

報告番号	※	第	号
------	---	---	---

主論文の要旨

論文題目 化学選択的な 1,2-ジオールから α -ヒドロキシ酸および α -ヒドロキシ酸から α -ケト酸への酸化反応の開発

氏名 古川 桂佑

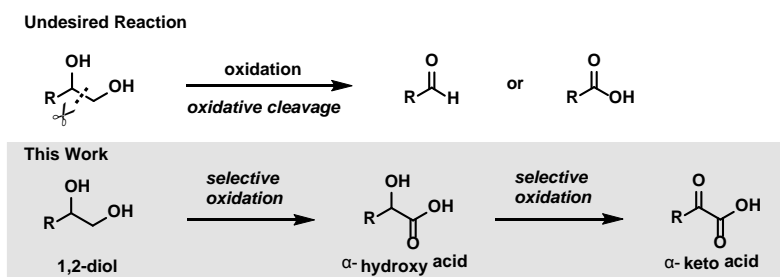
論文内容の要旨

1. 研究背景および目的

末端の連続した 2 つの炭素上が酸素官能基化された α -ヒドロキシ酸および α -ケト酸は様々な分野で利用されている有用な化合物である。例えば、 α -ヒドロキシ酸は生理活性物質や医薬品の合成中間体に含まれる構造単位である。また、ポリ乳酸に代表される α -ヒドロキシ酸の重合体は、生分解性プラスチックや手術用縫合糸などに利用される生体吸収性ポリマーとして、工業材料、医療材料の分野において重要である。一方、 α -ケト酸は近年アミド、イノン、チオエステルなどを調製する際のアシル基供与体としての有用な手法が数多く開発され、有機合成的な利用が期待されている。しかしながら、これらを効率的に調製する一般的な手法は未だ知られておらず、これまでに利用されてきた化合物の大部分は、単純な構造を有するものに限定されてきた。従って、入手容易な原料から、多様な構造の α -ヒドロキシ酸および α -ケト酸を調製する手法が確立できれば、新たな機能を持つ化合物の創出につながるはずである。

筆者は、これらの 1,2-ジオールからの酸化による合成法に着目した。1,2-ジオールは、バイオマス資源や末端アルケンのジヒドロキシル化、エポキシドの水和反応など様々な方法により容易に入手可能であることから、酸化反応によって直接 α -ヒドロキシ酸や α -ケト酸が合成できれば、有用な合成法になると考えた。1,2-ジオールから α -ヒドロキシ酸および α -ケト酸を

調製するこれらの一連の手法は、原子効率の高い魅力的な手法である。しかしながら、1,2-ジオールや α -ヒドロキシ酸は一般的なアル

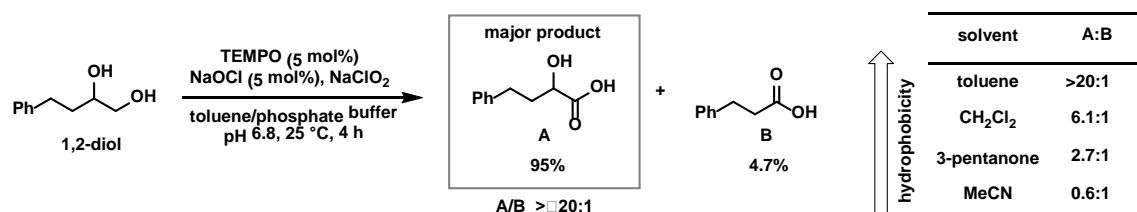


コールの酸化条件下に、炭素-炭素結合の酸化的開裂反応が進行することが知られている。従って、炭素-炭素結合の酸化的開裂反応を抑制し、目的のアルコールの酸化を選択的に進行させることが、これらの反応開発における重要な点となる。筆者は工業プロセスへも適用可能な安全で環境負荷も少ない手法として、ニトロキシラジカル型酸化触媒に着目し、1,2-ジオールから順次 α -ヒドロキシ酸と α -ケト酸を調製する2つの化学選択的酸化反応の開発に成功した。

2. 電荷移動錯体 TEMPO-ClO₂ の形成を利用した 1,2-ジオールから α -ヒドロキシ酸への化学選択的酸化手法の開発

メルク社の Zhao らによって開発された TEMPO/次亜塩素酸ナトリウム/亜塩素酸ナトリウムを用いる酸化手法は、1級アルコールからカルボン酸を調製するための有効な手法として知られている¹。先行研究から、Zhao らの条件下に1,2-ジオールの酸化を行った場合にも、酸化的開裂反応が進行し、1炭素減炭されたカルボン酸が生成することがわかっていた²。ただし、この反応の機構に関する解析から、酸化的開裂反応は α -ヒドロキシ酸が α -ケト酸へと酸化された後に、酸化剤の亜塩素酸ナトリウムによって進行することが明らかになっていた。従って、 α -ヒドロキシ酸から α -ケト酸への酸化を抑制することができれば、酸化的開裂を伴わない1,2-ジオールから α -ヒドロキシ酸への化学選択的な酸化反応が開発できるものと期待した。

1,2-ジオールの酸化について種々検討を行った結果、溶媒の種類が生成物選択性に大きな影響を与えることが明らかとなった。すなわち、トルエンなどの疎水性溶媒とリン酸緩衝溶液を用いた2相系にて反応を行うと、高選択的に α -ヒドロキシ酸が得られることを見出した。一方、ジクロロメタン、3-ペンタノン、アセトニトリルと溶媒の親水性が増加するに伴って、脱炭酸により生じたカルボン酸の生成量が増加し、選択性の低下が見られた。

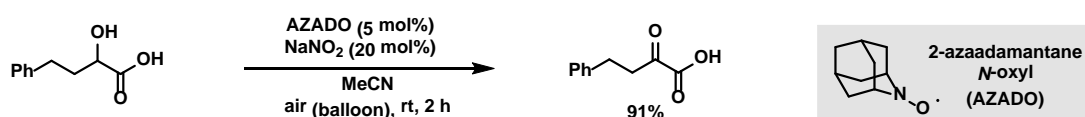


トルエンを最適溶媒として本反応系の基質適用性を確認したところ、エステル、シリルエーテル、カルバメートおよびアルキンなどの官能基を含む1,2-ジオールを基質とした場合にも、高収率で α -ヒドロキシ酸を得た。また、基質として光学活性な1,2-ジオールを用いた場合にもエピ化やラセミ化が進行しないことを確認した。本反応では反応の開始と同時に、溶液色の特徴的な変化が観測された。すなわち、1,2-ジオールおよび TEMPO のトルエン/リン酸緩衝溶液の混合系に次亜塩素酸ナトリウムと亜塩素酸ナトリウムを滴下すると、液色が黄色から深赤色へと変化した。この液色の変化が酸化活性種、ひいては生成物選択性に関与しているものと考え、反応機構の解析を行

った。トルエン/リン酸緩衝溶液中に TEMPO が次亜塩素酸ナトリウムによって酸化され生成するオキソアンモニウム塩 $\text{TEMPO}^+\text{Cl}^-$ を添加すると、水相が $\text{TEMPO}^+\text{Cl}^-$ に由来する黄色を呈した。この混合液に亜塩素酸ナトリウムを添加すると、無色であった有機相が深赤色を呈した。これは水溶性の $\text{TEMPO}^+\text{Cl}^-$ に亜塩素酸ナトリウムを添加することで、脂溶性の新たな化学種が生成していることを示唆する結果である。この化学種を特定するため、紫外可視分光法を用いた解析を行った。その結果、深赤色の化学種が示す UV スペクトルは、Ganiev らによって TEMPO と二酸化塩素(ClO_2)から生成すると報告されている電荷移動錯体 $\text{TEMPO}\text{-ClO}_2$ のスペクトルとよい一致を示すことを確認した³。1,2-ジオールは主に有機相に存在するのに対し、 α -ヒドロキシ酸は水相のみに存在することがわかっていた。本反応では、脂溶性の電荷移動錯体形成によって、酸化活性種が有機相に分布しているため、異なる相に存在する α -ヒドロキシ酸の α -ケト酸への酸化が抑制され、同じ相に存在する 1,2-ジオールの酸化が選択的に進行しているものと考えている。

3. ニトロキシラジカル型酸化触媒による α -ヒドロキシ酸から α -ケト酸への化学選択的な空気酸化手法の開発

前述の先行研究から、オキソアンモニウム塩は α -ヒドロキシ酸から α -ケト酸への酸化を進行させるものの、酸化的開裂反応には関与せず、開裂反応は α -ケト酸から酸化剤によって進行することが明らかになっていた。このことは α -ヒドロキシ酸の酸化において、基質や生成物とは直接作用せず、触媒の再酸化のみを化学選択的に進行させる酸化剤を用いれば、 α -ヒドロキシ酸から α -ケト酸への酸化手法が確立できることを示唆している。そこで、これまでに報告されている酸化条件下に α -ヒドロキシ酸の酸化検討を行ったところ、TEMPO 酸化において汎用される亜硝酸ナトリウムやヨードベンゼンジアセテートなどを用いる条件下には、開裂反応の進行が確認された。一方、岩渕らによって報告されている AZADO を触媒とした亜硝酸ナトリウムを用いる空気酸化条件においては、酸化的開裂反応を伴うことなく α -ケト酸が得られることがわかった。空気酸化条件について条件最適化を行った結果、アセトニトリルを溶媒とする条件において最も効率的に α -ケト酸が得られることを見出した。基質適用性について検討した結果、エステル、シリルエーテル、カルバメート、アルケン、アルキンなど様々な官能基に対する本反応の許容性を確認した。また、 α -アミノ酸から誘導した極めてラセミ化の進行しやすい β -アミノ- α -ヒドロキシ酸を基質とした場合にも、ほとんどラセミ化を伴うことなく、 α -ケト酸への酸化が可能であることを確認した。



【参考文献】 1) Zhao, M. *et al. J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 2564. 2) Shibuya, M.; Iwabuchi, Y. *et al. Org. Lett.* **2012**, *14*, 5006. 3) Ganiev, I. M. *et al. Russ. Chem. Bull.* **2001**, *50*, 614.