

新規アザビシクロ-*N*-オキシルの分子設計とアルコールの不斉酸化に関する研究

長崎大学 大学院医歯薬学総合研究科 生命薬科学専攻 椎木啓文

[目的]

アルコール類のカルボニル化合物への酸化は有機合成における古典的かつ重要な反応であり、数多くの合成に利用されている。近年、地球環境負荷の軽減を求める社会的背景から、TEMPO (**1**)(2,2,6,6,-テトラメチルピペリジン-1-オキシル)を化学的、電気化学的有機メディエーターとする酸化法が開発された(Fig. 1)¹⁾。しかし**1**は活性部位(N-O \cdot)近傍に4つのメチル基を有するため、立体障害の大きな基質に対する反応性に課題を残していた。その後、新たに1-Me-AZADO (**2**)が開発され嵩高いアルコールの酸化も可能となったが²⁾、剛直なアダマンタン骨格のため不斉酸化への応用は難しかった。

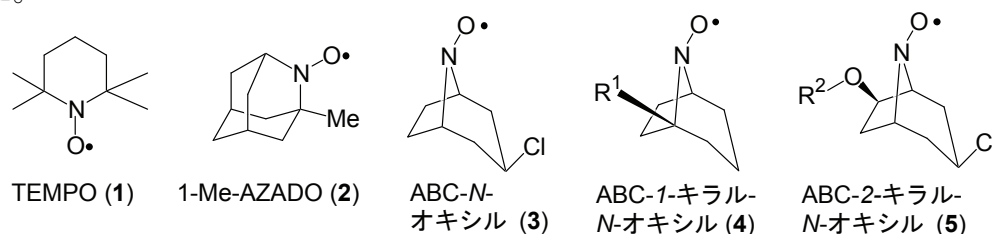


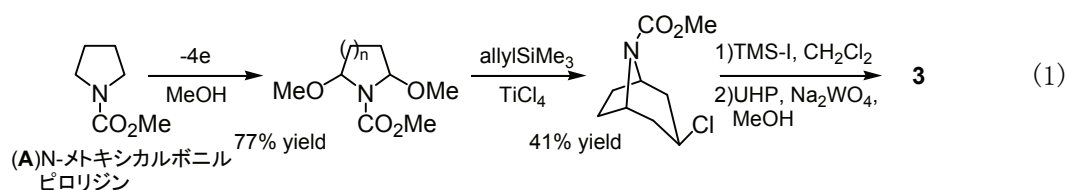
Fig 1. 代表的 *N*-オキシルの構造式

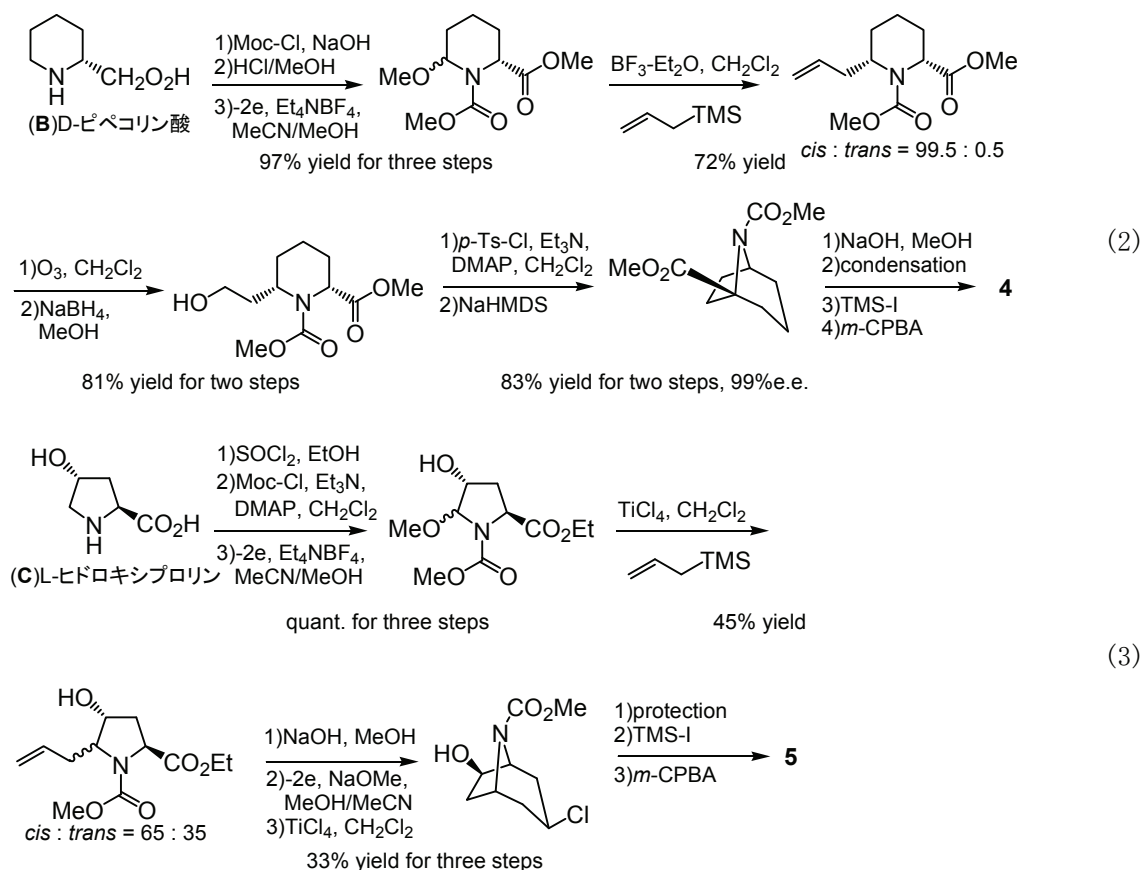
私は**1**、**2**よりも優れた酸化能を有し、不斉酸化にも利用できるメディエーター開発を指向し研究を進めることにした。まず、合成容易なアザビシクロ(ABC)骨格を有するABC-*N*-オキシル(**3**)を用いてその可能性を評価した³⁾。続いて、その1位又は2位を不斉に置換したABC-1-キラル-*N*-オキシル(**4**)⁴⁾、ABC-2-キラル-*N*-オキシル(**5**)⁵⁾の合成法を開発し、不斉酸化メディエーターとしての機能を精査した。

[結果及び考察]

1. 合成

N-オキシル**3**のABC骨格は式1に示す方法、即ち*N*-メトキシカルボニルピロリジン(**A**)を出発物質とし、窒素原子 α 位を電気化学的にジメトキシ化後、アリルシランの環化付加により構築した。続いて脱保護後、*N*-オキシル化することで**3**を得た。キラル-*N*-オキシル**4**、**5**はそれぞれD-ピペコリン酸(**B**)、L-ヒドロキシプロリン(**C**)を出発原料とし、式2及び3に従い合成した。





2. 酸化反応

ABC-*N*-オキシル (**3**) を酸化メディエーターとして用い、電気化学的酸化反応により種々のアルコールを対応するカルボニル化合物に酸化した。比較のため TEMPO (**1**) を用いた収率を並べて Table 1 に示す。

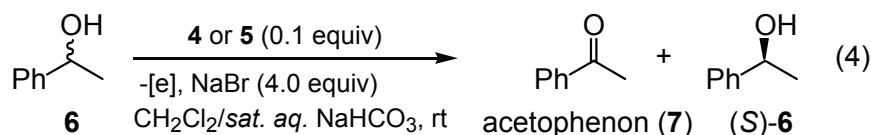
TEMPO (**1**) では高収率で進行したベンジルアルコールの酸化を除くと立体障害がより大きな 2 級アルコールで収率低下が観察され、置換基の大きさ増大に従い収率が著しく低下した。一方、ABC-*N*-オキシル **3** では長鎖アルコールの酸化において収率が 85% へ低下したが、**1** とは異なりその他の立体障害の大きな基質に対しては影響を受けることなく、ほぼ定量的に酸化生成物が得られた。以上のように期待通り、立体障害の大きなアルコールに対して **3** が TEMPO (**1**) よりも有効な酸化メディエーターであることが明らかとなった。**3** には窒素原子 α 位に立体障害を誘発するメチル基が存在しないために、**1** に比べより大きな反応場が得られ、これが嵩高いアルコールの酸化に有効に作用したと考えられる。

Table 1. **1**と**3**の酸化メディエーターとしての比較

Entry	Alcohol	Carbonyl compound	Yield (%)	
			1	3
1			99	99
2			72	99
3			41	85
4			23	99

3. 不斉酸化反応

次に種々の置換基 R¹、R² を有する ABC-キラル-*N*-オキシル **4**、**5** を用いて DL-1-フェニルエタノール (**6**) の光学分割を行った(式 4)。代表的な結果を Table 2 に示す。



いずれの ABC-キラル-N-オキシルを用いても酸化的速度論光学分割が進行することが確認された。1位と2位置換体の選択性を比較すると、2位置換体の方が置換基の種類が s 値に及ぼす影響は大きかった。2位置換体の場合、末端置換基の大きさが増すにつれて s 値が向上し、特に1-ナフトイル基で修飾すると光学分割反応の実用化目安とされる s 値=20 を達成できた。一方、1位置換体では R^1 基の影響は詳細不明である。

Fig. 2 に2位置換体を用いる酸化反応の想定する遷移状態を示す。側鎖カルボニル基上の不対電子が窒素原子へ配位し、2位置換体はエステル結合の回転が抑制され末端置換基 R^3 基が(R)-**6** の場合には Me 基に、(S)-**6** の場合には Ph 基に近接する。後者の立体反発がより大きいため、(R)-**6** の酸化が優先される。従って、 R^3 基が Me 基から Ph、Nap 基へ変化するとその効果はより大きくなり s 値が向上すると推測した。

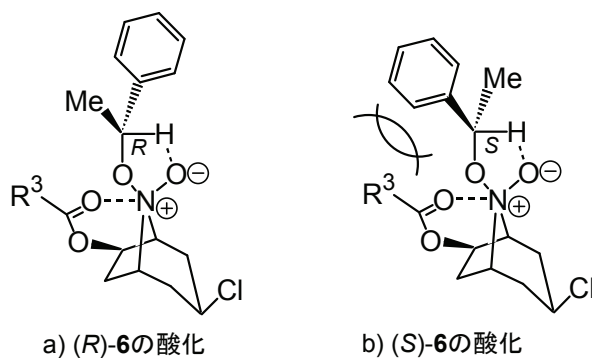


Fig. 2. 反応遷移状態

Table 2. キラル置換基 R^1 , R^2 の光学分割に及ぼす影響

Entry	R^1 / R^2	Yield, (e.e.) / %		s Value
		7	(S)- 6	
1	R^1	59	49(41)	3
2	R^1	50	50(59)	7
3	R^1	64	36(53)	3
4	R^2	58	33(7)	1
5	R^2	38	57(47)	8
6	R^2	43	56(64)	20

Ph:phenyl, Nap:naphthyl.

以上の成果を触媒サイクル等、反応の詳細を含め、学術論文 3 編³⁻⁵⁾にまとめて発表した。

- 1) Semmelhack, M. F.; Chou, C. S.; Cortes, D. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, *105*, 4492-4494.
- 2) Iwabuchi, Y.; et al. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 8412-8413.
- 3) Demizu, Y.; Shiigi, H.; Oda, T.; Matsumura, Y.; Onomura, O. *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 48-52.
- 4) Demizu, Y.; Shiigi, H.; Mori, H.; Matsumoto, K.; Onomura, O. *Tetrahedron Asymmetry* **2008**, *19*, 2659-2665.
- 5) Shiigi, H.; Mori, H.; Tanaka, T.; Demizu, Y.; Onomura, O. *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 5247-5252.

[基礎となった学術論文]

前記論文 3)、4)、5)。