

## 科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成24年 5月17日現在

機関番号：11301

研究種目：基盤研究（B）

研究期間：2009～2011

課題番号：21390001

研究課題名（和文） 有機オキソアンモニウム塩の精密修飾による高選択的アルコール不斉酸化触媒の開発

研究課題名（英文） Development of oxoammonium-salt-type catalysts for highly enantioselective oxidation of alcohols

研究代表者

岩渕 好治（IWABUCHI YOSHIHARU）

東北大学・大学院薬学研究科・教授

研究者番号：20211766

研究成果の概要（和文）：2-アザアダマンタン *N*-オキシル (2-azaadamantane *N*-oxyl: AZADO) の精密修飾により、高エナンチオ選択的なアルコール不斉酸化を実現する有機触媒の獲得に成功した。これにより幅広い基質適用性を有する第2級アルコールの高エナンチオ選択的速度論的分割反応の開発にも成功した。

研究成果の概要（英文）：We have developed organocatalytic highly enantioselective oxidation of alcohols based on chiral modifications of 2-azaadamantane *N*-oxy (AZADO)-derived oxoammonium salts. The chiral AZADOs enabled a highly enantioselective kinetic oxidation of racemic secondary alcohols with a broad substrate applicability.

交付決定額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
2009年度	8,400,000	2,520,000	10,920,000
2010年度	3,400,000	1,020,000	4,420,000
2011年度	2,400,000	720,000	3,120,000
年度			
年度			
総計	14,200,000	4,260,000	18,460,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：薬学・化学系薬学

キーワード：有機触媒、酸化反応、オキソアンモニウム塩、ニトロキンド、不斉反応

## 1. 研究開始当初の背景

第2級不斉アルコール構造は、医薬品や生理活性天然物ならびに光学活性合成中間体に高頻度で出現する、有機合成化学的に極めて重要な構造単位である。そのため、この構造単位を効率的に構築するための研究が古くから活発に行われ、ケトンの不斉還元反応、アルデヒドの不斉アルキル化、加水分解酵素を利用した速度論的分割等、優れた手法が開発され実用に供されている。しかし、この構

造単位的重要性ならびに創薬化学研究のさらなる効率向上の必要性に鑑みると、その迅速かつ確実な獲得を可能にする、真に力量ある方法論の開発が今なお切望されている。

ラセミ第2級アルコールのエナンチオ選択的酸化を鍵とする速度論的分割反応は、光学活性化合物の合成戦略に柔軟性と多様性をもたらす魅力的方法論の1つと位置付けられるが、近年に至るまで実用レベルでの不斉収率を与える反応は殆ど知られていなかった。

アルコールの酸化反応自体が、毒性や危険性を伴う反応剤を用いる必要があったり、酸化選択性が乏しい等、多くの問題を抱えていたためである。近年、環境調和性を追求する研究が活発に推進され、幾多の優れた触媒的アルコール酸化反応が開発されてきた。そして、その応用発展型として、不斉アルコール酸化反応の可能性と有用性が認識され、近年、俄に脚光を浴びることとなった。既に 99%ee 以上のエナンチオ選択性を示す反応も報告されているが、殆どがアリルアルコールやベンジルアルコールといった活性型アルコールへの適用に限定的であり、基質適用性に不満を残していた。

先に研究代表者らは、TEMPO (2,2,2,6,6,6-tetramethylpiperidine 1-oxyl, free radical) 酸化に代表される有機ニトロキシラジカル/オキソアンモニウムイオンを触媒活性種とするアルコール酸化反応の可能性に着目し、その基質適用性の拡張を企図してアザアダマンタン型ニトロキシラジカル (2-azaadamantane *N*-oxyl: 以下 AZADO と略記) を設計合成し、検討を行った。その結果、AZADO 並びに 1-Me-AZADO は TEMPO を凌駕する触媒活性を示すと同時に TEMPO では酸化困難な嵩高い第 2 級アルコールをも速やかに酸化して高収率でカルボニル化合物を与えるという画期的特性を見出していた (*J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 8412)。

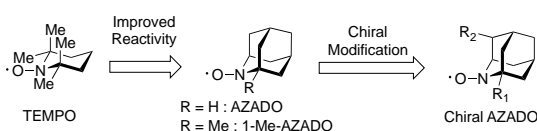
上述した AZADO 類が示す顕著な触媒活性と基質受容性は、本触媒への不斉認識能の付与を鍵とする、環境調和型・高エナンチオ選択的不斉アルコール酸化触媒開発を着想するに至った。このような背景のもと、申請者らは不斉アルドール反応の適用を鍵工程としてアザアダマンタン核への不斉要素の導入法を開発し、光学活性 AZADO 誘導体を合成して不斉酸化による第 2 級アルコールの速度論的分割の可能性を追求した結果、96%ee 以上の選択性で不斉酸化が進行する触媒反応系を特定し、今後の展開が期待される萌芽的知見を得ていた。

## 2. 研究の目的

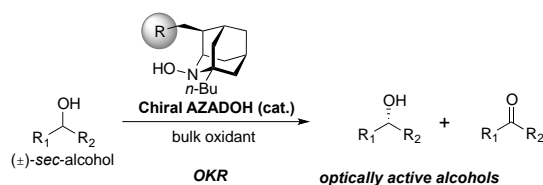
本研究は、アザアダマンタン型有機オキソアンモニウム塩に潜在する機能性開発を基軸として、光学活性有機分子の迅速かつ高効率な獲得に資する環境調和型・高エナンチオ選択的不斉アルコール酸化触媒の開発を目的とするものである。

## 3. 研究の方法

研究代表者の研究室において蓄積してきた精密修飾アダマンタンおよびアザアダマンタン合成法のノウハウを展開して、構造多様性に富む光学活性アザアダマンタン型オキソアンモニウム塩およびその前駆体を合成し、そのエナンチオ選択性の検証と反応機構モデルの精密化を通じて広範な基質受容性をカバーする触媒の獲得を図る。



次いで、高活性触媒を大量合成する法を開発するとともに、官能基許容性に優れたバルク酸化剤との連結を図り、これらを実用に適う光学活性第 2 級アルコール獲得法へと展開する。

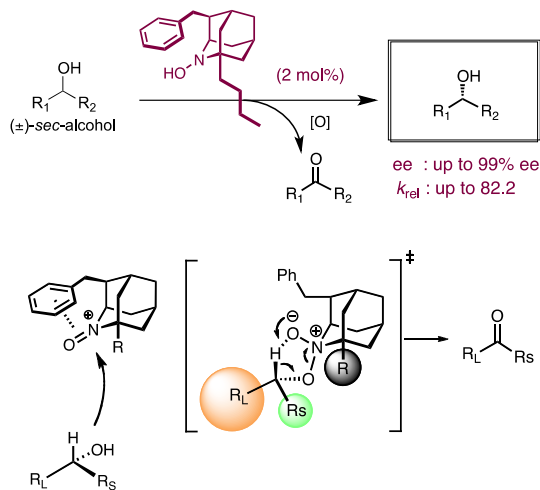


獲得した高活性触媒を活用して、生物活性天然物や薬理活性化合物の不斉合成に応用して、本触媒を用いる合成方法論の有用性を実証する。

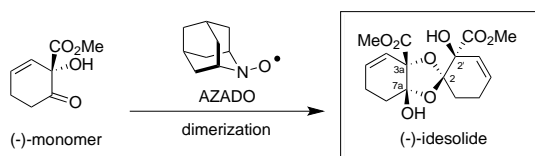
## 4. 研究成果

精密修飾アダマンタンおよびアザアダマンタン合成法を展開して、構造多様性に富む光学活性アザアダマンタン誘導体を合成した。つぎに、多様なアルコール基質の触媒的酸化そのエナンチオ選択性の検証と反応機構モデルの精密化を通じて、広範な基質受容

性をカバーする種々の有機オキソアンモニウム塩型不斉アルコール酸化触媒システムの確立を目指した。天然物合成への応用を企図して複雑な置換様式をもつシクロヘキセノール誘導体を種々合成して、これらを基質として検討を重ね、不斉酸化におけるエナンチオ選択的酸化における反応機構モデルの精密化を図った。その途上、(1*S*,4*S*)-4-benzyl-1-butyl-AZADO が 48%収率、> 97%ee 以上で (-)-methyl 1-hydroxy-6-oxo-2-cyclohexenecarboxylate を与えることを見出し、一連の結果を説明できる反応機構モデルを提案することができた。

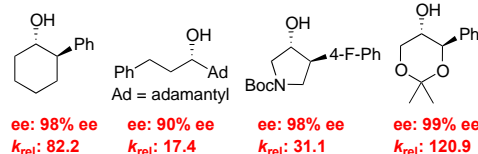


また、本反応によって高光学純度で得られるケトン生成物を用いて抗炎症活性天然物 (-)-idesolide の初の不斉全合成を達成し、本方法論の有用性を実証した。



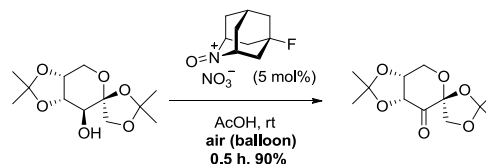
さらなる有用性の拡張を目指して触媒構造ならびに共触媒、添加剤等を検討した。多様な AZADO 誘導体を合成して構造活性相関を検証した結果、ピロリジリアルコールおよびピペリジリアルコールを始めとする含窒素複素環基質においても >95% ee 以上の高い不斉収率を与える触媒 1-butyl-4-cyclohenylmethyl- 2-AZADOL (2-aza-

adamantan-2-ol) を獲得した。そして本反応を活用して、レニン阻害活性を示すピペリジノールファルマコフォアの合成を行い、



その有用性を実証した。多様な AZADO 誘導体を合成して構造活性相関を検証し、不斉収率向上が期待される触媒分子の設計指針を得た。

一方、有機オキソアンモニウム塩の反応効率向上を期して、バルク酸化剤として空気中の酸素を利用するための条件を精査した結果、不斉反応系ではないものの、幅広い基質適用性を示す触媒 5-F-AZADO+NO<sub>3</sub><sup>-</sup>を見出した。本触媒は、5 mol%以下の使用量でも、酢酸溶媒中、室温・常圧で、空気中の酸素をバルク酸化剤として、多様な第 1 級および第 2 級アルコール類の高効率な酸化を実現するものである。



本知見と先に見出した不斉酸化システムの生産的融合によって、基質適用性、適用範囲のさらなる拡張を果たすべく検討を継続している。

また、有機オキソアンモニウム塩を触媒とするアルコール酸化反応の適用性拡張を期して、穏和な条件下に適用可能なバルク酸化剤を新たに探索した結果、所期の目的に合う反応剤としてアゾカルボン酸エステルを見出した。本触媒は、室温・常圧で、空気中の酸素をバルク酸化剤として、多様な第 1 級および第 2 級アルコール類の高効率な酸化を実現するものである。本知見と先に見出した不斉酸化システムの融合によって、基質適用性、適用範囲のさらなる拡張を果たすべく検討を継続している。

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6件)

1. Oxidation of Alcohols to Carbonyl Compounds with Diisopropyl Azodicarboxylate Catalyzed by Nitroxyl Radicals  
M. Hayashi, M. Shibuya, Y. Iwabuchi  
*J. Org. Chem.* 77, 3005-3009, 2012. (査読あり) DOI: 10.1021/jo300088b
2. Practical Preparation Methods for Highly Active Azaadamantane-Nitroxyl-Radical-Type Oxidation Catalysts  
M. Shibuya, Y. Sasano, M. Tomizawa, T. Hamada, M. Kozawa, N. Nagahama, Y. Iwabuchi  
*Synthesis* 1570-1573 (2011) (査読あり) DOI: 10.1055/s-0030-1260257
3. 9-Azanoradamantane *N*-oxyl (Nor-AZADO): a highly active organocatalyst for alcohol  
M. Hayashi, Y. Sasano, S. Nagasawa, M. Shibuya, Y. Iwabuchi  
*Chem. Pharm. Bull.* 59, 1570-1573 (2011) (査読あり) DOI: 10.1248/cpb.59.1570
4. Highly Efficient, Organocatalytic Aerobic Alcohol Oxidation  
M. Shibuya, Y. Osada, Y. Sasano, M. Tomizawa, Y. Iwabuchi  
*J. Am. Chem. Soc.* 133, 6497-6500 (2011) (査読あり) DOI: 10.1021/ja110940c
5. Total synthesis and determination of the absolute configuration of (-)-idesolide  
H. Yamakoshi, M. Shibuya, M. Tomizawa, Y. Osada, N. Kanoh, Y. Iwabuchi  
*Org. Lett.* 12, 980-983 (2010) (査読あり) DOI: 10.1021/ol9029676
6. Highly Enantioselective Organocatalytic Oxidative Kinetic Resolution of Secondary Alcohols Using Chirally Modified AZADOs  
M. Tomizawa, M. Shibuya, Y. Iwabuchi  
*Org. Lett.* 11, 1829-1831 (2009) (査読あり)

DOI: 10.1021/ol900441f

[学会発表] (計6件)

1. 岩濑好治、高活性アルコール酸化触媒 AZADO の発見と展開、日本薬学会第 132 年会、2012 年 3 月 29 日、北海道大学
2. 村上景一、富澤正樹、笹野裕介、澁谷正俊、岩濑好治、キラル AZADO 誘導体を触媒とするラセミ第 2 級アルコールの酸化的速度論的工学分割法の開発と応用、第 41 回複素環化学討論会、2011 年 10 月 20 日 崇城大学市民ホール (熊本)
3. Y. Iwabuchi, Enantioselective Oxidative Kinetic Resolution of Racemic Secondary Alcohols using Chirally Modified AZADOs, First Germany-Japan Organocatalytic Symposium, 2011 年 10 月 15 日 京都大学
4. Y. Iwabuchi, En Route to Molecular Complex Systems for Efficient Aerobic Oxidation of Alcohols, 2010 International Chemical Congress of Pacific Basin Societies, 2010 年 12 月 19 日 Honolulu, USA
5. Y. Iwabuchi, Enantioselective Oxidative Kinetic Resolution of Racemic Secondary Alcohols Using Chirally Modified AZADOs. 2010 International Chemical Congress of Pacific Basin Societies, 2010 年 12 月 17 日 Honolulu, USA
6. Y. Iwabuchi, Organocatalytic oxidative kinetic resolution of racemic secondary alcohols, The International Start-up Conference of Cutting-Edge Organic Chemistry in Asia (II) 2009 年 8 月 11 日 千葉大学

[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（計〇件）

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

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

## 6. 研究組織

### (1) 研究代表者

岩渕 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

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

### (3) 連携研究者

( )

研究者番号：