

184. 複核触媒の創製と酸化的分子変換

濱島 義隆

静岡県立大学 薬学部 医薬品創製化学分野

Key words : 環境調和型合成, フェノール酸化, 不斉 C-H 酸化反応, 複核金属錯体, 非ヘム鉄酸化触媒

緒言

持続可能な社会の構築に向けて、医薬品合成の分野においても廃棄物を最小限に軽減した物質生産が求められており、出発原料の C-H 結合を直接変換する反応は注目を集めている。近年、生体内の酸化酵素をモデルとした Fe 触媒を用いる C-H 直接変換反応が次々と開発されている。

中でも、酸化的カップリング反応は形式的な脱水素を伴いながら C-H 結合から直接的に炭素-炭素結合を形成できる有用な反応であるが、酸化反応の制御が難しいため精密有機合成に適用するには飛躍的な技術向上が求められている。我々の研究室では、酸化的炭素-炭素結合形成反応を新しい化学合成を開拓するための基盤技術と位置づけ、それを可能とする触媒の開発研究を開始した。最初のステップとして我々は、これまで取り組んできた糖尿病治療効果を有するポリフェノールの一種である Teadenol A 及び B の全合成の経験などから、具体的な課題としてフェノールの酸化反応に興味を持った。フェノールは医薬品を始めとする様々な化合物群に普遍的に存在する基本骨格であり、その酸化はモルヒネを含む有用天然物が生合成される鍵工程であるため、基質一般性が高く、環境負荷のない酸化剤を用いる触媒的酸化反応の開発は合成化学的に極めて意義深い。

また、我々は低分子人工触媒による C-H 不斉酸化に興味を持った。C-H 結合の直接的な酸素官能基化は、様々な反応条件に対して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で redox economy に適う反応であり、官能基の保護・脱保護を省略できるため atom economy の観点からも優れた反応と言える。一方で、人工触媒による C-H 不斉酸化は活性種である金属オキソ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困難であり、依然として触媒活性、位置・立体選択性に多くの課題を残している。これらを解決するための具体的な課題として、基質補足型非ヘム鉄酸化触媒を用いた C-H 酸化的不斉ラクトン化反応を検討することとした。

上記二点、フェノールの酸化反応及び C-H 酸化的不斉ラクトン化反応に関するこれまでの成果を以下に報告する。

方法、結果および考察

1. 新規金属複核錯体の創製と酸化活性評価

生合成を模倣すべく、フェノールの酸化反応は古くから検討されてきた。Fe や Cu の単核触媒によるナフトールの酸化的二量化反応が知られているが、反応性が低いフェノールの酸化に関しては触媒的手法が未開拓であり、酸化剤としてバナジウム、タリウム、水銀などの毒性が高い金属試薬や超原子化ヨウ素試薬を化学量論量以上用いる必要があった。そこで、より強力な活性を示す触媒の開発を目指して、酸化酵素の活性中心を参考に金属二核錯体を設計し、その触媒活性を評価することとした。生物無機化学的研究から二核化することで触媒の酸化電位が低下し酸素分子による Fe イオンの酸化が加速されることが知られているため¹⁾、温和な条件で反応性の高い活性種を迅速に発生させ得ると期待した。また、フェノール酸化では酸化剤の種類や芳香環上の置換基の性質により複数の活性種が生成する可能性があるため、様々な副生成物を生じて目的物の収率が低下する傾向にある (図 1a)。したがって、金属二核錯体の触媒ポケット内で反応を行うことで反応位置を制限することが可能となれば、これまで制御不能であった位置および立体選択性も改善できると期待された。基質フェノールが中心金属に配位する際に二核架橋構造が切断されない配位子デザインとして、フェノールや 1,8-ナフチリジンを基本骨格として採用し、金属二核架橋構造を有する金属錯体の合成を開始した (図 1b)。

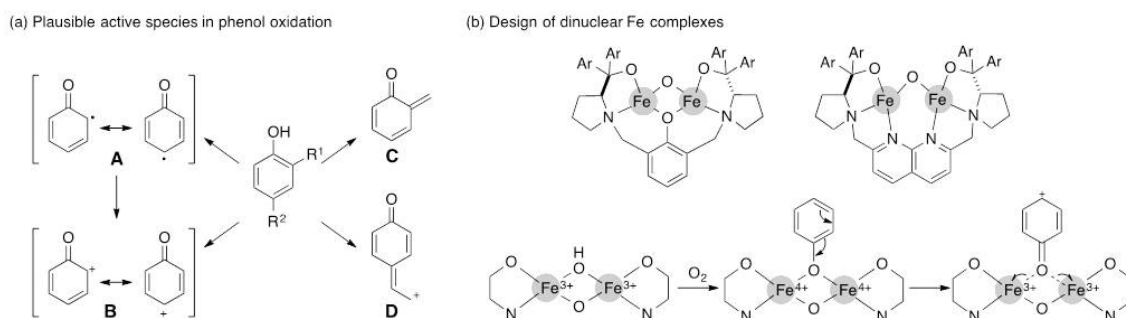


図1. フェノール酸化

(a) フェノールの酸化変換における課題、(b) 複核触媒のデザイン。

まず、フェノールをコアとする支持配位子を用いた錯体合成について記した (図2)。Trost らにより報告されている Zn 二核錯体に着目し²⁾、ジフェニルプロリノール側鎖を有するベンジルアルコール型配位子 **1** を合成して種々の Fe 塩を用いて Fe 二核錯体の調製を試みたが安定な Fe 錯体は得られなかった (図2a)。そこで、配位点を増やす目的で 8-アミノキノリン由来のアミド側鎖³⁾ を有する新規アミド型配位子 **2** を合成して、Fe 二核錯体合成を検討した。水酸化ナトリウム存在下で $\text{Fe}(\text{NO}_3)_3$ と反応させることにより、安定な Fe 単核錯体が生成することがエレクトロスプレーイオン化質量分析法 (ESI-MS) により確認されたが、いずれの条件においても目的とする Fe 二核錯体を得ることは困難であった (図2b)。弱配位性のアミドを有し、配位する窒素官能基が直線的に連なる配位子 **2** の剛直性が錯体形成に不利であったと考えられたため、より配位力が強く、かつ構造的柔軟性を有するビスピリジルメチル型配位子 **3** を合成した (図2c)。種々金属塩との錯体形成を試みたところ、 $\text{Fe}(\text{OAc})_2$ との反応により望みの Fe 二核錯体の生成を示唆する ESI-MS 結果を得た。また、本配位子 **3** は $\text{Cu}(\text{OAc})_2$ との反応においても Cu 二核錯体を安定に生成することが確認された。一方で、得られた複核錯体の酸化触媒活性を 2-ナフトール (**4**) の酸化的二量化反応にて評価したが、酸化剤や溶媒等を詳細に検討しても目的的二量化反応は全く進行せず原料回収となった。反応後の溶液の ESI-MS 解析結果から、触媒二核錯体に係るイオンピークの消失が確認されたことから、配位子中のフェノール自身が酸化され、安定な二核錯体構造が壊れていることも考えられた。

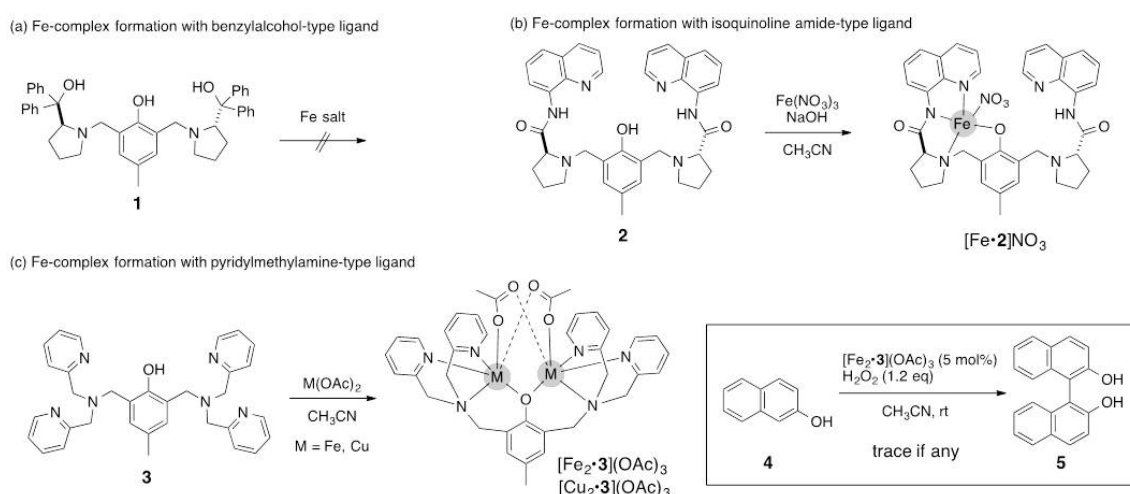


図2. 種々の支持配位子を用いる錯体合成

(a) ベンジルアルコール型配位子、(b) アミド型配位子、(c) ピリジルアミン型配位子。

そこで、より酸化的条件に安定であると予想される 1,8-ナフチリジンをコアとする複核錯体の合成を行った⁴⁾。フェノール型配位子で錯化に有効であったピリジルメチル型側鎖の検討を主に行った(図3)。BPMAN(6)はFe塩やMn塩とは安定複核錯体を形成しなかったが、Cu(OTf)₂との反応により μ -ヒドロキソ Cu 二核錯体を生成した(図3b)。これまで主に利用してきた N4 型配位子に代えて配位性窒素官能基を減らした N3 型配位子 BPMMeAN (7) や BPMBnAN (8) は、Cu 塩や Mn 塩と安定な二核錯体を形成することが確認できた一方、Fe 塩を用いた場合には単核錯体が得られやすいことが判明した。得られた錯体の酸化触媒活性は 2-ナフトール (4) の酸化的二量化反応にて評価した。いずれの Cu、Mn 二核錯体を用いた場合においても目的の二量化反応が全く進行しなかったが、予想に反して Fe 単核錯体[Fe(BPMMeAN)](OTf)₃を用いた際に、目的の酸化的二量化が α -クロロベンゼン中で円滑に進行し、BINOL (5) が収率 62% で得られた。しかしながら、同条件下では目標とするフェノール誘導体 9 の酸化的二量化は全く進行せず、分子内求核剤を有するフェノール誘導体 11 や 13 の酸化的分子内環化反応も進行しなかった(図3c)。上記の結果は、やはり単核錯体ではフェノール酸化を進行させる十分な酸化活性を備えていないことを示すと同時に、今回合成した 1 分子がふたつの金属イオンに配位し得る一連の配位子群から調製した rigid な構造を有する二核金属錯体においては、基質配位が立体的影響などの要因により非効率であり、図 1b で示す想定反応中間体を経るスムーズな電子移動が進行していないことを示唆している。なお、得られた種々の金属二核錯体を用いてスチレン誘導体のエポキシ化反応やベンジル位 C-H 酸化反応のようなオキソ酸化反応においても酸化触媒活性を評価したが、いずれの場合も目的とする酸化反応は進行しなかった。

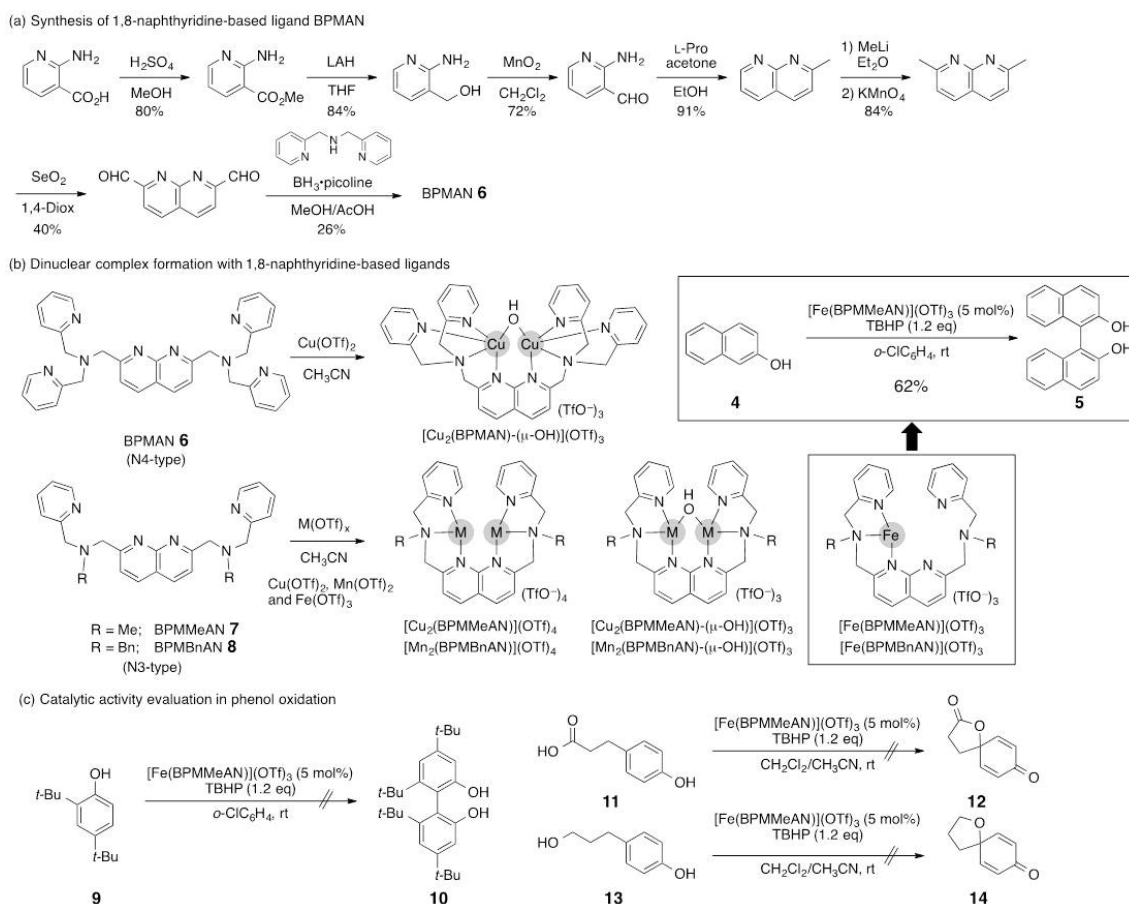


図3. 1,8-ナフチリジン型錯体の合成と活性評価

(a) BPMAN 合成、(b) 複核錯体の合成、(c) Fe 単核錯体[Fe·7](OTf)₃の酸化触媒活性評価。

今後、今回得られた複核錯体を加水分解反応や光励起によるプロトン-電子共役移動型反応などの生体内反応を模倣する人工触媒としての応用も考慮しながら、検討の余地を残している異種複核錯体の創製や計算化学的アプローチを軸にした詳細な構造解析・修飾を実施する予定である。

2. 基質補足型非ヘム酸化触媒を用いた C-H 酸化的不斉ラクトン化反応の開発

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見出した(図4a)⁵⁾。本反応では、Que らが提唱するように⁶⁾、カルボン酸添加剤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シ種が効果的に生成していると考えられる。我々は、本反応機構に着目した C-H 酸化的不斉ラクトン化反応の興味をもった。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、カルボン酸を介して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想定した(図4b)。

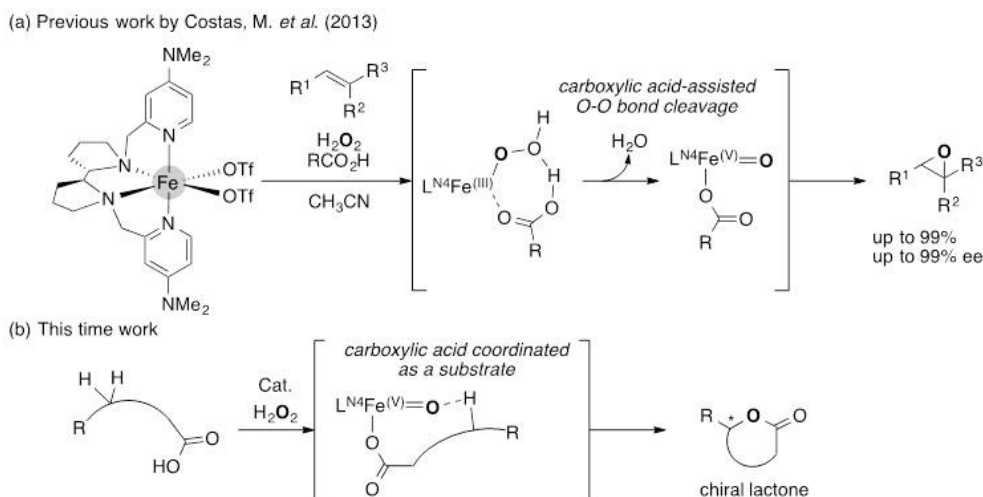


図4. 作業仮説

(a) 非ヘム鉄酸化触媒による不斉エポキシ化反応、(b) C-H 酸化的不斉ラクトン化反応。

初めに、配位子には Fe 錯体の酸化活性が既に報告されている BPMCN を選択し、中心金属には Fe よりも反応性が高いと考えられる Mn を用いて、アセトニトリル中、4-フェニル酪酸 (**15**) を基質とする酸化的不斉ラクトン化反応を検討した。過酸化水素を酸化剤として用いた場合、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 **16** の副生が確認されたものの、目的のラクトン体 **17** を 24%、20% ee で得ることができた(表1, Entry 1)。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。また、White らによって報告されている N4 型配位子 PDP⁷⁾ を軸とした触媒構造の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困難であった(Entries 2-9)。

表 1. Mn 触媒による酸化的ラクトン化反応

Entry	Cat.	Yield (%)			Ee of 17 (%)
		15	16	17	
1	BPMCnMn(OTf) ₂	59	12	24	20
2	BlmdCNMn(OTf) ₂	78	—	13	27
3	PDPMn(OTf) ₂	21	15	47	18
4	⁶ MePDPMn(OTf) ₂	81	7	8	5
5	⁵ MePDPMn(OTf) ₂	12	22	35	20
6	Me ² NPDPMn(OTf) ₂	20	18	40	8
7	ClPDPMn(OTf) ₂	54	4	15	26
8	PhPDPMn(OTf) ₂	21	15	47	18
9	BlmdPDPMn(OTf) ₂	17	26	55	18

そこで、基質補足性のより大きな新規触媒として、側鎖に1,2,3-トリアゾールを有する新規配位子 TazCN (**18**) を設計・合成した (図 5a)。トリアゾール 5 位の水素は高い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⁸⁾。しかしながら、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場合でも、選択性がわずかに向上したものの反応効率が低く、目的物 **17** は 11 % しか得られなかった (図 5b)。Mn に配位した基質の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効率に影響する可能性が示唆された。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カチオンは、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、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種々アルコール系添加剤、(キラル) Brønsted 酸添加剤を検討した (図 5c)。しかしながら、これら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障害されるためか、期待していた反応効率の改善は見られなかった。

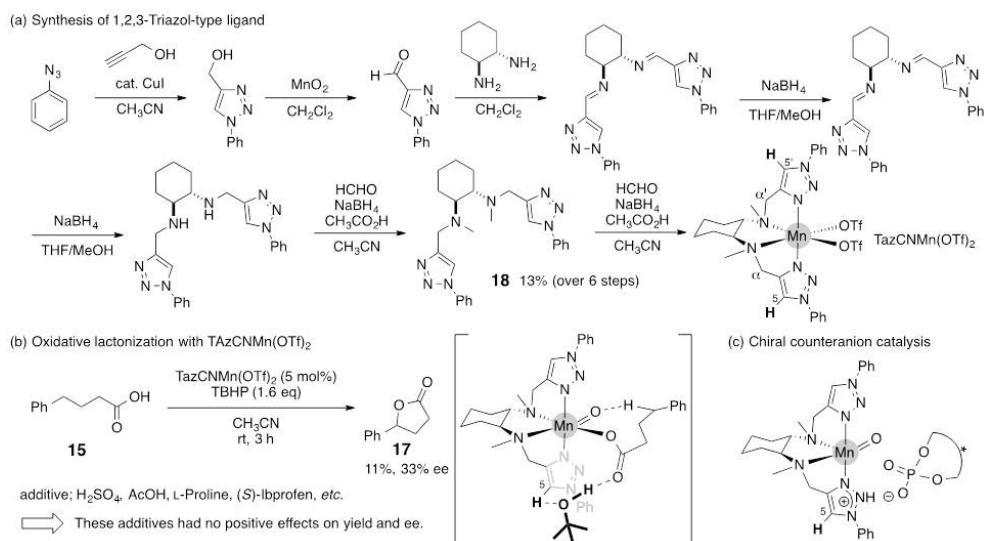


図 5. 新規触媒の合成と活性評価

(a) トリアゾール型配位子の合成、(b) 新規 Mn 錯体を用いた酸化的ラクトン化反応、(c) キラルアニオンによる高次不斉場の構築。

今後、*cis*-*a* 配位様式が優先する、より効率的に高活性金属オキソ活性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及び立体選択性の改善を目指す。現在、Nam、Sun らの報告例⁹⁾を参考に *cis*-*a* - *cis*-*β* 間の平衡に影響を及ぼし得る側鎖アミン *a*、*a'* 位への置換基効果の検討、及び一意的に *cis*-*a* 配位をとる新規支持配位子の設計・合成を行い、種々の酸化反応を用いた酸化触媒活性の評価を鋭意行っている。

共同研究者

本研究の共同研究者は、静岡県立大学薬学部医薬品創製化学分野の江上寛通博士および川戸勇士博士である。最後に、本研究にご支援を賜りました上原記念生命科学財団に深く感謝申し上げます。

文 献

- 1) Strautmann JB, George SD, Bothe E, Bill E, Weyhermüller T, Stammer A, Bögge H, Glaser T. Molecular and electronic structures of mononuclear iron complexes using strongly electron-donating ligands and their oxidized forms. *Inorg Chem.* 2008;47(15):6804-24. doi: 10.1021/ic800335t. PubMed PMID: 18582030.
- 2) Trost BM, Yeh VS, Ito H, Bremeyer N. Effect of ligand structure on the zinc-catalyzed Henry reaction. Asymmetric syntheses of (-)-denopamine and (-)-arbutamine. *Org Lett.* 2002;4(16):2621-3. doi:10.1021/ol020077n. PubMed PMID: 12153193
- 3) Reddy BVS, Bhavani K, Raju A, Yadav JS. A novel trifunctional organocatalyst for the asymmetric aldol reaction: a facile enantioselective synthesis of β -hydroxyketones. *Tetrahedron: Asymmetry* 2011;22(8): 881-6. doi:10.1016/j.tetasy.2011.05.001
- 4) He C, Lippard SJ. Design and synthesis of multidentate dinucleating ligands based on 1,8-naphthyridine. *Tetrahedron* 2000;56(42):8245-52. doi:10.1016/S0040-4020(00)00748-1
- 5) Cussó O, Garcia-Bosch I, Ribas X, Lloret-Fillol J, Costas M. Asymmetric epoxidation with H₂O₂ by manipulating the electronic properties of non-heme iron catalysts. *J Am Chem Soc.* 2013;135(39):14871-8. doi: 10.1021/ja4078446. PubMed PMID: 24060452.
- 6) Mas-Ballesté R, Que L Jr. Iron-catalyzed olefin epoxidation in the presence of acetic acid: insights into the nature of the metal-based oxidant. *J Am Chem Soc.* 2007;129(51):15964-72. doi: 10.1021/ja075115i PubMed PMID: 18052063.
- 7) Chen MS, White MC. A predictably selective aliphatic C-H oxidation reaction for complex molecule synthesis. *Science.* 2007;318(5851):783-7. doi: 10.1126/science.1148597 PubMed PMID: 17975062.
- 8) Ohmatsu K, Kiyokawa M, Ooi T. Chiral 1,2,3-triazoliums as new cationic organic catalysts with anion-recognition ability: application to asymmetric alkylation of oxindoles. *J Am Chem Soc.* 2011;133(5):1307-9. doi: 10.1021/ja1102844 PubMed PMID: 21204518.
- 9) Miao C, Wang B, Wang Y, Xia C, Lee YM, Nam W, Sun W. Proton-promoted and anion-enhanced epoxidation of olefins by hydrogen peroxide in the presence of nonheme manganese catalysts. *J Am Chem Soc.* 2016;138(3):936-43. doi: 10.1021/jacs.5b11579. PubMed PMID: 26720313