-Crの組み合わせがAZADO-Cuを凌駕する協奏触媒となることを見出した。AZADO-Cr協奏触媒は、アルコール酸化活性は示さず、フェノール選択的な酸化を実現することが確認された。一方、AZADO-Cu協奏触媒の反応機構を検討する途上で、本システムが酸化に不安定なスルフィドや1,3-ジチアンを有する含硫黄アルコールのアルコール選択的な酸化を実現するという合成化学的に有用な新知見を得ることもできた。

研究成果の概要(英文)：On the basis of our original aerobic catalytic alcohol oxidation system consisting of AZADO/CuCl/bipyridyl/DMAP, we have challenged to discover another catalytic system that enables highly chemo- and regioselective phenol coupling reactions. As a result, we identified that combination of AZADO-Cr promoted an intramolecular coupling of 3-(3-(4-hydroxyphenyl)propyl)phenol to give the corresponding tricyclic product. We also disclosed that AZADO/CuCl/bipyridyl/DMAP system realized a highly chemoselective aerobic oxidation of sulfide-containing alcohols, providing a useful addition to AZADO oxidation technology.

研究分野：化学系薬学

キーワード：触媒・化学プロセス 協奏触媒 空気酸化 フェノール酸化 精密有機合成 有機ニトロキシラジカル

## 1. 研究開始当初の背景

酸化反応は有機化学における基本反応の一つであり、有機分子の官能基変換や活性化の手段として合成化学的に汎用されている。しかし、酸化反応には毒性や爆発性など危険を伴う反応剤を用いるものが多く、また標的構造の複雑化と難度上昇に伴い官能基選択性に対する要求性が著しく高まる。このような観点から、環境調和した高選択的酸化プロセスの開発は、精密有機合成化学における最重要課題の一つと位置付けられる。

当研究室では、有機ニトロキシラジカルに潜在する合成化学的機能性に着目し、TEMPO 酸化を範として、TEMPO [(2,2,6,6-tetramethylpiperidin-1-yl)oxyl(1)] より立体的にコンパクトな AZADO [2-azadamatnae N-oxyl (2)] 誘導体が立体的にこみ入ったアルコールを効率的に酸化する触媒となることを見出し、その有用性を開発してきた。最近、AZADO を CuCl/bipyridyl と共存させると、これまで実現困難であった無保護アミノ基を有するアルコールが、常温・常圧の空気中の酸素を酸化剤として速やかに酸化されて、高収率で対応するアミノカルボニル化合物が得られることを見出し報告した(Table 1: Cf. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 3236)。

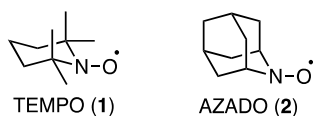
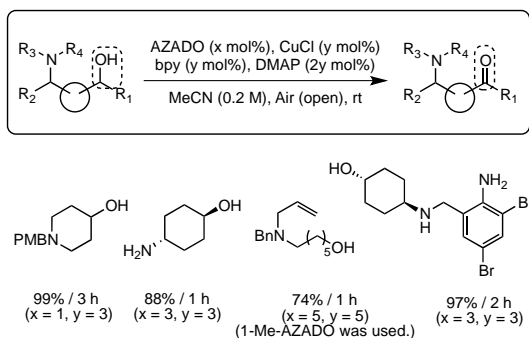


Table 1: The seed of this research

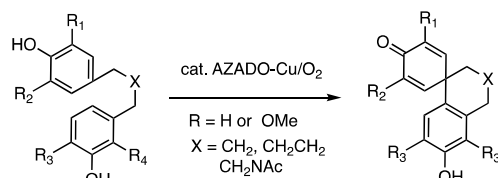


AZADO-Cu 協奏触媒が示した驚くべき化学選択性の発現機構は依然として不明となっているが、その特性を理解・制御することが可能となれば、分子状酸素を酸化剤とする革新的な酸化プロセス開発への展開も期待される。今回、AZADO-Cu 協奏触媒の特性解明と連動させて、永年未解決のままとされているフェノール類の酸化的カップリングの精密制御に基づく多環骨格の効率的構築に挑戦する本研究を着想するに至った(Scheme 1)。

## 2. 研究の目的

本研究は、先に研究代表者らが見出した高化学選択的アルコール酸化触媒システム、すなわち、有機ニトロキシラジカルと銅イオ

Scheme 1: The target reactions



ンが協奏的に分子状酸素を活性化して高化学選択的アルコール酸化を実現する触媒システム: AZADO-Cu 協奏触媒の特性の理解と制御を鍵として、フェノール類の酸化的カップリングの精密制御に基づく多環性骨格合成に挑戦するものである。本研究の推進によって、医薬資源として期待される有用構造単位の迅速で環境調和した革新的合成法が誕生するとともに、精密酸化反応の新しい学術フロンティアが開かれる。基質適用性をフェノール類に拡張させて、分子内フェノールカップリングの精密制御に基づく多環性骨格への展開に挑戦するものである。

## 3. 研究の方法

研究代表者らは、AZADO/CuCl/bipyridyl/DMAP 協奏触媒が、常温・常圧で空気中の酸素を酸化剤として、アミノアルコールのみならず多様なアルコールの高効率的酸化を実現することと、単純フェノール類の空気酸化を触媒してビスフェノール型生成物を与える萌芽的知見を得ていた。そこで、2年の研究期間の初年度において、分子内フェノールカップリングを起こすことが知られている種々のビスフェノール基質をモデル基質として、AZADO-Cu 触媒システムによるフェノール空気酸化カップリング反応を実現する配位子、添加剤、助触媒、溶媒等の条件の実験的究明を図る。具体的には、当研究室で所有する有機ニトロキシライブラリーを活用して、銅塩、リガンド、添加剤が及ぼす影響を精査して、空気酸化条件での AZADO-Cu 系の酸化的フェノールカップリング反応性制御因子の特定を目指す。また、基質ビスフェノールの芳香環上の置換基およびフェノールの酸性度と反応性の相関、さらにニトロキシラジカルの立体電子効果との相関を検討して、AZADO-Cu 触媒によるフェノール酸化カップリングの反応機構モデルを構築する。そして、モデル基質において最適化された条件を用いて、多環性アルカロイドの骨格構築への応用を検討する。

## 4. 研究成果

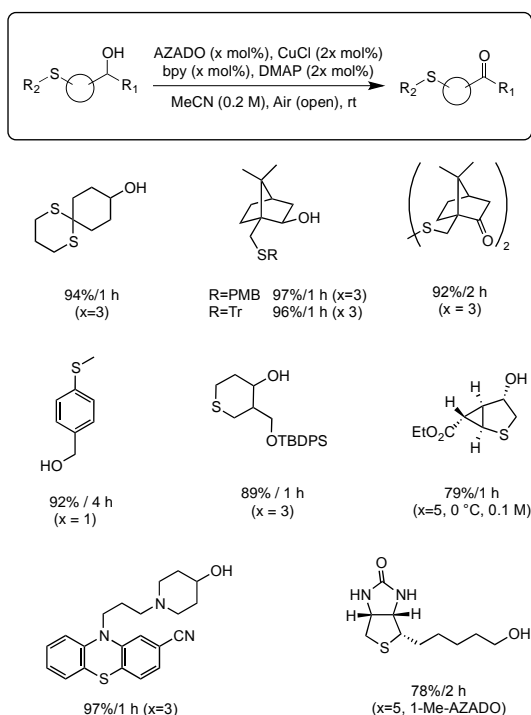
3-(3-(4-hydroxyphenyl)propyl)phenol をモデル基質として、常温、一気圧の酸素雰囲気下に分子内フェノールカップリングを効率的に進行させる AZADO-Cu 触媒システムの反応最適化を検討した。はじめに、Cu イオンと安定な錯体を形成することが知られる種々の多座配位子を検討したが、いずれも低収率に

留まった。次に、有機ニトロキシラジカルについて、TEMPO、AZADO、5-F-AZADO、nor-AZADO を用いたが、何れも同等の結果を与えた。

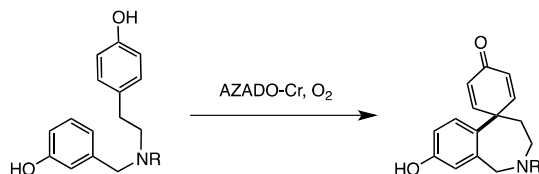


そこで、レドックスに関与する金属イオンについて検討した結果、Cr-salen 錯体が Cu-pipyridyl 錯体を凌駕する良好な結果を与えることを新たに見出した。ここで興味深いことに、フェノールの酸化的カップリングを実現する  $O_2$ /有機ニトロキシラジカル Cr システムは、 $O_2$ /有機ニトロキシラジカル Cu システムによって容易に酸化されるベンジルアルコールを全く酸化しないことが確認された。なお、本フェノールカップリング反応は 1 当量のオキソアンモニウム塩 ( $AZADO^+BF_4^-$ ) を用いても全く進行しなかった。Cr 塩が有機ニトロキシラジカルと協奏して空気中の酸素を活性化して有機酸化反応に関する知見は前例に乏しく、新たな萌芽的成果と位置付けられる。なお、この間に AZADO/CuCl/bipyridyl/DMAP 協奏触媒の特性を理解するべく、種々の多座配位性アルコール基質の空気酸化反応を検討した結果、酸化条件に不安定であることが知られるスルフィドや 1,3-ジチアン部を有する含硫黄アルコールをアルコール選択的に酸化して対応するアルデヒドを良好な収率で与えるという望外の知見を得ることができた (Table 2)。

Table 2: Substrate scope for sulfur-containing alcohols



先述の結果を受けて、norbeldadine を基質としたヒガンバナ科アルカロイドの骨格形成の可能性を検討した。まず、バイオミメティック合成研究で最も実績のある galantamine 合成中間体 (*N*-Ac 保護体) を用いて、AZADO-Cr 触媒による空気酸化条件下でのカップリング反応を検討した結果、中程度の収率ながら望む反応が進行することが確認された。



次いで、*N*-無保護の基質を用いて、分子内フェノール環化の可能性を追究したが、現時点まで、良好な結果は得られていない。*N*-保護基として TFA 基を用いた場合にフェノールカップリング反応が進行しなくなることから、基質全体の HOMO レベル調節が反応設計の鍵を握ることが示唆された。今後、本研究で得られた新知見を有機的に統合して基盤研究に展開するための成果を集積する予定である。

## 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 5 件)

### 1. 笠畑 洸希、笹野 裕介、小暮 直貴、岩淵 好治

三座配位型キラル AZADO/銅触媒系を用いたラセミ第二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 回年会

2018-3-25-28

### 2. 笹野裕介、小暮直貴、笠畑洸希、西山智弘、川島恭平、森聖治、岩淵 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

2017-11-6-7

### 3. Yoshiharu Iwabuchi

Highly Chemoselective Aerobic Alcohol Oxidation Using AZADO-Copper Catalysis

The 3rd Junior Advanced Research Network on Cutting-Edge Organic Chemistry in Asia, Lanzhou (China) 2017-10-31-11-1

4. 笹野裕介、長澤翔太、小暮直貴、Jaiwook Park、岩淵 好治  
ニトロキシルラジカル/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  
2017-9-7-9

研究者番号：

(4)研究協力者 ( )

5. 笹野 裕介、小暮 直貴、長澤 翔太、笠畑 洗希、岩淵 好治  
ニトロキシルラジカル/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 2 8 回万有仙台シンポジウム  
2017-6-24

〔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

#### 6. 研究組織

##### (1)研究代表者

岩淵 好治 (IWABUCHI, Yoshiharu)  
東北大学・大学院薬学研究科・教授  
研究者番号：20211766

##### (2)研究分担者

( )

研究者番号：

##### (3)連携研究者

( )