

イミダゾリル置換鉄三価ポルフィリン二量体の
酸化触媒能及び構造評価

Yuji Miyazaki

宮崎 有史

2008年3月

奈良先端科学技術大学院大学
物質創成科学研究科

論文要旨

本研究論文は著者が奈良先端科学技術大学院大学において行った「イミダゾリル置換鉄三価ポルフィリン二量体の酸化触媒能及び構造評価」の成果をまとめたものである。

酸化触媒酵素として知られるペルオキシダーゼやチトクロム P450 は、ヘムと呼ばれる鉄ポルフィリンを活性中心として、それを取り囲む巨大なタンパク質から構成されている。これら酵素は、過酸化水素や酸素分子を共酸化剤として、生体内で様々な酸化反応を触媒している。この酸化触媒反応で鍵となるのが、ヘムに軸配位したヒスチジン残基のイミダゾリル基やシステイン残基のチオラート基からの電子供与 (push) 効果である。この push 効果により、ヘムに配位した共酸化剤の酸素-酸素結合が効率良くイオン解裂し、酸化活性種である高酸化状態の鉄(IV)オキソポルフィリン π カチオンラジカル (Compound I) が生成する。Compound I は化学的に安定なアルカンの水酸化反応を触媒するなど、非常に反応性が高い。この酸化反応の機能発現部位に特化した単純なモデル分子を設計することができれば、有機合成化学の手法として、過酸化水素や酸素分子を酸化剤とした有用な酸化反応を実現することが可能となる。

本研究論文では、ポルフィリンの1つのメソ位にイミダゾリル基を導入した、モノイミダゾリルトリアリール鉄(III)ポルフィリンを、新規の酸化触媒酵素モデルとして設計、合成した。本化合物は、分子内のイミダゾリル基を介して分子間で二量体を形成することが可能である。当研究室ではこれまで、モノイミダゾリルポルフィリンの中心金属に亜鉛やコバルトを用いると、分子内のイミダゾリル基と中心金属が相補的に配位結合し、高い平衡定数で二量体が形成することを報告してきた。本研究ではイミダゾリル-鉄間で安定に軸配位した塩基性軸配位子からの push 効果が期待される。トリアリール部位がフェニル基 (TPP)、ペンタフルオロフェニル基 (TPFPP)、メチル基 (TMP) である3種類のモノイミダゾリル置換鉄(III)ポルフィリンを用い、置換基の電子効果が分子内イミダゾリル基を介した酸化触媒反応に及ぼす影響と、その二量体構造について検討した。

二量体構造形成によるイミダゾリル基の配位効果が酸化触媒反応へ及ぼす影響を調べるために、フェニル過酢酸 (PPAA) を共酸化剤とした鉄(III)ポルフィリンを触媒とする 2,4,6-tri-*t*-butylphenol (TBPH) の1電子酸化反応と、アダマンタンの水酸化反応を行った。酸化触媒能は、PPAA の酸素-酸素結合の解裂機構の割合、及び1原子酸素添加効率をそれぞれのテトラアリールポルフィリン鉄(III)錯体及び 1MeIm を添加した系と比較することにより検討した。その結果、分子内のイミダゾリル基及び系中の 1MeIm の push 効果により Compound I の生成が促進された。しかし 1MeIm を添

加した系や分子内にイミダゾール基を有するが二量体を形成しなかった **ImTPP-Fe(III)Cl**, **ImTMP-Fe(III)Cl** を触媒に用いた系では 1 原子酸素添加効率は低いのに対し、二量体の形成が確認された **ImTPFPP-Fe(III)Cl**, **ImTPP-Fe(III)ClO₄** でのみ 1 原子酸素添加効率が促進された。

これら触媒モデルの構造を評価するため、各種スペクトル測定を行った。**Fe(III)Cl** 体の UV-vis スペクトル、NMR スペクトルはアセトニトリル溶液中 **ImTPFPP-Fe(III)Cl** でのみ二量体構造に起因する特異的なスペクトルが観測され、メソ位アリール基の電子吸引効果がイミダゾールの配位を促進することを確認した。**ImTPP-Fe(III)Cl** では二量体構造が確認されなかったが、強く軸配位する Cl から軸配位性の弱い ClO₄ に対アニオンを変換すると二量体構造を形成することを NMR スペクトルから確認した。

これらのことから、二量体構造形成による塩基性軸配位子の配位により、効率良く酸化反応を触媒する新規酸化触媒酵素モデルの開発に成功した。

第 1 章は緒言として、これまで明らかにされてきた天然の酸化触媒酵素の機能と、それらを模倣したこれまでのモデル研究について述べ、本研究の意義を明らかにした。

第 2 章では、本研究で設計したモデル化合物の特徴と合成手法について述べた

第 3 章では、酸化触媒反応を行い、本研究で新規に合成したモデル化合物の有用性を明らかにした。

第 4 章では、酸化触媒反応において有用性が認められたモデル化合物の各種スペクトル測定を行い、構造を評価した。

第 5 章では、得られた結果をまとめ、本論文の総括を行った。

目次

第1章 緒言	1
1-1. 天然の酸化触媒酵素	1
1-2. 酸化触媒酵素のモデル研究	7
1-3. 金属ポルフィリン二量体の研究	11
1-4. 本論文の目的	12
1-5. 参考文献	14
第2章 酸化触媒酵素モデルの合成	15
2-1. はじめに	15
2-2. 結果と考察	17
2-3. まとめ	20
2-4. 実験項	20
2-5. 参考文献	27
第3章 酸化触媒反応	28
3-1. はじめに	28
3-2. 結果と考察	30
3-2-1. 1電子酸化触媒反応の検討	30
3-2-2. 2電子酸化(1原子酸素添加)触媒反応の検討	33
3-2-3. 各種溶媒中における ImTPFPP-Fe(III)Cl のスペクトル	37
3-2-4. 酸化活性種の UV-vis スペクトルによる追跡	40
3-3. まとめ	42
3-4. 実験項	42
3-5. 参考文献	43
第4章 構造評価	45
4-1. はじめに	45
4-2. 結果と考察	45
4-2-1. UV スペクトルによる構造評価	45
4-2-2. NMR スペクトルによる構造評価	47
4-2-3. 亜鉛二量体の X 線結晶構造	50
4-3. まとめ	53
4-4. 実験項	54

4-5. 参考文献	56
第 5 章 結論	57
謝辭	59
業績目録	60

第1章 緒言

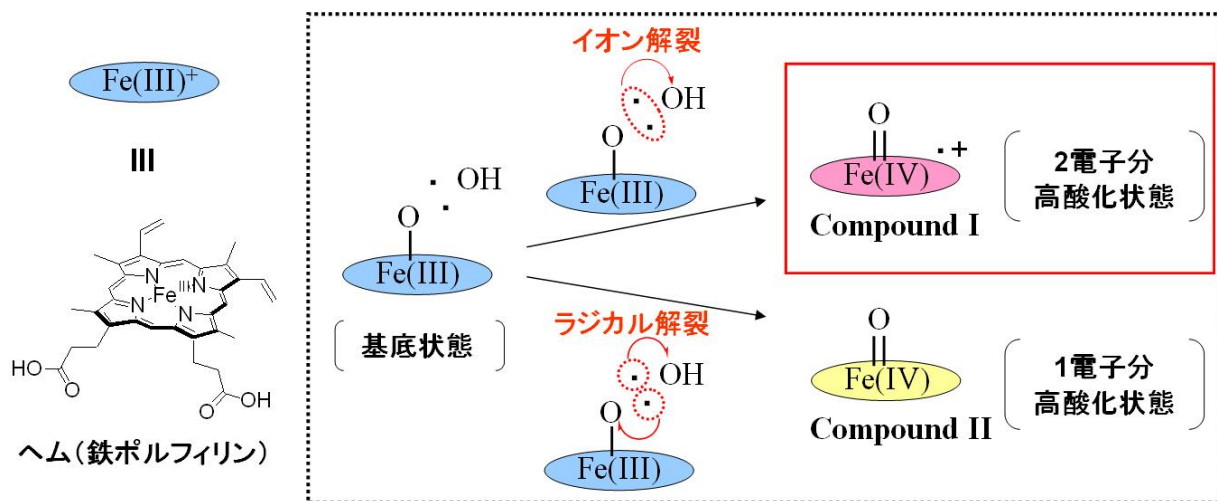
1-1. 天然の酸化触媒酵素

酸化触媒酵素として知られるペルオキシダーゼやチトクロム P450 (P450) は、ヘムと呼ばれる鉄ポルフィリンが活性中心であり、ヘムに配位した過酸化水素や酸素分子を共酸化剤として分解し、Table 1-1 に示すような酸化反応を生体内で触媒している[1].

Table 1-1. 天然の酸化酵素が触媒する反応

ペルオキシダーゼ	$2RH + H_2O_2 \longrightarrow 2R^{\cdot} + 2H_2O$	水素原子引き抜き 反応
チトクロム P450 (P450)	$RH + O_2 + 2e^- + 2H^+ \longrightarrow ROH + H_2O$ $R=R' + O_2 + 2e^- + 2H^+ \longrightarrow \begin{array}{c} O \\ \\ R-R' \end{array} + H_2O$	1 原子酸素添加 反応

ペルオキシダーゼは1分子の過酸化水素を分解し、水素原子引き抜き反応のような1電子酸化反応を2電子分行っている。一方、P450は2電子、2プロトンを得て1分子の酸素分子を分解し、オレフィンのエポキシ化反応や、化学的に安定なアルカンの水酸化反応のような1原子酸素添加反応を行っている。そこで、これら天然のタンパクが行っている酸化触媒反応を化学工業的に利用することができれば、安価な酸化剤を原料として難易度の高い有機合成を可能にすることができる。これら酸化触媒酵素の高い反応性および有機合成化学的にも有用な反応を利用するために、その反応機構について古くから議論されてきた。これらの研究から明らかにされた、活性中心における酸化反応活性種の生成について Scheme 1-1 に示す。



Scheme 1-1. 活性中心における酸化反応活性種の生成

酸化反応の活性中心は、ヘムと呼ばれる鉄三価ポルフィリンである。ヘムに配位した過酸化水素や酸素分子の酸素-酸素結合がイオンのように解裂すると、基底状態の鉄三価ポルフィリンよりも2電子分高酸化状態の鉄(IV)オキシポルフィリン π カチオンラジカル (Compound I) を、ラジカル的に解裂すると基底状態より1電子分高酸化状態の鉄(IV)オキシポルフィリンを酸化反応活性種として生成する。ペルオキシダーゼやP450は、酸素-酸素結合を選択的にイオン解裂することにより、効率の良い酸化反応を行っていることが特徴である。

これら酵素は、活性中心であるヘムとそれを取り囲む巨大なタンパク質から構成されている。X線結晶構造解析からタンパク質の詳細な構造が明らかにされ、酸化触媒反応に及ぼすこれら複雑なタンパク質構造の役割が明らかにされてきた (Figure 1-1, Figure 1-2.) [2]. チトクロム*c*ペルオキシダーゼではヒスチジン残基のイミダゾリル基が、P450camではシステイン残基のチオラート基がそれぞれヘムの近傍に位置し、中心鉄の第5座に軸配位している。これらイミダゾリル基やチオラート基のような塩基性軸配位子から鉄への電子供与が、ヘムに配位した共酸化剤の酸素-酸素結合を効率良くイオン解裂するために重要な役割を果たしていると考えられている。

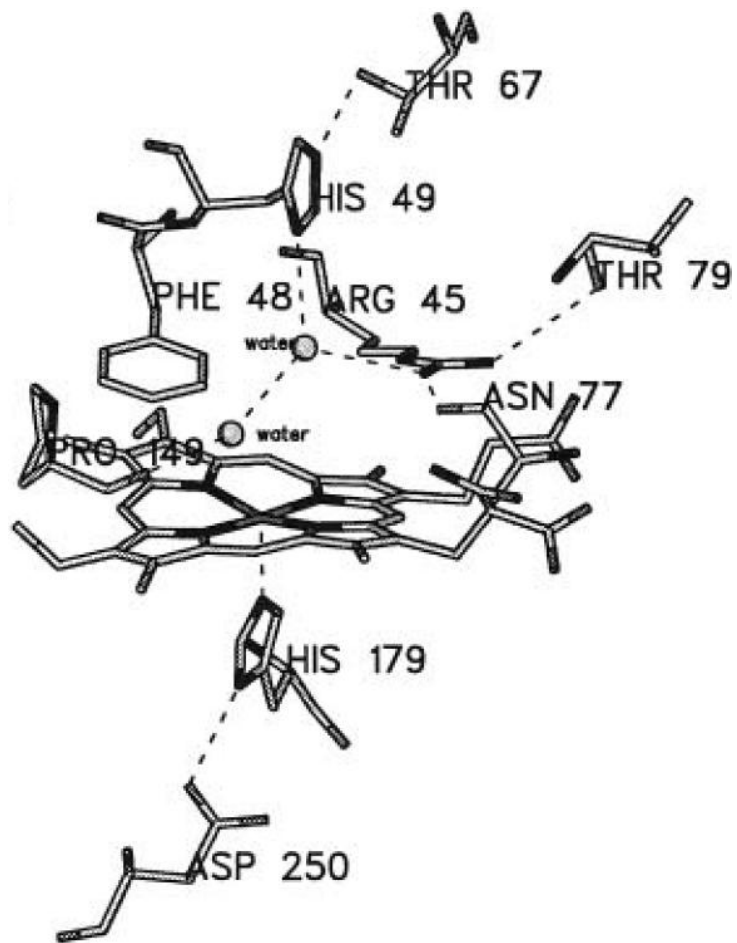


Figure 1-1. チトクロム *c* ペルオキシダーゼの活性中心近傍の構造

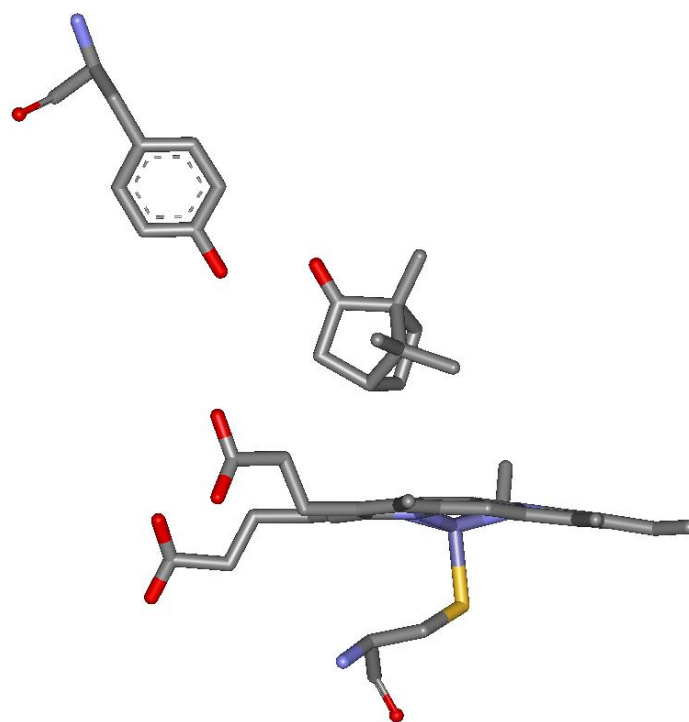
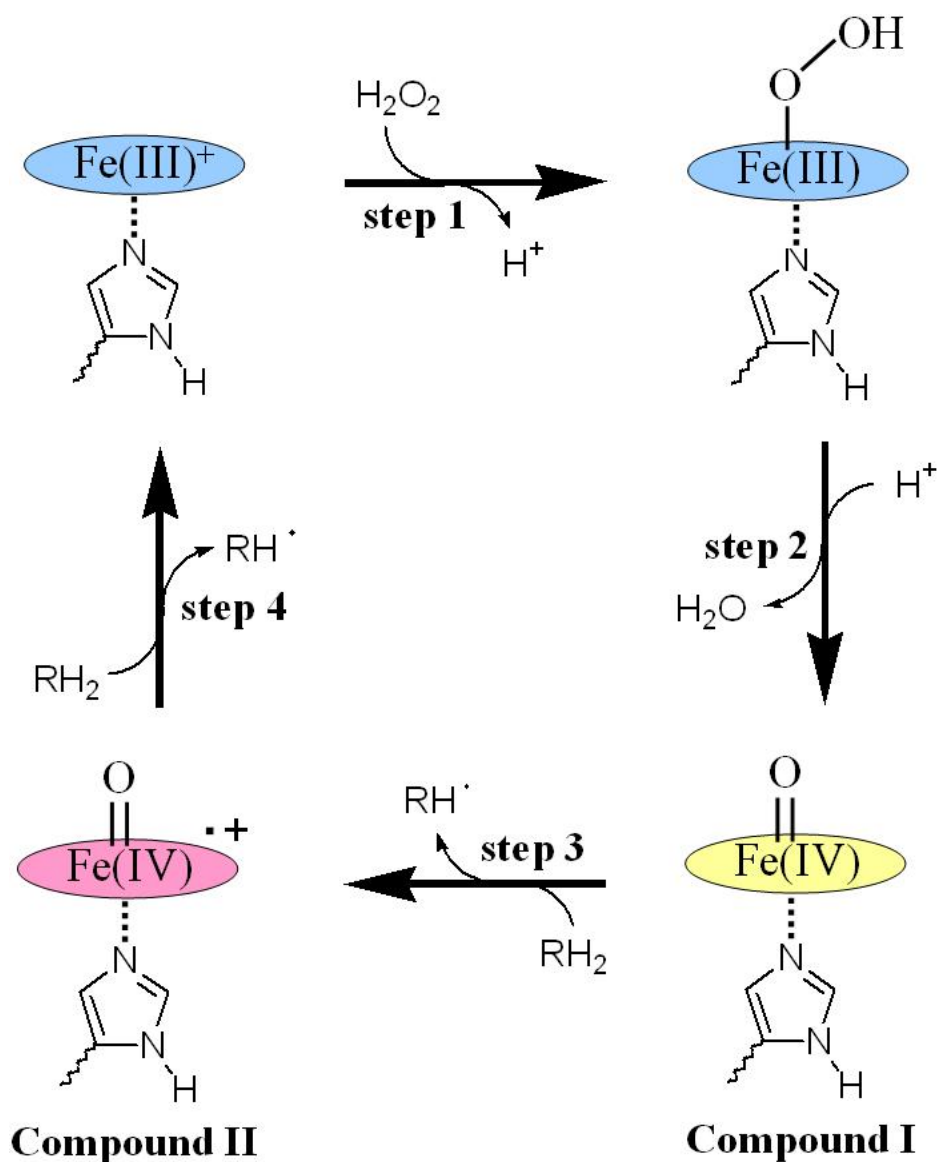


Figure 1-2. P450cam の活性中心近傍の構造

以下に天然のペルオキシダーゼと P450 の酸化触媒機構について説明する。

ペルオキシダーゼは過酸化水素を共酸化剤として酸化反応を触媒する酵素である。その触媒サイクルを **Scheme 1-2** に示す。基底状態ではヒスチジン残基のイミダゾリル基がヘムの中心鉄(III)の第 5 座に軸配位子として位置しており、第 6 座に共酸化剤である過酸化水素が配位する (**step 1**)。配位した過酸化水素の酸素-酸素結合をイオンの分解することにより、鉄(III)ポルフィリンは 2 電子分酸化を受け **Compound I** となる (**step 2**)。Compound I は中心金属が鉄(IV)、かつポルフィリン環上がカチオンラジカルになった状態となっており、基質を 1 電子分酸化することにより鉄(IV)オキソポルフィリン (**Compound II**) となる (**step 3**)。Compound II はさらに基質を 1 電子酸化することにより元の基底状態鉄(III)ポルフィリンに戻る (**step 4**)。



Scheme 1-2. ペルオキシダーゼの酸化触媒機構

この触媒サイクルにおける **step 2** での酸素-酸素結合の解裂は、イオンの解裂とラジカル的な解裂の2つのパターンの解裂が競争的に起こっている。この際、ペルオキシダーゼは、活性中心近傍のアミノ酸残基からの **push-pull** 機構 (**Figure 1-3**) と呼ばれる働きにより、イオン解裂が選択的に起こっている[3]。すなわち、活性中心鉄(III)に軸配位したヒスチジン残基のイミダゾリルからの電子供与効果(**push** 効果)と、鉄(III)に配位した過酸化水素の酸素原子近傍に位置するアルギニン残基のアンモニウムイオンからの電子吸引効果(**pull** 効果)が酸素-酸素結合のイオン解裂を促進させ、**Compound I** を選択的に生成している。また、軸配位したイミダゾリルはアスパラギン酸残基と水素結合することにより、プロトンが引き抜かれたイミダゾラート構造の寄与が大きく、電子供与効果を促進していると考えられている。

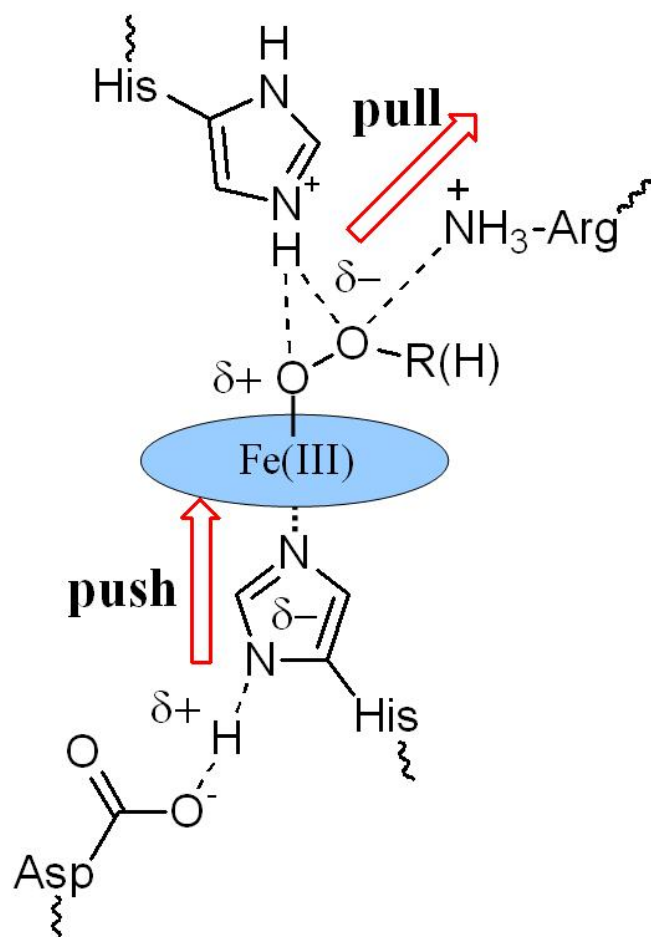
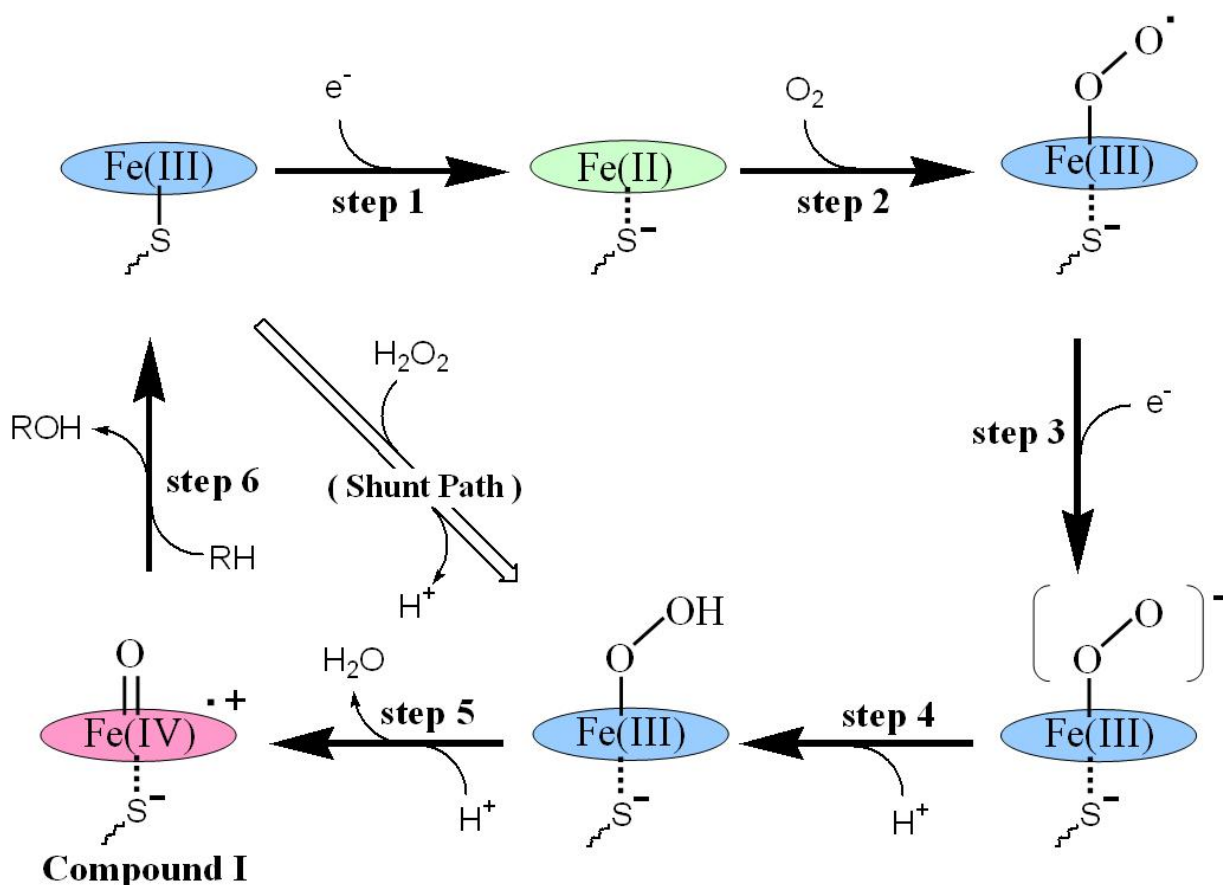


Figure 1-3. ペルオキシダーゼの push-pull 機構

酸素-酸素結合がイオンの解裂すると、基底状態鉄(III)ポルフィリンよりも2電子分高酸化状態の **Compound I** が生成し、一方、ラジカル的に解裂すると、基底状態よりも1電子分高酸化状態の **Compound II** が生成する。**Compound I** は **Compound II** よ

り酸化力が強く、かつ酸化数も高いので、効率の良い酸化反応を行うことができる。

次に P450 の触媒機構を **Scheme 1-3** に示す。P450 は塩基性軸配位子にシステイン残基のチオラート基を有し、酸素分子を共酸化剤として 1 原子酸素添加反応を触媒する酵素である。化学的には基底状態の鉄(III)ポルフィリンに直接過酸化水素水を作用させるとペルオキシダーゼと同様の過程で **Compound I** を生成することができる (**Shunt Path**)。天然の P450 は酸素分子を取り込むために、まず基底状態鉄(III)ポルフィリンが 1 電子還元を受け、鉄(II)ポルフィリンとなる (**step 1**)。鉄(II)ポルフィリンに酸素分子が配位し (**step 2**)、さらにもう 1 電子の還元を受けることによって配位した酸素分子が還元的に活性化される (**step 3**)。この活性化された酸素分子にプロトンが付加し (**step 4**)、ペルオキシダーゼと同様に酸素-酸素結合がイオンの的に解裂することにより **Compound I** と等価の高酸化状態鉄(IV)オキソポルフィリンπカチオンラジカルが生成する (**step 5**)。基質に酸素原子を添加する形で基質を 2 電子分酸化し、基底状態の鉄(III)状態に戻る (**step 6**)。



Scheme 1-3. P450 の酸化触媒機構

P450 では、配位した酸素分子の周りには非極性環境下にあり、2 電子、2 プロトンを受けて酸素分子の酸素-酸素結合を解裂する際、ペルオキシダーゼのような pull 効果

は作用せず、軸配位子であるチオラートからの push 効果のみで酸素-酸素結合を効率よくイオン解裂している。また、P450 は分子状酸素を活性化して Compound I から化学的に不活性なアルカンの水酸化反応を触媒しており、モデル触媒系を用いて Compound I を効率よく生成することが出来れば、有機合成的にも有用である。

1-2. 酸化触媒酵素のモデル研究

ペルオキシダーゼや P450 の構造や酸化触媒反応の仕組みを理解し、有機金属錯体として有機合成への応用を目指した様々なモデル研究が行われてきた[4]。その中でも軸配位子からの push 効果により効率よく酸化活性種を生成させるための試みについて以下に紹介する。

Groves, 渡辺らは天然のペルオキシダーゼモデルとして、合成鉄(III)ポルフィリンに塩基性軸配位子として様々なイミダゾールを添加して酸化触媒反応を検討した (Figure 1-2) [5]。テトラメジチル鉄(III)ポルフィリンに付加した過酸化物の酸素-酸素結合の解裂機構を調べた結果、メチル基のような電子供与性置換基を有するイミダゾールを軸配位子とした場合、反応速度およびイオン解裂選択性が飛躍的に増加することを確認した。このモデル研究により、天然における塩基性軸配位子からの push 効果の重要性が明らかにされた。このモデル研究では鉄(III)ポルフィリンに過酸化物が配位した状態を先に形成させてから、鉄(III)ポルフィリンと等量のイミダゾールを添加することで、モノイミダゾール配位体を調製している。通常、イミダゾールが配位していない鉄(III)ポルフィリンに1つ目のイミダゾールが配位するよりも、モノイミダゾール配位体にもう1つのイミダゾールが配位し易いため、ビスイミダゾール配位体が優先的に形成され、モノイミダゾール配位体の調製が困難である。鉄(III)ポルフィリンと等量の過酸化物の分解までは、先に過酸化物を添加しておけばイミダゾール5配位体を得ることは可能であるが、等量以上の過酸化物を分解する場合、先に過酸化物付加体を調製しておくことはできない。従って、安定に push 効果を得るためには、大過剰のイミダゾール存在下で酸化触媒反応を行う必要がある。しかしこの場合には、ビスイミダゾール配位体が主として生成するため、過酸化物の付加が妨げられる、あるいは系中に存在する過剰のイミダゾールが酸化反応を阻害するなどの問題点が生ずる。

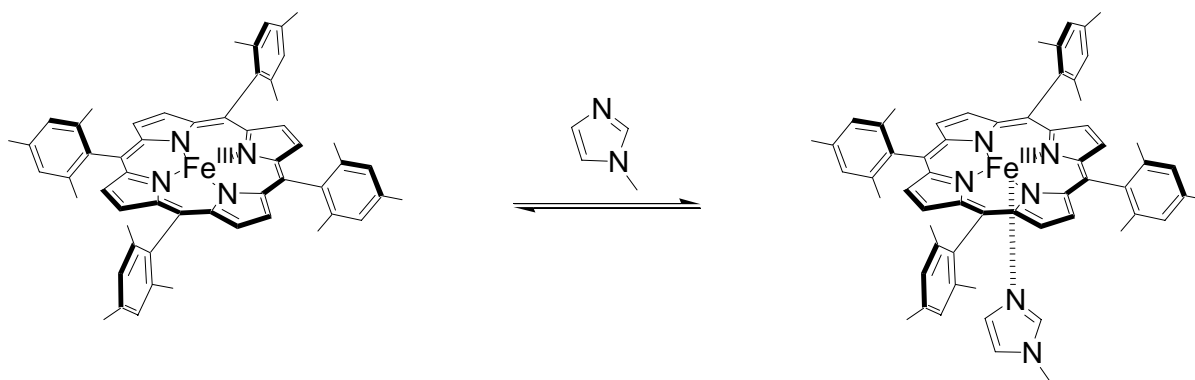


Figure 1-2. Groves, 渡辺らのモデル

このような状況を克服し、酵素と同様にイミダゾール 5 配位体を得る試みが行われてきた. Traylor らはポルフィリン環から伸ばしたアルキルイミダゾールを有するポルフィリン鉄錯体を合成した (**Figure 1-3**) [6]. これは、分子内で塩基性軸配位を可能にするペルオキシダーゼモデルであり、イミダゾール基がヘム近傍に存在するために、比較的安定に軸配位子したイミダゾール基からの **push** 効果が得られる. しかし、上述モデル同様に、鉄三価ポルフィリンにイミダゾールを 5 配位目だけに軸配位させた錯体 **2** を安定に調製することは困難であり、分子内と分子間でイミダゾールが配位した錯体 **3** も含めた平衡状態にあると報告されている. ヘムの 5 配位目のみにイミダゾールを配位させることができれば、6 配位目への過酸化物の配位を阻害せず、かつ過酸化物が配位した際、5 配位目からの **push** 効果を受けることができ、過酸化物を分解する際に酸素-酸素結合のイオン解裂を選択的、かつ効率良く行うことが可能となる. そのためには、ヘムの 5 配位目へのイミダゾールの配位平衡を大きくすることが鍵となり、これを可能にする分子設計ができれば有用な酸化触媒酵素モデルとなり得ると考えられる.

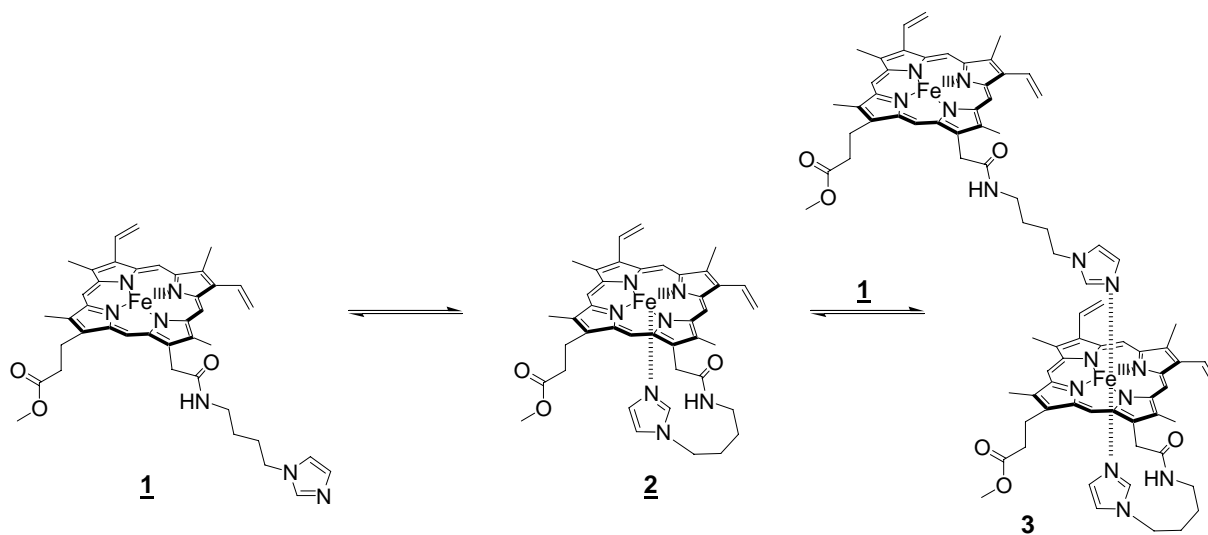


Figure 1-3. Traylor らのモデル

既に述べたように P450 は 5 配位チオラートを軸配位子に用いている。チオラートアニオンはより強い電子供与性が期待されることから、チオラートを軸配位子に用いたモデル触媒系が検討されている。樋口らは P450 のモデル化合物として Traylor らと同様な方法を用いて、分子内でチオラート配位するモデル化合物を合成した (**Figure 1-4**) [7]。チオラートはイミダゾールと同様に塩基性軸配位子としてへム鉄に軸配位するが、チオラートの硫黄原子はイミダゾールと異なり、過酸化物と直接反応して容易に酸化され、スルホキシドとなる。そこで、反応系中の過酸化物からチオラートを保護するように分子設計する必要がある。樋口らは、イミダゾリル基に比べてより不安定なチオラート基を保護するために、ポルフィリン平面の軸配位側に嵩高いピケットフェンスを導入することで安定なチオラート配位を可能にした。成田らも同様に、嵩高いビナフチル基をポルフィリンの置換基とすることで、チオラートの安定な配位に成功している (**Figure 1-5**) [8]。また、Woggon らは、チオラートの配位をほぼ固定する分子設計を行っている (**Figure 1-6**) [9]。これらチオラート配位錯体の電気化学測定により、天然の P450 の酸化触媒反応において、アニオンであるチオラートからの強い電子供与効果の重要性が明らかにされた。また、樋口らはイミダゾールが分子内配位するモデルと比較して、分子内配位のチオラートからの強い電子供与効果により、非常に高い選択性で過酸化物をイオン解裂することを報告した。この報告では、ポルフィリン触媒存在下に触媒と等量の過酸化物を添加して比較している。静電的に中性のイミダゾールが 5 配位錯体を形成し難いのに対して、アニオンであるチオラートはほぼ定量的に軸配位している。従って、軸配位子がアニオンであることによる push 効果そのものの増大の他に、軸配位子をアニオンにすることによる、安定な軸配

位を可能にしたという影響も大きいと考えられる. また, チオラートは酸性条件下ではプロトン化し, 軸配位性及びアニオンであることによる push 効果が著しく低下してしまう. このため, 過酸化物の分解により常に生じる酸の影響を考慮し, 反応系中に生じた酸を中和しなければチオラートとして安定に存在することができない.

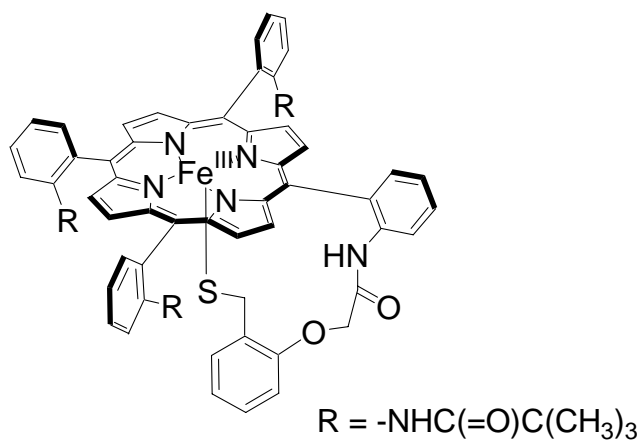


Figure 1-4. 樋口らのモデル

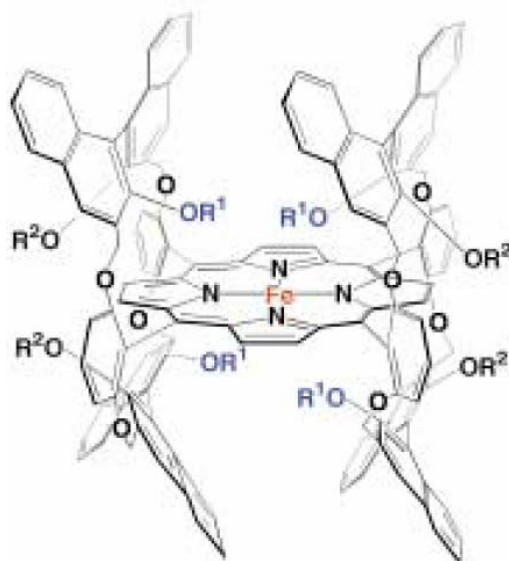


Figure 1-5. 成田らのモデル

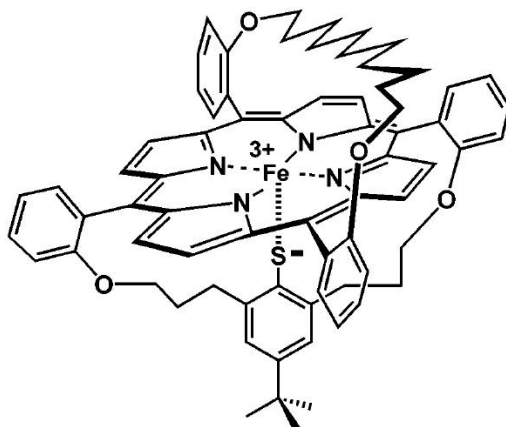


Figure 1-6. Woggon らのモデル

天然のペルオキシダーゼの軸配位子が、水素結合によりイミダズラート状態になっていることからアニオン軸配位子は有効であると考えられるが、人工的にこれを模倣するためには分子設計、合成が非常に困難である。また、アニオン軸配位子は容易にプロトン化されて静電的に中性となってしまうため、非常に高い酸化反応活性種を生成する条件下で、軸配位子のアニオン性を保持したまま触媒の等量以上の過酸化物を分解することは困難であると考えられ、高いターンオーバー数で触媒的な酸化反応を行うことはできない。そこで、静電的に中性の軸配位子が高い平衡でへムに配位し、安定に5配位錯体を形成させることができれば、実用性の高い触媒モデルになり得ると考えられる。このような観点から、本研究ではイミダゾールを軸配位子とする触媒系について新しい概念を導入することを目指した。

1-3. 金属ポルフィリン二量体の研究

小夫家らはメソ位にイミダズリル基を導入したポルフィリンを合成し、亜鉛[10] (Figure 1-7), マグネシウム[11], コバルト(II), コバルト(III) [12]で安定な二量体を形成することを見出している。これは、メソ位のイミダズリル基と中心金属が相補的に配位することにより高い平衡定数で二量体を形成するからである。平衡定数は 10^{11}M^{-1} に達し、通常のN-メチルイミダゾールの配位平衡定数 $10^3\sim 10^4\text{M}^{-1}$ に比べ $10^7\sim 10^8$ 倍に達している。これはイミダズリル-亜鉛の配位が相補的な距離・立体環境にあることその他、ポルフィリン分子間の π - π 相互作用により二量体構造が安定化されているものと考えられている。

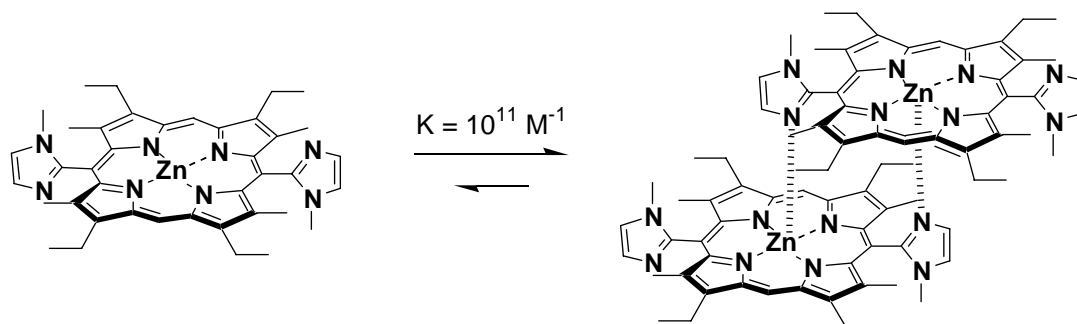


Figure 1-7. 亜鉛二量体

この特性を応用し、稲葉と小夫家はヘモグロビンモデルとして、酸素結合サイトを2点有するコバルト(II)ポルフィリン二量体を報告した (Figure 1-8). 酸素分子を可逆的に配位させるために、これまで鉄二価ポルフィリンやコバルト二価ポルフィリンに塩基性軸配位子としてイミダゾールを軸配位させた様々なモデル分子が報告されてきたが Co(II)の場合も、分子内のイミダゾリル基が2分子間で安定に配位結合することにより、2つの酸素結合サイトが提供されることを見出している.

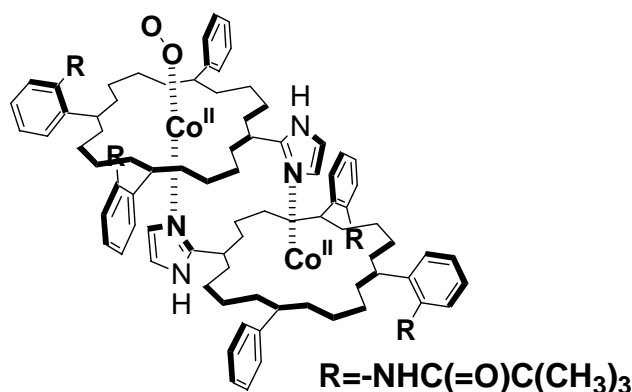


Figure 1-8. コバルト(II)二量体

1-4. 本論文の目的

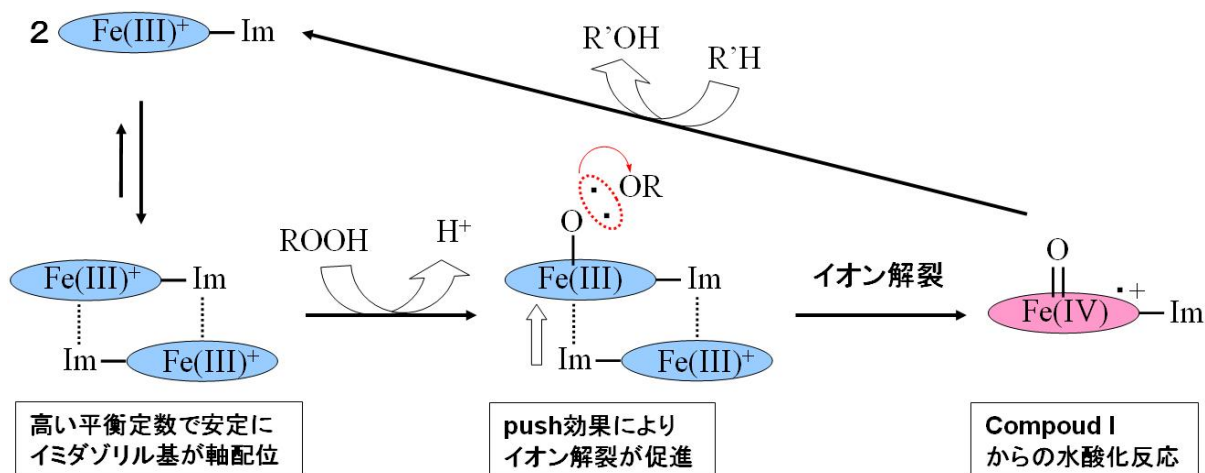
これまでに述べた幾つかのモデル研究の結果を踏まえ、本論文ではモノイミダゾリル置換鉄(III)ポルフィリンを用いて、その高い二量体形成能を期待して酸化反応触媒系を構築することを目指した. その利点は以下のように考えられる:

- 1) 触媒的な酸化反応中においても塩基性配位子が安定に軸配位構造を維持する必要がある. イミダゾラートやチオラートは強い push 効果が期待できる点では有利であるが、反応中にプロトン化を受け易く、また特に後者は酸化耐性が弱いので、

過剰の共酸化剤を使用して基質の触媒的酸化条件を行おうとする系では使用に耐えない。その点でイミダゾリル基は塩基性配位子として優れている。

- 2) イミダゾリル置換金属ポルフィリンは既に幾つかの金属イオン種を用いて相補的二量体を形成することが知られている。Zn(II), Mg(II), Co(II), Co(III)はいずれも大きな平衡定数を示すが、それは配位子-金属イオン間の距離、空間的相補性と大きな π 電子の広がりをもつポルフィリン分子間のスタッキング相互作用に由来するものであり、設計したイミダゾリル置換ポルフィリン Fe(III)についても同様に期待することができる。
- 3) イミダゾリル-金属間の相補的二量体はその構造上 5 配位構造しか許されない。従って 5 配位構造よりも 6 配位構造が安定な Fe(III)金属イオンの配位化学上の特徴にも拘わらず、イミダゾリル 5 配位体のみが生成するものと期待される。これは従来のモデル研究において、(配位平衡定数が小さく、大過剰に用いることが必要で、そのため) 過剰のイミダゾール添加が酸化反応に及ぼす負の効果が見られた点と基本的な違いがあり、効果的な酸化反応特性に繋がると考えられる。

以上の観点からイミダゾリル鉄(III)ポルフィリンは、相補的な配位により高い平衡定数で二量体を形成し、分子間でイミダゾリル基からの push 効果により、配位した共酸化剤の酸素-酸素結合を効率よくイオン解裂し Compound I を生成すると期待できる。



Scheme 1-4. イミダゾリル-鉄間の相補的配位二量体からなる Compound I の生成

このようにして調製した触媒系を用いて、本論文ではポルフィリンに各種置換基を導入して Compound I 生成に対する電子効果を検討する。また、これらモデル触媒を利用する酸化反応のうち最も興味深いと考えられる、アルカンに対する 1 原子酸素添加能について検討する。また、反応活性種として機能する Compound I の構造をスペ

クトルの的に同定することも重要な研究目標である。

1-5. 参考文献

1. (a) M. Sono, M.P. Roach, E.D. Coulter, J.H. Dawson, *Chem. Rev.* 96 (1996) 2841.
(b) B. Meunier, *Chem. Rev.* 92 (1992) 1411.
2. (a) A. Henriksen, A.T. Smith, M. Gajhede. *J. Biol. Chem.* 274 (1999) 35005.
(b) T.L. Poulos, B.C. Finzel, A.J. Howard, *J. Mol. Biol.* 195 (1987) 687.
3. (a) S. Ozaki, M.P. Roach, T. Matsui, Y. Watanabe, *Acc. Chem. Res.* 34 (2001) 818.
(b) B.C. Finzel, T.L. Poulos, J. Kraut, *J. Biol. Chem.*, 259, (1984) 13027.
4. (a) K.A. Lee, W. Nam, *J. Am. Chem. Soc.* 119 (1997) 1916.
(b) W. Nam, H.J. Lee, S.Y. Oh, C. Kim, H.G. Jang, *J. Inorg. Biochem.* 80 (2000) 219.
5. J.T. Groves, T.E. Nemo, R.S. Myers, *J. Am. Chem. Soc.* 101 (1979) 1032.
6. T.G. Traylor, W.A. Lee, D.V. Stynes, *J. Am. Chem. Soc.* 106 (1984) 755.
7. (a) T. Higuchi, K. Shimada, N. Maruyama, M. Hirobe, *J. Am. Chem. Soc.* 115 (1993) 7551.
(b) N. Suzuki, T. Higuchi, T. Nagano, *J. Am. Chem. Soc.* 124 (2002) 9622.
8. E. Matsui, Y. Naruta, F. Tani, Y. Shimazaki. *Angew. Chem.Int. Ed.* 42 (2003) 2744.
9. W.D. Woggon, *Acc.Chem. Res.* 38 (2005) 127.
10. Y. Kobuke, H. Miyaji, *J. Am. Chem. Soc.* 116 (1994) 4111.
11. Y. Kobuke, H. Miyaji, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* 69 (1996) 3563.
12. Y. Inaba, Y. Kobuke, *Tetrahedron* 60 (2004) 3097.

第2章 酸化触媒モデルの設計と合成

2-1. はじめに

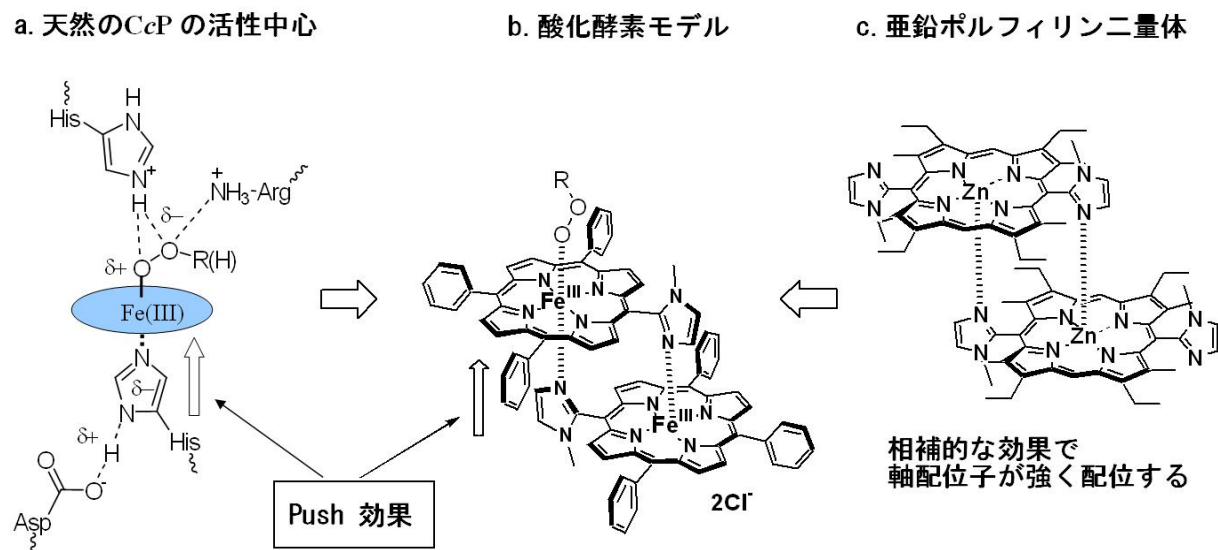


Figure 2-1. 酸化酵素触媒モデルの設計

ペルオキシダーゼはヘムの近傍にヒスチジン残基のイミダゾリル基が位置するタンパク質構造になっている (Figure 2-1a). ヘムの中心金属イオン鉄(III)に安定に軸配位したイミダゾリル基からの電子供与が、過酸化水素の酸素-酸素結合を効率よくイオン解裂するために重要な役割を果たしている。

本研究ではポルフィリンの1つのメソ位にイミダゾリル基を導入することで、分子内に塩基性軸配位子を有し、かつ高い平衡定数でイミダゾリル基を中心鉄(III)に配位させることを目的として、モノイミダゾリルトリアリール鉄(III)ポルフィリンを新規の酸化触媒酵素モデルとして設計、合成した (Figure 2-1b). 本化合物はイミダゾリル-鉄間の相補的な配位結合により、モノイミダゾリル配位二量体を形成することが可能である (Figure 2-1c). 今回、①置換基からの電子供与効果がイミダゾリルの配位に及ぼす影響を調べるために、トリアリール部位をペンタフルオロフェニル基 (TPFPP), フェニル基 (TPP), メジチル基 (TMP) と変えた3種類のポルフィリン ImTPFPP-Fe(III), ImTPP-Fe(III), ImTMP-Fe(III)を合成した. ②また、対アニオンがモノイミダゾール配位二量体の形成に及ぼす影響を調べるために、ImTPP-Fe(III)でクロリド (Cl) 体とパークロラート (ClO₄) 体の2種類の異なる対アニオンを有する鉄(III)ポルフィリンを調製し、計4種類のポルフィリン金属塩を合成し、各イミダゾール置換体に対応するテトラアリール鉄(III)ポルフィリンと比較検討を行った (Figure 2-2). 置換基からの電子吸引力はペンタフルオロフェニル基が最も大きく、フェニル基、メ

ジチル基と小さくなる．従って，ポルフィリン環の電子密度は TPFPP < TPP < TMP の順に小さくなり，この順に塩基性軸配位子が安定に軸配位すると考えられる．また，対アニオンが強く軸配位する Cl 体に対して ClO₄ 体は対アニオンが軸配位せずに遊離しているため，Im の配位が阻害されず安定に二量体を形成すると考えられる．これらを検討するために，各種鉄(III)ポルフィリンの合成を行った．

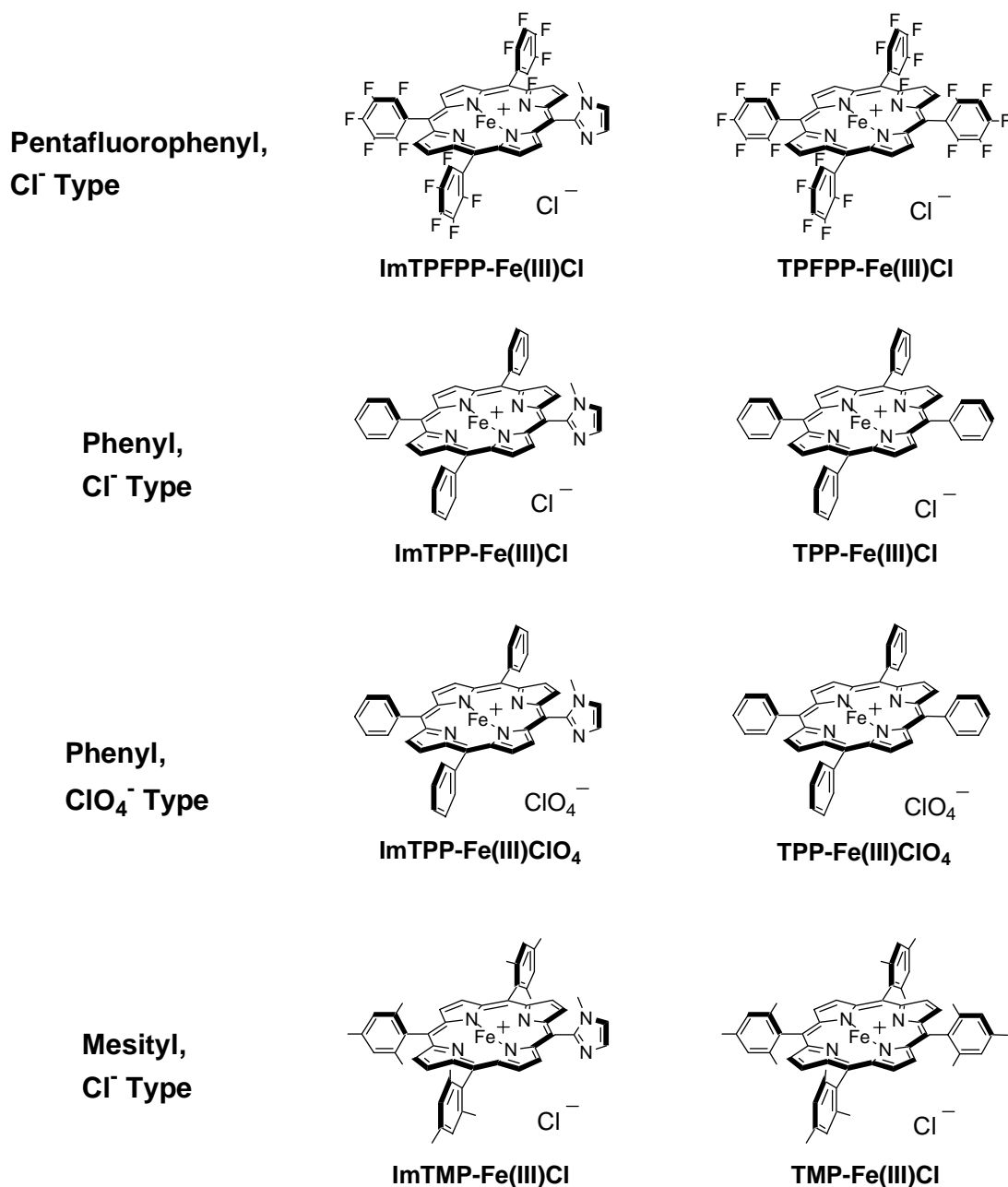
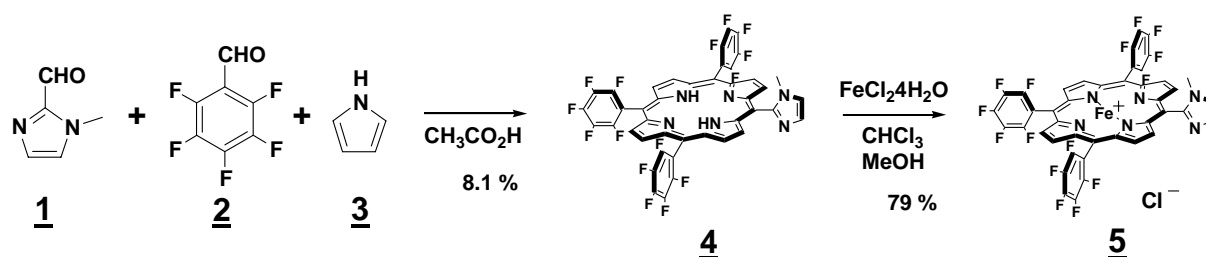


Figure 2-2. 合成ポルフィリンの構造

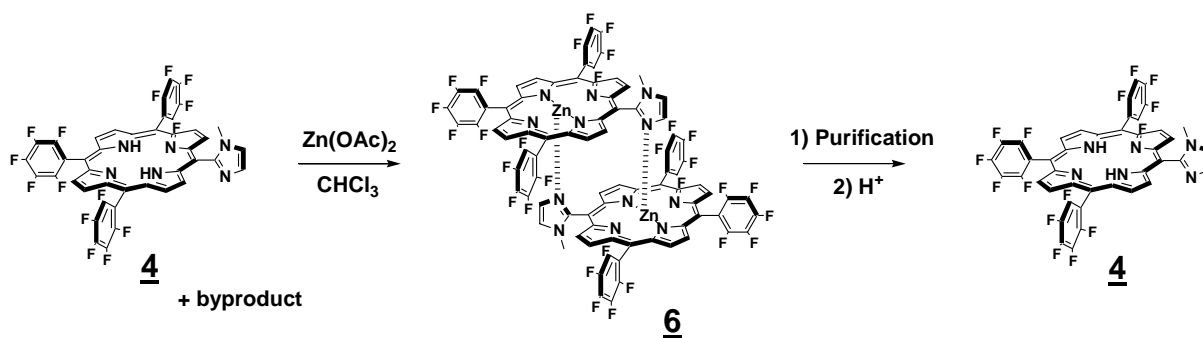
2-2. 結果と考察

置換基にペンタフルオロフェニル基を有するポルフィリンのフリーベース体は、Adler 法により合成した (Scheme 2-1-1). プロピオン酸溶液中, イミダゾールアルデヒド **1** とペンタフルオロベンズアルデヒド **2** の混合溶液中にピロール **3** を加え, 縮合環化反応により, 目的のモノイミダズリル置換体 **4** を 8.1 % の収率で合成することができた.



Scheme 2-1-1. ImTPFPP-Fe(III)Cl の合成

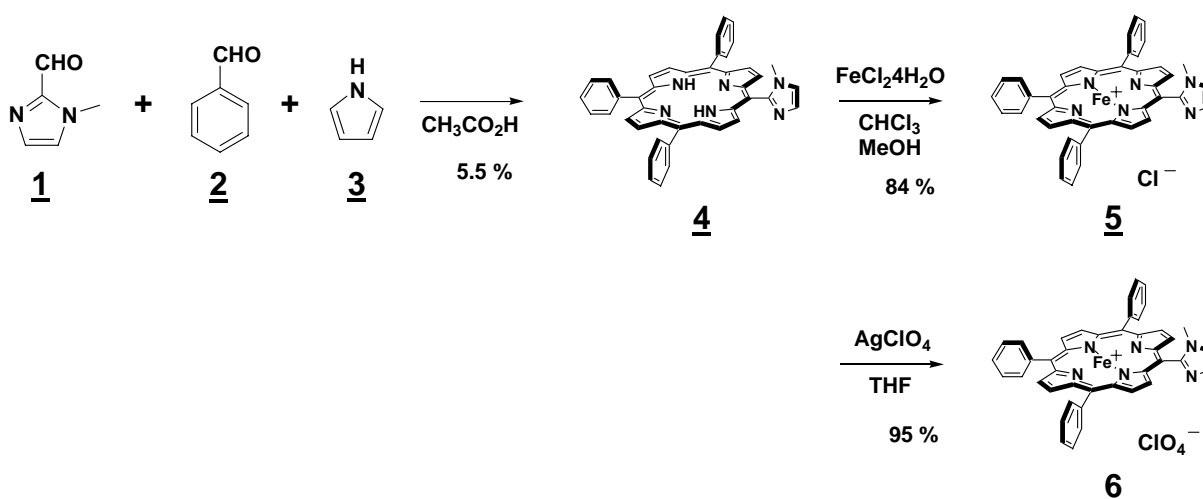
フリーベース体を合成した際, 副生成物としてメソ位のイミダズリル基の数が異なるポルフィリンおよびタールが生成した. 目的のモノイミダズリル置換体と他のポルフィリン副生成物は, 分子内に導入された極性基であるイミダズリル基の数で大きく極性が異なるため, フリーベース体のままシリカゲルカラムクロマトグラフィーで分離した. この精製の際に極性の違いで分離することのできなかつた一部のタールが混在したまま, さらに精製するためにフリーベース体に亜鉛を導入した (Scheme 2-1-2). モノイミダズールポルフィリンの亜鉛体は, 二分子間で相補的に配位結合して亜鉛ポルフィリン二量体を形成し, 非極性溶媒中では安定に二量体構造を保っている. また, 極性基であるイミダズリル基が亜鉛に配位結合するため, 二量体分子ではシリカゲルとの相互作用が大きく低下し, ベンゼンのような非極性溶媒のみでシリカゲルカラムから溶出できる. この操作によりモノイミダズリル置換体と同程度の極性を有するタールを容易に分離精製することができた. 精製したモノイミダズリル亜鉛ポルフィリンに酸を作用させて脱亜鉛し, フリーベース体に戻した.



Scheme 2-1-2. ImTPFPFPP の亜鉛導入による精製

このフリーベース体 **4** に塩化鉄を作用させて鉄を導入し、クロロホルム-ヘキサン溶液中で再沈殿することにより、目的の鉄(III)クロリド体 **5** を 79 % の収率で得た。

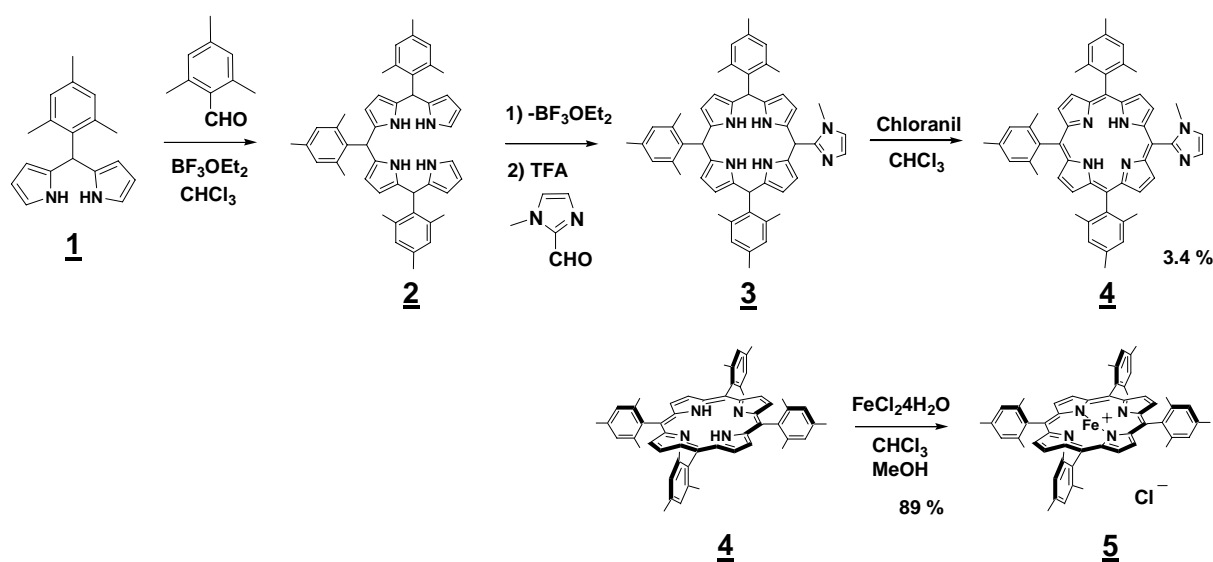
置換基にフェニル基を有するポルフィリンのフリーベース体もペンタフルオロタイプと同様に、Adler 法により合成することができた (Scheme 2-2)。プロピオン酸溶液中、イミダゾールアルデヒド **1** とベンズアルデヒド **2** の混合溶液中にピロール **3** を加え、縮合環化反応により、目的のモノイミダズリル置換体 **4** を 5.5 % の収率で合成することができた。TPFPFPP タイプと同様に一度フリーベース体に亜鉛を導入し、亜鉛二量体錯体の状態で精製した。フリーベース体 **4** に塩化鉄を作用させて鉄を導入し、クロロホルム-ヘキサン溶液中で再沈殿することにより、目的の鉄(III)クロリド体 **5** を 84 % の収率で得た。さらに、THF 溶液中、鉄(III)クロリド体 **5** に過塩素酸銀を作用させ、アニオン変換反応を行い、パークロリド体 **6** を 95 % の収率で合成した。



Scheme 2-2. ImTPP-Fe(III)Cl, ImTPP-Fe(III)ClO₄ の合成

メジチル基のように、ポルフィリンのメソ位に導入するアリール基のオルト位が嵩

高いポルフィリンは Adler 法では合成することができない。Lindsey らは BF_3 を酸触媒として用い、クロラニルで酸化させることにより、テトラメジチルポルフィリンが合成できることを報告している[1]。しかし、イミダゾールアルデヒドは BF_3 を酸触媒として反応させることができなかった。そこで、モノイミダゾリル置換体を合成するために、Lindsey らの方法を参考にして、2段階の縮合反応を検討した (Scheme 2-3)。すなわち、嵩高いメジチルアルデヒドを反応させる際は BF_3 を酸触媒として、 BF_3 では反応不活性なイミダゾールアルデヒドを反応させる際には TFA を酸触媒として用いた。まず、メジチルジピロメタン **1** を合成し一度精製した。次に反応中にメジチルトリピラン **2** ができることを期待し、 BF_3 を酸触媒としてメジチルジピロメタンとメジトアルデヒドを 2:1 で反応させ、反応溶液を重曹カラムに通して酸触媒を失活させ、生成したメジチルトリピランとイミダゾリルアルデヒドが反応することを期待してそのまま過剰のイミダゾールアルデヒドと酸触媒として TFA を加えて反応を再開した。生成したポルフィリノーゲンにクロラニルを加え酸化させ、モノイミダゾリルトリメジチルポルフィリン **4** を 3.4% の収率で合成した。 BF_3 のみや TFA のみでは目的の置換基を有するポルフィリンは生成しなかったが、2段階で縮合環化させることにより目的物を合成することができた。フリーベース体 **4** に塩化鉄を作用させ鉄を導入し、クロロホルム-ヘキサン溶液中で再沈殿することにより、目的の鉄(III)クロリド体 **5** を 89% の収率で得た。



Scheme 2-3. ImTMP-Fe(III)Cl の合成

TPFPF, TPP, TMP の各テトラアリアルポルフィリンは、モノイミダゾリル置換体を合成する縮合環化反応の際に副生成物として得られるので、そのフリーベース体を単離精製し、モノイミダゾリル置換体と同様の手法で鉄の導入及びアニオン変換を行

い合成した。

2-3. まとめ

酸化触媒酵素モデルとしてメソ位の1つにイミダゾリル基を導入し、残りの3つのメソ位にそれぞれメジチル基、フェニル基、ペンタフルオロフェニル基を有する3種類の鉄(III)ポルフィリンの合成に成功した。また、対アニオンの影響を調べるため、TPP-Fe(III)の対アニオンがCl⁻, ClO₄⁻である2種類の鉄(III)ポルフィリンの合成に成功した。これらモデル分子の酸化触媒能及び構造評価を次章以降で検討した。

2-4. 実験項

物質

使用した全ての市販試薬は、別途記載しない限り直接実験に用いた。1-メチルイミダゾール、塩化メチレンは、CaH₂存在下にて蒸留精製した。フェニル過酢酸 (PPAA) は文献の手法に従って合成した[2]。2,4,6-tri-*t*-butylphenol はエタノールから再結晶することにより精製した。TPFPP, TPP のフリーベース体は Adler 法により合成した。TMP は文献の手法に従って合成した[3]。

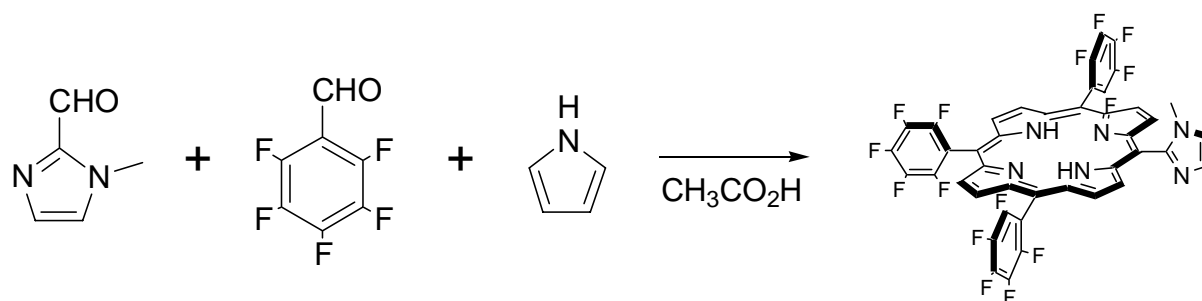
測定

¹H および ¹⁹F NMR スペクトルは JEOL JNM-ECP 600 分光計 (600 MHz) を用いて測定し、重クロロホルム (CDCl₃), 重アセトニトリル (acetonitrile-d₃) を測定溶媒とした。¹H のケミカルシフトは、CDCl₃ 溶液の場合、内部標準物質としてテトラメシチルシラン (TMS) を基準とし、acetonitrile-d₃ 溶液の場合、残留プロトンピーク (1.96 ppm) を基準とした。¹⁹F のケミカルシフトは、外部参照物質としてトリフルオロ酢酸 (-76.5 ppm) を基準とした。紫外可視吸収スペクトル (UV-vis) は Shimadzu UV-3000 PC 分光計を用いて測定した。蛍光スペクトルは Hitachi F-4500 分光計を用いて測定した。MALDI-TOF マススペクトルは Perseptive Biosystems Voyager DE-STR もしくは Shimadzu AXIMA を用いて測定し、マトリックスとしてジスラノールを用いた。TLC はシリカゲル 60 F₂₅₄ (Merck) を担体とするガラスプレートを用い、shortUV (254 nm)

および long (365 nm) を用い、その他は可視で判断した。カラムクロマトグラフィーはシリカゲル 60 N (Kanto Chemical, spherical, neutral, 63-210 μm) を担体に用いた。ガスクロマトグラフィーは Shimadzu GC-14B gas chromatograph の FID 検出を用い、キャピラリーカラム (0.25 mm \times 30 m) の充填剤としてジメチルポリシラン (DB-1, J&W Scientific) を使用した。

合成

5-(1-Methyl-2-imidazolyl)-10,15,20-tris(pentafluorophenyl)porphyrin, ImTPFPPH₂

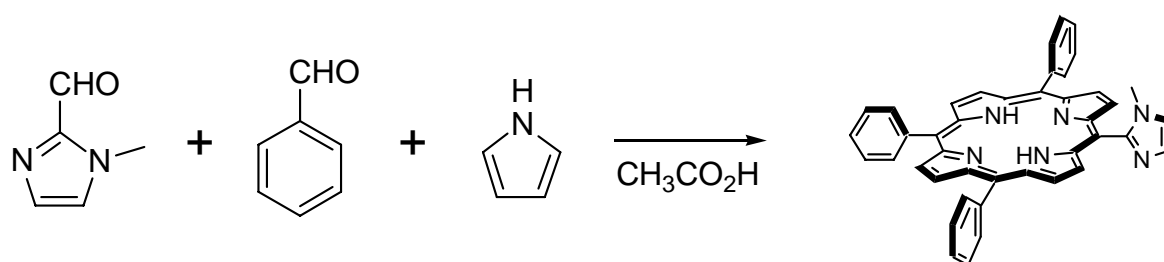


1-メチル-2-イミダゾールカルボキシアルデヒド[4] (93.6 mg, 0.85 mmol, 1.0 eq.), ペンタフルオロベンズルデヒド (500 mg, 2.55 mmol, 3.0 eq.) をプロピオン酸 (50 mL) に溶解した。この溶液を沸騰するまで加熱し、ピロール (228 mg, 3.40 mmol, 4.0 eq.) を素早く加え、4 時間加熱還流した後、溶媒を減圧留去した。得られた残留物を酢酸エチル (100 mL) に溶解させ、飽和重曹水で 2 回、飽和食塩水で 1 回洗浄し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧留去した。得られた残留物中には、テトラアリアルポルフィリン、目的のモノイミダゾールトリアルポルフィリン、その他複数のイミダゾリル基を有するポルフィリンが含まれた。この混合物を、クロロホルム/アセトン (10:1) 混合溶媒を抽出溶媒としたシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製した。最も極性の低いテトラアリアルポルフィリンが最初に溶出し、続いて目的物を含む混合物 (82.5 mg) を分取した。この混合物中には、目的物の他に同等の極性を有する多くの副生成物が含まれた。そこで、モノイミダゾールポルフィリンのフリーベース体を一度亜鉛錯体にし、亜鉛とイミダゾリル基とを相補的に配位結合させることにより極性を下げ、副生成物と目的物を極性で分離することとした。目的物を含む混合物をクロロホルム (50 mL) に溶解させ、酢酸亜鉛の飽和メタノール溶液 (2.0 mL) を加えた。この反応溶液を室温で 5 時間攪拌し、有機層の溶媒を減圧留去した。得られた残留物を酢酸エチル (100 mL) に溶解させ、飽和重曹水で 2 回、飽和食

塩水で1回洗浄し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧留去した。得られた残留物を、ベンゼンを溶出溶媒としたシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、目的物の亜鉛錯体 (66.6 mg) を得た。得られた亜鉛錯体をクロロホルム (50 mL) に溶解させ、35%濃塩酸水溶液 (0.5 mL) のメタノール溶液 (2.0 mL) を加え、室温で5時間攪拌した。反応混合物を飽和重曹水で2回、飽和食塩水で1回洗浄し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧留去した。得られた残留物をクロロホルム/アセトン (9:1) 混合溶媒を溶出溶媒としたシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、目的物 (61.5 mg, 0.0692 mmol, 8.1 %) を紫色光沢固体として得た。

^1H NMR (600 MHz, CDCl_3) δ -2.91 (s, 2H, NH), 3.47 (s, 3H, imidazole-Me), 7.52 (d, J = 1.2 Hz, 1H, imidazole), 7.70 (d, 1H, J = 1.2 Hz, imidazole), 8.88 (br, 2H, pyrrole), 8.91 (br, 4H, pyrrole), 8.94 (br, 2H, pyrrole); ^{19}F NMR (564 MHz, CDCl_3) δ -162.43 (ddd, J = 24.3, 20.9, 7.3 Hz, 2F, phenyl-*m*), -162.27 (ddd, J = 24.3, 24.3, 10.2 Hz, 1F, phenyl-*m*), -162.07 (ddd, J = 24.3, 24.3, 10.2 Hz, 1F, phenyl-*m*), -161.93 (ddd, J = 24.3, 20.9, 7.3 Hz, 2F, phenyl-*m*), -152.20 (td, J = 20.9, 10.7 Hz, 2F, phenyl-*p*), -152.16 (td, J = 24.3, 7.3 Hz, 1F, phenyl-*p*), -137.60 (dd, J = 24.3, 10.7 Hz, 2F, phenyl-*o*), -137.51 (dd, J = 24.3, 7.3 Hz, 1F, phenyl-*o*), -137.04 (dd, J = 24.3, 10.7 Hz, 2F, phenyl-*o*), -137.03 (dd, J = 24.3, 7.3 Hz, 1F, phenyl-*o*); MALDI-TOF MS m/z 889.6 ($\text{M}+\text{H}^+$), Calcd for $\text{C}_{42}\text{H}_{15}\text{F}_{15}\text{N}_6$, 888.1; UV-vis (CHCl_3) λ_{max} 415(1), 507(0.074), 585(0.024), 637(0.0029) nm; Fluorescence (λ_{Ex} 415 nm, CHCl_3) λ_{Em} 641, 710 nm.

5-(1-Methyl-2-imidazolyl)-10,15,20-triphenylporphyrin, ImTPPH₂

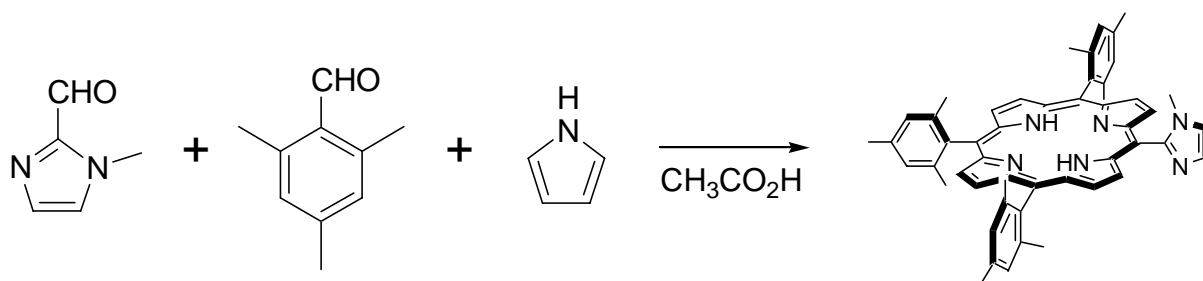


1-メチル 2-イミダゾールカルボキシアルデヒド (5.0 g, 45.4 mmol, 1.0 eq), ベンズアルデヒド (16.9 g, 159 mmol, 3.5 eq) をプロピオン酸 (700 mL) に溶解した。この溶液にピロール (13.7 g, 204 mmol, 4.5 eq) をゆっくり滴下し、30 分間加熱還流し、溶媒を減圧留去した。得られた残留物を酢酸エチル (500 mL) に溶解し、飽和重曹水で3回、飽和食塩水で1回洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧留去した。得られた残留物をクロロホルム/アセトン (9:1) の混合溶媒を溶出溶媒としたシリカゲル

カラムクロマトグラフィーで分離精製し、目的物 (1.55 g, 2.51 mmol, 5.5 %) を紫色光沢固体として得た。

$^1\text{H NMR}$ (600 MHz, CDCl_3) δ -2.77 (s, 1H, NH), 3.44 (s, 3H, imidazole-Me), 7.47 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H, imidazole), 7.67 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H, imidazole), 7.73-7.81 (m, 9H, phenyl), 8.15-8.26 (m, 6H, phenyl), 8.78 (d, $J = 4.2$ Hz, 2H, pyrrole), 8.84 (s, 4H, pyrrole), 8.90 (d, $J = 4.2$ Hz, 2H, pyrrole); MALDI-TOF MS m/z 619.2 ($\text{M}+\text{H}^+$), Calcd for $\text{C}_{42}\text{H}_{30}\text{N}_6$, 618.3; UV-vis (CHCl_3) λ_{max} 418(1), 515(0.054), 550(0.019), 588(0.018), 644(0.0086) nm; Fluorescence (λ_{Ex} 418 nm, CHCl_3) λ_{Em} 647, 711 nm.

5-(1-Methyl-2-imidazolyl)-10,15,20-trimesitylporphyrin, ImTMPH₂

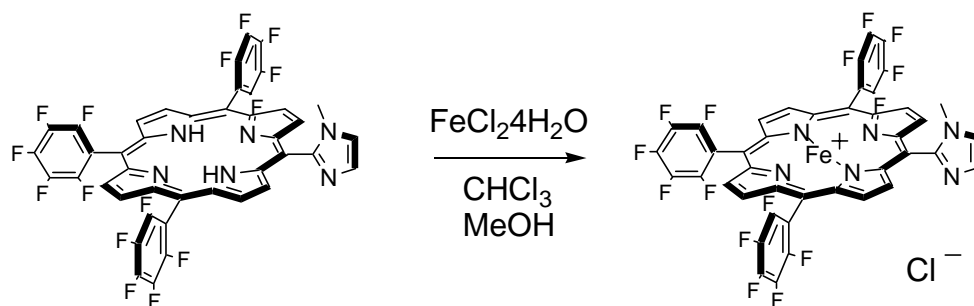


表題の化合物は、対応するアルデヒドとピロールをプロピオン酸中で縮合環化させる Adler 法で合成することができないので、ジピロメタン法[5]を改良した手法で合成した。メジチルジピロメタン (528 mg, 2.0 mmol, 2.0 eq), メジチルアルデヒド (148 mg, 1.0 mmol, 1.0 eq) をクロロホルム (100 mL) に溶解させ、三フッ化ホウ素ジエチルエーテル錯体 (280 mg, 2 mmol, 2.0 eq)を加え、室温で1時間攪拌した。この段階でトリメジチルテトラピロールの生成を MALDI-TOF マススペクトルで確認した。この反応溶液中の酸を中和するために、固体の重曹を充填したカラムに反応溶液を通過させ、クロロホルム (100 mL) で溶出した。溶出溶液に 1-メチル 2-イミダゾールカルボキシアルデヒド (110 mg, 1.0 mmol, 1.0 eq) を溶解させ、トリフルオロ酢酸 (230 mg, 2.0 mmol, 2.0 eq) を加えて室温で3時間攪拌した。この反応混合物を飽和重曹水で2回、飽和食塩水で1回洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、有機層の溶媒を減圧留去した。得られた残留物をクロロホルム/アセトン (9:1) の混合溶媒を溶出溶媒としたシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、目的物を含む混合物 (41.2 mg) を得た。得られた混合物中の不純物は目的物を亜鉛錯体にしてから分離することとした。この混合物をクロロホルム (50 mL) に溶解させ、酢酸亜鉛の飽和メタノール溶液を (1.0 mL) 加え、室温で3時間攪拌した。反応溶液の色が薄くなり、薄茶色透明溶液に紫色

固体が懸濁した状態となった。この反応懸濁液をろ過し、クロロホルムで洗浄することによりろ過物に紫色光沢固体として亜鉛錯体を得た。得られた亜鉛錯体をクロロホルム (50 mL) に懸濁させ、35%濃塩酸(0.5 mL) のメタノール溶液 (2.0 mL) を加えて、室温で5時間攪拌した。反応混合物を飽和重曹水で2回、飽和食塩水で1回洗浄し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、有機層の溶媒を減圧留去した。得られた残留物をクロロホルム/アセトン (9:1) の混合溶媒を溶出溶媒としたシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、目的物 (27 mg, 0.0362 mmol, 3.6 %) を紫色光沢固体として得た。

$^1\text{H NMR}$ (600 MHz, CDCl_3) δ -2.56 (s, 1H, NH), 1.79 (s, 6H, mesityl-Me), 1.84 (s, 3H, mesityl-Me), 1.89 (s, 6H, mesityl-Me), 1.93 (s, 3H, mesityl-Me), 2.62 (s, 9H, mesityl-Me), 3.47 (s, 3H, imidazole-Me), 7.23-7.26 (m, 2H, mesityl), 7.27-7.29 (m, 4H, mesityl), 7.45 (s, 1H, imidazole), 7.64 (s, 1H, imidazole), 8.63 (br-s, 2H, pyrrole), 8.65 (br-s, 2H, pyrrole), 8.72 (br-s, 2H, pyrrole); MALDI-TOF MS m/z 745.2 ($\text{M}+\text{H}^+$), Calcd for ($\text{C}_{51}\text{H}_{48}\text{N}_6$) 744.4; UV-vis (CHCl_3) λ_{max} 420(1), 516(0.052), 550(0.016), 589(0.018), 645(0.0078) nm; Fluorescence (λ_{Ex} 420 nm, CHCl_3) λ_{Em} 647, 714 nm.

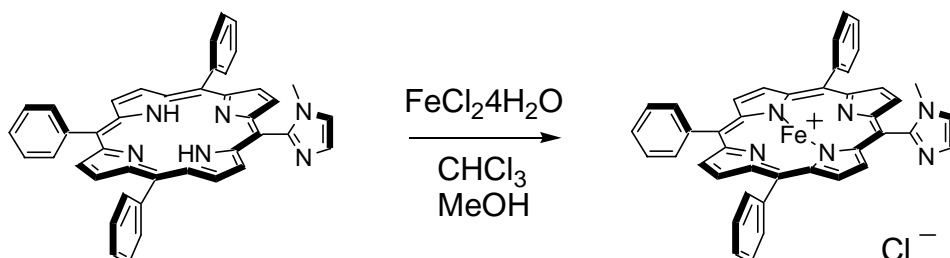
Chloro [5-(1-methyl-2-imidazolyl)-10,15,20-tripentafluorophenylporphyrinato]iron(III), ImTPFPP-Fe(III)Cl



ImTPFPPH₂ (61.5 mg, 0.0692 mmol, 1.0 eq) と過剰の塩化鉄(II)4水和物 (138 mg, 0.692 mmol, 10 eq) を、アセトニトリル (20 mL) に室温で溶解し、5時間加熱還流した後、溶媒を減圧留去した。得られた残留物をクロロホルム (50 mL) に溶解し、1Nの塩酸水溶液で2回、飽和食塩水で1回洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、有機層の溶媒を減圧留去した。得られた残留物をクロロホルム/ヘキサンから再沈殿することにより精製し、目的物 (53.3 mg, 0.055 mmol, 79%) を深緑色固体として得た。

MALDI-TOF MS m/z 942.7(M^+), 978.2 ($\text{M}+\text{Cl}+\text{H}^+$), 1885.0 ($2\text{M}+\text{H}^+$), Calcd for $\text{C}_{42}\text{H}_{13}\text{F}_{15}\text{FeN}_6$, 942.0; UV-vis (CHCl_3) λ_{max} 357(0.55), 413(1), 505(0.12), 626(0.053) nm.

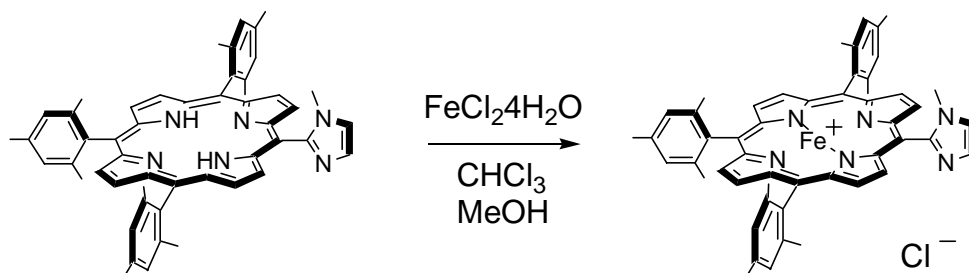
**Chloro [5-(1-methyl-2-imidazolyl)-10,15,20-trisphenylporphyrinato]iron(III),
ImTPP-Fe(III)Cl**



ImTPPH₂ (200 mg, 0.32 mmol, 1.0 eq) をクロロホルム (20 mL) に溶解し、過剰の塩化鉄(II)4水和物 (642 mg, 3.23 mmol, 10 eq) のメタノール溶液 (5 mL) を室温で加え、12 時間加熱還流した後、反応溶媒を減圧留去した。得られた残留物をクロロホルム (100 mL) に溶解し、1N 塩酸水溶液 (50 mL) で2回、飽和食塩水 (50 mL) で1回洗浄し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、溶媒を減圧留去した。得られた残留物は、クロロホルム/ヘキサンから再沈殿することにより精製し、目的物 (194 mg, 0.274 mmol, 84 %) を黒色光沢固体として得た。

¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) δ 5.88 (br-s, 3H, phenyl), 6.71 (br-s, 2H, phenyl), 6.92 (br-s, 3H, imidazole-Me), 7.11 (br-s, 1H, phenyl), 8.85 (br-s, 3H, phenyl), 11.00 (br-s, 3H, phenyl), 11.93 (br-s, 1H, imidazole), 12.23 (br-s, 3H, phenyl), 14.37 (br-s, 1H, imidazole), 76.83 (br-s, 2H, pyrrole), 77.88 (br-s, 2H, pyrrole), 82.07 (br-s, 4H, pyrrole); MALDI-TOF MS *m/z* 672.5 (M⁺), 708.0 (M+Cl+H⁺), 1345.6 (2M+H⁺) Calcd for C₄₂H₂₈FeN₆, 672.2; UV-vis (CHCl₃) λ_{max} 379(0.54), 417(1), 510(0.11), 580(0.025) nm.

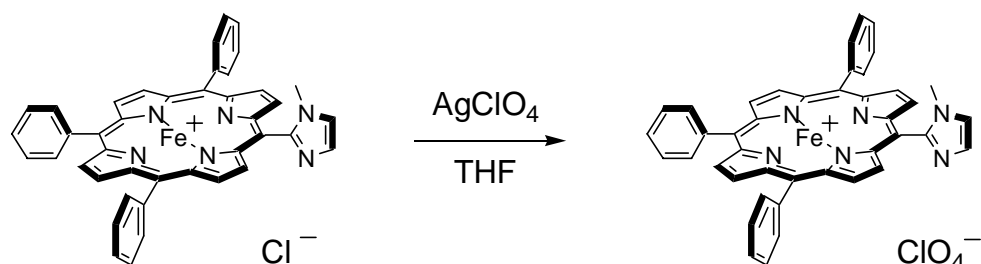
**Chloro [5-(1-methyl-2-imidazolyl)-10,15,20-trimesitylporphyrinato]iron(III),
ImTMP-Fe(III)Cl**



ImTMPH₂ (20 mg, 0.0268 mmol, 1.0 eq) をトルエン (10 mL) に溶解し、過剰の塩化鉄(II)4水和物 (80.0 mg, 0.402 mmol, 15 eq) のアセトニトリル溶液 (3.0 mL) を室温で加え、3時間加熱還流した後、溶媒を減圧留去した。得られた残留物をクロロホルム (100 mL) に溶解し、1N塩酸水溶液 (50 mL) で2回、飽和食塩水で1回洗浄し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、溶媒を減圧留去した。得られた残留物は、ジエチルエーテル/ヘキサンから再沈殿することにより精製し、目的物 (193 mg, 88.9%) を黄土色固体として得た。

¹H NMR (600 MHz, CDCl_3) δ 3.16 (br-s, 9H, mesityl-Me), 3.77 (s, 3H, imidazole-Me), 3.88 (br-s, 9H, mesityl-Me), 6.16 (br-s, 9H, mesityl-Me), 11.53-15.08 (m, 8H, mesityl-Me, imidazole), 3.16 (br-s, 9H, mesityl-Me), 75.88 (br-s, 2H, pyrrole), 77.17 (br-s, 2H, pyrrole), 81.00 (br-s, 2H, pyrrole), 81.64 (br-s, 2H, pyrrole); MALDI-TOF MS m/z 798.4 (M^+), 834.3 ($\text{M}+\text{Cl}+\text{H}^+$), 1668.7 ($2\text{M}+\text{H}^+$), Calcd for $\text{C}_{51}\text{H}_{46}\text{FeN}_6$, 798.3; UV-vis (CHCl_3) λ_{max} 377(0.52), 418(1), 508(0.12), 662(0.027) nm.

**Perchlorato [5-(1-methyl-2-imidazolyl)-10,15,20-triphenylporphyrinato]iron(III),
ImTPP-Fe(III)ClO₄**



ImTPP-Fe(III)Cl (164 mg, 0.232 mmol, 1.0 eq) を THF (20 mL) に溶解し，塩化銀 (96.2 mg, 0.464 mmol, 2.0 eq) を加え，室温で1時間攪拌した．析出物をメンブランフィルター (0.1 μm , polyvinylidene fluoride) で取り除き，ろ液を減圧留去した．得られた残留物は，加熱したトルエンに溶解し，再結晶することにより目的物 (199 mg, 0.258 mmol, 95 %) を赤茶色結晶として得た．

MALDI-TOF MS m/z 672.2 (M^+), 1345.2 ($2\text{M}+\text{H}^+$), Calcd for $\text{C}_{42}\text{H}_{28}\text{FeN}_6$, 672.2; UV-vis (CHCl_3) λ_{max} 400(1), 523(0.081), 654(0.014) nm.

2-5. 参考文献

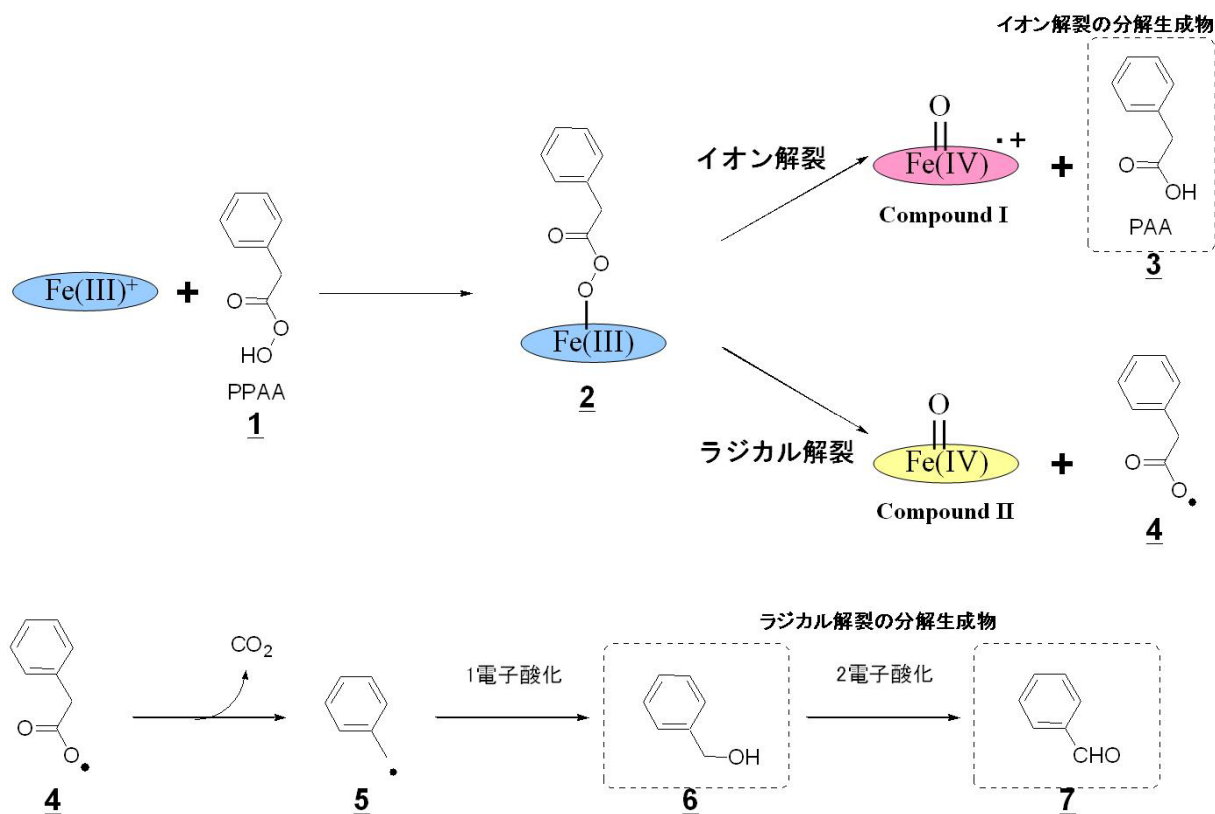
1. J.S. Lindsey, R.W. Wagner, J. Org. Chem. 54 (1989) 828.
2. R.N. McDonald, R.N. Steppel, J.E. Dorsey, Org. Synth. 52, (1978) 166.
3. J.S. Lindsey, R.W. Wagner, J. Org. Chem. 54 (1989) 828.
4. F.R. Longo, M.G. Finarelli, J.B. Kim, J. Heterocycl. Chem. 6 (1969) 927.
5. C. Lee, J.S. Lindsey, Tetrahedron, 50 (1994) 11427.

第3章 酸化触媒反応

3-1. はじめに

酸化触媒酵素モデルとして合成したモノイミダゾリル置換トリアリールポルフィリンの酸化触媒反応における酸化触媒能を検討するために、フェニル過酢酸 (PPAA) を共酸化剤とした鉄(III)ポルフィリンを触媒とする酸化触媒反応を行った (**Scheme 3-1**)。触媒反応が進行する際、鉄(III)ポルフィリンに配位した過酸化物の酸素-酸素結合がイオンの的に解裂する経路とラジカル的に解裂する経路があり、軸配位子からの push 効果が大きければイオン解裂が優先的に起こることになる。

この2種の解裂経路の割合を調べるために過酸化物として PPAA を用い、その分解生成物を検出することで分解経路を確認できることが知られている[1]。すなわち、PPAA の酸素-酸素結合解裂がイオン解裂する場合とラジカル解裂する場合で異なるそれぞれの分解生成物を同定することによって、解裂機構の割合を知ることができる。PPAA **1**が鉄(III)ポルフィリンに付加した錯体 **2**の酸素-酸素結合がイオン解裂した場合、鉄ポルフィリン触媒は酸化活性種として Compound I となり、PAA **3**が分解物として検出される。一方、ラジカル解裂した場合、鉄ポルフィリン触媒は酸化活性種として Compound II となり、カルボキシラジカル **4**が生成する。このカルボキシラジカル **4**は速やかに脱炭酸してより安定なベンジルラジカル **5**となる。ベンジルラジカル **5**は、酸化触媒反応系中で1電子酸化反応を受けたベンジルアルコール **6**として、またこれから更に2電子酸化をされたベンズアルデヒド **7**としてガスクロマトグラフィーで検出される。

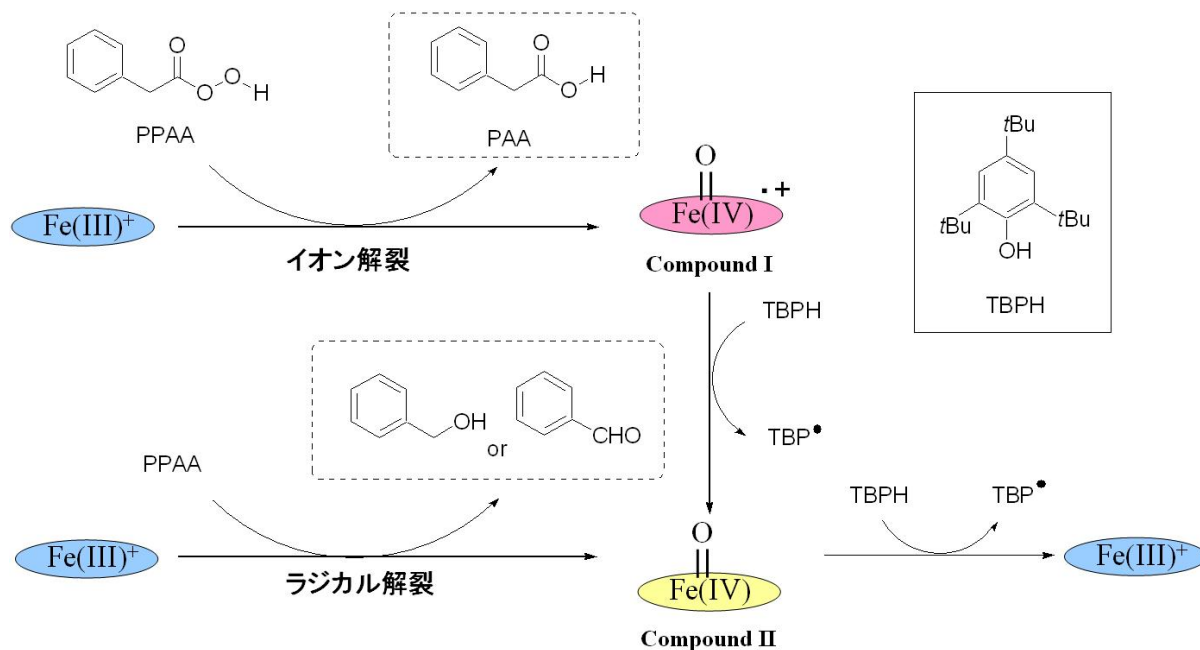


Scheme 3-1. PPAA の分解生成物

今回、酸化反応基質として、まず *tri-t*-butylphenol (TBPH) を用いて、TBPH の 1 電子酸化反応を検討することにより Compound I の生成効率を求めた。次に生成した Compound I の 1 原子酸素添加能を調べるために、アダマンタンの水酸化反応を検討した。1 電子酸化触媒反応の検討では PPAA の酸素-酸素結合の解裂機構の割合、2 電子酸化 (1 原子酸素添加) 触媒反応の検討では PPAA の酸素-酸素結合の解裂機構の割合及びアダマンタンへの 1 原子酸素添加効率を、2 章で合成したそれぞれのテトラアリールポルフィリン鉄(III)錯体及び 1MeIm を添加した系と比較することにより検討した。

3-2. 結果と考察

3-2-1. 1 電子酸化触媒反応の検討



Scheme 3-2. 鉄(III)ポルフィリンを触媒とする PPAA による TBPH の酸化反応機構

先に述べたように、PPAA の酸素-酸素結合がイオンの的に解裂すると鉄(IV)オキソポルフィリン π カチオンラジカル (Compound I) と分解生成物として PAA を、ラジカル的に解裂すると鉄(IV)オキソポルフィリン (Compound II) と分解生成物としてベンジルアルコールもしくはベンズアルデヒドを生成する。従って、PPAA の分解生成物の割合を調べることによって酸化活性種の生成割合を間接的に求めることができる。TBPH は 1 電子酸化を受けてフェノキシラジカルを生成する。Compound I は 1 分子の TBPH を酸化して Compound II になり、さらにもう 1 分子の TBPH を酸化して、自身は鉄(III)まで還元される (Scheme 3-2)。

置換基の異なる各種ポルフィリン触媒を比較することにより、軸配位子からの電子供与効果が中心金属に直接配位した過酸化物の酸素-酸素結合解裂に与える影響を調べた。具体的には、置換基からの電子吸引/供与効果の違いと対アニオンの違いが二量体形成に及ぼすと考えられる影響について検討した。

TBPH と鉄ポルフィリンを CH_2Cl_2 に溶解させ、鉄ポルフィリン触媒に対して共酸化剤として 10 倍当量の PPAA と内部標準物質としてジエチレングリコールジエチルエーテルの CH_2Cl_2 溶液を添加し、室温、アルゴン雰囲気下で 20 分間反応させた。未反

応の PPAA の失活剤として Ph_2S を加えてさらに室温で 10 分間攪拌して反応を終了し、ガスクロマトグラフィーで生成物を検出した。生成物の収率は、加えた PPAA に対する百分率として示した (Table 3-1)。

Table 3-1. 鉄ポルフィリンを触媒とする PPAA による TBPH の酸化反応

run	Catalyst	1MeIm (eq)	$\text{Ph}_2\text{S}=\text{O}$ (yield, %)	Products (yield, %)		
				PAA	PhCHO	PhCH ₂ OH
1	ImTPFPP-Fe(III)Cl	0	0	88	0	4.8
2	TPFPP-Fe(III)Cl	0	0	21	6.2	64
3	TPFPP-Fe(III)Cl	100	0	90	0	1.4
4	ImTPP-Fe(III)Cl	0	0	99	0	0
5	TPP-Fe(III)Cl	0	0	48	4.7	33
6	TPP-Fe(III)Cl	100	0	90	0	0
7	ImTMP-Fe(III)Cl	0	0	96	0	1.4
8	TMP-Fe(III)Cl	0	0	55	4.4	30
9	TMP-Fe(III)Cl	100	0	90	0	1.0
10	ImTPP-Fe(III)ClO ₄	0	0	95	1.2	2.5
11	TPP-Fe(III)ClO ₄	0	0	64	8.7	23
12	TPP-Fe(III)ClO ₄	100	0	98	0.9	0.5

Table 3-1 には 2 章で合成した各種鉄(III)ポルフィリンを用いた系を電子特性の異なる群に分けて示し、PPAA の分解生成物の生成割合から軸配位子効果を比較検討した。

それぞれイオン解裂とラジカル解裂の指標となる反応生成物として、PAA (イオン解裂)、PhCH₂OH とこれがさらに酸化された PhCHO (ラジカル解裂) の生成が確認され、未反応の PPAA を Ph_2S で失括した際に生成する $\text{Ph}_2\text{S}=\text{O}$ は全ての系で検出されず、反応開始後 20 分間で全ての PPAA が消費されたことを示している。また、イオン解裂とラジカル解裂による PPAA の分解生成物を合わせると、90%もしくはそれ以上の反応生成物が確認され、ここに記した以外の反応はほとんど起こっていないことが示された。

3 種類のイミダゾリル置換体では PAA が 90%、もしくはそれ以上 (run 1. 4. 7. 10) 検出され、イミダゾリル置換体ではイオン解裂が選択的に起こっていることが分かった。これに対しイミダゾリル基を含まない、TPFPP, TPP, TMP から成る触媒系 (run 2. 5. 8. 11), では PhCH₂OH, PhCHO が高い割合で検出され、ラジカル解裂が 20~60%

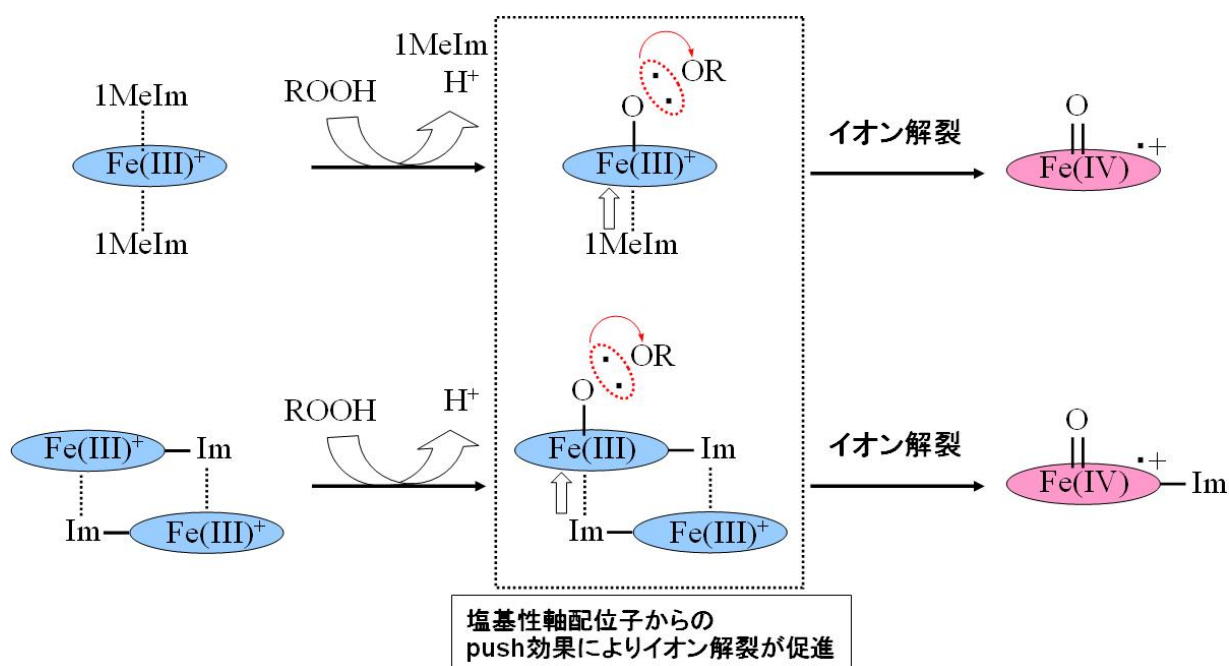
程度起こっていることを確認した。これら分子内にイミダゾリル基を含まない鉄(III)ポルフィリン触媒系に 100 倍当量の 1MeIm を添加した系 (run 3. 6. 9. 12) では、90%以上イオン解裂で反応が進行し、イミダゾールの存在がイオン解裂を促進することが明確に示された。

まず、系中にイミダゾリル基が存在するとき、次に置換基の違いによる影響を比較する。(run 1. 4. 7) いずれの置換体を用いても PAA が 90%以上で検出され、イオン解裂が選択的に起こり、置換基による差は殆んど見られない。また、対アニオンを Cl⁻から ClO₄⁻に変えた系でも (run 9. 10) 同じく PAA が 95%と高い収率で生成した。

これらイミダゾリル基を含まない触媒に外部から 100 倍当量の 1MeIm を添加した系 (run 12) では、98%がイオン解裂で反応が進行し、分子内分子間の違いなくイミダゾールは PPAA のイオン解裂を促進した。対アニオンを変えた系 (run 10. 12) でも同様な効果が観測された。

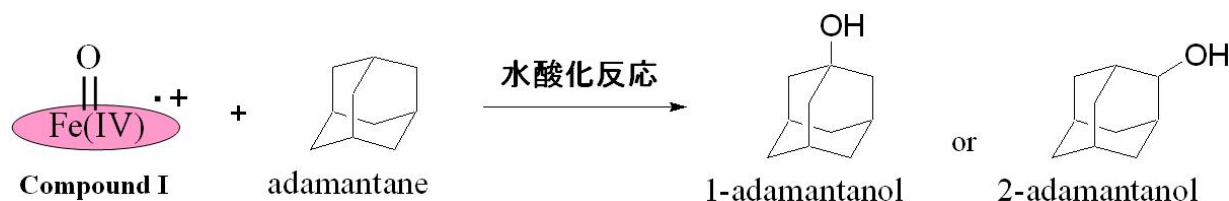
これに対し、分子内にイミダゾリル基を含まない鉄(III)ポルフィリンを触媒とする系 (run 2. 5. 8. 11) では、PhCH₂OH とそれが酸化された PhCHO が多量に検出され、ラジカル解裂が多く起こっていることが分かり、分子内イミダゾリル基の存在は顕著な効果を示した。置換基効果は TPFPP が最もラジカル解裂が多く 70%程度で、TPP, TMP では 30%程度に低下した (run 2. 5. 8)。対アニオンの違いによる影響はどちらも 30%程度発生し (run 8. 11)、両者の間で顕著な差は見られなかった。

以上の結果、イミダゾールの存在は優先的なイオン解裂をもたらすのに非常に有用であり、モノイミダゾリル置換体では PPAA を分解する際、分子内のイミダゾリル基が軸配位することによって電子供与が起こった結果、イオン解裂を促進していると考えられる (Scheme 3-3)。



Scheme 3-3. 塩基性軸配位子存在による push 効果

3-2-2. 2 電子酸化 (1 原子酸素添加) 触媒反応の検討



Scheme 3-4. アダマンタンの水酸化反応

このように鉄(III)ポルフィリンが PPAA をイオン解裂して生成した Compound I の 2 電子酸化反応に対する触媒能検討をするためにアダマンタンの水酸化反応を検討した (Scheme 3-4)。そこで、鉄(III)ポルフィリンがイオン解裂して、Compound I が生成したことを PPAA の分解生成物から確認すると共に、生成した Compound I から 1 原子酸素添加反応が起こったことを、1-アダマンタノール及び2-アダマンタノールの生成割合から求めた。

アダマンタンと鉄ポルフィリンを CH_2Cl_2 に溶解させ、鉄ポルフィリンに対して 10 倍当量の PPAA とジエチレングリコールジエチルエーテルの CH_2Cl_2 溶液を添加し、室温、アルゴン雰囲気下で 20 分間反応させた。Ph₂S を加えてさらに室温で 10 分間攪拌して反応を終了し、ガスクロマトグラフィーで生成物を検出し、各反応生成物の生成割合を用いた PPAA に対する百分率で示した。(Table 3-2)

Table 3-2. 鉄ポルフィリンを触媒とする PPAA によるアダマンタンの水酸化反応

run	Catalyst	1MeIm (eq)	Ph ₂ S=O (yield, %)	Products (yield, %)			Products (yield, %)		
				PAA	PhCHO	PhCH ₂ OH	1-ol	2-ol	Total
1	ImTPFPP-Fe(III)Cl	0	0	88	5.3	1.6	65	11	76
2	TPFPP-Fe(III)Cl	0	95	97	0	0	4.9	0	4.9
3	TPFPP-Fe(III)Cl	100	0	96	2.7	0.5	22	4.2	26
4	ImTPP-Fe(III)Cl	0	0	67	8.1	2.4	29	4.2	33
5	TPP-Fe(III)Cl	0	0	57	19	6.0	13	1.8	15
6	TPP-Fe(III)Cl	100	0	91	2.7	0.6	18	2.1	20
7	ImTMP-Fe(III)Cl	0	0	75	14	5.4	19	4.6	24
8	TMP-Fe(III)Cl	0	0	60	25	10	28	8.6	37
9	TMP-Fe(III)Cl	100	0	88	5.8	0.8	8.5	1.8	10
10	ImTPP-Fe(III)ClO ₄	0	0	93	6.2	0.6	46	10	56
11	TPP-Fe(III)ClO ₄	0	0	66	21	8.7	15	2.6	18
12	TPP-Fe(III)ClO ₄	100	0	91	7.3	0.9	12	1.2	13

Table 3-1 と同様、PAA の生成量からイオン解裂の割合、PhCH₂OH と PhCHO の生成量からラジカル解裂の割合を評価した。また、アダマンタンの水酸化反応（1 原子酸素添加反応）は、1 - アダマンタノールと 2 - アダマンタノール、またその合計の収率を求めた (Table. 3-2)。

Table 3-1 と同様に、各種鉄(III)ポルフィリン単独に用いた場合とこれに 1MeIm を 100 当量添加した場合とを比較した。

TPFPP-Fe(III)Cl を触媒として用いた系 (run 2) でのみ、反応 20 分間で消費されなかった PPAA と反応後に加えたジフェニルスルフィドが直接反応することによって生成した、多量の Ph₂S=O が検出された。この系では反応時間 20 分ではほとんど PPAA が消費されておらず、反応の進行が非常に遅いことを示している。これは、置換基からの電子吸引効果が強く、軸配位子からの push 効果がないので、酸素-酸素結合が分解されにくくなっているためであると考えられる。従ってこの場合に検出されている PAA は PPAA と Ph₂S が直接反応して生成した分解物がほとんどであるため、ポルフィリンの触媒機構とは無関係である。その他の全ての系では反応時間 20 分では PPAA が全量消費された。

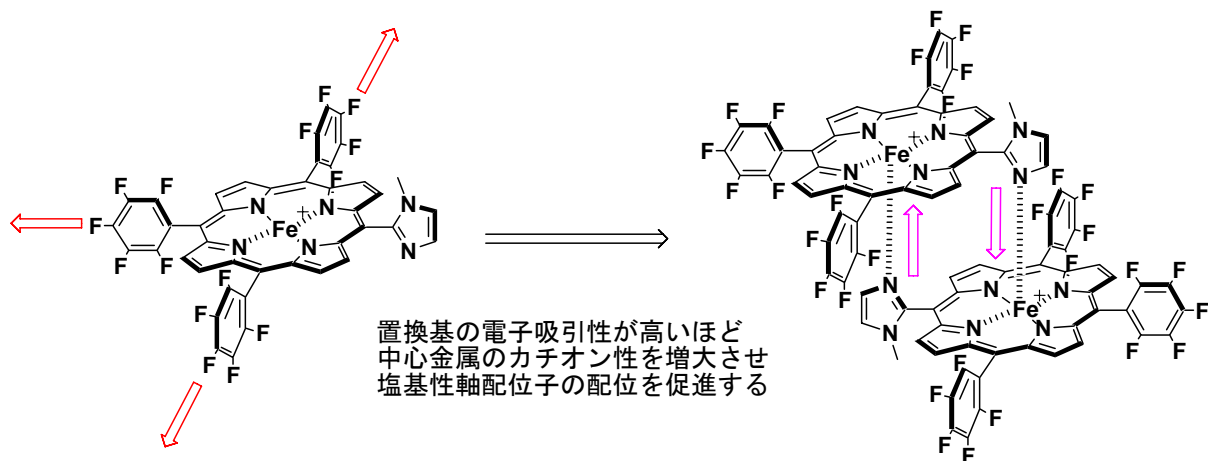
TPFPP-Fe(III)Cl に 1MeIm を 100 当量添加した系 (run 3) では、無添加の系 (run 2) と比較して反応速度が上がり、20 分間で PPAA を完全に消費した。また高いイオン解

裂割合で反応が進行したが、水酸化反応への転化効率は低くアダマンタノールの生成は26%に留まった。これと同様に、1MeImを添加した全ての系(run 3. 6. 9. 12)でイオン解裂選択性がほぼ90%以上の高い割合であるにも関わらず、水酸化反応の転化効率は低く、26~10%に留まった。

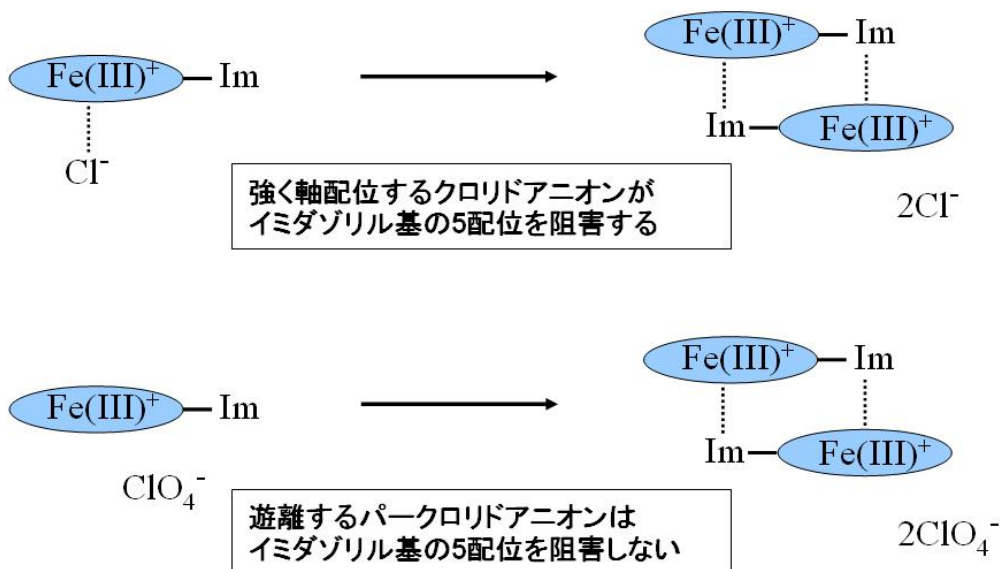
一方、イミダゾリル置換ポルフィリンを触媒とした系(run 1. 4. 7. 10)では、イミダゾリル基が存在しない系(run 5. 8. 11)と比較すると、いずれもPAAの検出割合が高く、イオン解裂機構が促進された。この内置換基からの電子吸引効果により塩基性軸配位子の軸配位が促進されると考えられるImTPFP-Fe(III)Cl(run 1)では90%程度のイオン解裂が起こると共に、効率よく水酸化反応への転化が認められ、76%のアダマンタノールが生成した。また、クロリドのように対アニオンが軸配位できないパークロリドを対アニオンとしたImTPP-Fe(III)ClO₄体でも高いイオン解裂選択性と効率よい水酸化反応が起こりImTPFP系に次いで高い56%の収率でアダマンタノールを得た。

これに比べ、クロリドを対アニオンとし、かつペンタフルオロフェニル基のような大きな電子吸引効果が期待されないImTPP-Fe(III)Cl及びImTMP-Fe(III)Clでは、イオン解裂の割合が30%内外に低下すると共に1原子酸素添加効率も低下した。それでもImTPP-Fe(III)Clにおいては、イミダゾリル無置換体(15%)と比較して、倍以上の33%のアダマンタノール生成がみられ、分子内イミダゾールの効果が認められた(run 4. 5)。ところがImTMP-Fe(III)Clにおいてはイミダゾール無置換体(37%)よりも低い24%であり、分子内イミダゾリルの効果は認められなかった(run 7. 8)。

これらのことから、分子内にイミダゾリル基を持たない触媒系に外からイミダゾールを添加すると同程度あるいはより高い選択性でイオン解裂を促進することができるが、このことが直ちに1原子酸素添加反応をもたらすものではないことが分かった。すなわち、イオン解裂によって生成した鉄(IV)オキソポルフィリン π カチオンラジカルがメソ位に電子吸引基を有している場合、あるいは対アニオンの軸配位子を弱くした場合にのみ、高い効率で1原子酸素添加反応が観測されている。このことはポルフィリン上の電子吸引基により(Scheme 3-5)、あるいは対アニオンの配位が抑制される(Scheme 3-6)ことにより、Fe(III)へのイミダゾリル基の配位が促進されたと考えるのが最も合理的である。過剰の外部配位子の存在は水酸化反応の促進には限定的であることから、分子内のイミダゾリル基が二量体構造を形成することにより酸素類似の五配位構造を与え、優れた反応特性の発現が見られたものと思われる。



Scheme 3-5. 置換基からの電子吸引効果による二量体形成の促進

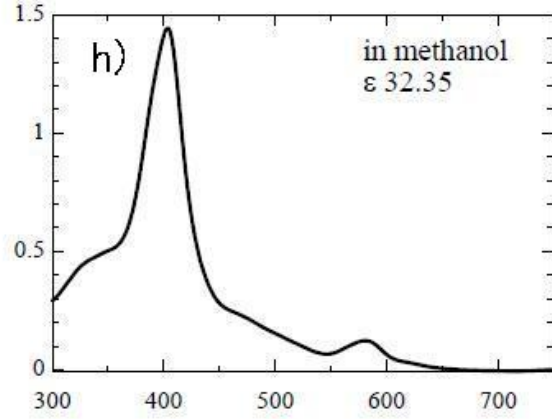
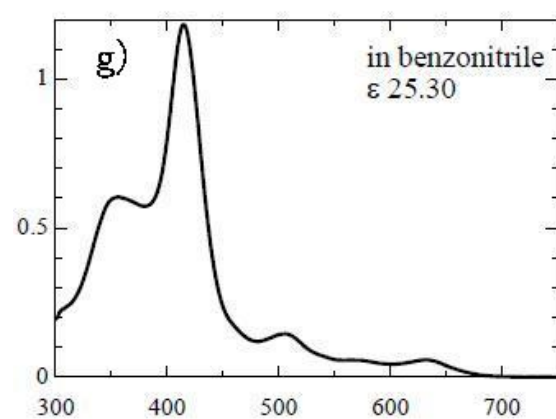
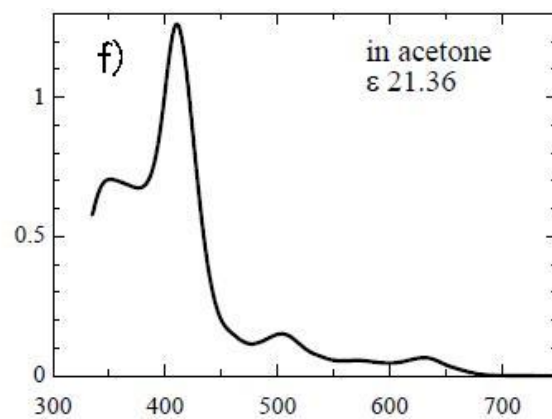
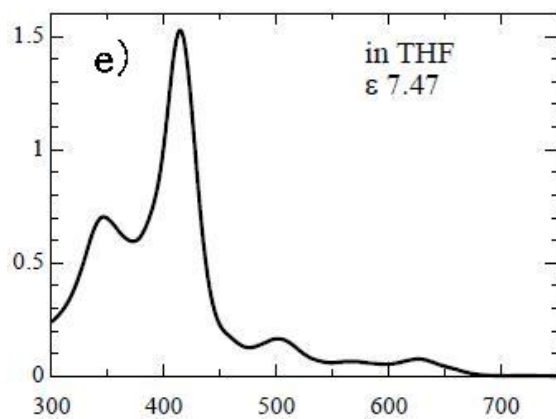
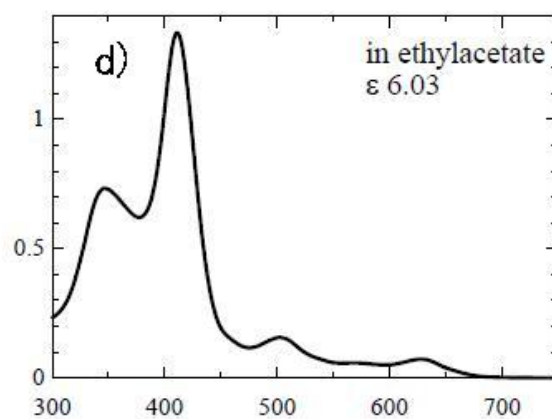
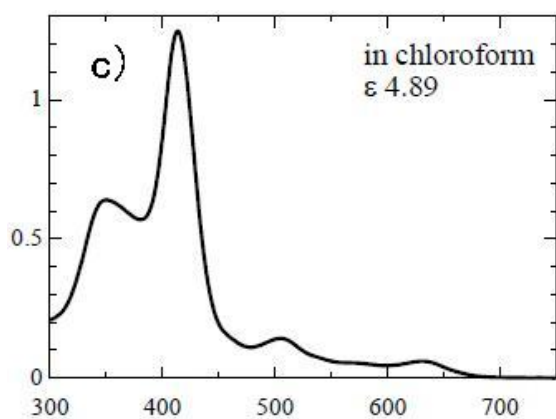
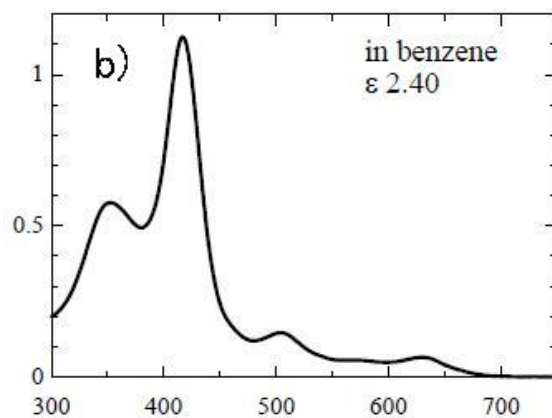
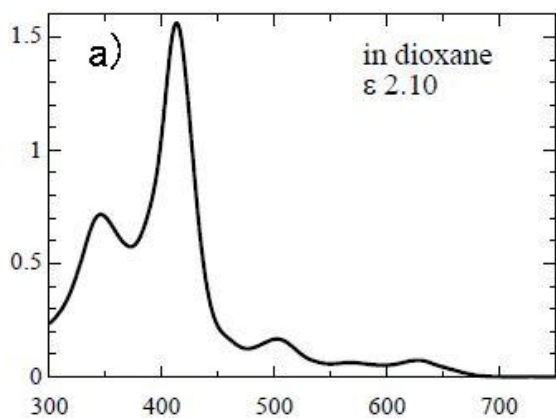


Scheme 3-6. 対アニオンを軸配位性から遊離性に変換することによる二量体形成の促進

3-2-3. 各種溶媒中における ImTPFPP-Fe(III)Cl のスペクトル

これら酸化反応の結果からは、二量体構造を形成することによる軸配位配位子からの push 効果により、効率の良い酸化反応を行っていることを強く示唆した。そこで最も優れた反応特性を示していた ImTPFPP-Fe(III)Cl を用いて UV-vis スペクトルを測定し、触媒系の構造について知見を集めた。各溶媒の極性の指標として誘電率を ϵ で示し、**Figure 3-1** に各種溶媒中でのスペクトルを示した。酸化触媒反応溶媒に用いた CH_2Cl_2 (ϵ 9.1) の他、低極性の順に、ジオキサン (ϵ 2.10)、ベンゼン (ϵ 2.40)、クロロホル

ム (ϵ 4.89), ジエチルエーテル (ϵ 6.03), テトラヒドロフラン (THF) (ϵ 7.47), アセトン (ϵ 21.36), ベンズニトリル (ϵ 25.30) 溶液中の UV-vis スペクトルは, 500 nm 付近に Q 帯の最大吸収が観測されると共に, 鉄(III)-Cl⁻配位に由来する LMCT 帯が 350 nm 付近に観測され, Cl⁻が鉄(III)ポルフィリンに軸配位した 5 配位単量体のスペクトルを示した. 一方, 極性が高く配位性溶媒であるメタノール (ϵ 32.35) とジメチルスルホキシド (DMF) (ϵ 37.06) 溶液中の UV-vis スペクトルには, 350 nm 付近の LMCT 帯が見られず, 550 nm~600 nm に Q 帯の最大吸収が観測され, 5, 6 配座に溶媒が配位したビス溶媒配位型のスペクトルを示した. これらに対しアセトニトリル溶液中でのみ二量体に起因するスペクトルを示した. すなわち, 分子間のイミダゾール基の配位がクロリドアニオンの軸配位性を弱めた為に 350 nm 付近の LMCT 帯が減少し, 近接したポルフィリン間の強い相互作用の為に 400 nm 付近の Soret 帯が顕著にブロード化したスペクトルを示した. また, アセトニトリルと同じニトリル基を有するベンズニトリル溶液中であっても二量体の存在を示すスペクトルではなく, 鉄(III)クロリド単量体のスペクトルを示した. これらのことから, アセトニトリル溶液中でのみ二量体の種が特異的に観測されたのは, 極性のみや配位性置換基の種類のみには依存するのではないことが分かる. すでに Nam らは, TPFPP-Fe(III)Cl を塩化メチレン-メタノール混合溶液中でモノ 1MeIm 配位錯体を調製できることを報告している[3]. 混合溶液中, TPFPP-Fe(III)Cl 錯体に対して 1MeIm を 0~100 当量まで添加していくと, 最初生成しているビスメタノール配位体からモノ 1MeIm 配位錯体が増大し, 70 当量で最大となり, その後はビス 1MeIm 配位錯体が増加していく. モノイミダゾール錯体が安定に観察されるのは, 溶媒であるメタノール分子が 6 配位目に配位してモノ 1MeIm 配位錯体を安定化しているためである. 本化合物系では, メタノール溶液中で, ビスマタノール配位体が観測されたが, 溶媒の極性や配位性が複合的に働き, 溶媒分子も含めた平衡状態をとり, 鉄(III)クロリド体の二量体形成能も変化するものと考えられる. 各種溶媒を検討した中で, アセトニトリル溶媒では比較的安定に二量体を形成することができたが, これは溶媒が第 6 配座目に弱く配位している効果だと考えられる.



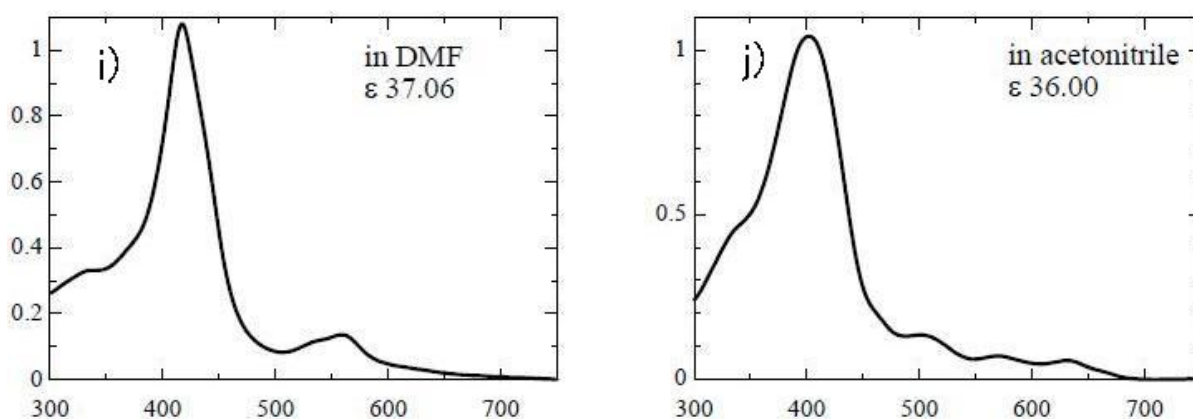
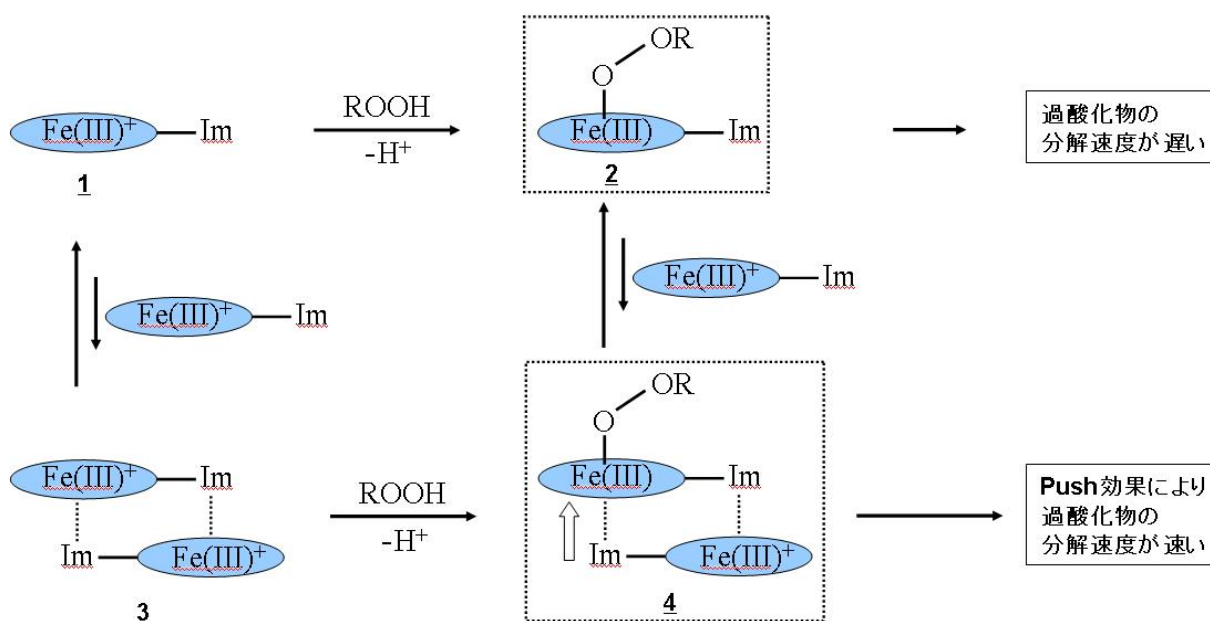


Figure 3-1. ImTPFPP-Fe(III)Cl の各種溶液中の UV-vis スペクトル (ϵ : 誘電率)

しかし、すべてのイミダゾリル置換体は、塩化メチレン溶液中、ほとんど単量体で存在しているにもかかわらず高いイオン解裂選択性を与えた。このことは、二量体を形成して **push** 効果を得られるほうが過酸化物の酸素-酸素結合を解裂する際の分解速度が速くなるためであると考えている (**Scheme 3-7**)。すなわち、塩化メチレン溶液中、鉄三価クロリド体は二量体 **3** と単量体 **1** の平衡状態にあるが、単量体側に大きく偏っている。ここに過酸化物が配位して酸素-酸素結合が解裂する過程では、過酸化付加単量体 **2** は第 6 配位種からの **push** 効果がないため、イオン解裂して反応活性種を生成できない。これに対し過酸化付加二量体 **4** はイミダゾリル基の **push** 効果により速やかにイオン解裂して **Compound I** を生成し、アダマンタンの酸化が起こるものと考えられる。即ち、酸化反応はほとんど **4** からのみ進行しているためであると考えられる。基底状態では鉄三価クロリド体の二量体形成はスペクトル的には検出できなかったが、分子間イミダゾリル基の効果とは矛盾しない。



Scheme 3-7. 過酸化物の分解による Compound I 生成における
イミダゾリル置換体の効果

3-2-4. 酸化活性種の UV-vis スペクトルによる追跡

酸化活性種を同定するために、鉄(III)ポルフィリンに PPAA を添加し、UV-vis スペクトルで追跡した。室温で TPFPP-Fe(III)Cl に過酸化物を添加すると、Compound II が生成し、547nm に特徴的な吸収を示すことが知られている[4]。今回、酸化触媒反応に用いた PPAA (1.0~4.0 eq) を添加することによっても同様のスペクトル変化が観測され、Compound II に由来する 547 nm に吸収の増大が見られ、Compound II が生成し、安定に存在できることが確認された (**Figure 3-2**)。同様に ImTPFPP-Fe(III)Cl に PPAA を添加すると、547 nm の吸収が増加するが、速やかに減衰した。このことは一旦生成した Compound II が速やかに消費されることを意味している、そこで-40°Cの低温下で PPAA を添加したところ、1.0~4.0 eq 添加と共に Compound II に由来する 547 nm の吸収に増加が見られた。しかし酸素-酸素結合のイオン解裂により生成する Compound I が生成した場合に期待される 700~800 nm の吸収の増加は認められなかった (**Figure 3-3**)。従って PPAA がイオニックに分解することによって生成した Compound I は、-40°C の低温条件下でも観測することはできず、生成した後、速やかに 1 電子還元されて Compound II が観測されたと考えられる。また、Compound II 自体の安定性も低く、室温ですぐに消失するのは、塩基性軸配位子の存在により反応活性が高いため、溶媒やポルフィリン触媒自身を酸化していることが考えられる。

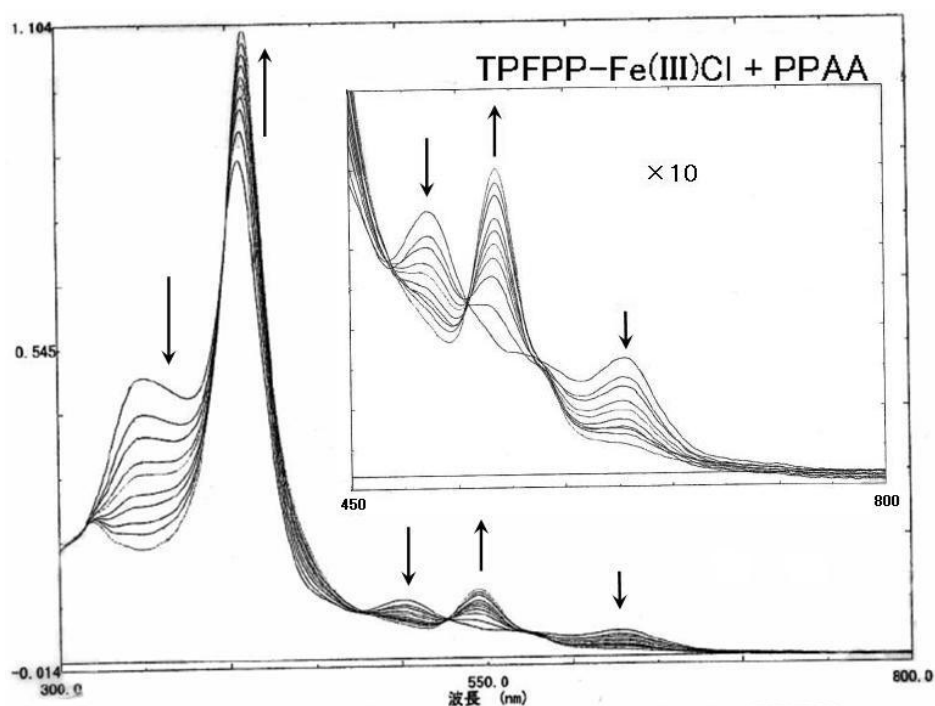


Figure 3-2. PAA 添加による TPFPP-Fe(IV)=O (Compound II) 生成の UV-vis スペクトル変化 (室温, アセトニトリル溶液中, TPFPP-Fe(III)Cl: 1.0×10^{-5} M, PAA: 0~4.0 eq)

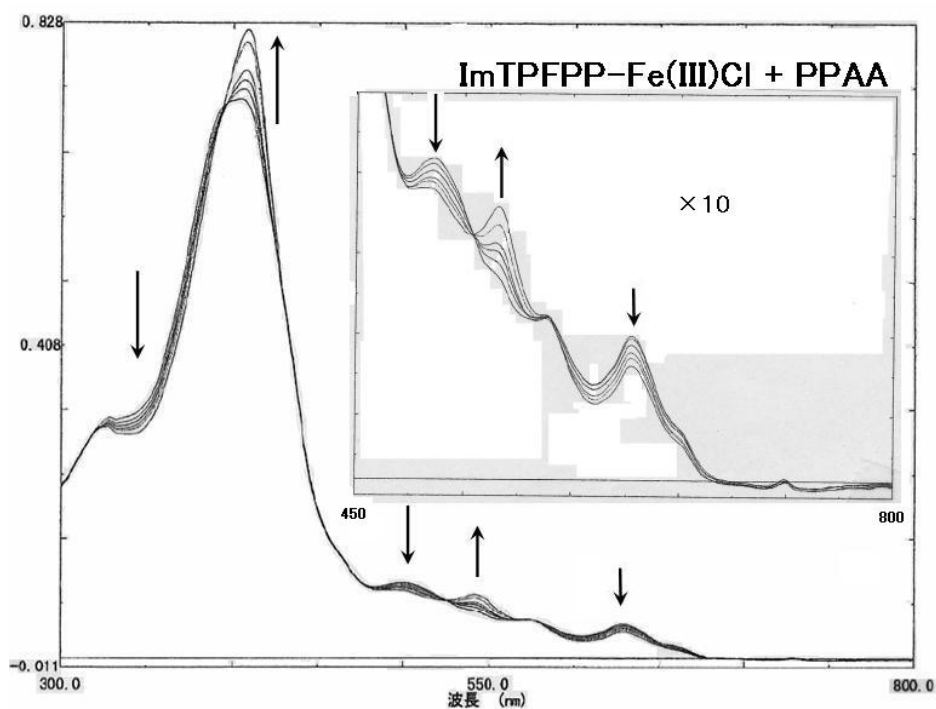
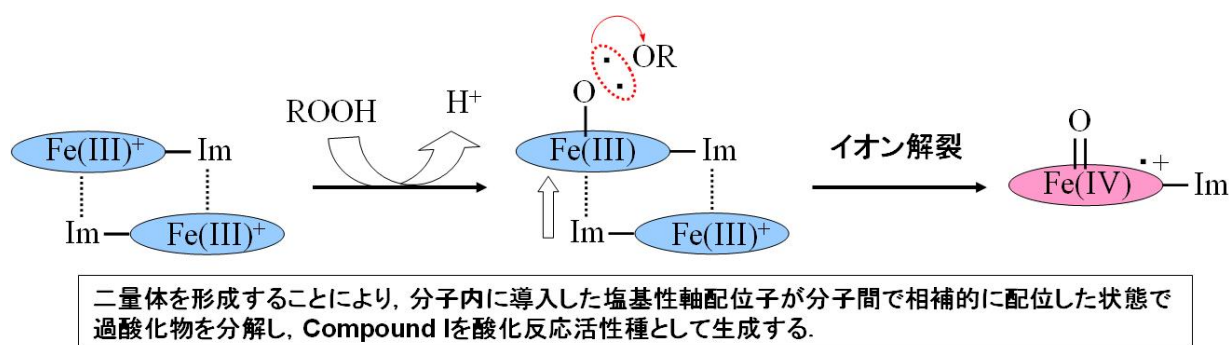


Figure 3-3. PAA 添加による ImTPFPP-Fe(IV)=O (Compound II) 生成の UV-vis スペクトル変化 (-40°C , アセトニトリル溶液中, ImTPFPP-Fe(III)Cl: 1.0×10^{-5} M, PAA: 0~4.0 eq)

3-3. まとめ

合成した電子寄与・吸引特性の異なる3種類のイミダゾリル置換アリアルポルフィリン鉄錯体を用いて、1電子・2電子酸化反応特性を調べ、イミダゾリル基を含まない触媒系とそれに大過剰のイミダゾール配位子を外部から加えた系について、酸化反応種の解析を行った。その結果、以下の結論が導かれた。

イミダゾリル基が分子内及び外部配位子として系中に存在することによって、イオン解裂が促進されるが、イオン解裂によって生成した鉄(IV)オキソポルフィリン π カチオンラジカルが1原子酸素添加を効率良く行うためには、モノイミダゾリル置換体で、軸配位子が配位しやすくする触媒が最も有用であった。即ち最も水酸化反応が高かった。反応活性種の構造について知見を得るため、ImTPFPP-Fe(III)Cl について吸収スペクトル測定を行ったところ、反応溶媒の塩化メチレン中では単量体で存在しているが、溶媒を選ぶと基底状態においても二量体構造が形成されることが明らかとなった。従って、単量体と二量体の平衡状態から、少なくとも過酸化物が分解される際には二量体を形成して軸配位子からの push 効果が起こっていると考えられた。イミダゾリル基を含む系では反応活性種としてイオン解裂によって Compound I が選択的に生成することは生成物分布から明らかであるが、反応活性が高いために直接 Compound I をスペクトル的に観測することはできなかった。しかしながら、その生成後1電子還元された Compound II を UV-vis スペクトルで確認することができ、反応スキームを支持した (Scheme 3-8)。



Scheme 3-8. ImTPFPP-Fe(III)Cl の酸化触媒反応スキーム

3-4. 実験項

1 電子酸化触媒反応

TBPH (0.02 mmol) と、調製した各種鉄ポルフィリン (1.0 μmol) を CH_2Cl_2 (0.8 ml) に溶解させ、鉄ポルフィリン触媒に対して共酸化剤として 10 倍当量の PPAA (0.01 mmol) とガスクロマトグラフ定量用の内部標準物質としてジエチレングリコールジエチルエーテル (5.0 μmol) の CH_2Cl_2 溶液 (0.2 ml) を添加し、室温、アルゴン雰囲気下で 20 分間反応させた。イミダゾリル基を含まない触媒系では 100 当量の N-メチルイミダゾールを加え、無添加の系と比較検討した。未反応の PPAA の失活剤として Ph_2S を加えてさらに室温で 10 分間攪拌して反応を終了し、ガスクロマトグラフィーで生成物を検出、定量した。

アダマンタンの水酸化反応

アダマンタン (0.2 mmol) と各種鉄ポルフィリン (1.0 μmol) を CH_2Cl_2 (0.8 ml) に溶解させ、鉄ポルフィリンに対して 10 倍当量の PPAA (0.01 mmol) と内部標準物質ジエチレングリコールジエチルエーテル (5.0 μmol) の CH_2Cl_2 溶液 (0.2 ml) を添加し、室温、アルゴン雰囲気下で 20 分間反応させた。上と同様 100 等量の N-メチルイミダゾールを用いて添加効果を比較・検討した。 Ph_2S を加えてさらに室温で 10 分間攪拌して反応を終了し、ガスクロマトグラフィーで生成物を検出、定量した。

酸化反応活性種の追跡

UV-vis スペクトル測定用の石英セル中、TPFPP-Fe(III)Cl (1.0×10^{-5} M) のアセトニトリル溶液に室温で PPAA を鉄(III)ポルフィリンに対して 0~4.0 eq 添加し、その変化を UV-vis スペクトルで追跡した。ImTPFPP-Fe(III)Cl については、 -40°C の低温条件下で同様の実験を行った。

3-5. 参考文献

1. (a) T. Higuchi, K. Shimada, N. Maruyama, M. Hirobe, J. Am. Chem. Soc. 115 (1993) 7551.

- (b) N. Suzuki, T. Higuchi, T. Nagano, *J. Am. Chem. Soc.* 124 (2002) 9622.
2. K. Yamaguchi, Y. Watanabe, I. Morishima, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* (1992) 1709.
 3. K.A.Lee, W. Nam, *J. Am. Chem. Soc.* 119 (1997) 1916.
 4. W. Nam, M.H. Lim, S.Y. Oh, *J. Am. Chem. Soc.* 122 (2000) 1085.

第4章 構造評価

4-1. はじめに

第3章で行った酸化触媒反応で、効率の良い酸化反応が示された ImTPFPP-Fe(III)Cl について、その構造知見を得るために、二量体構造と思われる特異的なスペクトルを示したアセトニトリル溶液中の UV スペクトルおよび NMR スペクトルを詳細に検討した。

4-2. 結果と考察

4-2-1. UV スペクトルによる構造評価

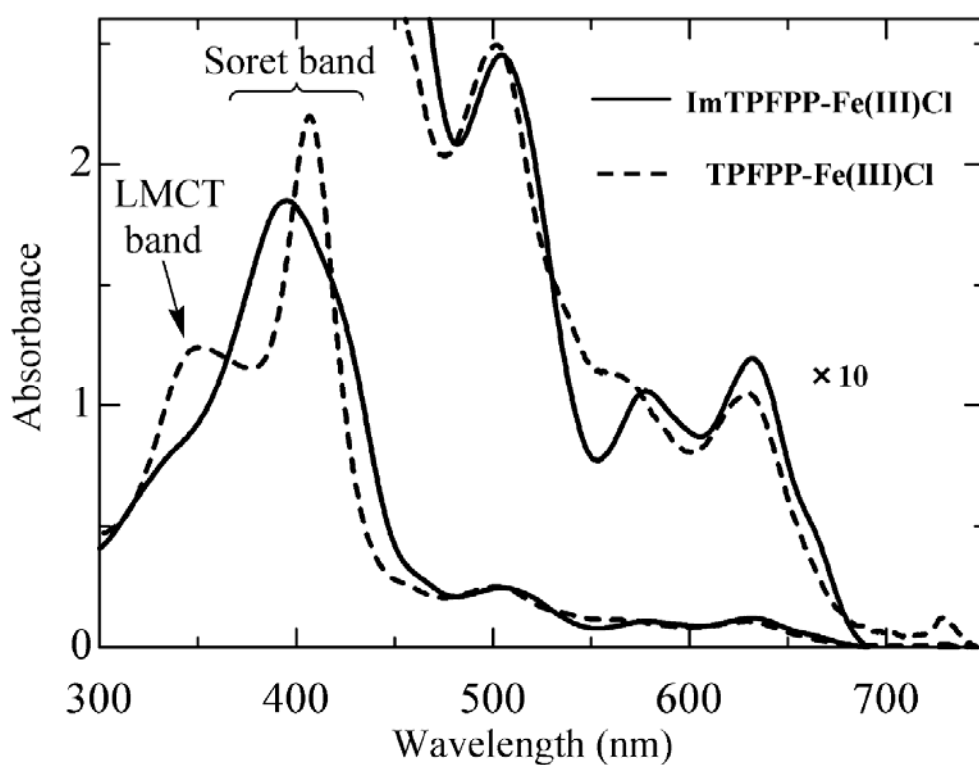


Figure 4-1. ImTPFPP-Fe(III)Cl (棒線)と TPFPP-Fe(III)Cl (点線)の UV-vis スペクトル (室温, アセトニトリル溶液中)

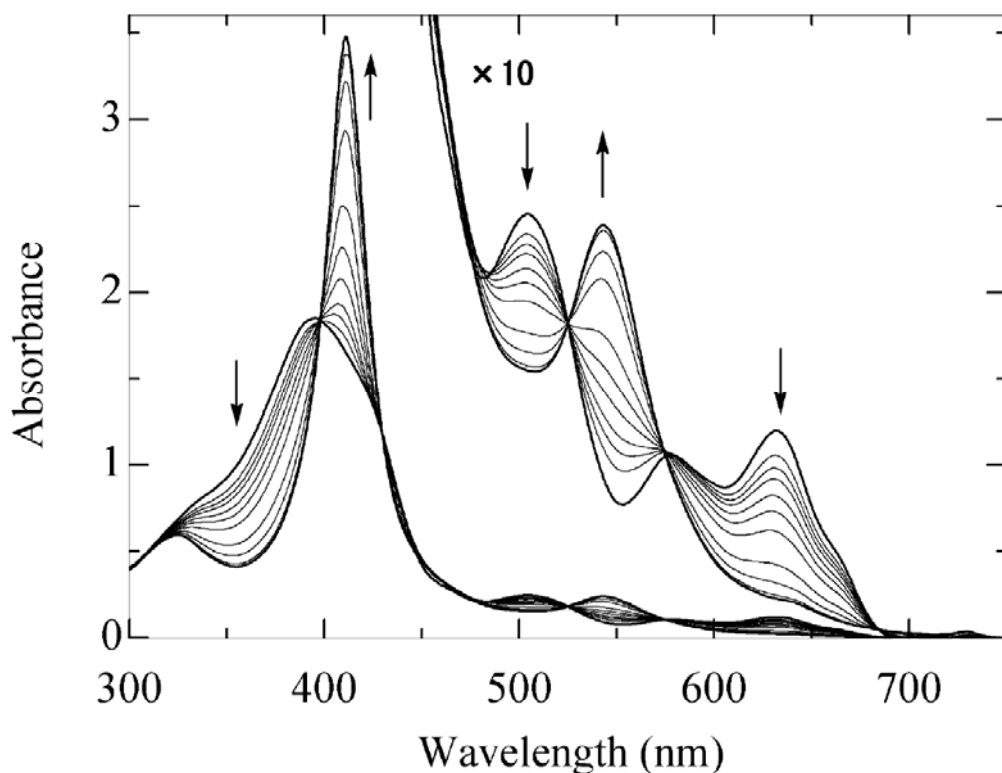


Figure 4-2. 1MeIm 滴定による ImTPFPP-Fe(III)Cl の二量体から単量体への UV-vis スペクトル変化 [室温, アセトニトリル溶液中, ImTPFPP-Fe(III)Cl: 2.8×10^{-5} M, 1MeIm: 0~70 eq]

アセトニトリル溶液中, ImTPFPP-Fe(III)Cl の UV-vis スペクトル測定を行った (**Figure 4-1**). ImTMP-Fe(III)Cl, ImTPP-Fe(III)Cl では鉄(III)-Cl⁻配位に由来する LMCT 帯が 350 nm 付近に観測され, Cl⁻が軸配位した 5 配位単量体のスペクトルを示した. このことは分子内にあるイミダゾリル基が軸配位しておらず, 単量体として存在していることを示している. これに対し, ImTPFPP-Fe(III)Cl は, アセトニトリル溶液中, TPFPP-Fe(III)Cl とは異なる特異的なスペクトルを示した. ImTPFPP-Fe(III)Cl の UV スペクトルは, 分子間のイミダゾリル基の配位がクロリドアニオンの軸配位性を弱めた為に 350 nm 付近の LMCT 帯が減少し, 近接したポルフィリン間の強い相互作用の為に 400 nm 付近の Soret 帯が顕著にブロード化したスペクトルを示した. すでに, Co(III) [1], Rh(III) [2] ポルフィリンの二量体モデルにおいて, 近接するポルフィリン環の相互作用のため Soret 帯がブロードになることが報告されている. 従って Fe(III)を用いた場合も相補的配位による二量体構造を有しているものと考えられる.

この二量体構造の形成をさらに検討するためにアセトニトリル溶液中で ImTPFPP-Fe(III)Cl に対し 1MeIm 滴定を行い, UV-vis スペクトルの変化を追跡した (**Figure 4-2**). 1MeIm を 0~70 eq まで添加すると, 350 nm 付近の LMCT 帯は減少し, Soret 帯は強度が大きく半値幅が狭くなっていった. 最終的なスペクトルは

TPFPP-Fe(III)Cl の 5, 6 配位座にイミダゾールが配位したスペクトルと一致し、ビスイミダゾール配位単量体 ImTPFPP-Fe(III)Cl(1MeIm)₂ に帰属された。この結果は、過剰量の 1MeIm 添加により二量体構造が解裂したものであり、元の ImTPFPP-Fe(III)Cl がアセトニトリル溶液中で二量体を形成していることを明確にした。

4-2-2. NMR スペクトルによる構造評価

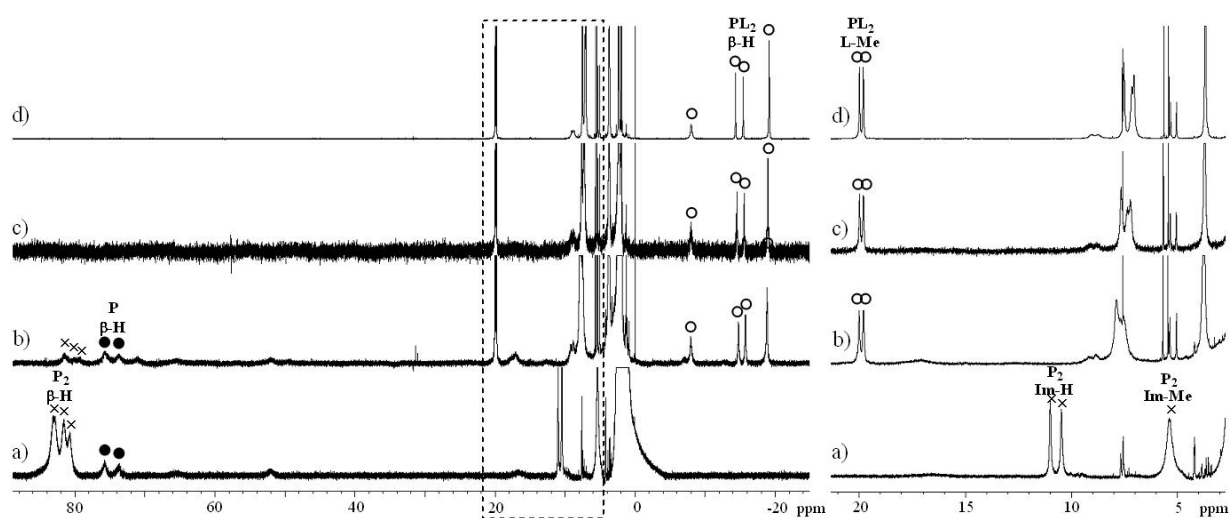


Figure 4-3. 1MeIm 滴定による ImTPFPP-Fe(III)Cl の二量体から単量体への ¹H NMR (600 MHz) スペクトル変化 [室温, 重アセトニトリル溶液中, ImTPFPP-Fe(III)Cl: 1.0×10^{-2} M, 1MeIm: (a) 0.0 eq; (b) 1.0 eq; (c) 2.0 eq; (d) 5.0 eq] . x 印: 5 配位 ImTPFPP-Fe(III)二量体, ●印: Cl 配位 ImTPFPP-Fe(III)単量体, ○印: 6 配位ビス 1MeIm 配位 ImTPFPP-Fe(III)単量体.

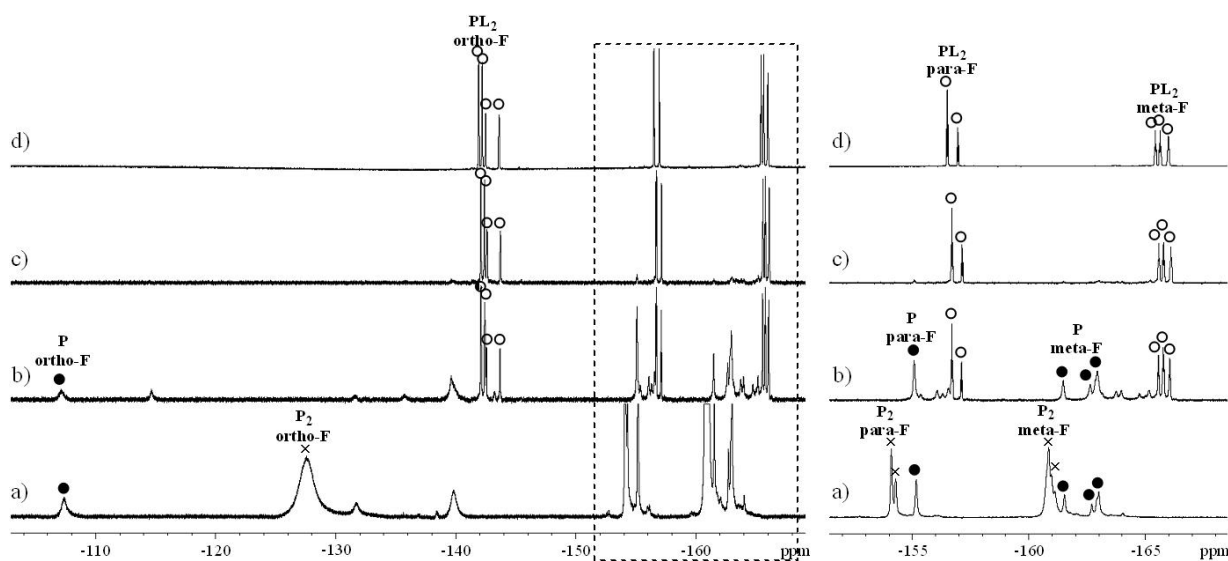
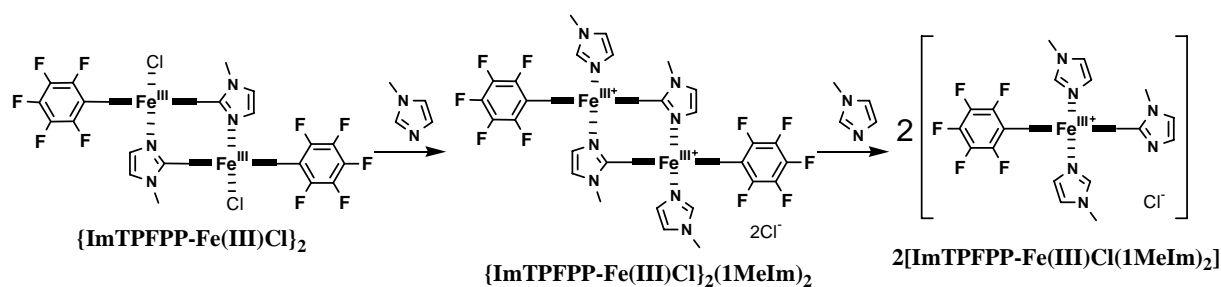


Figure 4-4. 1MeIm 滴定による ImTPFPP-Fe(III)Cl の二量体から単量体への ^{19}F NMR (600 MHz) スペクトル変化 [室温, 重アセトニトリル溶液中, ImTPFPP-Fe(III)Cl: 1.0×10^{-2} M, 1MeIm: (a) 0.0 eq; (b) 1.0 eq; (c) 2.0 eq; (d) 5.0 eq] . x 印: 5 配位 ImTPFPP-Fe(III)二量体, ●印: Cl 配位 ImTPFPP-Fe(III)単量体, ○印: 6 配位ビス 1MeIm 配位 ImTPFPP-Fe(III)単量体.

重アセトニトリル溶液中, ImTPFPP-Fe(III)Cl の ^1H NMR, ^{19}F NMR スペクトルから複数種の存在が認められた. 上述の UV-vis スペクトルから示唆された二量体構造と関連していることを検討するために 1MeIm 滴定を行った. 1MeIm 添加前の ^1H NMR (**Figure 4-3a**), ^{19}F NMR (**Figure 4-4a**) では二量体のピークが最も多く *ortho*-F (-135 ~ -130 ppm), *para*-F (-154 ppm), *meta*-F (-160 ~ 161 ppm), β -H (85-80 ppm) に観測された.

すでに, 鉄(III)ポルフィリンの中心金属鉄(III)のスピンの状態と NMR のケミカルシフト値の相関については知られている[3]. イミダゾールの 5 配位錯体では中間スピンと高スピンの混合スピン状態をとり, β -H のケミカルシフト値は 20 ~ 80 ppm に観測される. より低磁場側に観測されるほど高スピン性が高く, 中心金属がポルフィリン平面から軸配位子側に引っ張り出されていることになる. ImTPFPP-Fe(III)Cl の二量体由来する β -H のケミカルシフト値が 80 ppm 付近に観測されたことから, 二量体はほぼ純粋な高スピン状態にあり, 二量体形成により中心金属 Fe(III)がポルフィリン平面から大きく引っ張り出されている状態になっていると考えられた. 1 当量の 1MeIm 添加後のスペクトルは, 添加前に見られた二量体のピークが完全に消失し, 少量成分であった Cl が第 5 座に強く配位した高スピン単量体のピークが *ortho*-F (-107 ppm), *para*-F (-155 ppm), *meta*-F (-161 ~ -164 ppm), β -H (77 ~ 72 ppm) に残り, 5, 6 座に

1MeIm が配位した low spin bis-1MeIm 配位単量体が *ortho*-F (-141~-144 ppm), *para*-F (-155.5~-156.5ppm), *meta*-F (-165~-167 ppm), β -H (-14~-20 ppm) に新たな優生成分として出現した (Figure 4-3b), (Figure 4-4b). さらに 5 当量まで 1MeIm を添加すると完全に低スピン bis-1MeIm 配位単量体が単一種として観測された (Figure 4-3d), (Figure 4-4d).



Scheme 4-1. 1MeIm 滴定による構造変化

ペルオキシダーゼの中心金属鉄(III)は、ヒスチジン残基のイミダゾリル基が軸配位した 5 配位構造をとっており、高スピンと中間スピンの混合スピン状態をとっている [4]. 通常 Fe(III)ポルフィリンへの窒素配位子の配位平衡定数は $K_1 \ll K_2$ (eq.1, 2) であるため、酵素のような制約された立体環境にある場合とは異なり、単純なモデル系でモノイミダゾール配位体を安定に形成させることは困難である.



中村らは TMP-Fe(III)ClO₄ と 2 位の置換基が異なるイミダゾールを配位させた 5 配位鉄(III)ポルフィリンの β -H のケミカルシフトを検討している. 2 位に嵩高い置換基を有するイミダゾールが 5 配位錯体を形成した際、中心金属をポルフィリン平面から軸配位子側に引っ張り出すため、比較的安定に 5 配位錯体を形成する. 第 5 座に配位するイミダゾールの 2 位が水素である NHIm の 5 配位錯体の β -H が 20.7 ppm に観測されるのに対して、非常に嵩高い置換基を有する 2'BuIm の 5 配位錯体の β -H は 78.5 ppm と、ほぼ純粋な高スピン状態を示すことを報告している [5]. このことから、本研究で合成したモノイミダゾリル置換鉄(III)ポルフィリンが相補的配位結合により二量体を形成すると、配位したイミダゾリル基が中心金属を配位子側に引っ張り出した高スピン状態になっていることが示された. 今回の NMR 滴定実験により ImTPFPP-Fe(III)Cl が二量体を形成することを明らかにすると共に、ペルオキシダーゼと同様な 5 配位高スピン状態であることを明らかにした.

4-2-3. 亜鉛二量体の X 線結晶構造

酸化反応触媒として最も優れた特性を示した TPFPP-Fe(III)錯体について、結晶回折によって二量体構造を明らかにしようとしたが、結晶を得ることが出来なかった。そこで、亜鉛錯体について検討した。ジクロロベンゼンに溶解した ImTPFPP の亜鉛錯体に *n*-ドデカンに静かに加え比重の違いで分離した 2 層状態に静置することで、界面に単結晶が形成した。すでに、小夫家と稲葉らは置換基にピケットフェンスを有する亜鉛二量体錯体 (Figure 4-5) の X 線結晶構造を報告している[6]。今回 ImTPFPP の亜鉛錯体についても同様に二量体構造を確認することができた。

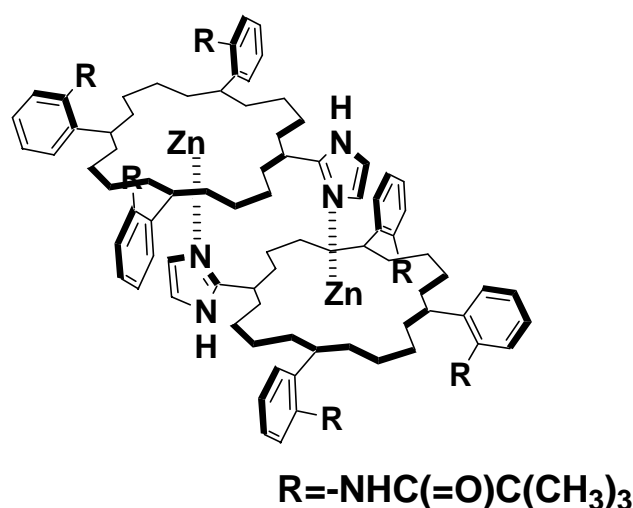


Figure 4-5. ピケットフェンスポルフィリン亜鉛二量体

Table 4-1. ポルフィリン亜鉛二量体間の距離

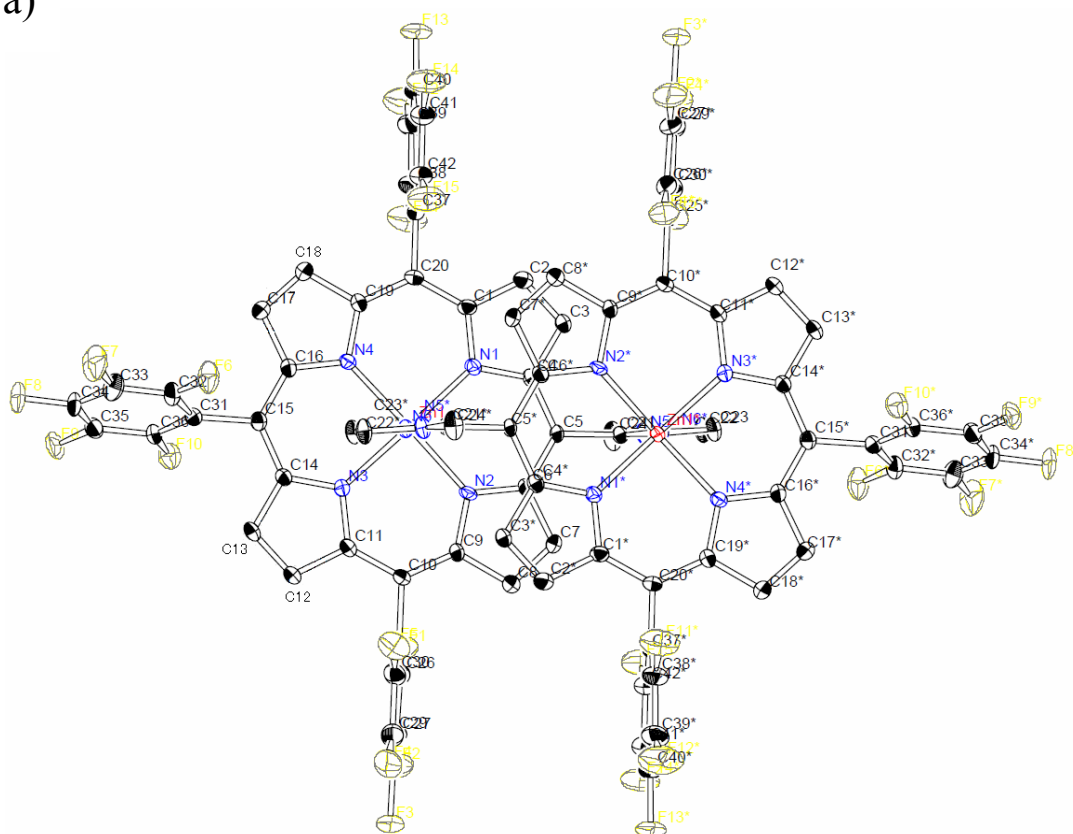
化合物	ポルフィリン 平面間距離 (Å)	中心金属間 距離 (Å)
ピケットフェンス ポルフィリン亜鉛二量体	3.23	6.13
ImTPFPP 亜鉛二量体	3.55	6.08

二量体を形成するポルフィリン平面間の距離と中心金属亜鉛間の距離は、ピケットフェンスポルフィリン亜鉛二量体で 3.23 Å, 6.13 Å であるのに対して ImTPFPP の亜鉛

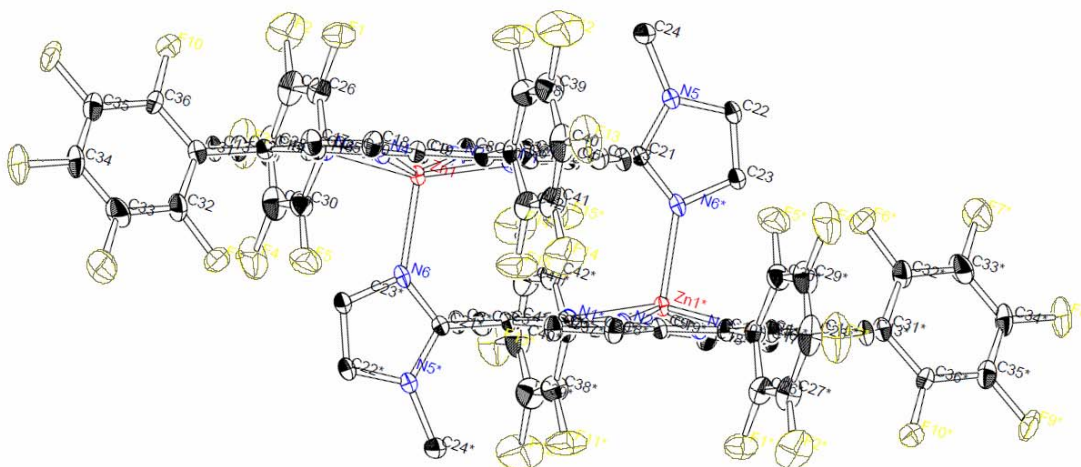
二量体錯体では 3.55 Å, 6.08 Å であり, ImTPFPFPP 亜鉛二量体はピケットフェンス亜鉛二量体に比べてポルフィリン平面が若干離れているにも拘らず中心金属同士が近くに位置する結晶構造であった (Table 4-1). このことから, ImTPFPFPP の亜鉛二量体の中心金属のほうポルフィリン平面から若干飛び出した構造であると考えられた.

ImTPFPFPP の亜鉛二量体錯体の結晶構造を Figure 4-6 に示した. 中心亜鉛金属とイミダゾール窒素原子の配位結合距離は 2.10 Å 程度であり, 2 分子間で, イミダゾールの相補的な配位結合により, ポルフィリン面をほぼ平面に保持したまま中心金属亜鉛が大きくポルフィリン平面から引っ張り出されていることが明らかになった. 亜鉛とポルフィリン平面上の 4 つの窒素原子の平均平面との距離は 0.40 Å, ポルフィリン平面上の炭素原子の平均平面との距離は 0.44~0.51 Å であり, 亜鉛はポルフィリン平面から 0.4~0.5 Å 飛び出した状態にある. このことは鉄(III)錯体の NMR スペクトルから明らかにした高スピン状態にあることと良い一致を示している. すなわち, 鉄(III)二量体錯体も同様に中心金属が軸配位子側に飛び出した状態にあると考えられた. また, 二量体間のポルフィリン平面は中心をずらして大きく重なり合っており, ポルフィリン平面間の距離は約 3.55 Å であった. このポルフィリン平面のスタッキングによる π - π 相互作用が, 二量体を形成するポルフィリン同士を一定の距離内に留めようと働くことが, イミダゾール配位の安定化に寄与していると考えられる.

a)



b)



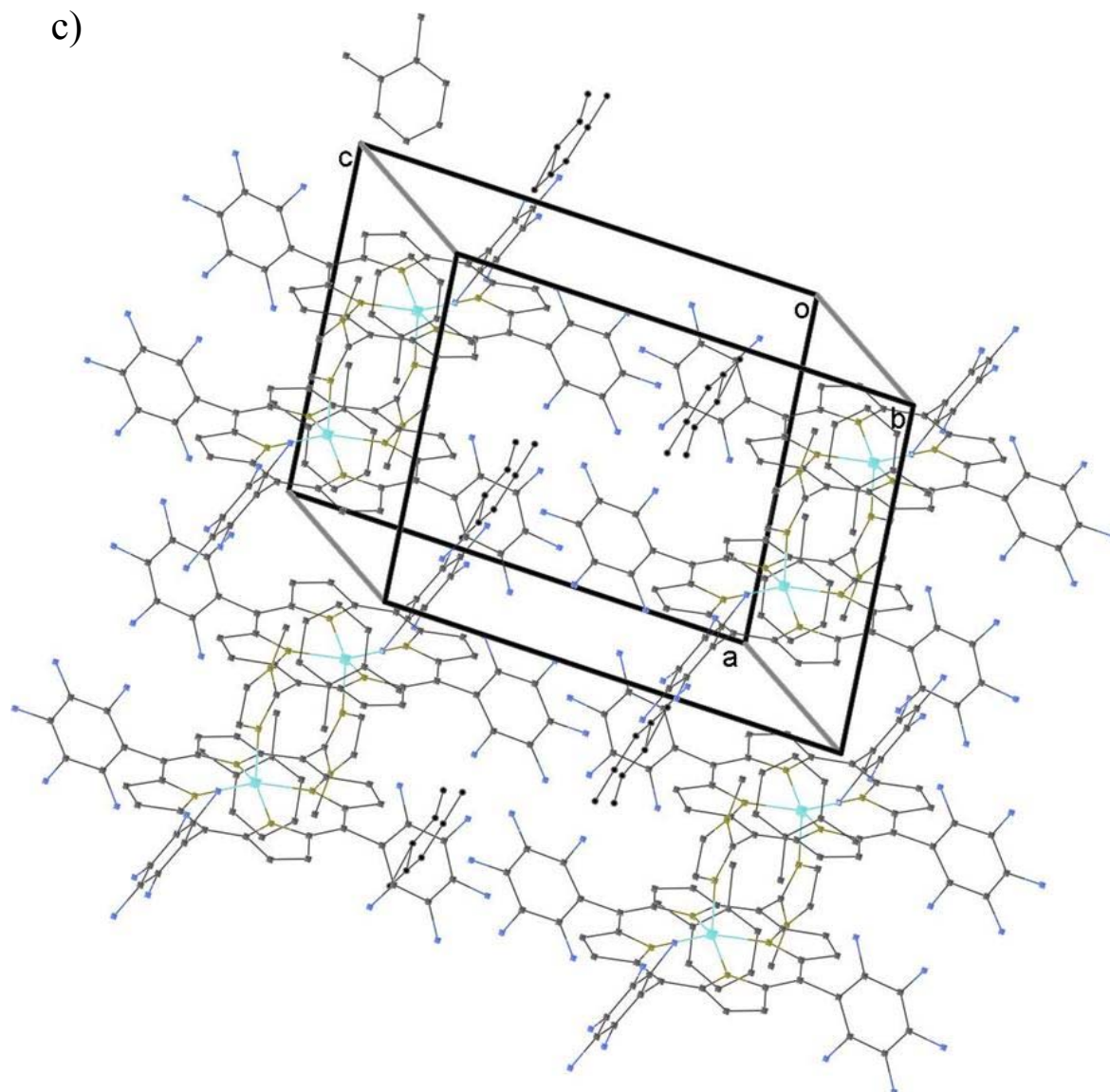


Figure 4-6. ImTPFPP 亜鉛二量体の X 線結晶構造解析による ORTEP 図
 a) ポルフィリン平面の上方向から, b) ポルフィリン平面の横方向から
 c) 単結晶中の二量体間の配列

4-3. まとめ

酸化触媒反応で、最も効率の良い酸化反応が示された ImTPFPP-Fe(III)Cl について UV-vis スペクトル測定を行った結果、TPFPP-Fe(III)Cl のスペクトルと比較して鉄(III)-Cl⁻配位に由来する 350 nm 付近の LMCT 帯が大きく減少し、solet 帯が大きくブロードしたスペクトルを示した。1MeIm 滴定を行い、UV-vis スペクトルの変化を追跡した結果、過剰量の 1MeIm 添加によりビスイミダゾール配位体に変化し、ImTPFPP-Fe(III)Cl がアセトニトリル溶液中で二量体を形成していることを明らかに

した。

この結果は、NMR スペクトル測定においても確認され ImTPFPP-Fe(III)Cl がアセトニトリル中で二量体を形成することを明らかにした。イミダゾリル配位二量体は構造形成上の特性からペルオキシダーゼと同様に5配位高スピン状態であることを明らかにした。

更に、ImTPFPP の亜鉛二量体錯体の X 線結晶構造解析から二量体を形成した際、中心金属亜鉛が軸配位子側に飛び出ていることを確認し、同様の立体的な構造を形成すると予想される鉄(III)二量体錯体でも中心金属が軸配位子側に引っ張り出されていると考えられた。このことは、NMR スペクトルから明らかにした 5 配位高スピン状態であることと一致した。

4-4. 実験項

測定

^1H および ^{19}F NMR スペクトルは JEOL JNM-ECP 600 分光計 (600 MHz) を用いて測定し、重クロロホルム (CDCl_3)、重アセトニトリル (acetonitrile- d_3) を測定溶媒とした。 ^1H のケミカルシフトは、 CDCl_3 溶液の場合内部標準物質としてテトラメシチルシラン (TMS) を基準とし、acetonitrile- d_3 溶液の場合残留プロトンピーク (1.96 ppm) を基準とした。 ^{19}F のケミカルシフトは、外部参照物質としてトリフルオロ酢酸 (-76.5 ppm) を基準とした。紫外可視吸収スペクトル (UV-vis) 測定は Shimadzu UV-3000 PC 分光計を用いて測定した。X 線結晶構造解析は Rigaku RAXIS-RAPID を用いて測定した。

ImTPFPP 亜鉛二量体の X 線結晶構造解析

結晶の作成

試験管中で、ImTPFPP 亜鉛錯体のジクロロベンゼン溶液に *n*-ドデカンを加え比重の違いで 2 層に分離した状態で静置することで、界面に単結晶が形成した。生成した単結晶をパスツールピペットで取り出し、ジクロロベンゼン/*n*-ドデカン混合溶媒で濯いで X 線結晶構造解析に用いた。

結晶データ

分子式 : $C_{58}H_{33}F_{15}N_6Zn$, 分子量 : 1164.29, 結晶の色 : 赤, 結晶の形状 : ブロック体, 結晶の大きさ : 0.36 x 0.20 x 0.20 mm, 結晶系 : 三斜晶系, 格子タイプ : Primitive, 指標イメージ : 3 発振/180.0 秒, 検出位置 : 127.40 mm, 画素サイズ : 0.225 mm, 格子パラメーター : $a = 12.632(4) \text{ \AA}$, $b = 15.488(4) \text{ \AA}$, $c = 16.153(5) \text{ \AA}$, $\alpha = 114.718(11)^\circ$, $\beta = 92.840(11)^\circ$, $\gamma = 99.445(12)^\circ$, $V = 2807.0(14) \text{ \AA}^3$, 空間群 : P-1 (#2), Z 値 : 1, $D_{\text{calc}} : 0.689 \text{ g/cm}^3$, $F_{000} : 588.00$, $\mu(\text{MoK}\alpha) : 2.650 \text{ cm}^{-1}$.

測定強度

回折計器 : Rigaku RAXIS-RAPID, 放射線 : MoK α ($\lambda = 0.71075 \text{ \AA}$) graphite monochromated, 検出開口度 : 630 mm x 255 mm, データイメージ 44 照射, ω 発振帯域 ($\chi=45.0$, $\phi=0.0$) : 130.0 - 190.0 $^\circ$, 照射線量率 : 60.0 sec./ $^\circ$, ω 発振帯域 ($\chi=45.0$, $\phi=180.0$) : 0.0 - 160.0 $^\circ$, 照射線量率 : 60.0 sec./ $^\circ$, 検出位置 : 127.40 mm, 画素サイズ : 0.225 mm, $2\theta_{\text{max}}$: 55.0 $^\circ$, 反射光測定回数 : 計 4135, 補正 : Lorentz 分極吸収(トランス係数 : 0.369 - 0.948).

構造, 溶媒, 補正

溶媒構造 : 直接法 (SIR92), 修正 : 完全に縦横するフッ素原子の最小自乗法, 最適化 : $\sum w (|F_o| - |F_c|)^2$, 最小自乗法重量 (パラメーター) : Chebychev 3 重項式 (26.2790, 1.1589, 23.6739), $2\theta_{\text{max}}$ 切り捨て : 55.0 $^\circ$, 異常分散 : 水素原子以外の全て, 観測回数 ($I > 2.00\sigma(I)$) : 6094, 変動回数 : 717, 反射/変数率 : 8.50, 残差: R ($I > 2.00\sigma(I)$) : 0.0892, 残差: R_w ($I > 2.00\sigma(I)$) : 0.1143, 最適指標 : 0.937, 最大シフト/最終回転エラー : 0.169, 最終微分分布の最大ピーク : 1.59 e-/ \AA^3 , 最終微分分布の最小ピーク : -0.60 e-/ \AA^3 .

主要距離データ (\AA)

Zn(1)-N(1) = 2.066, Zn(1)-N(2) = 2.077, Zn(1)-N(3) = 2.101, Zn(1)-N(4) = 2.089,
Zn(1)-N(6') = 2.099, Zn(1)-N(1,2,3,4) = 0.404, Zn(1)-C(5,10,15,20) = 0.44,

Zn(1)-C(2,7,12,17) = 0.513, Zn(1)-C(3,8,13,18) = 0.504.

4-5. 参考文献

1. Y. Inaba, Y. Kobuke, *Tetrahedron* 60 (2004) 3097.
2. K. Fukushima, K. Funatsu, A. Ichimura, Y. Sasaki, M. Suzuki, T. Fujihara, K. Tsuge, T. Imamura, *Inorg. Chem.* 42 (2003) 3187.
3. N.L. Mar, F. A. Walker, *J. Am. Chem. Soc.*, 94 (1972) 8607.
4. P.C. Weber, R.G. Bartsch, M.A. Cusanovich, R.C. Hamlin, A. Howard, S.R. Jordan, M.D. Kamen, T.E. Mayer, D.W. Weatherford, N.H. Xuong, F.R. Salemme, *Nature*, 286 (1980) 302
5. (a) A. Ikezaki, M. Nakamura, *Inorg. Chem.* 41 (2002) 6225.
(b) A. Ikezaki, M. Nakamura, *J. Inorg. Biochem.* 84 (2001) 137.
6. 稲葉優介, 博士論文(2004).

第5章 結論

本研究ではペルオキシターゼや P450 など、天然の酸化触媒酵素が行っている酸化反応を模倣し、有用な有機合成手法への応用を目的として、新規の酸化触媒酵素モデルの検討を行った。ここで各章の結果を総括する。

第2章

効率よく酸化反応活性種を生成するために、天然のペルオキシターゼや P450 が塩基性軸配位子からの push 効果を利用していることに着目し、分子内に導入したイミダゾリル基が中心金属に2分子間で相補的に配位結合することのできるモノイミダゾリルトリアリール鉄(III)ポルフィリンを設計した。置換基からの電子効果を比較検討するために、トリアリール部位がペンタフルオロフェニル基、フェニル基、メジチル基の3種類のモノイミダゾリルトリアリール鉄(III)クロリドポルフィリンの合成に成功し、対アニオンの影響を検討するために、フェニルタイプの対アニオンをクロリドからパークロリドに変換したモデル化合物の合成に成功した。

第3章

2章で合成した分子内に塩基性軸配位子を有し、置換基からの電子特性及び対アニオンの異なる4種類のモノイミダゾリルトリアリールポルフィリン鉄(III)錯体と、対応するテトラアリールポルフィリン鉄(III)錯体、これに塩基性軸配位子となる 1MeIm を反応系中に大過剰に添加した系について酸化反応種の解析を行った。フェニル過酢酸 (PPAA) を共酸化剤とする TBPH の1電子酸化反応では、分子内、分子外共に塩基性軸配位子からの push 効果により、Compound I の生成効率が高くなることを見出した。このことから、モノイミダゾール置換体の分子内に導入したイミダゾールの push 効果が働いていることが明確になった。さらに、生成した Compound I の1原子酸素添加効率を検討するためにアダマンタンの水酸化反応を行った。その結果、二量体形成に有利と考えられる電子吸引性基を有する ImTPFPP-Fe(III)Cl 体で高い水酸化反応効率を示した。また、同様に二量体形成に有利と考えられる遊離した対アニオンであるパークロリドを有する ImTPP-Fe(III)ClO₄ で高い水酸化反応効率であった。これらのことから、モノイミダゾール置換体の二量体形成による有用性を確認した。

最も水酸化反応効率の高かった ImTPFPP-Fe(III)Cl の UV スペクトルは、反応溶液である CH₂Cl₂ 中、単量体での存在を示したが、各種溶媒中での構造を検討したところアセトニトリル溶液中で二量体形成を示唆するスペクトルを示し、酸素-酸素結合が解裂する段階では、push 効果を得るために二量体を形成しているとの考察を支持した。さらに、ImTPFPP-Fe(III)Cl のアセトニトリル溶液に PPAA を添加し、UV-vis スペ

クトルで酸化反応活性種の追跡を行った。イミダゾリル基を含む系では、イオン解裂によって Compound I が反応活性種として選択的に生成することは生成物分布から明らかであるが、反応活性が高いために直接 Compound I をスペクトルで観測することはできなかった。しかしながら、その生成後 1 電子還元された Compound II を UV-vis スペクトルで確認することができ、この結果は Compound I の生成を間接的に支持した。

第 4 章

3 章で最も 1 原子酸素添加反応効率が高かった ImTPFPP-Fe(III)Cl の二量体構造を、UV-vis スペクトル及び NMR スペクトルから詳細に検討した。アセトニトリル溶液中、ImTPFPP-Fe(III)Cl への 1MeIm 滴定実験から、二量体から単量体へのスペクトル変化を追跡することができた。NMR スペクトルより、イミダゾリル配位二量体は構造形成上の特性からペルオキシダーゼと同様に 5 配位高スピン状態であることを明らかにした。

更に、ImTPFPP の亜鉛二量体錯体の X 線結晶構造解析から、二量体を形成した際中心金属亜鉛が軸配位子側に飛び出ていることを確認し、同様の立体的な構造を形成すると予想される鉄(III)二量体錯体でも中心金属が軸配位子側に引っ張り出されていると考えられた。このことは、NMR スペクトルから明らかにした 5 配位高スピン状態であることと一致した。

これまでペルオキシターゼや P450 など天然の酸化触媒酵素のモデル研究において塩基性軸配位子からの push 効果の重要性が指摘されてきた。本研究では鉄(III)ポルフィリンの分子内に導入した塩基性軸配位子が、2 分子間で互いに軸配位するという酸化触媒モデルとして全く新しいアプローチで安定な軸配位子からの push 効果を実現することができた。本モデル化合物の構造を各種スペクトル測定から明らかにし、本二量体構造が酸化触媒反応に有効であることを明らかにした。今後、この二量体構造の酸化触媒特性を活用し、水溶化や不斉点の導入などを考慮したモデル化合物を設計すれば、工業的な有機合成や、より有用な有機合成反応の手法開発への展開が期待される。

謝辞

本研究を行うに当たり、熱心な御指導・御鞭撻を賜りました小夫家芳明教授に深く御礼申し上げます。私はこの研究を通じて、自分で考え研究を進めていく難しさと大切さを学びました。この経験は社会に出ても生かしていくことができると思います。恵まれた研究環境と議論の場は私に幅広い知識を与えてくれました。

また、研究に対して様々な角度からの助言・討論をしていただきました釘宮慎一助教授に感謝の意を表します。

廣田俊教授につきましては、お忙しい中、主査になっていただきまして深く感謝しております。

副指導教官であります片岡幹雄教授、垣内喜代三教授には、幅広い視野からのご指摘・アドバイスを賜りました。深く感謝いたします。

本論文の作成をはじめ、研究内容の進め方など日頃から研究全般に渡って多くの助言と御指導を戴きました。佐竹彰治助教に深く感謝いたします。

また、貴重なご助言を賜りました小川和也助教に深く感謝いたします。

本研究を進めるにあたり、様々なアドバイス・ご指摘を戴きました稲葉優介博士に感謝の意を表します。

そして日頃から研究室において、熱心な討論・激励を戴きました博士研究員の方々、研究室のメンバーに深く感謝いたします。

最後に、研究生生活を温かく見守り激励をしてくれた家族に心から感謝します。

業績目録

【 学位論文の主たる部分を公表した論文 】

"Oxidation of Adamantane Catalysed by Imidazolylporphyrinatoiron(III) Complexes and Structural Studies of 5-Coordinating Iron(III) Porphyrin", Yuji Miyazaki, Akiharu Satake, and Yoshiaki Kobuke, Journal of Molecular Catalysis A: Chemical, **2008**, 283/1-2, 129-139.

【 学会発表 】

1. 「モノイミダゾール置換鉄(III)ポルフィリン二量体を用いた酸化反応の検討」宮崎有史・稲葉優介・佐竹彰治・小夫家芳明，第 35 回酸化反応討論会，同志社大学 新町校舎，平成 14 年 11 月 4 日，ポスター発表
2. 「イミダゾリル基を有するポルフィリン鉄(III)錯体を触媒とした P450 型酸化反応」宮崎有史・稲葉優介・佐竹彰治・小夫家芳明，日本化学会第 83 春年会，早稲田大学 西早稲田キャンパス，平成 15 年 3 月 18 日，口頭発表
3. 「自己組織化二量化による安定なモノイミダゾール配位鉄(III)ポルフィリン錯体の合成とその酸化触媒能」宮崎有史・稲葉優介・佐竹彰治・小夫家芳明，日本化学会第 84 春年会，関西学院大学 西宮上ヶ原キャンパス，平成 16 年 3 月 26 日，口頭発表