

## 論文の内容の要旨

論文題目 アート型亜鉛錯体の反応に関する実験的および理論的研究

氏 名 中 村 信 二

【序論】亜鉛アート錯体の反応は銅アート錯体の反応と極めて類似しており、反応性の面で銅に及ばないなどの問題から、最近まであまり注目を集めることの無かった化学である。しかし近年の精密有機合成化学に対する要請の高まりとともに、亜鉛アート錯体の持つ高い化学選択性が注目されるようになりつつある。このような気運にともない、亜鉛アート錯体に関する構造研究が次第に行われるようになってきた。錯体の構造は反応の設計や反応機構の解析の基礎となる重要な情報であり、この研究の流れは本研究を行うにおいて大きな支えになった。このような有機亜鉛化学の歴史と構造化学の進展について本文第1章に詳述した。

亜鉛アート錯体には配位子の種類・配位数・カウンターカチオンの種類などの多くの構成要素がある。三配位モノアニオン型アート錯体の他に四配位ジアニオン型アート錯体が構造化学的には知られていた。しかしこれまでの反応化学は三配位型アート錯体の研究が中心であり四配位型アート錯体は殆ど研究されていなかった。カウンターカチオンはリチウムについての研究例が殆どであり、カウンターカチオンの種類が錯体の反応性に与える影響はこれまで全く調べられてこなかった。また、これまでの研究は、その殆どが亜鉛上の配位子が全て同じ種類からなるホモレプティックアート錯体の研究であり、亜鉛上の配位子が異なるヘテロレプティックアート錯体の研究例は極めて限られていた。本研究ではこれらの未開拓の領域に踏み込み、実験化学と計算化学の両面から亜鉛アート錯体の反応開発と反応機構の解明に取り組んだものである。

【炭素間多重結合へのシリルメタル化反応】亜鉛上の配位子として、シリル基は、通常炭素配位に優先して反応に参加することが古くから知られていた。シリル基は有機化合物に導入された後、炭素-ケイ素結合を足がかりに様々な変換反応が行えるために有用な官能基である。実際にこれまでに、シリ

ル基を配位子とする亜鉛アート錯体を用いて、 $\alpha,\beta$ -不飽和カルボニル化合物への官能基導入反応等が開発されていた。第2章では、シリル基を有するヘテロレプティック亜鉛アート錯体を用いて行った反応開発について記した。炭素間多重結合への官能基導入反応は近年注目を集めており、その一つであるアルキンおよびアルケンへのシリルメタル化反応について記述した。

炭素間多重結合は、カルボニル基のような炭素-ヘテロ原子結合とは異なり、分極が小さいために反応が進行しづらく、反応の位置制御も困難である。アルキンに対する既存の反応は、過剰の試薬と触媒の添加を必要とする上に基質一般性も低く、位置選択性についても十分に調べられてはおらず、満足のいく反応ではなかった。この問題に対し、高度に活性化された四配位ジアニオン型亜鉛アート錯体を利用することで解決に取り組んだ。そして、触媒や過剰の試薬を用いることなく、穏和な条件で、高官能基選択的かつ高 $\alpha$ -付加選択的に進行するシリルメタル化反応の開発に成功した。また、亜鉛上の配位数による反応の活性化機構と、位置選択性の発現機構について、計算化学的に解析し、その反応機構に関する統一的な知見を得ることに成功した (Fig. 1)。アルキンに対する研究について2-1節に記述した (JACS, 2004, 126, 11146)。

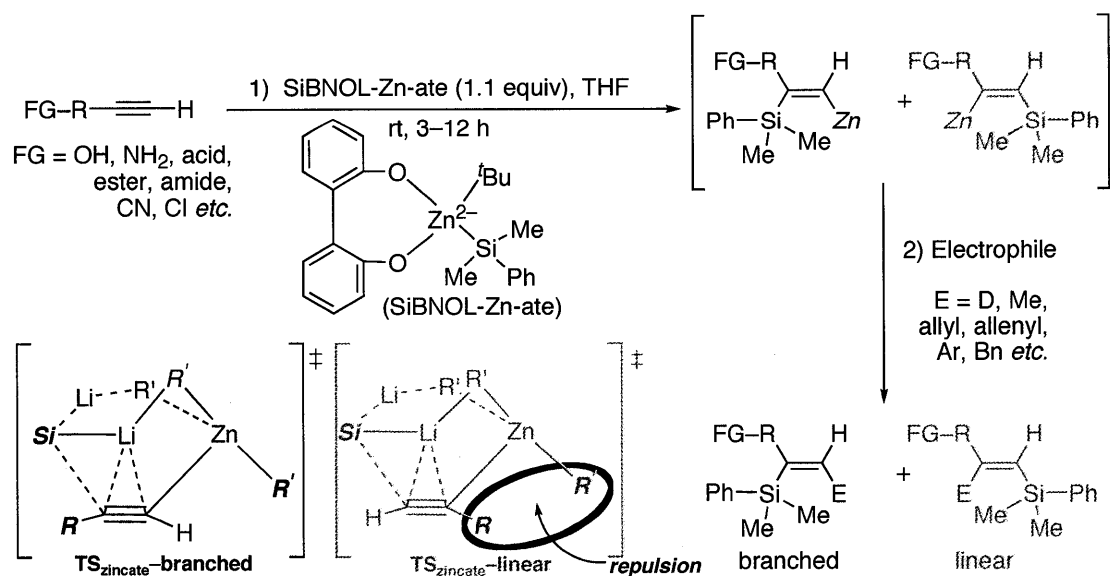
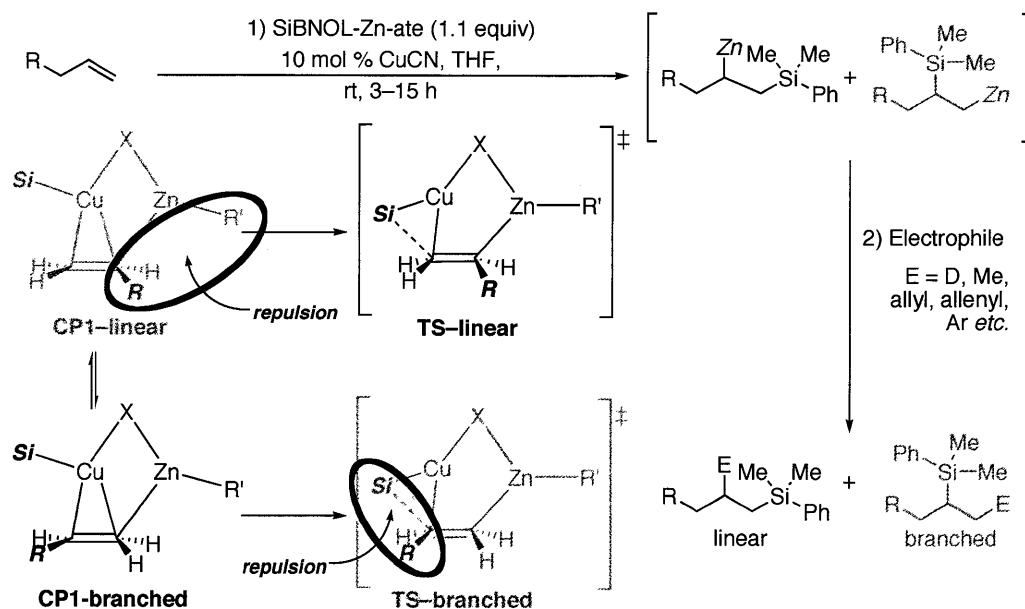


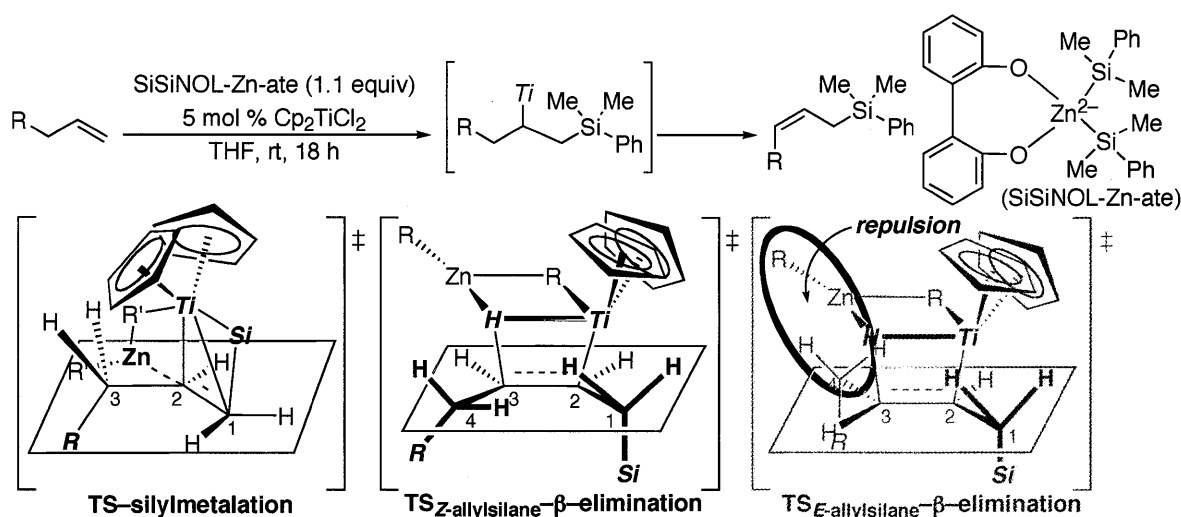
Fig. 1 Regio- and chemoselective silylmatalation of terminal alkynes using zincate complex

アルキンに対する反応の解析から、亜鉛と銅の組み合わせがシリルメタル化反応を著しく促進することを見出した。シリルメタル化反応はこれまでアルケンに対しては進行しないとされていたが、この知見に基づく検討の結果、亜鉛錯体と銅触媒の組み合わせによってこれまで不可能とされてきたアルケンに対するシリルメタル化反応に成功した。また、得られた実験的成果に関し、計算化学を用いる予備的な反応機構解析を試み、活性化機構や位置選択性に関する知見を得ることに成功した (Fig. 2)。銅触媒を用いるアルケンへの付加反応について2-2節に記述した (JACS, 2007, 129, 28)。



**Fig. 2 Copper-catalyzed regio- and chemoselective silylmetalation of terminal alkenes using zincate complex**

シリルメタル化反応では中間体に炭素-金属結合を生成するため、これを利用する化学変換により、ヒドロシリル化反応では成しえない多様な官能基変換が可能となる。これまでの反応の解析から、亜鉛と遷移金属の組み合わせがアルケンの活性化に有効であるとの知見が得られた。そこで中間体の炭素-金属結合を遷移金属触媒の反応へと利用する検討を行った。幾つかの遷移金属の中から、チタノセン誘導体に、シリルメタル化反応と中間体からのβ-水素脱離反応という連続する二つの反応を触媒する能力があることを見出した。反応の最適化によって、これまで方法の無かったアルケンからの直接的なアリルシランの合成法を確立することができた。またここまでの知見をもとにして、反応の位置選択性や立体選択性、触媒サイクルについても考察を行った (Fig. 3)。チタノセン型触媒を用いるアルケンへの付加反応について2-3節に記述した (JACS, 2005, 127, 13116)。



**Fig. 3 Titanocene-catalyzed regioselective and chemoselective silylmetalation and β-hydride elimination of terminal alkenes to give Z-allylsilanes using zincate complex**

【亜鉛アート錯体の理論的反応解析】第3章では、計算化学を駆使して、これまで明らかにされてこなかった三配位モノアニオン型亜鉛アート錯体の反応の機構について理論的に解析し、新しく得られた知見について述べた。

亜鉛アート錯体は一般に通常の有機亜鉛化合物よりも反応性が高い。カルボニル化合物を基質とした場合、ジアルキル亜鉛は反応が極めて進行しづらいのに対してアート錯体は容易に配位子の付加が進行する。3-1節ではホルムアルデヒドとの反応をモデルにして、亜鉛アート錯体の活性化機構と、ヘテロレプティック錯体の配位子転移能を解析した。これによって、アート錯体の反応は中心金属とカウンターカチオンのバイメタル活性化機構が重要であること、配位子転移能は遷移状態における軌道相互作用様式で決定されること、が明らかになり、これまで経験則に頼られてきた亜鉛上の配位子の反応性の違いについて、初めて理論的・化学的な説明を行うことが可能となった (Fig. 4) (*JACS*, **2004**, *126*, 10897)。

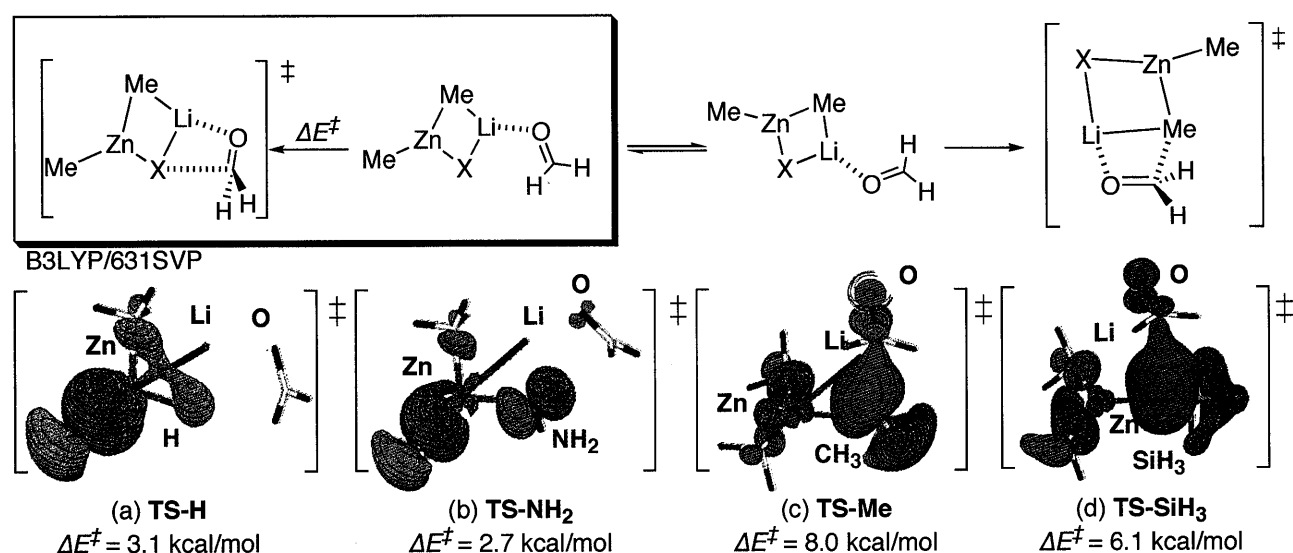
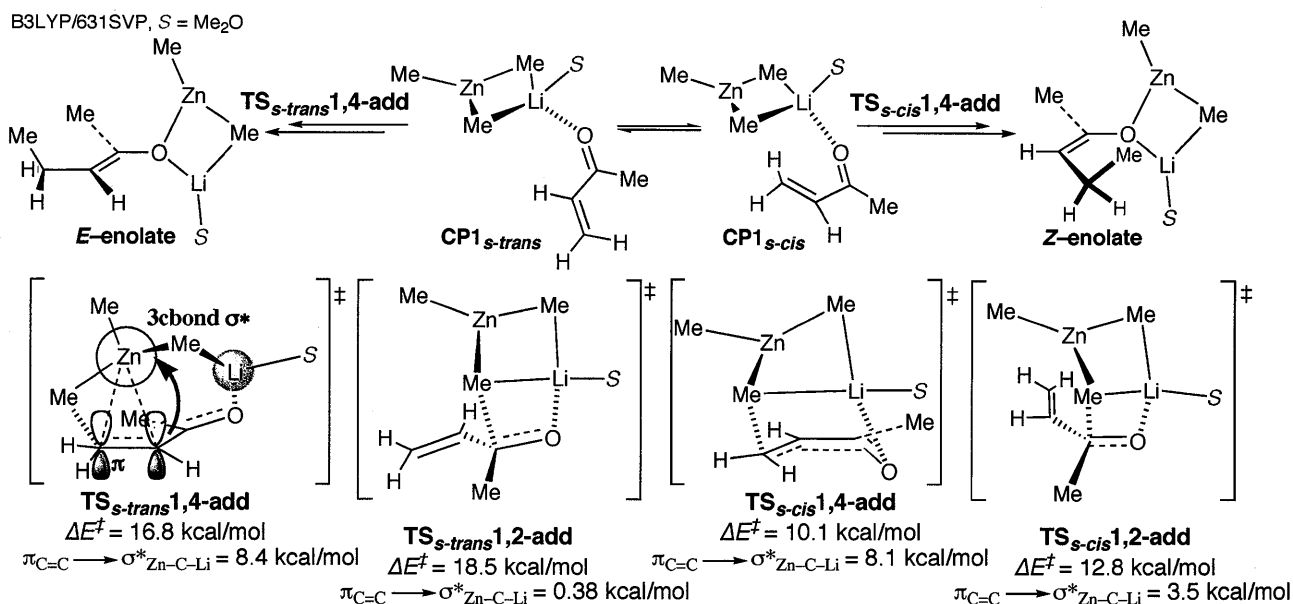


Fig. 4 Reaction pathways of heteroleptic zincate complexes with formaldehyde and Kohn-Sham orbitals (HOMO) of the transition states calculated at B3LYP/631SVP level

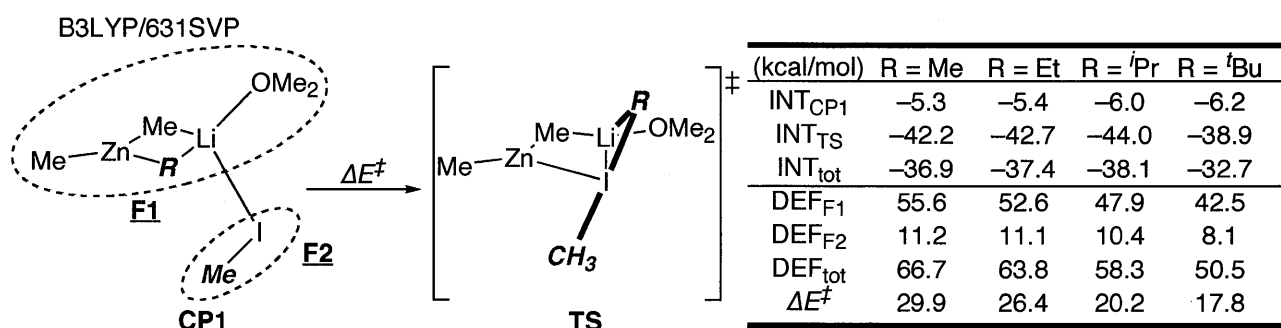
3-2節では、メチルビニルケトンモデルにして、実験的に知られる  $\alpha,\beta$ -不飽和カルボニル化合物への1,4-付加反応選択性のメカニズムを解析し、その新たな結果と知見を記述した。この過程において、亜鉛が基質の立体化学に依らず1,4-付加反応を行うこと、1,4-付加プロセスは基質の  $\pi$  軌道と亜鉛との相互作用によって安定化されること等を見出した (Fig. 5)。これらはリチウム化合物や銅化合物との大きな違いであり、亜鉛化合物独自の反応機構の存在を明らかにすることができた。この結果は、経験的に知られてきた中心金属の違いによる反応性の差異を見事に説明できただけでなく、新たな共役付加反応をデザインする上でも大変興味深いものと考えている (*submitted*)。



**Fig. 5** Four possible transition states of 1,4-/1,2-addition of Me<sub>3</sub>ZnLi(OMe<sub>2</sub>) to methyl vinyl ketone. Activation energies and donor-acceptor interaction energies were calculated at B3LYP/631SVP level.

3-3節では、ハロゲン化アルキル類を基質とする、三配位モノアニオン型亜鉛アート錯体とのハロゲン-金属交換反応について解析を行い、そこで得られた知見を記述した。ハロゲンの違いによる反応性の違い、亜鉛上の配位子による反応性の違い、ハロゲンに結合した有機基の性質による反応性の違い、について理論的な説明を加えた。この反応は、基質や錯体の構造の違いによる遷移構造の差は小さく、反応性の違いは中間体の構造の違いや、遷移状態におけるハロゲンの電子的な環境の違いによって決定していることを見出した (Table 1) (submitted)。

**Table 1** Deformation energies (DEF), interaction energies (INT), and activation energies ( $\Delta E^\ddagger$ ) (kcal/mol) of halogen-metal exchange reaction of Me<sub>2</sub>RZnLi(OMe<sub>2</sub>) (R = Me, Et, <sup>i</sup>Pr, <sup>t</sup>Bu) with MeI calculated at B3LYP/631SVP level



**【結語】** 本研究により、これまで全くわかっていなかった亜鉛アート錯体の反応性、選択性、反応機構が明らかになった。亜鉛のように酸化還元をしない金属の反応は一見単純に見えるものの、その反応の選択性の発現機構は、化学的によく似た性質を示す銅やリチウムの反応機構とは全く異なることが明らかになった。今後、亜鉛の特長を更に上手く生かした反応の開発が期待できる。