

令和 5 年 6 月 3 日現在

機関番号：32607

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2020～2022

課題番号：20K06944

研究課題名(和文) 生物活性分子の創出を指向したマンガン錯体による触媒的酸素分子付加反応の開発

研究課題名(英文) Development of manganese-catalyzed aerobic oxidative transformations for finding bioactive compounds

研究代表者

山本 大介 (Yamamoto, Daisuke)

北里大学・薬学部・講師

研究者番号：10509970

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,300,000円

研究成果の概要(和文)：環境・資源問題が深刻化する中、持続可能な文明社会を実現するため、近年、環境低負荷型分子変換法の開発が求められている。我々はこの方策の一つとして、大気中の酸素分子を活用する酸化反応の開発に取り組んでおり、一部のマンガン錯体が高い酸素分子付加能力を有することを明らかにしている。本申請課題では、これまで困難であると考えられていたN-H結合の活性化を新規マンガン錯体を創製することによって実現し、イソオキサゾリジン環を構築する触媒的酸素付加型アミノペルオキシ化反応を開発した。さらに、本手法を用いてCERT阻害剤HPA-12の全合成を達成した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

再生可能な資源である空気中の酸素分子を酸素源として利用する分子変換法は、これまで有機酸化物や無機酸化物に依存していた酸化反応を一新しうるものであり、持続可能な社会の実現に求められる技術の一つとして注目されている。今回我々が本申請課題を通じて開発した触媒的酸素付加型アミノペルオキシ化反応は、医薬品や天然物などに広く存在するイソオキサゾリジン環を合成できる方法論である。本手法は、EtOH中、基質に対し僅か1 mol%のマンガン錯体を添加するのみで、窒素-炭素結合形成と酸素分子の付加を一挙に進行させることができる操作性の優れた環境調和性の高い分子変換法である。

研究成果の概要(英文)：Molecular oxygen (O₂) is an abundant and environmentally friendly oxidant due to its continuous production through photosynthesis. Therefore, recently, the development of catalytic oxidative transformations that incorporate oxygen atoms from the air into a substrate has attracted research and industrial attention.

In this study, we achieved the stereoselective oxygenative aminoperoxidation of N-(but-3-en-1-yloxy) arylsulphonamides. Several hydroxymethylated isoxazolidines were obtained in high yields by directly incorporating O₂ from the air (pure oxygen was not required) and using only a low-loading Mn(III) complex (1.0-1.5 mol%) in EtOH as an environmentally friendly solvent. All reaction processes could be conducted in open air without cooling, heating or high pressure. Considering the simplicity of operation, wide range of substrates and mild reaction conditions, this novel reaction is a promising synthetic approach for synthesising hydroxymethylated isoxazolidines.

研究分野：化学系薬学

キーワード：酸化反応 マンガン錯体 環境調和性 アミノペルオキシ化反応 イソオキサゾリジン環

1. 研究開始当初の背景

様々な分子を創製する有機化学反応において、最も基礎的かつ重要な方法論の一つとして酸化反応が挙げられる。その酸化反応は、反応様式からヒドロキシ基をカルボニル基に変換する「脱水素型の酸化反応」と、エポキシ化反応やジヒドロキシ化反応を代表例とする、アルケンなどの炭素骨格に酸素原子を導入する「酸素付加型の反応」に便宜的に分けることができる。いずれも、人類にとって必要な化学物質を生産するために必要不可欠な科学技術であるが、目的の反応系を円滑に進行させるためには、有機酸化物や典型元素からなる無機酸化物、さらには、クロムやマンガンなどからなる重金属の酸化物を化学量論量以上用いる必要があり、目的物の生成に伴い酸化剤由来の廃棄物が大量に副生してしまう。そのため、持続可能な社会の実現に向け、より環境調和性の高い酸化反応の開発は、化学の進歩のみならず人類にとって喫緊の課題である。

このような背景のもと、我々は植物の光合成過程を通して水分子より再生される酸素分子の活用に着目し、環境調和性の高い酸素分子を酸素源として直接利用可能となれば、これまで既存の酸化剤に依存していた酸化反応を刷新できると考えた。空気中の酸素分子の活用は、研究開始当初、上述した経緯より国内外多く研究グループによって、酸素分子を再酸化剤として利用する「脱水素型の酸化反応」については研究が行われていた。しかしながら、我々が指向する「酸素付加型の反応」についてはほとんどなく、未開拓の研究領域であった。

以上より、筆者は、室温・大気圧下において混合気体である空気から酸素分子を基質へと効率よく付加できる「酸素付加型の反応」の開発をめざし、研究を行っている (Figure 1)。また、これまで継続的に行ってきた研究を通じて、マンガン錯体が高い酸素分子付加能力を有していることを見出しており、特にヒドロキシルアミン類やオキシム分子の R_2NO-H 結合、さらには $P-H$ 結合に対し、マンガン錯体を作用させることによって、効率よく空気中の酸素分子を基質へと付加できることを報告している。¹⁾

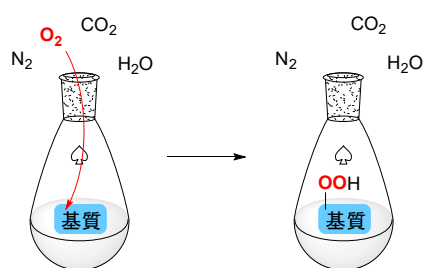


Figure 1. Catalytic oxygenation of organic substrates with molecular oxygen in air

2. 研究の目的

これまで我々が達成した方法論は、ヒドロキシルアミン類の R_2NO-H 結合の活性化と $P-H$ 結合の活性化を起点とした「酸素付加型の反応」のみであり、未だ限定的である。そのため、更なる分子変換技術の開発が求められる。そこで、次なる反応系の探索として、様々な生物活性物質に存在する窒素原子に着目し、炭素-窒素結合形成が達成されれば、さらに汎用性の高い分子変換技術を提供できると考えた。そこで創製する分子群としてイソオキサゾリン環に着目した。イソオキサゾリン環は医薬品を始め、生物活性物質に広く存在する分子群であることのみならず、イソオキサゾリン環の $N-O$ 結合を還元的に開裂することによって、対応する 1,3-アミノアルコール構造へと変換可能な分子群である。そのため、有機合成化学上有用な合成素子として広く認識されている。

上述したファインケミカル的一种であるイソオキサゾリン環の構築は、ブテニロキシスルホンアミドを基質として用いる触媒的酸素付加型アミノペルオキシ化反応によって実現できると考えた。また、本反応の実現には、反応系内にて、これまで穏和な条件のもとで発生させることが困難であると考えられていたアミニルラジカルの発生が要となる。そこで、我々は $N-H$ 結合を穏和な条件下にて均等開裂させる新規触媒を設計し、合成、評価を行うことによって、新たな酸素付加型分子変換法となるアミノペルオキシ化反応を開発する (Figure 2)。

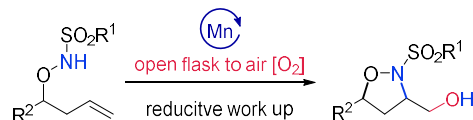


Figure 2. Mn(III)-catalysed oxygenative aminoperoxidation.

3. 研究の方法

我々がこれまで見出してきた一連の酸化的分子変換法は、反応中間体であるマンガン-基質複合体中での一電子移動に起因していることから、新規マンガン錯体を創製することによって、 $N-H$ 結合よりこれまで穏和な条件のもとで発生させることが困難であると懸念されていたアミニルラジカルを発生できると考えた。まず初期的知見を得るため、ブテニロキシスルホンアミド **1a** を調製し検討を開始したが、これまで利用してきた $Mn(acac)_3$ では、所望のアルコール **2a** の収率は 45% と低く、アルデヒド **2a'** が副生するとともに、その触媒効率を向上させることは困難であった (Table 1, entry 1)。また、価数や配位子の異なる $Mn(acac)_2$ や $Mn(OAc)_3$ 、さらには Fe 、

Co、Cu など既存の金属錯体を用いて検討を行ったが、選択性、並びに収率を改善させることは困難であった。

以上の検討結果を踏まえ我々は、安定な酸化還元特性を有するフェロセンに着目しジケトン配位子に導入することによって、錯体中心のマンガン原子に備わる酸化還元能力を効率的に発揮させることができると仮説を立てた。そこで配位子の効果を検証するため **3a** を合成し、5.0 mol%用いて反応を行った。その結果、期待通りに反応は進行し、懸念されていた **2a'** の生成は完全に抑制され、**2a** を収率 60% (dr = 17 : 1) で得ることができた(entry 2)。またマンガン錯体 **3b** を用いた場合、収率は 77%まで向上した(entry 3)。そこで触媒量の低減下を試みたが、用いる触媒量を 1.0 mol%にした条件では、収率 23%と大幅に減少した(entry 4)。そこで我々は、さらに高活性なマンガン錯体の創製を目指し、新規マンガン錯体を 20 種以上合成し、その活性評価を試験した。その結果、**3c** が最も高い触媒活性を有していることを明らかにし、1.0 mol%の条件において収率 75% (dr = 17 : 1)まで向上できることを見出した(entry 5)。また、興味深いことに本反応系は、溶媒として環境調和性の高い EtOH が最適であることも確認できた。

Table 1. Initial investigation of Mn(III)-catalysed oxygenative aminoperoxidation.

entry	MnL ₃ (X mol%)	solvent	yield of 2 (%) (2a : 2a')
1	Mn(acac) ₃	MeOH	45 (1.3 : 1)
2	3a	MeOH	60 (only 2a)
3	3b	MeOH	77 (only 2a)
4	3b	MeOH	23 (only 2a)
5	3c	EtOH	75 (only 2a)

以上示したように触媒の創製が完了したので、続いて、基質であるブテニロキシスルホンアミドの窒素原子上の電子密度が本反応に与える影響について精査するため、スルホンアミド部分の芳香環上の置換基の効果について検討することとした。その結果、電子供与性置換基である MeO 基を 4 位に有する **1b** は収率 72%であり、一方、電子求引性置換基である CF₃ 基を有する **1c**、NO₂ 基を有する **1d** は、それぞれ 83%、90%となり、電子密度を低下させることによって、反応性が向上することが明らかとなった。また、芳香環の 2 位に NO₂ 基を有する **1e** は、反応が一切進行しないことも確認できた(Table 2)。

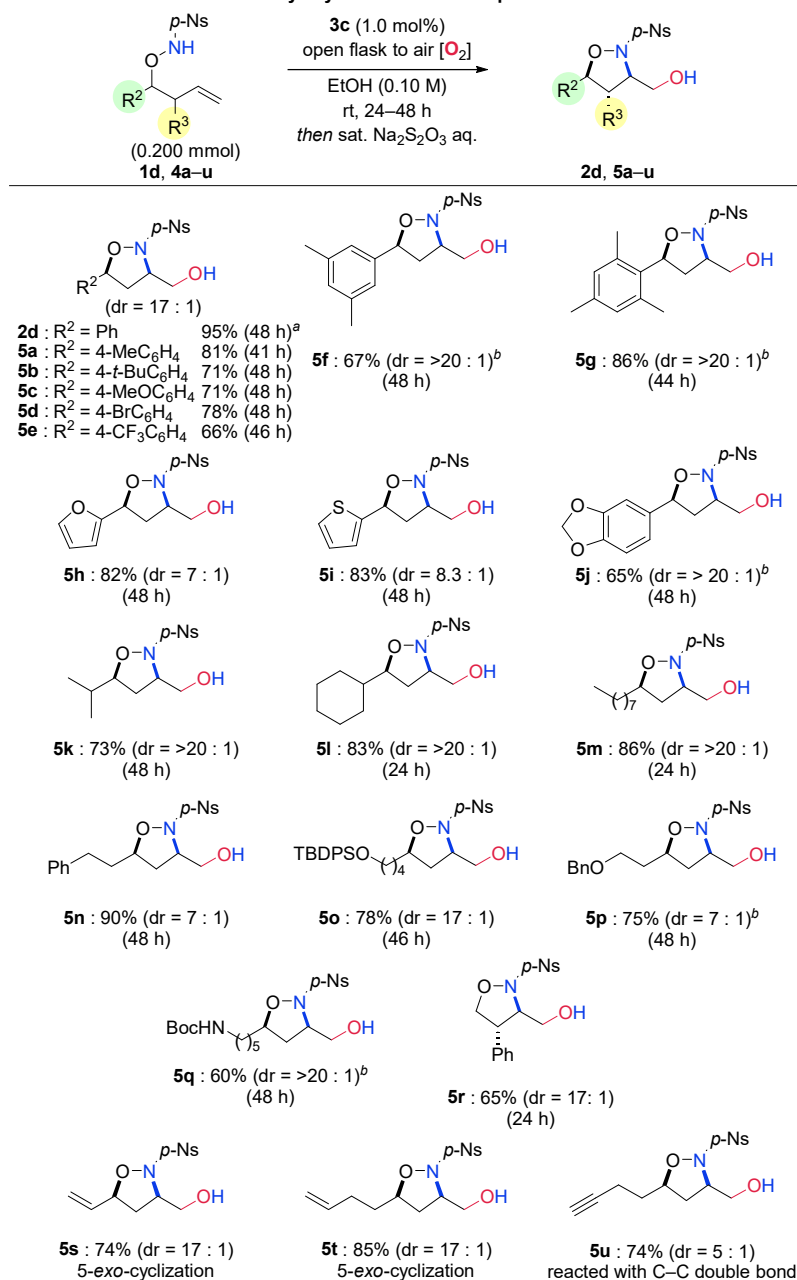
4. 研究成果

「3. 研究の方法」に示した検討結果をもとに、我々が見出した反応系の基質一般性について示す (Table 3)。芳香環上の 4 位に電子供与性置換基を有する **4a-c, f, g**、また、電子求引性置換基を有する **4d, e**、いずれにおいても反応は良好に進行したことから、本手法は置換基 R² の電子密度に依存しないことが明らかとなった。また、フラン **4h** やチオフェン **4i** など酸化条件に比較的不安定と考えられる複素環に対しても、それぞれ収率 82%、83%と高い収率で反応が進行することが明らかとなった。さらに、本反応はイソプロピル基やシクロヘキシル基などかさ高い脂肪鎖を含め、アルキル鎖を有する基質 **4k-n** に対しても適用可能であった。さらに、**4o-q** に示すよう TBDPS、Bn 基、Boc 基など、有機合成化学上、汎用される保護基存在下でも反応は円滑に進行することが明らかとなった。また、反応基質の R³ にフェニル基を有する **4r** に対しては、3,4-anti 配置を有する **5r** が高い選択性で得られた。さらに、同一分子内にアルケン、アルキンを有する **4s-u** の場合、懸念される 5-endo、6-exo 環化反応は一切確認されなかったことから、本反応は二重結合に対して 5-exo 環化反応が速やかに進行することも確認できた。

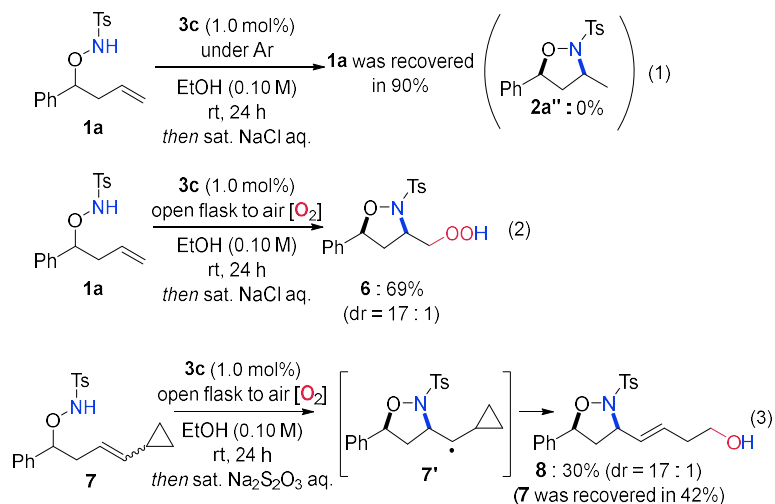
Table 2. Effect of the sulphonyl group on the oxygenative aminoperoxidation.

1a : R ¹ = 4-MeC ₆ H ₅	entry	SM	yield (%)
1b : R ¹ = 4-MeOC ₆ H ₅	1	1a	2a : 75
1c : R ¹ = 4-CF ₃ C ₆ H ₅	2	1b	2b : 72
1d : R ¹ = 4-NO ₂ C ₆ H ₅	3	1c	2c : 83
1e : R ¹ = 2-NO ₂ C ₆ H ₅	4	1d	2d : 90
	5	1e	2e : 0

Table 3. Substrates for *N*-butenyloxy-4-nitrobenzenesulphonamides.



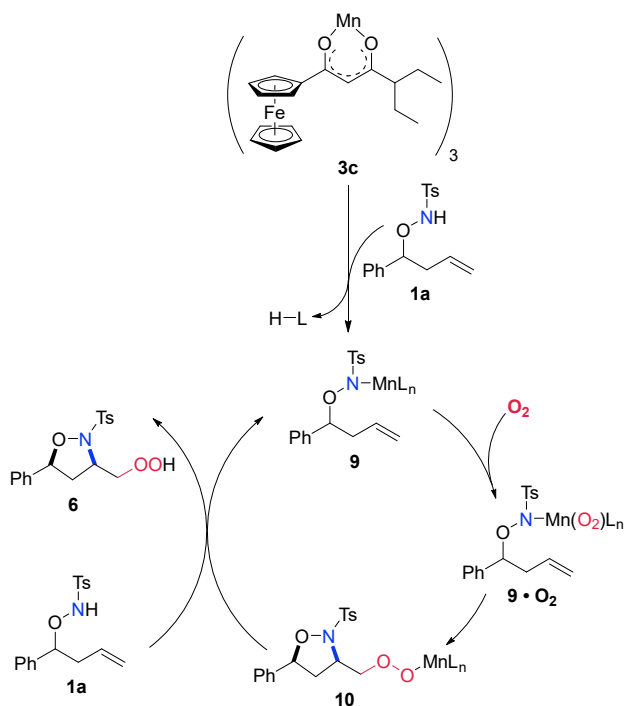
続いて、本反応の機構解明を行った。まず、アルゴン雰囲気下において本反応の検討を行ったところ、水素原子移動反応による環化体 **2a''** は一切確認されず、原料のみを回収する結果となった (Scheme 1, Eq 1)。よって本反応の開始には大気中の酸素分子が不可欠であることが明らかになった。また、過酸化化物 **6** の単離にも成功したことから、本反応の中間体が過酸化化物 **6** であることを同定した (Eq. 2)。さらに、シクロプロピル基を有する **7** から **8** が得られたことから、本反応はラジカル機構で進行することも明らかにした (Eq. 3)。



Scheme 1. Mechanistic studies on Mn(III)-catalysed oxygenative aminoperoxidation.

さらに詳細な反応機構解明を行うため、時間経過に伴う本反応の収率の変化を、高速液体クロマトグラフィー(HPLC)を用いて定量的に解析した。その結果、基質とマンガン錯体を投入後反応開始までに 4 時間が必要であることが明らかとなり、この間に反応の進行に必要な活性種が生成しているものと示唆された。そこで基質とマンガン錯体をアルゴン雰囲気下で 4 時間攪拌し、その後空気に曝露したところ速やかに反応が開始することが確認できた。以上から、マンガン錯体が反応基質と配位子交換を起こすことに 4 時間を要し、生じた中間体が真の活性種として、酸素分子を速やかに取り込むものと考えられた。さらに質量分析装置を用いて反応系中における変化についても観測を行ったところ、マンガン上の配位子の一つと基質が配位子交換を起こした中間体 **9** に相当する分子イオンピーク、並びに中間体 **9** に酸素分子が結合した中間体に相当する **9**・O₂ に相当する分子イオンピークが観測された。

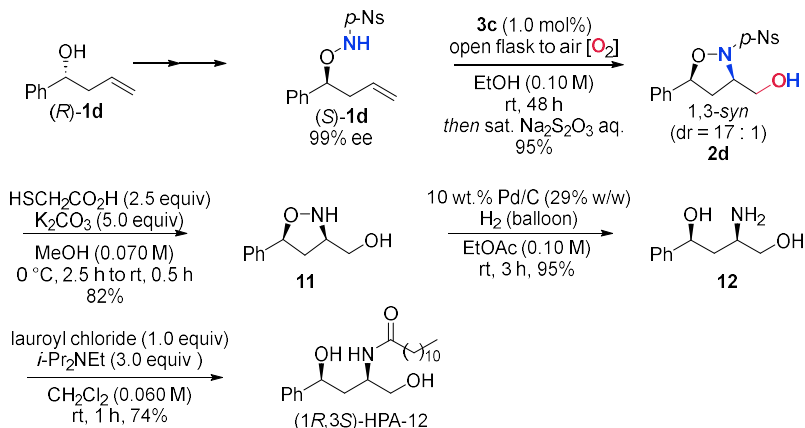
以上示した検討より図のような反応機構を提唱する(Scheme 2)。まず、マンガン錯体が基質と配位子交換を起こし活性中間体 **9** を形成する。形成された **9** はすみやかに酸素分子と反応して、環化反応に次ぐ酸素分子の導入反応が一挙に進行し、**10** を与える。最後にマンガン錯体上の生成物と基質の間で交換反応が生じることで触媒サイクルが成立する。



Scheme 2. A possible mechanistic pathway.

最後に、得られたイソオキサゾリン環の有機合成化学上の有用性を示すため、CERT 阻害剤 HPA-12 の全合成を行った。既存の不斉反応によって調製したキラルな(*S*)-**1d** (99% ee)に対して、本反応を適用し、(+)-**2d** を収率 95% (dr = 17 : 1) で得た。その後、*p*-Ns 基の脱保護、N-O 結合の還元的な開裂を順次行い、**12** へと導き、ラウロイル基を導入することによって、HPA-12 の全合成を達成した(Scheme 3)。

以上、我々は新規マンガン錯体 **3c** を創製することによって空気中の酸素分子を直接利用する酸素付加型アミノペルオキシ化反応を開発し、CERT 阻害剤 HPA-12 の全合成を達成した。



Scheme 3. Overall synthesis of (1*R*,3*S*)-HPA-12

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) マンガン錯体以外の添加物を一切必要としない点 (3) 溶媒として環境調和性の高い EtOH を利用できる点 (4) 全ての操作が空気中で行える点 (5) 利用価値の高いイソオキサゾリン環を高ジアステレオ選択性で合成できる点」という特徴が挙げられる優れた分子変換法である。

5. 参考文献

1) Yamamoto, D.; Makino, K. *J. Synth. Org. Chem. Jpn.* **2019**, *77*, 696–705.

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計1件（うち査読付論文 1件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 Daisuke Yamamoto, Issei Hirano, Yuki Narushima, Masayuki Soga, Hiromasa Ansai, Kazuishi Makino	4. 巻 24
2. 論文標題 Stereoselective synthesis of the isoxazolidine ring via manganese(III)-catalysed aminoperoxidation of unactivated alkenes using molecular oxygen in air under ambient conditions	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Green Chemistry	6. 最初と最後の頁 7162-7170
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1039/d2gc02205b	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計15件（うち招待講演 0件/うち国際学会 0件）

1. 発表者名 奈良輪裕樹、山本大介、森舞、牧野一石
2. 発表標題 マンガン錯体による触媒的酸素付加型アミノヒドロキシ化反応の開発
3. 学会等名 日本薬学会第143年会（北海道）
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 一柳彩花、山本大介、成島悠樹、牧野一石
2. 発表標題 カルバマート類の触媒的オキソアミノ化反応の開発
3. 学会等名 第12回北里化学シンポジウム
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 菊本准之介、山本大介、谷本和優、牧野一石
2. 発表標題 マンガン触媒による酸素付加型ラクタム環構築法の開発
3. 学会等名 第12回北里化学シンポジウム
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 奈良輪裕樹、山本大介、大庭有紀子、星野純一、牧野一石
2. 発表標題 マンガン錯体による触媒的酸素付加型ヒドラジニルヒドロキシ化反応の開発
3. 学会等名 第12回北里化学シンポジウム
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 成島悠樹、山本大介、平野一成、曾我誠之、安齋広将、牧野一石
2. 発表標題 含フェロセン配位子を有するマンガン触媒によるジアステレオ選択的酸素付加型アミノベルオキシ化反応
3. 学会等名 第12回北里化学シンポジウム
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 山本大介、大庭有紀子、奈良輪裕樹、牧野一石
2. 発表標題 マンガン触媒による酸素付加型分子間アミノヒドロキシ化反応
3. 学会等名 第48回 反応と合成の進歩シンポジウム
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 成島悠樹、山本大介、平野一成、曾我誠之、安齋広将、 牧野一石
2. 発表標題 マンガン錯体によるジアステレオ選択的酸素付加型アミノベルオキシ化 反応
3. 学会等名 第121回有機合成シンポジウム
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 奈良輪裕樹、山本大介、星野純一、大庭有紀子、牧野一石
2. 発表標題 マンガン錯体による触媒的酸素付加型ヒドラジニルヒドロキシ化反応の開発
3. 学会等名 第66回日本薬学会関東支部大会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 成島悠樹、山本大介、平野一成、首我誠之、安齋広将、 牧野一石
2. 発表標題 マンガン錯体によるジアステレオ選択的酸素付加型アミノベルオキシ化 反応の開発
3. 学会等名 第66回日本薬学会関東支部大会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 成島悠樹、山本大介、菊地隆誠、松川大輔、牧野一石
2. 発表標題 α -不飽和オキシムのジアステレオ選択的酸素付加型環化反応の開発と応用
3. 学会等名 日本薬学会第142年会（名古屋）
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 奈良輪裕樹、山本大介、星野純一、大庭有紀子、牧野一石
2. 発表標題 マンガン錯体による触媒的酸素付加型アミノヒドロキシ化反応の開発
3. 学会等名 日本薬学会第142年会（名古屋）
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 道姓建人、田代裕樹、山本大介、牧野一石
2. 発表標題 マンガン錯体によるオキシムの環化反応を起点とする酸素付加型炭素 - 炭素結合形成反応の開発
3. 学会等名 第47回 反応と合成の進歩シンポジウム
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 成島悠樹、山本大介、菊地隆誠、松川大輔、牧野一石
2. 発表標題 マンガン錯体による酸素付加型環化反応の開発
3. 学会等名 第65回日本薬学会関東支部大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 マンガン錯体による触媒的酸素付加型アミノヒドロキシ化反応の開発
2. 発表標題 奈良輪裕樹、山本大介、星野純一、大庭有紀子、牧野一石
3. 学会等名 第65回日本薬学会関東支部大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 菊地隆誠、山本大介、松川大輔、牧野一石
2. 発表標題 , -不飽和オキシムのジアステレオ選択的酸素付加型環化反応の開発
3. 学会等名 日本薬学会 第141年会
4. 発表年 2021年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
--	---------------------------	-----------------------	----

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------