

Exploitation of Highly Selective and Efficient Oxidation Reactions (高選択的高効率酸化反応の開発)

長崎大学大学院医歯薬学総合研究科 生命薬科学専攻 森山 紀章

[目的]

酸化反応は最も身近な化学反応であり、有機化学の分野においても最も重要な反応の1つである。近年、グリーンケミストリーの観点から高選択的かつ高効率な酸化反応が求められている。私は有機合成化学において有用な新規酸化反応の開発を目的に、電極酸化反応をキーステップとしたL-リジンからの1,4-ジデオキシピペリジンイミノ糖の立体選択的合成¹⁾、トリフルオロ酢酸中でNaNO₂を用いたシクロヘキサノールのアジピン酸への高効率的酸化²⁾、酸素雰囲気下、トリフルオロ酢酸中で触媒量のNaNO₂を用いたアダマンタンのアダマンタノールへの高効率酸化³⁾の開発を目指した。

[結果及び考察]

1. Stereoselective synthesis of 1,4-dideoxy-piperidine iminosugars from L-lysine

糖の窒素アナログであるイミノ糖は強力なグリコシダーゼ阻害活性を持ち様々な疾患の治療薬候補化合物として知られている。1,4-ジデオキシイミノ糖もその生理活性に興味を持たれ、合成法の開発が求められている (Fig. 1)。そこで、私は1,4-ジデオキシイミノ糖の4つのジアステレオマーを立体選択的に合成する方法を、以下の3つの考えに基づき検討することにした (Fig. 2)。i) 入手容易なL-リジンを不斉源としてジアステレオ選択的に合成する。ii) 2,3位の立体化学は電極酸化とオスmium酸化を使い分けることにより、それぞれ *trans* 体、*cis* 体を合成できる。iii) 3,6位の立体化学は単環性と双環性の原料を使い分けることにより、選択性を逆転させる。

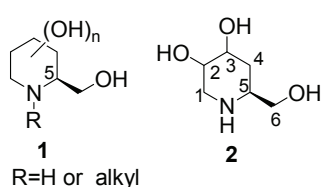


Figure 1.

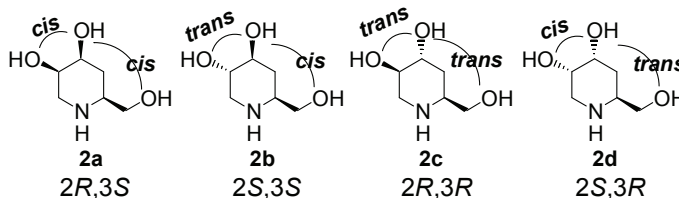
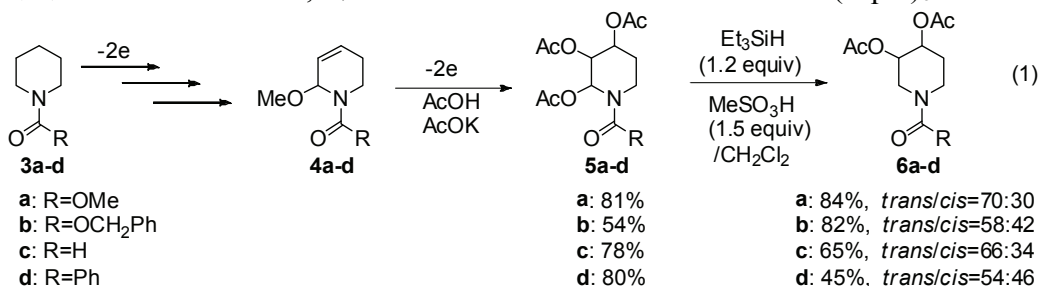


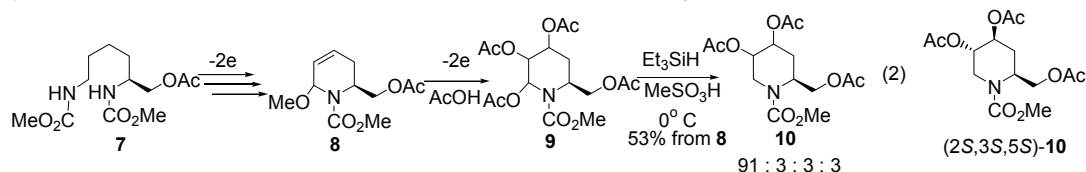
Figure 2. stereoisomers **2a-d** of 2,3,6-trihydroxy-(5*S*)-methylpiperidines **2**

(2,3-*trans* 選択的酸素官能基導入)

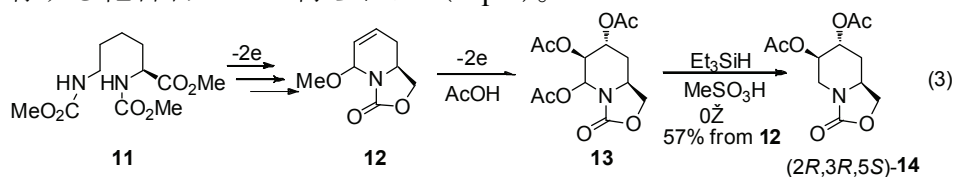
N-保護ピペリジン **3a-d** を出発物としてその2,3位への水酸基等価体の導入法を探索した。その結果、**3a-d** の電極酸化により調製した **4a-d** を酢酸中で電極酸化すると、ピペリジン環1,2,3位へ一挙にアセトキシル基が導入された **5a-d** が良好な収率で得られた。また、1位アセトキシル基はEt₃SiHによって容易に除去できることもわかった。しかし、得られた **6a-d** の2,3位の *trans* / *cis* 比は高くはなかった (Eq. 1)。



次に、L-リジン誘導体 **7** から電極酸化などを用いて得られる **8** に対して上記方法を行った (Eq. 2)。 **8** から **9** への電極酸化、及び **9** から **10** への還元はいずれの段階も収率よく進行した。この場合、得られた **10** のジアステレオマー比は高く、酢酸中の電極酸化が立体選択的に起こっていることがわかった。

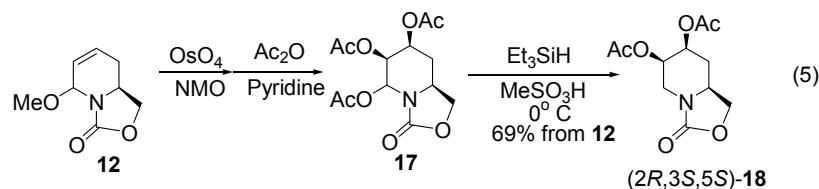
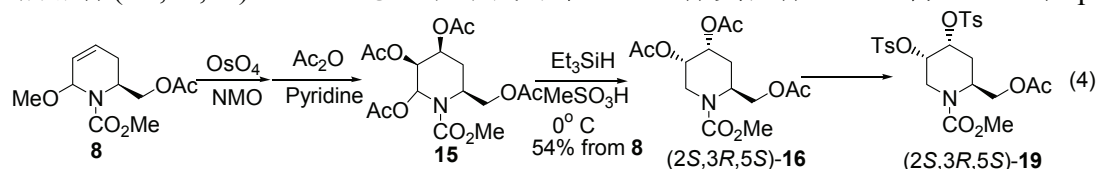


また、L-リジン誘導体 **11** から電極酸化などを用いて得られる双環性カルバメート **12** の **13** への電極酸化と 1 位アセトキシル基の除去も効率よく進行し、**14** が単一の立体化学を有する化合物として得られた (Eq. 3)。



(2,3-*cis* 選択的酸素官能基導入)

一方、**8**, **12** の OsO_4 酸化によって、**8** からは **2d** の前駆体(2*S*,3*R*,5*S*)-**16** が、**12** からは **2a** の前駆体(2*R*,3*S*,5*S*)-**18** がともに収率良く単一の立体異性体として得られた (Eq. 4,5)。



2. Efficient oxidation of cycloalkanols by sodium nitrite with molecular oxygen in trifluoroacetic acid

シクロアルカノールの C-H 結合、続いて C-C 結合を酸化的に開裂できれば、ジカルボン酸の有用な合成法となる。この反応の代表例がシクロヘキサノールのアジピン酸への酸化である。伝統的にアジピン酸はシクロヘキサノールの硝酸酸化によって合成されている。これまでにバナジウム(V)あるいは銅(II)イオンを用いる改良法が開発されているが、過酸化による副生成物の生成、それに伴う収率低下が問題であった。そこで、より高選択的に酸化を媒介する活性種の探索を行った。その結果、

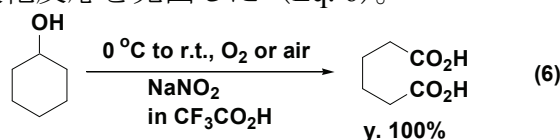
Table 1. Oxidation of various alcohols^a

Entry	Alcohols	Yield(%) of products	
1	Cyclooctanol	$\text{HO}_2\text{C}(\text{CH}_2)_6\text{CO}_2\text{H}$	94
2	Cyclododecanol	$\text{HO}_2\text{C}(\text{CH}_2)_{10}\text{CO}_2\text{H}$	80
3	4- <i>t</i> -Bu-cyclohexanol	$\text{HO}_2\text{CCH}_2\overset{\text{t-Bu}}{\text{C}}(\text{CH}_2)_2\text{CO}_2\text{H}$	92
4	1-Dodecanol	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{10}\text{CO}_2\text{H}$	100
5	1-Octanol	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_6\text{CO}_2\text{H}$	96
6	PhCH_2OH	PhCO_2H	99
7 ^b	$\text{HO}(\text{CH}_2)_{12}\text{OH}$	$\text{HO}_2\text{C}(\text{CH}_2)_{10}\text{CO}_2\text{H}$	100

^a reaction condition; alcohol(1 mmol), NaNO_2 (2 equiv), $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$ (5 mL), 0°C to r.t. 5h under air.

^b NaNO_2 (4 equiv)

定量的にシクロヘキサノールからアジピン酸を合成可能なトリフルオロ酢酸中 NaNO_2 を用いる新規酸化反応を見出した (Eq. 6)。



この組み合わせは種々のシクロアルカノールから α, ω -ジカルボン酸、及び1級アルコールからカルボン酸への酸化にも適用可能であった (Table 1)。

3. Efficient oxidation of adamantanes by sodium nitrite with molecular oxygen in trifluoroacetic acid

1-アダマンタノールは創薬化学及び材料科学の分野で原料として有用である。そのため、アダマンタンの1-アダマンタノールへの酸化は非常に興味を持たれている。

これまでアダマンタンの1-アダマンタノールへの酸化反応が種々開発されてきたが、激しい条件下で金属イオンあるいは有機ハロゲン化触媒を必要とし、その収率は低かった。そこで、上記2で見出したトリフルオロ酢酸と NaNO_2 の組み合わせがこの酸化を高効率に促進するか精査した。その結果、Table 2 に示すように、酸素雰囲気下、トリフルオロ酢酸中で触媒量の NaNO_2 (0.2 equiv) を用いたアダマンタンの酸化によって、96%の高収率、99%以上の高純度で1-アダマンタノールを与えた。1-メチルアダマンタン及び1,3-ジメチルアダマンタンも同様に収率96%、純度99%以上で対応するアダマンタノールを与えた。本反応はメカニズム解析実験の結果からラジカル的機構で進行すると推察した。

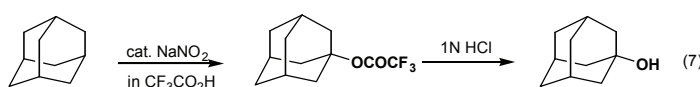


Table 2. Oxidation of adamantane to adamantanol^a

Entry	Catalyst	Catalyst (equiv)	Solvent	Atmosphere	h	Yield (%) ^b
1	—	—	$\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$	O_2	24	0
2	NaNO_2	0.01	$\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$	O_2	3	92
3	NaNO_2	0.2	$\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$	O_2	3	96
4	NaNO_3	1.0	$\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$	O_2	3	0
5	NaNO_2	0.2	$\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$	air	3	92
6	NaNO_2	0.2	$\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$	N_2	3	10

^aThe reaction was carried out by stirring a solution of substrate (1 mmol) and a catalyst in a solvent (5 mL) at rt under an atmosphere described in the Table. ^bIsolated yield after the treatment of the reaction mixture with 1N HCl (10 mL) overnight.

以上の成果を反応の詳細及び反応メカニズムを含め、学術論文3編¹⁻³⁾にまとめて発表した。

[基礎となった学術論文]

1. Moriyama, N.; Matsumura, Y.; Kuriyama, M.; Onomura, O. *Tetrahedron: Asymmetry* **2009**, *20*, 2677–2687.
2. Matsumura, Y.; Yamamoto, Y.; Moriyama, N.; Furukubo, S.; Iwasaki, F.; Onomura, O. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 8221–8224.
3. Onomura, O.; Yamamoto, Y.; Moriyama, N.; Iwasaki, F.; Matsumura, Y. *Synlett* **2006**, *15*, 2415–2418.