

令和 4 年 6 月 9 日現在

機関番号：17301

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2018～2021

課題番号：18K06582

研究課題名(和文) 触媒制御を鍵とする選択的アルコール酸化反応の開発と応用

研究課題名(英文) Development and application of the selective oxidation for alcohols by Pd catalysis

研究代表者

栗山 正巳 (Kuriyama, Masami)

長崎大学・医歯薬学総合研究科(薬学系)・准教授

研究者番号：40411087

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,400,000円

研究成果の概要(和文)：副配位部を有する準安定型配位子の適用を鍵として、選択性と効率性を兼ね備えた触媒的アルコール酸化法を開発を行った。特に、反応性に富む含窒素複素環を含むアルコール類を選択的に酸化可能な手法の確立を目指した。独自の触媒系と安定な再酸化剤を活用することにより、芳香族複素環に加えて脂肪族複素環を有する基質に対しても優れた選択性でアルコール部位のみを酸化することに成功した。本酸化法は、これまで選択的酸化が困難とされていた1,2-アミノアルコール類に対しても適用可能であり、高度なレベルの選択性及び一般性が実現された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

類似した反応性をもつ官能基を区別して変換可能となれば保護・脱保護の工程が不要となり、医薬品をはじめとする有用分子の高効率合成が可能となる。これまでに報告されている選択的アルコール酸化手法は、1,2-アミノアルコール類などへの適用が難しく、合成的応用が限定された状態にあった。本研究では、これまで困難とされていた構造を含む幅広い対象に対して選択的アルコール酸化を効率的に実施可能とする新しい手法の開発に成功した。本手法の特徴を効果的に活用することにより、生物活性物質などの研究開発の加速と発展が期待される。

研究成果の概要(英文)：The palladium-catalyzed selective oxidation of the heterocycle-containing alcohols was developed by using an N-heterocyclic carbene (NHC) ligand. In this research, the optimization of reaction conditions was conducted aimed at achieving the selective transformation of alcohols especially with reactive N-heterocycles. Our original catalyst system and the use of stable reoxidants allowed the alcohol oxidation for substrates bearing aromatic and aliphatic N-heterocycles with efficient selectivity. In this method, the challenging 1,2-aminoalcohols were also tolerated, and the high level of selectivity and the broad scope of substrates were realized.

研究分野：化学系薬学・有機合成化学

キーワード：触媒反応 酸化反応 化学選択性 パラジウム N-ヘテロ環状カルベン アルコール

1. 研究開始当初の背景

アルコール酸化は、合成化学における最も基本的かつ重要な変換の1つであるが、化学選択性に優れた手法の開発は発展途上にあり、多様な官能基をもつ生体構成物質などの変換では官能基の保護が必要となり、効率の低下や経路の制約を受ける場合が多い。特に、生物活性の発現に重要な含窒素複素環やアミノ基のような反応性の高い官能基を損なわずに選択的に酸化を行うことは大きな課題となっている。しかし、このような問題に取り組んだ研究例は極めて少なく、1,2-アミノアルコール類のような基本的な構造の選択的酸化も未だ困難な状況にある。

2. 研究の目的

適切に設計された触媒系により、効率性と官能基共存性を両立可能とする触媒的酸化手法を開発する。特に、反応性が高いために副反応が生じやすい含窒素複素環類が損なわれない高度な選択性の実現を目指す。このとき、多様な含窒素複素環類に加えて、キレート形成により反応の阻害が生じ易い1,2-アミノアルコール類に対しても適用可能な反応系を確立する。

3. 研究の方法

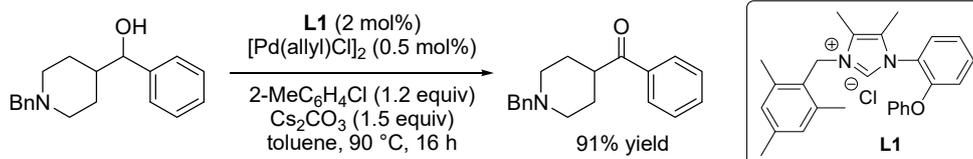
含窒素複素環カルベンを母核とする準安定型配位子を金属錯体へと適用し、優れた触媒効率と官能基耐性の達成を試みる。このとき、官能基の種類によって錯体中間体の形成されやすさに差が生じることを活用して高度な化学選択性を実現する。配位子をはじめとして金属錯体、再酸化剤、塩基、溶媒などの諸条件を精査することにより一般性に優れた手法とする。

4. 研究成果

(1) 反応条件の検討

含窒素複素環を有する第2級アルコールをモデル基質として、選択的アルコール酸化法の開発に着手した (Scheme 1)。反応開発の鍵となる配位子前駆体の検討を行ったところ、配位子前駆体 **L1** のように副配位部としてエーテル部位を有するものが優れた触媒活性を引き出すことが明らかとなった。再酸化剤の検討では、反応点近傍に立体障害を有する芳香族塩化物を用いた場合に収率が向上することを見いだした。さらに、パラジウム源、無機塩基、反応溶媒をはじめとする種々の条件についても最適化を行うことにより、優れた選択性と化学収率により目的物を得ることが可能な反応系の確立に成功した。

Scheme 1.

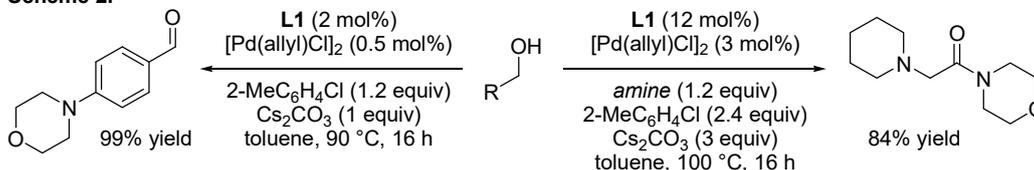


(2) 基質一般性に関する検討

① 第1級アルコール

含窒素複素環を有するベンジルアルコールに本手法を適用したところ、定量的に目的とするアルデヒドを得ることができた (Scheme 2)。同様に含窒素複素環が結合したエタノールの酸化を試みたところエステルが副生成物として生じた。そこで、アミンを添加した条件において反応条件を調節すると酸化が2回進行してアミド体のみを効率的に得ることに成功した。

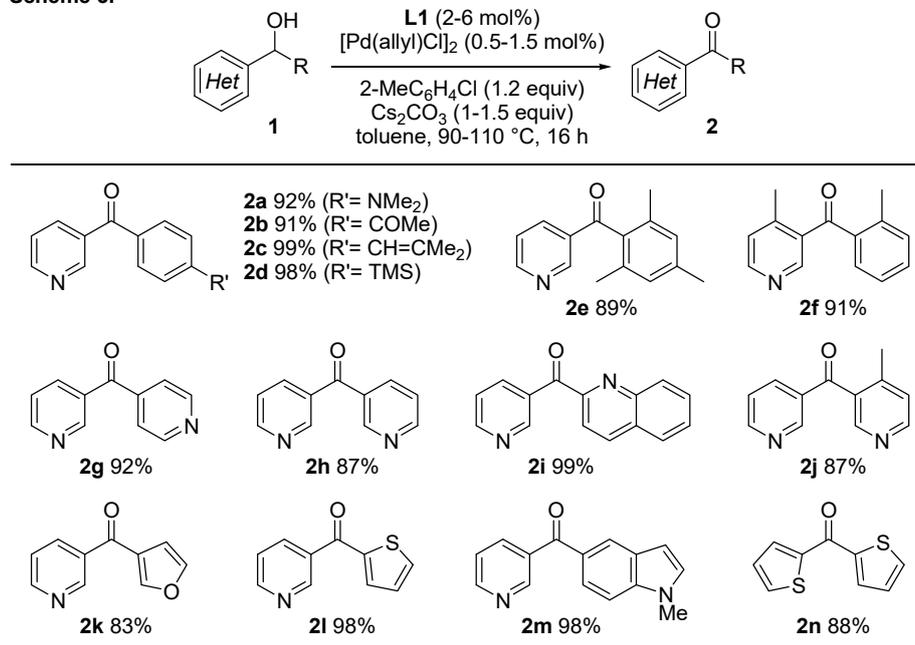
Scheme 2.



② 芳香族複素環を有する第2級アルコール

第2級アルコールの検討を行った。芳香族複素環をもつ基質について本手法の適用を試みた (Scheme 3)。含窒素複素環に加えて、アミン、ケトン、アルケンなどの官能基も共存可能なことが確認された (2a-2d)。反応点近傍に立体障害が存在する場合にも選択的酸化は良好に進行した (2e and 2f)。触媒金属に強く配位するピリジンやキノリンが複数存在しても良好な触媒活性が保たれた (2g-2j)。フラン、チオフェン、インドールといった電子豊富な複素環が共存する基質に関する検討においても優れた収率で目的物を得ることに成功した (2k-2n)。

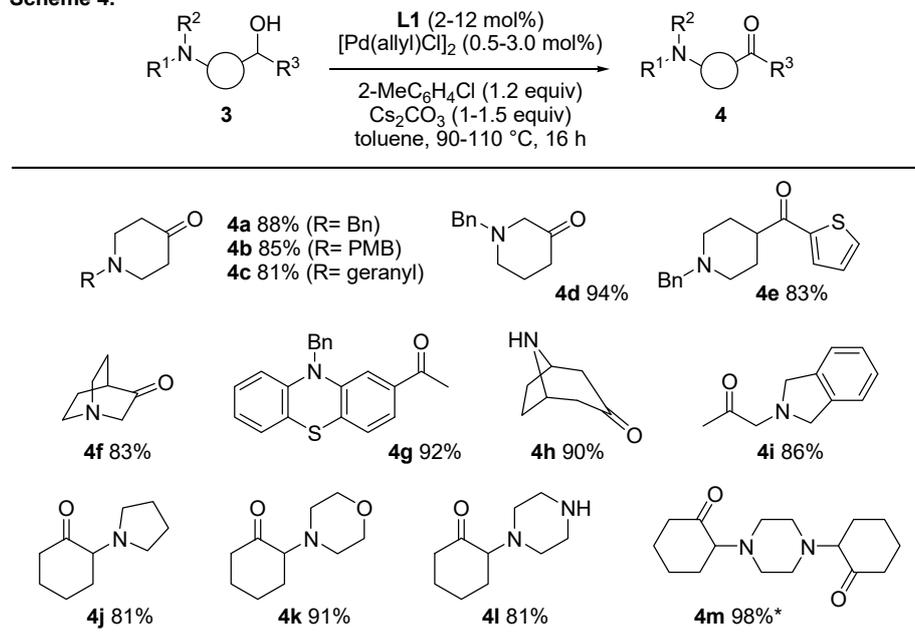
Scheme 3.



③ 脂肪族複素環を有する第2級アルコール

続いて、脂肪族複素環を有する基質について検討を行った (Scheme 4)。ベンジル基などで窒素が保護されている酸化を受けやすい基質を用いても問題なく反応は進行した (4a-4e)。立体障害が小さく触媒金属に配位し易いものや硫黄原子が共存する場合にも高収率で目的物を与えた (4f and 4g)。本手法は、第2級アミンを含む基質や1,2-アミノアルコール類に対しても高い選択性を保持して適用可能なことが確認された (4h-4l)。触媒や試薬の使用量を増やすことにより、2つの反応部位を有する1,2-アミノアルコールも良好な収率で変換された (4m)。

Scheme 4.



* L1 (12 mol%), [Pd(allyl)Cl]₂ (3 mol%), 2,6-Me₂PhCl (2.4 equiv), Cs₂CO₃ (3 equiv).

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計5件（うち査読付論文 5件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 1件）

1. 著者名 Matsuo, K.; Kuriyama, M.; Yamamoto, K.; Demizu, Y.; Nishida, K.; Onomura, O.	4. 巻 53
2. 論文標題 Nickel-Catalyzed Hydrodeoxygenation of Aryl Sulfamates with Alcohols as Mild Reducing Agents	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Synthesis	6. 最初と最後の頁 4449-4460
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1055/a-1548-8362	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Kuriyama, M.; Hanazawa, N.; Abe, Y.; Katagiri, K.; Ono, S.; Yamamoto, K.; Onomura, O.	4. 巻 11
2. 論文標題 N- and O-arylation of pyridin-2-ones with diaryliodonium salts: base-dependent orthogonal selectivity under metal-free conditions	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Chem. Sci.	6. 最初と最後の頁 8295-8300
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1039/d0sc02516j	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -
1. 著者名 Kuriyama, M.; Yano, G.; Kiba, H.; Morimoto, T.; Yamamoto, K.; Demizu, Y.; Onomura, O.	4. 巻 23
2. 論文標題 Palladium-Catalyzed Synthesis of Deuterated Alkenes through Deuterodechlorination of Alkenyl Chlorides	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Org. Process Res. Dev.	6. 最初と最後の頁 1552-1557
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1021/acs.oprd.9b00193	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Kuriyama, M.; Kamogawa, S.; Yamamoto, K.; Onomura, O.	4. 巻 99
2. 論文標題 -Trichloroacetylation of cyclic amines: application to synthesis of chiral azabicyclo-N-oxyls	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Heterocycles	6. 最初と最後の頁 1020-1031
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.3987/COM-18-S(F)68	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Kuriyama, M.; Nakashima, S.; Miyagi, T.; Sato, K.; Yamamoto, K.; Onomura, O.	4. 巻 5
2. 論文標題 Palladium-catalyzed chemoselective anaerobic oxidation of N-heterocycle-containing alcohols	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Org. Chem. Front.	6. 最初と最後の頁 2364-2369
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1039/C8Q000421H	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計11件 (うち招待講演 0件 / うち国際学会 3件)

1. 発表者名 前田源喜, 児玉祐昌, 栗山正巳, 山本耕介, 尾野村治
2. 発表標題 ニッケル触媒による有機ホウ素試薬とジフルオロメチルホスホン酸類のカップリング反応
3. 学会等名 第38回日本薬学会九州山口支部大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 栗山正巳, 花澤菜摘, 阿部裕介, 片桐琴音, 小野真平, 山本耕介, 尾野村治
2. 発表標題 有機ヨードニウム塩を用いた2-ピリドン類の選択性切替型アリール化反応
3. 学会等名 第47回反応と合成の進歩シンポジウム
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 松尾佳澄, 栗山正巳, 山本耕介, 尾野村治
2. 発表標題 アルコールを水素源に用いたNHC-Ni触媒によるフェノール誘導体の還元的脱酸素化
3. 学会等名 第10回JAC1/GSCシンポジウム
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 松尾佳澄, 栗山正巳, 山本耕介, 尾野村治
2. 発表標題 非対称NH ₂ C-Nickel触媒によるアリールスルファメートの水素化反応
3. 学会等名 反応と合成の進歩2020特別企画シンポジウム
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 望月祐樹, 片桐琴音, 宮城翼, 栗山正巳, 山本耕介, 尾野村治
2. 発表標題 有機ヨードニウム塩を用いた2-キノキサリノンのO-選択的アリール化反応
3. 学会等名 第49回複素環化学討論会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Maeda, G.; Kodama, Y.; Kuriyama, M.; Yamamoto, K.; Onomura, O.
2. 発表標題 Nickel-catalyzed cross-coupling of bromodifluoromethylphosphonic acid diethyl ester and aryl boroxines
3. 学会等名 The 14th International Symposium on Organic Reactions, the 44th Symposium on Organic Electron Transfer Chemistry (EOC), and the 8th German Japanese (Global Joint) Symposium on Electrosynthesis (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Kuriyama, M.; Tsukuda, K.; Kiba, H.; Morimoto, T.; Yamamoto, K.; Onomura, O.
2. 発表標題 Palladium-catalyzed deoxygenative deuteration of aryl nonaflates
3. 学会等名 The 4th International Symposium on Process Chemistry (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Abe, Y.; Hanazawa, N.; Ono, S.; Kuriyama, M.; Yamamoto, K.; Onomura, O.
2. 発表標題 Orthogonal selectivity controlled by organic bases in arylation for 2-pyridones with diaryliodonium salts
3. 学会等名 The 4th International Symposium on Process Chemistry (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 木場広智, 栗山正巳, 山本耕介, 尾野村治
2. 発表標題 テトラヒドロイソキノリン類への酸化的ジフルオロ酢酸エステル導入
3. 学会等名 第43回有機電子移動化学討論会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 栗山正巳, 花澤菜摘, 阿部裕介, 小野真平, 山本耕介, 尾野村治
2. 発表標題 非触媒的制御による2-ピリドン類の化学選択的アリール化反応
3. 学会等名 第48回複素環化学討論会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 児玉祐昌, 栗山正巳, 山本耕介, 尾野村治
2. 発表標題 ニッケル触媒を用いたプロモジフルオロメチルリン酸類と芳香族ボロキシンのカップリング反応
3. 学会等名 第44回反応と合成の進歩シンポジウム
4. 発表年 2018年

〔図書〕 計0件

〔出願〕 計4件

産業財産権の名称 八口カルボニル化合物の製造方法	発明者 尾野村治, 栗山正 巳, 山本耕介, 戸口 裕之, 他2名	権利者 長崎大学, (株) トクヤマ
産業財産権の種類、番号 特許、特願2021-40833	出願年 2021年	国内・外国の別 国内
産業財産権の名称 クロロメチル安息香酸エステル誘導体の製造方法	発明者 尾野村治, 栗山正 巳, 山本耕介, 松浦 圭介, 他2名	権利者 長崎大学, (株) トクヤマ
産業財産権の種類、番号 特許、特願2020-203162	出願年 2020年	国内・外国の別 国内
産業財産権の名称 塩素化ケトン化合物の製造方法	発明者 尾野村治, 栗山正 巳, 山本耕介, 菊池 直登, 他2名	権利者 長崎大学, (株) トクヤマ
産業財産権の種類、番号 特許、特願2019-110229	出願年 2019年	国内・外国の別 国内
産業財産権の名称 カルボニル化合物の製造方法	発明者 尾野村治, 栗山正 巳, 山本耕介, 菊池 直登, 他4名	権利者 長崎大学, (株) トクヤマ
産業財産権の種類、番号 特許、特願2019-109306	出願年 2019年	国内・外国の別 国内

〔取得〕 計0件

〔その他〕

researchmap: https://researchmap.jp/mkuriyam
--

6. 研究組織

氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
---------------------------	-----------------------	----

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------