

平成 30 年 6 月 27 日現在

機関番号：34310

研究種目：挑戦的萌芽研究

研究期間：2015～2017

課題番号：15K14226

研究課題名(和文) 金属オキソ種を活性種とするフッ素化触媒の開発

研究課題名(英文) Development of fluorination catalysts generating metal oxo species as active species

研究代表者

人見 穰 (Hitomi, Yutaka)

同志社大学・理工学部・教授

研究者番号：20335186

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,000,000円

研究成果の概要(和文)：天然に存在し、温和な条件でアルカンのC-H結合を直接ハロゲン化する単核非ヘム鉄酵素SyrB2の触媒反応機構に学び、フッ素化触媒を開発することを目指した。ハロゲン化酵素SyrB2の酸化活性種の特徴は、シスの関係にあるオキソ基とハロゲン配位子を有するCl-Fe(IV)=O種である。本研究では、この酸化活性種を再現するために、シスの関係にある2つの配位交換可能な配位座を有する鉄錯体を合成し、C-Hフッ素化触媒反応を評価した。その結果、鉄錯体を触媒としてフッ素化生成物を得ることに成功した。

研究成果の概要(英文)：Inspired by the reaction mechanism of mononuclear nonheme iron enzyme, SyrB2, which catalyzes direct halogenation of alkane C-H bonds under mild conditions, novel fluorination catalysts have been designed. SyrB2 generates nonheme oxoiron(IV) species as an active oxidant, which has a halogen ligand coordinated cis to the oxygen ligand. In order to reproduce the biological oxidant, new iron complexes that contain two cis-labile coordination sites have been synthesized. Some fluorinated products have been obtained using the catalysts under mild conditions.

研究分野：生物無機化学

キーワード：鉄錯体 触媒 フッ素化 オキソ種

1. 研究開始当初の背景

医薬などの生理活性化合物にフッ素原子を導入すると、毒性の軽減、薬効の増大などが生じることが知られている。これらの効果は、含フッ素化合物の4つの特徴に起因する。1) フッ素原子が高い疎水性をもつために、標的蛋白質への親和性が向上する。2) フッ素近傍の電子密度がさがるために酵素による分解への耐性が向上する。3) C-F結合は、C-H結合よりも安定であり、酵素による酸化的分解が抑制される(ブロック効果)。4) フッ素原子は水素原子に次いで小さいために水素をフッ素に置き換えても生体が識別できない(ミミック効果)。このような魅力ある物性に加え、5-フルオロウラシル(抗がん剤)などの例もあり、医薬開発において含フッ素化合物への関心が高まっている。また、放射性的¹⁸Fを含む化合物は、PET法を用いた腫瘍の可視化や薬物動態研究に利用されている。これら含フッ素化合物への関心の高まりに伴い、簡便に医薬化合物にフッ素を導入することが重要な課題になっている。しかし、複数の官能基を有する分子の特定の位置に選択的にフッ素を導入することは、合成化学的に困難であり、多くの研究者によってフッ素化試薬が活発に開発されてきた。例えば、アルコールやカルボニル化合物から脱酸素的にフッ素置換を行う試薬などが既に開発されている。しかし、上述のフッ素の『ミミック効果』を最大限に活かすためには、医薬化合物のC-H結合を直接C-F結合に変換できる新しいフッ素化試薬の開発が望まれていた。特に¹⁸F-PET造影剤の場合、¹⁸Fの半減期は120分であり、既存の医薬化合物のC-H結合をワンステップ反応により高速にC-F結合に変換するメリットは大きい。

2. 研究の目的

本研究では、天然に存在し、温和な条件下でアルカンのC-H結合を直接ハロゲン化する単核非ヘム鉄酵素 SyrB2 (シリノマイシン合成酵素 2) の触媒反応機構に学び、フッ素化医薬品、PET 造影剤の合成が可能なバイオインスパイアード型フッ素化触媒を開発することを旨とした。ハロゲン化酵素 SyrB2 は、シリノマイシンの生合成に関わる単核非ヘム鉄酵素であり、塩素イオンをハロゲン源にスレオニン末端のメチル基のC-H結合を塩素化する。SyrB2 の反応機構は、C-H結合を水酸化する単核非ヘム鉄酵素であるタウリンジオキシゲナーゼ (TauD) などの単核鉄依存型酸化酵素のものと酷似している。両酵素とも、活性中心に生成するオキソ鉄4価種によって、基質のC-H結合から水素原子を引き抜く。その後、生成した基質の炭素ラジカルに鉄イオン上の塩素配位子がClラジカルとして結合すると基質の塩素化反応 (SyrB2) が、ヒドロキソ配位子がOHラジカルとして結合すると基質の水酸化反応 (TauD) が達成される。

3. 研究の方法

既に我々は、ハロゲン化酵素 SyrB2 によるハロゲン化反応の鍵反応であるオキソ種によるC-H結合からの水素原子の引き抜き反応と鉄-X(ハロゲン)結合のラジカル開裂を伴うC-X結合反応のうち、前者の反応を極めて選択的に行う一群の単核鉄錯体を開発している。我々が開発した Fe(dpaq^H)(dpaq^H = 2-[bis(pyridin-2-ylmethyl)amino]-N-(quinolin-8-yl)acetamido) は、過酸化水素との反応によりオキソ鉄(V)種 (CSI-MS により観測) を与え、基質に含まれる特定のC-H結合から水素原子を引き抜き水酸化する。いずれの触媒も 2007 年に White らによって Science 誌に報告され、Sigma-Aldrich より市販されている White-Chen 触媒よりも選択性、触媒回転数ともに高い。さらに、配位子上に種々の置換基を導入することで、オキソ基のトランス位に位置するアミドアニオンから鉄オキソ部位への電子供与性をコントロールし、選択性と触媒回転数を更に向上させることにも成功している。

ハロゲン化酵素 SyrB2 の酸化活性種の特徴は、シスの関係にあるオキソ基とハロゲン配位子を有する Cl-Fe(IV)=O 種である。本研究では、この酸化活性種を再現するために、シスの関係にある2つの配位交換可能な配位座と Fe(dpaq^H) 錯体の特徴であるカルボキシルアミドアニオン配位とを共に有する H-propaq

((2S)-1-(pyridin-2-ylmethyl)-N-(quinolin-8-yl)pyrrolidine-2-carboxamide) およびカルボキシルアミドアニオン配位を持たない窒素四座配位子である tris(2-pyridylmethyl)amine (tpa) を用いて、対応する鉄錯体を合成し、C-H フッ素化触媒反応を評価した。

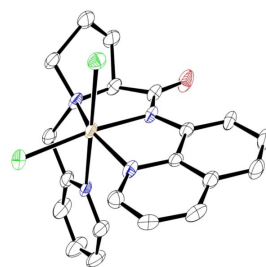


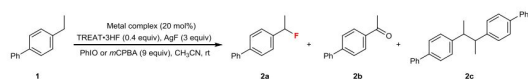
図1 Fe-propaq 錯体の結晶構造

鉄錯体 [Fe(dpaq^H)Cl]Cl および Fe(tpa)Cl₂ は既報に従い合成した。H-propaq は、Boc-プロリンを原料に4ステップで合成した。H-propaq のアセトニトリル溶液に当量のトリエチルアミンおよび塩化鉄(III)を加え、Fe(propaq)Cl₂ を緑色粉末として得た。Fe(propaq)Cl₂ をアセトニトリルと酢酸エチルの混合溶液から、X線結晶構造解析に必要な単結晶を得た。単結晶構造解析の結果、Fe(propaq)Cl₂ はシスの関係にある配位交換可能な2つの配位座を有することを確認した(図1)。

ヨードシルベンゼン (PhIO) は、ジアセトキシヨードベンゼンを 4N NaOH を用いて加水分解することにより調製した。メタクロロ過安息香酸 (*m*CPBA) は、リン酸緩衝溶液とジエチルエーテルを用いる分液操作により精製した。

アルカンのフッ素化反応は次の手順で行った。乾燥したシュレンク管に 4-エチルピフェニル 60 mg (0.33 mmol)、鉄錯体 (0.066 mmol, 0.2 当量)、フッ化銀 (I) (AgF) 125 mg (0.99 mmol, 3.0 当量) を秤入れ、窒素置換した。その後、シリンジを用いて、トリエチルアミン三フッ化水素酸塩 (TREAT·3HF) 21 μ L (0.13 mmol, 0.4 当量) を含むアセトニトリル 1.0 mL を入れ、窒素置換した。窒素気流下、600 rpm で撹拌をしながら、*m*CPBA 509 mg (2.95 mmol, 9.0 当量) を数回に分けて加えた。反応開始から 6 時間撹拌した。その後、定量解析の基準物質としてジメチルスルホンを添加し、シリカゲルカラムクロマトグラフィーによって触媒を除去、NMR および HPLC 測定を行った。

4. 研究成果



run	catalyst	oxidant	yield (%)		
			2a	2b	2c
1	Fe(tpa)Cl ₂	PhIO ^a	-	-	-
2	Fe(propaq)Cl ₂	PhIO ^a	-	-	-
3	Mn(propaq)Cl ₂	PhIO ^a	0.6	-	-
4	Mn(dpaq ^H)Cl ₂	PhIO ^a	0.5	-	-
5	Mn(OAc) ₂	PhIO ^a	0.3	-	-
6	none	PhIO ^a	3.4	-	-
7	Fe(tpa)Cl ₂	<i>m</i> CPBA ^a	21	24	49
8	Fe(tpa)Cl ₂	<i>m</i> CPBA ^b	1	60	6
9	Fe(propaq)Cl ₂	<i>m</i> CPBA ^a	56	n.d	27
10	Fe(propaq)Cl ₂	<i>m</i> CPBA ^b	3	44	7
11	FeCl ₃	<i>m</i> CPBA ^a	n.d.	71	29

^aportionwise addition; ^badded at once.

フッ素源として、AgF および TREAT·3HF を用いた場合の反応結果を Table 1 にまとめる。酸素添加剤として PhIO を用いた場合、フッ素化反応は全く進行せず (run 1, 2), Mn(propaq)Cl₂, Mn(dpaq^H)Cl, Mn(OAc)₂ を触媒として用いた場合、フッ素化反応がわずかに進行した (run 3-5)。しかし、触媒を添加しない場合にもフッ素化反応が進行することが判明した (run 6)。

酸素添加剤として *m*CPBA をゆっくりと添加した結果、Fe(tpa)Cl₂, Fe(propaq)Cl₂ の何れもフッ素化生成物 1a が得られることが判明した。Fe(tpa)Cl₂ 用いた場合は、ケトン 2b が得られるのに対し Fe(propaq)Cl₂ を用いた場合では、ケトン 2b は全く得られないことが判明した (run 7, 9)。また、いずれの場合も二酸化生成物 2c が得られた。一方、*m*CPBA を一度に添加するとフッ素化生成物の生成量が減少することが判明した (run 8, 10)。単純な鉄塩を用いた場合では、*m*CPBA をゆっくりと添加しても、フッ素化生成物は全く得られなかった (run 11)。

< 引用文献 >

- T. Furuya, A. S. Kamlet, T. Ritter, *Nature*, 2011, 473, 470
 K. Müller, C. Faeh, F. Diederich, *Science*, 2007, 317, 1881.
 W. Liu, J. T. Groves, *Angew. Chem., Int. Ed.*, 2013, 52, 6024.
 W. Liu, X. Huang, J. T. Groves, *Nat. Protoc*, 2013, 8, 2348.
 L. C. Blasiak, F. H. Vaillancourt, C. T. Walsh, C. L. Drennan, *Nature*, 2006, 440, 368.
 Y. Hitomi, K. Arakawa, M. Kodera, *Chem. Commun.* 2014, 50, 7485.
 Y. Hitomi, K. Arakawa, M. Kodera, *Chem. Eur. J.*, 2013, 19, 14697.
 Y. Hitomi, K. Arakawa, T. Funabiki, M. Kodera, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2012, 51, 3448.
 M. S. Chen, M. C. White, *Science*, 2007, 318, 783.
 S. Furukawa, Y. Hitomi, T. Shishido, T. Tanaka, *Inorg. Chim. Acta*, 2011, 378, 19.
 H. Sun, B. Wang, S. G. DiMugno, *Org. Lett.* 2008, 10, 4413.

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計 1 件)

人見 穰、鉄オキソ種により選択的に不活性 C-H 結合を酸化する触媒の設計、ファルマシア (日本薬学会) 査読無、53 巻、2017、870-874

DOI: 10.14894/faruawpsj.53.9_870

〔学会発表〕(計 12 件)

人見 穰、カルボキサミド配位単核非ヘム鉄錯体を用いた選択酸化触媒の開発、第 120 回触媒討論会、2017 年 9 月

人見 穰、Site-Selective C-H Bond Oxidation Catalyzed by Mononuclear Nonheme Iron Complexes: Additive Effects of Carboxylic Acids、2017 DGIST Global Innovation Festival、2017 年 11 月

人見 穰、カルボキサミド配位単核非ヘム鉄錯体を用いた選択酸化触媒の開発、第 120 回触媒討論会、2017 年 9 月

人見 穰、Biologically Useful Functional Models of Metalloenzymes、8th Asian Biological Inorganic Chemistry Conference、2016 年 12 月

人見 穰、Bioinspired Iron Catalysts for Selective Alkane Hydroxylation、1st Japan-Australia Joint Symposium on Coordination Chemistry、2016 年 9 月

南出 実穂、山村 諒、小寺 政人、人見 穰、単核錯体を用いた C-H ハロゲン化反応、日本化学会第 96 春季年会、2016 年 3 月
 熊崎 航介、小寺 政人、人見 穰、選択酸化触媒となる単核鉄錯体の開発、第 48

回酸化反応討論会、2015年10月
南出 実穂、山村 諒、小寺 政人、人見 穰、
マンガン錯体を用いる C-H フッ素化反応、
第 48 回酸化反応討論会、2015年10月
増田 瑛介、小寺 政人、人見 穰、単核
マンガン錯体を触媒とする選択アルカン
酸化、第 48 回酸化反応討論会、2015年
10月
平松 南実、荒川 健吾、小寺 政人、人
見 穰、カルボキシルアミド配位を有する
単核鉄(IV)オキソ錯体の反応性、第 48 回
酸化反応討論会、2015年10月
増田 瑛介、小寺 政人、人見 穰、カル
ボキシルアミド配位を有するマンガン錯
体を触媒とするアルカン選択酸化、第 116
回触媒討論会、2015年9月
人見 穰、 Selective Alkane
Hydroxylation by Basic Oxidation Species
Supported by Carboxylamido Ligands、
IUPAC - 2015、2015年8月

〔その他〕

ホームページ等

<http://yutakahitomi.strikingly.com/>

6. 研究組織

(1) 研究代表者

人見 穰 (HITOMI, Yutaka)

同志社大学・理工学部・教授

研究者番号：20335186