

高活性アルコール酸化触媒 AZADO の発見と展開

東北大学大学院薬学研究所・教授 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、入手性に優れることから、古くより有機合成におけるビルディング・ブロックとしての地位を築いてきた。アルコール酸化プロセスは、アルデヒド、カルボン酸、ケトン等、反応性に富むカルボニル化合物を与えることから、有機合成における最も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。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、広く世界中に浸透した。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、重金属酸化物を用いない新しい手法・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、有機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おります (Figure 1)。しかし、TEMPO 酸化は、触媒の不安定性や第 2 級アルコールの酸化への適用性と効率性、不斉反応への発展性などの課題を持っていた。

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、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高い 2 級アルコールをも同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発揮するものであった (1 の TON は ~2,300)。³

Figure 1. The proposed mechanism of TEMPO oxidation.

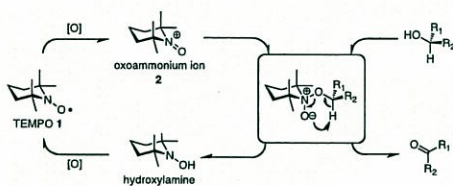


Figure 2 Design concept

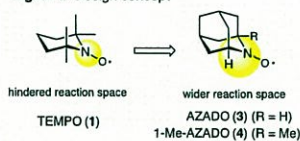


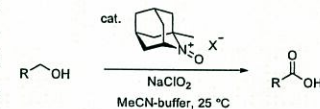
Table 1 1-Me-AZADO-catalyzed oxidation of secondary alcohols.

entry	alcohol	Yield (%)		entry	alcohol	Yield (%)	
		1-Me-AZADO	TEMPO			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

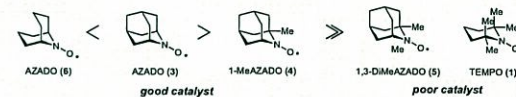
1-Me-AZADO の驚くべき触媒活性は、TEMPO では未解決となっている諸問題を解決できると期待された。第 1 級アルコールのカルボン酸へのワンポット酸化には、Zhao らによって開発された触媒量の TEMPO と NaOCl および化学量論量の NaClO₂ を用いる優れた手法が知られていたが、NaClO₂ の消費によって生成する NaOCl が惹起する副反応のため、不飽和結合を含む基質に対しての適用性に課題を残していた。種々検討の結果、我々は 4 のオキソアンモニウム塩を触媒とし、NaClO₂ を共酸化剤とする簡便かつ高効率な酸化手法を確立できた。⁴ 本法は Zhao 法では酸化困難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、ピシクロ型ニトロキシラジカル 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。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。⁷

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

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.

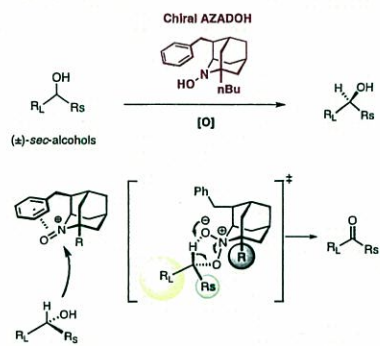


Table 3 OKR employing the 7/TCCA system.

entry	substrate	convn [%]	ee [%]	config. (alcohol)	k_{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 7 年近く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。

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) Shibuya, M.; Osada, Y.; Tomizawa, M.; Sasano, Y.; Iwabuchi, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 6497.
- (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.

岩 渕 好 治 (いわぶち よしはる)

E-mail y-iwabuchi@m.tohoku.ac.jp

1986年 東北大学薬学部製薬化学科卒業
 1988年 東北大学大学院博士前期課程修了
 1991年 東北大学大学院薬学研究科博士後期課程修了
 1991年 米国 Scripps 研究所博士研究員
 1992年 蛋白工学研究所研究員
 1995年 生物分子工学研究所研究員
 1997年 長崎大学薬学部助教授
 2002年 東北大学大学院薬学研究科教授
 現在に至る

研究分野：有機合成化学、生物有機化学

賞罰： 2000年度有機合成化学協会研究企画賞受賞
 「触媒的不斉 Baylis-Hillman 反応の展開と活用に関する研究」
 2006年プロセス化学会優秀賞受賞
 「高活性アルコール酸化触媒 1-methyl-AZADO の開発と展開」
 2008 Asian Core Program Lectureship Award
 「Efficient Aerobic Oxidation using AZADOs」

所属学会

日本薬学会、日本化学会、有機合成化学協会、日本プロセス化学会、アメリカ化学会