

令和元年6月11日現在

機関番号：11301

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2016～2018

課題番号：16H05072

研究課題名(和文) 化学選択性の触媒制御に基づく含窒素キラル有用分子の精密構築

研究課題名(英文) Development of nitrogen-containing versatile chiral building blocks driven by novel chemoselective catalysis

研究代表者

岩淵 好治 (Iwabuchi, Yoshiharu)

東北大学・薬学研究科・教授

研究者番号：20211766

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 13,900,000円

研究成果の概要(和文)：AZADO-Cu協奏触媒の高効率化と高機能化を鍵として、常温・常圧の大気下で、無保護アミノ基や二価イオウ官能基の共存をも許容する多様なアルコール類のカルボニル化合物への変換を実現する協奏触媒システムを確立することに成功した。さらに不斉アルコール酸化反応に展開すべく、キラルAZADOを種々合成して検討を行った結果、95% eeの不斉収率を与える触媒を獲得できた。一方、Ln(OTf)₃を触媒とするエポキシ化合物の触媒的開環反応において、3,4-エポキシ1-アミンのBaldwin則禁制な5-endo-tet環化を効率的に惹起することを見出し、これよりキラルピロリジン類の一般性の高い合成法を開発した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究の結果、無保護アミンを基点とした効率的な含窒素化合物合成法を新たに提供することができた。すなわち、従来、保護基の使用を前提として合成されてきた含窒素化合物に対して、その概念を革新して、保護基の適用を要しない直截的合成方法論を開発することに成功し、学会および学術雑誌を通じて公表してきた。本研究で開発された反応と手法は、環境調和した反応条件下、機能性分子や生物活性物質の探索合成への適用が可能であることから、精密有機化学、創薬化学の発展に寄与すると期待される。

研究成果の概要(英文)： We have developed an exceptionally chemoselective aerobic alcohol oxidation using AZADO/copper catalysis, which allows the presence of oxidation-labile functional groups, e.g. unprotected amino- and divalent sulfur groups. Based on the AZADO/copper system, a chirally modified AZADO has been designed to identify chemo- and enantioselective aerobic OKR of aliphatic secondary alcohols. We have also disclosed that Ln(OTf)₃ enables catalytic intramolecular aminolysis of 3,4-epoxy-1-amines to give 2-substituted 3-hydroxypyrrolidines via unprecedented 5-endo-tet mode of cyclization.

研究分野：有機合成化学

キーワード：合成化学 化学選択性 触媒制御 空気酸化 不斉合成 キラル合成素子

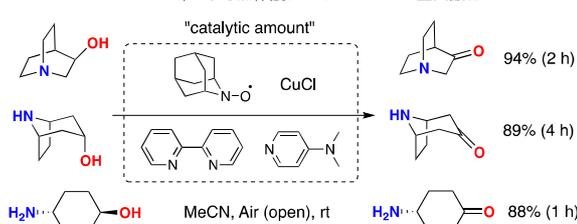
様式 C-19、F-19-1、Z-19、CK-19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

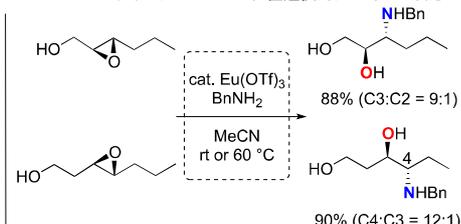
アミン構造は、特異な生物活性を示す医薬リード化合物に高頻度で出現する重要構造モチーフと位置付けられる。そのため、含窒素化合物の効率的合成法の開発は、創薬研究の発展に直結する重要課題として活発な研究が展開されている。含窒素化合物合成の基点となるアミノ基は、有機官能基のなかでも特に電子豊富で反応性に富み、求電子剤や酸化剤、ルイス酸などの電子欠乏性の化学種に対して高い親和性を示す。そのため、無保護アミノ基の反応に優先して他の官能基（例えば水酸基）を反応させることは一般に困難であり、含窒素化合物の合成はアミノ基の保護を前提として計画されている。

このような背景のもと、著者らは天然物合成への応用を指向した反応開発研究の途上で、無保護アミノ基を有する基質への直截適用を可能とする、反常識的ともいえる触媒の分子変換反応を2種、ほぼ同時期に見出した。(i) 無保護アミノアルコールのアルコール選択的酸化反応 (Scheme 1) と、(ii) ルイス酸触媒によるエポキシアルコールの位置選択的アミノリシス反応 (Scheme 2) である。

Scheme 1: AZADO/Cu系による無保護アミノアルコールの空気酸化



Scheme 2: エポキシアルコールの位置選択的アミノリシス反応



上記した2種の新規触媒反応は、その適用性の検証と拡張、そして活用性開発によって、含窒素化合物の合成を革新する方法論に展開できると期待した。

2. 研究の目的

本研究は、ごく最近、当研究室で見出した2種の触媒の高化学選択的分子変換反応の適用性拡張とこれらを戦略的に連結する方法論の開発を機軸として、多環性含窒素キラル構造単位の効率的構築法の創出を目指したものである。本研究の推進によって、多様な官能基が共存する複雑系分子変換プロセスの化学選択性を制御する方法論が新たに確立され、医薬合成を指向する精密有機合成化学が発展する。

3. 研究の方法

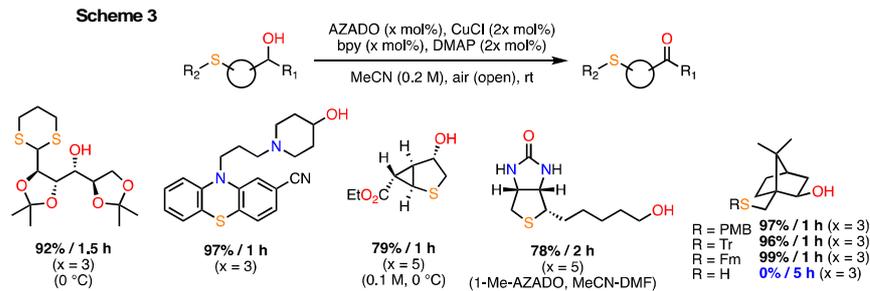
本研究の基盤となる2種の触媒反応について、高効率化と高機能化を目指した検討を行い、基質適用性の拡張と合成化学的活用性の開発を図った。

[1] AZADO-Cu 協奏触媒の高効率化と高機能化：AZADO-CuX-bipyridyl-DMAP によって構成される本触媒システムに潜在する有用性を拡張するべく、既存のアルコール酸化反応では高効率に酸化することが困難とされる官能基を有するアルコール類の適用を検討することとした。一方、ごく最近 Stahl らによって提唱されたニトロキシラジカル/銅触媒系を用いるアルコール空気酸化反応の反応機構 (*J. Am. Chem. Soc.* 2014, 136, 12166) を参考として、AZADO-Cu 協奏触媒システム系の触媒堅牢性の向上と基質構造認識能の付与を視野に入れて、有機ニトロキシラジカルとリガンドの構造最適化を追究することとした。Stahl らによれば bipyridyl-Cu(I) が常温・常圧の分子状酸素によって酸化されて、アルコール酸化活性本態となる bipyridyl-Cu(II)-OR を生じ、このものから AZADO によって水素ラジカルが引き抜かれることによりアルコール酸化反応が実現する。すなわち、触媒サイクルは、Cu(I) ⇌ Cu(II) とニトロキシラジカル ⇌ ヒドロキシラジカルとのレドックス・カップルによって成立し、bipyridyl は分子状酸素を活性化と Cu(II)-アルコキシドの生成を支持する配位子として機能すると想定され、検討を通じて触媒効率を向上させる添加剤および堅牢な配位子構造の特定を期待した。さらに、本触媒システムの不斉反応への展開を目指して光学活性オキサゾリンに AZADO を連結させたハイブリッド触媒を合成し、高エナンチオ選択的な速度論的分割反応の開発を目指した。

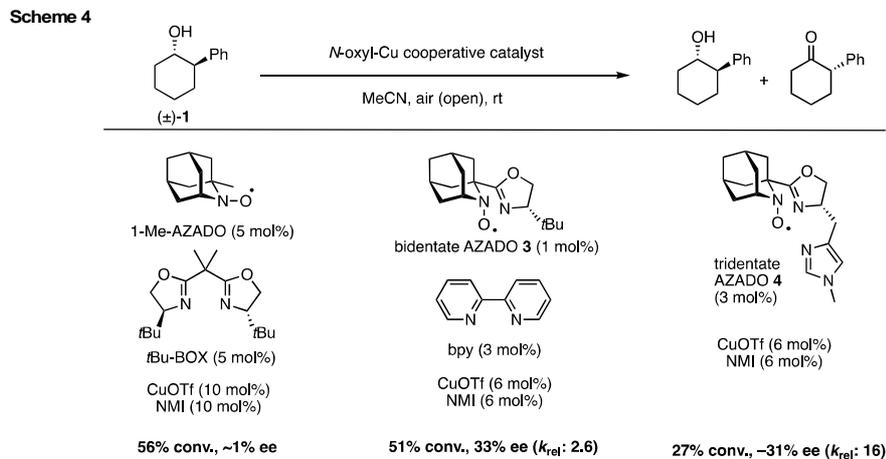
[2] Eu(OTf)₃ 触媒によるエポキシドの位置選択的アミノリシス反応の高機能化：エポキシド基質への適用性の拡張と触媒効率向上させるための因子を明らかにするべく、第1級アミン、第2級アミン、ヒドロキシラジカルを始めとするアミン性求核剤の反応を検討した。Eu(OTf)₃ の触媒活性の向上、さらにエナンチオ選択的反応への展開を視野に入れて、リガンドを反応制御素子とした位置選択的開環反応について検討を行った。

4. 研究成果

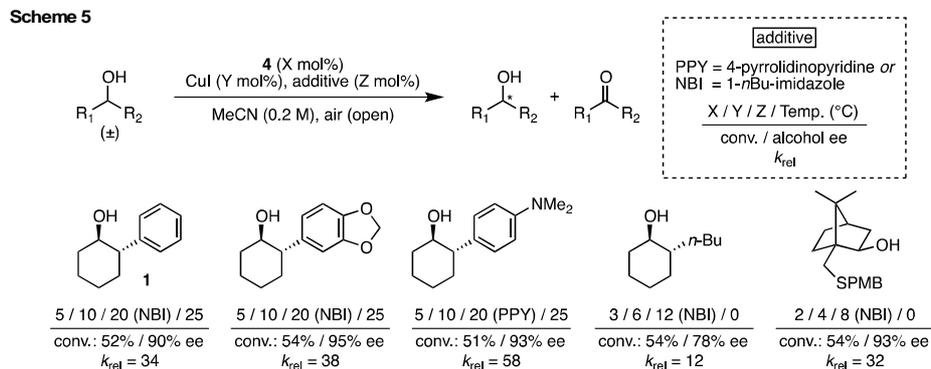
[1] AZADO-Cu協奏触媒の高効率化と高機能化：従来、高難度基質と位置付けられていた「含硫黄アルコール」を対象として、そのアルコール選択的酸化を実現する反応条件を探索した結果、CuCl/bipyridyl/DMAPの組み合わせが最適となることを見出した。さらに検討を加えて至適混合比率を実験的に明らかとし、これより常温・常圧の大気下で、所望の変換を実現する協奏触媒システムを確立することに成功した (Scheme 3, 発表論文3)。



次いで、精密な反応場の構築と分子認識機構および精密な反応機構の解明を目指した検討を行った。Cu イオン触媒反応の不斉リガンドとして実績のある *t*-Bu-BOX を添加剤として AZADO-Cu 系によるラセミアルコール 1 の光学分割を試みた。その結果、酸化反応の進行は確認されたものの、回収されたアルコールはラセミ体であった。そこで AZADO にキラリティーを付与した多座配位型キラル AZADO 誘導体：具体的には AZADO とキラルオキサゾリンを同一分子に組み込んだ二座配位型触媒 3 とともに *N*-メチルイミダゾールを連結した三座配位型触媒 4 を新規に設計・合成し、OKR に適用した。その結果、常温・常圧の大気中の酸素を酸化剤として、95% ee の以上の生成物を与える系を見出すことができた。特に 4 は反応速度比 $k_{rel} = 16$ と、初期検討ながら良好な選択性を発現した (Scheme 4)。

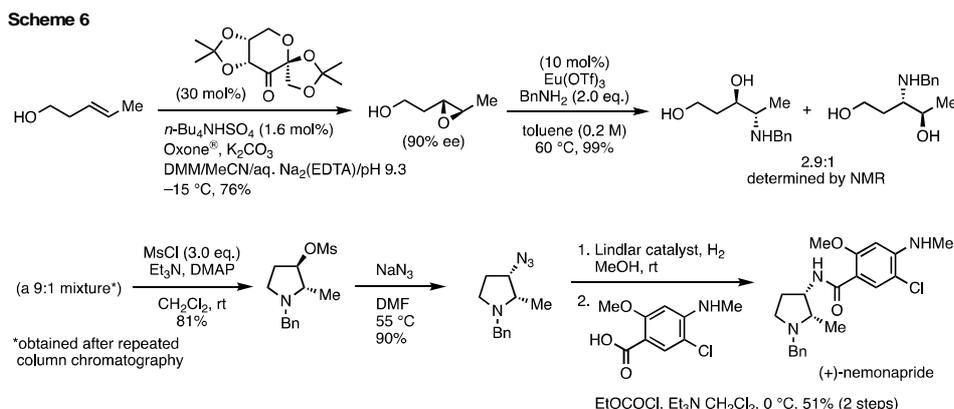


有望な結果を与えた三座配位型キラル AZADO 4 を用いて、銅塩や添加剤に関する詳細な最適化を行った。その結果、[4 (X mol%), CuI (2X mol%), PPY or NBI (4X mol%), MeCN (0.2 M), air (open)] という条件が最適であるとの結論を得た。本最適条件を用いて基質適用性の検討を行った結果、本条件は特に *trans*-2-フェニルシクロヘキサノール類を基質とした時に良好なエナンチオ選択性を示し、電子豊富な芳香環や三級アミン、スルフィド等の酸化反応条件に不安定な官能基の共存を許容することを確認した (Scheme 5)。さらに、前述の知見に基づき、AZADO-Cu 協奏触媒系の反応機構モデルを構築して計算化学的検証を行い、さらなる選択性向上を目指すための論理的基盤を整備した (学会発表 3, 9, 11, 13, 14)。



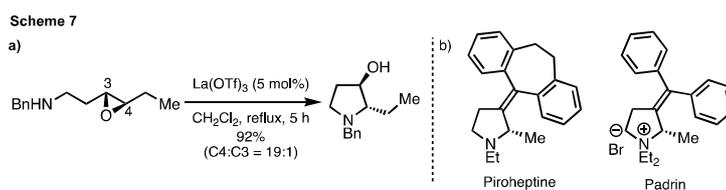
また、上述の検討の途上で、偶然AZADO由来のオキソアンモニウム塩が惹起する新規アルケン酸化反応を発見することができた。本反応は、環状アルケンから環状ジエンへの位置選択的酸化的脱水素反応をワンポットで実現する画期的な反応である（発表論文10）。

[2] $\text{Eu}(\text{OTf})_3$ 触媒によるエポキシドの位置選択的アミノリシス反応の高機能化： $\text{Eu}(\text{OTf})_3$ 触媒による 3,4-エポキシアルコールのアミノリシス反応の適用を鍵として、抗精神病薬 nemonapride のキラル合成を短工程で実現して、本反応の有用性の一端を示した（Scheme 6，発表論文 8）。



$\text{Eu}(\text{OTf})_3$ 触媒による3,4-エポキシアルコールのアミノリシス反応は、短時間で反応が完結するものの、位置選択性が3:1程度に留まるという問題が顕在化した。そこで触媒効率の向上につながるリガンド、添加剤を探索した結果、sarene型リガンドがエポキシ開環の位置選択性をC4:C3=6:1まで向上させるという興味深い知見を得ることができた。一方、基質適用性を精査した結果、アミンによるエポキシドの開環においては、エポキシドの立体化学と求核剤の立体構造に大きく依存するという問題があることも新たに判明した。そこで、脂肪族アミンの共存を許容するというユニークな $\text{Ln}(\text{OTf})_3$ 触媒の合成化学的機能性を活かした、新たな3-ヒドロキシ-2-アルキルピロリジン構築法の開発を目指した。すなわち、光学活性体として入手可能な3,4-エポキシアルコールのアルコールを足場にアミンを導入後、触媒を作用させることでアミン部からの分子内攻撃を惹起してピロリジン環を構築するというものだ。本反応は、反常識的とも言えるBoldwin則禁制な5-endo-tet環化が進行するかが鍵となる。trans-3-ヘキセン酸から誘導可能な基質を用いて、反応条件の検討を行った結果、92%収率、C4:C3 = 19:1の位置選択性でピロリジンが得られることを見出した。 CH_2Cl_2 溶媒中 $\text{La}(\text{OTf})_3$ を添加し加熱還流する条件を最適とした

(Scheme 7a)。この後、基質適用性を調査した。さらに本手法の有用性を確認するため、パーキンソン病治療薬ピロペプチンと抗コリン性鎮痙薬パドリンの合成を行った(Scheme 7b)。



5 . 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計 10 件)

1. $\text{Ln}(\text{OTf})_3$ -catalysed highly regioselective alcoholysis of 2,3-epoxy alcohols, Daichi Nakamura, Y. Sasano, Y. Iwabuchi, *Org. Biomol. Chem.* **17**, 3581-3589 (2019) (DOI: 10.1039/C8OB02448K) (査読有)
2. Safe and Scalable Aerobic Oxidation by 2-Azaadamantan-2-ol (AZADOL)/NO_x Catalysis: Large-Scale Preparation of Shi's Catalyst, Y. Sasano, H. Sato, S. Tadokoro, M. Kozawa, Y. Iwabuchi, *Org. Proc. Res. Devel.* **23**, 571-577 (2019) (DOI: 10.1021/acs.oprd.8b00456) (査読有)
3. 2-Azaadamantane N-oxyl (AZADO)/Cu Catalysis Enables Chemoselective Aerobic Oxidation of Alcohols Containing Electron-Rich Divalent Sulfur Functionalities, Y. Sasano, N. Kogure, S. Nagasawa, Y. Iwabuchi, *Org. Lett.* **20**, 6104-6147 (2018) (DOI: 10.1021/acs.orglett.8b02528) (査読有)
4. $\text{CuCl}/\text{TMEDA}/\text{nor-AZADO}$ -catalyzed aerobic oxidative acylation of amides with alcohols to produce imides, K. Kataoka, K. Wachi, X. Jin, K. Suzuki, Y. Sasano, Y. Iwabuchi, J. Hasagawa, N. Mizuno, K. Yamaguchi, K. *Chem. Sci.* **9**, 4756-4768 (2018) (DOI: 10.1039/C8SC02448K) (査読有)

- 10.1039/C8SC01410H) (査読有)
5. Stereocontrolled Construction of ABCD Tetracyclic Ring System with Vicinal All-Carbon Quarternary Stereocenters of Calyciphylline A Type Alkaloids, Y. Sasano, J. Koyama, K. Yoshikawa, N. Kanoh, E. Kwong, Y. Iwabuchi, *Org. Lett.* **20**, 3053-3056 (2018) (DOI: 10.1021/acs.orglett.8b01087) (査読有)
 6. IBX as a catalyst for dehydration of hydroperoxides: green entry to α,β -unsaturated ketones via oxygenative allylic transposition, T. Kuga, Y. Sasano, Y. Iwabuchi,* *Chem. Commun.* **2018**, 54, 798-801. (DOI: 10.1039/C7CC08957K) (査読有)
 7. Expedient Entry to 1-Aminoadamantane Derivatives via Aza-Prins Cyclization of 7-Methylenebicyclo[3.3.1]nonane-3-one Oximes, T. Kuga, Y. Sasano, M. Tomizawa, M. Shibuya, Y. Iwabuchi,* *Synthesis* **2018**, 50, 1820-1826. (DOI: 10.1055/s-0036-1591920) (査読有)
 8. Concise, Protecting-Group-Free Synthesis of (+)-Nemonapride via Eu(OTf)₃-Catalyzed Aminolysis of 3,4-Epoxy Alcohol, S. Uesugi, Y. Sasano, S. Matsui, N. Kanoh, Y. Iwabuchi,* *Chem. Pharm. Bull.* **2017**, 65, 22-24. (DOI: 10.1248/cpb.c16-00568) (査読有)
 9. Nazarov Cyclization Entry to Chiral Bicyclo[5.3.0]decanoid Building Blocks and Its Application to Formal Synthesis of (-)-Englerin A, K. Morisaki, Y. Sasano, T. Koseki, T. Shibuta, N. Kanoh, W.-H. Chiou, Y. Iwabuchi*, *Org. Lett.* **2017**, 19, 5142-5145. (DOI: 10.1021/acs.orglett.7b02428) (査読有)
 10. Synthesis of 1,3-Cycloalkadienes from Cycloalkenes: Unprecedented reactivity of Oxoammonium Salts, S. Nagasawa, Y. Sasano, Y. Iwabuchi,* *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, 55, 13189-13194. (DOI: 10.1002/anie.201607752) (査読有)

[学会発表](計 24 件)

1. 「ニトロキシラジカル/銅触媒を用いたアルコール空気酸化-HWE 反応による, -不飽和エステルの擬ワンポット合成」, 山一蒼仁, 笹野裕介, 田中 卓, 叶 直樹, 岩淵好治, 日本薬学会題 139 年会 (2019 年 3 月 20-23 日, 千葉)(口頭発表)
2. 「3,4- エポキシアミンの 5-endo-tet 環化による 3- ヒドロキシ-2- アルキルピロリジン合成法の開発」, 栗山佑世, 笹野裕介, 星野吉彦, 上杉惇一郎, 岩淵好治, 日本薬学会題 139 年会 (2019 年 3 月 20-23 日, 千葉)(口頭発表)
3. 「三座配位型キラル AZADO/銅触媒を用いるラセミ第二級アルコールの空気酸化光学分割法の開発 (2): 基質適用性拡張と反応機構解析」, 笹野裕介, 笠畑洗希, 川島恭平, 森 聖治, 岩淵好治, 日本薬学会題 139 年会 (2019 年 3 月 20-23 日, 千葉)(口頭発表)
4. 「アルコール電解酸化反応におけるニトロキシラジカル触媒の構造-活性相関」, 笹野裕介, 佐藤勝彦, 小野哲也, 岩朝由衣, 吉田健太郎, 大樂武師, 柏木良友, 岩淵好治, 第 11 回有機触媒シンポジウム (2018 年 12 月 3 日-4 日, 東京)(ポスター発表)
5. 「高度縮合多環式ユズリハアルカロイド・カリシフィリン A の合成研究」, 小山純平, 井口かおり, 笹野裕介, 叶 直樹, 岩淵好治, 第 44 回反応と合成の進歩シンポジウム (2018 年 11 月 5-6 日, 熊本)(口頭発表)
6. Highly Chemoselective Aerobic Alcohol Oxidation using AZADO/Copper Catalysis, Y. Iwabuchi, Y. Sasano, S. Nagasawa, N. Kogure, K. Kasabata, The 13th International Symposium on Organic Reactions, 2018/11/21-23, Hsinchu, Poster.
7. Green Entries to α,β -Unsaturated Ketones via Oxygenative Allylic Transposition of Alkenes, Y. Iwabuchi, S. Nagasawa, T. Kuga, Y. Sasano, The 13th International Conference on Cutting-Edge Organic Chemistry in Asia, 2018/11/1-4, Bangkok, Poster
8. 「ニトロキシラジカル/銅触媒を用いたアルコール空気酸化-HWE 反応による, -不飽和エステルの擬ワンポット合成」, 山一蒼仁, 笹野裕介, 田中 卓, 叶 直樹, 岩淵好治, 第 57 回日本薬学会東北支部大会 (2018 年 10 月 20 日)(口頭発表)
9. 「キラル多座配位型 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分割法の開発と応用」, 笠畑洗希, 笹野裕介, 小暮直貴, 小山純平, 西山智弘, 岩淵好治, 日本プロセス化学会 2018 サマーシンポジウム (2018 年 7 月 26 日-27 日, 東京)(ポスター発表)
10. 「三座配位型キラルニトロキシラジカル/銅触媒に基づくラセミ第二級アルコールの空気酸化光学分割法の開発」, 笹野裕介, 笠畑洗希, 小暮直貴, 川島恭平, 森 聖治, 岩淵好治, 第 16 回次世代を担う有機化学シンポジウム (2018 年 5 月 18-19 日, 大阪)(口頭発表)
11. 「三座配位型キラル AZADO/銅触媒系を用いたラセミ第二級アルコールの空気酸化速度論的分割反応(OKR)の開発」, 笠畑 洗希, 笹野 裕介, 小暮 直貴, 岩淵 好治,

- 日本薬学会第 138 回年会 (2018 年 3 月 25-28 日, 金沢)(口頭発表)
12. 「抗腫瘍活性ユズリハアルカロイド Daphnycyclidin A の BCD 環部の立体選択的合成」, 岡本健寛, 笹野裕介, 川住宗生, 宮城琢, 叶直樹, 岩淵好治, 日本薬学会第 138 回年会 (2018 年 3 月 25-28 日, 金沢)(口頭発表)
 13. 「不斉配位子複合型ニトロキシラジカル/銅協働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」, 笹野裕介, 小暮直貴, 笠畑洗希, 西山智弘, 川島恭平, 森聖治, 岩淵好治, 第 43 回反応と合成の進歩シンポジウム (2017 年 11 月 6-7 日, 富山) (ポスター発表)
 14. 「N,N-ジメチルアミノアダマンタンを触媒とする Kornblum-DeLaMare 転位反応: 発見と反応機構解析」, 久我哲也, 笹野裕介, 真鍋周平, 内山真伸, 岩淵好治, 第 10 回有機触媒シンポジウム (2017 年 11 月 30 日-12 月 1 日)(ポスター発表)
 15. 「抗腫瘍活性ユズリハアルカロイド・ダフニユニン類の合成研究」, 小山純平, 井口かおり, 笹野裕介, 叶直樹, 岩淵好治, 第 35 回メディシナルケミストリーシンポジウム (2017 年 10 月 25-27 日, 名古屋) (ポスター発表)
 16. 「ランタノイドトリフラートを触媒とする 3,4-エポキシアルコールの位置選択的なアミノリシス反応の開発と応用」, 松井将吾, 笹野裕介, 上杉惇一郎, 叶直樹, 岩淵好治, 第 56 回日本薬学会東北支部大会 (2017 年 10 月 21 日, 青森)(口頭発表)
 17. 「ニトロキシラジカル/銅協働触媒を用いる高化学選択的アルコール空気酸化反応」, 笹野裕介, 長澤翔太, 小暮直貴, Jaiwook Park, 岩淵好治, 第 64 回有機金属化学討論会 (2017 年 9 月 7-9 日, 仙台)(ポスター発表)
 18. 「抗腫瘍活性ユズリハアルカロイド Daphniyunnine D の合成研究」, 小山純平, 井口かおり, 笹野裕介, 叶直樹, 岩淵好治, (2017 年 3 月 24 日-3 月 27 日, 仙台)(口頭発表)
 19. 「ランタノイドトリフラートを触媒としたエポキシアルコールの位置選択的開環反応の最適化」, 中村大地, 笹野裕介, 上杉惇一郎, 叶直樹, 岩淵好治, 日本薬学会第 137 年会 (2017 年 3 月 24 日-3 月 27 日, 仙台)(口頭発表)
 20. 「AZADO/Cu 触媒系を用いた含硫黄アルコールの高化学選択的空気酸化反応の開発」, 小暮直貴, 笹野裕介, 長澤翔太, 岩淵好治, 日本薬学会第 137 年会 (2017 年 3 月 24 日-3 月 27 日, 仙台)(口頭発表)
 21. 「オキソアンモニウム塩を触媒としたアリル転位型酸化反応によるエノン合成法の開発」, 長澤翔太, 笹野裕介, 岩淵好治, 日本薬学会第 137 年会 (2017 年 3 月 24 日-3 月 27 日, 仙台)(口頭発表)
 22. 「ビシクロ[5.3.0]デカン型キラル合成素子の開発と(-)-englerin A の全合成」, 森崎 敬介, 小関 尊弘, 澁田 拓郎, 笹野 裕介, 叶直樹, 岩淵 好治, 第 58 回天然有機化合物討論会 (2016 年 9 月 14-16 日, 仙台)
 23. AZADO-CuCl/bpy/DMAP/Air Enables Highly Efficient Oxidation of Amino Alcohols to Amino Carbonyl Compounds, Y. Iwabuchi, Y. Sasano, S. Nagasawa, N. Kogure, M. Shibuya, The 20th International Symposium on Homogeneous Catalysis, 2016/7/10-7/15. Kyoto, Poster.
 24. AZADO-Cu/bpy/DMAP/Air Enables highly Chemoselective Oxidation of Amino Alcoholsto Amino Carbonyl Compounds, Y. Iwabuchi, Y. Sasano, S. Nagasawa, N. Kogure, M. Shibuya, The 25th French-Japanese Society of Medicinal and Fine Chemistry, 2016/5/15-4/18. Tokyo, Poster.

〔その他〕

ホームページ : <http://www.pharm.tohoku.ac.jp/gousei/synthetic/index.html>

6. 研究組織

(1)研究分担者

研究分担者氏名 : 笹野 裕介

ローマ字氏名 : Yusuke Sasano

所属研究機関名 : 東北大学

部局名 : 大学院薬学研究科

職名 : 助教

研究者番号 (8 桁) : 10636400

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属されます。