

酸化反応の触媒的 選択性制御への挑戦

新規触媒の発見と協奏触媒による課題解決

飛翔する
若手研究者

笹野裕介

東北大学大学院薬学研究科 准教授

酸化反応は有機合成における基本的な反応であるが、従来の酸化剤には毒性や反応の選択性の課題があった。筆者らは分子性触媒の設計と高機能化、新反応性の開拓を鍵として、高選択的な酸化反応を実現した。本稿ではその中でもアルコールの酸化反応について、触媒の発見と不斉触媒への展開、ならびに長年課題となっていた官能基選択性の解決に至る筆者らの研究について紹介する。

はじめに

酸化反応は、有機合成化学において最も基本的な反応の1つである。しかしながら、従来の酸化剤は毒性を有するものが多いため、医薬品等のファインケミカルの合成では忌避されている。空気に含まれる分子状酸素 (O_2) は安価で毒性が低く、廃棄物が少ない優れた酸化剤であるが、これまでは O_2 を活用して複雑分子を効率的かつ高収率で酸化する手法が極めて限定的であった。また、ファインケミカルの合成には、狙った官能基だけを望む位置および立体化学で変換する「選択的反応」が必要とされるが、従来の酸化反応においては有用な手法が乏しかった。筆者らは、分子性触媒の設計と高機能化を鍵として、従来の手法では不可能または困難であった選択的酸化反応を実現し、ファインケミカルの精密有機合成化学に革新を与えた。これまでに開発した手法はいずれも幅広い基質適用性を示し、そのうちのいくつかは、 O_2 を化学量論量の酸化剤として用いて環境調和型に達成した。さらに筆者らは、医薬品や生物活性天然有機化合物の合成研究を行い、開発した反応の有用性を自ら実証してきた。本稿では、筆者らが研究してきたアルコール酸化反応に関して、触媒の発見と不斉触媒への展開、ならびに長年課題となっていた官能基選択性の解決について紹介する。

アルコキシアミン型酸化触媒の発見

有機分子触媒は、金属触媒に比べて一般に毒性や希少性の問題が少ないことから、次世代の精密有機合成における重要な役割を担う触媒として注目を集めている。有機ニトロキシラジカルは、特異な酸化還元特性を活かして多様な応用が展開されており、ファインケミカル合成においてはアルコール酸化触媒としての利用が確立している (図 1a)。一方で、その異性体であるア

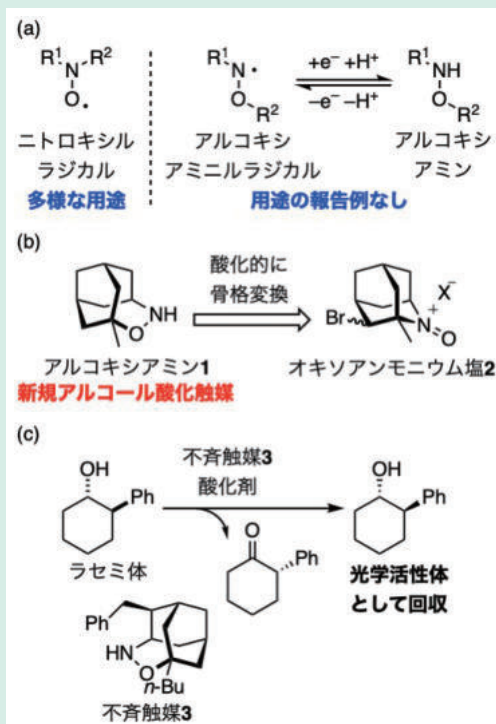


図 1 アルコキシアミン型酸化触媒の発見と展開

ルコキシアミニルラジカルと、その還元型のアルコキシアミンについては、物理化学的性質が報告されているのみであり、用途は全く報告されていなかった。

筆者らは、ホモアダマンタン型アルコキシアミン **1** がアルコール酸化触媒として高い活性を示すことを見いだした (図 1b)¹⁾。反応活性種の探索の結果、**1** はオキソアンモニウム塩 **2** へと酸化的に骨格変換されてアルコール酸化触媒として機能することを突き止めた。

さらに、不斉修飾したアルコキシアミン **3** を用いることで、ラセミ第二級アルコールに含まれる片方のエナンチオマーのみを選択的に酸化する反応、すなわち、酸化的速度論的光学分割反応を開発した (図 1c)²⁾。本反応により、光学活性第二級アルコールを光学純度良く得ることに成功した。

「アミノアルコール問題」の解決

アルコールの酸化反応は、ファインケミカルの合成に有用なカルボニル化合物を与える重要反応であり、幾多の手法が開発されてきた。しかし、無保護のアミノ基等の電子豊富で酸化反応条件に不安定な官能基をもつアルコールを、選択的にヒドロキシ基のみ酸化する一般性の高い手法は報告されていなかった。筆者は、この積年の問題を解決する方策として、所属研究室において有機ニトロキシラジカル触媒 2-アザアダマンタン *N*-オキシル (AZADO) を用いるアルコール酸化反応の開発に従事していたこと、さらに韓国・浦項工科大学校の Jaiwook Park 研究室において短期留学生として金属触媒反応の開発に携わった経験から、AZADO と金属塩の協奏触媒に着目した。検討の結果、AZADO と銅塩の協奏触媒が、常温で常圧空気中の O₂ を酸化剤として用いる穏和な条件で、第三級から第一級アミンを含む種々の官能基を許容し、良好から高い収率でアミノカルボニル化合物を与えることを見いだした (図 2)³⁾。また、

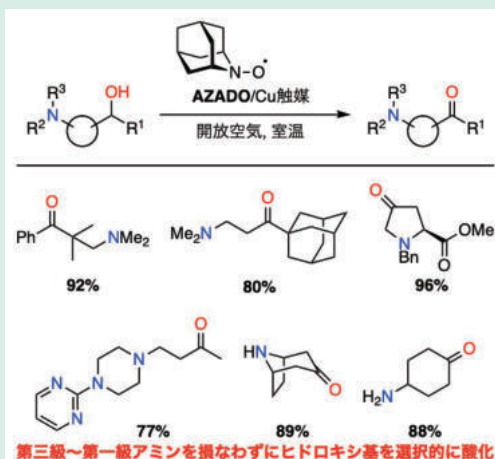


図2 AZADO/銅協奏触媒による無保護アミノアルコールのヒドロキシ基選択的空気酸化反応

AZADO/銅触媒の空気酸化反応は、酸化反応条件に脆弱なスルフィドやジチアン等の二価硫黄官能基も許容して、ヒドロキシ基を選択的に酸化することを明らかにした⁴⁾。

なお、AZADO/銅触媒のアルコール酸化反応に関する最初の論文はすでに 140 回以上引用されており、本反応が他グループの天然物合成においても適用されていることから、その高い信頼性が実証されている。

おわりに

本稿では筆者らが開発してきたアルコールの酸化反応について述べた。アルコール酸化反応は一見単純でありながら、精緻な分子変換を実現するにはなお多くの課題が残されており、さらなる工夫と新たな発想が求められる。本成果は、岩渕好治教授のご指導の下、学生たちの不断的努力によって成し遂げられたものであり、ここに深く感謝申し上げる。

- 1) Y. Sasano, K. Murakami, T. Nishiyama, E. Kwon, Y. Iwabuchi, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2013**, 52, 12624.
- 2) K. Murakami, Y. Sasano, M. Tomizawa, M. Shibuya, E. Kwon, Y. Iwabuchi, *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, 136, 17591.
- 3) Y. Sasano, S. Nagasawa, M. Yamazaki, M. Shibuya, J. Park, Y. Iwabuchi, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2014**, 53, 3236.
- 4) Y. Sasano, N. Kogure, S. Nagasawa, K. Kasabata, Y. Iwabuchi, *Org. Lett.* **2018**, 20, 6104.

© 2025 The Chemical Society of Japan



ささの・ゆうすけ
〔経歴〕2012年東北大学大学院薬学研究科博士後期課程退学 (指導教員: 岩渕好治教授)。同年4月同研究科助手 (PI: 岩渕好治教授)。14年博士 (薬学)。同年同研究科助教 (PI: 岩渕好治教授)。20年同研究科講師を経て、24年から現職。この間、14年から15年までスク립ス研究所化学科博士研究員 (PI: Ryan A. Shenvi 教授)。〔専門〕有機合成化学、薬系化学。
E-mail: ysasano@tohoku.ac.jp