

平成 22 年 5 月 26 日現在

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2008～2009

課題番号：20750070

研究課題名（和文）新合成戦略創出のための酸化反応の開発

研究課題名（英文）Development of New Oxidation Reactions
to Innovate Synthetic Strategies

研究代表者

上條 真 (KAMIJO SHIN)

東京大学・大学院薬学系研究科・助教

研究者番号：00359548

研究成果の概要（和文）：炭素骨格に対する酸素官能基の直接導入法として、(1)マンガン触媒を利用するエーテル、ベンジル化合物、アルコールの統一的酸化反応、(2)mCPBA/トリクロロアセトニトリル複合反応剤を利用するエーテルの直接酸化反応、(3)ジオキシランを用いる分子内反応による炭素-水素結合の直接ヒドロキシル化反応を開発した。また、炭素骨格に対する炭素官能基の導入法として、分子内光環化を含む2工程変換による炭素環のアシル化反応を開発した。

研究成果の概要（英文）：We have developed the following reactions for a direct introduction of oxygen functionality on carbon skeletons. (1) Mn-catalyzed unified oxidation of ethers, benzylic compounds, and alcohols. (2) Direct ether oxidation using mCPBA/CCl₃CN reagent system. (3) Intramolecular C-H hydroxylation using dioxirane as an oxidizing agent. For an introduction of carbon functionality on carbocycles, we have developed acylation via two-step sequence including a photocyclization.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2008 年度	3,000,000	900,000	3,900,000
2009 年度	500,000	150,000	650,000
年度			
年度			
年度			
総計	3,500,000	1,050,000	4,550,000

研究分野：化学

科研費の分科・細目：複合化学・合成化学

キーワード：酸化、光反応、C-H 結合活性化、触媒反応、合成反応

1. 研究開始当初の背景

温暖化や資源枯渇など地球規模の環境問題が深刻化するなか、地球環境に対して負荷をかけない分子変換反応の開発や既存プロセスの改良が強く望まれている。我々は本問題を解決するひとつの方法として、出発物質を事前に活性化することなく、反応に直接付

すことができる新プロセスの開発を目指した。このような分子変換反応は、原理的に不要物質の副生を極限にまで抑えることを可能とする。2001、2005年のノーベル化学賞(それぞれ触媒的不斉還元・酸化反応、メタセシス反応)に見ることが出来るように、金属錯体の利用はこのような環境調和型反応開発

における一つの指針となっている。

金属錯体を利用する反応は、教科書に載っている古くから知られている手法では達成し得ない、特異な結合形成・組み替えを可能とする。しかし、金属錯体の持つユニークな特性を効果的に利用する反応がこれまで多数報告されているにも関わらず、あらゆる基質に対して万能、かつ天然物に代表される複雑な骨格を持つ化合物の量的供給に耐えるだけの柔軟な適用性を備えるものは、非常に限定されているのが実状である。すなわち金属錯体を利用する素反応の開発と、それらを組み合わせ複雑な分子骨格を作り上げていく合成研究の間にはまだ解決しなければならない問題が山積している。

2. 研究の目的

複数の極性酸素官能基を含む天然物の全合成を立案する場合、一般的に以下のような合成戦略がとられる。(1)徐々に酸化度を上げ、段階的に極性官能基を導入する。(2)あらかじめ酸化度の高い化合物を出発物質として利用する。しかし、いずれの場合も(A)極性官能基に対する適切な保護基の選択が必須となり、工程数が著しく増大する、(B)類縁体の合成に、異なる合成ルートを考案しなくてはならない、といった共通の課題が残る。そこで本研究では、これらの問題を統一的に解決し、天然物の合成戦略を一新できうる、炭素-水素結合の直接変換反応の開発を目標とした。

なかでも我々は、金属錯体を利用する炭素-水素結合の直接酸化反応に着目した。本手法は反応性に乏しい炭素骨格を直接酸化し、極性酸素官能基を短段階にて導入可能とすることを大きな特徴とする。これは煩雑な手順を踏むことなく、比較的合成容易な炭素骨格を構築した上で、分子内に存在する最少の官能基を足がかりに、合成の後半に一気に極性官能基を組み込むことができることを意味する。つまり、先に述べたような合成上の問題点を一気に解決する合成戦略が提供できる。

3. 研究の方法

(1) 酸化反応活性中心となる金属種のスクリーニング

これまで酸化反応に関する研究は多方面から盛んに行われ、様々な金属種が反応を触媒・促進することが報告されている。炭素-水素結合の直接酸化反応を可能にする金属錯体だけに限定しても、多様な金属種が知られている。ただし反応性や選択性等の問題により、複雑な構造を持つ化合物をターゲットとする合成研究に適用可能なものはほとんど存在しない。これらの金属種の中から本変換反応を実現できうる金属中心を見つけ出

すのは困難であることが予想される。そこで、効率的に金属中心を探し出すために、自然界に存在する酸化酵素に着目しスクリーニングを開始した。酸化的解毒酵素シトクロムP450 中心金属として知られる鉄(Fe)や PSII の酸素発生中心(OEC)にあるマンガン(Mn)、メタンモノオキシナーゼ(pMMO)に含まれる(Cu)などを候補とした。これと同時に酸素源となる酸化剤の検討も進めた。

(2) 触媒化の検討

開発した酸化反応活性中心である金属錯体の炭素-水素結合酸化能力を、様々な基質を適用することで検討し、その反応性や基質一般性について詳細を明らかにすると同時に、触媒化の検討を行った。

(3) 酸化活性部位を含んだ保護基の設計と分子内反応による酸化位置の制御

ステロイドはとりうる構造が規定されているため、望む反応点である炭素-水素結合と酸化活性中心の距離の予測が比較的容易である。そこで、酸化活性部位を含んだ保護基を設計することで、酸化位置の制御を試みた。すなわち、酸化活性部位と基質間の連結素子を新たにデザインすることで、ターゲットとする反応点までの距離に応じた位置選択的酸化反応を可能とする機能性保護基を開発した。

4. 研究成果

多様な官能基を含み複雑な炭素骨格を持つ化合物の短工程かつ効率的な合成を実現する一般的な方法論を確立し、新規合成戦略を創出するために我々は、有機分子に普遍的に含まれる炭素-水素結合を変換標的とする新規反応の開発を目指した。

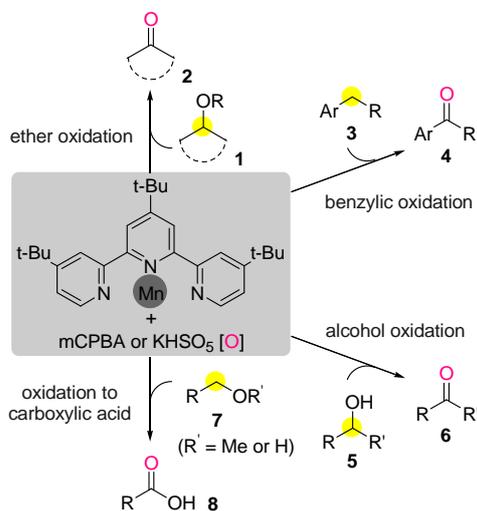
まず、金属触媒を利用する炭素-水素結合の直接酸化反応を検討した(スキーム 1)。その結果、酸化を受けにくいピリジン環を主成分とするターピリジン型配位子と塩化マンガンからなる錯体が、メタクロロ過安息香酸(mCPBA)存在下、選択的にエーテルに隣接する炭素-水素結合の酸化活性を示すことを見出した(1→2)。メチルエーテルをはじめとするアルキルエーテルのケトンへの効率的な一段階酸化に成功した。

さらに本触媒系はベンジル位の炭素-水素結合の直接酸化にも活性を示すことを見出した(3→4)。ベンジル化合物をマンガン触媒存在下、mCPBAで処理すると芳香族ケトンへ変換することができる。また同様の手法により、2級アルコールの酸化(5→6)も行えることを明らかにした。様々な酸化剤を検討したところ、mCPBAのほかに過硫酸水素カリウム(KHSO₅)が酸化活性を示すことを見出した。酸化剤を無機塩であるKHSO₅へ変更することにより、mCPBA由来の副生成物(メタクロロ安息香酸)

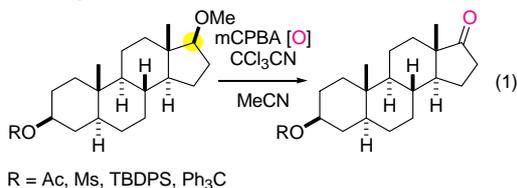
をカラムクロマトグラフィーにて分離する工程が省略でき、反応の後処理の簡便化を達成した。この新たな酸化剤の発見により、1級エーテルや1級アルコールの酸化反応に展開することで一段階酸化によるカルボン酸の合成(7→8)を達成し、本触媒系の適用範囲を拡大した。

以上のように、マンガン触媒を利用するエーテル、ベンジル化合物、アルコールの統一した酸化反応を開発した。すべての反応は室温以下の非常に穏やかな条件下進行する。また本酸化条件下、ベンゾエートやトシレート、ケトン、エステル、シアノ基のような電子求引基は共存可能であることを確認している。本手法はカルボニル化合物前駆体として、アルコールのみならずエーテルやベンジル化合物の合成化学的利用価値を高めるものである。

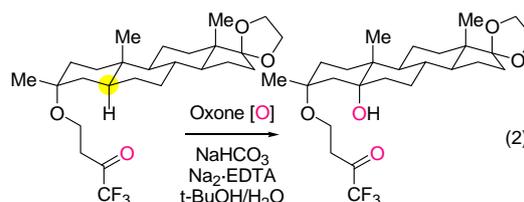
Scheme 1. Unified Oxidation Protocol using a Mn Catalyst



本研究過程において、mCPBA とトリクロロアセトニトリルの複合反応剤が、エーテルの炭素-水素結合を化学選択的に酸化しケトンを与えることを新たに見出した(式1)。これは有機化合物由来の試薬が炭素-水素結合の酸化活性を有することを示す結果であり、先に述べた金属触媒を利用した酸化反応とは一線を画す興味深いものである。特にメチルエーテルの反応性は高く、効率的に酸化反応が進行する。また、電子求引性保護基や立体的に嵩高い保護基を利用することで、炭素-水素結合の反応性を制御することに成功した。詳細な検討より本酸化反応はラジカル機構にて進行しているという知見を得ている。

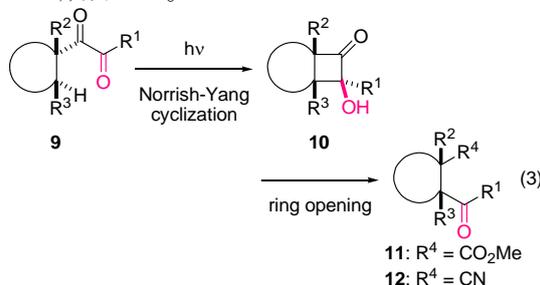


また、分子内反応を利用した炭素-水素結合の直接変換反応にも成功している。式2に示すように、水酸基にトリフルオロメチルケトン部位を含む置換基を導入した基質を設計し、酸化剤である Oxone にて処理を行った。その結果、縮環部の三級炭素-水素結合の位置選択的かつ立体選択的な酸化が進行し、1,3-ジアキシャルジオールが得られた。酸化活性部位として機能するジオキシランと、酸化標的である炭素-水素結合を隣接位に配置することで、通常は不活性な炭素-水素結合の化学選択的な酸化反応が進行することを明らかにした。



さらに同様に分子内反応による隣接効果を駆使することで、光反応を利用した炭素環上の炭素-水素結合の直接的アシル化反応に成功した。式3に示すように、ジケトン部を含む炭素環基質9を光照射するとNorrish-Yang反応が進行し、縮環構造を持つ4員環生成物10が位置選択的かつ立体選択的に得られた。さらにこれを酸化的処理すると開環し、ケトエステル体11へ変換された。一方、ヒドロキシアミン処理を行うとフラグメント化による開環が進行し、シアノケトン体12を生成した。炭素環への直接的アシル基導入反応は、炭素官能基の組み込みを可能とするのみにとどまらず、さらなる炭素骨格の構築の足がかりとなるカルボニル基を組み込めるといふ点で意義深い。

以上のように、分子内反応を利用することで炭素骨格の炭素-水素結合を位置・立体選択的に酸素官能基や炭素官能基へ変換することに成功した。



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4件)

- ① Shin Kamijo, Yuuki Amaoka, Masayuki Inoue, Unified Oxidation Protocol for Synthesis of Carbonyl Compounds using a Manganese Catalyst, Synthesis, in press, 査読有
- ② Shin Kamijo, Yuuki Amaoka, Masayuki Inoue, Manganese-Catalyzed Direct Oxidation of Methyl Ethers to Ketones, Chemistry – An Asian Journal, 2010, 5, 486-489, 査読有
- ③ Shin Kamijo, Tamaki Hoshikawa, Masayuki Inoue, Regio- and stereoselective acylation of saturated carbocycles via Norrish-Yang Photocyclization, Tetrahedron Letters, 2010, 51, 872-874, 査読有
- ④ Satoshi Kasuya, Shin Kamijo, Masayuki Inoue, Direct Construction of 1,3-Diaxial Diol Derivatives by C-H Hydroxylation, Organic Letters, 2009, 11, 3620-3632, 査読有

[学会発表] (計6件)

- ① 星川環、上條真、井上将行、Norrish-Yang 反応を鍵とする炭素環のアシル化反応、日本薬学会第 130 年会、2010 年 3 月 28-30 日、岡山
- ② 天岡佑紀、上條真、井上将行、マンガン触媒を利用するエーテルの直接酸化反応、日本薬学会第 130 年会、2010 年 3 月 28-30 日、岡山
- ③ 松村祥子、上條真、井上将行、過酸-トリクロロアセトニトリル複合系によるエーテルの酸化反応、日本薬学会第 130 年会、2010 年 3 月 28-30 日、岡山
- ④ 上條真、粕谷智史、星川環、天岡佑紀、井上将行、C-H 結合の炭素官能基化および酸素官能基化、2009 年度 有機合成化学協会関東支部主催若手研究者のためのセミナー、2009 年 12 月 12 日、東京
- ⑤ 星川環、上條真、井上将行、Norrish-Yang 反応による C-H 結合の位置・立体選択的官能基化、第 96 回有機合成シンポジウム、2009 年 11 月 5-6 日、東京
- ⑥ 粕谷智史、上條真、井上将行、隣接置換基を利用する分子内 C-H 結合酸化反応の開発、日本薬学会第 129 年会、2009 年 3 月 26-28 日、京都

6. 研究組織

(1) 研究代表者

上條 真 (KAMIJO SHIN)

東京大学・大学院薬学系研究科・助教

研究者番号：00359548

(2) 研究分担者

(3) 連携研究者