

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 27 年 5 月 18 日現在

機関番号：11301

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2013～2014

課題番号：25860001

研究課題名(和文)ニトロキシラジカル-銅触媒によるアミノアルコール空気酸化反応と不斉反応への展開

研究課題名(英文)Chemoselective aerobic oxidation of amino alcohols using nitroxyl radical-copper catalysis

研究代表者

笹野 裕介(Sasano, Yusuke)

東北大学・薬学研究科(研究院)・助教

研究者番号：10636400

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)：ニトロキシラジカル-銅触媒を用いるアミノアルコールの高化学選択的空気酸化反応について、その基質適用性の拡張と触媒量の低減を目的として検討を行った。その結果、用いるアルコールの種類によって最適なニトロキシラジカル触媒、銅触媒、反応溶液の濃度が異なることを明らかにし、1から2 mol%というわずかな触媒量にて常温、開放空気系という温和な条件下、種々のアルコールが効率的に酸化されることを見出した。更に、本触媒系の不斉酸化反応への展開を目指し検討を行った結果、中程度の立体選択性を発現する新規不斉配位子の合成に成功した。

研究成果の概要(英文)：Highly chemoselective aerobic alcohol oxidation using nitroxyl radical-copper catalysis has been developed. During close optimization of the reaction conditions by using various alcohols, we found that the optimum combination of nitroxyl radical, copper salt, and solution concentration was dependent on the type of substrate. Various alcohols, including amino alcohols, were efficiently oxidized into their corresponding carbonyl compounds under mild conditions with lower amounts of the catalysts.

研究分野：有機合成化学

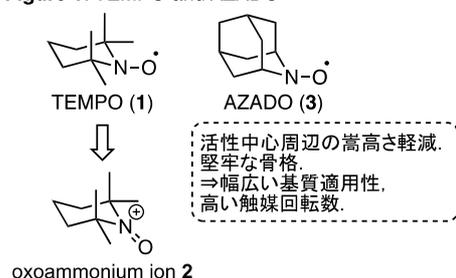
キーワード：アルコール酸化反応 酸化的速度論的光学分割 アミノアルコール ニトロキシラジカル 銅

### 1. 研究開始当初の背景

アルコールの酸化反応は、有機合成化学上最も基本的な反応に位置付けられ、クロムを用いる酸化、活性化 DMSO を用いる酸化、超原子価ヨウ素を用いる酸化など、化学選択性に優れた手法が開発されてきた。一方で、近年は環境問題への意識が高まり、有機合成化学においても環境負荷の少ない方法論の開発が求められている。このような背景の下、安定有機ニトロキシラジカルである TEMPO (2,2,6,6-tetramethyl-piperidine *N*-oxyl; 1) を触媒として用いる酸化反応は、NaOCl 等の安価で毒性の低いバルク酸化剤の使用を可能とし、0 °C~室温という温和な条件下に反応が進行することから、工業プロセスへも適用可能な実用的手法として注目を集めている。しかしながら、TEMPO 酸化は、触媒の安定性、及び第 2 級アルコール酸化への適用性に問題を残していた。

著者の所属する研究室では、高度な環境調和性と幅広い基質適用性を兼ね備えるアルコールの酸化反応開発を目指し、TEMPO の活性種であるオキソアンモニウム種 2 の反応性と安定性の向上というコンセプトの下検討を行った。その結果、アザアダマンタン型ニトロキシラジカルである 2-azaadamantane *N*-oxyl (AZADO; 3) が、TEMPO (1) では酸化困難な高い第 2 級アルコールの酸化を可能とし、触媒回転数 ~100,000 という高い触媒活性を有することを見出した (Figure 1; *J. Am. Chem. Soc.* 2006, 128, 8412)。さらに著者らは、AZADO 酸化の更なる環境調和性向上を企図し、酸素酸化への展開を試みた。検討の結果、NO<sub>x</sub> を酸化還元メディエーターとする [5-F-AZADO, NaNO<sub>2</sub>, AcOH, Air (balloon), 室温] という条件の開発に成功した。これは、室温・常圧空気という温和な条件下に幅広い基質適用性を示し、NaOCl の適用が困難な二置換アルケンを有する基質や核酸由来の基質を含む、種々のアルコールからカルボニル化合物への変換を短時間・高収率で実現した (*J. Am. Chem. Soc.* 2011, 133, 6497)。しかしながら、本法も基質適用性は未だ満足できるものではなく、アミノアルコールや三置換アルケンを有するアルコールに適用できないという問題を残していた。

Figure 1: TEMPO and AZADO

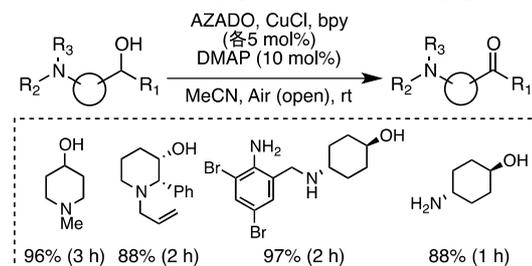


2011 年に Stahl らによって、TEMPO のアルコール酸化触媒としての新たな実用性が見出された。これは、TEMPO を銅の協働触媒

として利用することで、常温、空気開放系という条件下にアルコールの酸化を達成するというものである (*J. Am. Chem. Soc.* 2011, 133, 16901)。これまでも TEMPO-銅を触媒とするアルコール空気酸化という報告はあったが、適用可能な基質はベンジルアルコール等の活性なアルコール類に限られていた。Stahl らは、塩基触媒として *N*-メチルイミダゾール (NMI) が有用であることを見出した。Stahl 法もこれまでの TEMPO 酸化と同様に高い第 2 級アルコールの酸化に適用できないという制限はあったが、その化学選択性は高度であり、三置換アルケンを始めとする様々な官能基が許容であった。

著者らは、ニトロキシラジカル-銅触媒系に潜在する化学選択性に興味を抱き、Stahl 法に AZADO を適用したところ、驚くべき結果が得られた。AZADO が TEMPO より反応を加速し、高い第 2 級アルコールの酸化を可能とするだけではない。TEMPO-銅では殆ど (~10%) 反応の進行しないアミノアルコールの酸化を、AZADO-銅は高収率で達成したのである (Scheme 1)。酸化条件に不安定なアミノ基存在下にアルコールのみを酸化することは困難であり、有用な手法は殆どない。本法は世界初のアミノアルコールの空気酸化法である。

Scheme 1: AZADO-Cu系によるアミノアルコール空気酸化



しかしながら、本法は第 1 級アルコールからアルデヒドまたはカルボン酸へと高収率にて酸化できない、5 mol% の触媒量を必要とする、等の改善の余地を残していた。そこで本研究ではこれらの改善を行うことを目的とした。また、本法の有用性を拡張するべく、本触媒系への立体選択性の付与を目指した。

### 2. 研究の目的

まず、課題とされる第 1 級アルコールの酸化を、90%以上の収率で達成する条件を見出す。また、0.1 mol% を目標値として触媒量の低減を行う。有機合成化学上有用なキラルアルコールの供給を目指し、キラル配位子を用いたアルコール不斉酸化反応の開発を行う。

### 3. 研究の方法

本研究では、「ニトロキシラジカル触媒、及びピリジル配位子の立体的効果、電子的效果の制御により反応速度向上が可能となる」という作業仮説の下検討を行い、これまでに見出したアミノアルコール空気酸化反応の反応効率を、第 1 級アルコールの酸化に

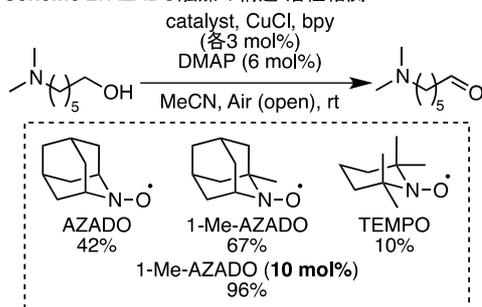
実用可能なレベルまで向上させる．併せて触媒量の低減を検討する．

また，ピピリジル配位子をキラル含窒素二座配位子に変更することで，アルコール不斉酸化反応の開発を行う．本法をラセミアルコールの酸化的速度論的光学分割法，メソジオールの非対称化反応へと適用し，基質適用性を明らかにする．

#### 4. 研究成果

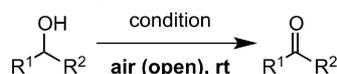
アミノ基を有する第1級アルコールの酸化の収率向上を目指し，反応条件の最適化を行った．具体的には種々のAZADO型ニトロキシルラジカル触媒を合成し，その活性を精査した．その結果，ニトロキシルラジカルの立体的，電子的な環境が酸化反応の変換率に影響を与えることを明らかにした．特に，1-Me-AZADOが良好な活性を示し，10 mol%の触媒量を必要とするものの96%という高い変換率で反応が進行する条件を見出すことが出来た (Scheme 2) ．

Scheme 2: AZADO触媒の構造-活性相関



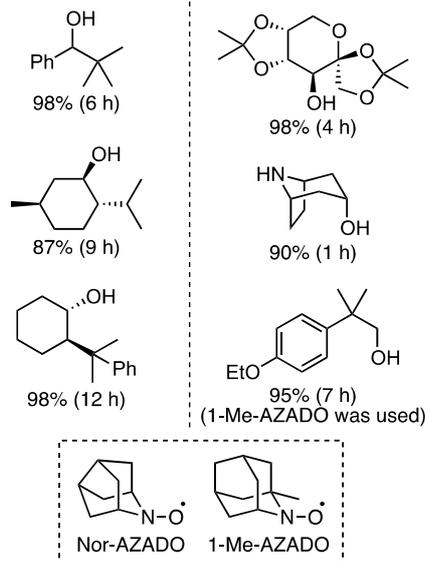
AZADO/銅触媒を用いるアルコール酸化反応の触媒量低減と基質適用性の拡張を企図して，数種の基質を用いて反応条件の詳細な最適化を行った．その結果，アルコール基質の構造によって最適な触媒の組み合わせが異なるという興味深い知見を得た．すなわち，アルコール以外の配位性官能基を持たない基質については，CuOTfを銅触媒として用いより高濃度で反応を行うことが有効であり，カルボニル基やアミノ基等の配位性官能基を持つ基質については，CuClを銅触媒として用いより低濃度で反応を行うことが有効であることを明らかにした．以上の検討から決定した条件を用いて，基質適用性の検討を行った．その結果，ニトロキシルラジカル触媒が1~2 mol%，銅触媒が1~4 mol%とより少ない触媒量にて，メントール等の嵩高い2級アルコールや糖由来のヘテロ原子リッチなアルコールを含む種々のアルコールが効率的に酸化され，高収率で対応するカルボニル化合物へと変換されることを見出した (Scheme 3) ．

Scheme 3: 触媒量の低減と基質適用性



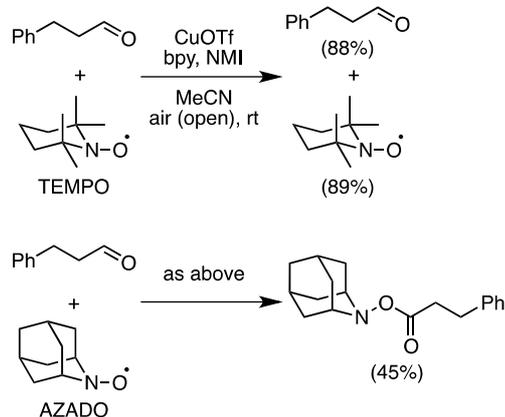
**condition A:**  
Nor-AZADO (1 mol%)  
CuOTf (1 mol%)  
bpy (1 mol%)  
DMAP (2 mol%)  
MeCN (1 M)

**condition B:**  
Nor-AZADO (1-2 mol%)  
CuCl (1-4 mol%)  
bpy (1-2 mol%)  
DMAP (2-4 mol%)  
MeCN (0.2 M)



ここまでの検討で，AZADO型触媒は第2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1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，生成物であるアルデヒドとニトロキシルラジカルの反応性について検討を行った．その結果，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が共有結合を形成したエステルが主生成物として得られた (Scheme 4) ．本結果より，AZADO型触媒が第1級アルコールの酸化においてやや低い収率を与える原因は，アルデヒドと触媒が共有結合を形成し触媒が失活することであることを明らかにした．

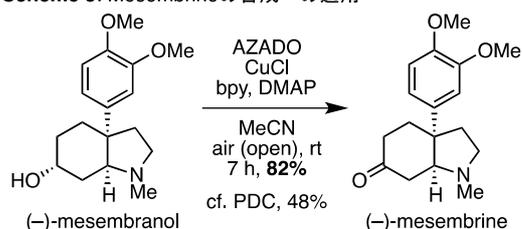
Scheme 4: ニトロキシルラジカルとアルデヒドの反応性



本研究で開発した反応の有用性を実証す

るため、天然物である mesembrine の合成へと本反応を適用した。その結果、良好な収率で mesembranol から mesembrine への酸化反応が進行することを見出した (Scheme 5)。本反応を高収率にて進行させることは困難であることがこれまでに報告されており、本結果は今回著者らが見出した反応の特異なる有用性を示したものと位置づけられる。

Scheme 5: Mesembrineの合成への適用



ラセミ第2級アルコールの酸化的速度論的光学分割を誘起する配位子の探索については、市販のビスオキサゾリン配位子を用いた検討においては不斉誘起が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 70% ee 程度 (49%回収時) のアルコールが回収できる新規配位子の創製に成功した。今後は、本新規配位子の構造最適化による光学収率の改善を目指し引き続き検討を行う予定である。

#### 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6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. 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)
4. 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)
5. 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)
6. 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)

[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

## 6. 研究組織

### (1) 研究代表者

笹野 裕介 (SASANO, Yusuke)  
東北大学・大学院薬学研究科・助教  
研究者番号：10636400

### (2) 研究分担者

( )

研究者番号：

### (3) 連携研究者

( )

研究者番号：