

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公開特許公報(A)

(11) 特許出願公開番号

特開2014-156439

(P2014-156439A)

(43) 公開日 平成26年8月28日(2014.8.28)

| (51) Int.Cl. | F I | テーマコード (参考) |
|-----------------------------|----------------|-------------|
| C07C 29/48 (2006.01) | C07C 29/48 | 4G169 |
| B01J 31/22 (2006.01) | B01J 31/22 Z | 4H006 |
| C07C 35/37 (2006.01) | C07C 35/37 | 4H039 |
| C07B 61/00 (2006.01) | C07B 61/00 300 | |

審査請求 有 請求項の数 6 O L (全 17 頁)

| | |
|--|--|
| (21) 出願番号 特願2013-28790 (P2013-28790) | (71) 出願人 503027931 学校法人同志社 京都府京都市上京区今出川通烏丸東入玄武町601番地 |
| (22) 出願日 平成25年2月18日(2013.2.18) | (74) 代理人 100076406 弁理士 杉本 勝徳 |
| (11) 特許番号 特許第5552550号 (P5552550) | (74) 代理人 100117097 弁理士 岡田 充浩 |
| (45) 特許公報発行日 平成26年7月16日(2014.7.16) | (72) 発明者 人見 穰 京都府京田辺市多々羅部谷1-3 同志社大学内 |
| 特許法第30条第2項適用申請有り 発行者名：錯体化学会、刊行物名：錯体化学会第62回討論会 講演要旨集、発行日：平成24年9月1日「刊行物等」 研究集会名：錯体化学会第62回討論会、開催日：平成24年9月21日～23日(発明の公開日：平成24年9月21日) | (72) 発明者 斉藤 沙知 京都府京田辺市多々羅部谷1-3 同志社大学内 |

最終頁に続く

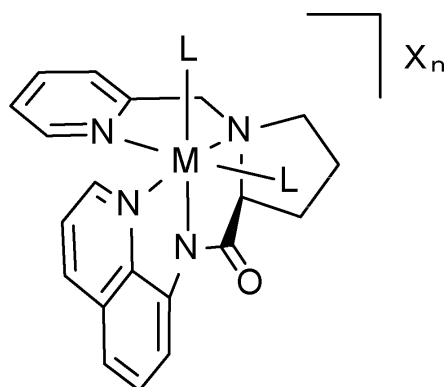
(54) 【発明の名称】 酸化触媒及び酸化反応生成物の製造方法

(57) 【要約】

【課題】 高い選択性及び触媒回転数を可能とする sp^3C-H 結合の酸化方法を提供する。

【解決手段】 本発明にかかる sp^3C-H 結合の酸化方法は、下記一般式(1)で表される金属錯体触媒を酸化触媒として sp^3C-H 結合を酸化することを特徴とする。

【化1】



(1)

(式中、Mは鉄、マンガン又はコバルトであり、Lは任意の配位子であり、Xは対イオンであり、nは0、1又は2である。)

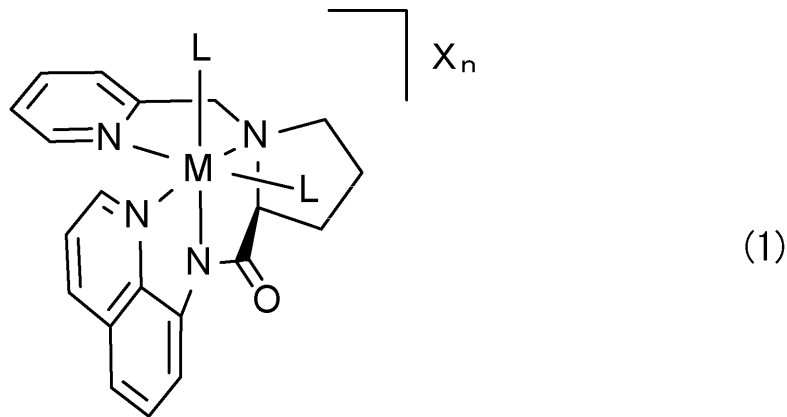
【選択図】 なし

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

下記一般式(1)で表される金属錯体触媒を酸化触媒として sp^3C-H 結合を酸化する、 sp^3C-H 結合の酸化方法。

【化 1】



10

(式中、Mは鉄、マンガン又はコバルトであり、Lは任意の配位子であり、Xは対イオンであり、nは0、1又は2である。)

【請求項 2】

カルボン酸の共存下で sp^3C-H 結合を酸化する、請求項 1 に記載の sp^3C-H 結合の酸化方法。

20

【請求項 3】

Mが鉄であり、Xが ClO_4^- であり、nが2である、請求項 1 又は 2 に記載の sp^3C-H 結合の酸化方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は不活性な sp^3C-H 結合を酸化するための方法に関する。

【背景技術】

【0002】

30

sp^3C-H 結合は不活性であり、これを酸化することは一般に困難であるが、生体内では、このような酸化反応が温和な条件で進行している。シトクロム 450 やメタンモノオキシゲナーゼが関与する生体内の酸化反応はその好例である。

このような生体内での sp^3C-H 結合の酸化反応のメカニズムを元に、 sp^3C-H 結合の酸化を触媒する金属錯体触媒の設計が種々試みられている(例えば、特許文献 1 参照)。

また、本発明者らは、アルカン C-H 結合を過酸化水素で選択的に水酸化するための金属錯体触媒として、2-[ビス(ピリジン-2-イルメチル)]アミノ-N-キノリン-8-イル-アセトアミダートの鉄(III)錯体が優れていることについて報告している(非特許文献 1 参照)。

40

【先行技術文献】

【特許文献】

【0003】

【特許文献 1】米国特許出願公開第 2009/0221083 号明細書

【非特許文献】

【0004】

【非特許文献 1】人見穰、外 3 名、「An Iron(III) Monoamidate Complex Catalyst for Selective Hydroxylation of Alkane C-H Bonds with Hydrogen Peroxide」、Angewandte Chemie International Edition、2012、51(14)、p.3448-3452

【発明の概要】

50

【発明が解決しようとする課題】

【0005】

しかし、従来の金属錯体触媒では、 sp^3C-H 結合の酸化反応の選択性において、未だ改良の余地があった。

また、選択性のほかに、触媒回転数を向上させることも重要である。

【0006】

そこで、本発明は、高い選択性及び触媒回転数を可能とする sp^3C-H 結合の酸化方法を提供することを目的としている。

【課題を解決するための手段】

【0007】

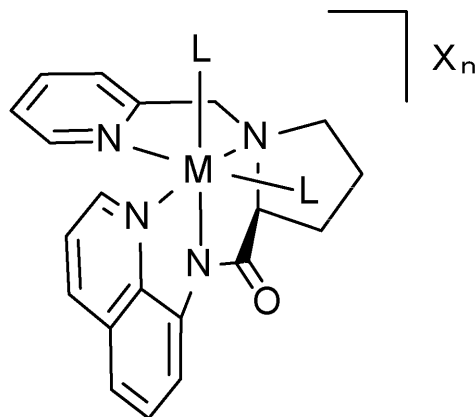
本発明者は、上記課題を解決するために、鋭意検討を行った結果、特定の金属錯体触媒を酸化触媒として用いることとすれば、高い選択性及び触媒回転数が発揮されることを見出し、本発明を完成するに至った。

【0008】

すなわち、本発明にかかる sp^3C-H 結合の酸化方法（以下、単に「本発明の酸化方法」と称することがある）は、下記一般式（1）で表される金属錯体触媒を酸化触媒として sp^3C-H 結合を酸化することを特徴とする。

【0009】

【化1】



(1)

【0010】

（式中、Mは鉄、マンガン又はコバルトであり、Lは任意の配位子であり、Xは対イオンであり、nは0、1又は2である。）

【発明の効果】

【0011】

本発明によれば、 sp^3C-H 結合の酸化を、高い選択性、高い触媒回転数で行うことができる。

【発明を実施するための形態】

【0012】

以下、本発明にかかる sp^3C-H 結合の酸化方法の実施形態について詳しく説明するが、本発明の範囲はこれらの説明に拘束されることはなく、以下の例示以外についても、本発明の趣旨を損なわない範囲で適宜変更実施し得る。

【0013】

〔金属錯体触媒〕

本発明の酸化反応で用いる金属錯体触媒は、下記一般式（1）で表される。

【0014】

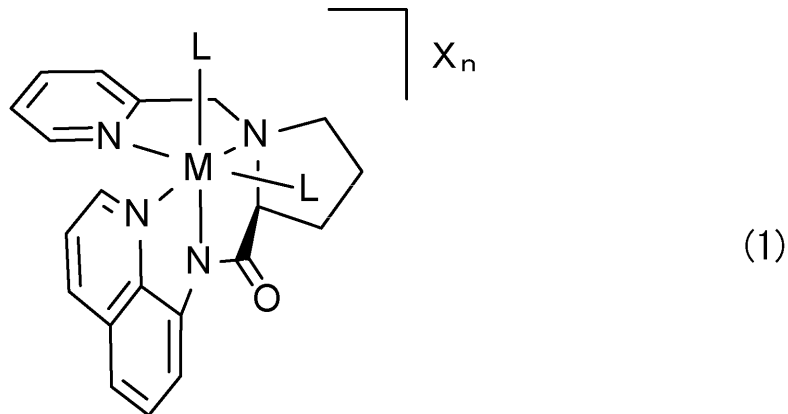
10

20

30

40

【化2】



10

【0015】

上式(1)中、Mは鉄、マンガン又はコバルトであり、好ましくは鉄である。

Lは、四座配位子である複素環化合物の他にMに配位する任意の配位子であり、例えば、アセトニトリル、ヒドロキシ、クロライド、トリフラート、アクアなどが挙げられる。

Xは対イオンであり、好ましくは ClO_4^- である。

nは0、1又は2である。

【0016】

〔金属錯体触媒の製造方法〕

上記金属錯体触媒について、好ましい製造方法の一例を挙げるが、本発明で用いる金属錯体触媒は、下記の製造方法で得られるものに限定されるものではない。

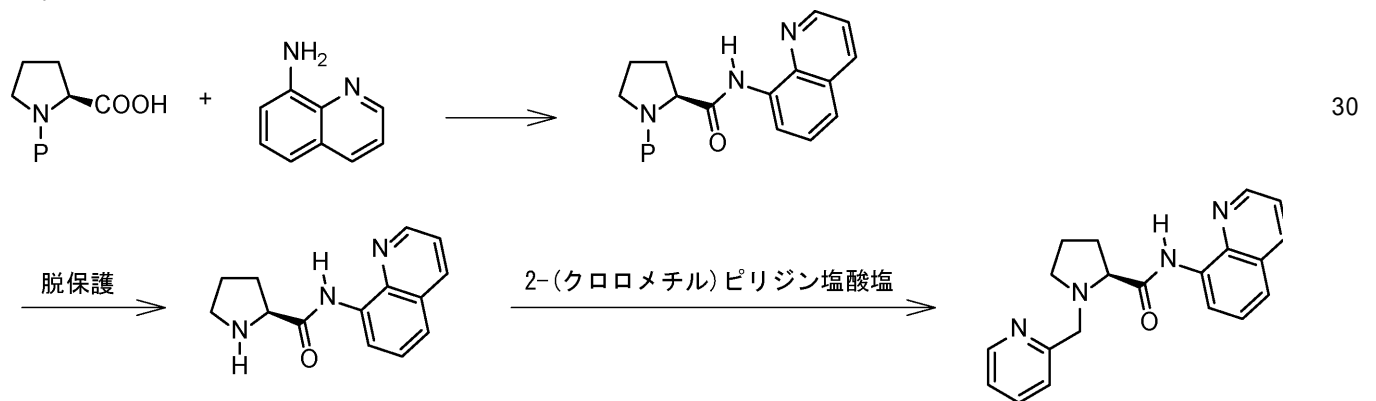
20

【0017】

例えば、アミノ基が保護基で保護されたプロリンと、8-アミノキノリンとを出発原料とする下記の合成スキームが好適に採用できる。

【0018】

【化3】



【0019】

なお、上記において、Pは保護基であり、例えば、Boc基(tert-ブトキシカルボニル基)、Z基(ベンジルオキシカルボニル基)など、アミノ基の保護に用いられる公知のものでよい。

40

【0020】

次に、以上のようにして得られた複素環化合物を金属に配位させることで、目的の金属錯体触媒が得られる。その方法としては、特に限定されず、従来公知の方法を採用することができる。

【0021】

例えば、溶剤中、錯体を形成し得る条件で上記複素環化合物と所定の金属イオンとを共存させればよく、具体的には、上記複素環化合物を、塩基性化合物とともに溶剤に溶解し、ここに、所定の金属イオン溶液を添加することにより、錯体の微結晶を形成することが

50

できる。

【0022】

ここで、前記溶剤としては、メタノール、アセトニトリルなどの極性有機溶剤が好適である。前記塩基性化合物としては、トリエチルアミン、N,N-ジイソプロピルエチルアミンなどが好適である。

【0023】

錯体形成後に、メタノールなどの溶剤で洗浄することで高純度の金属錯体触媒を得ることができる。

【0024】

〔金属錯体触媒による sp^3C-H 結合の酸化〕

本発明の酸化方法は、上記金属錯体触媒を酸化触媒として用いて sp^3C-H 結合を酸化する。

好ましくは、カルボン酸の共存下で酸化反応を行う。カルボン酸の共存下では、選択性、触媒回転数の改善効果がさらに優れたものとなるからである。

【0025】

本発明の酸化方法によれば、 sp^3C-H 結合を選択的に酸化することができるが、ここで、選択的とは、具体的には、特定の sp^3C-H 結合が他の sp^3C-H 結合に優先して酸化されることを意味する。このとき、複数の sp^3C-H 結合のうち、いずれの sp^3C-H 結合が酸化されるかは、通常、各 sp^3C-H 結合における結合解離エネルギーの大きさによって決まる。すなわち、通常、結合解離エネルギーが小さい sp^3C-H 結合が優先して酸化される。

【0026】

本発明の酸化方法において、カルボン酸を共存させる場合、例えば、酢酸、プロピオン酸、トリクロロ酢酸、トリフルオロ酢酸などが好適に用いられ、特に好ましくは、酢酸である。

【0027】

酸化反応を行うための酸化剤としては、例えば、過酸化水素、オゾン、m-クロロ過安息香酸(mCPBA)、2-ヨードキシ安息香酸エステル(IBXエステル)、t-ブチルヒドロペルオキシド、クメンヒドロペルオキシドなどが挙げられる。副生物が酸素や水などの環境負荷が少ないものである点で、過酸化水素やオゾンが好ましく挙げられる。

【0028】

また、酸化反応における溶剤としては、例えば、アセトニトリル、ジメチルアセトアミドなどが挙げられ、中でも、高活性である点でアセトニトリルが好ましい。

【0029】

本発明の酸化方法は、選択性に優れ、かつ、触媒回転数も十分であるので、少量の添加で効率的かつ経済的に酸化反応を行うことができる。

例えば、酸化条件や原料の種類にもよるが、モル基準で、金属錯体触媒：基質(酸化対象となる物質) = 1 : 200程度とすることができる。

【0030】

本発明の酸化方法によれば、例えば、アルコールを製造することができる。また、さらに酸化反応を進めてケトンも製造することもできる。

特に、アルコールは、その水酸基を反応基点としてエステルやエーテルなどの誘導体を容易に製造することができ、さらに、ビニル基を有する酸でエステル化するなどすれば、モノマーとしての展開も可能であり、多様な応用展開が期待できる。このように、アルコールからアルコールを直接かつ高選択的に合成することの意義は極めて大きい。

【0031】

より具体的な例を挙げれば、例えば、アダマンタン誘導体は医薬やフォトレジスト材料などの用途においての有用性が注目されているが、本発明の酸化方法によれば、アダマンタンから、1-アダマンタノールを選択的に高い収率で得ることができ、さらに、その水酸基を反応基点として、様々なアダマンタン誘導体を効率的に製造することができる。

10

20

30

40

50

【実施例】

【0032】

以下、実施例を用いて、本発明の酸化方法について説明するが、本発明はこれら実施例に限定されるものではない。

【0033】

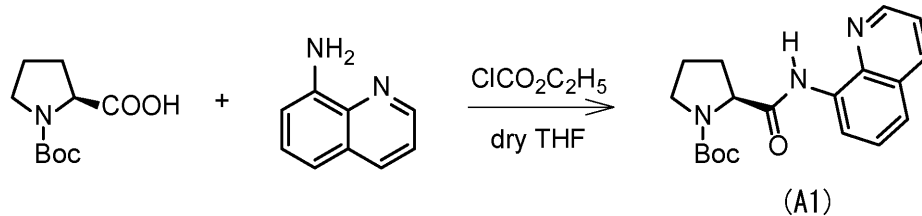
〔合成例〕

<合成例1>

下記反応により、化合物(A1)を合成した。

【0034】

【化4】



10

【0035】

具体的には、まず、Boc-L-プロリン(0.40g, 1.86mmol)を、シュレンク管に加え、窒素置換した後、無水テトラヒドロフランを5mL加えた。氷浴下、クロロギ酸エチル(0.18ml, 1.86mmol)を15分かけて添加すると、白色の沈殿が生成した。更に、1時間攪拌した後、8-アミノキノリン(0.268g, 1.86mmol)を添加し、室温で一晩攪拌した。更に、加熱還流を3時間行った後、酢酸エチルを2mL加え、数滴のトリエチルアミンを添加した。その後、沈殿を含む反応混合物をセライトろ過し、濾液をエボレーターによって濃縮乾固した結果、薄桃色の固体が得られた。この固体を酢酸エチルに溶解させ、分液操作によりNH₄Cl飽和水溶液を用い洗浄後、Na₂SO₄を用いて有機層を乾燥した後、濃縮乾固した。得られた固体をカラムクロマトグラフィー(シリカ, 酢酸エチル:ヘキサン=3:1)によって精製し、白色固体を得た。

20

得られた白色固体は、収量0.51g、収率80%であり、下記の同定結果から上記化合物(A1)であることが確認できた。

30

¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆,) : 10.4, 10.3 (s, 1H), 8.91 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 8.66 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 8.43 (dd, J = 1.7, 8.6 Hz, 1H), 7.69 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.65 (dd, J = 4.3, 8.3 Hz, 1H), 7.60 (t, J = 7.1 Hz, 1H), 4.51 (dd, J = 8.3, 4.3 Hz, 1H), 3.41 ~ 3.54 (m, 2H), 2.10 ~ 2.30 (m, 1H), 2.00 ~ 2.12 (m, 1H), 1.86 ~ 1.94 (m, 2H), 1.46, 1.23 (s, 9H) .

【0036】

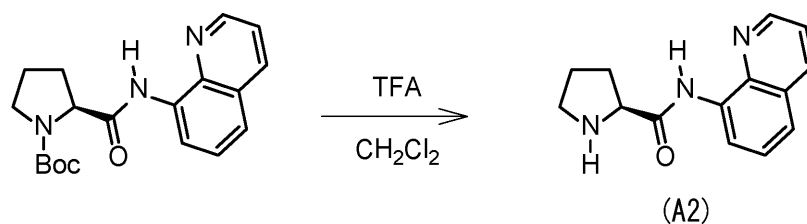
<合成例2>

上記化合物(A1)を用いて、下記反応により、下記化合物(A2)を合成した。

40

【0037】

【化5】



【0038】

具体的には、まず、上記化合物(A1)(0.30g, 0.88mmol)をシュレン

50

ク管に加え、ジクロロメタン(1 mL)に溶解させ氷浴した。トリフルオロ酢酸(1 mL)をゆっくりと添加すると溶液が橙色に変化した。1時間攪拌した後、反応混合物をエバポレーターを用いて濃縮乾固した。得られた固体をジクロロメタンに溶解し、飽和NaOH水溶液と飽和NaCl水溶液を用いて分液操作を行った。Na₂SO₄を用いて有機層を乾燥した後、濃縮乾固し白色固体を得た。

得られた白色固体は、収量0.20 g、収率96%であり、下記の同定結果から上記化合物(A2)であることが確認できた。

¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆,) : 11.2 (s, 1H), 8.97 (s, 1H), 8.65 (dd, J = 2.3, 7.5 Hz, 1H), 8.44 (dd, J = 1.7, 8.0 Hz, 1H), 7.74 (dd, J = 2.0, 8.3 Hz, 1H), 7.67 (dt, J = 4.0, 8.0 Hz, 1H), 7.62 (dt, J = 3.4, 8.0 Hz, 1H), 4.48 (s, 1H), 3.19 (m, 2H), 2.36 (m, 1H), 2.00 (m, 1H), 1.86 (m, 2H).

¹³C NMR (125.8 MHz, DMSO-d₆,) : 169.7 (s), 149.1 (s), 138.4 (s), 136.5 (s), 133.9 (s), 127.9 (s), 126.8 (s), 122.6 (s), 122.2 (s), 117.2 (s), 60.3 (s), 39.8 (s), 30.1 (s), 24.4 (s).

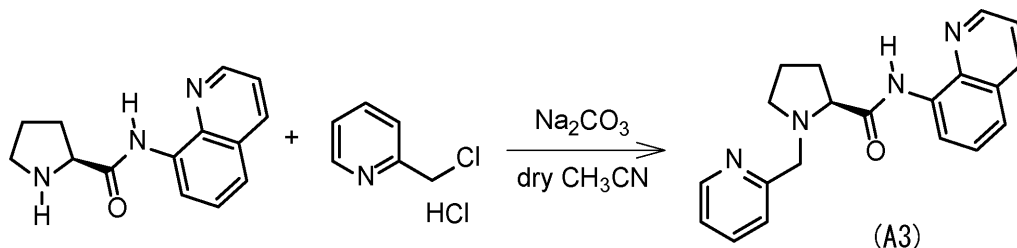
【0039】

<合成例3>

上記化合物(A2)を用いて、下記反応により、化合物(A3)(以下、単に「H-p p a q」という)を合成した。

【0040】

【化6】



【0041】

具体的には、まず、上記化合物(A2)(0.20 g, 0.84 mmol)、Na₂CO₃(0.45 g, 4.2 mmol)、2-(クロロメチル)ピリジン塩酸塩(0.14 g, 0.84 mmol)を、30 mL二口ナスフラスコに加え、窒素置換した。無水CH₃CNを10 mL加え、3時間加熱還流を行った。更に、2-(クロロメチル)ピリジン塩酸塩(0.04 g)、ヨウ化カリウム(0.03 g)を加え、2時間加熱還流を行った。反応混合物をセライトろ過し、エバポレーターを用いて濾液を濃縮した。得られた粗精製物をカラムクロマトグラフィー(AI₂O₃, 酢酸エチル:ヘキサン=2:1)によって精製し、黄色油状物質を得た。

得られた黄色油状物質は、収量0.15 g、収率55%であり、下記の同定結果からH-p p a qであることが確認できた。

¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆,) : 11.6 (s, 1H), 9.01 (dd, J = 1.7, 4.0 Hz, 1H), 8.74 (dd, J = 1.4, 7.7 Hz, 1H), 8.47 (dd, J = 1.7, 4.0 Hz, 1H), 8.43 (dd, J = 1.7, 8.6 Hz, 1H), 8.11 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.91 (dt, J = 1.7, 7.4 Hz, 1H), 7.68 (dd, J = 1.4, 8.3 Hz, 1H), 7.67 (dd, J = 4.0, 8.0 Hz, 1H), 7.60 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 7.27 (ddd, J = 1.2, 5.2, 7.4 Hz, 1H), 4.18 (d, J = 13.8 Hz, 1H), 3.78 (d, J = 13.8 Hz, 1H), 3.52 (dd, J = 5.2, 10.3 Hz, 1H), 3.12 (ddd, J = 2.6, 6.9, 9.4 Hz

, 1 H), 2.49 (dt, J = 6.7, 9.6 Hz, 1 H), 2.32 (dq, J = 9.4, 12.8 Hz, 1 H), 1.95 (dq, J = 4.5, 8.9 Hz, 1 H), 1.84 (m, 1 H), 1.76 (m, 1 H).

^{13}C NMR (125.8 MHz, DMSO- d_6 ,): 172.5 (s), 158.5 (s), 148.9 (s), 148.5 (s), 137.9 (s), 136.6 (s), 136.5 (s), 134.0 (s), 127.8 (s), 127.0 (s), 122.9 (s), 122.2 (s), 122.2 (s), 121.7 (s), 115.3 (s), 67.0 (s), 61.2 (s), 53.5 (s), 30.3 (s), 23.9 (s).

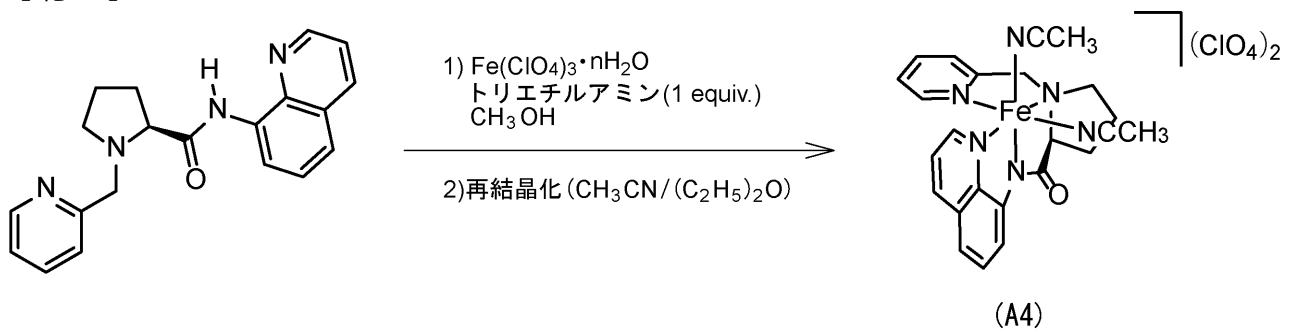
【0042】

<合成例4>

上記 H - p p a q (化合物(A3))を用いて、下記反応により、下記化合物(A4) (H - p p a qの鉄錯体。以下、単に「Fe(III) - p p a q」という)を合成した。

【0043】

【化7】



【0044】

具体的には、まず、上記 H - p p a q (0.13 g, 0.40 mmol)と、 $\text{Fe}(\text{ClO}_4)_3 \cdot n\text{H}_2\text{O}$ (0.25 g, 0.47 mmol)をそれぞれ別のサンプル瓶に秤量し、それぞれ少量のメタノールにて溶解させた。H - p p a qを溶解させたサンプル瓶にトリエチルアミン(0.05 mL, 0.40 mmol)を加え、 $\text{Fe}(\text{ClO}_4)_3 \cdot 9\text{H}_2\text{O}$ のメタノール溶液にゆっくりと添加していくと溶液が暗褐色に変化した。そのまま一晩攪拌させ、溶液を濃縮した。粗生成物をアセトニトリルに溶解させ、ジエチルエーテルを貧溶媒として気液拡散により再結晶を行い、黒色固体として Fe(III) - p p a q を得た。

元素分析による同定結果は以下のとおりである。

計算値 ($\text{C}_{24}\text{H}_{26}\text{Cl}_2\text{FeN}_6\text{O}_{9.5}$): C, 42.56; H, 3.87; N, 12.41

測定値: C, 42.74; H, 3.73; N, 12.4

【0045】

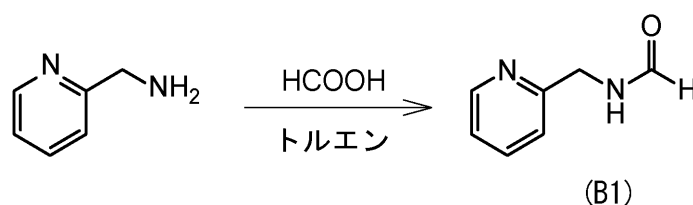
〔比較用合成例1〕

<比較用合成例1-1>

下記反応により、下記化合物(B1)を合成した。

【0046】

【化8】



10

20

30

40

50

【0047】

具体的には、まず、クーゲルローアにて精製した2-ピコリルアミン(4.01g, 37.0mmol)を100ml三口ナスフラスコに秤量し、トルエン50mlを加えた。さらにギ酸(3.48g, 74.0mmol)を加え、ディンスタック管を取り付けた後に110で加熱還流を行った。ディンスタック管にたまった溶液を取り除きトルエンを加えることを数回繰り返した。5時間後、TLC(Al_2O_3 , 酢酸エチル:ヘキサン=10:1)にて反応終了を確認した。濃縮した後、炭酸ナトリウム水溶液とジクロロメタンにより分液操作を行い、有機相を濃縮したところ、茶褐色の油状物質が得られた。

得られた茶褐色の油状物質は、収量3.15g、収率56.7%であり、下記の同定結果から上記化合物(B1)であることが確認できた。

1H NMR (500MHz, $CDCl_3$,) : 8.54 (d, $J = 4.6$ Hz, 1H), 8.33 (s, 1H), 7.68 (dt, $J = 7.7, 1.7$ Hz, 1H), 7.28 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.22 (dd, $J = 7.5, 5.2$ Hz, 1H), 7.03 (br, 1H), 4.62 (d, $J = 5.2$ Hz, 2H) .

^{13}C NMR (125.8MHz, $CDCl_3$,) : 161.5 (s), 156.2 (s), 149.0 (s), 137.0 (s), 122.5 (s), 122.1 (s), 43.1 (s) .

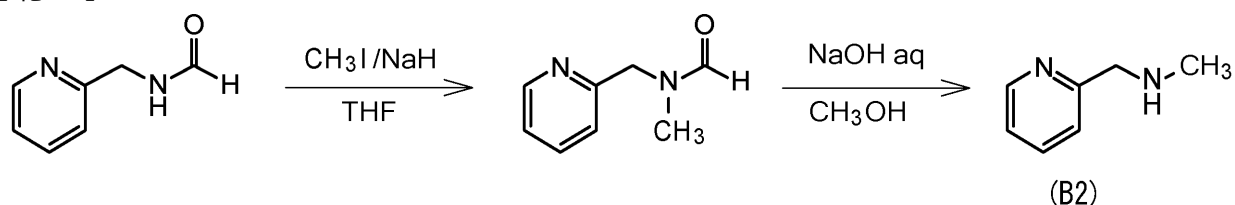
【0048】

<比較用合成例1-2>

上記化合物(B1)を用いて、下記反応により、下記化合物(B2)を合成した。

【0049】

【化9】



【0050】

具体的には、まず、上記化合物(B1)を500ml三口ナスフラスコに入れ、さらに乾燥したテトラヒドロフランを150ml加え窒素置換した。その後、水素化ナトリウム(1.68g, 69.6mmol)を加えると、溶液は白色に変化した。1時間半後、ヨードメタン(2.2mL, 34.7mmol)をシリンジを用いてゆっくりと加えた。数時間かけて溶液の色は徐々に茶色に変化していった。一晩攪拌後、TLC(Al_2O_3 , 酢酸エチル:ヘキサン=10:1)にて反応終了を確認し、蒸留水40ml、メタノール30mlを加え水酸化ナトリウム4.04gを加え、100で一晩加熱還流した。その後、TLC(Al_2O_3 , 酢酸エチル:ヘキサン=10:1)により反応終了を確認した後、濃縮し、塩化ナトリウム水溶液とジクロロメタンにより分液操作を行い、有機相を濃縮したところ、褐色油状物質を得た。

得られた褐色油状物質は、収量2.29g、収率80.8%であり、下記の同定結果から上記化合物(B2)であることが確認できた。

1HNMR (500MHz, $CDCl_3$,) : 8.56 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 7.65 (dt, $J = 7.6, 1.9$ Hz, 1H), 7.31 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.16 (dd, $J = 7.7, 4.9$ Hz, 1H), 3.88 (s, 1H), 2.49 (s, 1H), 1.97 (br, 1H) .

【0051】

<比較用合成例1-3>

上記化合物(B2)を用いて、下記反応を順次行い、下記化合物(B3)(以下、単に「H-mpaq」という)を合成した。

【0052】

10

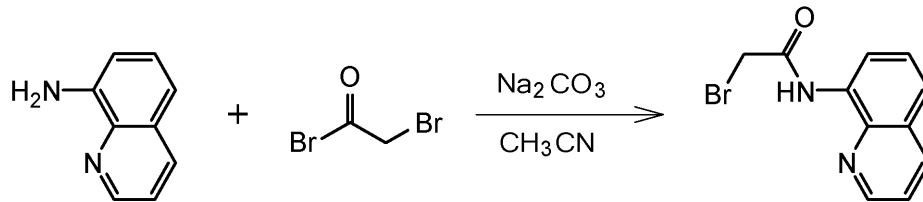
20

30

40

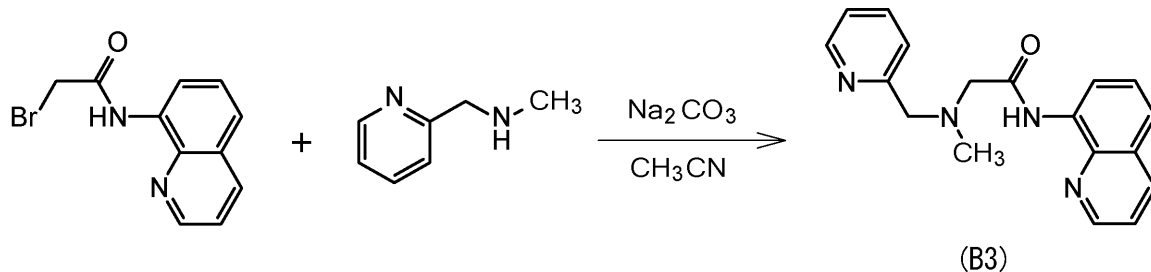
50

【化10】



【0053】

【化11】



10

【0054】

具体的には、まず、300 ml 二口ナスフラスコに、8-アミノキノリン(2.70 g、18.7 mmol)、炭酸ナトリウム(2.79 g、26.2 mmol)を加え、窒素置換した後に脱水アセトニトリルを100 ml 加えた。氷浴した後、プロモアセチルプロミド(2.0 ml、22.5 mmol)をゆっくりと加えると、溶液は黄色に変化し、固体が生成した。その後、徐々に赤色に変化した。3時間後、TLC(シリカ、酢酸エチル：ヘキサン=1：3)により反応終了を確認し、固体生成物をセライトろ過で取り除き、濃縮したところ、赤色の針状固体を得た。

20

【0055】

次に、300 ml 三口ナスフラスコに炭酸ナトリウム(2.79 g、26.2 mmol)と上記化合物(B2)(18.7 g、2.29 mmol)を加え、窒素置換を行った。その後、脱水アセトニトリル100 ml 加え、氷浴した。ここに、上記赤色の針状固体4.99 gをゆっくり加え、一晚撹拌した。その後、TLC(Al_2O_3 、酢酸エチル：ヘキサン=10：1)により反応終了を確認した後、固体生成物をセライトろ過で取り除き、濃縮したところ、赤色油状物質を得た。この生成物をカラムクロマトグラフィー(Al_2O_3 、酢酸エチル：ヘキサン=2：1)にて精製した。不純物を含む溶液と、含まない溶液に分けられたので、それらを別々に濃縮し、得られた固体をアセトニトリルで再結晶し、淡黄色の固体を得た。

30

【0056】

最終的に得られた淡黄色の固体は、収量2.51 g、収率43.7%であり、下記の同定結果からHmpaqであることが確認できた。

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) : 11.5 (s, 1H), 8.90 (dd, $J = 4.0, 1.7$ Hz, 1H), 8.81 (dd, $J = 6.9, 1.7$ Hz, 1H), 8.55 (dd, $J = 4.3, 1.4$ Hz, 1H), 8.18 (dd, $J = 8.0, 1.7$ Hz, 1H), 8.07 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.73 (dd, $J = 7.7, 1.7$ Hz, 1H), 7.54 (m, 2H), 7.48 (dd, $J = 8.3, 4.3$ Hz, 1H), 7.19 (dd, $J = 6.9, 5.2$ Hz, 1H), 3.95 (s, 2H), 3.42 (s, 2H), 2.50 (s, 3H).

40

^{13}C NMR (125.8 MHz, CDCl_3) : 169.6 (s), 158.9 (s), 149.1 (s), 148.4 (s), 139.1 (s), 136.7 (s), 136.4 (s), 134.4 (s), 128.2 (s), 127.5 (s), 123.2 (s), 122.4 (s), 121.8 (s), 121.6 (s), 116.7 (s), 64.3 (s), 62.6 (s), 43.6 (s).

【0057】

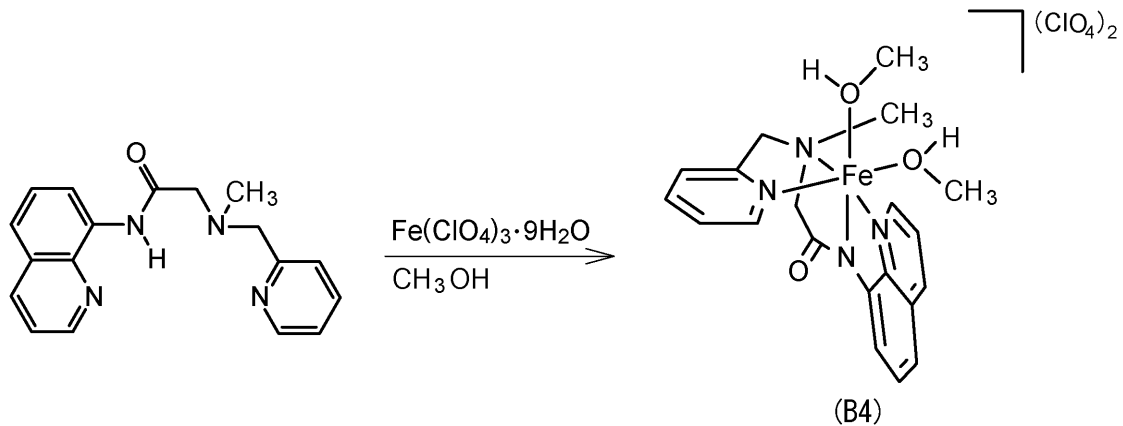
50

< 比較用合成例 1 - 4 >

上記 H - m p a q (化合物 (B 3)) を用いて、下記反応により、下記化合物 (B 4) (H - m p a q の鉄錯体。以下、単に「Fe (I I I) - m p a q」という) を合成した。

【 0 0 5 8 】

【 化 1 2 】



【 0 0 5 9 】

具体的には、まず、上記 H - m p a q (0.1 g, 0.33 mmol) と、Fe (ClO₄)₃ · 9H₂O (0.20 g, 0.39 mmol) をそれぞれ別のサンプル瓶に秤量し、両方の物質を少量のメタノールにて溶解させた。H - m p a q を溶解させたサンプル瓶にトリエチルアミン (0.04 ml, 0.33 mmol) を加え、Fe (ClO₄)₃ · 9H₂O のメタノール溶液にゆっくりと添加していくと溶液が暗緑色に変化した。そのまま一晩攪拌させ、溶液をメンブレンフィルターによりろ過し、暗青色の固体を得た。収量は 0.21 g であった。

20

E S I - M S の分析結果は以下のとおりである。

E S I - M S : ポジティブモード : m / z 391.98 [Fe (I I I) - m p a q (C₂₁H₁₇N₃O)]⁺

【 0 0 6 0 】

〔 比較用合成例 2 〕

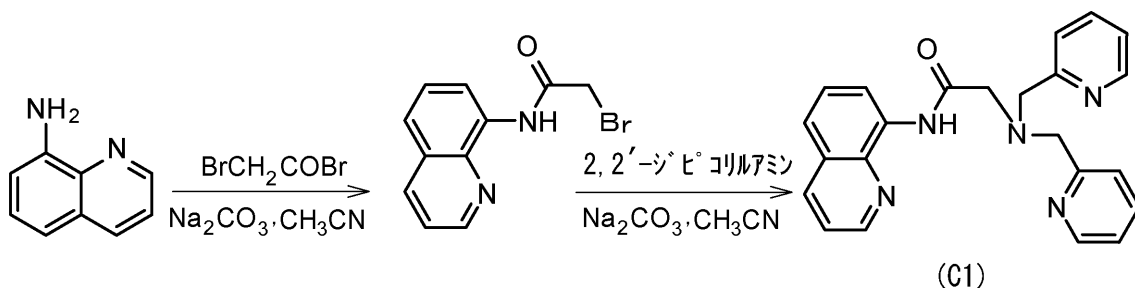
30

< 比較用合成例 2 - 1 >

下記反応により化合物 (C 1) (以下、「H - d p a q」という) を合成した。

【 0 0 6 1 】

【 化 1 3 】



【 0 0 6 2 】

具体的には、反応容器に炭酸ナトリウム (2.02 g, 19.4 mmol) と 8 - アミノキノリン (2.00 g, 13.9 mmol) を加え、アルゴン雰囲気にした後、脱水アセトニトリル 40 mL を加えた。反応容器を氷浴にて 0 °C にした後、攪拌下、プロモアセチルプロミド (3.36 mL, 16.6 mmol) を 10 分かけて加えた。20 分後、白色固体を「Celite 500」(登録商標) を用いた吸引濾過によって除去し、濾液をエバポレーターによって濃縮後、真空乾燥し、桃色固体を得た。

得られた桃色固体 3.54 g と炭酸ナトリウム (2.06 g, 19.4 mmol) を反

50

応容器に入れ、アルゴン雰囲気下にした後、脱水アセトニトリル 40 mL を加えた。氷浴にて 0 にした後、攪拌下、2, 2'-ジピコリルアミン (3.31 mL、16.6 mmol) を 20 分かけて加えた。一晚攪拌させた後、セライトを用いて白色固体を吸引濾過によって除去し、濾液をエバポレーターによって濃縮後、真空乾燥した。粗生成物はアルミナカラム (酢酸エチル：ヘキサン = 1 : 1) にて精製し、白色固体を得た。

【0063】

得られた白色固体は、収量 4.6 g、収率 86% であり、下記の同定結果から H-dpaq であることが確認できた。

$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) による同定結果は以下のとおりである。

3.53 (s, 2H), 4.01 (s, 4H), 7.14 (dd, $J = 4.9 \text{ Hz}$, $J = 7.2 \text{ Hz}$, 2H), 7.55 - 7.50 (m, 3H), 7.64 (ddd, $J = 1.5 \text{ Hz}$, $J = 7.5 \text{ Hz}$, 2H), 7.97 (d, $J = 8.0 \text{ Hz}$, 2H), 8.19 (dd, $J = 1.2 \text{ Hz}$, $J = 8.6 \text{ Hz}$, 1H), 8.51 (d, $J = 5.1 \text{ Hz}$, 2H), 8.76 (dd, $J = 2.6 \text{ Hz}$, $J = 6.0 \text{ Hz}$, 1H), 8.93 (dd, $J = 1.4 \text{ Hz}$, $J = 4.3 \text{ Hz}$, 1H), 11.6 (s, 1H)

10

$^{13}\text{C NMR}$ (125.8 MHz, CDCl_3) による同定結果は以下のとおりである。

59.6 (s), 61.3 (s), 116.8 (s), 121.8 (s), 121.9 (s), 122.6 (s), 123.6 (s), 127.7 (s), 128.3 (s), 134.7 (s), 136.6 (s), 136.8 (s), 139.1 (s), 148.3 (s), 149.4 (s), 158.5 (s), 169.8 (s)

20

元素分析による同定結果は以下のとおりである。

計算値 ($\text{C}_{23}\text{H}_{21}\text{N}_5\text{O}$): C, 72.04; H, 5.52; N, 18.26

測定値: C, 72.25; H, 5.45; N, 18.36

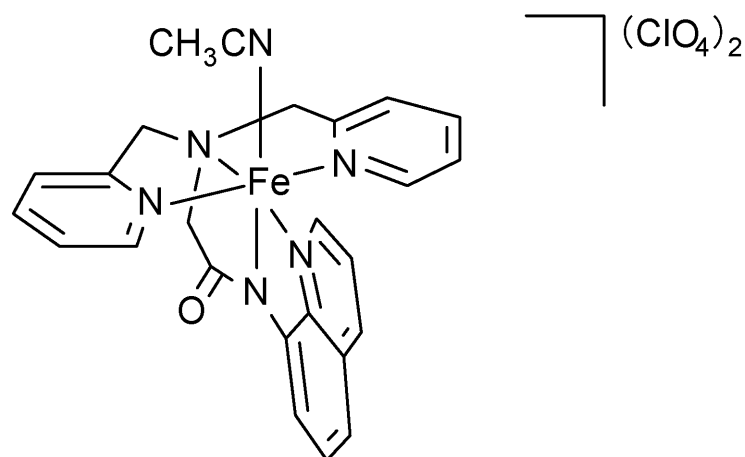
【0064】

< 比較用合成例 2 - 2 >

上記 H-dpaq (化合物 (C1)) を用いて、下記化合物 (C2) (H-dpaq の鉄錯体。以下、単に「Fe(III)-dpaq」という) を合成した。

【0065】

【化14】



30

(C2)

40

【0066】

すなわち、H-dpaq (0.10 g、0.26 mmol) およびトリエチルアミン (0.03 g、0.30 mmol) をメタノール 1.0 mL に溶解させ、過塩素酸第二鉄 ($\text{Fe}(\text{ClO}_4)_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$, 0.11 g、0.31 mmol) のメタノール溶液 1.0 mL を加えた。反応溶液は緑色に変化した。2 時間攪拌した後、メンブランフィルターを用いて沈殿を濾集、真空乾燥し、緑黒色固体を得た。得られた固体をアセトニトリルに溶解させ酢酸エチルを貧溶媒とし気液拡散法によって再結晶すると、空气中で安定なブロック状の緑黒色結晶が得られた。収量 0.14 g、収率 78% であった。

50

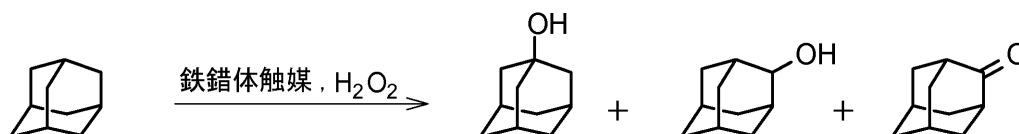
【0067】

〔実施例1〕

合成例1で得たFe(III)-ppaqを酸化触媒として用いて、下記反応により、アダマンタンの酸化反応を行った。

【0068】

【化15】



10

【0069】

具体的には、好気下、室温で、Fe(III)-ppaqのアセトニトリル溶液1ml(0.5mM, 0.5μmol)に錯体に対して500当量のアダマンタンを加え、しばらく攪拌した後、過酸化水素のアセトニトリル溶液(0.5ml, 0.02M, 10μmol)を30分かけて添加し、5分間攪拌した。ニトロベンゼンのアセトニトリル溶液を内部標準として添加し、ガスクロマトグラフィーにて溶液の組成を測定した。

機器：ガスクロマトグラフ「GC2014」(島津製作所製)

カラム：キャピラリーカラム「InertCap」(60m×0.25mm)(ジーエルサイエンス社製)

測定条件：初期温度100で5分間保持、その後220まで10/minで昇温、220に到達後11分間保持

20

【0070】

〔実施例2〕

アダマンタンを加えてしばらく攪拌した後、過酸化水素のアセトニトリル溶液を添加する前に、酢酸(100当量)を添加したこと以外は、実施例1と同様にしてアダマンタンの酸化反応を行った。なお、ガスクロマトグラフィーによる溶液組成の測定においては、測定後20分経過後、再度ガスクロマトグラフィーにて溶液の組成を測定したところ、酢酸を添加した溶液の酸化基質が増加していたため、そのまま1晩攪拌し、ガスクロマトグラフィーにて溶液の組成を測定した。

【0071】

〔比較例1〕

Fe(III)-ppaqのアセトニトリル溶液1ml(0.5mM, 0.5μmol)に代えて、比較用合成例1で得たFe(III)-mpaqのアセトニトリル溶液1ml(0.5mM, 0.5μmol)を用いたこと以外は、実施例1と同様にしてアダマンタンの酸化反応を行った。

【0072】

〔比較例2〕

Fe(III)-ppaqのアセトニトリル溶液1ml(0.5mM, 0.5μmol)に代えて、比較用合成例1で得たFe(III)-mpaqのアセトニトリル溶液1ml(0.5mM, 0.5μmol)を用いたこと以外は、実施例2と同様にしてアダマンタンの酸化反応を行った。

40

【0073】

〔比較例3〕

Fe(III)-ppaqのアセトニトリル溶液1ml(0.5mM, 0.5μmol)に代えて、比較用合成例2で得たFe(III)-dpaqのアセトニトリル溶液1ml(0.5mM, 0.5μmol)を用いたこと以外は、実施例1と同様にしてアダマンタンの酸化反応を行った。

【0074】

〔酸化反応の結果〕

上記各実施例1, 2, 比較例1~3における各酸化反応について、第3級炭素のC-H

50

結合が酸化されて生成した1-アダマンタノール(目的生成物)、第2級炭素のC-H結合が酸化されて生成した2-アダマンタノール及び2-アダマンタノン(副生成物)の各生成モル量とそれらの値から算出される選択性(3°/2°)、1-アダマンタノールの生成率、及び、触媒回転数(TON)を下表に示す。

【0075】

【表1】

| | 酸化触媒 | 酢酸添加量 (当量) | 生成量(μmol) | | | 選択性 (3°/2°) | 1-アダマンタノールの生成率 (%) | 触媒 回転数 |
|------|---------|---------------|------------|------------|-----------|----------------|-----------------------|-----------|
| | | | 主生成物(3°) | | 副生成物(2°) | | | |
| | | | 1-アダマンタノール | 2-アダマンタノール | 2-アダマンタノン | | | |
| 実施例1 | Fe-ppaq | 0 | 4.11 | 0.37 | trace | 33 | 41.1 | 9.0 |
| 実施例2 | Fe-ppaq | 100 | 6.76 | 0.49 | trace | 41 | 67.6 | 15 |
| 比較例1 | Fe-mpaq | 0 | 2.45 | 0.23 | trace | 32 | 24.5 | 5.4 |
| 比較例2 | Fe-mpaq | 100 | 4.20 | 0.29 | trace | 43 | 42.0 | 9.0 |
| 比較例3 | Fe-dpaq | 0 | 5.27 | 0.76 | trace | 18 | 52.7 | 12 |

10

【0076】

なお、選択性(3°/2°)は、第3級炭素のC-H結合の酸化が第2級炭素のC-H結合の酸化に対してどれだけ優先して進行するかを表すもので、アダマンタン1分子あたり、第3級炭素のC-H結合が4個、第2級炭素のC-H結合が12個存在するので、各生成物のモル量から、下式で算出される。

20

$$3^\circ/2^\circ = 3 \times \{ [1\text{-アダマンタノール}] / ([2\text{-アダマンタノール}] + [2\text{-アダマンタノン}]) \}$$

また、1-アダマンタノールの生成率(%)は、1-アダマンタノール、過酸化水素の各モル量から、下式で算出される値である。

$$\text{生成率}(\%) = 100 \times [1\text{-アダマンタノール}] / [\text{過酸化水素}]$$

触媒回転数(TON)は、アダマンタンの酸化生成物と触媒の各モル比から、下式で算出される値である。

$$\text{触媒回転数}(\text{TON}) = [\text{アダマンタンの酸化生成物}] / [\text{触媒}]$$

【0077】

上記表1から、本発明所定の金属錯体触媒を酸化触媒として用いた実施例1, 2では、Fe(III)-dpaqを用いた比較例3と比べて、高い選択性が発揮されていることが分かる。

30

さらに、Fe(III)-mpaqを用いた比較例1, 2では、比較例3よりも選択性が高いものの、触媒回転数がやや低い。これに対して、本発明所定の金属錯体触媒を酸化触媒として用いた実施例1, 2では、比較例1, 2よりも選択性が高い上、触媒回転数も高い。

また、実施例1, 2の結果の対比から、カルボン酸を共存させた方が、選択性及び触媒回転数が高くなることが分かる。

【産業上の利用可能性】

【0078】

40

本発明の酸化方法は、従来酸化が困難であったアダマンタンなどにおける $\text{sp}^3\text{C-H}$ 結合を選択的に酸化する方法として好適に利用することができる。

【手続補正書】

【提出日】平成26年3月27日(2014.3.27)

【手続補正1】

【補正対象書類名】特許請求の範囲

【補正対象項目名】全文

【補正方法】変更

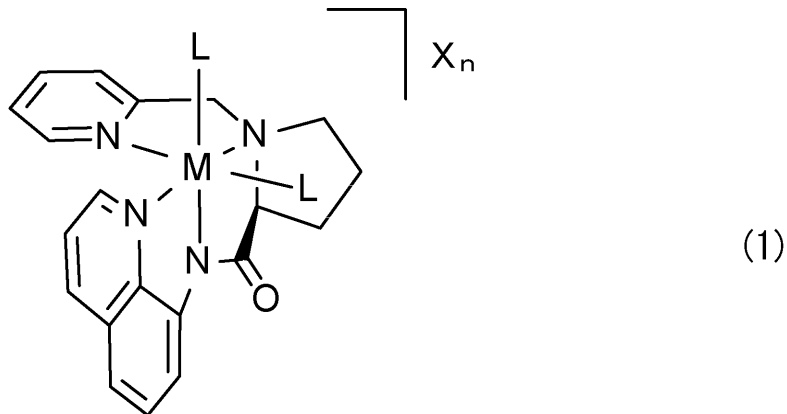
【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

下記一般式(1)で表される金属錯体触媒からなる、酸化触媒。

【化 1】



(式中、Mは鉄、マンガン又はコバルトであり、Lは任意の配位子であり、Xは対イオンであり、nは0、1又は2である。)

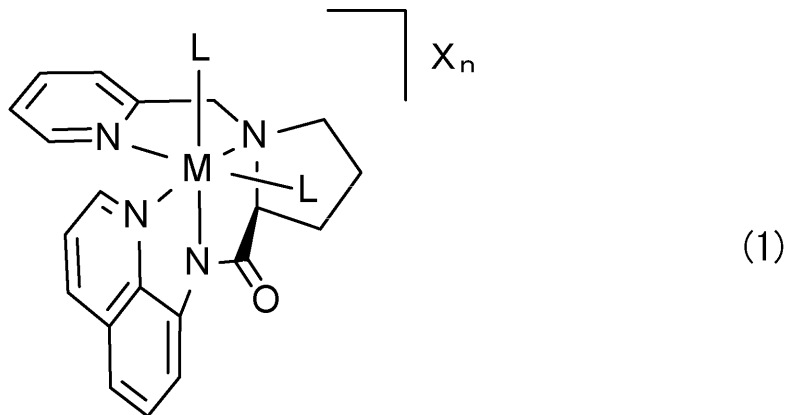
【請求項 2】

Mが鉄であり、Xが ClO_4^- であり、nが2である、請求項1に記載の酸化触媒。

【請求項 3】

$\text{sp}^3\text{C}-\text{H}$ 結合を酸化し得る酸化剤によって $\text{sp}^3\text{C}-\text{H}$ 結合を有する化合物を酸化して $\text{sp}^3\text{C}-\text{H}$ 結合が酸化された酸化反応生成物を製造する方法において、前記酸化を、酸化触媒として下記一般式(1)で表される金属錯体触媒を用いて行うことを特徴とする、酸化反応生成物の製造方法。

【化 2】



(式中、Mは鉄、マンガン又はコバルトであり、Lは任意の配位子であり、Xは対イオンであり、nは0、1又は2である。)

【請求項 4】

前記酸化剤が、過酸化水素、オゾン、m-クロロ過安息香酸、2-ヨードキシ安息香酸エステル、t-ブチルヒドロペルオキシド及びクメンヒドロペルオキシドから選ばれるものである、請求項3に記載の酸化反応生成物の製造方法。

【請求項 5】

カルボン酸の共存下で $\text{sp}^3\text{C}-\text{H}$ 結合を有する化合物を酸化する、請求項3又は4に記載の酸化反応生成物の製造方法。

【請求項 6】

Mが鉄であり、Xが ClO_4^- であり、nが2である、請求項3から5までのいずれかに記載の酸化反応生成物の製造方法。

【手続補正 3】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0001

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0001】

本発明は不活性な sp^3C-H 結合を酸化するための 酸化触媒及び酸化反応生成物の製造方法 に関する。

【手続補正4】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0006

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0006】

そこで、本発明は、高い選択性及び触媒回転数を可能とする 酸化触媒及び酸化反応生成物の製造方法 を提供することを目的としている。

【手続補正5】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0008

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0008】

すなわち、本発明にかかる 酸化触媒 は、下記一般式(1)で表される金属錯体触媒からなることを特徴とする。

また、本発明にかかる 酸化反応生成物の製造方法 は、 sp^3C-H 結合を酸化し得る酸化剤によって sp^3C-H 結合を有する化合物を酸化して sp^3C-H 結合が酸化された酸化反応生成物を製造する方法において、前記酸化を、酸化触媒として下記一般式(1)で表される金属錯体触媒を用いて行うことを特徴とする。

なお、以下では、上記本発明にかかる酸化触媒を用いて酸化を行うことを、「本発明にかかる sp^3C-H 結合の酸化方法」又は「本発明の酸化方法」と称することがある。

フロントページの続き

(72)発明者 荒川 健吾

京都府京田辺市多々羅都谷 1 - 3 同志社大学内

Fターム(参考) 4G169 AA06 AA08 BA27A BA27B BC62A BC66A BC66B BC67A BE13A BE13B
BE33A BE33B CB07 CB70 CB72
4H006 AA02 AC41 AC44 BA19 BA47 BA60 BB21 BE32 FC36 FE12
4H039 CA60 CA62 CC30