

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 26 年 5 月 13 日現在

機関番号：82401

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2012～2013

課題番号：24750096

研究課題名(和文) 3座配位子を持つ金属オキソ錯体の創製：補助配位子を活用する不斉酸化反応の開発

研究課題名(英文) preparation of metal-oxo complex bearing tridentate ligand: development of asymmetric oxidation reaction assisted by additional ligand

研究代表者

丹羽 節 (Niwa, Takashi)

独立行政法人理化学研究所・ライフサイエンス技術基盤研究センター・研究員

研究者番号：30584396

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,500,000円、(間接経費) 1,050,000円

研究成果の概要(和文)：本研究では補助配位子の添加により反応性の制御を行う不斉酸化触媒を設計した。酸化触媒として鉄ポルフィリン錯体が知られているが、その構造上不斉反応への応用は困難であった。今回、ポルフィリンの部分構造を踏襲するCAZBOX配位子に着目した。その結果、鉄(cazbox)錯体が不斉エポキシ化反応を触媒することを見いだした。詳細な検討により、ポルフィリン配位子と類似の反応性を有することを明らかにした。また配位子の置換基効果の検討により、不斉発現には基質と配位子の間の電子的相互作用の効果が大きいことを明らかにした。本研究を通じて、ポルフィリンの特異な反応性を踏襲する不斉配位子を開発することに成功した。

研究成果の概要(英文)：On this study, an asymmetric oxidation catalyst controlled by an additional ligand was designed. Although iron-porphyrins are well-known catalysts for oxidations, application of them to asymmetric oxidation are difficult due to their planar structure. I focused on CAZBOX ligand, which has porphyrin-like structure such as planarity and amide-ligands. After numerous attempts, I found that the iron-cazbox complexes catalyze asymmetric epoxidations of alkenes. Mechanistic analyses by ESR and UV present the cazbox ligands show similar reactivity to porphyrins on the oxidation reactions. Furthermore, studies on substituent effect of the ligand disclose that enantioselection of the product depend on electronic interaction between the cazbox ligand and the corresponding substrate. Through these studies, I have developed the chiral ligand CAZBOX bearing porphyrin-like reactivities.

研究分野：化学

科研費の分科・細目：複合化学 合成化学

キーワード：不斉エポキシ化反応 不斉配位子 三座配位子 ポルフィリン 不斉酸化反応

1. 研究開始当初の背景

キラル化合物を効率よく合成する手法として、不斉酸化触媒の利用は極めて有効である。これまで Sharpless 法に代表されるようにいくつかの不斉酸化触媒反応が開発され利用されている。しかし、広い基質一般性や高い触媒回転数を持つ実用性の高い不斉触媒はまだ限定されていた。この状況を打破するには、遷移金属触媒の構造を一新する新たな触媒設計指針が不可欠である。

不斉酸化に用いる既存の遷移金属錯体の例として、生体内の酸化代謝酵素シトクロム P450 の活性中心に存在する鉄ポルフィリン錯体が挙げられる。酸素を末端酸化剤とし、極めて高い効率で不斉酸化を進行させる点で、理想的な酸化触媒であると言える。この酸化反応は、高い平面性と強い σ ドナー性を持つアミド部位というポルフィリンの独特な化学構造に由来すると言える。一方で、その高い平面性のため、ポルフィリン環の修飾はその側鎖においてしか行うことができない。このことは、不斉ポルフィリン配位子を合成するための不斉補助基が金属中心と離れた位置にしか位置できない問題を内包している。また、ポルフィリンのような4座配位子は金属中心への電子供与能が高く、反応機構において高原子価金属を経る酸化反応には適している。しかし、4座配位子を配位子設計に組み込むと、その自由度は大きく限定される。またポルフィリンの合成法はいまだ限定的であり、環構造の改変には多段階の合成が不可欠である。これらの要因から、ポルフィリン骨格を基盤とする配位子の構造最適化には非常に時間がかかり、現実的ではないことが示唆される。

一方で、申請者はこれまで一貫して遷移金属錯体を活用する触媒反応の開発を行ってきたが、その過程で配位子の微妙な違いが反応性に大きく影響を与える現実に度々直面していた。特にパラジウム(II)錯体を用いた酸化反応の検討においては、 σ ドナー性の強いスルホンアミド二座配位子と、ピリジンのような単座配位子を組み合わせることで、効率よく進行する例を見いだしている。この結果は、ポルフィリンのような4座配位子の特性を、他の複数の配位子の組み合わせにより部分的に再現できる可能性を示唆している。

2. 研究の目的

上述した背景と着想に基づき、新たな不斉酸化反応の触媒の創製を目指すこととした。具体的には、3座配位子と補助配位子を同時に有する遷移金属オキソ錯体の創製と、これを鍵中間体とする触媒的不斉酸化反応の開発を本研究の目的と設定した。3座配位子はポルフィリンのような4座配位子と比較しても合成が容易で構造多様性も広く、すでに様々な不斉3座配位子が合成されている。また補助配位子により反応性に摂動を加える

事ができれば、反応条件の迅速な最適化を通じて、4座配位子を有する触媒の性能を上ることが可能であると期待した。

本研究期間においては、(1) 2種類の配位子の組み合わせによる遷移金属オキソ錯体の創製と不斉エポキシ化反応の開発、(2) エポキシ化以外への不斉酸化反応の展開を計画し、2年間に渡り実行した。

3. 研究の方法

(1) オキソ錯体の創製と不斉エポキシ化反応の開発

申請者は予備的に、1,8-ビスオキサゾリルカルバゾール配位子 (Figure 1, CAZBOX 配位子) を

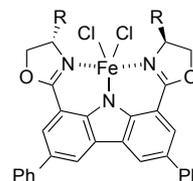


Figure 1. Fe(cazbox) complex

有する鉄錯体が、不斉エポキシ化反応の触媒として機能することを見いだしている。まず、(a) この予備的な結果の条件最適化と基質一般性の検討から、実験的に本反応の性質を理解した。続いて (b) 3座配位子を持つ鉄オキソ錯体の性質と補助配位子の効果を評価するため、中間体の構造に関し詳細な検討を行った。この二つの計画を遂行し、他の酸化反応への検討を行う上での基礎的知見を得た。

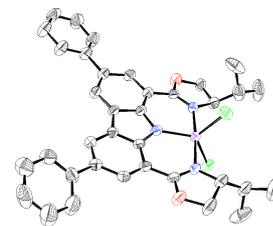
(2) エポキシ化以外への不斉酸化反応の展開

先の計画を実行し、鉄オキソ錯体の反応性を十分に活用することで、不斉エポキシ化反応以外の不斉酸化反応の検討を試みた。

4. 研究成果

(1) オキソ錯体の創製と不斉エポキシ化反応の開発

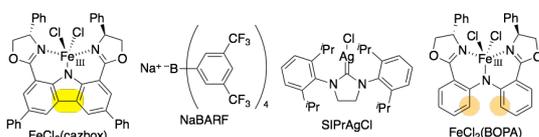
まず反応検討に先立ち、触媒前駆体であると考えられる鉄(cazbox)錯体の構造を明らかにすべく、X線結晶構造解析を行った(上図)。



その結果、この鉄(III)錯体は三方両錘の5配位構造を取っていることが明らかとなった。ここから、中間体として期待される鉄オキソ錯体の構造を類推すると、配位場が一つ残されていることが考えられた。そこで反応条件の最適化において用いる CAZBOX 上の置換基や溶媒、酸化剤の選択のほか、さらに単座の補助配位子を加えて検討した。最終的に、*N*-ヘテロサイクリックカルベン(NHC)配位子を添加することで、最も高いエナンチオ選択性で望みのエポキシドを与えることが明らかとなった(次頁上図)。またこの際、CAZBOX 配位子と極めて

3 equiv. PhIO
 1 mol% [Fe], 4 mol% NaBARF
 2 mol% Additive (L_{ox})
 $\xrightarrow{\text{CH}_2\text{Cl}_2, 0^\circ\text{C}, \text{time}}$

entry	[Fe]	Additive (L_{ox})	time (min)	yield (%)	ee (%)
1	FeCl ₂ (cazbox)	none	30	35	83
2	FeCl ₂ (cazbox)	SIPrAgCl	60	55	88
3	FeCl ₂ (BOPA)	SIPrAgCl	60	trace	NA



似た構造であり共役が短い BOPA 配位子を用いたところ、全く酸化が進行しないという興味深い知見を得ることができた。このエポキシ化反応は広範なアリールアルケンに適用できるが、(Z)-アルケンに対し(E)-アルケンの方が高いエナンチオ選択性を示すことも明らかとなった。この結果は salen 配位子や既存のポルフィリン配位子などを有する不斉酸化触媒とは逆の傾向である。

上記の実験的事実を理解するために、鉄オキソ錯体の分光学的な観測を行った。酸化した鉄錯体を含む溶液を紫外可視光スペクトルで観測したところ、660 nm 付近に明確な吸収極大波長の発生が確認できた。この挙動は他の鉄ポルフィリン錯体でも見られる特徴的な挙動であり、鉄(cazbox)錯体の酸化においても鉄オキソ錯体が生じていることを示唆している。

続いて鉄錯体の価数に関する情報を得るために、EPR スペクトルの測定を行った。鉄オキソ錯体を含むと考えられる溶液を凍結し測定を行ったところ、酸化前には異方性を表す複雑な形状のピークが観測されたのに対し、酸化後は $g = 2$ を中心とする極めて対称的なピークが観測された。この結果は、酸化後の錯体における不對電子が、軌道の対称性の低い d 軌道に存在しないことを意味している。すなわち、不對電子はカルバゾール上に広がる π 共役上に存在することが示唆された。この結果から、鉄(cazbox)錯体の構造は鉄(IV)価オキソ錯体であり、配位子上にフリーラジカルを有するものであることが強く示唆された。この酸化状態は鉄ポルフィリン錯体から誘導されるオキソ錯体とほぼ一致している。すなわち、ポルフィリン配位子が発現する特殊な反応性を、部分的に 3 座配位子である CAZBOX 配位子が再現したことを表している。なお、NHC 配位子の添加によるこれらスペクトルの大きな変化はなく、補助配位子は反応機構の変動には影響しないものの、反応性の微調整を行っていることが示唆された。以上の結果は論文にて発表を行った。

続いて不斉発現のメカニズムを調べるべく、基質や配位子の置換基効果について綿密に調べた。様々な置換基を有する CAZBOX 配位子を合成し、実際にエポキシ化反応を通じてエナンチオ選択性を調査したところ、電子豊富な置換基を有する配位子と、電子不足な

置換基を持つ基質を用いた場合に、高いエナンチオ選択性を示すことが明らかになった。この傾向は Hammett プロットで表すと極めて明確な直線関係になっており、電子的な相互作用が不斉発現において支配的であることが明らかとなった。現在のところ、基質と配位子との間に働く電子的相互作用の詳細はまだ明確ではないが、今後計算化学の手法を用いて明らかにしていく予定である。

(2) エポキシ化以外への不斉酸化反応の展開

本触媒系を用いたナフトールの酸化や、炭素-炭素二重結合の酸化反応が進行することはすでに明らかにしている。今後、研究計画(A)で見いだした配位子組み合わせ触媒の特性を活かしつつ、新たな不斉酸化反応へと発展させていく予定である。

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 1 件)

(1) 丹羽節、中田雅久、”A Non-Heme Iron(III) Complex with Porphyrin-like Properties That Catalyzes Asymmetric Epoxidation”, Journal of the American Chemical Society、査読あり、134 巻、2012 年、13538-13541、DOI:10.1021/ja304219s

[学会発表] (計 15 件)

(1) “不斉エポキシ化反応における CAZBOX 配位子の置換基効果”、○前田香織、丹羽節、中田雅久、日本化学会第 94 春季年会、口頭発表、2B1-28、名古屋大学 東山キャンパス (名古屋)、2014 年 3 月 28 日。

(2) “鉄ポルフィリン様の反応性を示す鉄カルバゾール錯体を用いた触媒的不斉エポキシ化反応”、○丹羽節、近畿化学協会ヘテロ原子部会平成 25 年度第 3 回懇話会、口頭発表(招待講演)、大阪科学技術センター(大阪府大阪市)、2014 年 1 月 30 日。

(3) “鉄(cazbox)錯体の反応機構に基づく代謝酵素模倣触媒の開発”、○丹羽節、新学術領域研究「反応集積化の合成化学 革新的手法の開拓と有機物質創成への展開」第 2 回若手合宿(反応集積化に関する若手研究者による勉強会)、口頭発表、小松屋八の坊(静岡伊豆の国市)、2013 年 6 月 22 日。

(4) “鉄ポルフィリン様の反応性を示す鉄カルバゾール錯体を用いた触媒的不斉エポキシ化反応”、○丹羽節、前田香織、中田雅久、日本ケミカルバイオロジー学会第 8 回年会、ポスター発表、PB-014、東京医科歯科大学(東京)、2013 年 6 月 21 日。

(5) “鉄ポルフィリン様の反応性を示す鉄カルバゾール錯体を用いた触媒的不斉エポキシ化反応”、○丹羽節、第 4 回 FBT シンポジ

ウム（2012年度）「生物学・化学・情報科学融合のための戦略的先進理工学研究基盤の形成」-融合の実践に向けて-，口頭発表（依頼講演），早稲田大学（新宿），2013年3月6日。

(6) “A Non-Heme Iron(III) Complex with Porphyrin-Like Properties that Catalyzes Asymmetric Epoxidation”、○丹羽節、前田香織、中田雅久、第4回キラルサイエンス&テクノロジーシンポジウム，ポスター発表（#9），早稲田大学西早稲田キャンパス（東京），2013年3月1日。（Best Poster Award受賞）

(7) “cazbox 配位子を有する鉄錯体を用いた触媒的不斉エポキシ化反応の研究展開”、○丹羽節、東京大学大学院薬学系研究科金井研究室コロキウム，口頭発表（招待講演），東京大学本郷キャンパス（東京），2013年1月17日。

(8) “cazbox 配位子を有する鉄触媒を用いた不斉エポキシ化反応”、○丹羽節、新学術領域研究「反応集積化の合成化学 革新的手法の開拓と有機物質創成への展開」第1回若手合宿（反応集積化に関する若手研究者による勉強会），口頭発表，ハートフルスクエアG（JR 岐阜駅併設、岐阜），2012年12月1日。

(9) “鉄ポルフィリン様の反応性を示す鉄カルバゾール錯体を用いた触媒的不斉エポキシ化反応”、○丹羽節、中田雅久、第45回酸化反応討論会，口頭発表，10-07，名古屋市立大学（愛知），2012年11月16日。

(10) “鉄ポルフィリン様の反応性を示す鉄カルバゾール錯体を用いた触媒的不斉エポキシ化反応”、○丹羽節、中田雅久、第59回有機金属化学討論会，口頭発表，02-01，大阪大学吹田キャンパス（大阪），2012年9月14日。

(11) “A Non-Heme Iron(III) Complex with Porphyrin-like-Properties that Catalyzes Asymmetric Epoxidation”、丹羽節、中田雅久、The 25rd International Conference on Organometallic Chemistry (ICOMC2012)，ポスター発表，PA.97，Lisboa，Portugal，2012年9月4日。

(12) “ポルフィリン鉄錯体に似た性質を持つ鉄触媒を用いた不斉エポキシ化反応”、○丹羽節、東京医科歯科大学若手研究者セミナー，口頭発表（依頼講演），東京医科歯科大学（東京），2012年8月8日。

(13) “複数配位子を有する鉄錯体を触媒としたアルケンの不斉エポキシ化反応の開発”、○丹羽節、中田雅久、日本化学会第92春季年会，口頭発表，2L2-20，慶應大学日吉キャンパス・矢上キャンパス、(横浜)，2012年3月26日。

(14) “複数配位子により制御される触媒的不斉酸化反応の開発”、○丹羽節、第12回生物活性を志向しない天然物化学勉強会，口頭発表，川崎，2012年1月28日。

(15) “複数配位子により制御される触媒的不斉酸化反応の開発”、○丹羽節、中田雅久、新学術領域研究「反応集積化の合成化学 革新的手法の開拓と有機物質創成への展開」第5回若手シンポジウム，口頭発表，早稲田大学西早稲田キャンパス（新宿）、2011年12月3日。

6. 研究組織

(1) 研究代表者

丹羽 節 (NIWA, Takashi)

理化学研究所・ライフサイエンス技術基盤研究センター・研究員

研究者番号：30584396