

塩化鉄触媒を用いる複素環合成反応における in situ XAFS 測定による
触媒活性種の構造・反応性解析：触媒活性種の溶液状態での立体構造
解析に基づく配位子の精密設計と不斉触媒化への展開

**In situ XAFS Measurement on Iron Chloride Catalyzed Reaction for the
Synthesis of Heterocyclic Compounds: Structure and Reactivity
Relationship Study and Development of Novel Chiral Ligand toward
Asymmetric Synthesis**

藤原 恭平^a, 富藤 玲^b, 前田 和輝^b, 高谷 光^b, 中村 正治^b, 黒田 大樹^b, 倉橋 拓也^b
Kyohei Fujiwara^a, Rei Tomifuji, Kazuki Maeda, Hikaru Takaya, Masaharu Nakamura, Daiki Kuroda
Takuya Kurahashi^b

^a(株)味の素, ^b京都大学
^aAjinomoto Co. Ltd., ^bKyoto university

塩化鉄を触媒として用いることにより、複素環化合物が室温にて合成できる。この高い反応性は、反応系中にて塩化鉄が2分子で不均化するることにより、高活性ルイス酸「FeCl₂⁺」が生成するためであることを、Fe K 端溶液 XAFS 測定を実施することにより、確認することに成功した。さらに、不斉リン配位子を用いることにより、光学活性ルイス酸「FeCl₂⁺」が生成することを明らかにした。これらの測定結果を基にして、触媒反応を検討したところ、実施目的である不斉触媒化実現の端緒となる結果を得ることに成功した。溶液 XAFS 測定を活用することで、触媒活性種の溶液状態での立体構造解析に基づく配位子の精密設計と不斉触媒化への展開が可能であることを明らかにした。

キーワード： XANES・EXAFS・溶液 XAFS・in situ XAFS

背景と研究目的：

複素環化合物は医薬・農薬など様々な生理活性物質における重要な基本骨格であり、その効率的かつ立体選択的合成法の確立は有機合成化学における大いなる挑戦であるとともに、膨大な潜在的標的化合物の提案を意味している。例えば、医療の現場では、疾患の治療につながる革新的な医薬品の開発が待ち望まれている。医薬品の開発では、天然物の生理活性作用をスクリーニングして医薬品候補として創薬シーズが選定される。したがって、より多く天然物をスクリーニングすることができれば、当然ながら新しい医薬品の開発に繋がるより多くの創薬シーズを見いだすことができる。より具体的には、陸上生物に由来する天然物とは異なる生理活性を示すことから、海洋生物に由来する海洋天然物は画期的な医薬品の創薬シーズの探索源として期待されている。これまでも多種多様なものが、海洋生物を原料とする抽出操作により単離精製されている。しかしながら、抽出操作では海洋天然物はごく微量しか単離精製することができないために、生理活性探索のための試験研究を行うことが困難な状況であり、その生理活性の医薬品開発への応用が期待されているにも関わらず、創薬シーズとしての活用が進んでいないのが現状である。この状態が続けば、「少子高齢化先進国としての持続性確保」を医療分野で支え得る革新的な医薬品の創出も伸び悩むことが懸念される。このような現状を鑑みて、創薬シーズの探索源として期待されていながらも、その供給に問題があるために活用されていない海洋天然物などの効率的化学合成法を開発してきた[1]。本課題測定では、新たに見いだした安価・安全・低毒性な塩化鉄を触媒とする複素環化合物の合成法に関して、溶液 XAFS 測定により触媒反応機構の解析を実施し、その結果を基にして不斉触媒反応への応用展開を図った (図 1)。

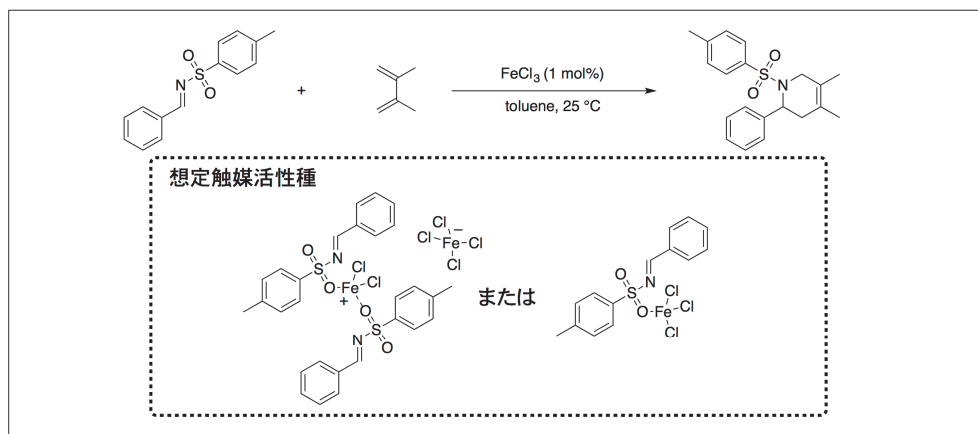


図 1. 測定を実施した触媒反応および想定触媒活性種

実験：

マニホールドもしくはグローブボックスを用いて、アルゴン雰囲気下において調製した塩化鉄とイミンのトルエン混合溶液を流体セルに封入し、ホルダーを用いて XZ ステージ上に固定して溶液 XAFS 測定 (室温) を行った。測定条件は Fe K-edge での標準的な X 線エネルギーを用いた。検出器はイオンチェンバーを用いた。試料濃度については実際の触媒反応と同じ濃度 (12.5 mM) を用いた。なお、グローブボックスについては BL14B2 の側室に設置されたものを利用した。

結果および考察：

まず、図 1 に示した想定触媒活性種の構造を理論化学計算により求めた。すなわち、塩化鉄にイミンが一分子配位したモデルと (右)、塩化鉄が 2 分子で不均化したのちに二分子のイミンと配位したモデル (左) を用意して、Fe K-edge の EXAFS 測定により得た実測スペクトルとのフィッティングを検討した (図 2)。その結果、塩化鉄がイミンに二分子配位したモデルにおいて、より良いフィッティング結果を得た (2.9%)。なおこの結果は、理論化学計算により算出した二つのモデルの生成自由エネルギーから、イミンが二分子配位子したモデルの生成が優先されることと合致する。したがって、塩化鉄とイミンを有機溶媒中で混合することにより、塩化鉄が 2 分子で不均化したのちに二分子のイミンが配位した活性種が生じることが明らかとなった[2]。この結果を基にして、理論化学計算を実施したところ、この活性種が低い LUMO 準位エネルギーを有しており、触媒反応において遷移状態の活性化エネルギーを低下させていることが判明した。極めて普遍的な触媒である塩化鉄が特異な触媒活性を示す理由が、この様な基質の配位による不均化が鍵となることを示唆するものである。

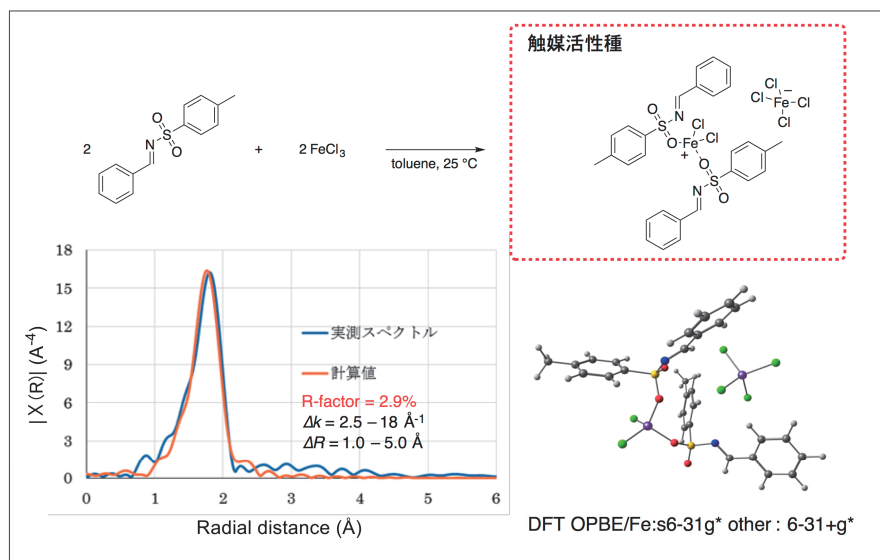


図 2. 触媒活性種「塩化鉄-イミン錯体」の構造・反応性解

今後の課題：

不斉触媒化への応用展開として、本課題測定において不斉リン配位子を用いることにより、光学活性ルイス酸「FeCl₂+」が生成することを EXAFS 測定により確認することにも成功した。しかしながら、触媒反応において実用的な選択性を実現するには、今後さらなる不斉配位子の検討が必要であり、本申請測定の結果を有効活用して、配位子の精密設計に繋げていきたい。

参考文献：

- [1] K. Fujiwara, T. Kurahashi, S. Matsubara, *J. Am. Chem. Soc.* **134**, 5512 (2012).
- [2] S. Denmark, G. Beutner, *Angew. Chem., Int. Ed.* **47**, 1560 (2008).