

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 28 年 6 月 8 日現在

機関番号：14401

研究種目：新学術領域研究（研究領域提案型）

研究期間：2010～2014

課題番号：22105007

研究課題名（和文）炭素 水素結合の直截的酸素化反応をめざした金属オキソ活性種の創出

研究課題名（英文）Creation of Transition-metal-Oxido Complexes for Direct C-H Bond Hydroxylation

研究代表者

伊東 忍 (Itoh, Shinobu)

大阪大学・工学（系）研究科（研究院）・教授

研究者番号：30184659

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 90,500,000 円

研究成果の概要（和文）：安価で入手容易な銅やニッケルと各種ピリジルアルキルアミン系多座配位子を用いて調製した遷移金属錯体と、分子状酸素あるいは過酸化水素を用いた脂肪族および芳香族化合物の直截的かつ選択的な水酸化反応の開発をめざして検討を行った。さらに、同様の配位子を用いて調製したオスmium錯体を触媒とする過酸化水素によるオレフィンのcis-ジオール化反応についても検討を行った。

研究成果の概要（英文）：Selective hydroxylation of hydrocarbons is one of the most important but is still very difficult chemical transformation reactions in synthetic organic chemistry and industrial chemistry. In this study, we have developed transition-metal active-oxygen species supported by simple pyridyl(alkylamine) ligands, which are capable of performing selective hydroxylation reactions of aliphatic and aromatic compounds using molecular oxygen or hydrogen peroxide as an oxidant. We have also succeeded to develop osmium complexes supported by the same series of pyridyl(alkylamine) ligands, which can catalyze efficient cis-dihydroxylation and 1,2-aminohydroxylation reactions of olefins. Mechanistic studies on the above reactions have been performed in detail to get insights into the structure and properties of the transition-metal active-oxygen intermediates.

研究分野：錯体化学

キーワード：オキソ錯体 水酸化反応 触媒 銅 ニッケル オスmium ジオール化

## 1. 研究開始当初の背景

脂肪族および芳香族化合物への直截的酸素官能基導入反応は、有機合成化学や触媒化学の分野において非常に重要な研究課題の一つとして、古くから活発に研究されてきた。しかし、常温・常圧下における効率的かつ位置/立体選択的な酸素官能基導入反応を達成した例は少なかった。

一方、生物無機化学および触媒化学の分野では、金属酵素に含まれる重要な活性種である遷移金属オキソ種に関する構造や分光学的・磁気的特性、および本質的な反応性などに関する研究が活発に行われていた。しかし、それらを触媒的酸化反応に応用した例は殆どなかった。

## 2. 研究の目的

本研究では、安価で入手が容易な銅やニッケルと各種ピリジルアルキルアミン系多座配位子を用いて調製した遷移金属錯体と、分子状酸素あるいは過酸化水素を用いた脂肪族および芳香族化合物の直截的かつ選択的な水酸化反応の開発をめざして検討を行った。さらに、同様の配位子を用いて調製したオスミウム錯体を触媒とする過酸化水素によるオレフィンの cis-ジオール化反応についても検討を行った。

## 3. 研究の方法

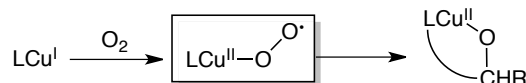
種々のピリジルアルキルアミン系多座配位子を用いて、銅(I)、銅(II)、ニッケル(II)、および、オスミウム(III)錯体を調製し、X線構造解析により構造を決定した。さらに、各種分光法を用いて、各錯体の分光学的・磁気的特性を明らかにした。

次に、銅(I)錯体の場合には分子状酸素を、銅(II)、ニッケル(II)、およびオスミウム(III)錯体の場合には、過酸化水素やアルキルヒドロメルオキシドを酸化剤として用い、アルカン、オレフィン、ベンゼン誘導体などの酸化反応について詳細に検討した。各反応については、生成物を単離・同定するとともに、分光学的および速度論的検討を加え、各反応の酸化活性種や酸化反応機構を明らかにした。

## 4. 研究成果

(1) 銅-スーパーオキシド錯体によるアルカンの水酸化反応：1,4-ジアミノシクロオクタン片方の窒素にピリジリエチル基を導入した3座配位子を用いて、対応する銅(I)錯体を調製、その構造や物理化学的特性を明らかにした。次に、銅(I)錯体と分子状酸素との反応を検討したところ、単核の銅(II)-スーパーオキシド錯体が生成することを、各種分光学的・磁気的方法(UV-vis、共鳴ラマン、ESRなど)を用いて明らかにした。このものは、4配位四面体

構造を有する銅(II)-スーパーオキシド錯体としては、世界で最初の例であり、酵素反応系で推定されている酸化活性種の構造を良く再現するものであった。この銅(II)-スーパーオキシド錯体は、配位子のアルキル側鎖の水酸化反応を誘起し、対応するアルコール生成物を効率よく与えた(スキーム1)。詳細な反応機構に関する検討の結果、アルキル基のC-H結合の引き抜きに続く、酸素の再結合を含む機構で反応が進行することがわかった。さらに一連の3座配位子を用いて系統的に検討し、配位子の効果などについても考察を加えた。



スキーム 1

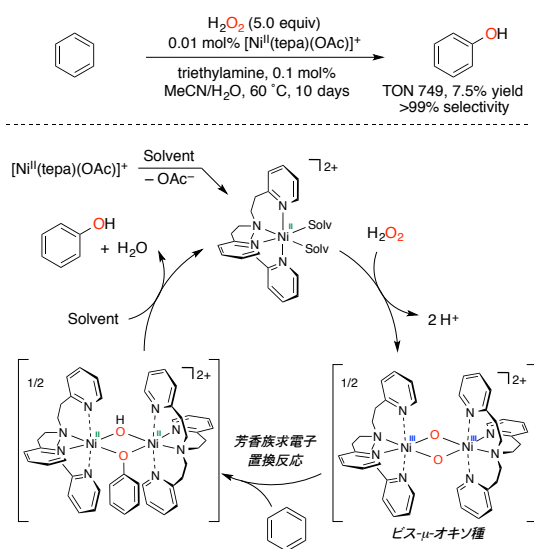
(2) 単核銅-アルキルペルオキシ錯体の構造と反応性の精密制御：単核銅-活性酸素錯体は、単核銅活性中心を有する銅タンパク質(酵素)が司る各種酸化反応や、銅錯体を触媒とする各種酸化反応における重要な反応活性種として古くから注目を集めてきた。しかし、それらの構造や反応性の詳細は不明であった。ピリジルアルキルアミン系多座配位子を用いて調製した銅(II)錯体とアルキルヒドロペルオキシド誘導体との反応について詳細に検討したところ、単核銅(II)アルキルペルオキシ錯体が生じ、脂肪族化合物のC-H結合の活性化やフェノール類の酸化反応が効率良く進行することを見いだした(スキーム2)。反応機構について詳細に検討した結果、基質の酸化(水素引き抜き)と酸素-酸素結合の開裂が協奏的に進行していることが判明し、遷移金属アルキルヒドロペルオキシド錯体の反応性に関する重要な情報を提供した。

(3) ニッケル錯体を触媒とする $H_2O_2$ による芳香族化合物の直截的水酸化反応：ベンゼンおよびその誘導体から複数のステップ(クメン法)を経て得られるフェノール誘導体は、特異な化学的性質や生理活性を示す重要な化合物群として注目されている。これまで、より簡便で効率的なフェノール誘導体の合成法の確立をめざして、芳香化合物の直截的な水酸化が数多く検討されてきた。しかし、酸化されやすいフェノール誘導体の過剰酸化の抑制が大きな課題であった。

本研究では、ピリジンとアミンからなる4座配位子を有するニッケル(II)錯体を触媒として用いた、過酸化水素によるベンゼンの選択的な水酸化反応の開発に成功した(> 99% selectivity, 20% yield)(スキーム2)。この錯体触媒は最大で749回の触媒回転数を示した。酸化されやすいベンジル位のC-H結合を有するトルエン誘導体を基質として用いた

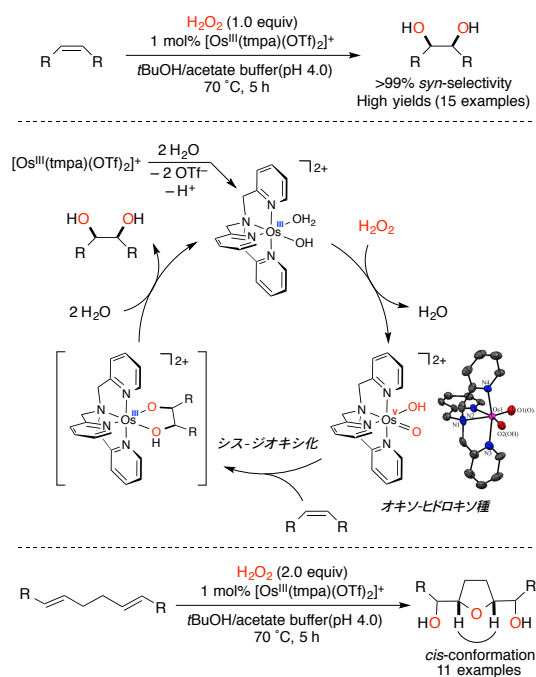
場合でも、芳香環の酸化が優先して進行し、クレゾールの選択性は90%となった。

各種ニッケル錯体の触媒活性の比較や、重水素同位体効果、および基質の置換基効果などの結果から、本反応は、ビス( $\mu$ -オキシド)二核ニッケル(III)錯体を酸化活性種とする芳香族求電子置換反応で進行することがわかった。複核の高原子価金属-酸素錯体を活性種とする芳香族水酸化触媒系は、これまで報告例がなく、本研究成果は芳香環の水酸化反応の開発に新たな指針を与えるものである。



スキーム 2

(3) オスmium錯体を触媒とする  $H_2O_2$  によるアルケンの選択的 1, 2-*cis*-ジオール反応および 1, 5-ジエンの酸化的環化反応：芳香族化合物のシス選択的ジオール化反応を触媒する Rieske dioxygenase の活性中心モデル錯体と



スキーム 3

してオスmium(III)錯体を合成し、過酸化水素によるアルケンの触媒的酸化反応について検討した。その結果、水系、70°Cという温和な条件下で、定量的に 1, 2-*cis*-ジオール化反応が進行することを見いだした (スキーム 3)。本反応は様々なアルケンに適用可能であり、酸化剤効率に優れ、アルケンに対して等量の過酸化水素で反応が進行した。また、副生成物を生じずにアルケンのジオール化が選択的に進行する触媒系であり、猛毒性の高い四酸化オスmiumに置き換わるシンプルな反応系である。さらに、酸化活性種の単離・同定にも成功し、その結晶構造を明らかにすると共に、アルケンとの直接反応に関して速度論的・理論的検討を加えて、反応機構の詳細を明らかにした。さらに、1, 5-ジエンとの反応へと展開し、シス配置をとるテトラヒドロフラン環の効率的な合成法の開発にも成功した。

## 5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計 48 件)

- (1) Oxidative Cyclization of 1,5-Dienes with Hydrogen Peroxide Catalyzed by an Osmium(III) Complex: Synthesis of *cis*-Tetrahydrofurans. Hideki Sugimoto, Takayuki Kanetake, Kazuki Maeda, and Shinobu Itoh, *Org. Lett.* **18** (6), 1246–1249 (2016). DOI: 10.1021/acs.orglett.6b00064
- (2) Generation, Characterization, and Reactivity of a  $Cu^{II}$ -Alkylperoxide/ Anilino Radical Complex: Insight into the O–O Bond Cleavage Mechanism. Sayantan Paria, Takehiro Ohta, Yuma Morimoto, Takashi Ogura, Hideki Sugimoto, Nobutaka Fujieda, Kei Goto, Kaori Asano, Takeyuki Suzuki, and Shinobu Itoh, *J. Am. Chem. Soc.* **137** (34), 10870–10873 (2015). DOI: 10.1021/jacs.5b04104
- (3) *cis*-1,2-Aminohydroxylation of Alkenes Involving a Catalytic Cycle of Osmium(III) and Osmium(V) Centers: Os(V)(O)(NHTs) Active Oxidant with a Macrocyclic Tetradentate Ligand. Hideki Sugimoto, Akine Mikami, Kenichiro Kai, P. K. Sajith, Yoshihito Shiota, Kazunari Yoshizawa, Kaori Asano, Takeyuki Suzuki, and Shinobu Itoh, *Inorg. Chem.* **54** (14), 7073–7082 (2015). DOI: 10.1021/acs.inorgchem.5b01083
- (4) Direct Hydroxylation of Benzene to Phenol Using Hydrogen Peroxide Catalyzed by Nickel Complexes Supported by Pyridylalkylamine Ligands. Yuma Morimoto, Shuji Bunno, Nobutaka Fujieda, Hideki Sugimoto, and Shinobu Itoh, *J. Am. Chem. Soc.* **137** (18), 5867–5870 (2015). DOI: 10.1021/jacs.5b01814
- (5) Developing Mononuclear Copper-Active-

- Oxygen Complexes Relevant to Reactive Intermediates of Biological Oxidation Reactions. Shinobu Itoh, *Acc. Chem. Res.*, **48** (7), 2066-2074 (2015). DOI: 10.1021/acs.accounts.5b00140
- (6) Geometric Control of Nuclearity in Copper(I)/Dioxygen Chemistry. Tsukasa Abe, Yuma Morimoto, Tetsuro Tano, Kaoru Mieda, Hideki Sugimoto, Nobutaka Fujieda, Takashi Ogura, and Shinobu Itoh, *Inorg. Chem.* **53** (16), 8786-8794 (2014). DOI: 10.1021/ic501461n
- (7) Copper complexes supported by an  $N_2S$ -tridentate ligand as active site models of copper monooxygenases. Tetsuro Tano, Hideki Sugimoto and Shinobu Itoh, *Dalton Trans.* **43** (12), 4871-4877 (2014). DOI: 10.1039/C3DT52952E
- (8) Redox Properties of Mononuclear Copper(II)-Superoxide Complex. Tetsuro Tano, Yuri Okubo, Atsushi Kunishita, Minoru Kubo, Hideki Sugimoto, Nobutaka Fujieda, Takashi Ogura, and Shinobu Itoh, *Inorg. Chem.* **52** (18), 10431-10437 (2013). DOI: 10.1021/ic401261z
- (9) Osmium(III) and Osmium(V) Complexes Bearing a Macrocyclic Ligand: A Simple and Efficient Catalytic System for *cis*-Dihydroxylation of Alkenes with Hydrogen Peroxide. Hideki Sugimoto, Kenji Ashikari, and Shinobu Itoh, *Chem. Asian J.* **8** (9), 2154-2160 (2013). DOI: 10.1002/asia.201300329
- (10) C-H Bond Activation of the Supporting Ligand in an Osmium(III) Complex with  $H_2O_2$ : Formation of an Organometallic Osmium(IV) Complex. Hideki Sugimoto, Kenji Ashikari, and Shinobu Itoh, *Inorg. Chem.* **52** (2), 543-545 (2013). DOI: 10.1021/ic302169k
- (11) Copper Complexes of the Non-innocent *db*-Diketiminato Ligand Containing Phenol Groups. June Takaichi, Kei Ohkubo, Hideki Sugimoto, Motohiro Nakano, Daisuke Usa, Hiroaki Maekawa, Nobutaka Fujieda, Nagatoshi Nishiwaki, Shu Seki, Shunichi Fukuzumi, and Shinobu Itoh, *Dalton Trans.* **41** (7), 2438-2444 (2013). DOI: 10.1039/C2DT32413J
- (12) An Osmium(III)/Osmium(V) Redox Couple Generating  $Os^V(O)(OH)$  Center for *cis*-1,2-Dihydroxylation of Alkenes with  $H_2O_2$ : Os Complex with a Nitrogen-based Tetradentate Ligand. Hideki Sugimoto, Kazuhiro Kitayama, Seiji Mori, and Shinobu Itoh, *J. Am. Chem. Soc.* **134** (46), 19270-19280 (2012). DOI: 10.1021/ja309566c
- (13) Active Site Models for the  $Cu_B$  Site of Peptidylglycine  $\alpha$ -Hydroxylating Monooxygenase and Dopamine  $\beta$ -Monooxygenase. Atsushi Kunishita, Mehmed Z. Ertem, Yuri Okubo, Tetsuro Tano, Hideki Sugimoto, Kei Ohkubo, Nobutaka Fujieda, Shuichi Fukuzumi, Christopher J. Cramer, and Shinobu Itoh, *Inorg. Chem.* **51** (17), 9465-9480 (2012). DOI: 10.1021/ic301272h
- (14) Heterolytic Alkylhydroperoxide O-O Bond Cleavage by Copper(I) Complexes. Tetsuro Tano, Hideki Sugimoto, Nobutaka Fujieda, and Shinobu Itoh, *Eur. J. Inorg. Chem.* **2012** (26), 4099-4103 (2012). DOI: 10.1002/ejic.201200555
- (15) Copper(I)-Dioxygen Reactivity in a Sterically Demanding Tripodal Tetradentate tren Ligand. Formation and Reactivity of a Mononuclear Copper(II) End-on Superoxo Complex. Yuki Kobayashi, Kei Okubo, Takashi Nomura, Minoru Kubo, Nobutaka Fujieda, Hideki Sugimoto, Shunichi Fukuzumi, Kei Goto, Takashi Ogura, and Shinobu Itoh, *Eur. J. Inorg. Chem.* **2012** (29), 4574-4578 (2012). DOI: 10.1002/ejic.201200177
- (16) Reactivity of copper(II)-alkylperoxo complexes. Tetsuro Tano, Mehmed Z. Ertem, Satoru Yamaguchi, Atsushi Kunishita, Hideki Sugimoto, Nobutaka Fujieda, Takashi Ogura, Christopher J. Cramer, and Shinobu Itoh, *Dalton Trans.* (Full Paper), **40** (40), 10326-10336 (2011). DOI: 10.1039/C1DT10656B
- (17) Post-translational His-Cys Cross Linkage Formation in Tyrosinase Induced by Copper(II)-Peroxo Species. Nobutaka Fujieda, Takuya Ikeda, Michiaki Murata, Sachiko Yanagisawa, Shigetoshi Aono, Kei Ohkubo, Satoshi Nagao, Takashi Ogura, Shun Hirota, Shunichi Fukuzumi, Yukihiko Nakamura, Yoji Hata, and Shinobu Itoh, *J. Am. Chem. Soc.* **133** (5), 1180-1183 (2011). DOI: 10.1021/ja108280w
- (18) Reactions of Copper(II)-Phenol Systems with  $O_2$ . Models for TPQ Biosynthesis in Copper Amine Oxidases. Kae Tabuchi, Mehmed Z. Ertem, Hideki Sugimoto, Atsushi Kunishita, Tetsuro Tano, Nobutaka Fujieda, Christopher J. Cramer, and Shinobu Itoh, *Inorg. Chem.* **50** (5), 1633-1647 (2011). DOI: 10.1021/ic101037v
- (19) Oxygenation Chemistry at Mononuclear Copper(II)-Hydroquinone System with  $O_2$ , Kae Tabuchi, Hideki Sugimoto, Atsushi Kunishita, Nobutaka Fujieda, and Shinobu Itoh, *Inorg. Chem.* **49** (15), 6820-6822 (2010). DOI: 10.1021/ic101037v
- (20)  $H_2O_2$ -reactivity of nickel(II) complexes supported by TPA ligands with 6-phenyl substituents  $Ph_n$ TPA. Tetsuro Tano, Yoshitaka Doi, Masayuki Inosako, Atsushi Kunishita, Minoru Kubo, Hirohito Ishimaru, Takashi Ogura, Hideki Sugimoto and Shinobu Itoh,

*Bull. Chem. Soc. Jpn.* **83** (5), 530-538 (2010).  
DOI: 10.1246/bcsj.20090346

[学会発表] (計 271 件)

- (1) Models for Active Oxygen Intermediates of Mononuclear Copper Monooxygenases (Prof. Animesh Chakravorty Endowment Award Lecture), Shinobu Itoh, 18<sup>th</sup> National Symposium in Chemistry of Chemical Research Society of India, Panjab University, Chandigarh, India, February 5-7, 2016.
- (2) Mononuclear Copper Active-oxygen Complexes with A Non-innocent Supporting Ligand (Keynote Lecture), Shinobu Itoh, 17<sup>th</sup> International Conference on Biological Inorganic Chemistry (ICBIC17), Beijing, Chania, July 20-24, 2015.
- (3) Controlling Copper(I)-Dioxygen Reactivity by Pyridylalkylamine Tridentate Ligands (Invited Lecture for ACS Inorganic Chemistry Symposium), Shinobu Itoh, Tsukasa Abe, and Yuma Morimoto, 5<sup>th</sup> Asian Conference on Coordination Chemistry (ACCC5), The University of Hong Kong, Hong Kong, July 12-16, 2015.
- (4) Developing Mononuclear Copper Reaction Site for Oxygen Activation, Shinobu Itoh, Gordon Research Conference (Metals in Biology), Ventura, California, USA, January 25-30, 2015.
- (5) Oxygen Activation at Mononuclear Copper Reaction Center (Keynote Lecture), Shinobu Itoh, 7<sup>th</sup> Asian Biological Inorganic Chemistry Conference (AsBIC7), Gold Coast, Australia, November 30-December 5, 2014.
- (6) Molecular Oxygen Activation by Copper Proteins and Models (Plenary Lecture), Shinobu Itoh, 9<sup>th</sup> International Copper Meeting, Vivo Equense, Italy, October 5-10, 2014.
- (7) Controlling Reactivity of Copper-Peroxide Complexes (Invited Talk), Shinobu Itoh, 41<sup>th</sup> International Conference on Coordination Chemistry (ICCC-41), Suntec Singapore Convention & Exhibition Center, Singapore, July 21-25, 2014.
- (8) C-H Bond Activation by Copper Active-oxygen Complexes (Invited Lecture), Shinobu Itoh, International Conference on Hydrogen Atom Transfer (iCHAT 2014) Rome, Italy, June 22-26, 2014.

[図書] (計 5 件)

- (1) Fungal Pro-tyrosinase. Nobutaka Fujieda and Shinobu Itoh, *Handbook of Metalloproteins to the Encyclopedia of Inorganic and Bioinorganic Chemistry*, Huber, R.; Poulos, T.; Wieghardt, K. Eds., John Wiley & Sons, UK, **2015**.

- DOI: 10.1002/9781119951438.eibc2323
- (2)  $\beta$ -Diketiminates as Redox Non-innocent Supporting Ligands in Coordination Chemistry, Shinobu Itoh and Yuma Morimoto, *Chemical Science of  $\pi$ -Electron Systems*, Akasaka, T.; Osuka, A.; Fukuzumi, S.; Kandori, H.; Aso, Y. Eds., Springer, Tokyo, **2015**, pp 715-730.  
DOI: 10.10007/978-4-431-55357-1\_42
  - (3) Copper-Oxygen Chemistry, Kenneth D. Karlin and Shinobu Itoh, Eds., John Wiley & Sons, Inc., Hoboken, New Jersey, 2011.  
ISBN: 978-0-470-52835-8

[その他]

ホームページ:

[http://www-bfc.mls.eng.osaka-u.ac.jp/BioFunctional\\_Chemistry/Home.html](http://www-bfc.mls.eng.osaka-u.ac.jp/BioFunctional_Chemistry/Home.html)

## 6. 研究組織

### (1) 研究代表者

伊東 忍 (ITO, Shinobu)  
大阪大学大学院工学研究科・教授  
研究者番号 : 30184659

### (2) 研究分担者

( )

研究者番号 :

### (3) 連携研究者

杉本秀樹 (SUGIMOTO, Hideki)  
大阪大学大学院工学研究科・准教授  
研究者番号 : 00315970

藤枝伸宇 (FUJIEDA, Nobutaka)  
大阪大学大学院工学研究科・助教  
研究者番号 : 00452318

森本祐麻 (MORIMOTO, Yuma)  
大阪大学大学院工学研究科・特任助教  
研究者番号 : 20719025