キラルなサレン錯体を用いる触媒的不斉酸化の新展開： 不斉エポキシ化から不斉酸素酸化まで

入江 亮
Ryo Irie

キーワード： サレン錯体，触媒的不斉酸化，光活性化，電子移動，酸素酸化

はじめに

酸化酵素チトクロム P-450 は，合成的に有用なアルケンのエポキシ化やアルカンの水酸化を高立体選択的に触媒することが知られている。その反応中心にはポルフィリン鉄錯体が存在し，触媒活性種として高原子価鉄-オキソ錯体の生成が定説化している。一方オキソ錯体は，鉄以外にも種々の遷移金属錯体から適当な共酸化剤を用いて化学的に発生させることが可能である（スキーム 1）。筆者らは，その中の 1 つ，サレン錯体に着目した。中心金属の近傍に，しかも簡単に不斉要素を導入できる点が魅力的であったからである。筆者らはこれまでに，この“キラルサレン配位子による高原子価オキソ錯体の修飾”を機軸とする触媒的不斉酸化反応の開発を行ってきた¹⁾。ここでは，最近の研究成果の中からサレンルテニウム錯体を用いる触媒的不斉エポキシ化および不斉酸素酸化について概説し，筆者らの研究の道筋について紹介したい。なお，結果の詳細については原報を参照されたい。

サレンルテニウム触媒を用いる不斉エポキシ化

筆者らは最近，軸不斉ビナフチル骨格を有するサレンマンガン錯体（筆者らは第二世代錯体と呼んでいる）を設計した。その最大の特徴は，サレン配位子の配座がマンガンジアミン 5 員環キレートのコホメーションとそのキラリティー，アピカルアクア配位子と C 3(3′)-置換基間の OH- π 相互作用および C 3(3′)-置換基間の CH- π 相互作用といった弱い力によって微妙に調節されていることである²⁾。一方，マンガンの第一周期遷移

金属と比べて，第二周期遷移金属はイオン半径が大きくまた特異な電子的性質を有している。筆者らは，これらの金属と第二世代サレン配位子の特徴を生かせればこれまでにない不斉酸化反応を開発できるものと期待し，手始めにルテニウム錯体 1 および 2 を合成した。まず 1 の X 線構造解析を行ったところ，驚いたことにそのサレン配位子がマンガンのそれとは異なり非対称に折れ曲

Fig. 1 X-ray structure of 1.

がっていることが分かった（図 1）³⁾。よく見ると，1 では長いルテニウム-酸素結合（Ru-O：約 2.0 Å，Mn-O：約 1.8 Å）を反映して

C 3(3′)位の置換基間の距離が長くなり，両置換基間にマンガンの錯体で見られた CH- π 相互作用が働かない。また，OH- π 相互作用による制約もない。このため 1 はより柔軟な不斉反応場を形成し，広範囲の基質に適応できるものと推察された。先に開発したサレンマンガン触媒は，共役シス-2 および三置換オレフィンの不斉エポキシ化において高い不斉誘起を示す。しかし，それ以外の基質では一般にエナンチオ選択性は低い。そこで，1 を用いてこの基質特異性の問題解決に乗り出した。反応条件を種々検討した結果，1 はマンガンの触媒とは異なりシス-オレフィンのみならずトランスや末端オレフィンのエポキシ化を高エナンチオ選択的かつ立体特異的に触媒することを見いだした（スキーム 2）⁴⁾。なお，2,6-ジクロロピリジン N-オキシドが共酸化剤として有効であった。さらに興味あることに，本反応は可視光照射下での

Scheme 2

み円滑に進行する(この光の効果が見いだされた経緯については、有化合 58,405(2000)を参照されたい)。これは、この種のルテニウム錯体は置換不活性であり、ルテニウムオキソ種を得るためには予め配位不飽和種Aを発生させる必要があることに起因する(スキーム3)。この

Scheme 3

ように、第二世代サレンルテニウム錯体を用いて、オレフィンの置換様式に関わらない共役オレフィンの一般的な触媒的不斉エポキシ化を初めて開発することができた。

不斉酸素酸化

触媒的不斉酸素酸化は、有機合成を目指す大きなテーマの1つである。前述の不斉エポキシ化の研究の展開として第二級アリルアルコールの反応を検討していたとき、思いがけず目的のエポキシドに優先して対応するケトンが生成することに気が付いた。そこでこの反応を詳細に調べたところ、驚いたことに、共酸化剤を用いなくてもケトンへの酸化が空気中の酸素を利用して円滑に進行していることが分かった。しかも、エポキシ化とは異なり、(R,R)-錯体2を用いた時に効率的な速度論的分割が起こり、キラルな第二級アルコールを高光学純度で得ることができた(スキーム4)。本反応は基質の適用

Scheme 4

範囲も広く、ベンジルアルコールやアリルアルコール等の活性アルコールのみならずジアルキルカルビノールの酸化にも適用できる($k_{rel}=11-20$)^{5a)}。反応機構の完全解明に向けて現在鋭意検討中であるが、電子移動過程を経てそこで、筆者はこの作業仮説に立って次の一手を打った。本触媒系を、同じく電子移動を鍵反応として進

行することが知られている2-ナフトール類の酸化的不斉カップリング反応に適用した。予想は的中し、アルコールの酸化と同様な条件下で2-ナフトールから対応するキラルなビナフトールが良好な不斉収率で得られた^{5b)}。なお改善の余地が残されているが、従来困難とされていた単純な2-ナフトール類の不斉酸化的カップリング反応を初めて達成することができた(スキーム5)。

Scheme 5

おわりに

以上述べたように、筆者らは第二世代サレンルテニウム錯体を用いて、新しい反応性や選択性を獲得することができた。今後は得られた知見を基に“第三世代”あるいは“新世代”と呼ぶにふさわしい触媒の開発をさらに行うと共に、光を駆動力とする不斉反応、電子移動を引き金とするラジカル的な不斉炭素-炭素結合形成反応、分子状酸素を用いるアルカンやアルケンの不斉官能基化等、新しくしかも実用的な不斉反応の開拓を目指したい。その実現に向けて、適切な作業仮説に基づいた不斉反応場の設計が重要であることは言うまでもない。それと同時に、実際の反応で得られたものがたとえ意図したものでなくても、なぜそれが生成したのか興味を持って追究する姿勢が大切である。そこに、思わぬ発見があるかもしれないのである。

最後に、本研究を遂行するに当たりご指導いただきました香月勲教授に深謝致しますと共に、共同研究者の方々にこの場を借りて感謝の意を表します。

文 献

- 1) 入江亮, 伊藤芳雄, 香月勲, *ファルマシア* 34, 333 (1998)
- 2) T. Hashihayata, T. Punniyamurthy, R. Irie, T. Katsuki, M. Akita, Y. Moro-oka, *Tetrahedron*, 55, 14599 (1999)
- 3) T. Takeda, R. Irie, T. Katsuki, *Synlett*, 1999, 1166
- 4) T. Takeda, R. Irie, Y. Shinoda, T. Katsuki, *Synlett*, 1999, 1157
- 5) (a) K. Masutani, T. Uchida, R. Irie, T. Katsuki, *Tetrahedron Lett.*, 41, 5119 (2000); (b) R. Irie, K. Masutani, T. Katsuki, *Synlett*, 2000, 1433

(2001年2月5日受理)

PROFILE

入江 亮 九州大学大学院理学研究院・助手 博士(理学)
 [経歴] 1992年九州大学大学院修士課程修了, 同年九州大学理学部助手, 1996-97年スイスローザンヌ大学(prof. M. Schlosser)博士研究員, 2000年現職。[専門] 有機合成化学。[受賞歴] 2000年第3回萬有奨励賞, 2001年日本化学会進歩賞。[連絡先] [redacted]