

平成 21 年 5 月 28 日現在

研究種目：若手研究 (B)
 研究期間：2007～2008
 課題番号：19790005
 研究課題名 (和文) 高活性有機酸化触媒アザアダマンタン型ニトロキシラジカルの不斉反応への展開
 研究課題名 (英文) Development of asymmetric oxidation using highly active azaadamantane-type nitroxyl radical catalysts
 研究代表者 渋谷 正俊 (SHIBUYA MASATOSHI)
 東北大学・大学院薬学研究科・助教
 研究者番号：40359534

研究成果の概要：種々の光学活性アザアダマンタン型ニトロキシラジカルを合成し、化合物の安定性に関する知見と不斉発現と構造の相関に関する知見を得た。その結果、最高で変換率 52%、98%ee で酸化的速度論分割を達成する新規不斉酸化触媒 4-Bn-1-Bu-AZADO の開発に成功した。また、共酸化剤の探索から、アザアダマンタン型ニトロキシラジカルは空気を共酸化剤とする触媒的酸化プロセスにおいても高い活性を示すことが明らかとなった。さらに修飾を施した 5-F-AZADO が空気酸化反応において最も高い活性を示し、5-F-AZADO/NaNO₂、5-AZADO+NO₃⁻と常圧の空気という極単純な系においてこれまでに類を見ない高い効率性と広い基質適用性を有する空気酸化反応システムの開発に成功した。

交付額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2007 年度	2,000,000	0	2,000,000
2008 年度	1,300,000	390,000	1,690,000
年度			
年度			
年度			
総計	3,300,000	390,000	3,690,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：化学系薬学・有機反応学

キーワード：不斉酸化反応，有機触媒，ニトロキシラジカル，空気酸化反応，環境調和

1. 研究開始当初の背景

生体内はキラルな環境であることから、医薬品を始めとする生体分子との相互作用を目的した分子の合成においては、エナンチオ制御合成が求められる。そのような合成を達成する手法として、これまでキラルプール法、不斉補助基を用いる手法、酵素を用いる手法、不斉触媒を用いる手法など様々な手法が開発されてきた。中でも、不斉触媒を用いる手法は不斉源が触媒量に抑えられ、酵素に比べ広い基質適用性が期待できる点で特に注目

を集めている。そのため、不斉触媒を用いる種々の不斉反応を開発し、合成のあらゆる場面で基質分子の非対称化を可能とする手法が確立できれば、エナンチオ選択的合成の効率性を向上させることができる。

申請者らはこれまで TEMPO (2,2,6,6-tetramethylpiperidine-*N*-oxyl) を代表とする有機ニトロキシラジカルを用いる酸化手法が、数少ない工業プロセスへも適用可能なアルコールの酸化手法として重要な位置を占めていることに着目し、有機ニト

ロキシラジカルあるいはその1電子酸化体であるオキソアンモニウム塩を用いる手法の有用性の拡張を目的として研究を行ってきた。その中で、安定なアザアダマンタン核を利用しニトロキシラジカル部周辺に広い反応場を確保した **2-azaadamantane N-oxyl (AZADO)** がTEMPOを用いる手法の問題点であった立体的に混みあった2級アルコールの酸化に対しても有効であることを見出し報告してきた。

2. 研究の目的

(1) ニトロキシラジカルを用いる手法は、酸化反応ではしばしば問題となる有害廃棄物や危険性がほとんど問題にならないことから、高い潜在的有用性を有する。そこで、申請者は、近年開発したAZADOの更なる有用性の拡張の為、光学活性アザアダマンタン型ニトロキシラジカルの合成に基づく不斉アルコール酸化反応の開発を目的として研究を行った。

(2) ニトロキシラジカルを用いる不斉酸化反応を既存の酸化反応条件より基質適用性や環境調和性に優れた条件化での実現を目指し、新規共酸化剤の探索を同時に行いより有用性の高い酸化反応システムの開発も目的として研究を行った。

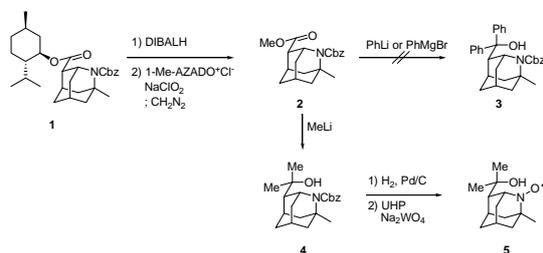
3. 研究の方法

(1) 研究開始時までに、ニトロキシラジカルβ位にメンチルエステルを有する光学活性アザアダマンタン型ニトロキシラジカルの合成法を確立していた。そこで、始めにメンチルエステル部を修飾して、遷移状態を安定化し一方のエナンチオマーの反応速度を加速することが期待できる種々の極性官能基へと導き、その不斉誘起能を精査した。(2) TEMPOを用いるアルコールの酸化反応では次亜塩素酸ナトリウムを共酸化剤として用いる触媒反応プロセスが最も実用的な反応プロセスとして知られている。しかしながら、次亜塩素酸を用いる条件は、二重結合を有するアルコールの酸化には適用できないことや、酸素あるいは空気を共酸化剤として用いることができれば、より効率性と環境調和性に優れた理想的な酸化反応プロセスが実現できることから、酸素あるいは空気を用いる反応プロセスの開発を目指した。基質適用性や反応効率の面で十分とは言えないもののTEMPOを用いた空気酸化反応は、すでにつられていたため、その条件をAZADO酸化反応に適用しさらに改善することで実用的な空気酸化反応の確立を目指した。

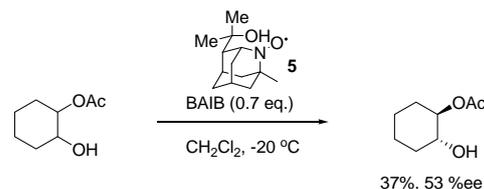
4. 研究成果

(1) はじめに3級アリルアルコールを有するアザアダマンタン型ニトロキシラジカ

ルの合成を検討した。当初計画していたジフェルニアルコール部を有する触媒の合成は、エステル部に対するジフェニル基の導入が困難であった。そこで、ジメチル基を導入した触媒**5**を合成した。

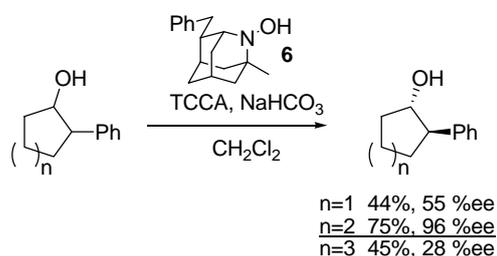


つぎに、ラセミのメントールを基質としてジメチルアルコール触媒**5**を用いて酸化的速度論分割を検討した。その結果18%, 13 %eeと低収率、低いエナンチオ選択性ながら不斉発現が見られた。興味深いことにこの結果は、極性官能基を持たない光学活性AZADOである4-Bn-1-Me-AZADOを用いた場合とは逆のエナンチオマーが優先して得られてきた。この結果は、4-Bn-1-Me-AZADOは基質メントールが触媒に接近する際に触媒のベンジル基が立体障害となるのに対して、触媒**5**では、ジメチルアルコール部が同じ面からの接近を安定化して促進することを示唆していると捉えることができた。そこで、さらなる接近の安定化を期待してα位にヘテロ原子を有するα-アセトキシシクロヘキサノールを基質として検討を行ったところ、共酸化剤としてジアセトキシヨードベンゼン、-20 °Cジクロロメタン中で37%, 53 %eeの中程度の不斉発現が見られた。しかしながら、その他種々の条件検討を行ったが、これ以上の選択性の向上には至らなかった。

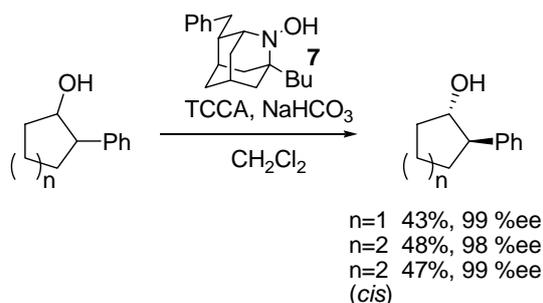


(2) 触媒**5**のジメチルアルコール部をアミノ基にした触媒の合成を検討した際には、ニトロキシラジカルβ位にヘテロ原子を有する触媒は、非常に不安定で単離困難であることが明らかとなった。この結果から、ニトロキシラジカルβ位は酸素鎖で置換することが必須であることが判明した。また、触媒**5**の1位のメチル基を持たない触媒なども合成を検討したが、この合成は非常に困難であった。

(3) 本研究の期間開始以前に合成していた 4-Bn-1-Me-AZADO は、様々な基質を用いて検討を行ったところ、次亜塩素酸ナトリウムを共酸化剤として用いた条件下に、38%, 88% ee と高いエナンチオ選択性の発現が見られた。次亜塩素酸ナトリウムは厳密な当量制限が困難であることから共酸化剤をトリクロロイソシアヌル酸としさらに、条件の最適化を行ったところ、フェニルシクロヘキサノールを基質として用いヒドロキシルアミン 4-Bn-1-Me-AZADOH (6), TCCA (トリクロロイソシアヌル酸), -40°C ジクロロメタン中で 45%, 96% ee と非常に良好な収率とエナンチオ選択性の発現が見られた。しかしながら、本触媒は基質特異性が高く、環サイズの異なる基質等では、急激にエナンチオ選択性下がるという結果を与えた。



そこで、より広い不斉場の構築を目的として、1位のメチル基部位をより嵩高い種々の置換基に変換し検討を行った。その結果、長い炭素鎖を有する 4-Bn-1-Bu-AZADO (7) が、環サイズの異なる基質においても、良好なエナンチオ選択性を発現した。しかしながら、メントールや鎖状基質においては、選択性は中程度であり改善の余地を残した。

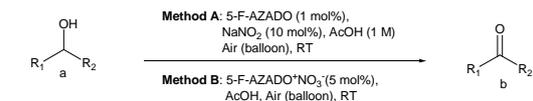


ここで得られた結果は、酸化的速度論分割において最も高いエナンチオ選択性の発現に成功した例の一つと位置づけられる。未だ、基質一般性の高い酸化的速度論分割法とは言えないものの、金属を用いない条件では申請者の知る限り 98% ee 以上の高いエナンチオ選択性を実現した初の例となる。この例は、ニトロキシルラジカルあるいはヒドロキシルアミンを用いてはじめて高い不斉発現に成功した例であり、これまでに成功例が極限られていたニトロキシルラジカル・ヒドロキシ

ルアミンを用いる酸化反応が、不斉反応に対して有効であることを示した点でも意味があると言える。今後、光学活性ニトロキシルラジカル触媒を用いた不斉反応研究を誘発するものと考えている。

(4) 環境調和性、安全性、原子効率等の面から最も理想的共酸化剤として位置づけられる分子状酸素もしくは空気を用いた効率的アルコール酸化反応システムが開発できれば、ニトロキシルラジカルを用いる酸化反応の有用性をさらに拡張することができる。また、その条件下に不斉酸化反応が開発できれば、さらに強いインパクトを与える研究になる。

研究開始時点までに、Liang, Hu らによって初めての遷移金属を用いないアルコールの空気酸化条件として TEMPO/Br₂/NaNO₂/Air 条件が報告されていた。本条件は、アルコール酸化触媒である TEMPO と酸素とのメディエーターである NaNO₂ の間の電子授受がほとんど行なわれない為に Br₂ を共触媒として用いて酸素からニトロキシルラジカルへの電子授受を実現している。しかしながら、それでもなおスムーズな電子の受け渡しを実現するには至っておらず、次亜塩素酸ナトリウムやその他の共酸化剤を用いた場合に比べ、反応速度も遅く基質適用範囲も限定的なものであった。そこで、申請者は、この空気を共酸化剤とする酸化反応システムに着目し、アザアダマンタン型ニトロキシルラジカルを用いた空気酸化反応の開発を検討した。はじめにすでに調製法が確立されている 1-Me-AZADO を用いて検討を行ったところ、TEMPO よりも反応速度と基質適用性の面で優れていたが、比較的シンプルなメントールを基質とした場合にも 24 時間以上の反応時間を必要とした。そこで、触媒活性向上を目的として、種々の置換基を導入したニトロキシルラジカルを合成し検討を行った。その結果 -F-AZADO がスムーズな電子授受を実現し、本手法がきわめて基質適用性の広いアルコール空気酸化反応となることを明らかにした (Method A)。また、5-F-AZADO のオキソニウム硝酸塩によって単一の有機触媒のみを用いた初めてアルコールの空気酸化反応の成功した (Method B)。本手法は、二重結合を有する基質、糖誘導体、核酸誘導体などにも適用可能な広い基質適用性を有していた。また、本手法は、遷移金属フリーかつ無機塩フリーの環境調和性、効率性に優れた手法である。



	Ph-CH=CH-CH ₂ -OH	Ph-CH(OH)-CH ₂ -OH	CO ₂ Me-CH(OH)-CH ₂ -OH
Yield (%) / Time			
Method A	93 / 3 h ^a	98 / 3.5 h ^b	94 / 1 h
Method B	95 / 2 h	98 / 2 h	96 / 0.5 h

Yield (%) / Time			
Method A	98 / 2 h	97 / 2 h	93 / 1 h ^a
Method B	97 / 0.5 h	91 / 0.5 h	90 / 1 h ^c

^a 3 mol% of 5-F-AZADO was used. ^b The reaction was run using 5 mol% of 5-F-AZADO and 10 mol % of NaNO₂ in AcOH (0.1 M). ^c The reaction was run under O₂ (balloon)

本条件においても、上記の不斉触媒 **7** を用いて酸化的速度論分割の検討を行ったが、ほとんどエナンチオ選択性の発現は認められなかった。しかしながら、本研究において開発した反応は空気酸化反応としては例のない効率性と基質適用性を有する手法である。また、これらは、大量スケールでの実施にも適している為、工業レベルでの適用も期待できる手法である。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 (計 1 件)

(1) Masaki Tomizawa, Masatoshi Shibuya, Yoshiharu Iwabuchi
Highly Enantioselective Organocatalytic Oxidative Kinetic Resolution of Secondary Alcohols Using Chirally Modified AZADOs
Org. Lett. 査読有
2009, *11*, 1829-1829.

〔学会発表〕 (計 3 件)

(1) 長田 祐二, 澁谷 正俊, 修飾AZADO類を用いた空気酸化反応の開発, 第 41 回酸化反応討論会, 平成 20 年 11 月 28 日, 福岡

(2) 富澤 正樹, 澁谷 正俊, 光学活性AZADOの合成とエナンチオ選択的アルコール酸化反応の開発, 第 94 回有機合成シンポジウム, 平成 20 年 11 月 8 日, 東京

(3) 澁谷 正俊, 高活性ニトロキシラジカル型酸化触媒 (AZADOs) を用いた有機酸化反応の開発, 第 34 回反応と合成の進歩シンポジウム, 平成 20 年 11 月 5 日, 京都

〔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

澁谷 正俊 (SHIBUYA MASATOSHI)
東北大学・大学院薬学研究科・助教
研究者番号 : 40359534

(2) 研究分担者

()

研究者番号 :

(3) 連携研究者

()

研究者番号 :