

令和 3 年 6 月 18 日現在

機関番号：34306

研究種目：若手研究

研究期間：2019～2020

課題番号：19K16327

研究課題名（和文）ニトロキシル型酸化触媒による第二級水酸基選択的酸化反応の開発

研究課題名（英文）Development of secondary alcohol selective oxidation reaction by nitroxyl radical catalysts

研究代表者

浜田 翔平（Hamada, Shohei）

京都薬科大学・薬学部・助教

研究者番号：00833170

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,200,000円

研究成果の概要（和文）：活性中心の 位にメチルエステルを一つ有するニトロキシル型触媒により、脂肪族第一級水酸基存在下、脂肪族第二級水酸基選択的酸化反応を検討し、4-[3-(2-ヒドロキシエチル)フェニル]ブタン-2-オール¹の第二級水酸基選択的酸化を達成した。また、本研究中に活性中心の 位にメチルエステルを二つ有するジエステル型触媒が、p-メトキシベンジル基の酸化脱保護反応やベンジル位のC-H酸化に展開可能であることを明らかとした。これらの結果は、ジエステル型触媒がアルコールの酸化のみならず、エーテルや、ヘテロ原子で活性化を受けていないC-H結合の酸化も可能であることを示すものである。

研究成果の学術的意義や社会的意義

ニトロキシル型触媒は天然化合物や医薬品の合成に幅広く使用されている。TEMPOやAZADOといった汎用されるニトロキシル型触媒は第二級水酸基存在下、第一級水酸基選択的酸化を引き起こすが、報告者が開発したジエステル型ニトロキシル触媒はTEMPOやAZADOとは異なる選択性を示すことを明らかとした。また、本研究において、ジエステル型ニトロキシル触媒がアルコールの保護基として汎用されるベンジル系保護基の脱保護に有用であることを明らかにした。本結果は、ニトロキシル型触媒の新しい反応性を示す結果であり、有機合成化学やプロセス化学への波及効果が大きいと考える。

研究成果の概要（英文）：Chemoselective oxidation of aliphatic secondary hydroxy groups in the presence of primary ones by nitroxyl radical oxidation catalysts. I achieved highly selective oxidation of the secondary hydroxy group of 4-[3-(2-hydroxyethyl)phenyl]butan-2-ol by a nitroxyl catalyst having an ester group next to the active center. Furthermore, in the process of conducting this study, a nitroxyl catalyst having diester group next to the active center was effective in deprotecting benzyl-type protecting groups. These results indicate that the diester-type nitroxyl catalyst can oxidize not only alcohols but also benzylic ethers.

研究分野：有機合成化学、医薬品化学

キーワード：ニトロキシラジカル 酸化触媒 化学選択的酸化 p-メトキシベンジル基 ベンジル基 脱保護

1. 研究開始当初の背景

第二級水酸基の酸化反応は、生成物であるケトンが生理活性物質に含まれるのみならず、C-C、C-N、C-S 結合形成の起点となるため有機合成化学では頻繁に使用される。一方、医薬品の工業スケールでの合成法にアルコールの酸化反応が組み込まれることは少ない。これは、安全性、操作性、環境調和性等に優れた酸化法が少ないことに起因する。

糖類に代表される水酸基を複数持つポリオールは種々の生理活性を持ち、多くの天然物由来化合物が医薬品として使われている。一方、ポリオールが合成低分子医薬品の構造として含まれることは少ない。これは、現状のポリオールの官能基変換を「保護-脱保護」に頼る必要があり、合成の効率性に課題を有するためである。そのため、無保護ポリオールの化学・位置選択的分子変換はその課題の解決法となりうる。特に化学・位置選択的酸化反応は、生成物のケトンの反応性を利用した C-C、C-N、C-S 結合の位置選択的直截的結合形成を可能とするため、有機合成化学や医薬品化学における有用性が高い。

TEMPO 等のニトロキシルラジカルを触媒とした酸化反応は、安全性、操作性、環境調和性に優れ、医薬品の工業スケールでの合成にも耐えうるプロセス化学の観点からも優れた手法である。TEMPO は基質の立体的環境を見分けて第二級水酸基存在下、第一級水酸基を化学選択的に酸化するという特徴を持つ。一方、その立体的環境を見分けるという特徴のため、ニトロキシル型酸化触媒による第一級水酸基存在下での第二級水酸基の高選択的酸化反応は達成されていない。第二級水酸基選択的酸化は、金属を用いた手法が良く知られるが、プロセス化学で積極的に利用される手法は皆無に等しい。そのため、この選択的酸化をニトロキシル型酸化触媒で達成する意義は大きい。

2. 研究の目的

以下の二つの課題を研究開始当初の目的とした。

- (1) 脂肪族第一級水酸基存在下での脂肪族第二級水酸基選択的酸化反応の達成
- (2) 糖類の第二級アキシャル水酸基選択的酸化反応の達成

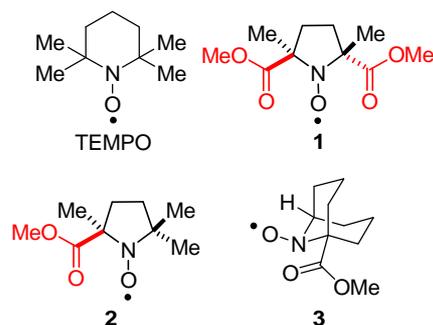
(1) のニトロキシル型酸化触媒による脂肪族第二級水酸基選択的酸化反応は一例の報告があるのみであり、その化学選択性は低く、基質一般性も不明である。したがって、実用には程遠く、新たな手法が求められる。(2) は、アキシャル水酸基のみ選択的に酸化することでマンノピラノシドからは 2 位、アロピラノシドからは 3 位、ガラクトピラノシドからは 4 位のケト体が得られる。即ち、全位置のケト体を位置選択的に合成でき、これらのケト体を起点に種々の糖誘導体へと容易かつ自由自在に変換可能となる。

以上より、ニトロキシル型酸化触媒による脂肪族第二級水酸基選択的酸化、糖類のアキシャル水酸基の高選択的酸化という常識を覆した分子変換を達成する。

3. 研究の方法

触媒活性中心のニトロキシル基の α 位にジエステル(1) もしくはモノエステル構造を有するピロリジン N-オキシル(2) を触媒として、脂肪族第一級水酸基と脂肪族第二級水酸基を持つジオールの第二級水酸基選択的酸化を検討する。これらの触媒で収率、選択性が不十分であった場合は、立体障害が緩和されたビシク口環を有する触媒(3) を合成する。

上記の第二級水酸基選択的酸化が達成できた後には、マンノピラノシド、アロピラノシド、ガラクトピラノシドといった糖類のアキシャル水酸基選択的酸化へと展開する。

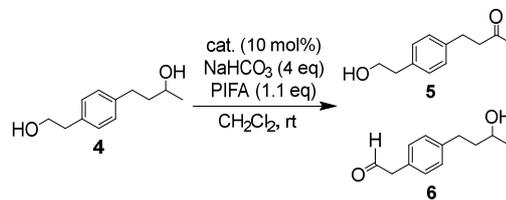


4. 研究成果

1) 脂肪族第一級水酸基存在下での脂肪族第二級水酸基選択的酸化

触媒 1、2 を含めたニトロキシル型触媒を用い、ピストリフルオロアセトキシヨードベンゼン(PIFA) を共酸化剤として、第一級水酸基と第二級水酸基を持つジオール 4 の第二級水酸基選択的酸化を検討した。既存のニトロキシル型触媒 TEMPO を触媒とすると第一級水酸基選択的酸化が進行したが、触媒 2 を用いた場合、選択性が逆転し、第二級水酸基が高選択的に酸化された(収率: 74%)。さらに、収率の改善を目的として、触媒活性中心の立体障

害を軽減した触媒 **3** を合成し、ジオール **4** の酸化を行ったが、触媒 **2** を用いた場合と比較して、第二級水酸基への選択性が低下した。また、アキシャル水酸基選択的酸化については、現状、良好な結果が得られていない。

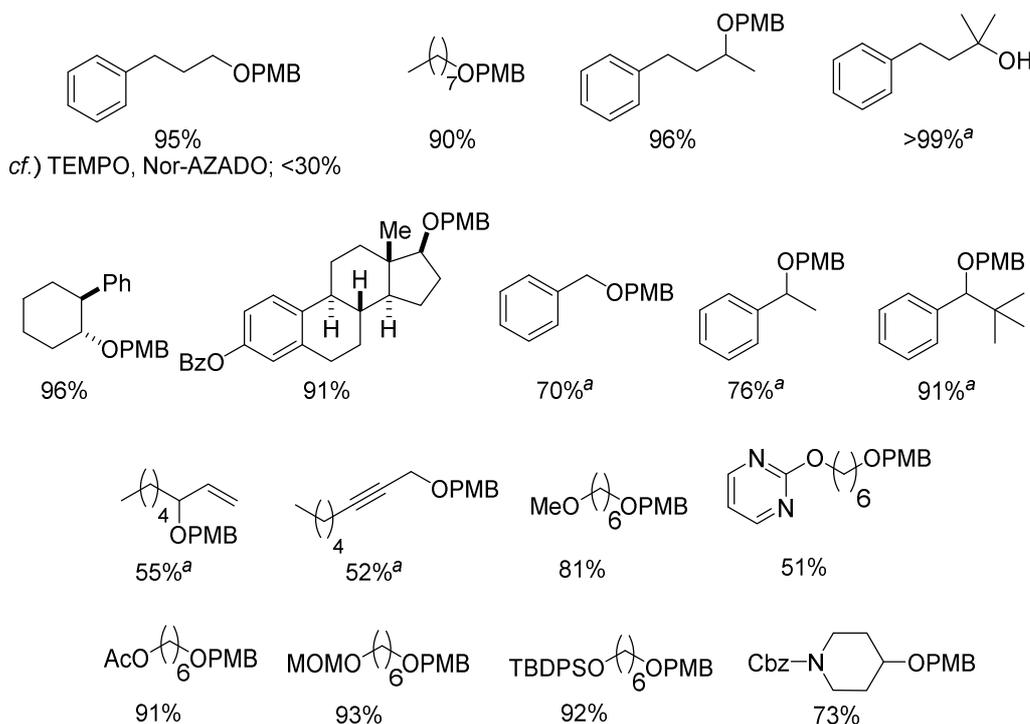
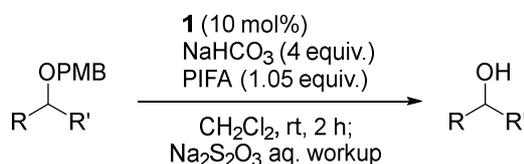


2) *p*-メトキシベンジル (PMB) 保護基の脱保護

PMB 基は、酸化条件で脱保護が可能であり、他の保護基との外し分けができるため、アルコール等の保護基として汎用されている。その脱保護には化学量論量の 2,3-ジクロロ-5,6-ジシアノベンゾキノン (DDQ) が最もよく使用されている。しかし、DDQ は、試薬の分解によりシアン化水素を発生するため、安全性への懸念が高く、現在も代替法が探索されている。

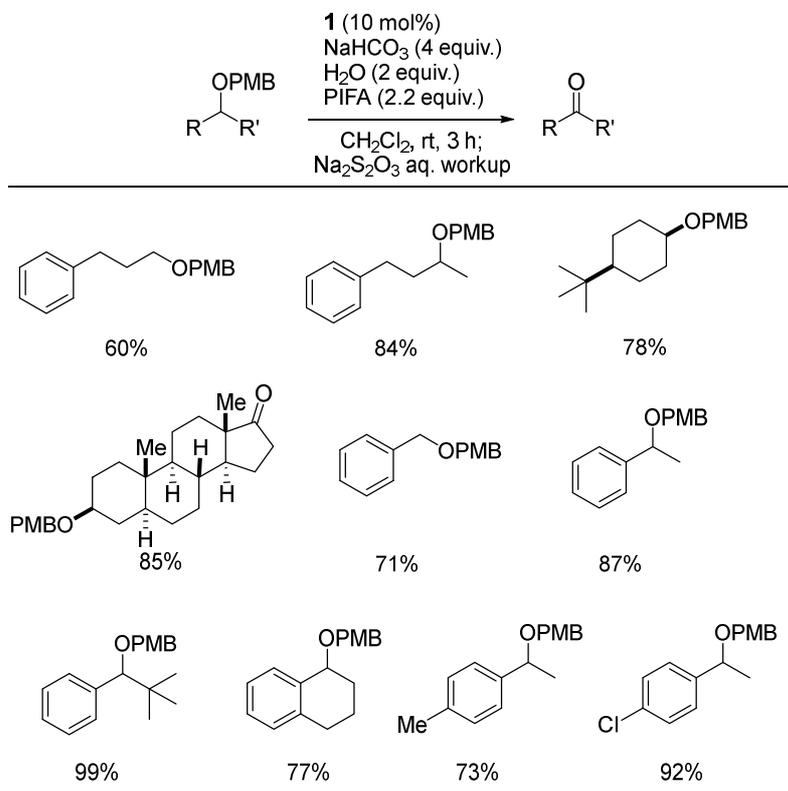
1) の第二級水酸基選択的酸化反応の検討中に、触媒 **1** が汎用されるアルコールの保護基である PMB 基の酸化的脱保護に有用であることを見出した。

触媒 **1** を 10 mol%、PIFA を 1.05 当量、炭酸水素ナトリウムを 4 当量用いて、3-フェニルプロパノールの PMB 保護体の酸化的脱保護を行った結果、収率 95% で目的の 3-フェニルプロパノールを与えた。そこで、本脱保護反応の基質適用範囲を確認したところ、ベンジルアルコール、脂肪族アルコール問わず、良好な収率で目的物を与えた。また、アセチル (Ac) メトキシメチル (MOM)、*tert*-ブチルジフェニルシリル (TBDPS) といったアルコールの保護基、アミンの保護基であるベンジルオキシカルボニル (Cbz) 基とも共存可能であり、本法の幅広い基質適用範囲が明らかとなった。一方、本反応は TEMPO および Nor-AZADO のような汎用されるニトロキシル型酸化触媒ではほとんど進行しなかったことから、触媒中の二つのエステル基による Electronic Tuning が本反応の進行に重要であると考えられた。



^a2 equiv. of H_2O was added

さらに、PIFA を 2.2 当量、水を 2 当量用いて、アルコールを経由したアルデヒド、ケトンへの直接酸化を検討した結果、脂肪族第一級アルコール誘導体を基質とした場合、中程度の収率にとどまったが、脂肪族第二級アルコール、ベンジルアルコール誘導体が基質の場合、良好な収率でカルボニル化合物を与えた。



3) イソクロマンの酸化

PMB エーテルの酸化を環状ベンジルエーテルの酸化へと展開し、触媒 **1** によるイソクロマンの酸化によるイソクロマノンの合成を達成した。イソクロマノンは、天然化合物や生理活性物質に含まれる構造であり、これらの合成に有用な手法であると考えられる。

4) テトラヒドロナフタレンの酸化

触媒 **1** を用いて、3-フェニルプロパノールの PMB 保護体の酸化反応を行った結果、高収率でベンジル位が酸化されたテトラヒドロナフトールが得られ、本触媒がヘテロ原子で活性化を受けていない C-H 結合の酸化も可能であることが明らかとなった。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計3件（うち査読付論文 3件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 Hamada, S.; Sugimoto, K.; Iida, M.; Furuta, T.	4. 巻 60
2. 論文標題 Simple and rapid p-methoxybenzylation of hydroxy and amide groups at room temperature by NaOt-Bu and DMSO	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Tetrahedron Letters	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.tetlet.2019.151277	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 Hamada, S.; Wang, S.; Murai, T.; Xing, Y.; Inoue, T.; Ueda, Y.; Sasamori, T.; Kawabata, T.; Furuta, T.	4. 巻 101
2. 論文標題 Synthesis of Axially Chiral Binaphthothiophene delta-Amino Acid Derivatives Bearing Chalcogen Bonds	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Heterocycles	6. 最初と最後の頁 328-338
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3987/COM-19-S(F)15	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 Nishino, R.; Hamada, S.; Elboray, E. E.; Ueda, Y.; Kawabata, T.; Furuta, T.	4. 巻 32
2. 論文標題 Axial Chirality in N,N-Dialkylaminopyridine Derivatives Bearing an Internal Carboxy Group	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Chirality	6. 最初と最後の頁 588-593
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/chir.23207	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9件（うち招待講演 1件/うち国際学会 3件）

1. 発表者名 浜田翔平、杉本晃一、川端猛夫、古田 巧
2. 発表標題 ニトロキシル型酸化触媒による p-メトキシベンジルエーテルの酸化
3. 学会等名 第17回次世代を担う有機化学シンポジウム
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Shohei Hamada
2. 発表標題 Chemoselective Oxidation by Electronically Tuned Nitroxyl Radical Catalysts
3. 学会等名 ICPAC Yangon 2019 (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Shohei Hamada, Koichi Sugimoto, Takeo Kawabata, Takumi Furuta
2. 発表標題 Oxidation of p-Methoxybenzyl Ethers by Electronically Tuned Nitroxyl Radical Catalysts
3. 学会等名 27th International Society of Heterocyclic Chemistry Congress (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Shohei Hamada, Koichi Sugimoto, Takeo Kawabata, Takumi Furuta
2. 発表標題 Oxidation of p-Methoxybenzyl Ethers by Electronically Tuned Nitroxyl Radical Catalysts
3. 学会等名 The 8th Japanese-Sino Symposium on Organic Chemistry for Young Scientists (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 杉本晃一、浜田翔平、川端猛夫、古田 巧
2. 発表標題 ニトロキシル型触媒による p-メトキシベンジルエーテルの酸化
3. 学会等名 第69回日本薬学会関西支部総会・大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 浜田翔平、杉本晃一、飯田雅士、古田 巧
2. 発表標題 NaOt-Bu 及び DMSO を用いたアルコール及びアミドのp-メトキシベンジル化
3. 学会等名 日本薬学会第140年会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 浜田翔平、杉本晃一、Elghareeb E. Elboray、川端猛夫、古田 巧
2. 発表標題 ニトロキシル型酸化触媒による p-メトキシベンジル基の脱保護 第 70 回日本薬学会関西支部大会、2020 年
3. 学会等名 第 70 回日本薬学会関西支部大会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 浜田翔平、矢野恭子、Elghareeb E. Elboray、小林祐輔、川端猛夫、古田 巧
2. 発表標題 Electronic Tuning 型ニトロキシル酸化触媒によるイソクロマンの酸化
3. 学会等名 日本薬学会第 141 年会、2021 年
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 角田舞子、浜田翔平、杉本晃一、川端猛夫、古田 巧
2. 発表標題 ニトロキシル型触媒によるベンジル系保護基の脱保護
3. 学会等名 日本薬学会第 141 年会
4. 発表年 2021年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

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
---------	---------