

博士学位論文審査要旨

2014年2月17日

論文題目：アミドアニオン配位単核非ヘム鉄錯体を触媒とする選択酸化反応に関する研究

学位申請者：荒川 健吾

審査委員：

主査：理工学研究科 教授 小寺 政人

副査：理工学研究科 教授 加納 航治

副査：理工学研究科 教授 東 信行

要 旨：

複雑な構造を持つ天然物、医薬などを合成する際合成の終盤に任意の C-H 結合を選択的に活性化し望む官能基を導入することができれば短行程での合成が可能となる。そのため、C-H 結合を直接活性化する触媒の開発が盛んに行われてきた。C-H 結合の結合解離エネルギーは約 100 kcal/mol と高いために、その活性化には強力な酸化剤が必要となるが、強力な酸化剤を用いると選択的な酸化反応は困難となる。この選択的な酸化反応を、安価な金属である鉄と原子価効率の高い過酸化水素を用いて行うことが可能となれば有機合成化学の発展に貢献すると考えられる。本論文では、チトクロム P450 にみられるヘム鉄へのチオレートアニオン配位に着目し、チオレートアニオンと同様の電子供与効果が期待できるアミドアニオン配位を有する新規単核非ヘム鉄錯体 Fe(dpaq) を合成し酸化反応における選択性を評価した。この結果、Fe^{III}(dpaq) は過酸化水素との反応で鉄 5 価オキシ種を生成することで高選択的な酸化反応を進行し、その選択性は電子状態を変化させることで詳細に制御できることが示された。また、Fe^{II}(dpaq) 錯体より生成した鉄 4 価オキシ錯体はアミドアニオンからの電子供与効果により安定化されるが水酸化反応に対する活性を示した。以上の結果はアミドアニオン配位錯体の水酸化反応ではオキシ基の塩基性度が反応性に大きく関与することを示唆している。

以上、本論文では、アミドアニオン配位単核鉄錯体を用いてアルカン類の高選択的酸化反応の開発に成功した。その功績は高く評価される。よって本論文は博士（工学）（同志社大学）の学位論文として十分な価値を有するものと認められる。

総合試験結果の要旨

2014年2月17日

論文題目：アミドアニオン配位単核非ヘム鉄錯体を触媒とする選択酸化反応に関する研究

学位申請者：荒川 健吾

審査委員：

主査：理工学研究科 教授 小寺 政人

副査：理工学研究科 教授 加納 航治

副査：理工学研究科 教授 東 信行

要 旨：

論文提出者は、現在、工学研究科工業化学専攻博士課程（後期課程）3年次に在学中である。本論文の主たる内容は、*Angew. Chem. Int. Ed.* (1編)および *Chemistry- A Eur. J.* (1編)に既に掲載され、さらに *Angew. Chem. Int. Ed.* (1編)に投稿中であり、十分な評価を得ている。2014年1月18日午前9時30分より約1時間30分にわたって、提出論に対する学術講演会（博士論文公聴会）が開催され活発な質疑応答がなされたが、提出者の説明により十分な理解が得られた。さらに講演終了後、審査委員により論文に関する諸問題につき口頭試問した結果、いずれも十分な能力を有すると認定されている。よって、総合試験の結果は合格であると認める。

論文提出者は、英語の語学試験に合格しており、語学についても十分な能力を有すると認定されている。よって総合試験の結果は合格であると認める。

博士学位論文要旨

論文題目：アミドアニオン配位単核非ヘム鉄錯体を触媒とする選択酸化反応に関する研究

氏名： 荒川 健吾

要旨：

複雑な構造をもつ天然物、医薬などを合成する際、合成の終盤に任意の C-H 結合を選択的に活性化し望む官能基を導入することができれば短行程での合成が可能となる。そのため、C-H 結合を直接活性化する触媒の開発が盛んに行われてきた。C-H 結合の結合解離エネルギー(BDE)は約 100 kcal/mol と高いために、その活性化には強力な酸化剤が必要となるが、強力な酸化剤を用いると選択的な酸化反応は困難となる。

この選択的水酸化反応を、安価な金属である鉄と原子価効率の高い過酸化水素を用いて進行することが可能となれば、有機合成化学の発展に貢献すると考えられる。しかしながら、一般に過酸化水素は鉄との反応において強力な酸化剤であるヒドロキシルラジカルを生じるため、選択的な酸化反応を進行する触媒の開発は困難である。一方、自然界ではチトクロム P450 や Taurine α -ketoglutarate dioxygenase (TauD) のような酸化酵素によって温和な条件で C-H 結合の選択的な酸化反応がおこなわれている。これらの酸化酵素は活性中心にヘム鉄などの鉄中心を有しており、高原子価鉄オキソ種によって C-H 結合を直接活性化し酸化反応を進行させる。そこで、本論文では天然酸化酵素の触媒サイクルに学ぶことで、新規の選択酸化触媒の開発を行った。また、新規選択酸化触媒の開発過程において、鉄オキソ種を始めとした、酸化活性種の活性を詳細に検討することによって、天然酸化酵素の活性に対して新たな知見を新たな知見を与え得る。以下に各章の要旨を述べる。

第一章では、序論として選択酸化反応および天然酸化酵素モデル錯体についての研究の背景を述べるとともに、本研究の意義並びに各省の概要について述べた。

第二章では、ヘム依存性酸化酵素であるチトクロム P450 の触媒サイクルにみられる Push-Pull 機構と同様の酸化反応機構が期待できる、新規モノアミドアニオン含有型窒素 5 座配位子 H-dpaq (H-dpaq = 2-[bis(pyridin-2-ylmethyl)]amino-*N*-quinolin-8-yl-acetamido) を合成し、対応する単核鉄錯体 Fe(dpaq) を用いて、過酸化水素を酸化剤とする水酸化反応の反応性を評価した。その結果、Fe(dpaq) 錯体は従来の中性窒素 5 座配位子と過酸化水素との反応で問題であった、ヒドロキシルラジカルの発生なしに、過酸化水素を高効率に活性化することで選択的な水酸化反応を進行することが明らかとなった。特に 1-bromo-3,7-dimethyloctane を基質とする水酸化反応では 3 位と 7 位に存在する 3 級の C-H 結合のうち、7 位を 3 位に比べ約 15 倍選択的に水酸化することが明らかとなった。また、Fe(dpaq) 錯体を用いた触媒サイクルにおいて、重要な中間体である、鉄 3 価ヒドロペルオキソ種と、酸化活性種と考えられる鉄 5 価オキソ種を CSI-MS を用いて観測することに成功した。以上の結果より、窒素 5 座配位子において適切な軸配位子を導入し、鉄 3 価錯体を出発とする触媒サイクルを構築することで選択酸化反応が進行することを示した。

第三章では配位子である H-dpaq^H のキノリン環の 5 位に置換基を導入した鉄 3 価錯体 Fe^{III}dpaq^R (dpaq^R, R: OMe, H, Cl and NO₂) を合成し、過酸化水素を酸化剤として用いて、酸化反応における活性種の電子状態と選択性の関係性を評価した。この結果、置換基の電子求引性が上昇するに従い、

酸化反応の触媒回転数(turnover number: TON)が上昇した。これは、電子求引性置換基をポルフィリンに導入した際と同様に、錯体触媒の酸化耐性が上昇したためであると考えられる。一方、選択性はエポキシ化反応では置換基の電子供与性が上昇するに従い、反応の選択性が上昇したが、C-H結合の水酸化反応では置換基の電子求引性が上昇するに従い、選択性が向上することが明らかとなった。以上の結果より、アミドアニオン配位単核非ヘム鉄錯体 Fe(dpaq)では酸化活性種の酸化還元電位よりもオキシ基の塩基性度が酸化活性を支配していると考えられ、錯体触媒の電子状態を変化させることで、酸化反応の選択性を詳細に制御することが可能であることを示した。

第四章では鉄 2 価錯体 Fe^{II}(dpaq)に対して酸素原子添加剤である IBX-ester (IBX-ester; *iso*-propyl 2-iodoxybenzoate)や分子状酸素を CH₃CN-CH₂Cl₂(1/1)中で反応させることで生成した鉄 4 価オキシ錯体 Fe^{IV}(dpaq)(O)を用いて、その物性や 25°C での C-H 結合水酸化反応に対する活性を詳細に評価した。この結果、Fe^{IV}(dpaq)(O)は他の中性 5 座配位子を用いた鉄 4 価オキシ錯体である Fe^{IV}(N4Py)(O)や Fe^{IV}(BnTEPN)(O)と比べアミドアニオンからの電子供与効果によって電子的には安定化されているものの、同等の C-H 結合水酸化反応の活性を有し、高い速度論的同位体効果($k_{2H}/k_{2D} = 32.0$)を示すことが明らかとなった。以上の結果から、アミドアニオン配位は鉄 4 価オキシ錯体の高原子価状態を安定化するが、オキシ基の塩基性度を上昇させることで鉄 4 価オキシ錯体による水素原子引き抜き能力を向上させていると考えられる。このような知見は、高選択的な酸化触媒の分子設計に重要な知見を与えるものである。

第五章では総括として本研究より得られた知見を述べた。第二及章から得られた知見に基づき分子設計を行ったニトロ置換体 (Fe(dpaq^{NO2}), 第三章) は Fe(dpaq)の優れたアルカンの水酸化反応に対する選択性を上回る選択性を有しながら、高い酸化耐性を有する鉄錯体触媒であることが分かった。また、第四章から Fe(dpaq)錯体は室温で安定な鉄 4 価オキシ種を与えることが分かった。今後、この系をもとに改善を行っていくことにより、実用的な錯体触媒の開発が可能になるものと期待される。