

論文の内容の要旨

論文題目 Cavity-controlled organometallic reactions in a
self-assembled cage
(自己組織化空間で制御された有機金属反応)

氏 名 神 山 祐

金属酵素は、水中の基質有機分子を疎水性ポケット内に効率よく取り込み、活性中心の金属に近接させることで、速やかに化学変換を行う。同時に、ポケットの内部で包み込むように基質形状を認識し、高度な基質選択性を発現する。

自己組織化中空錯体は、内部の疎水性空間に効率よく有機分子を取り込む。さらに、2種類の有機分子を選択的にペア包接し、空孔内で位置・立体選択的に反応を行う。そこで、中空錯体に、金属錯体と有機分子を選択的にペア包接できれば、ゲストの近接化および配座制御により、高効率・高基質選択的に遷移金属反応を行えるのではないかと考えた。本研究では、中空錯体を用いて、平面4配位金属錯体と直線状有機分子の選択的ペア包接を行った。さらに、ペア包接による近接化を利用した空孔内 C(sp)-H 結合活性化を実現した。

本論文は以下の6章で構成される。

- 第1章 序論
- 第2章 金属錯体と有機分子のペア包接
- 第3章 ペア包接による C(sp)-H 結合活性化
- 第4章 包接による銀-カルコゲニド錯体の配位制御
- 第5章 包接保護によるアリル求核置換反応の位置選択性制御
- 第6章 結論

第1章では、本研究の背景、目的及び概論を論じた。

第2章では、金属酵素の模倣を目指し、一般性のあるモデル構築を行った。すなわち、自己組織化中空錯体への平面4配位金属錯体 $trans\text{-MCl}_2(\text{PEt}_3)_2$ ($\text{M} = \text{Pt}, \text{Pd}$) と様々な直線状有機分子の取り込みを行った。

平面4配位白金錯体 $trans\text{-PtCl}_2(\text{PEt}_3)_2$ を中空錯体の水溶液に懸濁させると、ほぼ定量的に白金包接錯体が得られた。X線結晶構造解析から、白金錯体は、2つの嵩高い PEt_3 配位子が中空錯体の窓に挟まるように固定されており、アクセス可能な疎水性空間が残ってい

ることが示された。すなわち、金属が疎水性ポケットに埋め込まれた構造を構築し、金属酵素の模倣に成功した。

続いて、白金包接錯体の水溶液にブタジイン誘導体を懸諾させ、2つのゲストが中空錯体内部にペアで包接された錯体を得た。この2段階目の包接反応は定量的に進行し、同時に3成分を混合した場合でも、定量的にペア包接錯体を得られた。ペア包接錯体の $^1\text{H NMR}$ において、中空錯体のピリジルプロトンのシグナルが6種類観測されたことから、ペア包接により、中空錯体の対称性が T_d から C_{2v} に低下したと考えられる。すなわち、溶液状態で中空錯体はゲスト同士を直交させ、 C_{2v} 対称の配座に固定していることがわかった。より詳細な立体構造は、X線結晶構造解析より明らかにした。ブタジインを迎え入れるため、 Cl-Pt-Cl の分子軸は白金を中心に回転し、ブタジインの分子軸と平行になった。また、2つのゲストは、それぞれの嵩高い置換基(PEt_3 , SiMe_3)を中空錯体の窓に向けるように配向し、ブタジインの中心炭素は白金中心から5.31 Åの距離にあった。以上の結果により、溶液状態でも固体状態でも、中空錯体により金属錯体と有機分子は近接化し、さらに立体配座も同時に制御されていることが示された。

次に、様々な有機分子のペア包接を検討した。ブタジインと比べて、両末端に嵩高い置換基を持たないジイン(4,6-デカジン)を用いても、ほぼ定量的にペア包接が進行した。同様に、直線状のアルキン(5-デシン)、トランスオレフィン(トランス-5-デセン)もペア包接された。しかし、中心部位で曲がったシスオレフィン(シス-5-デセン)の場合、ペア包接錯体は得られなかった。これらの結果から、直線状の分子がトランス型平面四配位金属錯体($\text{trans-PtCl}_2(\text{PEt}_3)_2$)とのペア包接に適していることがわかる。さらに、 π 電子を持たず金属への配位能がないアルカンでも、中空錯体内でペア包接が進行した。すなわち、本来相互作用の無い有機分子と金属同士であっても、それらのペア形状が中空錯体の内部空間形状に合いさえすれば、本手法により、有機分子-金属の近接状態を作ることができる。白金錯体の代わりにパラジウム錯体 $\text{trans-PdCl}_2(\text{PEt}_3)_2$ を用いても同様に、ペア包接錯体を得られた。

以上のように第2章においては、金属錯体と有機分子の近接化および立体制御を人工ホストを用いて実現した。水溶液に分散した疎水性ミセルのような、単なる2成分の濃縮ではなく、堅牢なホスト錯体による、位置および立体配座の精密な制御であり、高次の金属酵素モデルが構築できたと言える。

第3章では、中空錯体内での金属錯体と有機分子のさらなる近接化により、効率的な有機金属反応へ研究を展開した。ペア包接錯体のX線結晶構造において、ジイン部位の sp 炭素と白金中心の距離(5.31 Å)はファンデルワールス半径の和(3.75 Å)を上回っている。これは、嵩高い置換基(PEt_3 , SiMe_3)同士の立体反発に起因する。そこで、有機分子の嵩高さを軽減すれば、より近接し反応が起こりやすくなると考えた。

内部アルキンの片側の置換基をなくした末端アルキン(1-ヘキシン)を用いて白金錯体と

の包接を行うと、ペア包接錯体が79%の収率で得られた。パラジウム錯体を用いて同様の条件でペア包接を行うと、 $^1\text{H NMR}$ および $^{31}\text{P NMR}$ において、これまでのペア包接錯体とは異なる新たな化学種のピークが現れた。さらに、白金包接錯体では観測されたアルキン末端の水素が消失したことから、パラジウム錯体がアルキン部位と反応したと推定した。包接前後の $^{13}\text{C NMR}$ を測定すると、アルキン部位の sp 炭素がリンとカップリングし、トリプレットに分裂していた。以上のことから、新たな化学種は、アルキン末端とパラジウムとの間に共有結合ができた、 σ -アルキニルパラジウム錯体であることがわかった。本反応は中空錯体なしでは進行せず、末端アルキンとパラジウム錯体が中空錯体にペア包接されることで初めて可能になった。

通常、パラジウム錯体による $\text{C}(sp)\text{-H}$ 活性化は、酸性度の高いアルキン末端のプロトン塩基で引き抜くことで進行するが、中空錯体内では塩基なしの中性条件下で進行する。酸性条件($\text{pH} = 2.1$)で反応を行っても同様に $\text{C}(sp)\text{-H}$ 結合活性化は進行し、アルキニルパラジウム錯体が66%の収率で得られた。すなわち、本反応は、通常塩基による脱プロトン化機構ではなく、中空錯体内でアルキンとパラジウムが直接反応していると推定される。

さらに、直鎖アルキンの構造異性体を用いて、同様に反応を行った。アルキンの置換基が*iso*-butyl基 (4-メチル-1-ペンテン) の場合では、収率は66%に低下した。さらに、置換基が*tert*-butyl基であるアルキン (3,3-ジメチル-1-ブチン) の場合、収率は10%に大きく低下した。嵩高い置換基が中空錯体のパネル配位子に阻まれ、アルキン $\text{C}(sp)\text{-H}$ 末端がパラジウム中心まで届きにくくなったと考えられる。すなわち、中空錯体の内部空間では、基質の形状認識を経て反応が進行し、反応性が同様のアルキンであっても、収率の違いが生まれた。

第2章、第3章を通して、自己組織化中空錯体の内部空間を用いた金属錯体と有機分子を近接による、孤立空間内での遷移金属反応を実現した。孤立空間内での $\text{C}(sp)\text{-H}$ 結合活性化は、通常機構とは異なり、塩基なしで直接反応が進行した。本手法は、中空錯体の分子認識によりゲスト同士のペアが形成されるため、ゲスト同士の相互作用を必要としない。配位能のないアルカンでも、金属への近接化と立体制御を同時に行えるため、配向基を用いない立体選択的 $\text{C}(sp^3)\text{-H}$ 結合活性化が可能になると期待できる。

第4章では、金属酵素の高度な配位空間構築能に着目し、自己組織化空間への有機配位子の集積を利用した、有機金属錯体の合成および配位状態制御を行った。過剰量の有機セレニドを自己組織化中空錯体の水溶液に加えると、2分子の有機セレニドが包接されたホモ包接錯体が高収率で得られた。ホモ包接錯体の重水溶液に硝酸銀を加えると、速やかに銀錯体包接錯体が生成した。自己組織化空間内に集積することで、有機セレニドが二座配位子のように振るまい、配位能が大きく向上したと考えられる。また、X線結晶構造解析から、多様な配位構造をとり得る銀錯体が、中空錯体の構造により平面三配位に固定されていることがわかった。また、硝酸イオンは中空錯体を構成するピリジン配位子とのアニオン- π 相互作用により中空錯体内に捕捉され、銀イオンの正電荷を打ち消す役割を果たし

ていた。以上から、中空錯体により金属酵素と同等の高度な配位空間制御が実現できたと
言える。

第5章では、酵素反応特有の有機反応の立体制御方法に着目し、中空錯体を包接保護基
として用いることでアリル求核置換反応の位置選択性制御を行った。一般に、アリル型塩
化物の求核置換反応は、 S_N2 および S_N2' の経路で反応が進行し、2種類の生成物を与える。
中空錯体にアリル型塩化物を包接し求核置換反応を行うと、アリル転位の有無に関わらず、
反応は末端選択的に進行した。疎水性部位を中空錯体内部に向けるため、基質末端が求核
剤の接近を受けやすくなったと考えられる。中空錯体を保護基として反応に用いた初めて
の報告例である。

以上のように本研究では、金属酵素の特異な反応性・高次の反応制御に着目し、人工の
自己組織化中空錯体を用いて研究を行った。中空錯体内部に金属酵素と同様の有機分子と
金属錯体の近接状態・立体制御状態を再現し、それを元に孤立空間に特異的なC(sp)³-H結合
活性化反応を実現した。また、有機配位子の取り込みによる、強力な配位空間を構築し、
堅固な中空錯体骨格による配位状態制御を行った。さらに、中空錯体を有機反応の保護剤
として用い、酵素反応に特有の反応制御を再現した。本研究では、生体酵素の孤立空間の
仕組みを人工の自己組織化中空錯体に抽出し、膨大な人工の有機化学反応を天然酵素並の
高次の反応制御への発展させていくことを大きな方針とした。これにより、既存の反応開
発の設計指針では達成できない新たな化学反応の開拓が可能となる。