

カチオン性金属錯体を用いるルイス酸触媒反応における
in situ 低温溶液 XAFS 測定による触媒活性種の構造・反応性解析:
不斉触媒反応を実現する新規配位子の精密設計

In situ XAFS measurement on cationic metal-catalyzed reaction for the
synthesis of organic compounds: Structure and reactivity relationship study and
development of novel chiral ligand toward asymmetric synthesis

藤原 恭平^a, 村野 竣平^b, 倉橋 拓也^b
Kyohei Fujiwara^a, Syunpei Murano^b, 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ている。今回、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。測定結果を基にすることで、触媒に用いる不斉配位子の最適化を理論化学計算により検討が可能となった。すなわち、XAFS 測定および理論化学計算を活用することにより、不斉配位子の合理的な設計が可能となった。実際に触媒反応を検討したところ、研究目的である不斉触媒化の実現に成功した。溶液 XAFS 測定と理論化学計算を融合して活用することにより、配位子の精密設計が可能であることを実証した。

キーワード： 溶液 XAFS, *in situ* XAFS, *operando* 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。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。

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：

測定に先立ち、触媒反応において想定される触媒活性種の構造を理論化学計算により求めた。次に、塩化鉄に不飽和イミンとリン酸不斉配位子が配位したモデルとを用意してスペクトルシミュレーションを実施し、Fe K-edge の XAFS 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。その結果、塩化鉄に不斉配位子と不飽和イミンが各一分子配位したモデルにおいて、EXAFS および XANES スペクトルとシミュレーションによって得られたスペクトルが高い一緻性を示すことがわかった。具体的には理論化学計算によって構造最適化した錯体構造を基にして、XAFS 理論計算 (F_{eff}) から求めた散乱経路に対応した EXAFS 振動をシミュレーションしたスペクトルに対して、実測した EXAFS にフィッティングすることで、理論化学計算より求めた構造の妥当性を精査した（下図）。また XANES に関しても、FPMS および MXAN を利用したシミュレーションを実施し、実測した XANES にフィッティングすることで理論化学計算により得られた構造の妥当性を精査した。すなわち XAFS 測定を実施した鉄錯体の構造に関して、EXAFS および XANES を利用することで理論化学計算から示唆される溶液構造の妥当性を評価した。このような分光測定と理論化学計算の融合は、触媒の構造制御が極めて重要な不斉触媒において、不斉環境を設計・構築する上で有効な手法であると考えている。今回、塩化鉄と不斉配位子と不飽和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一分子の不斉配位子と一分子のイミンが配位した活性種が生じることが明らかにした。この結果を基にして、反応機構に関して理論化学計算を実施し、不斉配位子の合理的設計が可能となった。

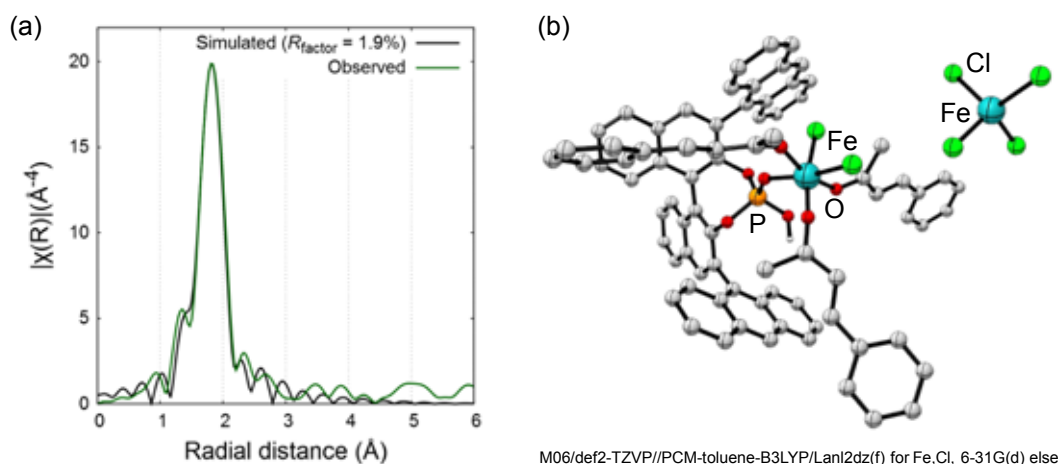


図 1. (a) Fe K-edge *in situ* XAFS 測定 (b) 密度汎関数理論により求めた推定溶液構造

今後の課題：

これまでに得られた結果と研究方法を活用することで、様々な不斉触媒反応における配位子の精密設計を検討していきたい。また、これらの研究実施により、3d 遷移金属錯体を活用する均一系触媒反応の設計における XAFS 測定の有効性を示していきたい。3d 遷移金属錯体の溶液 XAFS 測定と量子化学計算に基づき、最適触媒の設計を行い、『元素の理解に基づいた新しい触媒反応の開発』を目指す。