

Studies on Aerobic Oxidative C-H
Functionalization of Tertiary Amines Using
Flavin Catalysts

(要約)

フラビン触媒を用いる 3 級アミンの酸素酸化的 C-H 官
能基化に関する研究

三宅 葉月

本論文では、カチオン性のリボフラビン誘導体の触媒作用を活用した、3級アミンの酸素酸化的な α -C-H 結合活性化とそれを利用した分子変換反応について述べる。特に、テトラヒドロイソキノリン (THIQ) を基質として用い、種々の求核剤との間の脱水素型クロスカップリング (CDC) による C-C や C-O 結合形成反応、および酸素添加による C=O 結合形成反応に関する研究について詳述する。

酸化反応は、自然界において極めて重要な反応の一つであるとともに、石油由来の炭化水素の多様な化学変換を可能とする基盤技術としても利用されている。酸化反応には一般的に化学量論量の酸化剤が必要であるが、経済的かつ環境的に持続可能な酸化手法を開発するためには、その汎用性、コスト、環境負荷を慎重に考慮する必要がある。この点で、地球の大気の約 21% を占める分子状酸素 (O_2) は極めて魅力的な酸化剤である。しかし、 O_2 は酸化力が低いため、高温・高圧条件下で反応させる必要があり、その結果、化学選択性が大きく低下するという課題があった。そのため、穏和な条件で O_2 を活性化できる触媒手法の開発が求められてきた。

フラビン化合物は、ビタミン B_2 として知られるリボフラビンの類縁体であり、酸素添加酵素であるフラビンモノオキシゲナーゼ (FMO) の機能を模倣する目的で、その酸化触媒作用が研究されてきた。特に近年、フラビンは、2電子の授受による基質の酸化・還元や、 O_2 の活性化を可能にする有機分子触媒として注目されている。その触媒反応は、(i) 酸素添加を行うモノオキシゲナーゼ型反応と、(ii) 基質から水素を引き抜く脱水素酸化 (デヒドロゲナーゼ型) 反応の2種類に大別される。これまでの報告例では、 O_2 を活性化して基質の酸素添加を行うモノオキシゲナーゼ型の反応が多く報告されている。しかしながら、このモノオキシゲナーゼ型の酸化反応では、フラビンに2電子を供給するために還元剤を添加する必要があり、還元剤由来のコストや廃棄物の問題が生じていた。一方、筆者の所属する研究グループでは、フラビン触媒が基質を活性化して一電子移動を促し、生じた基質のラジカル中間体が O_2 と直接反応する、外部還元剤を必要としない新しい酸素酸化システムを最近報告した。この手法は環境負荷の低い酸化法として魅力的であり、さらなる応用が期待されていた。このような背景のもとで筆者は、フラビン触媒のこれまであまり報告例のなかったデヒドロゲナーゼ型の脱水素酸化機能や、基質との1電子移動反応に着目し、環境負荷の低い新しいフラビン触媒反応の開発を目指して研究を行った。その結果、第2-4章で述べるような、還元剤を用いずとも進行する種々の酸素酸化反応の開発に成功した。

第2章では、フラビン触媒の酸素酸化作用を利用し、THIQの3級アミン部位の α 位のC-H結合を活性化して進行するC-C結合形成反応について述べる。本章では、これまで報告例の少ない、フラビンのデヒドロゲナーゼ型の脱水素酸化能を活用し、THIQの脱水素的活性化を経て炭素求核剤とのC-C結合形成を達成した。この触媒系は、 α -メチレンカルボニル化合物との酸素酸化的なマンニッヒ型反応、ニトロメタンとのアザヘンリー型反応、さらにインドール化反応を可能とし、多様なイソキノリン誘導体を合成することが可能である。本手法では、金属および光を用いない穏和な条件下で、THIQの酸化的C-H活性化と O_2 (1 atm)の効率的な活性化を可能とし、副生成物として無害な水のみを生成するグリーンなCDC反応を達成することができた。

第3章では、フラビン触媒を用いたTHIQの一電子酸化による α -C-H活性化を利用した酸素酸化的C=O結合形成(α -酸素化)と、THIQの脱水素酸化を利用したアルコールとのC-O結合形成(α -アルコキシ化)反応について述べる。これら2種類の反応では、異なる酸化還元特性をもつフラビン触媒を利用することで、THIQ由来の中間体から選択的にC=O結合またはC-O結合を形成することが可能となる。いずれの反応も、 O_2 または空気を酸化剤として利用し、外部還元剤や金属、光照射を必要とせずに、高効率かつ高選択的に進行する。

第4章では、フラビンとヨウ素を併用した二成分触媒系による、THIQと炭素求核剤との間のC-C結合形成反応について述べる。本触媒系は、ヨウ素触媒によるCDCを利用して、THIQとカルボニル化合物との酸素酸化的マンニッヒ型反応、あるいはニトロメタンとのアザヘンリー型反応を効率的に進行させることができる。第2および3章で示したフラビン触媒による酸化反応とは異なり、本反応はヨウ素触媒により媒介されるTHIQのアミン部位の α -C-H酸化を経て進行する。フラビン触媒は、基質の酸化に伴い生成する I^- を酸素酸化によって I_2 へと再生する役割を担っている。さらに、このフラビン-ヨウ素触媒系は、THIQと活性アルキンやキノンなどの双極性試薬との連続的な酸化的1,3-双極子付加環化・芳香化反応を可能とし、ピロロ[2,1-*a*]イソキノリン誘導体を効率的に生成することを明らかにした。本二成分触媒系では、フラビン触媒を活用することで O_2 を末端酸化剤として利用し、副生成物として無害な水のみを生成する、持続可能な酸化変換を実現することに成功した。