

# アート錯体で切り拓く新構造・新反応・新機能・新材料

## ～ 実験と理論からのアプローチ ～

理化学研究所 内山 真伸

### 1. はじめに

「錯体化学・有機金属化学」を武器に「合成化学・材料科学・生物学」に挑む『元素化学』は、従来の「C、H、N、O」の有機化学および純粋無機化学の枠を超えて、周期表の全ての元素の能力を引き出し、新しい科学の創成を目指すものです。特に我が国では、「元素資源に限りがあること」「環境・エネルギーに関する懸念」「安全性に関する問題」などから、いち早く『元素化学』の重要性に着目し、現在世界を先導する位置にあります。

私たちの研究室では、『どこにでもある金属元素（ベースメタル）』『異なる 2 つの金属の組み合わせ（アート錯体）による新たな現象の解明』をキーワードとして、「21 世紀の物質科学・合成化学をリードする『元素化学』の創製」を目指し研究を行っています。化学の最大の特徴である「ものづくり」（合成化学）を基盤として、見えないものを「視る」化学（分光学・物理化学）、物性や機能を「理解する・予測する」化学（計算化学）を組み合わせることで未知の現象に挑んでいます。

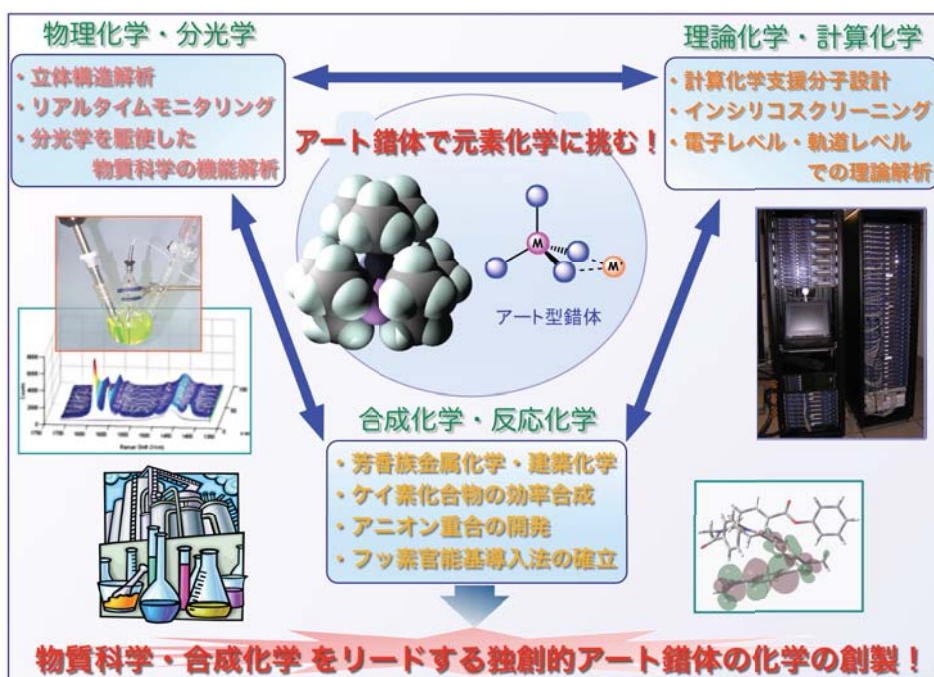


図1 合成化学・理論計算・物理化学を基盤としたアート錯体の元素化学

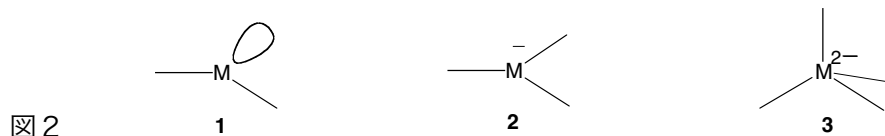
現代社会において「金属」元素は、発光ダイオード（LED）や燃料電池などの新材料から「ものづくり」の基礎に至るまで、私たちの生活を陰に日なたに支えてくれています。ただし、これらの最新技術の多くにはレアメタル（希少金属）や貴金属が使われています。たとえば、省エネルギーの切り札の一つとして期待されている燃料電池には、触媒として白金が必要です。これらの金属ならではの素晴らしい機能ですが、資源の乏しい日本にとって、高価輸入金属の使用はできるだけ避けたいのも事実です。そこで、私たちは「安価で、毒性が低く、どこにでもある」ベースメタルに着目し、元素の特性・潜在能力を最大限に引き出したいと考えました。ここで、お手本となったのは生体内金属酵素です。生体内

での化学反応は、有機化学であるとよく言われますが、その反応中心では金属が主役となって活躍していることが少なくありません。いわゆる有機化学と金属化学の競演、『有機金属錯体』です。近年の有機合成には、周期表のあらゆる金属を用いた合成法の開拓がめざましい一方で、生体内ではわずかに7種類（鉄、亜鉛、銅、コバルト...）の金属を駆使して全ての反応を行っています。しかも、すべてどこにでもある『ベースメタル』ばかりです。

では、生体内では、どのようにあの多種多様な反応を7種類の金属でまかなっているのでしょうか？その答えは、『組み合わせによる多様化』です。わずかに7種類の金属も二核（二つの金属を持つ）錯体とすることで、組み合わせ方によっては幾種類にも反応が設計できます。さらに生体内では、酵素という有機配位子にも細工ができます。これこそが、生体内精密反応設計の神髄であると考えられます。私たちの研究室では、異なる2種類の「金属元素」と「有機配位子」とからなる『アート錯体』に着目し、生体内金属酵素をお手本としてこれまでにない分子変換化学の開発と新しい物質科学への展開を目指して研究を行ってきました。以下に詳細を示します。

## 2. 新たなアート錯体の設計

空軌道（Lewis 酸性）を有する金属錯体 (1) は、アニオン種と結合してアート錯体 (2) を生成する。アート錯体は、構造的な特徴として、配位子の数や種類、カウンターカチオンなど反応性を制御し得る要因を数多く有する。配位子は、構造的および電子的な観点からアート錯体に寄与することができる。すなわち、配位環境を制御することによって、配位数、構造、酸化数、共有結合性、反応性、磁性などを精密に、かつ能動的にコントロールすることができる。



### ・ジアニオン型亜鉛アート錯体の発見

それまでフラスコ中で人工的に合成される亜鉛アート錯体といえば、3配位平面構造 (2) が基本中の基本であった。しかし、生体内亜鉛酵素に目を向けてみると、活性種は4配位型テトラヘドラル構造がほとんどである。フラスコ内でも四配位型（ジアニオン型）錯体が作れば新たな活性種となりうるのではないか？単純な発想から始まった。しかし当時は、フラスコの世界では、ジアニオン型の有機亜鉛アート錯体 (3) は、不安定で存在しないと考えられてきた。この矛盾ともとれる2つの常識を検証し、従来型3配位亜鉛アート錯体に潜在的なLewis酸性を予測し、新たなジアニオン型亜鉛錯体をデザインした。デザインしたジアニオン型アート錯体は、これまでの3配位型亜鉛アート錯体にはない高い反応性と特有の化学選択性を併せ持つことが判明し、炭素-炭素結合形成反応に有効な試薬であることを明らかにした (JACS, 1996, 118, 8733)。また、錯体の各種スペクトルおよび非経験的分子軌道計算を行うことにより、新規錯体の4配位ジアニオン型構造を有していることを明らかにした (JACS, 1997, 119, 12372)。

### ・ハイブリッド型アート錯体の設計

一般にフラスコの世界では、アート錯体上のアルキル基 (R) 部分は全て同じものが用いられることが多い。したがって、これまでその多くの時間を、中心金属の選択によってその反応性をいかに制御す

るかに腐心してきた。ところが、生体内金属酵素などでは、配位子の種類の違いによって反応を多様化しているように見える。たとえば、亜鉛含有酵素であるカルボニックアンヒドラーゼは、「二酸化炭素を血中で運搬するために、水和して炭酸イオンにする」酵素であるが、4番目の配位子である水のみを活性化して二酸化炭素に攻撃させる。残りの配位子は、「縁の下の力持ち」として直接反応には関与しない。このような錯体の配位子設計によって、1秒間に何万回もの触媒サイクルを実現している(図3)。この酵素の巧みな技をまねして、大きく性格の異なる有機配位子をのせたアート錯体をデザインした。

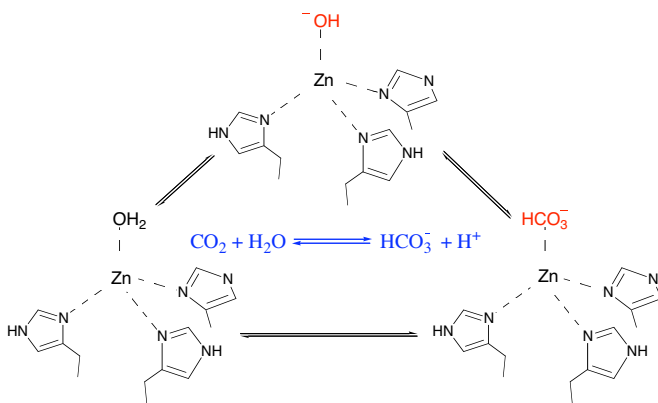


図3 カルボニックアンヒドラーゼの触媒サイクル

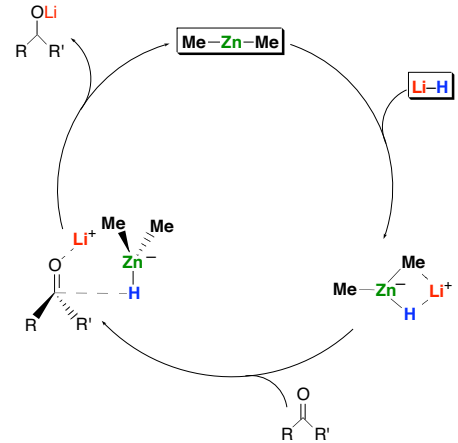


図4 亜鉛アート錯体と還元触媒サイクル

ヒドリドとアルキル基からなる亜鉛アート錯体では、ヒドリドのみが転移することがわかった。この現象は、「カルボニルなどの分極した不飽和結合に対する還元反応として使える可能性」がある。実際に、これまでの還元試薬を凌駕する反応性と選択性を持って反応が進行した。しかも、触媒反応として実現することができた(図4)。でも、なぜ、亜鉛アート錯体が配位子の違いを認識してヒドリドのみ転移したのであろうか? 生体内金属酵素等において、反応が触媒的に進行するという事実は、配位子による転移能の違いを有効に活用した結果であると考えられる。そこで、アート錯体の金属上の配位子の効果に着目し、異なる配位子を配位させた様々なハイブリッド型錯体の反応性を系統的に明らかにした。亜鉛錯体上の配位子の反応のし易さは配位子のアニオンとしての安定性、配位原子の軌道の広がり深く関係しており、転移能が精密に制御されていることを実験と理論の両面から明らかにした。(図5: JACS 2004, 126, 10897)

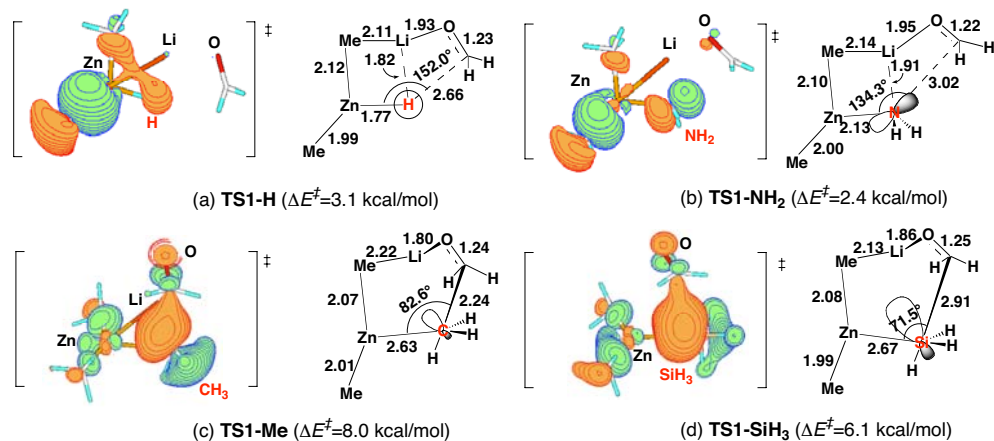


図5 亜鉛上の配位子の違いによる活性化エネルギーの違いと軌道相互作用様式

(1) 亜鉛は配位子のわずかな性格の違いを認識して転移能を調節できる金属であること; (2) 水に代表される酸素配位子、ヒドリド、窒素配位子、周期表で炭素の一つ下にあたるシリル配位子などが、炭素配位子よりも高い転移能 (反応性) を有していること、などを明らかにすることができた。

以上の概念を組み合わせると新しい分子変換反応が設計できる。

### 3. 新たな分子変換反応への展開

#### 3-1. 芳香環上での分子変換反応の開発

芳香環は、医薬品など、機能性分子の基本骨格に多く見られる。芳香族化合物が 1) 脂溶性に富み、2) 強固な構造をもつことから、置換基の適切な方向性と疎水場を同時に提供するためである。一方で、合成化学が高度に発展した現在であっても、芳香族構築技術は未熟であり、機能性物質創製への展開が阻まれているのが現状である。したがって、芳香族化合物を自在に組み立てる斬新な合成法の開発は、化学者にとって急務な課題の一つである。

##### ・芳香環上でのハロゲン-亜鉛交換反応

これまで、芳香環上のハロゲンをメタルに置き換える反応は、有機リチウム試薬と Grignard 試薬の独壇場であった。しかしながら、それらの試薬は、反応性が高すぎるゆえ共存できる官能基に限界があった。ところが、本反応によって亜鉛アート錯体が芳香環上でハロゲン-亜鉛交換反応を起こすことが明らかとなった (図 6: *JACS*, **1998**, *120*, 4934; **2006**, *128*, 8404; *CEJ*, **2009**, *in press* (VIP paper))。この反応では多くの官能基が共存可能となり、新しい芳香族化合物群を提供できることが明らかとなった。

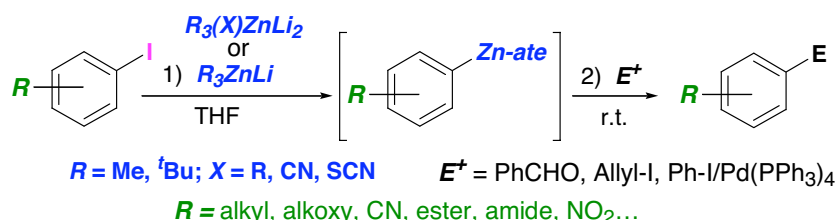


図 6 官能基を持つ芳香環上でのハロゲン-亜鉛交換反応

##### ・化学選択的 DoM (Directed *ortho* Metalation) 反応

ジアルキル亜鉛に窒素アニオンを配位させた錯体では、アルキル基に対してアミン部が選択的に転移した (*JACS*, **1999**, *121*, 3539; **2007**, *129*, 12734; *Angew. Chem., Int. Ed.* **2007**, *46*, 926; **2007**, *46*, 3802)。理論計算の予測どおりであった。この事実を利用して、概念的に新しいアート型塩基試薬のデザインを行い、芳香環上での官能基および位置選択的脱プロトン化反応に有効であることを明らかにした。窒素アニオンを配位させた亜鉛アート錯体は、芳香環上の水素を直接亜鉛化する初めての試薬となった (図 7)。やはり反応機構を理論計算で詳細に検討し直す (*JACS*, **2006**, *128*, 8748; **2007**, *129*, 13360; **2008**, *130*, 16193) ことで、中心金属をアルミニウムや銅に変えたそれぞれの改良型アート塩基を創製し、芳香環上での全く新しい反応 (位置選択的に直接水酸基を導入する反応やクロスカップリング反応) を提案することができた (*JACS*, **2004**, *126*, 11526; **2007**, *129*, 1921; **2007**, *129*, 15102)。

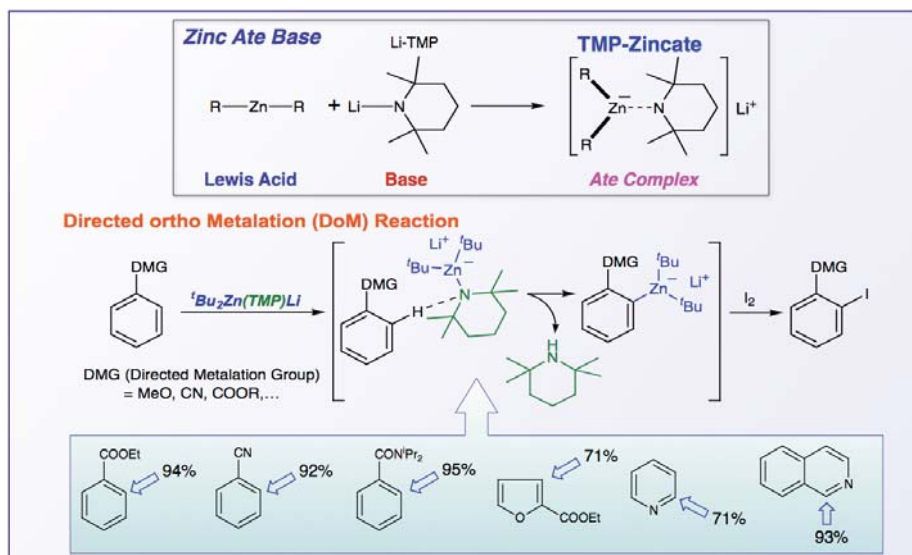


図7 芳香環上での脱プロトン化反応

### ・ベンザインの発生と制御

通常、アート錯体上の配位子のうち反応に参加しない配位子は、『ダミー基』などと呼ばれ反応の傍観者であると考えられてきた。しかしながら、生体内金属酵素中には、反応に直接関与しない配位子が反応性・選択性の鍵を握っていることも少なくない。配位子は、構造的な視点および電子的な観点から、錯体の機能に寄与することができるからである。偶然、私たちの系（アート型塩基）にもそのような現象を見いだすことができた（図8; *JACS*, 2002, 124, 8514; 2008, 130, 472.）。

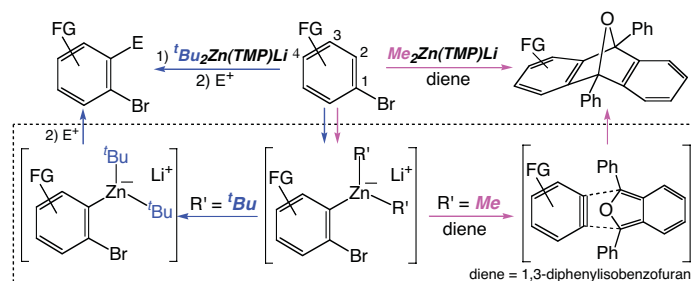


図8 配位子の違いによるベンザインの発生と制御

亜鉛上のアルキル配位子の種類がメタル化後の反応性に大きな違いとなって観測された。亜鉛アート錯体上の配位子が Me 基の場合には、芳香環上に歪んだ三重結合を持つベンザインの発生を促進し、立体的に嵩高い t-Bu 基の場合にはベンザインの発生を完全に抑制することがわかった。芳香環上に3つの連続した置換基を導入する新しい手法となった。

### 3-2. 有機ケイ素化合物の化学選択的合成

有機ケイ素化合物は、毒性が低いことに加えて、その特徴ある炭素-ケイ素結合の性質を利用して、材料化学、光化学、電気化学など様々な分野において注目されている化合物群である。計算化学を用いた解析により、亜鉛上の配位子としては、炭素よりもシリル基の方が転移しやすいことが予想された。そこで、アルキル・シリル混合亜鉛アート錯体を合成し、反応を探索した結果、ジアニオン型アルキル/シリル混合アート錯体が、末端アルキン、末端アルケンに対してシリル亜鉛化反応を起こすことを見いだした。この反応を利用すると、官能基化された末端アルキン・末端アルケンから、一段階でビニルシラン（図9）、アリルシラン、アルキルシランを合成できる（*JACS*, 2004, 126, 11146; 2005, 127, 13116;

2007, 129, 28; *CEJ*, 2008, 4, 1068 (Concept article)。

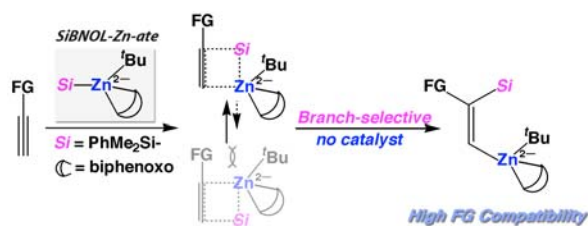


図9 位置を制御した置換ビニルシランの合成法

### 3-3. 亜鉛アート錯体を用いる化学選択的アニオン重合反応の開発

アニオン重合反応は、カチオン重合、ラジカル重合と並んで最も重要な方法論の一つとされてきた。しかしながら、アルキルリチウムに代表される従来のアニオン重合剤では、反応性が高すぎるため、求電子的な官能基（例えば、カルボニル基、シアノ基）、なかでも酸性プロトン（NH や OH）との共存や位置および立体選択性の制御に大きな問題がある。したがって、反応には厳密な低温や無水条件を必要とし、この制限がアニオン重合の開発に限界をもたらしてきた。亜鉛アート錯体の高い化学選択性に着目し、嵩高い t-Bu 基を4つ配位させたジアニオン型アート錯体を用いることで、不可能とされてきた『酸性プロトンを持つモノマー』の水中迅速アニオン重合を開発した（図10; *Macromolecules* 2004, 37, 4339; *CEJ* 2008, 14, 10348.）。

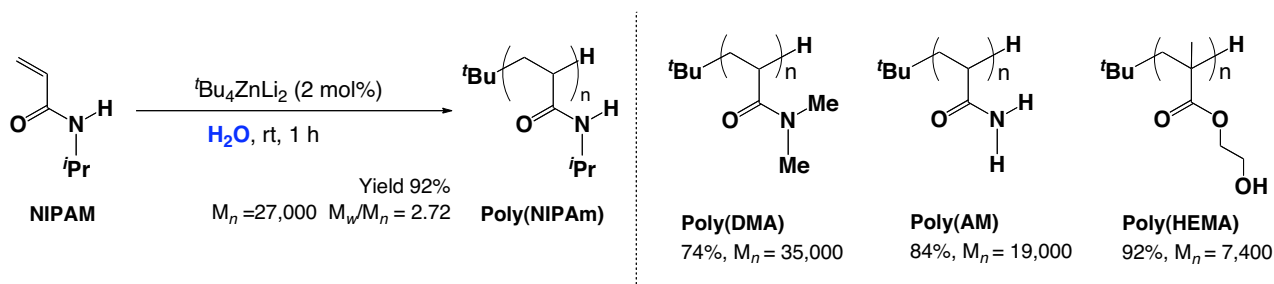


図10 水中でのアニオン重合反応の例

## 4. おわりに

有機合成反応は、今後より高い反応効率とともに高選択性が求められるであろう。万能かつ単一な試薬の設計は当然不可能であるから、それぞれの金属と配位子の特性を理解し、適切な反応設計が必要となる。2つの異なる金属と数多くの配位子を有する『アート錯体』の組み合わせは無限であり、経験と勘を得意とする『実験化学』に、実測の『分光・物理化学』、予測性を持った『理論計算』を用いて臨めば、分子変換・物質科学に新たな世界が広がると信じている。

最後に、本研究を遂行する原動力となりました共著者の方々にこの場を借りて深謝いたします。