

計算科学を用いる精密有機合成

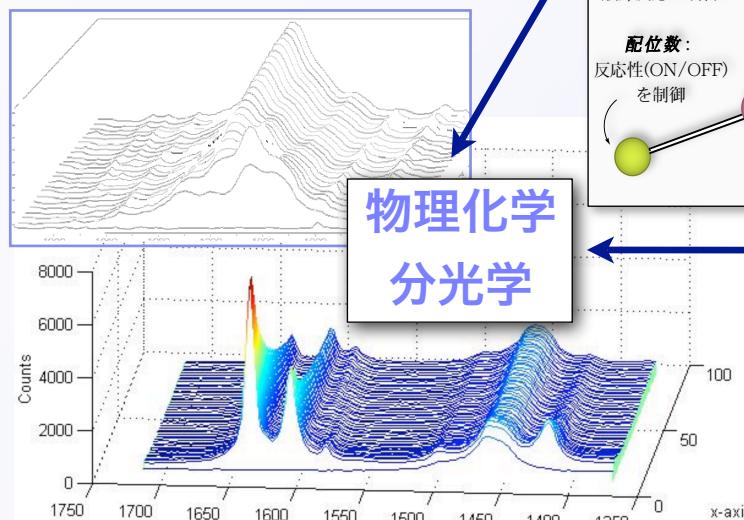
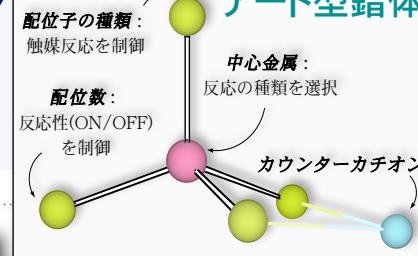
理化学研究所 機能元素化学研究室 内山 真伸



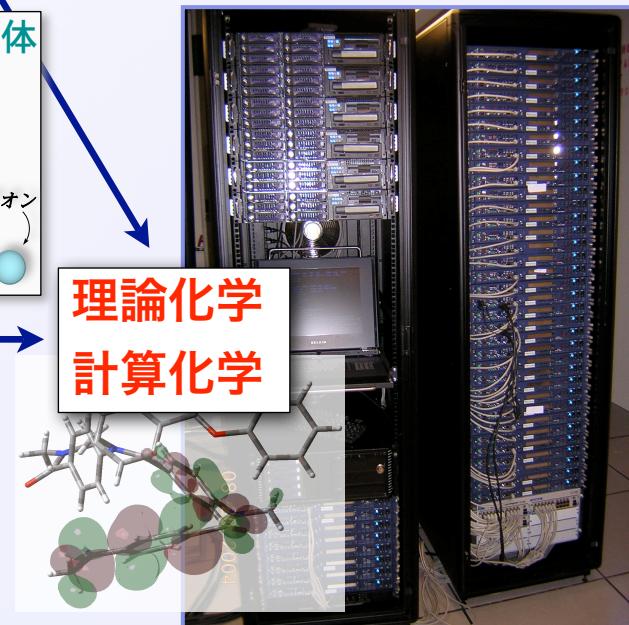
有機合成化学
金属元素化学



アート型錯体



理論化学
計算化学



未来化学・未来技術を支援する有機合成化学を創りたい！

The Institute of Physical and Chemical Research, RIKEN

21世紀の合成化学

環境・資源と共存可能な
物質科学

21世紀
の
合成化学

環境問題

ダイオキシン
 CO_2
環境ホルモン

エネルギー
資源問題

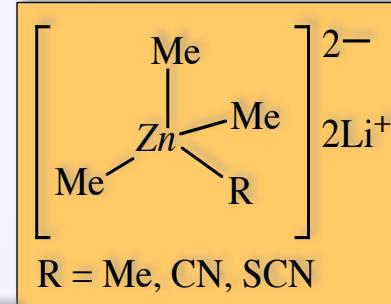
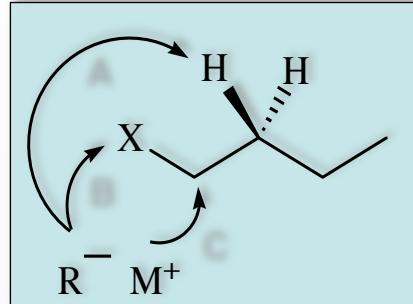
石油
森林資源

創造力

『欲しいもの』を
『欲しい時』に
『好きなだけ』
作る技術

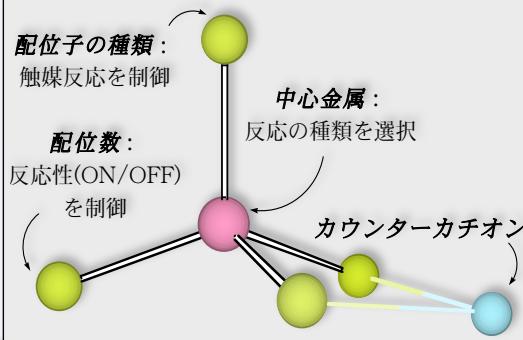
物質科学

ライフサイエンス
ナノテクノロジー
新材料



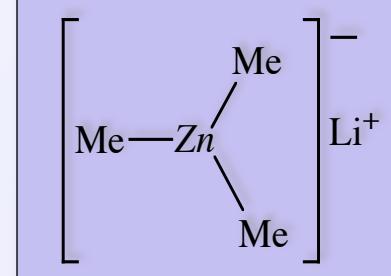
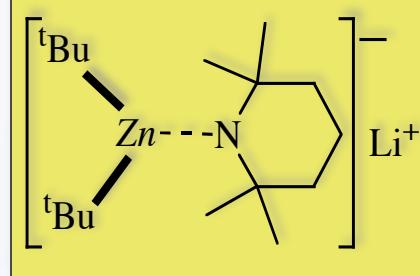
アート型錯体

水素引き抜き反応(塩基性)

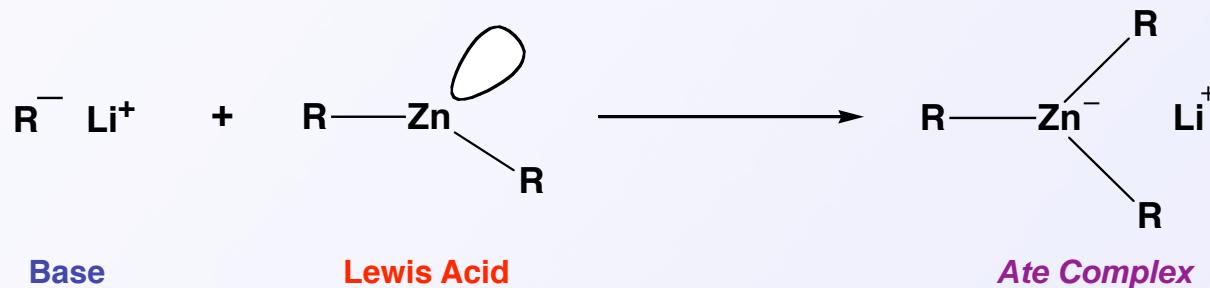
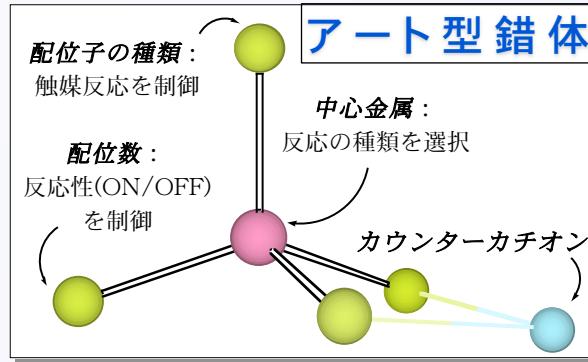


炭素-炭素結合反応(求核性)

ハロゲン-金属交換反応



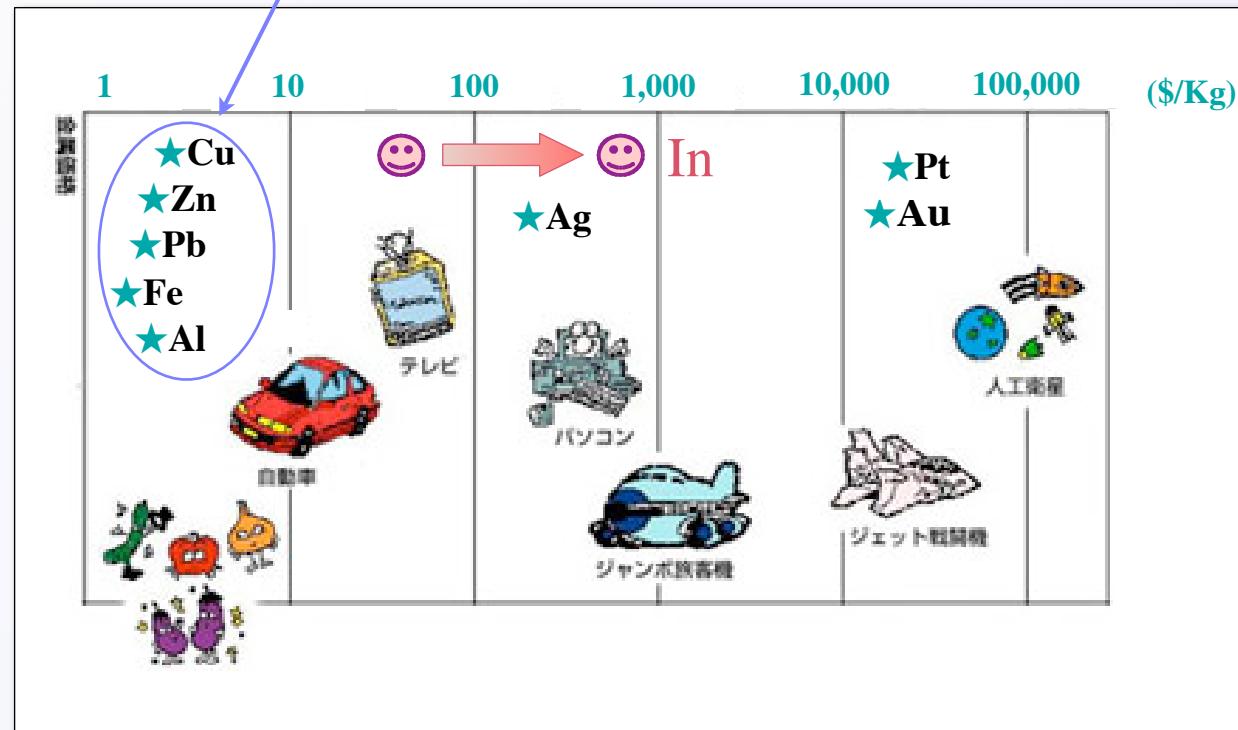
異種二核金属錯体でアニオンの化学を切り拓く



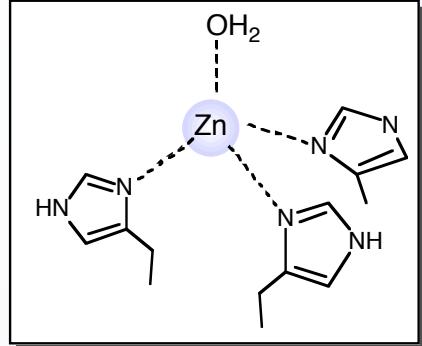
- ▶ 比較的中性に近い金属錯体である
- ▶ M_1 、 M_2 いずれにもない反応性を示す
- ▶ 配位環境（金属、配位子）により錯体の機能が制御可能
- ▶ M_1 、 M_2 に様々な金属を選択可能

環境調和・環境資源について考える(元素の選択)

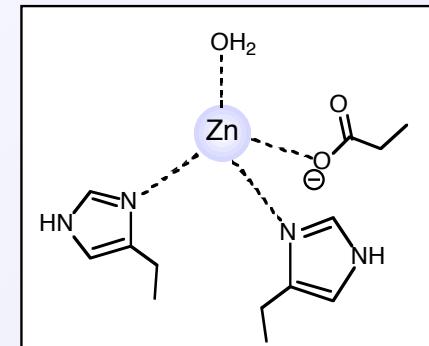
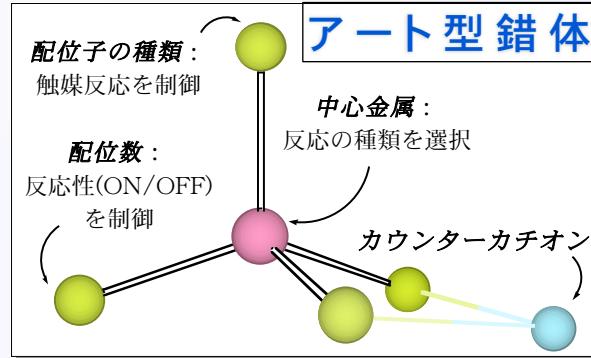
安いで低毒性、大量に存在する（容易に手に入る）
この辺りの金属を使う！



生体内金属酵素(元素の選択、配位空間設計)



Carbonic Anhydrase



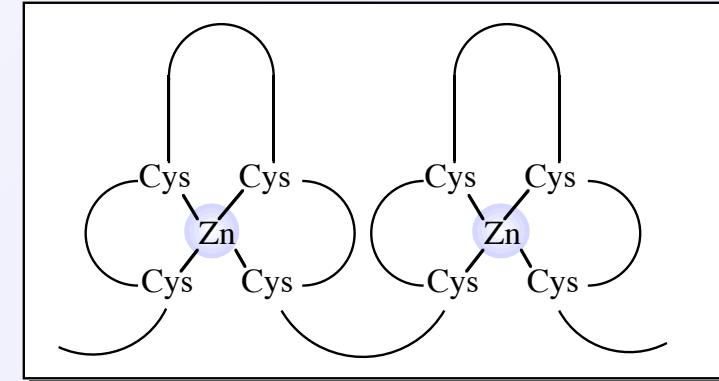
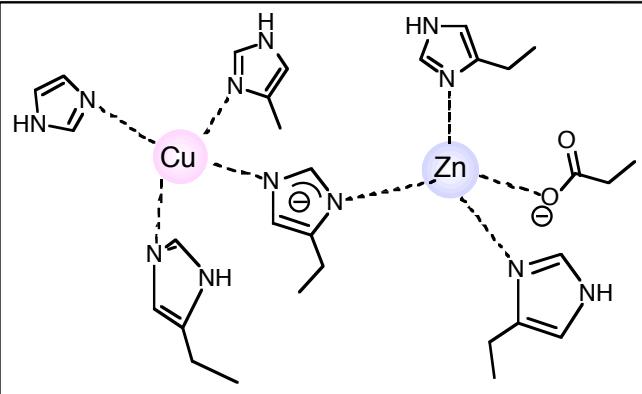
Carboxypeptidase A

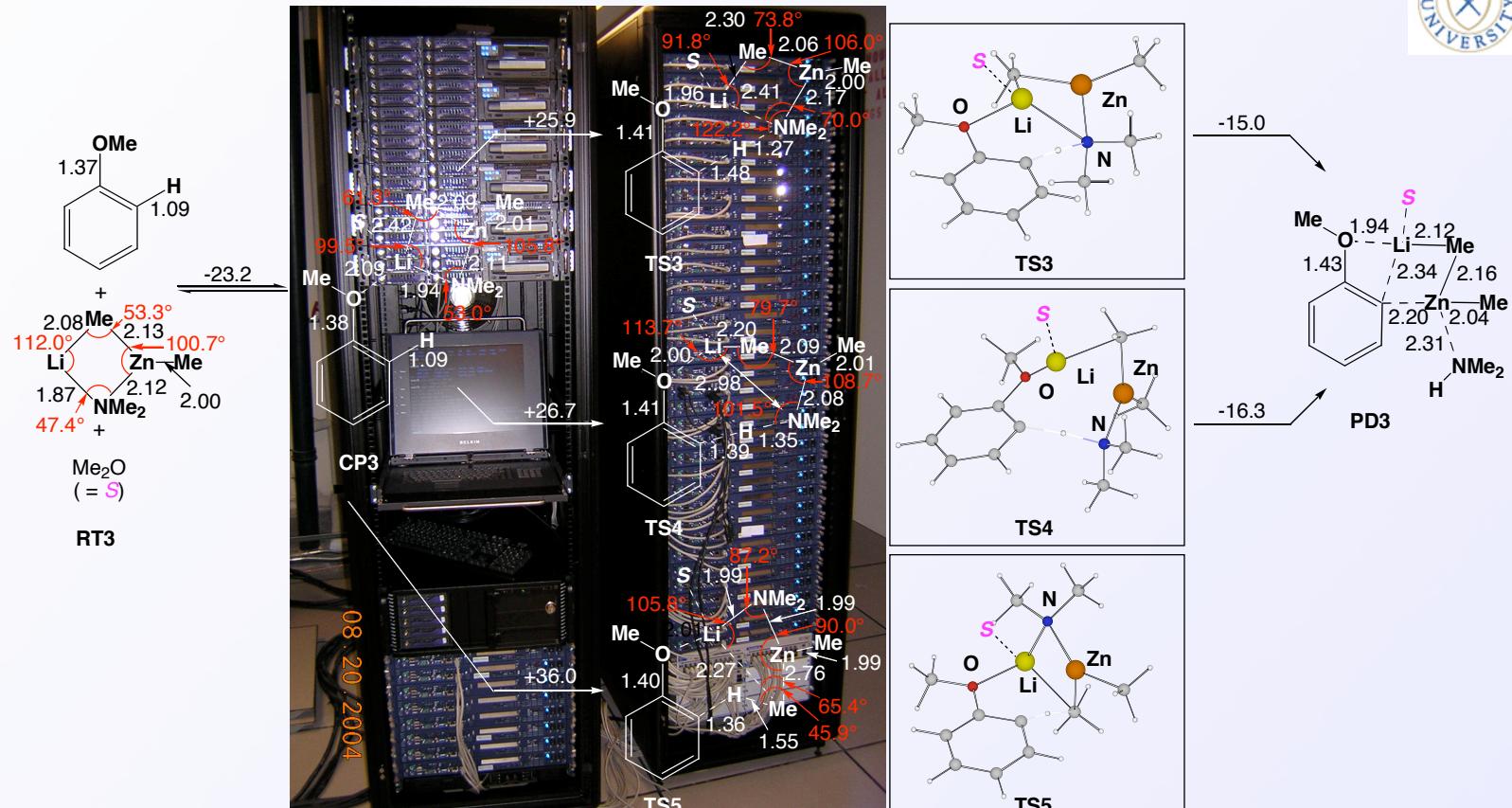
- ・中心金属
- ・配位子の種類
- ・配位子の数

の変化・選択により様々な反応を行う

Cu, Zn-Superoxide Dismutase

Zinc Finger





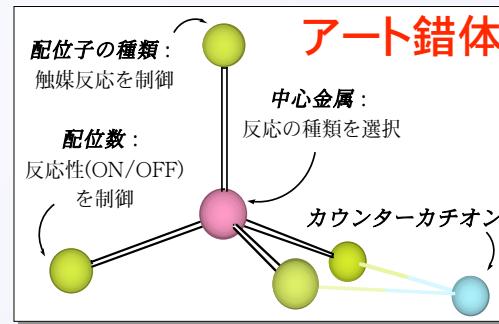
米国 Emory 大学 諸熊研究室
超並列型コンピュータ (Mars)

反応経路
反応中間体

単核錯体
VS
複核錯体

化学選択性
Hard or Soft ?
1,2-付加 vs 1,4-付加

アート錯体で拓く
有機アニオン化学

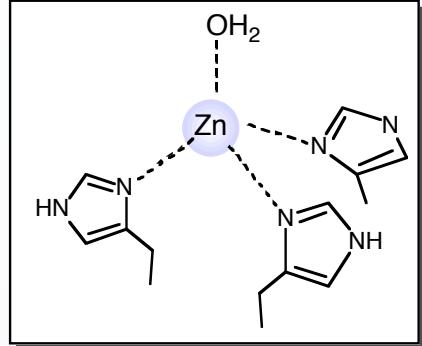


官能基選択性
1,2-付加 vs DoM

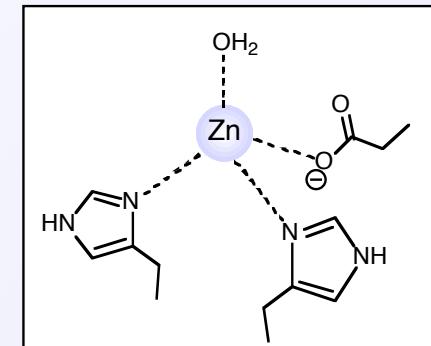
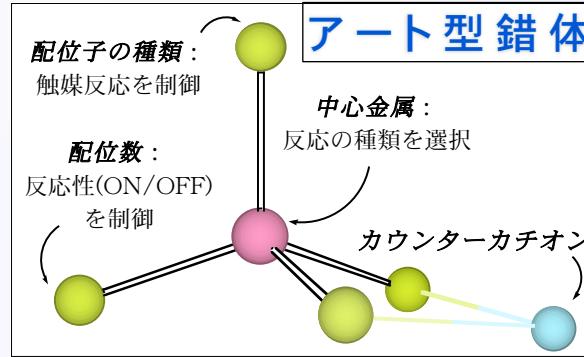
遷移構造
活性化エネルギー

ホモバイメタル
VS
ヘテロバイメタル

生体内金属酵素(元素の選択、配位空間設計)



Carbonic Anhydrase

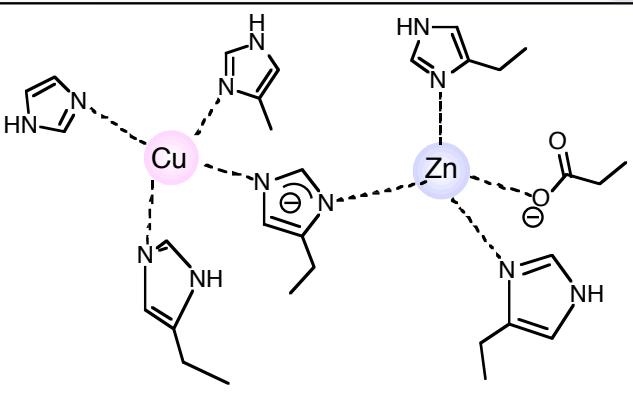


Carboxypeptidase A

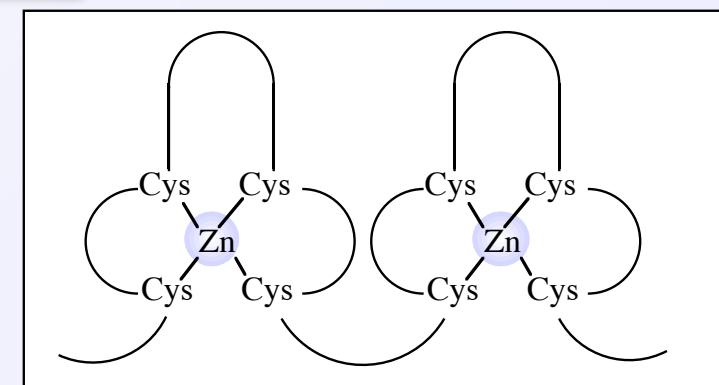
- ・金属の組み合わせ
- ・配位子の種類
- ・配位子の数

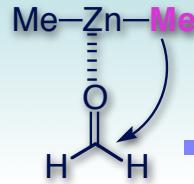
の変化・選択により様々な反応を行う

Cu, Zn-Superoxide Dismutase



Zinc Finger



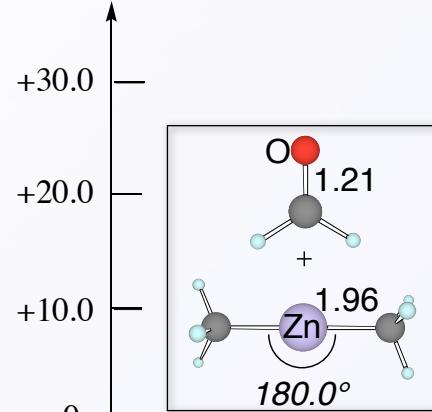


アート錯体の高い反応性を探る～ジアルキル亜鉛との違い～ —カルボニル基への1,2-付加反応—



B3LYP/631SVP

ΔE (kcal/mol)

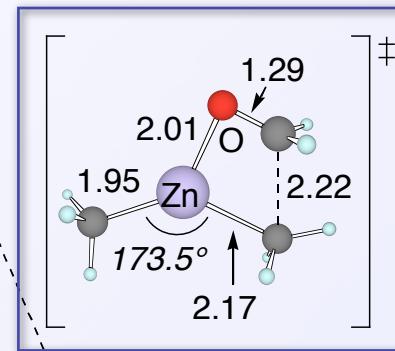


Reactants

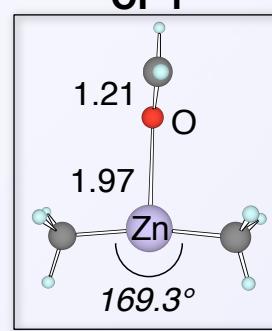
-3.6

19.9

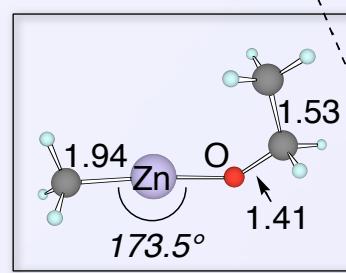
TS 1



-61.3



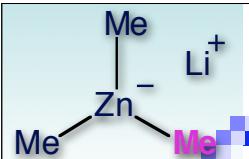
CP i



CP ii

The Institute of Physical and Chemical Research, RIKEN

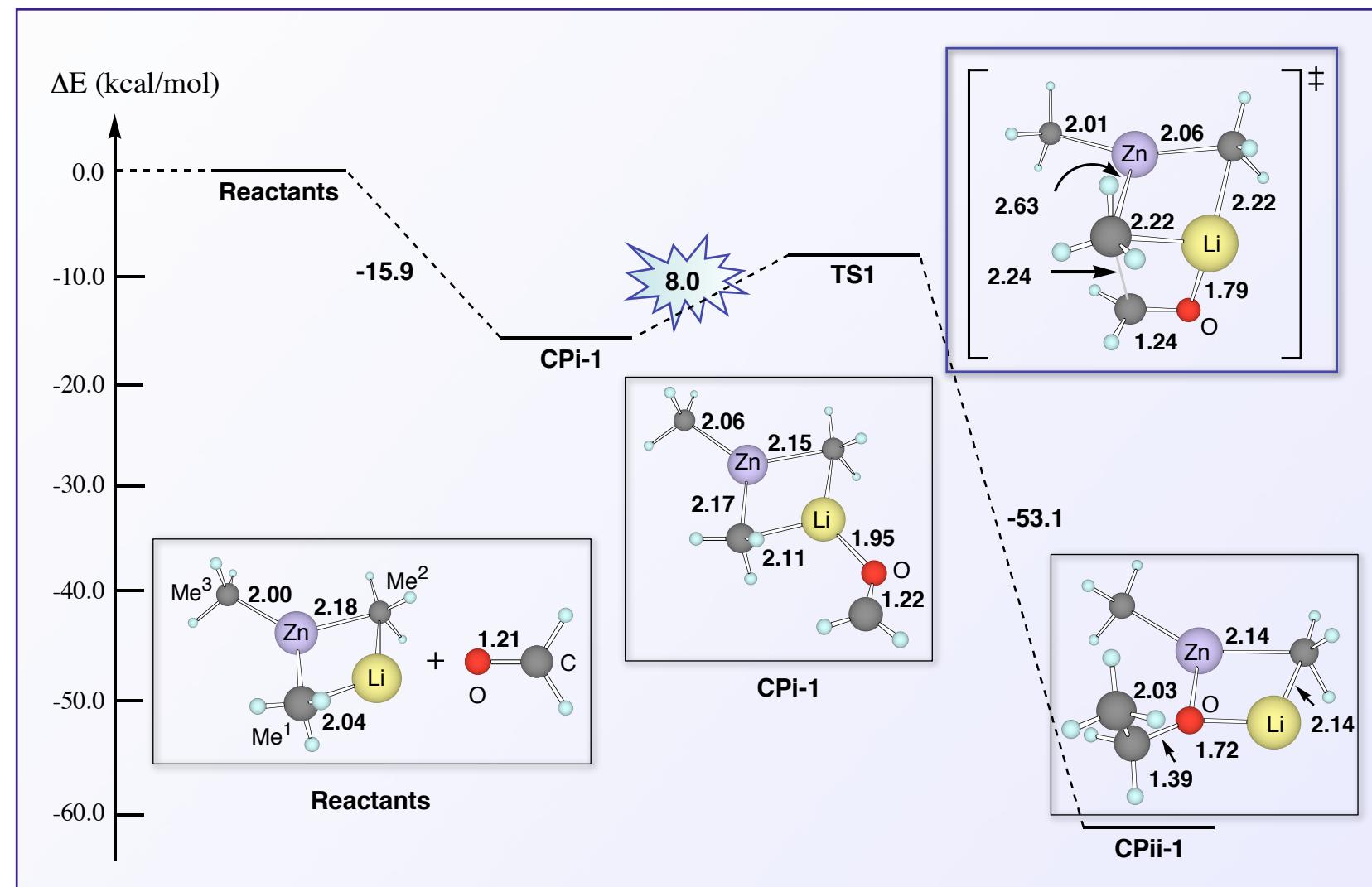




アート錯体の高い反応性を探る～ジアルキル亜鉛との違い～
一カルボニル基への1,2-付加反応一

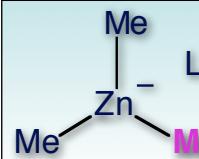


B3LYP/631SVP



The Institute of Physical and Chemical Research, RIKEN

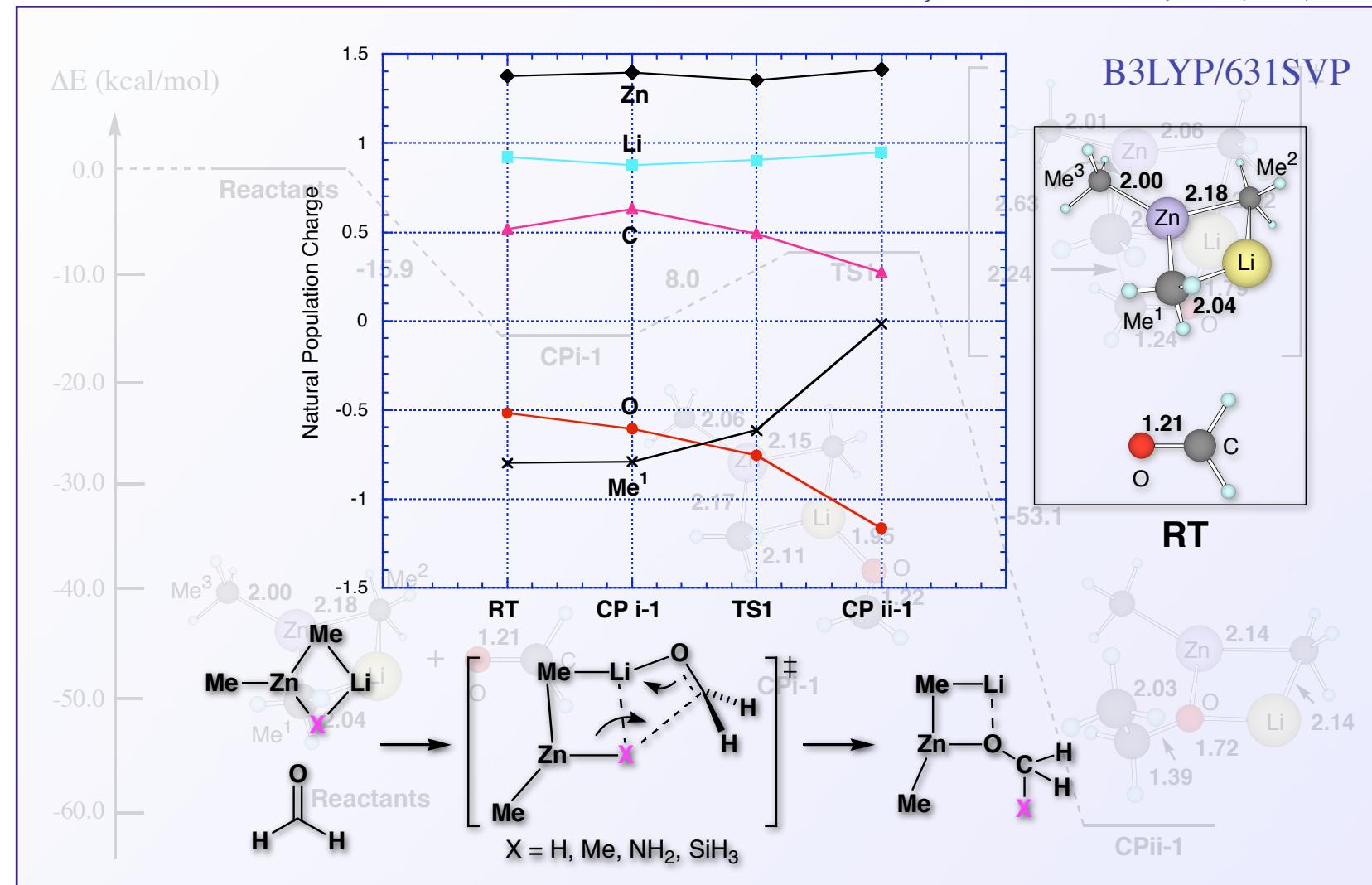




アート錯体の高い反応性を探る～ジアルキル亜鉛との違い～
カルボニル基への 1,2-付加反応



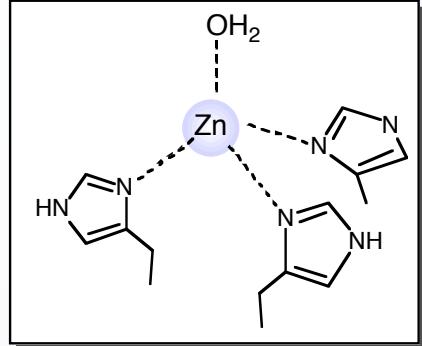
J. Am. Chem. Soc., 2004, 126, 10897.



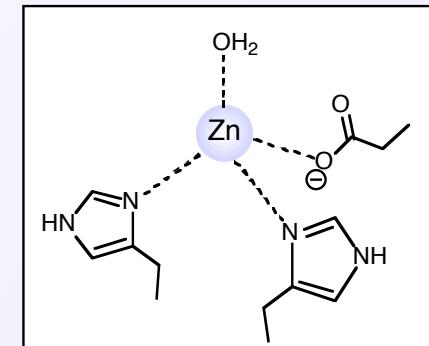
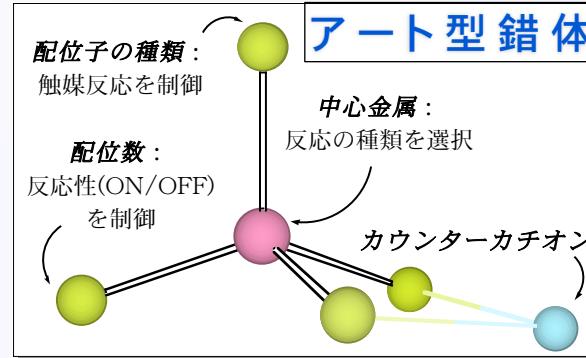
The Institute of Physical and Chemical Research, RIKEN



生体内金属酵素(元素の選択、配位空間設計)



Carbonic Anhydrase



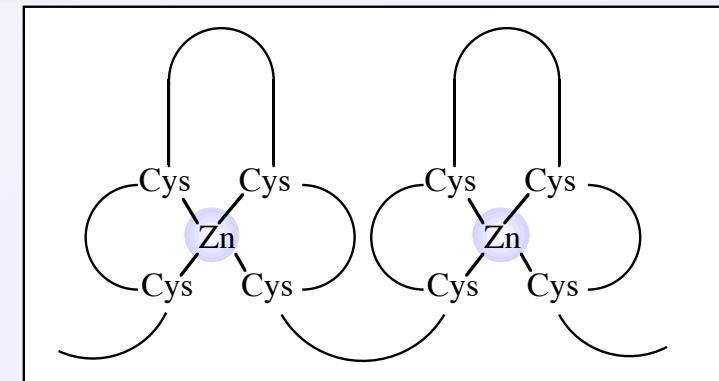
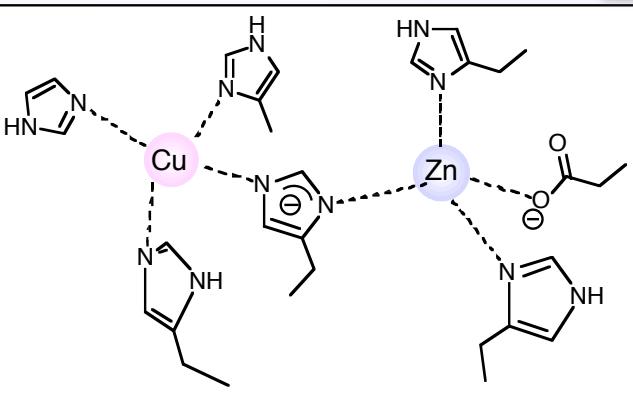
Carboxypeptidase A

- ・中心金属
- ・配位子の種類
- ・配位子の数

Cu, Zn-Superoxide Dismutase

の変化・選択により様々な反応を行う

Zinc Finger

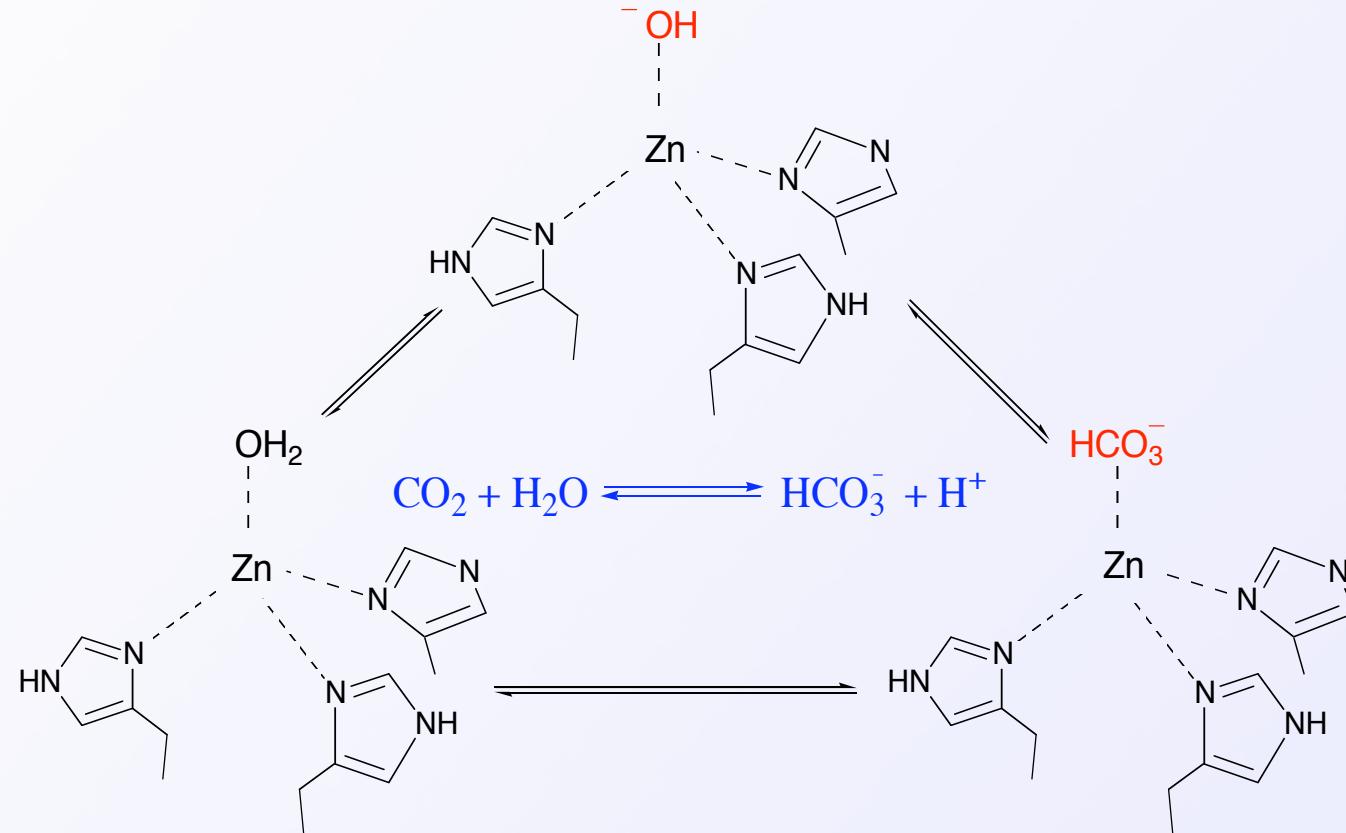


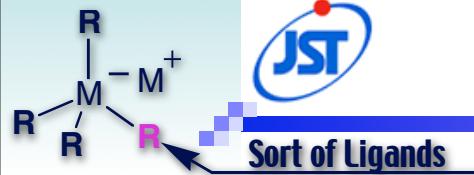


配位子の変化～ハイドライドアート錯体の設計～



CA (Carbonic Anhydrase)



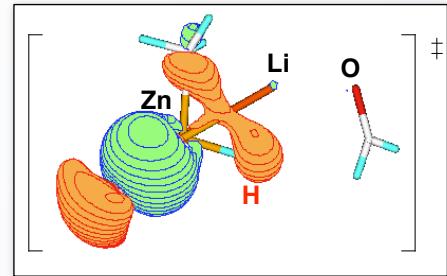


亜鉛アート錯体の配位子の転移能の順位

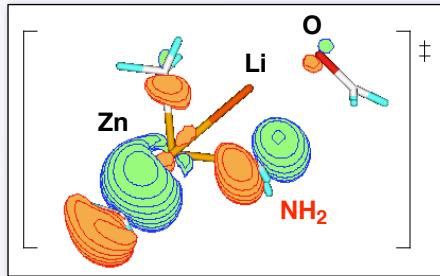
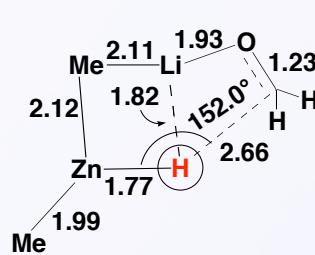
-反応遷移状態における Kohn-Sham 軌道解析-



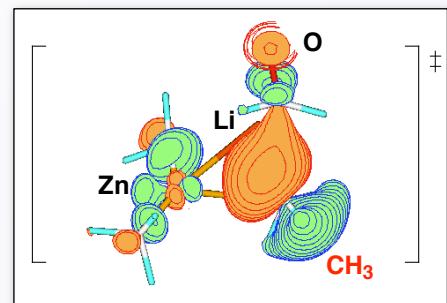
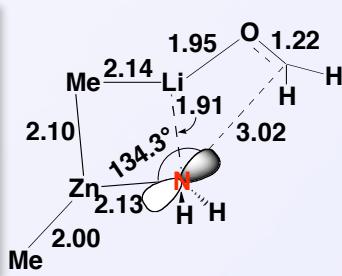
J. Am. Chem. Soc., 2004, 126, 10897; *Angew. Chem., in press* (Review).



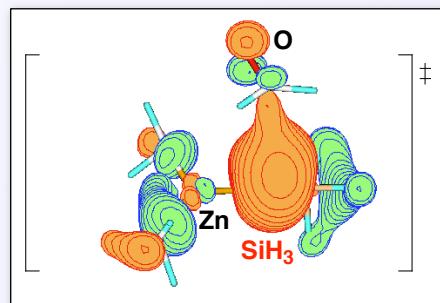
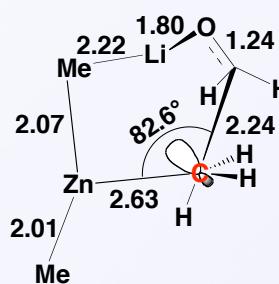
($\Delta E^\ddagger = 3.1 \text{ kcal/mol}$) (a) TS1-H



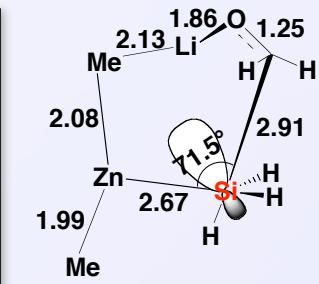
($\Delta E^\ddagger = 2.7 \text{ kcal/mol}$) (b) TS1-NH₂



($\Delta E^\ddagger = 8.0 \text{ kcal/mol}$) (c) TS1-Me



($\Delta E^\ddagger = 6.1 \text{ kcal/mol}$) (d) TS1-SiH₃



亜鉛アート錯体上に異なる配位子の場合

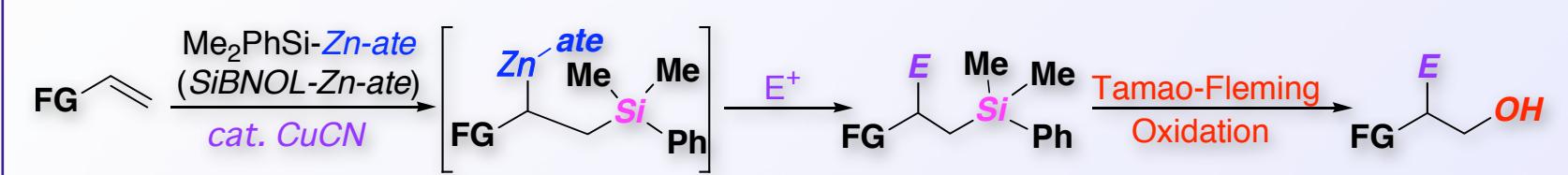
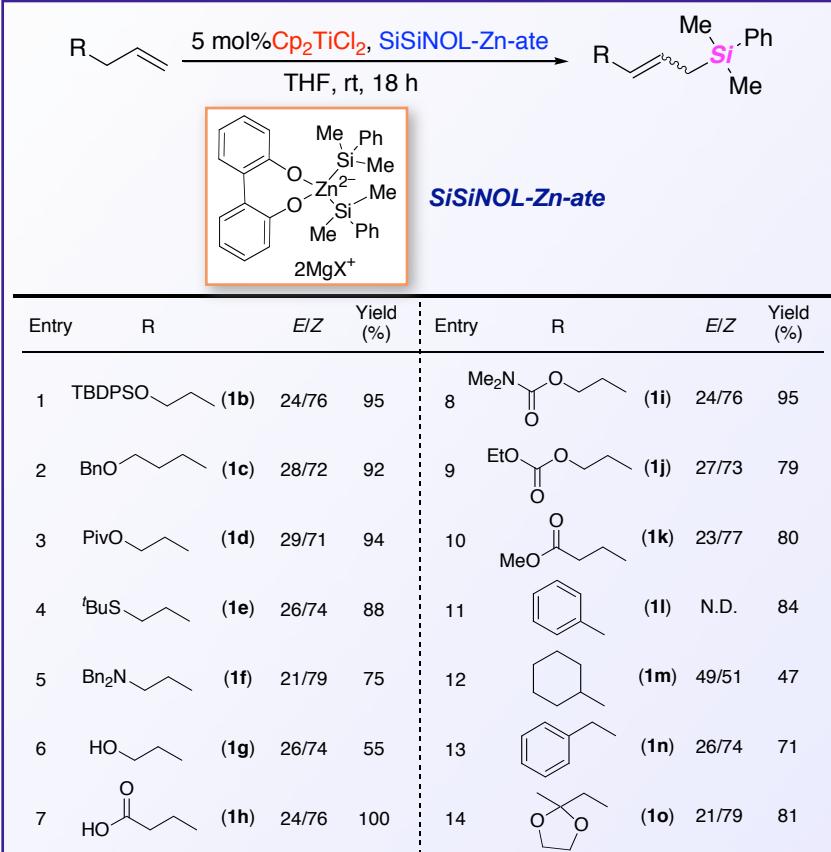
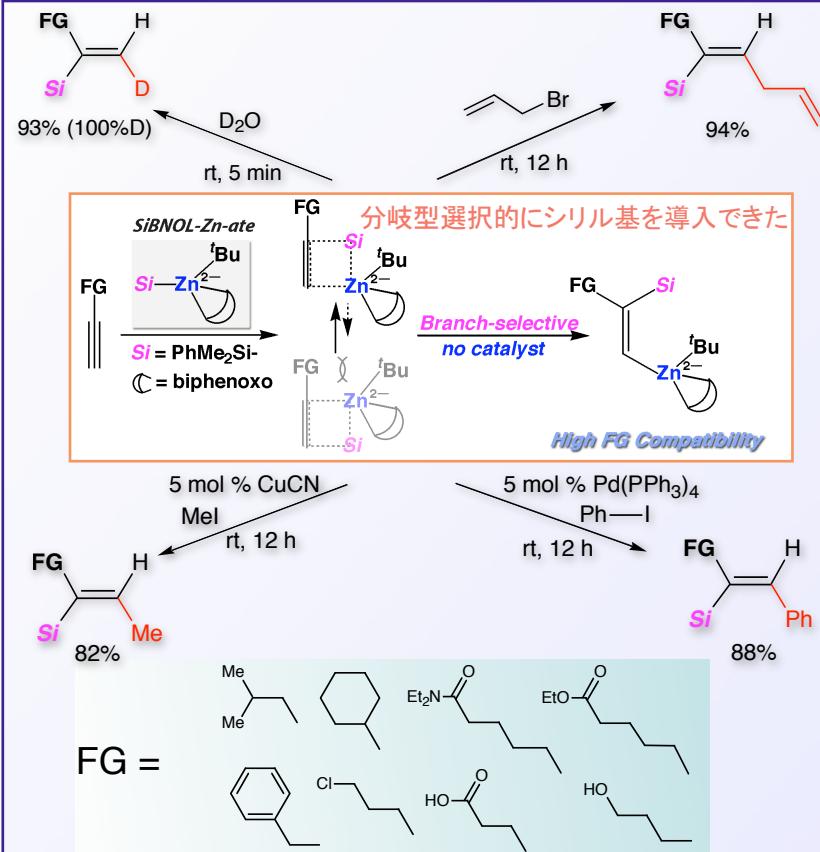
→配位子の軌道相互作用の様式(軌道の方向性・種類・大きさ)が重要！

ジアニオン型アート錯体 ～不活性不飽和結合へのシリル化反応～



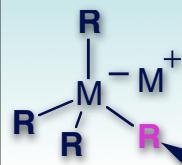
Number of Ligands

J. Am. Chem. Soc., 2004, 126, 11146; 2005, 127, 13116; 2007, 129, 27.



The Institute of Physical and Chemical Research, RIKEN





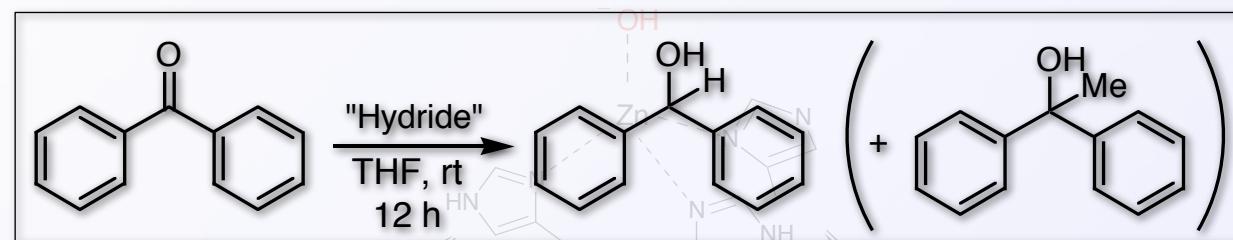
配位子の変化～ハイドライドアート錯体の設計～



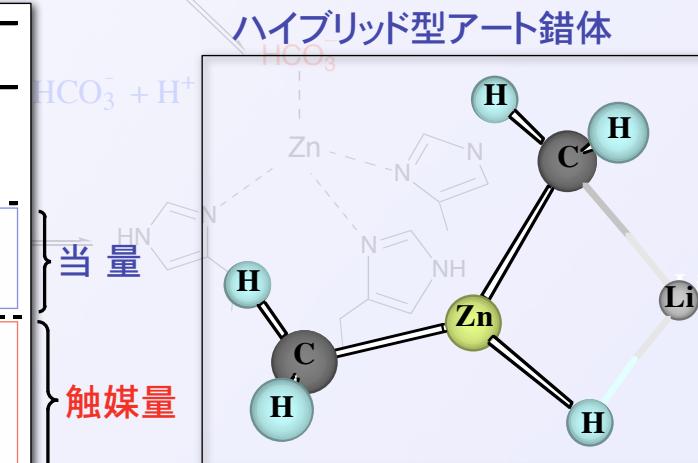
Sort of Ligands

J. Am. Chem. Soc. 1997, 119, 11425.

カルボニル基への付加反応

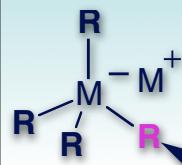


Entry	"Hydride"	Yield(%)
1	LiH	0
2	NaH	0
3	NaH+Me ₂ Zn	99
4	LiH+Me ₂ Zn+sonication	96
5	NaH+Me ₂ Zn (10 mol%)	89
6	LiH+Me ₂ Zn (5 mol%) +sonication	91



The Institute of Physical and Chemical Research, RIKEN





配位子の変化～ハイドライドアート錯体の設計～



Sort of Ligands

J. Am. Chem. Soc. 1997, 119, 11425.

Entry	Substrate	Product	Yield (%)	Entry	Substrate	Product	Yield (%)
1	<chem>O=Cc1ccc(O)cc1</chem>	<chem>CC(O)c1ccc(O)cc1</chem>	92	6	<chem>Nc1ccc(Cl)cc1</chem>	<chem>CCNc1ccc(Cl)cc1</chem>	46
2	<chem>CC(=O)c1ccccc1</chem>	<chem>CC(O)Cc1ccccc1</chem>	93	7	<chem>CC(=O)c1ccc(cc1)C=O</chem>	<chem>CC(O)C=CCc1ccccc1</chem>	88
3	<chem>CC(=O)c1ccccc1Cc2ccccc2</chem>	<chem>CC(O)C(Cc2ccccc2)C=O</chem>	94	8	<chem>CC1=CC=CC=C1</chem>	<chem>CC(O)C(Cc1ccccc1)C=O</chem>	94
4	<chem>CC(=O)c1ccccc1</chem>	<chem>CC(Cc1ccccc1)C=O</chem>	84	9	<chem>O=Cc1ccc(O)cc1</chem>	<chem>O=Cc1ccc(O)cc1</chem>	82
5	<chem>O=Cc1ccc(O)cc1</chem>	<chem>CC(O)c1ccc(O)cc1</chem>	95	10	<chem>CC(=O)Cc1ccccc1</chem>	<chem>CC(=O)Cc1ccccc1</chem>	68

The Institute of Physical and Chemical Research, RIKEN



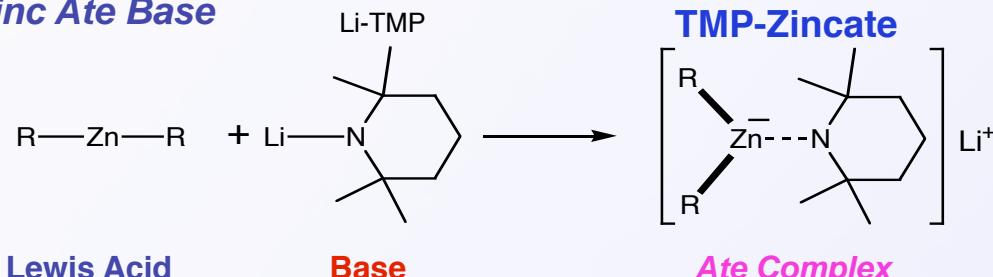


配位子の変化～塩基性を持つアート錯体の設計～

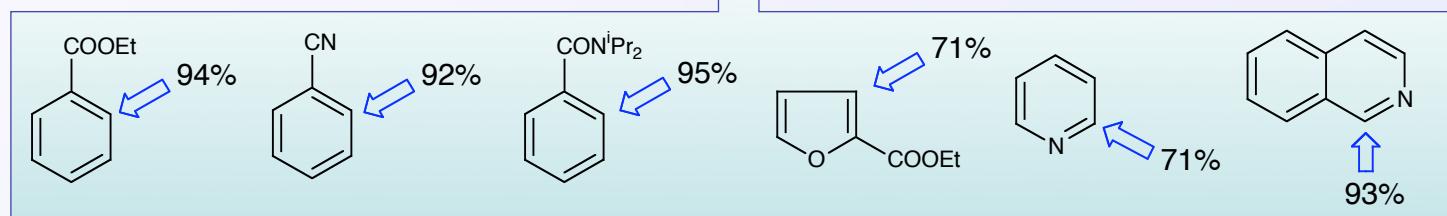
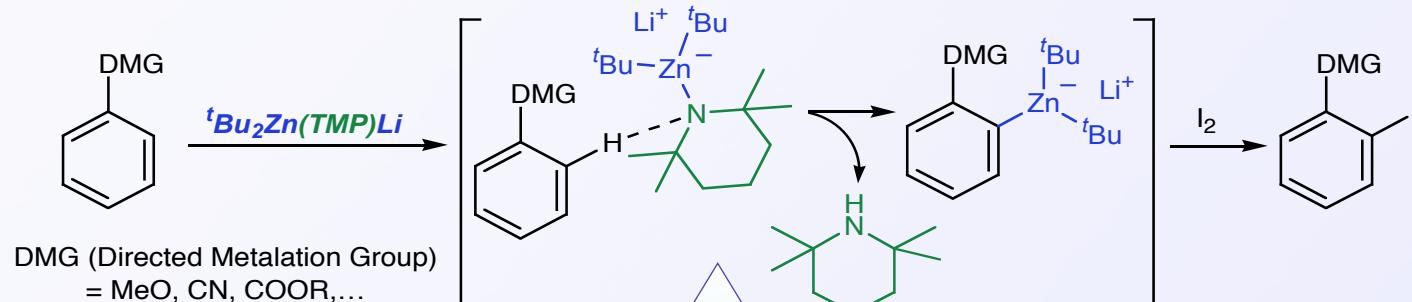


J. Am. Chem. Soc. 1999, 121, 3539.

Zinc Ate Base

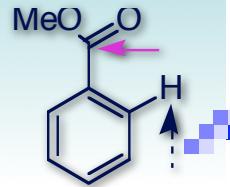


Directed ortho Metalation (DoM) Reaction



The Institute of Physical and Chemical Research, RIKEN



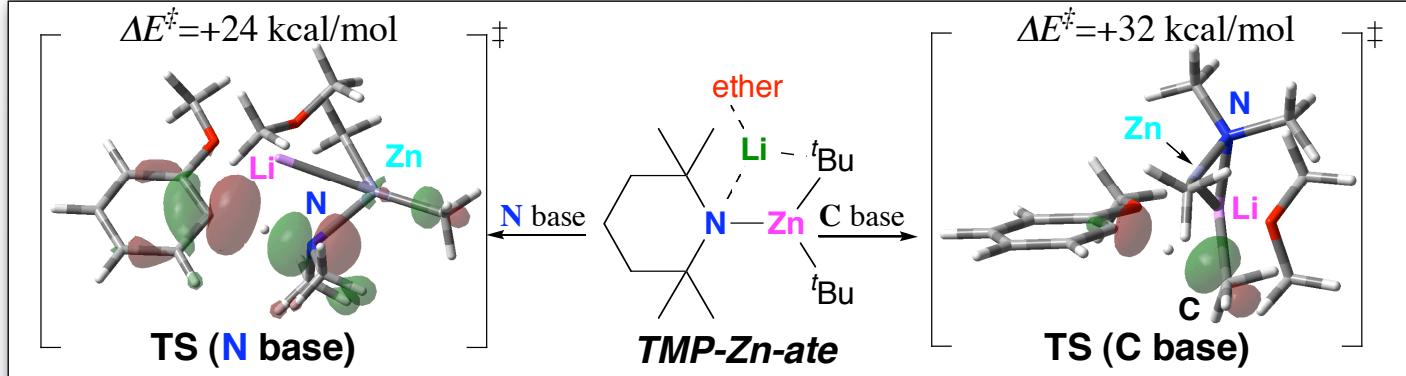


化学選択性の起源 ~塩基性 vs 求核性~



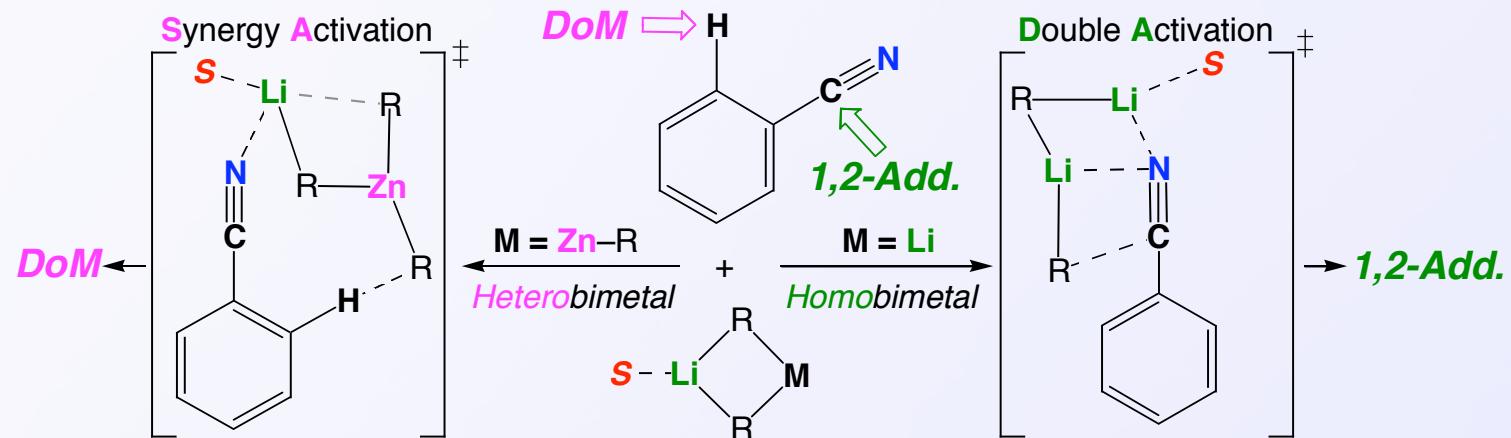
B3LYP/631SVP

J. Am. Chem. Soc. 2006, 128, 8748.



化学選択性の起源 ~ホモバイメタル vs ヘテロバイメタル~

Angew. Chem. Int. Ed. 2007, 46, 926.



The Institute of Physical and Chemical Research, RIKEN



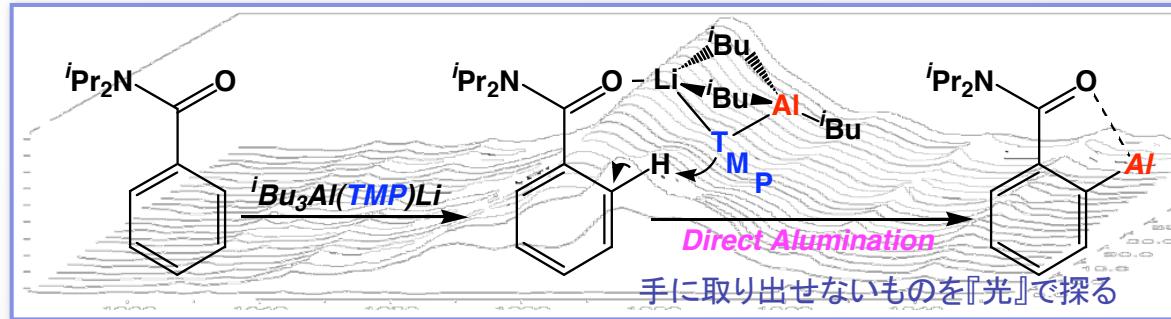


芳香環に位置を制御して直接金属を導入する



Central Metal

J. Am. Chem. Soc. 2004, 126, 11526; 2006, *in press.*



Entry	Substrate	Product	Yield (%)	Entry	Substrate	Product	Yield (%)	Entry	Substrate	Product	Yield (%)
1			99 (rt, 3 h)	5			90 (-78°C, 2 h)	9			74 (-78°C, 12 h)
2			100 (-78°C, 2 h)	6			40 (0°C, 7 h)	10			72 (-78°C, 5 h)
3			94 (rt, 3 h)	7			92 (0°C, 4 h)	11			64 (100) ^a (-78°C, 1 h)
4			83 (rt, 3 h)	8			74 (0°C, 4 h)	12			82 (-78°C, 5 h)

The Institute of Physical and Chemical Research, RIKEN



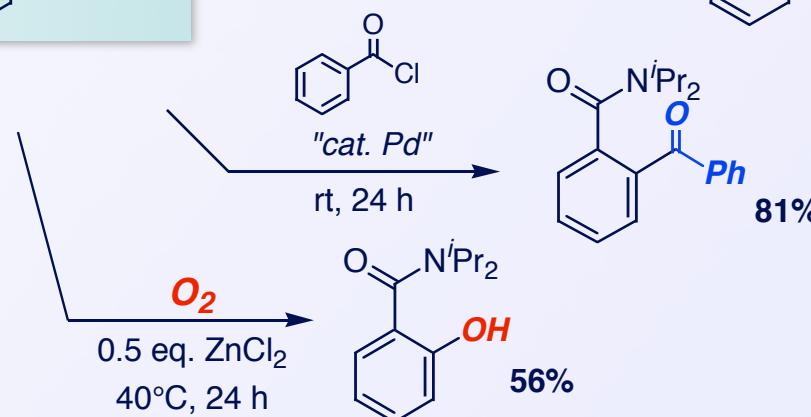
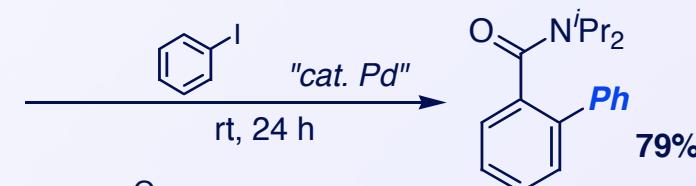
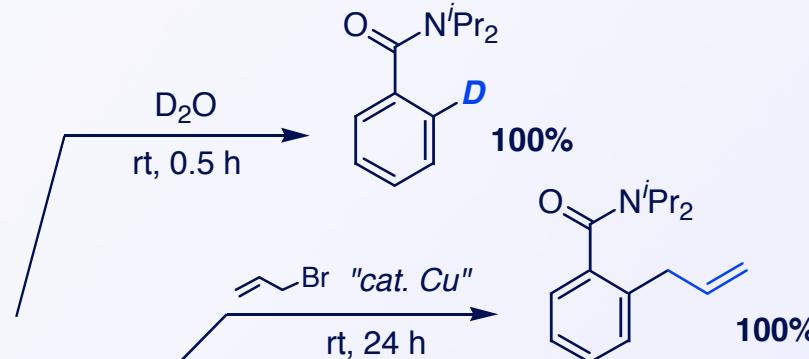
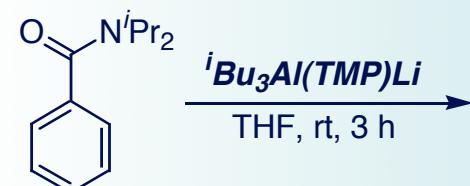


芳香環に位置を制御して直接金属を導入する



Central Metal

J. Am. Chem. Soc. 2004, 126, 11526; 2006, *in press.*



"cat. Cu" = 5 mol% ThCu(CN)Li

"cat. Pd" = 2.5 mol% Pd₂(dba)₃
1.5 mol% P^tBu₃

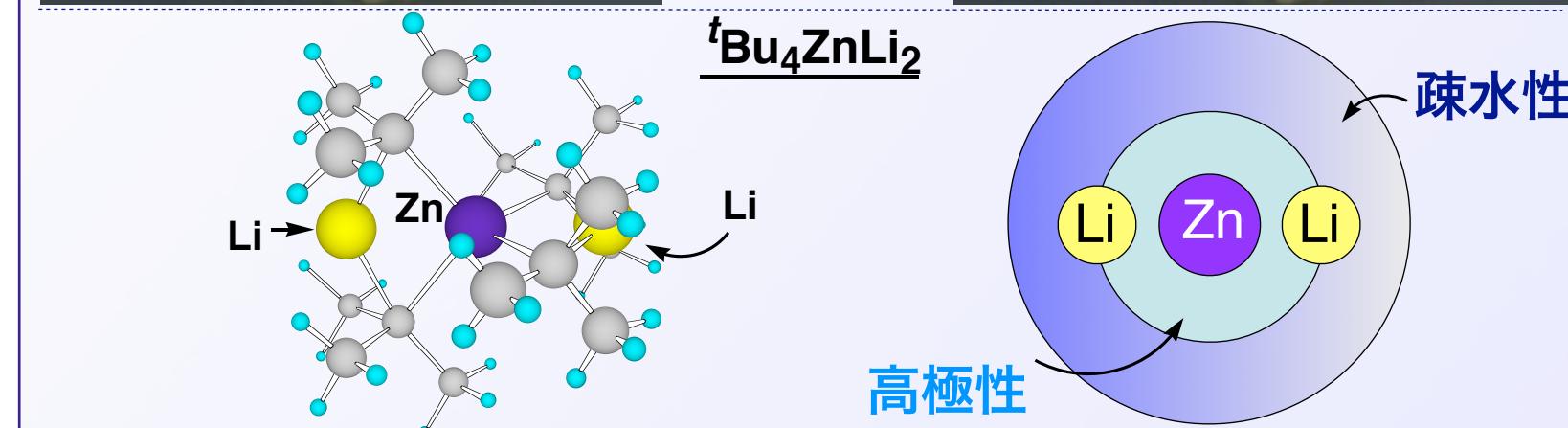
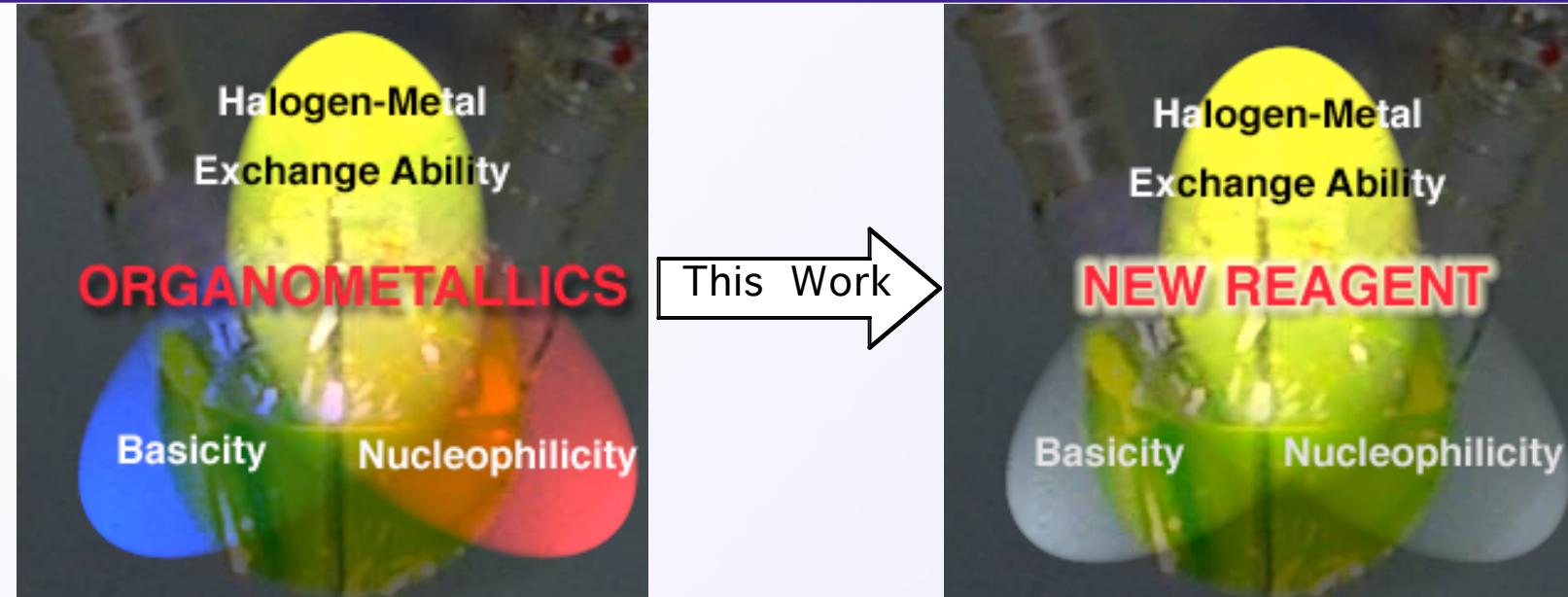
The Institute of Physical and Chemical Research, RIKEN



塩基性を持たないメタル化試薬の開発



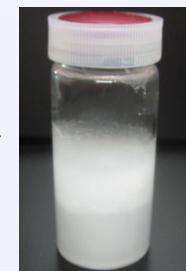
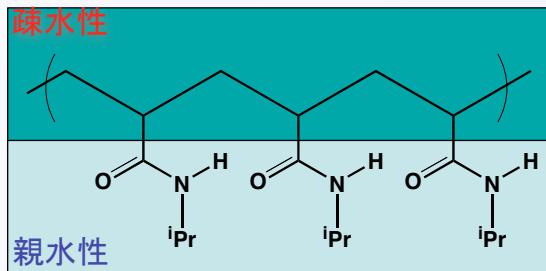
J. Am. Chem. Soc. 2006, 128, 8404.



The Institute of Physical and Chemical Research, RIKEN

Poly(*N*-isopropylacrylamide) (PNIPAm)

< 31°C



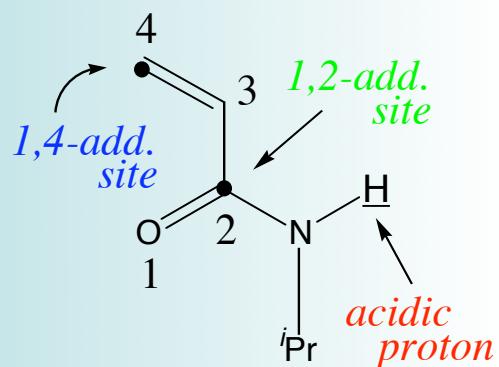
31°C <

親水性

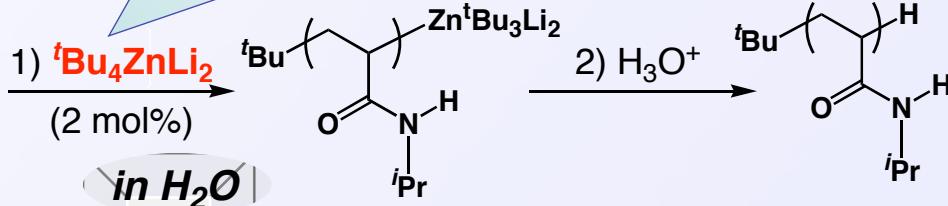
温度により性質を変えるポリマー

疎水性

NIPAm



塩基性を抑え、1,4-付加活性のみ有する錯体が作れた!



塩基性を持たないメタル化試薬の開発

*J. Am. Chem. Soc.* 2006, 128, 8404.