

## 論文の内容の要旨

論文題目 理論計算支援によるアート錯体のデザインと反応設計  
氏名 松本 洋太郎

### はじめに

従来の分子設計・新反応開拓研究は、研究者の仮説あるいは膨大な数にのぼる可能性の組み合わせ実験が必要とされてきた。その結果、有機合成化学は実用的には充実してきているものの、理論的には混沌としている感が否めない。どんな元素を選ぶべきか、どんな環境を設計・検討するべきか、理論的一般化および予測が必要とされている。

目的の反応を進行させるためには、理論的には反応活性化エネルギーの予測と制御が必要となる。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。本研究では、計算化学ならびに物理化学的手法を用い錯体の反応や分子機能を予測・設計しようというものであり、これまでの研究者の勘と経験に頼っていた反応開発を少し違う方向から考えてみようというものである。計算化学、物理化学、そして実験化学の融合は、今後の大きな課題である。

### アート錯体の特徴

本研究の題材であるアート錯体とは、ルイス酸性を有する有機金属とルイス塩基性を有する有機金属とで形成されるバイメタル化合物である。2つの異なる金属からなるアート錯体は、個々の金属試薬いずれにもない特有の反応性が見

いだされてきており、その構成成分である配位子 (**R, R'**)、中心金属 (**M1**)、カウンター金属 (**M2**) の設計によって様々な反応性および機能の調節が可能と考えられる。これまでに、様々なアート錯体が合成され、反応開発が行われてきた。しかしながら、個々の反応における各々の配位子や金属の役割、反応機構などはほとんど明らかになっていなかった。そこで本研究では、反応の多様性が期待できるアート錯体について、計算化学および物理化学を駆使することで反応の起源を明らかにし、錯体のデザインへ応用することを目的とし研究をスタートさせた。

## 第一章：アミド型亜鉛アート錯体の反応機構解明

**DoM (Directed ortho Metalation)** は芳香環上の官能基のオルト位を選択的にメタル化する反応で、医薬品や機能性分子をはじめとする合成化学において重要な反応の一つである。しかしながら、通常はアルキルリチウムなどの強塩基を用いるため、官能基自身を壊してしまったり、生成した芳香族メタル化体が自己縮合してしまうなど、限られた基質にしか適用できず、克服すべき点が残されていた。一方、東京大学大学院薬学系研究科の内山らはアート錯体の特長を生かし、アミド型亜鉛アート錯体をデザイン・報告した。大きな特徴は、官能基を損なわずに **DoM** を行う点であり、アルキルリチウム等ではこのような化学選択性は成し得ない。しかしながら、錯体の詳細な構造や、なぜアミド型亜鉛アート錯体は **DoM** を選択的に進行させるのか、理論的には不明な点が多く残されていた。

第一章では、これまでほとんどわかっていなかったハイブリッド型であるアミド型亜鉛アート錯体について、どのような構造を取っているのか、どの配位子が反応し、どのような反応機構なのか、各々の金属はどのように働いているのか、そしてアート錯体とアルキルリチウムとの反応機構の違いおよび化学選択性の起源とは何か、といった疑問に対し、理論計算と分光化学を駆使することでこれらの問題に挑んだ。その結果、いくつかの知見を得ることができた。

まず、アミド型亜鉛アート錯体について、理論計算 (気相)、X 線結晶構造解析 (固相)、多核 **NMR** (液相) の面から検証し、非対称な構造をとっていることを明らかにした。

次に、構造解析で得た知見を基に錯体をモデル化し、アニソールに対する DoM 反応の理論解析を行った。その結果、配位子の元素の違い (N base vs C base) による転移能の違いを明らかにした。これは、反応点の角度や軌道の方角性など、配位子の元素によって遷移構造が大きく異なっていることが原因であった。

化学選択性については、アルキルリチウムの場合、DoM よりも 1,2-付加が大きく優先し、基質の官能基に対して 2 つの Li がダブルアクチベーション型の遷移構造をとるために活性化エネルギーの劇的な減少が起こる一方で、アート錯体の場合、Zn のルイス酸性がほとんど残っておらず、ダブルアクチベーション型をとることができないために DoM が優先することが化学選択性の起源であることを明らかにした。

次に、得られた知見を基に、新たなアルミニウムアート錯体を設計・合成し、 $t\text{-Bu}_3\text{Al}(\text{TMP})\text{Li}$  がこれまでにない高い化学選択性と、特異な反応性を示すことが判明し、芳香族アルミニウム化合物の化学に新たな可能性を示すことができた。

また  $t\text{-Bu}_3\text{Al}(\text{TMP})\text{Li}$  による DoM 反応を NMR で追跡した。アルキルリチウムから別途調製したメタル化体と、 $t\text{-Bu}_3\text{Al}(\text{TMP})\text{Li}$  の DoM による直接メタル化体のケミカルシフトが一致し、本反応が直接水素を引き抜きながらアルミニウム化していることを確認できた。

## 第二章：ダミー配位子の解析

次に、反応に関与しないと考えられてきたダミー配位子に着目した。亜鉛アート錯体によるベンザイン生成機構について高精度量子化学計算を行い、それまで具体的にどこにどのように働いているのかわからなかったダミー配位子の嵩高さについて、理論的な解釈を行った。その結果、ダミー配位子は反応の選択性や制御に積極的に関与していることを明らかにした。

そして、得られた知見を基に  $t\text{-Bu}$  基の効果に着目し、 $t\text{-Bu}_4\text{ZnLi}_2$  をデザイン、合成したところ、完全水中でのアニオン重合や、活性プロトン存在下におけるハロゲン-メタル交換反応といったこれまでにない機能・反応性をもった錯体であることが明らかとなった。水中でのアニオン重合は初めての例であり、複数の反応点が存在する基質においても 1,4-付加のみが進行した。したがって、

本錯体によってこれまで成し得なかった機能性ポリマーが合成できる可能性がある。また、本来ならば活性プロトン部位の保護が必要である基質において高選択的にハロゲン-亜鉛交換反応を進行させた例は初めてである。

さらに、理論計算、ESI-MS、多核 NMR による  $\text{tBu}_4\text{ZnLi}_2$  の構造解析から、対称性の高い構造であり、非常に嵩高い  $\text{tBu}$  基に覆われた構造であることが判明した。反応性および構造解析の結果から、本錯体は塩基性がほとんどない求核試薬であると考えられ、試薬の設計次第では、本来水中では使用できないと考えられてきた有機金属試薬が水中で十分活躍できる可能性を示唆している。

### 第三章：中心金属の選択による反応形態の違い

これまで中心金属は亜鉛や典型金属に固定してきたが、遷移金属にすると何が起こるか、中心金属の選択がどのように影響するかに着目した。

アート錯体の反応形態の見方を変えると、錯体のアニオンを解消することが反応の駆動力と捉えることができる。典型金属では酸化数は固定されているためリガンドトランスファーしか起こらない。しかし、遷移金属では電子移動によってアニオンを解消できるのではないかと考えた。

そこで、理論と実験の両面から検証を行った。その結果、遷移金属を中心金属とするアート錯体 ( $\text{Me}_3\text{FeLi}$ ,  $\text{Me}_3\text{CoLi}$ ,  $\text{Me}_3\text{MnLi}$ ) が、配位子転移反応を起こさず、電子移動反応を進行させることを見出した。また、*in situ* FTIR を用いて直接電子移動を観測し、電気化学的手法および計算化学的手法を用いて錯体の電子移動能の活性化を確認した。

さらに、系内に再還元系を構築することで、電子移動反応が触媒的に進行することを見出し、様々な反応に適用可能なことを明らかにした。

### 結語

これまでアート錯体の実験化学先攻で行われたものを理論的に解明・解釈して、新しい錯体設計の指針を拓くことができた。そして得られた知見を基に、効率的に新しい錯体や反応をデザインし、実際に新しい錯体や反応をいくつか提示することができた。時には計算化学を用いて目に見えない 3 次元構造や遷移状態を予測あるいは理論的な解釈をし、分光学や実験化学と組み合わせる、これらのバランスが反応開発に有用であることを示すことができた。