

令和 2 年 6 月 9 日現在

機関番号：11301
研究種目：若手研究
研究期間：2018～2019
課題番号：18K14861
研究課題名(和文) 三座配位型キラルニトロキシラジカル/銅触媒が成すアルコール不斉空気酸化の新展開

研究課題名(英文) Aerobic Asymmetric Alcohol Oxidation Using Chiral Tridentate Nitroxyl Radical/Copper Catalysis

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) 3,200,000円

研究成果の概要(和文)：ラセミ第2級アルコールの酸化的速度論的光学分割(OKR)は、医薬品合成においてビルディングブロックとして活用される光学活性アルコールを与える有用な方法の1つである。これまでに活発な研究が行われてきたが、多様な官能基を有する脂肪族アルコールの効率的な分割に成功した例は報告されていない。今回申請者は、三座配位型キラルニトロキシラジカルと銅を協奏触媒として用いるという前例のない触媒設計を行い、無保護のアミノ基や2価硫黄官能基の共存を許容する高度な化学選択性を有するOKRの開発に成功した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

先にも述べたとおり、ラセミ第2級アルコールの酸化的速度論的光学分割(OKR)は、医薬品合成においてビルディングブロックとして活用される光学活性アルコールを与える有用な方法の1つであるが、多様な官能基を有する脂肪族アルコールの効率的な分割に成功した例は報告されていない。本研究で開発した新手法は、世界で最も高度な化学選択性を有するOKRと位置づけられる。本手法は、これまで不斉合成が困難であった種々の光学活性アルコールを供給するという意義を有する。

研究成果の概要(英文)：The oxidative kinetic resolution (OKR) of racemic secondary alcohols using asymmetric catalysts is a profitable method of choice to obtain optically active alcohols. Over the past decades, remarkable progress has been made in the OKR of racemic secondary alcohols. However, OKR with high chemoselectivity has not been reported. In this study, we have developed highly chemoselective and enantioselective aerobic OKR of racemic secondary alcohols. The key catalysts are a tridentate chiral nitroxyl radical and a copper salt.

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 ニトロキシラジカル 銅 化学選択性

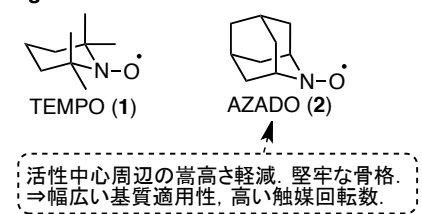
様式 C-19、F-19-1、Z-19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

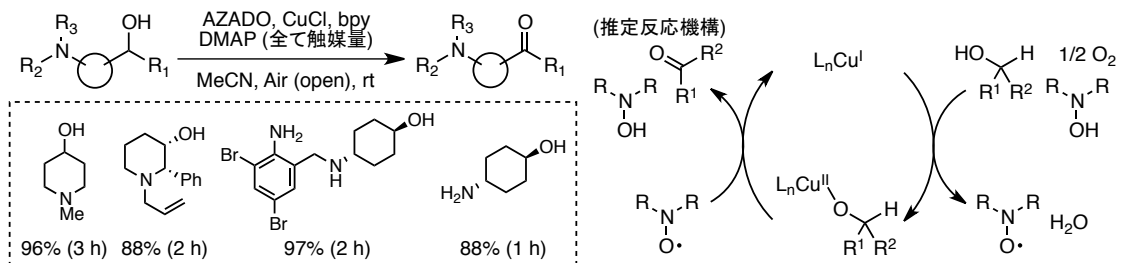
アルコールの酸化反応は、有機合成化学において有用なカルボニル化合物を直接的に与える重要反応であり、これまで幾多の手法が開発されてきた。しかし、近年の環境問題に関する社会的要請や、医薬品等の高付加価値分子の構造の複雑化に伴い、アルコールの酸化反応には高度な環境調和性と官能基共存性を有することが求められている。特に「分子状酸素を共酸化剤とする脂肪族アルコール酸化」と「無保護のアミノ基等の電子豊富な官能基を有するアルコールの酸化」は、重要性が指摘されているものの殆ど報告されていない。

これまで申請者らは、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*-オキシラジカル (AZADO) を用いるアルコール酸化反応の研究を精力的に行い、本反応が高度な環境調和性と基質適用性を有することを示してきた (Figure 1)。すなわち、AZADO は、既存のニトロキシラジカルである TEMPO では酸化困難な嵩高い第 2 級アルコールの酸化を可能とし、NO_x を共触媒として用いることで分子状酸素を共酸化剤とするアルコールの酸化反応が効率的に進行することを見出した (*J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 6497)。更に最近になって、AZADO/銅協奏触媒を用いることで、無保護のアミノアルコールの化学選択的酸化反応が室温・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 左; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 3236)。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 (Scheme 1 右)。

Figure 1: TEMPO vs AZADO



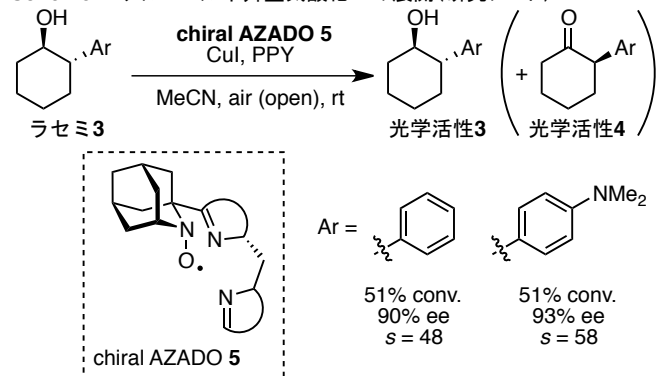
Scheme 1: AZADO/Cu系によるアミノアルコール空気酸化



申請者は、AZADO/銅触媒系の有する潜在的活用性に着目し、本触媒系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不斉酸化反応が成し遂げられないかと考えた (研究課題の核心をなす学術的「問い」)。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。

種々検討の結果、三座配位型キラルニトロキシラジカル **5** (構造は論文未発表のため省略した) が、フェニルシクロヘキサノール類 **3** を高度なエナンチオ選択性で分割することを見出した (Scheme 2)。3 成分を別々に添加した条件ではエナンチオ選択性が全く発現しないことから、3 成分が適切な位置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、本反応は予想通り無保護のアミノ基を許容したが、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という構造的許容性に課題を残すことが明らかとなった。

Scheme 2: アルコール不斉空気酸化への展開 (研究シード)



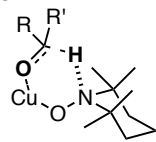
2. 研究の目的

本申請研究は、上述の基質適用性の問題を解決し、三座配位型キラル AZADO/銅触媒系を用いるアルコール不斉空気酸化反応を完成させることを目的とする。また、本反応を応用して生物活性アルカロイドの合成を行い、本反応の合成化学的有用性を実証する。

3. 研究の方法

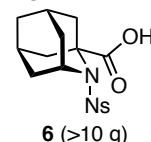
三座配位型キラル AZADO の構造展開を基軸として基質適用性の拡張を目指す。構造展開の指針となるエナンチオ選択性発現メカニズムは、Stahl らによって提唱されたニトロキシラジカル/銅触媒系を用いるアルコール空気酸化反応の反応機構 (*J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 12166) に基づくと以下のように考察される (Figure 2)。すなわち、アルコール、キラル AZADO、銅が Oppenauer 酸化型の 6 員環遷移状態を形成する考えられる。回収されるアルコールは、アルコールの置換基と触媒の置換基との間に立体反発を生じるために酸化されないが、逆のエナンチオマーはそのような立体反発を生じないために酸化される。以上の考察に基づき、構造を変更した触媒を種々合成する。これらの触媒は、アザアダマンタンカルボン酸 **6** (Figure 3) と、アミノ酸から誘導したアミノアルコールから数工程で合成する。

Figure 2: Stahlモデル



Oppenauer酸化型の反応メカニズム

Figure 3



6 (>10 g)

合成した新規キラル 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。

最後に、本反応の有用性を実証するため、生物活性天然物の合成を行う。特に、AZADO/銅触媒系によるアルコール空気酸化反応に特徴的な「無保護のアミノ基の共存を許容する」というメリットを最大限に活かすため、無保護のアミノアルコールの不斉空気酸化反応を鍵とするアルカロイドの合成を行う。

4. 研究成果

(1) 三座配位型キラルニトロキシラジカル **5** のグラムスケール合成

三座配位型キラル AZADO **5** のグラムスケール合成を行った。具体的には、高極性化合物の精製方法を改善することで総収率を押し上げ、本目的を達成した。

(2) 三座配位型キラルニトロキシラジカル **5** の構造展開

数種の三座配位型キラル AZADO、四座配位型キラル AZADO を合成した (論文未発表のため構造省略)。これらは、*cis*-2-フェニルシクロヘキサノールの酸化的速度論的光学分割において、三座配位型キラル AZADO **5** より高度なエナンチオ選択性を示した。

(3) **5** を触媒とするラセミ第 2 級アルコールの酸化的速度論的光学分割の基質適用性の検証

開発した三座配位型キラル AZADO/銅協奏触媒を用いるアルコール不斉空気酸化条件の基質適用性の検討を行った。始めに *trans*-2-フェニル-1-シクロヘキサノールを主骨格として、フェニル基のパラ位にニトリル基、無保護のアミノメチル基等を導入した基質を合成し、本反応条件に付した。しかし、反応がほとんど進行しなかった。そこで、主骨格をイソボルネオールに変更し、本反応条件の官能基共存性を精査した。その結果、本反応が無保護の 3 級アミンや 2 級アミンを許容することを明らかにした。

(4) **5** を触媒とするラセミ第 2 級アルコールの酸化的速度論的光学分割のアルカロイド合成への適用

開発した三座配位型キラル AZADO/銅協奏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を用いて、アルカロイドの 1 つであるスワインソニンの全合成へと展開可能なピペリジンアルコール数種の分割を試みた。その結果、これらのアルコールを良好なエナンチオ選択性で分割することに成功した。

(5) **5** を触媒とするラセミ第 2 級アルコールの酸化的速度論的光学分割の反応機構解析

開発した酸化的速度論的光学分割のエナンチオ選択性発現メカニズムの解明のため速度論的同位体効果の検討を行った。*trans*-2-フェニルシクロヘキサノールのアルコール α 位を重水素化した基質を合成し、本基質を用いる反応の初速度と重水素化されていない基質を用いる反応の初速度を比較した。その結果、速度論的同位体効果は 2.74 という値を与えた。本結果より、アルコール α 位 C-H 結合の切断過程が本反応の律速段階の 1 つであることが示唆された。これは、先に行った密度汎関数法によるエナンチオ選択性発現メカニズムの解析結果を支持している。

(6) AZADO/銅触媒による含硫黄アルコールの化学選択的空気酸化反応

AZADO/銅協奏触媒を用いるアルコール空気酸化反応の官能基共存性について知見を得る目的で、数種の含硫黄アルコールへの適用性について検討を行った。その結果、本反応条件はメチオニンやシステイン由来のアミノアルコールから対応するアルデヒドへの酸化反応を、中程度の収率ながら進行させることを明らかにした (*Org. Lett.* **2018**, *20*, 6104)。

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 Sasano Yusuke, Kogure Naoki, Nagasawa Shota, Kasabata Koki, Iwabuchi Yoshiharu | 4. 巻 20 |
| 2. 論文標題 2-Azaadamantane N-oxyl (AZADO)/Cu Catalysis Enables Chemoselective Aerobic Oxidation of Alcohols Containing Electron-Rich Divalent Sulfur Functionalities | 5. 発行年 2018年 |
| 3. 雑誌名 Organic Letters | 6. 最初と最後の頁 6104 ~ 6107 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acs.orglett.8b02528 | 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20件（うち招待講演 8件/うち国際学会 4件）

| |
|---|
| 1. 発表者名 笹野裕介、小暮直貴、長澤翔太、笠畑洸希、岩淵好治 |
| 2. 発表標題 Chemoselective Aerobic Alcohol Oxidation Using Nitroxyl Radical/Copper Cooperative Catalysis |
| 3. 学会等名 The 27th French-Japanese Symposium on Medical and Fine Chemistry (国際学会) |
| 4. 発表年 2019年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 ○笹野裕介、山一蒼仁、田中卓、叶直樹、岩淵好治 |
| 2. 発表標題 ニトロキシラジカル/銅触媒的な化学選択的アルコール空気酸化-HWE反応による、 α -不飽和エステルの擬ワンポット合成 |
| 3. 学会等名 第115回有機合成シンポジウム |
| 4. 発表年 2019年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 ○笹野裕介、山一蒼仁、田中卓、叶直樹、岩淵好治 |
| 2. 発表標題 ニトロキシラジカル/銅触媒的な化学選択的アルコール空気酸化-HWE反応による、 α -不飽和エステルの擬ワンポット合成 |
| 3. 学会等名 第8回JACI/GSCシンポジウム |
| 4. 発表年 2019年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 笹野裕介、 佐々木稜太、 笠畑洗希、 小暮直貴、 長澤翔太、 岩淵好治 |
| 2. 発表標題 Expansion of Substrate Scope of Nitroxyl Radical/Copper-Catalyzed Aerobic Alcohol Oxidation |
| 3. 学会等名 第4回プロセス化学国際シンポジウム (国際学会) |
| 4. 発表年 2019年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 笹野裕介、 笠畑洗希、 小暮直貴、 川島恭平、 森聖治、 岩淵好治 |
| 2. 発表標題 Aerobic Oxidative Kinetic Resolution of Racemic Secondary Alcohols by Chiral Tridentate Nitroxyl Radical/Copper Catalysis |
| 3. 学会等名 化学系学協会東北大会 |
| 4. 発表年 2019年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 ○佐々木稜太、 笹野裕介、 山一蒼仁、 笠畑洗希、 岩淵好治 |
| 2. 発表標題 ニトロキシラジカル/銅触媒を用いるアルコール空気酸化反応のビシナルアルコールへの適用 |
| 3. 学会等名 第58回日本薬学会東北支部大会 |
| 4. 発表年 2019年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 Ryota Sasaki, Yusuke Sasano, Koki Kasabata, Naoki Kogure, Shota Nagasawa, Yoshiharu Iwabuchi |
| 2. 発表標題 Nitroxyl Radical/Copper-Catalyzed Chemoselective Aerobic Oxidation of Divalent Sulfur-Containing Alcohols and Vicinal Amino Alcohols |
| 3. 学会等名 4th International Symposium on Precisely Designed Catalysts with Customized Scaffolding (国際学会) |
| 4. 発表年 2019年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 ○山一蒼仁、笹野裕介、田中 卓、叶 直樹、岩淵好治 |
| 2. 発表標題 ニトロキシラジカル/銅触媒による第一級アルコール空気酸化反応の条件最適化及びZ選択的HWE反応との連続化 |
| 3. 学会等名 日本薬学会第140年会 |
| 4. 発表年 2020年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 Yusuke Sasano |
| 2. 発表標題 Development of Asymmetric Catalysis of Alcohol Oxidation with Nitroxyl Radical and Copper |
| 3. 学会等名 Asian Workshop of Experiment and Theory in Quantum Beam Molecular Sciences (招待講演) (国際学会) |
| 4. 発表年 2019年 |

| |
|--------------------------------------|
| 1. 発表者名 笹野裕介 |
| 2. 発表標題 ニトロキシラジカルの精密設計に基づく酸化反応の開発 |
| 3. 学会等名 酸化反応化学セミナー (招待講演) |
| 4. 発表年 2019年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 笹野裕介 |
| 2. 発表標題 アザアダマンタン型ニトロキシラジカルと約13年向き合ってきたこと |
| 3. 学会等名 日本薬学会東北支部主催 第18回化学系若手研究者セミナー (招待講演) |
| 4. 発表年 2019年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 笹野裕介 |
| 2. 発表標題 アザアダマンタン型ニトロキシラジカル触媒を用いるアルコール酸化反応の開発と不斉反応への展開 |
| 3. 学会等名 京都大学農学生命有機化学セミナー若手講演会2019 (招待講演) |
| 4. 発表年 2019年 |

| |
|------------------------------------|
| 1. 発表者名 笹野裕介 |
| 2. 発表標題 人との出会いが拓いたアルコール酸化反応開発研究 |
| 3. 学会等名 日本薬学会東海支部特別講演会 (招待講演) |
| 4. 発表年 2019年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 ○笠畑洗希、笹野裕介、小暮直貴、小山純平、西山智弘、岩淵好治 |
| 2. 発表標題 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 |
| 3. 学会等名 日本プロセス化学会2018サマーシンポジウム |
| 4. 発表年 2018年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 笹野裕介 |
| 2. 発表標題 私の十年余の研究で楽しかったこと～ニトロキシラジカル触媒を用いる酸化反応開発を中心に～ |
| 3. 学会等名 東京農工大学講演会 (招待講演) |
| 4. 発表年 2018年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 (1東北大院薬、2茨城大理)○笹野裕介1、笠畑洗希1、小暮直貴1、川島恭平2、森聖治2、岩淵好治1 |
| 2. 発表標題 キラル三座配位型ニトロキシルラジカル/銅触媒を用いるラセミ第2級アルコールの空気酸化光学分割法の開発 |
| 3. 学会等名 第35回有機合成化学セミナー |
| 4. 発表年 2018年 |

| |
|-----------------------------------|
| 1. 発表者名 笹野裕介 |
| 2. 発表標題 ニトロキシルラジカルを用いる酸化反応の新展開 |
| 3. 学会等名 第2回産総研化学研究シンポジウム(招待講演) |
| 4. 発表年 2018年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 (東北大院薬1, 茨城大理2) 笹野 裕介1・笠畑 洗希1・小暮 直貴1・川島 恭平2・森 聖治2・岩淵 好治1 |
| 2. 発表標題 不斉配位子複合型ニトロキシルラジカル/銅触媒を用いるラセミ第2級アルコールの空気酸化光学分割法の開発 |
| 3. 学会等名 第51回酸化反応討論会 |
| 4. 発表年 2018年 |

| |
|-----------------------------------|
| 1. 発表者名 笹野裕介 |
| 2. 発表標題 ニトロキシルラジカルを用いる酸化反応の新展開 |
| 3. 学会等名 2018年度 東日本スク립ス会(招待講演) |
| 4. 発表年 2018年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 ○笹野裕介1、笠畑洸希1、川島恭平2、森 聖治2、岩淵好治1 (1東北大院薬、2茨城大院理工) |
| 2. 発表標題 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 |
| 3. 学会等名 日本薬学会第139年会 |
| 4. 発表年 2019年 |

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

| |
|---|
| 合成制御化学分野 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 |
| | | |