

# 酸素酸化にプロトン、電子移動システムは不可欠か？

九州大学大学院理学研究院 香月 昂

## 1. はじめに

酸化、還元は化学の基本反応であり、ともに重要な物質変換法である。とりわけ酸化反応の多くは官能基導入と密接な関係があり有用物質合成に広く利用されている。生体内の物質変換でも酸化反応は官能基導入に重要な役割を果している。生体内の酸化を司る酵素には多くの種類があるが、例えば、モノオキシゲナーゼは分子状酸素を酸化剤に用いる反応を高立体選択的に触媒し目的化合物のみを与える。副生成物は一般に水のみである。この生体内酸化に匹敵する効率的な化学的酸化反応の開発は、有機合成の重要課題のひとつである。上記の酵素反応が進行するためには、酸素の活性化が必要であり、そのためにプロトンおよび電子移動が必要となる。生体内の酸化システムは複数の酵素が関与する精緻なプロトンおよび電子移動システムを含んでいる。酵素触媒酸化反応に匹敵する酸化反応を実現するためには、生体内と異なるプロトンおよび電子移動反応のシステムを構築するか、この移動システムを必要としない酸素酸化の開発が必要である。筆者らは、これらのことを考慮して、生体内酸化反応に匹敵する酸化反応の開発を目指してきた。これまでに得られた結果を紹介する。

## 2. 解決すべき課題

生体内酸化反応は、高立体および高官能基選択的であり、さらに分子状酸素を酸化剤に用いるために原子効率が高く、副生成物も環境に負荷を与えない水のみという特徴を有している。反応は体温で進行し、余分な加熱・冷却を要しない。

これらの特徴を化学的に再現するために求められる酸化触媒の機能は以下の通りである。

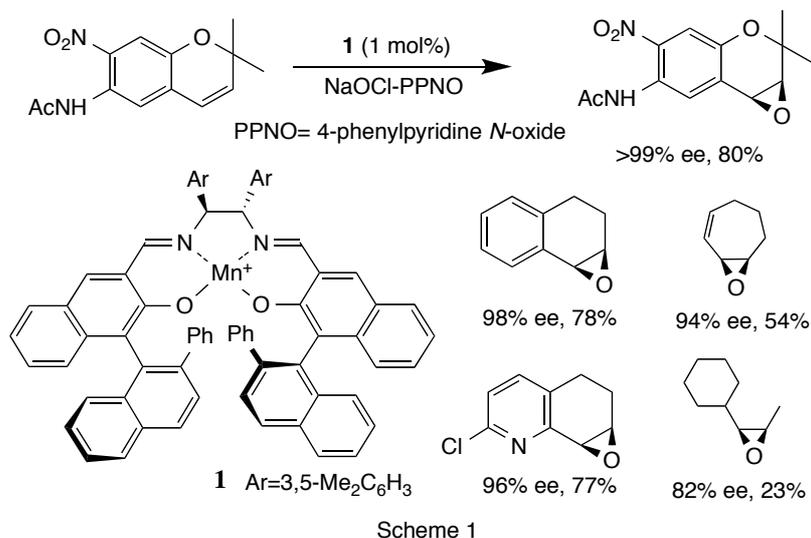
- 1) 高官能基およびエナンチオ選択性の発現。
- 2) 分子状酸素あるいはそれに匹敵する原子効率をもつ酸化剤の利用。
- 3) 反応の活性種を合理的に制御し、室温にて目的の酸化反応のみを進行させること。

制御が不十分であるとラジカル反応などの副反応が生じる。

## 3. 立体選択性の達成

筆者は、Sharpless 教授の下でアリルアルコールの不斉エポキシ化の研究の機会を頂き、幸いにもチタン-酒石酸エステル錯体を用いるエポキシ化を見出すことができた<sup>1)</sup>。この研究が切掛けとなって、その後生体内反応系に匹敵する酸化反応の開発を目指すことになった。Kochi らの知見<sup>2)</sup>を基に金属サレン錯体を酸化酵素の反応場のモデルとして不斉エポキシ化の研究に着手した<sup>3)</sup>。筆者らは不斉反応場の設計にジアステレオマー戦略を採用し、軸不斉と中心不斉をもつサレン錯体 **1** を創製し、高エナンチオ選択的エポキシ化を達成す

ることができた(Scheme 1)<sup>4)</sup>。しかし、この反応で用いられた酸化剤は次亜塩素酸ナトリウムであり、有効酸素含有率が不十分である。



#### 4. 過酸化水素の利用

酸化剤の中で分子状酸素に並ぶ有効酸素含有率をもち、環境調和性に富むものは過酸化水素である。過酸化水素は分子状酸素を還元して得られるものであり、これを用いる酸化にはプロトンおよび電子移動システムは不要である。

サレン錯体は通常、配位原子(O, N, N, O)が同一平面内に存在する *trans*-体として存在しているが、補助配位子が二座配位子(Y-Y)であると *cis-β*体として存在する。*cis-β*体の中心金属はキラルであり、そのキラリティーはサレン配位子の構造によって決定される。過酸化水素が二座配位子として働けば、過酸化水素(HOOH)はペルオキシ種として活性化され、さらに配位に伴って立体化学も制御されることが期待された(Fig. 1)。実際に、ジ-μ-オキシチタンサレン錯体 **2** を触媒に過酸化水素・ウレア付加体を酸化剤に用いてスルフィドの

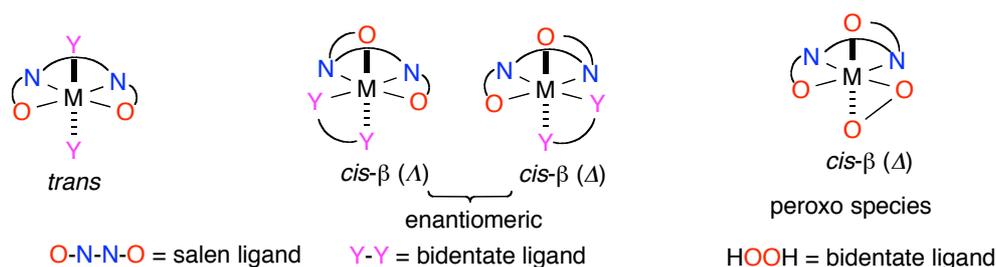
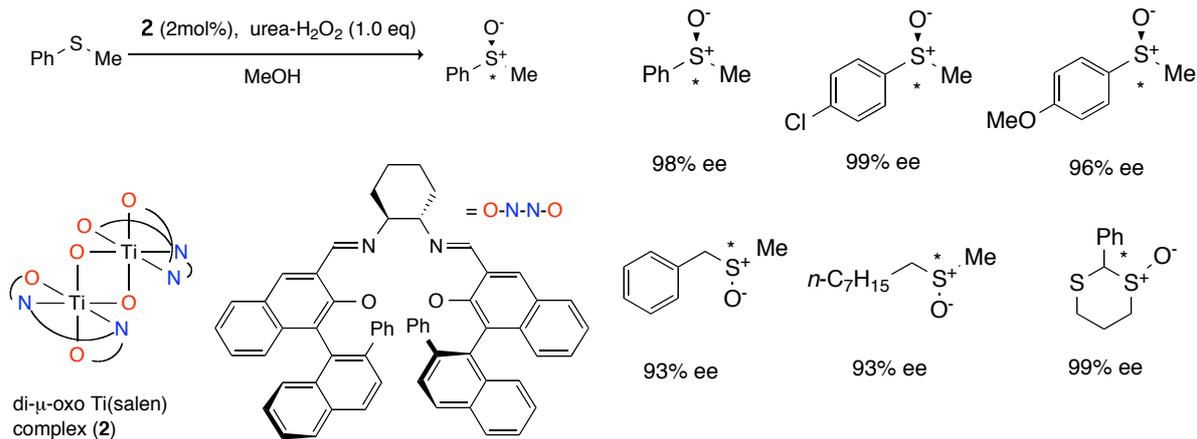


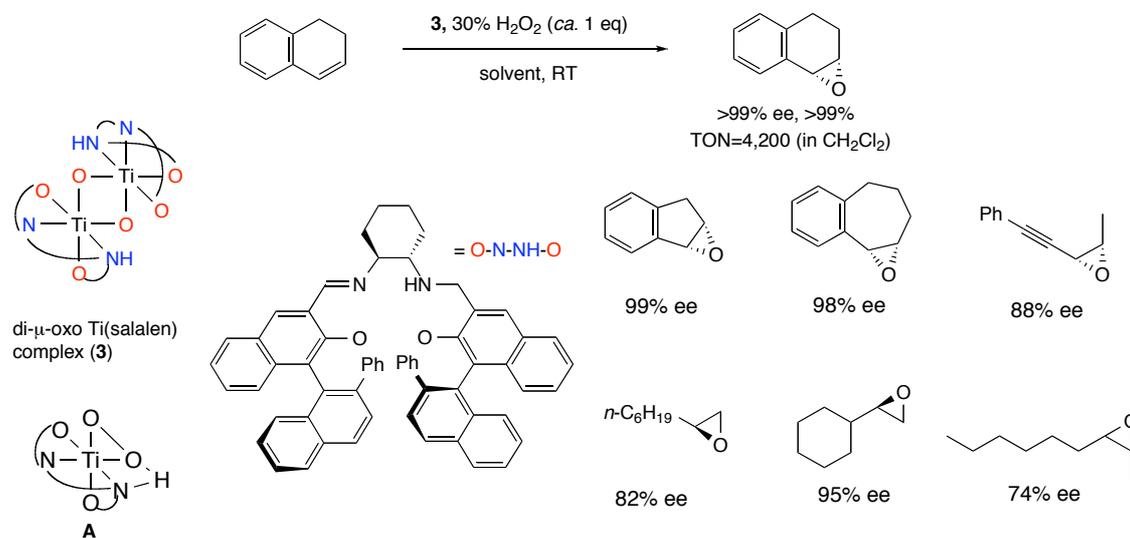
Fig. 1

不斉酸化を試みたところアリールアルキルスルフィドのみならずアルキルメチルスルフィドの酸化で90% ee以上の高エナンチオ選択性が達成された(Scheme 2)<sup>9)</sup>。同じ条件下でエポキシ化も進行するものと期待していたが、予期に反して反応は全く進行しなかった。しかし、サレン配位子の二つのイミノ基の一つが還元されたサラレン配位子をもつジ-μ-オキシチタン錯体 **3** が見出され、高いエポキシ化触媒能を示すことが見出された<sup>9)</sup>。このエポキシ化には、安価で取り扱い容易な過酸化水素を酸化剤に用いることができる。共役



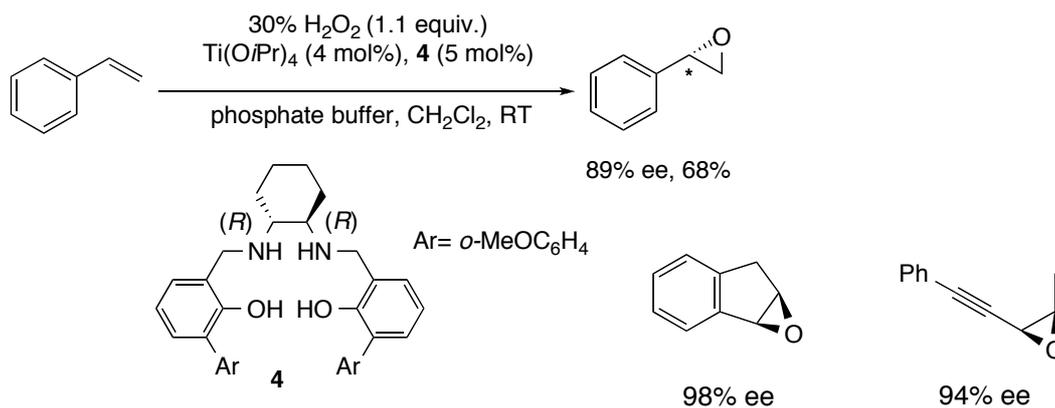
Scheme 2

オレフィン<sup>6)</sup>のみならず非共役オレフィン<sup>7)</sup>のエポキシ化が高エナンチオ選択的に進行する。また、反応は立体特異的であり、シス-オレフィンからはシス-エポキシドが得られる。求核性が乏しい末端非共役オレフィンのエポキシ化も円滑に進行する(Scheme 3)。チタン-サレン錯体とチタン-サラレン錯体の触媒作用の大きな違いは、配位子内の二級アミンの有無に起因するものと考えられる。中心金属に配位したアミノプロトンがペルオキシ酸素と水素結合を形成し、ペルオキシ種(Scheme 3, A)の求電子性を大きく向上させているものと考えられる。



Scheme 3

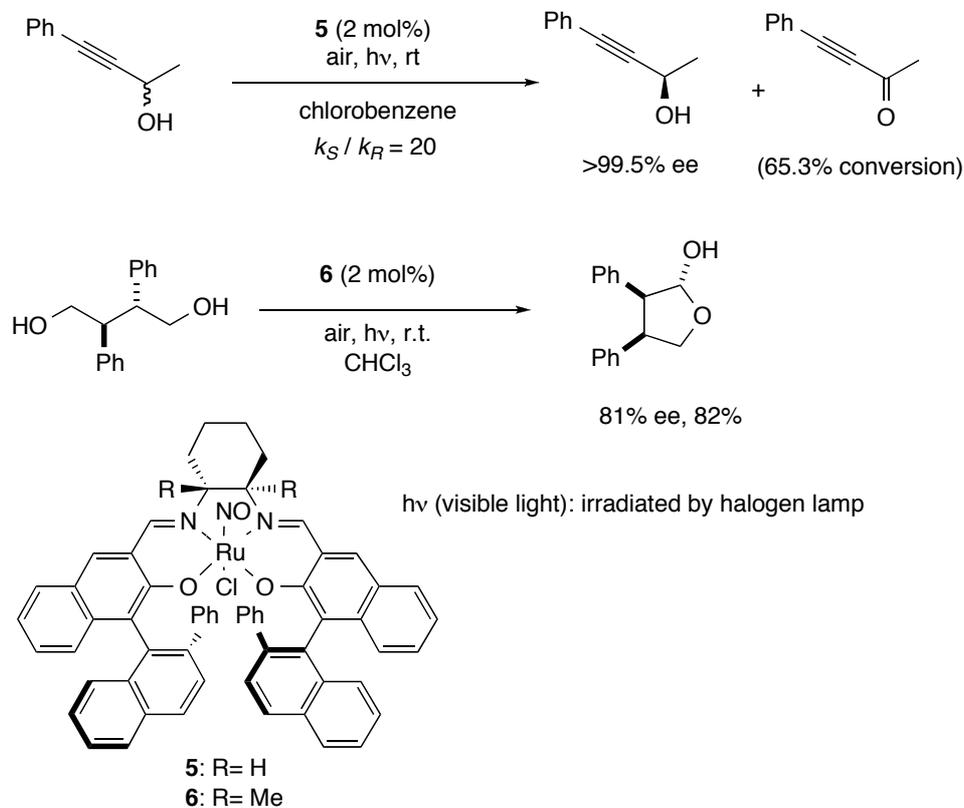
サレン配位子のイミノ基を全て還元して得られるサラレン配位子は、サラレン配位子より入手容易である。上で述べたペルオキシ種の活性化機構が正しければ、チタン-サラレン錯体もエポキシ化触媒活性を示すものと期待される。実際、サラレン配位子 **4** より得られるチタン錯体は錯体 **3** と同様な触媒活性を示す<sup>8)</sup>。サラレン錯体は単離することも可能であるが、反応系中で生成して反応に用いる方が実用的である。Scheme 4 に示した結果は in situ 法を用いて得られた結果である<sup>9)</sup>。



Scheme 4

#### 4. 分子状酸素の利用

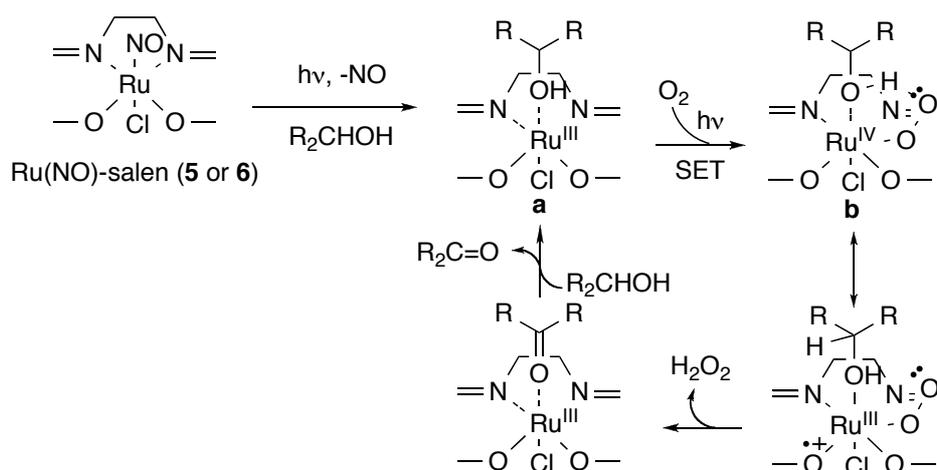
1998年に筆者らは2,6-ジクロロピリジン *N*-オキドを酸化剤に Ru(NO)-サレン錯体を触媒に用いて不斉エポキシ化の研究に着手した。エポキシ化は予期したように高エナンチオ選択的に進行したが、収率の再現性が乏しかった。この再現性の低さの原因調査の過程で思いがけなく Ru-触媒が光照射によって活性化されることが見出された<sup>10)</sup>。さらに本法を用いてアリルアルコールのエポキシ化を検討している時にアルコールの不斉酸素酸化が見出された<sup>11)</sup>。可視光照射下、大気中室温にてラセミのアルコールと触媒 **5** を攪拌すると速度論的分割が効率良く進行する(Scheme 5)。アルコールの不斉酸素酸化の最初の例である<sup>12)</sup>。さらに触媒の改良によって、メソ-ジオールのエナンチオ場選択的非対称化も可能と



Scheme 5

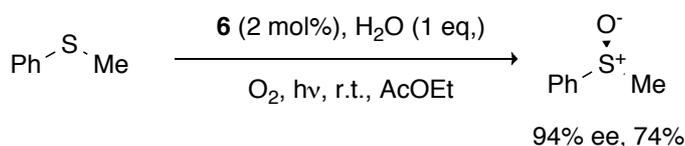
なった(Scheme 5)<sup>13</sup>。

速度論解析、速度論的同位体効果の解析に基づいて、この酸素酸化の機構は Scheme 6 のように提案された。酸化速度が酸素濃度に一次で依存することから、ルテニウムイオンから酸素分子への電子移動が律速段階であること、またこの電子移動過程は酸素分子がルテニウムイオンに配位して進行し、生じたスーパーオキシドもルテニウムに配位しているものと推測された。この機構と上記のチタンサラレン錯体によるペルオキシ活性化の機構を比較すると、アピカル位に配位したアルコールのヒドロキシ基との水素結合形成によりスーパーオキシド種 **b** が求電子的活性化を受けることが期待された。そこで、求核剤の存在下で反応を試みた。



Scheme 6. Salen ligand is omitted for clarity, except for the donor atoms.

しかし上記の反応はアルコールの酸化条件であるので、アルコールの酸化と求核剤の攻撃が競争的に起こるものと危惧された。そこで、アピカル位の配位子として水素結合供与体として働くが酸化を受けることのない水分子の利用を考えた。実際にスルフィドの反応を検討したところ、高エナンチオ選択的にスルホ酸化が進行することを見出している (Scheme 7)<sup>14</sup>。



Scheme 7

この研究に着手して既に 20 年の歳月が流れた。3 つの課題を解決する糸口を漸く掴めたところである。

標題の疑問への完全な解答は得られていないが、不可欠でないと信じている。ただ、生体内酸化系の精緻さには感嘆せざるを得ない。

<参考文献>

1. T. Katsuki, K. B. Sharpless, *J. Am. Chem. Soc.*, **1980**, *102*, 5974-5976.
2. K. Srinivasan, P. Michaud, J. K. Kochi, *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 2309-2320.
3. R. Irie, K. Noda, Y. Ito, N. Matsumoto, T. Katsuki, *Tetrahedron Lett.*, **1990**, *31*, 7345-7348. 筆者らと時を同じくして、Jacobsen のグループによってサレンマンガン錯体を触媒とする不斉エポキシ化の研究がなされている : W. Zhang, J. L. Loebach, S. R. Wilson, E. N. Jacobsen, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 2801-2803.
4. H. Sasaki, R. Irie, T. Hamada, K. Suzuki, T. Katsuki, *Tetrahedron*, **1994**, *50*, 11827-11838.
5. B. Saito, T. Katsuki, *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 3873-3876.
6. K. Matsumoto, Y. Sawada, B. Saito, K. Sakai, T. Katsuki, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 4935-4939.
7. Y. Sawada, K. Matsumoto, T. Katsuki, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 4559-4561.
8. Y. Sawada, K. Matsumoto, S. Kondo, H. Watanabe, T. Ozawa, K. Suzuki, B. Saito, T. Katsuki, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 3478-3480.
9. a) K. Matsumoto, Y. Sawada, T. Katsuki, *Synlett* **2006**, 3545-3547. b) Y. Shimada, S. Kondo, Y. Ohara, K. Matsumoto, T. Katsuki, *Synlett* **2007**, 2445-2447.
10. a) T. Takeda, R. Irie, Y. Shinoda, T. Katsuki, *Synlett* **1999**, 1157-1159. b) J. Mihara, T. Hamada, T. Takeda, R. Irie, T. Katsuki, *Synlett* **1999**, 1160-1162. c) K. Nakata, T. Takeda, J. Mihara, T. Hamada, R. Irie, T. Katsuki, *Chem. Eur. J.* **2001**, *7*, 3776-3782.
11. この間の経緯について : 化学者たちの感動の瞬間、有機合成化学協会編、化学同人 (2006)、pp. 22-27.
12. K. Masutani, T. Uchida, R. Irie, T. Katsuki, *Tetrahedron Lett.*, **2000**, *41*, 5119-5123.
13. a) H. Shimizu, K. Nakata, T. Katsuki, *Chem. Lett.* **2002**, 1080-1081. b) H. Shimizu, S. Onitsuka, H. Egami, T. Katsuki, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 5396-5413.
14. H. Tanaka, H. Nishikawa, T. Uchida, 未発表。