

論文題目 Spatial Control of Organic Reactions by Dendritic Nanocavity
 (デンドリマーナノ空間による有機反応制御)

氏名 植村 真

【緒言】デンドリマーは規則正しい枝分かれ構造を有する単一分子量の樹木状高分子である。特にコア シェル型デンドリマーはアポタンパク様の 3D かご構造を有することが知られており、このような人工構造体で高反応性化学種を孤立化し、その反応性を空間的に制御することは大変興味深い。

一方、炭素-コバルト結合を有する補酵素 B₁₂ は、有機ラジカルを介した高選択的変換反応を媒介するため、古くから注目を集めて来た。近年の天然ホロ酵素の X 線構造解析や補酵素 B₁₂ のモデル研究から、反応の高い選択性の実現にタンパク質が提供する孤立空間が大きく寄与することが示唆されているが、人工系において天然の様な高い選択性を実現した例は殆ど無く、更なる分子設計の余地が残されている。即ち、ラジカル反応制御に関する重大な知見が補酵素 B₁₂ の科学に未だ埋もれている可能性がある。

本研究では以上の点に着目し、補酵素 B₁₂ のホロ酵素を念頭に反応中心の金属ポルフィリン錯体をラジカル耐性の巨大なポリ (アリルエステル) デンドリマーかごで包み込んだコア-シェル型デンドリマーポルフィリンを分子設計し、(1) コバルトポルフィリン錯体間の相互作用の抑制による AIBN 開始アルケニル化反応の反応制御、(2) 有機ロジウムポルフィリン錯体を用いた有機ラジカル反応の反応制御を行った。

【実験と結果】

1 デンドリマーかごを用いた AIBN 開始アルケニル化反応制御: まず始めに、新規に分子設計したデンドリマーの孤立化機能を評価することが重要である。ここでは二分子のコバルトポルフィリン錯体が関与する反応機構を含む AIBN 開始アルケニル化反応をプローブとして用いた。もし、今回新規に分子設計したデンドリマーが孤立化機能を有しているならば、サイズの大きなデンドリマーが反応を抑制するはずである。一方で、反応機構に関して新しい知見が実験的に得られる可能性がある。

本研究では、デンドリマーの分子形態の効果を見るため、テトラフェニルポルフィリンのフェニル基のパラ位とメタ位に一連の異なる世代のデンドロンを導入した *p*-[G_n]TPPH₂、*m*-[G_n]TPPH₂ (*n* = 0-3) および *m*-[G4]TPPH₂ を合成した。CPK モデルより、デンドリマーの世代が高いほど、あるいはパラ体よりもメタ体の方がコア部位がデ

ンドロン組織で遮蔽され、高い孤立化機能が期待できることが解る。

コバルトポルフィリン **1** の AIBN 開始アルケニル化では、AIBN 由来の 3 級ラジカルの付加体が過渡的に生成し、これが直ちに不飽和ニトリルの脱離を伴う β -水素脱離反応を起こすことによって、コバルトヒドリド錯体 **2** を与える。**2** は引き続き速やかにアルキンに付加して **3** を与えるが、**3** は次第に異性化して **4** に変化する。

1-1 デンドリマーの分子形態と反応選択性の関係: 二価のコバルトポルフィリン錯体 (*p*-[Gn]TPP)Co, (*m*-[Gn]TPP)Co (*n* = 0–3)、AIBN、及びプロパルギルアルコールの CDCl₃ 溶液を NMR チューブ中で脱気後封管し、60 °C に加熱したところ、何れの場合においても ¹H NMR にてアルケニル化反応の進行が確認された。サイズの小さな錯体では複数の生成物 **3,4,4'** を与えたが、特にサイズの大きな *m*-[G3] では反応が遅延することなく **3** のみを選択的に与えた。

反応開始後 300 分における化学選択性とデンドリマーの分子形態の効果について比較したところ、一連の CPK モデルの傾向と同様に、デンドリマーでコアが遮蔽されるほど高い選択性を与えた。以上のことから、高選択性を実現するにはサイズの大きなデンドリマーが必要であり、よりクローズドな構造が望ましいことが示された。即ち、サイズの大きなデンドリマーはアルケニル化過程に関して抑制効果が殆ど認められなかった一方で、その立体的嵩高さによって異性化過程を高度に抑制していることが示された。一方、プロパルギルアルコールと同様にアルケニル化反応において異性体 **4** を生じる他のアルキンを用いた場合においても、サイズの小さなコバルト錯体では異性化が確認された。即ちこれらの結果は、サイズの大きなデンドリマーが有する高い化学選択性が幅広い基質にも応用可能であることを示している。ただし、1-ヘキシンを用いた場合、*m*-[G2] 以上のデンドリマーで高い反応選択性を示したが、シリーズ中最大の *m*-[G4] で反応が若干遅延した。これはデンドリマー組織が大き過ぎたために、デンドリマー組織がコバルト錯体同士の反応のみならずコバルト錯体と小分子の反応も抑制したためであると考えられる。

1-2 アルケニル化反応機構: コバルトヒドリドのアルキン付加反応は、反応がトランス選択的であるため、過去にロジウム錯体のアナロジーとしてコバルト錯体 2 分子が関与した反応機構が提案されている。即ち片方のコバルト錯体がアルキンを活性化し、コバルトヒドリドが付加する機構である。もしこの機構が正しければ、サイズの大きなコバルト錯体の場合、コバルト錯体同士の接近が空間的に抑制され、アルケニル化反応が遅延あるいは停止するはずである。

1-1 で述べたように、異性化過程はデンドリマーの立体効果により高度に抑制されたものの、アルケニル化過程は一部の例外を除き抑制されなかったため、この反応機構は

コバルト錯体一分子に因ることが示された。

ここにおいて、従来提唱されていた反応機構とは別の機構が存在する可能性があったため、次に、AIBN- d_{12} でコバルトヒドリド錯体由来の水素原子を重水素化した。すると、分子間相互作用が抑制されるサイズの大きな錯体においても、サイズの小さな錯体と同様にトランス選択的水素付加が確認された。即ちこれらの結果は全て、アルケニル化反応が元来、もう一つのコバルト錯体を必要としない事を示している。

1-3 異性化反応機構:アルケニル錯体 **3** が異性体 **4** へと異性化する過程では、過去に分子内 1,3 水素シフトによる異性化機構に加え、コバルトヒドリドやコバルト二価ポルフィリンなどが触媒する反応機構が提案されている。1-1 において述べたように、サイズの大きな錯体は異性化反応を高度に抑制する一方で、アルケニル化過程では抑制がほとんど見られなかった。従って、アルケニル錯体 **3** が **4** に異性化するプロセスでは、コバルト錯体二分子が関与する異性化機構が強く支持された。

次に、異性化反応を触媒する化学種を特定するためにアルケニル錯体 **3** の $CDCl_3$ 溶液に対して、(A) AIBN のみ、(B) コバルト(II)錯体 **1** のみ、(C) AIBN と **1** をそれぞれ加え、脱気後 60 °C に加熱した。すると (A) (B) では全く反応が進行しなかったが、(C) では明確に反応が進行した。即ち、これらの結果は、異性化反応とコバルトヒドリドが触媒することを示している。

以上のように、異性化反応においては、コバルト錯体 2 分子が反応に関与しており、特にコバルトヒドリドが反応を触媒することが示された。

1-4 AIBN 開始アルケニル化反応における dendrimer 効果:1-ヘキシンから誘導したアルケニル錯体 **3** を別途合成し、異性化過程における dendrimer の効果をより精密に評価するため、1-3 で得られた知見を元に、これに対して AIBN と適当量の二価コバルト錯体 **1** を $CDCl_3$ 中 60 °C で作用させ、この実験から得られた結果と異性化を含めたアルケニル化反応全体の結果を比較した。

まず、**1** を 5 mol% 加えた条件で反応開始後 200 分で反応をモニターしたところ、大きな錯体ほど高い選択性を示したが、*m*-[G3] では異性体 **4** が確認され、*m*-[G0] では **4** は 40% しか得られなかった。一方、アルケニル化反応条件下では、*m*-[G3] で異性体 **4** が確認されず、*m*-[G0] では **4** が 80% 得られていた。これらの結果から、サイズの大きな dendrimer がアルケニル化を促進したために、異性化を触媒するコバルトヒドリド濃度が低下したことを示している。

2 dendrimer-ロジウムポルフィリンを用いたラジカル反応制御:炭素-金属結合の開裂によって生じる二価のロジウムポルフィリンは、類似のコバルト錯体に比べてメタロラジカル性が顕著で、多様な反応性を示す一方、その反応制御は困難である。また、有機コバ

ルト錯体が熱的に開裂するのに対し、有機ロジウム錯体は光でのみ開裂するという特徴を有している。本研究では、 dendriマーによる有機ラジカル種の反応制御及び高選択的反応の実現を目指す目的で、有機ロジウムポルフィリンを合成した。本研究のように有機ラジカル種を球状 dendriマー内部に閉じこめた例は過去に無く、巨大な球状 dendriマーが提供する特異なナノ空間を積極的に活用することにより、新しい有機合成反応が開発出来る可能性がある。

【まとめ】本研究では、複数の金属ポルフィリン錯体が関与する反応において、サイズの大きなコア-シェル型 dendriマーが高い化学選択性を示すことを見出した。加えて、実験的なプローブとして用いた反応の機構解明に成功した。以上のように、サイズの大きな dendriマーに特有の「動的なナノスケールかご」としての特性に着目し、 dendriマー孤立化効果を用いた新しい反応制御システムの構築を行った。