

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 28 年 6 月 11 日現在

機関番号：23803

研究種目：挑戦的萌芽研究

研究期間：2014～2015

課題番号：26670006

研究課題名(和文)自己会合型触媒と不斉C-H酸化への挑戦

研究課題名(英文)Asymmetric C-H oxidation with a designed self-assembling catalyst

研究代表者

濱島 義隆 (Hamashima, Yoshitaka)

静岡県立大学・薬学部・教授

研究者番号：40333900

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,900,000円

研究成果の概要(和文)：本研究では、人工酵素によるC-H結合の選択的酸化を目指し、活性種の周りの空間を柔軟に構築するためにキラルイオン対の利用を計画した。錯体の安定性及び触媒活性が報告されているN5配位子との鉄やマンガンの錯体を検討したが、キラルイオンの解離が遅いためか、触媒活性は著しく低下した。一方、N4型配位子にしたところ、中程度の収率ながらC-H酸化が進行することを確認した。また、触媒金属中心に基質を配位させる目的でカルボキシル基を有するアルカンを基質として適応したところ、反応はベンジル位選択的に進行し、有用性の高いラクトンと比較的良好な収率で得た。更に、中程度ながらエナンチオ選択性が誘起されることを見出した。

研究成果の概要(英文)：In this project, we planned to use a concept of chiral ion-pairing to construct unique chiral environment around an oxidation catalyst toward the development of selective C-H oxidation transformations. First, iron or manganese-N5 complexes having chiral counter anions such as chiral phosphates and sulfonates were synthesized. Probably due to slow exchange rate of the counter anion, oxidation was retarded considerably. In contrast, CH oxidation proceeded in using a N4 ligand. When alkane with a carboxylic acid as a directing group was employed, the oxidation occurred at the benzylic position in good yield, affording the corresponding lactones with moderate enantioselectivity.

研究分野：有機化学

キーワード：酸化 不斉合成 イオン対 マンガン ラクトン

1. 研究開始当初の背景

持続可能な社会の構築に向けて、出発原料の C-H 結合を直接変換する反応の重要性が強く認識されている。C-H 結合の直接酸化は、様々な反応条件下で反応してしまう水酸基やケト基の導入を化合物合成の後半段階に行える点、および官能基の保護・脱保護を省略できる点から、すぐれた反応と言える。仮に、分子のメチレンやメチン部位の C-H 結合を位置および立体選択的に水酸基またはケト基へと変換できれば、生物活性物質の合成効率は飛躍的に改善されるに違いない。

このような研究に関連して、生体内で見られる酸素添加反応は触媒科学として発展途上であり、その飛躍的技術向上が次世代型化学合成を確立するために不可欠である。P450 を代表とする生体内酸化酵素の機能を人工的に再現することは、天然物などの生物活性化合物に興味を持つ有機合成化学者の夢であり、延いてはメタンの酸化を課題とするエネルギー問題にも関係する重要な研究である。

長年にわたり生物無機化学の研究領域では酵素モデルの研究が行われてきたが、単離可能な安定モデルであるため、酸化反応を触媒する活性は一般的に十分とは言えない。また、開発された酸化触媒を有機合成に適用するという検討も極めて少なかった。近年、White らは Fe-N₄ 錯体 **1** を用いて天然物の位置選択的な水酸化やケト化を実現したが (White *et al.*, *Science*, **2007**, *318*, 783 など)、これは複雑な構造を有する天然物における内在的な反応性の違いに依存した例と言える。メチレンの不斉水酸化反応に関しては、Fe-ポルフィリン錯体 **2** を用いたベンジル位不斉酸化が報告されているが (Groves, Viski, *JACS*, **1989**, *111*, 8537)、不斉 C-H 酸化を次のステージに導く新しいアプローチは、この 20 年余報告されておらず、このような状況を改善するための新しい酸化触媒の開発が望まれている。

2. 研究の目的

これまでの Fe 触媒には、触媒活性が低い、または位置・立体選択性が低いという問題点があった。特に、位置・立体選択性に関しては、活性種である鉄オキシ(Fe=O)種のまわりに適切な不斉環境を構築することが、触媒の設計上、難しいことが主な理由であった。例えば、触媒 **1** の場合、模式図 A に示すように、CH₃CN の配位点に生成する Fe=O 種はキラル配位子の影響が微弱である。Fe=O 周辺のオープンスペースが大きいため、接近する基質の配向性を制御するのは難しく、C-H 酸化における不斉誘起には適さない。一方、触媒 **2** はエチルベンゼンの C-H 水酸化において不斉誘起が可能であるが、ポルフィリン環の上下方向をキラル置換基で覆わなければならないため、配位子合成が大変困難である。以上のような問題点、すな

わち、①活性種である Fe=O 種周辺にキラル環境を効率的に構築できない点、②配位子が剛直で合成困難な点を刷新するためには、Fe の配位子をキラルにするという従来の発想を深掘りするのではなく、迅速な不斉触媒の合成と評価を可能にする、より柔軟なアプローチが必要と考えた。

そこで申請者は、活性種のまわりに不斉空間を柔軟に構築するためのアイデアとして、イオン対に着目した研究を計画した。すなわち、Fe イオンとキラルアニオンのイオン対によって、不斉認識が可能な不均質な空間を Fe 活性中心まわりに効率的に構築し、C-H 結合の不斉酸化における有効性を検証することとした (Figure 1, C)。

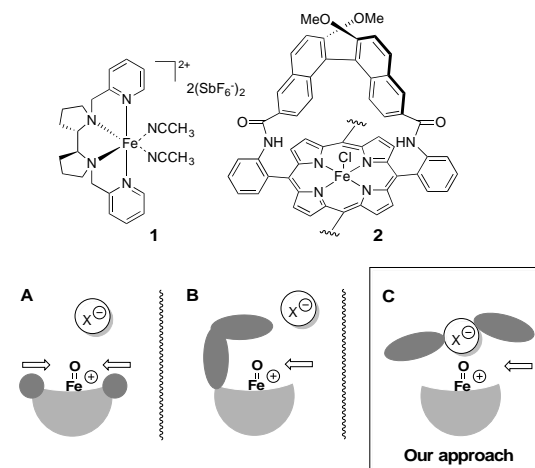


Figure 1.

3. 研究の方法

White らが用いた Fe 触媒 **1** は、Fe がふたつの空軌道を有しているため、キラルカウンターイオンを特定の位置に局在させることが難しく、効果的な不斉空間を構築しにくいと予想した。そこでまず、Fe-N₅ 錯体を酸化触媒の本体として用いることとした。人見らにより Fe-N₅ 錯体は、**1** よりも高い触媒活性と安定性を示すことが報告されている。更に、Fe-N₅ 錯体は空きの配位座がひとつであるため、キラルアニオンを一方向に局在させることが可能であり、不斉認識能が高まると期待した。また、キラルアニオンの価数を調整することにより、配位座をふたつ有するような金属錯体に対しても高次構造を維持するキラルイオン対錯体が生成可能と考えられた。そこで、そのようなイオン対錯体も合成し、酸化触媒活性を調査することとした。

一方、キラルアニオンの簡便な合成と構造展開は、本研究を迅速に進めるために必須である。本研究で検討する具体的なアニオン部位として、リン酸イオンやスルホン酸イオン等を設定した。いち早くイオン対触媒の機能を検証するために、キラルアニオンはその合成法が既知のものを主に使用することにした。

このようにして合成したキラルイオン対触媒のシリーズは、先行研究にて検討されて

いる酸化反応を基準としてその活性を評価し、条件の最適化を行った。

4. 研究成果

(1) 鉄およびマンガン錯体の合成

研究計画に従い、酸化触媒の本体とキラル共役塩基は文献既知のものを選択し、数種類を合成した。また、金属中心とのイオン対形成も、銀塩と金属塩化物とのメタセシス反応、および金属オキソ錯体とキラル酸とを反応させる中和反応により実施し、様々な組み合わせのキラルイオン対錯体を調製した。

まず、計画に記した N_5 配位子 (dpaq および dpa-bpy) と N_4 配位子 (tpa, pdp) を文献の方法に従って合成し、その塩化鉄錯体 **3** を調製した。

キラルアニオンの基本骨格としては、不斉合成において信頼性の高いピナフル骨格を採用し、文献既知であるキラルリン酸の銀塩 **4** を合成した。また、Scheme 1 の下段に示すようなモノアニオン **12** やジアニオン **13** の合成も行った。

次に、調製した塩化鉄- N_5 錯体 **3** と銀塩 **4** を混合しメタセシス反応を行うことにより、キラルイオン対錯体 **5** を合成した。Fe の価数に関しては、二価および三価の錯体をそれぞれ調製できた。このメタセシス反応を種々の金属塩化物錯体とキラルアニオン **4, 12, 13** との組み合わせに適用することで、多彩なキラルイオン対錯体のシリーズを収率よく調製できた。合成した金属-キラルアニオン錯体の幾つかを Scheme 1 に示した(これらの錯体の対アニオンは、キラルリン酸アニオンである)。Fe 錯体 **5** は、鉄:アニオンの 1:1 錯体であるのに対して、Fe 錯体 **6-11** は、鉄:アニオンの 1:2 錯体である (**9** は対応する Mn 錯体である)。興味深いことに、これらの錯体の ESI-質量分析を行うと、リン酸イオンが結合した状態のイオンピークが観測された。このことから、Fe に対するふたつのカウンターアニオンの配向には様々な可能性があるものの、活性中心の周りにキラルアニオンが強固に結合していることでキラル空間が構築されている可能性が示唆された。

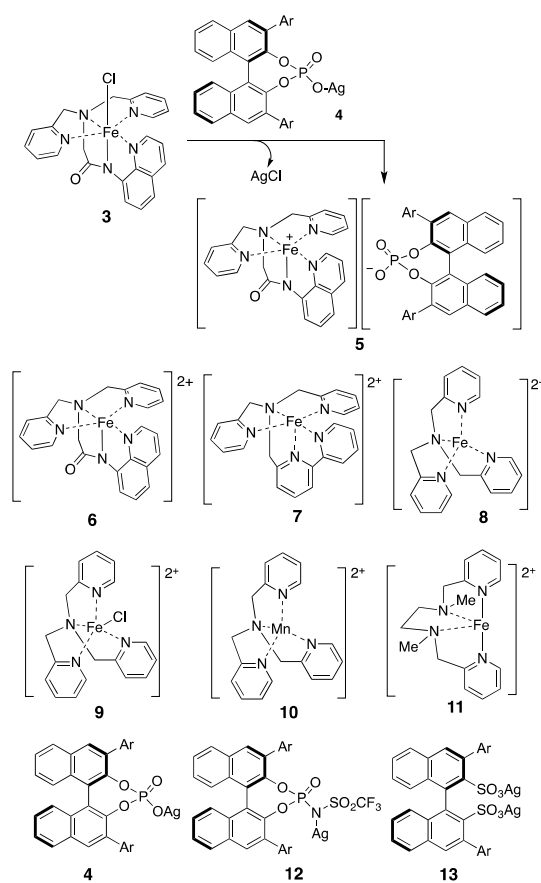
(2) 鉄およびマンガン錯体による C-H 酸化

合成したイオン対型錯体を用いて、テトラヒドロナフタレン (**14**) に対する過酸化水素による C-H 酸化反応を検討した。錯体の安定性および触媒活性について優れていることが報告されている Fe-dpaq 錯体 (**5, 6**) を用いて検討したが、過酸化水素の分解が優先し目的の酸化反応は進行しなかった。そこで酸化剤を検討したところ、*tert*-ブチルペルオキシド (TBHP) が適していることが分かり、1 mol % の触媒量にも関わらず、TBHP を基準にしてケトン体 **15** を収率 31%、アルコール体 **16** を収率 8% で得た。ケトンに対するアルコールの生成比が低かったことより、本系ではラジカル反応が進行しやすいと推測された。

また、 N_5 配位子として dpa-bpy を有する錯体 **7** を用いたところ、**16** の収率が向上し、わずかではあるが不斉が誘起されることが分かった。

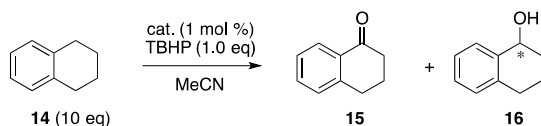
そこで収率の向上を目指し、4 座配位子である tpa を有する触媒 **8, 9** を検討した。三価の Fe 錯体 **9** では収率の改善は認められなかったが、二価の鉄錯体 **8** を触媒とする場合、顕著な収率の向上が見られ、また不斉収率も 10% ee と有意な値が観察された。この結果は、微弱ながらもイオン対により空間制御がなされていることを示唆している。現在、より高度な不斉空間を構築するための工夫として、キラルジアニオンを対イオンとする金属錯体の合成、および配位子にキラルアニオンと積極的に水素結合できるユニットを導入し、静電的なイオン対形成に加えて二次的相互作用によりイオン対のコンフォメーションを安定化させる錯体の合成を行っている。今後、そのものの触媒活性と選択性制御を評価していく予定である。

また、オレフィンのエポキシ化において Mn 錯体の対イオンとしてキラル酸を添加したところ、添加した酸の影響により立体性選択性が大きく影響されるという結果が得られた。C-H 酸化反応と並行して、概念検証のモデル反応としてエポキシ化も加え、検討を続けていく予定である。



Scheme 1. Preparation of chiral anion complexes

Table 1. Catalytic oxidation of benzylic C-H bond



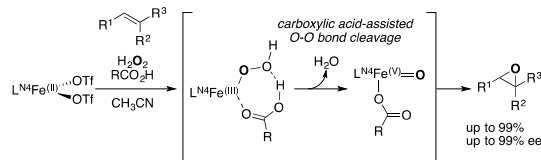
cat.	yield (%)		ee (%) of 16
	15	16	
6	31	8	0
7	23	18	4
8	81	53	10
9	25	23	3
10	33	21	4

(3) Mn 錯体による酸化的ラクトン化反応

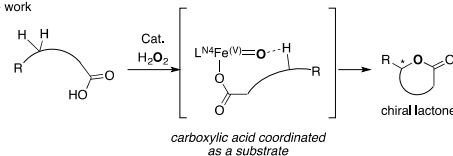
Fe 錯体の研究と並行して、対応するイオン対型 Mn 錯体も合成し、様々な酸化反応を調査した。Mn-N4 錯体でも、中程度の収率であるが、C-H 酸化が進行することを確認した。また、様々なキラル酸の添加を検討したところ、添加した酸の影響により反応性および立体性選択性が大きく影響されることが分かっていた。

一方、2013年に Costas らは、非ヘム鉄金属錯体を用いることで、三置換オレフィンのエポキシ化反応が高収率・高エナンチオ選択的に進行することを報告している (Scheme 2a)。この研究では、Que らが提唱するように、添加剤に用いるカルボン酸が金属中心に配位した過酸化水素の開裂を促進することで酸化活性種である鉄オキソ種が効果的に生成していると考えられている。そこで我々は、カルボキシ基を有するアルカンを基質として適応すれば、キレート効果により反応効率を改善できるのではないかと考え、C-H 酸化的不斉ラクトン化反応の開発に興味をもった。すなわち、分子内にカルボン酸を有する基質を用いることで酸化活性種の生成を促進するのみでなく、カルボン酸を介した基質触媒間の相互作用により基質を触媒近傍に位置固定することが可能となり、効率的に分子内反応が進行すると期待した (Scheme 2b)。

(a) Previous work by Costas, M. et al. (2013)



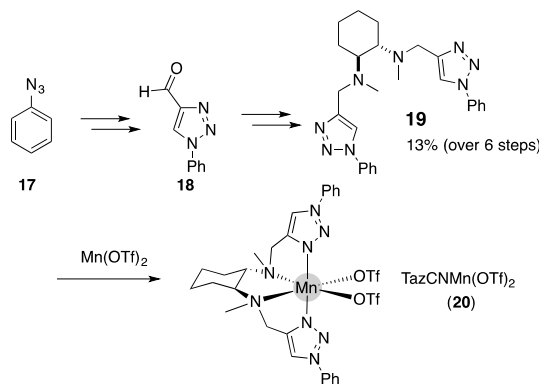
(b) This time work



Scheme 2. Lactonization via C-H oxidation

まず、N4 配位子がより高い酸化活性を示した知見に基づき、Fe 錯体の酸化反応において用いられている N4 配位子を中心に Mn 錯体の合成を行った。今回新規に合成したトリ

アゾール配位子を例にして、合成法を Scheme 3 に示す。このような合成法に従い、様々な Mn 錯体を調製した。それらのうち、代表的なものを Figure 2 に示す。



Scheme 3. Synthesis of 1,2,3-Triazol-type ligand

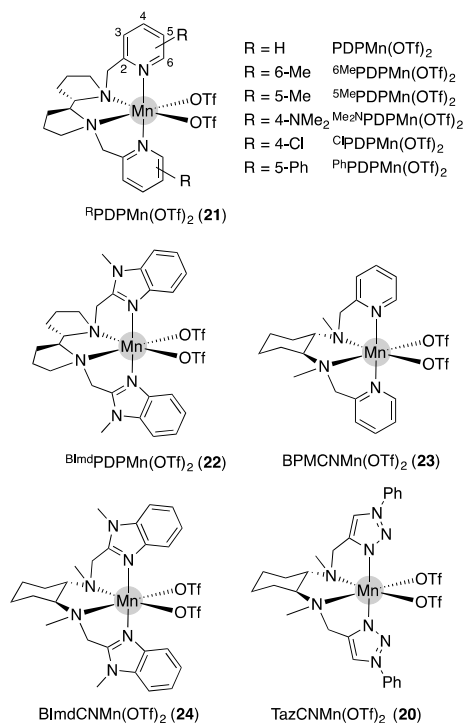


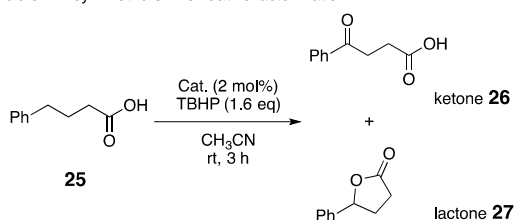
Figure 2. Selected examples of catalysts examined

次に合成した Mn 錯体を用いて、アセトニトリル中、4-フェニル酪酸 (25) を基質とする C-H 酸化的不斉ラクトン化反応を検討した (Table 2)。White らによって報告されている N4 型配位子 PDP 配位子を有する Mn 錯体を用い、過酸化水素を酸化剤とする場合、反応は全く進行せずに原料回収となったが、TBHP を用いると、ケトン体 26 が副生するものの、目的のラクトン体 27 を 47%、18% ee で得ることができた (Table 1, Entry 1)。PDP を軸として触媒構造のマイナーチューニングにより収率や選択性の改善を図ったが、反応効率を劇的に向上させる触媒を見出すことはできなかった (Entries 2-7)。酸化剤や溶媒、反応温度等の反応条件を種々変更して検討したものの、収率や選択性の向上は見られ

なかった。

そこで、配位子のジアミン骨格を変更し、シクロヘキサンジアミンへと変更したところ、選択性が向上した (entry 10)。また、アピカル方向の配位子の構造を検討したところ、ピリジル配位子に比べベンゾイミダゾールを有する錯体 **24** はケトン体を副生することなく、ラクトン体をより高い立体選択性で与えることが分かった。さらに、芳香環上にやや酸性度の高い水素を有し、水素結合供与体として期待される 1,2,3-トリアゾールを側鎖に有する配位子 TazCN (**19**) を新規に設計・合成した (Scheme 3)。1,2,3-トリアゾール 5 位の水素は水素結合能を有することが知られており、基質-触媒間の相互作用の向上が期待された。本配位子から調製した Mn 錯体を用いて不斉ラクトン化反応を検討したところ、依然として反応効率が低く、目的物は 11% しか得られなかったが、選択性は 33% ee に向上した。

Table 2. Asymmetric C-H oxidative lactonization



Entry	Cat.	Yield (%)			Ee of 27 (%)
		25	26	27	
1	PDP Mn(OTf) ₂	21	15	47	18
2	⁶ MePDP Mn(OTf) ₂	81	7	8	5
3	⁵ MePDP Mn(OTf) ₂	12	22	35	20
4	MezNPDP Mn(OTf) ₂	20	18	40	8
5	ClPDP Mn(OTf) ₂	54	4	15	26
6	PhPDP Mn(OTf) ₂	21	15	47	18
7	BlmdPDP Mn(OTf) ₂	17	26	55	18
8	BPMC NMn(OTf) ₂	59	12	24	20
9 ^a	BPMC NMn(OTf) ₂	26	10	50	23
10 ^b	BPMC NMn(OTf) ₂	30	19	23	27
11	BlmdCN Mn(OTf) ₂	78	—	13	27
12 ^c	TazCN Mn(OTf) ₂	70	—	11	33

a) 10 mol % of the catalyst was used. b) Acetone was used as solvent. c) 10 mol % of the catalyst was used.

カルボニル酸素とトリアゾール 5 位水素の原子間距離を考慮すると、本反応においては基質-トリアゾール間の直接的相互作用ではなく、系中で生じた *t*-BuOH を介した水素結合による間接的相互作用が反応性および立体選択性に影響する可能性があり、基質の位置固定に影響しているのではないかと考えている (Figure 3a)。また、Brønsted 酸による 3 位窒素のプロトン化で生じるトリアゾリウム塩は 5 位水素の酸性度向上に起因して高いアニオン認識能を示すことが知られている。そこで、基質との直接的相互作用、およびキラルカウンターアニオンとのイオン対形成による高次不斉反応場の構築による反応性・立体選択性向上を期待して、キラルリン酸などの添加効果を検討した (Figure 3b)。し

かしながら、これらの添加剤によって基質自身の金属中心への配位が競合的に阻害される傾向があったためか、期待していた立体選択性の改善はみられなかった。

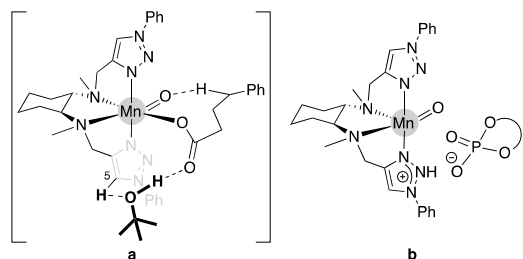


Figure 3

今後、*cis-α* 配位様式が優先する、より効率的に高活性金属オキソ種を生成する支持配位子を設計・合成し、基質の中心金属への接近経路を効果的に制御することで反応性および立体選択性の改善を目指す。

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 0 件)

〔学会発表〕(計 1 件)

太田裕也、江上寛道、川戸勇士、濱島義隆 「キラル金属錯体を用いた酸化的不斉ラクトン化反応」第 32 回有機合成化学セミナー 2015 年 9 月 15 日~17 日(湯河原)

〔図書〕(計 0 件)

〔産業財産権〕

出願状況(計 0 件)

取得状況(計 0 件)

〔その他〕

ホームページ等

<http://w3pharm.u-shizuoka-ken.ac.jp/Isocus/>

6. 研究組織

(1) 研究代表者

濱島 義隆 (HAMSHIMA YOSHITAKA)
静岡県立大学・薬学部・准教授
研究者番号：40333900

(2) 研究分担者

()

研究者番号：

(3) 連携研究者

()

研究者番号：