

令和 5 年 6 月 9 日現在

機関番号：11301

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2020～2022

課題番号：20K06961

研究課題名(和文)新規多座配位ニトロキシル/銅触媒を用いる高難度不斉アルコール空気酸化反応への挑戦

研究課題名(英文)Challenges in Difficult Aerobic Asymmetric Alcohol Oxidation Using Novel Multidentate Nitroxyl/Copper Catalysts

研究代表者

笹野 裕介 (Sasano, Yusuke)

東北大学・薬学研究科・講師

研究者番号：10636400

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)：ラセミ第二級アルコールの酸化的速度論的光学分割は、光学活性アルコールを得るための有用な方法の一つである。本研究では、ニトロキシルラジカル/銅協奏触媒の不斉触媒化という基本戦略に基づいて、不斉アルコール空気酸化反応の開発に取り組んだ。新規に三座配位型および四座配位型のキラルニトロキシルラジカルを合成し、これらの新規キラルニトロキシルラジカルと銅塩を触媒とする空気酸化反応条件において、数種のラセミ第二級アルコールが、中程度の選択性で速度論的に分割されることを明らかにした。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究では、不斉アルコール空気酸化反応を実現する新たな触媒を開発した。また、配位子とニトロキシルラジカルを同一分子に組み込んだ高活性な触媒を開発した。並行して、アキラルなニトロキシルラジカル/銅触媒によるアルコール酸化反応の検討を行い、第一級アルコール空気酸化反応の基質適用性拡張、電解酸化反応への適用、新規高活性ピシクロ型ヒドロキシルアミン触媒の開発に成功した。

研究成果の概要(英文)：Oxidative kinetic resolution of racemic secondary alcohols is useful for obtaining optically active alcohols. In this study, asymmetric aerobic alcohol oxidation using chiral nitroxyl radical/copper cooperative catalysis has been investigated. Novel chiral nitroxyl radicals were synthesized and several racemic secondary alcohols were found to be kinetically resolved with moderate selectivity under aerobic oxidation conditions catalyzed by the novel chiral nitroxyl radicals and copper salts.

研究分野：有機合成化学

キーワード：アルコール酸化反応 酸化的速度論的光学分割 ニトロキシルラジカル 銅 多座配位 化学選択性

1. 研究開始当初の背景

アルコールの酸化反応は、有機合成化学において有用なカルボニル化合物を直接的に与える重要反応であり、これまで幾多の手法が開発されてきた。しかし、近年の環境問題に関する社会的要請や、医薬品等の高付加価値分子の構造の複雑化に伴い、アルコールの酸化反応には高度な環境調和性と官能基共存性を有することが求められている。特に「分子状酸素を共酸化剤とする脂肪族アルコール酸化」と「無保護のアミノ基等の電子豊富な官能基を有するアルコールの酸化」は、重要性が指摘されているものの殆ど報告されていない。

これまで申請者は、アザアダマンタン型ニトロキシラジカルである 2-アザアダマンタン *N*-オキシル (AZADO) を用いるアルコール酸化反応の研究を精力的に行い、2014 年に無保護のアミノアルコールの化学選択的な酸化を達成する世界初の手法を報告した。

すなわち、AZADO と銅塩の協奏触媒を用いることで、無保護のアミノアルコールからアミノカルボニル化合物への酸化が室温・常圧空気という穏和な条件下に効率的に進行することを見出した (Scheme 1; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 3236)。さらに、本反応は酸化条件に不安定なスルフィド等の硫黄官能基を許容した (*Org. Lett.* **2018**, *20*, 6104)。本反応は、銅アルコキシドを活性種とし、ニトロキシラジカルと銅(II) が一電子ずつを基質から奪うことでアルコールの酸化を実現する点を特徴とする (Figure 1)。

申請者は、AZADO/銅触媒システムを不斉反応へと展開することで化学選択性に優れた実用的アルコール不斉酸化反応が成し遂げられないかと考えた。アルコール不斉酸化反応は、入手容易なラセミアルコールまたはメソジオールから、キラルアルコールまたはキラルカルボニル化合物の迅速な供給を可能とする。反応後の生成物が有するアルコールやカルボニル基は目的分子の部分構造となるばかりでなく様々な反応の拠点として活用される。そのためアルコール不斉酸化反応は、医薬品等の不斉合成研究を支援する強力なツールの 1 つとなることが期待される。

検討の結果、キラルオキサゾリンと AZADO を同一分子に組み込んだ不斉配位子複合型ニトロキシラジカルと銅の協奏触媒が、ラセミ第二級アルコールの酸化的速度論的光学分割を、室温・常圧空気条件下に良好～高いエナンチオ選択性で進行させることを見出した。AZADO とキラルビスオキサゾリン配位子を組み合わせる条件ではエナンチオ選択性が全く発現しないことから、キラルオキサゾリン部位が AZADO の近傍に固定化されたことで高度なエナンチオ選択性を発現したと考察している。基質適用性の検討の結果、本反応はアニリンやスルフィドを許容するという高度な化学選択性を示し、既報の手法では分割困難なアルコールを分割できることが示された。しかし、鎖状アルコールでは中程度のエナンチオ選択性に留まるなどの構造的許容性に課題を残すことが明らかとなった。

2. 研究の目的

本申請研究は、上述の基質適用性の問題を解決し、官能基的・構造的に高度な許容性を有するアルコール不斉空気酸化反応を開発することを目的とする。

3. 研究の方法

2018–2019 年度の若手研究において、アルコール不斉酸化反応の DFT 計算を用いた反応機構解析を行い、本反応のエナンチオ選択性を妥当に説明できる推定遷移状態を見出した (計算の参考文献は *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 12166)。この過程で申請者は、開発済のキラル AZADO を用いる反応の基質適用性が不十分であった理由は、遷移状態における錯体構造のフレキシビリティが高いことに起因すると考察した。そこで、キラル AZADO/銅錯体の構造的フレキシビリティを制限するというコンセプトの下、2 種の新規多座配位 AZADO を設計した。DFT 計算を用いてこれらを用いる反応の遷移状態探索を行ったところ、酸化されにくいエナンチオマーに対応する遷移状態のみを有意に不安定化することが明らかとなり、本設計の妥当性が示された。

本研究では、実際に新規キラル AZADO を合成し、開発済のキラル AZADO では中程度のエナンチオ選択性の発現に留まった基質数種を用いて、新規キラル AZADO のエナンチオ選択性を評価する。ここで、十分なエナンチオ選択性の向上が見られなかった場合には、オキサゾリン、ピピリジル、キノリン部に置換基を導入しエナンチオ選択性の向上を図る。適宜 DFT 計算によ

Scheme 1: AZADO/Cu触媒的な無保護アミノアルコールの化学選択的酸化

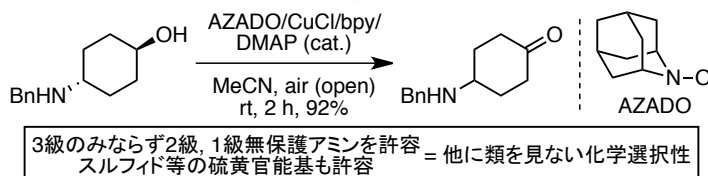
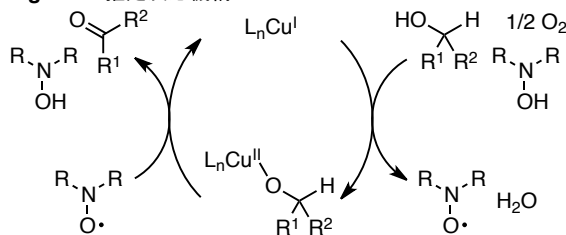


Figure 1: 推定反応機構



る反応性予測を行い、効率的に研究を推進する。

最適化した新規キラル AZADO 群を用いて、基質適用性の検討を行う。基質の選定にあたって留意する点は以下の通りである。(1) 既に不斉補助基や不斉合成素子としての有用性が実証されているものを織り交ぜる。(2) AZADO/銅触媒系を用いるアルコール空気酸化反応の利点を活かすべく、無保護のアミノ基を含む幅広い官能基を基質に組み込む。エナンチオ選択性が不十分であった基質については、触媒構造の微調整を行いエナンチオ選択性の改善を図る。

4. 研究成果

申請書に記載した計画に基づいて、設計した三座配位型および四座配位型キラルニトロキシラジカル触媒の合成を行った。三座配位型キラルニトロキシラジカル合成においては、アルデヒドからの不斉 Strecker 反応のジアステレオ選択性が低いという問題が明らかとなった。そこで、キラルニトロキシラジカル触媒活性に関する情報を迅速に集めるという考えから、アミノアルコールをラセミ体として合成し、分割するという戦略に切り替えた。アルデヒドから Corey-Chaykovsky 反応に続くアジドによるエポキシドの開環、アジドの還元を経てアミノアルコールのラセミ合成を完了した。アミノアルコールそのものの分割は困難を極めたが、アミノアルコールをアザアダマンタンカルボン酸と縮合し、オキサゾリンを構築したものをキラル HPLC により分割することで光学活性な触媒前駆体を得た。最後に数工程の変換を経て三座配位型キラルニトロキシラジカル合成を完了した。

四座配位型キラルニトロキシラジカル合成においては、当初計画したエステル結合をもつものの合成が困難であることが明らかとなった。そこで、エーテル結合をもつものにターゲットを変更した。セリン誘導体に対して Williamson エーテル合成を適用してアミノアルコールを合成した。このアミノアルコールとアザアダマンタンカルボン酸を縮合し、オキサゾリンを構築し、ニトロキシラジカル部分を導入することで四座配位型キラルニトロキシラジカル合成を完了した。

続いて、合成した三座配位型キラルニトロキシラジカルと四座配位型キラルニトロキシラジカル、不斉アルコール酸化反応における触媒活性を評価した。具体的には、ラセミ体のトランス-2-フェニルシクロヘキサノールをモデル基質として、銅塩を共触媒とする空気酸化反応条件において、酸化的速度論的光学分割反応の検討を行った。その結果、キノリンを有する三座配位型キラルニトロキシラジカルは、フェニル基を有する二座配位型キラルニトロキシラジカルと全く同じエナンチオ選択性を示すことが明らかとなった。この結果は、キノリン基の形成する剛直な錯体構造によるエナンチオ選択性の向上を期待したが、剛直であるためにキノリン基が銅に配位することができなかったことによるものと考察している。1年目に合成した四座配位型キラルニトロキシラジカルも、開発済の三座配位型キラルニトロキシラジカルより低いエナンチオ選択性を示した。

上記の結果を受けて、四座配位型キラルニトロキシラジカル構造展開を行った。置換基の導入位置やリンカー長、および結合部位の官能基を変更した数種の触媒を新たに合成した。合成した四座配位型キラルニトロキシラジカルアルコール酸化触媒活性を検討したところ、エナンチオ選択性は中程度に止まったが、興味深いことに、ピピリジルとニトロキシラジカルを同一分子に組み込んだ四座配位型キラルニトロキシラジカルが、ピピリジルとニトロキシラジカルを混合した場合と同等のアルコール酸化触媒活性を示すことを明らかにした。

以上の検討から、四座配位型キラルニトロキシラジカル開発研究を一旦中断し、新たな設計コンセプトに基づく三座配位型キラルニトロキシラジカル合成を行った。すなわち、より構造展開容易な三座配位型キラルニトロキシラジカルとして、臭素化されたアミノ酸から置換反応で配位子部分を導入したものを合成した。臭素原子をホルミル基に変換した後、ジアミンと縮合して酸化する、という戦略で、*N*-メチルイミダゾール、オキサゾリン、ニトロキシラジカルが種々の置換様式で結合した三座配位型キラルニトロキシラジカルを数種合成した。合成した三座配位型キラルニトロキシラジカルと銅塩を触媒として用いて、2位に様々な置換基を有するシクロヘキサノール類の空気酸化速度論的光学分割反応を検討したところ、2位にベンゾイルオキシ基を有するシクロヘキサノール類が中程度のエナンチオ選択性で酸化的に分割されることを明らかにした。

上記の検討と並行して、キラルニトロキシラジカル/銅協奏触媒によるアルコール空気酸化反応の予備的な知見を得ることを目的に、アキラルなニトロキシラジカル/銅触媒によるアルコール空気酸化反応の検討を行い、以下の知見を得た。

(1) ニトロキシラジカル/銅触媒的な第一級アルコール空気酸化反応の詳細な反応条件最適化と基質適用性拡張

今後のメソジオールへの適用を見据えて、ニトロキシラジカル/銅触媒的な第一級アルコール空気酸化反応の詳細な反応条件最適化を行った。その結果、ニトロキシラジカル/銅塩/助触媒の最適な組み合わせは、第一級アルコールの基質構造に依存して、4つに分類されることを明らかにした。興味深いことに、酸化により Michael 受容体として機能する α,β -不飽和アルデヒドを与える第一級アリールアルコールやプロパルギルアルコールが基質である場合、より求核性の低い助触媒が高い触媒活性を示した。本検討で同定した最適条件は、無保護アミノアルコールお

よび 2 価の硫黄官能基をもつアルコールを含む様々なタイプの第一級アルコールの酸化を、良好または高収率で実現した。

(2) ニトロキシラジカル/銅触媒的アルコール酸化反応の電解酸化反応への適用

ニトロキシラジカル/銅触媒的アルコール酸化反応では、これまで分子状酸素をバルク酸化剤として用いてきたが、適用可能なバルク酸化剤のさらなる拡張と、条件最適化の効率性の改善を目的として、ニトロキシラジカル/銅触媒的なアルコール電解酸化反応の実現可能性を探索した。サイクリックボルタンメトリーを用いた検討の結果、ニトロキシラジカル/銅触媒的なアルコール電解酸化反応では、ニトロキシラジカルを単独の触媒として用いるアルコール電解酸化反応よりも低電位で酸化電流の増加が見られ、この増加はアルコール濃度に依存することを確認した。

(3) ニトロキシラジカル/銅触媒的アルコール空気酸化反応を最も効率的に進行させるビシクロ型ニトロキシラジカル構造の同定

現在我々は、ニトロキシラジカル/銅触媒的アルコール空気酸化反応の触媒としてアザアダマンタン型ニトロキシラジカルを用いているが、ニトロキシラジカル触媒の構造のさらなる多様性の拡張を目的に、最適なビシクロ型ニトロキシラジカル構造を探索した。その結果、8-azabicyclo[3.2.1]octan-8-ol (ABOOL) および 7-azabicyclo[2.2.1]heptan-7-ol (ABHOL) が、ニトロキシラジカルの触媒前駆体として機能して、既存のアザアダマンタン型ニトロキシラジカルよりも高い活性を示すことを見出した。なお、ABOOL や ABHOL は市販の原料から容易に合成可能である。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計6件（うち査読付論文 6件／うち国際共著 0件／うちオープンアクセス 2件）

1. 著者名 Masaki Toda, Yusuke Sasano, Masaya Takahashi, Shogo Fujiki, Koki Kasabata, Tetsuya Ono, Katsuhiko Sato, Yoshitomo Kashiwagi, Yoshiharu Iwabuchi	4. 巻 88
2. 論文標題 Identification of the Optimal Framework for Nitroxyl Radical/Hydroxylamine in Copper-Cocatalyzed Aerobic Alcohol Oxidation	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 The Journal of Organic Chemistry	6. 最初と最後の頁 1434-1444
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1021/acs.joc.2c02327	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 -

1. 著者名 Yusuke Sasano, Aoto Yamaichi, Ryota Sasaki, Shota Nagasawa, Yoshiharu Iwabuchi	4. 巻 69
2. 論文標題 Expansion of Substrate Scope for Nitroxyl Radical/Copper-Catalyzed Aerobic Oxidation of Primary Alcohols: A Guideline for Catalyst Selection	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Chemical and Pharmaceutical Bulletin	6. 最初と最後の頁 488-497
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1248/cpb.c21-00043	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -

1. 著者名 Kyoko Sugiyama, Yusuke Sasano, Sachiko Komatsu, Kentaro Yoshida, Tetsuya Ono, Tsutomu Fujimura, Yoshiharu Iwabuchi, Yoshitomo Kashiwagi, Katsuhiko Sato	4. 巻 69
2. 論文標題 Nitroxyl Radical/Copper-Catalyzed Electrooxidation of Alcohols and Amines at Low Potentials	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Chemical and Pharmaceutical Bulletin	6. 最初と最後の頁 1005-1009
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1248/cpb.c21-00409	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -

〔学会発表〕 計17件（うち招待講演 6件／うち国際学会 1件）

1. 発表者名 笹野裕介
2. 発表標題 精密設計分子触媒による酸化反応の選択性制御への挑戦
3. 学会等名 静岡大学 講演会（招待講演）
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 吉田雄飛、笹野裕介、岩淵好治
2. 発表標題 構造展開容易な三座配位型キラルAZADOの合成とOKR活性評価
3. 学会等名 第61回日本薬学会東北支部大会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Yusuke Sasano, Shota Nagasawa, Naoki Kogure, Koki Kasabata, Yuhi Yoshida, Yoshiharu Iwabuchi
2. 発表標題 Highly Chemoselective Aerobic Alcohol Oxidation Co-catalyzed by Nitroxyl Radical and Copper
3. 学会等名 The 11th Singapore International Chemistry Conference (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 笹野裕介
2. 発表標題 化学/立体選択的反応の開発と計算機の活用
3. 学会等名 第4回SPERC計算化学講演会 兼 第5回岩手量子化学計算講演会 (招待講演)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 吉田雄飛、佐々木稜太、笹野裕介、岩淵好治
2. 発表標題 四座配位型キラルAZADO/銅触媒を用いるラセミ第二級アルコールの空気酸化速度論的光学分割反応
3. 学会等名 第60回日本薬学会東北支部大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 笹野裕介
2. 発表標題 化学選択性の制御を鍵とするニトロキシラジカルを用いる酸化反応の開発
3. 学会等名 九州大学大学院薬学研究院 講演会（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 笹野裕介
2. 発表標題 アミンの触媒的反応制御に基づく化学/位置選択的反応の開発
3. 学会等名 京都大学大学院薬学研究科 第3回独創的な研究を目指す若手研究者セミナー（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 笹野裕介
2. 発表標題 多くの人に支えられて見つけた酸化触媒と酸化反応
3. 学会等名 明治薬科大学 令和3年度 第2回化学系若手研究者講話（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 高橋昌也、戸田正輝、笹野裕介、笠畑洸希、長澤翔太、佐藤勝彦、柏木良友、岩淵好治
2. 発表標題 ピシクロ型ニトロキシラジカルのアルコール酸化触媒活性の評価
3. 学会等名 日本薬学会第141年会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 佐々木稜太、笹野 裕介、岩淵好治
2. 発表標題 AZADO/銅触媒を用いるアルコール空気酸化反応の基質適用性の拡張と炭素-炭素結合の酸化的開裂反応への展開
3. 学会等名 日本薬学会第141年会
4. 発表年 2021年

〔図書〕 計1件

1. 著者名 有機合成化学協会	4. 発行年 2021年
2. 出版社 東京化学同人	5. 総ページ数 224
3. 書名 有機合成のための新触媒反応101	

〔産業財産権〕

〔その他〕

東北大学大学院薬学研究科 分子制御化学講座 合成制御化学分野HP http://www.pharm.tohoku.ac.jp/~gousei/synthetic/index.html

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
---------	---------