

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 27 年 5 月 26 日現在

機関番号：11301

研究種目：基盤研究(B)

研究期間：2012～2014

課題番号：24390001

研究課題名(和文)銅-有機ニトロキシド型ハイブリッド触媒によるアルコール空気酸化反応の開発

研究課題名(英文)Development of aerobic alcohol oxidation systems based on nitroxyl radical-Cu catalysis

研究代表者

岩淵 好治(Iwabuchi, Yoshiharu)

東北大学・薬学研究科(研究院)・教授

研究者番号：20211766

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 14,400,000円

研究成果の概要(和文)：ニトロキシルラジカル-銅触媒に潜在するレドックス機能を開発して、無保護アミノアルコールからアミノカルボニル化合物への高化学選択的変換を可能とする世界初の空気酸化反応を確立した。さらに、触媒の構造機能相関を精査して、基質構造に応じて高効率なアルコール酸化を実現する触媒システムと、その選択の指針を樹立した。次いで、本触媒系の不斉酸化反応への展開を目指し検討を行い、エナンチオ選択性の発現に関わる触媒部位を特定した。

研究成果の概要(英文)：We have successfully developed the highly chemoselective aerobic alcohol oxidation using nitroxyl radical-copper catalysis that realize an efficient transformation of an unprotected amino-alcohol into the corresponding amino-carabonyl compound. We have identified the optimum combination of nitroxyl radical, copper salt, and solution concentration dependent on the type of substrate. Useful information of the catalyst structure-enantioselectivity relationship has been obtained, which will lead the development of an enantioselective aerobic oxidation system.

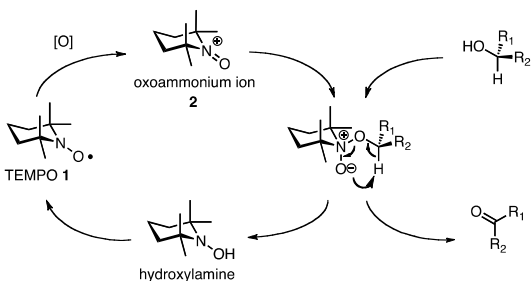
研究分野：化学系薬学

キーワード：空気酸化 アルコール酸化 酸化触媒 銅ニトロキシド 不斉酸化 化学選択性

1. 研究開始当初の背景

アルコールの酸化反応は、有機化学における最も基本的かつ重要な反応の一つと位置付けられ、膨大な研究のもとに幾多の優れた手法が開発されてきた。この有機化合物の酸化を実現する反応剤として、重金属酸化物の有用性がいち早く見出され、世界中に浸透した。しかし、合成標的の構造が複雑化することに伴い、官能基選択性、高効率性が求められ、Swern 酸化、超原子価ヨウ素試薬など、新しい手法・反応剤が開発されてきた。一方、物質文明の持続的発展を目指すグリーンケミストリーが前世紀後半に勃興し、触媒反応に基づく酸化プロセス研究が活発化した。このような背景のもと、近年、有機ニトロキシルラジカル TEMPO (2,2,6,6-tetramethylpiperidine 1-oxyl, **1**) を触媒とし、その一電子酸化体であるオキソアンモニウムイオン **2** の酸化特性を利用する手法、いわゆる「TEMPO 酸化」法に高い有用性が認められ、活発な応用研究を触発してきた (Figure 1)。

Figure 1. The catalytic mechanism of TEMPO oxidation.



しかし、TEMPO 酸化は、触媒の不安定性や第二級アルコールの酸化への適用性と効率性に課題を持っていた。

著者らは、TEMPO (**1**) に対する構造修飾を基本戦略として、環境調和性に優れた高効率のアルコール酸化反応の開発研究に取り組み、TEMPO (**1**) を遙かに凌駕する触媒活性を示す有機ニトロキシルラジカル AZADO (2-azaadamantane *N*-oxyl, **3**) を見出した (*J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 8412)。AZADO は、アダマンタン骨格によって保障された堅牢性と広い触媒反応場を有し、有機触媒としては最高クラス、遷移金属触媒に匹敵する触媒回転率 (TOF > 10⁴) を示すとともに TEMPO では困難であった立体的に嵩高いアルコールの酸化を実現する (Table 1)。

Table 1 Comparison of catalytic activity: AZADO vs TEMPO

触媒		基質	触媒	基質	触媒	基質	触媒	基質
TEMPO (1)			yield	5%		yield	16%	0
								8%
AZADO (3)			yield	94%		yield	95%	98%
								95%

AZADO の驚くべき触媒活性に力を得て、著者らは究極のアルコール酸化プロセスとして期待されている空気酸化反応の開発に挑戦した。AZADO への精密修飾を機軸として検討を重ねた結果、5 位にフッ素基を導入した 5-F-AZADO (**6**) が特に高い活性を示し、[5-F-AZADO (1 mol%) / NaNO₂ (10 mol%) / AcOH / Air (balloon) / rt] という条件において糖アルコールを含む多様なアルコールが効率的に酸化されることを見出した (*J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 6497) (Table 2)。

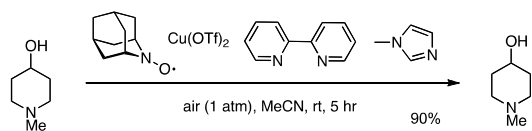
Table 2 5-F-AZADO catalyzed aerobic oxidation of various alcohols.

触媒	基質	触媒	基質	触媒	基質	触媒	基質
time (h)	2.5	3.5	2	1			
yield (%)	92%	98%	98%	93%			

前述のように著者らは AZADO の機能性開発を駆動力として、有機合成におけるアルコール酸化反応の適用性を拡張してきた。しかし、アルコール酸化反応には未解決となっている重要な課題が残されていた。その一つが、「アミノアルコールの高効率・高選択的酸化」である。酸化剤は電子豊富な部位から電子を奪い取る。故に、アルコール性水酸基よりも電子豊富なアミノ基をもつアルコールの酸化を計画すること自体、非常識と考えられてきた。現実的にはアミン部分を保護した後、アルコール部を酸化する方法が採られている。例外的に、三級アミンを含むアルコールにおいて、Swern 酸化や TPAP 酸化 (cat. Pr₄NRuO₄/NMO) を用いた例が知られるが、反応の収率は低く、環境調和性、コスト等の問題から大量スケールでの実施は困難である。

著者らは予てより、この「アミノアルコール問題」の解決を期して検討を行ってきた。これまで、AZADO/PhI(OAc)₂ を用いる条件下、糖ヌクレオチド、ピリジンアルコール、キヌクリジノール等のアミノアルコールにおいて限定的な成功を認めているが、基質適用性の拡張には至っていない。しかし、ごく最近、Stahl らによって報告された TEMPO/Cu(OTf)₂/N-methylimidazole から成るアルコールの空気酸化条件 (*J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 16901) を AZADO に適用したところ、驚くべき結果が得られた。これまで如何なる方法でも実現出来なかったアミノアルコールの酸化が、空気酸化条件で速やかに進行し、高収率で所望の酸化成績体を得ることが出来たのである (Scheme 1)。特筆すべきは、AZADO の優位性である。TEMPO ではアミノアルコールを基質とした場合に急速に触媒が失活して反応が停止してしまう。

Scheme 1



上述の先導的成果のもと、これまで著者が獲得・蓄積した有機ニトロキシドの化学を活かし、Cu-有機ニトロキシド型ハイブリッド触媒の機能開発と「アミノアルコール問題」に代表される官能基選択性の制御を目指す本研究を計画した。

2. 研究の目的

本研究は、これまで蓄積され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を駆使して、Cu-AZADOs ハイブリッド触媒を系統的に調製し、多様な官能基共存下に高効率でアルコール選択的な空気酸化反応を実現する最適条件の特定を目指す。次いで、医薬合成や生物活性天然物合成に資する有用ビルディングブロックの環境調和した合成に応用して、開発した触媒システムの有用性を実証する。

3. 研究の方法

これまでに蓄積したアザアダマンタン合成のノウハウを駆使して、構造多様性に富むAZADO誘導体を多数合成する。これらとCu触媒、リガンドとの組み合わせによるハイブリッド触媒を系統的かつ網羅的に調製し、本空気酸化システムの官能基適用性を明らかにする。次いで、構造活性相関の検証と反応機構モデルを精密に検討して、広範な基質受容性をカバーする触媒システムの合理的構築を図る。併せて、光学活性AZADOの活用に基づき高エナンチオ選択的速度論的分割反応の高機能化を検討する。

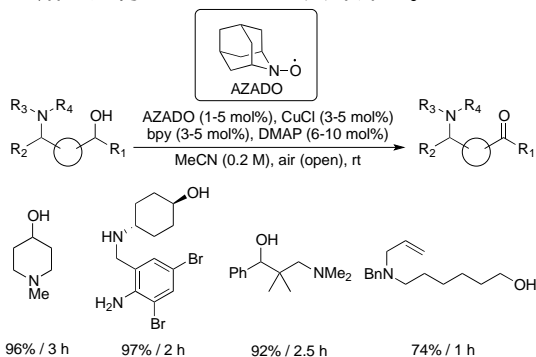
4. 研究成果

まず、StahlらのTEMPO-銅触媒系によるアルコール空気酸化反応条件 (*J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 16901) を基準に置いて検討を行った。その結果、Stahl条件において、アミノアルコールである *N*-methyl-4-piperidinol の酸化が僅かながら進行することが分かった (Table 1, entry 1)。このとき、TEMPOをAZADOへと変更すると、顕著な変換率の向上が見られた (Table 1, entry 2)。この結果を受けて最適条件を探索した結果、AZADO, CuCl, 2,2-bipyridyl (bpy), DMAP という試薬の組み合わせを用いることで、常温・常圧空気という穏和な条件下に、*N*-methyl-4-piperidinol の化学選択的な酸化が定量的に進行することが明らかとなった (Table 1, entry 3)。

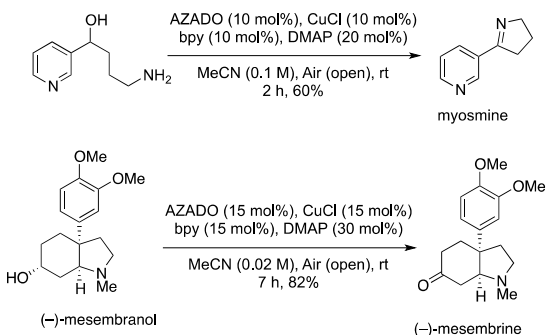
Table 3: Optimization of the reaction conditions

entry	conditions	GC conversion / time
1	TEMPO (5 mol%), CuOTf ₂ ·1/2 benzene (5 mol%), bpy (5 mol%), <i>N</i> -methylimidazole (10 mol%) (Stahl's original condition)	25% / 24 h
2	AZADO (1 mol%), CuOTf ₂ ·1/2 benzene (3 mol%), bpy (3 mol%), <i>N</i> -methylimidazole (6 mol%)	80% / 24 h
3	AZADO (1 mol%), CuCl (3 mol%), bpy (3 mol%), DMAP (6 mol%) (Optimized condition)	100% / 2 h

続いて、基質適用性について検討を行った。その結果、本手法は三級アミンを有する基質のみならず、二級、一級アミンを有する様々なアミノアルコール基質を、高効率の、かつ高化学選択的に酸化可能であることが示された。また本手法は、他の汎用されるアルコール酸化手法では殆ど目的のアミノカルボニル化合物が得られない高度に官能基化された基質に対しても適用可能であった。TEMPOでは、アミノアルコールの酸化自体が殆ど進行しないことは興味深い。

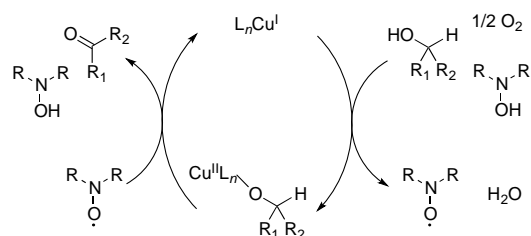


なお、二級ベンジルアミンは、最近金井らによって、ニトロキシラジカル-銅触媒による空気酸化反応条件下に、イミンへと変換されることが報告された (*Chem. Sci.* **2012**, *3*, 3249) が、著者らの系ではアミンの酸化は観察されず、アルコール選択的に酸化が進行したことは特筆に値する。さらに我々は、二種の天然アルカロイド合成の最終工程に本手法が適用可能であることを示し、その合成化学的有用性を実証した。



このようなユニークな選択性を発現する酸化システムには前例がなく、銅ニトロキッドを酸化活性種とする故に発現した特性と理解される。

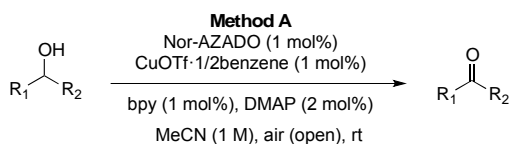
Nitroxyl radical/copper catalysis



今回開発した触媒反応は、無保護アミノ基を含有するアルコールを高効率・高選択的に酸化する世界初の酸化法と位置付けられる。今後、含窒素化合物の分子設計・効率合成に用いられることが期待される。

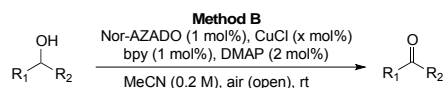
AZADO-銅触媒系を用いるアルコール酸化反応に潜在する他に見ない高度な化学選択性に興味を抱き、本反応の基質適用範囲を明らかにするとともに、そのさらなる有用性開発を目指して本研究に取り組んだ。

実際に数種のアルコール基質を用いて条件最適化を行い、基質の構造に応じて最適の結果を与える下記2種の反応条件を確立した。



entry	substrate	time (h)	yield (%)
1		9	87
2 ^a		13	96
3		7	85
4		6	98
5		22	85
6		12	98

^a MeCN (0.5 M) was used.

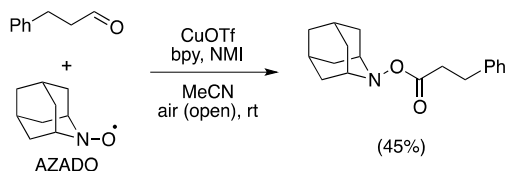


entry	substrate	yield (%) / time (h)	entry	substrate	yield (%) / time (h)
1		96 / 13 (x=1)	7 ^a		99 / 2
2		97 / 4 (x=2)	8 ^{a,c}		98 / 4
3		98 / 4 (x=1)	9 ^{c,d,e}		93 / 3 (x=1)
4		99 / 5 (x=2)	10 ^d		95 / 7 (x=3)
5		95 / 3 (x=2)	11 ^{a,d,f}		79 / 2
6 ^{a,b}		90 / 1	12 ^{d,g,h}		60 / 2.5 (x=2)

^a Nor-AZADO (2 mol%), CuCl (4 mol%), bpy (2 mol%), DMAP (4 mol%) was used. ^b The product was isolated after in situ Boc protection of amino group; see Ref. 4). ^c The reaction was performed at 0 °C. ^d 1-Me-AZADO was used instead of Nor-AZADO. ^e MeCN (1 M) was used. ^f MeCN (0.1 M) was used. ^g Yield determined by ¹H NMR spectroscopy; 1,3,5-trimethoxybenzene was used as the internal standard. ^h 30% / 2.5 h when Method A and 1-Me-AZADO was used.

1. 配位性官能基を持たない基質に対しては、CuOTf、MeCN (1 M)を用いる条件 (**Method A**)。配位性官能基を持つ基質に対しては、CuCl、MeCN (0.2 M)を用いる条件 (**Method B**)。
2. 第2級アルコールに対しては、Nor-AZADOを用いる。第1級アルコールに対しては、1-Me-AZADOを用いる。

上記した検討において、AZADO型触媒は第二級アルコールの酸化においては良好な収率を与えるが、嵩高さの軽減された第一級アルコールの酸化においてはやや低い収率を与えることが明らかとなった。この原因を究明するべく検討を行った結果、TEMPOを用いた場合にはアルデヒドとTEMPOがほぼ定量的に回収されるのに対し、AZADOを用いた場合には反応系が複雑化し、アルデヒドとAZADOが酸化を経て連結されたエステルが主生成物として得られた。本結果より、AZADO型触媒が第一級アルコールの酸化において低収率となる要因は、アルデヒドと触媒が共有結合を形成し触媒が失活するためであることを明らかにした。



続いて本方法論を展開させた、第二級アルコールの酸化的速度論的光学分割 (Oxidative Kinetic Resolution : OKR) の研究を行った。Cu イオンの配位子として、市販のビスオキサゾリン類を検討したが、不斉誘起は殆ど観察されなかった。そこで種々の新規配位子を合成し検討を行った結果、基質を *trans*-2-(2-phenylpropan-2-yl)cyclohexanol とした場合において 80% ee 程度 (45% 回収時) の光学活性アルコールを回収できる触媒を獲得できた。今後、触媒構造の最適化を通じて光学収率の改善を目指す。

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 2 件)

1. Y. Sasano, N. Kogure, T. Nishiyama, S. Nagasawa, Y. Iwabuchi
Highly Efficient Aerobic Oxidation of Alcohols by Using Less-Hindered Nitroxyl-Radical/Copper Catalysis: Optimum Catalyst Combinations and Their Substrate Scope
Chem. Asian J. **2015**, *10*, 1004–1009. 査読有
DOI: 10.1002/asia.201403245
2. Y. Sasano, S. Nagasawa, M. Yamazaki, M. Shibuya, J. Park, Y. Iwabuchi
Highly Chemoselective Aerobic Oxidation of Amino Alcohols into Amino Carbonyl Compounds
Angew. Chem. Int. Ed. **2014**, *53*, 3236–3240. 査読有
DOI: 10.1002/anie.201309634

[学会発表] (計 14 件)

1. 小暮直貴, 笹野裕介, 西山智弘, 長澤翔太, 岩淵好治
有機ニトロキシラジカル-銅触媒系を用いたアルコール空気酸化反応条件の最適化
日本薬学会 第 135 年会 (口頭発表)
2015 年 3 月 25 日～2015 年 3 月 28 日, 神戸市
2. 長澤翔太, 笹野裕介, 澁谷正俊, Jaiwook Park, 岩淵好治
AZADO-銅触媒系によるアミノアルコール類の高化学選択的空気酸化反応の開発と応用
第 40 回反応と合成の進歩シンポジウム(口

頭発表)

2014 年 11 月 10 日 2014 年 11 月 11 日, 東北大学川内萩ホール (仙台市)

3. Yoshiharu Iwabuchi

Development of AZADO: The Highly Active Organocatalyst for Alcohol Oxidation
The 24th French-Japanese Symposium on Medicinal and Fine Chemistry (招待講演)
2014 年 9 月 14 日～2014 年 9 月 17 日,
University Claude Bernard Lyon 1, France

4. 長澤翔太, 笹野裕介, 澁谷正俊, 岩淵好治 AZADO-銅触媒系を用いたアミノアルコール類の高化学選択的空気酸化反応 第 25 回記念万有仙台シンポジウム (ポスター発表)

2014 年 6 月 14 日, 仙台国際センター (仙台市)

5. Yoshiharu Iwabuchi

Highly Chemoselective Aerobic Oxidation of Amino Alcohols to Amino Carbonyl Compounds
The International Startup Symposium of Cutting-Edge Organic Chemistry (招待講演)
2014 年 4 月 19 日～2014 年 4 月 21 日,
National Tsing Hua University, Taiwan

6. Yoshiharu Iwabuchi

Discovery and Exploitation of AZADO: The Highly Active Organocatalyst for Alcohol Oxidation
15th Annual Florida Heterocyclic and Synthetic Conference (招待講演)
2014 年 3 月 2 日～2014 年 3 月 5 日,
University of Florida, Gainesville (USA)

7. 長澤翔太, 笹野裕介, 西山智弘, 澁谷正俊, 岩淵好治

AZADO-銅触媒系を用いるアミノアルコール類の高化学選択的空気酸化反応
第 46 回酸化反応討論会 (口頭発表)
2013 年 11 月 15 日～2013 年 11 月 16 日, 筑波大学 (つくば市)

8. 長澤翔太, 長田祐二, 西山智弘, 笹野裕介, 澁谷正俊, 岩淵好治

AZADO を触媒とするアルコール類の高効率の空気酸化反応の開発と応用
第 3 回 CSJ 化学フェスタ 2013 (ポスター発表)
2013 年 10 月 21 日～2013 年 10 月 23 日,
タワーホール船堀 (東京都)

9. 西山智弘, 笹野裕介, 長澤翔太, 岩淵好治

AZADO-銅協奏型触媒を用いたアルコール類の空気酸化反応
第 52 回日本薬学会東北支部大会 (口頭発

表)
2013年10月20日、東北大学(仙台市)

10. Yoshiharu Iwabuchi
Organocatalytic Aerobic Oxidation”
1st International Conference & 6th Symposium
on Organocatalysis (招待講演)
2013年5月28日、滋賀プリンスホテル

11. 長澤翔太, 笹野裕介, 澁谷正俊, 岩淵好治
AZADO-銅触媒系を用いたアミノアルコール類の高化学選択的空気反応の開発と応用
第54回天然有機化合物討論会(口頭発表)
2012年9月18日~2012年9月20日、東京農業大学(東京都)

12. 岩淵好治
新規酸化触媒 AZADO の発見と展開
日本化学会第93春季年会特別企画(招待講演)
2013年3月25日、立命館大学(草津市)

13. 岩淵好治
有機ニトロキシラジカルを触媒とするアルコール酸化の新展開
第45回酸化反応討論会(特別講演)
2012年11月17日、名古屋市立大学(名古屋市)

14. Yoshiharu Iwabuchi
Discovery of AZADOs: The Highly Active Organocatalysts for Alcohol Oxidation
Takeda Science Foundation Symposium on PharmaScience (招待講演)
2012年9月13日、大阪

[図書](計2件)

岩淵好治 他、化学同人、トップドラッグから学ぶ創薬化学、2012、164

岩淵好治 他、化学同人、天然物合成で活躍した反応 実験のコツとポイント、2013、120-121

[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:
出願年月日:
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
()

研究者番号: