

## 科学研究費助成事業（学術研究助成基金助成金）研究成果報告書

平成25年 5月29日現在

機関番号：11301

研究種目：挑戦的萌芽研究

研究期間：2011～2012

課題番号：23659003

研究課題名（和文）キラル有機オキソアンモニウム塩による新規酸化的分子変換

研究課題名（英文）Novel Oxidative Synthetic Transformations Driven by Chiral Oxoammonium Salts

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

研究成果の概要（和文）：当研究室で見出したAZADO型オキソアンモニウム塩のアルケンへの求電子的付加反応の合成化学的活用性の開発を目指して研究を行った。検討の結果、新たに合成した9-nor-azaadamantane *N*-oxyl (Nor-AZADO)がAZADOを凌駕する反応性を示すオキソアンモニウム型酸化活性種の前駆体となることを見出すとともに、環状シリルエノールエーテルから良好な収率で $\alpha,\beta$ -不飽和ケトンが生成することを見出した。さらに、鎖状シリルエノールエーテルから1,2-ジケトンを与える条件を確立し、その触媒反応化にも成功した。

研究成果の概要（英文）：Novel synthetic use of azaadamantane-type oxoammonium salts has been exploited. It was found that 9-nor-azaadamantane *N*-oxy (Nor-AZADO) gives the corresponding oxoammonium salts that exhibit superior activities to AZADO derived oxoammonium salts. Several novel oxidative transformations using Nor-AZADO have been developed including (1) silyl enol ethers to  $\alpha,\beta$ -unsaturated ketones and (2) silyl enol ethers to 1,2-diketones.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
交付決定額	2,900,000	870,000	3,770,000

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：オキソアンモニウム塩、アザアダマンタン、不斉酸化、アルコール酸化、不斉触媒、分子認識、ニトロキシルラジカル

## 1. 研究開始当初の背景

近年、精密有機合成化学は加速度的に発展を続け、合成到達可能な分子サイズと複雑さの規模を拡張し続けている。しかし、生命が営まれる細胞・組織・臓器における「化学反応場」の厳格な制御が求められる医薬分子には、その化学構造と機能のさらなる高度化が求められている。一方、現代化学には、今般地球規模で急速に深刻化する環境問題に即応するべく、特段の努力と発展も求められている。優れた選択性と効率性を備えた新反応の

開発は、このような社会的要求に応える原動力となる。本研究は、当研究室で見出したAZADO (2-azaadamantane *N*-oxyl) 由来の有機オキソアンモニウム塩とアルケンの新奇付加反応を萌芽シードとして、新規かつ環境調和した酸化的不斉分子変換の開発を提案したものである。本研究提案は、重金属に依存しないアルケン類への精密酸素官能基化反応への展開を目指すものであり、環境調和した高度分子変換のための学術フロンティアの開拓に資する基礎研究と位置付けられる。

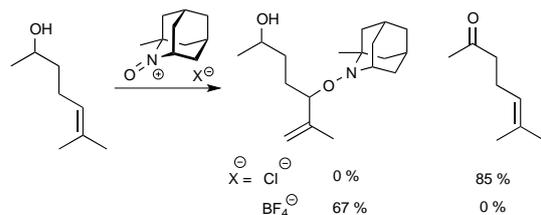
## 2. 研究の目的

本研究は、先に申請者が偶然に見出した有機オキソアンモニウムイオンのアルケン類に対する酸化的エン型付加反応を萌芽のシーズとして位置付け、その展開を企図したものである。すなわち、当研究室において独自に開発した有機ニトロキシラジカル型酸化触媒AZADO (2-azaadamantane N-oxyl)のアルコール酸化能を検証するべく、酸化活性本体であるオキソアンモニウム塩を調製してその基質適用性を精査していたところ、立体的に高い陰イオンを対イオンとするオキソアンモニウム塩は、アルケニルアルコールのアルコール部は酸化せず、アルケン部にエン様式で付加するという興味深い知見を得ていた。オキソアンモニウム塩化物物塩では、速やかにアルコール部が酸化されて単一の生成物としてケトンを与える点は、研究展開の重要な手掛かりとなると期待された。

当該研究期間においては、オキソアンモニウム塩の精密機能修飾を機軸として、その高効率化と不斉触媒プロセスへ化に挑戦し、環境調和した新規酸化的不斉分子変換法を開発するための基盤を築くことを目的とした。

## 3. 研究の方法

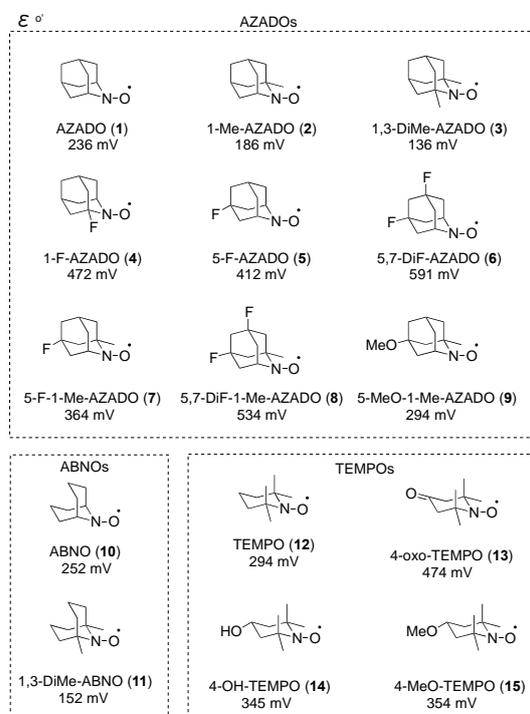
まず、大量入手可能なAZADO (2-azaadamantane *N*-oxyl)を原料として、対応するオキソアンモニウム塩を種々合成して、その電気化学的特性と構造の相関を明らかにする。次いで、萌芽シーズと位置付けたオキソアンモニウムイオンのアルケン類に対する酸化的エン型付加反応の基質特異性を検証する。



具体的には、これまでの予備的検討において見出している  $\text{cat. AZADO}^+\text{BF}_4^- / \text{NaIO}_4 / \text{silica gel}$ を用いるアルケンのアリル位触媒的酸化反応の触媒効率向上と基質適用性の拡張を指標として検討を行う。また、特定の間体を高選択的に与える制御因子についても検討する。得られた知見を集積して、触媒化、さらには不斉反応への展開について検討を行う。併せてジエン、アルキン、アレン等に対する反応性を精査して、本反応の有用性の拡張を図ることとした。

## 4. 研究成果

アザアダマンタン型ニトロキシラジカルの電気化学的特性を実験的に求めるとともに、計算化学的手法(汎密度関数法)により予測されるレドックス特性と良好な相関が得られることを明らかにした。



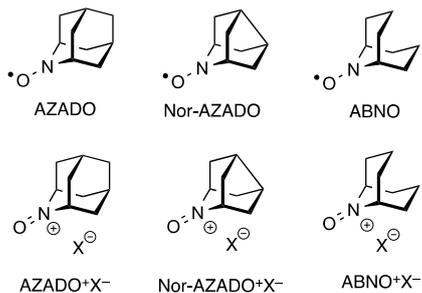
(表) 有機ニトロキシラジカルの電気化学特性と構造活性相関

Nitroxyl radical	DE (kcal/mol)	DE <sup>ZPE</sup> (kcal/mol)	DE <sub>MeCN</sub> (kcal/mol)	$E^\circ$ (mV)
AZADO (1)	159.09	160.11	117.29	236
1-Me-AZADO (2)	156.44	157.21	115.89	186
1,3-DiMe-AZADO (3)	153.80	154.71	114.55	136
1-F-AZADO (4)	164.86	165.53	123.52	472
5-F-AZADO (5)	167.08	167.85	122.75	412
5,7-DiF-AZADO (6)	174.87	175.36	128.55	591
5-F-1-Me-AZADO (7)	164.15	164.85	121.74	364
5,7-DiF-1-Me-AZADO (8)	171.52	172.09	127.46	534
5-MeO-1-Me-AZADO (9)	158.82	159.57	119.50	294
ABNO (10)	160.38	161.21	118.32	252
1,5-DiMe-ABNO (11)	154.79	155.79	115.93	152
TEMPO (12)	160.02	161.02	121.61	294
4-oxo-TEMPO (13)	169.73	170.30	136.22	474
4-OH-TEMPO (14)	164.18	164.82	124.16	345
4-MeO-TEMPO (15)	162.95	163.60	124.62	354

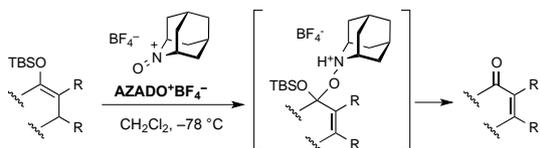
上述の知見は、有機ニトロキシラジカルおよびオキソアンモニウム塩の機能設計に

広く活用されると期待している。

次いで、アザアダマンタン型オキソアンモニウム塩と他の有機オキソアンモニウム塩類との反応性・安定性等の相違点の明確化を期して検討を行った。アルコール酸化触媒活性を指標として検討を行った結果、新たに合成した 9-nor-2-azaadamantane *N*-oxyl (Nor-AZADO) が AZADO (2-aza-adamantane *N*-oxyl) を凌駕する反応性を示すオキソアンモニウム型酸化活性種の前駆体となることを見出した。



Nor-AZADO が、構造類似した 9-azabicyclo[3.3.1]nonane *N*-oxyl (ABNO) に比べて顕著な触媒回転率を発揮することは、特筆に値する重要な知見と受け止めている。Nor-AZADO は、NO<sub>x</sub> を酸化メディエータとするアルコールの触媒的空気酸化反応 (1 atm Air /cat. NaNO<sub>2</sub>/AcOH) において最も高い触媒回転率を記録した一方、アルケンとの反応においても良好な収率で求電子付加体を与えることを確認することができた。さらにアルケン付加における基質適用性を検討する途上で、環状シリルエノールエーテルから良好な収率でα,β-不飽和ケトンが生成することを見出した。詳細な検討の途上で付加中間体が安定に単離されたことから、本反応がエン型付加を経て進行していることを明らかにすることができた。本反応は、遷移金属に依存しない環境調和した条件で環状ケトンにα,β-不飽和ケトンに導く初めての例と位置付けられる。

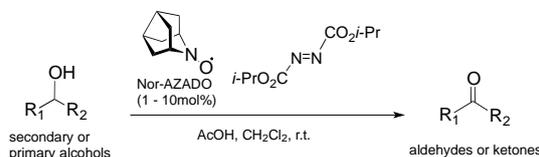


一方、鎖状シリルエノールエーテルを基質とする反応では触媒的に 1,2-ジケトンを与える条件を確立し、その触媒反応化にも成功した。何れの反応においても、オキソアンモニウムイオンの対イオンとして BF<sub>4</sub><sup>-</sup> が最良の

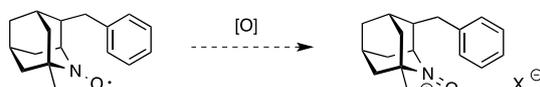
結果を与えることを確認した。



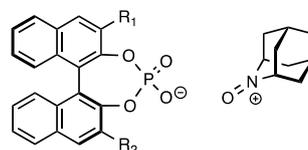
さらに、有機オキソアンモニウム塩に潜在する反応性を検討する途上で、光延試薬として知られるアゾジカルボン酸エステルが、有機ニトロキシラジカルを酸化してオキソアンモニウム塩を与えるとともに、穏和かつ化学選性に優れたバルク酸化剤として機能することを見出すことができた。本反応は、官能基共存性が求められる複雑な生物活性化合物の合成研究等で活用されることが期待される。



上述した検討とともに、キラル構造修飾した AZADO 誘導体を種々合成して、これらより対応するオキソアンモニウム塩の調製を検討したが、予想以上に不安定であり単離には至っていない。



また、キラルリン酸を対イオンとしたオキソアンモニウム塩を調製して、キラル対イオンの影響下での不斉酸化反応を検討したが、未だ見るべき不斉収率は観測されていない。



今後、オキソアンモニウムイオン部とリン酸部を連結させた触媒を合成して不斉酸化反応への展開についても検討する予定である。

## 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 4 件)

1. Masatoshi Shibuya, Fabio Pichierri, Masaki Tomizawa, Shota Nagasawa, Iwao Suzuki, Yoshiharu Iwabuchi, Oxidation of Nitroxyl Radicals: Electrochemical and Computational Studies, *Tetrahedron Letters*, 査読有, **53**, 2070-2073 (2012 年) DOI: 10.1016/j.tetlet.2012.02.033
2. Masaki Hayashi, Masatoshi Shibuya, Yoshiharu Iwabuchi, Oxidation of Alcohols to Carbonyl Compounds with Diisopropyl Azodicarboxylate Catalyzed by Nitroxyl Radicals, *Synlett* 査読有, **23**, 1025-1030 (2012 年) DOI: 10.1055/s-0031-1290528
3. Masaki Hayashi, Masatoshi Shibuya, Yoshiharu Iwabuchi, Oxidative Conversion of Silyl Enol Ethers to  $\alpha,\beta$ -Unsaturated Ketones Employing Oxoammonium Salts, *Organic Letters*, 査読有, **14**, 154-157 (2012 年) DOI: 10.1021/ol2029417
4. Masaki Hayashi, Yusuke Sasano, Shota Nagasawa, Masatoshi Shibuya, Yoshiharu Iwabuchi, 9-Azanoradamantane *N*-oxyl (Nor-AZADO): A Highly Active Organocatalyst for Alcohol Oxidation, *Chemical and Pharmaceutical Bulletin* 査読有, 1570-1573 (2011 年)  
[https://www.jstage.jst.go.jp/article/cpb/59/12/59\\_12\\_1570/\\_pdf](https://www.jstage.jst.go.jp/article/cpb/59/12/59_12_1570/_pdf)

〔学会発表〕 (計 1 件)

1. Masaki Hayashi, Yoshiharu Iwabuchi, Highly Active Organocatalyst for Oxidation of Alcohols, 242nd ACS National Meeting & Exposition, 2011 年 8 月 29 日, Denver (USA)

〔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 :  
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 :