

# 計算科学を用いる精密有機合成

理化学研究所・中央研究所・機能元素化学研究室 内山 真伸

実験化学者は、目的の反応を実現させるために、試薬 (金属錯体)、基質をデザインし、反応条件 (反応温度・時間・溶媒) の選択を行う。時には、反応活性種の結晶解析を行ってみたり、スペクトルによる反応の経時変化の追跡や速度論的な実験を行うこともある。これらは、反応経路に関する情報、すなわち反応系における試薬や中間体の構造、あわよくば遷移状態に関する情報を得ることを目的としている。遷移状態 (あるいは遷移構造) は、選択的な化学変換反応の実現に決定的な役割を果たすからである。しかしながら、これら実験的手法では、反応遷移構造を直接『見る』ことはできない。だが、たった一つ、その姿を『覗く』ことができる方法がある。『計算化学 (科学)』である。近年の計算機の飛躍的な進歩によって、複数の金属種を含む錯体にも高精度量子化学計算が適用できるようになってきた。今回の発表では、バイメタル化合物である亜鉛アート錯体の遷移状態における機能解析について計算化学を用いた最近の成果について報告する。



空軌道 (Lewis 酸性) を有するジアルキル亜鉛 (**1**;  $M = \text{Zn}$ ) は、アルキルリチウム ( $\text{RLi}$ ) などのカルボアニオンと結合して、亜鉛アート錯体 (**2**;  $M_1 = \text{Zn}, M_2 = \text{Li}$ ) と呼ばれる金属アニオンを生成する。形成されたアート錯体は  $\text{Zn}, \text{Li}$  のいずれにもない特有の反応性・選択性を示すことが知られる。例えば、 $\text{R}_2\text{Zn}$  は単独ではアルデヒドやケトンとほとんど反応しないのに対し、亜鉛アート錯体  $\text{R}_3\text{ZnLi}$  では極めて円滑に反応するようになる。 $\alpha, \beta$ -不飽和ケトンとの反応で見られる高い 1,4-付加選択性や様々な官能基共存下での芳香族水素引き抜き (Directed *ortho* Metalation (DoM)) 反応は、アルキルリチウムの化学では説明できない。また、亜鉛アート錯体は、周期表の隣に位置する銅アート錯体と比較して議論されることが多いが、後者の反応性・選択性が酸化還元機構で説明されるのに対し<sup>1</sup>、亜鉛の場合、酸化状態は一つしか持たず異なる反応機構が存在するものと考えられる<sup>2</sup>。

【1,2-付加反応：バイメタルの協同効果<sup>3</sup>】  
ホルムアルデヒドへの 1,2-付加反応経路の詳細な解析を行ったところ、Li-activation (Path I)、Zn-activation (Path II)、Double activation (Path III) の三つの経路が存在することが判明した (図 1)。中でも、Zn、Li が協同作用で遷移構造を安定化する Path I では極めて低い活性化エネルギーで反応が進行することが明らかとなった。カ

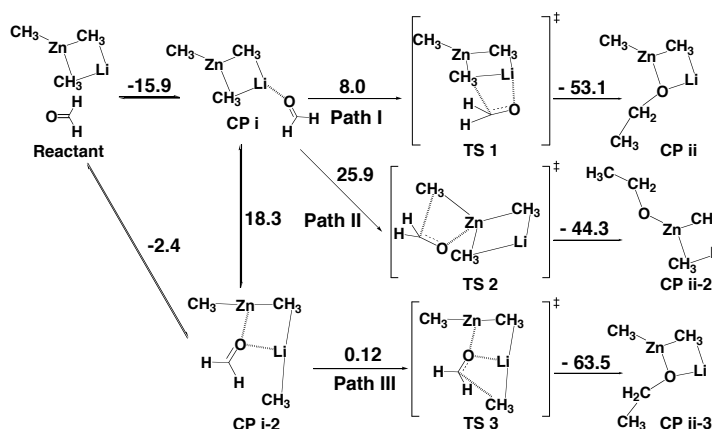


図1  $\text{Me}_3\text{ZnLi}$  とホルムアルデヒドの反応 (B3LYP/631SVP (kcal/mol))

ウンター金属である Li は、(i) アート錯体の安定化に寄与していること; (ii)カルボニル酸素を静電的に反応中心に近づけていること; (iii) Lewis 酸としてカルボニルの活性化に関与していること、など多くの重要な役割を果たしていることが明らかとなった。Me<sub>2</sub>Zn を用いた検討では、同条件下、活性化エネルギーは 33.7 kcal/mol と算出され、この非常に高い反応障壁が実験事実を反映していることから、アート錯体におけるバイメタル金属の協同作用の重要性を明らかにすることができた。

【1,4-付加反応：ヘテロバイメタル効果<sup>4</sup>】次に、メチルビニルケトン (MVK) との反応について検討した (図2)。アート錯体は、ヘテロバイメタル化合物であるため、本質的に錯体中に電子的・軌道論的な偏りが生じている。たとえば、亜鉛アート錯体では、空軌道は Li 金属に局在化している。したがって、溶媒分子と基質の両方が片側のリチウムに“偏った”配位をすることになる。その結果、反応遷移状態において Me-Zn-Me-Li の四員環構造が開いた open 型構造をとり、無理なく 1,4-付加できることがわかった。一方、ホモバイメタルであるアルキルリチウムダイマーでは、2つのリチウムの一方に基質、もう一方に溶媒が配位した“対称的な”配位を優先するため、open 型構造をとりにくく 1,2-付加反応が優先することが判明した。

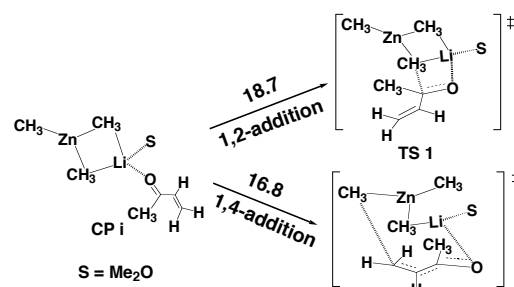


図2 Me<sub>3</sub>ZnLiとMVKの反応 (B3LYP/631SVP (kcal/mol))

【DoM 反応：化学選択性の起源<sup>5</sup>】ベンズニトリル (BZN) に対してアルキルリチウムでは 1,2-付加が進行するのに対し、アミドジネケート (R<sub>2</sub>Zn(TMP)Li) では芳香環上の脱プロトン化が優先することが知られる<sup>6</sup>。アルキルリチウムダイマーでは、2つの Li 金属でシアノ基を活性化する Double Activation (DA) 型遷移構造をとることによって 1,2-付加を優先する一方で、亜鉛アート錯体の場合は、電子的偏りから亜鉛上に Lewis 酸性がほとんど残っていないため DA 型遷移構造をとることができず、DoM が進行することが明らかとなった (図3)。

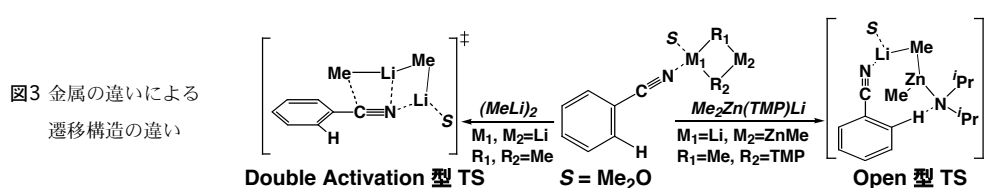


図3 金属の違いによる遷移構造の違い

【配位子転移能：遷移状態における軌道相互作用<sup>3,7</sup>】

異なる配位子を同一分子内に持つハイブリッド型アート錯体の場合、個々の配位子の転移能の違いが錯体の反応にとって極めて重要となる。実際、亜鉛上に炭素アニオンと非炭素アニオン (H, N, Si) を配位させた錯体では、選択的に非炭素アニオンが転移することが知られている。

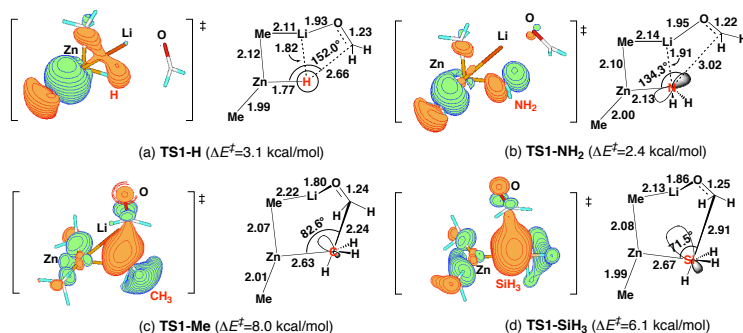


図4 配位子の違いによる活性化エネルギーの違いと軌道相互作用様式

また、亜鉛アト錯体の配位子転移能の序列は、銅アト錯体のそれと比べて大きく異なっていることが知られる。銅アト錯体の場合、反応に酸化還元をとまなうため三価の銅をより安定化できる配位子の転移能が高いことが明らかとなっている<sup>1</sup>。亜鉛上の選択性の起源を明らかにするため、モデル系での計算を行い、配位子間の反応性の違いについて検討した(図4)。その結果、DFT計算による活性化エネルギーの相対順序は実験事実をよく反映しており、反応遷移状態におけるKohn-Sham軌道解析から、配位子とカルボニル基との軌道相互作用の様式(軌道の方向性・種類・大きさ)が配位子間の反応性の差を決定する大きな要因になっていることが判明した。

金属錯体の反応性は、古典的に会合状態の変化のみで捉えられてきたが、遷移状態の詳細な構造こそが重要であることが明らかとなってきた。金属錯体の反応設計は、試薬(錯体)のデザインから遷移構造のデザインの時代に移りつつある<sup>8</sup>。計算科学によって得られる3次元構造は我々実験化学者の直感を刺激するし、計算科学によって思いがけない未知の構造に出会うこともある。今後、計算科学を用いた有機合成がますます重要になるであろう。

---

#### 【文献】

- 1) Nakamura, *et al.*, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2000**, 39, 3750; *Tetrahedron, Symposium in Print*, **2000**, 56, 2805; *J. Comput. Chem.* **2003**, 24, 1401.
- 2) 中心金属に Mn(II)、Co(II)、Fe(II) を用いると電子移動反応が進行する。ref. Uchiyama, *et al.*, *J. Am. Chem. Soc.*, **2004**, 126, 8755.
- 3) Uchiyama, *et al.*, *J. Am. Chem. Soc.*, **2004**, 126, 10897.
- 4) Uchiyama, *et al.*, *submitted*.
- 5) Uchiyama, *et al.*, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2007**, 46, 926.
- 6) Kondo, *et al.*, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, 121, 3539; Uchiyama, *et al.*, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, 124, 8514.
- 7) Uchiyama, *et al.*, *J. Am. Chem. Soc.*, **2006**, 128, 8748.
- 8) 松本 洋太郎、内山 真伸、*化学*, **2004**, 59(5), 64.