

O-O 結合開裂と基質酸化に最適化された
高機能性二核金属錯体の開発に関する研究
(博士論文)

同志社大学大学院理工学研究科応用化学専攻

博士課程(後期)

2015 年度 1705 番

辻 朋和

Table of contents

Chapter 1. Background of our research	1
1.1. Bioinorganic Chemistry	1
1.2. 生体内における複核金属酸化酵素について	1
・二核鉄酸化酵素	
・可溶性メタンモノオキシゲナーゼ (sMMO)	
・MMOH のモデル化合物	
・粒状メタンモノオキシゲナーゼ (pMMO)	
・二核銅酸化酵素のモデル化合物	
・先行研究	
1.3. 本研究の意義と要旨	17
1.4. Reference	18
Chapter 2. Formation and High Reactivity of Anti-dioxo Form of High-spin μ-Oxodioxodiiron(IV) as the Active Species That Cleaves Strong C-H Bonds	22
2.1. Abstract	22
2.2. Introduction	23
2.3. Result & Discussion	27
・1a と 1b の共鳴ラマンスペクトル測定	
・1b と基質との反応の詳細な速度論的解析	
・Anti-1b と基質との反応と Syn to Anti の構造変化の活性化パラメーター	
・1a の O-O 結合開裂を経る 1b への変換と Syn to Anti 構造変化の DFT 計算	
・Anti-1b の C-H 結合活性化における高い反応性と大きな速度論的同位体効果	
・1 が触媒する H ₂ O ₂ を酸化剤とするアルカンの水酸化反応	
・アルカンの酸化反応の推定反応機構	
2.4. Conclusion	52
2.5. Experimental	53
2.6. Reference	58
2.7. Acknowledgement	61

Chapter 3. Role of Carboxylate Donors in O-O Bond Scission of Peroxodiiron(III) to High-spin Oxodiiron(IV) with New Carboxylate-containing Dinucleating Ligand

	62
3.1. Abstract	62
3.2. Introduction	63
3.3. Result & Discussion	66
• H ₂ BPG ₂ E 配位子の合成とその二核鉄(III)錯体 2 の合成	
• 2 が触媒する H ₂ O ₂ を酸化剤とするアルケンのエポキシ化反応	
• 2 と H ₂ O ₂ との反応により生じる中間体の電子スペクトルによる検出	
• 2 と H ₂ O ₂ との反応により生じる 2a の CSI-MS スペクトルによる検出	
• ペルオキシ中間体 2a の共鳴ラマンスペクトル	
• 2 と H ₂ O ₂ との反応により生じる中間体の単離	
• 単離した固体のメスバウアースペクトル	
• 単離した固体の FT-IR スペクトルによる Fe ^{IV} =O 種の検出	
• アルケンのエポキシ化反応の推定反応機構	
• 中間体の分解速度からの実測の活性化エネルギーと DFT 計算の比較	
3.4. Conclusion	88
3.5. Experimental	89
3.6. Reference	96
3.7. Acknowledgement	98

Chapter 4. Specific enhancement of catalytic activity by a dicopper core in selective hydroxylation of benzene to phenol with hydrogen peroxide catalyzed by copper complexes

	99
4.1. Abstract	99
4.2. Introduction	100
4.3. Result & Discussion	103
• 二核銅(II)錯体 3 , 単核銅(II)錯体 4 の合成	
• 3 が触媒する H ₂ O ₂ を酸化剤とする benzene の水酸化反応	
• 3 が触媒する benzene の水酸化反応の ¹⁸ O の取り込み	
• 3, 4 が触媒する benzene の水酸化反応の速度論的同位体効果(KIE)	
• 3 が触媒する benzene の水酸化反応の DMPO による阻害実験	
• 3 が触媒する benzene の水酸化反応の濃度依存性	
• 3 が触媒する一置換 benzene の水酸化反応	
• 3 と H ₂ O ₂ との反応によって生じる反応中間体の検出と触媒反応機構の速度論的考察	
• Copper-bound oxyl, superoxyl radical species 3c と benzene との反応の遷移状	

態の構造と *trans*- μ -1,2-ペルオキシ二核銅(II)錯体 **3a** から O-O 結合開裂を経る **3c** への変換の DFT 計算

・ **3** が触媒する benzene の水酸化反応の推定反応機構

4.4. Conclusion	121
4.5. Experimental	122
4.6. Reference	128
4.7. Acknowledgement	130

Chapter 5. Electronic effect on rapid and efficient hydroxylation of benzene with H₂O₂ catalyzed by dicopper complexes **131**

5.1. Abstract **131**

5.2. Introduction **132**

5.3. Result & Discussion **135**

・ 6-hpa^R 配位子, 二核銅(II)錯体 **3^R** の合成と構造

・ 二核銅(II)錯体 **3^R** (R = 4-NO₂, 4-CN, 4-H, 4-*tert*-Bu, 4-OMe-3,5-Me₂)のサイクリックボルタモグラム (CV)測定

・ 二核銅(II)錯体 **3^R** (R = 4-NO₂, 4-CN, 4-*tert*Bu, 4-OMe-3,5-Me₂)が触媒する H₂O₂ を酸化剤とするベンゼンの水酸化反応

5.4. Conclusion	153
5.5. Experimental	154
5.6. Reference	162
5.7. Acknowledgement	163

Chapter 1. Background of our research

1.1 Bioinorganic Chemistry^[1]

生体内では生命維持のためにさまざまな酸化反応が行われている。それらの反応は多種多様な金属酵素により高効率/高選択的に触媒されている。近年、高選択的な生体内酸化反応が注目されており、酸化反応を触媒する金属酵素の活性中心の構造や反応機構を解明することを目的とする研究が盛んに行われてきた。その研究手法の一つとして、生体内に存在する金属酵素の活性中心を模倣した低分子量のモデル錯体を合成して生体内における金属の役割およびその活性中心の構造や機構を明らかにする試みがある。低分子量で単純な構造を持つ金属錯体は適切な配位子を選択することで活性中心の構造や電子状態を模倣することが出来、不安定な生体酵素と比較して扱いやすいという利点がある。これらの研究から生体類似の高機能性金属錯体触媒が開発される可能性は高い。もし低分子量の金属錯体を用いて酸化酵素の機能モデル構築を行うことができたならば、金属酵素が触媒する酸化反応の機構解明だけでなく、合成化学や工業利用における新たな応用の可能性を提案できるはずである。今回、生体内酸化反応を触媒する様々な金属酵素の中で活性中心の 2 つの金属で O_2 を活性化する二核金属酸化酵素に注目し、この構造と機能を模倣した高機能性金属錯体の開発を行った。

1.2 生体内における二核金属酸化酵素について

生体内の O_2 活性化を模倣するために重要となる要素は O-O 結合開裂、生成の制御であると考えられる。なぜならば、生体内の金属酵素は O-O 結合の開裂、生成の制御をいとも簡単に行うことで、その高機能性を発現しており、これらを制御できるようになれば、酵素の高機能性の模倣に近づくからである。例えば、メタンをメタノールへと変換する可溶性メタンモノオキシゲナーゼ (soluble methane monooxygenase sMMO) は二核鉄中心で O_2 分子を活性化してパーオキシ二核鉄(III)状態(中間体 P)からオキシ二核鉄(IV)状態(中間体 Q)への変換 (O-O 結合開裂反応)を効率的に行っている^[2] (Fig. 1-1)。また、光合成系 II (PSII) に存在する酸素発生中心 (Oxygen-evolving complex OEC) では、カルシウムイオンを含むマンガン四核クラスター (Mn_4CaO_5) が 2 分子の水を酸化して O-O 結合を形成させ、4 電子酸化により O_2 発生が行われている^[3] (Fig. 1-2)。本論では、二核金属酸化酵素が行っている O-O 結合開裂反応に注目して二核金属酸化酵素を模倣した O-O 結合開裂制御が可能で、かつ高機能性を示す生体模倣の低分子量のモデル化合物の合成を行った。まず、研究標的になる二核金属酸化酵素について詳細を述べるとともに、それらを模倣するような低分子量のモデル化合物の報告例について述べる。

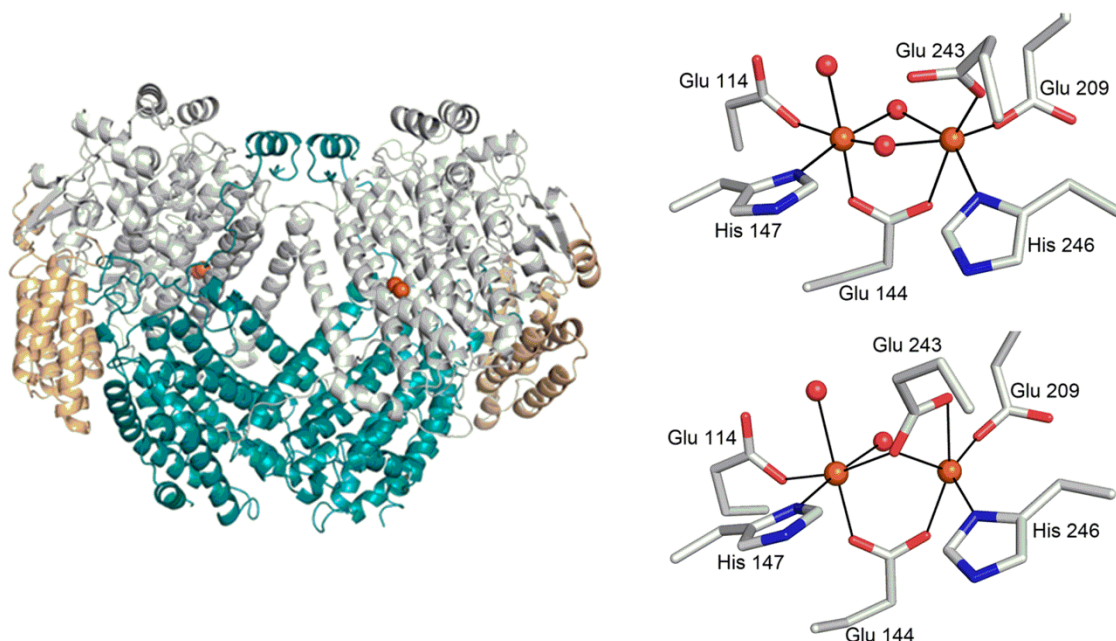
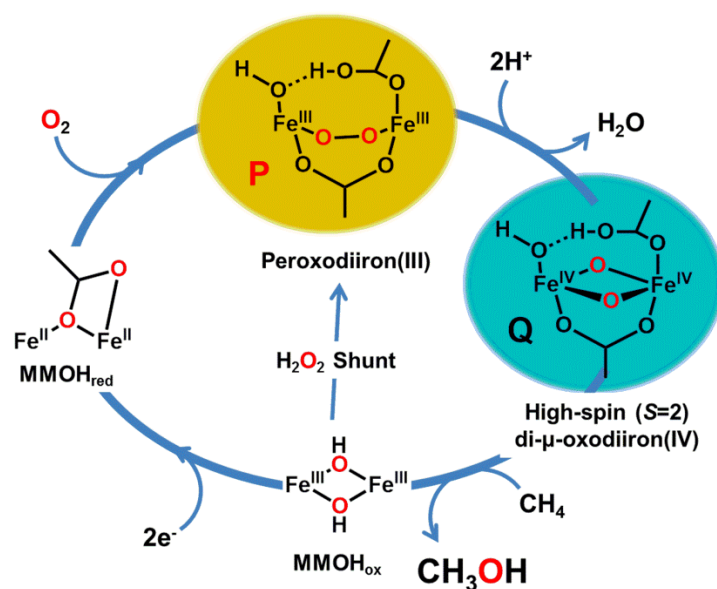


Figure 1-1. Overall architecture of the sMMO hydroxylase (MMOH) with α subunits shown in gray, β subunits shown in teal, and γ subunits shown in wheat. Each α subunit contains a diiron active site (orange spheres) (left). The active site structures of sMMO: oxidized diiron center (MMOH_{ox} , top right) and reduced diiron center (MMOH_{red} , bottom right). Iron ions are shown as orange spheres and H_2O ligands are shown as red spheres.



Scheme 1-1. Proposed O_2 -activation mechanism of MMOH.

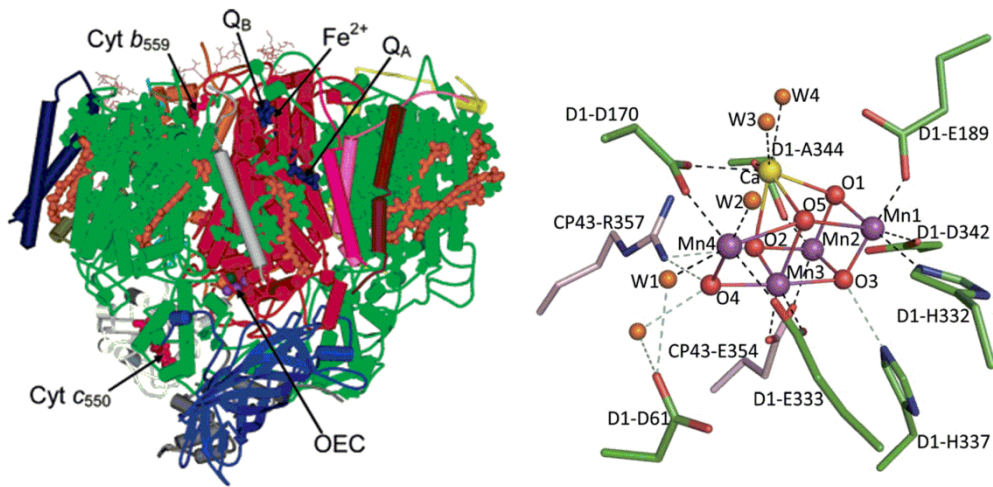
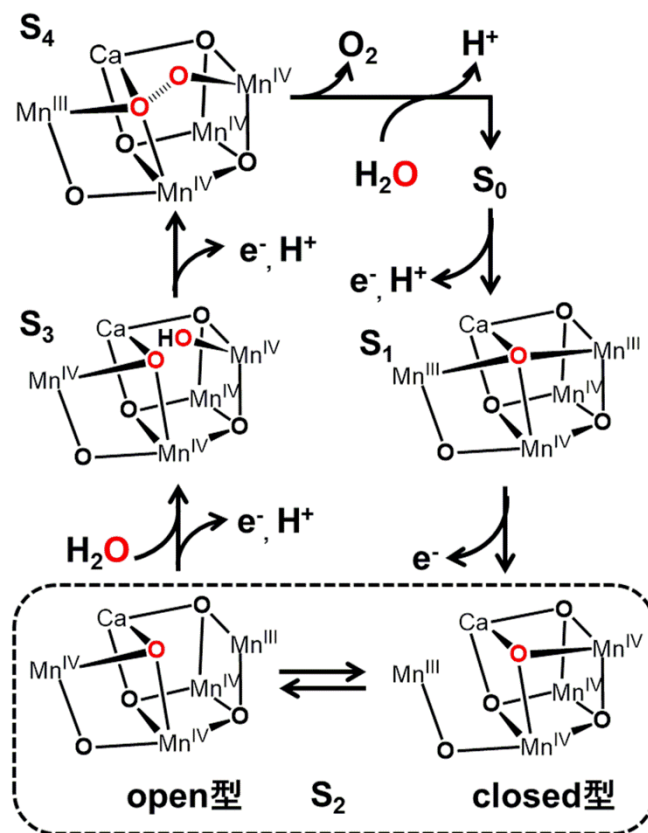


Figure 1-2. Structure of photosystem II. Schematic view of the polypeptide subunits and cofactors of a PSII monomer (left). Structure of the Mn_4CaO_5 cluster and its ligand environment: manganese, purple; calcium, yellow; oxygen, red; D1, green; CP43, pink (right).



Scheme 1-2. Proposed catalytic cycle of the OEC (Kok cycle).

二核鉄酸化酵素

活性中心に二核鉄を持つ酸化酵素には、メタンをメタノールに変換する可溶性メタンモノオキシゲナーゼ (soluble methane monooxygenase sMMO, 水酸化酵素 MMOH)^[2], トルエンを水酸化するトルエンモノオキシゲナーゼ (toluene monooxygenase TMO),^[4] 及びトルエン/*o*-キシレンモノオキシゲナーゼ (toluene/*o*-xylene monooxygenase ToMOH)^[5], RNA の還元に必要なチロシンラジカル生成を行うリボヌクレオチドレダクターゼ (ribonucleotide reductase, RNA-R2)^[6], 脂肪酸の炭素鎖に *cis*-二重結合を導入する反応を触媒する脂肪酸デサチュラーゼ (Δ^9 -desaturase)^[7], eIF-5A におけるデオキシヒプシン残基の選択的水酸化反応を触媒するデオキシヒプシンヒドロキシラーゼ (deoxyhypusine hydroxylase, DOHH)^[8]などがある. Fig. 1-3 に結晶構造解析によって決定された O₂ 活性化に関する非ヘム二核鉄酵素の活性中心の構造を比較して示す^[1].

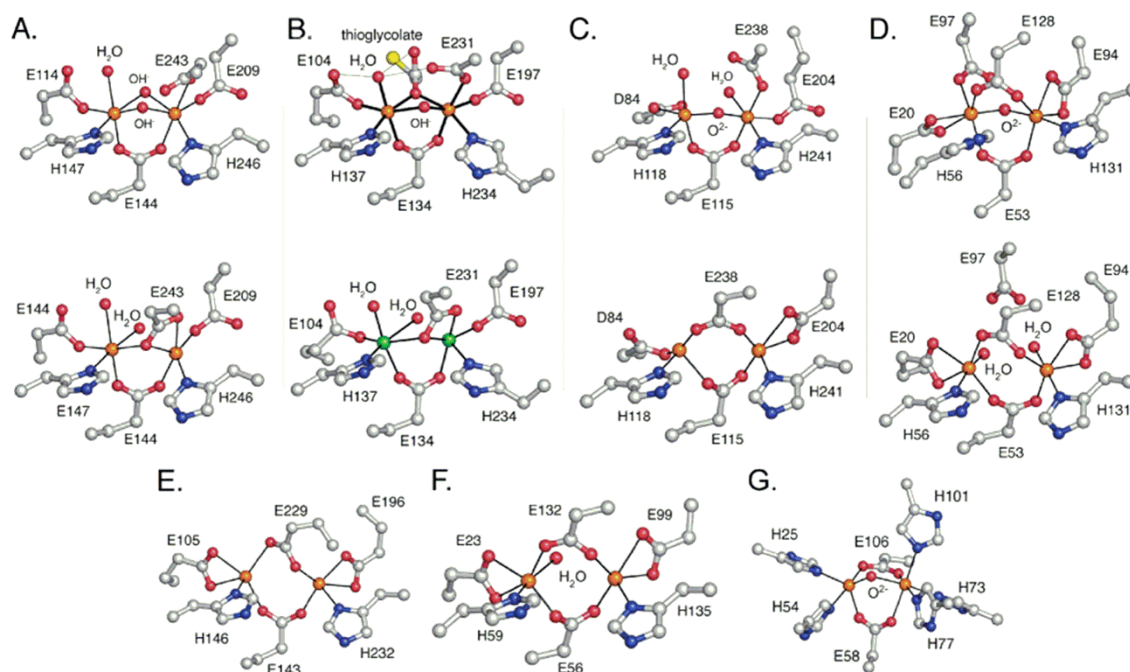


Figure 1-3^[1]. Crystal structures of dioxygen-utilizing carboxylate-bridged diiron centers. (A) Oxidized (top) and reduced (bottom) MMOH. (B) Oxidized (top) and Mn^{II}-reconstituted ToMOH (bottom). (C) Oxidized (top) and reduced (bottom) RNR-R2. (D) Oxidized (top) and reduced (bottom) rubrerythrin. (E) Reduced stearoyl-ACP Δ^9 -desaturase. (F) Reduced bacterioferritin. (G) Methemerythrin. The active site of *C. trachomatis* RNR-R2 is identical to that of MMOH_{ox}, although the bridging species is unknown. Fe1 is on the left, and Fe2 is on the right. All atoms and side chains are depicted in a ball and stick model and are colored by atom type [carbon (gray), oxygen (red), nitrogen (blue), sulfur (yellow), iron (orange), and manganese (green)].

近年,これらのほとんどは単結晶構造解析によって構造が明らかにされ,二核鉄の構造が示されている.ここで注目されるのは,ヒスチジンリッチな環境を持つ DOHH 以外は,全て二核鉄に4つの Glu 残基のカルボキシラトと2つの His 残基のイミダゾールが配位した,“carboxylato-rich な配位環境”を有している点である.このような carboxylato-rich な配位環境は,その構造微細制御によって酸化酵素の反応性や機能発現に大きな影響を与えることが提案された.これはカルボキシラトシフトと呼ばれる.これらの二核鉄酵素は互いによく類似した活性中心構造を持つにもかかわらず,その機能やペルオキシ錯体の反応性,安定性などが大きく異なる. Table 1-1 に二核鉄酸化酵素の酸素錯体の構造と各種分光学的データを示す.^[1,2,4-8]

Table 1-1. Function of diiron enzymes and O₂-binding mode, spectroscopic parameters of the peroxo intermediates^[1].

Protein	Function of Diiron enzymes	O ₂ -binding mode	λ_{\max}/nm ($\epsilon/\text{M}^{-1}\text{cm}^{-1}$)	Mössbauer parameter	
				δ (mm/s)	ΔE_Q (mm/s)
MMOH (Bath)	Methane hydroxylation	μ -1,2	420 (3880) 700 (1500)	0.66	1.51
MMOH (OB3b)	Methane hydroxylation	μ -1,2	725 (2500)	0.67	1.51
T4MOH	Toluene-4-hydroxylation	μ -1,2 ?	No optical band	0.54	0.67
ToMOH	Toluene/o-xylene hydroxylation	μ -1,2 ?	No optical band	0.54	0.67
RNA-R2	Tyrosyl radical generator	μ -1,2	700 (1500)	0.63	1.58
Δ^9 -D	C-C \rightarrow C=C desaturation	μ -1,2	700 (1200)	0.68, 0.64	1.90, 1.06
DOHH	Deoxyhypusine hydroxylation	μ -1,2	630 (2800)	0.55, 0.58	1.16, 0.88

ペルオキシ二核鉄(III)中間体の電子スペクトルについて見てみると,MMOHは720 nm付近^[2],DOHHは630 nm^[8]にO₂²⁻からFe(III)への電荷移動バンドを示すが,TMO及びToMOは特徴的な吸収を示さない.ToMOのペルオキシ二核鉄(III)中間体のメスバウアーパラメーター($\delta = 0.54$, $\Delta E_Q = 0.67$)は,一般的なペルオキシ二核鉄の値($\delta = \text{ca. } 0.6$, $\Delta E_Q = \text{ca. } 1.5$)とは大きく異なっている^[4,5].またペルオキシ二核鉄(III)中間体の反応性についても互いに大きく異なっており,MMOHではペルオキシ二核鉄(III)中間体(中間体

P)の O-O 結合が開裂して high-spin ($S = 2$) ジ- μ -オキシ二核鉄(IV)中間体(中間体 Q)が生じ、これがメタンをメタノールへと水酸化する^[2]。一方、TMO と ToMO では、ペルオキシ二核鉄(III)中間体は非常に不安定であり、ペルオキシ中間体そのものが基質を直接酸化する反応活性種であると考えられている^[4,5]。これに対して DOHH では、ペルオキシ二核鉄(III)中間体は非常に安定であり、休止状態として存在し、単結晶 X 線構造解析により構造が決定されている。この休止状態に基質であるデオキシヒプシン残基が結合するとペルオキシ二核鉄(III)中間体は減衰してデオキシヒプシンが定量的かつ位置選択的にヒプシンに一原子酸素化される^[8]。Fig. 1-4 に DOHH のパーオキシ二核鉄(III)状態の結晶構造を示す。

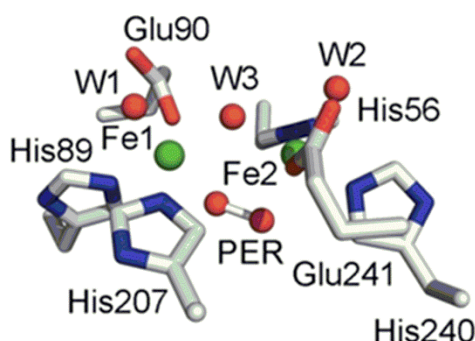


Figure 1-4. Crystal structure of the peroxodiiron(III) intermediate of deoxyhypusine hydroxylase. Iron ions are shown as green spheres and H₂O molecules are shown as red spheres^[8].

これらの二核鉄酵素の中で最も高い酸化力を示すのは MMOH であり、その酸化活性種である中間体 Q は、最も酸化されにくいアルカンであるメタンをメタノールに変換でき、生体内では最強の酸化剤である。また、ペルオキシ二核鉄(III)中間体 P は中間体 Q の反応前駆体であり、その O-O 結合開裂を含む反応性や挙動が注目されている。そこで、MMOH の反応機構の解明や高い反応性の再現を目指して中間体 P と Q のモデル化合物が開発されてきた。しかし効率的にメタンをメタノールに酸化するモデル化合物は実現されていない。その理由として 1). sMMO はヒドロキシラーゼ (MMOH), リダクターゼ (MMOR), 調整タンパク (MMOB) からなる複合タンパク質であり、この複雑な機能をモデルで再現することは難しいこと、2). 中間体 Q の高い酸化力を再現することは本質的に困難であるなどが考えられる。では、このような複雑な酸化酵素の機構を理解し、その高機能を模倣するにはどのような分子設計が必要になるのだろうか。次に MMOH の活性中心周辺の構造や反応機構、そしてその機能について詳細に述べるなかで、高機能性金属錯体の開発に必要な要素について考察する。

可溶性メタンモノオキシゲナーゼ (sMMO)

メタン酸化細菌に含まれる可溶性メタンモノオキシゲナーゼ (soluble methane monooxygenase sMMO)は NADPH により供給される電子で O_2 を活性化して、メタンをメタノールへと変換する二核鉄酸化酵素である^[2]。メタンは C-H 結合の結合解離エネルギーが 104.9 kcal/mol とアルカンの中で最大であり、双極子モーメントがゼロであるなどの理由から最も酸化されにくいアルカンである^[9]。一般にアルコールはアルカンよりも酸化されやすいために過剰酸化を受けやすく、メタンからの選択的メタノール合成は困難な化学プロセスである。また、MMOH はメタン以外のアルカンやアルケンの一原子酸素化を行うことが出来るので、合成化学的応用の価値も高い。sMMO はヒドロキシラーゼ (MMOH), リダクターゼ (MMOR), 調整タンパク (MMOB)からなる複合タンパク質であり^[2], MMOH と MMOR, MMOB の協動的な働きは非常に重要である。ここでは単結晶 X 線構造解析により決定された MMOH の活性中心の構造とその酸素活性化機構について記述する。Lippard らは Bath (*Methylococcus capsulatus* Bath)から単離された MMOH を用いて酸化型 $MMOH_{ox}$ (Fe(III)Fe(III))と還元型 $MMOH_{red}$ (Fe(II)Fe(II))の結晶構造を報告している^[2]。一方 Lipscomb らは, OB3b (*Methylosinus trichosporium* OB3b)から単離された MMOH の酸化型 $MMOH_{ox}$ (Fe(III)Fe(III))と還元型 $MMOH_{red}$ (Fe(II)Fe(II))の結晶構造を報告している^[2]。ここで Figure 1-1.を見ると, $MMOH_{ox}$ では 2 つの His 残基と 4 つの Glu 残基が二核鉄(III)に配位しており, 二核鉄は 2 つのヒドロキソ酸素によって架橋され, その金属間距離は約 3.1 Å である。 $MMOH_{red}$ では 2 つのヒドロキソは失われ, Glu243 の構造変化によってカルボキシラトが二核鉄に架橋した構造をとり, その金属間距離はおおよそ 3.3 Å である。この Glu243 周辺で起きている構造変化はカルボキシラトシフトと呼ばれ, 他の二核鉄酸化酵素の Glu 残基や Asp 残基においても観測される重要な構造変化の一つである^[2]。カルボキシラトシフトは Glu 残基や Asp 残基の周辺の配位構造を変化させることで, Fe•••Fe 間距離や Fe の酸化還元電位が柔軟に変化すると考えられるが, その詳細はまだ明らかにされていない。したがって, カルボキシラトを導入した配位子の二核鉄錯体をモデル化合物として用いて, 活性中心やその周辺に及ぼすカルボキシラトドナーの効果を調べることは, カルボキシラトシフトの詳細を明らかにするだけでなく, なぜ MMOH が金属中心のルイス酸性度を低下させてまでカルボキシラトリッチな配位環境を選択しているのかを知るうえで重要であると考えられる。次に, MMOH の酸素活性化機構について述べる (Scheme 1-1.)。MMOH の酸素活性化機構は, 現在までに蓄積された分光学的知見に基づいて, 徐々に明らかにされつつある。まず休止状態である $MMOH_{ox}$ にリダクターゼである $MMOR_{red}$ が結合して電子が供給され, $MMOH_{red}$ が生成する。ここで電子を放出した $MMOR_{ox}$ は調整タンパクである MMOB によって置換され系外に排出される。このとき MMOB は中間体 P や Q の分解を防ぐ働きを担っており, MMOR が結合していた MMOH の同じ場所に置換することにより MMOR による過剰な電子の供給を防ぐことができる。次に, MMOB の結合による

構造変化によって MMOH 周辺に存在する Glu240, Asn214, Thr213 からなる細孔が開き、酸素活性化に必要なメタン, O_2 , H^+ が $MMOH_{red}$ の活性中心に接近する. これと同時に細孔は閉じられ, 過剰の H^+ が外部から供与されることによる中間体 P や Q の分解が防がれる. 活性中心に入り込んだ O_2 は $MMOH_{red}$ と反応してペルオキシ二核鉄(III)中間体 P を生じ, H^+ の助けにより中間体 P の μ -ペルオキシの O-O 結合が開裂してジ- μ -オキシ二核鉄(IV)中間体 Q が生じ, これがメタンと反応しメタノールを生成する^[2]. この酸素活性化過程において生成する中間体 P と Q は吸収スペクトルや共鳴ラマンスペクトル, メスバウアースペクトルなどの分光学測定により同定され, 中間体 P は μ -1,2-ペルオキシ二核鉄(III)状態, 中間体 Q は菱形構造を持つ high-spin ($S = 2$) ジ- μ -オキシ二核鉄(IV)であると提案されている^[2]. Bath 由来の MMOH の中間体 P と Q の分光学的データを Table 1-2 に示す.

Table 1-2. Spectroscopic parameters of intermediate P and Q of MMOH (Bath)^[2]

	O ₂ - binding mode	λ_{max}/nm	Raman	Mössbauer parameter	
		($\epsilon/M^{-1} cm^{-1}$)	shift (cm^{-1})	δ (mm/s)	ΔE_Q (mm/s)
Intermediate P (Bath)	μ -1,2-peroxo	420 (3880) 720 (1350)	-	0.53-0.68	1.51-1.91
Intermediate Q (Bath)	di- μ -oxo	420 (8415)	690	0.14-0.21	0.53-0.68

この中間体 Q はメタンの C-H 結合を開裂できる非常に高い反応性を持つが, この高い反応性の理由はオキシ二核鉄(IV)が high-spin ($S = 2$)状態を取るためであると言われている^[2]. High-spin オキシ鉄(IV)が高い反応性を有することは, タウリン/2-OG ジオキシゲナーゼ(taurine/2-OG dioxygenase, TauD)をはじめとする単核の非ヘム鉄酸化酵素においても指摘されており^[10], Que, Nam らのモデル研究や Shaik らの MO 計算からも支持されている^[11]. また中間体 Q によるメタン酸化では非常に大きな KIE の値($CH_4/CD_4 = 42$ at 4°C)が観測されることから^[2]. MMOH のメタンの水酸化反応では大きなトンネル効果が働いているといえる. メタンのような高難度酸化基質の酸化反応では反応のダイナミクスの制御も重要であると考えられる. したがって, MMOH の高機能性を模倣するモデル化合物合成には, 1)二核鉄中心が柔軟に金属間距離を変化させることが出来る配位子が必要であると共に, 2)二核構造を安定に保持してパーオキシの O-O 結合開裂により酸化活性種を作り出せる二核化配位子, さらには 3)大きな KIE(トンネル効果)を可能にする high-spin ($S = 2$)の二核鉄(IV)を生成させる必要がある.

MMOH のモデル化合物

これまでに MMOH の反応中間体である中間体 P と Q の構造モデルが合成され、その詳細な分光学的測定により同定されている。中間体 P のモデル化合物としては、 μ -1,2-ペルオキシ二核鉄(III)錯体の結晶構造や分光学的測定が報告されている^[12]。Fig. 1-5 に Lippard, Suzuki らによって報告された、 μ -1,2-ペルオキシ二核鉄(III)錯体の結晶構造を示す。

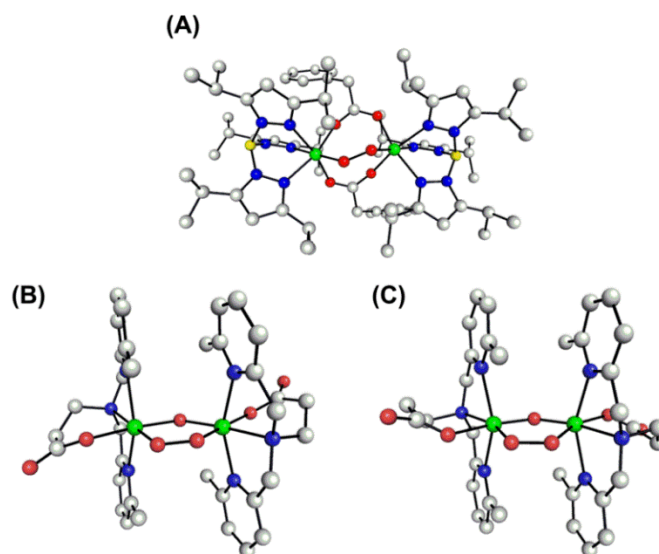


Figure 1-5. ORTEP views of crystal structures of peroxodiiron(III) complexes, $[\text{Fe}_2(\mu\text{-O}_2)(\mu\text{-O}_2\text{CCH}_2\text{Ph})_2(\text{HB}(\text{pz}')_3)]$ (A)^[12], $[\text{Fe}_2(\mu\text{-O}_2)(\mu\text{-OH})(6\text{-Me}_2\text{-BPP})_2]$ (B)^[12], $[\text{Fe}_2(\mu\text{-O}_2)(\mu\text{-O})(6\text{-Me}_2\text{-BPP})_2]$ (C)^[12].

1996年に Lippard らは、トリスピラゾリルボレート配位子 ($\text{HB}(\text{pz}')_3$)のペルオキシ二核鉄(III)錯体 $[\text{Fe}_2(\mu\text{-O}_2)(\mu\text{-O}_2\text{CCH}_2\text{Ph})_2(\text{HB}(\text{pz}')_3)]$ (A)^[12], 2005年に Suzuki らは 6-Me₂-BPP 配位子のペルオキシ二核鉄(III)錯体 $[\text{Fe}_2(\mu\text{-O}_2)(\mu\text{-OH})(6\text{-Me}_2\text{-BPP})_2]$ (B)と $[\text{Fe}_2(\mu\text{-O}_2)(\mu\text{-O})(6\text{-Me}_2\text{-BPP})_2]$ (C)の結晶構造を報告している^[12]。これらのペルオキシの結合様式はいずれも μ -1,2-型であり、(A)はゴーシュ型、(B)、(C)は *cis*型で結合している。(A)のメスバウアースペクトルのパラメーターは MMOH の中間体 P とよく一致しており、類似した架橋構造を取ると考えられる。(B)と(C)の架橋構造は DOHH のペルオキシ二核鉄(III)のそれと類似している。また(B)と(C)は二核鉄酸化酵素と同様にカルボキシラト基が配位したペルオキシ二核鉄(III)錯体としても重要である。しかし、これらのモデル化合物では、ペルオキシの O-O 結合の開裂が非常に遅く、オキシ二核鉄(IV)錯体を生成せず、外部基質に対する反応性を示さない^[12]。これらのモデル化合物は O-O 結合の開裂による高原子価オキシ種の生成を行うことが出来ない。この様に MMOH の中間

体 P のような O-O 結合開裂を行えるペルオキシ二核鉄(III)錯体の開発は重要である。次に, 中間体 Q のジ- μ -オキシ二核鉄(IV)の菱形構造が注目され, これと類似した菱形構造を持つ構造モデル化合物が Que や Collins らにより報告された^[11]。Chart 1-1 に関連する low-spin S=1 オキシ二核鉄(IV)錯体の報告例を示す。

Chart 1-1. Reported various low-spin S = 1 oxodiiron(IV) complexes.^[11]

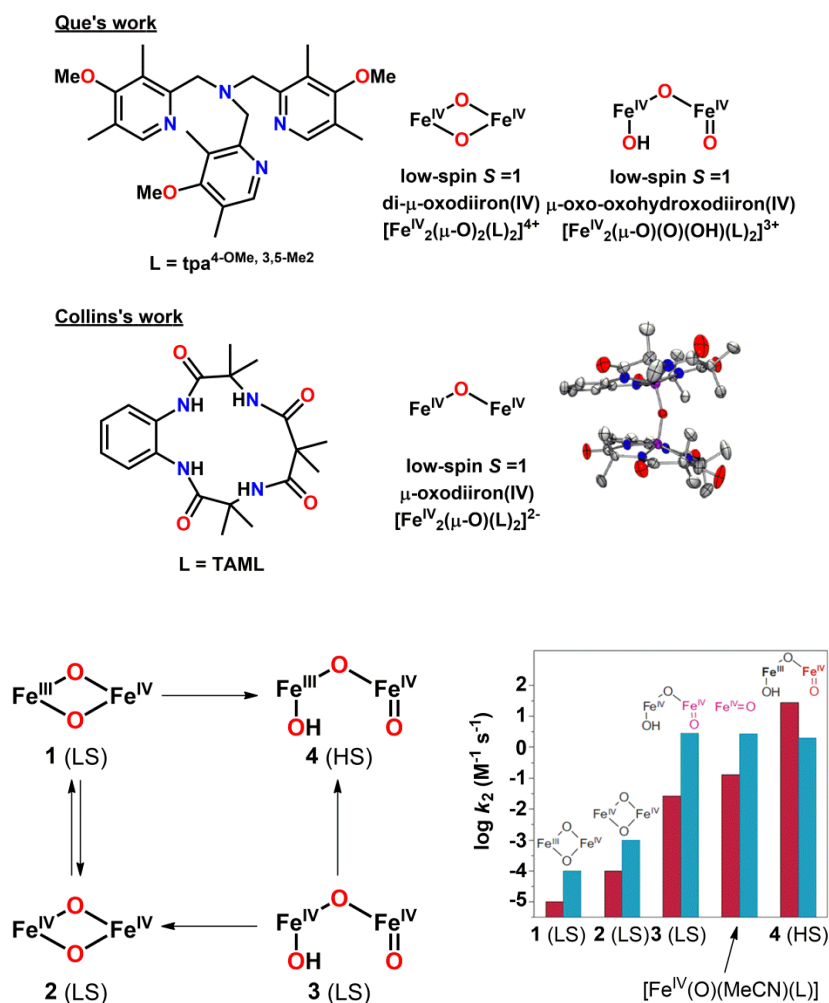
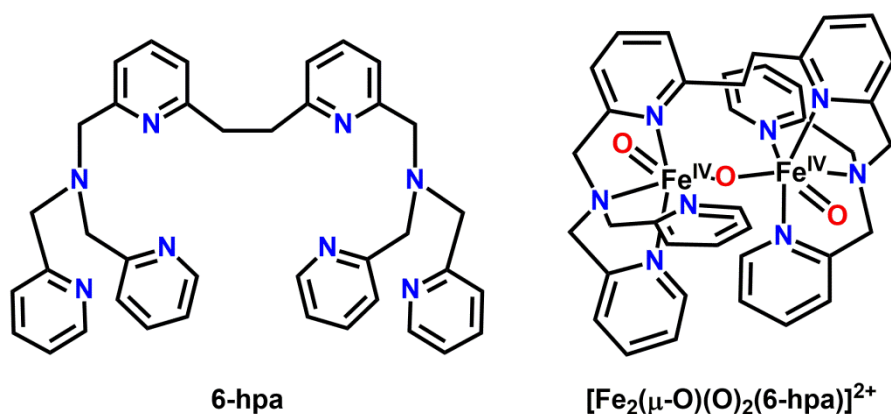


Figure 1-6. Various high-valent diiron complexes^[11]. HS (high spin) and LS (low spin) refer to the spin states of the individual iron center in each complex (left). Graphic comparison of oxidative reactivities of various iron(IV) complexes. From left to right are data for complexes **1**, **2**, **3**, $[\text{Fe}^{\text{IV}}\text{O}(\text{L})(\text{NCMe})]^{2+}$ and **4** (right). The red bars represent C-H bond cleavage rates (with DHA as the substrate), whereas the blue bars correspond to oxo-transfer rates (with diphenyl(pentafluorophenyl)phosphine as the substrate). The ligand L is tris((4-methoxy-3,5-dimethyl-2-pyridyl)methyl)amine (the CH_2 are deuterated).

2007年にQueらはtris(4-methoxy-3,5-dimethyl-2-pyridylmethyl)amineを配位子として菱形構造を持つジ- μ -オキソ二核鉄(IV)錯体やオキソ二核鉄(IV)錯体を報告している^[11]. また, 2005年にCollinsらは大環状アミン配位子であるTAMLを配位子として μ -オキソ二核鉄(IV)錯体を報告している^[11]. しかし, 調整されたこれらのオキソ二核鉄(IV)錯体のC-H結合切断能力は非常に低い. その理由として, これらの錯体の二核鉄(IV)中心の電子状態はlow-spin ($S=1$)であり, MMOHの活性中心の電子状態(high-spin ($S=2$))を再現できていないことが考えられる. また2010年にQueらがlow-spinジ- μ -オキソ二核鉄(IV)錯体よりも末端オキソを持つhigh-spin ($S=2$) O=Fe(IV)-O-Fe(III)-OHのほうがC-H結合切断能力が高いことを示した^[11]ことから, 高い酸化活性を発現するにはsMMOの中間体Qと同様のhigh-spin ($S=2$)状態のオキソ二核鉄(IV)錯体を合成することが必要であると考えられてきた^[11].



Scheme 1-3. Chemical structures of 6-hpa ligand (left) and $[\text{Fe}_2(\mu\text{-O})(\text{O})_2(6\text{-hpa})]^{2+}$ (right).

現在, high-spin ($S=2$)状態を取るオキソ二核鉄(IV)錯体は2012年に小寺らが報告した6-hpa配位子(1,2-bis{2[bis(2-pyridylmethyl)aminomethyl]-6-pyridyl}ethane)のトリオキソ二核鉄(IV)錯体 $[\text{Fe}_2(\mu\text{-O})(\text{O})_2(6\text{-hpa})]^{2+}$ のみである^[13]. Scheme 1-3に6-hpa配位子とそのトリオキソ二核鉄(IV)錯体の構造を示す. このhigh-spin $S=2$ トリオキソ二核鉄(IV)錯体はアルカンのC-H結合に対して高い切断能力を示すことが期待される.

粒状メタンモノオキシゲナーゼ (pMMO)

MMOには二核鉄中心をもつsMMOだけでなく, 二核銅中心で O_2 を活性化してメタンをメタノールに変換する粒状メタンモノオキシゲナーゼ(Particulate methane monooxygenase, pMMO)が存在する. 2005年にRosenzweigらはBath (*Methylococcus capsulatus*)から単離されたpMMOの単結晶構造解析を行い, その結晶構造を報告した^[14]. Fig. 1-7にBathから単離されたpMMOの全体構造と各金属中心周辺の構造を示す.

その構造は pmoA (β , ~24 kDa), pmoB (α , ~47 kDa), pmoC (γ , ~22 kDa)の 3 つのタンパク質からなる trimer ($\alpha_3\beta_3\gamma_3$)の組成を持ち, pmoB には 3 つの Cu イオンが, pmoC には 1 つの Zn イオンが含まれていることが明らかになっている.

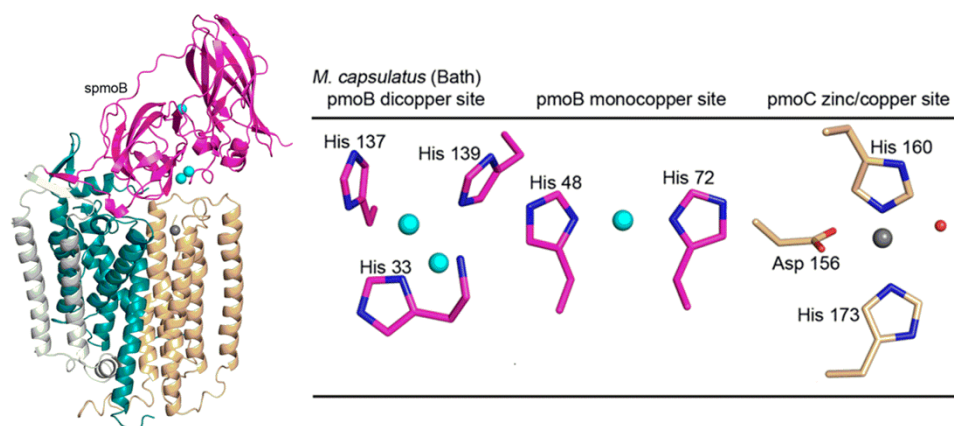


Figure 1-7^[14]. Metal centers in the pMMO crystal structures. The locations of the dicopper, monocopper, and zinc/copper sites are shown as cyan and gray spheres within a protomer of *M. capsulatus* (Bath) pMMO (left). In the spmoB protein, two transmembrane helices (gray) linking the periplasmic N- and C-terminal cupredoxin domains of pmoB (magenta) are replaced with a GKLGGG linker connecting residue 172 to residue 265. The structure of spmoB has not been determined. The *M. capsulatus* (Bath) pMMO structure contains dicopper, monocopper, and zinc sites (right).

ここで, pmoC の単核亜鉛(II)中心は結晶化の際に用いた酢酸亜鉛(II)緩衝溶液由来であり, かつ亜鉛(II)イオンは酸化還元不活性であるのでメタンを水酸化する活性中心ではないことが示唆されている^[14]. また, 過去に pMMO のメタンを水酸化する活性中心は三核銅であるといわれてきたが, Rosenzweig らが結晶構造の pmoB に存在する単核銅と二核銅間の距離をおよそ 21 Å と報告したことで, pMMO に含まれる 3 つの銅は単核銅と二核銅に分かれ, 独立に存在していることが明らかになった^[14]. メタンをメタノールに変換する活性中心が単核銅なのか二核銅なのかは諸説あるが, pMMO 自身の分光学的な特徴や DFT 計算^[15]により, 二核銅がメタン酸化の活性中心であるという説が現在有力である. 2012年に Rosenzweig らは pmoB を完全嫌気下で過剰のアスコルビン酸で処理して還元した後, O₂や H₂O₂を導入した際に生じる反応中間体のスペクトルがヘモシアニン, チロシナーゼのオキシ体である μ - η^2 : η^2 -ペルオキシ二核銅(II)錯体と非常に似通っており, この中間体に対してメタンを吹き込むと, スペクトルが減衰することを見出した^[14]. また, 最近, Solomon らは, Cu-ZSM-5 zeolite のメタンの水酸化反応の反応機

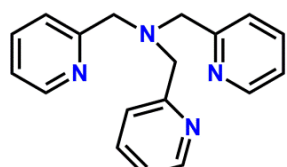
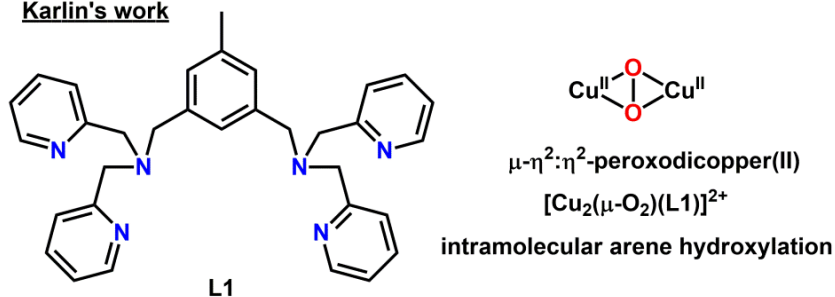
構について詳細な分光学的測定や DFT 計算を行っており、モノ- μ -オキシ Cu(II)Cu(II)が反応活性種であることを提案している^[16]。また吉澤らは pMMO の活性中心が二核銅であることを支持する計算結果を報告しており、pMMO の反応活性種の構造を DFT 計算から予測している^[15]。したがって、メタンを水酸化する反応活性種は μ - η^2 : η^2 -ペルオキシ二核銅(II)状態か O-O 結合が開裂した構造であるとされており、二核銅中心がメタン酸化の活性中心であると提案されている。ここで pmoB に存在する二核銅中心周辺の配位構造に注目すると、二つの銅に対して 3 つの His 残基が配位しており、片方の銅に His33 の末端アミノ基が直接配位した histidine-rich な配位構造を取っている^[14]。この Cu...Cu 間距離はおよそ 2.6 Å であり、二核鉄をもつ sMMO の Fe...Fe 間距離 3.1-3.3 Å^[2]、二核銅をもつ oxyhemocyanin の Cu...Cu 3.6 Å, oxytyrosinase の Cu...Cu 3.5 Å と比べて非常に短い^[17]。また Rosenzweig らが行った EXAFS 測定^[14]から、この二核銅が Cu(II)Cu(I)の混合原子価状態であることが提案された。これらの結果を踏まえて考えると、休止状態である Cu(II)Cu(I)が 1 電子還元されて deoxy 体である Cu(I)Cu(I)状態となり、これが O₂ と反応して μ - η^2 : η^2 -ペルオキシ二核銅(II)を生成し、この O-O 結合が開裂してビス- μ -オキシ二核銅のような構造を形成し、これがメタンを水酸化して休止状態に戻るといった機構がもっともらしい。しかし、休止状態を還元する電子がどのように供給されているのかよくわかっておらず、また二核銅から 21 Å と大きく離れて存在する単核銅が触媒反応の中でどのような役割を果たしているかはまだ不明であり、今後の研究の進展が待たれる。次に pMMO のような二核銅酸化酵素を模倣したモデル化合物について述べる。

二核銅酸化酵素のモデル化合物

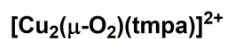
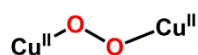
過去 30 年あまりにわたって、膨大な量の二核銅酸素錯体や高原子価オキシ二核(III)銅錯体が報告され、その基質酸化反応や詳細な分光学測定について検討がなされている。その中でも, dopamine- β -monooxygenase, hemocyanin, tyrocynase, pMMO などをモデルとしたモデル化合物では特に, Karlin, Tolman, Stack, Solomon, 国内では北島, 鈴木, 伊東, 小寺らの研究が著名であろう^[18]。ここに過去に報告された低分子量のモデル化合物の例を Chart 1-2 に示す。1982 年に Karlin らは二核銅酸素錯体のアレーンの分子内水酸化を見出し、その反応活性種が μ - η^2 : η^2 -ペルオキシ二核銅(II)錯体であると報告した^[19]。また 1988 年に Karlin らは三脚型四座配位子である tmpa (tris(2-pyridylmethyl)amine)の二核銅(I)錯体と酸素との反応によって生じる *trans*- μ -1,2-ペルオキシ二核銅(II)錯体の単離に成功し、結晶構造、電子スペクトル、共鳴ラマンスペクトルを報告した^[20]。その後 Karlin, 鈴木らは tmpa のピリジン環上に様々な官能基を導入し、ペルオキシ二核銅(II)錯体の安定性や O-O 結合の開裂を制御できること報告した^[20]。1989 年に北島らはトリスピラゾリルボレート配位子の μ - η^2 : η^2 -ペルオキシ二核銅(II)錯体の結晶構造を報告し、後にこれが oxyhemocyanin の構造を再現するモデル化合物であることを示した^[21]。

Chart 1-2. Reported Various O₂-binding dicopper complexes.^[20-24]

Karlin's work



tmpa

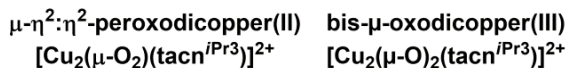
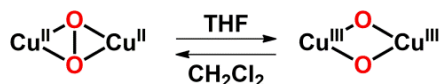


Tolman's work

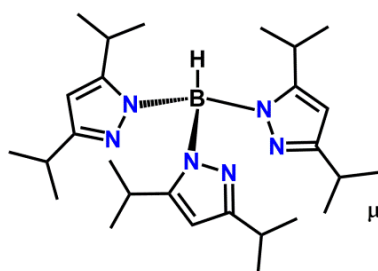


tacn^{iPr3}

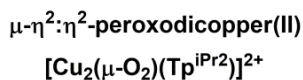
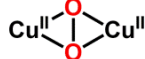
Reversible O-O bond cleavage



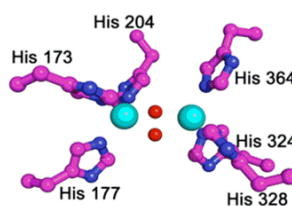
Kitajima's work



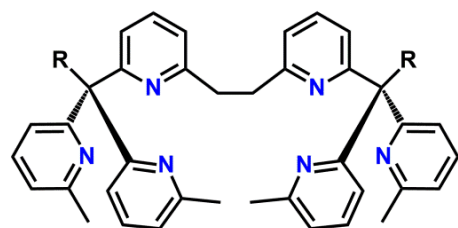
Tp^{iPr2}



Oxy-form hemocyanine

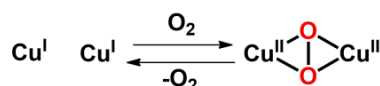
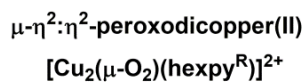
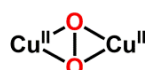


Kodera's work



hexpy^R (R = H, Me)

Reversible O₂-binding



また、1999、2004年に小寺らはヘキサピリジン二核化配位子を用いて室温で安定な $\mu\text{-}\eta^2\text{:}\eta^2\text{-}$ ペルオキシ二核銅(II)錯体を合成し、その結晶構造を明らかにするとともに可逆的 O_2 結合に成功した^[22]。1996年に Tolman らは tacn (1,4,7-triazacyclononane)にかき高い置換基を導入した配位子を用いて、bis- μ -オキシ二核銅(III)錯体の結晶構造の合成に成功し、bis- μ -オキシ二核銅(III)錯体とその O-O 結合開裂による $\mu\text{-}\eta^2\text{:}\eta^2\text{-}$ ペルオキシ二核銅(II)錯体の相互変換を溶媒により制御できることを見出した^[23]。このように多くの二核銅錯体および二核銅酸素錯体が報告されてきた。しかし、2017年現在、低分子量の二核銅錯体が触媒するメタンやベンゼンなどの高難度基質の高効率な一原子酸素化反応はほとんど報告されていない。

当研究室における高機能性金属触媒の開発の試み

我々の研究室では二核金属酵素の高機能性に注目し、それらを模倣した高機能性金属錯体触媒を開発してきた。特に二核銅で酸素運搬を行う hemocyanin、二核鉄、二核銅で O_2 を活性化してメタンをメタノールに変換する sMMO^[2]、pMMO^[14]、二核亜鉛中心でリン酸モノエステルを補足し、加水分解を行う alkaline phosphatase^[24]のモデル研究を行ってきた。これらの研究で集積された知見は高機能性金属錯体触媒を開発するうえで重要である。これらの研究のうち酸素活性化に関連する研究例を Chart 1-4 にまとめた^[13,22,25]。これらの二核化配位子に共通する構造モチーフは 1,2-bis(2-pyridyl)ethane 部位を有するという点である(Chart 1-3)。

Chart 1-3. Various dinucleating Ligands having the 1,2-bis(6-pyridyl)ethane moiety.

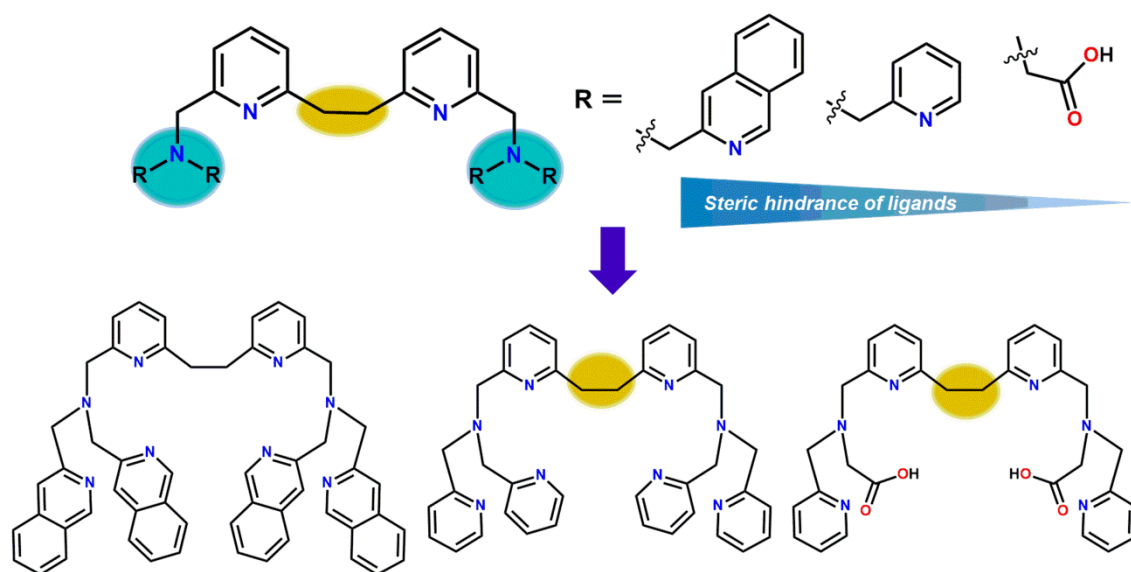
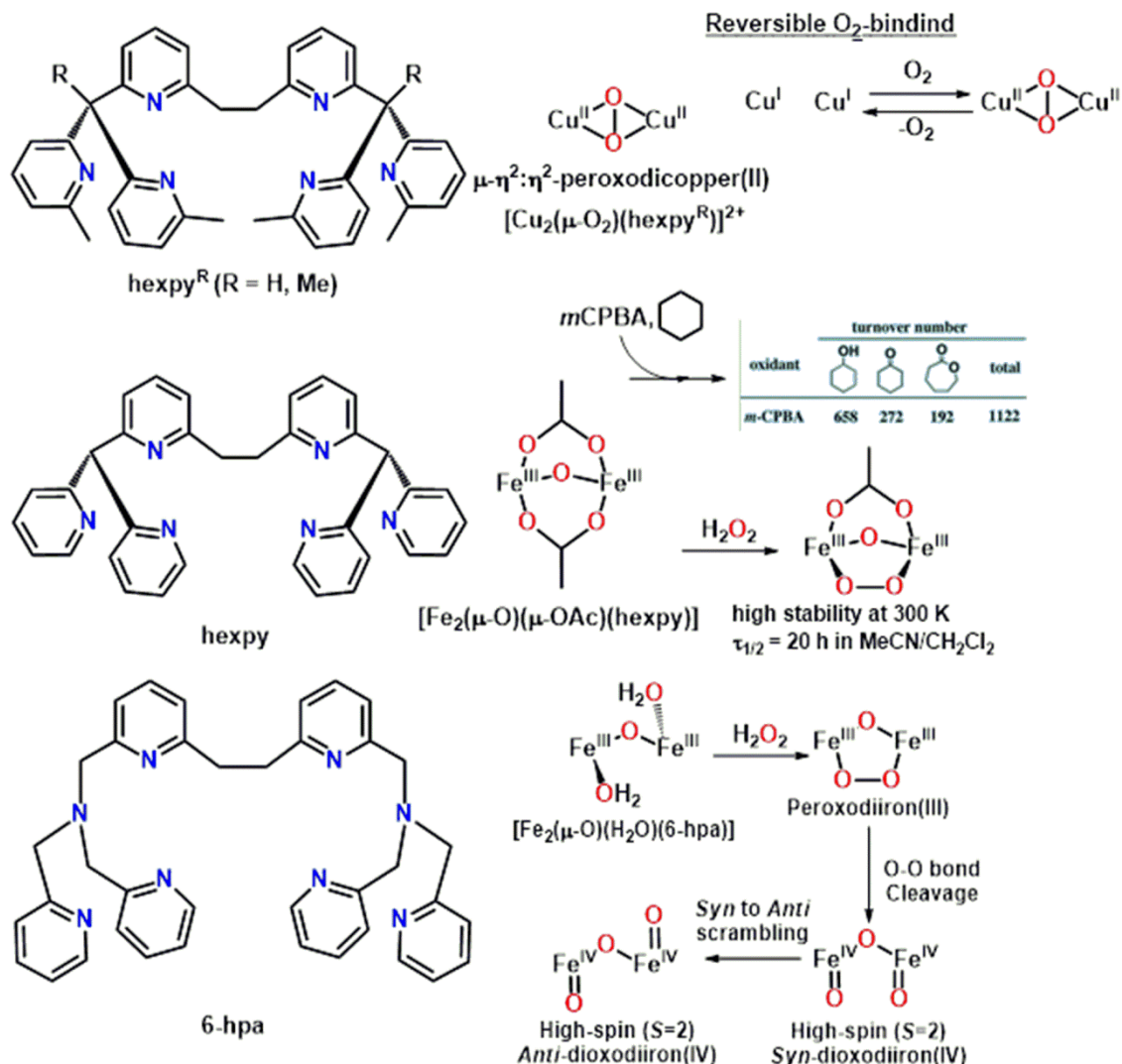


Chart 1-4. Previous studies related to O₂-activation in our laboratory.^{[13],[22],[25]}

Kodera's work



1,2-bis(2-pyridyl)ethane で連結された二核化配位子はその両端に様々な側鎖や置換基を導入することが出来ることから、二核金属中心の配位空間の制御を容易に行うことが出来る。一方、単核化配位子を用いた集積型の二核金属錯体では立体的に最安定な二核構造を形成するため、その構造が **dead end** となり、柔軟な構造変化や電子移動を行えない。このために不安定で高活性な高原子価種を生成しづらくなるという特徴がある。これに対して 1,2-bis(2-pyridyl)ethane で連結された二核化配位子はプレオーガナイズした構造を取るために単核化配位子と比較して二核構造の安定性が高いだけでなく、柔軟な-CH₂CH₂-でつないでいるために自由に金属間距離を変化することが出来る。このことから、高活性な高原子価種のような不安定な電子状態や立体化学にも対応でき

る”双安定性” (二つ以上の状態の安定化)が期待でき、単核化配位子を用いた集積型二核錯体では為し得ない高機能性を発現できる。

1.3 本論文の要旨と意義

本論では、1,2-bis(2-pyridyl)ethane 部位を有する様々な二核化配位子の金属錯体が発現する双安定性に注目し、これらの錯体が触媒する高難度基質の一原子酸素化やその酸素活性化機構の解明を目指した。ここで得られる知見は、今後、我々が開発した錯体のさらなる高機能化や実用的な触媒の開発につながる有益なものであると確信する。

第2章では上記の6-hpa配位子(1,2-bis{2[bis(2-pyridylmethyl)aminomethyl]-6-pyridyl}ethane)の二核鉄(III)錯体 $[\text{Fe}_2(\mu\text{-O})(\text{H}_2\text{O})_2(6\text{-hpa})](\text{ClO}_4)_4$ (**1**)と H_2O_2 の反応でペルオキシ二核鉄(III)錯体**1a**を生成させた。**1a**のO-O結合開裂により生じるhigh-spin ($S = 2$) μ -オキソジオキシ二核鉄(IV)錯体**1b**の生成機構、基質との反応の速度論的解析、DFT計算、大きなC-H結合開裂活性、大きなKIE、**1**が触媒するアルカン水酸化反応などについて記述する。

第3章では6-hpa配位子の4つのペンダントピリジル基の2つをカルボキシ基に置換した $\text{H}_2\text{BPG}_2\text{E}$ 配位子(1,2-bis[2-(N-2-pyridylmethyl-N-glycinylmethyl)-6-pyridyl]ethane)を用いて二核鉄(III)錯体 $[\text{Fe}_2(\mu\text{-O})(\text{H}_2\text{O})_2(\text{BPG}_2\text{E})](\text{TfO})_2$ (**2**)を合成した。この二核鉄錯体**2**と H_2O_2 の反応で生じるペルオキシ二核鉄(III)錯体**2a**、そのO-O結合開裂によって生じるhigh-spin ($S = 2$) μ -オキソジオキシ二核鉄(IV)錯体**2b**の分光学的検出、アルケンのエポキシ化反応、DFT計算、二核鉄に及ぼすカルボキシラトドナーの効果などについて記述する。

第4章では、6-hpa配位子の二核銅(II)錯体 $[\text{Cu}_2(\mu\text{-OH})(6\text{-hpa})](\text{ClO}_4)_3$ (**3**)、単核化配位子tmpaの単核銅(II)錯体 $[\text{Cu}(\text{MeCN})(\text{tmpa})](\text{ClO}_4)_2$ (**4**)が触媒する H_2O_2 を酸化剤とするベンゼンの選択的水酸化反応を行った。**3**を触媒としてMeCN中、 50°C で反応を行い、触媒回転頻度 $1010\text{ (h}^{-1}\text{)}$ 、触媒回転数 12550回、ベンゼン変換率 22%、フェノール選択性 95%を達成した。単核銅錯体**4**との比較から**3**は5.3倍触媒活性が高いことが明らかになり、6-hpa配位子が作り出す二核銅による特異的な反応の加速を見出した。また各種分光学測定、DFT計算、様々な基質の相対反応性や位置選択性などから酸化活性種の構造や反応機構を推定したことを記述する。

第5章では、**3**の側鎖ピリジル基の4位に様々な電子供与性基、電子求引性基を導入した新規二核銅(II)錯体 $[\text{Cu}_2(\mu\text{-OH})(6\text{-hpa}^{\text{R}})](\text{ClO}_4)_3$ (**3^R**) ($\text{R} = 4\text{-NO}_2, 4\text{-CN}, 4\text{-tertBu}, 4\text{-OMe-3,5-Me}_2$)を合成して、配位子の置換基効果によってベンゼンの水酸化反応の触媒活性の制御を試みた。**3^R**のCV測定、触媒活性の比較、ハメットプロットに基づいて、6-hpaに導入した置換基が活性種の求電子性や触媒活性に及ぼす電子効果を検証したことを記述する。

1.4 Reference

- [1] S. Itoh, S. Aono, T. Hayashi, フロンティア生物無機化学, **2016**.
- [2] (a) C. E. Tinberg, S. J. Lippard, *Acc. Chem. Res.* **2011**, *44*, 280–288. (b) E. G. Kovaleva, M.B.Neibergall, S. Chakrabarty, J.D.Lipscomb, *Acc. Chem. Res.* **2007**, *40*, 475–483. (c) M. Merckx, D. A. Kopp, M. H. Sazinsky, J.L.Blazyk, J. Miller, S.J. Lippard, *Angew.Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 2782–2807. (d) L. Shu, J.C.Nesheim, K. Kauffmann, E. Minck, J. D. Lipscomb, L. Que, Jr., *Science* **1997**, *275*, 515–518. (e) R. Banerjee, Y. Proshlyakov, J. D. Lipscomb, D. A. Proshlyakov, *Nature* **2015**, *518*, 431–434. (f) J. C. Nesheim, J. D. Lipscomb, *Biochemistry*, **1996**, *35*, 10240–10247.
- [3] (a) Y. Umena, K. Kawakami, J.-R. Shen, K. Kamiya, *Nature*, **2011**, *473*, 55-60. (b) M. Suga, F. Akita, K. Hirata, G. Ueno, H. Murakami, Y. Nakajima, T. Shimizu, K. Yamashita, M. Yamamoto, H. Ago, J.-R. Shen, *Nature*, **2015**, *517*, 99-103. (c) M. Suga, F. Akita, M. Sugahara, M. Kubo, Y. Nakajima, T. Nakane, K. Yamashita, Y. Umena, M. Nakabayashi, T. Yamane, T. Nakano, M. Suzuki, T. Masuda, S. Inoue, T. Kimura, T. Nomura, S. Yonekura, L.-J. Yu, T. Sakamoto, T. Motomura, J.-H. Chen, Y. Kato, T. Noguchi, K. Tono, Y. Joti, T. Kameshima, T. Hatsui, E. Nango, R. Tanaka, H. Naitow, Y. Matsuura, A. Yamashita, M. Yamamoto, O. Nureki, M. Yabashi, T. Ishikawa, S. Iwata, J.-R. Shen, *Nature*, **2017**, *543*, 131-135. (d) N. Cox, M. Retegan, F. Neese, D. A. Pantazis, A. BOussac, W. Lubitz, *Science*, **2014**, *345*, 804-808. (e) D.A. Pantazis, W. Ames, N. Cox, W. Lubitz, F. Neese, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 9935-9940.
- [4] (a) L. J. Bailey, J. G. McCoy, G. N. Phillips, Jr, B. G. Fox, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **2008**, *105*, 19194-19198. (b) L. J. Bailey, B. G. Fox, *Biochemistry*, **2009**, *48*, 8932-8939. (c) J. F. Acheson, L. J. Bailey, N. L. Elsen, B. G. Fox, *Nature Commun*, **2014**, *5*:5009, 1-9. (d) L. J. Murray, S. G. Naik, D. O. Ortillo, R. García-Serres, J. K. Lee, B. H. Huynh, S. J. Lippard, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 14500. (e) A. D. Bochevarov, J. Li, W. J. Song, R. A. Friesner, S. J. Lippard, *J. Am. Chem. Soc.*, **2011**, *133*, 7384. (f) J. F. Acheson, L. J. Bailey, T. C. Brunold, B. G. Fox, *Nature*, **2017**, *544*, 191-195.
- [5] (a) W. J. Song, M. S. McCormick, R. K. Behan, M. H. Sazinsky, W. Jiang, J. Lin, C. Krebs and S. J. Lippard, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 13582. (b) W. J. Song, S. J. Lippard, *Biochemistry*, **2011**, *50*, 5391. (c) M. H. Sazinsky, J. Bard, A. Di Donato, S. J. Lippard, *J. Biol. Chem.* **2004**, *279*, 30600-30610. (d) A. D. Liang, A. T. Wrobel, S. J. Lippard, *Biochemistry*, **2014**, *53*, 7368-7375.
- [6] (a) J. Stubbe, D. G. Nocera, C. S. Yee, M. C. Y. Chang, *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 2167-2201. (b) J. Stubbe, *Cur. Opin. Chem. Biol.* **2003**, *7*, 183-188.
- [7] (a) B. G. Fox, K. S. Lyle, C. E. Rogge, *Acc. Chem. Res.* **2004**, *37*, 421-429. (b) J.

- Shanklin, J. E. Guy, G. Mishra, Y. Lindqvist, *J. Biol. Chem*, **2009**, 284, 18559-18563.
- [8] (a) V. V. Vu, J. P. Emerson, M. Martinho, Y. S. Kim, E. Münck, M. H. Park, L. Que, Jr, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **2009**, 106, 14814. (b) Z. Han, N. Sakai, L. H. Böttger, S. Klinke, J. Hauber, A. X. Trautwein, R. Hilgenfeld, *Structure*, **2015**, 23, 882-892.
- [9] S. J. Blanksby, G. B. Ellison, *Acc. Chem. Res*, **2003**, 36, 255–263.
- [10] (a) J. C. Price, E. W. Barr, T. E. Glass, C. Krebs, J. M. Bollinger, Jr, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 13008-13009 (b). M. Puri, L. Que Jr, *Acc. Chem. Res*, **2015**, 48, 2443-2452.
- [11] (a) G. Xue, D. Wang, R. D. Hont, A. T. Fiedler, X. Shan, E. Minck, L. Que, Jr., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **2007**, 104, 20713–20718. (b) G. Xue, R. D. Hont, E. Minck, L. Que, Jr., *Nat. Chem.* **2010**, 2, 400–405. (c) J. England, M. N. Martinho, E. R. Farquhar, J. R. Frisch, E. L. Bominaar, E. Minck, L. Que, Jr., *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, 48, 3622–3626. (d) D. C. Lacy, R. Gupta, K. L. Stone, J. Greaves, J. W. Ziller, M. P. Hendrich, A. S. Borovik, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, 132, 12188–12190. (e) J. England, Y. Guo, K. M. V. Heuvelen, M. A. Cranswick, G. T. Rohde, E. L. Bominaar, E. Minck, L. Que, Jr., *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, 133, 11880–11883. (f) D. Usharani, D. Janardanan, C. Li, S. Shaik, *Acc. Chem. Res.* **2013**, 46, 471–482. (g) B. K. Mai, Y. Kim, *Chem. Eur. J.* **2013**, 19, 3568–3572. (h) S. Huang, Y. Shiota, K. Yoshizawa, *Dalton Trans.* **2013**, 42, 1011–1023. (i) E. J. Klinker, S. Shaik, H. Hirao, L. Que, Jr., *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, 48, 1291–1295. (j) M. S. Seo, N. H. Kim, K. Cho, J. E. So, S. K. Park, M. Clemancey, R. G. Serres, J. Latour, S. Shaik, W. Nam, *Chem. Sci.* **2011**, 2, 1039–1045. (k) A. Ghosh, T. F. Oliveira, T. Yano, T. Nishioka, E. S. Beach, I. Kinoshita, E. Münck, A. D. Ryabov, C. P. Horwitz, T. J. Collins, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 2505–2513. (l) G. A. Xue, T. Fiedler, M. Martinho, E. Münck, L. Que, Jr. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **2008**, 105, 20615–20620.
- [12] (a) K. Kim, S. J. Lippard, *J. Am. Chem. Soc.*, **1996**, 118, 4914–4915. (b) X. Zhang, H. Furutachi, S. Fujinami, S. Nagatomo, Y. Maeda, Y. Watanabe, T. Kitagawa, M. Suzuki, *J. Am. Chem. Soc.*, **2005**, 137, 826–827.
- [13] M. Kodera, Y. Kawahara, Y. Hitomi, T. Nomura, T. Ogura, Y. Kobayashi, *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, 134, 13236–13239.
- [14] (a) R. L. Lieberman, A. C. Rosenzweig, *Nature*, **2005**, 434, 177-182. (b) R. L. Lieberman, K. C. Kondapalli, D. B. Shrestha, A. S. Hakemian, S. M. Smith, J. Telsner, J. Kuzelka, R. Gupta, A. S. Borovik, S. J. Lippard, B. M. Hoffman, A. C. Rosenzweig, T. L. Stemmler, *Inorg. Chem*, **2006**, 45, 8372–8381. (c) R. Balasubramanian, A. C. Rosenzweig, *Acc. Chem. Res*, **2007**, 40, 573–580. (d) R. Balasubramanian, S. M. Smith, S. Rawat, L. A. Yatsunyk, T. L. Stemmer, A. C. Rosenzweig, *Nature*, **2010**, 465, 115-119. (e) M. A. Culpepper, G. E. Cutsail, III, B. M. Hoffman, A. C. Rosenzweig, *J. Am. Chem.*

Soc. **2012**, 134,7640–7643.

[15] (a) Y. Shiota, K. Yoshizawa, *Inorg. Chem*, **2009**, 48, 838–845. (b) S. Itoyama, K. Doitomi, T. Kamachi, Y. Shiota, K. Yoshizawa, *Inorg. Chem*, **2016**, 55, 2771–2775.

[16] (a) P. Vanelderen, R. G. Hadt, P. J. Smeets, E. I. Solomon, R. A. Schoonheydt, B. F. Sels, *J. Catal*, 2011, 284, 157–164. (b) J. S. Woertink, P. J. Smeets, M. H. Groothaert, M. A. Vance, B. F. Sels, R. A. Schoonheydt, E. I. Solomon, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **2009**, 106, 18908–18913. (c) P. J. Smeets, R. G. Hadt, J. S. Woertink, P. Vanelderen, R. A. Schoonheydt, B. F. Sels, E. I. Solomon, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, 132,14736–14738.

[17] (a) K. A. Magnus, B. Hazes, H. Ton-That, C. Bonaventura, J. Bonaventura, W. G. J. Hol, *Proteins*, **1994**, 19, 302–309. (b) Y. Matoba, T. Kumagai, A. Yamamoto, H. Yoshitsu, M. Sugiyama, *J. Biol. Chem*, **2006**, 281, 8981–8990. (c) C. Gerdemann, C. Eicken, B. Krebs, *Acc. Chem. Res*, **2002**, 35, 183–191.

[18] (a) C. E. Elwell, N. L. Gagnon, B. D. Neisen, D. Dhar, A. D. Spaeth, G. M. Yee, W. B. Tolman, *Chem. Rev*, **2017**, 117, 2059–2107. (b) E. I. Solomon, D. E. Heppner, E. M. Johnston, J. W. Ginsbach, J. Cirera, M. Qayyum, M. T. Kieber-Emmons, C. H. Kjaergaard, R. G. Hadt, L. Tian *Chem. Rev.* **2014**, 114, 3659–3853. (c) E. A. Lewis, W. B. Tolman, *Chem. Rev.* **2004**, 104, 1047–1076. (d) L. M. Mirica, X. Ottenwaelder, T. D. P. Stack, *Chem. Rev.* **2004**, 104, 1013–1045.

[19] (a) K. D. Karlin, Y. Gultneh, P. L. Hutchinson, J. Zubieta, *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, 104, 5240–5242. (b) K. D. Karlin, J. C. Hayes, Y. Gultneh, R. W. Cruse, J. W. Mc-Kown, J. P. Hutchinson, J. Zubieta, *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, 106, 2121–2128. (c) K. D. Karlin, M. S. Nasir, B. I. Cohen, R. W. Cruse, S. Kaderli, A. D. Zuberbuhler, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, 116, 1324–1336.

[20] (a) R. R. Jacobson, Z. Tyeklar, A. Farooq, K. D. Karlin, S. Liu, J. Zubieta, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, 110, 3690–3692. (b) Z. Tyeklar, R. R. Jacobson, N. Wei, N. N. Murthy, J. Zubieta, K. D. Karlin, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, 115, 2677–2689. (c) C. X. Zhang, S. Kaderli, M. Costas, E. Kim, Y-M. Neuhold, K. D. Karlin, A. D. Zuberbuhler, *Inorg. Chem*, **2003**, 42, 1807–1824. (d) H. Hayashi, S. Fujinami, S. Nagatomo, S. Ogo, M. Suzuki, A. Uehara, Y. Watanabe, T. Kitagawa, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 122, 2124–2125.

[21] N. Kitajima, K. Fujisawa, Y. Moro-Oka, K. Toriumi, *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, 111, 8975–8976.

[22] M. Kodera, Y. Kajita, Y. Tachi, K. Katayama, K. Kano, S. Hirota, S. Fujinami, M. Suzuki, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, 43, 334–337 c) M. Kodera, K. Katayama, Y. Tachi, K. Kano, S. Hirota, S. Fujinami, M. Suzuki, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, 121, 11006–11007.

[23] J. A. Halfen, S. Mahapatra, E. C. Wilkinson, S. Kaderli, V. G. Young, Jr, L. Que, Jr,

- A. D. Zuberbuhler, W. B. Tolman, *Science*, **1996**, 271, 1397–1400.
- [24] (a) K. M. Holtz, B. Stec, E. R. Kantrowitz, *J. Biol.Chem.* **1999**, 274, 8351–8354. (b) E. E. Kim, H. W. Wyckoff, *J. Mol. Biol.* **1991**, 218, 449–464.
- [25] M. Kodera, Y. Taniike, M. Itoh, Y. Tanahashi, H. Shimakoshi, K. Kano, S. Hirota,;S. Iijima, M. Ohba, H. Okawa, *Inorg. Chem.* **2001**, 40, 4821.

Chapter 2. Formation and High Reactivity of Anti-dioxo Form of High-spin μ -Oxodioxodiiron(IV) as the Active Species That Cleaves Strong C-H Bonds

2.1 Abstract

2012年に小寺らは、6-hpa配位子の二核鉄(III)錯体 $[\text{Fe}_2(\mu\text{-O})(\text{H}_2\text{O})_2(6\text{-hpa})](\text{ClO}_4)_4$ (**1**) (6-hpa = 1,2-bis{2-[bis(2-pyridylmethyl)aminomethyl]-6-pyridyl}ethane)と H_2O_2 との反応により μ -オキソ- μ -ペルオキソ二核鉄(III)錯体**1a**を生成させ、**1a**のO-O結合の可逆的開裂によりhigh-spin ($S=2$) μ -オキソジオキソ二核鉄(IV)錯体**1b**が生成することを見出した。本章では、共鳴ラマンスペクトル、電子吸収スペクトル、詳細な速度論的解析、DFT計算、活性化パラメーター、速度論的同位体効果などから、high-spin μ -オキソジオキソ二核鉄(IV)錯体**1b**の生成、構造、性質、反応性などを詳細に解析した。はじめに様々な基質(toluene, ethylbenzene, cumene, *trans*- β -methylstyrene)の存在下で**1b**を生成させ、その減衰を電子スペクトルで追跡したところ、**1b**の減衰速度は基質により大きく加速された。その擬一次速度定数 k_{obs} は基質低濃度領域では基質の濃度上昇に伴って増加し、反応速度はtoluene < ethylbenzene < cumene << *trans*- β -methylstyreneの順に大きくなった。これに基づき二次速度定数 k_2 を決定した。一方、基質高濃度領域では k_{obs} は基質の種類によらず、同一の値に収束した。この事実は**1b**が基質と反応する前にsyn- μ -オキソジオキソ二核鉄(IV)錯体**Syn-1b**から*anti*- μ -オキソジオキソ二核鉄(IV)錯体**Anti-1b**へ構造変化するSyn to *Anti* transformationが起こっていることを示唆した。この**1b**の減衰速度の基質濃度依存性はSyn to *Anti* transformationの反応と真の活性種である**Anti-1b**と基質の反応の2段階の反応からなる“two-step mechanism”により説明される。これらの速度解析から本反応系における真の活性種である**Anti-1b**は、アルカンのC-H結合開裂反応において、これまでに報告された二核鉄錯体の中で最も反応性の高い二核鉄(IV,III)錯体よりも620倍反応速度が大きく、高活性であることが明らかになった。またtoluene/*d*₈-tolueneを基質としたときの速度論的同位体効果(KIE)の値は-30°Cで95であり、既報の二核鉄錯体のKIEの中で最も大きな値であった。また**1**は H_2O_2 によるシクロヘキサン、1,2-ジメチルシクロヘキサン、アダマンタンなどの酸化反応を効率的に触媒し、高い H_2O_2 利用率と大きな触媒回転数(TON)を示した。

M. Kodera, T. Tsuji, S. Ishiga, T. Yasunaga, K. Sakurai, Y. Hitomi, P. K. Sajith, Y. Shiota, K. Yoshizawa, K. Mieda, T. Ogura. “Formation and high reactivity of the anti-dioxo form of high-spin μ -oxodiiron(IV) as the active species that cleaves strong C-H bonds” (**Hot paper**). *Chem. Eur. J.*, **2016**, 22(17), 5924-5936.

2-2. Introduction

可溶性メタンモノオキシゲナーゼ (soluble methane monooxygenase, sMMO)は二核鉄中心で O_2 を活性化してメタンをメタノールへと変換する二核鉄酸化酵素である^[1-3]. メスバウアースペクトル, EXAFS, 共鳴ラマン測定などから, メタンの C-H 結合を切断する反応活性種として菱形の構造を持つ high-spin ($S = 2$) ジ- μ -オキソ二核鉄(IV)状態 (中間体 Q)が提案されている^[4,5]. またメタン酸化の際に非常に大きな KIE の値($CH_4/CD_4 = 42$ at $4^\circ C$)が観測されることから, sMMO のメタンの水酸化反応においてはトンネル効果が重要な役割を果たしていると考えられている^[6]. 一方, 我々が行っているモデル研究では sMMO の高い反応性を再現するには, どのようなモデル設計が必要であろうか. 第 1 章で述べた様に sMMO の中間体 Q のモデル化合物として様々な二核鉄(IV)錯体が報告されており, sMMO の高い反応性の鍵となる特徴として中間体 Q のオキソ二核鉄(IV)が high-spin 状態を取る必要があることが指摘されてきた^[7,8]. 最近, Fe(IV)=O の C-H 結合開裂の反応性は Fe(IV)が high-spin 状態をとることによって増大することが実験と計算の両面から示された^[7-15]. 2009 年に Que らは BnTPEN 配位子のオキソ単核鉄(IV)錯体による ethylbenzene の C-H 結合開裂反応において, $-40^\circ C$ で非常に大きな KIE (400 at $-40^\circ C$)を与えることを報告した. これに関連して Shaik らは, 理論計算から “two-state reactivity (TSR) model”を提案し, Fe(IV)=O が low-spin からエネルギー的に有利な high-spin に変化した後に基質と反応すれば大きな KIE を説明できると報告した^[15]. これと類似した結果を Nam らは tris(*N*-methylbenzimidazol-2-yl)methylamine の単核鉄(II)錯体と *m*-chloroperbenzoic acid の反応から得られる low-spin ($S = 1$) Fe(IV)=O が ethylbenzene との反応において大きな KIE (26 at $-40^\circ C$)を示すことを 2011 年に報告した^[16]. Nam らの報告も Shaik らの提案する TSR model によって説明ができ, high-spin Fe(IV)=O が C-H 結合開裂反応を大きく加速すると指摘した. 従って, メタンをメタノールへと水酸化するような高活性な酸化活性種を得るには, 1)活性種が high-spin 二核鉄(IV)状態であること, 2)これにより Fe(IV)=O が非常に大きな KIE をもつこと(トンネル効果)が必要である. しかしメタンの様に高い結合解離エネルギー(bond dissociation energy, BDE)を有するアルカンを水酸化できるような中間体 Q の高い反応性, 非常に大きな速度論的同位体効果(KIE), spin 状態のすべてを再現できるようなモデル化合物の報告例はない^[17-19]. このような状況において, 2012 年に小寺らは 6-hpa^[21]の二核鉄(III)錯体 $[Fe_2(\mu-O)(H_2O)_2(6-hpa)](ClO_4)_4$ (**1**)と H_2O_2 との反応によって生じる中間体を単離し, 固体のメスバウアースペクトルから μ -オキソ- μ -ペルオキソ二核鉄(III)錯体 **1a** からその O-O 結合開裂を経て high-spin ($S = 2$) μ -オキソ- μ -ジオキソ二核鉄(IV)錯体 **1b** が生じる可逆変換を報告した^[20].これは O-O 結合開裂を経て生じる sMMO の中間体 Q に対応する high-spin($S = 2$) オキソ二核鉄(IV)をモデル化合物で再現した世界で初めての例である. 小寺らは **1** と H_2O_2 との反応によって生じる high-spin ($S = 2$) μ -オキソ- μ -ジオキソ二核鉄(IV)錯体 **1b** の溶液中における分光学的測定を詳細に行い, ^{18}O のエポキシ

ドへの取り込み, 共鳴ラマンスペクトルなどから反応機構を提案している.

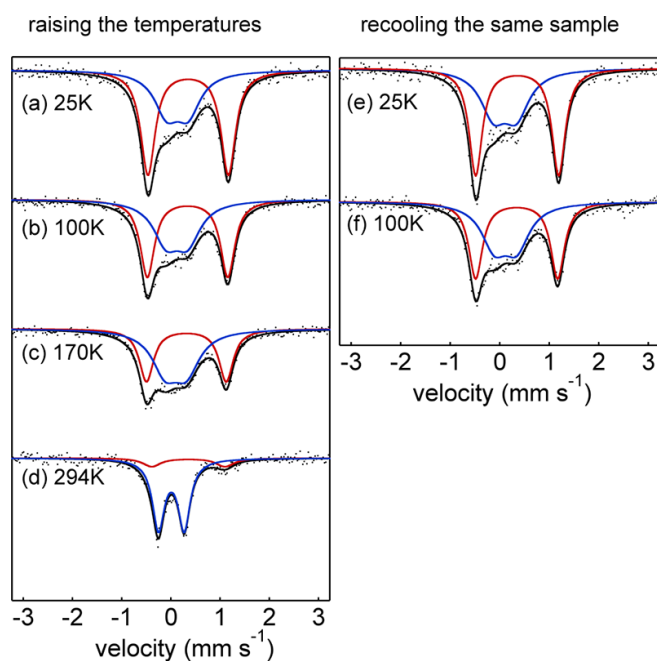
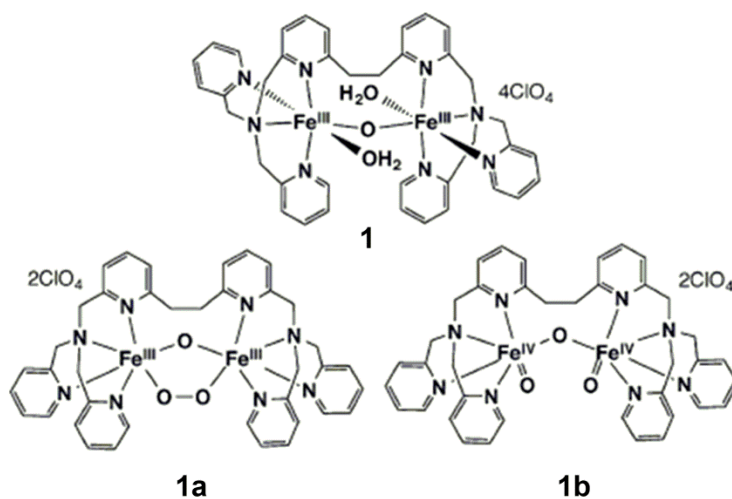


Figure 2-1. Zero-field Mössbauer spectra of **1a** and **1b** recorded when the temperature was raised to (a) 25, (b) 100, (c) 170, and (d) 294 K and, after recooling of the same sample, at (e) 25 and (f) 100 K. Black lines are the least-squares fits to the raw data, and the red and blue lines are the deconvolution spectra corresponding to μ -oxo- μ -peroxodiiron(III) complex **1a** and μ -oxo-dioxodiiron(IV) complex **1b**.^[20]



Scheme 2-2. Chemical structures of **1**, **1a**, and **1b**.

Table 2-1. ^{18}O -labeling experiments with μ -oxo- ^{18}O -labeled-**1** or H_2^{18}O .^[21]

Complex	Oxidant	^{18}O -incorporation rate of alkenes (%) ^b (theoretical value)
$[\text{Fe}_2(\mu\text{-}^{16}\text{O})(\text{H}_2\text{O})_2(6\text{-hpa})]^{4+}$ ^a	10 eq. $\text{H}_2^{18}\text{O}_2$	94 (95)
$[\text{Fe}_2(\mu\text{-}^{18}\text{O})(\text{H}_2^{18}\text{O})_2(6\text{-hpa})]^{4+}$ ^a	3.0 eq. $\text{H}_2^{16}\text{O}_2$	31 (33)
$[\text{Fe}_2(\mu\text{-}^{18}\text{O})(\text{H}_2^{18}\text{O})_2(6\text{-hpa})]^{4+}$ ^a	1.0 eq. $\text{H}_2^{16}\text{O}_2$	17 (16)

(a) 0.7 mM **1**, 7 or 2.1 or 0.7 mM H_2O_2 , 1M *trans*- β -methylstyrene in MeCN. $\text{H}_2\text{O}_2/\text{MeCN}$ solution added by syringe pump over 30 min (**1**) at 298 K. (b) ^{18}O -incorporation rate was determined by isotope pattern of GC-MS.

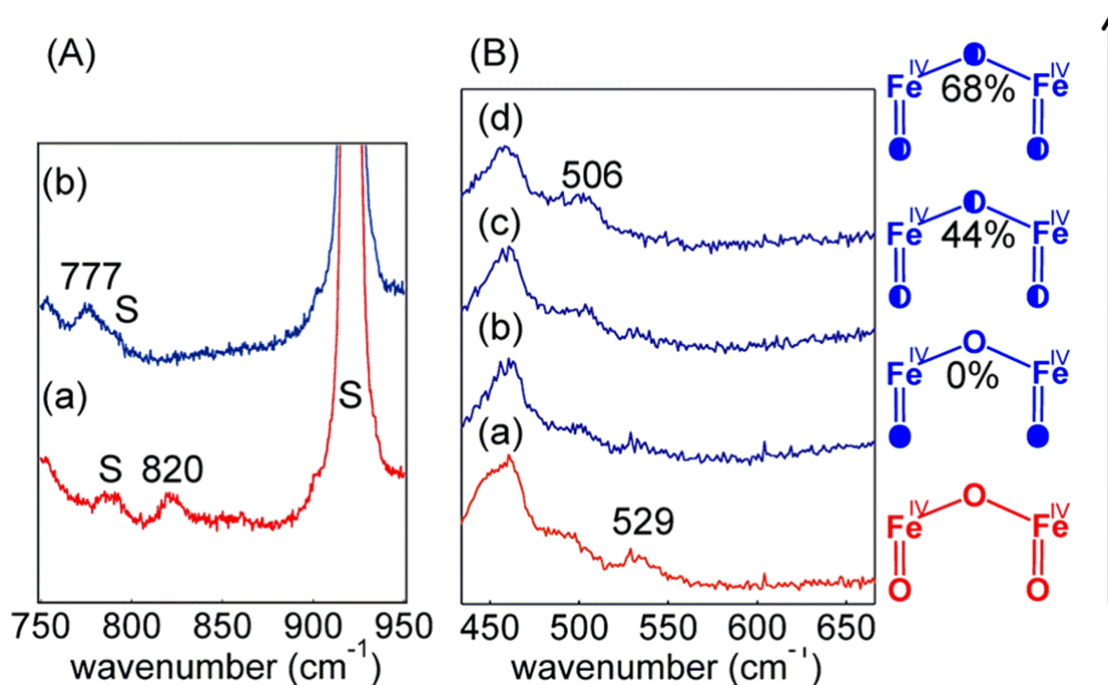
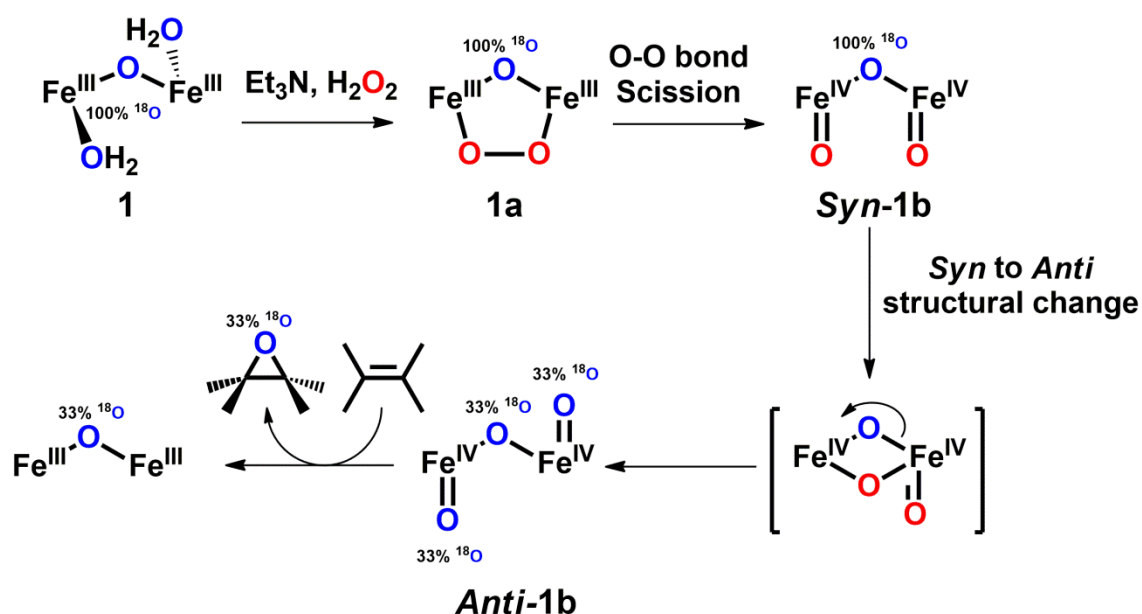


Figure 2-2. Resonance Raman spectra of **4** in MeCN at $-40\text{ }^\circ\text{C}$ obtained with excitation at (A) 607 and (B) 407 nm. The samples were prepared by treating **1a** with 2 equiv of $\text{H}_2^{16}\text{O}_2$ (red lines) or $\text{H}_2^{18}\text{O}_2$ (blue lines) in the presence of 2 equiv of Et₃N in MeCN at $-40\text{ }^\circ\text{C}$. In (B), spectra b–d were recorded at intervals of 200 s. The numbers shown in the spectra are the corresponding vibrational bands of **1b**. “S” labels indicate solvent bands.^[20]



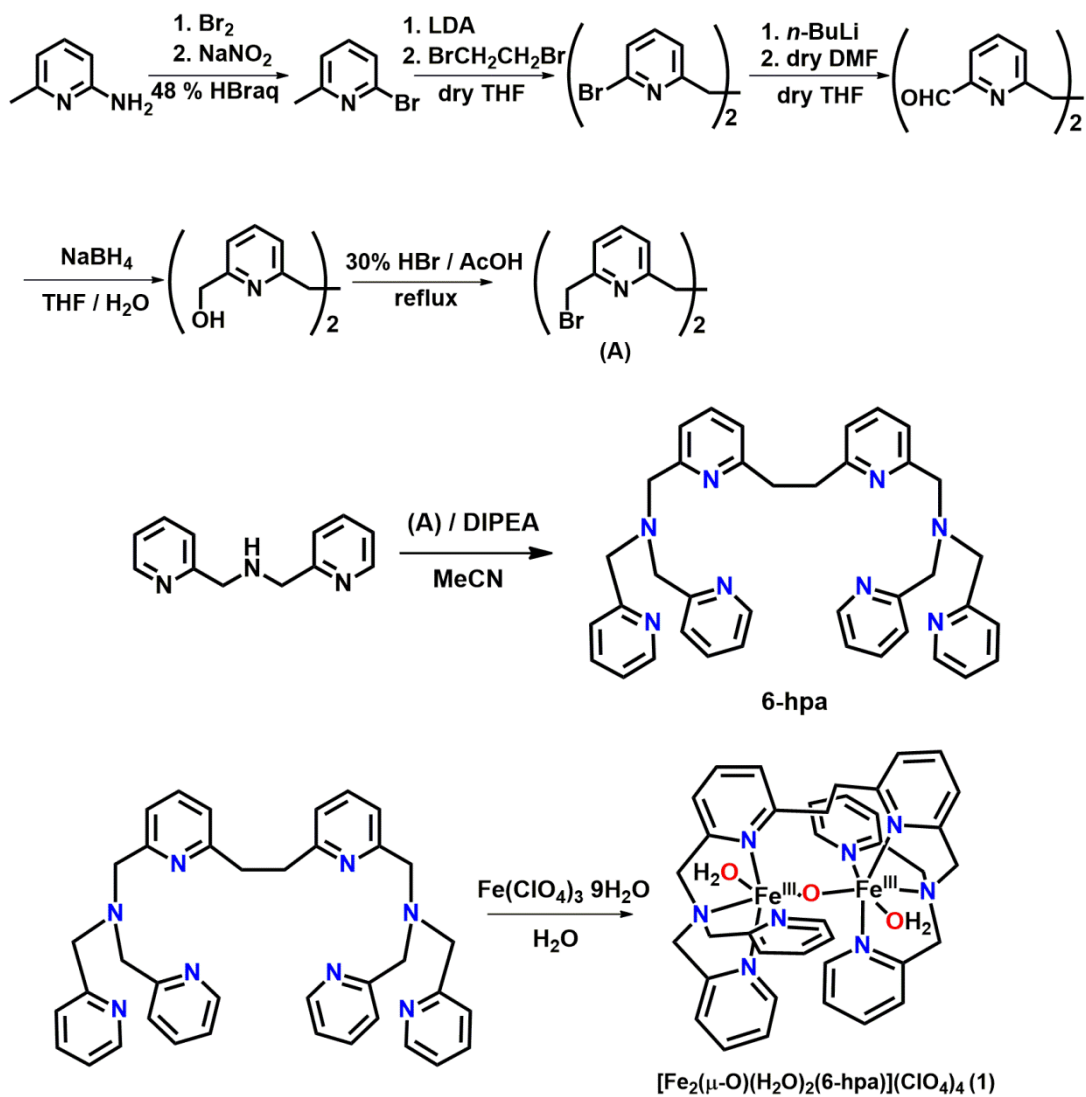
Scheme 2-1. Proposed Syn to Anti transformation.^[21]

本研究をスタートする以前の段階で high-spin ($S = 2$) μ -オキシジオキソ二核鉄(IV)錯体 **1b** の構造変化を示唆する幾つかの実験事実が明らかになっていた。1つは Scheme 2-1 と Table 2-1 に示すように μ -oxo- ^{18}O -labeled-**1** を触媒として用いて $\text{H}_2^{16}\text{O}_2$ を酸化剤とする *trans*- β -methylstyrene のエポキシ化反応において μ -oxo- ^{18}O -labeled-**1** の架橋酸素原子である ^{18}O がエポキシドに取り込まれた^[21]。2つ目の実験事実 Fig. 2-2 に示すように **1** と $\text{H}_2^{18}\text{O}_2$ から生じた $^{18}\text{O}=\text{Fe}(\text{IV})-^{16}\text{O}-\text{Fe}(\text{IV})=^{18}\text{O}$ の共鳴ラマンスペクトルの時間変化を追跡したところ、 $\text{Fe}-^{16}\text{O}-\text{Fe}$ の対称伸縮振動バンドが数百秒単位で 23 cm^{-1} だけ down shift した^[20]。この 23 cm^{-1} の down shift は $\text{Fe}-^{18}\text{O}-\text{Fe}$ の生成による同位体シフト値と一致した。これらの事実は **1b** において μ -oxo の酸素原子と terminal $\text{Fe}(\text{IV})=\text{O}$ の酸素原子の間で交換が起こることを示しており、これは *syn*- μ -オキシジオキソ二核鉄(IV)錯体 **Syn-1b** から *anti*- μ -オキシジオキソ二核鉄(IV)錯体 **Anti-1b** への構造変化(*Syn to Anti transformation*)が起きていることを示唆した。これらの事実を踏まえて本章では、 μ -オキシ- μ -ペルオキシ二核鉄(III)錯体 **1a** の生成から high-spin ($S = 2$) μ -オキシジオキソ二核鉄(IV)錯体 **1b** への変換過程における反応初期の共鳴ラマンスペクトル変化の追跡、詳細な速度論的解析、活性化パラメーター、**1a** から **Anti-1b** への変換過程のエネルギーダイアグラムの DFT 計算、**1** を触媒とするアルカンの酸化反応の結果などに基づいて **Anti-1b** の高い反応性と非常に大きな KIE、 H_2O_2 を酸化剤とするアルカンの酸化反応の反応機構などを明らかにしたので記述する。

2.3 Result & Discussion

6-hpa 配位子の合成とその二核鉄(III)錯体 **1** の合成

6-hpa は 2-bromo-6-picoline を出発原料として 8 段階の反応で合成した。反応全体の収率は 27% であった。配位子の生成は NMR, ESI-MS スペクトルなどで確認した。二核鉄(III)錯体 **1** と μ -oxo-¹⁸O-labeled-**1** については文献記載の方法で合成した^[21]。なお **1** の結晶構造などは 2005 年に報告された。



Scheme 2-2. Syntheses of 6-hpa ligand and diiron(III) complex **1**.

中間体 **1a** と **1b** の共鳴ラマンスペクトル測定

2012年に小寺らは**1**と H_2O_2 との反応によって生じる high-spin ($S = 2$) μ -オキソジオキソ二核鉄(IV)錯体 **1b** の共鳴ラマンスペクトルを測定し、 820 cm^{-1} に Fe(IV)=O の振動バンドを観測し、 $\text{H}_2^{18}\text{O}_2$ を用いた場合は 777 cm^{-1} に振動バンドを観測し、 43 cm^{-1} だけ down shift した^[20]. このシフト値は2000年にQueらがtpa配位子の二核鉄錯体を用いて行った共鳴ラマン測定における $\text{Fe(III)-}^{16}\text{O-Fe(IV)=}^{16}\text{O}$ の 840 cm^{-1} と ^{18}O -ラベルした $\text{Fe(III)-}^{16}\text{O-Fe(IV)=}^{18}\text{O}$ の 797 cm^{-1} で観測された 43 cm^{-1} の down shift と完全に一致した^[52]. そこで、**1b**の 820 と 777 cm^{-1} をそれぞれ $^{16}\text{O=Fe(III)-}^{16}\text{O-Fe(IV)=}^{16}\text{O}$, $^{18}\text{O=Fe(III)-}^{16}\text{O-Fe(IV)=}^{18}\text{O}$ における Fe(IV)=O の振動バンドに帰属した^[20]. さらに ^{18}O -ラベルしたときの Fe(IV)-O-Fe(IV) の対称伸縮振動バンドの経時変化を測定し、**Syn-1b**から**Anti-1b**への構造変化(*Syn to Anti transformation*)を見出した^[20]. これに対してQueらは2014年に報告した論文の中で、 820 cm^{-1} のラマンバンドは**1b**の Fe(IV)=O の振動バンドではなく、 μ -オキソ- μ -ペルオキソ二核鉄(III)錯体 **1a** のO-Oの伸縮振動であると主張した^[53]. そこで**1**または μ -oxo- ^{18}O -labeled-**1**と $\text{H}_2^{16}\text{O}_2$ または $\text{H}_2^{18}\text{O}_2$ との -40°C , MeCN中での反応によって生じる反応中間体の共鳴ラマンスペクトルを測定し、小寺らの帰属が正しいことを証明した. **1**と H_2O_2 の反応で生じる**1a**と**1b**の電子スペクトルは 612 nm 付近にLMCTバンドを示すので 607 nm のArレーザーを用いてこのLMCTバンドを励起して共鳴ラマンスペクトル測定を行った.

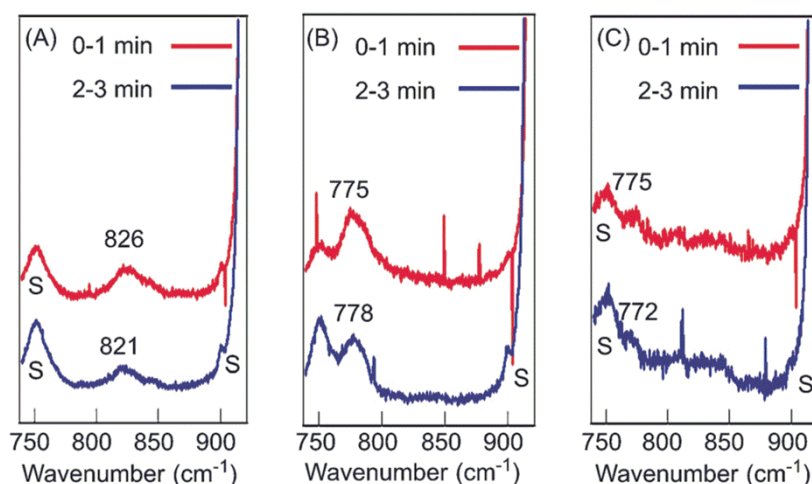


Figure 2-3. Resonance Raman spectra of **1a** and **1b** in MeCN at 40°C obtained with excitation at 607 nm . The samples were prepared in the presence of 2 eq of Et_3N by the reaction of **1** with 2 eq of $\text{H}_2^{16}\text{O}_2$ (A), **1** with 2 eq of $\text{H}_2^{18}\text{O}_2$ (B), and μ - ^{18}O -labeled **1** with 2 eq of $\text{H}_2^{18}\text{O}_2$ (C). The red and blue lines are the spectra obtained from the measurements in the time ranges 0~1 and 2~3 min, respectively. The numbers shown in the spectra are the corresponding vibrational bands of **1a** and **1b**. "S" labels indicate solvent bands.

今回 toluene を基準物質としてラマンバンドの波数を校正し、 $\pm 1 \text{ cm}^{-1}$ の精度で正確な値を得た。まず **1** に $\text{H}_2^{16}\text{O}_2$ を加えて共鳴ラマンスペクトルを測定すると、直ちに 826 cm^{-1} にラマンバンドが現れた。これは 3 分以内に 821 cm^{-1} にシフトした(Fig. 2-3 (A)). 821 cm^{-1} のバンドは 10 分以上安定に存在し、その後、徐々に消失した。次に **1** に $\text{H}_2^{18}\text{O}_2$ を加えたとき、直ちに 775 cm^{-1} にラマンバンドが現れ、3 分以内に 778 cm^{-1} にシフトした(Fig. 2-3 (B)). Fig. 2-3 において反応初期のスペクトルを赤色(red spectrum)で、2-3 分のスペクトルを青色(blue spectrum)で示す。red spectrum 同士及び blue spectrum 同士の ^{18}O -同位体シフト値を見ると、反応初期に現れる 826 cm^{-1} のバンドの 51 cm^{-1} のシフト値はペルオキシ基の O-O の伸縮振動の ^{18}O -同位体シフトの理論値 48 cm^{-1} と近い値である。一方、反応後 2-3 分で現れる 821 cm^{-1} のバンドの 43 cm^{-1} のシフト値は小寺らが 2012 年に報告した Fe(IV)=O のラマンバンドである 820 cm^{-1} とその ^{18}O -同位体シフト値の 43 cm^{-1} と完全に一致した^[20]。この様に反応の初期に観測されたのは 826 cm^{-1} のバンドは μ -オキソ- μ -ペルオキソ二核鉄(III)錯体 **1a** の O-O 伸縮振動であり、3 分後に観測された 821 cm^{-1} のバンドは μ -オキソジオキソ二核鉄(IV)錯体 **1b** の Fe(IV)=O の伸縮振動であると帰属できる。つまり **1** と H_2O_2 との反応によって μ -オキソ- μ -ペルオキソ二核鉄(III)錯体 **1a** が生じ、この O-O 結合開裂で μ -オキソジオキソ二核鉄(IV)錯体 **1b** が生じたといえる。従って共鳴ラマン測定により、O-O 結合開裂の瞬間を世界で初めて分光学的に観測することに成功した。これは μ -oxo- ^{18}O -labeled-**1** と $\text{H}_2^{18}\text{O}_2$ を用いた共鳴ラマンスペクトル測定の結果からも支持される。 μ -oxo- ^{18}O -labeled-**1** と $\text{H}_2^{18}\text{O}_2$ の反応直後に 775 cm^{-1} にバンドが現れ、3 分後には 772 cm^{-1} にシフトした。これを Fig. 2-3 の (C)に示す。反応初期のスペクトルの (C)は ^{18}O - ^{18}O の振動バンドである(B)と一致した。このバンドは μ -oxo- ^{18}O -labeled-**1** の架橋オキソが ^{16}O か ^{18}O かによらずに同じ値を示した。また 3 分後の 772 cm^{-1} のバンドは ^{18}O -full label の **1b** であると考えられる。従って $^{16}\text{O}=\text{Fe(III)}\text{-}^{16}\text{O}\text{-Fe(IV)}\text{=}^{16}\text{O}$, $^{18}\text{O}=\text{Fe(III)}\text{-}^{16}\text{O}\text{-Fe(IV)}\text{=}^{18}\text{O}$, $^{18}\text{O}=\text{Fe(III)}\text{-}^{18}\text{O}\text{-Fe(IV)}\text{=}^{18}\text{O}$ のラマンバンドはそれぞれ、 821 , 778 , 772 cm^{-1} であり、これらの ^{18}O -同位体シフト値は末端オキソ基が ^{18}O -label された場合は 43 cm^{-1} , ^{18}O -full label された場合は 49 cm^{-1} となる。この値は 2000 年に Que らによって報告されたオキソ架橋をもつオキソ二核鉄(III,IV)錯体の相当する ^{18}O -同位体シフト値 43 , 46 cm^{-1} と一致した^[52]。従って今回の共鳴ラマン測定によって Que らの主張は否定され、我々が主張した帰属が正しいことが証明された。ここで最も重要なことは **1a** から **1b** への O-O 結合開裂反応が -40°C , MeCN 中で 3 分以内に完結しており、**1b** が比較的長い寿命を持つという事実である。Fig. 2-4 に示す様に、**1** から **1a** を経由する **1b** の生成過程を電子スペクトル変化でも追跡することができ、 -40°C , MeCN 中で **1a** の生成は 50 秒以内に完結し(Fig. 2-4 (A)), 60 秒から 150 秒にかけて 520 nm の等吸収点を通して **1b** に変換されることがわかる(Fig. 2-4 (B)). 612 nm に特徴的な吸収を示す **1b** の生成後、**1b** は 472 nm に等吸収点をもち、150 秒から 12000 秒かけて減衰する比較的長い寿命を示した(Fig. 2-4 (C)).

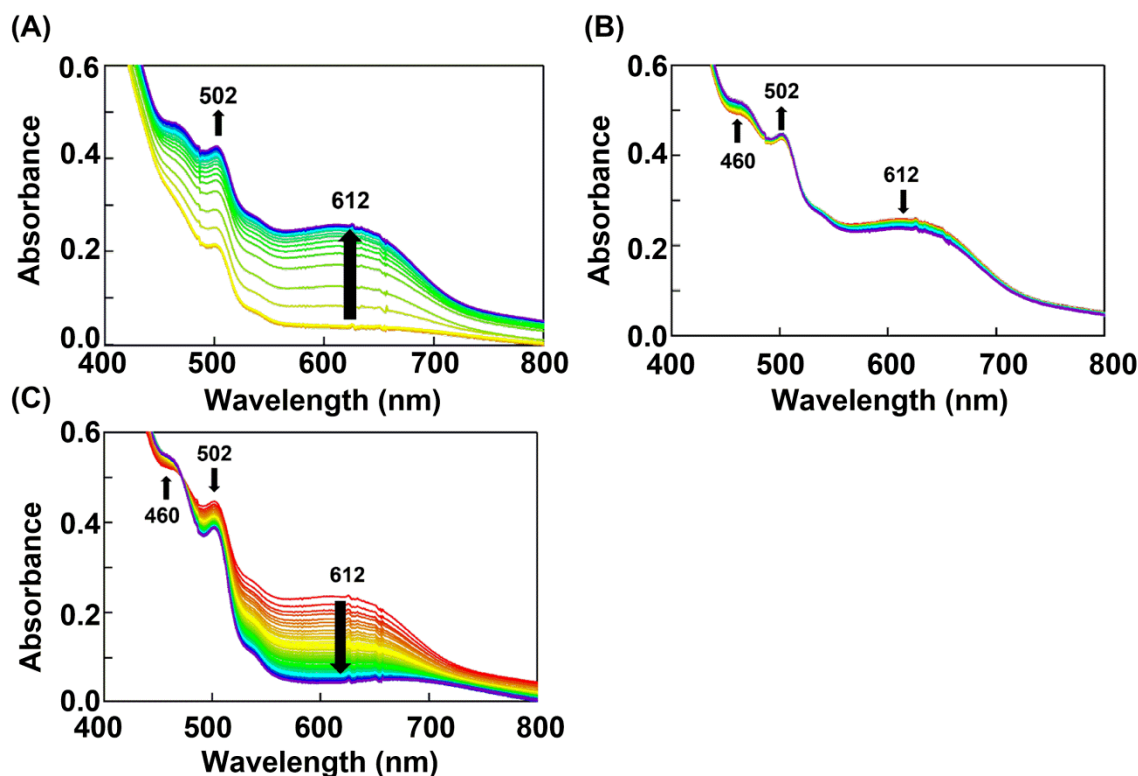


Figure 2-4. Electronic absorption spectral changes upon reaction of **1** (0.50 mM) with H_2O_2 (2 eq) in the presence of Et_3N (2 eq) in MeCN at -40°C under Ar. (A) time course in 0-50 s corresponding to the formation of **1a**, (B) time course in 60-149 s corresponding to the conversion of **1a** to **1b** where the isosbestic point is observed at 520 nm, (C) time course in 150-12000 s corresponding to the decomposition of **1b** where the isosbestic point is observed at 472 nm. The spectra were recorded at intervals of 1 s for (A) and (B), and of 200 s for (C).

電子スペクトルの結果は共鳴ラマンスペクトルから観測された **1a** と **1b** の生成の経時変化と完全に一致しており、**1b** が比較的長い寿命を示すことも一致している。したがって **1** と H_2O_2 との反応で μ -オキソ- μ -ペルオキソ二核鉄(III)錯体 **1a** が生じ、反応初期において O-O 結合開裂により μ -オキソジオキソ二核鉄(IV)錯体 **1b** が生じている結果を支持するものとして重要である。**1b** が比較的長い寿命を示すのは **6-hpa** 配位子が寄与しているものと思われる。**6-hpa** 配位子は **tpa** を柔軟な $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ でつないでおり、二核構造を安定化するとともに様々な立体化学に対応できるために **1b** の安定性を向上させていると考えられる。

中間体 **1b** と基質との反応の詳細な速度論的解析

前述の様に **1b** の生成と減衰は電子スペクトルで追跡できる。そこで活性種 **1b** と基質との反応の速度解析を電子スペクトルで行った。-30°C で **1** の溶液(0.5 mM)に 2.0 当量の Et₃N を加えた後、0.8 当量の H₂O₂ を加えると溶液は深緑色に変化し、**1a** を経て **1b** が生成した。このスペクトル変化を Fig. 2-5 に示す。

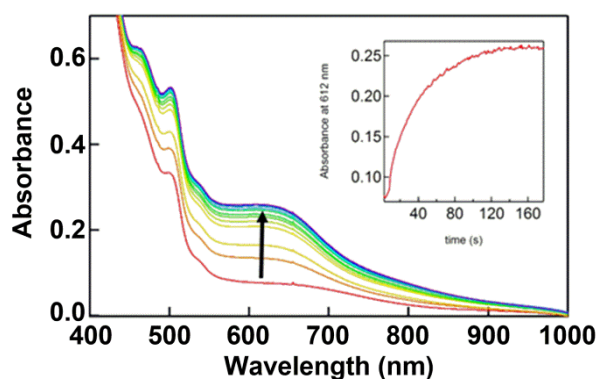


Figure 2-5. Electronic absorption spectral change in the formation of **1b** upon addition of H₂O₂ (0.8 eq) to **1** (0.5 mM) in the presence of Et₃N (2 eq) in MeCN at -30°C under Ar. The spectra are shown at intervals of 1 s (insert: time trace of absorbance at 612 nm).

1b は H₂O₂ を分解するカタラーゼ活性を示すので過剰の H₂O₂ が存在すると **1b** と基質の反応を正確に測定することができない。そこで 0.8 当量の H₂O₂ を用い、加えた H₂O₂ が全て **1b** の生成に使用され、過剰な H₂O₂ が残らない様にした。はじめに基質不在下で **1b** の減衰を 612 nm のスペクトル変化で追跡して自己分解速度を測定した。この反応は自己分解かもしくは溶媒との反応であり、反応が一次であると仮定して一次の式: $-\ln(A_t - A_\infty/A_0 - A_\infty)$ vs time (sec) でプロットし、得られた直線の傾きから -30°C における速度定数 k_0 を 6.75×10^{-4} (s⁻¹) と算出した。今回は、基質として toluene, ethylbenzene, cumene, *trans*- β -methylstyrene を用いて基質存在下における **1b** の減衰速度を測定した。このとき基質濃度は、0.0125~1.0 M の範囲で変化させて測定を行った。ここで基質濃度を **1** の 50 倍以上にすることにより擬 1 次条件とし、擬一次反応速度定数 k_{obs} (s⁻¹) を決定した。今回用いた全ての基質に対して **1b** の 612 nm の減衰を Fig. 2-7 に示す。いずれの基質を用いても **1b** の 612 nm の減衰は大きく加速されており、自己分解速度定数 k_0 よりも大きな k_{obs} の値が得られた。全ての基質について k_{obs} から自己分解の速度定数 k_0 を差し引いた $k_{\text{obs}} - k_0$ (s⁻¹) の値を Table 2-2 に示す。さらにこれらの値を基質濃度に対してプロットした図を Fig. 2-6 に示す。Fig. 2-6 からわかるように基質低濃度領域では、 $k_{\text{obs}} - k_0$ の値は基質濃度にはほぼ比例し、基質濃度の増加に伴ってほぼ直線的に増加した。従って基質低濃度領域では **1b** と基質の反応が律速段階であるといえる。また

これは toluene < ethylbenzene < cumene << *trans*- β -methylstyrene の順で大きくなった。

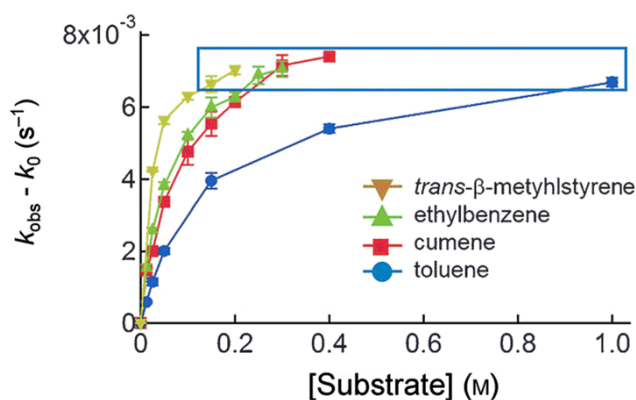


Figure 2-6. Plots of $k_{\text{obs}} - k_0$ versus [substrate] for the reaction of **1b** with various substrates (toluene, ethylbenzene, cumene, and *trans*- β -methylstyrene). [Substrate] = 0.0125 - 1.0 M, [**1**] = 5.0×10^{-4} M, [Et₃N] = 1.0×10^{-4} M, [H₂O₂] = 4.0×10^{-4} M, in MeCN at -30°C. The blue rectangle indicates the convergent area.

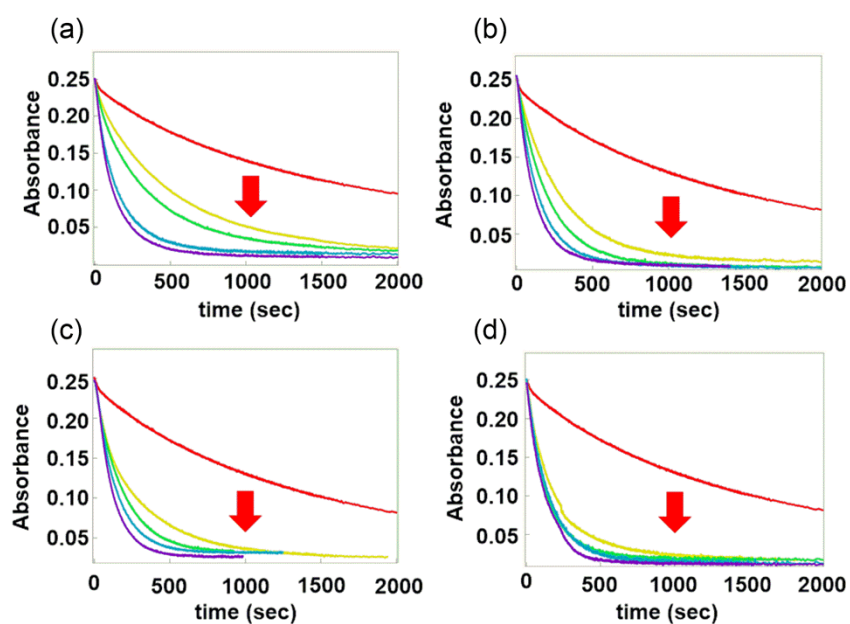


Figure 2-7. Time courses for the decay of **1b** monitored at 612 nm in the absence and presence of (a) toluene, (b) ethylbenzene, (c) cumene, and (d) *trans*- β -methylstyrene in MeCN at -30°C, where the substrate concentrations (M) were 0 (red), 0.025 (yellow), 0.05 (green), 0.10 (blue), 0.20 (purple).

Table 2-2. Typical $k_{\text{obs}} - k_0$ (s^{-1}) values in various substrates at -30°C .

Substrate [S] (M)	Toluene $k_{\text{obs}} - k_0 \times 10^{-3}$ (s^{-1})	Ethylbenzene $k_{\text{obs}} - k_0 \times 10^{-3}$ (s^{-1})	Cumene $k_{\text{obs}} - k_0 \times 10^{-3}$ (s^{-1})	trans- β -methylstyrene $k_{\text{obs}} - k_0 \times 10^{-3}$ (s^{-1})
0.000	0.675 \pm 0.067	0.675 \pm 0.067	0.675 \pm 0.067	0.675 \pm 0.067
0.0125	0.59 \pm 0.02	1.55 \pm 0.09	1.46 \pm 0.06	-
0.025	1.14 \pm 0.10	2.58 \pm 0.40	2.00 \pm 0.09	4.21 \pm 0.12
0.050	1.2 \pm 0.09	3.77 \pm 0.11	3.36 \pm 0.09	5.62 \pm 0.38
0.100	-	4.95 \pm 0.14	4.37 \pm 0.07	6.30 \pm 0.23
0.150	3.94 \pm 0.22	5.94 \pm 0.28	5.49 \pm 0.27	6.50 \pm 0.31
0.200	-	6.24 \pm 0.41	5.98 \pm 0.21	6.79 \pm 0.70
0.250	-	6.70 \pm 0.08	6.81 \pm 0.81	-
0.300	-	7.16 \pm 0.30	7.17 \pm 0.34	-
0.400	5.39 \pm 0.12	-	7.35 \pm 0.04	-
0.800	6.04 \pm 0.14	-	-	-
1.00	6.69 \pm 0.12	-	-	-

一方、 $k_{\text{obs}} - k_0$ の値は基質濃度の増加に伴って飽和し、基質高濃度領域では、いずれの基質を用いた場合でも、 -30°C で $7.0 \times 10^{-3} (\text{s}^{-1})$ に収束した。この理由として次の2つの可能性が考えられる。1つの可能性は、前段階の平衡として活性種が基質結合を経て反応する酵素反応のような飽和現象が起こるものである。もう1つの可能性は活性種が構造変化したのちに基質と反応する場合である。この場合には、基質濃度の増加に伴って基質と活性種の反応速度が大きくなり、基質高濃度領域において律速段階が活性種と基質の反応から活性種の構造変化にシフトすると考えられる。前者の可能性の前段階平衡の場合、アルケンとアルカンでは反応機構が異なるので *trans*- β -methylstyrene とその他の基質で $k_{\text{obs}} - k_0$ の収束値が異なるはずである。しかし $k_{\text{obs}} - k_0$ は基質の種類によらず $7.0 \times 10^{-3} (\text{s}^{-1})$ に収束した。したがって、この飽和現象は活性種 **1b**の構造変化が原因であり、共鳴ラマンスペクトルで見出された *Syn to Anti transformation* が起こっていることを示している。この飽和現象は“two-step mechanism”により説明できる。第一段階として **Syn-1b** から **Anti-1b** への構造変化が起こり、第二段階では生じた **Anti-1b** が真の活性種として基質を一原子酸素化する。この構造変化の駆動力は6-hpaのペンダントピリジル基間の立体反発であり、**Syn-1b**ではペンダントピリジル基間の立体反発のために不安定であり、ペンダントピリジル基間の立体反発がない **Anti-1b**に構造変化する。このペンダント基間の立体反発は第3章において **1** とカルボン酸含有二核鉄(III)錯体 **2** の結晶構造の比較を行うことにより明らかになる^[22]。

アルケンのエポキシ化における¹⁸Oの取り込み^[21]や共鳴ラマンスペクトルにおける **1b**

の Fe(IV)-O-Fe(IV)の対称伸縮振動バンドの時間変化^[20]も *Syn to Anti* transformation により統一的に説明できる(Fig. 2-2, Scheme 2-1 参照). ここで Fig. 2-2 に示す共鳴ラマンスペクトルの時間変化から架橋オキソへの¹⁸Oの取り込みの半減期は約 400 s と見積もることができる. 従って半減期 $\tau_{1/2} = \ln 2/k_{\text{Syn-Anti}}$ の定義式から *Syn to Anti* の構造変化の速度定数は $k_{\text{Syn-Anti}} = 1.7 \times 10^{-3} \text{ (s}^{-1}\text{)}$ となる^[20]. また *Syn to Anti* の構造変化が律速になる基質高濃度領域における -40°C での k_{obs} の値を算出したところ, toluene (1.0 M, $1.6 \times 10^{-3} \text{ (s}^{-1}\text{)}$), ethylbenzene (0.3 M, $1.8 \times 10^{-3} \text{ (s}^{-1}\text{)}$), cumene (0.4 M, $1.6 \times 10^{-3} \text{ (s}^{-1}\text{)}$), *trans*- β -methylstyrene (0.2 M, $1.5 \times 10^{-3} \text{ (s}^{-1}\text{)}$)となった. これらの値は *Syn to Anti* 構造変化の反応速度定数 $k_{\text{Syn-Anti}} = 1.7 \times 10^{-3} \text{ (s}^{-1}\text{)}$ とよく一致した. このように *Syn to Anti* 構造変化はエポキシドへの¹⁸Oの取り込みや共鳴ラマンスペクトルだけでなく, 速度解析の結果ともよく一致する.

これと類似した反応挙動が 2013 年に Que らにより報告された^[23]. Que らは *Anti* 配向のオキソ二核鉄(III,IV)錯体(F-Fe(III)-O-Fe(IV)=O)が *Syn* 配向のオキソ二核鉄(III,IV)錯体(HO-Fe(III)-O-Fe(IV)=O)の 10 倍反応性が高いと報告している. Que らは *Syn* 配向のオキソ二核鉄(III,IV)錯体の反応性が低い理由としてヒドロキソとオキソが分子内で水素結合しているため, Fe(IV)=O が基質と反応するには水素結合を壊す必要があり, その活性化障壁が大きいとしている. しかし我々の系では **1b** の 2 つの末端オキソ基間の水素結合が存在しないので Que らの系とは異なる.

ここで Fig. 2-6 の飽和現象が生じる原因を考察する. これを説明するには次の 2 つの状況が考えられる. (1) **Syn-1b** と **Anti-1b** は電子的にほとんど等価であり, これらを電子スペクトルで区別することができない. (2) **Syn-1b** は **Anti-1b** よりも反応性が低く, 基質と反応する真の活性種は **Anti-1b** である. (1) は両者の幾何学的構造の違いが電子スペクトルには現れないことで説明できる. これは DFT 計算からも電子的には互いに大きな違いがないことが示された. (2) について考えられるのは立体障害である. **Syn-1b** と **Anti-1b** の space-filling model (**1** の構造に基づいて DFT 計算から最適化)を Fig 2-8 に示す. 2013 年に Shaik らは high-spin ($S=2$) Fe(IV)=O による C-H 結合開裂反応における立体電子効果を報告している^[12]. この反応では Fe(IV)=O が high-spin 状態をとる場合, 基質の電子は σ_z 軌道に入る. σ_z 軌道は Fe-O 結合軸の方向に広がる軌道であり, この軌道と効果的に重なるためには基質は Fe-O 結合軸の方向から接近するのが最も有利である. 従って, その遷移状態では C-H \cdots O-Fe が一直線となる. ここで **Syn-1b** と **Anti-1b** の space-filling model を見ると, **Syn-1b** では点線で囲ったピリジン環が C-H \cdots O-Fe の一直線の配向をとるような遷移状態を妨げる位置に存在する. 一方, **Anti-1b** ではこのようなピリジン環の立体障害は存在せず, 基質が接近するのに十分な space が空いている. この比較からわかるように **Anti-1b** の水素引き抜き反応が効率的に進行し, 真の活性種であると予測できる. このように **Syn-1b** と **Anti-1b** の配位空間は大きく異なり, 基質と反応する真の活性種は **Anti-1b** であるといえる.

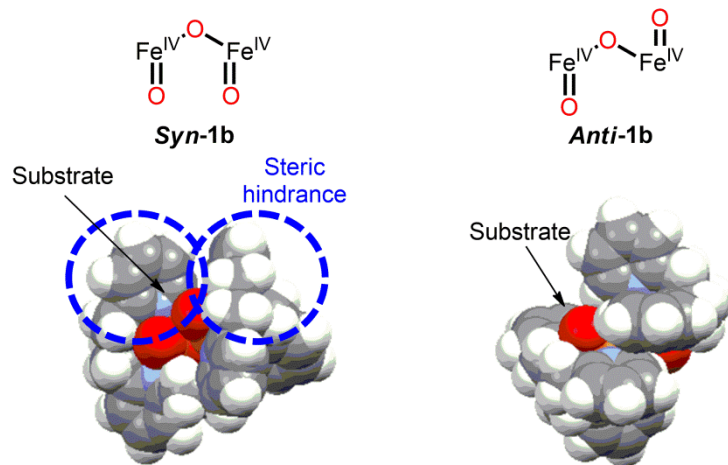
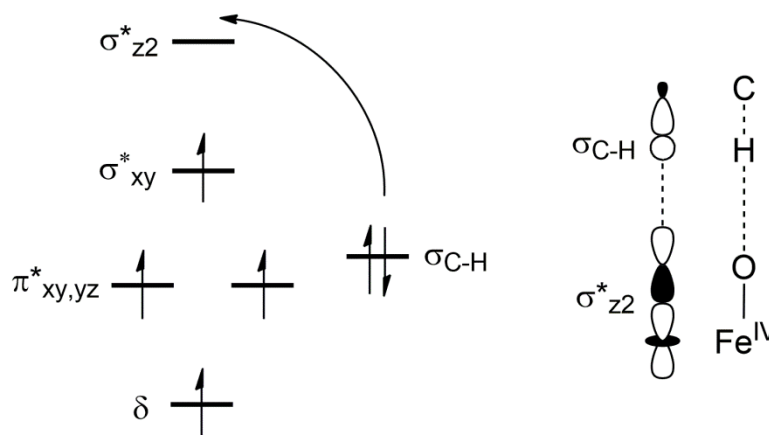


Figure 2-8. Space-filling models of **syn-1b** and **anti-1b** drawn on the basis of DFT calculations, with $\text{O}=\text{Fe}^{\text{IV}}-\text{O}-\text{Fe}^{\text{IV}}=\text{O}$ moieties shown in red. The arrow shows the ideal path for substrate access to the O atom of $\text{Fe}^{\text{IV}}=\text{O}$.



Scheme 2-9. Electron-shift diagrams and transition state geometries for C-H bond oxidation by $\text{Fe}^{\text{IV}}\text{oxo}$ intermediates.

Anti-1-b と基質との反応と **Syn to Anti** の構造変化の活性化パラメーター

基質であるアルカン(toluene, ethylbenzene, cumene)と **Anti-1b** の反応を、温度を変化させて実施し、基質の低濃度及び高濃度領域でそれぞれアイリングプロットを行い、活性化パラメーターを算出した。エチルベンゼンの各温度における $k_{\text{obs}} - k_0$ vs $[\text{S}]$ の plot を Fig. 2-10 (a)に、またエチルベンゼンの低濃度及び高濃度領域についてのそれぞれアイリングプロットを Fig. 2-10 (b)と(c)にそれぞれ示す。

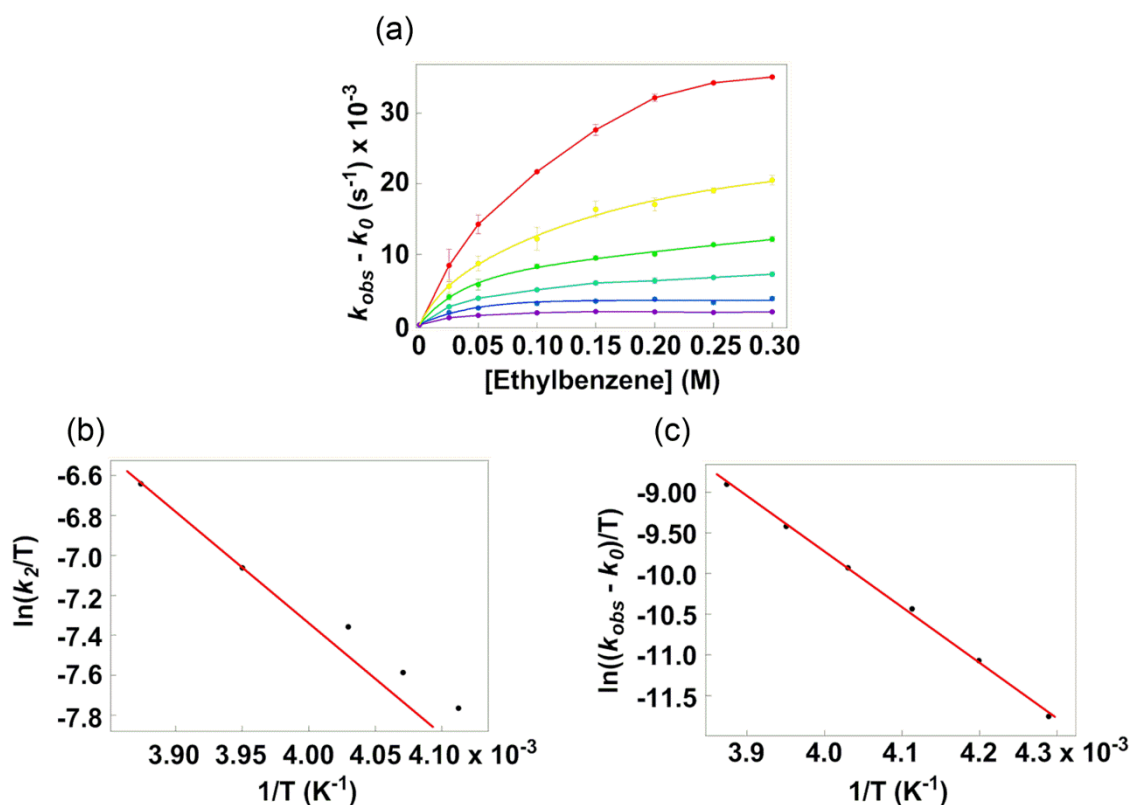


Figure 2-10. (a) Plots of $k_{obs} - k_0$ versus [ethylbenzene] at -15 (red), -20 (yellow), -25 (green), -30 (blue-green), -35 (blue), and -40°C (black). (b) Plot of $\ln(k_2/T)$ versus $1/T$. The k_2 values were estimated from $(k_{obs} - k_0)/0.025$ for the $k_{obs} - k_0$ values at the lowest substrate concentration (0.025 M). (c) Plot of $\ln((k_{obs} - k_0)/T)$ versus $1/T$ for the $k_{obs} - k_0$ values determined at the highest ethylbenzene concentration.

Fig. 2-10 (a)を見ると、全ての温度で $k_{obs} - k_0$ の値が、ある一定値に収束している。また温度の上昇に伴い、エチルベンゼンの高濃度領域では低濃度領域よりも $k_{obs} - k_0$ の増加の割合が大きい。これは *Syn to Anti* の構造変化が分子内反応であり、活性種と基質の反応が分子間反応であることによる反応次数（反応分子数）の違いによる。基質高濃度領域では構造変化が律速になり、分子内反応は単分子反応でエントロピー的に有利であるため、温度上昇による速度の増加の割合が大きい。反応速度は $T\Delta S^\ddagger$ できいてくるので ΔS^\ddagger の値が大きいと高温側で速度の増加の割合が大きくなる。これは後に述べる **1** が触媒するアルカンの水酸化反応は基質高濃度で行うため、40°C まで温度を上げると反応効率が向上するのに関連して重要である。一方、基質低濃度領域では活性種と基質の反応が律速になり、分子間反応はエントロピー的に不利であるために ΔS^\ddagger の値が小さく、温度上昇による速度の増加の割合が小さい。次に実際の活性化パラメーター ΔH^\ddagger , ΔS^\ddagger の値について述べる。

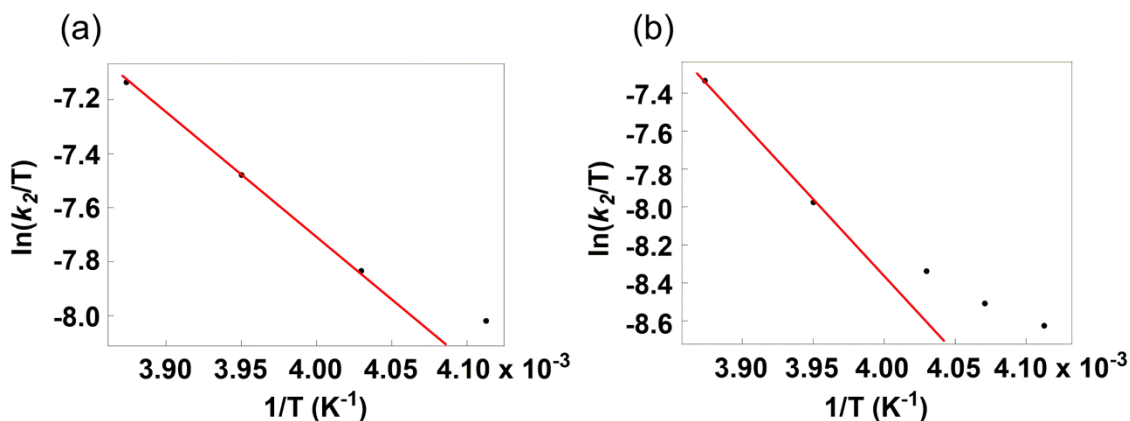


Figure 2-11. Plots of $\ln(k_2/T)$ vs. $1/T$ where the second-order rate constant k_2 is calculated from $(k_{\text{obs}} - k_0)/0.025$ by using $k_{\text{obs}} - k_0$ obtained at the lowest substrate concentration (0.025 M). The straight line is fitted to the data at higher temperatures to determine the activation parameters for the reaction of **Anti-1b** with (a) cumene and (b) toluene.

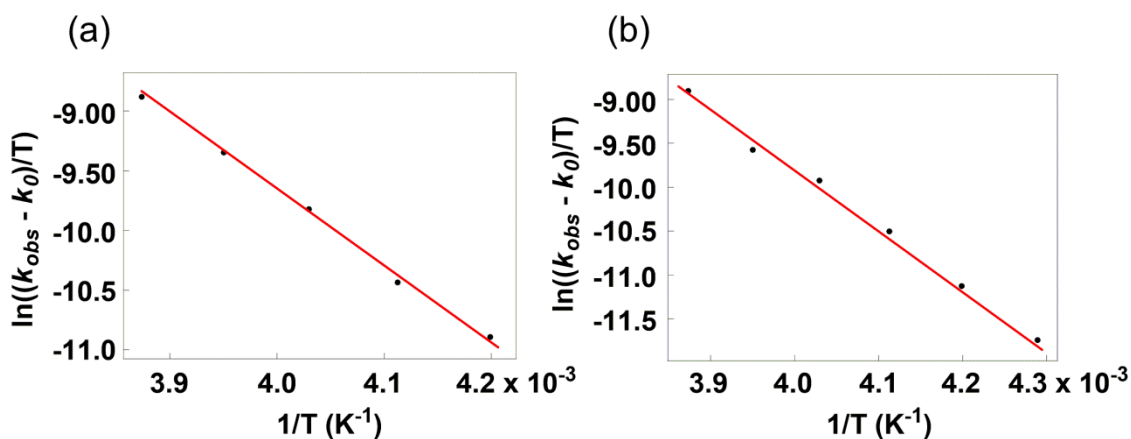


Figure 2-12. Plots of $\ln((k_{\text{obs}} - k_0)/T)$ vs. $1/T$ where $k_{\text{obs}} - k_0$ are obtained at the highest concentration of (a) cumene and (b) toluene. The straight line is used to determine the activation parameters for the *Syn*-to-*Anti* transformation.

Fig. 2-11, 2-12 に **Anti-1b** と (a) cumene, (b) toluene との反応における分子間反応（基質低濃度領域）と構造変化（基質高濃度領域）のアイリングプロットを示す。なおアイリングプロットは、分子間反応では二次速度定数 k_2 (M⁻¹s⁻¹)を用いた $\ln(k_2/T)$ vs $1/T$ で、構造変化では $k_{\text{obs}} - k_0$ (s⁻¹)を用いた $\ln((k_{\text{obs}} - k_0)/T)$ vs $1/T$ で plot した。これらの結果から ΔH^\ddagger , ΔS^\ddagger の値を算出した。分子間反応のアイリングプロットを見ると、低温側で、アイリングプロットの直線からの逸脱が見られた。これは **Anti-1b** の C-H 結合開裂反応

における大きなトンネル効果を示している。直線から逸脱していない高温側におけるアイリングプロットからそれぞれの基質についての ΔH^\ddagger 値と ΔS^\ddagger 値をそれぞれ算出し、 $\Delta H^\ddagger(\text{toluene}) = 11.0$, $\Delta H^\ddagger(\text{ethylbenzene}) = 10.1$, $\Delta H^\ddagger(\text{cumene}) = 9.2$ (kcal mol^{-1}), $\Delta S^\ddagger(\text{toluene}) = -20.5$, $\Delta S^\ddagger(\text{ethylbenzene}) = -21.5$, $\Delta S^\ddagger(\text{cumene}) = -25.9$ ($\text{cal mol}^{-1} \text{K}^{-1}$) となった。一方、*Syn to Anti* 構造変化に対するアイリングプロットは直線からの逸脱はなく、 ΔH^\ddagger 値と ΔS^\ddagger 値は、 $\Delta H^\ddagger(\text{toluene}) = 13.3$, $\Delta H^\ddagger(\text{ethylbenzene}) = 13.6$, $\Delta H^\ddagger(\text{cumene}) = 13.0$ (kcal mol^{-1}), $\Delta S^\ddagger(\text{toluene}) = -13.3$, $\Delta S^\ddagger(\text{ethylbenzene}) = -12.0$, $\Delta S^\ddagger(\text{cumene}) = -14.5$ ($\text{cal mol}^{-1} \text{K}^{-1}$) となった。分子間反応と構造変化の ΔS^\ddagger の値を比べると後者が正に大きいことから、*Syn to Anti* の構造変化は **Anti-1b** と基質との反応よりもエントロピー的に有利であることがわかる。既報の Fe(IV)=O と基質の反応、sMMO の Q とメタンの反応および Fe(IV)=O の自己分解反応の ΔH^\ddagger , ΔS^\ddagger をそれぞれ Table 2-3 で比較した^[24-27]。(Bn-tpen) $\text{Fe(IV)=O} + \text{anthracene}$ の水素引き抜き反応(分子間反応)では $\Delta H^\ddagger = 13$ (kcal mol^{-1}), $\Delta S^\ddagger = -22$ ($\text{cal mol}^{-1} \text{K}^{-1}$) であり、sMMO の Q とメタンとの反応では $\Delta H^\ddagger = 8.5$ (kcal mol^{-1}), $\Delta S^\ddagger = -24$ ($\text{cal mol}^{-1} \text{K}^{-1}$) であった^[24,25]。これらの値と今回得られた分子間反応の活性化パラメーターの値は近い。これは基質低濃度側で **Anti-1b** と基質との分子間反応が律速である事実と一致する。また分子間反応の ΔH^\ddagger の値は用いた基質の結合解離エネルギー(BDE)の増加に伴い増加した。一方、 ΔS^\ddagger の値は用いた基質の嵩高さが増大すると減少した。BDE の増加に伴う ΔH^\ddagger の値の増加は、より強い C-H 結合開裂にはより高いエネルギーを必要とすることを、基質の嵩高さが増大に伴う ΔS^\ddagger の値の減少は、当たり前ではあるが、より立体的に空いている基質が反応に有利であることを示している。次に $\text{MeO-Fe(III)-O-Fe(IV)=O}$ の自己分解反応(分子内反応)においては、 $\Delta H^\ddagger = 9.7$ (kcal mol^{-1}), $\Delta S^\ddagger = -15$ ($\text{cal mol}^{-1} \text{K}^{-1}$) であり、(TMG_3tren) Fe(IV)=O の自己分解反応(分子内反応)においては、 $\Delta H^\ddagger = 15.6$ (kcal mol^{-1}), $\Delta S^\ddagger = -14$ ($\text{cal mol}^{-1} \text{K}^{-1}$) であった^[26,27]。これらの値と今回得られた構造変化の活性化パラメーターは近い値であった。これは Fe(IV)=O の自己分解反応と *Syn to Anti* の構造変化の両方が基質に依存しない分子内反応であるためと考えられる。これは基質高濃度側において分子内反応が律速である事実とよく一致する。基質の低濃度側及び高濃度側の両方で活性化パラメーターを算出し、それらを比較することによって、それぞれ全く異なる活性化パラメーターが得られることがわかった。この結果は、基質濃度を上昇させていくと律速段階が分子間反応から構造変化にシフトする事実とよく一致しており、今回我々が提案する反応機構を支持する結果として重要である。共鳴ラマンスペクトル、エポキシドへの ^{18}O 取り込み、電子スペクトルの結果と今回の活性化パラメーターを照らし合わせると、*Syn to Anti* の構造変化が起きていることは疑いようがないように思われる。

Table 2-3. Activation parameters for the reaction with substrate and *Syn-to-Anti* transformation and for related intra- and intermolecular reactions of Fe^{IV}=O species.

Reaction	ΔH^\ddagger	ΔS^\ddagger	ΔH^\ddagger	ΔS^\ddagger
	[kcal mol ⁻¹]	[cal mol ⁻¹ K ⁻¹]	[kcal mol ⁻¹]	[cal mol ⁻¹ K ⁻¹]
	intermolecular		intramolecular	
	reaction		reaction	
toluene + 1b	11.0 ^[a]	-20.5 ^[a]	13.0 ^[b]	-13.3 ^[b]
ethylbenzene + 1b	10.1 ^[a]	-21.5 ^[a]	13.6 ^[b]	-12.0 ^[b]
cumene + 1b	9.2 ^[a]	-25.9 ^[a]	13.0 ^[b]	-14.5 ^[b]
(Bn-tpen)Fe ^{IV} =O +anthracene ^[c]	13	-22		
active species Q + methane ^[d]	8.5	-24		
self-decay of MeO-Fe ^{III} -O-Fe ^{IV} =O ^[e]			9.7	-15
self-decay of (TMG ₃ tren)Fe ^{IV} =O ^[f]			15.6	-14

[a] Determined from the plot of $\ln(k_2/T)$ versus $1/T$ at higher temperatures. [b] Determined from the plot of $\ln[(k_{\text{obs}} - k_0)/T]$ versus $1/T$. [c,d] C-H bond cleavage by Fe^{IV}=O (refs. [24,25], respectively). [e,f] Self-decay of Fe^{IV}=O (refs. [26,27], respectively).

中間体 1a の O-O 結合開裂を経る 1b への変換と Syn to Anti 構造変化の DFT 計算

μ -オキソ- μ -ペルオキシ二核鉄(III)錯体 **1a** から出発して **Anti-1b** へと変換される反応経路のエネルギーダイアグラムを DFT 計算によって算出した^[28-34]. 各構造の最適化された構造と鉄中心間距離, 出発物質である **1a** を 0 とした時のエネルギー差の値, 各構造の spin 密度を Fig. 2-13 と Fig. 2-14 に示す.

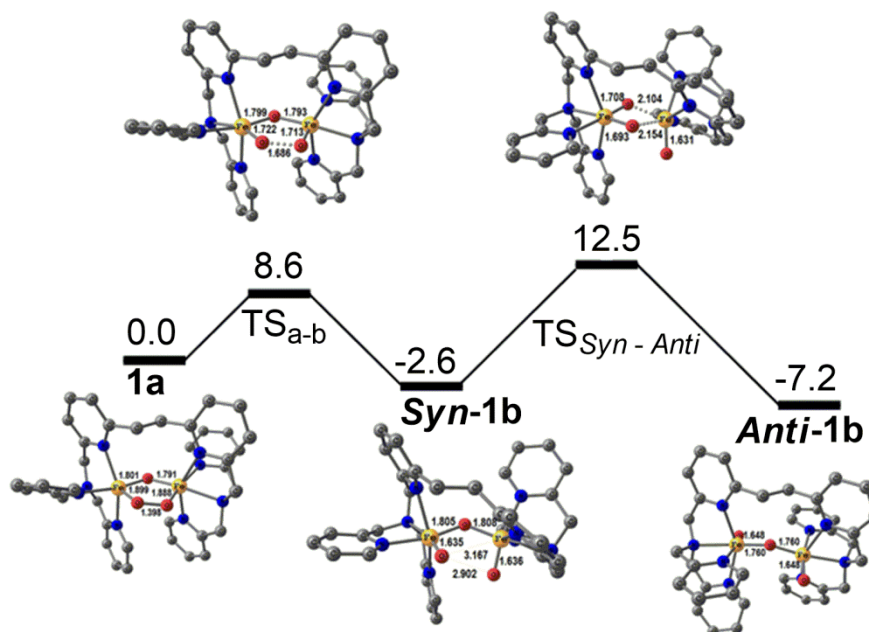


Figure 2-13. Calculated energy profile for the conversion of **1a** to **Anti-1b** through O-O bond scission of **1a** and the subsequent rate-limiting syn-to-anti transformation with relative energies [kcal mol^{-1}] and selected bond lengths [\AA].

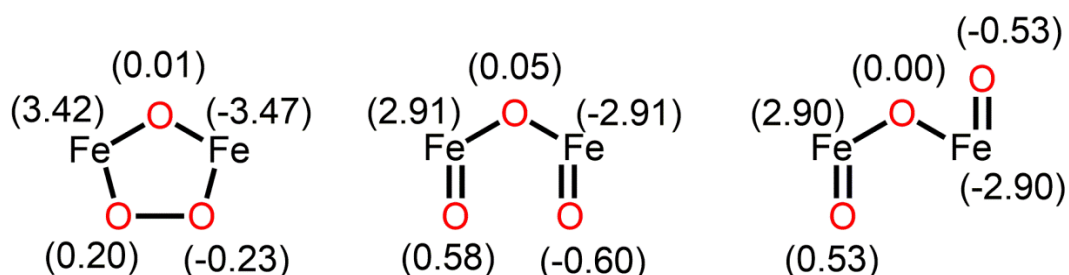


Figure 2-14. Calculated spin densities, given in parenthesis, for Fe and O atoms.

1a の Fe-Fe 間に架橋したペルオキシ基の O-O 間距離は 1.398 \AA と見積もられた. また, 鉄原子の spin 密度はそれぞれ $3.42, -3.47$ と見積もられ, この錯体 **1a** の酸化状態は $3+$

であると示された。1a から **Syn-1b** への変換は 8.6 (kcal/mol) の活性化障壁を持つ遷移状態 TS₂₃ を経て起こり、その際にペルオキシ基の O-O 間距離は 1.398 Å から 0.288 Å だけ長くなる。共鳴ラマンスペクトルの経時変化では 1a から **Syn-1b** への変換は速やかに進行するので、この変換が室温で発熱的に進行すること (-2.6(kcal/mol)) は実験事実とよく一致する。この O-O 結合開裂は鉄原子のスピン密度の低下(1a: 3.42, -3.47 → **Syn-1b**: 2.91, -2.91)を起し、この事実は鉄の酸化状態が 4+ になっていることを示している。ここで2つの Fe(IV)=O 結合距離は 1.635, 1.636 Å であり、1a の Fe-O_{peroxo} の 1.899, 1.888 Å よりも短く、Fe(IV)=O の二重結合形成により Fe-O 間が短くなっているといえる。ここで **Syn-1b** の Fe(IV)=O の O 原子の電子密度は -0.60, 0.58 であり、1a の -0.23, 0.20 から 0.37 だけ大きくなっている。これは Fe(IV)=O のラジカル的な性質を表している。このラジカル的な性質は 1b がアルカンの水素引き抜きに対して高い反応性を示す要因の1つかもしれない。さらに 1a から **Syn-1b** への変化に注目すると、2つのうち1つの八面体 unit が架橋オキシ基を中心に大きく回転し、**Syn-1b** の非平面的な配向につながっている。このような大きな構造歪みは結晶中では難しく、エネルギー的に不利であり低温では O-O 結合が再生して 1a に戻る可能性がある。これはメスバウアースペクトルにおいて 1a と 1b の可逆的変換を観測している実験事実と一致しており^[20]、固体状態で 1a と 1b の可逆的変換が起こる理由であると考えられる。続いて **Syn to Anti** 構造変化について述べる。遷移状態 TS_{Syn-Anti} を経る **Syn-1b** から **Anti-1b** の変換の活性化障壁は 15.1(kcal/mol)であった。これは速度解析から求めた **Syn to Anti** 構造変化の活性化パラメーターの値とよく一致する。またこの値は 1a から **Syn-1b** への変換の活性化障壁 8.6 (kcal/mol) より 6.5(kcal/mol) も大きな値であり、これはこの反応全体の律速が **Syn to Anti** 構造変化であることを示唆している。また **Syn to Anti** 構造変化の遷移状態 TS_{Syn-Anti} では **Syn-1b** の Fe(IV)-O-Fe(IV) の角度は 124.5° から 99.6° と小さくなる必要がある。この構造変化では Fe(IV)=O が他方の Fe と相互作用し、遷移状態 TS_{Syn-Anti} はジ-μ-オキシ二核鉄(IV)錯体に類似した構造を取るようになる。この構造は sMMO における反応活性種 Q で提案されており、我々の反応系は sMMO の反応機構と関連付けて考えることができ、これは重要な計算結果である。次に **Anti-1b** のスピン密度を見ると、ほとんど変化が見られない。これは **Syn-1b** が high-spin Fe(IV) の電子状態を保ったまま **Anti-1b** に構造変化することを示している。ここで **Syn-1b** と **Anti-1b** の構造の比較を行うと、Fe(IV)-O-Fe(IV) の角度が 124.5° から 160.9° となり、Fe(IV)-O_{bridge} の距離は 1.805 から 1.760 だけ **Anti-1b** のほうが短くなっている。2012年に小寺らが報告している 1 と H₂O₂ との反応によって生じる反応中間体のメスバウアースペクトルでは 25 K において、二核鉄(IV)状態として検出された成分の割合はスペクトル全体の 27~39% であり、この割合は温度変化による二核鉄(III)状態と二核鉄(IV)状態間の可逆的なサイクル後にもほとんど変化しない^[20]。1a の O-O 結合開裂速度は -40°C でも 3分以内で起こるので反応中間体の単離過程で 1a のかなりの部分は O-O 結合が開裂して **Syn-1b** に変

換される。さらにその *Syn to Anti* 構造変化により **Anti-1b** が生じる。このときの **Anti-1b** の割合は反応速度の計算から 5 分後には 35% であると見積もられる^[20]。これは共鳴ラマンスペクトルによる Fe(IV)-O-Fe(IV) の架橋酸素の ¹⁸O との交換の半減期 (400 s at -40°C) から算出された値であり^[20]、25 K におけるメスバウアースペクトルで見積もられた二核鉄(IV)状態の成分の割合 (27~39%) とよく一致する。また Fig. 2-13 から *Syn to Anti* 構造変化の逆反応の活性化障壁は 19.7 (kcal/mol) であり、固体状態においてはその大きなエネルギー差のために一度構造変化した **Anti-1b** は **Syn-1b** に戻りにくいことが推測される。これが 25 K の二核鉄(IV)状態の成分の割合 (27~39%) が温度変化で不変である理由なのかもしれない。またこれは高温側のメスバウアースペクトルの high-spin ($S = 2$) 二核鉄(IV)状態のダブレットが **Anti-1b** と **Syn-1b** の混合状態であることを示唆している。一方、**1a** と **1b** の変換は **1a** と TS₂₃ 間のエネルギー差は 8.6 (kcal/mol)、TS₂₃ と **Syn-1b** 間の逆反応のエネルギーバリアーである 11.2 (kcal/mol) は *Syn to Anti* 構造変化の 15.1 (kcal/mol) より小さいので *Syn to Anti* 構造変化に比べて起こりやすい。

以上のように、速度解析とこの DFT 計算は 25 K における二核鉄(IV)成分の割合だけでなく、二核鉄(III)状態と二核鉄(IV)状態間の可逆的な変換を示したメスバウアースペクトルの結果とよく一致している。一方、第 3 章で示すようにカルボン酸含有二核鉄(III)錯体 [Fe₂(μ-O)(H₂O)₂(BPG₂E)](OTf)₂ (**2**)^[22] と H₂O₂ の反応から生じる中間体の固体状態の 17 K におけるメスバウアースペクトルは二核鉄(III)状態と二核鉄(IV)状態のほとんど完璧な変換が観測される。この BPG₂E 配位子の二核鉄(IV)錯体は *Syn to Anti* 構造変化を起こさないと考えられる^[22]。これは BPG₂E 配位子のカルボキシラトドナーが *Syn* の配向を好み、これは *Syn* 配向の μ-オキシジオキソオキシ二核鉄(IV)を安定化するだけでなく、ペルオキシ二核鉄状態の O-O 結合再生に有利に働いている。したがって DFT 計算の結果と照らし合わせると、これらメスバウアースペクトルの結果は *Syn to Anti* 構造変化の容易さを量る指標にすることができると考えられる。まとめると共鳴ラマンスペクトルと速度解析から示してきた **1a** の O-O 結合開裂による **Syn-1b** の生成、律速段階である *Syn to Anti* 構造変化による活性種 **Anti-1b** の生成は DFT 計算の結果とよく一致しており、この計算は我々が提唱した酸素活性化機構を裏付ける重要な結果であることといえる。この様に、吉澤らの計算結果は我々の提唱する酸素活性化機構にさらに深い理解を与えた。

Anti-1b の C-H 結合活性化における高い反応性と大きな速度論的同位体効果

メスバウアースペクトルと DFT 計算の結果から示されるように **Anti-1b** と **Syn-1b** は high-spin ($S = 2$) 二核鉄(IV)である。これはモデル系において sMMO の反応活性種 Q の電子状態を再現した世界で初めての例であり、**Anti-1b** は高い反応性を示すことが期待される。そこで活性種 **Anti-1b** と基質との反応の二次速度定数 k_2 から活性を評価した。電子スペクトルにおける速度解析により、基質低濃度領域では反応活性種 **Anti-1b** と基

質との反応が律速段階になるので基質低濃度領域にある 0.025 M のときの反応速度から k_2 を決定した。Fig. 2-3 から基質濃度 0.025 M のときの接線の傾きを求め、これを k_2 として $k_2 = (k_{\text{obs}} - k_0)/0.025 \text{ (M}^{-1}\text{s}^{-1}\text{)}$ と定義して $k_2(\text{toluene}) = 4.74 \times 10^{-2} \text{ (M}^{-1}\text{s}^{-1}\text{)}$ at -30°C , $k_2(\text{ethylbenzene}) = 1.24 \times 10^{-1} \text{ (M}^{-1}\text{s}^{-1}\text{)}$ at -30°C , $k_2(\text{cumene}) = 1.17 \times 10^{-1} \text{ (M}^{-1}\text{s}^{-1}\text{)}$ at -30°C と求めた。また toluene の C-H は 3 つ, ethylbenzene の C-H は 2 つ, cumene の C-H は 1 つであり反応確率を一定にするため、 k_2 を C-H の数で割った k_2' を算出し、 $k_2'(\text{toluene}) = 1.59 \times 10^{-2} \text{ (M}^{-1}\text{s}^{-1}\text{)}$ at -30°C , $k_2'(\text{ethylbenzene}) = 6.24 \times 10^{-2} \text{ (M}^{-1}\text{s}^{-1}\text{)}$ at -30°C , $k_2'(\text{cumene}) = 1.17 \times 10^{-1} \text{ (M}^{-1}\text{s}^{-1}\text{)}$ at -30°C となった。log k_2' を縦軸として基質の C-H 結合の結合解離エネルギー(BDE) (kcal/mol) を横軸に plot すると log k_2' は BDE の減少に伴って増加し良好な直線関係が得られた(Fig. 2-15)。ここで BDE は toluene: 90 (kcal/mol), ethylbenzene: 87 (kcal/mol), cumene: 85 (kcal/mol) として用いた。

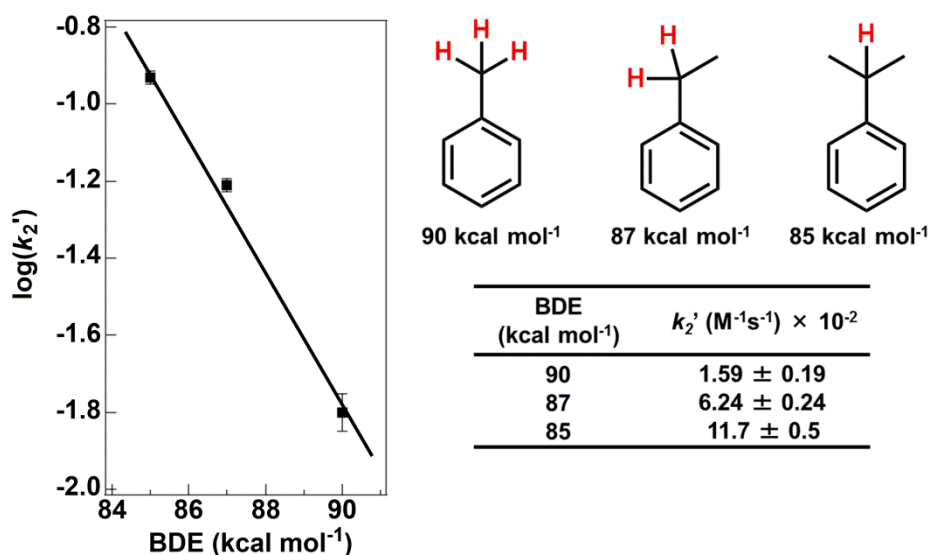


Figure 2-15. Plot of the log k_2' value vs. BDE of the C-H bond in the methyl, methylene, and methine groups of toluene, ethylbenzene, and cumene, respectively.

BDE に対して直線関係が得られたので反応活性種 **Anti-1b** と基質の反応では C-H 結合開裂が律速であるといえる。2011 年に Que らは -30°C において 5-Me₃-tpa の high-spin オキソ二核鉄(III,IV)錯体(O=Fe(IV)-O-Fe(III)-OH)と toluene, ethylbenzene との反応の k_2' を toluene: $4.0 \times 10^{-5} \text{ (M}^{-1}\text{s}^{-1}\text{)}$ at -30°C , ethylbenzene: $1.0 \times 10^{-4} \text{ (M}^{-1}\text{s}^{-1}\text{)}$ at -30°C と報告している^[26]。従って我々の酸化活性種 **Anti-1b** は toluene で 395 倍, ethylbenzene で 620 倍 Que らの錯体よりも高活性である。この結果から **Anti-1b** は二核鉄錯体としては世界で最も高活性であるといえる。この高い反応性はアルカンの水酸化反応やその他の官能基化を効率的に進行させる触媒を開発する上で重要である。このような高い反応性は

Q の high-spin ($S = 2$) 二核鉄(IV)オキソと同じ電子状態を持つことと関連しているかもしれない。 **Anti-1b** の高い反応性の理由を明らかにしたことは Q の機能モデルとしてだけでなく, sMMO の反応機構の観点からも重要である。次に **Anti-1b** と基質との反応における速度論的同位体効果を検討した。基質低濃度領域における ethylbenzene との反応のアイリングプロットの低温側の大きな直線性の逸脱(Fig. 2-10)から, **Anti-1b** と基質との反応には大きなトンネル効果が働いている。これは toluene や cumene においても同様である(Fig. 2-11)。その逸脱の度合いは toluene > ethylbenzene > cumene の順に大きくなっており, トンネル効果は基質の BDE が大きくなるほどに増加し, BDE に依存している。ここで基質の立体障害を考えると toluene(methyl) < ethylbenzene(ethyl) < cumene(isopropyl)の順になる。Shaik らは high-spin ($S = 2$) Fe(IV)=O と基質の反応の遷移状態で C-H \cdots O-Fe が一直線になる必要があることを立体電子効果で説明した^[12]。この事実に関連して立体障害の程度が小さいほど C-H \cdots O-Fe が一直線になりやすいと考えられるので, 立体障害が相対的に小さい methyl 基をもつ toluene のトンネル効果の影響が最も大きくなり, 立体障害が大きい cumene で小さくなる。したがって, トンネル効果の影響は立体障害が減少するにつれて大きくなると考えられる^[35-37]。我々の **Anti-1b** は大きなトンネル効果のために大きな速度論的同位体効果(KIE)が観測されると予測される。 toluene/ d_8 -toluene 及び ethylbenzene/ d_{10} -ethylbenzene を用いて -30°C において KIE 値を算出した。 Fig. 2-16 に示すように KIE 値は基質との反応が律速である基質低濃度領域における接線から算出した $k_{2(\text{H})}$ を重水素化された基質の $k_{2(\text{D})}$ で割ることで $\text{KIE} = k_{2(\text{H})}/k_{2(\text{D})}$ を求めた。

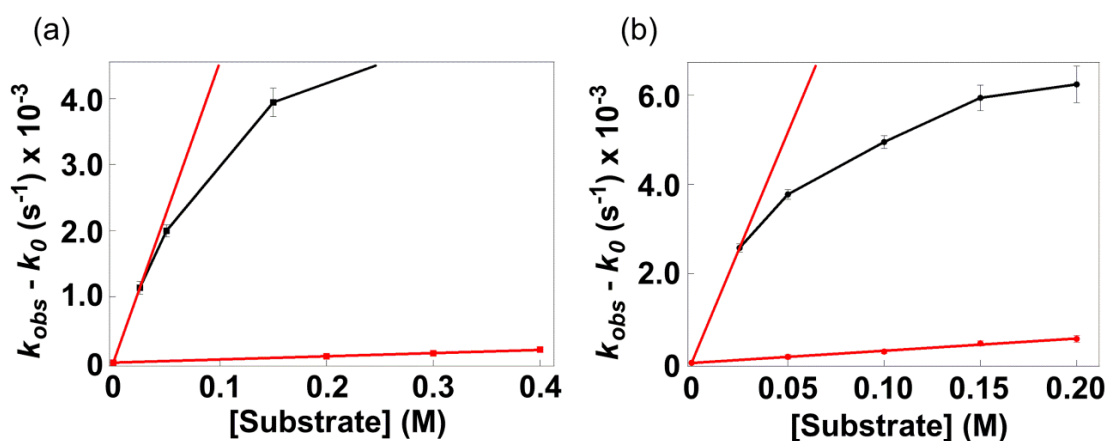


Figure 2-16. Plots of $k_{\text{obs}} - k_0$ versus [substrate] for (a) toluene (black) and d_8 -toluene (red) and (b) ethylbenzene (black) and d_{10} -ethylbenzene (red) in MeCN at -30°C . The tangential line (red) was drawn by using the $k_{\text{obs}} - k_0$ value at the lowest substrate concentration (0.025 M).

ここで d_8 -toluene, d_{10} -ethylbenzene の重水素化率には細心の注意を払う必要があった。なぜならば Fe(IV)=O と基質との反応の KIE が非常に大きい場合、少しでもその重水素化率が低いと、 $k_{2(D)}$ の値が真実の値よりも大きくなり、KIE 値を正しく決定できないためである。そこで測定に用いるのは 100% の純度が保障されている d_8 -toluene, d_{10} -ethylbenzene を用いた。このようにして測定した結果から、 -30°C における KIE 値は toluene: $\text{KIE} = k_{2(H)}/k_{2(D)} = 95$, ethylbenzene: $\text{KIE} = k_{2(H)}/k_{2(D)} = 44$ であった。これらの大きな KIE の値から基質低濃度領域では基質と反応活性種との反応が律速になることが改めて示されるだけでなく、トンネル効果が大きな KIE によることが示された。既知の非ヘム単核鉄モデルの反応系で Que らは Fe(IV)=O/TPEN の KIE を -40°C で 400 と報告している。今回得られた値はこれには及ばないが二核鉄錯体の系では最大の値である。toluene の KIE 値 95 は sMMO のメタン酸化反応の大きな KIE^[6] に匹敵する。TSR model で示された様に sMMO の Q と **Anti-1b** が共通してもつ high-spin ($S = 2$) 二核鉄(IV)により大きな KIE が達成されていると考えられる。toluene の KIE = 95 は ethylbenzene の KIE = 44 の 2 倍以上大きい。これは toluene が ethylbenzene よりも大きなトンネル効果を示すことと一致している。2014 年に Fujii らは、 $(\text{TMP}^{\cdot+})\text{Fe(IV)=O}$ ($\text{TMP}^{\cdot+} = 5,10,15,20\text{-tetramesitylporphyrin } \pi\text{-cation radical}$) を用いて tetraline (82-83 (kcal/mol)), xanthenne (75-76 (kcal/mol)) を酸化したときの KIE を比較し、BDE の増加に伴って KIE が増大することを示した^[38]。toluene が大きな KIE を示す理由は toluene の大きな BDE かもしれない。しかし toluene と ethylbenzene 間のわずかな BDE の差だけで KIE の違いを説明することは難しく、基質の立体的な影響も考慮しなくてはならない。従って toluene が ethylbenzene と比較して小さな立体障害を持つことも大きな KIE の理由の一つであるかもしれない。**Anti-1b** の high-spin の電子状態は大きな KIE を与える上で不可欠な役割を果たしていることが結論づけられる。また基質における C-H 結合の大きな BDE だけでなく、その立体障害も大きな KIE に関連しているかもしれない。

錯体 **1** が触媒する H₂O₂ を酸化剤とするアルカンの水酸化反応

錯体 **1** が触媒する H₂O₂ を酸化剤とするアルカンの水酸化反応を検討した。アルカンの水酸化やその他の官能基化は重要な化学プロセスの一つである^[39-42]。したがって選択的アルカン酸化を触媒する錯体触媒の開発が行われてきた。しかし単核鉄錯体 Fe(IV)=O を経由する Fe-OOH 種の O-O 結合の開裂過程ではヒドロキシラジカル(•OH)が生じ、自動酸化を誘発するため、アルカン酸化の選択性が大きく低下するという欠点があった^[43,44]。例えば2000年に Que らによって報告された [Fe^{III}(OOH)(N4Py)]²⁺ はヒドロペルオキシ基の O-O 結合が均一開裂からヒドロキシラジカル(•OH)を生じ、自動酸化を誘発するため、cyclohexane の酸化反応のアルコール(A)/ケトン(K)選択性 (A/K 比)は MeCN 中で 1.4 と低い。従って単核鉄錯体では O-O 結合が不均一開裂することによって生じる Fe(V)=O 種が選択的アルカン酸化に重要である^[45-48]。そのような報告として2011年に Costas らは、cis-labile な窒素4座配位子 ^{Me,Me}Pytacn の単核鉄(II)錯体と H₂O₂ を用いて選択的なアルカン酸化を達成し、その反応活性種を MS スペクトルにおいて Fe(V)O(OH)であると報告した。しかし高活性な Fe(V)=O 種を用いると触媒サイクルで触媒の耐久性に問題が生じるかもしれない。これは活性すぎる Fe(V)=O が自らを分解してしまう反応が併発するためである。また tpa, dpaq, ^{Me,Me}Pytacn などの配位子は4座または5座の単核化配位子であるが溶液中では二核化などが併発し、反応性、選択性が大きく低下することが考えられる。事実 Que, Costas らが報告している tpa 配位子や ^{Me,Me}Pytacn 配位子を用いた単核鉄(V)錯体が触媒する cyclohexane の酸化反応の触媒回転数は(TON)10回に満たない。一方、二核鉄錯体 **1** による H₂O₂ 活性化はヒドロキシラジカルなどを生じることなく O-O 結合開裂に続く *Syn to Anti* 構造変化を経て高活性な活性種 **Anti-1b** を生じることを各種測定結果から示した。また **1** は二核化配位子を用いているので二核錯体としての安定性が各段に高い。実際に 6-hpa 配位によって安定化された **1** は不安定な **1a**, **Syn-1b**, **Anti-1b** を固体で単離できるほど安定に生成する^[20]。これは 6-hpa の二核鉄錯体 **1** がもつ双安定性に起因している。**1** は H₂O₂ を酸化剤とするアルカン酸化に対する触媒として高い耐久性、高い反応性、選択性を実現できる可能性がある。そこで **1** を触媒とする cyclohexane, adamantane, cis-1,2-dimethylcyclohexane の酸化反応を行った。反応条件は **1** : S : O = 1 : 10000 : 10 (S: 基質, O: H₂O₂)で行った。生成物は GC によって定量した。結果を Table 2-4 にまとめて示す。まず窒素雰囲気下 20°C で触媒反応を実施した。しかしこの条件では H₂O₂ 利用率が 42% と振るわなかった。そこで反応条件を再検討した。**1** に対して基質大過剰(ca. 1.0 M)の基質高濃度条件であるので、電子スペクトルの速度解析から考えて触媒反応の律速は *Syn to Anti* 構造変化である。したがって 20°C の条件下で蓄積する活性種は **Syn-1b** であると考えられる。第3章で述べるように *Syn* 配向のオキシ二核鉄(IV)錯体は H₂O₂ を分解するカタラーゼ活性が高い^[22]。従って 20°C の **Syn-1b** から **Anti-1b** の変換が遅い反応条件では **Syn-1b** と H₂O₂ が反応して H₂O₂ の分解が起こり、H₂O₂ 利用率が低下すると考えられる。ここ

で *Syn to Anti* 構造変化(分子内反応)は温度が上昇すればするほどエントロピー的に優位な反応になり反応が促進されることを活性化パラメーターの項で述べた. このことを考慮すると, 測定温度を上げれば *Syn to Anti* 構造変化の反応速度が大きく改善されてアルカン酸化反応の反応効率が上がるはずである. このような作業仮説を立て, 温度を 40°C に上げて反応を行った. その結果, H₂O₂ 利用率が 91%, A/K 比が 3.8 と大きく改善された.

Table 2-4. Oxidation of alkanes with H₂O₂ catalyzed by **1**.

Substrate	T (°C)	Yield (%)				A/K ^[h]	3°/2° ^[i]	TON ^[j]
		alcohol (A)	ketone (K)	total	total			
cyclohexane ^[a]	20	32	9	42 ^[f] (50) ^[g]	3.7		4.2	
cyclohexane ^[a]	40	72	19	91 ^[f] (110) ^[g]	3.8		9.1	
cyclohexane ^[b]	40	78	37	115 ^[f] (152) ^[g]	2.1		11.5	
cyclohexane ^[c]	40	68	15	83 ^[f] (98) ^[g]	4.5		8.3	
cyclohexane ^[d]	40	70	34	104 ^[f]	2.1		104	
Substrate		1-ol	2-ol (A)	2-on (K)	total	A/K ^[h]	3°/2° ^[i]	TON ^[j]
adamantane ^[a]	40	89	7	3	99 ^[f]	2.4	27	9.9
adamantane ^[e]	40	82	8	4	94 ^[f]	2.0	21	188
Substrate		<i>trans</i> - 3°-ol	<i>cis</i> - 3°-ol	2°-ol	total ^[f]	RC ^[k]	3°/2° ^[i]	TON ^[j]
<i>cis</i> -1,2-dimethyl cyclohexane ^[a]	40	66	16	33	125	61	10	12.5

[a] H₂O₂ (10 μmol) in MeCN (1 mL) was added to a solution of **1** (1 μmol) and substrate (10 mmol for cyclohexane and *cis*-1,2-dimethylcyclohexane, 2 mmol for adamantane) in MeCN (10 mL) by syringe pump over 4 h under Ar. [b] The reaction was carried out under O₂. [c] The reaction was carried out in a glove box under completely anaerobic conditions (<0.2 ppm O₂ content). [d] The reaction was carried out by addition of 100 mmol of H₂O₂ in MeCN (10 mL) over 20 h under Ar. [e] The reaction was carried out by addition of 200 mmol of H₂O₂ in MeCN (10 mL) over 20 h under Ar. [f] Yield = 100 [product]/[H₂O₂ used]. [g] Yield in parentheses = 100([alcohol] + 2[ketone])/[H₂O₂ used]. [h] A/K = [alcohol]/[ketone]. [i] 3°/2° = 3[1-ol]/([2-ol] + [2-on]). [j] Turnover number = ([alcohol] + [ketone])/[catalyst]. [k] RC = retention of configuration in the oxidation of the tertiary C–H bonds of *cis*-1,2-dimethylcyclohexane, expressed as the ratio of the tertiary alcohols: [(1R,2R + 1S,2S)/(1R,2S + 1S,2R)]/3°-ol. [l] Ketones (10% yield based on H₂O₂ used) were detected as minor products.

この結果は、律速であった *Syn to Anti* 構造変化の反応速度が温度上昇によって大きく改善されたことを示しており、我々が考えた作業仮説が正しいことが示された。従って触媒反応において *Syn to Anti* 構造変化を経て高活性な **Anti-1b** が真の活性種として生じ、**Anti-1b** が cyclohexane の強い C-H 結合を開裂させて定量的に酸化生成物を与えたと考えられる。次に基質の酸化反応機構について考察する。cyclohexane の酸化反応において 40°C における H₂O₂ 利用率を 91% と記述したが、この触媒反応の cyclohexanol (A) から cyclohexanone (K) への過剰酸化を考慮すれば、K が生じるとき錯体は 2 回分触媒回転するので、H₂O₂ 利用率 = $100 \times (A + 2K) = 100 \times (72 + 2 \times 19) = 110\%$ となり収率が 100% を超える。この理由として考えられるのは反応系中に存在する微量の O₂ によって引き起こされる自動酸化による影響であろう。これに関連する報告として 1958 年に Russell らは cyclohexyl radical と O₂ 分子が反応して生じる cyclohexyl peroxy radical がもう一分子の cyclohexyl peroxy radical 種と反応し、O-O 結合開裂で cyclohexanol と cyclohexanone を 1 : 1 で生じ、A/K 比が 1 になる Russell-type termination step を報告している^[49]。そこで O₂ 雰囲気下で生成物の分布や A/K 比がどうなるかを検討した。具体的には、40°C で反応容器に O₂ バルーンを取り付け、O₂ 雰囲気下として反応を行った。すると cyclohexanol (A) の収率は 78%、cyclohexanone (K) の収率は $2 \times 37\%$ となり、H₂O₂ 利用率 $100 \times (78 + 2 \times 37) = 152\%$ となり、A/K 比は 2.1 と大きく低下した。したがって、この系でも **Anti-1b** が cyclohexane の水素原子を引き抜き cyclohexyl radical が生じ、これが反応系中に微量存在する O₂ 分子と Russell-type termination step (自動酸化) を起こしていると考えられる。従ってこの系では、ヒドロキシラジカルによる自動酸化は起こっていないといえる。そこで次に globe box 中、完全嫌気下 (O₂ 0.2 ppm 以下) で反応を行った。具体的には H₂O₂ 以外の試薬を混ぜた MeCN 溶液と H₂O₂/MeCN 溶液をそれぞれ凍結脱気した後、globe box に入れてシリンジポンプを用いて H₂O₂/MeCN 溶液を滴下して反応を行った。すると cyclohexanol (A) の収率は 68%、cyclohexanone (K) の収率は $2 \times 15\%$ となり、H₂O₂ 利用率 $100 \times (68 + 2 \times 15) = 98\%$ と定量的な反応となり、A/K 比は 4.5 と大きく改善した。2001, 2002 年に Que らは tpa の単核鉄(II)錯体の cyclohexane の酸化反応の A/K 比をそれぞれ 4.3~5 と報告している。今回得られた A/K 比 4.5 はこの値と近い^[45,46]。この結果から自動酸化と過剰酸化の割合は Ar 雰囲気下では 5 : 14, O₂ 雰囲気下では 26 : 11 と見積もられる。したがって、自動酸化は O₂ 雰囲気下では $26/5 = 5.2$ 倍増加することがわかった。次に Ar 雰囲気下で、40°C で adamantane の酸化反応を行った結果を示す。反応条件は 1 : S : O = 1 : 2000 : 10 (S: 基質, O: H₂O₂) で 1-adamantanol, 2-adamantanol, 2-adamantanone がそれぞれ H₂O₂ あたりで 89, 7, 3% の収率で得られた。つまり H₂O₂ 利用率は $100 \times (89 + 7 + 2 \times 3) = 102\%$ と定量的な反応な反応であるが、cyclohexane の酸化反応で観測されたような O₂ による自動酸化由来の生成物をごく少量含んでいるために収率が 100% を超えたと考えられる。また 3 級水素と 2 級水素引き抜きの選択性 $3^\circ/2^\circ = 3 \times [1\text{-ol}]/([2\text{-ol}] + [2\text{-on}])$ は $3^\circ/2^\circ = 3 \times 89/(7 +$

3) = 27 であった. この 27 という高い $3^\circ/2^\circ$ が得られたということはヒドロキシラジカルによる自動酸化が起きていないことを示している. 2013年に Costas らは ^{Me,Me}Pytacn の単核鉄(II)錯体と H₂O₂を用いて adamantane の酸化反応を行い, その $3^\circ/2^\circ$ を 30, 33 と報告している. 今回得られた $3^\circ/2^\circ$ の値である 27 は位置選択的酸化反応を行う非ヘム鉄触媒 Fe(V)O(OH)の値に匹敵する^[45,46,50]. したがって, **Anti-1b** は adamantane の 3 級水素を選択的に引き抜き, 酸化反応を進行させたといえる. 最後に Ar 雰囲気下, 40°C で *cis*-1,2-dimethylcyclohexane の酸化反応を行った. 反応条件は 1 : S : O = 1 : 10000 : 10 (S: 基質, O: H₂O₂)で行ったところ, *cis*-1,2-dimethylcyclohexane の酸化反応は定量的に進行し, *cis*-3°-ol, *trans*-3°-ol, 2°-ol, ketone がそれぞれ H₂O₂あたりで 16, 66, 33, 10%の収率で得られ, H₂O₂利用率は $100 \times (16 + 66 + 33 + 2 \times 10) = 135\%$ となった. こちらの反応でも cyclohexane と同様に収率が 100 を超えており, O₂自動酸化が起きているといえる. *cis*-1,2-dimethylcyclohexane の酸化反応の $3^\circ/2^\circ$ は adamantane と比較して低下し, これは *cis*-1,2-dimethylcyclohexane の第三級部位の立体障害が adamantane のそれよりも大きいことを示している.

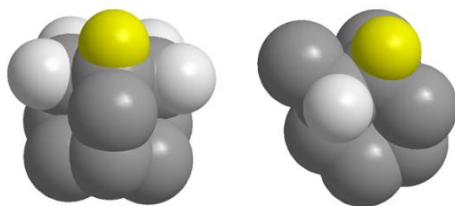


Figure 2-17. Space-filling models of adamantane (left) and *cis*-dimethylcyclohexane (right).

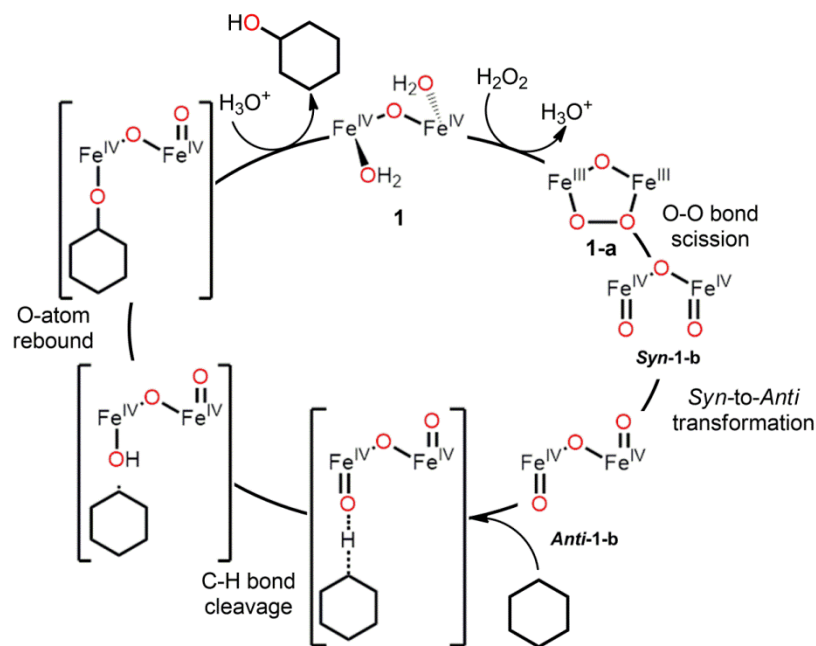
cis-1,2-dimethylcyclohexane と adamantane の三級部位の space filling model を Fig. 2-17 に示す. adamantane では黄色で示した第三級の水素原子周辺の立体障害はほとんどなく, *cis*-1,2-dimethylcyclohexane では立体障害が増大している. また生成したアルコールがどれだけ立体保持をしているのかを見る指標となる RC 値: $RC(\%) = [(1R,2R + 1S,2S) - (1R,2S + 1S,2R)]/3^\circ\text{-ol}$ は 61(%)と見積もられた. これは立体特異的でない反応が関与していることが考えられる. これは活性種 **Anti-1b** によるアルカンの C-H 引き抜き反応によって生じるアルキルラジカルが溶媒かごから出て O₂と反応する自動酸化反応が起こり, *cis*-3°-ol, *trans*-3°-ol が 1 : 1 の混合物になったことを示唆している. この様に *cis*-1,2-dimethylcyclohexane は cyclohexane よりも明らかに多くの自動酸化の生成物を与えている. これは *cis*-1,2-dimethylcyclohexane の第三級部位の大きな立体障害が原因であり, その立体障害のために酸素原子のリバウンドが遅れ, 溶媒かごからのフリーラジカルの放出が促進された結果として自動酸化由来の生成物が増えたと考えることができる. この様に cyclohexane, adamantane, *cis*-1,2-dimethylcyclohexane の酸

化反応により、活性種 **Anti-1b** による C-H 引き抜き反応によって生じるアルキルラジカルが溶媒かごから出て O₂ と反応する自動酸化反応が見出され、従来のヒドロキシラジカルが関与する自動酸化反応は我々の反応系では起きていないと考えられる。ここで今一度、cyclohexane の酸化反応を見ると、Ar 雰囲気下と O₂ 雰囲気下では自動酸化の割合はそれぞれ 5%、26%であり、95%、74%は残ったアルキルラジカルが **Anti-1b** から直接酸素原子のリバウンドを受けていると見積もられる。すべての基質の酸化反応を見ると、自動酸化反応はマイナーな経路であり、**Anti-1b** から直接酸素原子のリバウンドを受ける経路は O₂ 雰囲気下でさえもメジャーな経路である。これは **Anti-1b** から酸素原子のリバウンドが溶媒かごからのアルキルラジカルの放出よりも速いことを示している。このような速い酸素原子移動は **Anti-1b** によって達成されており、自動酸化は最低限に抑えられている。ここで自動酸化がない cyclohexanol と cyclohexanone の収率は反応条件全体の収率から Ar 雰囲気下及び O₂ 雰囲気下における自動酸化の割合にあたる 5%、26%を差し引くことで求められ、O₂ を微量含む Ar 雰囲気下では 5%を差し引いて cyclohexanol では $72 - 5 = 67\%$ 、cyclohexanone では $19 - 5 = 14\%$ となり (A/K = 4.8)、O₂ 雰囲気下では cyclohexanol では $78 - 26 = 52\%$ 、cyclohexanone では $37 - 26 = 11\%$ となる (A/K = 4.7)。また globe box 中の完全嫌気下では自動酸化が理論上存在しないので差し引く必要がなく、cyclohexanol で 68%、cyclohexanone で 15% (A/K = 4.5) となる。これらの値から算出される A/K 比は反応条件に依存せずによく一致していることから、自動酸化がない条件下での A/K 比 4.5 - 4.8 は過剰酸化が起きているかどうかの選択性を量るパラメーターとして用いることができる。したがって、我々の系では比較的多くの cyclohexanone が過剰酸化によって生成しており、自動酸化を防ぐことはできても、過剰酸化を防ぐことは難しいように思われる。これは単純に、アルコールがアルカンよりも酸化を受けやすい基質だからである。しかし生成したアルコールを瞬時に反応系から排出する系を開発できれば過剰酸化を防ぐことができる。sMMO はメタノールの過剰酸化を起こさず、選択的にメタノールを生成する。このような選択的酸化反応には活性中心周辺の基質結合部位が重要な役割を果たしている。sMMO の活性中心周辺には 185 Å³ 程度の疎水的な基質結合部位があり、Leu110 などの疎水アミノ酸で構成される疎水的基質結合部位によるゲート機構が作用してメタンの取り込みとメタノールの排出が行われ、メタノールの過剰酸化が抑制されている。したがって、例えば、錯体を疎水化して親水的なアルコールを活性中心から遠ざけるか、疎水的基質結合部位を模倣した疎水的な固体表面への担持を行うことが出来れば、過剰酸化を抑えることが出来ると考えられる。最後に触媒の耐久性を評価するために大過剰の H₂O₂ を加えて触媒の耐久性を評価した。具体的には Ar 雰囲気下、40°C で cyclohexane 存在下、100 当量の H₂O₂ を加えて反応を行った。シリンジポンプで 20 時間かけて H₂O₂ を加えた後の触媒回転数 TON は 104、A/K 比は 2.1 であり、H₂O₂ の当量を大きく増やしたにもかかわらず、定量的な反応であった。また自動酸化の影響を受けているが、これは反応時間

が20時間と長いためにO₂の影響が起こりやすいと考えられる。次に adamantane の酸化反応を40°Cで adamantane 存在下, 200 当量の H₂O₂を加えて反応を行ったところ, 触媒回転数 TON は 188 回となった。TON がわずかに 200 よりも小さいが, H₂O₂利用率は 94%であり定量的な反応である。これらの大きな触媒回転数から **1** は高い反応性を有しているにもかかわらず, その耐久性も優れていることがわかった。したがって, 高効率高選択的なアルカンの酸化反応が **Anti-1b** によって達成された。この様に高い反応性が達成されたのは, **Anti-1b** では space filling model によって示されたように 6-hpa 配位子が high-spin (S = 2)二核鉄(IV)を安定化すると共に, Fe(IV)=O の周りで立体的に開いた構造をとっているためと考えられる。

アルカンの酸化反応の推定反応機構

以上の結果から 1) **1** と H₂O₂ との反応によって μ-オキソ-μ-ペルオキソ二核鉄(III)錯体 **1a** が生じ, その O-O 結合開裂を経て syn-μ-オキソジオキソ二核鉄(IV)錯体 **Syn-1b** が生じること, 2) **Syn-1b** は Syn to Anti 構造変化を起こして anti-μ-オキソジオキソ二核鉄(IV)錯体 **Anti-1b** を生じ, これがアルカンの酸化反応の真の活性種として働くこと, さらに 3) **Anti-1b** が cyclohexane の水素原子を引き抜いて生じる cyclohexyl radical はほんの一部だけ溶媒カゴから抜け出して O₂ が自動酸化反応を受けるが, 主には酸素原子のリバウンドによりアルコールを生成する radical-rebound mechanism で反応が進行することなどが示された。Scheme 2-3 に推定される反応機構を示す。



Scheme 2-3. Proposed mechanism of alkane hydroxylation catalyzed by **1**.

2.4 Conclusion

本章では、共鳴ラマンスペクトル、電子吸収スペクトル、詳細な速度論的解析、DFT 計算、活性化パラメーター、速度論的同位体効果、アルカンの水酸化反応に基づいて high-spin ($S = 2$) μ -オキソジオキソ二核鉄(IV)錯体 **1b** の詳細な同定やその高い反応性について述べた。 **1** と H_2O_2 との反応の共鳴ラマンスペクトルから μ -オキソ- μ -ペルオキソ二核鉄(III)錯体 **1a** が最初に生じ、 high-spin ($S = 2$) μ -オキソジオキソ二核鉄(IV)錯体 **1b** に変化していることを明らかにした。 この **1a** から **1b** への変換は速く、 $-40^\circ C$, MeCN 中で 3 分以内に終了することがわかった。 これは電子スペクトルでの **1b** の生成の経時変化と一致する。 **1b** と様々な基質との反応を電子スペクトルで追跡したところ **1b** と基質との反応は two-step mechanism によって進行していることがわかった。 即ち、 **Syn-1b** が **Syn to Anti** 構造変化を起こして **Anti-1b** に変換され、これが真の活性種となり基質と反応する機構である。 **Syn-1b** と **Anti-1b** の space filling model の比較から、 **Anti-1b** はその立体的に空いた構造により **Syn-1b** よりも反応性が高いことがわかった。 また **1b** と基質との反応を電子スペクトルで追跡した結果、基質濃度の増加に伴い、律速段階が基質との反応から **Syn to Anti** 構造変化へシフトする現象が見られ、この現象は基質の種類によらないことがわかった。 さらに共鳴ラマンスペクトル、メスバウアースペクトル、活性化パラメーター、DFT 計算、アルカンの酸化反応の結果などから、 two-step mechanism をよく説明することができた。 **Anti-1b** と基質との反応を追跡し反応性を評価したところ、 **Anti-1b** は C-H 結合開裂反応に対して高い反応性を示すことがわかった。 これは既報の high-spin オキソ二核鉄(IV,III)錯体の 620 倍高活性であった。 また基質との反応においてトンネル効果が働き、大きな KIE が観測された。 これらは toluene: 95 at $-30^\circ C$, ethylbenzene: 44 at $-30^\circ C$ であり、その値は sMMO の大きな KIE 値に匹敵した。 **1** が触媒する cyclohexane, adamantane, cis-1,2-dimethylcyclohexane の酸化反応においては、 $40^\circ C$ まで温度を上昇させ、 **Syn to Anti** 構造変化を促進することで酸化生成物の収率が劇的に向上することがわかり、 **Anti-1b** は定量的かつ高選択的なアルカンの酸化を行うことができ、その耐久性も優れていた。 このような **Anti-1b** の大きな KIE や効率的な酸化反応は 6-hpa 配位子によって二核鉄構造が安定化されているために実現されたといえる。 これらの結果から 6-hpa 配位子によって安定化された二核鉄錯体は H_2O_2 との反応によって生じたペルオキソ錯体 **1a** の O-O 結合の切断を促進し、反応全体の律速段階である **Syn to Anti** 構造変化を経て **Anti-1b** が生じ、これが真の活性種として働くことが結論付けられた。 結論として立体的に空いた構造を有する high-spin ($S = 2$) μ -オキソジオキソ二核鉄(IV)錯体 **Anti-1b** は高活性、高選択性、高い耐久性を持つ最良の酸化剤であることが本章において提案できた。 この知見は高効率高選択的なメタンをはじめとするアルカンの水酸化反応の触媒開発に重要な知見を与えることと確信する。

2.5 Experimental

試薬および測定装置

試薬と溶媒については，合成中間体や錯体を除いて高純度製品を和光純薬工業，東京化成，シグマアルドリッチ社製から選んで購入した．溶媒は合成に用いているものは必要に応じて乾燥蒸留し，測定に用いているものは，基本的にすべて乾燥し，精密蒸留を行った．特に，重要な試薬についての精製法を以下に示す． Et_3N は Na 存在下で蒸留して NaOH 粒を入れて褐色試薬瓶に保存した．測定に用いたアルカンや *trans*- β -methylstyrene は Na 存在下で単蒸留し，使用前に，アルミナカラムを通して精製した．Adamantane は $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeCN}$ から再結晶してから用いた．また，Adamantane は MeCN に難溶なので，溶解度をすこしでも上げるために，再結晶した結晶を乳鉢ですり潰してから MeCN に溶解させた．ニトロベンゼンは氷浴下， H_2SO_4 水溶液で処理した後，飽和 NaHCO_3 水溶液で洗浄し，すり潰して乾燥させた無水 CaCl_2 で一晩激しく攪拌し予備乾燥した後，デカンテーションで CaCl_2 を除いたものを，減圧蒸留して窒素雰囲気下で遮光して保存した． $\text{H}_2^{18}\text{O}_2$ の合成に用いる 2-ethylanthraquinone は EtOH で再結晶してから使用した． d_8 -toluene(100 atom % D), d_{10} -ethylbenzene(>99.9 atom % D)は Acros Organic 社から購入し，使用前にアルミナカラムを通して精製した． $\text{H}_2\text{O}_2/\text{MeCN}$ 溶液は和光純薬工業社製の 30% H_2O_2 水溶液を購入し，真空ラインを用いて慎重に減圧し，水を留去した後， MeCN に残渣を溶かして調整した． $\text{H}_2\text{O}_2/\text{MeCN}$ 溶液濃度は KMnO_4 水溶液で酸性条件下，酸化還元滴定することで求めた．6-hpa 配位子， $[\text{Fe}_2(\mu\text{-O})(\text{H}_2\text{O})_2(6\text{-hpa})](\text{ClO}_4)_4$ (**1**), $[\text{Fe}_2(\mu\text{-}^{18}\text{O})(\text{H}_2^{18}\text{O})_2(6\text{-hpa})](\text{ClO}_4)_4$ (^{18}O -labeled-**1**) は 2005 年に報告された小寺らの方法で合成した． ^1H NMR スペクトルは JMN-A500 spectrometer を使用した．FT-IR スペクトルは，Shimadzu FT-IR-8400 spectrometer を使用した．質量分析は JEOL JMS-DX 300 electrospray ionization mass spectroscopy (ESI-MS) を使用した．吸収スペクトルは Unisoku 社製低温セル室および温度コントローラを取り付けた Agilent 8543 UV-visible spectrometer を用いて測定した．アルカンの酸化生成物の GLC 分析は，GL science 製 InertCap1710 カラムを搭載した島津製作所製 GC-2014 を用いて測定した．共鳴ラマンスペクトルは兵庫県立大学の小倉尚志教授に測定を依頼した．ラマンバンドの校正は トルエンを用いて実施し，その測定感度は $\pm 1\text{ cm}^{-1}$ である．DFT 計算は九州大学の吉澤一成教授に計算を依頼した．

錯体の合成

[Fe₂(μ-O)(H₂O)₂(6-hpa)](ClO₄)₄ (**1**) : 100 mL ナスフラスコに 6-hpa (0.1 g 0.165 mmol) を量り入れて、H₂O 20 mL に懸濁させた。これに Fe(ClO₄)₃·9H₂O (0.187 g 0.36 mmol) を加えて、ドライヤーで軽く温めながら配位子を完全に溶解させて室温で大気下 1 時間ほど攪拌した。1 時間後、溶液から褐色の不溶物を濾過で除いた。得られた赤い水溶液をエバポレーターでゆっくり濃縮していくと、赤い微結晶が析出した。これを最小量の H₂O で洗浄しながらろ過で集めて真空乾燥した。これを MeCN に溶解させ、MeCN-Benzene の液-液拡散から再結晶して測定に適した赤い結晶を得た。(84% Yield (143 mg)); Elemental analysis of 1·4H₂O (%) calcd for C₃₈H₅₀Cl₄Fe₂N₈O₂₃: C 36.80, H 4.06, N 9.03; found: C 36.61, H 4.05, N 9.05; FT-IR: 1113, 1084 (ClO₄), 1607, 1572 cm⁻¹ (Py ring st), 2959, 2924 cm⁻¹ (Py C-H st), 3072, 3032 cm⁻¹ (C-H st); MS (ESI, positive mode) *m/z* = 1032.7 [M-2H₂O-ClO₄]⁺, 466.5 [M-2H₂O-2ClO₄]²⁺, calcd for C₃₈H₄₂Cl₄Fe₂N₈O₁₉ = 1168.28.; EPR: Silent.

H₂¹⁸O₂ の合成 : 100 mL のシュレンク管に、1-octanol 21 mL, *m*-xylene 7.6 mL と acetophenone 21 mL 入れて 3 回凍結脱気した混合溶媒を用意した。EtOH により再結晶を行った 2-ethylanthraquinone 1.42 g (6.0 mmol), および 10% Pd/C 0.307 g, 回転子を 50 mL のシュレンク管に入れて、セライトを 2 cm 積んだ G3 フィルターを逆さに取り付け、上部に回転子を入れた 30 mL シュレンク管を取り付けて、30 mL シュレンク管のほうから真空ラインで減圧しながら、50 mL のシュレンク管を湯浴につけて 1 時間乾燥させた。この時、すべてのシュレンク管および G3 フィルターが高真空用グリースで密閉されているかをチェックした。次に、50 mL のシュレンク管のほうから N₂ を導入し、N₂ 雰囲気下とした。この中に先ほど凍結脱気した混合溶媒 12.0 mL をシリンジで加え、液体窒素を用いて再度 5 回凍結脱気を繰り返した。この溶液を再度液体窒素で凍結させ、H₂ を入れたバルーンを取り付けて H₂ を添加しながら室温にゆっくりと戻すと、溶けた部分から溶液が緑褐色に変化した。これを激しく攪拌しながら、20 時間放置すると黄色の溶液に変化した。20 時間後、G3 フィルターを搭載したろ過管を介して N₂ 下で 30 mL シュレンク管の方向へとろ過を行うと蛍光を発した黄色のろ液が得られた。得られたろ液を液体窒素で凍結脱気を 3 回行い、H₂ を添加したときのように ¹⁸O₂ を添加すると溶液の色は黒緑色になり、室温に戻すと赤橙色に変化した。これを遮光して激しく攪拌しながら放置した。20 時間後、これに蒸留水を 10 mL 加え、エマルションにならないように気をつけながら、ゆっくりふり混ぜてから 100 mL の分液ロートを用いて水層を抽出した。この操作を 3 回行った。最後に合成した H₂¹⁸O₂ 水溶液を冷水に浸しながら真空ラインで慎重に濃縮した。H₂O₂ 水溶液濃度は KMnO₄ 水溶液で酸性条件下、酸化還元滴定することで求めた。2-ethylanthraquinone あたりの収率は 61% であった。

1 と H₂O₂ との反応によって生じる反応中間体の共鳴ラマンスペクトルによる検出

1 (5.0 mM in MeCN), Et₃N (50 mM in MeCN), H₂O₂ (30 mM in MeCN)のそれぞれの溶液を調製した. 測定セルに 1 300 μL (0.75 μmol)を加え, セプタムキャップでシールし, N₂ 置換して, EtOH 浴で-30°C とした. この溶液にマイクロシリンジを用いて Et₃N 30 μL (1.5 μmol)を加えて振りまぜると溶液は緑色になった. セルを装置にセットし, マイクロシリンジを用いて H₂O₂ 50 μL (1.5 μmol)を加えた後, セルを回転させて共鳴ラマンスペクトルを測定した. 測定は励起波長 607 nm の Ar レーザーを用いて行った. ¹⁸O ラベル実験は, 各条件に応じて, 用いた錯体 1 を 1 から ¹⁸O-labeled-1 に, H₂O₂ を H₂¹⁶O₂ から H₂¹⁸O₂ にして行った.

1 と H₂O₂ との反応で生じる中間体の電子スペクトルによる検出

1 (0.5 mM in MeCN), Et₃N (100 mM in MeCN), H₂O₂ (100 mM in MeCN)のそれぞれの溶液を調製した. 1 の MeCN 溶液 2 mL (1.0 μmol)を加え, 三方コック, バルーンを取り付け脱気した後, Ar 置換した. 10 分程度, 温度(-40°C)が安定するまで放置した. 温度が安定してから測定を開始した. 測定の開始直後に, 上記の Et₃N の MeCN 溶液 20 μL (2.0 μmol)をマイクロシリンジで加えた. 溶液はオレンジ色から緑色に変化した. 吸収が安定するのを 2 分程度待ち, 上記の H₂O₂ の MeCN 溶液 20 μL (2.0 μmol)を加えた. 色は直ちに濃緑色に変化した. この H₂O₂ を加えた直後から 612 nm の吸収の増大と減衰を追跡した.

1 と H₂O₂ との反応で生じる中間体と基質との反応の速度論的解析, 活性化パラメータ一, 速度論的同位体効果(KIE)

1 (0.5 mM in MeCN), Et₃N (100 mM in MeCN), H₂O₂ (40 mM in MeCN)のそれぞれの溶液を調製した. 1 の MeCN 溶液 2 mL (1.0 μmol), マイクロシリンジで基質(to luene, ethylbenzene, cumene, *trans*-β-methylstyrene, 0 M or 0.0125~1.0 M)を加え, 三方コック, バルーンを取り付け脱気した後, Ar 置換した. 10 分程度, 温度(-30°C)が安定するまで放置した. 温度が安定してから測定を開始した. 測定の開始直後に, 上記の Et₃N の MeCN 溶液 20 μL (2.0 μmol)をマイクロシリンジで加えた. 溶液はオレンジ色から緑色に変化した. 吸収が安定するのを 2 分程度待ち, 上記の H₂O₂ の MeCN 溶液 20 μL (0.8 μmol)を加えた. 色は直ちに濃緑色に変化した. 生じた濃緑色の中間体の特徴的な吸収である 612 nm の減衰を追跡した. 反応は基質大過剰の擬一次条件であるので, 一次の式: $\ln(A_t - A_\infty / A_0 - A_\infty)$ vs time (sec)でプロットし, 得られた傾きから各基質濃度における自己分解反応速度定数 k_0 , 擬一次反応速度定数 k_{obs} を算出した. 得られた $k_{obs} - k_0$ を各基質濃度に対して plot した図を作成した. なお, A_t はある時間 t の吸光度, A_0 は $t = 0$ の時の吸光度, A_∞ は吸収が飽和した時の吸光度を示す. また, -40°C で測定した共鳴ラマンスペクトルの *Syn to Anti* の構造変化の反応速度と比較するために, -40°C

において同様の条件で *Syn to Anti* の構造変化が律速になる基質高濃度領域(toluene: 1.0 M, ethylbenzene: 0.3 M, cumene: 0.4 M)において別途測定を行い, $k_{\text{obs}}-k_0$ を求めた. なお, 基質との反応の活性化パラメーターは 0.025 M-1.0 M の濃度の基質 (toluene, ethylbenzene, cumene)を用いて測定温度(-10, -12.5, -15, -17.5, -20, -22.5, -25, -30, -35, -40°C)で行い, 各温度の $k = k_{\text{obs}}-k_0$ からアイリングの式($\ln(kh/k_B T) = (-\Delta H^\ddagger/RT) + \Delta S^\ddagger/R$)に当てはめて, 得られた直線の傾きと切片から活性化エンタルピーである $\Delta H^\ddagger(\text{kcal/mol})$ と活性化エントロピーである $\Delta S^\ddagger(\text{kcal/mol K})$ を算出した. ただし, 基質低濃度領域では $k_{\text{obs}}-k_0$ を基質濃度 0.025 M で割った二次反応速度定数 k_2 を用いた. なお, h はプランク定数, k_B はボルツマン定数, R は気体定数である. 速度論的同位体効果(KIE)の値の算出は-30°C において, 同様の条件で d_8 -toluene(0.1~0.4 M), d_{10} -ethylbenzene (0.05~0.2 M)存在下で行った. なお, 全測定は 3 回以上の再現性を取り, 平均値と標準偏差を算出したうえで plot を行った.

1 が触媒する H_2O_2 を酸化剤として用いたアルカンの水酸化反応

1 (1.0 mM), Ph-NO_2 (1.0 M), H_2O_2 (10 mM)の MeCN 溶液をそれぞれ作成した. 基質であるアルカンについては Na 存在下单蒸留した後, 使用する直前に, 脱脂綿を詰めたパスツールピペットに 2.5 cm ほど活性アルミナを積んだ簡易カラムを通した. ここでは, cyclohexane, adamantane, *cis*-dimethylcyclohexane を基質として用いた. 100 mL 二口反応容器に回転子を入れて, セプタムキャップ, 三方コック, バルーンを取り付けて真空乾燥を行った. 100 mL 二口反応容器に上記のように精製し簡易カラムを通したアルカン(cyclohexane, *cis*-1,2-dimethylcyclohexane: 10 mmol, adamantane: 2 mmol)を量りとり, 1 の MeCN 溶液(1 mM)を 1 mL シリンジで 1 mL (1 μmol)加え, Ph-NO_2 の MeCN 溶液(1.0 M)を 100 μL シリンジで 10 μL (10 μmol)加えた. この溶液を液体窒素と真空ラインを用いて 3 回凍結脱気した後, Ar 置換した. これを 40°C に設定した恒温槽につけ, 10 分間放置し, 温度が安定するのを待った. H_2O_2 の MeCN 溶液(10 mM)を 1 mL シリンジで 1 mL (10 μmol)とり, シリンジポンプで 4 時間かけて加えた. H_2O_2 添加後, 30 分かき混ぜた後, 溶液の一部を取り, GC に打ち込み, 標品との比較を行うことで生成確認をし, 予め作成しておいた検量線により定量することで各時間における酸化剤あたりの収率(%), 触媒回転数(TON)を算出した. 上記以外の実験として, O_2 雰囲気下の反応は, Ar を O_2 に置換して行った. また, 完全嫌気下の実験は, 上記の条件で, すべての操作を Glove-box 中で行った. また, 触媒の耐久性を評価するために H_2O_2 を錯体に対して 20 時間かけて cyclohexane の酸化反応で 100 当量, の酸化反応で 200 当量加える実験も行った.

ペルオキシ二核鉄(III)錯体 1a の O-O 結合開裂を経る high-spin オキシ二核鉄(IV)錯体 1b への変換と 1b の *Syn to Anti* の構造変化の DFT 計算

DFT 計算は九州大学の吉澤一成教授のグループに計算を依頼した。求められたペルオキソ二核鉄(III)錯体 **1a** の O-O 結合開裂を経る high-spin オキソ二核鉄(IV)錯体 **1b** への変換と **1b** の *Syn to Anti* の構造変化のエネルギー図から各構造の最適化された構造と鉄中心間距離, 出発物質である **1a** を 0 とした時のエネルギー差の値を見積もった。また, 各構造の spin 電子数, space filling model を求めた。

2.6 Reference

- [1] C. E. Tinberg, S. J. Lippard, *Acc. Chem. Res.* **2011**, *44*, 280–288.
- [2] E. G. Kovaleva, M.B.Neibergall, S. Chakrabarty, J.D.Lipscomb, *Acc. Chem. Res.* **2007**, *40*, 475–483.
- [3] M. Merkx, D. A. Kopp, M. H. Sazinsky, J.L.Blazyk, J. Miller, S.J. Lippard, *Angew.Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 2782–2807; *Angew.Chem.* **2001**, *113*, 2860–2888.
- [4] L. Shu, J.C.Nesheim, K. Kauffmann, E. Minck, J. D. Lipscomb, L. Que, Jr., *Science* **1997**, *275*, 515–518.
- [5] R. Banerjee, Y. Proshlyakov, J.D.Lipscomb, D. A. Proshlyakov, *Nature* **2015**, *518*, 431–434.
- [6] J. C. Nesheim, J. D. Lipscomb, *Biochemistry* **1996**, *35*, 10240–10247.
- [7] G. Xue, D. Wang,R.D.Hont, A. T. Fiedler,X.Shan, E. Minck,L.Que, Jr., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **2007**, *104*, 20713–20718.
- [8] G. Xue, R. D. Hont, E. Minck, L. Que, Jr., *Nat. Chem.* **2010**, *2*, 400–405.
- [9] J. England, M. N. Martinho, E. R. Farquhar, J. R. Frisch, E.L.Bominaar, E. Minck, L. Que, Jr., *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 3622–3626; *Angew. Chem.* **2009**, *121*, 3676–3680.
- [10] D. C. Lacy, R.Gupta, K. L. Stone, J. Greaves, J. W. Ziller, M.P.Hendrich, A. S. Borovik, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 12188–12190.
- [11] J. England, Y. Guo, K. M. V. Heuvelen, M. A. Cranswick, G. T. Rohde, E. L. Bominaar,E.Minck, L. Que, Jr., *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*,11880– 11883.
- [12] D. Usharani, D. Janardanan, C. Li, S. Shaik, *Acc. Chem. Res.* **2013**, *46*, 471–482.
- [13] B. K. Mai, Y. Kim, *Chem. Eur.J.* **2013**, *19*, 3568–3572.
- [14] S. Huang, Y. Shiota, K. Yoshizawa, *Dalton Trans.* **2013**, *42*, 1011–1023.
- [15] E. J. Klinker, S. Shaik, H.Hirao, L.Que, Jr., *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 1291–1295; *Angew.Chem.* **2009**, *121*, 1317–1321.
- [16] M. S. Seo, N. H. Kim, K. Cho, J. E. So, S. K. Park, M. Clemancey, R.GarciaSerres, J. Latour, S.Shaik, W. Nam, *Chem. Sci.* **2011**, *2*, 1039–1045.
- [17] L. H. Do, S. J. Lippard, *J. Inorg.Biochem.* **2011**, *105*, 1774–1785.
- [18] I. Siewert, C. Limberg, *Chem. Eur.J.***2009**, *15*, 10316–10328.
- [19] S. Friedle, E.Reisner, S. J. Lippard, *Chem. Soc. Rev.* **2010**, *39*, 2768–2779.
- [20] M. Kodera, Y. Kawahara, Y. Hitomi, T. Nomura,T.Ogura, Y. Kobayashi, *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*,13236–13239.
- [21] M. Kodera, M. Itoh, K.Kano, T. Funabiki, M. Reglier, *Angew.Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 7104–7106; *Angew.Chem.* **2005**, *117*, 7266–7268.

- [22] M. Kodera, T. Tsuji, T. Yasunaga, Y. Kawahara, T. Hirano, Y. Hitomi, T. Nomura, T. Ogura, Y. Kobayashi, P. K. Sajith, Y. Shiota, K. Yoshizawa, *Chem. Sci.* **2014**, *5*, 2282–2292.
- [23] G. Xue, C. Geng, S. Ye, A. T. Fiedler, F. Neese, L. Que, Jr., *Inorg. Chem.* **2013**, *52*, 3976–3984. [24] S. P. de Visser, K. Oh, A. Han, W. Nam, *Inorg. Chem.* **2007**, *46*, 4632–4641.
- [25] E. A. Ambundo, R. A. Friesner, S. J. Lippard, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 8770–8771.
- [26] G. Xue, A. Pokutsa, L. Que, Jr., *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 16657–16667.
- [27] J. England, Y. Guo, E. R. Farquhar, V. G. Young, Jr., E. Minck, L. Que, Jr., *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 8635–8644.
- [28] A. D. Becke, *J. Chem. Phys.* **1997**, *107*, 8554–8560.
- [29] S. Grimme, *J. Comput. Chem.* **2006**, *27*, 1787–1799.
- [30] W. J. Hehre, J. A. Pople, *J. Chem. Phys.* **1971**, *54*, 724–728.
- [31] W. J. R. Hehre, R. Ditchfield, J. A. Pople, *J. Chem. Phys.* **1972**, *56*, 2257–2261.
- [32] V. A. Rassolov, J. A. Pople, M. A. Ratner, T. L. Windus, *J. Chem. Phys.* **1998**, *109*, 1223–1229.
- [33] C. Peng, P. Y. Ayala, H. B. Schlegel, M. J. Frisch, *J. Comput. Chem.* **1996**, *17*, 49–56.
- [34] J. Tomasi, B. Mennucci, R. Cammi, *Chem. Rev.* **2005**, *105*, 2999–3093.
- [35] J. Kaizer, E. J. Klinker, N. Y. Oh, J. Rohde, W. J. Song, A. Stubna, J. Kim, E. Minck, W. Nam, L. Que, Jr., *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 472–473.
- [36] C. Kim, Y. Dong, L. Que, Jr., *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 3635–3636.
- [37] W. Nam, *Acc. Chem. Res.* **2007**, *40*, 522–531.
- [38] Z. Cong, H. Kinemuchi, T. Kurahashi, H. Fujii, *Inorg. Chem.* **2014**, *53*, 10632–10641.
- [39] M. Costas, K. Chen, L. Que, Jr., *Coord. Chem. Rev.* **2000**, *200–202*, 517–544.
- [40] S. Tanase, E. Bouwman, *Adv. Inorg. Chem.* **2006**, *58*, 29–75.
- [41] C. Sun, B. Li, Z. Shi, *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 1293–1314.
- [42] L. Que, Jr., W. B. Tolman, *Nature* **2008**, *455*, 333–340.
- [43] N. Lehnert, F. Neese, R. Y. N. Ho, L. Que, Jr., E. I. Solomon, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 10810–10822.
- [44] G. Roelfes, M. Lubben, R. Hage, L. Que, Jr., B. L. Feringa, *Chem. Eur. J.* **2000**, *6*, 2152–2159.
- [45] K. Chen, L. Que, Jr., *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 6327–6337.
- [46] K. Chen, M. Costas, L. Que, Jr., *Dalton Trans.* **2002**, 672–679.
- [47] Y. Hitomi, K. Arakawa, T. Funabiki, M. Kodera, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*,

- 3448–3452; *Angew.Chem.* **2012**, *124*, 3504–3508.
- [48] M. S. Chen, M. C. White, *Science* **2007**, *318*, 783–787.
- [49] G. A. Russell, *J. Am. Chem. Soc.* **1957**, *79*, 3871–3877.
- [50] I. Prat, A. Company, V. Postils, X. Ribas, L. Que, Jr., J. M. Luis, M. Costas, *Chem. Eur.J.* **2013**, *19*, 6724–6738.
- [51] Gaussian 09, Revision D.01, M. J. Frisch, G. W. Trucks, H. B. Schlegel, G. E. Scuseria, M. A. Robb, J. R. Cheeseman, G. Scalmani, V. Barone, B. Mennucci, G. A. Petersson, H. Nakatsuji, M. Caricato, X. Li, H. P. Hratchian, A. F. Izmaylov, J. Bloino, G. Zheng, J. L. Sonnenberg, M. Hada, M. Ehara, K. Toyota, R. Fukuda, J. Hasegawa, M. Ishida, T. Nakajima, Y. Honda, O. Kitao, H. Nakai, T. Vreven, J. A. Montgomery, Jr., J. E. Peralta, F. Ogliaro, M. Bearpark, J. J. Heyd, E. Brothers, K. N. Kudin, V. N. Staroverov, T. Keith, R. Kobayashi, J. Normand, K. Raghavachari, A. Rendell, J. C. Burant, S. S. Iyengar, J. Tomasi, M. Cossi, N. Rega, J. M. Millam, M. Klene, J. E. Knox, J. B. Cross, V. Bakken, C. Adamo, J. Jaramillo, R. Gomperts, R. E. Stratmann, O. Yazyev, A. J. Austin, R. Cammi, C. Pomelli, J. W. Ochterski, R. L. Martin, K. Morokuma, V. G. Zakrzewski, G. A. Voth, P. Salvador, J. J. Dannenberg, S. Dapprich, A. D. Daniels, O. Farkas, J. B. Foresman, J. V. Ortiz, J. Cioslowski, D. J. Fox, Gaussian Inc., Wallingford, CT, **2010**.
- [52] H. Zheng, S. J. Yoo, E. Minck, L. Que, Jr., *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 3789–3790.
- [53] A. S. Stioan, G. Xue, E. L. Bominaar, L. Que, Jr., E. Minck, *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 1545–1558.
- [54] J.-U. Rohde, J.-H. In, M.-H. Lim, W. W. Brennessel, M. R. Bukowski, A. Stubna, E. Minck, W. Nam, L. Que, Jr., *Science* **2003**, *299*, 1037–1039.
- [55] A. J. Sitter, J. Turner, *J. Labelled Compd. Radiopharm.* **1984**, *22*, 461–465.
- [56] R. Latifi, J. S. Valentine, W. Nam, S. P. de Visser, *Chem. Commun.* **2012**, *48*, 3491–3493.

2.7 Acknowledgement

本研究を行うにあたり，共鳴ラマンスペクトルの測定を快く引き受けてくださいました，兵庫県立大学の小倉尚志教授に感謝申し上げます．DFT 計算を快く引き受けてくださいました，九州大学の吉澤一成教授に感謝申し上げます．

Chapter 3. Role of Carboxylate Donors in O-O Bond Scission of Peroxodiiron(III) to High-spin Oxodiiron(IV) with New Carboxylate-containing Dinucleating Ligand

3.1 Abstract

可溶性メタンモノオキシゲナーゼ(sMMO)及び関連する非ヘム二核鉄酸化酵素の酸素活性化では、二核鉄(II)への O_2 の結合でペルオキシ二核鉄(III)が生じ、この O-O 結合が開裂して生じる high-spin オキシ二核鉄(IV)が酸化活性種として基質を酸化すると推定されている。第 2 章では、6-hpa 配位子の二核鉄錯体(**1**)と H_2O_2 の反応により μ -オキシ- μ -ペルオキシ二核鉄(III)錯体(**1a**)が生じ、この O-O 結合の開裂を経て high-spin ($S = 2$) μ -オキシジオキシ二核鉄(IV)錯体(**1b**)が生じることを示した。本章では、非ヘム二核鉄酸化酵素が共通してもつ carboxylato-rich な配位環境に注目した。そこで 6-hpa の 4 つのペンダントピリジル基のうち 2 つをカルボキシ基で置換した新規カルボン酸含有二核鉄配位子 1,2-bis[2-(*N*-2-pyridylmethyl-*N*-glycinylmethyl)-6-pyridyl]ethane (H_2BPG_2E)とその二核鉄(III)錯体 $[Fe_2(\mu-O)(H_2O)_2(BPG_2E)](TfO)_2$ (**2**)を合成した。また **2** を触媒とする H_2O_2 によるアルケンのエポキシ化反応、**2** と H_2O_2 の反応によって生じる μ -オキシ- μ -ペルオキシ二核鉄(III)錯体 $[Fe_2(\mu-O)(\mu-O_2)(BPG_2E)](TfO)_2$ (**2a**)の詳細な分光学的解析などを行った。錯体 **2** の X 線結晶構造から鉄に配位した 2 つの水分子が互いに *Syn* 配向をとることが明らかになった。一方、**1** では 2 つの配位水は互いに *Anti* 配向をとることがわかっており、**1** と **2** の比較からペンダント基をピリジル基からカルボキシ基に変えることにより二核鉄周辺の配位構造を微細制御できることがわかった。錯体 **2** は H_2O_2 を酸化剤とするアルケンのエポキシ化を効率的に触媒した。また **2** と H_2O_2 の反応によって紫色の錯体が生じ、これは詳細な分光学的解析から **2a** であることが示された。さらにヘリウム温度から室温までのメスバウアースペクトル測定により **2a** から high-spin ($S = 2$) μ -オキシジオキシ二核鉄(IV)錯体 $[Fe_2(\mu-O)(O)_2(BPG_2E)](TfO)_2$ (**2b**)への可逆的 O-O 結合開裂の観測に成功した。反応速度の測定から **2** の酸素活性化では **2a** の O-O 結合開裂が律速であることが示された。ペンダントピリジル基は **1a** の *Syn* 配向を不安定化して O-O 結合開裂を促進するが、ペンダントカルボキシラト基は **2a** の *Syn* 配向を安定化して O-O 結合開裂を起りにくくするために **2a** の O-O 結合開裂が律速になると考えられる。この様に O-O 結合開裂速度が配位子の立体効果の影響を強く受けることが見出された。これらの事実は非ヘム二核鉄酸化酵素の酸素活性化におけるカルボキシラトドナーの役割を理解する上で有益な指針を与えるものとして重要である。

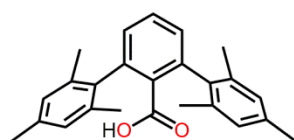
M. Kodera, T. Tsuji, T. Yasunaga, Y. Kawahara, T. Hirano, Y. Hitomi, T. Nomura, T. Ogura, Y. Kobayashi, P. K. Sajith, Y. Shiota, K. Yoshizawa. "Role of carboxylate donors in O-O bond scission of peroxodiiron(III) to high-spin oxodiiron(IV) with anew carboxylate-containing dinucleating ligand", *Chem. Sci.*, **2014**, 5, 2282-2292.

3.2 Introduction

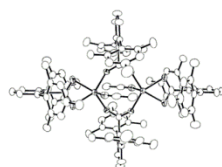
ペルオキシ二核鉄(III)と high-spin オキシ二核鉄(IV)^[1]は可溶性メタンモノオキシゲナーゼ(sMMO)^[2], トルエン/*o*-キシレンモノオキシゲナーゼ (ToMO)^[3], トルエンモノオキシゲナーゼ (TMO)^[4], デオキシヒプシンヒドロキシラーゼ (DOHH)^[5]などの非ヘム二核鉄酸化酵素の重要な反応中間体であるが, その安定性や反応性は酵素により異なる. これらの酵素の活性中心にはDOHHを除いて共通の **carboxylato-rich** な配位環境が存在する. このため, カルボキシラトドナーは二核鉄の配位構造の微細制御を通して反応中間体の安定性や反応性を制御していると考えられている^[2-7]. しかし実際には, 酸素活性化や基質酸化に及ぼすカルボキシラトドナーの役割は全く不明である.

Chart 3-1. Reported various carboxylate-rich diiron(III) complexes.

Que's work



2,6-di-mesitylbenzoate

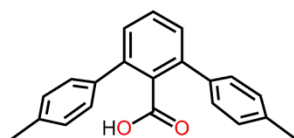


$[\text{Fe}_2(\text{Mes}_2\text{ArCO}_2)_4(\text{CH}_3\text{CN})_2]$

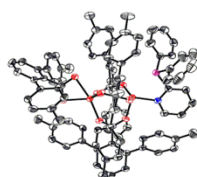
detection of O₂-binding species:

540 nm ($2300 \text{ M}^{-1}\text{cm}^{-1}$),
885 cm^{-1} ($^{18}\text{O}_2$: 871 cm^{-1})

Lippard's work



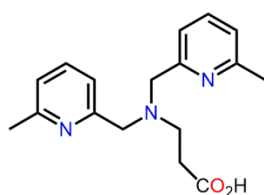
2,6-di-p-tolylbenzoate



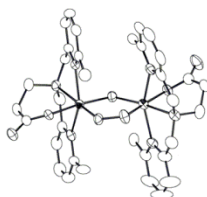
$[\text{Fe}_2(\mu\text{-O}_2\text{CAr}^{\text{Tol}})_3(\text{O}_2\text{CAr}^{\text{Tol}})(2\text{-Ph}_2\text{Ppy})]$

intramolecular substrate oxidation:
sulfide, phosphine, tertiary amine,
and alkyl groups

Suzuki's work



6-Me₃-BPP

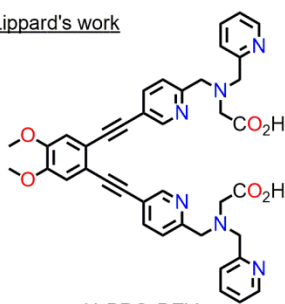


$[\text{Fe}_2(\mu\text{-OH or O})(\mu\text{-O}_2)(6\text{-Me}_3\text{-BPP})]$

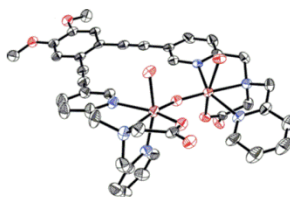
O-O bond cleavage



Lippard's work



H₂BPG₂DEV

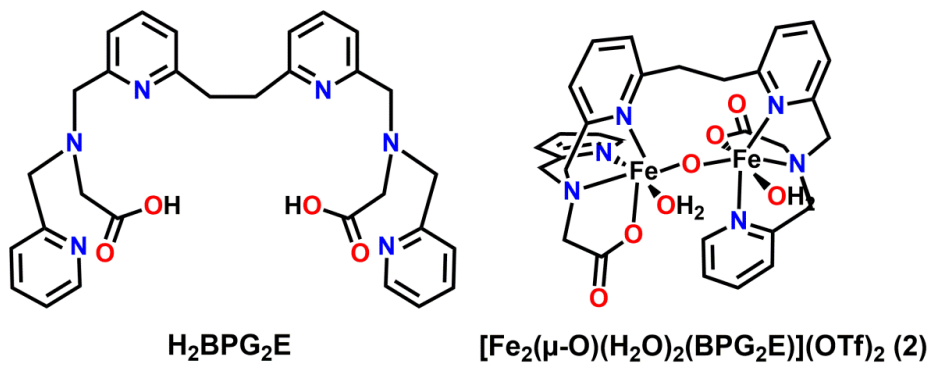


$[\text{Fe}_2(\mu\text{-O})(\text{H}_2\text{O})_2(\text{BPG}_2\text{DEV})](\text{ClO}_4)_2$

Catalytic epoxidation



これまでにカルボキシラトドナーが酸素活性化や基質酸化に及ぼす役割を明らかにするために様々なカルボン酸含有配位子が開発され、そのペルオキシ二核鉄(III)錯体が報告されている。それらを Chart. 3-1 にまとめて示した。1998年に Que らはカルボン酸含有配位子 2,6-dimesitylbenzoate のペルオキシ二核鉄(III)錯体、2004年に Lippard らはカルボン酸含有配位子 2,6-di-*p*-tolylbenzoate のオキシ二核鉄(III,IV)錯体をそれぞれ報告した。しかしこれらの錯体は非常に不安定であり、その詳細な構造は明らかにされていない^[8,9]。一方、2005年に鈴木らはカルボン酸含有配位子 6-Me₂-BPP のμ-オキシ-μ-ペルオキシ及びμ-ヒドロキシ-μ-ペルオキシ二核鉄(III)錯体を合成し、その単結晶を得て結晶構造と詳細な分光データを報告した。しかしこれらの O-O 結合の開裂は観測されず、外部基質に対して反応性を示さなかった^[10]。2012年に Lippard らはカルボン酸含有二核化配位子 H₂BPG₂DEV の二核鉄(III)錯体を合成し、これと H₂O₂ の反応でペルオキシ二核鉄(III)錯体が生じることを報告した^[11]。しかしこの錯体はカタラーゼ活性が高く、外部基質の酸化能力は極めて低かった。この様にこれまでに報告された様々なカルボン酸含有配位子のペルオキシ二核鉄(III)錯体はいずれも外部基質に対する酸化力をほとんど示さず、sMMO などに見られる high-spin (S = 2) 二核鉄(IV)の電子状態を再現しないなど、非ヘム二核鉄酸化酵素の機能モデルとしては不十分であった。カルボキシラトドナーの役割を詳細に検証するには、二核鉄酸化酵素の carboxylato-rich な配位環境やその電子状態を再現し、さらに外部基質への高い反応性を示すような二核鉄錯体の合成が必要であった。第 2 章では、二核鉄酸化酵素の機能、電子状態を模倣する二核鉄錯体として bis-tpa 型の二核化配位子である 6-hpa の μ-オキシジアクア二核鉄(III)錯体 [Fe₂(μ-O)(H₂O)₂(6-hpa)](ClO₄)₄ (**1**)について述べた。錯体 **1** は sMMO の酸素活性化におけるペルオキシ二核鉄(III)から high-spin オキシ二核鉄(IV)への変換を再現し、H₂O₂ を酸化剤とするアルケンのエポキシ化反応や不活性アルカンの水酸化反応を効率的に触媒するなど、二核鉄酸化酵素の機能モデルとして優れている^[12]。本章では、非ヘム二核鉄酵素の配位環境を模倣しつつ、その機能を再現できる二核鉄錯体の開発を目指して 6-hpa 配位子のペンダントピリジル基のうち 2 つをカルボキシ基に置換した新規カルボン酸含有二核化配位子 H₂BPG₂E を新たに合成し、その μ-オキシジアクア二核鉄(III)錯体 [Fe₂(μ-O)(H₂O)₂(BPG₂E)](TfO)₂ (**2**) を合成した。H₂BPG₂E 配位子の構造と **2** の構造を Scheme 3-1 に示す。錯体 **2** を触媒として用いると H₂O₂ によるアルケンのエポキシ化が高効率・高選択的に進行した。これまでにカルボン酸含有配位子の二核鉄(III)錯体が H₂O₂ によるアルケンのエポキシ化反応を効率的に触媒した例はない。本章では、配位子やその二核鉄錯体 **2** の合成、**2** の結晶構造、**2** が触媒する H₂O₂ によるアルケンのエポキシ化、**2** と H₂O₂ の反応により生じる μ-オキシ-μ-ペルオキシ二核鉄(III)錯体(**2a**)の同定、その O-O 結合の開裂による high-spin (S = 2) μ-オキシジオキシ二核鉄(IV)錯体(**2b**)の生成、さらにその変換過程のエネルギーダイアグラムの DFT 計算などを記述する。またこれらの結果に基づきカルボキシラトドナーの効果について議論する。

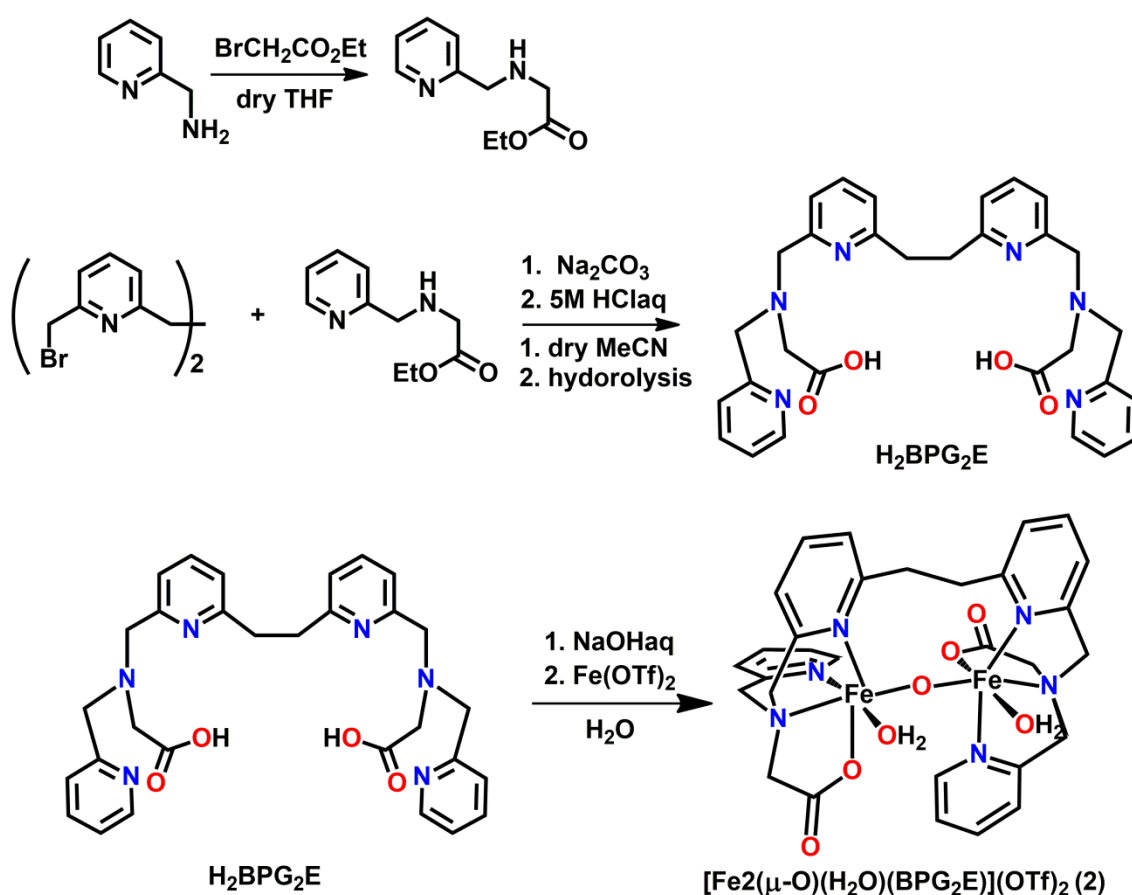


Scheme 3-1. Chemical structures of H₂BPG₂E ligand (left) and diiron(III) complex **2** (right).

3.3 Result & Discussion

H₂BPG₂E 配位子とその二核鉄(III)錯体 **2** の合成と構造

新規カルボン酸含有二核化配位子 H₂BPG₂E の合成法を Scheme 3-2 に示す. H₂BPG₂E は 1,2-bis(2-bromomethyl-6-pyridyl)ethane•2HBr と *N*-2-pyridylmethylglycine ethyl ester を用いて Na₂CO₃ の存在下 MeCN 中で反応させてエステル体を得た後, THF 中 5 M HCl 水溶液で加水分解し, その塩酸塩として得た. 目的物の生成は NMR, ESI-MS スペクトルなどから確認した.



Scheme 3-2. Syntheses of H₂BPG₂E ligand and diiron(III) complex **2**.

BPG₂E の二核鉄(III)錯体[Fe₂(μ-O)(H₂O)₂(BPG₂E)](TfO)₂ (**2**)の合成法を Scheme 3-2 に示す. H₂BPG₂E 塩酸塩を NaOH で中和して脱塩した後, 2 当量の Fe^{II}(TfO)₂ · 2MeCN と水中で混合し, O₂ 雰囲気下で一晩攪拌するとレンガ色の固体が析出した. これをろ過で集めた. 得られた錯体の ESI-MS スペクトルを Fig. 3-1 に示す. 錯体 **2** の MeCN 中の ESI-MS スペクトルは $m/z = 815$ にメインのピークを示した. これは **2** からトリフルオロイオンが一つ抜けた質量 $m/z = [M - \text{TfO}]^+$ と一致し, 同位体パターンも実測値

と理論値がよく一致した. このことから錯体 **2** は MeCN 中で安定に存在することがわかった.

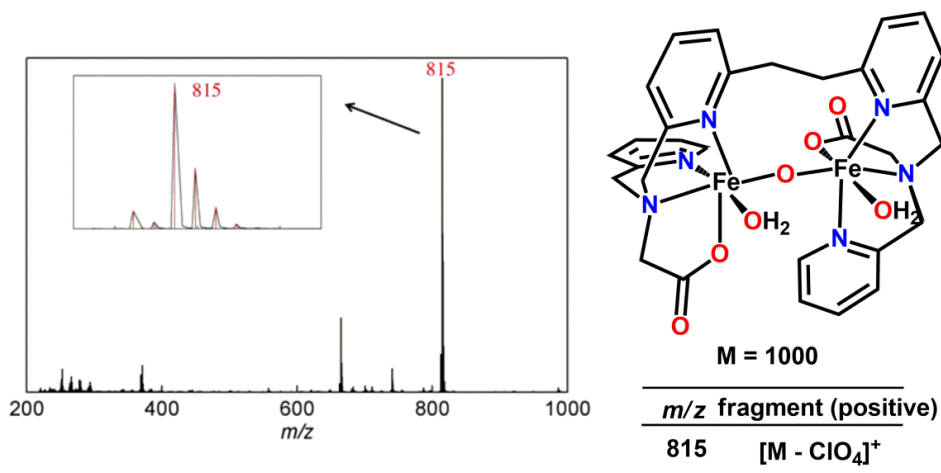


Figure 3-1. ESI mass spectrum of $[Fe_2(\mu-O)(H_2O)_2(BPG_2E)](OTf)_2$ (**2**) in MeCN/ H_2O (10:1, v/v) at room temperature.

MeCN 中, 77 K における **2** の ESR は Silent であり, $Fe \cdots Fe$ 間にはオキソ架橋を通して強い反強磁性相互作用が働いていることがわかる. 以上の溶液中での分光学的測定の結果から, **2** は溶液中で二核構造を安定に保持していることがわかった. また得られたレンガ色の固体を $H_2O/MeCN$ に加熱して溶かして室温で放置すると単結晶 X 線構造解析に適した結晶が生成した. Fig. 3-2 に **2** の ORTEP 図を, Table 3-1 には二核鉄中心周辺の結合距離と結合角を示す.

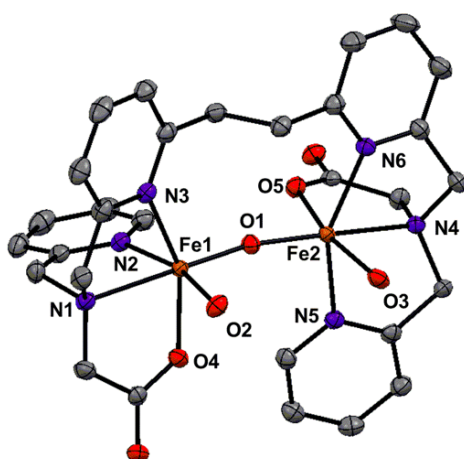


Figure 3-2. ORTEP view of cationic portion of $[Fe_2(\mu-O)(H_2O)_2(BPG_2E)](OTf)_2$ (**2**). The hydrogen atoms are omitted for clarity.

Table 3-1. Selected bond lengths (Å) and angles (deg) of **2**.

Fe1•••Fe2 3.559 (Å)	Fe1–O–Fe2 169.12(6) (deg)
Fe1–O1 1.7897(12) (Å)	Fe2–O1 1.7849(13) (Å)
Fe1–O2 2.0259(9) (Å)	Fe2–O3 2.0195(11) (Å)
Fe1–N1 2.2500(15) (Å)	Fe2–N4 2.2514(15) (Å)
Fe1–N2 2.1183(14) (Å)	Fe2–N5 2.1625(11) (Å)
Fe1–N3 2.1764(12) (Å)	Fe2–N6 2.1863(11) (Å)
Fe1–O4 2.0259(9) (Å)	Fe2–O5 2.0195(11) (Å)
O2•••O3 3.9262(12) (Å) (non-hydrogen bonding)	

錯体 **2** の結晶中には非対称単位として $[\text{Fe}_2(\mu\text{-O})(\text{H}_2\text{O})_2(\text{BPG}_2\text{E})]^{2+}$ が 1 分子、カウンターイオンである TfO^- が 2 分子、さらに結晶水 2 分子が含まれる。2 つの鉄は、 μ -オキソ架橋され、それぞれが 1 分子の水を結合したオキソ架橋ジアクア構造を取っている。この構造は IR スペクトルが 630 cm^{-1} 付近に Fe–O–Fe の伸縮振動に帰属される強いピークを示すことから支持される。このジアクアの O•••O 間距離は 3.926 Å であり、一般的な水素結合距離である $2.5\text{--}3.2\text{ Å}$ よりも長いいため、水分子間で水素結合している可能性は低い。

錯体 **2** の大きな特徴の 1 つは鉄に配位した水分子が同一の方向に配向している *Syn* 配向をとることである。Fig. 3-3 に配位水が *Syn* 配向したオキソ架橋ジアクア構造を持つ既知の二核鉄(III)錯体の構造を示す。Lippard, Toftlund は、それぞれオキソ架橋ジアクア構造を持つカルボン酸含有二核鉄(III)錯体 $[\text{Fe}_2(\mu\text{-O})(\text{H}_2\text{O})_2(\text{BPG}_2\text{DEV})](\text{ClO}_4)_2$ (**A**)^[11], $[\text{Fe}_2(\mu\text{-O})(\text{H}_2\text{O})_2(\text{BPP})_2](\text{ClO}_4)_2$ ^[13] (**C**) の結晶構造を決定した。また 4 つのペンダントカルボキシ基をもつ PIDA_2E 配位子の二核鉄(III)錯体 $[\text{Fe}_2(\mu\text{-O})(\text{H}_2\text{O})_2(\text{PIDA}_2\text{E})]$ (**B**)^[14] については、我々が構造決定しており、鉄に配位した水分子は *Syn* 配向している。

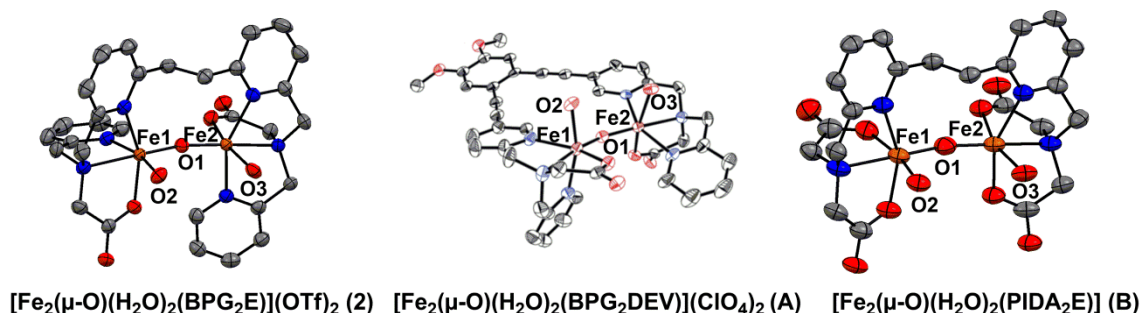
**Figure 3-3.** Reported *Syn*-binding mode of diiron(III) complexes **2**, **A**, and **B**.

Fig. 3-4 に *Anti* 配向したオキソ架橋ジアクア構造を持つ二核鉄(III)錯体の構造を示す。この図から明らかな様に 6-hpa の二核鉄(III)錯体 $[\text{Fe}_2(\mu\text{-O})(\text{H}_2\text{O})_2(6\text{-hpa})](\text{ClO}_4)_4$ (**1**)^[12]

や Que らによって報告された $[\text{Fe}_2(\mu\text{-O})(\text{H}_2\text{O})_2(\text{tpa})_2](\text{ClO}_4)_4$ (**D**)^[15]は水分子が *Anti* 型配向している。これらの配位子はいずれもカルボキシ基を含まず、ピリジルメチル基が二核鉄の周辺を覆っている様子が Fig. 3-4 からわかる。

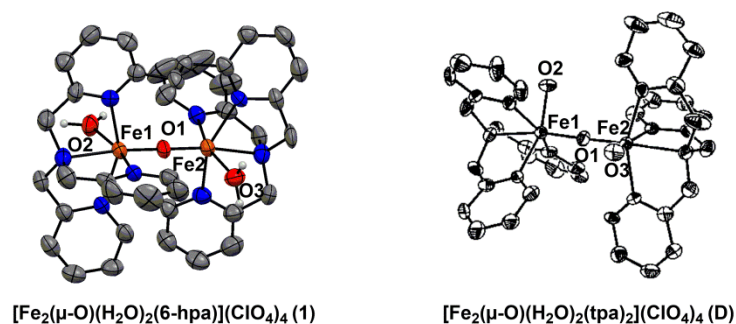


Figure 3-4. Reported *Anti*-binding mode of complexes **1** and **D**.

ここでなぜ **2** が *Syn* 配向を取るのかについて考察する。Fig. 3-2 の **2** の ORTEP 図を見ると、カルボキシラト基とピリジル基は互いに対をなす隣り合う位置で2つの鉄イオンに配位している。ピリジル基はカルボキシラト基に比べて立体的にかさばっているのでピリジル基同士が *Syn* 配向すると大きな立体反発が生じる。そこで立体反発を避けるためにカルボキシラト基とピリジル基が対をなして隣り合う位置に存在することになる。ピリジル基間の立体反発は **1** でも同様であり、2つのピリジル基が隣り合うのを避けるためには、ピリジル基と水分子が互いに隣り合う配置を取る必要がある。その結果、**1** では2つの水分子が *Anti* 配向をとることになる。H₂BPG₂E 配位子は 6-hpa 配位子の4つのペンダントピリジル基の2つがカルボキシ基で置換しているため、**2** ではカルボキシラト基とピリジル基が対をなして隣り合う位置に存在し、水分子は *Anti* 配向する必要がない。また **2** の ORTEP 図からわかる様に、カルボキシラト基は水分子よりも配位空間が狭く、ピリジル基との立体反発が最も小さくなるのはカルボキシラト基であるため、水分子が *Syn* 配向をとると考えられる。配位子のペンダント部位にピリジル基とカルボキシラト基を同時に有する Lippard, Toftlund らが報告した二核鉄(III)錯体においても **2** と同様にジアクアは *Syn* 配向を取っている(Fig. 3-3)。カルボン酸含有配位子の二核鉄錯体の *Syn* 配向はペルオキシ二核鉄(III)中間体の O-O 結合開裂やそこで生じる活性種の基質酸化活性にも影響すると考えられる。

Table 3-1 から、**2** の Fe \cdots Fe 間距離は 3.56 Å, Fe-O-Fe 角は 169°, 配位水との結合距離は Fe₁-O_{aqua}, Fe₂-O_{aqua} = 2.057, 2.050 Å である。既報のオキシ架橋ジアクア二核鉄(III)錯体 **1**, **A**, **B**, **C**, **D** と **2** の結合距離や結合角を Table 3-2 に比較して示す。Toftlund や Que らが報告した HBPP^[13], tpa^[15]は単核化配位子であり、Lippard らの H₂BPG₂DEV^[11], 我々の 6-hpa^[12], H₂PIDA₂E^[14]は二核化配位子である。

Table 3-2. Comparison of Selected bond lengths (Å) and angles (deg) of **1**, **2**, **A**, **B**, **C**, and **D**.

	1	2	A
Fe1 ••• Fe2 (Å)	3.607	3.563	3.484
Fe1-O-Fe2 (deg)	179.2(3)	168.9(3)	155.37(16)
Fe-O _{oxo} (Å)	1.812(2), 1.795(2)	1.791(5), 1.787(5)	1.780(2), 1.785(3)
Fe-O _{aqua} (Å)	2.084(7), 2.059(2)	2.057(6), 2.050(6)	2.092(3), 2.047(3)
	B	C	D
Fe1 ••• Fe2 (Å)	3.601	3.564	3.588
Fe1-O-Fe2 (deg)	169.8(2)	168.8(3)	177.50(5)
Fe-O _{oxo} (Å)	1.804(4), 1.812(4)	1.788(5), 1.792(5)	1.779(7), 1.801(7)
Fe-O _{aqua} (Å)	2.059(4), 2.052(4)	2.103(3), 2.069(7)	2.090(8), 2.080(7)

カルボン酸含有配位子を用いてオキソ架橋ジアクア構造を形成する Lippard, Toftlund らの錯体 **A**, **C** について述べる. Lippard らの $[\text{Fe}_2(\mu\text{-O})(\text{H}_2\text{O})_2(\text{BPG}_2\text{DEV})](\text{ClO}_4)_2$ (**A**)^[11] の Fe•••Fe 間距離 3.48 Å は関連する錯体と比べて小さく, Fe-O-Fe 角 155° は **1** の 169° より 14° 小さい. 錯体 **A** では BPG₂DEV の DEV 部分の剛直性がこの様な構造を強制している考とえられるが, 配位水の結合距離は Fe₁-O_{aqua}, Fe₂-O_{aqua} = 2.092, 2.047(3) Å であり, **2** とほぼ同じである. Toftlund らの $[\text{Fe}_2(\mu\text{-O})(\text{H}_2\text{O})_2(\text{BPP})_2](\text{ClO}_4)_2$ (**C**)^[13] については, **2** と比べて結晶構造には大きな差は認められない. しかし錯体 **C** は単核化配位子による集積型錯体のために溶液中で二核構造を保持する力が弱く, Lippard らや我々の二核化配位子を用いた錯体と比べて二核構造の安定性は低い. この様に既報のカルボン酸含有二核鉄錯体は, 1) リンカー部位が剛直であるため Fe•••Fe 間距離を柔軟に変化させることができない, 2) 溶液中で二核構造が不安定である等の問題があり, 二核鉄を有する sMMO の機能や構造を模倣するモデル化合物として十分なものとはいえない. 実際にこれらの錯体は H₂O₂ を酸化剤とするアルケンのエポキシ化反応に対してほとんど触媒活性を示さない. これに対して **2** は, 1) リンカー部位が柔軟であるために金属間距離を柔軟に変化させることができ, 2) 溶液中で二核構造が安定であることなどの利点があり, 高い触媒活性が期待できる.

錯体 **2** が触媒する H₂O₂ を酸化剤とするアルケンのエポキシ化反応

2005 年に小寺らは **1** が触媒する H₂O₂ を酸化剤とするアルケンのエポキシ化反応を報告しており, 基質として *cis*-cyclooctene, *trans*- β -methylstyrene, *cis*- β -methylstyrene を用いたときに酸化生成物であるエポキシドが H₂O₂ あたりそれぞれの収率 75%, 91%, 79% で選択的に生成することを報告している^[12]. そこで **2** が触媒する H₂O₂ を酸化剤とするアルケンのエポキシ化反応について検討した. ここで **1** の場合と異なり, **2** の反応では塩基として Et₃N を加えた. これは適量の Et₃N を加えるとエポキシドの収率が向上

するためである。Et₃N 不在下では H₂O₂ 利用率が低下した。これは H₂O₂ から水素イオンが解離せず、ペルオキシ錯体が生成しにくいと考えられる。錯体 **2** に対して 3 当量の Et₃N を加えたときに最も高いエポキシド収率を与えた。H₂O₂ を加える時間を短くするとエポキシド収率は低下した。これは **2** と H₂O₂ の反応によって生じる中間体が強いカタラーゼ活性をもつためと考えられる。そこで H₂O₂ の定常濃度を下げたため、シリンジポンプを用いて 5 時間かけてゆっくり加えた。これらの結果と **1** で過去に報告された結果^[12]との比較を Table 3-3 に示す。

Table 3-3. Oxidation of alkenes with H₂O₂ catalyzed by **1** and **2**.

Substrate	Epoxide Yield (%) ^d		RC(%) ^e		TON ^f	
	1	2	1	2	1	2
<i>cis</i> -cyclooctene	75 ^a	15 ^b	-	-	7.5	1.5
<i>trans</i> -β-methylstyrene	91 ^a	99 ^b	99	98	9.1	9.9
<i>trans</i> -β-methylstyrene	-	99 ^c	-	99	-	120
<i>cis</i> -β-methylstyrene	79 ^a	43 ^b	63	-73	7.9	4.3

(a) H₂O₂ (10 μmol) in MeCN (1 mL) was added to a solution of **1** (1 μmol) and substrate (1 mmol) in MeCN (1 mL) by syringe pump over 0.5 h under Ar at 298 K. (b) H₂O₂ (10 μmol) in MeCN (1 mL) was added to a solution of **2** (1 μmol) and substrate (1 mmol) in the presence of Et₃N (3 μmol) in MeCN (1 mL) by syringe pump over 5 h under Ar at 298 K. (c) H₂O₂ (120 μmol) in MeCN (10 mL) was added to a solution of **2** (1 μmol) and substrate (1 mmol) in the presence of Et₃N (3 μmol) in MeCN (1 mL) by syringe pump over 20 h under Ar at 298 K. (d) Yield based on H₂O₂. (e) RC(%)=100 × (*trans* - *cis*) / (*cis* + *trans*). (f) Turnover number (TON) = [epoxide] / [catalyst].

錯体 **2** を触媒, *cis*-cyclooctene, *trans*-β-methylstyrene, *cis*-β-methylstyrene を基質としてそれぞれ用いて Ar 下, MeCN 中で錯体に対して 3 当量の Et₃N を加え, H₂O₂ をシリンジポンプでゆっくりと加えた。その後 30 分間反応させ, 酸化生成物を GC で定量した。その結果, H₂O₂ あたりのエポキシド収率は *cis*-cyclooctene, *trans*-β-methylstyrene, *cis*-β-methylstyrene に対してそれぞれ 15%, 99%, 43%であった。この反応では *cis*-diol は全く生成せず, 高選択的にエポキシドのみが生成した。また錯体の触媒としての耐久性を評価するために触媒回転数について検討した。*trans*-β-methylstyrene 存在下, **2** に対して 120 当量の H₂O₂ を加えると選択的にエポキシドが生成した。このときの触媒回転数は 120 回であり, 定量的であった。この様に **2** は触媒としての高い耐久性を有することが示された。

次に同様の反応を O₂ 雰囲気下で行ったところエポキシドの収率は大きく低下し, 代わりに benzaldehyde が主生成物として生成した。O₂ 雰囲気下で *trans*-β-methylstyrene と *cis*-β-methylstyrene から得られる benzaldehyde の H₂O₂ 当たりの収率を Table 3-4

に示す.

Table 3-4. Oxidation of alkenes with H₂O₂ catalyzed by **2** under O₂.

Substrate	Benzaldehyde Yield (%) ^{a,b}	TON ^c
<i>trans</i> - β -methylstyrene	98	9.8
<i>cis</i> - β -methylstyrene	40	4.0

(a) H₂O₂ (10 μ mol) in MeCN (1 mL) was added to a solution of **2** (1 μ mol) and substrate (1 mmol) in the presence of Et₃N (3 μ mol) in MeCN (1 mL) by syringe pump over 5 h under Ar at 298 K. under O₂. (b) Yield based on H₂O₂. (c) Turnover number (TON) = [benzaldehyde]/[catalyst].

この反応ではアルケンの一電子酸化体であるカチオンラジカルが生じ、これが O₂ と反応して多電子酸化され、benzaldehyde が生成したと考えられる。この事実は酸化活性種がアルケンを一電子酸化し、カチオンラジカルが生じることを示している。嫌気下の反応では、生じたカチオンラジカルは酸化活性種からの酸素原子のリバウンドを受けてエポキシドが生じる。sMMO による基質の一原子酸素化は、radical-clock 反応などの証拠から radical-rebound 機構で進行すると推定されている^[16]。この様に **2** は sMMO に類似した一原子酸素化を触媒し、sMMO の配位環境だけでなくその機能を再現する優れた機能モデルである。従って **2** は非ヘム二核鉄酸化酵素のカルボキシラト配位の効果について研究する構造・機能モデルとして適しているといえる。しかしこの反応の問題点は高収率を得るためには H₂O₂ を加えるのに 5 時間を必要とすることであり、**1** が触媒するアルケンのエポキシ化に比べると 10 倍の反応時間がかかる^[12]。この原因として **2** と H₂O₂ の反応により生じるペルオキシ中間体の活性化に時間がかかること、さらに **2** から生じる酸化活性種が高いカタラーゼ活性を示すことなどが考えられる。これまでに報告されたカルボン酸含有二核鉄錯体^{[11][12]}は、基質酸化活性をほとんど示さない(酸化剤あたりの収率は 0~1%)。一方、**2** が高い基質酸化活性を示すことは Table 3-3 に示されたエポキシドの収率から明らかであり、その理由として 1)ペルオキシ中間体の O-O 結合の開裂による二核鉄(IV)オキシ酸化活性種の生成、2)二核化配位子による溶液中での二核構造の高い安定性、3)柔軟なエチレン鎖による柔軟な Fe•••Fe 間距離による最適化などが考えられる。この様に **2** は BPG₂E により、sMMO と類似の carboxylato-rich 配位環境をもちながら、二核構造を安定に保持して金属間距離を柔軟に変化させることができる。このために O-O 結合開裂による酸化活性種の生成が容易になり、効率的な基質酸化反応が実現したと考えられる。従来のカルボン酸含有二核鉄錯体との最も重要な違いはペルオキシ中間体から二核鉄(IV)オキシ酸化活性種の生成であると考えられる。その理由として BPG₂E 二核化配位子がエチレンスパーサーで 2 つの配位部位を化学結合で繋いでいるためにペルオキシ中間体が最安定構造にはならず、O-O 結合開裂が起こりやすくなっていることが考えられる。これは 6-hpa と同様に BPG₂E によって双安定

性が実現されたためであるかもしれない。錯体 **2** と H_2O_2 の反応でペルオキシ中間体が生成し、この O-O 結合開裂により二核鉄(IV)オキソ酸化活性種が生成することが以下に示す分光学的測定から明らかにされた。

錯体 **2** と H_2O_2 の反応で生じる中間体 **2a** の電子スペクトルによる検出

錯体 **2** と H_2O_2 の反応によって生じる中間体の検出のために -10°C で電子スペクトルを追跡した。なおこの反応によって生じる中間体は、MeCN に難溶であるため、混合溶媒である MeCN/ H_2O (v/v = 10 : 1) を用いた。錯体 **2** の 0.5 mM の MeCN/ H_2O 溶液に対して、 -10°C で 3 当量の Et_3N を加えた後、100 当量の H_2O_2 を加えると溶液は深紫色に変化し、546 nm ($\epsilon = 1300 \text{ M}^{-1}\text{cm}^{-1}$) に特徴的な吸収を示した。この電子スペクトルの変化を Fig.3-5 に示す。

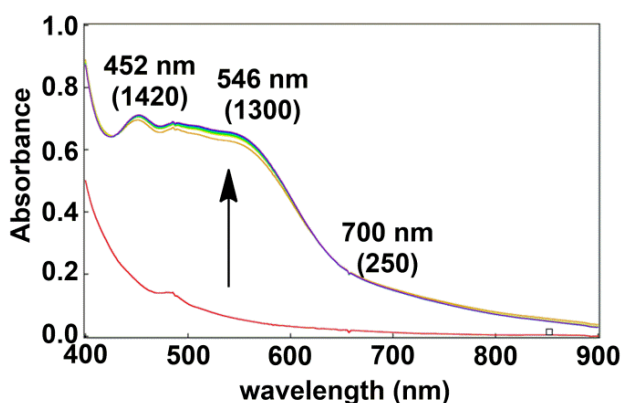


Figure 3-5. Electronic absorption spectral change in the formation of the intermediate **2a** upon addition of 3 equiv. of Et_3N and 100 equiv. of H_2O_2 to **2** (0.5 mM) in MeCN/ H_2O (10 : 1, v/v) at 263 K under Ar. Each spectrum is recorded at 5 second interval.

2005年に鈴木らは、6-Me₂-BPP配位子を用いた μ -オキソ- μ -ペルオキシ二核鉄(III)錯体 $[\text{Fe}_2(\mu\text{-O})(\mu\text{-O}_2)(6\text{-Me}_2\text{-BPP})_2]$ を合成し、電子スペクトルを報告した。このスペクトルは錯体 **2** と H_2O_2 の反応で生じた中間体 **2a** の電子スペクトルとよく一致した^[10]。従って、中間体 **2a** は μ -オキソ- μ -ペルオキシ二核鉄(III)錯体であると考えられる。これは 6-hpa 配位子の二核鉄(III)錯体 **1** と H_2O_2 の反応でペルオキシ中間体 **1a** が生じた事実と一致している^[12]。第2章では、**1a** は直ちに high-spin ($S = 1$) μ -オキソジオキソ二核鉄(IV)錯体 **1b** に変換され、基質として *trans*- β -methylstyrene を加えると **1b** の 612 nm の吸収の減衰が大きく加速されることを述べた。そこで **2a** に *trans*- β -methylstyrene を加えたときに中間体の減衰が加速されるかを調べた。基質非存在下において、 -10°C で **2a** の自己分解速度を測定した結果を Fig. 3-6 に、また *trans*- β -methylstyrene の濃度を変化させたときの **2a** の分解速度定数 k_{obs} を基質濃度に対してプロットした図を Fig. 3-7 に

それぞれ示す.

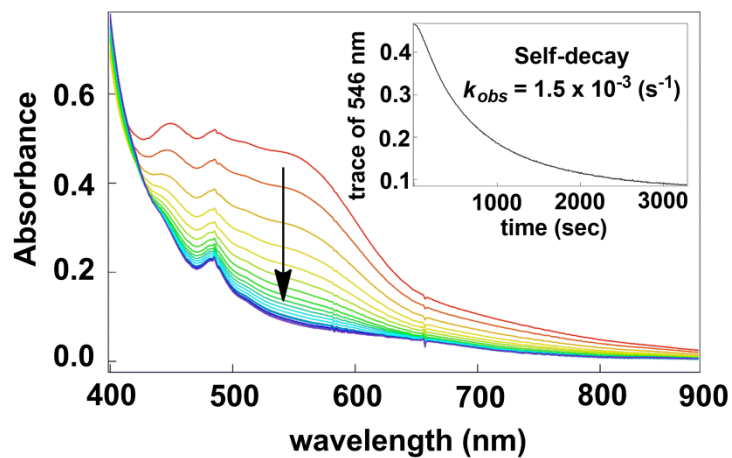


Figure 3-6. Electronic absorption spectral change upon decomposition of **2a** (0.5 mM) in MeCN/H₂O (10 : 1, v/v) at 263 K (insert: time trace of absorbance at 546 nm).

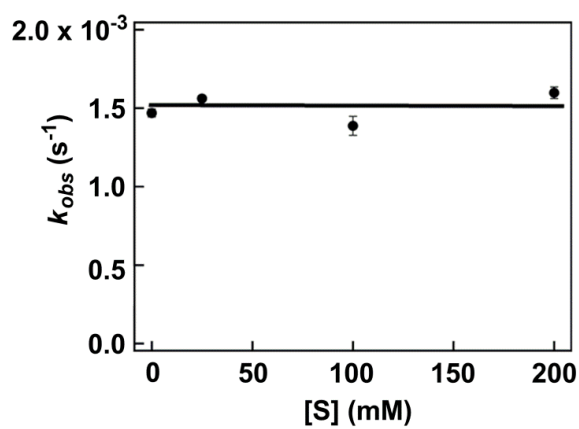


Figure 3-7. Plot of k_{obs} vs. $[\text{S}]$, the substrate concentration, in the reaction of **2a** (0.5 mM) with *trans*- β -methylstyrene (with 0 eq., 50 eq., 200 eq., and 400 eq.) in MeCN/H₂O (10 : 1, v/v) at 263 K.

中間体 **2a** の自己分解を一次の式: $-\ln(A_t - A_\infty/A_0 - A_\infty)$ vs time (sec) でプロットしたところ, 良い直線関係が得られ, 自己分解速度定数を $k_{\text{obs}} = 1.5 \times 10^{-3} \text{ s}^{-1}$ と決定した. 次に基質として *trans*- β -methylstyrene を加え, **2a** の減衰を測定して得られた速度定数は基質の濃度によらず, $1.5 \times 10^{-3} \text{ s}^{-1}$ となり, 自己分解速度定数と同じであった. 従って **2a** と基質の反応は律速段階ではない. そこで **2a** の O-O 結合開裂により真の酸化活性種が生成する反応が律速段階となる可能性が考えられる. その場合, 溶液中の分光測定では O-O 結合開裂による μ -オキソジオキソ二核鉄(IV)錯体の生成は検出できない. これにより **2** が触媒するアルケンエポキシ化の反応速度が遅いことを説明できる.

錯体 **2** と H_2O_2 の反応で生じる中間体 **2a** の CSI-MS スペクトルによる検出

錯体 **2** と H_2O_2 の反応により生じる中間体 **2a** の cold spray ionization (CSI) mass スペクトルを Fig. 3-8 に示す. なお **2a** は MeCN に難溶であるため, MeCN/ H_2O (v/v = 10 : 1) を溶媒として用いた. 50 当量の H_2O_2 を用いた場合, $m/z = 699$ にメインピークが現れた. これは $\{\text{H}[\text{Fe}_2\text{O}_3(\text{BPG}_2\text{E})]\}^+$ の質量に相当し, 同位体パターンの実測値は理論値とよく一致した. 一方, ^{18}O ラベルした $\text{H}_2^{18}\text{O}_2$ を用いた場合, 2 マスおよび 4 マスユニットだけシフトした $m/z = 701$ と 703 にマスピークを与えた. 4 マスユニットシフトしたことから中間体 **2a** には $\text{H}_2^{18}\text{O}_2$ 由来の 2 原子の ^{18}O が含まれることがわかり, ^{18}O - ^{18}O の存在が示唆され, 中間体 **2a** が μ -オキソ- μ -ペルオキソ二核鉄(III)錯体である可能性が示唆された. これは後述する共鳴ラマンスペクトルの結果からも支持された.

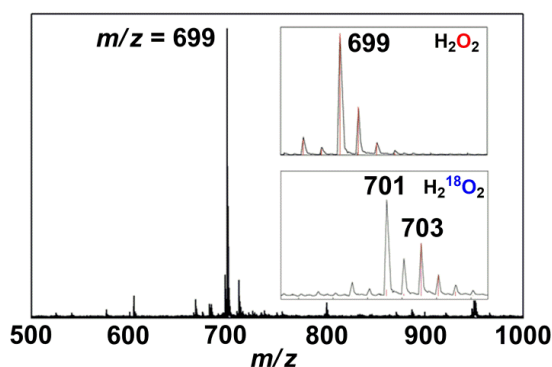


Figure 3-8. Cold-spray ionization (CSI)-MS spectra of **2a** in MeCN/ H_2O (10:1, v/v) showed a major peak at m/z 699 corresponding to $\{\text{H}[\text{Fe}_2\text{O}_3(\text{BPG}_2\text{E})]\}^+$. The isotope patterns of the major peak observed with (top) $\text{H}_2^{16}\text{O}_2$ and (bottom) $\text{H}_2^{18}\text{O}_2$ are shown in the insets. The red lines are theoretical isotope patterns.

また 2 マスシフトは μ -オキソ- μ -ペルオキソ二核鉄(III)錯体 **2a** の O-O 結合の開裂が起こっていることを示唆する結果として重要である. 中間体 **2a** の ^{18}O - ^{18}O は, そのままの状態では ^{16}O 原子と交換できない. 従って CSI MS の結果は **2a** の O-O 結合開裂によ

り $^{18}\text{O}=\text{Fe}-^{16}\text{O}-\text{Fe}=\text{O}$ が生成し、1つの $\text{Fe}=\text{O}$ のオキソ酸素が溶媒の H_2^{16}O と交換して $^{16}\text{O}=\text{Fe}-^{16}\text{O}-\text{Fe}=\text{O}$ が生じたために 2 マスユニットだけシフトしたと考えることができる。ここで O-O 結合開裂が律速にも関わらず、 $^{16}\text{O}=\text{Fe}-^{16}\text{O}-\text{Fe}=\text{O}$ が観測されたのは電圧を印加してイオン化させて測定する Mass 条件下において O-O 結合の開裂が促進されたためと考えられる。

次に **2** を $\text{MeCN}/\text{H}_2^{18}\text{O}$ ($v/v = 10 : 1$) 中 30 分間 70°C で加熱して得られた錯体の ESI MS スペクトルを Fig. 3-9 に示す。これは $m/z = 815, 817$ にピークを示し、強度比は $14 : 86$ であった。これらは $\{[\text{Fe}_2^{16}\text{O}(\text{BPG}_2\text{E})](\text{CF}_3\text{SO}_3)\}^+$ と $\{[\text{Fe}_2^{18}\text{O}(\text{BPG}_2\text{E})](\text{CF}_3\text{SO}_3)\}^+$ の質量に相当し、 $\mu\text{-}^{16}\text{O}$ の酸素原子が H_2^{18}O の ^{18}O で置換されて 86% だけ $\mu\text{-}^{18}\text{O}$ -label されたといえる ($\mu\text{-}^{16}\text{O} : \mu\text{-}^{18}\text{O} = 14 : 86$)。

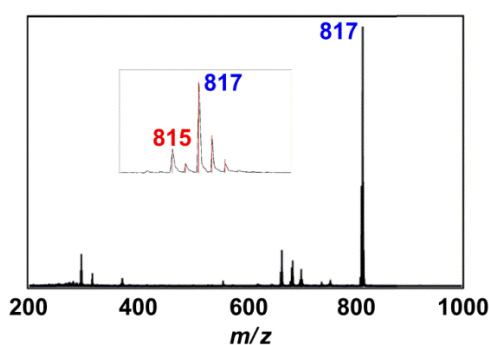


Figure 3-9. ESI-MS spectrum of $[\text{Fe}_2(\mu\text{-}^{18}\text{O})(\text{H}_2^{18}\text{O})_2(\text{BPG}_2\text{E})](\text{OTf})_2$ (^{18}O -labeled-**2**) in $\text{MeCN}/\text{H}_2\text{O}$ (10:1, v/v) at room temperature. Inset shows the isotope pattern of molecular ion peak, where the red line shows theoretical isotope pattern calculated for a $14 : 86$ mixture of **2** and ^{18}O -labeled-**2**.

$\mu\text{-}^{18}\text{O}$ -label された $[\text{Fe}_2(\mu\text{-}^{18}\text{O})(\text{H}_2\text{O})_2(\text{BPG}_2\text{E})](\text{TfO})_2$ ($\mu\text{-}^{18}\text{O}$ -**2**) を $\text{MeCN}/\text{H}_2^{18}\text{O}$ ($v/v = 10 : 1$) に溶かし、 Et_3N を加えた後、50 当量の $\text{H}_2^{18}\text{O}_2$ と反応させて得られた CSI MS スペクトルを Fig. 3-10 に示す。このスペクトルには $\{[\text{Na}[\text{Fe}_2^{16\text{or}18}\text{O}_3(\text{BPG}_2\text{E})]]^+\}$ に相当する同位体ピークが $m/z = 721, 723, 725, 727$ に観測された。そのピーク強度比は、それぞれ $1 : 7 : 21 : 71$ であった。6 マスシフトした値 $m/z = 727$ がメインピークとして得られたことは $\mu\text{-O}$ および $\mu\text{-peroxo}$ の両方が ^{18}O で full-label されたことを示しており、中間体 **2a** が $\mu\text{-O}$ および $\mu\text{-peroxo}$ をもつことが示された。ここで生じた中間体では、full-label された $\text{Fe}_2^{18}\text{O}_3$ と 2 つだけ ^{18}O -label された $\text{Fe}_2^{16}\text{O}^{18}\text{O}_2$ のピーク強度の比は $82 : 18$ であった。これは $\text{MeCN}/\text{H}_2^{18}\text{O}$ ($v/v = 10 : 1$) 中で $\mu\text{-}^{18}\text{O}$ -label された $\mu\text{-}^{18}\text{O}$ -**2** の $\mu\text{-}^{18}\text{O}$ と $\mu\text{-}^{16}\text{O}$ の割合である $86 : 14$ と良く一致した。しかしこの比が完全には一致せず、full-label された割合がわずかに減少しているのは $^{18}\text{O}=\text{Fe}-^{18}\text{O}-\text{Fe}=\text{O}$ が系中の微量の H_2^{16}O と反

応して末端オキシの ^{18}O が ^{16}O に交換したためであると考えられる。一方、6-hpa の錯体 **1b** では、 Fe(IV)=O と水分子の交換は観測されない^[12]。これは 6-hpa と BPG_2E のドナー性の違いであり、**2a** では、 BPG_2E のカルボキシラトによって鉄(IV)のルイス酸性が低下し、末端オキシ酸素の交換が起こりやすくなったことを示唆している。

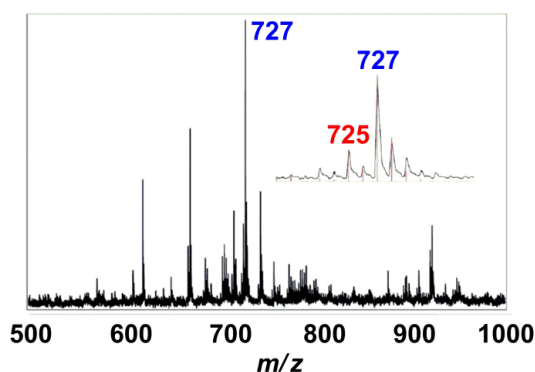


Figure 3-10. CSI-MS spectra of $^{18}\text{O}_3\text{-2a}$ obtained upon reaction of ^{18}O -labeled-**2** with $\text{H}_2^{18}\text{O}_2$ in $\text{MeCN}/\text{H}_2^{18}\text{O}$ (10 : 1, v/v) showed a major peak at m/z 727 corresponding to $\{\text{Na}[\text{Fe}_2\text{O}_3(\text{BPG}_2\text{E})]\}^+$. The isotope pattern of the major peak with theoretical red lines calculated for 18 : 82 mixture of $^{18}\text{O}_2$ -labeled **2a** and $^{18}\text{O}_3$ -labeled **2a** is shown.

中間体 **2a** の共鳴ラマンスペクトル

錯体 **2** と H_2O_2 の反応により生じる中間体 **2a** の共鳴ラマンスペクトルを Fig. 3-11 に示す。中間体 **2a** は 546 nm に強い吸収を示すので近傍の 607 nm の Ar レーザーを用いてスペクトル測定を行った。 $\text{H}_2^{16}\text{O}_2$ を用いると 835 cm^{-1} にラマンバンドを示し(Fig. 3-11 (a)), $\text{H}_2^{18}\text{O}_2$ を用いると 51 cm^{-1} だけ down shift した 784 cm^{-1} にラマンバンドを示した(Fig. 3-11 (b))。一般にペルオキシ基の O-O の伸縮振動は $822\text{-}919\text{ cm}^{-1}$ に観測され^[17], ^{18}O による down shift の理論値は 48 cm^{-1} である。一方、 Fe(IV)=O の伸縮振動は $797\text{-}843\text{ cm}^{-1}$ に観測されることが知られており^[18], ^{18}O による down shift の理論値は 36 cm^{-1} である。ここで観測された 835 cm^{-1} のラマンバンドは O-O と Fe(IV)=O のいずれの範囲にも入っているが、同位体シフトの値は 51 cm^{-1} であり、O-O の伸縮振動の同位体シフトの理論値 48 cm^{-1} と近い。従って観測されたラマンバンドは O-O 伸縮振動に帰属できる。これを CSI MS の結果と合わせて考えると、**2** と H_2O_2 の反応によって生じる中間体 **2a** は μ -オキシ- μ -ペルオキシ二核鉄(III)錯体であると結論される。

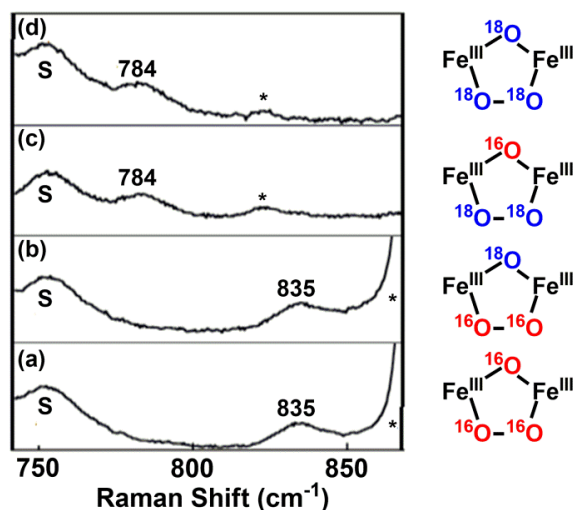


Figure 3-11. RR spectra of **2a** in MeCN at 243 K obtained with excitation at 607 nm. The sample were prepared by treating **2** or ^{18}O -labeled-**2** with 500 equiv. of $\text{H}_2^{16}\text{O}_2$ or $\text{H}_2^{18}\text{O}_2$. ((a) **2**/ $\text{H}_2^{16}\text{O}_2$, (b) ^{18}O -labeled-**2**/ $\text{H}_2^{16}\text{O}_2$, (c) **2**/ $\text{H}_2^{18}\text{O}_2$, and (d) ^{18}O -labeled-**2**/ $\text{H}_2^{18}\text{O}_2$) in the presence of 2 equiv. of Et_3N . The numbers shown in the spectra are the corresponding vibration bands of **2a**. "S" and "*" mean the solvent band and H_2O_2 , respectively.

第2章で示した様に6-hpaの μ -オキソ- μ -ペルオキソ二核鉄(III)錯体**1a**は第2章のFig. 2-3 (A)の赤線から 826 cm^{-1} にO-Oの伸縮振動を示すことを述べた。今回得られた**2a**の 835 cm^{-1} のO-O伸縮振動は**1a**よりも $+9\text{ cm}^{-1}$ 大きく、O-O結合が強くなっているといえる。これは**2a**のO-O結合が開裂しにくいことを示唆しており、**2a**にはカルボキシラト基が存在し、これがO-O結合の安定性に寄与しているのかもしれない。これは**2**の酸素活性化機構において**2a**のO-O結合開裂が律速段階となる事実と一致している。 H_2^{18}O 存在下での共鳴ラマン測定の結果をFig. 3-10 (c), (d)に示す。ここで、もし**2a**のO-O結合開裂が起こり、 μ -オキソジオキソ二核鉄(IV)錯体(**2b**)が観測されるならば、末端オキソ酸素は交換可能であり、相当する同位体シフトが観測できると考えられる。しかし H_2^{18}O 存在下での測定ではラマンバンドは全くシフトせず、共鳴ラマン測定条件下では**2a**のO-O結合開裂が起こらないことがわかった。これは吸収スペクトルにおける**2a**と $\text{trans-}\beta$ -methylstyreneとの反応の速度解析結果と一致しており、溶液中で**2a**のO-O結合開裂による**2b**の生成を観測することは困難である。そこで**2a**を固体で単離し、これを用いてメスバウアースペクトル測定を行った。

錯体**2**と H_2O_2 の反応で生じる中間体**2a**の単離

前述の様に、溶液中では**2a**のO-O結合開裂が律速となるため、**2b**の生成を観測することは困難である。ここでは**2a**の単離法を示す。錯体**2** (50 mg)をMeCNに溶かし、

窒素雰囲気下で3当量の Et_3N を加えるとオレンジ色の溶液は赤褐色に変化して完全に溶解した。この溶液を -40°C まで冷却した後、500当量の $\text{H}_2\text{O}_2/\text{MeCN}$ 溶液を加えると溶液は深紫色となった。これを -40°C に保ち攪拌し、30分後、この溶液に -40°C に冷やした Et_2O を加えて紫色の固体を析出させた。この固体を -40°C に冷やした Et_2O を用いて繰り返し洗浄し、上澄みをパスツールピペットで除去した。この洗浄操作を窒素雰囲気下で数回繰り返しした。この暗紫色の固体は低温では安定であるが、 H_2O_2 存在下で 0°C 以上ではカタラーゼ活性を示し、室温付近では直ちに分解した。そこで暗紫色の固体を Et_2O で洗浄後、残った H_2O_2 を除去するために、 -40°C で3週間、高真空(10^{-6} Torr)で減圧乾燥した。このようにして単離した固体の元素分析結果は酸素原子が3つ結合した錯体の値と0.5%以内の誤差でよく一致した(Table 3-5 参照)。この結果から単離された固体は **2** に H_2O_2 が反応して生じた中間体 **2a** であると考えられる。ここで得られた固体を用いてメスバウアースペクトル及び IR スペクトルを測定した。

Table 3-5. Elemental analysis of **2** and purple solid.

Complex		C	H	N
2 ·2H ₂ O	<i>Exp.</i>	37.08	3.70	8.11
	<i>Calcd.</i>	37.22	3.65	8.16
Purple solid	<i>Exp.</i>	42.63	5.90	9.82
	<i>Calcd.</i>	42.77	5.60	9.98
[Fe(O ₃)(BPG ₂ E)]·8H ₂ O				

単離した中間体 **2a** のメスバウアースペクトル

メスバウアースペクトルでは鉄の原子価状態や電子状態を異性体シフト(I.S.)と四極子分裂(Q.S.)の値から知ることができる。従って単離した中間体の固体のメスバウアースペクトルの異性体シフト(I.S.)と四極子分裂(Q.S.)から O-O 結合が開裂してオキソ二核鉄(IV)錯体が生じているかどうかの証拠を得ることができる。単離した暗紫色の粉末を -40°C 下で高純度 Al 箔(99.999%)に包み、ホルダーにサンプリングしメスバウアースペクトルを各温度(17~293 K)で測定した結果を Fig. 3-12 に示す。この図に示す点線が実測のデータであり、その平均値が黒色の線で示されている。さらにこの黒線のスペクトルに含まれる複数の成分を赤色、青色、及び緑色の deconvolution スペクトルで示す。ここで重要なのは赤色で示した成分(a)と青色で示した成分(b)である。緑色の成分は極低温でのみ観測される微量の不純物であり、鉄(II)に帰属される。

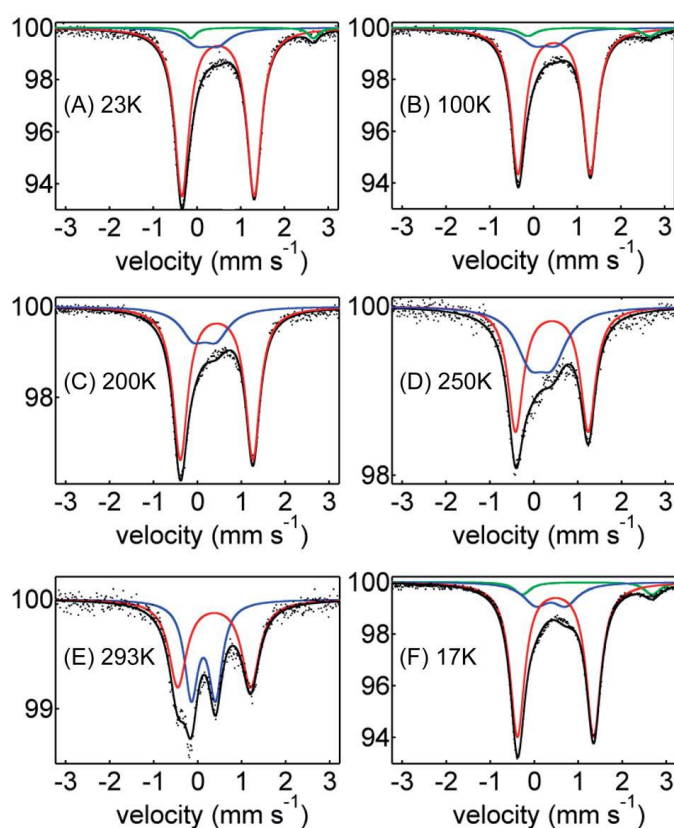


Figure 3-12. Zero field Mossbauer spectra of the isolated solid, recorded by raising the temperatures at (A) 23 K, (B) 100 K, (C) 200 K, (D) 250 K, (E) 293 K, (F) 17 K. The black line is the least-square fitting to the raw data, and the red (component **a**), blue (component **b**), and green (component **c**) lines are the deconvolution spectra corresponding to *m*-oxo-*m*-peroxodiiron(III) **2a**, μ -oxodioxodiiron(IV) **2b**, and diiron(II) complex.

メスバウアースペクトルは、液体ヘリウム温度から室温付近まで温度を上げて測定した。このとき、23, 100, 200, 250, 293 Kの温度でスペクトルを得た。さらに同じサンプルをそのまま用いて室温付近から液体ヘリウム温度(17 K)まで温度を下げて再びメスバウアースペクトルを測定した。これらの結果を Fig. 3-12 (A) 23 K, (B) 100 K, (C) 200 K, (D) 250 K, (E) 293 K に示し、再冷却して測定したスペクトルを(F) 17 K に示す。ここで (A) 23 K のメスバウアースペクトルに含まれる赤線(a)と青線(b)の2成分のそれぞれの異性体シフト(I.S.)と四極子分裂(Q.S.)の値を示すと、赤色の成分(a)は I.S. $\delta = 0.481(2)$ mm/s, Q.S. $\Delta E_Q = 1.657(2)$ mm/s, 青色の成分(b)は I.S. $\delta = 0.2(3)$ mm/s, Q.S. $\Delta E_Q = 0.40(6)$ mm/s であった。23 K におけるスペクトルは(a)の成分が 90%, (b)の成分が 10%であった。各温度の(a) : (b)の割合はそれぞれ, 90 : 10 (23 K), 85 : 15 (100 K), 76 : 24 (200 K), 59 : 41 (250 K), 45 : 55 (293 K)であり、室温付近まで温度を上昇させ

ると(a)は減少し, (b)の割合が増加した.

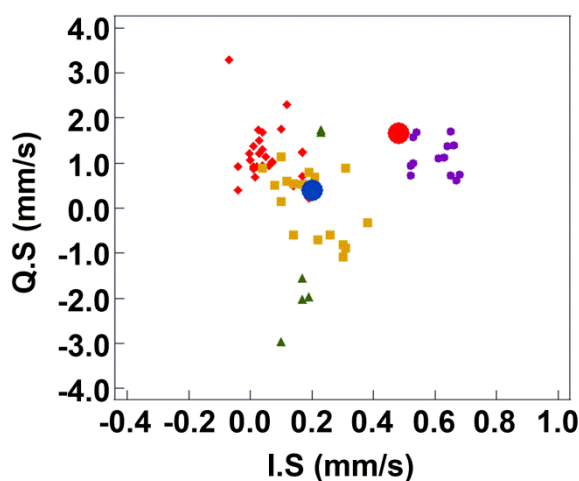


Figure 3-13. Plot of Q.S. vs. I.S., red: low-spin iron(IV), yellow brown: high-spin iron(IV), purple: high-spin iron(III), green: low-spin iron(III). ● (red) and ● (blue) show the component **a** and the component **b** at 23 K, respectively.

Table 3-6. Mossbauer parameter of various diiron complexes and components **a** and **b**.

Complex	I.S. (mm/s)	Q.S. (mm/s)
component a (23-293K)	0.481-0.377	1.657-1.660
oxoperoxodiiron(III) (80K) ^[10]	0.50	1.46
peroxodiiron(IV) in P ^[19]	0.53-0.68	1.51-1.91
component b (23-293 K)	0.13-0.26	0.40-0.55
high-spin oxodiiron(IV) in Q ^[2,20]	0.14-0.21	0.53-0.68

ここで既報の high-spin 鉄(III)錯体, low-spin 鉄(III)錯体, high-spin 鉄(IV)錯体, low-spin 鉄(IV)錯体のメスバウアーデータに基づいて横軸を I.S., 縦軸を Q.S.とする plot を Fig. 3-13 に示す^[22a,25]. またこの中に成分(a), (b)の異性体シフトと四極子分裂の値に基づき plot したものを大きな赤丸と青丸で示す. Fig. 3-13 の紫色の plot は high-spin 鉄(III)錯体であり, 黄褐色の plot は high-spin 鉄(IV)錯体である. 従ってこの図から赤丸の成分(a)は high-spin 鉄(III)錯体のグループに入り, 青丸の成分(b)は high-spin 鉄(IV)錯体のグループに入ることがわかる. Table 3-6 に鈴木らが報告した μ -オキソ- μ -ペルオキソ二核鉄(III)錯体, sMMO の中間体 P と活性種 Q の異性体シフト, 四極子分裂の値を今回得られた(a), (b)のデータと比較して示す. 鈴木らの μ -オキソ- μ -ペルオキソ二核鉄(III)錯体の固体状態のメスバウアーデータ(80 K)は $\delta = 0.5$ mm/s, $\Delta E_Q = 1.46$ である^[10]. Lippard らが Bath 由来の sMMO のヒドロキシラーゼ(MMOH)で観測した中間体 P のメスバウアーデ

ータは、 $\delta = 0.53\text{-}0.68$ mm/s, $\Delta E_Q = 1.51 - 1.91$ mm/s である^[19]. これらは赤色の成分(a)の値 $\delta = 0.481(2)$ mm/s, $\Delta E_Q = 1.657(2)$ mm/s とよく一致し, Fig. 3-13 で示された様に, 成分(a)は high-spin 鉄(III)錯体であり, 鈴木らの μ -オキソ- μ -ペルオキソ二核鉄(III)錯体と類似した錯体であると考えられる. 成分(b)では, 23 - 293 K の範囲で $\delta = 0.131(3) - 0.260(2)$ mm/s, $\Delta E_Q = 0.40(6) - 0.55(3)$ mm/s であり, sMMO の活性種 Q の値 $\delta = 0.14 - 0.21$ mm/s, $\Delta E_Q = 0.53 - 0.68$ mm/s とよく一致した^{[2][20]}. 既報の high-spin ($S = 2$)鉄(IV)オキソ錯体は $\delta = 0.1 - 0.26$ mm/s, $\Delta E_Q = 0.5$ mm/s 前後の値であり, low-spin ($S = 1$)鉄(IV)オキソ錯体では Q.S が $\Delta E_Q = 1 - 2$ mm/s と非常に大きな値である^[18a,21,22,25]であることは Fig. 3-13 から明らかである. これらの値の比較から, 成分(b)は high-spin ($S = 2$)オキソ二核鉄(IV)錯体であると帰属できる. 従って赤色の成分(a)は μ -オキソ- μ -ペルオキソ二核鉄(III)錯体(2a)であり, 青丸の成分(b)は 2a の O-O 結合開裂により生じた μ -オキソジオキソ二核鉄(III)錯体(2b)であると帰属できる.

また成分(a), (b)が原料や分解物でないことを示すため, 2 及び単離した 2a を室温で分解させたサンプルのメスバウアースペクトルを測定した. 2 及び分解物の各温度のメスバウアースペクトルを Fig. 3-14 に, またそれぞれの I.S と Q.S の値を Table 3-7 に示す. これらから, 2 は $\delta = 0.461(2)$ mm/s, $\Delta E_Q = 1.670(2)$ mm/s, 分解物は $\delta = 0.453(2)$ mm/s, $\Delta E_Q = 1.664(2)$ mm/s に doublet を与え, 中間体のスペクトルとは全く異なっていた.

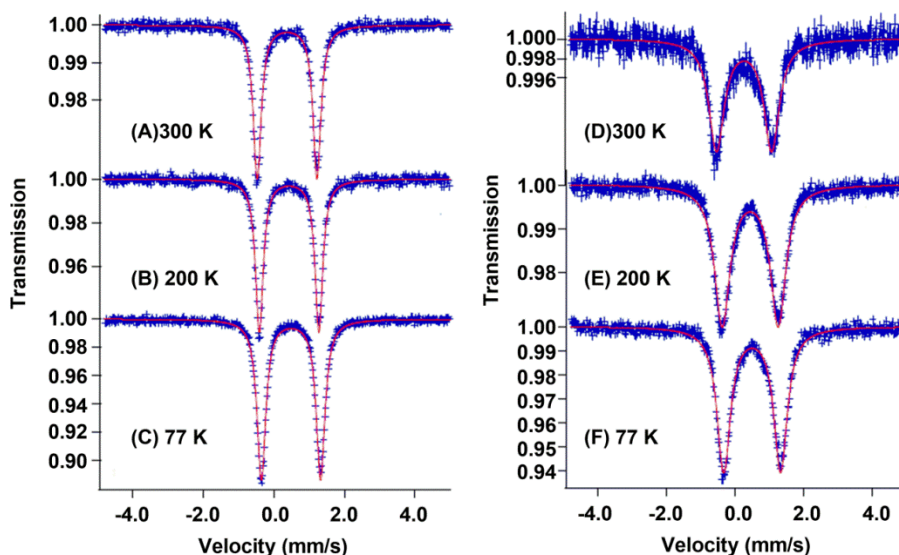


Figure 3-14. Zero field Mossbauer spectra of 2 ((A) 300K, (B) 200 K, (C) 77 K) and decomposed product ((D) 300 K, (E) 200 K, (F) 77 K).

Table 3-7. Mossbauer parameter of **2** and decomposed product.

Complex	I.S. (mm/s)	Q.S. (mm/s)
2	0.461	1.670
decomposed product (77K)	0.453	1.664
component b (23-293 K)	0.13-0.26	0.40-0.55

Fig. 3-12 (A)に示した様に、293 K まで昇温したサンプルを 17 K まで再冷却したときに得られたメスバウアースペクトルでは、成分(a)と(b)の割合(a) : (b) = 82 : 18 となり、23 K における最初のスペクトルの比 90 : 10 (23 K)をほぼ再現した。この様に温度上昇により high spin 鉄(III)から high spin 鉄(IV)への変化が起こり、その後これを再冷却すれば元の低温の状態がほぼ完全に再生された。従ってメスバウアースペクトルの温度変化を測定して high-spin 鉄(III)と high-spin 鉄(IV)が温度によって可逆的に変化していることが示された。これはカルボン酸含有二核鉄錯体を用いてペルオキシ二核鉄(III)錯体から high-spin オキシ二核鉄(IV)錯体への可逆的変換を観測した世界初の報告例であり、重要な結果である。メスバウアースペクトルの結果から、低温では主に **2a** として存在し、温度上昇により O-O 結合が開裂して **2b** へ変化した。これを再冷却すると **2b** の2つの Fe(IV)=O の末端オキシが再結合して **2a** が再生することが示された。**2a** の速度解析や共鳴ラマン測定からは O-O 結合開裂が律速であることが示されたが、CSI MS 測定における H₂¹⁸O₂ を用いた同位体ラベル実験では ¹⁸O と ¹⁶O との交換がかなりの割合で見られた。さらにメスバウアースペクトルは固体状態ではあるが **2a** の O-O 結合開裂が可逆的に進行することが示された。従って **2a** の O-O 結合開裂は比較的遅い反応ではあるが、これにより生じる2つの Fe(IV)=O は比較的速い速度で末端オキシが再結合して **2b** を再生するといえる。従って、この O-O 結合開裂と再結合は溶液中でも比較的容易に起こっていると考えられる。この様な例は単核錯体が集積して形成される二核錯体では全く報告されていない。BPG₂E の錯体は O-O 結合の開裂と再生を同時に観測できる双安定性を有するといえる。この様な双安定性を発現する理由として BPG₂E の構造的な特徴がある。即ち BPG₂E は柔軟な-CH₂CH₂-で連結した構造をもつため、二核鉄間距離を自由に変化させることができ、**2a** の O-O 結合開裂で生じる **2b** の二核構造を溶液中で保持できる。このために **2a** と **2b** の2つの状態を同時に安定化することができる。また 293 K での成分(a)の high-spin 鉄(III)錯体と成分(b)の high-spin 鉄(IV)錯体の割合を 6-hpa の二核鉄錯体と比較すると、BPG₂E 錯体では 45 : 55、6-hpa 錯体では 15 : 85 であった^[12]。従って BPG₂E 錯体では成分(b)の high-spin 鉄(IV)錯体の割合が小さい。これは **2a** の O-O 結合が BPG₂E により安定化され、**1a** と比較して O-O 結合開裂が起こりにくくなっているといえる。これは結晶構造で示された BPG₂E が *Syn* 配向を好み、6-hpa が *Anti* 配向を好むというペンダント基の立体効果によるものである。BPG₂E で導入したカルボキシラト基はその立体効果によって *Syn* 配向と類似した構造をもつべ

ルオキシ錯体を特異的に安定化していると考えられる。逆に6-hpaではペンダントピリジル基の立体効果によりペルオキシ錯体は不安定化され、O-O結合開裂が促進されると考えられる。これはペルオキシ錯体の可逆的O-O結合開裂の起こりやすさをペンダント基で制御できることを示唆する結果として興味深い。従ってキノリル基、イソキノリル基、5員環のイミダゾール基、ベンズイミダゾール基などペンダント基により配位空間を変化させれば、可逆的O-O結合開裂の制御ができるかもしれない。

単離した固体のFT-IR スペクトルによる活性種 2b の Fe^{IV}=O 振動バンドの検出

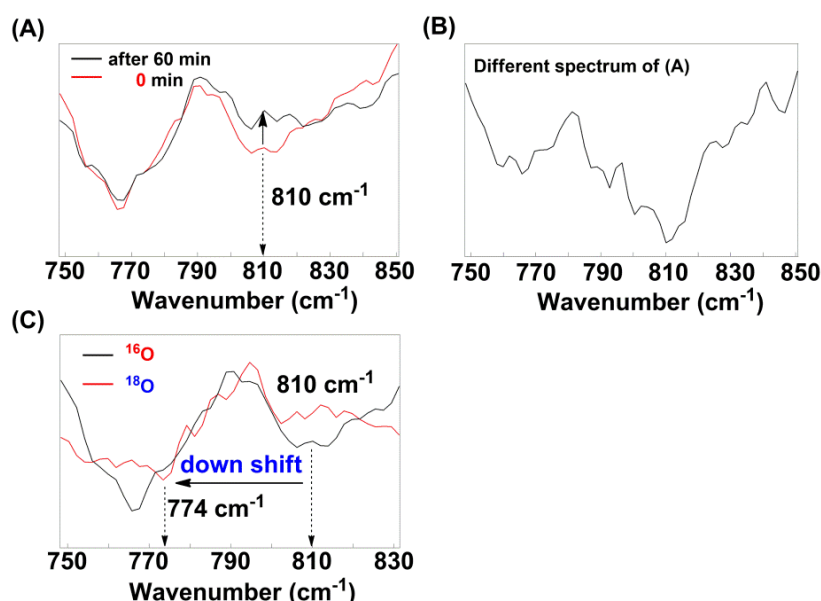


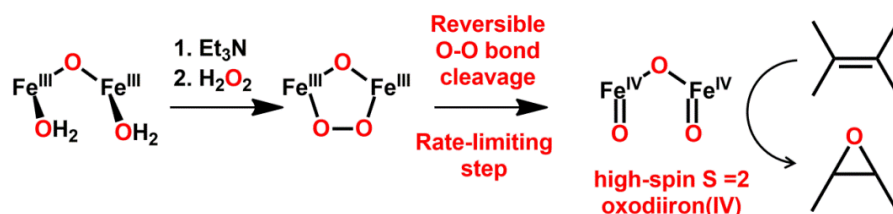
Figure 3-15. FT-IR spectra of the isolated solid recorded at room temperature; (A) red: immediately after sample charge, black: 60 min later, (B) difference spectrum of (A), (C) red: ¹⁸O-labelled, black: non-labelled.

錯体 **2** と H₂O₂ の反応により生じる暗紫色の中間体を固体で単離し、IR スペクトルを測定した。その室温の FT-IR スペクトルを Fig. 3-15 に示す。メスバウアースペクトルからは室温付近で、**2a** から **2b** への変換が起こり、ほぼ 1:1 の比でこれらが共存することが明らかになった。そこで FT-IR スペクトルを室温で測定した。Fe(IV)=O の伸縮振動バンドは Que や Nam らを含めた多数の報告例があり、その範囲は 798~843 cm⁻¹ である^[18]。今回単離した暗紫色の固体の FT-IR スペクトルは 810 cm⁻¹ に特徴的な振動バンドを示した。これは共鳴ラマンスペクトルにおいて観測された **2a** の O-O 伸縮振動である 835 cm⁻¹ とは異なり、新たな振動バンドである。また H₂¹⁸O₂ を用いて同様の実験を行うと、810 cm⁻¹ のバンドは消失し、36 cm⁻¹ だけ down shift した 774 cm⁻¹ に新たな

バンドが観測された。この **down shift** 値は、 Fe(IV)=O の同位体シフトの理論値 36 cm^{-1} と一致した。従って 810 cm^{-1} に観測されたバンドは Fe(IV)=O の伸縮振動に帰属できる。この Fe(IV)=O のバンドは、FT-IR 測定中に 1 時間以上かけてゆっくりと減衰した。この結果は基質・ H_2O_2 ・溶媒などの分解を引き起こす夾雑物を除去すれば、**2b** が室温でも安定であることを示している。これはメスバウアースペクトルで **high-spin** 鉄(IV)が室温でも十分な安定性をもって観測された事実と一致している。室温で Fe(IV)=O の伸縮振動バンドが観測できたのはカルボン酸含有配位子 BPG_2E が鉄のルイス酸性を低下させて鉄(IV)状態を安定化したためと考えられる。メスバウアースペクトルの温度変化で、低温では **2a** の **high-spin** 鉄(III)に相当する成分(a)だけが観測され、温度上昇に伴ってこれが減少するとともに **2b** の **high-spin** 鉄(IV)に帰属できる成分(b)が現れた。これは **2a** の O-O 結合が開裂して **2b** が生じたことを示す結果であるが、**high-spin** 鉄(IV)が Fe(IV)=O によるかどうかの直接的証拠が不十分であった。従って FT-IR スペクトルの結果は Fe(IV)=O の生成を直接的に示す証拠として重要である。また第 2 章の Fig. 2-3 (A)の 6-hpa 配位子の **1b** の共鳴ラマンスペクトルでは、 821 cm^{-1} に Fe(IV)=O のラマンバンドが観測されている^[12]。この 6-hpa 錯体の値を BPG_2E の **2b** で得られた 810 cm^{-1} と比較すると、 BPG_2E 錯体では -11 cm^{-1} だけ **down shift** しており、カルボン酸含有配位子が鉄(IV)のルイス酸性を低下させて Fe(IV)=O の結合を弱めているのかもしれない。これは BPG_2E の **2b** の末端オキソ酸素と水分子が容易に交換するという CSI-MS スペクトルの結果と一致している。

中間体 **2a** から活性種 **2b** への変換とこれによるアルケンエポキシ化の推定反応機構

以上の結果から、1)溶液中において **2** と H_2O_2 の反応では **2a** が生成し、2)基質酸化反応や単離された暗紫色の固体のメスバウアースペクトル、IR スペクトルから **2a** の O-O 結合が開裂して **2b** が生じることが示され、3)**2a** と基質の反応の速度論的解析から **2a** の O-O 結合開裂が律速であることが示された。Scheme 3-4 にこれらの結果に基づく反応機構を示す。



Scheme 3-4. Proposed mechanism of alkene epoxidation catalyzed by **2**.

つまり **2** が H_2O_2 と反応して **2a** が生じ、これが律速段階である O-O 結合開裂を経て

2bに変換され、活性種としてアルケンをエポキシ化する反応機構が提案できる。

DFT 計算と中間体の分解速度のアレニウスプロットから求まる活性化エネルギー

中間体 **2a** から活性種 **2b** への O-O 結合開裂の妥当性について評価するため、O-O 結合開裂のエネルギーダイアグラムを DFT 計算から推定した。この **2a** から **2b** への O-O 結合開裂のエネルギーダイアグラムを Fig. 3-16 に示す。

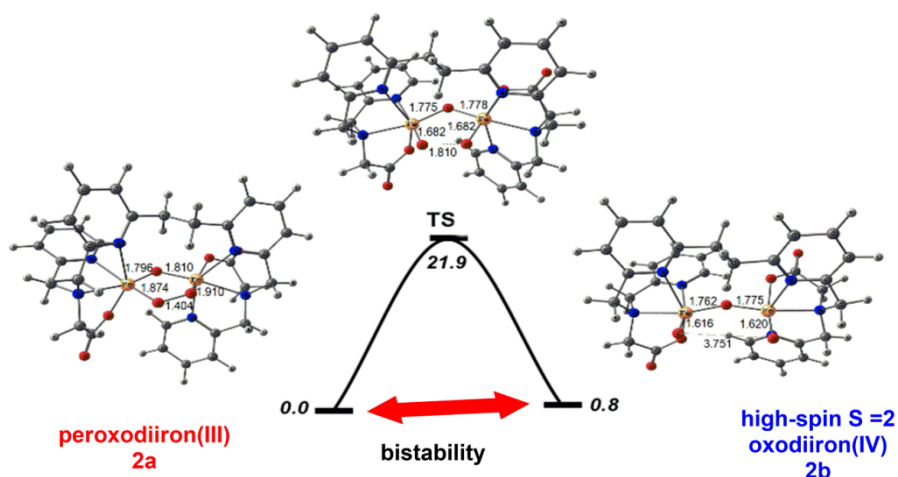


Figure 3-16. Calculated energy diagram for the O-O bond scission of **2a** to **2b**. Selected bond distances in Å are given along with the relative energies in kcal/mol.

また **2a** の様々な温度における分解速度のアレニウスプロットから活性化エネルギー E_a 22.9 kcal mol⁻¹ を見積もった (Fig. 3-17)。この活性化エネルギー E_a は DFT 計算によって推定された **2a** の O-O 結合開裂における遷移状態の活性化エネルギーの理論値 21.9 kcal mol⁻¹ とよく一致し、精度よく計算が行われていることがわかる。この様に、**2a** の O-O 結合開裂には大きな活性化エネルギーが必要であり、この反応が高温側で起こることを示している。これは高温側で O-O 結合開裂が促進され、オキソ中間体が増加するというメスバウアースペクトルの結果や O-O 結合の開裂が反応全体の律速段階である事実とよく一致する。また **2a** と **2b** のエネルギー差は 0.8 kcal/mol と見積もられた。この値は非常に小さく、メスバウアースペクトルで観測された **2a** と **2b** の双安定性とよく一致した。この DFT 計算の結果は、**2a** の可逆的 O-O 結合開裂による **2b** の生成における全ての各種分光学的測定や速度論的解析の結果をよく説明するものである。

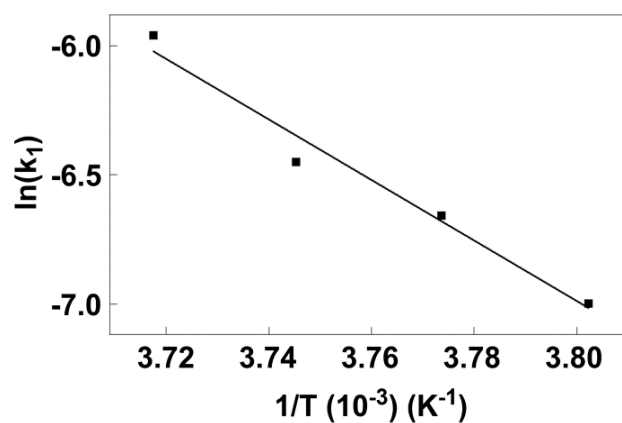


Figure 3-17. Arrhenius plot for thermal decomposition of **2a**.

これまでに記述してきた実験結果と DFT 計算から、BPG₂E は **2a** を安定化することが明らかになった。これはカルボキシラトが *Syn* 配向を好むことに起因している。カルボキシラト基はピリジル基と比較してサイズが小さいために *Syn* 配向が優先され、カルボキシラト基のサイズによる立体効果は *carboxylato-rich* な配位環境をもつ二核鉄酸化酵素において重要な役割を果たしていると考えられる。

3.4 Conclusion

第3章では、非ヘム二核鉄酸化酵素の *carboxylato-rich* な配位環境を模倣した新規カルボン酸含有配位子 BPG_2E の μ -オキシジアクア二核鉄(III)錯体 **2** を合成し、その結晶構造を決定するとともに、 H_2O_2 を酸化剤とするアルケンのエポキシ化反応、**2** と H_2O_2 の反応で生じる μ -オキシ- μ -ペルオキシ二核鉄(III)錯体 **2a** の詳細な分光学的測定を行った。これらの分光学的知見に基づいて **2a** の酸素活性化機構を明らかにするとともに、DFT 計算を行うことにより、カルボキシラトドナーが活性に及ぼす効果について明らかにした。錯体 **2** の結晶構造、**2a** の各種分光学データ、DFT 計算などの結果から二核鉄錯体におけるカルボキシラトドナーの立体的効果は **2a** の O-O 結合の安定化に重要な役割を果たしていることを明らかにした。非ヘム二核鉄酸化酵素の配位環境を模倣しつつ、その機能を再現するモデル化合物を用いてその配位環境に及ぼすカルボキシラトドナーの効果を世界で初めて明らかにすることができた本研究成果は *carboxylato-rich* な配位環境を有する非ヘム二核鉄酸化酵素の酸素活性化機構を理解するうえで有益な指針を与えるといえる。

3.5 Experimental

試薬および測定装置

試薬と溶媒については，合成中間体や錯体を除いて高純度製品を和光純薬工業，東京化成，シグマアルドリッチ社製から選んで購入した．溶媒は合成に用いているものは必要に応じて乾燥蒸留し，測定に用いているものは，基本的にすべて乾燥し，精密蒸留を行った．特に，重要な試薬の精製法を以下に示すが，2章で精製法を述べたものに関しては省略する．測定に用いた *trans*- β -methylstyrene をはじめとするアルケン類は Na 存在下で単蒸留し，使用前に，アルミナカラムを通して精製した．1,2-bis(2-bromomethyl-6-pyridyl)ethane は文献記載の方法で合成した^[12]． $\text{H}_2^{18}\text{O}_2$ は第2章の方法で合成した． ^1H NMR スペクトルは JMN-A500 spectrometer を使用した．FT-IR スペクトルは，Shimadzu FT-IR-8400 spectrometer を使用した．質量分析は JEOL JMS-DX 300 electrospray ionization mass spectroscopy (ESI-MS, Cold spray ionization (CSI-MS)) を使用した．元素分析は perkin-Elmer Elemental Analyzer (2400 series II) を使用した．吸収スペクトルは Unisoku 社製低温セル室および温度コントローラを取り付けた Agilent 8543 UV-visible spectrometer を用いて測定した．アルケンの酸化生成物の GLC 分析は，GL science 製 InertCap1710 カラムを搭載した島津製作所製 GC-2014 を用いて測定した．単結晶 X 線構造解析は株式会社リガクの佐藤寛泰博士に測定を依頼した．共鳴ラマンスペクトルは兵庫県立大学の小倉尚志教授に測定を依頼した．反応中間体のメスバウアースペクトルは理化学研究所前任研究員(現電気通信大学教授)の小林義男教授に測定を依頼した．また，2 自身および反応中間体の分解物のメスバウアースペクトルは京都大学の北尾慎二准教授に測定を依頼した．DFT 計算は九州大学の吉澤一成教授に計算を依頼した．

配位子および錯体の合成

N-2-pyridylmethylglycine ethyl ester : 100 mL 二口反応容器に回転子を入れ、等圧滴下ロート、三方コック、バルーンを取り付け真空乾燥を行った。蒸留精製した picolylamine (7.12 g 65.8 mmol) を量り入れ、dry THF 30 mL をシリンジで加えた後、攪拌し溶解させた。Ethyl bromoacetate (5.0 g 30.0 mol) と dry THF 30 mL を等圧滴下ロートに入れ、脱気&窒素置換し、氷浴で反応容器を十分に冷却した後、1 時間かけて滴下した。溶液の色は黄色から橙色に変化し、白色沈殿が生じた。この時、溶液の温度が 10°C を超えないように注意した。滴下終了後、溶液を常温に戻して 12 時間攪拌した。12 時間後、生じた白色沈殿を THF で洗浄しながら濾過で除去し、ろ液をエバポレーターで濃縮した。残渣に H₂O, Et₂O を加え、有機層を抽出した(CH₂Cl₂ 50 mLx5)。有機層を Na₂SO₄ で脱水後、エバポレーターで濃縮すると黄褐色の油状物質を得た。得られた油状物質を真空ラインでよく減圧して揮発成分を除いた後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(ethyl acetate:*n*-hexane = 1:1)で精製すると、透明な油状物質を得た。(80% Yield (4.63g)); ¹HNMR (Me₄Si in CDCl₃, 500 MHz): δ(ppm) = 1.27 (3H, *t*, -CH₂CH₃), 3.47 (2H, *s*, -CH₂COO-), 3.94 (2H, *s*, -CH₂-NH-), 4.19 (2H, *q*, -CH₂CH₃), 7.16 (1H, *t*, Py-5), 7.33 (1H, *d*, Py-3), 7.64 (1H, *t*, Py-4), 8.55 (1H, *d*, Py-6); FT-IR: 1614, 1591, 1570 cm⁻¹ (Py ring), 1734 cm⁻¹ (ester C=O *st*), 2984 cm⁻¹ (Py C-H *st*), 3329 cm⁻¹ (N-H *st*); MS (ESI, positive mode) *m/z* = 195.3 [M+H]⁺, 217.1 [M+Na]⁺, calcd for C₁₀H₁₄N₂O₂ = 194.2.

1,2-bis[2-(*N*-2-pyridylmethyl-*N*-glycinylmethyl)-6-pyridyl]ethane (H₂BPG₂E) : 30 mL ナスフラスコに回転子を入れ、*N*-2-pyridylmethylglycine ethyl ester (1.0 g 5.15 mmol) を加え、シリンジで dry MeCN 20 mL, Na₂CO₃(2.37 g 22.4 mmol)を加えて、1,2-bis(6-bromomethyl-2-pyridyl)ethane·dihydrobromide (1.19 g 2.24 mmol)を加え、12 時間攪拌した。しばらく攪拌すると溶液は薄い黄色から茶色へ変化した。生じた白色沈殿を celite 濾過で除き、ろ液をエバポレーターで濃縮した。得られた残渣をアルミナカラムクロマトグラフィー(展開溶媒 : CHCl₃:*n*-hexane = 1:1→1:0)で精製すると透明な油状物質を得た。(86% Yield (1.15 g)); ¹HNMR (Me₄Si in CDCl₃, 500 MHz): δ(ppm) = 1.25 (6H, *t*, -CH₂CH₃), 3.17 (4H, *s*, -CH₂-CH₂-), 3.45 (4H, *s*, -CH₂COO-), 3.96 (4H, *s*, -CH₂-N-), 4.19 (4H, *q*, -CH₂CH₃), 6.95 (2H, *d*, Py-3), 7.14 (2H, *t*, Py'-5), 7.37 (2H, *d*, Py'-3), 7.50 (2H, *t*, Py-4), 7.60 (2H, *d*, Py-5), 7.65 (2H, *t*, Py'-4), 8.52 (2H, *d*, Py'-6); FT-IR: 1691, 1576, 1533 cm⁻¹ (Py ring), 1738 cm⁻¹ (ester C=O *st*), 2924 cm⁻¹ (Py C-H *st*); MS (ESI, positive mode) *m/z* = 619.1 [M+Na]⁺, calcd for C₃₄H₄₀N₆O₄ = 596.2.

精製したエステル体に対して、THF 200 mL, 12 M 濃塩酸 20 mL を入れて室温で 48

時間攪拌した。析出した白色固体を THF で洗浄しながら濾過し、1.21 g の白色固体を塩酸塩として得た。(95% Yield (1.12 g)); $^1\text{H NMR}$ (TSP in D_2O , 500 MHz): $\delta(\text{ppm}) = 3.57$ (4H, s, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$), 3.71 (4H, s, $-\text{CH}_2\text{COO}-$), 4.44 (4H, s, $\text{PyCH}_2-\text{N}-$), 4.47 (4H, s, $-\text{Py}'\text{CH}_2-\text{N}-$), 7.81 (2H, d, Py-3), 7.89 (2H, d, Py-5), 7.95 (2H, t, Py-4), 8.03 (2H, d, Py'-3), 8.39 (2H, t, Py'-4), 8.52 (2H, t, Py'-5), 8.72 (2H, d, Py'-6); FT-IR: 1618, 1533 cm^{-1} (Py ring), 1719 cm^{-1} (C=O st), 2548 cm^{-1} (NH^+ st), 2911 cm^{-1} (Py C-H st), 3310 cm^{-1} (O-H st); MS (ESI, positive mode) $m/z = 541.1$ [$\text{M}+\text{H}$] $^+$, 563.3 [$\text{M}+\text{Na}$] $^+$, calcd for $\text{C}_{30}\text{H}_{32}\text{N}_6\text{O}_4 = 540.3$.

[$\text{Fe}_2(\mu\text{-O})(\text{H}_2\text{O})_2(\text{BPG}_2\text{E})$](TfO) $_2$ (**2**): 30 mL ナスフラスコに $\text{H}_2\text{BPG}_2\text{E}\cdot 6\text{HCl}$ (89 mg 0.13 mmol) を量り入れた。これを最少量の H_2O に溶解させた後、配位子を脱塩するために pH が 6 になるように粉末状に砕いた NaOH を加えた溶液を調製した。pH は pH 試験紙で目視により確認した。この溶液から、 H_2O をエバポレーターで留去すると白色固体が得られた。得られた白色固体を dry EtOH 30 mL に溶解させると溶液の色は薄い黄色になった。この溶液をから不溶の白色固体をろ過で除き、ろ液を濃縮し真空乾燥した。この操作を 2 回繰り返し、粘度のある白色の固体を得た。これを最少量の H_2O に溶解させ、 $\text{Fe}(\text{OTf})_2\cdot 2\text{MeCN}$ (113 mg 0.26 mmol) を加えると、黄色の固体が析出した。ナスフラスコに三方コック、バルーンを付け、脱気置換により導入し O_2 雰囲気下にした。 O_2 雰囲気下のまま、常温で 12 時間攪拌した。溶液中の固体は徐々に黄色から赤いレンガ色に変化した。析出した赤色固体を最少量の H_2O で洗浄しながらろ過で集め、真空乾燥した。得られた固体を H_2O / MeCN から再結晶すると、単結晶 X 線構造解析に適した深赤色の単結晶が得られた。各種測定に適した結晶も前述の方法で得た。(60% Yield (78 mg)); Elemental analysis of **2** · 2 H_2O (%) calcd for $\text{C}_{32}\text{H}_{34}\text{Fe}_2\text{N}_6\text{O}_{15}\text{S}_2$: C 37.33, H 3.32, N 8.14; found: C 37.22, H 3.65, N 8.16; FT-IR: 1609, 1568 cm^{-1} (Py ring st), 631 cm^{-1} (Fe-O-Fe st); MS (ESI, positive mode) $m/z = 815$ [**2** – TfO + H_2O] $^+$; EPR: Silent.

2 の単結晶 X 線構造解析

2 の結晶構造は MeCN/ H_2O から再結晶して得た単結晶を株式会社リガクの佐藤寛泰博士に測定を依頼した。

Crystal data for 2 · 2 H_2O . $\text{C}_{32}\text{H}_{38}\text{F}_6\text{Fe}_2\text{N}_6\text{O}_{15}\text{S}_2$, triclinic, P-1, $Z = 1$, $a = 11.5827(3)$, $b = 13.4954(3)$, $c = 14.5372(8)$ Å, $\alpha = 114.729(8)^\circ$, $\beta = 99.954(7)^\circ$, $\gamma = 90.485(6)^\circ$, $V = 2024.60(17)$ Å 3 , $\mu(\text{MoK}\alpha) = 9.227$ cm^{-1} , $D_c = 1.700$ g cm^{-3} , $R_1 = 0.0257$, $wR_2 = 0.0814$, for 11774 unique reflections, 592 variables, GOF = 1.098.

2 が触媒する H_2O_2 を酸化剤として用いたアルケンのエポキシ化反応

2 (1.0 mM), Et_3N (60 mM), ニトロベンゼン (1.0 M), H_2O_2 (10 mM) の MeCN 溶液をそ

れぞれ作成した。基質であるアルケンについては Na 存在下单蒸留した後、使用する直前に、脱脂綿を詰めたパスツールピペットに 2.5 cm ほど活性アルミナを積んだ簡易カラムを通した。ここでは、*trans*- β -methylstyrene, *cis*- β -methylstyrene, *cis*-cyclooctene を基質として用いた。10 mL 二口反応容器に回転子を入れて、セプタムキャップ、三方コック、バルーンを取り付けて真空乾燥を行った。10 mL 二口反応容器に上記のように精製し簡易カラムを通したアルケン(1 mmol)を量りとり、**2** の MeCN 溶液(1 mM)を 1 mL シリンジで 1 mL (1 μ mol)加え、ニトロベンゼンの MeCN 溶液(1.0 M)を 100 μ L シリンジで 10 μ L (10 μ mol)加えた。この溶液を液体窒素と真空ラインを用いて3回凍結脱気した後、Ar 置換した。これを 25 °C に設定した恒温槽につけ、10 分間放置し、温度が安定するのを待った。10 分後、Et₃N の MeCN 溶液(60 mM)をマイクロシリンジで 50 μ L (3 μ mol)加え、5 分間 Ar 下で攪拌した。H₂O₂ の MeCN 溶液(10 mM)を 1 mL テルモシリンジで 1 mL (10 μ mol)とり、シリンジポンプで 5 時間かけて加えた。H₂O₂ 添加後、30 分かき混ぜた後、溶液の一部を取り、GC に打ち込み、標品との比較を行うことで生成確認をし、予め作成しておいた検量線により定量することで各時間における酸化剤あたりの収率(%), 触媒回転数(TON)を算出した。上記以外の実験として、O₂ 雰囲気下の反応は、Ar を O₂ に置換して行った。また、触媒の耐久性を評価するために H₂O₂ を **2** に対して 120 当量加える実験も行った。

2 と H₂O₂ との反応で生じる中間体の電子スペクトルによる検出

2 (0.5 mM in MeCN/H₂O (10:1, v/v)), Et₃N (60 mM in MeCN), H₂O₂ (10 M or 40mM in MeCN)のそれぞれの溶液を調製した。**2** の MeCN 溶液 2 mL (1 μ mol)を加え、三方コック、バルーンを取り付け脱気した後、Ar 置換し、-10°C のセル室にセットした。10 分程度、温度が安定するまで放置した。温度が安定してから測定を開始した。測定の開始直後に、上記の Et₃N の MeCN 溶液 50 μ L (3 μ mol)をマイクロシリンジで加えた。溶液はオレンジ色から黄色に変化した。吸収が安定するのを 5 分程度待ち、上記の H₂O₂ の MeCN 溶液(10 M in MeCN) 10 μ L (100 μ mol)を加えた。色は直ちに濃紫色に変化した。

また、予め *trans*- β -methylstyrene (**2** に対して 20eq, 50eq, 100eq, 200eq)をセル内に加えておき、上記の反応条件で生成させた反応中間体の分解速度を評価した。なお、過剰の H₂O₂ による中間体の分解を防ぐために、10 M H₂O₂ / MeCN 溶液 10 μ L (100 μ mol)を 40 mM H₂O₂ / MeCN 溶液 20 μ L (0.8 μ mol)に変えて中間体を生成させた。反応は基質大過剰の擬一次条件であるので、一次の式: $\ln(A_t - A_\infty / A_0 - A_\infty)$ vs time (sec) でプロットし、得られた傾きから各基質濃度における擬一次反応速度定数 k_{obs} を算出した。得られた k_{obs} を基質濃度に対して plot した図を作成した。なお、 A_t はある時間 t の吸光度、 A_0 は $t = 0$ の時の吸光度、 A_∞ は吸収が飽和した時の吸光度を示す。

2 と H₂O₂ との反応で生じる中間体の CSI-MS スペクトルによる検出

錯体 **2** (0.5 mM in MeCN/H₂O (10:1, v/v)), Et₃N (60 mM in MeCN), H₂O₂ (200 mM in MeCN)のそれぞれの溶液を調製した. 1 mL 二口反応容器に回転子を入れ, 三方コック, バルーン, セプタムキャップを取り付けて真空乾燥を行った. **2** の溶液 1 mL (0.5 μmol) をとり, H₂O 100 μL を加え, 脱気し Ar 置換した後, EtOH 浴に反応容器を浸し, -20 °C まで溶液を冷却した. 以下の実験操作は-20 °C 下で行った. その後, セプタムキャップを介してマイクロシリンジを用いて Et₃N 溶液 25 μL (1.5 μmol)を加え 2 分ほど攪拌した. この際, 溶液はオレンジ色から黄色に変化した. 2 分後, H₂O₂ 溶液 1.25 mL (250 μmol) を加えて 5 分程攪拌した. 溶液の色は, 濃赤紫に変化した. 5 分後, 溶液をピペットで採取し, 測定を行った. なお, H₂¹⁸O₂ を用いても上記と同様の条件で同様に実験を行った. μ-¹⁸O ラベル実験は上記の同様の操作で, H₂¹⁶O₂ を H₂¹⁸O₂, H₂¹⁶O を H₂¹⁸O に変えて行った. 具体的には, **2** の 0.5 mM 溶液 1 mL に 100 μL H₂¹⁸O を加えた後, 油浴で 70 °C に加熱ながら 30 分ほど攪拌し μ-¹⁶O を μ-¹⁸O へ置換させた. この変換率は Et₃N / MeCN 溶液を加える前に測定し, *m/z* = 815 (μ-¹⁶O) の 2 マスシフトした値である *m/z* = 817 (μ-¹⁸O) の同位体パターンの強度比を見積もることによって求めた. 同様に, H₂¹⁸O₂ を加えた際に生じる錯種についても, 目的物 Na[Fe₂(μ-O)(μ-O₂)(BPG₂E)]⁺ の *m/z* = 721, 723, 725, 727 の強度比を見積もることによって取り込まれた ¹⁸O の割合を求めた.

2 と H₂O₂ との反応により生じる中間体の共鳴ラマンスペクトルによる検出

2 (2.5 mM in MeCN/H₂O (10:1, v/v)), Et₃N (75 mM in MeCN), H₂O₂ (1.5 M in MeCN)のそれぞれの溶液を調製した. 測定セルに **2** 300 μL (0.75 μmol)を加え, セプタムキャップでシールし, N₂ 置換して, EtOH 浴で-30 °C とした. この溶液にマイクロシリンジを用いて Et₃N 30 μL (2.3 μmol)を加えて振りまぜると溶液は茶色になった. セルを装置にセットし, マイクロシリンジを用いて H₂O₂ 50 μL (75 μmol)を加えた後, セルを回転させて共鳴ラマンスペクトルを測定した. 測定は励起波長 607 nm の Ar レーザーを用いて行った. ¹⁸O ラベル実験は, 各条件に応じて, 用いる H₂O を H₂¹⁶O から H₂¹⁸O に, H₂O₂ を H₂¹⁶O₂ から H₂¹⁸O₂ にして行った.

2 と H₂O₂ との反応で生じる反応中間体の単離

Et₃N (0.15 M in MeCN), H₂O₂ (10 M in MeCN)の MeCN 溶液をそれぞれ調製した. 100 mL 二口ナスフラスコに回転子を入れ, セプタムキャップ, 三方コック, バルーンを取り付け, 真空乾燥した後, **2** 50 mg (50 μmol)を量り入れた. これに 5 mL MeCN を加えて溶解させ, Ar 置換した. この時, **2** は完全に溶解せず懸濁しており, 色は赤色であった. 反応容器を EtOH 浴に浸して-40 °C まで冷却した. 以後の操作は全て-40 °C で行った. Et₃N の MeCN 溶液 1.0 mL (150 μmol)を 1 mL シリンジを用いて加え, 10 分ほど攪拌した. この時, 懸濁していた溶液は茶褐色へと変化し, 溶け残っていた錯体は徐々に溶解

した。錯体が溶解したことを目視により確認し、10分後、5 mL シリンジを用いて H_2O_2 の MeCN 溶液 2.5 mL (25 mmol) を加え 30 分攪拌した。茶褐色であった溶液は 30 分程度の時間をかけて徐々に赤紫色に変化し、赤紫色の固体が析出した。30 分後、別途 -50°C に冷却しておいた Et_2O 20 mL をシリンジで加え、固体を完全に析出させて、攪拌を止めて静置し、反応容器の底に沈ませた。固体が底に沈んだのを確認し、セプタムキャップを介して挿入した 50 mL シリンジを用いて上澄みの溶液を除去した。 Et_2O 20 mL を加える洗浄を 3 回繰り返す、不純物を除去した。洗浄した溶液から回転子を Ar flow で除去し、真空ラインで残留している Et_2O を留去すると深紫色の粉末状固体を得た。 Et_2O を留去した後、反応容器を -40°C にセットした低温槽に浸し、あらかじめ 3 日程度運転させておいた高真空ライン (10^{-6} Torr) で減圧乾燥した。 -40°C の状態を維持したまま、3 週間減圧乾燥を続けることによって過剰の H_2O_2 や溶媒等の不純物を留去した。3 週間後、室温に反応容器を戻して容器内の固体を取り出し、メスバウアースペクトルおよび FT-IR スペクトルを測定した。 ^{18}O ラベルの錯体の単離実験は $\text{H}_2^{16}\text{O}_2$ を $\text{H}_2^{18}\text{O}_2$ 変えて同様に行った。

DFT 計算による O-O 結合開裂の妥当性の評価

DFT 計算は九州大学の吉澤一成教授に計算を依頼した。得られたペルオキシ二核鉄(III)錯体からオキシ二核鉄(IV)への O-O 結合開裂のエネルギー図から、ペルオキシ二核鉄(III)からオキシ二核鉄(IV)への O-O 結合開裂の遷移状態の活性化エネルギーを 21.8 (kcal/mol)、ペルオキシ二核鉄(III)とオキシ二核鉄(IV)のエネルギー差を 0.8 (kcal/mol) と見積もった。

2 と H_2O_2 との反応で生じるペルオキシ二核鉄(III)錯体の分解速度から求められる活性化エネルギー、活性化パラメーターの算出

まず、上記の吸収スペクトルにおける実験項に従って H_2O_2 との反応によって生じる中間体のスペクトルを記録した。条件はただし、過剰の H_2O_2 によるカタラーゼ活性による中間体の分解を防ぐために、 H_2O_2 (10 M in MeCN) の溶液 10 μL (100 μmol) を H_2O_2 (40 mM in MeCN) の溶液 20 μL (0.8 μmol) に変えて中間体を生成させた。この時に、生成する中間体の特徴的な 546 nm の吸収が最高到達点に達した時を $t = 0$ (s) として、吸収の減衰の経時変化から、反応中間体の自己分解を追跡した。自己分解反応を一次反応と仮定して、 $\ln(A_t - A_\infty / A_0 - A_\infty)$ vs time (sec) でプロットし、得られた直線の傾きから、一次の分解速度定数 k_{obs} (s^{-1}) を算出した。なお、 A_t はある時間 t の吸光度、 A_0 は $t = 0$ の時の吸光度、 A_∞ は吸収が飽和した時の吸光度を示す。これを $-8, -6, -4^\circ\text{C}$ について同様に行った。次に求めた各温度についての分解速度定数 k_{obs} をアレニウスの式 ($\ln k_{\text{obs}} = (-E_a/RT) + \ln A$) に当てはめて、得られた直線の傾きから活性化エネルギーである E_a を 22.8 (kcal/mol) と見積もった。なお、 A は頻度因子、 h はプランク定数、 k_B はボルツマン定数、 R

は気体定数である。ここで得られた E_a はパーオキシ二核鉄(III)錯体 **2-a** の O-O 結合開裂反応の遷移状態の活性化エネルギーに対応する。したがって、得られた E_a は DFT 計算によって見積もられた、ペルオキシ二核鉄錯体(III)から high-spin トリオキシ二核鉄(IV)錯体への遷移状態の活性化エネルギーの値と比較した。

3.6 Reference

- [1] D. M. Kurtz Jr, *JBIC, J. Biol. Inorg. Chem.*, **1997**, *2*, 159.
- [2] (a) L. Shu, L. C. Nesheim, K. Kauffmann, E. Münck, J. D. Lipscomb, L. Que, *Science*, **1997**, *275*, 515; (b) C. E. Tinberg, S. J. Lippard, *Acc. Chem. Res.*, **2011**, *44*, 280.
- [3] (a) W. J. Song, M. S. McCormick, R. K. Behan, M. H. Sazinsky, W. Jiang, J. Lin, C. Krebs, S. J. Lippard, *J. Am. Chem. Soc.*, **2010**, *132*, 13582. (b) W. J. Song, S. J. Lippard, *Biochemistry*, **2011**, *50*, 5391.
- [4] L. J. Bailey, B. G. Fox, *Biochemistry*, **2009**, *48*, 8932.
- [5] V. V. Vu, J. P. Emerson, M. Martinho, Y. S. Kim, E. Münck, M. H. Park, L. Que, *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.*, **2009**, *106*, 14814.
- [6] B. J. Brazeau, R. N. Austin, C. Tarr, J. T. Groves, J. D. Lipscomb, *J. Am. Chem. Soc.*, **2001**, *123*, 11831.
- [7] (a) L. J. Murray, S. G. Naik, D. O. Ortillo, R. Garcia-Serres, J. K. Lee, B. H. Huynh, S. J. Lippard, *J. Am. Chem. Soc.*, **2007**, *129*, 14500. (b) A. D. Bochevarov, J. Li, W. J. Song, R. A. Friesner, S. J. Lippard, *J. Am. Chem. Soc.*, **2011**, *133*, 7384.
- [8] J. R. Hagadorn, L. Que Jr, W. B. Tolman, *J. Am. Chem. Soc.*, **1998**, *120*, 13531.
- [9] E. C. Carson, S. J. Lippard, *J. Am. Chem. Soc.*, **2004**, *126*, 3412.
- [10] X. Zhang, H. Furutachi, S. Fujinami, S. Nagatimo, Y. Maeda, Y. Watanabe, T. Kitagawa, M. Suzuki, *J. Am. Chem. Soc.*, **2005**, *137*, 826.
- [11] S. Friedle, J. J. Kodanko, A. T. Morys, T. Hayashi, P. Moënne-Loccoz, S. J. Lippard, *J. Am. Chem. Soc.*, **2009**, *131*, 14508.
- [12] (a) M. Kodera, M. Itoh, K. Kano, T. Funabiki, M. Reglier, *Angew. Chem., Int. Ed.*, **2005**, *44*, 7104. (b) M. Kodera, Y. Kawahara, Y. Hitomi, T. Nomura, T. Ogura, Y. Kobayashi, *J. Am. Chem. Soc.*, **2012**, *134*, 13236.
- [13] Alan. Hazell, Kenneth. B. Jensen, Christine. J. Mckenzie, Hans. Toflund, *J. Chem. Soc. Dalton. Trans.*, **1993**, 3249.
- [14] **Crystal data for B · 2H₂O**. Fe₂C₂₂N₄O₁₈H₂₂, monoclinic, P21/a (#14), Z = 4, a = 7.6493(3), b = 29.3532(11), c = 14.4456(10) Å, α = 114.729(8)°, β = 99.954(7)°, γ = 90.485(6)°, V = 3237.1(3) Å³, μ(MoKa) = 9.227 cm⁻¹, D_c = 1.523 g cm⁻³, R₁ = 0.0954, wR₂ = 0.2840, for 5894 unique reflections, 410 variables, GOF = 1.041.
- [15] (a) Y. Dong, H. Fujii, M. P. Hendrich, R. A. Leising, G. Pan, C. R. Randall, E. C. Wilkinson, Y. Zang, L. Que. Jr., B. G. Fox, K. Kauffmann, E. Münck, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 2778. (b) H.-F. Hsu, Y. Dong, L. Shu, V. G. Young, L. Que. Jr., *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 5230.
- [16] B. D. Dunietz, M. D. Beachy, Y. Cao, D. A. Whittington, S. J. Lippard, R. A. Friesner,

J. Am. Chem. Soc., **2000**, 122, 2828.

[17] (a) A. T. Fiedler, X. Shan, M. P. Mehn, J. Kaizer, S. Torelli, J. R. Frisch, M. Kodera, L. Que Jr, *J. Phys. Chem. A*, **2008**, 112, 13037. (b) F. A. Chavez, R. Y. N. Ho, M. Pink, V. G. Young Jr, S. V. Kryatov, E. V. Rybak-Akimova, H. Andres, E. Münck, L. Que Jr, W. B. Tolman, *Angew. Chem., Int. Ed.*, **2002**, 41, 149. M. Yamashita, H. Furutachi, T. Tosha, S. Fujinami, W. Saito, Y. Maeda, K. Takahashi, K. Tanaka, T. Kitagawa, M. Suzuki, *J. Am. Chem. Soc.*, **2007**, 129, 2.

[18] (a) J. England, Y. Guo, K. M. Van Heuvelen, M. A. Cranswick, G. T. Rohde, E. L. Bominaar, E. Münck, L. Que Jr, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, 133, 11880. (b). C. V. Sastri, M. J. Park, T. Ohta, T. A. Jackson, A. Stubna, M. S. Seo, J. Lee, J. Kim, T. Kitagawa, E. Münck, L. Que Jr, W. Nam. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 36, 12495.

[19] (a) K. Kim, S. J. Lippard, *J. Am. Chem. Soc.*, **1996**, 118, 4914. (b) Y. Dong, Y. Zang, L. Shu, E. C. Wilkinson, L. Que Jr, K. Kauffmann, E. Münck, *J. Am. Chem. Soc.*, **1997**, 119, 12683. (c) M. Kodera, M. Itoh, K. Kano, T. Funabiki, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **2006**, 79, 252.

[20] A. M. Valantine, P. Tavares, A. S. Pereira, R. Davydov, C. Krebs, B. M. Hoffman, D. E. Edmondson, B. H. Huynh, S. J. Lippard, *J. Am. Chem. Soc.*, **1998**, 120, 2190.

[21] (a) J. England, M. Martinho, E. R. Farquhar, J. R. Frisch, E. L. Bominar, E. Münck, L. Que Jr, *Angew. Chem., Int. Ed.*, **2009**, 48, 3622. (b) D. C. Lacy, R. Gupta, K. L. Stone, J. Greaves, J. W. Ziller, M. P. Hendrich, A. S. Borovik, *J. Am. Chem. Soc.*, **2010**, 132, 12188. (c) J. P. Bigi, W. H. Harman, B. Lassalle-Kaiser, D. M. Robles, T. A. Stich, J. Yano, R. D. Britt, C. J. Chang, *J. Am. Chem. Soc.*, **2012**, 134, 1536.

[22] (a) M. Costas, M. P. Mehn, M. P. Jensen, L. Que Jr, *Chem. Rev.*, **2004**, 104, 939. (b) G. Xue, D. Wang, R. De Hont, A. T. Fiedler, X. Shan, E. Münck, L. Que Jr, *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.*, **2007**, 104, 20713. (c) G. Xue, A. T. Fiedler, M. Martinho, E. Münck, L. Que Jr, *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.*, **2008**, 105, 20615.

[23] L. Que Jr, D. Yanhong, T. E. Brennan, *J. Am. Chem. Soc.*, **1993**, 115, 1851-1859.

[24] K. Kim, S. J. Lippard, *J. Am. Chem. Soc.*, **1996**, 118, 4914–4915

[25] (a) L. Que Jr, *Acc. Chem. Res.*, **2007**, 40, 493–500. (b) S. Xiaopeng, L. Que Jr, *J. Inorg. Biochem.*, **2006**, 100, 421-433.

3.7 Acknowledgement

本研究を行うにあたり, **2**の精度の良いX線構造解析を行っていただきました株式会社リガクの佐藤寛泰博士に感謝申し上げます. メスバウアースペクトルの測定を快く引き受けてくださいました, 電気通信大学教授の小林義男教授, 京都大学の北尾慎二准教授に感謝申し上げます. 共鳴ラマンスペクトルの測定を快く引き受けてくださいました, 兵庫県立大学の小倉尚志教授に感謝申し上げます. **DFT** 計算を快く引き受けてくださいました, 九州大学の吉澤一成教授に感謝申し上げます.

Chapter 4. Specific enhancement of catalytic activity by a dicopper core in selective hydroxylation of benzene to phenol with hydrogen peroxide catalyzed by copper complexes

4.1 Abstract

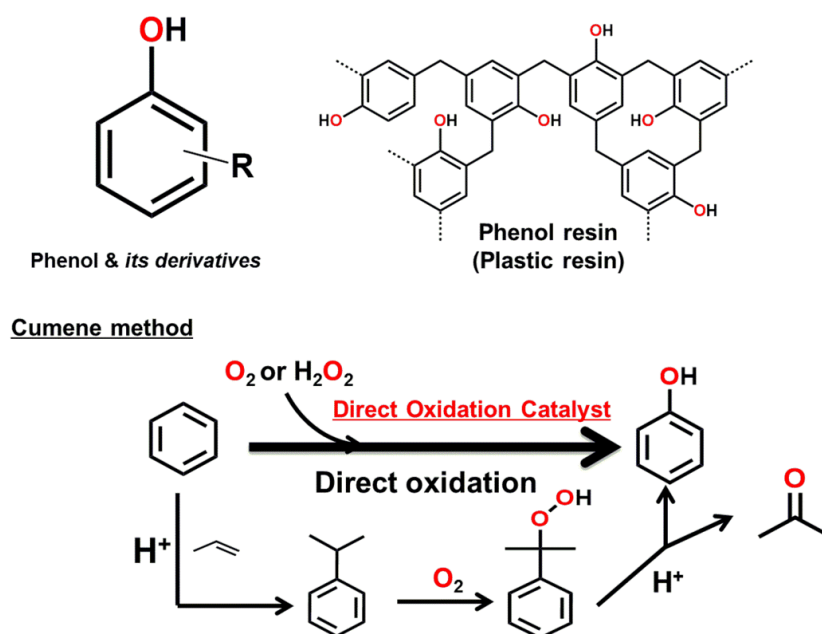
6-hpa 配位子の二核銅(II)錯体 $[\text{Cu}_2(\mu\text{-OH})(6\text{-hpa})](\text{ClO}_4)_3$ (**3**)を合成し、X線解析や各種分光学的測定により構造を明らかにした。錯体**3**を触媒として用いて N_2 下、MeCN中、 50°C で H_2O_2 を酸化剤とするベンゼンの酸化反応を行い、フェノールが選択的に生成した。この反応における**3**の触媒回転頻度(turnover frequency, TOF)は $1010\text{ (h}^{-1}\text{)}$ 、また40時間後の触媒回転数(turnover number, TON)は12550、 H_2O_2 利用率は45%、ベンゼンの変換率は22%、フェノール選択性は95.2%であった。これらの値は既報の均一系触媒では最も大きな値であり、**3**が優れたベンゼン酸化触媒であることがわかった。またtris(2-pyridylmethyl)amine (tmpa)の単核銅(II)錯体 $[\text{Cu}(\text{MeCN})(\text{tmpa})](\text{ClO}_4)_2$ (**4**)を触媒として用いて同様の反応を行い、二核錯体**3**と比較した。その結果、**3**はTONで5.3倍高活性であり、 H_2O_2 利用率、ベンゼンの変換率、フェノール選択性など、すべての点で**4**より優れていた。錯体**3**が触媒するベンゼン水酸化反応の溶液から単結晶が得られ、ジフェノキシ二核銅(II)錯体(**5**)の構造が明らかになった。この結果からフェノールの配位による反応阻害の可能性が示唆された。 $\text{H}_2^{18}\text{O}_2$ を用いて**3**が触媒するベンゼン水酸化を行うと、フェノールに定量的に ^{18}O が取り込まれた。ベンゼン/ d_6 -ベンゼンを用いたフェノール生成の速度論的同位体効果(KIE)を決定し、**3**では1.04、**4**では1.40であった。ラジカルトラップ剤である5,5'-dimethyl-1-pyrroline N-oxide (DMPO)を加えても、**3**の反応は全く阻害されず、酸化活性種はヒドロキシラジカル($\bullet\text{OH}$)やヒドロペルオキシラジカル($\bullet\text{O}_2\text{H}$)ではなく、**3**の反応はradical-chain reactionではないことが示された。さらに**3**の反応の機構解明のため、フェノール生成速度の解析、反応中間体**3a**と**3b**の分光学的検出、トルエン、フェノール、ニトロベンゼンを基質とする相対反応性の比較や生成物の位置選択性の比較に基づく酸化活性種**3c**の提案、中間体**3a**、**3b**を経る H_2O_2 活性化や**3c**とベンゼンの反応についてのDFT計算などを行った。これらの結果、**3a**、**3b**はそれぞれ μ -1,2-ペルオキシ、ジヒドロペルオキシ錯体であり**3c**は求電子的なラジカル性をもつcopper-bonded oxyl, superoxyl radicalであること、**3b**から**3c**の生成を水分子がアシストすること、**3c**とベンゼンの反応が触媒サイクル全体の律速段階であることなどが示された。これらに基づき、6-hpaにより安定化された二核構造が**3**の高い触媒活性の鍵となっていることが結論された。

T. Tsuji, Y. Hitomi, K. Mieda, T. Ogura, Hiroyasu Sato, Y. Shiota, K. Yoshizawa, M. Kodera, "Specific enhancement of catalytic activity by a dicopper core in selective hydroxylation of benzene to phenol with hydrogen peroxide catalyzed by copper complexes" *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2017, 56, 7779-7782.

4.2 Introduction

フェノールは医薬品，樹脂，農薬などの様々な化学製品の原料となる工業的に重要な合成中間体の1つである^[1]。Chart 4-1 に示す様にフェノールは工業的にはクメン法と呼ばれる多段階の合成法を用いて生産されている。しかしクメン法によるベンゼンあたりのフェノールの収率は約 5%と低く^[2]，爆発性のクメンヒドロペルオキシド中間体を経由する多段階の反応であるなどの問題がある。これ以外にも副生成物としてアセトンが当量生じることや高温高压で濃硫酸を使用するなどの環境の問題もある。従って，一段階で O_2 や H_2O_2 などの安価で環境にやさしい酸化剤を用いてベンゼンからフェノールへの選択的水酸化を触媒する触媒の開発が求められている^[3]。

Chart 4-1. Utility of phenol and Cumene method.

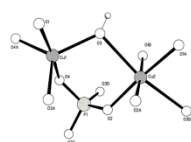


最近， H_2O_2 を酸化剤とするベンゼンからフェノールへの選択的水酸化を触媒する不均一及び均一系触媒の開発が多数報告されている。Chart 4-2 に，主な不均一及び均一系触媒の構造，触媒回転数(turnover number, TON)， H_2O_2 利用率，フェノール選択性をまとめて示した^[4]。ここで不均一触媒では高いTON，高いベンゼンの変換率，高いフェノール選択性が見られるが，触媒の固体表面の反応を分光学的に検出することは困難であり，反応機構を解明できないという問題がある。最近， H_2O_2 を酸化剤とするベンゼンからフェノールへの選択的水酸化を触媒する均一系触媒が報告された。例えば，2015年に伊東らは，単核ニッケル(II)錯体 $[Ni(\text{tepa})]^{2+}$ (tepa = tris(pyridylmethyl)amine)を触媒として用いて H_2O_2 を酸化剤とするベンゼンからフェノールへの選択的水酸化を 60°C

で行い、その TON が 216 時間で 749 回と報告している。またこの触媒反応の酸化活性種はビス- μ -オキソ二核ニッケル(III)錯体であると報告した(Chart 4-2 参照)^[5]。2016 年に福住らは、tropa (tris(2-pyridylmethyl)amine)配位子の単核銅(II)錯体[Cu(tropa)]²⁺を触媒として用い、H₂O₂を酸化剤とするベンゼンからフェノールへの選択的水酸化を 25°C で行った。これをメソポーラスシリカアルミナに担持した場合の TON は 112 時間で 4320 と報告した(Chart 4-2 参照)^[6]。福住らは反応機構の知見を得るため、フェノール生成速度の各種濃度依存性や ESR スペクトル測定から酸化活性種としてヒドロペルオキシラジカル(\bullet O₂H)を提案した。この様にベンゼンの直接酸化によるフェノール合成の触媒が多数報告されているが、工業利用可能な実用レベルの TON, 基質の変換率, H₂O₂利用率は達成されていない。

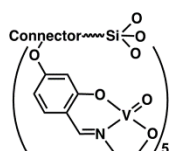
Chart 4-2. Reported metal complexes that catalyze benzene hydroxylation with H₂O₂.

Heterogeneous catalysts



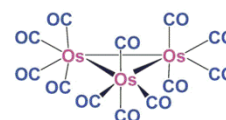
Titanium silicate-1

Benzene conv.: 31%
Phenol selectivity: 95%
H₂O₂ efficiency: ?



Oxovanadium Schiff base moieties/silica

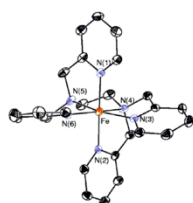
Benzene conv.: 30.8%
Phenol selectivity: 100%
H₂O₂ efficiency: ?



Os₃(CO)₁₂

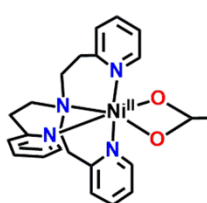
Benzene conv.: 16%
Total turnover: 8000
H₂O₂ efficiency: ?

homogeneous catalysts



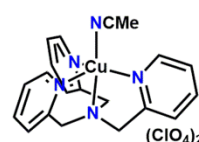
Fe^{II}(TPEN)(PF₆)₂

Benzene conv.: 0.4%
Total turnover: 11.8 (3h)



[Ni^{II}(tepa)(OAc)](BPh₄)

Benzene conv.: 21%
Total turnover: 749 (216 h)
Phenol selectivity: 99%

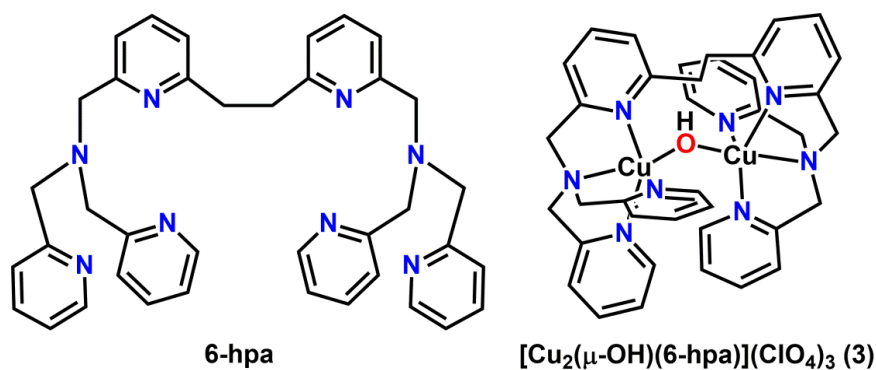


[Cu^{II}(tropa)(MeCN)](ClO₄)₂
in a mesoporous silica-alumina

Benzene conv.: 17%
Total turnover: 4320 (118 h)
Phenol selectivity: 100%

一方、生体内には O₂を活性化してメタンをメタノールに変換する二核金属酵素である可溶性メタンモノオキシゲナーゼ、粒状メタンモノオキシゲナーゼが存在する^[7]。これらの金属酵素に学び、高機能性金属触媒を開発することもまた重要である。今回は、O₂を活性化してメタンをメタノールに変換する二核銅酸化酵素である粒状メタンモノオキシゲナーゼ(particulate methane monooxygenase, 以下 pMMO)に注目した。pMMO は O₂を活性化してメタンをメタノールに変換する酸化酵素であり、活性中心には二核

銅が存在する．現在までに pMMO のように高難度基質を高速高効率に一原子酸素化できる銅錯体の報告例はない．そこで我々は，ベンゼンをフェノールに変換する高い反応性をもつ二核錯体の開発を試みてきた．本章では，前章までに示した 6-hpa 配位子を用いて二核銅(II)錯体 $[\text{Cu}_2(\mu\text{-OH})(6\text{-hpa})](\text{ClO}_4)_3$ (**3**)を合成し，その結晶構造解析と各種分光学的測定からその固体状態と溶液中の構造を明らかにした．6-hpa 配位子と **3** の構造を Scheme 4-1 に示す．さらに H_2O_2 を酸化剤とするベンゼン水酸化反応において **3** が高い触媒活性を示すことを見出した．またベンゼンの水酸化の反応機構を明らかにするため，速度論的解析，反応中間体の分光学的測定，トルエン，フェノール，ニトロベンゼンを基質として用いたときの相対反応性の比較や反応の位置選択性の比較， H_2O_2 活性化とベンゼン酸化の反応のエネルギー図の DFT 計算などを行った．



Scheme 4-1. Chemical structures of 6-hpa ligand (left) and dicopper complex **3** (right).

4.3 Result & Discussion

二核銅(II)錯体 **3**, 単核銅(II)錯体 **4** の合成と構造

6-hpa 配位子の二核銅(II)錯体 $[\text{Cu}_2(\mu\text{-OH})(6\text{-hpa})](\text{ClO}_4)_3$ (**3**)は MeOH 中, Et_3N 存在下で 6-hpa 配位子と $\text{Cu}(\text{ClO}_4)_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ の反応で合成した. 単結晶構造解析により **3** の構造を決定した. Fig. 4-1 に **3** の ORTEP 図, Table 4-1 には二核銅周辺の結合距離と結合角を示す. tmpa 配位子の単核銅(II)錯体 $[\text{Cu}(\text{MeCN})(\text{tmpa})](\text{ClO}_4)_2$ (**4**)は Karlin らの方法に従って合成し^[15], MeCN/ Et_2O で再結晶してから反応に用いた.

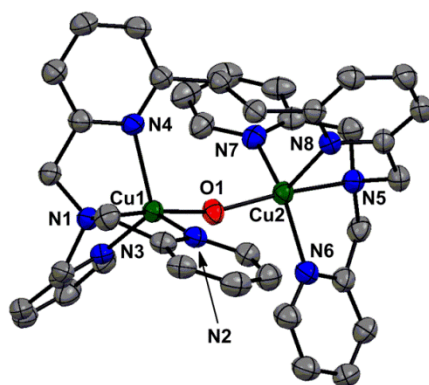


Figure 4-1. ORTEP view of the cationic portion of $[\text{Cu}_2(\mu\text{-OH})(6\text{-hpa})](\text{ClO}_4)_3$ (**3**). The hydrogen atoms are omitted for clarity.

Table 4-1. Selected bond lengths (Å) and angles (deg) of **3**.

Cu1...Cu2	3.799	Cu1–O1–Cu2	159.18(19)
Cu1–O1	1.922(3)	Cu2–O1	1.941(3)
Cu1–N1	2.071(4)	Cu2–N5	2.051(4)
Cu1–N2	2.056(4)	Cu2–N6	2.054(4)
Cu1–N3	2.225(4)	Cu2–N7	2.238(4)
Cu1–N4	2.029(4)	Cu2–N8	2.028(4)
$\tau_{\text{Cu1}} = 0.74$		$\tau_{\text{Cu2}} = 0.65$	

錯体 **3** の結晶中には, 非対称単位として1つの $[\text{Cu}_2(\mu\text{-OH})(6\text{-hpa})]^{3+}$, カウンターイオンとして 3 つの過塩素酸イオン, 結晶溶媒として 2 分子の MeCN, 1 分子の CH_2Cl_2 と 1 分子のベンゼンが含まれる. 2 つの銅は 1 つの μ -ヒドロキソ酸素により架橋されている. この組成は元素分析の結果と一致した. Table 4-1 に示す **3** の二核銅(II)周辺の結合距離や結合角から, $\text{Cu}\cdots\text{Cu}$ 間距離は 3.799 Å, Cu-O-Cu 角は 159° であり, 銅とヒドロキソの結合距離は 1.922(3), 1.941(3) であり, その平均は $\text{Cu-O}_{\text{average}} = 1.932 \text{ \AA}$ である.

銅中心の τ 値は $\tau_{\text{Cu1}} = 0.74$, $\tau_{\text{Cu2}} = 0.65$ である. τ 値は 5 配位錯体の歪みの程度を表すパラメーターであり, 配位原子と金属のなす角のうち最も大きな角度を θ_{max} , 二番目に大きな角度を θ_{2nd} としたときに $\tau \text{ value} = [(\theta_{\text{max}} - \theta_{\text{2nd}})/60]$ であらわされる式から得られる. その値は 0 に近いほど四角錐型構造, 1 に近いほど三方両錐型構造である. 従って τ 値 0.74, 0.65 から, **3** の銅周りの配位構造は大きく歪んだ三方両錐型といえる.

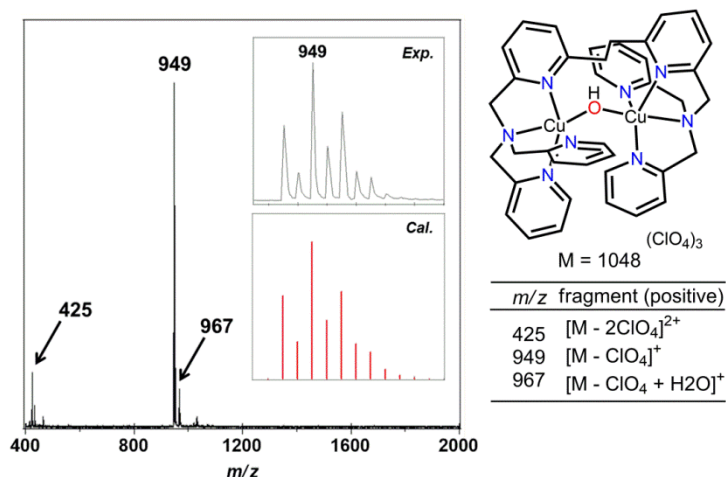


Figure 4-2. ESI-MS spectrum of dicopper complex **3** (positive, Solvent: MeCN, orifice 1: 10 V, orifice 2: 10 V, ring lens voltage: 10 V).

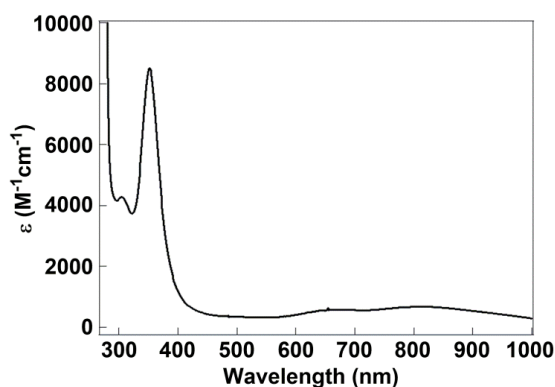


Figure 4-3. Electronic spectrum of **3** (0.1 mM) in MeCN at 25°C.

次に **3** の溶液中の構造について検討した. MeCN 中における **3** の ESI-MS スペクトルと電子スペクトルをそれぞれ Fig. 4-2 と Fig. 4-3 に示す. この ESI-MS スペクトルはメインピークを $m/z = 949$ に示し, これは $[M - \text{ClO}_4]^+$ に帰属できる. また電子スペクトルは 353 nm にヒドロキソから Cu(II) への LMCT バンド, 666 nm, 812 nm に Cu(II) に特徴的な 2 つに分裂した d-d バンドが観測された. MeCN 中, 77 K で **3** の ESR は Silent

であり、 μ -ヒドロキソ架橋により二核銅(II)間に強い反強磁性相互作用が働いていると考えられる。これらの結果から **3** は溶液中で二核構造を保持しているといえる。

錯体 **3** が触媒する H_2O_2 を酸化剤とするベンゼンの水酸化反応の最適化

錯体 **3** ($1.0 \mu\text{mol}$) を触媒、ベンゼン (30 mmol) を基質として窒素雰囲気下、**3** に対して 5 当量の Et_3N を加え、30% H_2O_2 水溶液 (120 mmol) を加えて 50°C で反応させた。一定時間後、反応溶液を室温に戻した後、反応溶液の一部を取り、基準物質としてニトロベンゼンを加えて GC 及び ^1H NMR で酸化生成物を定量した。最初に、**3** が触媒するベンゼン水酸化反応の条件最適化のために溶媒として MeCN, MeOH, acetone を用いて反応活性を比較した。その結果を Fig. 4-4 に示す。この図からわかる様に、MeCN を溶媒として用いた場合に TOF は $540 \text{ (h}^{-1}\text{)}$, 40 時間後の TON は 6350 が得られ、触媒活性が最も高かった。従って MeCN を反応溶媒として用いることにした。福住らは **4** が触媒するベンゼン水酸化をアセトン中で行ったが^[6], 本研究では溶媒として MeCN を用いて反応を行った。また銅の割合を揃えるために単核錯体 **4** は $2.0 \mu\text{mol}$ 使用した。

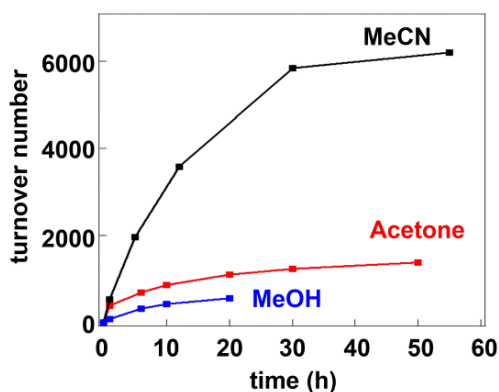


Figure 4-4. Time courses of phenol production in the oxidation of benzene (30 mmol) with H_2O_2 (120 mmol in 10 mL of H_2O) catalyzed by **3** ($1 \mu\text{mol}$) in the presence of Et_3N ($5 \mu\text{mol}$ for **3**) in MeCN (Black), acetone (Red), MeOH (Blue) (20 mL) at 50°C .

Et_3N の量について検討した結果を示す。具体的には **3** に対して Et_3N の量を 0 - 20 当量と変化させたときの、**3** の TOF (h^{-1}) 及び TON を求めた。その結果を Fig. 4-5, 4-6 に示す。Fig. 4-5 からわかる様に、 Et_3N が **3** に対して 5 または 7 当量のときに TOF に関しては最も高い触媒活性となった。一方、Fig. 4-6 を見ると、 Et_3N を加えない場合の **3** の TON は、5 当量の Et_3N を加えた場合とほぼ同じであり、**3** の反応では Et_3N の量は反応の初速度(TOF)には影響するが、最終的な TON には影響しなかった。

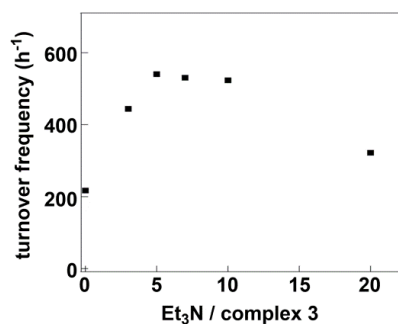


Figure 4-5. Plots of TOF (h⁻¹) vs. Et₃N / complex **3** in the oxidation of benzene (30 mmol) with H₂O₂ (120 mmol in 10 mL of H₂O) catalyzed by **3** (1 μmol) in the presence of Et₃N (0~20 μmol for **3**) in MeCN (20 mL) at 50°C.

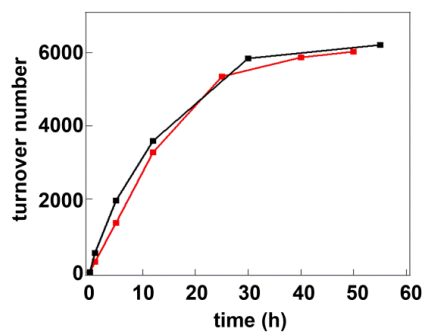


Figure 4-6. Time courses of phenol production in the oxidation of benzene (30 mmol) with H₂O₂ (120 mmol in 10 mL of H₂O) catalyzed by **3** (1 μmol) in the presence of Et₃N (black) (5 μmol for **3**) or in the absence of Et₃N (Red) in MeCN (20 mL) at 50°C.

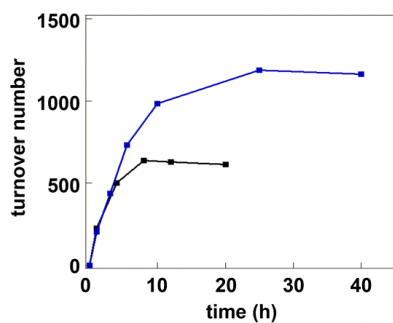


Figure 4-7. Time courses of phenol production in the oxidation of benzene (30 mmol) with H₂O₂ (120 mmol in 10 mL of H₂O) catalyzed by **4** (2 μmol) in the presence of Et₃N (blue) (10 μmol) or in the absence of Et₃N (black) in MeCN (20 mL) at 50°C.

単核錯体 **4** の反応で Et_3N の量を変えたときの影響を Fig. 4-7 に示す. 錯体 **4** では Et_3N を加えないと TON は大きく低下した. 一方, Fig. 4-6 からわかる様に **3** では Et_3N の有無で TON は変わらなかった. これは **3** が 2 つの銅で H_2O_2 を結合するために, その親和性が高く Et_3N がなくても反応が進行することを示す結果であり, 明らかな二核化の効果といえる. これらの条件検討の結果から, MeCN 中, **3** に対して 5 当量の Et_3N を添加した際に最も高い TOF, TON が得られた. これらの最適化に基づいて本研究の反応条件を設定した.

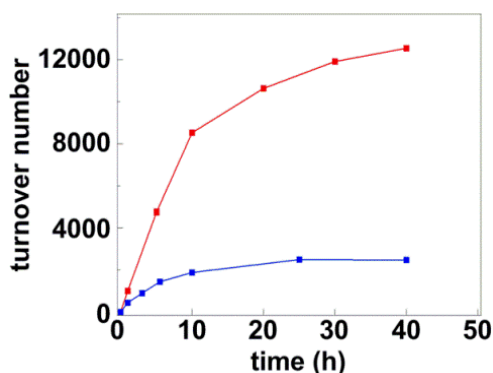


Figure 4-8. Time courses of phenol production in the oxidation of benzene (60 mmol) with H_2O_2 (120 mmol in 10 mL of H_2O) catalyzed by **3** (1 μmol) (Red) and **4** (2 μmol) (Blue) in the presence of Et_3N (5 μmol for **3** and 10 μmol for **4**) in MeCN (20 mL) at 50°C.

また後に示すが, **3** が触媒する反応のベンゼン濃度依存性の実験から, フェノール生成速度である TOF や TON はベンゼン濃度に対して 1 次に比例して増加することがわかった. そこでベンゼンの溶解可能な最大量である 60 mmol を加えて **3** と **4** の触媒活性を比較した. その結果を Fig. 4-8 に示す. この図からわかる様に, **3** は $\text{TOF} = 1010 \text{ (h}^{-1}\text{)}$, 40 時間後の $\text{TON} = 12550$ と非常に高い触媒活性を示した. また 40 時間後のベンゼンの変換率は 22% であった. 反応終了後の H_2O_2 の残存率を酸化還元滴定から算出し, これを用いた H_2O_2 の量から差し引いて消費された H_2O_2 の量を求めた. 消費された H_2O_2 当たりの利用率 $[(\text{mol phenol} + \text{mol } p\text{-benzoquinone} \times 2) / (\text{mol } \text{H}_2\text{O}_2 \text{ consumed})]$ を算出すると 45% であった. ここで 40 時間後のフェノールと *p*-ベンゾキノン の生成量は反応処理した後の GC および $^1\text{H-NMR}$ スペクトルから求めた. 反応混合物に基準物質としてニトロベンゼンを加えて測定した $^1\text{H-NMR}$ スペクトルを Fig. 4-9 に示す. この積分値からフェノール選択性は 95.2% であった. また反応終了後に 1.10 g (11.7 mmol) のフェノールが単離され, 1 μmol の **3** を用いて 11.7 mmol のフェノールが得られた. 従って, この反応は preparative scale の合成法として利用できる可能性が示された. ここでフェノールの工業的製法であるクメン法において用いたベンゼンあたりにフェノール

の収率は5%であり^[2], **3**を用いた場合の収率22%はクメン法の収率よりも4.4倍高い。

一方, 6-hpaの半分の構造をもつtmpaの単核銅(II)錯体**4**はTOF = 444 (h⁻¹), 40時間後のTONが2360であり, **3**と比較して低活性であった(Fig. 4-8参照). また**4**の反応では40時間後のベンゼンの変換率は8%, H₂O₂利用率は6%であった. このTONの比較から, 触媒活性は**3**が**4**の5.3倍高く, H₂O₂利用率も**3**が**4**の7.5倍高い. 従って, **3**は既報の均一触媒の中では最も高活性であるといえる.

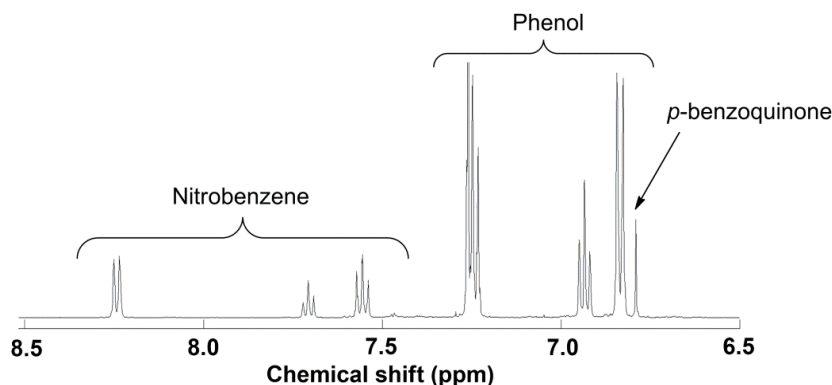


Figure 4-9. NMR spectrum of resulting solution after 40 h in the reaction of benzene (60 mmol) with H₂O₂ (120 mmol) catalyzed by **3** (1.0 μmol) under the reaction conditions described in the Experimental section. Product ratio of phenol and benzoquinone was determined as 95.2% and 4.8% from the integral values of the signals of each product on the basis of nitrobenzene as an internal standard.

錯体**3**が触媒する反応のフェノールによる阻害効果

錯体**3**の反応を途中で止めてNaBPh₄を加え, N₂下, 0°Cで数日放置すると深緑色の結晶が析出した. この構造解析からフェノキシが配位した二核銅(II)錯体**5**の構造が決定された. Fig. 4-10に**5**のORTEP図を示す. ここで6-hpa配位子は, 全く酸化されておらず, ベンゼン酸化条件でも高い耐久性を示すことがわかった.

反応終了後の反応溶液を1部取り, 測定した¹H-NMRスペクトルをFig. 4-11に示す. 反応混合物中に未反応のベンゼンが71%残存していた. 反応終了後に残存するH₂O₂の酸化還元滴定の結果から, 十分な量のH₂O₂が残存していた. 従って触媒反応が40時間程度で停止する原因はベンゼンやH₂O₂の消失ではなく, フェノキシ二核銅(II)錯体**5**が単離されたことから考えると, フェノールによる生成物阻害が触媒反応の停止の原因の1つかもかもしれない. 一般に芳香族求電子置換反応では, フェノールはベンゼンやトルエンより高い反応性を示すが, 後述する様に**3**が触媒する反応では, 基質としてフェノールを用いるとそのTONはベンゼンの場合のTONよりも低いという事実が見出された. これもフェノールが反応を阻害している可能性を示すものである.

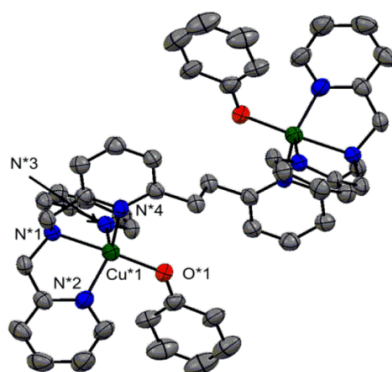


Figure 4-10. ORTEP view of the cationic portion of $[\text{Cu}_2(\text{OPh})_2(6\text{-hpa})](\text{BPh}_4)_2$ (**5**). The hydrogen atoms and counter cations are omitted for clarity. Selected bond distances [Å] : Cu1...Cu2 8.507 Å, Cu1-O1 1.880(4), Cu1-N1 2.040(4), Cu1-N2 2.040(5), Cu1-N3 2.021(5), Cu1-N4 2.222(5).

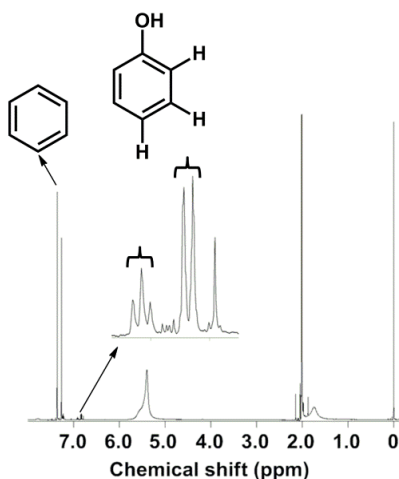


Figure 4-11. NMR spectrum of resulting solution after 40 h in the reaction of benzene (60 mmol) with H_2O_2 (120 mmol) catalyzed by **3** (1.0 μmol) under the reaction conditions described in the Experimental section. Product ratio of benzene was determined as 71% from the integral values of the signals of benzene on the basis of phenol.

錯体 **3** が触媒する $\text{H}_2^{18}\text{O}_2$ を用いたベンゼンの水酸化反応における ^{18}O の取り込み

錯体 **3** (0.2 μmol) とベンゼン (7.5 mmol) の反応を $\text{H}_2^{16}\text{O}_2$ の代わりに $\text{H}_2^{18}\text{O}_2$ (1 mmol) を用いて行い、GC-MS で反応を追跡した。12 時間後の GC-MS の結果を Fig. 4-12 に示す。この図から ^{16}O -フェノールと ^{18}O -フェノールのピーク強度比から、95%の ^{18}O がフェノールに取り込まれておりフェノール酸素は H_2O_2 由来であることが示された。

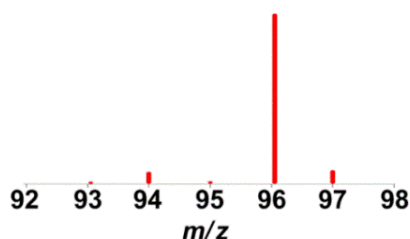


Figure 4-12. Isotope patterns of ^{18}O -phenol on the GC-MS spectra obtained after 12 h in the reaction of benzene (7.5 mmol) with $\text{H}_2^{18}\text{O}_2$ (1 mmol) catalyzed by **3** (0.2 μmol) under the reaction conditions described in Experimental section.

錯体 **3**, **4** が触媒するベンゼンの水酸化反応の速度論的同位体効果(KIE)

この実験は **3** (1.0 μmol) と $\text{C}_6\text{H}_6/\text{C}_6\text{D}_6$ の 1 : 1 混合物(30 mmol)を用いて, N_2 下, 錯体に対して 5 当量の Et_3N を加え, H_2O_2 (120 mmol)を加えて 50°C で行った. ここで生成するフェノールと d_5 -フェノールの強度比を GC-MS で測定し, KIE の値を算出した. 触媒 **3**, **4** を用いたときの反応生成物の GC-MS スペクトルの分子イオンピークの強度比を Fig. 4-13 に示す. これらから **3**, **4** の KIE はそれぞれ 1.04, 1.40 と計算された. 錯体 **3** の反応の KIE は 1.0 に近く, ベンゼンの C-H 引き抜き反応が律速段階に含まれていないことが示された. また一般にベンゼンとヒドロキシラジカル($\cdot\text{OH}$)の反応によるフェノール生成の KIE 値は 1.7~1.8 である^[16]. 従って **3** の反応の活性種は $\cdot\text{OH}$ ではないといえる. 一方, **4** では KIE は 1.4 であり, 1.7~1.8 に近い. 従って反応に $\cdot\text{OH}$ が関与しているかもしれない. これは **4** が触媒する反応の H_2O_2 利用率が低い事実とも一致する. この様に **3** と **4** の KIE 値は比較的大きく異なる.

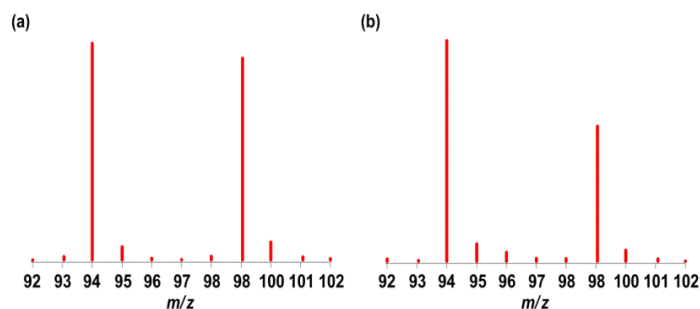


Figure 4-13. Isotope patterns of phenol and d_5 -phenol on the GC-MS spectra obtained after 12 h in the reaction of benzene (15 mmol) and d_5 -benzene (15 mmol) with H_2O_2 (120 mmol) catalyzed by **3** (1.0 μmol) (a) and **4** (2.0 μmol) (b) under the reaction conditions described in the Experimental section.

錯体 **3** が触媒するベンゼンの水酸化反応の DMPO による阻害実験

上記のように、**3** が触媒する反応の酸化活性種は $\cdot\text{OH}$ や $\cdot\text{O}_2\text{H}$ のような活性酸素種ではなく、**3** と H_2O_2 から生じる錯体であると考えられる。福住らは **4** が触媒する反応をアセトン中、DMPO (5,5'-dimethyl-1-pyrroline *N*-oxide) 存在下で行い、反応が大きく阻害されたことから、ヒドロペルオキシラジカル($\cdot\text{O}_2\text{H}$)による radical chain-reaction の反応機構を提案した^[6]。そこで今回 0.5, 5.0 mM の DMPO 存在下で **3** の反応を行った。結果を Fig. 4-14 に示す。この結果は、DMPO は反応を全く阻害しておらず、**3** と H_2O_2 の反応から生じる錯体が酸化活性種であることを支持した。従って **3** から生じる酸化活性種は二核構造をもち、ベンゼンと直接反応して高い酸化活性を示すと考えられる。

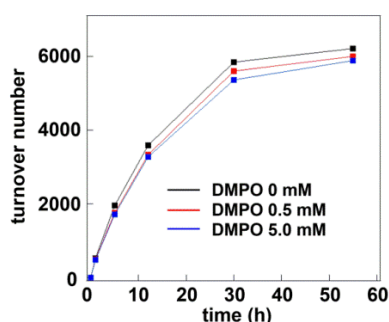


Figure 4-14. Time courses for the phenol production in the reaction of benzene (30 mmol) with H_2O_2 (120 mmol) catalyzed by **3** (1.0 μmol) in the absence and presence of 5,5'-dimethyl-1-pyrroline *N*-oxide (DMPO) [0.5 mM (red), 5 mM (blue)] under the reaction conditions described in Experimental section.

錯体 **3** が触媒するベンゼンの水酸化反応の濃度依存性

フェノール生成速度 $d[\text{Phenol}]/dt$ (M s^{-1})に対する **3**, ベンゼン, H_2O_2 の濃度依存性を調べた。 $d[\text{Phenol}]/dt$ (M s^{-1})を縦軸として、**3**, ベンゼン, H_2O_2 の濃度をそれぞれ横軸として plot した図を Fig. 4-15 に示す。福住らは、フェノール生成速度は **4** の濃度の $\text{root}(1/2)$ 乗)に依存すると報告した^[6]。これは 1 mol の **4** と H_2O_2 の反応から、2 mol の酸化活性種が生成することを示している。これを合理的に説明するために、初めに **4** と H_2O_2 の反応で単核銅(II)ヒドロペルオキシ中間体が生じ、O-O 結合の開裂でヒドロキシラジカル($\cdot\text{OH}$)と $\text{Cu(II)-O}\cdot$ が生じ、これらが H_2O_2 から水素ラジカルを引き抜いて 2 mol のヒドロペルオキシラジカル($\cdot\text{O}_2\text{H}$)が生成する反応機構を提案している。一方、我々の系の MeCN 中で **3** が触媒するベンゼン水酸化におけるフェノール生成速度は、Fig. 4-15 からわかる様に、**3**, ベンゼン, H_2O_2 のいずれの濃度に対しても 1 次に依存している。従って 1 mol の **3** から 1 mol の酸化活性種が生成するといえる。またフェノール生成の律速段階はベンゼンと活性種の反応である。これらの速度解析と共に、KIE 値、

DMPO を用いた阻害実験などの複数の実験で **3** と **4** は異なる結果を与えており、ベンゼン水酸化の反応機構は互いに異なると結論できる。

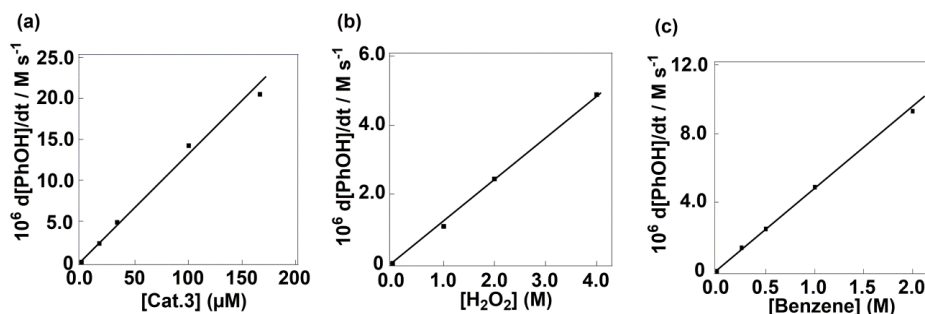


Figure 4-15. (a) Dependence of the initial rate of phenol production estimated from TOF (h^{-1}) at 50°C ($\text{d[PhOH]}/\text{dt}$) on the concentration of **3** ($[\mathbf{3}] = 0\text{-}170 \mu\text{M}$, $[\text{C}_6\text{H}_6] = 1.0 \text{ M}$, $[\text{H}_2\text{O}_2] = 4.0 \text{ M}$). (b) Dependence of $\text{d[PhOH]}/\text{dt}$ on the concentration of H_2O_2 ($[\text{H}_2\text{O}_2] = 0\text{-}4.0 \text{ M}$, $[\mathbf{3}] = 33 \mu\text{M}$, $[\text{C}_6\text{H}_6] = 1.0 \text{ M}$). (c) Dependence of $\text{d[PhOH]}/\text{dt}$ on the concentration of C_6H_6 ($[\text{C}_6\text{H}_6] = 0\text{-}2.0 \text{ M}$, $[\mathbf{3}] = 33 \mu\text{M}$, $[\text{H}_2\text{O}_2] = 4.0 \text{ M}$).

錯体 **3** が触媒する一置換ベンゼンの水酸化反応

上記の様に **3** と H_2O_2 の反応から高活性な酸化活性種が生じると考えられる。そこで酸化活性種の反応性を評価するために一置換ベンゼンとしてトルエン、ニトロベンゼン、フェノールを用いて反応性を比較した。もし $\text{HO}\cdot$ などのフリーラジカルが酸化活性種となる場合、生成物は位置選択性を示さないはずである^[20]。一方、金属酵素やそのモデル錯体で見られる高原子価オキシ、金属オキシラジカルなどが酸化活性種として芳香環を水酸化する場合、その位置選択性は芳香環の電子密度を反映して *o*、*p*-選択性を示し、反応性は芳香環の電子密度の違いによって変化するはずである^[20]。従って **3** が触媒する一置換ベンゼンの水酸化の生成物解析から、酸化活性種の反応性を知ることができる。Table 4-2 と Fig. 4-16 に **3** が触媒する一置換ベンゼンの水酸化の結果を示す。

トルエンの水酸化では、*o*、*p*-クレゾール、ベンズアルデヒドが主生成物として得られ、*m*-クレゾールは検出されなかった。TOF は 380，40 時間後の TON は 4380，芳香環酸化：メチル酸化の割合は 2.6 : 1.0 であった。ニトロベンゼンでは、TOF は 72，40 時間後の TON は 860，ほぼ *o*-ニトロフェノールだけが得られ、*o*-選択的であった。フェノールでは、10 時間までは *p*-ベンゾキノンが生成し、TOF は 350，10 時間後の TON は 1630 であった。フェノールはその電子密度の高さにもかかわらず TOF が高いとはいえず、**5** の形成による反応阻害を起こしているのかもしれない。またフェノールの *p* 位だけが酸化されたことから、“controlled radical”の反応が起きていると考えられる^[17]。即ち、フェノールは銅に配位すると *o*、*p* 位がラジカル性を帯び、*o*、*p* 位の反応性が増加

Table 4-2. Product analysis in oxidation of benzene and its derivatives catalyzed by **3**.

Entry	Substrate (30 mmol)	Products [%] ^c (<i>o</i> : <i>p</i> : <i>m</i>) ^d	TOF (h ⁻¹) ^e	TON ^f
1	benzene ^a	phenol	1010 ^a	12550 ^a
		<i>p</i> -benzoquinone	540 ^b	6250 ^b
2	toluene ^a	cresol [72]	380	4320
		benzaldehyde		
3	phenol ^a	<i>p</i> -benzoquinone [99]	350	1630 ^g
4	nitrobenzene ^a	nitrophenol [99] (91 : 4 : 5)	72	860

(a) Entry 1: benzene (60 mmol), H₂O₂ (10 mL of an aqueous H₂O₂ (12 M), 120 mmol), **3** (1.0 μmol), and Et₃N (5.0 mmol) in MeCN (20 mL) at 50°C under N₂. (b) Entry 1, 2, 3, 4: 30 mmol of substrate was used under the same reaction conditions as Entry 1a. (c) Yield of product based on substrate consumed after 40 h for Entry 1, 2, and 4 and after 16 h for Entry 3. (d) Ratio of products of hydroxylation at the ortho, meta, and para. (e) Turnover number of all product after 1 h. (f) Turnover number of all product after 40 h. (g) Turnover number of all product after 10 h.

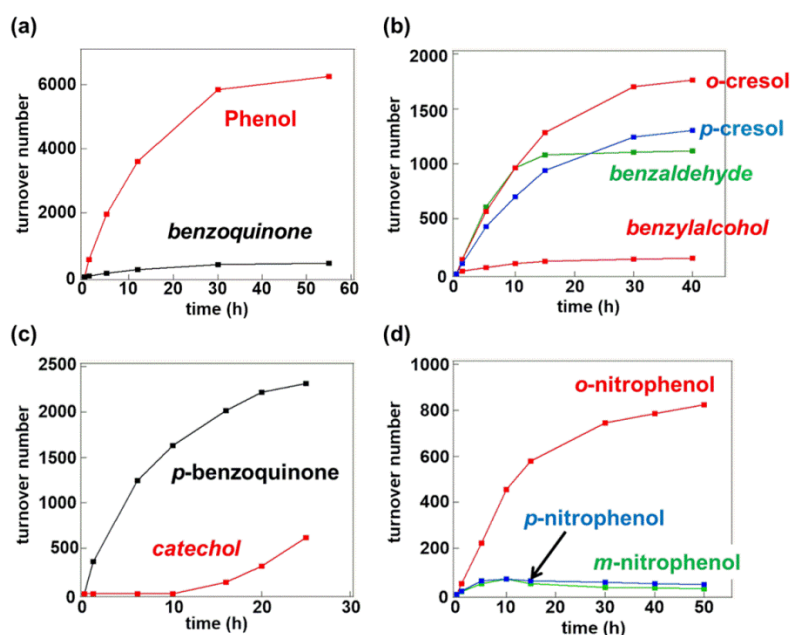
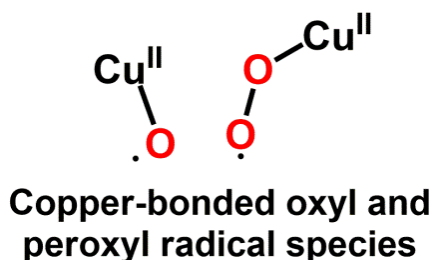


Figure 4-16. Time courses of oxidized products in the reactions of aromatic compounds (a) benzene (30 mmol), (b) toluene(30 mmol), (c) phenol(30 mmol), (d) nitrobenzene (30 mmol) with H₂O₂ (120 mmol) catalyzed by **3** (1 μmol) under the reaction conditions described in Experimental section.

する。しかし *o* 位は配位子の立体障害のために反応せず、選択的に *p* 位が酸化される。一方、フリーラジカルや bis- μ -オキソ二核銅(III)錯体のようにフェノールの配位を介さずにフリーのフェノキシラジカルが反応する場合は銅錯体の **controlled radical** 制御を受けず、*p*-位選択的でなくなる。本系のフェノール酸化は *p* 位が選択的であり、銅への配位を通して反応が進行し、*o* 位の酸化は 6-hpa 配位子の立体障害によって抑制されたと解釈できる。

上記の3つの基質で反応性及び位置選択性の違いを比較する。まず反応性はフェノール ~ トルエン >> ニトロベンゼンであり、芳香族環の電子密度が増加するほど反応性が高い。トルエン、ニトロベンゼンの水酸化の位置選択性を見ると、トルエンは *o*, *p*-選択的、ニトロベンゼンは *o*-選択的であった。従って **3** が触媒する反応の酸化活性種は活性酸素種のようなフリーラジカルではなく、求電子的なラジカル性をもつ錯体であると考えられる。求電子的なラジカル性をもつ錯体としては Co, Ni, Ru, Cu の系で提案されている金属オキシラジカルが推定される^[18]。これらの結果に基づいて、本反応系における酸化活性種として copper-bonded oxyl, superoxyl radical (**3c**)が提案される。**3c** の二核銅部分の構造を Scheme 4-2 に示す。



Scheme 4-2. Proposed structure of active species **3c** in benzene hydroxylation catalyzed by **3**.

錯体 **3** と H₂O₂ の反応により生じる反応中間体の検出と触媒反応機構の速度論的考察

上記の様に **3** の反応では高活性な酸化活性種が生じると推定された。そこで **3** と H₂O₂ の反応で生じる中間体を電子スペクトルと共鳴ラマンスペクトルで同定し、反応機構の解明を目指した。ここで **3** と H₂O₂ の -40°C での反応を電子スペクトルと共鳴ラマンスペクトルで追跡した結果を Fig. 4-17, Fig. 4-18 に示す。-40°C, N₂ 下で 0.1 mM の **3** の MeCN 溶液に 5 当量の Et₃N を加え、これに 1 当量の H₂O₂ を加えると溶液は深紫色に変化し 520 nm に特徴的な吸収を示す中間体が定量的に生成し、この自己分解の半減期はおよそ 20 分であった。この中間体の電子スペクトルは、Karlin らが報告した tmpa の *trans*- μ -1,2-ペルオキソ二核銅(II)錯体の電子スペクトルとよく一致した^[11]。またこの中間体の共鳴ラマンスペクトルは 821 cm⁻¹ に振動バンドを与え、H₂¹⁸O₂ を用いると 43

cm^{-1} down shift した 777 cm^{-1} に新たな振動バンドを示した. 一般にペルオキシの O-O の伸縮振動の ^{18}O 原子による down shift の理論値は 48 cm^{-1} であることから 821 cm^{-1} のラマンバンドは O-O の伸縮振動に帰属できる. さらにこの共鳴ラマンスペクトルでは, 556 cm^{-1} に振動バンドが現れており, これは $\text{H}_2^{18}\text{O}_2$ を用いると 26 cm^{-1} down shift した 530 cm^{-1} に新たな振動バンドを示した. このシフト値からこれは Cu-O の伸縮振動に帰属できる. Karlin らは *tmpa* の *trans*- μ -1,2-ペルオキシ二核銅(II)錯体の O-O の振動バンドを 827 cm^{-1} と報告しており^[11], 今回の値とよく一致した. 従って今回の紫色の中間体は *trans*- μ -1,2-ペルオキシ二核銅(II)錯体 **3a** であると結論できる.

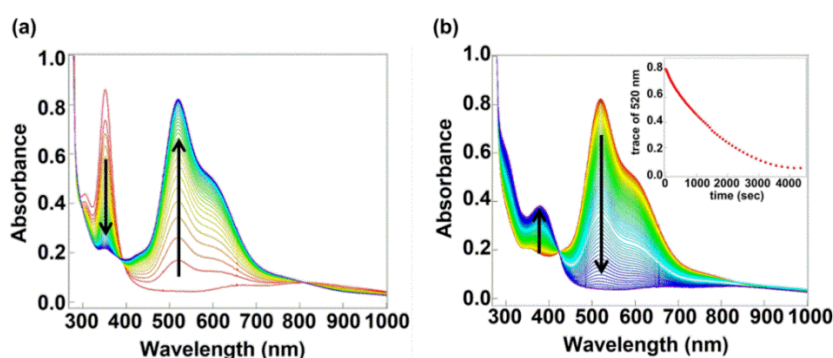


Figure 4-17. Electronic absorption spectral changes in the formation (a) and the decay (b) of end-on peroxodicopper(II) species upon addition of H_2O_2 (1 eq) to **3** (0.1 mM) in the presence of Et_3N (5 eq) in MeCN at -40°C under N_2 . (insert: time trace of absorbance at 520 nm).

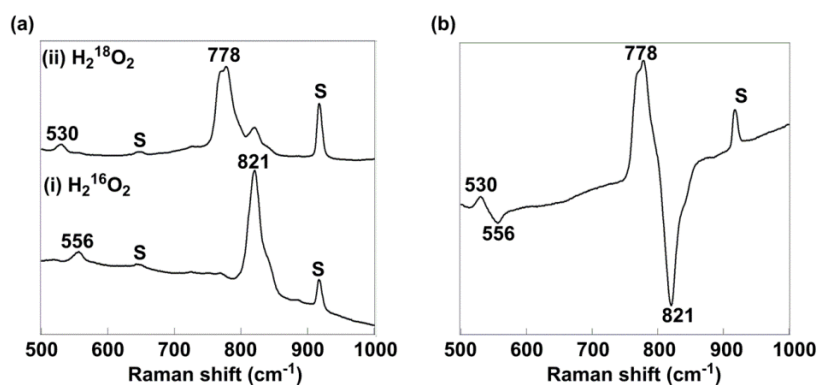


Figure 4-18. (a) Resonance Raman spectra of end-on peroxodicopper(II) species in MeCN at -40°C obtained with excitation at 532 nm. The samples were prepared by treating **3** with 1.0 equiv. of $\text{H}_2^{16}\text{O}_2$ or $\text{H}_2^{18}\text{O}_2$ ((i) **3** / $\text{H}_2^{16}\text{O}_2$, (ii) **3** / $\text{H}_2^{18}\text{O}_2$) in the presence of Et_3N (5 eq). S means the solvent bands. (b) Difference spectrum of (a).

次に H_2O_2 を **3** に対して 100 当量加えて測定したところ、**3a** の 520 nm の吸収バンドが瞬時に現れ、その後、直ちに減衰した。この半減期は 10 秒程度であり、新たに 380 nm に特徴的な吸収を持つ緑色の中間体 **3b** へと変化した。錯体 **3** と 100 当量の H_2O_2 の反応の電子スペクトル変化を Fig. 4-19 (a)、この反応の初速度を H_2O_2 濃度に対してプロットした図を Fig. 4-19 (b)に示す。また Fig. 4-20 に **3b** の共鳴ラマンスペクトルを示す。

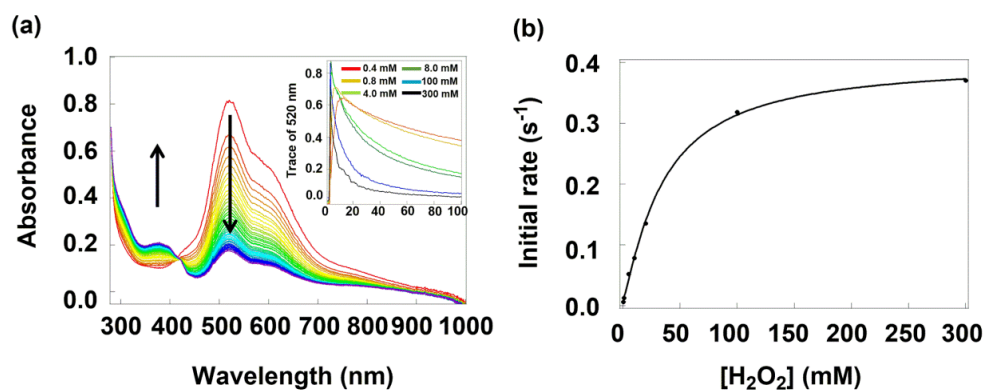


Figure 4-19. (a) Electronic absorption spectral change in the decomposition of end-on peroxodicopper(II) species upon addition of H_2O_2 (50-200 eq) to **3** (0.1 mM) in the presence of Et_3N (5 eq) and in MeCN at -40°C under N_2 . (insert: time trace of absorbance at 520 nm: (red: 5.0 mM, light blue: 10.0 mM, purple: 20.0 mM) of H_2O_2). (b) Plot of initial rate in the decay of end-on peroxodicopper(II) species vs. $[\text{H}_2\text{O}_2]$ (5.0 - 20.0 mM).

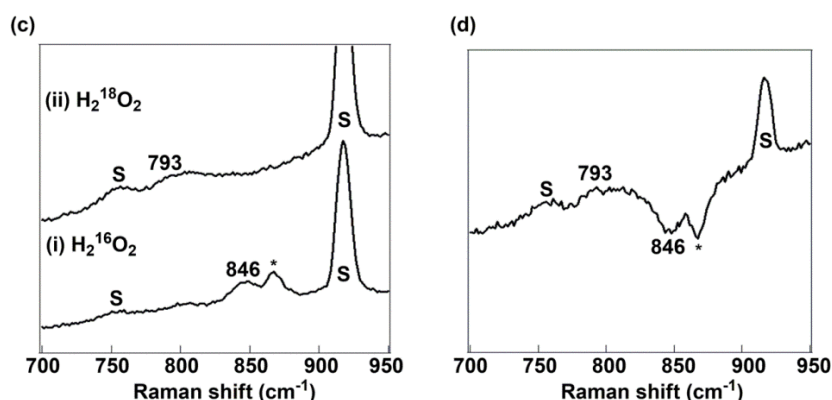


Figure 4-20. (a) Resonance Raman spectra of dihydroperoxodicopper(II) species in MeCN at -40°C obtained with excitation at 355 nm. The samples were prepared by treating **3** with excess amounts of $\text{H}_2^{16}\text{O}_2$ or $\text{H}_2^{18}\text{O}_2$ ((i) **3** / $\text{H}_2^{16}\text{O}_2$, (ii) **3** / $\text{H}_2^{18}\text{O}_2$) in the presence of Et_3N (5 eq). S and * means the solvent band and H_2O_2 , respectively. (b) Difference spectrum of (c).

2003年に増田らは**4**とH₂O₂の反応によってヒドロペルオキシ単核銅(II)錯体が生じることを報告した^[19]. 今回得られた**3b**の電子スペクトルはその形状とモル吸光係数が増田らの報告とよく一致した. また**3b**の共鳴ラマンスペクトルは846 cm⁻¹に振動バンドを示し, H₂¹⁸O₂を用いると53 cm⁻¹だけ down shift した793 cm⁻¹に新たなバンドを示した(Fig. 4-20). この値はO-Oの同位体シフトの理論値48 cm⁻¹に近く, ペルオキシのO-O伸縮振動であると考えられる. 増田らはEt₃N存在下で**4**とH₂O₂の反応で生じるヒドロペルオキシ銅(II)錯体の共鳴ラマンスペクトルを測定し, 847 cm⁻¹の振動バンドをO-O伸縮振動であると報告した^[19]. 中間体**3b**の値は846 cm⁻¹であり, 増田らの振動バンドの値とよく一致している. 従って**3b**はジヒドロペルオキシ二核銅(II)錯体と推定される. 従って, **3**と1当量のH₂O₂の反応で**3a**が生じ, これが過剰量のH₂O₂と反応して**3b**が生じることが示された. ここで**3b**が求電子的なラジカル性をもつとは考えにくいので, さらにO-O結合開裂してベンゼンを水酸化する直接の酸化活性種である**3c**が生じると考えられる. またFig. 4-19 (b)に示す結果から, H₂O₂濃度が増加するにつれて**3a**の減衰速度は一定の値に収束した. この現象は**3a**とH₂O₂の反応が平衡反応であることを示唆している. 従って, **3a**+H₂O₂⇌**3b**の反応の平衡定数K₁を定義することができ, **3a**と**3b**の濃度を[**3a**], [**3b**]とおくと, [**3b**] = K₁[**3a**][H₂O₂]と表すことができる. ここで**3b**から**3c**の生成も平衡反応であると考えられ, **3b**から**3c**が生じる反応の平衡定数K₂を定義して活性種**3c**の濃度を[**3c**]とおくと, [**3c**] = K₂[**3b**]と表すことができ, [**3c**] = K₁K₂[**3a**][H₂O₂]となる. また**3a**は**3**と1当量のH₂O₂の反応で定量的に生成するので [**3a**] = [**3**]とみなすことができ, [**3c**] = K₁K₂[**3**][H₂O₂]となる. 反応の律速は, **3c**とベンゼンの反応であり d[phenol]/dt = k[**3c**][benzene] = kK₁K₂[**3**][H₂O₂][benzene]がフェノール生成の速度式となる. このようにして導出した速度式はフェノール生成の初速度が, **3**, ベンゼン, H₂O₂の濃度の一次である結果とよく一致している. 酸化活性種として推定した**3c**を分光学的測定で直接検出することはできなかった. これは, **3b**から**3c**への変換の平衡が原系側に偏っているためであると考えられる. このような場合には**3c**を分光学的に検出することは困難である. そこで速度解析や分光学的測定によって得られた結果に基づいてDFT計算を行った. 錯体**3**とH₂O₂の反応で生じる中間体や酸化活性種のエネルギー図, 及びベンゼンと酸化活性種の反応の遷移状態の構造をDFT計算から導いた.

酸化活性種 **3c** とベンゼンの反応の遷移状態の構造及び **3a** から O-O 結合開裂を経る **3c** への変換の DFT 計算

酸化活性種 **3c** (**D**) とベンゼンの反応の遷移状態の構造 **TS** および α -HOMO, α -LUMO の構造を Fig. 4-21 に示す. この図から **3c** の copper-bound oxyl radical 部位とベンゼンの HOMO 軌道はオーバーラップしていることがわかる. 従って **3c** とベンゼンが互いに相互作用することで反応が進行しているといえる. 次に **3a** から出発して, **3b** の O-O 結合開裂で copper-bound oxyl, superoxyl radical species **3c** へと変換され, 最終的にベンゼンと反応するすべての過程のエネルギー図を Fig. 4-22 に示す. 出発の **3a** (**A**) を基準に, 中間体 **3a** (**A**), **3b** (**B**) と活性種 **3c** (**D**) の二核銅をいずれも triplet と仮定し, それぞれのエネルギーと遷移状態の活性化エネルギーの値を計算した. ここで興味深いことに, DFT 計算により **3b** は活性中心近傍に存在する水分子からの水素結合によるアシストで可逆的に水を放出して **3c** を与えることが推測された. このような水分子のアシストがあるために, **3** の反応では $\cdot\text{OH}$ のようなフリーラジカルを生じることなく, 高活性な二核銅酸化活性種が生成する. ここで前駆体 **3b** (**B**) から活性種 **3c** (**D**) が生じる段階のエネルギー障壁は 17.4 (kcal/mol), **3c** (**D**) とベンゼンの反応のエネルギー障壁は 20.6 (kcal/mol) であった. 従って触媒反応全体の律速段階は活性種 **3c** (**D**) とベンゼンとの反応であるといえる. これはフェノール生成の速度解析結果とよく一致している.

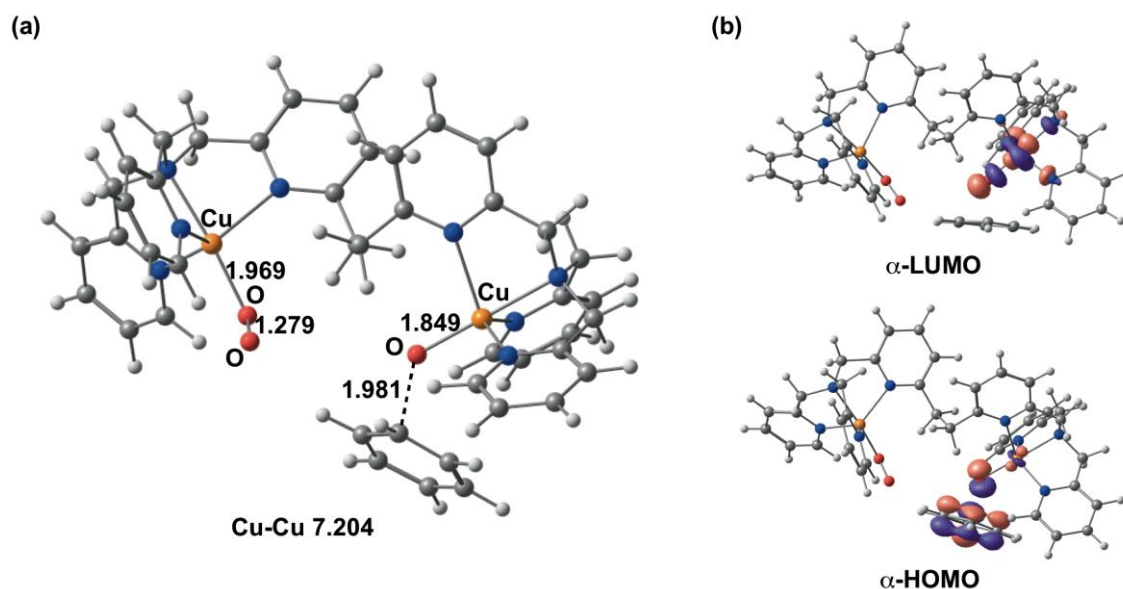


Figure 4-21. The optimized structure (a) and MOs (b) of **TS** in the triplet. Units are in angstrom.

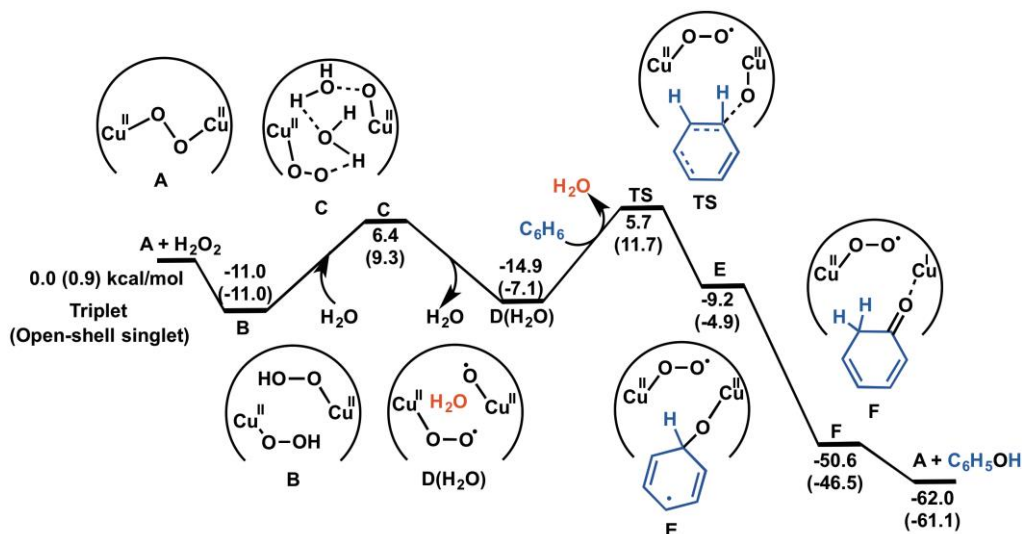
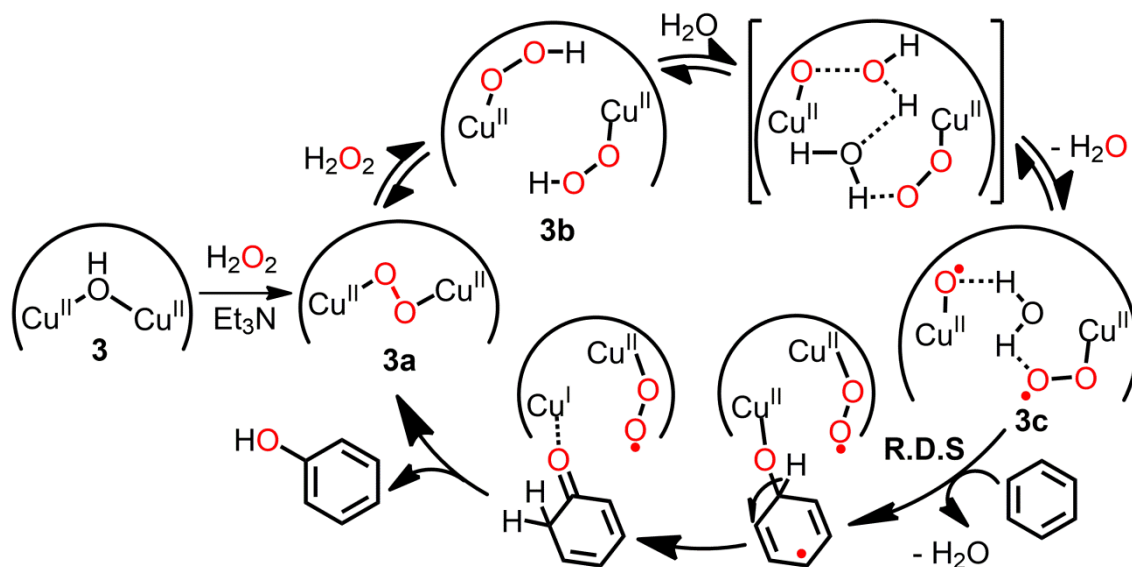


Figure 4-22. Computed energy diagram for the benzene hydroxylation catalyzed by dicopper species. Relative energies, measured from A [triplet] + H₂O₂ in the triplet and open-shell singlet states, are in kcal/mol. Those of the open-shell states are shown in parentheses.

錯体 **3** が触媒するベンゼンの水酸化反応の推定反応機構

速度解析，分光測定，DFT 計算などの結果に基づく反応機構を Scheme 4-3 に提案する。まず **3** と 1 当量の H₂O₂ の反応で *trans-μ-1,2*-ペルオキシ二核銅(II)錯体 **3a** が定量的に生じる。次にこれがもう 1 分子の H₂O₂ と反応してジヒドロペルオキシ二核銅(II)錯体 **3b** が生じる。さらに水分子によるアシストを受けて **3b** の O-O 結合が開裂し，ベンゼンを水酸化する酸化活性種である copper-bonded oxyl, peroxy radical **3c** が生成する。ベンゼンと **3c** の反応が律速段階であり，これを経て **3a** が再生されて触媒サイクルが完成する。この反応機構は chain-reaction ではないので，DMPO の阻害実験，KIE 値，一置換ベンゼンとの反応の位置選択性をよく説明することができる。求電子的なラジカル性を示す酸化活性種 **3c** はラジカル阻害剤である DMPO と反応する可能性がある。この場合，**3c** と DMPO の反応では，DMPO-HO₂•付加体のような安定ラジカルが形成されるのではなく，直ちに DMPO が分解されると考えられる。従って **3** の反応では加えた DMPO はラジカルトラップ剤としては機能せず，酸化分解されている可能性があり，このために触媒反応が阻害されないと考えられる。今回提案した Scheme 4-3 の反応機構は最も可能性の高い経路の 1 つであり，これを確かなものとするためには今後更なる詳細な実験を要すると思われる。



Scheme 4-3. Proposed mechanism of H_2O_2 activation and benzene hydroxylation catalyzed by **3**.

最後にこれまでに得られた反応機構に関する知見や DFT 計算に基づいて二核銅錯体 **3** がなぜ高い触媒活性を示すかについて **4** の反応と比較して考察する. 単核錯体 **4** が触媒するベンゼン水酸化の反応機構で, 福住らはヒドロペルオキシ単核銅(II)錯体の O-O 結合開裂を経て反応が進行すると提案した. 一方, 2015 年に Karlin や Solomon らは理論計算から, この O-O 結合開裂がエネルギー的に不利であると報告しており^[21], かさ高い置換基を有する tmpa 配位子のヒドロペルオキシ単核銅(II)錯体の反応を検討し, 異なる反応機構を提案している. ここでは, まずヒドロペルオキシ単核銅(II)錯体の Cu-O 結合の開裂で Cu(I)錯体と $\cdot\text{O}_2\text{H}$ が生じ, Cu(I)錯体が H_2O_2 と反応してヒドロペルオキシ単核銅(I)錯体を生成する. このヒドロペルオキシ単核銅(I)錯体の O-O 結合開裂はエネルギー的に有利な反応であり, スムーズに Cu(II)-OH と $\cdot\text{OH}$ が生じると報告している^[21]. これらの機構では生成過程は異なるが, いずれも活性酸素種が生じており, 活性酸素種とベンゼンの反応が律速となる radical-chain reaction が進行すると考えられる. この様に単核錯体 **4** の反応は radical-chain reaction であり, これを制御するのは困難である. 一方, **3** が触媒する反応では, DFT 計算で示した様に前駆体 **3b** から活性種 **3c** が生成する過程で, 水分子がアシストして O-O 結合開裂を促進するため, 不安定な $\cdot\text{OH}$ を生じることなく, エネルギー的に有利な反応で **3c** が生成する. この様な反応が起こる理由は 6-hpa 配位子によって **3b** の 2 つのヒドロペルオキシ部位が互いに近傍に保持されているためである. ここで **3** が **4** よりも高い触媒活性を示すのは, **3c** が $\cdot\text{O}_2\text{H}$ や $\cdot\text{OH}$ よりも高い反応性をもつためと考えられる. 従って 6-hpa 配位子が二核構造を安定化することにより, 酸化活性種 **3c** の生成が有利になり, 高い触媒活性を実現できたと考えら

れる。さらに酸化活性種 **3c** は **6-hpa** の錯体であるので、**6-hpa** に様々な摂動を与えることにより、ベンゼン水酸化反応を制御できると考えられる。次章では **6-hpa** のペンダントピリジル基に様々な置換基を導入した新規配位子とその二核銅錯体の合成、さらにそれらを触媒として用いたベンゼン水酸化の反応性制御について記述する。

4.4 Conclusion

本章では、**6-hpa** 配位子の二核銅錯体 $[\text{Cu}_2(\mu\text{-OH})(\text{6-hpa})](\text{ClO}_4)_3$ (**3**) の合成、結晶構造解析、各種分光学的測定による構造決定、**3** を触媒とする H_2O_2 を酸化剤とするベンゼンの水酸化反応を行った。錯体 **3** はベンゼンの直接酸化によるフェノール生成において高い触媒活性、高い H_2O_2 利用率、高いフェノール選択性を示した。さらに **3** の半分の構造をもつ単核銅錯体 **4** を用いて、その触媒活性を **3** と比較し、**3** が特異的に高い触媒活性を示すことを明らかにした。さらにこのベンゼン水酸化の反応機構を明らかにするために、速度解析、様々な一置換ベンゼンの反応における生成物解析、各種分光学的測定による反応中間体の同定、DFT 計算などを行った。これらの結果に基づき、二核銅錯体 **3** による H_2O_2 活性化とベンゼンの水酸化反応の反応機構を推定した。**6-hpa** 二核化配位子は **3** の二核構造を特異的に安定化し、これにより特異的な配位環境の形成と高い反応性を示す酸化活性種である copper-bonded oxyl, peroxy radical **3c** の形成が可能になり、ベンゼン水酸化反応を大きく加速することが明らかになった。このような二核銅錯体のユニークな特徴はベンゼンの直接酸化反応の触媒開発の上で新たな設計指針を与えるものとして重要である。

4-5. Experimental

試薬および測定装置

試薬と溶媒については、合成中間体や錯体を除いて高純度製品を和光純薬工業、東京化成、シグマアルドリッチ社製から選んで購入した。溶媒は合成に用いているものは必要に応じて乾燥蒸留し、測定に用いているものは、基本的にすべて乾燥し、精密蒸留を行った。特に、重要な試薬の精製法を以下に示すが、2~3章で精製法を述べたものに関しては省略する。ベンゼン、トルエンは氷浴下、濃硫酸で処理した後、飽和重曹水溶液で洗浄し、すり潰して乾燥させた無水 CaCl_2 で一晩激しく攪拌し予備乾燥した後、デカンテーションで CaCl_2 を除いたものを、Na 存在下で蒸留して、窒素雰囲気下で遮光して保存した。6-hpa 配位子は第 2 章の文献記載の方法で合成した。単核銅(II)錯体 $[\text{Cu}(\text{MeCN})(\text{tmpa})](\text{ClO}_4)_2$ (**4**)は Karlin らの方法に従って合成し、MeCN / Et₂O から再結晶してから使用した^[15]。H₂¹⁸O₂ は第 2 章の方法で合成した。¹HNMR スペクトルは JMN-A500 spectrometer を使用した。FT-IR スペクトルは、Shimadzu FT-IR-8400 spectrometer を使用した。質量分析は JEOL JMS-DX 300 electrospray ionization mass spectroscopy (ESI-MS) を使用した。元素分析は perkin-Elmer Elemental Analyzer (2400 series II) を使用した。電子吸収スペクトルは Unisoku 社製低温セル室および温度コントローラを取り付けた Agilent 8543 UV-visible spectrometer を用いて測定した。酸化生成物の GLC 分析は、GL science 製 InertCap1710 カラムを搭載した島津製作所製 GC-2014 を用いて測定した。¹⁸O のフェノールへの取り込みの割合と速度論的同位体効果の値 (KIE) は、GL science 製 InertCap1710 カラムに Shimadzu QP5050 を連結させた島津製作所製 GC-17A を用いて測定を行った。単結晶 X 線構造解析は株式会社リガクの佐藤寛泰博士に測定、解析を依頼した。共鳴ラマンスペクトルは兵庫県立大学の小倉尚志教授に測定を依頼した。

二核銅(II)錯体 **3** の合成

[Cu₂(μ-OH)(6-hpa)](ClO₄)₃ (**3**): 100 mL ナスフラスコに回転子を入れて、三方コック、バルーンを取り付けて真空乾燥した。反応容器に MeOH 30 mL を入れて、Cu(ClO₄)₂ · 6H₂O 134 mg (0.36 mmol), 6-hpa 100 mg (0.17 mmol)を加えて攪拌した。この溶液に Et₃N 167 mg (1.7 mmol)をゆっくり滴下すると、溶液は深い青色になり、不溶性の灰色の沈澱が析出した。N₂雰囲気下で30分攪拌した後、不溶性の沈澱を濾過で除き、得られたろ液から Et₂O 30 mL を用いて錯体を沈澱させた。得られた錯体を Et₂O で洗浄して濾過で集めた。この沈澱を MeCN/CH₂Cl₂/C₆H₆ から再結晶すると単結晶 X 線構造解析に適した濃青色結晶が得られた。各種測定に適した結晶も同様にして得た。(72% Yield (144 mg)); Elemental analysis of **3** · CH₂Cl₂ · C₆H₆ (%) calcd for C₄₅H₄₇Cl₅Cu₂N₈O₁₃: C 44.58, H 3.91, N 9.24; found: C 44.46, H 3.93, N 9.28. UV-vis (λ_{max}/nm (ε/M⁻¹ cm⁻¹)) in MeCN at -40°C): 304 (4330), 353 (8670), 666 (550), 812 (640). IR (cm⁻¹): 3600 (O-H st), 1610, 1440 (aromatic ring), 1080 (ClO₄). ESI-MS (positive mode): *m/z* = 967 [**3** - ClO₄ + H₂O]⁺, 949 [**3** - ClO₄]⁺, 425 [**3** - 2ClO₄]²⁺. EPR: Silent.

錯体 **3** の単結晶 X 線構造解析

3 の結晶構造は MeCN / CH₂Cl₂ / C₆H₆ から再結晶して得た単結晶を株式会社リガクの佐藤寛泰博士に送付し、測定を依頼した。

Crystal data for 3 · 2MeCN · CH₂Cl₂ · C₆H₆. C₄₆H₄₉Cl₅Cu₂N₁₀O₁₃, monoclinic, P21/n (#14), *Z* = 4, *a* = 15.1055(5), *b* = 13.3800(4), *c* = 25.9040(8) Å, α = 90°, β = 99.826(7)°, γ = 90°, *V* = 5158.7(3) Å³, μ(MoKa) = 11.571 cm⁻¹, *D_c* = 1.615 g cm⁻³, *R*₁ = 0.0733, *wR*₂ = 0.2304, for 11774 unique reflections, 770 variables, GOF = 1.037.

錯体 **3** が触媒する H₂O₂ を酸化剤とする芳香族類の水酸化反応

50 mL ニロナスフラスコに回転子を入れ、片方に還流管と三方コック、バルーン、もう片方に玉栓を取り付けて真空乾燥を行った。反応容器内に **3** (1.0 μmol), 基質 (60 mmol or 30 mmol for ベンゼン, トルエン, フェノール, ニトロベンゼン)を加え MeCN 20 mL に溶かした。これに Et₃N (5.0 μmol)を加え、続けて 12 M H₂O₂ 水溶液 10 mL (120 mmol)を加えて、三方コック、バルーンを取り付けて、真空ラインで脱気窒素置換してあらかじめ 50°C に加熱しておいた油浴につけて加熱攪拌した。一定時間後の溶液を少量取り出し、外部基準としてニトロベンゼン (基質としてニトロベンゼンを用いるときは *o*-ジクロロベンゼンを外部標準として用いた)を加え、続いてショートアルミナカラム(展開溶媒: MeCN 3 mL)を通してから GC で酸化生成物の定量と生成確認をあらかじめ作成した検量線を用いて行った。この測定は 5 回以上行い、各時間におけるフェノール生成量から、各時間における触媒回転数(TON) の平均値、標準偏差を求めた。**4** につ

いては, **4** (2.0 μmol), ベンゼン (30 or 60 mmol)を加え MeCN 20 mL に溶かし, これに Et_3N (10 μmol)を加え, 続けて 12 M H_2O_2 水溶液 10 mL (120 mmol)を加えて, 同様に行った. また, **3** が触媒する反応の work-up 直前の 40 時間後の反応溶液を一定量とり,これを水で希釈して, KMnO_4 水溶液を酸化剤とする酸化還元滴定によって, 残存する H_2O_2 および消費された H_2O_2 の量を求めた. さらに work-up 直前の 40 時間後の溶液を少量取り, CDCl_3 を溶媒として, ^1H NMR を測定し, GC から見積もられるフェノールの生成量と ^1H NMR から求められるベンゼンとフェノールの積分比から残存するベンゼンの割合を算出した. また, 反応溶液を work-up し, 得られた反応混合物に対し外部標準としてニトロベンゼンを基準物質として一定量加え, CDCl_3 を溶媒として, ^1H NMR を測定し, 得られたフェノールと *p*-ベンゾキノン の物質質量とフェノール選択性を算出した. なお, **3** が触媒する反応の反応条件最適化の実験は, 反応溶媒を MeCN 20 mL から MeOH or acetone 20 mL に, 加える Et_3N の量は錯体に対して 0~20 当量に変化させて行った.

錯体 **3** が触媒するベンゼン酸化反応後の溶液からの錯体 **5** の回収

50 mL ニロナスフラスコに回転子を入れ, 片方に還流管と三方コック, バルーン, もう片方に玉栓を取り付けて真空乾燥を行った. 反応容器内に **3** (1.0 μmol), ベンゼン (60 mmol)を加え MeCN 20 mL に溶かした. これに Et_3N (5.0 μmol)を加え, 続けて 12 M H_2O_2 水溶液 10 mL (120 mmol)を加えて, 三方コック, バルーンを取り付けて, 真空ラインで脱気窒素置換してあらかじめ 50°C に加熱しておいた油浴につけて加熱攪拌した. 40 時間後, 溶液を室温に戻して, 最小量の MeOH に溶かした NaBPh_4 (10 μmol)を加えて, 冷蔵庫(0°C)で数日放置すると緑色の単結晶が析出したので, 単結晶 X 線構造解析を行った.

UV-vis ($\lambda_{\text{max}}/\text{nm}$ ($\epsilon/\text{M}^{-1} \text{cm}^{-1}$) in MeCN at 25°C): 295 (7730), 395 (1300), 478 (800), 658 (350), 850 (290). IR(cm^{-1}): 3053 (C-H st), 1607, 1587, 1479 (aromatic ring), 1290 (C-O, st).

回収されたフェノキシド二核銅(II)錯体 **5** の単結晶 X 線構造解析

5 の結晶構造は graphite monochromated $\text{CuK}\alpha$ radiation ($\lambda = 1.5419 \text{ \AA}$) 5.4 kW rotating anode generator を搭載した Rigaku R-AXIS RAPID II equipped with a large area curved imaging plate detector (460 nm \times 256 nm)を用いて決定した. 回折データは RAPID AUTO ver. 2.0 (Rigaku)を用いて, -160°C でデータを収集した. 収集したデータは CrystalStructure crystallographic software package (Rigaku)を用いて解析した.

Crystal data for **5 \cdot $\text{C}_{98}\text{H}_{88}\text{B}_2\text{Cu}_2\text{N}_8\text{O}_2$** , triclinic, P-1 (#2), $Z = 1$, $a = 12.8752(8)$, $b = 13.2040(8)$, $c = 16.3498(10) \text{ \AA}$, $\alpha = 89.505(6)^\circ$, $\beta = 72.588(5)^\circ$, $\gamma = 65.927(5)^\circ$, $V = 2400.9(3) \text{ \AA}^3$, $\mu(\text{CuK}\alpha) = 9.114 \text{ cm}^{-1}$, $D_c = 1.078 \text{ g cm}^{-3}$, $R_1 = 0.0662$, $wR_2 = 0.2120$, for 8541 unique reflections, 505 variables, GOF = 1.030.

錯体 **3** が触媒するベンゼンの水酸化反応の ^{18}O の取り込み

5 mL ナスフラスコに回転子を入れて、三方コック、バルーンを取り付けて真空乾燥を行った。反応容器内に **3** (0.2 μmol)、ベンゼン (7.5 mmol) を加え MeCN 20 mL に溶かした。これに Et_3N (1 μmol) を加え、続けて 0.5 M $\text{H}_2^{18}\text{O}_2$ 水溶液 (0.5 mL 0.25 mmol) を加えて、三方コック、バルーンを取り付けて、真空ラインで脱気窒素置換してあらかじめ 50°C に加熱しておいた油浴につけて 12 時間加熱還流した。溶液を窒素フローで取り出し、GC-MS で生成したフェノールの同位体分布から ^{16}O -フェノールと ^{18}O -フェノールのピーク強度比を算出することで取り込まれた ^{18}O の割合を求めた。この測定は 3 回行い、その平均値、標準偏差を求めた。

錯体 **3, 4** が触媒するベンゼンの水酸化反応の速度論的同位体効果(KIE)

50 mL ニロナスフラスコに回転子を入れ、片方に還流管と三方コック、バルーン、もう片方に玉栓を取り付けて真空乾燥を行った。反応容器内に **3** (1.0 μmol)、ベンゼン (C_6H_6 (15 mmol) + C_6D_6 (15 mmol) = 30 mmol) を加え MeCN 20 mL に溶かした。これに Et_3N (5.0 μmol) を加え、続けて 12 M H_2O_2 水溶液 10 mL (120 mmol) を加えて、三方コック、バルーンを取り付けて、真空ラインで脱気窒素置換してあらかじめ 50°C に加熱しておいた油浴につけて 12 時間加熱攪拌した。12 時間後の KIE の値は GC-MS のフェノールと d_5 -フェノールのピーク強度比(KIE = フェノール / d_5 -フェノール)から算出した。この測定は 3 回行い、その平均値を求めた。**4** についても、**4** (2.0 μmol)、ベンゼン (C_6H_6 (15 mmol) + C_6D_6 (15 mmol) = 30 mmol) を加え MeCN 20 mL に溶かし、これに Et_3N (10 μmol) を加え、続けて 12 M H_2O_2 水溶液 10 mL (120 mmol) を加えて、同様に測定を行った。

錯体 **3** が触媒するベンゼンの水酸化反応の DMPO による阻害実験

50 mL ニロナスフラスコに回転子を入れ、片方に還流管と三方コック、バルーン、もう片方に玉栓を取り付けて真空乾燥を行った。反応容器内に **3** (1.0 μmol)、ベンゼン (30 mmol)、DMPO (5,5'-dimethyl-1-pyrroline *N*-oxide) (15 μmol or 150 μmol) を加え MeCN 20 mL に溶かした。これに Et_3N (5.0 μmol) を加え、続けて 12 M H_2O_2 水溶液 10 mL (120 mmol) を加えて、三方コック、バルーンを取り付けて、真空ラインで脱気窒素置換してあらかじめ 50°C に加熱しておいた油浴につけて加熱攪拌した。なお、この時の反応溶液の全体積量は 30 mL なので、反応溶液の DMPO 濃度はそれぞれ 0.5 mM, 5.0 mM である。一定時間後の溶液を少量取り出し、外部基準としてニトロベンゼンを加え、続いてショートアルミナカラム(展開溶媒: MeCN 3 mL)を通してから GC で酸化生成物の定量と生成確認をあらかじめ作成した検量線を用いて行った。

錯体 **3** が触媒するベンゼンの水酸化反応の濃度依存性

3 が触媒するベンゼンの水酸化反応の濃度依存性について, (a)~(c)の条件で, **3** の濃度, ベンゼンの濃度, H₂O₂ の濃度を変化させてベンゼンの水酸化反応を実施した.

Conditions; (a). **3** (0-170 μM), ベンゼン (1.0 M), H₂O₂ (4.0 M). (b). **3** (33 μM), ベンゼン (0-2.0 M), H₂O₂ (4.0 M). (c). **3** (33 μM), ベンゼン (1.0 M), H₂O₂ (0-4.0 M). 一般法としては以下の方法である. 50 mL ニロナスフラスコに回転子を入れ, 片方に還流管と三方コック, バルーン, もう片方に玉栓を取り付けて真空乾燥を行った. 反応容器内に **3**, ベンゼンを加え MeCN 20 mL に溶かした. これに Et₃N (5.0 μmol)を加え, 続けて H₂O₂ 水溶液 10 mL を加えて, 三方コック, バルーンを取り付けて, 真空ラインで脱気窒素置換してあらかじめ 50°C に加熱しておいた油浴につけて加熱攪拌した. 1 時間後の触媒回転数から触媒回転頻度 TOF (h⁻¹) を算出し, TOF から算出された d[PhOH]/dt / M s⁻¹ を縦軸に, **3**, ベンゼン, H₂O₂ の各濃度を横軸に plot した図をそれぞれ作成した.

3 と H₂O₂ との反応によって生じる反応中間体の電子スペクトルによる検出

3 (0.1 mM in MeCN), Et₃N (20 mM in MeCN), H₂O₂ (10 mM in MeCN)のそれぞれの溶液を調製した. **3** の MeCN 溶液 2 mL (0.2 μmol)を測定セルに加え, 三方コック, バルーンを取り付け脱気した後, 窒素置換し, -40°C のセル室にセットした. 10 分程度, 温度が安定するまで放置した. 温度が安定してから測定を開始した. 測定の開始直後に, 上記の Et₃N の MeCN 溶液 50 μL (1 μmol)をマイクロシリンジで加えた. 続いて, 上記の H₂O₂ の MeCN 溶液 20 μL (0.2 μmol)をマイクロシリンジで加えた. 色は濃紫色に変化した. また, 調整する H₂O₂ の濃度を 10 mM から 1 M に変えて実験を行った. この時, 溶液は瞬時に紫色になり, 続いて緑色に変化した. この紫色から緑色に変化に対応する吸収変化を H₂O₂ の濃度を変化させて測定した. 得られたそれぞれの H₂O₂ 濃度における吸収の経時変化の接線から初速度を算出し, それを縦軸に, 横軸を H₂O₂ 濃度 (mM)として plot した図を作成した.

反応中間体 **3a** の共鳴ラマンスペクトル

3 (5 mM in MeCN), Et₃N (0.25 M in MeCN), H₂O₂ (30 mM in MeCN)のそれぞれの溶液を調製した. 吸収スペクトル測定から H₂O₂ 1 当量で生成する紫色中間体 **3a** は 520 nm に強い吸収を示すことがわかっている. したがって, 励起する波長はそれに近い 532 nm である. **3** 0.3 mL (1.5 μmol)を測定セルに入れて, Et₃N 30 μL (7.5 μmol)をマイクロシリンジで加えた後, セプタムキャップで蓋をして, 窒素雰囲気下とした. これを -40°C にした測定ホルダーにセットして 10 分間回転させながら静置した. 10 分後, 回転をいったん止めて, H₂O₂ 50 μL (1.5 μmol)をマイクロシリンジで加えて, セルを回転させ, 測定を開始した. H₂¹⁸O₂ を用いた実験は H₂¹⁶O₂ を H₂¹⁸O₂ に変えて行った. また, 調整す

る H_2O_2 の濃度を 30 mM から 3.0 M に変えて実験を行った。具体的には, **3** (5 mM in MeCN), Et_3N (0.25 M in MeCN), H_2O_2 (3.0 M in MeCN) のそれぞれの溶液を調製した。吸収スペクトル測定から H_2O_2 100 当量で生成する緑色の錯種は 380 nm に強い吸収を示すことがわかっている。したがって, 励起する波長はそれに近い 355 nm である。**3** 0.3 mL (1.5 μmol) を測定セルに入れて, Et_3N 30 μL (7.5 μmol) をマイクロシリンジで加えた後, セプタムキャップで蓋をして, 窒素雰囲気下とした。これを -40°C にした測定ホルダーにセットして 10 分間回転させながら静置した。10 分後, 回転をいったん止めて, H_2O_2 50 μL (150 μmol) をセプタムキャップを介してマイクロシリンジで加えて, セルを回転させ, 測定を開始した。 $\text{H}_2^{18}\text{O}_2$ を用いた実験は $\text{H}_2^{16}\text{O}_2$ を $\text{H}_2^{18}\text{O}_2$ に変えて行った。

***trans*- μ -1,2-ペルオキシ二核銅(II)錯体 **3a** から O-O 結合開裂を経る copper-bound oxyl, superoxyl radical species **3c** への変換とベンゼンと **3c** との反応のエネルギー図と **3c** とベンゼンとの反応の遷移状態の最適構造の DFT 計算**

DFT 計算は九州大学の塩田淑仁准教授, 吉澤一成教授のグループに依頼した。*trans*- μ -1,2-ペルオキシ二核銅(II)錯体 **3a** (**A**) から出発して, ジハイドロペルオキシ二核銅(II)錯体 **3b** (**B**) から copper-bound oxyl, superoxyl radical species **3c** (**D**) への変換, **3c** とベンゼンとの反応過程のエネルギー図を作成した。また, 反応活性種 **3c** と benzene の反応の遷移状態の最適構造を求め, Cu \cdots Cu 間距離, Cu-O \cdot 間距離, Cu-O-O \cdot の Cu-O, O-O 間距離を求めるとともに, α -LUMO, α -HOMO の構造を求めた。

4.6 Reference

- [1] (a) R. A. Sheldon, J. K. Kochi, In *Metal-Catalyzed Oxidations of Organic Compounds*; R. A. Sheldon, J. K. Kochi, Eds.; Academic Press: New York, 1981; pp 315–339. (b) W. Jordan, H. Barneveld, O. van Gerlich, M. Kleine-Boymann, J. Ullrich, in *Ullmann's Encyclopedia of Industrial Chemistry, Vol. A19*, VCH, Weinheim, **1991**, 307.
- [2] (a) R. Molinari, T. Poerio, *Asia-Pac. J. Chem. Eng.* **2010**, 5, 191–206. (b) R. J. Schmidt, *Applied Catalysis A: General.* **2005**, 280, 89–103.
- [3] (a) S.-i. Niwa, M. Eswaramoorthy, J. Nair, A. Raj, N. Itoh, H. Shoji, T. Namba, F. Mizukami, *Science.* **2002**, 295, 105–107. (b) T. Kusakari, T. Sasaki, Y. Iwasawa, *Chem. Commun.* **2004**, 992–993. (c) M. Tani, T. Sakamoto, S. Mita, S. Sakaguchi, Y. Ishii, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2005**, 44, 2586–2588. (d) K. Ohkubo, T. Kobayashi, S. Fukuzumi, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2011**, 50, 8652–8655. (e) O. Shoji, T. Kunimatsu, N. Kawakami, Y. Watanabe, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2013**, 52, 6606–6610. (f) A. Raba, M. Cokoja, W. A. Herrmann, F. E. Kuhn, *Chem. Commun.* **2014**, 50, 11454–11457.
- [4] (a) F. Xiao, J. Sun, X. Meng, R. Yu, H. Yuan, D. Jiang, S. Qiu, R. Xu, *Applied Catalysis A: General.* **2001**, 207, 267–271. (b) P. K. Khatri, B. Singh, S. L. Jain, B. Sain, A. K. Sinha, *Chem. Commun.* **2011**, 47, 1610–1612. (c) G. B. Shul'pin, Y. N. Kozlov, L. S. Shul'pina, W. A. Carvalhoc, D. Mandellic, *RSC Adv.* **2013**, 3, 15065–15074.
- [5] Y. Morimoto, S. Bunno, N. Fujieda, H. Sugimoto, S. Itoh, *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, 137, 5867–5870.
- [6] M. Yamada, K. D. Karlin, S. Fukuzumi, *Chem. Sci.* **2016**, 7, 2856–2863.
- [7] (a) R. L. Lieberman, A. C. Rosenzweig, *Nature.* **2005**, 434, 177–182. (b) M. A. Culpepper, G. E. Cutsail, III, B. M. Hoffman, A. C. Rosenzweig, *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, 134, 7640–7643.
- [8] (a) K. Yoshizawa, Y. Shiota, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 128, 9873–9881. (b) S. Itiyama, K. Doitomi, T. Kamachi, Y. Shiota, K. Yoshizawa, *Inorg. Chem.* **2006**, 45, 2771–2775.
- [9] (a) Lewis, E. A.; Tolman, W. B. *Chem. Rev.* **2004**, 104, 1047–1076. (b) Mirica, L. M.; Ottenwaelder, X.; Stack, T. D. P. *Chem. Rev.* **2004**, 104, 1013–1045.
- [10] K. D. Karlin, J. C. Hayes, Y. Gultneh, R. W. Cruse, J. W. McKown, J. P. Hutchinson, J. Zubieta, *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, 106, 2121–2128.
- [11] R.R. Jacobsen, Z. Tyeklar, K. D. Karlin, Liu, S.; Zubieta, J. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, 110, 3690–3692.
- [12] S. Mahapatra, J. A. Halfen, E. C. Wilkinson, G. Pan, X. Wang, V. G. Young, C. J. Cramer, L. Que Jr, W. B. Tolman, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, 118, 11555–11574.

- [13] M. Kodera, Y. Kajita, Y. Tachi, K. Katayama, K. Kano, S. Hirota, S. Fujinami, M. Suzuki, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2004**, 43, 334-337.
- [14] (a) H. R. Lucas, L. Li, A. A. N. Sarjeant, M. A. Vance, E. I. Solomon, K. D. Karlin, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, 131, 3230-3245. (b) C. Würtele, O. Sander, V. Lutz, T. Waitz, F. Tuczek, S. Schindler, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, 131, 7544-7545.
- [15] Z. Tyeklar, R. R. Jacobson, N. Wei, N. N. Murthy, J. Zubieta, K. D. Karlin, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, 115, 2677-2679.
- [16] R. Augusti, A. O. Dias, L. L. Rocha, R. M. Lago, *J. Phys. Chem. A.* **1998**, 102, 10723-10727.
- [17] H. Higashimura, K. Fujisawa, Y. Moro-oka, M. Kubota, A. Shiga, A. Terahara, H. Uyama, S. Kobayashi, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, 120, 8529-8530.
- [18] (a) K. Ray, F. Heims, F. F. Pfaff, *Eur. J. Inorg. Chem.* **2013**, 3784-3807. (b) Y. Shimoyama, T. Ishizuka, H. Kotani, Y. Shiota, K. Yoshizawa, K. Mieda, T. Ogura, T. Okajima, S. Nozawa, T. Kojima, *Angew. Chem.* **2016**, 128, 14247-14251. (c) T. Corona, A. Draksharapu, S. K. Padamati, I. Gamba, V. Martin-Diaconescu, F. Acuña-Parés, W. R. Browne, A. Company, *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, 138, 12987-12996. (d) N. Gagnon, W. B. Tolman, *Acc. Chem. Res.* **2015**, 48, 2126-2131.
- [19] T. Fujii, A. Naito, S. Yamaguchi, A. Wada, Y. Funahashi, K. Jitsukawa, S. Nagatomo, T. Kitagawa, H. Masuda, *Chem. Commun.*, **2003**, 2700-2701.
- [20] (a) L. J. Bailey and B. G. Fox, *Biochemistry.*, **2009**, 48, 8932-8939. (b) I. Garcia-Bosch, M. A. Siegler, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, 55, 12873-12876. (c) Ana Conde, L. Vilella, D. Balcells, M. M. Díaz-Requejo, A. Lledós, P. J. Pérez, *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, 135, 3887-3896. (d) O. Shoji, T. Kunimatsu, N. Kawakami, Y. Watanabe, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, 52, 6606-6610. (e) H. Marusawa, K. Ichikawa, N. Narita, H. Murakami, K. Ito, T. Tezuka, *Bioorg. Med. Chem.*, **2002**, 10, 2283-2290. (f) K. Nomiya, K. Hashino, Y. Nemoto, M. Watanabe, *J. Mol. Cat. A: Chemical*, **2001**, 176, 79-86.
- [21] S. Kim, J. W. Ginsbach, J. Y. Lee, R. L. Peterson, Liu, M. A. Siegler, A. A. Sarjeant, E. I. Solomon, K. D. Karlin, *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, 137, 2867-2874.

4.7 Acknowledgement

本研究を行うにあたり，共鳴ラマンスペクトルの測定を快く引き受けてくださいました，兵庫県立大学の小倉尚志教授に心より感謝申し上げます。DFT 計算を快く引き受けてくださいました九州大学の塩田淑仁准教授，吉澤一成教授に心より感謝申し上げます。

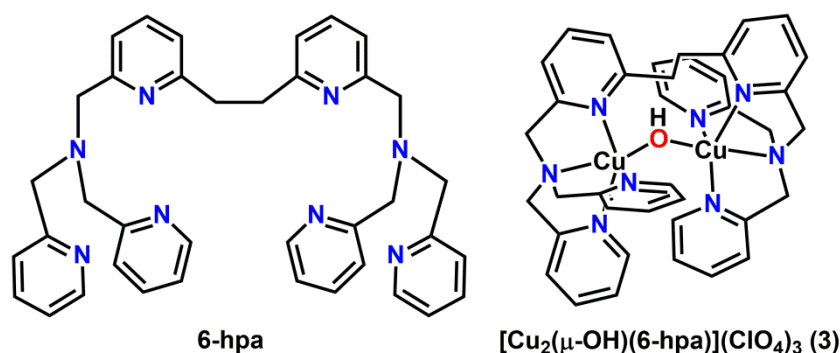
Chapter 5. Electronic effect on rapid and efficient hydroxylation of benzene with H₂O₂ catalyzed by dicopper complexes

5.1 Abstract

第4章では、6-hpa 配位子の二核銅(II)錯体[Cu₂(μ-OH)(6-hpa)](ClO₄)₃ (**3**)が H₂O₂ を酸化剤とするベンゼンの水酸化に対して高い触媒活性を示すことを述べた。この中で酸化活性種が電子求引的なラジカル性をもつことを明らかにした。そこで配位子の電子効果により触媒活性を制御できると考え、本章では、6-hpa 配位子の側鎖ピリジル基の4位に電子求引基や電子供与基を導入した新規二核化配位子である 6-hpa^R (R = 4-NO₂, 4-CN, 4-*tert*Bu, 4-OMe-3,5-Me₂)とその二核銅(II)錯体[Cu₂(μ-OH)(6-hpa^R)](ClO₄)₃ (**3^R**)を合成し、**3^R** のベンゼン水酸化の触媒活性を調べた。初めに **3^R** の X 線解析や各種分光学的測定を行い、構造を明らかにした。また錯体 **3^R** の Cu^{II}Cu^{II}/Cu^{II}Cu^I カップルと Cu^{II}Cu^I/Cu^ICu^I カップルの酸化還元電位を cyclic voltammogram (CV)測定により決定した。これらの値は電子求引基をもつ錯体 **3^{4-NO2}**, **3^{4-CN}** では、錯体 **3** と比較して 200 mV 以上正側にシフトし、電子供与基をもつ錯体 **3^{4-*tert*Bu}}**, **3^{4-OMe-3,5-Me2}}** では、大きく負側にシフトした。置換基の電子効果と酸化還元電位の関係を調べるため、**3^R** の Cu^{II}Cu^I/Cu^ICu^I カップルの電位をハメットの置換基定数 σ に対してプロットし、良い直線関係が得られた。この事実から置換基の電子効果は、**3^R** の反応性に直接的に影響すると考えられる。そこで **3^R** を触媒として用いて N₂ 下、MeCN 中、50°C で H₂O₂ を酸化剤とするベンゼンの酸化反応を行った。30 mmol のベンゼンを用いた場合、**3** の TOF は 540 (h⁻¹), TON は 6350 であった。電子求引基をもつ **3^{4-NO2}**, **3^{4-CN}** の場合、同様の反応条件で TOF はそれぞれ 950, 920 (h⁻¹)であり、2 倍程度活性が高かった。また **3^{4-CN}** の TON は 7630 であり、**3** の TON の 6350 より大きかった。一方、電子供与基をもつ **3^{4-*tert*Bu}}**, **3^{4-OMe-3,5-Me2}}** は、TOF, TON ともに大きく減少した。これらの **3^R** の TOF (h⁻¹)を用いてハメットプロットを行ったところ、電子供与基をもつ **3^{4-*tert*Bu}}**, **3^{4-OMe-3,5-Me2}}** と置換基をもたない **3** ではよい直線関係が得られた。しかし電子求引基をもつ **3^{4-NO2}**, **3^{4-CN}** ではハメットプロットは直線から大きく逸脱した。この原因は **3^R** の TOF (h⁻¹)のベンゼン濃度依存性から明らかになった。即ち **3^{4-NO2}**, **3^{4-CN}** から生じる酸化活性種は反応性が高く、ベンゼンとの反応の反応速度は加速されて律速ではなくなり、律速は酸化活性種の生成反応にシフトした。実際に、これらの錯体の TOF はベンゼン低濃度領域ではベンゼン濃度の一次に比例するが、ベンゼン濃度を高くしていくと一定の値に収束し、ベンゼン高濃度領域ではベンゼン濃度に依存しなかった。従って、酸化活性種とベンゼンの反応が律速段階となるベンゼン低濃度領域でハメットプロットを行うと、全ての錯体で良い直線相関が得られた。これらの結果から、配位子の置換基の電子効果によりベンゼンの触媒活性を制御できることが示された。

5.2 Introduction

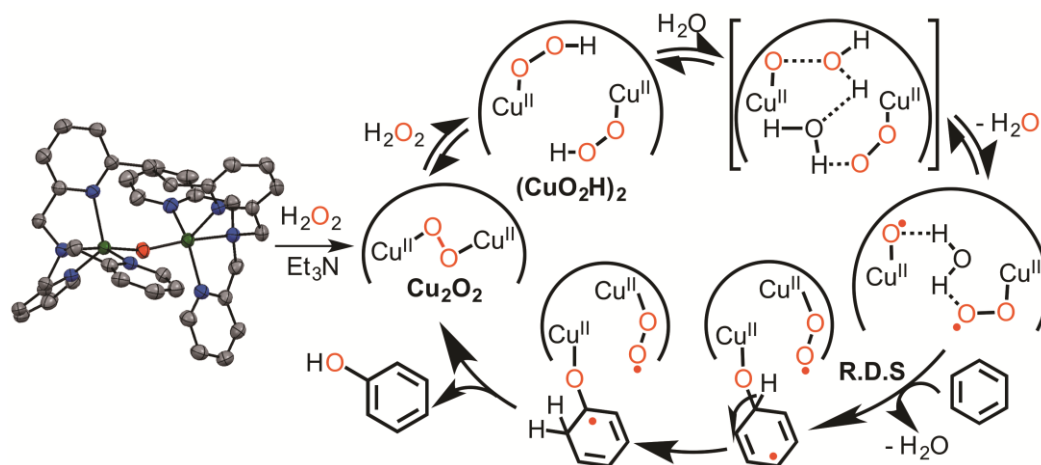
前章までに示した様に pMMO では二核銅が O_2 を活性化し、不活性な C-H 結合の水酸化を触媒する^[1]. 第4章では、二核銅酸化酵素の高い反応性を模倣するバイオインスピラード二核銅(II)錯体として2つの tmpa 配位子を $-CH_2CH_2-$ でつないだ 6-hpa 配位子の二核銅(II)錯体 $[Cu_2(\mu-OH)(6-hpa)](ClO_4)_3$ (**3**) がベンゼン水酸化に対して高い触媒活性を示すことを記述した^[2]. Scheme 5-1 に 6-hpa 配位子と **3** の化学構造を示す.



Scheme 5-1. Chemical structures of 6-hpa ligand (left) and dicopper complex **3** (right).

第4章では、錯体 **3** が H_2O_2 を用いたベンゼン水酸化で既報の均一系触媒の中で最も高活性な触媒であり、6-hpa の半分の構造をもつ tmpa (tris(2-pyridylmethyl)amine) の単核銅(II)錯体 $[Cu(MeCN)(tmpa)](ClO_4)_2$ (**4**) との比較でベンゼン酸化的触媒活性が 5.3 倍高いことを示した. さらに **3** が触媒するベンゼン酸化的速度解析, 反応中間体の同定, 一置換ベンゼンの相対反応性の比較, H_2O_2 活性化とベンゼン酸化的エネルギー図の DFT 計算などを踏まえ, **3** が触媒するベンゼン酸化的反応機構を提案した. Scheme 5-2 にこの反応機構を示す. この反応機構では, 初めに **3** と 1 当量の H_2O_2 の反応で, *trans*- μ -1,2-ペルオキシ二核銅(II)錯体 **3a** が定量的に生じ, **3a** はもう 1 分子の H_2O_2 と反応してジヒドロペルオキシ二核銅(II)錯体 **3b** に変換され, 水分子のアシストを受けて **3b** の O-O 結合が開裂してベンゼンを水酸化する直接の酸化活性種である求電子的なラジカル性をもつ copper-bonded oxyl, superoxyl radical species **3c** が生成する. ベンゼンと **3c** の反応が触媒反応全体の律速段階であり, これを経て **3a** が再生されて触媒サイクルが完成する. 一方, tmpa の単核錯体 **4** の反応は $\cdot OH$ や $\cdot O_2H$ による radical-chain reaction であり, 反応制御は困難である. ここで重要なことは, **3** の反応では求電子的なラジカル性をもつ **3c** が高い酸化活性を実現していることである. 従って **3** の反応では錯体由来の二核錯体である酸化活性種 **3c** がベンゼンと直接反応するため, 6-hpa 配

位子に様々な置換基を導入すれば、その電子効果により反応制御が可能であると考えられる。



Scheme 5-2. Proposed mechanism of benzene hydroxylation catalyzed by **3**.

Fig. 5-1 に DFT 計算で見積もられた H_2O_2 活性化とベンゼン酸化のエネルギー図を示す。この図からわかる様に、**3b (B)** から活性種 **3c (D)** が生成する過程では、水分子がアシストして O-O 結合開裂を促進する。このため、 $\cdot\text{OH}$ を生じることはなく、エネルギー的に有利な反応で **3c** が生成する。

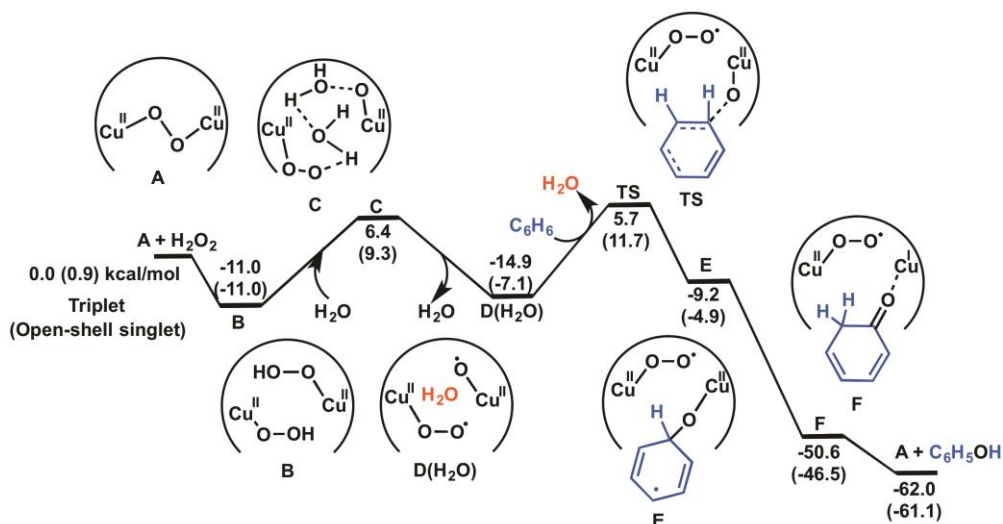
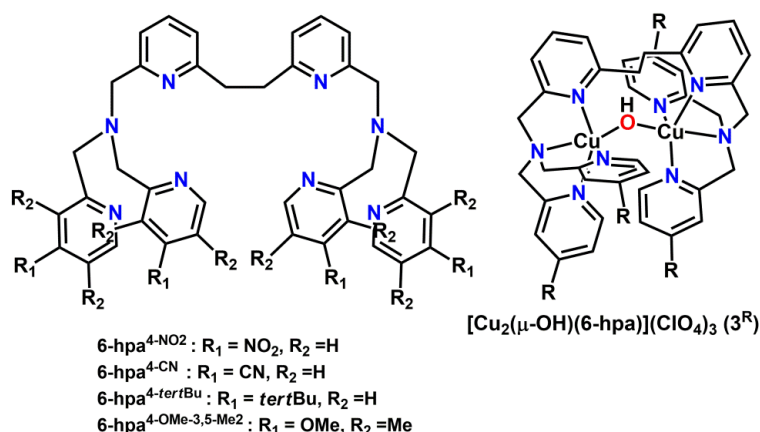


Figure 5-1. Calculated energy profile for H_2O_2 activation and benzene oxidation at the dicopper center of **3**

これは **6-hpa** 配位子によって **3b** の2つのヒドロペルオキシ部位が互いに近傍に保持されているためである。この様に **6-hpa** 配位子が安定化する二核構造が酸化活性種 **3c** の生成をエネルギー的に有利にしている。これが **3** の高い触媒活性の鍵である。

また **3c (D)** とベンゼンの反応のエネルギー障壁は **20.6 (kcal/mol)** であり、これが触媒反応全体の律速段階となる。従って **3c** の求電子性を高めることができれば、反応は加速されるはずであり、触媒活性の向上が期待できる。そこで **6-hpa** に置換基を導入すれば **3c** の反応性を制御できると考えられる。本章では **3** が触媒するベンゼン酸化の更なる触媒活性の向上を目指して **6-hpa** に様々な置換基を導入してベンゼン水酸化反応の触媒活性の制御を試みた。具体的には、**6-hpa** 配位子の側鎖ピリジル基の4位に様々な電子求引または電子供与基を導入した新規二核化配位子 **6-hpa^R** (**R** = 4-NO₂, 4-CN, 4-*tert*Bu, 4-OMe-3,5-Me₂)の二核銅(II)錯体[Cu₂(μ-OH)(6-hpa^R)](ClO₄)₃ (**3^R**)を合成し、各種分光測定によって固体状態と溶液状態の構造を明らかにし、CV測定で酸化還元電位を決定した。**6-hpa^R**と**3^R**の化学構造を Scheme. 5-2 示す。



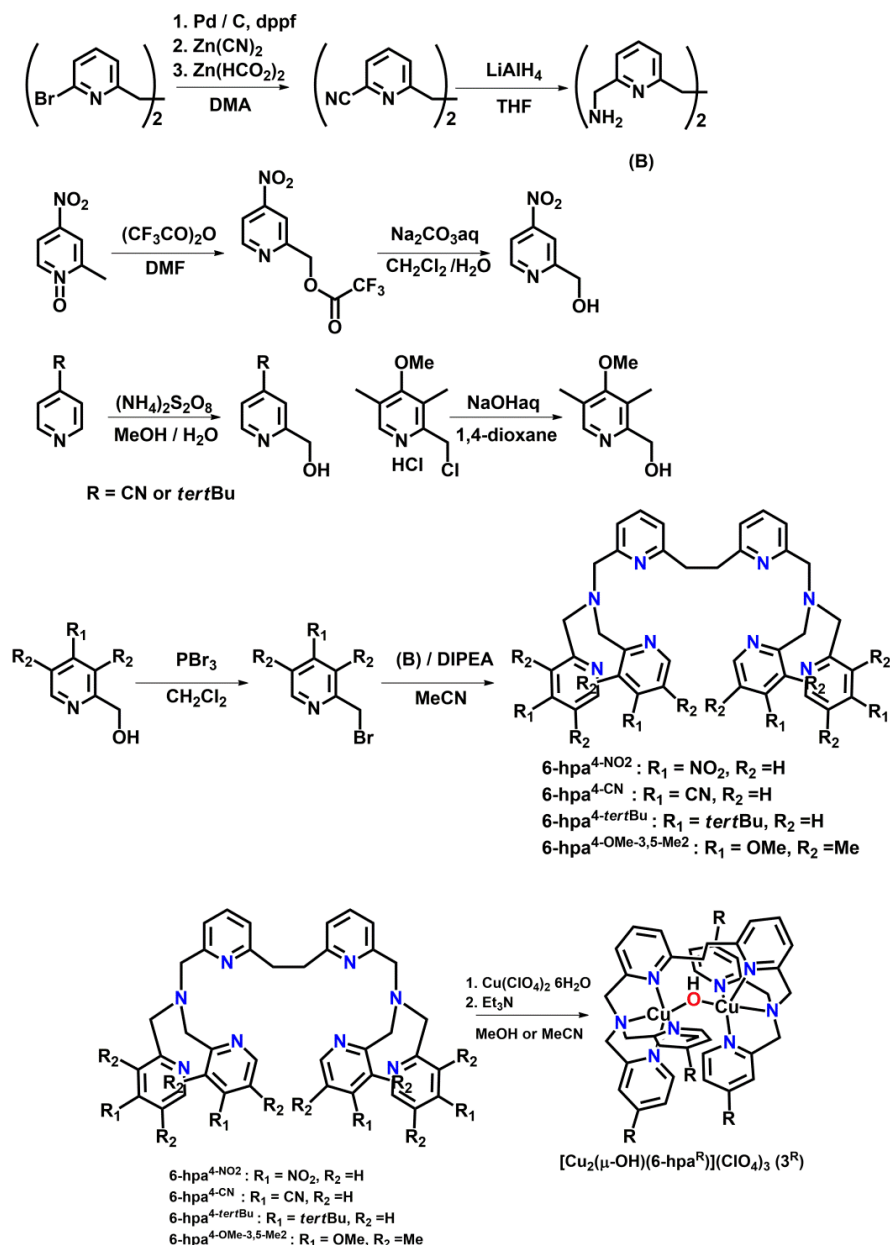
Scheme 5-3. Chemical structures of 6-hpa^R ligand (left) and dicopper complex **3^R** (**R** = 4-NO₂, 4-CN, 4-*tert*Bu, 4-OMe-3,5-Me₂) (right).

配位子の電子効果による摂動が触媒活性に及ぼす影響を評価するために、**3^R**が触媒する H₂O₂ を用いたベンゼンの水酸化反応におけるフェノール生成速度(TOF)を用いてハメットプロットを行った。さらに TOF のベンゼン濃度依存性を調べたところ、TOF はベンゼン低濃度領域ではベンゼン濃度の一次に比例するが、ベンゼン濃度を高くしていくと一定の値に収束し、ベンゼン高濃度領域ではベンゼン濃度に依存しなかった。これに基づき、ベンゼン低濃度領域での TOF を用いてハメットプロットを行ったところ良い直線関係が得られた。これらの結果について以下に記述する。

5.3 Result & Discussion

6-hpa^R 配位子, 二核銅(II)錯体 3^R の合成と構造

6-hpa のペンダントピリジル基に電子求引基または電子供与基を導入した新規二核化配位子として 6-hpa^R (R = 4-NO₂, 4-CN, 4-*tert*Bu, 4-OMe-3,5-Me₂) を合成した. またその二核銅(II)錯体 [Cu₂(μ-OH)(6-hpa^R)](ClO₄)₃ (3^R) を合成した. これらの合成反応のスキームを Scheme 5-4 に示す. 6-hpa^R の構造は NMR, ESI-MS スペクトルなどから決定した.



Scheme 5-4. Syntheses of 6-hpa^R ligand (R = 4-NO₂, 4-CN, 4-*tert*Bu, 4-OMe-3,5-Me₂) and dicopper(II) complexes 3^R.

6-hpa^Rの合成について詳細を Scheme 5-4 に基づいて示す。前章までに用いた 6-hpa は 1,2-di(2-bromomethyl-6-pyridyl)ethane に dipicolylamine を反応させて合成されていた^[3]。しかしこの従来の合成法では、置換基ごとに dipicolylamine を合成する必要があり、合成の手間が増える。そこでピリジン環に置換基をもつ 2-bromomethylpyridine を 4 当量用いて 1,2-di(2-aminomethyl-6-pyridyl)ethane と反応させる合成法を考案した。この合成法では、置換基をもつ 2-bromomethylpyridine を合成するだけでよく、合成の手間が省ける。まず 1,2-di(2-aminomethyl-6-pyridyl)ethane の合成について示す。2つのブロモ基を持つ 1,2-di(2-bromo-6-pyridyl)ethane^[8]、10%Pd/C, dppf (1,1'-ビスジフェニルホスフィノフェロセン), Zn(CN)₂, Zn(HCO₂)₂ を DMA 中、110°C で加熱し、2つのシアノ基をもつ 1,2-di(2-cyano-6-pyridyl)ethane を合成した。ジシアノ体のシアノ基を THF 中、LiAlH₄ でアミノ基に還元して 1,2-di(2-aminomethyl-6-pyridyl)ethane を合成した。得られたジアミン体は酸化されやすいために塩酸塩として単離した。これらの収率はジシアノ体が 86%、ジアミン体が 88%であり、収率よく得ることができた。

次に置換基をもつ 2-bromomethylpyridine の合成について最適化した。2003 年に Karlin らはピリジン環の 4 位に置換基をもつ 2-chloromethylpyridine を用い、様々な tmpa 誘導体を合成した^[4]。この方法は、氷酢酸中、4 位に置換基をもつ 2-picoline を用い、その 2-picoline 部分を H₂O₂ で酸化して 2-picoline-N-oxide とし、これを無水酢酸による転移反応、得られたエステル体の加水分解で 2-hydroxymethylpyridine に変換し、最後にこれをクロロ化して 4 位に置換基をもつ 2-chloromethylpyridine を合成していた。しかしこの合成は多段階であると共に無水酢酸による転移反応の条件が加熱還流と厳しいため、4 位の置換基がイプソ置換を起こして電子求引基を持つ pyridine 誘導体に対して適用できないという欠点があった。そこで合成法を再検討して最適化を行った。ここで様々な置換基をもつ 2-bromomethylpyridine の合成について記述する。まずは 4 位に置換基をもつ 2-hydroxymethylpyridine を合成する必要があり、この合成中間体であるアルコール体を効率よく合成するために合成法の最適化を行った。

4-nitro-2-hydroxymethylpyridine の合成は、4-nitro-2-picoline-N-oxide を酸無水物で処理した後、得られたエステルを加水分解して 4-nitro-2-hydroxymethylpyridine を得た^[5]。この際に酸無水物としてトリフルオロ酢酸無水物を用い、DMF 中、室温で反応を行った。この理由は、先述の様に無水酢酸を用いた反応では加熱還流と厳しい反応条件で転移反応後に生じる酢酸イオンがニトロ基をイプソ置換する副反応が起きて収率が低下してしまうためである。一方、トリフルオロ酢酸無水物はトリフルオロメチル基の電子求引性によって酸無水物の反応性が増大し、4-nitro-2-picoline-N-oxide との反応が室温付近で進行する。また転移反応後に副生するトリフルオロ酢酸イオンはトリフルオロメチル基の電子求引性によって求核性が低下しており、ニトロ基のイプソ置換は起きない。また得られたトリフルオロアセチルエステル体は加水分解しやすく、中性付近でも容易に加水分解が進行し、温和な条件で加水分解反応を行うことができるのも利点である。

実際にこの方法で 4-nitro-2-hydroxymethylpyridine を収率 94%とほぼ定量的に得ることができた。

次に 4-cyano-2-hydroxymethylpyridine の合成について述べる。シアノ基を持ったアルコール体の合成には4位にクロロ基またはブロモ基をもつ 2-hydroxymethylpyridine を用いてこれにシアノ基を導入する方法が考えられた。しかしこの方法では4位にクロロ基またはブロモ基をもつアルコール体が必要であり、多段階反応になる欠点があった。そこで1段階の反応でアルコール体を合成できる方法を探したところ、4位に置換基を持つ pyridine を MeOH/H₂O 中、触媒量の濃硫酸存在下で(NH₄)₂S₂O₈を滴下し、加熱することにより目的とする4位に置換基をもつ 2-hydroxymethylpyridine が中程度の収率で得られることが 1985 年に報告されていた⁶⁾。この方法で 4-cyanopyridine を用いて反応を行ったところ、1段階の反応で 4-cyano-2-hydroxymethylpyridine を収率 44%と中程度の収率で得ることができた。またこの反応は 4-tert-butyl-2-hydroxymethylpyridine の合成にも適用でき、収率 61%で得られた。

次に 4-methoxy-3,5-dimethyl-2-hydroxymethylpyridine の合成について述べる。当初は市販の 4-methoxy-3,5-dimethyl-2-chloromethylpyridine 塩酸塩をそのまま配位子合成に用いていた。しかし配位子の収率が 20%以下と低かった。そこでクロロ基をブロモ基に変えるために 4-methoxy-3,5-dimethyl-2-chloromethylpyridine 塩酸塩を NaOH 水溶液 / 1,4-ジオキサン中で加熱して加水分解し、アルコール体を収率 75%で得た。

次に CH₂Cl₂ 中、氷浴下、PBr₃ で処理して4位に置換基をもつ 2-hydroxymethylpyridine の OH 基を Br 基に変換した。このブロモ体は不安定であるため、精製せずにそのまま 6-hpa^R の合成に用いた。1,2-di(2-aminomethyl-6-pyridyl)ethane に対してブロモ体を4当量用い、塩基として過剰量の diisopropylethylamine 存在下、N₂ 下、MeCN 中、50°C で 15 時間反応させて新規二核化配位子 6-hpa^R を合成した。

次に 6-hpa^R の [Cu₂(μ-OH)(6-hpa^R)](ClO₄)₃ (**3^R**) の合成について述べる。錯体 **3^R** は第4章に示した **3** の合成と同様の方法で、MeOH または MeCN 中、Et₃N 存在下で 6-hpa^R 配位子を Cu(ClO₄)₂ · 6H₂O と反応させて合成した。錯体 **3^R** は様々な条件で再結晶して得られた結晶を用いて **3^R** の構造を決定した。Fig. 5-2~5 に **3^R** の ORTEP 図, Table 5-1~4 に **3^R** の二核銅周辺の結合距離と結合角を示す。

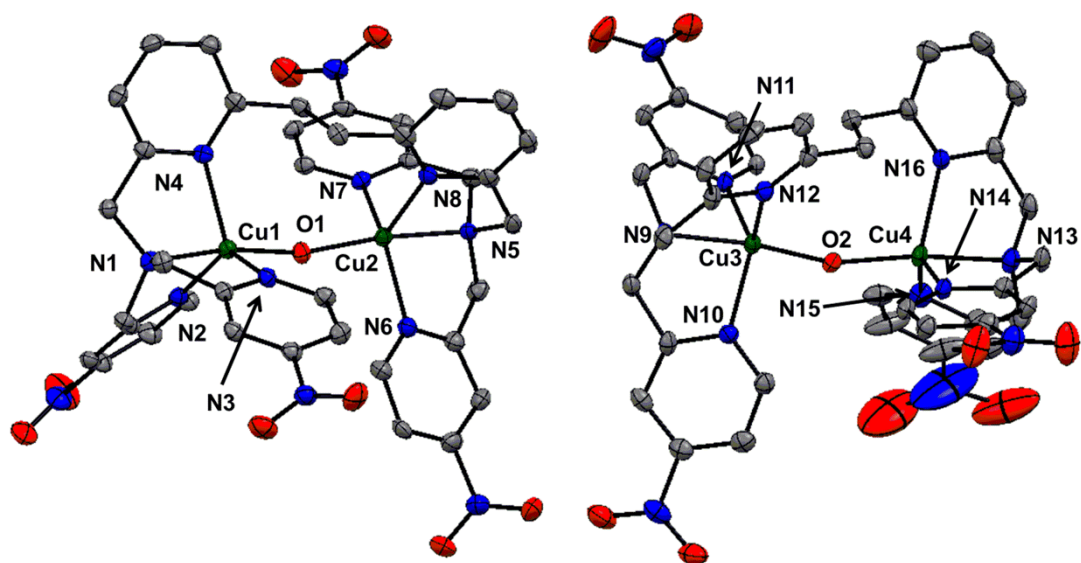


Figure 5-2. ORTEP diagram of the cationic portion of $[\text{Cu}_2(\mu\text{-OH})(6\text{-hpa}^{4\text{-NO}_2})](\text{ClO}_4)_3$ ($\mathbf{3}^{4\text{-NO}_2}$). Hydrogen atoms have been omitted.

Table 5-1. Selected bond lengths (Å) and angles (deg) of $\mathbf{3}^{4\text{-NO}_2}$.

Cu1•••Cu2	3.806	Cu1–O1–Cu2	160.6(3)
Cu1–O1	1.935(5)	Cu2–O1	1.927(5)
Cu1–N1	2.020(6)	Cu2–N5	2.037(6)
Cu1–N2	2.141(5)	Cu2–N6	2.051(6)
Cu1–N3	2.065(6)	Cu2–N7	2.050(5)
Cu1–N4	2.170(5)	Cu2–N8	2.217(6)
$\tau_{\text{Cu1}} = 0.65$		$\tau_{\text{Cu2}} = 0.61$	
Cu3•••Cu4	3.803	Cu3–O2–Cu4	156.1(3)
Cu3–O2	1.947(4)	Cu4–O2	1.940(4)
Cu3–N9	2.016(5)	Cu4–N13	2.027(6)
Cu3–N10	2.058(5)	Cu4–N14	2.052(6)
Cu3–N11	2.074(6)	Cu4–N15	2.088(6)
Cu3–N12	2.210(6)	Cu4–N16	2.170(5)
$\tau_{\text{Cu3}} = 0.69$		$\tau_{\text{Cu4}} = 0.67$	

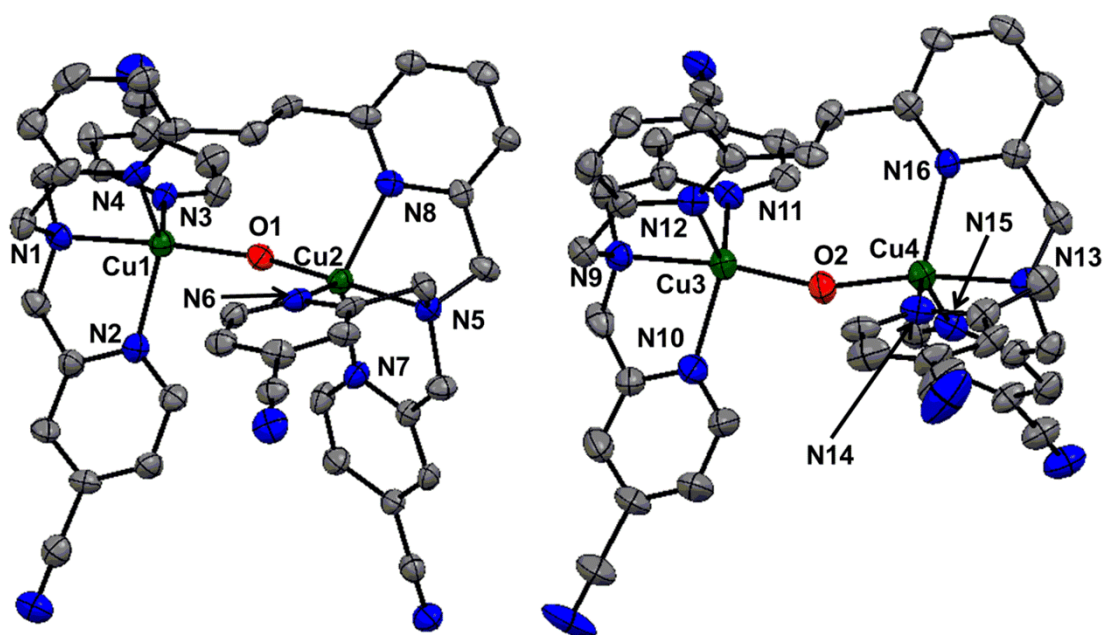


Figure 5-3. ORTEP diagram of the cationic portion of $[\text{Cu}_2(\mu\text{-OH})(6\text{-hpa}^{4\text{-CN}})](\text{ClO}_4)_3$ ($\mathbf{3}^{4\text{-CN}}$). Hydrogen atoms have been omitted.

Table 5-2. Selected bond lengths (Å) and angles (deg) of $\mathbf{3}^{4\text{-CN}}$.

Cu1•••Cu2	3.693	Cu1–O1–Cu2	150.1(3)
Cu1–O1	1.906(6)	Cu2–O1	1.916(6)
Cu1–N1	2.003(7)	Cu2–N5	1.995(7)
Cu1–N2	2.067(8)	Cu2–N6	2.251(7)
Cu1–N3	2.084(7)	Cu2–N7	2.038(8)
Cu1–N4	2.162(7)	Cu2–N8	2.091(7)
$\tau_{\text{Cu1}} = 0.86$		$\tau_{\text{Cu2}} = 0.65$	
Cu3•••Cu4	3.812	Cu3–O2–Cu4	158.9(4)
Cu3–O2	1.946(6)	Cu4–O2	1.931(6)
Cu3–N9	2.028(8)	Cu4–N13	2.030(8)
Cu3–N10	2.089(9)	Cu4–N14	2.072(8)
Cu3–N11	2.076(8)	Cu4–N15	2.056(9)
Cu3–N12	2.202(8)	Cu4–N16	2.204(7)
$\tau_{\text{Cu3}} = 0.62$		$\tau_{\text{Cu4}} = 0.63$	

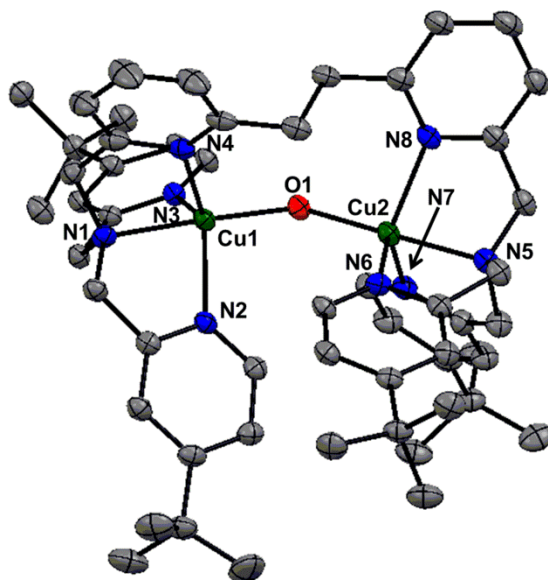


Figure 5-4. ORTEP diagram of the cationic portion of $[\text{Cu}_2(\mu\text{-OH})(6\text{-hpa}^{4\text{-tertBu}})](\text{ClO}_4)_3$ ($\mathbf{3}^{4\text{-tertBu}}$). Hydrogen atoms have been omitted.

Table 5-3. Selected bond lengths (Å) and angles (deg) of $\mathbf{3}^{4\text{-tertBu}}$.

Cu1•••Cu2	3.685	Cu1–O1–Cu2	147.6(2)
Cu1–O1	1.912(3)	Cu2–O1	1.925(3)
Cu1–N1	2.022(4)	Cu2–N5	2.030(4)
Cu1–N2	2.090(4)	Cu2–N6	2.202(4)
Cu1–N3	2.103(4)	Cu2–N7	2.064(4)
Cu1–N4	2.190(4)	Cu2–N8	2.155(4)
$\tau_{\text{Cu1}} = 0.97$		$\tau_{\text{Cu2}} = 0.75$	

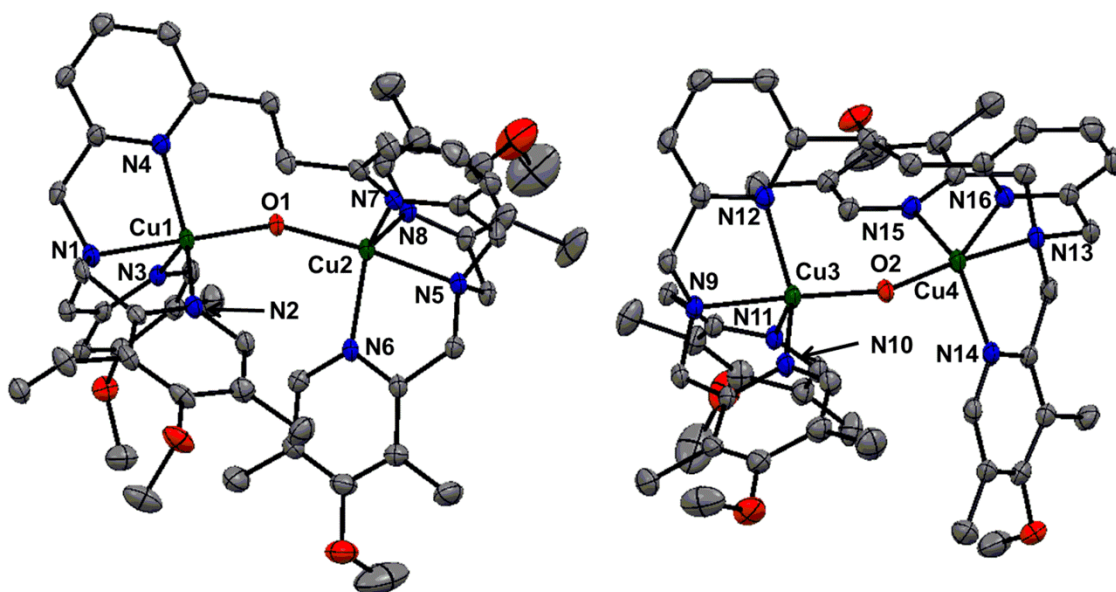


Figure 5-5. ORTEP diagram of the cationic portion of $[\text{Cu}_2(\mu\text{-OH})(6\text{-hpa}^{4\text{-OMe-3,5-Me}_2})](\text{ClO}_4)_3$ ($3^{4\text{-OMe-3,5-Me}_2}$). Hydrogen atoms have been omitted.

Table 5-4. Selected bond lengths (Å) and angles (deg) of $3^{4\text{-OMe-3,5-Me}_2}$.

Cu1•••Cu2	3.689	Cu1–O1–Cu2	146.8(2)
Cu1–O1	1.918(4)	Cu2–O1	1.932(3)
Cu1–N1	2.004(5)	Cu2–N5	2.012(4)
Cu1–N2	2.098(5)	Cu2–N6	2.055(5)
Cu1–N3	2.079(5)	Cu2–N7	2.134(5)
Cu1–N4	2.184(5)	Cu2–N8	2.130(5)
$\tau_{\text{Cu1}} = 0.84$		$\tau_{\text{Cu2}} = 0.87$	
Cu3•••Cu4	3.707	Cu3–O2–Cu4	147.9(2)
Cu3–O2	1.917(4)	Cu4–O2	1.940(4)
Cu3–N1	2.012(5)	Cu4–N5	2.005(5)
Cu3–N2	2.079(5)	Cu4–N6	2.045(5)
Cu3–N3	2.057(6)	Cu4–N7	2.162(5)
Cu3–N4	2.175(5)	Cu4–N8	2.117(5)
$\tau_{\text{Cu3}} = 0.81$		$\tau_{\text{Cu3}} = 0.86$	

Fig. 5-2 から 3^{4-NO_2} には、非対称単位として2つの $[\text{Cu}_2(\mu\text{-OH})(6\text{-hpa}^{4\text{-NO}_2})]^{3+}$, カウンターイオンである3つの過塩素酸イオン, さらに結晶溶媒である4つの MeCN, 3つのベンゼンが含まれている. 2つの銅は1つの μ -ヒドロキソ酸素により架橋されている. Table 5-1 に示す 3^{4-NO_2} の二核銅(II)周辺の結合距離と結合角から, $\text{Cu}\cdots\text{Cu}$ 間距離は $\text{Cu1}\cdots\text{Cu2} = 3.806 \text{ \AA}$, $\text{Cu3}\cdots\text{Cu4} = 3.803 \text{ \AA}$, Cu-O-Cu 角は $\text{Cu1-O1-Cu2} = 161^\circ$, $\text{Cu3-O2-Cu4} = 156^\circ$, 銅と架橋ヒドロキソの結合距離は $\text{Cu1-O1} = 1.935 \text{ \AA}$, $\text{Cu2-O1} = 1.927 \text{ \AA}$, $\text{Cu3-O2} = 1.947 \text{ \AA}$, $\text{Cu4-O2} = 1.940 \text{ \AA}$ であり, その平均は $\text{Cu-O}_{\text{average}} = 1.94 \text{ \AA}$ である. また銅周りの τ 値は $\tau_{\text{Cu}} = 0.61 \sim 0.69$ であり, 配位構造は大きく歪んだ三方両錘であることがわかる.

Fig. 5-3 から $3^{4\text{-CN}}$ には、非対称単位として2つの $[\text{Cu}_2(\mu\text{-OH})(6\text{-hpa}^{4\text{-CN}})]^{3+}$, カウンターイオンである6つの過塩素酸イオン, さらに結晶溶媒である2つの MeCN, 1つのベンゼンが含まれている. 2つの銅は1つの μ -ヒドロキソ酸素により架橋されている. Table 5-2 に示す $3^{4\text{-CN}}$ の二核銅(II)周辺の結合距離と結合角から, $\text{Cu}\cdots\text{Cu}$ 間距離は $\text{Cu1}\cdots\text{Cu2} = 3.693 \text{ \AA}$, $\text{Cu3}\cdots\text{Cu4} = 3.812 \text{ \AA}$, Cu-O-Cu 角は $\text{Cu1-O1-Cu2} = 150.1^\circ$, $\text{Cu3-O2-Cu4} = 158.9^\circ$ であり, 銅とヒドロキソの結合距離は $\text{Cu1-O1} = 1.906 \text{ \AA}$, $\text{Cu2-O1} = 1.916 \text{ \AA}$, $\text{Cu3-O2} = 1.946 \text{ \AA}$, $\text{Cu4-O2} = 1.931 \text{ \AA}$ であり, その平均は $\text{Cu-O}_{\text{average}} = 1.92 \text{ \AA}$ である. また銅周りの τ 値は $\tau_{\text{Cu}} = 0.62 \sim 0.86$ であり, 配位構造は大きく歪んだ三方両錘であることがわかる.

Fig. 5-4 から $3^{4\text{-terBu}}$ には、非対称単位として1つの $[\text{Cu}_2(\mu\text{-OH})(6\text{-hpa}^{4\text{-terBu}})]^{3+}$, カウンターイオンである3つの過塩素酸イオン, さらに結晶溶媒である2つの EtOH, 6つの水が含まれている. 2つの銅は1つの μ -ヒドロキソ酸素により架橋されている. Table 5-3 に示す $3^{4\text{-terBu}}$ の二核銅(II)周辺の結合距離と結合角から, $\text{Cu}\cdots\text{Cu}$ 間距離は $\text{Cu1}\cdots\text{Cu2} = 3.685 \text{ \AA}$, Cu-O-Cu 角は $\text{Cu1-O1-Cu2} = 147.6^\circ$ であり, 銅とヒドロキソの結合距離は $\text{Cu1-O1} = 1.912 \text{ \AA}$, $\text{Cu2-O1} = 1.925 \text{ \AA}$ であり, その平均は $\text{Cu-O}_{\text{average}} = 1.92 \text{ \AA}$ である. また銅周りの τ 値は $\tau_{\text{Cu}} = 0.75 \sim 0.97$ であり, 配位構造は歪んだ三方両錘であることがわかる.

Fig. 5-5 から $3^{4\text{-OMe-3,5-Me}_2}$ には、非対称単位として2つの $[\text{Cu}_2(\mu\text{-OH})(6\text{-hpa}^{4\text{-OMe-3,5-Me}_2})]^{3+}$, カウンターイオンである6つの過塩素酸イオン, さらに結晶溶媒である2つのベンゼンが含まれている. 2つの銅は1つの μ -ヒドロキソ酸素により架橋されている. Table 5-4 に示す $3^{4\text{-OMe-3,5-Me}_2}$ の二核銅(II)周辺の結合距離と結合角から, $\text{Cu}\cdots\text{Cu}$ 間距離は $\text{Cu1}\cdots\text{Cu2} = 3.689 \text{ \AA}$, $\text{Cu3}\cdots\text{Cu4} = 3.707 \text{ \AA}$, Cu-O-Cu 角は $\text{Cu1-O1-Cu2} = 146.8^\circ$, $\text{Cu3-O2-Cu4} = 147.9^\circ$ であり, 銅とヒドロキソの結合距離は $\text{Cu1-O1} = 1.918 \text{ \AA}$, $\text{Cu2-O1} = 1.932 \text{ \AA}$, $\text{Cu3-O2} = 1.917 \text{ \AA}$, $\text{Cu4-O2} = 1.940 \text{ \AA}$ であり, その平均は $\text{Cu-O}_{\text{average}} = 1.93 \text{ \AA}$ である. また銅周りの τ 値は $\tau_{\text{Cu}} = 0.81 \sim 0.87$ であり, 配位構造は歪んだ三方両錘であることがわかる.

この様に, 全ての錯体 3^{R} は錯体 3 と同様に2つの銅が1つの μ -ヒドロキソ酸素により

架橋されたモノ- μ -ヒドロキシ二核銅構造をもち、銅中心は類似の歪んだ三方両錘型構造をとることが明らかとなった。

次に 3^R の溶液中の構造について検討した。 3^R の MeCN 中における電子スペクトルを Fig. 5-6, 3^{4-NO_2} , $3^{4\text{-CN}}$ の ESI MS スペクトルを Fig. 5-7, $3^{4\text{-tertBu}}$, $3^{4\text{-OMe-3,5-Me}_2}$ の ESI MS スペクトルを Fig. 5-8 にそれぞれ示す。 Fig. 5-6 の 3^R の電子スペクトルはいずれも 350 nm にヒドロキシから Cu(II)への LMCT バンド、650 nm, 810 nm 付近に Cu(II)に特徴的な2つに分裂した d-d バンドが観測された。

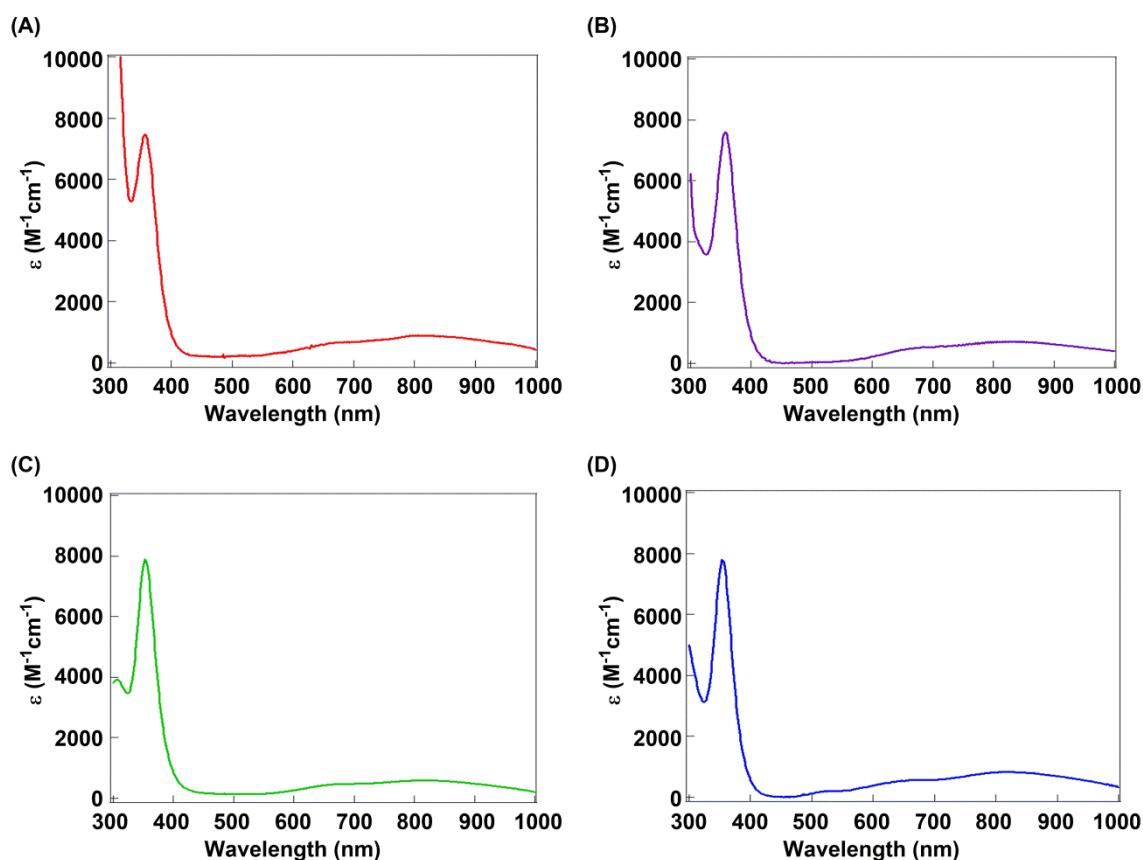


Figure 5-6. Electronic spectra of 3^R (R = (A):4-NO₂ (red), (B):4-CN (purple), (C): 4-*tert*-Bu (green), (D): 4-OMe-3,5-Me₂ (blue)) (0.1 mM) in MeCN at 25°C.

次に Fig. 5-7, 5-8 では, $\{[\text{Cu}_2(\mu\text{-OH})(6\text{-hpa}^R)](\text{ClO}_4)_2\}^+$ と $\{[\text{Cu}_2(\mu\text{-OH})(6\text{-hpa}^R)]\text{ClO}_4\}^{2+}$ に帰属される分子イオンピークがメインピークとして現れた。また MeCN 中、77 K における EPR スペクトルは全ての錯体で Silent であり、 μ -ヒドロキシ架橋により銅(II)-銅(II)間には強い反強磁性相互作用が働いていると考えられる。これらの結果から 3^R は溶液中で二核構造を保持しているといえる。

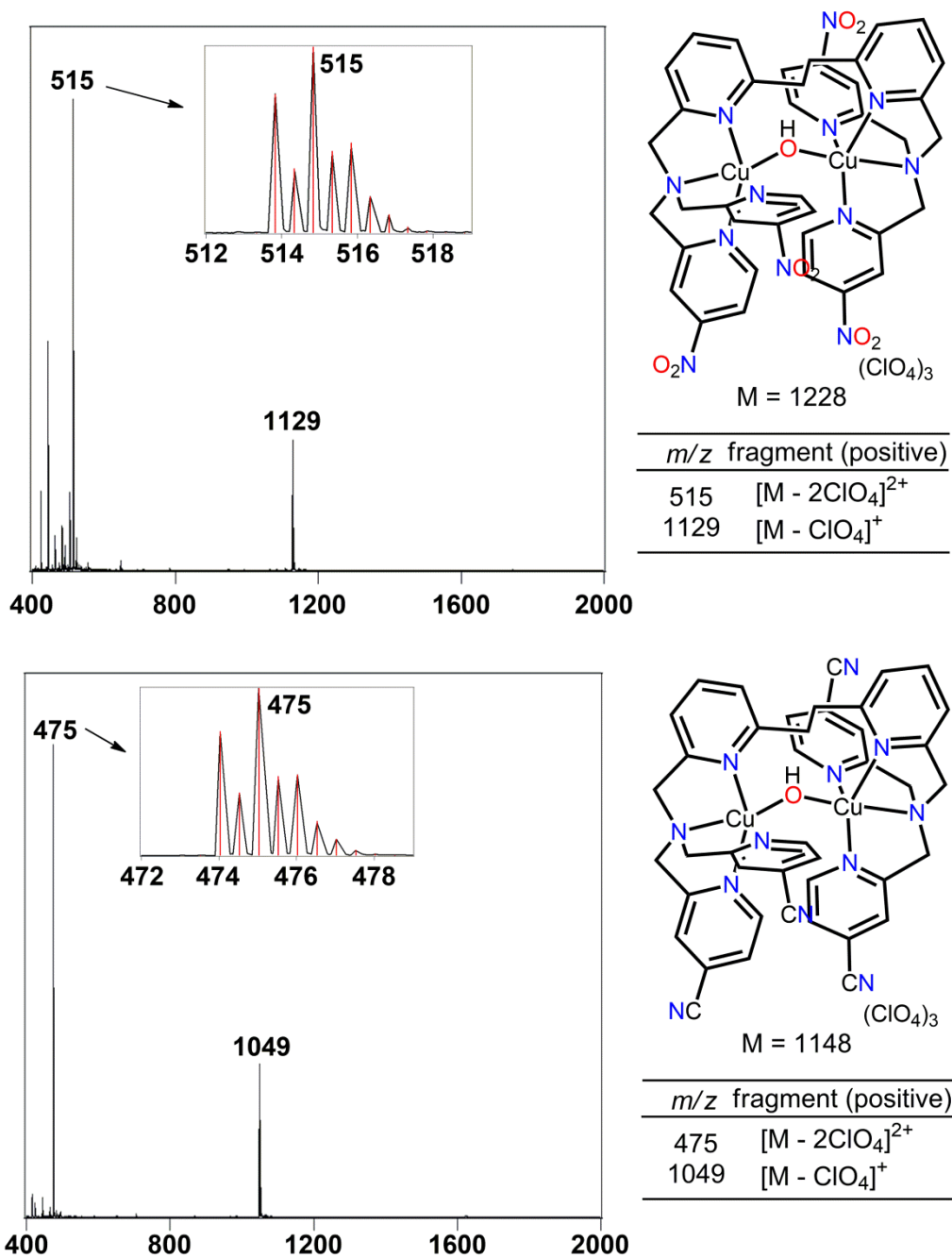


Figure 5-7. ESI-MS spectra of dicopper(II) complexes **3**^{4-NO₂} (upper) and **3**^{4-CN} (bottom). (positive, Solvent: MeCN, orifice 1: 10 V, orifice 2: 10 V, ring lens voltage: 10 V).

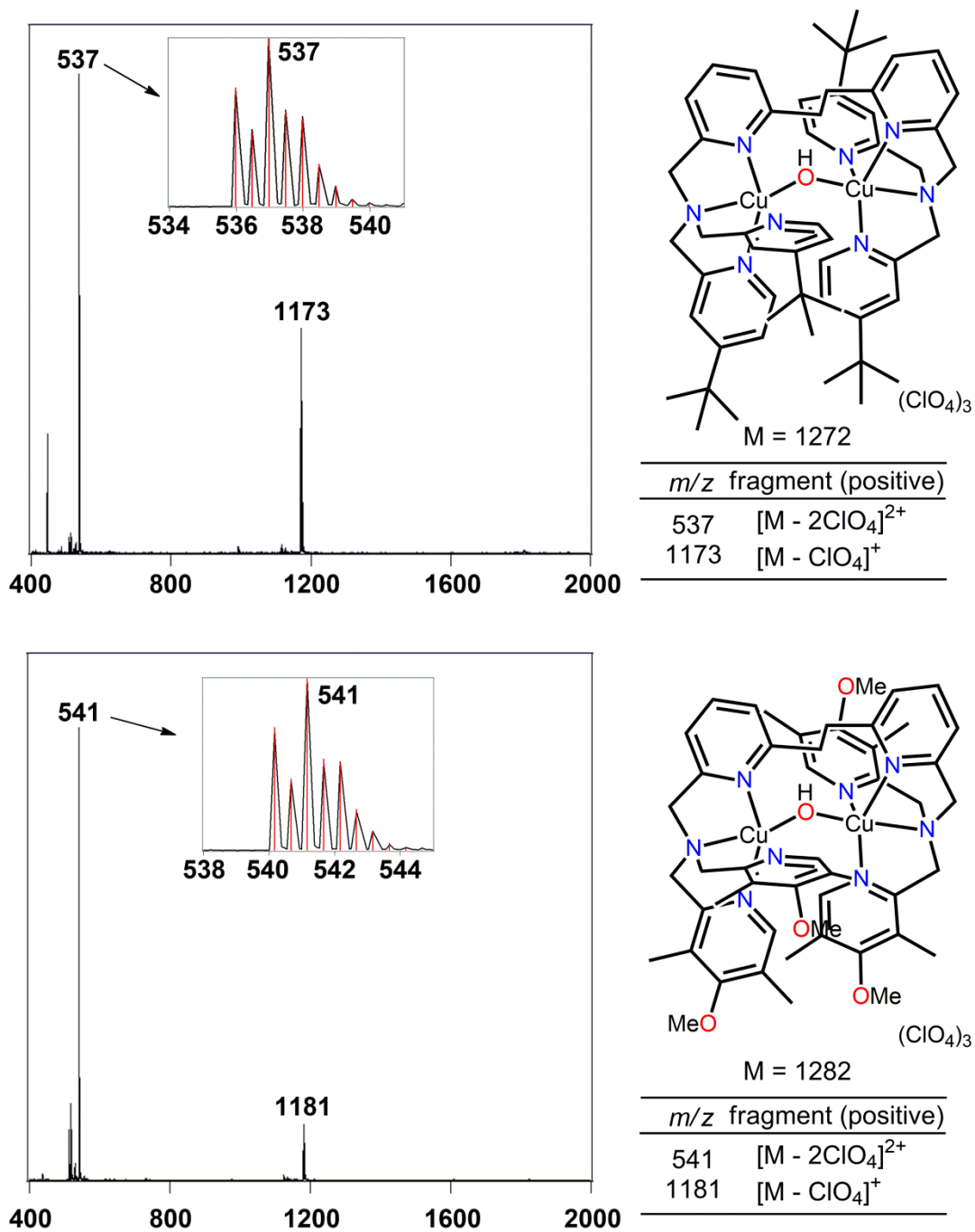


Figure 5-8. ESI-MS spectra of dicopper(II) complexes **3^{4-tertBu}** (upper) and **3^{4-OMe-3,5-Me2}** (bottom) (positive, Solvent: MeCN, orifice 1: 10 V, orifice 2: 10 V, ring lens voltage: 10 V).

二核銅(II)錯体 3^R ($R = 4\text{-NO}_2, 4\text{-CN}, 4\text{-H}, 4\text{-tert-Bu}, 4\text{-OMe-3,5-Me}_2$)のサイクリックボルタモグラム(CV)測定

6-hpa 配位子の側鎖ピリジル基の4位の置換基が 3^R の二核銅に及ぼす電子効果を調べるため、MeCN 中で 3^R の cyclic voltammogram (CV)を測定し、酸化還元電位を決定した。Fig. 5-9 に 3 の MeCN 中で測定した CV と 3 の酸化還元電位のデータを示す。

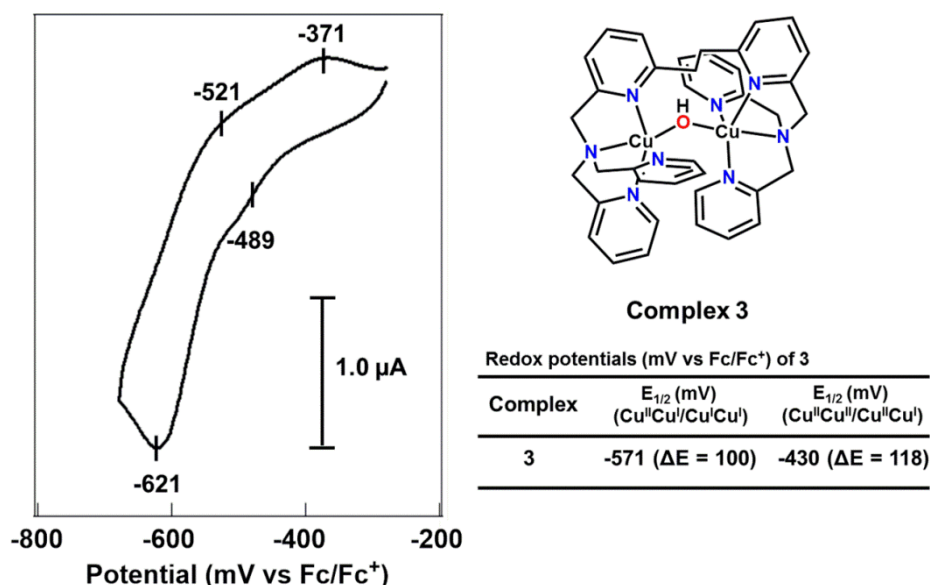


Figure 5-9. Cyclic voltammogram of 3 (0.5 mM) in MeCN. Pt working electrode, Pt wire counter electrode, Ag/AgNO₃ reference electrode, Scan rate: 20 mV s⁻¹, Sensitivity: 10 μA/V, TBAP (0.1 M) as a supporting electrolyte.

錯体 3 の CV では-430, -571 mV にそれぞれ Cu^{II}Cu^{II}/Cu^ICu^I と Cu^{II}Cu^I/Cu^{II}Cu^I に帰属される2つの酸化還元波が観測された。次に置換基を導入した 3^R の MeCN 中の CV を Fig. 5-10 に示す。Fig. 5-10 の赤線で示された 3^{4-NO_2} の CV には-166, -355 mV にそれぞれ Cu^{II}Cu^{II}/Cu^ICu^I と Cu^{II}Cu^I/Cu^{II}Cu^I に帰属される酸化還元波が見られる。紫線で示された $3^{4\text{-CN}}$ の CV には-173, -394 mV にそれぞれ Cu^{II}Cu^{II}/Cu^ICu^I と Cu^{II}Cu^I/Cu^{II}Cu^I に帰属される2つの酸化還元波が見られる。これらの結果から酸化還元電位は電子求引基をもつ 3^{4-NO_2} , $3^{4\text{-CN}}$ は 3 と比較して約 200 mV 以上正側にシフトしており、二核銅のルイス酸性が上昇していることがわかる。一方、緑線で示された $3^{4\text{-tertBu}}$ の CV では-612 mV に Cu^{II}Cu^I/Cu^{II}Cu^I に帰属される酸化還元波が見られる。青線で示した $3^{4\text{-OMe-3,5-Me}_2}$ の CV には-565, -704 mV にそれぞれ Cu^{II}Cu^{II}/Cu^ICu^I と Cu^{II}Cu^I/Cu^{II}Cu^I に帰属される2つの酸化還元波が見られる。従ってこれらの酸化還元電位は 3 と比較して負側にシフトしており、二核銅のルイス酸性が減少していることがわかる。まとめると 6-hpa 配位子の側鎖

ピリジル基の4位に電子求引基または電子供与基を導入すると、二核銅の酸化還元電位をおよそ-700 mV から -160 mV に渡って制御できることが明らかになった。

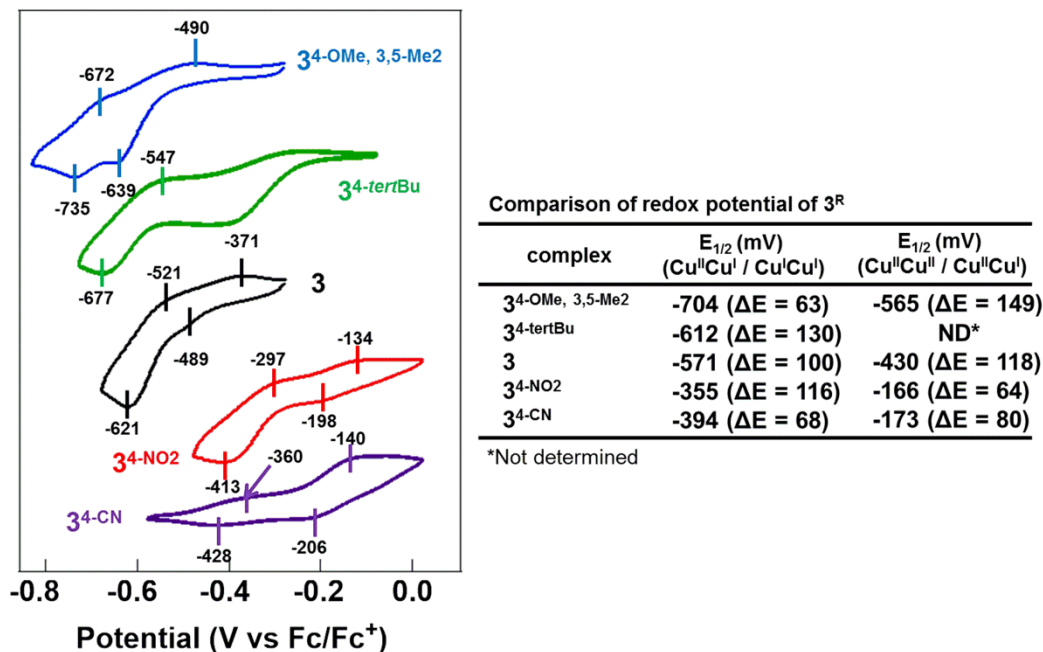


Figure 5-10. Cyclic Voltammograms of 3^R (0.5 mM) (R = H (black), 4-NO₂ (red), 4-CN (purple), 4-*tert*Bu (green), 4-OMe-3,5-Me₂ (blue)), in MeCN. Pt working electrode, Pt wire counter electrode, Ag/Ag⁺ reference electrode, Scan rate : 20 mV s⁻¹, Sensitivity : 10 μA / V, TBAP (0.1 M) supporting electrolyte.

ここで、縦軸に 3^R の酸化還元電位 E_{1/2} (Cu^{II}Cu^I/Cu^ICu^I) (mV vs. Fc/Fc⁺), 横軸に導入した置換基のハメットの置換基定数 σ^[7]をプロットした図を Fig. 5-11 に示す. これにより導入した置換基の電子効果と 3^R の酸化還元電位の相関関係を見ると, 3^R の酸化還元電位と置換基のハメットの置換基定数 σ は良い直線相関を示していることから, 3^R の触媒活性に及ぼす配位子の電子効果をハメット則で評価できると考えられる. そこで次に 3^R が触媒するベンゼンの水酸化反応を行い, 配位子の電子効果が触媒活性に及ぼす影響を評価した.

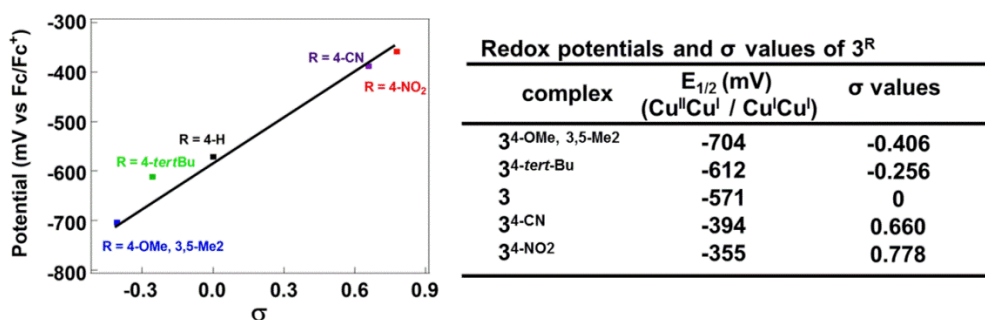


Figure 5-11. Plots of $E_{1/2}$ (mV) ($\text{Cu}^{\text{II}}\text{Cu}^{\text{I}}/\text{Cu}^{\text{I}}\text{Cu}^{\text{I}}$) of 3^R (R = H (black), 4-NO₂ (red), 4-CN (purple), 4-*tert*Bu (green), 4-OMe,3,5-Me₂ (blue)) vs. Hammett constants σ .

二核銅(II)錯体 3^R (R = 4-NO₂, 4-CN, 4-*tert*Bu, 4-OMe-3,5-Me₂)が触媒する H₂O₂を酸化剤とするベンゼンの水酸化反応

6-hpa の側鎖ピリジル基の 4 位に導入した置換基の電子効果がベンゼンの水酸化の触媒活性に及ぼす効果を調べるため、 3^R が触媒するベンゼンの水酸化反応を行った。ここで電子求引基をもつ 3^{4-NO_2} , $3^{4\text{-CN}}$ では CV の結果から二核銅のルイス酸性が上昇しており、酸化活性種の求電子性が高められていると考えられるので触媒活性が向上することが期待される。実際に 3^R (1.0 μmol) を触媒として用いてベンゼン(30 mmol)を基質として N₂ 下、 3^R に対して 5 当量の Et₃N を加え、30% H₂O₂ 水溶液(120 mmol)を加えて 50°C で反応させた。一定時間後、反応溶液を室温に戻し、反応溶液の一部を取り、基準物質としてニトロベンゼンを加えて GC で酸化生成物を定量した。錯体 3^R の TOF (h⁻¹), 最終的な TON とフェノール選択性をまとめて Table 5-5 に示し、 3^R の TON の経時変化を Fig. 5-12 に示した。これらの図表に基づいて配位子の電子効果を考察する。

Table 5-5. Comparison of catalytic activities of benzene hydroxylation catalyzed by 3^R ^a

complex	TOF (h ⁻¹) ^c	Total TON ^b	Selectivity (%) ^d
$3^{4\text{-CN}}$	950	7630	80.2
3^{4-NO_2}	920	5040	91.2
3	540	6350	93.2
$3^{4\text{-tert-Bu}}$	150	4245	86.2
$3^{4\text{-OMe, 3,5-Me}_2}$	90	1520	94.1

(a) Conditions: 3^R (33 μM), H₂O₂ (4.1 M), benzene (1.0 M) in the presence of Et₃N (5 μmol for 3^R) in MeCN/H₂O (v/v = 2:1) at 50°C. (b) Total TON = ([phenol] + 3[*p*-benzoquinone]) / [**3**] after catalytic reaction. (c) TOF (h⁻¹) = TON after 1h. (d) Selectivity (%) = 100[phenol] / ([phenol] + [*p*-benzoquinone]) after catalytic reaction.

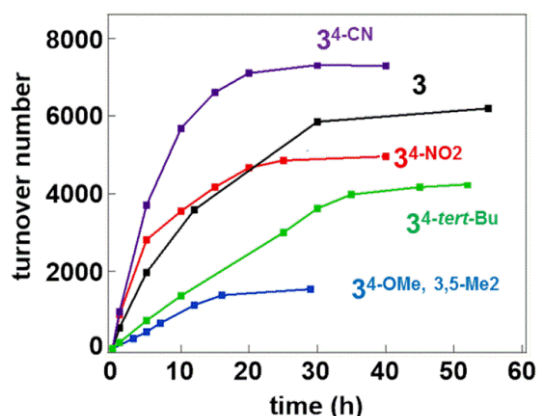


Figure 5-12. Time courses of phenol production in the oxidation of benzene (30 mmol) with H₂O₂ (120 mmol in 10 mL of H₂O) catalyzed by **3**^R (1.0 μmol) (R = H (black), 4-NO₂ (red), 4-CN (purple), 4-*tert*Bu (green), 4-OMe-3,5-Me₂ (blue)) in the presence of Et₃N (5 μmol for **3**^R) in MeCN (20 mL) at 50°C.

Table 5-5, Fig. 5-12 の図表から **3** (黒線)は 30 mmol のベンゼンを用いて反応を行ったとき、1時間当たりの TOF は 540 (h⁻¹), 最終的な TON は 6350, フェノール選択性は 93.2%であった。ここで電子求引基であるニトロ基を導入した **3**^{4-NO₂}(赤線)では、TOF は 920 (h⁻¹), 最終的な TON は 5040, フェノール選択性は 91.2%であった。錯体 **3**^{4-NO₂} の TOF 920 (h⁻¹)は **3** の 540 (h⁻¹)に対して 1.7 倍向上したが、TON は 5040 であり、触媒反応における **3**^{4-NO₂} の耐久性が低いことが考えられる。6-hpa^{4-NO₂} 配位子の合成で示した様に、ピリジン環の4位のニトロ基はイプソ置換しやすいことがこの理由と考えられる。つまり4位のニトロ基が反応途中で水分子によるイプソ置換を受けて変化するため、TON が減少したと考えられる。従ってニトロ基をもつ **3**^{4-NO₂} の触媒活性は反応初期の TOF を用いて評価することはできるが、長時間反応を行うとニトロ基がイプソ置換によって分解してしまい、触媒活性やフェノール選択性に及ぼす配位子の電子効果を正確に評価することはできない。そこで加水分解を受けづらい電子求引基であるシアノ基を導入した **3**^{4-CN} を新たに合成してベンゼンの水酸化反応を行った。錯体 **3**^{4-CN} (紫線)では、1時間の TOF は 950 (h⁻¹), 最終的な TON は 7630, フェノール選択性 80.2%であった。錯体 **3**^{4-CN} の TOF 950 (h⁻¹)は **3** の 540 (h⁻¹)に対して 1.8 倍向上しており、TON は 7630 であり **3**^{4-NO₂} の 5040 と比較して耐久性が大きく向上していることわかる。まとめると電子求引基を持つ **3**^{4-NO₂}, **3**^{4-CN} では TOF が 2 倍近く大きく向上すること、特に加水分解を受けづらいシアノ基に変えた場合には TON は 7630 と **3** の 6350 を大きく超える値が得られた。これは電子求引基を導入したことで酸化活性種の求電子性が高められ、反応性が增大して律速段階であるベンゼンとの反応が加速されたためであると考えられる。しかし、**3**^{4-CN} は **3** と比較して *p*-ベンゾキノン¹の生成量が増加し、フェノール

選択性は 80.2%に低下した. この理由は次のように考えている. フェノールから *p*-ベンゾキノンへの過剰酸化は, フェノールが二核銅に配位して電子酸化されることによって進行すると考えられる. 従って 3^R の酸化還元電位(銅イオンのルイス酸性)が高いほどこのような電子酸化が起りやすくなると考えられる. ここで電子求引基をもつ 3^{4-CN} は二核銅のルイス酸性が高く, フェノールの過剰酸化を起こしやすく, 選択性の低下につながったといえる. これに対して $3^{4-tertBu}$ (緑線)や $3^{4-OMe-3,5-Me_2}$ (青線)では, TOF はそれぞれ 150, 90 (h^{-1}), TON はそれぞれ 4245, 1520 であり, 酸化活性は低下した. これは電子供与基を導入した $3^{4-tertBu}$ や $3^{4-OMe-3,5-Me_2}$ は, 酸化活性種の求電子性が低下してベンゼンとの反応の反応速度が減速されたと考えられる.

この様に 6-hpa の電子効果によって 3^R のベンゼン水酸化の触媒活性に大きな差異が生じ, 電子求引基をもつ錯体では触媒活性が増大するが, 電子供与基をもつ錯体では触媒活性が低下することが示された. ここで触媒活性に及ぼす配位子の電子効果を評価するために 3^R の TOF を $k(h^{-1})$ とおき, $\log k$ の値を縦軸, ハメットの置換基定数 σ を横軸にしてプロットした図を Fig. 5-13 に示す.

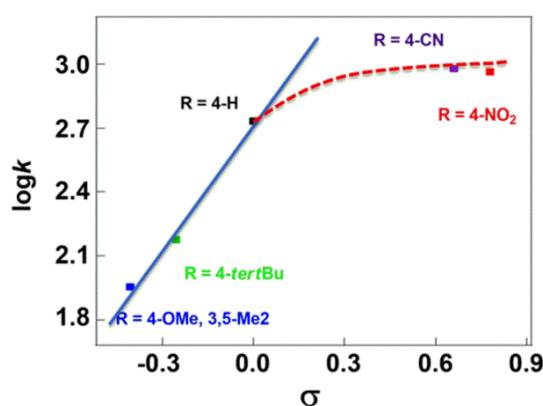


Figure 5-13. Plots of $\log k$ vs. Hammett constants σ . k indicate the TOF value per hour of benzene hydroxylation catalyzed by 3^R ($R = H$ (black), $4-NO_2$ (red), $4-CN$ (purple), $4-tertBu$ (green), $4-OMe, 3,5-Me_2$ (blue)).

Fig. 5-13 からわかる様に, 電子供与基をもつ $3^{4-tertBu}$, $3^{4-OMe-3,5-Me_2}$ と置換基をもたない 3 では良好な直線相関が得られた. ハメットプロットが良好な直線相関を示したことから, $3^{4-tertBu}$, $3^{4-OMe-3,5-Me_2}$, 3 では, 酸化活性種とベンゼンの反応が律速段階であり, 酸化活性種の求電子性の上昇に伴いフェノール生成速度が加速されたと考えられる. 一方, 電子求引基を導入した 3^{4-NO_2} , 3^{4-CN} では, ハメットプロットが Fig. 5-13 の赤い点線で示すように直線から大きく逸脱した. この理由を明らかにするために, 3^R の TOF のベンゼン濃度依存性を調べた. その結果を Fig. 5-14 に示す.

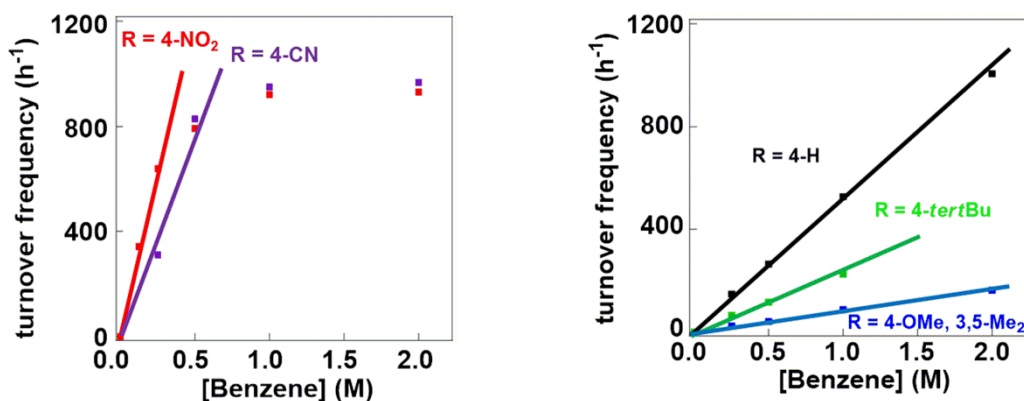
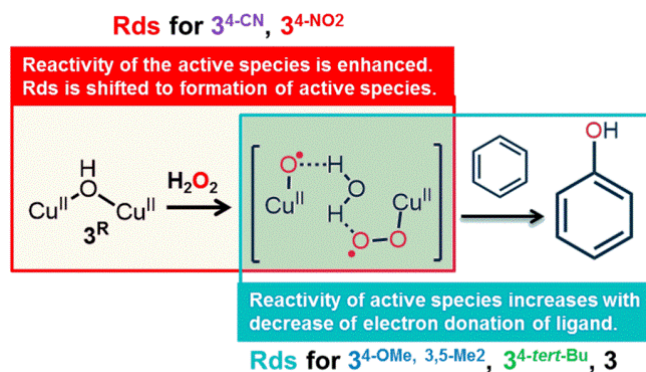


Figure 5-14. Dependence of TOF on the benzene concentration in the phenol production catalyzed by 3^R (R = H (black), 4-NO₂ (red), 4-CN (purple), 4-*tert*Bu (green), 4-OMe-3,5-Me₂ (blue)).

ここで Fig. 5-14 の左図には 3^{4-NO_2} (赤), $3^{4\text{-CN}}$ (紫) の結果を示す. この結果からベンゼン低濃度領域 (0~0.5 M) では TOF がベンゼン濃度の増加に伴って比例して増加する一次の依存性を示すが, ベンゼン濃度の増加に伴ってフェノール生成速度は一定の値に収束し, ベンゼン高濃度領域 (1.0 ~ 2.0 M) では TOF がベンゼン濃度に依存せず一定の値になった.

錯体 3^{4-NO_2} , $3^{4\text{-CN}}$ は, 電子求引基により電子が不足して酸化活性種の求電子性が高くなり, ベンゼンと酸化活性種の反応が加速されている. これは CV 測定からも明らかである. 従ってベンゼン高濃度領域では酸化活性種とベンゼンの反応が律速段階ではなくなり, Scheme 5-5 に示すように律速段階が酸化活性種とベンゼンの反応から反応活性種の生成にシフトしていると考えられる. Fig. 5-13 のハメットプロットでは, 反応に用いたベンゼンは 30 mmol と高濃度であり, 3^{4-NO_2} , $3^{4\text{-CN}}$ ではフェノール生成反応の律速段階は酸化活性種の生成反応となり, 電子求引基により酸化活性種の反応性が向上してもフェノール生成速度には反映されず, ハメットプロットの直線関係からの逸脱が起きたといえる.

一方, Fig. 5-14 の右図において $3^{4\text{-tertBu}}$, $3^{4\text{-OMe-3,5-Me}_2}$, 3^H はベンゼン高濃度領域でも TOF (h⁻¹) はベンゼン濃度の一次に比例しており, ベンゼン高濃度領域でも酸化活性種とベンゼンの反応が律速段階であるといえる. この結果は, Fig. 5-13 のハメットプロットにおいて $3^{4\text{-tertBu}}$, $3^{4\text{-OMe-3,5-Me}_2}$, 3^H が良い直線関係を示すことと一致する.



Scheme 5-5. Rds shift from reactivity of active species with benzene to formation of active species in the phenol production catalyzed by electron-deficient complexes **3^{4-NO₂}**, **3^{4-CN}**.

ここで、**3^{4-NO₂}**, **3^{4-CN}**でもベンゼンと酸化活性種の反応が律速段階となるベンゼン低濃度領域(0.25 M)で測定された TOF(h⁻¹)を用いて再度ハメットプロットを行った図を Fig 5-15 に示す.

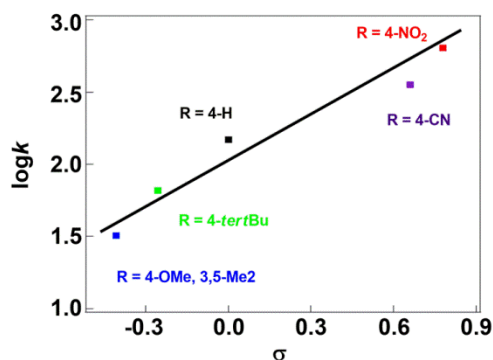


Figure 5-15. Plots of log *k* vs. Hammett constants σ at low concentration of benzene (0.25 M). *k* indicate the TOF value per hour of benzene hydroxylation catalyzed by **3^R** (R = H (Black), 4-NO₂ (Red), 4-CN (Purple), 4-*tert*Bu (Green), 4-OMe-3,5-Me₂ (Blue)).

ベンゼン低濃度領域(0.25 M)で行ったハメットプロットでは良い直線相関が得られた。この結果は配位子に導入した電子求引基が酸化活性種の求電子性を高めフェノール生成速度を向上させたことを示している。

まとめると **3^{4-NO₂}**, **3^{4-CN}**では、電子求引基が酸化活性種の求電子性を高めて触媒活性を向上させる。しかしベンゼン高濃度領域では酸化活性種とベンゼンとの反応が速くなり、律速段階がシフトしてハメットプロットは直線からずれる。結論として、ベンゼン水酸

化の触媒活性を配位子の電子効果で制御できるという事実は、二核銅(II)錯体 **3** が触媒するベンゼン水酸化の酸化活性種は $\bullet\text{OH}$ や $\bullet\text{O}_2\text{H}$ などではなく、二核構造を持つ錯体であることを強く支持するものとして重要である。

5.4 Conclusion

本章では **3** が触媒するベンゼン水酸化の触媒活性の向上を目指して置換基を導入することにより求電子的な酸化活性種 **3c** に摂動を与えるために、**6-hpa** 配位子の側鎖ピリジル基の4位に電子求引基や電子供与基を導入した新規二核化配位子である **6-hpa^R** ($\text{R} = 4\text{-NO}_2, 4\text{-CN}, 4\text{-tertBu}, 4\text{-OMe-3,5-Me}_2$) を合成した。さらにその二核銅(II)錯体 **3^R** を合成し、X線解析や各種分光学的測定により構造を明らかにした。また配位子の置換基効果を調べるためにCV測定、ベンゼン酸化の触媒活性評価を行った。電子求引基をもつ **3^{4-NO2}**, **3^{4-CN}** の酸化還元電位は **3** と比較して約 200 mV 以上正側にシフトし、ベンゼン酸化の触媒活性も向上し、**3^{4-CN}** では触媒回転数は 30 mmol のベンゼンを用いた場合 7630 に達した。一方、電子供与基をもつ **3^{4-tertBu}**, **3^{4-OMe-3,5-Me2}** では酸化還元電位は **3** と比較して負側にシフトし、ベンゼン酸化の TOF と TON は減少した。反応に及ぼす置換基効果の影響について、ハメットプロットとベンゼン濃度依存性から考察した。電子求引性基をもつ **3^{4-NO2}**, **3^{4-CN}** ではベンゼン高濃度領域では酸化活性種とベンゼンとの反応が十分に速く、律速段階は酸化活性種の生成反応にシフトした。律速段階が酸化活性種とベンゼンの反応となるベンゼン低濃度領域の TOF を用いてハメットプロットしたところ、全ての錯体で良い直線相関が見られた。従って置換基の電子効果によってベンゼン水酸化の触媒活性を制御できること示された。この事実は、第4章で示した様に、**3** が触媒するベンゼン水酸化の酸化活性種は $\bullet\text{OH}$ や $\bullet\text{O}_2\text{H}$ などの活性酸素種ではなく、二核構造を持つ錯体であることを強く支持している。

Experimental

試薬および測定装置

試薬と溶媒については、合成中間体や錯体を除いて高純度製品を和光純薬工業、東京化成、シグマアルドリッチ社製から選んで購入した。溶媒は合成に用いているものは必要に応じて乾燥蒸留し、測定に用いているものは、基本的にすべて乾燥し、精密蒸留を行った。特に、重要な試薬についての精製法を以下に示すが、第 2~4 章で精製法を述べたものに関しては省略する。1,2-bis(2-bromo-6-pyridyl)ethane については文献記載の方法で合成した^[8]。[Cu₂(μ-OH)(6-hpa)](ClO₄)₃ (**3**)は第 4 章の方法で合成した。¹HNMR スペクトルは JMN-A500 spectrometer を使用した。質量分析は JEOL JMS-DX 300 electrospray ionization mass spectroscopy (ESI MS) を使用した。元素分析は perkin-Elmer Elemental Analyzer (2400 series II) を使用した。電子スペクトルは Unisoku 社製低温セル室および温度コントローラを取り付けた Agilent 8543 UV-visible spectrometer を用いて測定した。サイクリックボルタンメトリー(CV)測定は GAMRY INSTRUMENTS 社製の Interface 1000 USB potentiostat を用いて行った。ベンゼンの酸化生成物の GLC 分析は、GL science 製 InertCap1710 カラムを搭載した島津製作所製 GC-2014 を用いて測定した。X 線結晶構造解析は Rigaku R-AXIS RAPID II / RAPID AUTO で解析データを測定し、直接法により初期位相を決定した後、フーリエ合成により構造を解析し、Crystal Structure による完全行列最小二乗法により精密化した。

6-hpa 配位子誘導体 6-hpa^R (R = 4-NO₂, 4-CN, 4-*tert*-Bu, 4-OMe-3,5-Me₂)の合成

1,2-di(2-cyano-6-pyridyl)ethane^[9]: 100 mL ニ口反応容器に回転子を入れ、三方コック、バルーン、玉栓を取り付け、真空乾燥を行った。反応容器に 1,2-bis(2-bromo-6-pyridyl)ethane (4.40 g 12.9 mmol), Zn(CN)₂ · 4H₂O (1.80 g 15.3 mmol), dppf (1,1'-ビスジフェニルホスフィノフェロセン) (555 mg 1.00 mmol), 10% Pd/C 1.08 g を量り入れ、軽く温めながら真空乾燥を行った。次に、窒素雰囲気下で DMA 40 mL を加え、素早く真空ラインでよく脱気窒素置換した。この時の溶液の色は黒く懸濁していた。続いて、Zn(HCO₂)₂ · 2H₂O (395 mg 2.06 mmol) を窒素フローで素早く加え、再び真空ラインで再びよく脱気窒素置換した。反応容器を油浴につけ、110°C まで油浴温度を上げその温度を保ちながら 1 時間攪拌した。1 時間後、油浴温度を 80°C まで下げながらさらに 2 時間攪拌した。2 時間後、反応容器を室温に戻して、酢酸エチル 200 mL を入れた 500 mL 三角フラスコに溶液をすべて加えた。この時、溶液から黒緑色の沈殿が析出し、溶液の色はオレンジ色となった。黒緑色の沈殿をセライトろ過し、沈殿を少量の酢酸エチルで洗浄した。得られた酢酸エチル溶液を 10%NH₃ 水溶液 100 mL で 2 回、続けて蒸留水 100 mL で 2 回洗浄し、有機層を抽出した。有機層を Na₂SO₄ で脱水した後、エバポ

レーターで濃縮すると黄色の固体が得られた。得られた固体を hexane : CHCl₃ = 5 : 1 から再結晶すると白色の固体が析出した。この固体を hexane で洗浄しながらろ過で集めた。(86% Yield (2.6 g)); ¹HNMR (Me₄Si in CDCl₃, 500 MHz): δ(ppm) = 3.35 (4 H, s, -CH₂-), 7.58 (2H, d, Py-3), 7.53 (2H, d, Py-5), 8.52 (2H, t, Py-4).

1,2-di(2-aminomethyl-6-pyridyl)ethane · 4HCl : 300 mL 二口反応容器に回転子を入れ、三方コック、バルーン、玉栓を取り付け真空乾燥を行った。窒素雰囲気下で反応容器にシリンジを用いて dry THF 200 mL を窒素雰囲気下で加え攪拌した。反応容器を氷浴に浸し、10 分放置した。これに LiAlH₄ (1.0 g 26.3 mmol) を加え、続けて 1,2-bis(2-cyano-6-pyridyl)ethane (1.00 g 4.27 mmol) を加え、脱気窒素置換して 30 分攪拌した。30 分後、氷浴から反応容器を外し、室温に戻しながら 2 時間攪拌した。2 時間後、反応容器を氷浴に浸しながら反応溶液に 20% NaOH 水溶液を溶液から水素が発生しなくなるまでゆっくり滴下した。溶液は茶色から緑色を経て黄色に変化し、灰色の沈殿が形成した。この灰色の沈殿が粉末になるまで無水 Na₂SO₄ を加え攪拌した。析出した沈殿を THF で洗浄しながらセライト濾過で除き、ろ液をエバポレーターで濃縮すると黄色の固体が得られた。得られた固体を EtOH 50 mL に溶解させ、濃硫酸と NaCl 水溶液から発生させた dry HCl ガスをバブリングすると、黄色の固体が塩酸塩として析出した。得られた固体を acetone, 続いて少量の MeOH を用いて洗浄しながらろ過で集めた。(88% Yield (1.46 g)); ¹HNMR (TSP in D₂O, 500 MHz): δ(ppm) = 3.49 (4H, s, -CH₂-CH₂-), 4.51 (4H, s, N-CH₂-Py), 7.65 (2H, d, Py-5), 7.73 (2H, d, Py-3), 8.23 (2H, d, Py-4).

4-nitro-2-hydroxymethylpyridine^[5]: 500 mL 三口反応容器に回転子を入れ、等圧滴下ロート、三方コック、バルーンをつけ、真空乾燥を行った。反応容器に 4-nitro-2-picoline *N*-oxide (12 g 0.078 mol) と dry DMF 200 mL を加え窒素雰囲気下にした。等圧滴下ロートにトリフルオロ酢酸無水物 (110 mL 0.78 mol) を入れ、氷浴で反応容器を冷却しながら 1 時間かけてゆっくりと滴下した。滴下後、氷浴からはずし室温で 20 時間攪拌した。20 時間後、溶媒を減圧蒸留で取り除くと、黒赤色の油状物質を得た。得られた残渣に H₂O 150 mL, CH₂Cl₂ 150 mL を加え、飽和 Na₂CO₃aq で pH を 9 に調整した後、室温で 5 時間激しく攪拌した。この時、反応の進行に伴いトリフルオロ酢酸が生成するため、pH を 9 に保つために、pH 試験紙で確認しながら、Na₂CO₃ 粉末を適宜加えた。反応溶液を飽和 Na₂CO₃ 水溶液で洗浄し、有機層を抽出した(100 mL×3)。有機層を Na₂SO₄ で脱水後、濃縮すると赤色の油状物質を得た。得られた油状物質を減圧乾燥させると固化した。これを *n*-hexane で洗浄しながらろ過で集めた。(94% Yield (11.3 g)); ¹HNMR (Me₄Si in CDCl₃, 500 MHz): δ(ppm) = 3.20 (1H, t, -OH), 4.94 (2H, d, -CH₂-), 7.95 (1H, m, Py-5), 8.08 (1H, m, Py-3), 8.87 (1H, d, Py-6).

4-cyano-2-hydroxymethylpyridine^[6] : 100mL 二口反応容器に回転子を入れ, 等圧滴下ロート, 三方コック, バルーン, 還流管を取り付けて, 真空乾燥を行った. 反応容器に, 4-cyanopyridine (3.0 g 28.8 mmol), MeOH 40 mL を入れて攪拌した. この溶液に濃硫酸 0.3 mL を加えて, 窒素雰囲気下とし, 75°C で 30 分間加熱還流した. 30 分後, 等圧滴下ロートに ammonium persulfate (10.5 g 46.1 mmol) を H₂O 20 mL に溶かした溶液を入れ, 溶液を還流したまま, 30 分かけてゆっくり滴下した. 滴下終了後, 75°C で 20 時間攪拌した. 溶液は薄い黄色であったが徐々に赤色に変化した. 24 時間後, MeOH を留去し, 得られた水溶液を氷浴で冷やしながら NaOH 粒を加えて pH を 10 にした. 溶液の pH が塩基性になると赤い溶液はさらに黒くなった. この水溶液に CHCl₃ 50 mL を加え, 分液し, 有機層を抽出した(CHCl₃ 50 mLx3). 有機層を Na₂SO₄ で脱水後, 濃縮すると, 赤色の油状物質が得られた. 得られた赤色の油状物質をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒 : CHCl₃) で精製すると白色固体が得られた. (44% Yield (1.74 g)); ¹HNMR (Me₄Si in CDCl₃, 500 MHz): δ(ppm) = 3.14 (1H, t, -OH), 4.85 (2H, d, -CH₂-), 7.45 (1H, m, Py-5), 7.58 (1H, s, Py-3), 8.75 (1H, d, Py-6).

4-*tert*-butyl-2-hydroxymethylpyridine^[6] : この合成は, 4-cyano-2-hydroxymethylpyridine の合成と同様に, 4-*tert*-butylpyridine (3.0 g 22.2 mmol) を用いて行った. 得られた赤茶色の油状物質をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒 : CHCl₃) で精製すると, 黄色透明な油状物質が得られた. (61% Yield (2.23 g)); ¹HNMR (Me₄Si in CDCl₃, 500 MHz): δ(ppm) = 1.31 (9H, s, -C(CH₃)₃), 3.77 (1H, m, -OH), 4.74 (2H, s, -CH₂-), 7.19-7.22 (2H, m, Py-3,5), 8.46 (1H, d, Py-6).

4-methoxy-3,5-dimethyl-2-hydroxymethylpyridine : 200 mL ナスフラスコに回転子を入れ, 1,4-dioxane 50 mL, 4-methoxy-3,5-dimethyl-2-chloromethylpyridine 塩酸塩 (2.0 g 9.0 mmol) を入れて攪拌した. これに, 2 M NaOH 水溶液 50 mL を加えて, 油浴に浸して 90°C で激しく攪拌しながら, 1.5 時間反応させた. 1.5 時間後, 溶液から 1,4-dioxane を留去し, 水溶液に CH₂Cl₂ 50 mL を加え, 分液し, 有機層を抽出した(CH₂Cl₂ 50 mLx3). 有機層を Na₂SO₄ で脱水後, 濃縮すると, 褐色の油状物質が得られた. この油状物質を最小量の hot hexane に溶かし, 不溶の成分を熱時ろ過で除き, ろ液を室温で放置すると, 白色結晶が析出したので, cold hexane で洗浄しながらろ過で集めた. (75% Yield (1.13 g)); ¹HNMR (Me₄Si in CDCl₃, 500 MHz): δ(ppm) = 2.10 (3H, s, Py-5-CH₃), 2.26 (3H, s, Py-3-CH₃), 3.77 (3H, s, -OCH₃), 4.62 (2H, d, -CH₂-), 4.77 (1H, m, -OH), 8.19 (1H, s, Py-6).

4-nitro-2-bromomethylpyridine : 100 mL ナスフラスコに回転子を入れ, 三方コック, バルーンを取り付け真空乾燥を行った. 反応容器に 4-nitro-2-hydroxymethylpyridine (0.50

g 3.25 mmol), dry CH_2Cl_2 50 mL を加え溶けるまで攪拌した。反応容器を氷浴で冷やし、攪拌しながら反応溶液に 1 mL メスピペットを用いて PBr_3 (0.5 mL 5.30 mmol) を少しずつ滴下し、脱気窒素置換して、室温に戻しながら 12 時間攪拌した。 PBr_3 を滴下すると溶液から瞬時に黄土色の固体が析出した。12 時間後、冷水を反応容器に加え反応を終了させた。反応溶液を氷浴で冷やししながら Na_2CO_3 を用いて、pH を 8 にした。反応溶液を飽和 Na_2CO_3 水溶液で洗浄し、有機層を抽出した (CH_2Cl_2 50 mL \times 3)。有機層を Na_2SO_4 で脱水後、エバポレーターで濃縮すると茶色の油状物質を得た。得られた油状物質は非常に不安定であるので合成後、すぐに次の合成に用いた。(69% Yield (0.49 g)); $^1\text{HNMR}$ (Me_4Si in CDCl_3 , 500 MHz): δ (ppm) = 4.68 (2H, *d*, $-\text{CH}_2-$), 7.98 (1H, *m*, Py-5), 8.21 (1H, *m*, Py-3), 8.89 (1H, *d*, Py-6)。

4-cyano-2-bromomethylpyridine : この合成は、4-nitro-2-bromomethylpyridine の合成と同様に、4-cyano-2-hydroxymethylpyridine (0.5 g 3.73 mmol) を用いて行った。得られた黄色の油状物質を少量の hexane で洗浄すると、白色の固体が析出したので hexane で洗浄しながらろ過で集めた。得られた固体は非常に不安定であるので合成後、すぐに次の合成に用いた。(82% Yield (0.60 g)); $^1\text{HNMR}$ (Me_4Si in CDCl_3 , 500 MHz): δ (ppm) = 4.57 (2H, *d*, $-\text{CH}_2-$), 7.46 (1H, *m*, Py-5), 7.70 (1H, *s*, Py-3), 8.76 (1H, *d*, Py-6)。

4-*tert*-buthyl-2-bromomethylpyridine : この合成は、4-nitro-2-bromomethylpyridine の合成と同様に、4-*tert*-buthyl-2-hydroxymethylpyridine (1.91 g 11 mmol) を用いて行った。得られた淡黄色の油状物質は非常に不安定であるので合成後、すぐに次の合成に用いた。(75% Yield (1.98 g)); $^1\text{HNMR}$ (Me_4Si in CDCl_3 , 500 MHz): δ (ppm) = 1.32 (9H, *s*, $-\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 4.57 (1H, *d*, $-\text{CH}_2-$), 7.46 (1H, *s*, Py-5), 7.70 (1H, *s*, Py-3), 8.52 (1H, *d*, Py-6)。

4-methoxy-3,5-dimethyl-2-bromomethylpyridine : この合成は、4-nitro-2-bromomethylpyridine の合成と同様に、4-methoxy-3,5-dimethyl-2-hydroxymethylpyridine (0.5 g 3.0 mmol) を用いて行った。得られた淡黄色の油状物質は非常に不安定であるので合成後、すぐに次の合成に用いた。(75% Yield (0.52 g)); $^1\text{HNMR}$ (Me_4Si in CDCl_3 , 500 MHz): δ (ppm) = 2.26 (3H, *s*, Py-5- CH_3), 2.33 (3H, *s*, Py-3- CH_3), 3.78 (3H, *s*, $-\text{OCH}_3$), 4.58 (2H, *d*, $-\text{CH}_2-$), 8.21 (1H, *s*, Py-6)。

6-hpa^{4-NO₂} : 4-nitro-2-bromomethylpyridine (0.49 g 4.1 mmol) が入った 50 mL ナスフラスコに回転子を入れ、dry MeCN 20 mL, 1,2-bis(2-aminomethyl-6-pyridyl)ethane \cdot 4HCl (0.196 g 0.91 mmol), diisopropylethylamine (1.76 g 14 mmol) を加えて窒素雰囲気下 50°C で 15 時間攪拌した。15 時間後、生じた不溶性の固体を CHCl_3 で洗浄しながらろ過で除き、エバポレーターで溶液を留去した。残渣に CHCl_3 50 mL を加え、飽和 Na_2CO_3

水溶液で洗浄し、有機層を抽出した(50 mLx3). 有機層を Na_2SO_4 で脱水後、濃縮すると、茶色の固体を得た. これを少量の acetone で洗浄すると、肌色の固体と茶色の溶液に分離した. 析出した肌色の固体をろ過で集めると肌色の固体を得た. この固体をアルミナカラムクロマトグラフィー (展開溶媒: CHCl_3) で精製すると黄色固体が得られた. (58% Yield (0.23 g)); $^1\text{H NMR}$ (Me_4Si in DMSO, 500 MHz): $\delta(\text{ppm}) = 3.12$ (4H, s, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$), 4.03 (4H, s, N- CH_2 -Py), 4.03 (8H, s, N- CH_2 -Py'), 7.07 (2H, d, Py-3), 7.24 (2H, d, Py-5), 7.57 (2H, t, Py-4), 7.94 (4H, m, Py'-5), 8.28 (4H, m, Py'-3), 8.84 (4H, d, Py'-6); ESI-MS (positive mode): $m/z = 787.3$ [$\text{M} + \text{H}$] $^+$, 809.3 [$\text{M} + \text{Na}$] $^+$, calcd for $\text{C}_{38}\text{H}_{34}\text{N}_{12}\text{O}_8 = 786.3$.

6-hpa $^{4\text{-CN}}$: この合成は、6-hpa $^{4\text{-NO}_2}$ の合成と同様に、4-cyano-2-bromomethylpyridine (0.6 g 3.0 mmol) を用いて行った. 分液し、有機層を濃縮して得られた褐色の固体をアルミナカラムクロマトグラフィー(展開溶媒: CHCl_3) で精製すると白色固体が得られた. (82% Yield (0.36 g)); $^1\text{H NMR}$ (Me_4Si in CDCl_3 , 500 MHz): $\delta(\text{ppm}) = 3.28$ (4H, s, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$), 3.86 (4H, s, N- CH_2 -Py), 3.98 (8H, s, N- CH_2 -Py'), 7.09 (2H, d, Py-3), 7.22 (2H, d, Py-5), 7.39 (4H, m, Py'-5), 7.55 (2H, t, Py-4), 7.88 (4H, m, Py'-3), 8.71 (4H, d, Py'-6); ESI-MS (positive mode): $m/z = 707.3$ [$\text{M} + \text{H}$] $^+$, 729.3 [$\text{M} + \text{Na}$] $^+$, calcd for $\text{C}_{42}\text{H}_{34}\text{N}_{12} = 706.3$.

6-hpa $^{4\text{-tertBu}}$: この合成は、6-hpa $^{4\text{-NO}_2}$ の合成と同様に、4-tert-butyl-2-bromomethylpyridine (1.98 g 8.7 mmol) を用いて行った. 分液し、有機層を濃縮して得られた褐色の油状物質をアルミナカラムクロマトグラフィー (展開溶媒: CHCl_3) で精製すると透明な油状物質が得られた. この油状物質を冷蔵庫で放置すると、固化した. (52% Yield (0.85 g)); $^1\text{H NMR}$ (Me_4Si in CDCl_3 , 500 MHz): $\delta(\text{ppm}) = 1.29$ (36H, s, $-\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 3.17 (4H, s, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$), 3.85 (4H, s, N- CH_2 -Py), 3.89 (8H, s, N- CH_2 -Py'), 6.91 (2H, d, Py-3), 7.12 (4H, m, Py'-5), 7.39 (2H, d, Py-5), 7.47 (2H, t, Py-4), 7.67 (4H, m, Py'-3), 8.41 (4H, d, Py'-6); ESI-MS (positive mode): $m/z = 831.6$ [$\text{M} + \text{H}$] $^+$, 853.6 [$\text{M} + \text{Na}$] $^+$, calcd for $\text{C}_{54}\text{H}_{70}\text{N}_8 = 830.6$.

6-hpa $^{4\text{-OMe-3,5-Me}_2}$: この合成は、6-hpa $^{4\text{-NO}_2}$ の合成と同様に、4-methoxy-3,5-dimethyl-2-bromomethylpyridine (0.55 g 2.4 mmol) を用いて行った. 有機層を濃縮して得られた褐色の油状物質をアルミナカラムクロマトグラフィー (展開溶媒: CHCl_3) で精製すると白色固体が得られた. (48% Yield (0.22 g)); $^1\text{H NMR}$ (Me_4Si in CDCl_3 , 500 MHz): $\delta(\text{ppm}) = 1.88$ (12H, s, Py'-5- CH_3), 2.21 (12H, s, Py'-3- CH_3), 3.17 (4H, s, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$), 3.68 (12H, s, $-\text{OCH}_3$), 3.72 (4H, s, N- CH_2 -Py), 3.78 (8H, s, N- CH_2 -Py'), 6.93-6.97 (2H, d, Py-3,5), 7.39 (2H, t, Py-4), 8.16 (4H, s, Py'-6); ESI-MS (positive mode): $m/z = 839.5$ [$\text{M} + \text{H}$] $^+$, 861.5 [$\text{M} + \text{Na}$] $^+$, calcd for $\text{C}_{50}\text{H}_{62}\text{N}_8\text{O}_4 = 838.5$.

二核銅(II)錯体 3^R ($R = 4\text{-NO}_2, 4\text{-CN}, 4\text{-tert-Bu}, 4\text{-OMe-3,5-Me}_2$)の合成

二核銅(II)錯体 $[\text{Cu}_2(\mu\text{-OH})(6\text{-hpa})](\text{ClO}_4)_3$ (3)は第4章の方法で合成した。

$[\text{Cu}_2(\mu\text{-OH})(6\text{-hpa}^{4\text{-NO}_2})](\text{ClO}_4)_3$ (3^{4-NO_2}): この合成は $6\text{-hpa}^{4\text{-NO}_2}$ (0.1 g 0.13 mmol)を用いて第4章の 3 の合成と同様に行い青色の粉末を得た。得られた青色粉末を MeCN / CH_2Cl_2 / C_6H_6 から再結晶して単結晶 X 線構造解析に適した単結晶を得た。(69% Yield (111 mg)); Elemental analysis of $3^{4\text{-NO}_2} \cdot \text{MeCN}$ (%) calcd for $\text{C}_{40}\text{H}_{38}\text{Cl}_3\text{Cu}_2\text{N}_{13}\text{O}_{21}$: C 37.82, H 3.02, N 14.33; found: C 37.98, H 3.04, N 14.26. UV-vis ($\lambda_{\text{max}}/\text{nm}$ ($\epsilon/\text{M}^{-1} \text{cm}^{-1}$) in MeCN at 25°C): 356 (7470), 669 (660), 806 (910). ESI-MS (positive mode): $m/z = 1129$ [$3^{4\text{-NO}_2} - \text{ClO}_4$] $^+$, 515 [$3^{4\text{-NO}_2} - 2\text{ClO}_4$] $^{2+}$. EPR in MeCN at 77 K: Silent.

$[\text{Cu}_2(\mu\text{-OH})(6\text{-hpa}^{4\text{-CN}})](\text{ClO}_4)_3$ ($3^{4\text{-CN}}$): この合成は $6\text{-hpa}^{4\text{-CN}}$ (0.1 g 0.14 mmol)を用いて溶媒を MeOH から MeCN に変更した以外は第4章の 3 の合成と同様に行い青緑色の粉末を得た。得られた青緑色粉末を MeCN / CH_2Cl_2 / C_6H_6 から再結晶して単結晶 X 線構造解析に適した単結晶を得た。(85% Yield (145 mg)); Elemental analysis of $3^{4\text{-CN}} \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ (%) calcd for $\text{C}_{42}\text{H}_{41}\text{Cl}_3\text{Cu}_2\text{N}_{12}\text{O}_{16}$: C 41.92, H 3.43, N 13.97; found: C 42.01, H 3.41, N 14.03. UV-vis ($\lambda_{\text{max}}/\text{nm}$ ($\epsilon/\text{M}^{-1} \text{cm}^{-1}$) in MeCN at 25°C): 357 (7530), 668 (430), 826 (650). ESI-MS (positive mode): $m/z = 1049$ [$3^{4\text{-CN}} - \text{ClO}_4$] $^+$, 475 [$3^{4\text{-CN}} - 2\text{ClO}_4$] $^{2+}$. EPR in MeCN at 77 K: Silent.

$[\text{Cu}_2(\mu\text{-OH})(6\text{-hpa}^{4\text{-tertBu}})](\text{ClO}_4)_3$ ($3^{4\text{-tertBu}}$): この合成は $6\text{-hpa}^{4\text{-tertBu}}$ (0.1 g 0.12 mmol)を用いて溶媒を MeOH から MeCN に変更した以外は第4章の 3 の合成と同様に行い青緑色の粉末を得た。得られた青緑色粉末を熱 EtOH から再結晶して単結晶 X 線構造解析に適した単結晶を得た。(79% Yield (130 mg)); Elemental analysis of $3^{4\text{-tertBu}} \cdot 2\text{EtOH}$ (%) calcd for $\text{C}_{58}\text{H}_{83}\text{Cl}_3\text{Cu}_2\text{N}_8\text{O}_{15}$: C 51.01, H 6.13, N 8.20; found: C 50.92, H 6.11, N 8.23. UV-vis ($\lambda_{\text{max}}/\text{nm}$ ($\epsilon/\text{M}^{-1} \text{cm}^{-1}$) in MeCN at 25°C): 353 (7880), 664 (460), 818 (590). ESI-MS (positive mode): $m/z = 1173$ [$3^{4\text{-tertBu}} - \text{ClO}_4$] $^+$, 537 [$3^{4\text{-tertBu}} - 2\text{ClO}_4$] $^{2+}$. EPR in MeCN at 77 K: Silent.

$[\text{Cu}_2(\mu\text{-OH})(6\text{-hpa}^{4\text{-OMe-3,5-Me}_2})](\text{ClO}_4)_3$ ($3^{4\text{-OMe-3,5-Me}_2}$): この合成は $6\text{-hpa}^{4\text{-OMe-3,5-Me}_2}$ (0.1 g 0.12 mmol)を用いて第4章の 3 の合成と同様に行い水色の粉末を得た。得られた水色粉末を MeCN / CH_2Cl_2 / C_6H_6 から再結晶して単結晶 X 線構造解析に適した単結晶を得た。(68% Yield (107 mg)); Elemental analysis of $3^{4\text{-OMe-3,5-Me}_2} \cdot \text{MeCN}$ (%) calcd for $\text{C}_{52}\text{H}_{66}\text{Cl}_3\text{Cu}_2\text{N}_9\text{O}_{17}$: C 47.22, H 5.03, N 9.53; found: C 47.01, H 5.05, N 9.58. UV

-vis (λ_{\max}/nm ($\epsilon/\text{M}^{-1} \text{cm}^{-1}$) in MeCN at 25°C): 354 (7380), 667 (560), 816 (820). E SI-MS (positive mode): $m/z = 1181$ [$3^{4\text{-OMe-3,5-Me}_2} - \text{ClO}_4$] $^+$, 541 [$3^{4\text{-OMe-3,5-Me}_2} - 2\text{ClO}_4$] $^{2+}$. EPR in MeCN at 77 K: Silent.

二核銅(II)錯体 3^{R} ($\text{R} = 4\text{-NO}_2, 4\text{-CN}, 4\text{-tert-Bu}, 4\text{-OMe-3,5-Me}_2$)の単結晶 X 線構造解析
 3^{R} の結晶構造は graphite monochromated CuK α radiation ($\lambda = 1.5419 \text{ \AA}$) 5.4 kW rotating anode generator を搭載した Rigaku R-AXIS RAPID II equipped with a large area curved imaging plate detector (460 nm \times 256 nm)を用いて決定した。回折データは RAPID AUTO ver. 2.0 (Rigaku)を用いて、-160°C でデータを収集した。収集したデータは CrystalStructure crystallographic software package (Rigaku)を用いて解析した。

Crystal data for $3^{4\text{-NO}_2} \cdot 4\text{MeCN} \cdot 3\text{C}_6\text{H}_6$, $\text{C}_{102}\text{H}_{100}\text{Cl}_6\text{Cu}_4\text{N}_{28}\text{O}_{42}$, triclinic, P-1, $Z = 2$, $a = 12.7479(3)$, $b = 12.8516(3)$, $c = 20.9732(4) \text{ \AA}$, $\alpha = 73.119(5)^\circ$, $\beta = 81.715(6)^\circ$, $\gamma = 63.998(5)^\circ$, $V = 2954.62(11) \text{ \AA}^3$, $\mu(\text{CuK}\alpha) = 9.114 \text{ cm}^{-1}$, $D_c = 1.539 \text{ g cm}^{-3}$, $R_1 = 0.0609$, $wR_2 = 0.1597$, for 17654 unique reflections, 1670 variables, GOF = 1.024.

Crystal data for $3^{4\text{-CN}} \cdot 2\text{MeCN} \cdot \text{C}_6\text{H}_6$, $\text{C}_{94}\text{H}_{82}\text{Cl}_6\text{Cu}_4\text{N}_{26}\text{O}_{26}$, triclinic, P-1, $Z = 4$, $a = 12.5195(3)$, $b = 12.6995(3)$, $c = 36.4614(9) \text{ \AA}$, $\alpha = 92.711^\circ$, $\beta = 95.318(7)^\circ$, $\gamma = 96.166(7)^\circ$, $V = 5729.1(2) \text{ \AA}^3$, $\mu(\text{CuK}\alpha) = 9.114 \text{ cm}^{-1}$, $D_c = 1.337 \text{ g cm}^{-3}$, $R_1 = 0.1056$, $wR_2 = 0.2814$, for 19872 unique reflections, 1532 variables, GOF = 1.036.

Crystal data for $3^{4\text{-tertBu}} \cdot 2\text{EtOH} \cdot 6\text{H}_2\text{O}$, $\text{C}_{98}\text{H}_{88}\text{B}_2\text{Cu}_2\text{N}_8\text{O}_2$, monoclinic, C2/c, $Z = 10$, $a = 34.2031(9)$, $b = 18.5279(4)$, $c = 26.1885(7) \text{ \AA}$, $\alpha = 90^\circ$, $\beta = 123.527(9)^\circ$, $\gamma = 90^\circ$, $V = 13834.9(6) \text{ \AA}^3$, $\mu(\text{CuK}\alpha) = 9.114 \text{ cm}^{-1}$, $D_c = 1.506 \text{ g cm}^{-3}$, $R_1 = 0.0832$, $wR_2 = 0.2471$, for 12565 unique reflections, 815 variables, GOF = 1.053.

Crystal data for $3^{4\text{-OMe-3,5-Me}_2} \cdot 2\text{C}_6\text{H}_6$, $\text{C}_{112}\text{H}_{138}\text{Cl}_6\text{Cu}_4\text{N}_{16}\text{O}_{34}$, triclinic, P-1, $Z = 4$, $a = 12.7325(4)$, $b = 19.1598(6)$, $c = 25.2639(7) \text{ \AA}$, $\alpha = 89.686(6)^\circ$, $\beta = 75.571(5)^\circ$, $\gamma = 87.439(6)^\circ$, $V = 5962.7(3) \text{ \AA}^3$, $\mu(\text{CuK}\alpha) = 9.114 \text{ cm}^{-1}$, $D_c = 1.498 \text{ g cm}^{-3}$, $R_1 = 0.0936$, $wR_2 = 0.2495$, for 21201 unique reflections, 1579 variables, GOF = 1.078.

二核銅(II)錯体 3^R ($R = 4\text{-NO}_2, 4\text{-CN}, 4\text{-H}, 4\text{-tert-Bu}, 4\text{-OMe-3,5-Me}_2$)のサイクリックボルタンメトリー(CV)測定

MeCN 10 mL に 3^R を 0.5 mM, TBAP を 0.1 M になるように加えた溶液を調整した。この溶液に非水系参照電極 (Ag / AgNO₃), 作用電極として Pt 電極, 対極として Pt wire を浸し, N₂ を 10 分間バブリングした後, CV 測定を行った。なお, 測定感度は横軸 1.0 mV, 掃引速度は 20 mV / sec で行った。得られた Ag / AgNO₃ 基準のデータから, 1.0 mM フェロセン(Fc)の MeCN 中における酸化還元電位を差し引くことで, Fc / Fc⁺ 基準の酸化還元電位を算出した。

二核銅(II)錯体 3^R ($R = 4\text{-NO}_2, 4\text{-CN}, 4\text{-tert-Bu}, 4\text{-OMe-3,5-Me}_2$)が触媒する H₂O₂ を酸化剤とするベンゼンの水酸化反応

50 mL ニロナスフラスコに回転子を入れ, 片方に還流管と三方コック, バルーン, もう片方に玉栓を取り付けて真空乾燥を行った。反応容器内に 3^R (1.0 μmol), ベンゼン (30 mmol) を加え MeCN 20 mL に溶かした。これに Et₃N (5.0 μmol) を加え, 続けて 12 M H₂O₂ 水溶液 10 mL (120 mmol) を加えて, 三方コック, バルーンを取り付けて, 真空ラインで脱気窒素置換して, あらかじめ 50°C に加熱しておいた油浴につけて加熱攪拌した。一定時間後の溶液を少量取り出し, 外部基準としてニトロベンゼンを加え, 続いてショートアルミナカラムを通して(展開溶媒: MeCN 3 mL)から GC と GC-MS で酸化生成物の定量と生成確認をあらかじめ作成した検量線を用いて行った。また, ベンゼン濃度依存性の実験は加えるベンゼンを 0, 3.75, 7.5, 15, 30, 60 mmol と変化させて同様に行った。

5.6 Reference

- [1] (a) R. L. Lieberman, A. C. Rosenzweig, *Nature*, **2005**, 434, 177–182. (b) M. A. Culpepper, G. E. Cutsail, III, B. M. Hoffman, A. C. Rosenzweig, *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, 134, 7640–7643.
- [2] T. Tsuji, Y. Hitomi, K. Mieda, T. Ogura, Hiroyasu Sato, Y. Shiota, K. Yoshizawa, M. Kodera, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2017**, 56, 7779–7782.
- [3] M. Kodera, M. Itoh, K. Kano, T. Funabiki, M. Reglier, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, 44, 7104–7106.
- [4] C. X. Zhang, S. Kaderli, M. Costas, E. Kim, Y-M. Neuhold, K. D. Karlin, A. D. Zuberbuhler, *Inorg. Chem*, **2003**, 42, 1807–1824.
- [5] P. Comba, M. Morgen, H. Wadepohl, *Inorg. Chem*, **2013**, 52, 6481–6501.
- [6] A. Citterio, A. Gentile, F. Minisci, M. Serravalle, S. Ventura, *Tetrahedron*, **1985**, 41, 617–620.
- [7] C. Hansch, A. Leo, R. W. Taft, *Chem. Rev.* **1991**, 91, 165–195.
- [8] M. Itoh, J. Nakazawa, K. Maeda, K. Kano, T. Mizutani, M. Kodera, *Inorg. Chem*, **2005**, 44, 691–702.
- [9] H. Yu, R. N. Richey, W. D. Miller, J. Xu, S. A. May, *J. Org. Chem*, **2011**, 76, 665–668.

5.7 Acknowledgement

本研究を行うにあたり, DFT 計算を快く引き受けてくださいました九州大学の塩田淑仁准教授, 吉澤一成教授に心より感謝申し上げます.

謝辞

本研究の遂行と本論文の執筆するにあたり，終始適切かつ丁寧なご指導，ご助言をいただきました，本論文の主査である同志社大学工学部大学院理工学研究科応用化学専攻の小寺政人教授に厚く御礼申し上げます。

本論文の執筆にあたり，有益な助言をいただきました，本論文の副査である同志社大学大学院理工学研究科応用化学専攻の東信行教授，水谷義教授に心より感謝いたします。

また，研究室にあってご指導，ご協力いただきました，分子生命化学研究室の先輩方，同期，後輩諸君に敬意を表し，深く感謝いたします。

最後に私をここまで支えてくれた家族に心より深く感謝します。

同志社大学大学院 理工学研究科 応用化学専攻
分子生命化学研究室
辻 朋和