

オキソアンモニウムイオンの触媒機能開発と応用

東北大学大学院薬学研究科 岩淵 好治

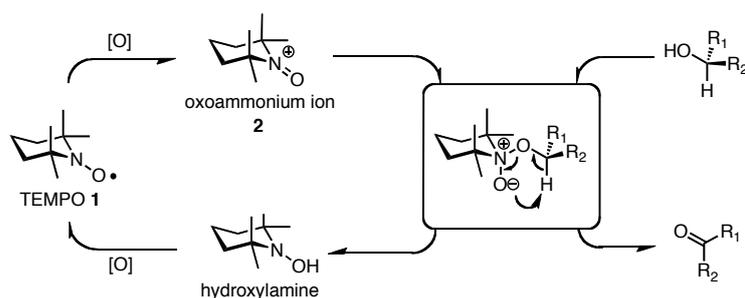
1. はじめに

アルコールは地球上に存在する有機分子中に広く見出され、入手性にも優れることから、古くより有機合成における原料：ビルディング・ブロックとしての地位を確立してきた。アルコールは、その酸化によってアルデヒド、カルボン酸、ケトン等のカルボニル化合物を与えることから、アルコール酸化プロセスは有機合成における基本的かつ重要な反応の一つとして位置付けられ、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。

アルコールに限らず、有機化合物の酸化を実現する反応剤として、大量入手・調製が容易な金属酸化物にいち早く有用性が見出され、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、化学選択性、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を活発化した。アルコールの酸化触媒としては、遷移金属元素を活用する手法がいち早く発展した。このような背景のもと、偶然の発見の産物を端緒として、有機ニトロキシラジカル **TEMPO (1)** を触媒ソースとして用い、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、活発な応用研究が展開されている(Figure 1)。^{1,2} しかし、TEMPO 酸化は優れた1級アルコール選択的酸化反応として知られる一方で、2級アルコールの酸化にはその適用性と効率性に問題を残していた。

Figure 1. The proposed mechanism of TEMPO oxidation.



このような背景のもと、我々は、TEMPO (1)およびオキソアンモニウムイオン 2 に対する構造修飾を基本戦略として、オキソアンモニウムイオンに潜在するアルコール酸化の有用性拡張を目指す本研究に着手した。

2. 高活性アルコール酸化触媒 AZADO の発見³

TEMPO (**1**)はその化学的安定性を保障する構造的因子である4つのMe基が触媒中心近傍に立体障害をもたらし、このため嵩高い2級アルコールの酸化を困難としている。この問題の解決を期して、我々は堅牢なアダマンタン骨格上に触媒活性部であるN-オキシル基を組み込んだ2-azaadamantane N-oxyl [AZADO (**3**)] を設計した。このものはBredt則によりN-オキシル基の α -炭素に結合する水素が安定に存在できる。それゆえ**3**は**1**に比べ広い反応場を獲得し、嵩高いアルコールの酸化も効率的に進行すると期待した(Figure 2)。合成の簡便性から、まずはアザアダマンタンの1位にメチル基を残す1-Me-AZADO (**4**)の合成を行い、このもののアルコール酸化反応への適用性を検討した (Table 1)。その結果、1-Me-AZADO (**4**)は1級アルコールのみならず、**1**では酸化困難な立体的に嵩高い2級アルコールをも瞬時に酸化して高収率で生成物を与えることが明らかとなった。**4**の触媒効率は、我々の予想を遙かに上回るものであり、そのTONは最大27,000にも達し、有機分子触媒の中でも卓越した触媒効率を發揮するものであった (**1**のTONは~2,300)。³

Figure 2 Design concept

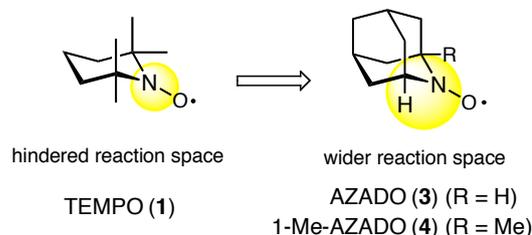


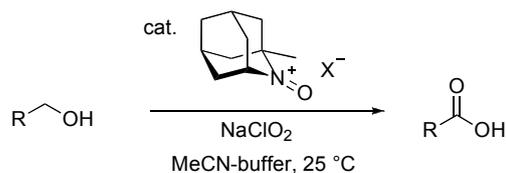
Table 1 1-Me-AZADO-catalyzed oxidation of secondary alcohols.

		Yield (%)				Yield (%)	
entry	alcohol	1-Me-AZADO	TEMPO	entry	alcohol	1-Me-AZADO	TEMPO
1		94	0	4		99	16
2		88	0	5		100	8
3		95	5	6 ^a		100	12

^a PhI(OAc)₂ (1.1 eq.) was used instead of NaOCl. The reaction were carried out in CH₂Cl₂, 14 h, rt.

3. 1級アルコールからカルボン酸へのワンポット酸化反応への適用

1-Me-AZADO の驚くべき触媒活性は、TEMPO では未解決となっている諸問題を解決できると期待された。第1級アルコールのカルボン酸へのワンポット酸化には、



Zhao らによって開発された触媒量の TEMPO と NaOCl および化学量論量の NaClO₂ を用いる優れた手法が知られていたが、NaClO₂ の消費によって生成する NaOCl が惹起する副反応のため、不飽和結合を含む基質に対しての適用性に課題を残していた。種々検討の結果、我々は **4** のオキソアンモニウム塩を触媒とし、NaClO₂ を共酸化剤とする簡便かつ高効率な酸化手法を確立できた。⁴ 本法は Zhao 法では酸化困難な電子豊富なアルケンや芳香環を有する基質の高効率酸化を実現する。AZADO 由来のヒドロキシルアミンが系中に生成する NaClO を速やかに消費してオキソアンモニウムイオンを再生することがポイントと考えている。

4. 触媒の構造－酸化活性相関

AZADO (**3**) および 1,3-DiMeAZADO (**5**) を合成し、アルコール酸化反応における触媒活性の比較検討を行った。その結果、触媒活性部近傍の Me 基が酸化活性に大きな影響を与えていることが確認された。また、ビシクロ型ニトロキシルラジカル ABNO (azabicyclo[3.3.1]nonane *N*-oxyl (**6**)) を合成し、それぞれのアルコール酸化反応における触媒活性について比較検討した結果、アザアダマンタン骨格は高酸化活性発現の本質的要因とはならないものの、触媒効率 (TON) の向上、すなわち AZADO **3** の触媒安定性に大きく寄与していることが示された (Figure 3)。^{3,5}

Figure 3. SAR of AZADOs.



5. 修飾 AZADO 類を用いたアルコール類の触媒的空気酸化反応

空気中の酸素を利用する酸化反応は、その優れた経済性や環境調和性から理想的な反応と位置付けられる。TEMPO を触媒とする空気酸化は以前から活発に研究されてきたが、基質適用性に本質的な課題を残していた。⁶ 修飾 AZADO を触媒とするアルコールの空気酸化反応を検討した結果、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 (5 mol%) / NaNO₂ (10 mol%) / AcOH / O₂

(balloon) / rt)という条件において様々なアルコールが効率的に酸化されることを見出した。⁷ 検討を重ねた結果、常圧の空気雰囲気下 5-F-AZADO を 1 mol%まで低減した条件においても、収率良く酸化反応が進行することが確認された。さらに、同条件下基質適用性の検討を行ったところ、糖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ることを確認した(Table 2)。反応機構の解明を目的とした検討の途上で、本反応の活性種と思われるオキソアンモニウム塩を単離できた。この塩のみを触媒としてアルコールの空気酸化反応を検討

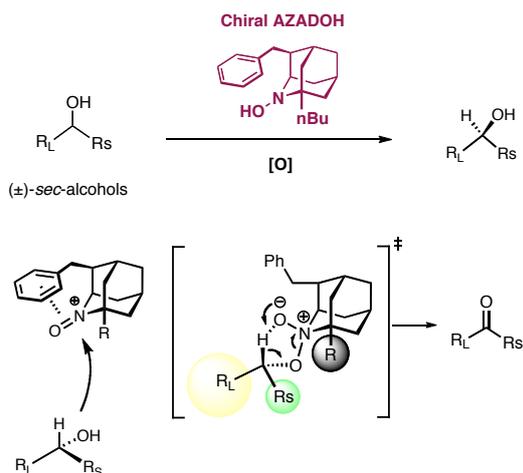
Table 2 5-F-AZADO catalyzed aerobic oxidation of various alcohols.

Entry	Substrate	Product	x	Time (h)	Yield (%)
1			1	2.5	91
2			1	3.5	98
3			1	9	90
4			1	2	98
5			3	3	93
6			3	1	93

したところ、5-F-AZADO と NaNO₂ を用いた場合と同様に速やかに反応が進行することを見出した。本反応は、単一の有機触媒のみを用いる初のアルコールの空気酸化反応と位置づけられる。

6. 光学活性 AZADO 類を用いた第 2 級アルコール類の速度論的分割

光学活性第 2 級アルコールは、医薬品や電子デバイス等、キラリティーにその機能を依存する高付加価値有機分子を合成するための有用なビルディング・ブロックとなる。ラセミアルコールの速度論的分割は、光学活性アルコールの獲得につながる方法論の一つとして関心を集め、活発な研究を触発してきた。光学活性ニトロキシルラジカル/オキソアンモニウム塩による第 2 級アルコールの速度論的分割反応も、これまで多くの研究者によって検討されてきたが、実用に適うレベルでエナンチオ選択性をもたらす触媒は皆無であった。我々は、小笠原らによって開発された「アダマンタン不斉修飾法」⁸ にヒントを得て、光学活性 AZADO を合成し、第 2 級アルコールの速度論的分割反応への応用を図った。種々検討の結果、(1*S*,4*S*)-4-benzyl-1-butyl-AZADOH が、適切な反応条件設定下に $k_R/k_S > 82$ にも達する優れたエナンチオ選択性を発揮する不斉酸化触媒として機能することを見出した。⁹

Figure 3 Working hypothesis of OKR based on chiral AZADOs.**Table 3** OKR employing the 7/TCCA system.

entry	substrate	convn [%]	ee [%]	config. (alcohol)	<i>k</i> _{rel}
1		57	99	S	32.6
2		52	98	S	82.2
3		56	90	S	17.4
4		37	95*	S	39.0

* ee of the corresponding ketone

オキソアンモニウム基近傍に配置された置換基が、アルコール酸化の遷移状態において、基質置換基サイズを適切に認識するとき、高効率な速度論的分割が達成できるものと考えている。本触媒を適用により、高度に官能基化された光学活性シクロヘキサノール(Table 3, entry 4)を獲得し、これを天然物合成に応用して、本法の有用性の一端を示すことができた。¹⁰

7. おわりに

AZADOの有用性の発見から5年以上の時間が経過したが、AZADOの化学とそのポテンシャルは今なお驚きに満ちている。今後さらなる機能開発を進め、アルコール酸化における次世代標準へと発展させて行きたい。AZADOとの出会いにより、有機合成における酸化-還元反応の重要性を学ぶことができた今、有機化学的アプローチによって、レドックス制御のさらなる可能性を広げていきたいとの想いを強くしている。

参考文献

- (1) Dugger, R. W.; Ragan, J. A.; Ripin, D. H. B. *Org. Process Res. Dev.* **2005**, *9*, 253.
- (2) de Nooy, A. E. J.; Besemer, A. C.; van Bekkum, H. *Synthesis* **1996**, 1153.
- (3) Shibuya, M.; Tomizawa, M.; Suzuki, I.; Iwabuchi, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 8412.
- (4) Shibuya, M.; Sato, T. Tomizawa, M.; Iwabuchi, Y. *Chem. Commun.* **2009**, 1739.
- (5) Shibuya, M.; Tomizawa, M.; Sasano, Y.; Iwabuchi, Y. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 4619.
- (6) Wang, X.; Liu, R.; Jin, Y.; Liang, X. *Chem. Eur. J.* **2008**, *14*, 2679.
- (7) Osada, Y.; Shibuya, M.; Tomizawa, M.; Sasano, Y.; Iwabuchi, Y. *Abstracts of ISPC 08 The First International Symposium on Process Chemistry* **2008**, 358.
- (8) Shibuya, M.; Taniguchi, T.; Takahashi, M.; Ogasawara, K. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 4145.
- (9) Tomizawa, M.; Shibuya, M.; Iwabuchi, Y. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 1829.
- (10) Yamakoshi, H.; Shibuya, M.; Tomizawa, M.; Osada, Y. Kanoh, N.; Iwabuchi, Y. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 980.