

京都大学	博士 (薬学)	氏名	濱田 翔平
論文題目	電子チューニングに基づくニトロキシル型アルコール酸化触媒の開発		

(1) 序論及び電子チューニング型酸化触媒の設計方針

アルコールの酸化反応は、生成するカルボニル基が天然化合物に含まれる構造単位であるだけでなく、炭素—炭素結合形成や官能基変換の拠点となることから、合成化学上極めて基本的な変換反応の一つである。

しかし、従来より用いられてきた有害な重金属を用いる酸化法は環境上の問題点があるため、TEMPO (Figure 1) を代表とするニトロキシルラジ

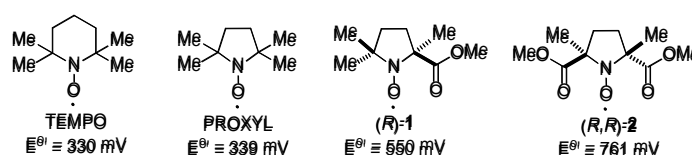


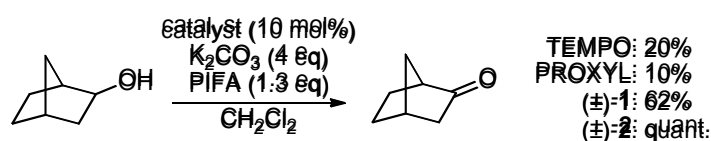
Figure 1: ニトロキシル型酸化触媒の構造

カル型酸化触媒は安全性、環境調和性などの観点から注目を浴びている。

TEMPO はニトロキシル基に隣接する 2 つの四置換炭素を持つため、その立体障害により第二級アルコールの酸化には適さない。一方で α 位に C-H 結合が存在すると、速やかに不均化を起こすため、この四置換炭素は触媒の安定性に必須である。このような状況を踏まえ、申請者は TEMPO の持つ欠点を補う触媒の開発を目指し、ニトロキシル基の α 位に電子求引基であるメトキシカルボニル基を持つ触媒 **1** 及び **2** を設計した (Figure 1)。これらの触媒は電子求引基の存在により、活性中間体であるオキソアンモニウムカチオンの反応性が向上するため、 α 位の立体障害にも関わらず、第二級アルコールにも適用可能なニトロキシル型酸化触媒になると期待した。

(2) 第二級アルコールの酸化

(\pm)-**1** 及び (\pm)-**2** を触媒、PhI (OCOCF₃)₂ (PIFA) を共酸化剤として、種々の二級アルコールの酸化反応を行った。これらの

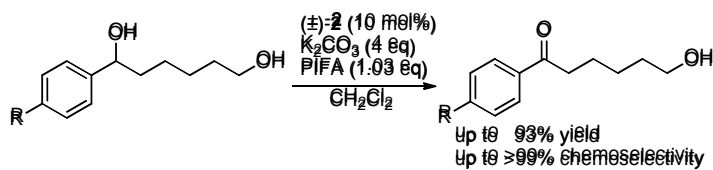


Scheme 1: ニトロキシル型酸化触媒を用いた第二級アルコールの酸化

触媒は TEMPO や PROXYL と比べ格段に高い酸化活性を示し、さらに (\pm)-**1**、(\pm)-**2** とメトキシカルボニル基の数に対応してその反応性が向上することがわかった (Scheme 1)。TEMPO、PROXYL、(\pm)-**1**、(\pm)-**2** の酸化還元電位はそれぞれ 330 mV、339 mV、550 mV、761 mV であり、このことはニトロキシルラジカルの酸化の困難さと酸化触媒としての活性に正の相関があることを示している。即ち、活性中間体であるオキソアンモニウムの反応性が触媒活性に反映されており、(\pm)-**1** 及び (\pm)-**2** は電子効果により反応性が向上していることがわかった。

(3) 第二級ベンジルアルコールの化学選択的酸化

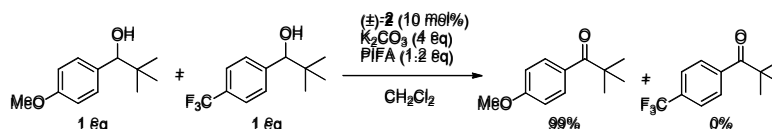
(±)-**2** を用い、飽和炭化水素上の第一級アルコール存在下、第二級ベンジルアルコールの化学選択的酸化反応を検討した。TEMPO を触媒とした場合、第一級アルコールが選択的に酸化された。一方、(±)-**2** を用いると、高選択的な第二級ベンジルアルコールの酸化が観察された (Scheme 2)。



Scheme 2: 触媒 **2** を用いた第二級ベンジルアルコールの化学選択的酸化

また構造が類似した二種のベンジルアルコールの酸化的速度論的分割を行うと、(±)-**2** が基質の電子的な環境を見分け、電子供与性の芳香環を持つベンジルアルコールを高選択的に酸化した (Scheme 3)。

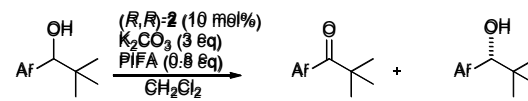
また構造が類似した二種のベンジルアルコールの酸化的速度論的分割を行うと、(±)-**2** が基質の電子的な環境を見分け、電子供与性の芳香環を持つベンジルアルコールを高選択的に酸化した (Scheme 3)。



Scheme 3: 電子供与基を持つベンジルアルコールの化学選択的酸化

(4) 嵩高いラセミ体アルキルアリールカルビノールの酸化的速度論的分割

光学活性な触媒 (*R,R*)-**2** による、ラセミ体第二級アルコールの酸化的速度論的分割を試みた。本触媒は嵩高いアルキルアリールカルビノールに対し比較的高い選択性を示し、2,2-dimethyl-1-(naphthalene-1-yl)-propan-1-ol を基質とした場合、最も高いエナンチオ選択性がみられた ($s = 22$, Scheme 4)。



Scheme 4: (*R,R*)-**2** を用いたアルキルアリールカルビノールの酸化的速度論的分割

2,2-dimethyl-1-(naphthalene-1-yl)-propan-1-ol を基質とした場合、最も高いエナンチオ選択性がみられた ($s = 22$, Scheme 4)。

(論文審査の結果の要旨)

(1) 電子チューニング型酸化触媒の設計方針

アルコールの酸化反応は、生成するカルボニル基が天然物に普遍的に見られる構造単位であるだけでなく、炭素-炭素結合形成や官能基変換の拠点となることから、合成化学上極めて基本的な変換反応の一つである。

しかし、従来より用いられてきた有害な重金属を用いる酸化法は環境上の問題点があり、これに対し、TEMPOに代表されるニトロキシルラジカル型酸化触媒は安全性、環境調和性などの観点から注目を浴びている。

TEMPO はニトロキシル基に隣接する 2 つの四置換炭素を持つため、その立体障害により第二級アルコールの酸化には適さない。一方で α 位に C-H 結合が存在すると、速やかに不均化を起こすため、この四置換炭素は触媒の安定性に必須である。このような状況を踏まえ、筆者は TEMPO の持つ欠点を補う触媒の開発を目指し、ニトロキシル基の α 位に電子求引基であるエステル基を持つ触媒を設計した。これらの触媒は電子求引基の存在により、活性中間体であるオキソアンモニウムカチオンの反応性が向上するため、 α 位の立体障害にも関わらず、第二級アルコールにも適用可能なニトロキシル型酸化触媒になると期待した。

(2) 第二級アルコールの酸化

本触媒を用い、 $\text{PhI}(\text{OCOCF}_3)_2$ (PIFA) を共酸化剤として、種々の第二級アルコールの酸化反応を行った。これらの触媒は TEMPO や PROXYL と比べ格段に高い酸化活性を示し、エステル基の数に対応してその反応性が向上することがわかった。TEMPO、PROXYL、エステル基を 1 つ持つPROXYL型触媒、及びエステル基を 2 つ持つPROXYL型触媒の酸化還元電位はそれぞれ 330 mV、339 mV、550 mV、761 mV であり、このことはニトロキシルラジカルの酸化の困難さと酸化触媒としての活性に正の相関があることを示している。即ち、活性中間体であるオキソアンモニウムの反応性が触媒活性に反映されており、エステル基を持つこれらの触媒は電子効果により反応性が向上していることがわかった。

(3) 第二級ベンジルアルコールの化学選択的酸化

エステル基を 2 つ持つPROXYL型触媒を用い、飽和炭化水素上の第一級アルコール存在下、第二級ベンジルアルコールの化学選択的酸化反応を検討した。TEMPO を触媒とした場合、第一級アルコールが選択的に酸化された。一方、本触媒を用いると、第二級ベンジルアルコールの高選択的な酸化が観察された。また構造が類似した二種のベンジルアルコールの酸化的速度論的分割を行うと、本触媒は基質の電子的な環境を見分け、電子供与性の芳香環を持つベンジルアルコールを高選択的に酸化した。

(4) 嵩高いラセミ体アルキルアリアルカルビノールの酸化的速度論的分割

光学活性なエステル基を2つ持つPROXYL型触媒によるラセミ体第二級アルコールの酸化的速度論的分割を試みた。本触媒は嵩高いアルキルアリアルカルビノールに対し比較的高い選択性を示し、2,2-dimethyl-1-(naphthalene-1-yl)-propan-1-ol を基質とした場合、最も高いエナンチオ選択性がみられた ($s = 22$)。

以上のように新しい環境調和型酸化触媒の開発を達成しており、本論文は有機合成化学に関する重要な知見を提供するものである。

よって本論文は博士（薬学）の学位論文として価値あるものと認める。

さらに、平成25年2月22日論文内容とそれに関連した口頭試問を行った結果、合格と認めた。

論文内容の要旨及び審査の結果の要旨は、本学学術情報リポジトリに掲載し、公表とする。特許申請、雑誌掲載等の関係により、学位授与後即日公表することに支障がある場合は、以下に公表可能とする日付を記入すること。

要旨公開可能日： 平成26年4月1日以降