

## 不斉配位子複合型ニトロキシラジカル/銅協同触媒を用いる ラセミ第2級アルコールの酸化的速度論的光学分割に関する理論的研究

<sup>1</sup>茨城大院理工, <sup>2</sup>東北大院薬

○川島 恭平<sup>1</sup>・笹野 裕介<sup>2</sup>・小暮 直貴<sup>2</sup>・笠畑 洗希<sup>2</sup>・岩渕 好治<sup>2</sup>・森 聖治<sup>1</sup>

### Theoretical Studies on Oxidative Kinetic Resolution of Racemic Secondary Alcohols Using Chiral Ligand-Hybridized Nitroxyl Radical/Copper Cooperative Catalysis

○Kyohei Kawashima,<sup>1</sup> Yusuke Sasano,<sup>2</sup> Naoki Kogure,<sup>2</sup> Koki Kasabata,<sup>2</sup> Yoshiharu Iwabuchi,<sup>2</sup> Seiji Mori<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Graduate School of Science and Engineering, Ibaraki University, Japan

<sup>2</sup> Graduate School of Pharmaceutical Sciences, Tohoku University, Japan

**【Abstract】** Aerobic oxidative kinetic resolution (OKR) of racemic secondary alcohols using nitroxyl radical/copper catalysis has been developed. The key catalyst is a chiral ligand-hybridized 2-azaadamantane *N*-oxyl (AZADO). This OKR has resolved various aliphatic alcohols with high enantioselectivity (e.g. 52.5% conversion, 93.0% ee, *s* value 39.2). This OKR tolerates various oxidation-labile functional groups, such as tertiary amines and sulfides. Encouraged by the high performance of this catalysis, we have performed DFT calculations to consider its asymmetric reaction field. As a result, it is suggested that the structure of the transition state is a square pyramidal complex, the apical position of which is occupied by the chiral ligand moiety. The DFT-predicted enantioselectivity agree with the experiments.

#### 【序】

ラセミ第2級アルコールの酸化的速度論的光学分割 (OKR) は光学活性をもつアルコールを得る方法の1つである。これまでに様々なOKRの研究が行われてきている。しかし、報告されている手法のほとんどは、適用可能な基質がベンジルアルコール等の比較的酸化の容易な基質に限られ、脂肪族アルコールのOKRを高度なエナンチオ選択性で達成した例はほとんど報告されていない。アルコールの酸化反応を高度な化学選択性で実現する反応として、最近 2-azaadamantane *N*-oxyl (AZADO) と銅を協同触媒とする空気酸化反応が見出された。<sup>1</sup> さらに、AZADO/銅触媒を基盤とするOKRの開発研究が行われ、三座配位型キラルAZADOを用いることで高度なエナンチオ選択性でOKRが進行することが見出された。例えば、*trans*-2-phenyl-cyclohexanol を基質とした場合において、変換率 52.5%、アルコールの光学収率 93% ee、*s* 値 39.2 で反応が進行した。(Fig. 1.) 今回我々は、三座のAZADO/Cuを用いたOKRにおけるエナンチオ選択機構を解明するためDFT計算を行った。

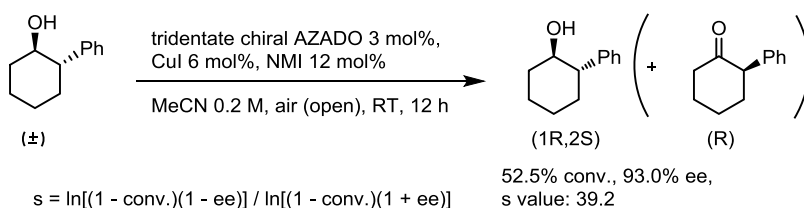


Fig. 1. Experiment of OKR using tridentate chiral AZADO/Cu

## 【方法 (実験・理論)】

全ての計算に Gaussian 09 Rev. E.01 プログラムパッケージを用いた。汎関数には分散力補正を加えた UB3LYP-D3BJ、基底関数には def2svp を用いて構造最適化、振動解析を行った。その後、より正確なエネルギーを求めるため、基底関数を def2tzvp としてエネルギー一点計算を行った。TEMPO/銅触媒を用いたアルコール酸化反応の反応機構は Stahl らなどによって理論計算が行われており、基質のプロトン引き抜きは平面四配位の 6 員環遷移状態を経由して進行すると報告されている。(Fig. 2)<sup>2,3</sup> これを参考に三座のキラル AZADO/銅協同触媒を用いた場合の遷移状態の検討を行った。

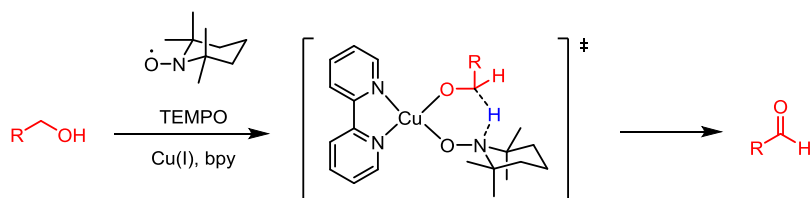


Fig. 2. Reported reaction mechanism using TEMPO

## 【結果・考察】

DFT 計算の結果、遷移状態はオキサゾリン部がアピカル位を占める四角錐型錯体であると示唆された。また、生成物の立体を決める遷移状態のエネルギーを比較することで Fig. 1. に示されている生成物(1R,2S)が得られるほうが有利であることが示唆された。また、そのエネルギー差から算出される s 値は実験から得られたものとよい一致を示した。このようなエネルギー差が生まれる原因として AZADO と基質の反発が考えられる。(Fig. 3.)

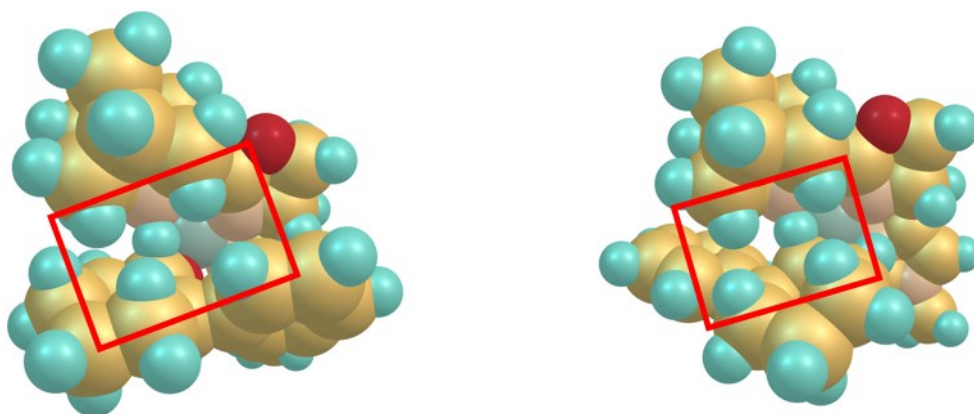


Fig. 3. Repulsion between both hydrogens of AZADO and analog. (left: major, right: minor)

## 【参考文献】

- [1] Y. Sasano *et al.* *Angew. Chem., Int. Ed.* **53**, 3236 (2014)
- [2] B. L. Ryland *et al.* *J. Am. Chem. Soc.* **136**, 12166 (2014).
- [3] M. A. Iron and A. M. Szpilman *Chem. Eur. J.* **23**, 1368 (2017)