

研究種目：基盤研究（B）

研究期間：2007～2009

課題番号：19350029

研究課題名（和文） 酸素活性種を含む金属錯体の創製と反応場による機能制御

研究課題名（英文） Development of metal complexes having active oxygen species by controlling of reaction cavity

研究代表者

鈴木 正樹 (Suzuki Masatatsu)

金沢大学・物質化学系・教授

研究者番号：20091390

研究成果の概要（和文）：本研究では、様々な架橋基を持つ二核化配位子を含む  $(\mu-\eta^2-\eta^2\text{-peroxo})\text{Cu}(\text{II})_2$ ,  $\text{bis}(\mu\text{-oxo})\text{Ni}(\text{III})_2$  および  $(\mu\text{-}1,2\text{-peroxo})\text{Fe}(\text{III})_2$  錯体の合成に成功した。その結果、銅錯体は様々な C-H 結合エネルギーを持つ脂肪族化合物の酸化能を持つことを見出した。またニッケル錯体は架橋キシリル基の水酸化能を持つことが明らかとなった。さらに鉄錯体でも配位子に組込んだメチル基の水酸化および様々な外部基質の酸化反応に成功した。

研究成果の概要（英文）： $(\mu-\eta^2:\eta^2\text{-Peroxo})\text{dicopper}(\text{II})$ ,  $\text{bis}(\mu\text{-oxo})\text{dinickel}(\text{III})$ , and  $(\mu\text{-}1,2\text{-peroxo})\text{Fe}(\text{III})_2$  complexes having a variety of dinucleating ligands were prepared. The copper complexes are capable of initiating the oxidation of aliphatic C-H bonds having BDEs from  $\sim 74$  -  $\sim 92$  kcal mol<sup>-1</sup>. The nickel complexes are also capable of hydroxylating the *m*-xylyl linker of the supporting ligands. Oxidation ability of the diiron complexes was also investigated.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2007 年度	7,500,000	2,250,000	9,750,000
2008 年度	2,500,000	750,000	3,250,000
2009 年度	2,600,000	780,000	3,380,000
年度			
年度			
総計	12,600,000	3,780,000	16,380,000

研究分野：化学

科研費の分科・細目：基礎化学・無機化学

キーワード：金属錯体化学, 生物無機化学, 合成化学, 酸素活性種, 機能モデル, 反応活性種

## 1. 研究開始当初の背景

メタンモノオキシゲナーゼ (MMO: nCu, 2Fe) やトルエンモノオキシゲナーゼ (TMO: 2Fe), さらにチロシナーゼ (Tyr: 2Cu)などは、現在の化学では難しい alkane や arene の水酸化反応をいともたやすく行っている。MMO と TMO の二核鉄活性中心の構造は非常に似

ているが、酸化反応特性は全く異なっている。MMO の活性酸素種は alkane の C-H 結合をラジカル的に切断して水酸化するが、TMO の活性酸素種は親電子的に arene の  $\pi$ 電子と相互作用して水酸化する。このように全く異なる酸化能を生体系はどのように制御しているのかを分子レベルで解明し、こうした高効率・高選択的触媒能を持つ物質の創製は、化

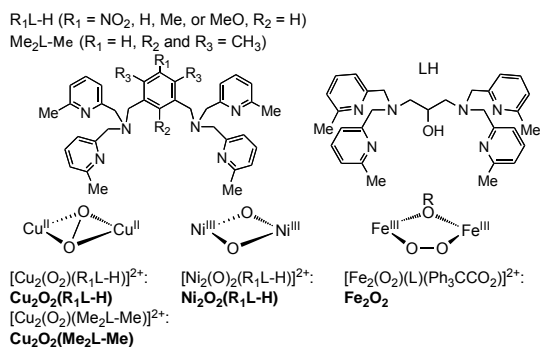
学の重要な研究課題となっている。

## 2. 研究の目的

本研究では、金属イオンの基本的性質である酸化還元能及び多様な立体化学を分子レベルで制御し、alkane 及び arene の水酸化能を持つ MMO や TMO さらに Tyr などの機能モデル錯体となるペルオキシ基やペルオキシ基の酸素—酸素結合が開裂した酸素活性種を含む二核銅、ニッケルおよび鉄錯体を創製し、構造や電子状態および物性と酸化反応性との機能相関を明らかにすることを目的とした。

## 3. 研究の方法

酸素活性種を含む金属錯体は熱的に不安定で、様々な分解過程を経て失活するため単離・同定が難しい。本研究では、二核化配位子 RL-H {1,3-bis[bis(6-methyl-2-pyridylmethyl)aminomethyl]benzene} の立体的・電子的効果により低温で同定可能な程度に安定化することにより Scheme 1 に示した ( $\mu$ - $\eta^2$ : $\eta^2$ -peroxo)Cu(II)<sub>2</sub> ([Cu<sub>2</sub>(O<sub>2</sub>)(R<sub>1</sub>L-H)]<sup>2+</sup>: Cu<sub>2</sub>O<sub>2</sub>(R<sub>1</sub>L-H)) および bis( $\mu$ -oxo)Ni(III)<sub>2</sub> ([Ni<sub>2</sub>(O<sub>2</sub>)(R<sub>1</sub>L-H)]<sup>2+</sup>: Ni<sub>2</sub>O<sub>2</sub>(R<sub>1</sub>L-H)) を合成し、分光学的性質と様々な酸化基質との反応性を酸化生成物の分析および速度論的手法により調べ、酸化反応機構の解明を行った。



Scheme 1. Dinucleating ligands and complexes.

また Scheme 1 に示した二核化配位子 (N,N',N'',N'-tetrakis{(6-methyl-2-pyridyl)methyl}-1,3-diaminopropan-2-olate: L) の二核鉄(II)錯体と酸素分子との反応で ( $\mu$ -1,2-peroxo)Fe(III)<sub>2</sub> ([Fe<sub>2</sub>(O<sub>2</sub>)(Me<sub>4</sub>-tpdp)(Ph<sub>3</sub>CCO<sub>2</sub>)<sub>2</sub>]<sup>2+</sup>: Fe<sub>2</sub>O<sub>2</sub>) を合成し、その酸化反応性についても調べた。

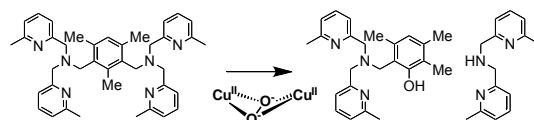
## 4. 研究成果

(1) ( $\mu$ - $\eta^2$ : $\eta^2$ -Peroxo)二核銅(II)錯体による

arene の水酸化および aliphatic C-H 結合の活性化

我々は先に、Scheme 1 に示した二核配位子 (R<sub>1</sub>L-H) を含む ( $\mu$ - $\eta^2$ : $\eta^2$ -peroxo)二核銅(II,II)錯体 ([Cu<sub>2</sub>(O<sub>2</sub>)(R<sub>1</sub>L-H)]<sup>2+</sup> (Cu<sub>2</sub>O<sub>2</sub>(R<sub>1</sub>L-H)) が、-70 °C の低温で分子内キシリル基の水酸化反応と同時に、外部基質であるスチレンのエポキシ化反応を行うことを見出し、これら酸化反応は親電子的反応で進行することを明らかにしている (*J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 3874)。

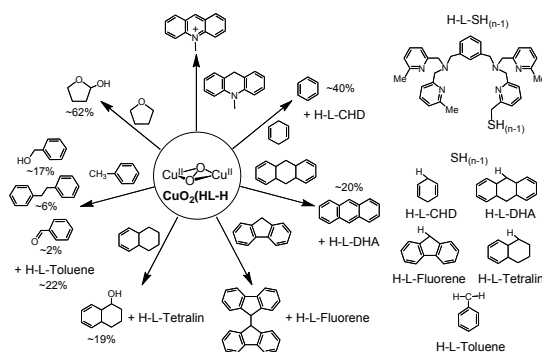
本研究ではさらにメシチル架橋基を持つ [Cu<sub>2</sub>(O<sub>2</sub>)(Me<sub>2</sub>L-Me)]<sup>2+</sup> (Cu<sub>2</sub>O<sub>2</sub>(Me<sub>2</sub>L-Me)) 錯体の自己分解反応で、メシチル架橋基のメチル基の 1,2-シフトを伴った水酸化反応を見出し、ペルオキシ基の親電子的反応による cationic 中間体を経て水酸化反応が進行していることを明らかにした。



Scheme 2. 1,2-Migration of the methyl group upon self hydroxylation of Cu<sub>2</sub>O<sub>2</sub>(Me<sub>2</sub>L-Me).

さらに [Cu<sub>2</sub>(O<sub>2</sub>)(HL-H)]<sup>2+</sup> (Cu<sub>2</sub>O<sub>2</sub>(HL-H)) による様々な C-H 結合エネルギー (BDE: ~75 kcal mol<sup>-1</sup> for 1,4-CHD to ~92 kcal mol<sup>-1</sup> for THF) を持つ外部基質の C-H 結合に対する酸化反応性とその酸化反応機構を調べた (Scheme 3)。その結果、錯体 Cu<sub>2</sub>O<sub>2</sub>(HL-H) はアセトン中、-70 °C の低温で、トルエンを酸化してベンジルアルコール、トルエンのメチルラジカル同士がカップリングしたジフェニルエタン、さらに、トルエンのメチル基のラジカルと配位子のメチル基のラジカルがカップリングした酸化生成物が得られた。その他の外部基質についても様々な酸化反応生成物が観測された。

これら酸化反応の反応機構を解明するため様々な外部基質 (SH<sub>n</sub>) の酸化反応の速度論的



Scheme 3. Oxidation products generated by Cu<sub>2</sub>O<sub>2</sub>(HL-H).

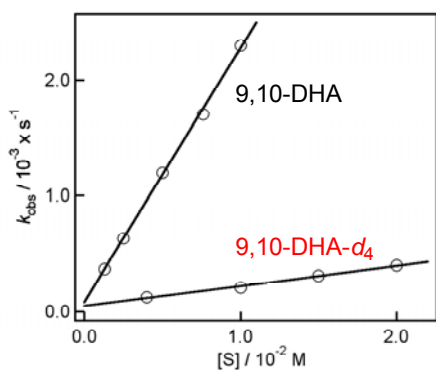


Figure 1. Plots of  $k_{\text{obs}}$  vs the concentrations of 9,10-DHA and 9,10-DHA- $d_4$  for the reactions with  $\text{Cu}_2\text{O}_2(\text{HL-H})$  in acetone at  $-70^\circ\text{C}$ .

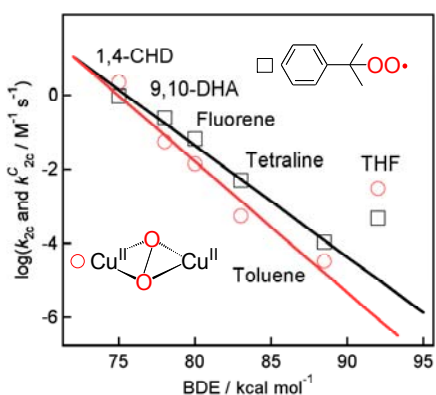
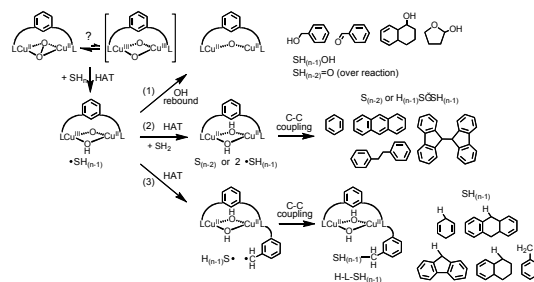


Figure 2. Plots of  $\log k_{2c}$  and  $\log k_{2c}^C$  vs  $\text{SH}_n$  BDE for the C-H bond activation of  $\text{SH}_n$  initiated by  $\text{Cu}_2\text{O}_2(\text{HL-H})$  (○) and C (□) in acetone at  $-70^\circ\text{C}$ .

研究を行った。その結果、Figure 1 に示したように酸化反応は 2 次の速度則に従って進行し、DHA やトルエン等では速度論的同位体効果 ( $\text{KIE} = 13 - 29$ ) が観測されること、さらに Figure 2 に見られるように 2 次速度定数の対数 ( $\log k$ ) と外部基質の C-H 結合の BDE との間には良好な相関関係が見られることから、これら酸化反応は水素原子引抜き反応で進行していることが明らかとなった。

また、本錯体と代表的な有機水素引抜き試薬である cumylperoxyl radical (C) の水素引抜き能を比較するため、同じ実験条件下で C による外部基質に対する速度論的研究を行った。その結果、 $\text{Cu}_2\text{O}_2(\text{HL-H})$  と同様に、C による酸化反応でも 2 次速度定数 ( $\log k_{2c}^C$ ) と外部基質の C-H 結合の BDE との間には良好な相関関係が見られ、錯体  $\text{Cu}_2\text{O}_2(\text{HL-H})$  のペルオキシ基は代表的な有機水素引抜き試薬である cumylperoxyl radical と良く似た水素引き抜き能を持っていることが明らかになった。

以上の酸化生成物や速度論的研究から、 $\text{Cu}_2\text{O}_2(\text{HL-H})$  による外部基質の酸化反応は、



Scheme 4. Possible Oxidation pathways.

Scheme 4 に示したように進行することが明らかとなった。すなわち、酸化反応の律速段階は  $\text{Cu}_2\text{O}_2(\text{HL-H})$  による水素引抜き反応であり、生成した二核銅(II,III)混合原子価種 ( $\text{Cu}^{\text{II}}(\mu\text{-OH})(\mu\text{-O})\text{Cu}^{\text{III}}$  (I)) からの OH rebound 速度が遅く、様々な酸化反応が同時に進行することが明らかとなった。さらにこの反応活性中間体 I の酸化力は非常に強く、Scheme 4 に示したように配位子や外部基質の水素原子引抜き能を持つことが示唆された。

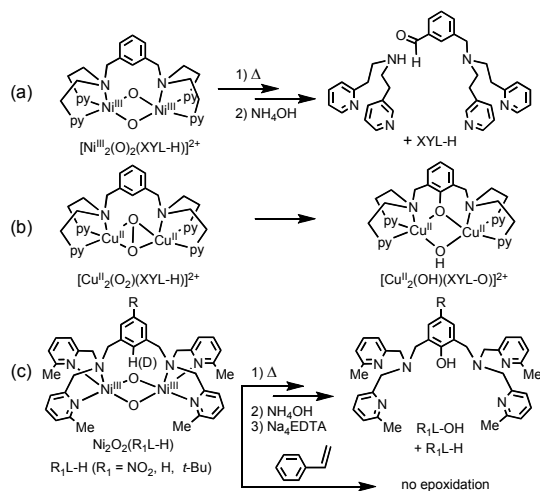
以上のように、 $\text{Cu}_2\text{O}_2(\text{HL-H})$  は先にも述べたように親電子的反応による架橋キシリル基の水酸化と styrene のエポキシ化、さらに本研究で明らかとなった水素原子引抜き能の、これまでにない幅広い酸化反応性を持つことが明らかとなった。

(2) 高原子価 bis( $\mu$ -oxo)二核ニッケル(III)錯体による arene の水酸化反応

銅錯体で用いた二核化配位子 ( $\text{R}_1\text{L-H}$ ) を含む bis( $\mu$ -hydroxo)Ni(II)<sub>2</sub> 錯体 ( $[\text{Ni}_2(\text{OH})_2(\text{R}_1\text{L-H})]^{2+}$ ) のアセトニトリル溶液に、 $-40^\circ\text{C}$  で 1 当量の過酸化水素を加えると溶液は緑色から褐色となり電子スペクトル及び共鳴ラマンスペクトルより高原子価 bis( $\mu$ -oxo)-Ni(III)<sub>2</sub> 錯体 ( $[\text{Ni}_2(\text{O})_2(\text{R}_1\text{L-H})]^{2+}$ ;  $\text{Ni}_2\text{O}_2(\text{R}_1\text{L-H})$ ) が生成することが明らかとなった。ニッケル(II)イオンの d 軌道のエネルギーは銅(II)イオンの d 軌道のエネルギーよりも高く、ペルオキシ基の酸素—酸素結合が切れてニッケル(II)イオンは酸化されて高原子価  $\text{Ni}_2\text{O}_2(\text{R}_1\text{L-H})$  が生成する。

これまでの銅錯体の研究から ( $\mu$ - $\eta^2$ - $\eta^2$ -peroxo)Cu(II)<sub>2</sub> 種は親電子的反応性を持ち、高原子価 bis( $\mu$ -oxo)Cu(III)<sub>2</sub> 種はラジカル的な反応性、すなわち水素引抜き反応を行う傾向があると提案されている。Scheme 5 (a and b) に示したように  $[\text{Cu}^{\text{II}}_2(\text{O}_2)(\text{XYL-H})]^{2+}$  はキシリル基の水酸化反応を、一方  $[\text{Ni}^{\text{III}}_2(\text{O}_2)(\text{XYL-H})]^{2+}$  はキシリル基のメチレン基の水素原子引抜きによる N-脱アルキル化反応を行うことが報告されており、 $\text{Ni}_2\text{O}_2(\text{R}_1\text{L-H})$  錯体の酸化反応性は大変興味深い。

$\text{Ni}_2\text{O}_2(\text{R}_1\text{L-H})$  は  $-40^\circ\text{C}$  で数時間で分解し、先の述べた銅錯体と同様にキシリル基を水



Scheme 5. Oxidation reactivity of ( $\mu$ - $\eta^2$ : $\eta^2$ -peroxo) $\text{Cu}(\text{II})_2$  and bis( $\mu$ -oxo) $\text{Ni}(\text{III})_2$  complexes bearing dinucleating ligands. EDTA = ethylenediaminetetraacetate

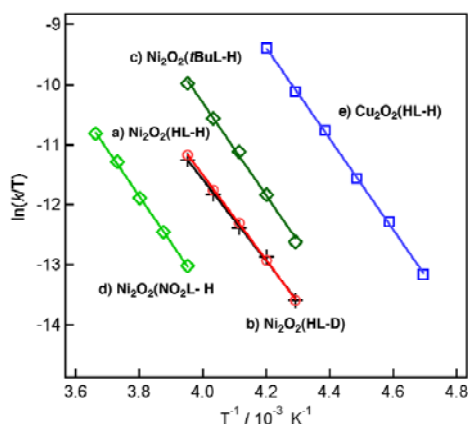
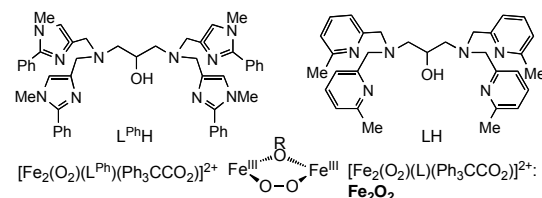


Figure 3. Comparison of the Eyring plots of thermal decompositions for a)  $\text{Ni}_2\text{O}_2(\text{HL-H})$ , b)  $\text{Ni}_2\text{O}_2(\text{HL-D})$ , c)  $\text{Ni}_2\text{O}_2(\text{tBuL-H})$ , d)  $\text{Ni}_2\text{O}_2(\text{NO}_2\text{-L-H})$ , and e)  $\text{Cu}_2\text{O}_2(\text{HL-H})$ .

酸化することが明らかとなった (Scheme 5c)。また、キシリル基に導入した置換基( $\text{R}_1$ )の電子供与性が強いほど水酸化反応速度が速くなること、さらに水酸化される位置を重水素化しても反応速度に変化がないことから、これら  $\text{Ni}_2\text{O}_2(\text{R}_1\text{L-H})$ でも水酸化反応はオキソ基の親電子的置換反応で進行していることが明らかとなった。さらに、 $\text{Ni}_2\text{O}_2(\text{R}_1\text{L-H})$ のキシリル架橋基に対する水酸化能は ( $\mu$ - $\eta^2$ : $\eta^2$ -peroxo) $\text{Cu}(\text{II})_2$  錯体  $\text{Cu}_2\text{O}_2(\text{R}_1\text{L-H})$  に比べて約 30 倍低くなっており、これはエントロピー効果によることがわかった。また、 $\text{Ni}_2\text{O}_2(\text{HL-H})$ はスチレンのエポキシ化能は持たず、bis( $\mu$ -oxo)種である  $\text{Ni}_2\text{O}_2(\text{HL-H})$ の酸化反応性は( $\mu$ - $\eta^2$ : $\eta^2$ -peroxo) $\text{Cu}(\text{II})_2$  種である銅錯体  $\text{Cu}_2\text{O}_2(\text{HL-H})$ に比べて低いことがわかった。

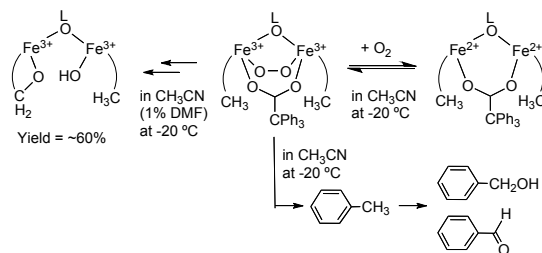
### (3) ( $\mu$ -1,2-peroxo)二核鉄(III)錯体の合成と酸化反応性

我々は先に、TMO の機能モデルとして Scheme 6 に示した配位子 ( $\text{L}^{\text{Ph}}$ ) を含む ( $\mu$ -1,2-peroxo) $\text{Fe}(\text{III})_2$  錯体 ( $[\text{Fe}_2(\text{O}_2)(\text{L}^{\text{Ph}})(\text{Ph}_3\text{CCO}_2)]^{2+}$ ) が配位子に組み込んだフェニル基の一つを位置選択的且つ定量的に水酸化することを見出している (*J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 2)。



Scheme 6. Dinucleating ligands for iron complexes.

本研究では、( $\mu$ -1,2-peroxo) $\text{Fe}(\text{III})_2$  錯体の更なる酸化反応性を調べるため、Scheme 6 に示した酸化反応プローブとしてメチル基を組み込んだ配位子 ( $\text{L}$ ) を持つ ( $\mu$ -1,2-peroxo) $\text{Fe}(\text{III})_2$  錯体 ( $[\text{Fe}_2(\text{O}_2)(\text{Me}_4\text{-tpdp})(\text{Ph}_3\text{CCO}_2)]^{2+}$ :  $\text{Fe}_2\text{O}_2$ ) を新たに合成し、その酸化反応性を調べた。その結果、 $\text{Fe}_2\text{O}_2$  は 1 % の DMF を含むアセトニトリル中では、配位子のメチル基を約 60 % の収率で水酸化し、MMOH の良好な機能モデルであることが明らかとなった。一方、 $-20^\circ\text{C}$  のアセトニトリル中では可逆的酸素化を示し二核鉄酸素運搬体である Hemerythrin (Hr) の良好な機能モデルであることもわかった。驚くべきことに、このアセトニトリル溶液に、トルエンを加えるとベンジルアルコールとベンズアルデヒドが生成し  $\text{Fe}_2\text{O}_2$  はトルエンのメチル基の酸化能を持つことが明らかとなった。現在、様々な C-H 結合解離エネルギー (BDE) を持つ外部基質の酸化反応とその速度論的研究が進行しつつある。



Scheme 7. Dinucleating ligands for iron complexes.

以上のように、先に述べた ( $\mu$ - $\eta^2$ : $\eta^2$ -peroxo)- $\text{Cu}(\text{II})_2$  錯体 ( $\text{Cu}_2\text{O}_2(\text{HL-H})$ ) と同様に、( $\mu$ -1,2-peroxo) $\text{Fe}(\text{III})_2$  錯体も、可逆的酸素化、arene の水酸化、さらに aliphatic C-H 結合の酸化反応までの幅広い酸化反応性を持つこと

が明らかとなった。

#### 5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計6件)

1) T. Matsumoto, K. Ohkubo, K. Honda, A. Yazawa, H. Furutachi, S. Fujinami, S. Fukuzumi, and M. Suzuki, Aliphatic C-H Bond Activation Initiated by a ( $\mu$ - $\eta^2$ : $\eta^2$ -Peroxo)dicopper(II) Complex in Comparison with Cumylperoxyl Radical. *J. Am. Chem. Soc.*, **131**, 9258-9267 (2009). 査読有

2) K. Honda, J. Cho, T. Matsumoto, J. Roh, H. Furutachi, T. Tosha, M. Kubo, S. Fujinami, T. Ogura, T. Kitagawa, and M. Suzuki, Oxidation Reactivity of a Bis( $\mu$ -oxo)-dinickel(III) Complex: Arene Hydroxylation of the Supporting Ligand. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **48**, 3304-3307 (2009). 査読有

3) A. Kunishita, J. D. Scanlon, H. Ishimaru, K. Honda, T. Ogura, M. Suzuki, C. J. Cramer, and S. Itoh, Reactions of Copper(II)-H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> Adducts Supported by Tridentate Bis(2-pyridylmethyl)-amine Ligands: Sensitivity to Solvent and Variations in Ligand Substitution. *Inorg. Chem.*, **47**, 8222-8232 (2008). 査読有

4) M. Suzuki, Ligand Effects on Dioxygen Activation by Copper and Nickel Complexes: Reactivity and Intermediates. *Acc. Chem. Res.*, **40**, 609-617 (2007). 査読有

5) A. Kunishita, J. Teraoka, J. Scanlon, T. Matsumoto, M. Suzuki, C. J. Cramer, S. Itoh, Aromatic Hydroxylation Reactivity of a Mononuclear Cu(II)-Alkylperoxo Complex. *J. Am. Chem. Soc.* **129**, 7248-7249 (2007).

6) T. Matsumoto, H. Furutachi, S. Nagatomo, T. Tosha, S. Fujinami, T. Kitagawa, and M. Suzuki, Synthesis and Reactivity of ( $\mu$ - $\eta^2$ : $\eta^2$ -Peroxo)dicopper(II) Complexes with Dinucleating Ligands: Hydroxylation of Xylyl Linker with a NIH Shift. *J. Organometal., Chem.* **692**, 111-121 (2007). 査読有

[学会発表] (計26件)

1) M. Suzuki, Oxidation Reactivities of Peroxo-diiron(III) and -dicopper(II) Complexes: Functional Models for Dioxygen Activating Dimetalloenzymes. 14th International Conference on Biological Inorganic Chemistry, 2009, 7, 27, Nagoya Congress Center, Aichi (Japan). (招待講演)

2) M. Suzuki, Oxidation Reactivities of Peroxo-diiron(III) and -dicopper(II) Complexes: Functional Models for Dioxygen Binding and Activating Diiron and Dicopper Metalloenzymes.

The 4th Asian Biological Inorganic Chemistry Conference, 2008.11.11, Ramada Plaza Jeju, (Korea). (招待講演)

3) M. Suzuki, Reactivity of Peroxodiiron(III), ( $\mu$ - $\eta^2$ : $\eta^2$ -Peroxo)dicopper(II), and Bis( $\mu$ -oxo) dinickel(III) Complexes. Global COE in Chemistry, Nagoya Special Symposium, Dioxygen Activation by Metalloenzymes and Models, 2008, 3, 21, Nagoya University, Aichi (Japan). (招待講演)

4) M. Suzuki, Reactivity of Peroxodiiron(III) and Dicopper(II) Complexes: Functional Models for Dioxygen Binding and Activating Diiron and Dicopper Metalloenzymes. The 67th Okazaki Conference, Molecular Science and Chemical Biology of Biomolecular Function, 2007, 10, 12, Institute for Molecular Science, Aichi (Japan). (招待講演)

5) M. Suzuki, Reversible Dioxygen Binding vs Arene Hydroxylation Mediated by Peroxodiiron(III) Complexes. The First Asian Conference on Coordination Chemistry, 2007, 8, 1, Institute for Molecular Science, Aichi (Japan). (招待講演)

[図書] (計1件)

1) 古舘秀樹, 鈴木正樹, 「二核鉄中心で酸素分子を活性化-ペルオキシ錯体のモデル研究」 化学, 巻:64 号:3, 66 - 67 (2009).

[その他]

ホームページ等

<http://chem.s.kanazawa-u.ac.jp/coord/index.html>

#### 6. 研究組織

##### (1)研究代表者

鈴木 正樹 (SUZUKI MASATATSU)  
金沢大学・物質化学系・教授  
研究者番号: 20091390

##### (2)研究分担者

藤波 修平 (FUJINAMI SHUHEI)  
金沢大学・物質化学系・准教授  
研究者番号: 10115272  
(H19)

古舘 英樹 (FURUTACHI HIDEKI)  
金沢大学・物質化学系・准教授  
研究者番号: 40332663  
(H20-21: 研究分担者)