

課題名 (タイトル) :

## 機能性アート錯体の創製と機能

利用者氏名 :

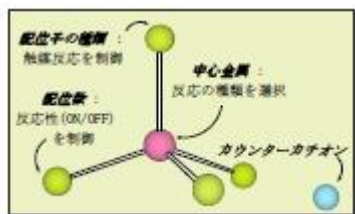
○内山 真伸, 村中 厚哉, 劉 青源<sup>a</sup>, 古山 溪行<sup>b</sup>, 米原 光弘<sup>b</sup>, 吉田 健吾, 駒川 晋輔, 横田 ユディット, 井上 悟, 森 幸恵<sup>c</sup>, 王 軒, 首藤 健一<sup>d</sup>, 中 寛史<sup>e</sup>, 前田 直明<sup>f</sup>, 安池 修之<sup>g</sup>

所属 : 和光研究所 基幹研究所 内山機能元素化学研究室

<sup>a</sup>北陸大学学術フロンティア, <sup>b</sup>東京大学大学院薬学系研究科,<sup>c</sup>お茶の水女子大学大学院人間文化創成科学研究科, <sup>d</sup>横浜国立大学大学院工学研究院,<sup>e</sup>名古屋大学大学院理学研究科, <sup>f</sup>(株)住友化学

1. 本課題の研究の背景、目的、関係するプロジェクトとの関係

空軌道 (Lewis 酸性) を有するジアルキル亜鉛 (**1**;  $M = Zn$ ) は、アルキルリチウム (RLi) などのカルボアニオンと結合して、亜鉛アート錯体 (**2**;  $M_1 = Zn, M_2 = Li$ ) と呼ばれる金属アニオンを生成する (下図)。形成されたアート錯体は Zn、Li のいずれにもない特有の反応性・選択性を示すことが知られる。例えば、 $R_2Zn$  は単独ではアルデヒドやケトンとほとんど反応しないのに対し、亜鉛アート錯体  $R_2ZnLi$  では極めて円滑に反応するようになる。 $\alpha, \beta$ -不飽和ケトンとの反応で見られる高い 1,4-付加選択性や様々な官能基共存下での芳香族水素引き抜き (Directed *ortho* Metalation (DoM)) 反応は、アルキルリチウムの化学では説明できない。また、亜鉛アート錯体は、周期表の隣に位置する銅アート錯体と比較して議論されることが多いが、後者の反応性・選択性が酸化還元機構で説明されるのに対し、亜鉛の場合、酸化状態は一つしか持たず異なる反応機構が存在するものと考えられる。



同時に、最近の計算機の進歩は、計算科学の適応範囲をモデル系からリアル系へと広げつつあり、複雑な金属酵素にも適応できるところまできている。このことから、目的の反応遷移状態のみを選択的に安定化し、高選択的反応を実現させる生体内酵素においても、精

度を落とす事無く実際の系で詳細な機構解析ができる時代に突入したと言える。

以上の背景を踏まえ、本研究課題は構造有機化学研究から反応開拓までの広い範囲の実験的な観測を計算化学と比較し理論的体系化を試みることを目的としている。

2. 具体的な利用内容、計算方法

具体的には、計算化学的手法を用いてアート錯体の構造的特徴を中心に生成のメカニズムを解明する。アート錯体を用いた反応 (酸化付加反応、エポキシドの開環反応、ハロゲン-メタル交換反応、アニオン重合反応等) の遷移構造を含めた反応解析を詳細に行う。この過程で、各々の反応における最適な中心金属や配位子およびカウンター金属の検証を行う。本結果を、研究室において平行して行っている、個々の反応における物理化学的な解析 (反応速度解析や活性種の直接的観測) と合わせ、アート錯体のメカニズム、及びそれにもとづいた新規錯体・新規反応の設計指針を得る事を目的とする。

また、本研究室において実践的・理論的に経験のある金属錯体化学の立場から、複核金属酵素・複核金属機能性分子 (ポルフィリン・フタロシアニン錯体を中心として) における遷移構造・励起状態解析を行い、それぞれにおける反応選択性・機能発現の本質を明らかにする。

3. 結果

当研究室で開発したアート錯体を基本とした塩基錯体を基本として、近年では他グループからも興味深い反応性を示す錯体がいくつか報告されている。それらの詳細な機構を明らかにすることが今後の錯体のデザインにおいて重要であると考え、解析を行っている。本年度は当研究室で開発、その有用性を示した銅錯体

について、構造化学的見地から計算機を用いた詳細な解析を行い、その結果を報告することができた (*Organometallics* **2009**, *28*, 38)。

また、有機亜鉛試薬を用いた種々の素反応について解析を行い、その結果基本的かつ有用な反応である酸化的付加 (*Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 1780.) およびハロゲン-メタル交換反応 (*Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 5686.) について、その詳細を明らかにすることができた。

続いて、反応解析より得られた知見、経験は新規反応のデザインへも適用可能であるとの考えの元、検討を行った。その結果、ポリアミド合成について、制御重合を行う系を見だし、ハイパーブランチ型ポリアミドの合成に成功している (*Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 5942.)。

平行して、これまでに当研究室では蓄積した有機機能分子の知見を元に、新たな新規機能性分子の開発を行っている。本年度は重原子を含む新規複素環に着目し、計算化学を基盤とした多方面の解析を行い、ヘテロ原子が分子に与える効果を明らかにした (*J. Phys. Chem. A* **2009**, *113*, 464.)。

#### 4. まとめ

本研究課題は、これまでの研究者の勘と経験に頼っていた反応開発を新しい方向から考え直そうというものであり、理論的に目的の反応 (のみ) を進行させることを、理論的に反応活性化エネルギーの予測や反応経路の可視化を通して可能とした。

また、これまでの知見を元として新規反応の開発や、新規複素環の機能を明らかにすることに成功した。

#### 5. 今後の計画・展望

遷移状態を確認できる手法は、現在のところ理論計算しか存在しないことから、『遷移構造解析による反応設計』は今後まさに『次世代型反応設計』になる可能性を秘めている。本研究室は実験化学を中心に行っているが、計算化学によって得られる 3 次元構造は我々実験化学者の直感を刺激し、計算科学によって思いがけない未知の構造に出会うこともある。これまで、理論科学者に限られてきた計算科学を実験化学に導入することにより、両者の融合を目指す。

#### 6. 利用状況

現在までに、当研究室で新たに見出した化学選択的な芳香環上の水素引き抜き反応やハロゲン-メタル交換反応について、配位子や金属の違いによる、その選

択性の起源を明らかにしつつある。

次年度以降は引き続き、未だ明らかになっていない反応を計算機を用いた遷移構造解析により明らかにする。具体的には、複核金属錯体特有の反応に対し、複核化の効果を明らかにし、それを用いた新規反応の開発を目指す。

また、機能性分子デザインの新たな指針を確立することを目的として、機能性分子の骨格に広く見られる  $\pi$  共役系の分子の解析、具体的には大環状芳香族化合物 (ポルフィリン、フタロシアニン) をベースに、新規複素環も視野に入れ、その機能を計算化学から明らかとする。

平成 21 年度 RICC 利用研究成果リスト

【論文、学会報告・雑誌などの論文発表】

1) Reaction Mechanism for the LiCl-Mediated Directed Zinc Insertion: A Computational and Experimental Study

Ching-Yuan Liu, Xuan Wang, Taniyuki Furuyama, Shuji Yasuike, Atsuya Muranaka, Keiji Morokuma,\* and Masanobu Uchiyama

*Chem. Eur. J.*, **2010**, *16*, 1780.

2) Regioselective Silylzincation of Phenylallene Derivatives

Mitsuhiro Yonehara, Shinji Nakamura, Atsuya Muranaka and Masanobu Uchiyama

*Chem. Asian J.*, **2010**, *5*, 452.

3) Synthesis and Chiral Discrimination of Cyclic Aromatic Amides and the Determination of Their Absolute Configuration by TD-DFT Calculation

Kosuke Katagiri, Takashi Ikeda, Atsuya Muranaka, Masanobu Uchiyama, Masahide Tominaga, Isao Azumaya

*Tetrahedron: Asymm.*, **2009**, *20*, 2646.

4) Identification of Absolute Helical Structures of Aromatic Multi-layered Oligo(m-phenylurea)s in Solution

Mayumi Kudo, Takayuki Hanashima, Atsuya Muranaka, Hisako Sato, Masanobu Uchiyama, Isao Azumaya, Tomoya Hirano, Hiroyuki Kagechika, and Aya Tanatani

*J. Org. Chem.*, **2009**, *74*, 8154.

5) Synthesis of Well-Defined Hyperbranched Polyamides by Condensation Polymerization of AB<sub>2</sub> Monomer Making Use of Changed Substituent Effects

Yoshihiro Ohta, Shuichi Fujii, Akihiro Yokoyama, Taniyuki Furuyama, Masanobu Uchiyama, and Tsutomu Yokozawa

*Angew. Chem. Int. Ed.*, **2009**, *48*, 5942.

6) Effect of Periodic Replacement of the Heteroatom on the Spectroscopic Properties of Indole and Benzofuran Derivatives

Atsuya Muranaka, Shuji Yasuike, Ching-Yuan Liu, Jyoji Kurita, Naoki Kakusawa, Takashi Tsuchiya, Masako Okuda, Nagao Kobayashi, Yotaro Matsumoto, Kengo Yoshida, Daisuke Hashizume, and Masanobu Uchiyama

*J. Phys. Chem. A*, **2009**, *113*, 464.

7) Gilman-Type versus Lipshutz-Type Reagents: Competition in Lithiocuprate Chemistry

Joanna Haywood, James V. Morey, Andrew E. H. Wheatley,\* Ching-Yuan Liu, Shuji Yasuike, Jyoji Kurita, Masanobu Uchiyama,\* Paul R. Raithby

*Organometallics*, **2009**, *28*, 38.

8) Theoretical Study on the Halogen-Zinc Exchange Reaction Using Organozinc Ate Compounds

Shinji Nakamura,\* Ching-Yuan Liu, Atsuya Muranaka, and Masanobu Uchiyama\*

*Chem. Eur. J.*, **2009**, *15*, 5686.

