

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 29 年 6 月 15 日現在

機関番号：32607

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2015～2016

課題番号：15K18837

研究課題名(和文) 空気中の酸素分子固定化を伴う分子骨格構築法の開発

研究課題名(英文) Development of catalytic incorporation of an oxygen atom into organic substrates from atmospheric molecular oxygen.

研究代表者

山本 大介 (YAMAMOTO, DAISUKE)

北里大学・薬学部・助教

研究者番号：10509970

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,200,000円

研究成果の概要(和文)：最も理想的な酸化剤のひとつとして、空気中の酸素分子が挙げられる。空気中の酸素分子は植物の光合成過程を通して生産されることから、その利用は経済的な利点のみならず、決して枯渇することのない資源を用いた手法であると言える。このような背景のもと、我々は適切なマンガン錯体に高い酸素分子固定化能力があることを見出し、オキシム、さらにはヒドロキシアミン類の酸素-水素結合の活性化に続く酸素分子の付加反応を開発した。本手法は、従来必須であった純粋な酸素分子を一切必要とせず、極微量のマンガン錯体によって空気中の酸素分子を直接基質へと付加することができる反応である。

研究成果の概要(英文)：Developing a new methodology for transition metal-catalyzed oxidation reactions has been extensively studied in the recent decade, and molecular oxygen is essentially recognized as an ideal oxidant. Despite developing several elegant oxidation processes involving molecular oxygen as a sole oxidant, methodologies for directly incorporating molecular oxygen into organic substrates remain a major challenge in synthetic chemistry. Based on such backgrounds, we have found that manganese(III) acetylacetonate is a highly efficient catalyst (generally 0.02-0.5 mol%, and a minimum of 0.001 mol%) for the oxidative cyclization reactions of unsaturated oximes to provide 4,5-dihydroisoxazoline alcohols, and the hydroperoxidation reactions of carbon-carbon double bond of enynes as well as styrene derivatives using N-hydroxyphthalimide, N-hydroxybenzotriazole or N-hydroxysuccinimide through the direct incorporation of molecular oxygen present in air (open flask).

研究分野：有機合成化学

キーワード：酸素分子 触媒反応 マンガン錯体 オキシム ヒドロキシアミン

1. 研究開始当初の背景

有機合成反応は、これまで医薬品を含め、物質の材料となる様々な化学製品を大量に生産することを可能とし、その基盤研究によって、我々人類は繁栄を築き、豊かさを手に入れてきた。その有機合成反応の中で、酸化反応は全化学プロセスの約3割を占める重要な化学反応であると言われているが、酸化反応後には酸化剤由来の廃棄物が大量に排出されるため、環境を著しく汚染するプロセスであると懸念されている。例えば、ナイロン6-6の原料となるアジピン酸の製造において用いられてきた硝酸(HNO₃)からは温室効果ガスとして知られている亜酸化窒素(N₂O)を、また、電子材料や医薬品の製造に広く用いられている塩素系酸化剤や過酸化剤からは、酸化剤由来の廃棄物を目的物と同量以上排出している。そのため、廃棄物の回収や再生など適切なりサイクルプロセスが設計され、実際に検討されているが、処理にかかる費用やエネルギーを考慮するとその根本的な解決には至っていないのが現状である。

このような背景のもと、我々は、空気中の酸素分子の酸化剤への利用について着目した。空気中の酸素分子は、植物の光合成過程において生産されることから経済的な利点のみならず、決して枯渇することのない資源であると言える。また、酸素分子を酸化剤として利用した場合、基本的に副生成物は水のみとなることから環境への負荷が極めて低く、理想的な酸化剤であると位置付けることができる。

有機合成化学的な観点より、酸化反応は大きく分けて(1)アルコールよりケトン類を生成するといった基質より水素原子を奪い酸化段階を高める反応形式、(2)基質に酸素分子を付加することによって酸化段階を高める反応形式、の二つに分けることができる。

(1)においては、これまでも多数の報告例があるものの(*Chem. Soc. Rev.* **2012**, *41*, 3381–3430.)、そのほとんどは空気中の酸素分子ではなく、高純度の酸素分子を必須とした条件であった。しかしながら、近年の急速な触媒反応の開発に伴って、ニトロキシラジカルと金属錯体を用いた空気中の酸素分子を酸化剤としたアルコールの酸化反応が実現され、この領域は大変注目を浴びている(*Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 8824–8838.)。これらの反応例は、形式的に触媒分子が反応基質であるアルコールから2つの水素原子を奪い、酸素分子と反応することによって水分子を生成しており、酸素分子は触媒分子の再酸化剤として利用されている(Figure 1)。

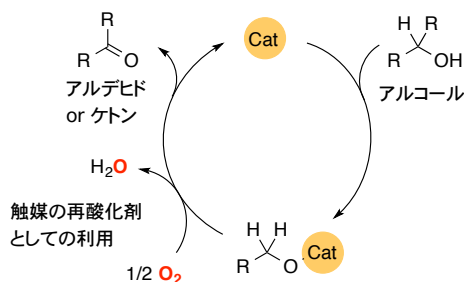


Figure 1. 酸素分子を再酸化剤として利用した酸化反応の概略図

一方、(2)は生体内における酵素によって行われていることが知られており、特に、アラキドン酸カスケードの一部を担っているシクロオキシゲナーゼ(COX)は生体膜由来のアラキドン酸に対し酸素分子の付加を通じて五員環部分を一挙に構築し、効率的にプロスタグランジン類の合成を達成している。その他、シトクローム系酸化酵素やキサンチンオキシダーゼなど、基質に酸素分子を付加する酵素は多数存在しており、生命は豊富に存在する酸素分子を匠に利用することによって生命活動に必要なエネルギーを生産するのみならず、有用な代謝産物を効率良く生産していると言える。



Figure 2. COXによるアラキドン酸の酸化反応

しかしながら、実際の有機合成化学においては、このような酸素原子を反応基質へ付加する変換反応には、適切な酸化剤を一当量以上用いる条件が定法であり、先に示したように目的物と同量以上の廃棄物を排出してしまう。すなわち、これまでのように特異な酸化剤による酸化反応の開発研究の延長では、環境負荷軽減を根本的に解決できる手法を産み出すことは困難である。

以上より、我々は(2)に示した手法、すなわち、常温常圧で空気中の酸素分子を直接利用し、基質へと付加し、基質の酸化度を高める化学変換法の確立を目指すこととした。

2. 研究の目的

本研究の目的は、空気中の酸素分子を反応基質へと付加する反応の開発である。

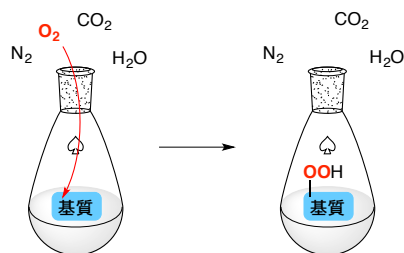


Figure 3. 空気中の酸素分子の付加反応

我々が考える理想的な反応を Figure 4 に示す。常温常圧で反応基質に酸素分子を付加させるためには、空気の約 20% に相当する酸素分子に備わる潜在的な反応性を引き出し、効率的に反応基質に取り入れることを可能にしなければならない。上記を実現可能とする触媒分子は背景にて示した酵素を参考にとすると、適切な遷移金属錯体はその候補分子として挙げられ、酵素の部分構造を基盤に触媒機能の開拓を行う必要がある。さらに、酸素分子は基底状態では三重項状態であり不対電子を有していることから、我々は数ある遷移金属錯体の中から一電子移動を可能とする錯体を候補分子として挙げ、酸素分子の付加反応の開発を目指した。

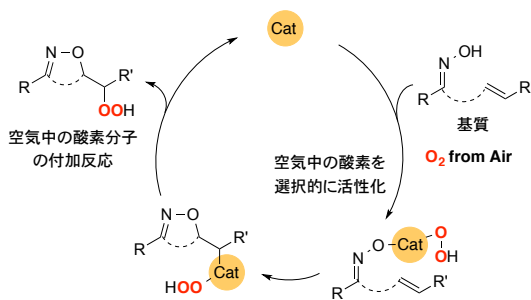


Figure 4. 理想とする酸素分子の基質への付加反応

3. 研究の方法

目標の達成を目指し、一電子移動による反応が成立すると仮定できる反応系を設計した。すなわち、様々な官能基の中から、(1) その水素—酸素結合の結合解離エネルギーが比較的低いと報告されているオキシム(*J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 3019–3025.)、または(2) 対応するラジカル種が安定に存在できるヒドロキシアミン類を基質として選定し、反応の詳細な検討を計画した。

(1) オキシムはケトンより容易に調製可能な官能基であるにもかかわらず、その幾何異性の制御が困難であることから、有機合成化学反応の開発にあまり利用されていない官能基の一つであった。しかしながら、その水素—酸素結合の結合解離エネルギーが低いことから、触媒分子によって容易に活性化でき、形式的なオキシムラジカル種を発生させることは可能であると考えた。すなわち、基質として β , γ 不飽和オキシムを選定し、5-*exo-trig* 型の環化様式を駆動力とし、酸素分子のアクセプターとして機能しうる炭素ラジカル種を発生させることができると考えた。

(2) ヒドロキシアミンより生成可能なニトロキシルラジカルは TEMPO などを始め、その周辺の置換様式によって安定に存在できることが知られている。すなわち、適切なヒドロキシアミン類を用いた場合、金属錯体による活性化に続く二重結合への付加反応に

よってオキシムと同様、酸素分子のアクセプターとして機能しうる炭素ラジカル種を容易に発生できると仮定した。

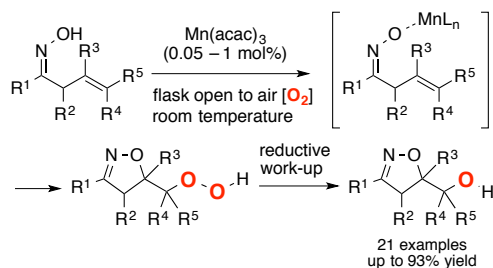
以上をもとに、研究の端緒として、酸素分子に含まれる存在的な酸化能力を効率的に活性化することができる金属錯体の探索を遂行した。

4. 研究成果

オキシムとヒドロキシアミン類に焦点をあて、適切な金属錯体の探索を網羅的に行った結果、これまで困難であった空気中の酸素分子を酸素源とした化学変換法を達成したので以下に示す。

(1) 「空気中の酸素分子の付加を伴ったマンガン錯体によるジヒドロイソオキサゾール環構築法の開発」

基質に β , γ 不飽和オキシムを適用し、様々な金属錯体を用いて環化反応を検討した。その結果、 $\text{Mn}(\text{acac})_3$ を用いた場合、良好な収率で環化反応が進行することを見だし、反応の終結にチオ硫酸ナトリウム水溶液による還元処理を行うことで、空気中の酸素分子由来の酸素原子を含むアルコールが得られることを確認できた。また、詳細な反応メカニズムを解明するため、中間体の単離を試みたところ我々が想定していた過酸化物を確認することができ、本反応は空気中の酸素分子を取り込み、効率良く過酸化物を与える反応であることが示された。本反応条件は非常に穏和であり、 R^1 に電子供与基や電子求引基を有する芳香環、複素環、さらには脂肪族化合物など、いずれの場合においても反応は良好に進行し、高い基質一般性を有していた。さらに、本手法を用いてシャーガス病の治療薬として期待されているリード化合物の合成も達成した (Scheme 1)。



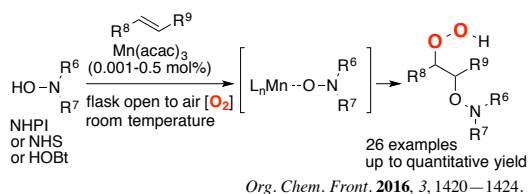
Eur. J. Org. Chem. **2016**, 5216–5219.

Scheme 1. 空気中の酸素分子の付加を伴ったマンガン錯体によるジヒドロイソオキサゾール環構築法

(2) 「マンガン錯体による空気中の酸素分子を酸素源としたヒドロキシアミン類の付加を伴う過酸化物合成法の開発」

ヒドロキシアミン類として安価で入手可能な NHPI、NHS、さらには HOBt を選定し、スチレン誘導体に対し、(1) と同様、 $\text{Mn}(\text{acac})_3$ による酸素分子の付加反応について、詳細な

反応条件のスクリーニングを行った。その結果、本反応においては、MeCN が溶媒として最も適していることを見出し、Mn(acac)₃ を最大で 0.001 mol% 用いるのみで、ヒドロキシアミン類の付加を伴いながら、酸素分子を基質へと付加できることを見出した。さらに、NHPI、NHS、HOBt、いずれの場合においても、スチレン誘導体のみならず、エンイン、ジエンに対しても本反応は有効であり、高い基質一般性を有していることも明らかとなった(Scheme 2)。



Scheme 2. マンガン錯体による空気中の酸素分子を酸素源としたヒドロキシアミン類の付加を伴う過酸化合物合成法

本申請課題を通じて我々が開発した反応は、(1)空気中の酸素分子を常温、常圧で基質へと付加できる点 (2)触媒量(最大で 0.001 mol%)が著しく少ない点 (3)マンガン錯体以外の添加物を一切必要としない点 (4)全ての操作が空気中で行える点 (5)安価で購入可能なマンガン錯体を使用できるといった特徴が挙げられ、近年報告された他の金属錯体を用いる同様の反応系に比べて、優れた特性を持つことが明らかとなった。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計 2 件)

① Daisuke Yamamoto, Takuto Oguro, Yuuki Tashiro, Masayuki Soga, Kazuhito Miyashita, Yoshiaki Aso, Kazuishi Makino

“Manganese-promoted oxidative cyclisation of unsaturated oximes using molecular oxygen in air under ambient conditions”

Eur. J. Org. Chem. **2016**, 5216–5219.

DOI: 10.1002/ejoc.201600998

(査読有)

② Daisuke Yamamoto, Masayuki Soga, Hiromasa, Ansai, Kazuishi Makino

“Manganese-catalysed hydroperoxidation of carbon-carbon double bonds using molecular oxygen present in air and hydroxylamine under ambient conditions”

Org. Chem. Front. **2016**, 3, 1420–1424.

DOI: 10.1039/C6QO00318D

(査読有)

[学会発表] (計 10 件)

① 山本大介、曾我誠之、安齊広将、牧野一石

マンガン錯体による空気中の酸素分子を酸素源としたヒドロキシアミン類の付加を伴う過酸化合物合成法の開発

日本薬学会 第 137 年会 2017 年 3 月 24 日
～3 月 27 日 東北大学 (宮城県・仙台市)

② 山本大介、曾我誠之、安齊広将、牧野一石

空気中の酸素分子を利用したマンガン錯体による β-ヒドロペルオキシ-N-アルコキシフタルイミドの合成

第 42 回 反応と合成の進歩シンポジウム
2016 年 11 月 7 日～11 月 8 日 静岡市清水文化会館マリナート (静岡県・静岡市)

③ 法村勇佑、山本大介、牧野一石

アルドール反応を基軸としたシアル酸及び誘導体の合成研究

日本薬学会 第 136 年会 2016 年 3 月 26 日
～3 月 29 日 パシフィコ横浜 (神奈川県・横浜市)

④ 山本大介、小黒卓人、田代裕樹、曾我誠之、牧野一石

空気中の酸素分子を利用したマンガン触媒によるジヒドロイソキサゾール環構築法の開発

第 41 回 反応と合成の進歩シンポジウム
2015 年 10 月 26 日～10 月 27 日 近畿大学 11 月ホール (大阪府・東大阪市)

⑤ 法村勇佑、山本大介、牧野一石

アルドール反応を基軸としたシアル酸及び誘導体の合成研究

GlycoTOKYO 2015 2015 年 10 月 24 日 慶應大学 (神奈川県・横浜市)

⑥ 法村勇佑、山本大介、牧野一石

アルドール反応を基軸としたシアル酸及び誘導体の合成研究

第 9 回 北里化学シンポジウム 2015 年 9 月 29 日 北里大学 (東京都・港区)

⑦ 島田貴大、山本大介、牧野一石

チルラジカルを用いた触媒的連続環化反応の開発

第 9 回 北里化学シンポジウム 2015 年 9 月 29 日 北里大学 (東京都・港区)

⑧ 千葉祐毅、山本大介、牧野一石

光学活性含硫黄化合物の合成とヒドロシリル化反応への応用

第 9 回 北里化学シンポジウム 2015 年 9 月 29 日 北里大学 (東京都・港区)

⑨ 山本大介、小黒卓人、宮下和仁、麻生芳明、牧野一石

マンガン触媒による空気中の酸素分子固定化を伴うジヒドロイソキサゾール環構築法の開発

第 32 回 有機合成化学セミナー 2015 年 9 月 15 日～9 月 17 日 ニューウェルシティ湯河原 (神奈川県・湯河原市)

⑩ 法村勇佑、山本大介、牧野一石
アルドール反応を基軸としたシアル酸及び誘導体の合成研究

第 59 回 日本薬学会 関東支部大会 2015 年 9 月 12 日 日本大学薬学部 (千葉県・船橋市)

[産業財産権]

○出願状況 (計 1 件)

出願人: 学校法人北里研究所

発明者: 牧野一石、山本大介

発明の名称: 4,5-ジヒドロイソオキサゾールの製造方法

特許文献の番号: 特開 2016-132643

出願年月日: 平成 27 年 1 月 20 日

[その他]

ホームページ等

<http://www.pharm.kitasato-u.ac.jp/medicinal/Welcome.html>

6. 研究組織

(1) 研究代表者

山本 大介 (DAISUKE YAMAMOTO)

北里大学・薬学部・助教

研究者番号: 10509970

(2) 研究分担者

なし

(3) 連携研究者

なし