

アート錯体の分子設計と機能

内山 真伸*

Molecular Design and Function of Ate Complexes

Masanobu UCHIYAMA*

Graduate School of Pharmaceutical Sciences, Tohoku University, Aobayama, Aoba-ku,
Sendai 980-8578, Japan and *Graduate School of Pharmaceutical Sciences,
University of Tokyo, Hongo 7-3-1, Bunkyo-ku, Tokyo 113-0033, Japan

(Received September 5, 2001)

Lithium trialkylzincates were known to be convenient and synthetically useful for transferring various organic moieties and for metallating aromatic halides or vinyl halides. The outer shell of the zinc atom in lithium trialkylzincates is filled with 16 electrons, and there is a room for an additional ligand to coordinate to form a favorable state with 18 electrons. As a new type of zincate, the reactivities of this tetraalkylorganozincates and related modified organozincates were then studied. ¹H-NMR study of organozincates indicated the difference between these highly coordinated zincates and lithium trimethylzincate. And the studies on the reactivity disclosed the difference of regioselectivity for epoxide opening reaction and the different reactivity toward halogen-metal exchange reaction. These results support that these highly coordinated zincates should be distinguished from ordinary lithium trialkylzincates in the structure and the reactivity. On the other hand, various dialkylzinc hydride “ate” complexes were also designed and the reactivities of these zincates toward the carbonyl compounds were investigated. The results clearly reveal that dimethylzinc hydrides are the most powerful and selective zincate for the reduction of the carbonyl group.

Key words—ate complex; highly coordinated zincate; hybrid-type zincate; halogen-zinc exchange reaction; EXAFS; dialkylzinc hydride ate complex

はじめに

鉄やアルミニウム、ニッケル、チタンに代表される金属は、今日様々な素材として用いられ、毎日の我々の生活に欠かすことができないほどの大きな貢献をもたらしている。その一方で、金属は材料の分野のみならず、我々の生命活動維持においても必要不可欠であり、様々な生体内反応が金属錯体によって行われていることなどが知られている。

s 軌道と p 軌道とからなる有機化合物において、d 軌道をもつ金属化合物が融合することにより様々な機能（例えば、触媒作用や酸化還元作用、気体吸蔵や磁氣的・電気化学的・光化学的特性等）を持たせることが可能となる。生体内では、鉄、亜鉛、マンガン、銅、モリブデン、クロム、コバルトのわず

か7種類の金属を利用してすべての反応が行われている。例えば、2番目に多く存在する亜鉛は、スーパーオキシドを不活化する酵素や遺伝子の転写を調節する酵素、ペプチドからアミノ酸を1つずつ切り出す酵素など一見全く異なった機能を示す酵素の中心として働いていることが知られる。基本的には有機化学とみなされてきた生体反応に金属がとても重要な役割を担っていることがわかってきた。今や有機金属化学は、純粋化学を離れ、有機化学・無機化学・生物化学・物理化学・理論化学などからなる最も重要な研究境界領域の1つとなっている。

筆者は、これまで中心金属と数多くの有機配位子とからなるアート錯体が金属酵素との構造類似性が高いことに着目し、分子レベルでの解明と有機化学における新規反応の開発を中心に研究を行ってきた。なぜ、生体はその金属が必要なのか？ それぞれの金属の生体内必要量はなぜそのような順番になっているのか？ 生体内において、同一中心金属でも全く異なる反応が行えるのは何によってコント

東北大学大学院薬学研究科

*：現住所 東京大学大学院薬学系研究科（〒113-0033 文京区本郷 7-3-1）

e-mail: uchiyama@mol.f.v-tokyo.ac.jp

*本総説は、平成13年度日本薬学会奨励賞の受賞を記念して記述したものである。

ロールされているのか？などについて構成元素1つ1つに注目し様々な面から明らかにしたいと考え、研究を行った。その過程で、医薬品化学に重要な芳香環上での金属導入反応や炭素-炭素結合形成反応、様々な化合物に応用可能な還元反応、さらには少量のものから大量の生成物が得られる触媒反応など有機化学に役立つ新しい反応の開発を行うことができた。さらに、酵素中における金属への配位数変化が反応開始のスイッチの役割を担っていること、配位子の種類の違いが触媒環境を制御していることなどを明らかにできた。また、各種スペクトル及び計算化学的手法を用いることで、無水溶液中における金属錯体の動的構造解析の新手法も確立することができた。本論文では、上記の概念のもと、筆者がここ数年行ってきた、多岐にわたる機能性材料として期待されるアート錯体の分子設計と反応（機能）性の制御に関する研究を紹介する。¹⁾

Lewis 酸性を有する有機金属化合物は、多くの場合カルボアニオンやアルコキシドアニオンなどのアニオン種と錯体を形成し、アート錯体と呼ばれる金属アニオンを生成する (Fig. 1).²⁾ オニウム錯体において、アルキル基が“cationically”に活性化されているのに対し、アート錯体では、アルキル基が“anionically”に活性化されているといった特徴がある。

これまでのアート錯体の化学では、中心金属の変化・選択によりその反応性をいかに制御するかに腐

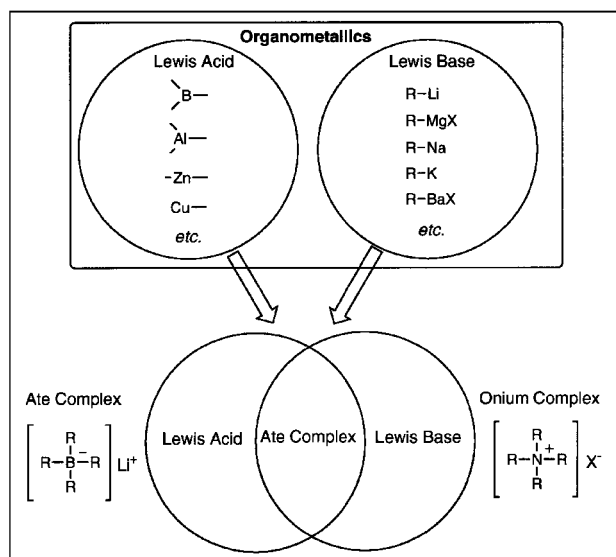


Fig. 1. Ate Complex and Onium Complex

心してきた。実際、錯体化学と生命科学との関連においても、金属酵素中における金属イオンの役割を理解することが最も重要となる。酸素運搬体であるヘム鉄タンパク質、DNAを認識する亜鉛フィンガー、また、生体における金属の運搬あるいは無毒化を担うメタロチオネイン等の錯体構造の金属化学的理解は、それらの機能を理解するうえで極めて重要である。

しかしながら、自然界、特に生体内では酵素をはじめとする多くの系で、同一中心金属上の配位子の環境によって、全く異なる分子認識及び反応性がみられることがある。金属酵素中において、高度な反応の発現制御を担っているのは、配位環境であると考えられる。

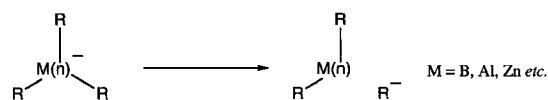
配位子は、構造的及び電子的な観点からアート錯体に寄与することができ、配位環境を制御することによって、対象とする金属イオンの配位数や構造をコントロールするのみならず、酸化数 (d 電子数)、共有結合性 (結合の強さ、切れ易さ)、反応性、複数の金属イオンの配列、磁性などを精密に、かつ能動的にコントロールすることができるものと考えられる。

1. アート錯体の機能デザイン

アート錯体の反応性を統一的に理解する上での最も重要な要因とは何であろうか？アート錯体における反応の多様性は、中心金属上に存在する形式上のアニオンの性格によるものであると捉えることができる。そこで、アート錯体の反応様式を、中心金属上のアニオンの解消法という観点から分類すると、次のように一般化できる (Fig. 2)。

最も一般的なアニオンの解消法として、Case 1 に示す配位子の転移による、すなわち非酸化的な解

Case 1. Non-Oxidative Charge Cancellation (Ligand Transfer)



Case 2. Oxidative Charge Cancellation (Non-Ligand Transfer)

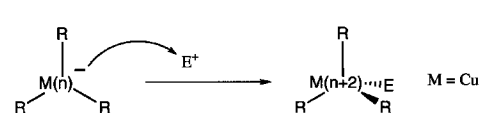


Fig. 2. Generalization of Reaction Pathways for Ate Complexes

消が挙げられる。ほとんどのアト錯体は、この分類に位置し、その反応性は、アニオン性の高さを反映するものと理解できる。

一方、理論的には、中心金属自身の酸化によっても、アニオンは解消できるはずである。実際、銅アト錯体の反応などは、最近の非経験的分子軌道計算などから2電子酸化過程を経て進行していることが明らかにされており、³⁾ Case 2 の酸化的解消に分類されるアト錯体の反応であると理解できる。

したがって、錯体はその中心金属自身の性格を中心として、金属を取り囲む配位環境や反応する相手の性質などから酸化的及び非酸化的解消を制御しているものと考えられる。

亜鉛は、生体内微量金属のうち鉄に次いで2番目に多く存在し、鉄が生体内で複数の酸化状態をとり、もっぱら酸化還元反応に関与しているのに対し、生体内で常に Zn(II) の状態で、直接に酸化還元にあずかる機能はない。⁴⁾ したがって、亜鉛アト錯体は、Case 1 の非酸化的解消に位置する最も典型的な錯体であるといえる。

そこで、亜鉛アト錯体を配位子転移のモデル錯体として、次のような配位環境変化によって亜鉛上のアニオン性を設計し、配位子の転移能を制御することを試みた。まず、1) 配位子転移能の高度な活性化をめざして、(3 配位亜鉛アト錯体の潜在的 Lewis 酸性に着目し) ジアニオン型アト錯体のデ

ザインを行った。

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、2) 異なる配位子を亜鉛上に配位させたハイブリッド型錯体の反応性と、それを利用した高選択的・触媒的試薬の開発を試みた。

2. 高配位型アト錯体

2-1. 高配位型アト錯体のデザイン アト錯体の反応(アニオン)性を劇的に高めることはできないであろうか。生体内では、どのようにして反応のスイッチオン・オフを行っているのだろうか。配位数の変化に着目した。

これまで、理論上、ジアニオン型のアト錯体は、不安定で存在しないと考えられてきた。⁵⁾ しかしながら、アト錯体の中にも、Lewis 酸性(空軌道)を有しているものが存在すれば、ジアニオン型錯体は存在するのではないか? また、そのような錯体が調製できれば、これまでのアト錯体にはない新たな反応性が期待できるのではないか? 従来型 3 配位亜鉛アト錯体にその Lewis 酸性を見出し、新たなジアニオン型亜鉛錯体 (Fig. 3) をデザインした。

典型的亜鉛アト錯体として用いられてきた R_3ZnLi の中心金属である亜鉛原子に着目すると、最外殻電子が $3d^{10}4s^24p^4$ の 16 電子であり、18 電子則

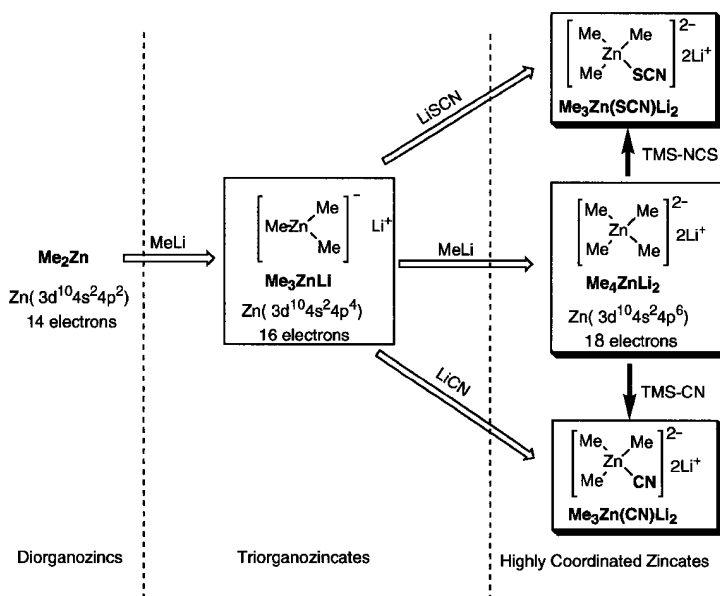


Fig. 3. Design of New Ate Complexes of Organozinc Derivatives

を満たしておらず、いまだ配位不飽和の状態であると考えられる。すなわち、アート錯体である R_3ZnLi も、Lewis 酸性 (空軌道) を有しているものと予想される。したがって、さらに $R'Li$, $LiSCN$, $LiCN$ のようなアニオン種とさらなる錯体を形成し、高配位 (4 配位ジアニオン) 型の亜鉛アート錯体が生成する可能性がある。^{1a)}

実際、生体内に目を向けると、金属タンパク質中の $Zn(II)$ イオンが、通常 4 面体型配位構造をとることも多くの構造論的研究から明らかにされている。このような化学的のみならず生物学的にも興味を持たれる高配位環境変化による錯体の機能発現制御について着目し、実験的に理論的に明らかにすることを試みた。

2-2. 1H -NMR による配位環境変化の予測

はじめに、デザインし調製した高配位型亜鉛アート錯体の THF 中における存在を 1H -NMR を用いて推測することとした。比較検討のため、種々のメチル金属試薬の 1H -NMR を測定した (Table 1, Entries 1-6)。

一般に、求核的メチル化試薬として用いられている金属試薬は、負の領域にメチル基のシグナルが観測された。興味深いことに、メチル基の 1H -NMR における高磁場シフトは、それぞれの金属試薬のアニオンとしての反応性とほぼ比例していることが分かる。すなわち、メチル基のアニオン性が強い化合物ほど高磁場シフトを起こすと理解できる。この結果は、同様なアルキル配位子を有する金属試薬は、

その 1H -NMR を測定することにより、反応性をある程度予測できることを意味している。

そこで、THF 中における新規亜鉛アート錯体の反応性及び存在を 1H -NMR を用いて推測した。 Me_4ZnLi_2 のメチル基のシグナルは、 $-20^\circ C$ で Me_3ZnLi (-1.08 ppm) と $MeLi$ (-1.96 ppm) の中間付近の -1.44 ppm に鋭いシングレットとして観測された。 Me_3ZnLi は、 Me_2Zn と $MeLi$ とからなる平面 3 配位アート型錯体構造を有し、一般的に Me_2Zn よりも反応性が高く、 $MeLi$ よりも反応性が低いことが知られている。この事実は、今回得られた 1H -NMR の化学シフトから予想される結果と一致する。

Weiss らは、亜鉛アート錯体の X 線結晶構造解析を行い、トリメチル亜鉛アート錯体では平面 3 配位構造をとっているのに対して、テトラメチル亜鉛アート錯体では 4 配位テトラヘドラル構造を有していることを報告している。⁶⁾ これらのことより、 Me_4ZnLi_2 は、THF 溶液中においても高配位 (4 配位ジアニオン) 型の錯体を形成しており、“anionically” に活性化されているため、 Me_3ZnLi と比べて高磁場シフトが起こったものと解釈できる。さらに、 $Me_2Zn(CN)Li_2$ 及び $Me_3Zn(SCN)Li_2$ の調製を試みたところ、それぞれ Me_3ZnLi に比べて高磁場側の -1.20 ppm と -1.23 ppm に新たなメチル基のシグナルが観測された。

したがって、 1H -NMR で観測されたメチル基のシグナルは、新規錯体生成の可能性を示唆するものであり、化学シフトの値 (Me_3ZnLi と比べて高磁場側にメチル基のシグナルが観測されたこと) から高い反応性が期待できる。

2-3. 高配位環境変化による機能発現制御 有機合成化学の重要な課題の 1 つに炭素-炭素結合形成反応がある。有機金属化合物と求電子試薬との反応は、最も単純な炭素-炭素結合生成反応の 1 つであり、これを意のままにできれば、有機合成化学上の問題はかなり解決されるはずである。先に、筆者らは官能基存在下における芳香環のメタル化において、 Me_3ZnLi を用いるヨウ素-亜鉛交換反応が非常に有用であることを報告している。⁷⁾ しかしながら、反応性の低いプロモ体に対しては反応が進行しないなど克服すべき点も残されていた。プロモ体での反応が進行すれば、合成化学的見地からも意義は

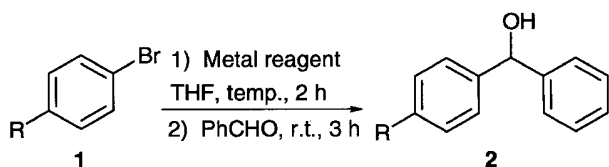
Table 1. 1H -NMR of Metal Reagents in THF ($-20^\circ C$)

Entry	Metal reagents	δ_{Me} (ppm) ^{a)}
1	MeLi	-1.96
2	MeMgBr	-1.62
3	Me ₃ Al	-0.82
4	Me ₂ Zn	-0.84
5	Me ₃ SiNCS	+0.40
6	Me ₃ SiCN	+0.38
<hr/>		
7	Me ₃ ZnLi	-1.08
8	Me ₄ ZnLi ₂	-1.44
9	Me ₃ Zn(SCN)Li ₂	-1.23 ^{b)}
10	Me ₃ Zn(CN)Li ₂	-1.20 ^{b)}

a) The δ values are relative to β methylene proton (1.85 ppm) of THF.

b) The signal of tetramethylsilane newly generated in the mixture was observed at 0.00 ppm together with disappearance of the signal of Me₃SiNCS (0.40 ppm) or Me₃SiCN (0.38 ppm).

Table 2. Bromine-Zinc Exchange Reaction (1)



Entry	R	Metal reagents	Temp. (°C)	Yield (%) ^{a)}
1	H	Me ₄ ZnLi ₂	0	90
2	H	Me ₃ Zn(CN)Li ₂	r.t.	90
3	H	Me ₃ Zn(SCN)Li ₂	r.t.	89
4	MeO	Me ₄ ZnLi ₂	0	84
5	MeO	Me ₃ Zn(CN)Li ₂	r.t.	90
6	MeO	Me ₃ Zn(SCN)Li ₂	r.t.	92

The reaction was carried out using a zincate (1.1 equiv), **1** (1 equiv), and benzaldehyde (2.0 equiv). ^{a)} Isolated yield.

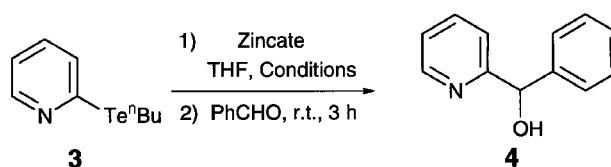
大きい。そこで、“anionically”に活性化された高配位型亜鉛アート錯体を用いてブロモベンゼンとの臭素-亜鉛交換反応を検討した (Table 2)。

Me₄ZnLi₂をメタル化剤として用いると、THF中0°Cで無置換体及び*p*-メトキシ体とも、高収率で目的のアルコール体が生成することが判明した。一方、CN基あるいはSCN基を有する高配位型錯体では、室温まで昇温する必要があるものの、目的のアルコール体 (**2**) をやはり高収率で与えた。

このような高配位環境変化によって得られた高い反応性は、有機テルリウム化合物とのテルリウム-亜鉛交換反応においても観測された (Table 3)。高配位型錯体のアニオン性によって、反応条件に多少の違いはあるものの、いずれの高配位型錯体を用いた場合も、目的のアルコール体が生成した。Me₃Zn(CN)Li₂、Me₃Zn(SCN)Li₂をメタル化剤として用いた場合、室温下2時間の反応によりテルリウム-亜鉛交換反応が進行し、目的のアルコール体 (**4**) がそれぞれ63%、58%の収率で得られた。最も“anionically”に活性化されていると考えられるMe₄ZnLi₂では、0°Cにおいても、テルリウム-亜鉛交換反応が円滑に進行し、**4**を81%の収率で与えた。

しかしながら、Me₃ZnLiを用いた場合は、室温下18時間攪拌後もテルリウム-亜鉛交換反応は全く進行せず、原料を回収するのみであった。近年、有機テルリウム化合物は偽ハロゲン化物として注目されているが、⁸⁾無触媒下におけるテルリウム-メタ

Table 3. Tellurium-Zinc Exchange Reaction



Entry	Zincate	¹ H-NMR δ _{Me}	Conditions	Yield (%) ^{a)}
1	Me ₃ ZnLi	-1.08 ppm	r.t., 18 h	0
2	Me ₃ Zn(CN)Li ₂	-1.20 ppm	r.t., 2 h	63
3	Me ₃ Zn(SCN)Li ₂	-1.23 ppm	r.t., 2 h	58
4	Me ₄ ZnLi ₂	-1.44 ppm	0°C, 2 h	81

The reaction was carried out using a zincate (1.4 equiv), **3** (1 equiv), and benzaldehyde (2.0 equiv). ^{a)} Isolated yield.

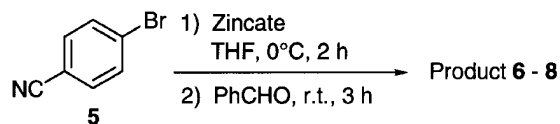
ル交換反応としては、有機リチウム化合物及び有機銅化合物しか知られておらず、今回得られた結果は芳香族亜鉛化合物を調製する新たな手法としても有用であると考えられる。

これら2つのメタル化反応における高い反応性が、高配位型亜鉛アート錯体が解離することによって生じる他の活性種に起因する可能性は、MeLi及びMe₃ZnLiがいずれの反応も全く進行しないことにより否定される。したがって、新たな錯体 (4配位ジアニオン構造) を形成している可能性が高い。

シアノプロモベンゼンとの反応は、アート錯体の反応性が配位環境によって全く異なることを教えてくれる (Table 4)。つまり、3配位錯体 (Me₃ZnLi) を用いた場合には、臭素原子に影響を与えず選択的にCN基をアシル基に変換し、Me₃Zn(CN)Li₂及びMe₃Zn(SCN)Li₂を用いると、選択的に臭素-亜鉛交換反応のみが進行した。また、最も反応性が高いMe₄ZnLi₂を用いたところ、両方の反応が同時に進行した。

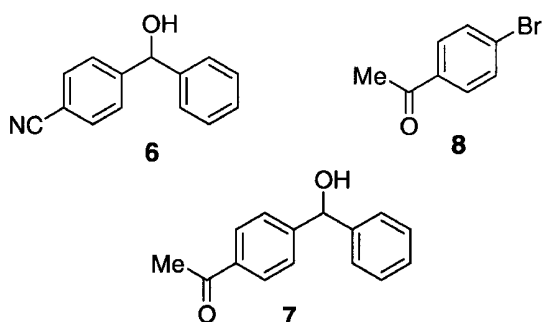
亜鉛アート錯体を用いる芳香環上でのハロゲン (及びテルリウム)-亜鉛交換反応では、生成する (第2世代)錯体も同配位数を有する芳香族亜鉛アート錯体である。すなわち、従来型錯体からは、芳香族3配位亜鉛アート錯体が得られ、高配位型錯体では、芳香族高配位型亜鉛アート錯体が得られてくることになる。したがって、高配位型亜鉛アート錯体を用いる反応では、メタル化反応によって生じる第2世代錯体も、従来型の3配位錯体と比べて、反応

Table 4. Bromine–Zinc Exchange Reaction (2)



Entry	Zincate	¹ H-NMR δ_{Me}	Product	Yield (%) ^{a)}
1	Me ₃ Zn(CN)Li ₂	-1.20 ppm	6	98
2	Me ₃ Zn(SCN)Li ₂	-1.23 ppm	6	95
3	Me ₄ ZnLi ₂	-1.44 ppm	7	63
4	Me ₃ ZnLi	-1.08 ppm	8	50

The reaction was carried out using a zincate (1.1 equiv) and **5** (1 equiv).
a) Isolated yield.



性が高まっていることが予想される。^{1d)}

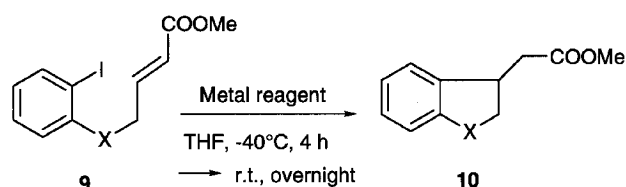
芳香族 3 配位亜鉛アート錯体は、リチウムやマグネシウム試薬と比べると反応性は低く、Michael 付加反応やカルボメタレーション反応には不活性であることが知られている。⁹⁾そこで、ハロゲン–メタル交換反応によって得られる第 2 世代高配位型芳香族亜鉛アート錯体を用いて、3 配位芳香族亜鉛アート錯体にはない新たな反応性を開発する目的で Michael 反応、カルボメタレーション反応及び分子内エポキシド開環反応について検討を行った。

従来型トリアルキル亜鉛アート錯体の特異な反応性の 1 つに、 α,β -不飽和カルボニル化合物に対する Michael 付加反応がある。しかしながら、芳香族亜鉛アート錯体を用いると、その反応性は低下し、ほとんど目的の 1,4-付加体が得られないことが知られている。⁹⁾

そこで、高配位型芳香族亜鉛アート錯体の高い反応性に期待して、Michael 反応について検討を行った (Table 5)。

Me₃ZnLi では、ハロゲン–メタル交換反応は進行するものの、Michael 付加反応は全く進行せず、

Table 5. Intramolecular Michael Addition Reaction



Entry	X	Metal reagent	Yield (%) ^{a)}
1	O	Me ₃ ZnLi	0
2	NSO ₂ Ph	Me ₃ ZnLi	0
3	O	Me ₃ Zn(CN)Li ₂	5
4	NSO ₂ Ph	Me ₃ Zn(CN)Li ₂	13
5	O	Me ₃ Zn(SCN)Li ₂	8
6	NSO ₂ Ph	Me ₃ Zn(SCN)Li ₂	22
7	O	Me ₄ ZnLi ₂	39
8	NSO ₂ Ph	Me ₄ ZnLi ₂	66

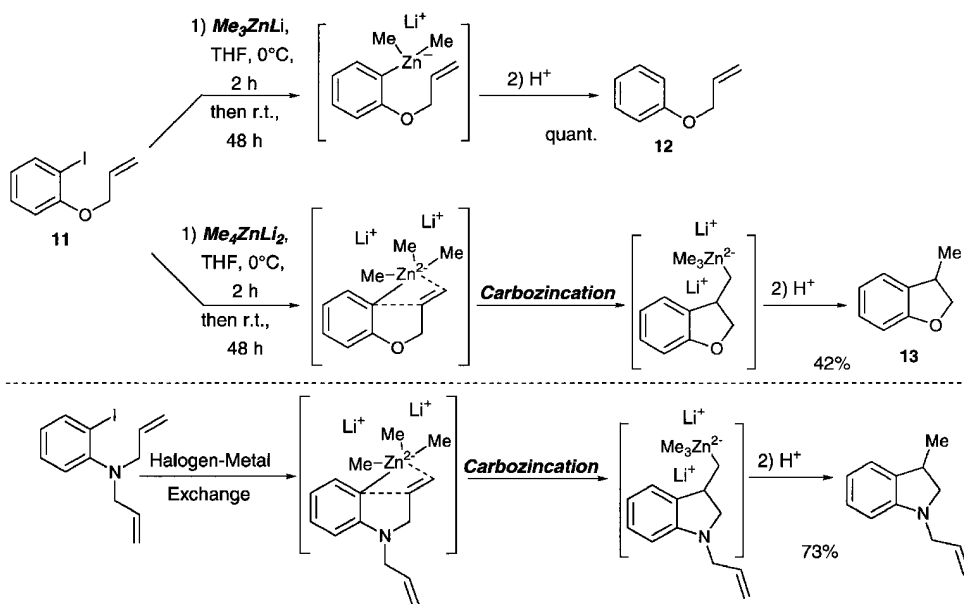
The reaction was carried out using a zincate (1.2 equiv) and **9** (1 equiv).
a) Isolated yield.

脱ハロゲン体を与えるのみであった。しかしながら、メタル化剤として高配位型亜鉛アート錯体を用いた場合には、目的の開環反応が進行し、特に Me₄ZnLi₂ を用いた場合、最も高い収率で目的の Michael 付加体が生成した。

これらのことより、ハロゲン–メタル交換反応によって得られる (第 2 世代) 高配位型芳香族亜鉛アート錯体は、従来型 3 配位錯体と比べて反応性が高いこと、及びエステル部と直接反応することなく、化学選択的にヨウ素–亜鉛交換反応が進行することが判明した。

そこで次に、活性化されていないオレフィンに対するカルボメタレーション反応を検討した (Scheme 1)。¹⁰⁾

アリル 2-ヨードフェニルエーテル (**11**) に Me₃ZnLi を作用させると、ハロゲン–メタル交換反応は円滑に進行するものの、カルボジメタレーション反応は全く観測されず、脱ヨード体 (**12**) を定量的に与えるのみであった。一方、先の Michael 反応で最も反応性の高かった Me₄ZnLi₂ をメタル化剤として用いると、ヨウ素–亜鉛交換反応、続いてカルボジメタレーション反応の後に、加水分解して生成したと考えられる閉環体 (**13**) が 42% の収率で得られた。また、本反応はインドリン合成にも有効であること



Scheme 1. Intramolecular Carbozincation

Table 6. Intramolecular Epoxide Opening Reaction

Entry	Metalating reagent	Yield (%) ^a	
		15 + 16	15 : 16 ^b
1	Me ₃ ZnLi	86	4:96
2	Me ₄ ZnLi ₂	67	87:13
3	Me ₃ Zn(CN)Li ₂	57	80:20
4	Me ₃ Zn(SCN)Li ₂	92	97: 3
5	Zn(SCN) ₂ +3MeLi	80	81:19
6	Me ₂ Cu(CN)Li ₂	50	12:88

The reaction was carried out using a zincate (1.5 equiv) and **14** (1 equiv). ^a Isolated yield. ^b The ratio was determined by ¹H-NMR analysis.

が判明した。

置換エポキシドは、求電子試薬と反応する場合、立体的影響、電子的影響を強く認識し、開環反応が起こる位置選択性が決定されることが知られている。¹¹⁾そこで、種々のアート錯体をメタル化剤として用いて、ハロゲン-メタル交換反応と、それに続く分子内エポキシド開環反応を行う系をデザインし反応を行った (Table 6)。

通常の 3 配位錯体である Me₃ZnLi をメタル化剤

として用いた場合、Baldwin 則¹²⁾に反する 6 員環生成物 (**16**) が 96 : 4 と高選択的に生成した。しかしながら、錯体を高配位型にすると、配位子の種類 (R=Me, CN, SCN) にかかわらず、選択性が全く逆転するという非常に興味深い結果が得られた。特に、Me₃Zn(SCN)Li₂ をメタル化剤として用いた場合には、5 員環生成物 (**15**) が選択性 97 : 3 で得られた。

この事実は、配位環境を変化させることで亜鉛アート錯体の反応性、選択性を制御していることを示している。亜鉛アート錯体の配位数を調節することにより、5 員環生成物と 6 員環生成物の選択的合成の可能性を示唆するものである。すなわち、通常の 3 配位型アート錯体と高配位型アート錯体との構造及び電子的な違いを認識して、選択性が逆転したものと考えられる。実際の生体内でも、このような機能発現の制御を配位環境によって行っている可能性が高い。

また、このような分子内エポキシド開環反応において Baldwin 則では 5-exo 環化反応が優先するとされてきたが、今回の結果より、用いる金属試薬の違いによっても、環化反応の方向性を制御することが判明した。

これらの結果は、配位環境がアート錯体の機能発現におけるスイッチの役割を担っていることを示している。同時に、新たにデザインした錯体が、従来

型 3 配位錯体とは、構造的にも電子的にも異なる錯体であることを予感させる。

そこで、 $^1\text{H-NMR}$, Raman, *in situ* FTIR 及び EX-AFS (Extended X-ray Absorption Fine Structure) スペクトルを用いて、溶液中における高配位型アート錯体の構造について詳細に調べたところ、新たな 4 配位ジアニオン構造を支持する結果を得ることができた。

2-4. 高配位型亜鉛アート錯体の構造¹⁰⁾ 構造解析は、原理的には、原子・分子のサイズの波長を持った電磁波、又は(電子の)物質波を用いた回折法により行われる。その代表が X 線結晶構造解析法である。しかし、この方法はそれに適した結晶が得られないかぎり、無力である。また、結晶構造は必ずしも溶存状態の構造と同じではない。そのため今日では、非晶質物質や溶存状態の構造を推定するため、さまざまな非破壊的手段があわせて用いられる。

先に述べた亜鉛アート錯体の $^1\text{H-NMR}$ スペクトルより、高配位型錯体のメチル基はすべて Me_3ZnLi のメチル基のシグナルよりも高磁場シフトが観測され、“anionically” に活性化されていることが明らかとなった (Table 1)。すなわち、これら錯体の THF 溶液中には、 Me_3ZnLi や MeLi が存在しないことが明らかである。また、この事実、臭素(及びテリウム)–亜鉛交換反応等から得られた事実とも一致する。以上のことより、 Me_4ZnLi_2 は、4 配位ジアニオン構造をとっていることが強く支持される。実際、X 線結晶構造解析からも結晶状態においてテトラヘドラル構造を有していることが知られている⁶⁾。

一方、 $\text{Me}_3\text{Zn}(\text{SCN})\text{Li}_2$ 及び $\text{Me}_3\text{Zn}(\text{CN})\text{Li}_2$ では、 LiSCN あるいは LiCN が亜鉛上に配位しているかが問題となる。しかしながら、 $^1\text{H-NMR}$ スペクトルからでは、これら錯体が Me_3ZnLi と比べて “anionically” に活性化されていることは明らかであるものの、構造に関する直接的な情報は得られない。

そこで、 $\text{Me}_3\text{Zn}(\text{SCN})\text{Li}_2$ 及び LiSCN の Raman スペクトル (514.5-nm 励起) を測定した (Fig. 4)。 LiSCN の Raman スペクトルでは、C-S 伸縮が 779 cm^{-1} に非常に強いバンドとして観測されたのに対して、 $\text{Me}_3\text{Zn}(\text{SCN})\text{Li}_2$ では、このバンドは観測されなかった。すなわち、本錯体において、 LiSCN

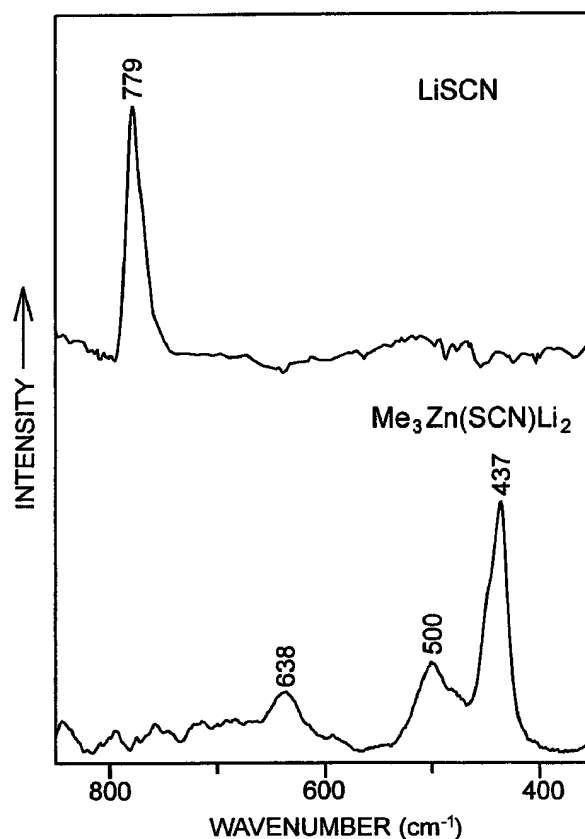


Fig. 4. Raman Spectra (514.5-nm excitation) of THF Solutions of LiSCN (Top) and $\text{Me}_3\text{Zn}(\text{SCN})\text{Li}_2$ (Bottom)

が遊離していないことが明らかであり、SCN 基は亜鉛上に配位している可能性が高い。

近年、*in situ* FTIR スペクトルは、化学反応を追跡する重要な手段となりつつある。¹³⁾ そこで、 Me_3SiNCS と Me_4ZnLi_2 とから $\text{Me}_3\text{Zn}(\text{SCN})\text{Li}_2$ が生成する過程を FTIR を用いて追跡した (Fig. 4)。反応は、THF 中 -78°C において Me_3SiNCS に Me_4ZnLi_2 を加えることによって行い、反応開始後、4 分ごとに 80 分間、FTIR スペクトルを測定した (Fig. 5)。

Me_3SiNCS に帰属される 837 cm^{-1} , 855 cm^{-1} , 1254 cm^{-1} のメチル基由来のバンドは、反応の進行とともに消失し、新たに Me_4Si に由来する 863 cm^{-1} , 1246 cm^{-1} のバンドが出現した。このことは、亜鉛上での配位子交換反応が円滑に進行していることを示している。さらに、 Me_3SiNCS に帰属される 2084 cm^{-1} の SCN バンドが完全に消失し、 2070 cm^{-1} に新たな SCN バンドが観測された。すなわち、この SCN バンドは、4 配位ジアニオン構造を有する $\text{Me}_3\text{Zn}(\text{SCN})\text{Li}_2$ 由来のバンドであると

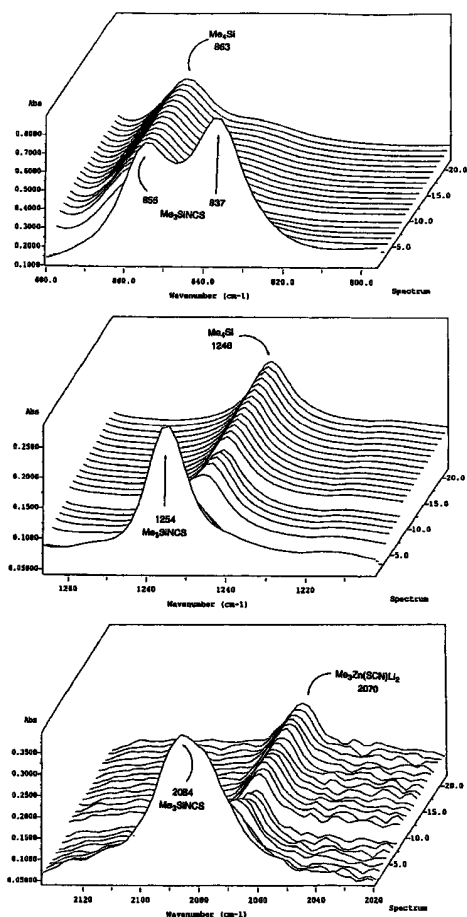


Fig. 5. FTIR Spectroscopic Analysis of the Reaction of Me_3SiSCN (1.0 M) with Me_4ZnLi_2 (1.0 M) in THF at -78°C

考えられる。

以上 NMR, Raman 及び *in situ* FTIR スペクトルの結果は、間接的に 4 配位ジアニオン構造を支持するものである。しかしながら、これらのスペクトルは直接的に配位子 (SCN) が亜鉛上に配位している状態を観測したものではない。そこで、次に亜鉛近傍の直接的な情報を得るために $\text{Me}_3\text{Zn}(\text{CN})\text{Li}_2$ の EXAFS スペクトルを測定した。

EXAFS は、非晶質、液体、微粒子など対象物質の相を問わず、中心原子の種類を選択し、中心原子の周囲の局所構造 (配位子の数や配位子と中心原子との原子間距離) を決定することができることで知られている。 Me_2Zn , Me_4ZnLi_2 , $\text{Me}_3\text{Zn}(\text{CN})\text{Li}_2$ 及び $\text{Zn}(\text{CN})_2$ の EXAFS データ (Fig. 6) の Fourier 変換を Fig. 6 に示した。 Me_2Zn 及び Me_4ZnLi_2 では、約 1.5 \AA 位置にただ 1 本のピークが観測された。 EXAFS では、自由回転可能な原子に結合した水素原子は観測されないため、このピークは Zn-C 結合

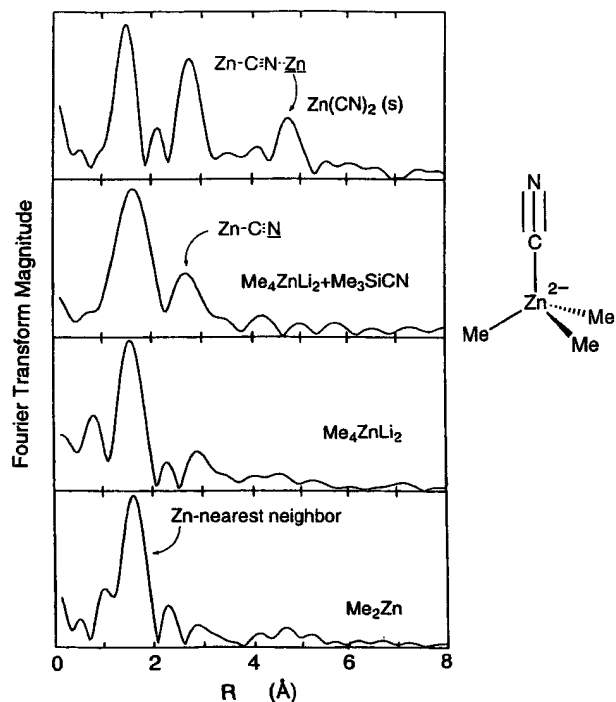


Fig. 6. Fourier Transform of the EXAFS Spectra

に由来するものと帰属できる。しかしながら、 Me_4ZnLi_2 に当量の Me_3SiCN を加えることで調製される $\text{Me}_3\text{Zn}(\text{CN})\text{Li}_2$ では、 1.5 \AA 付近のメインピークに加えて、 3 \AA 付近に新たなピークが観測された。直線上に並んだ原子は強く散乱されるため、新たなピークは Zn-C-N に由来するものと考えられる。すなわち、このピークの存在は、 $\text{Me}_3\text{Zn}(\text{CN})\text{Li}_2$ 錯体において亜鉛上に CN 基が配位していることを強く示すものである。

4 配位ジアニオン構造を検証するため、FEFF6 計算を行った。その結果、観測されたスペクトルは、亜鉛上に 3 つの Me 基と 1 つの CN 基がテトラヘドラル構造 ($\text{Zn-C}=1.96 \text{ \AA}$, $\text{Zn}\cdots\text{N}=3.10 \text{ \AA}$, $\text{C-N}=1.14 \text{ \AA}$) で配位しているとするだけでほとんど再現することができた (Fig. 7)。実際、亜鉛上に CN 基が配位し、ポリマー構造を有していることで知られる $\text{Zn}(\text{CN})_2$ でも同様のピークが観測された。さらに、 5 \AA 付近に観測されたピークは、 $\text{Zn}\cdots\text{Zn}(\text{Zn-C-N-Zn})$ EXAFS を示しており、X 線結晶構造解析から得られている CN 基で架橋されたポリマー構造を強く支持するものである。¹⁴⁾

これら $^1\text{H-NMR}$, Raman, *in situ* FTIR 及び EXAFS スペクトルの結果は、すべて新規錯体が 4 配

位ジアニオン型構造，すなわち高配位型構造を有していることを強く示唆している。

以上のように，通常の3配位錯体の潜在的 Lewis 酸性から高配位型亜鉛アート錯体をデザインし，その新たな反応性を見出した．また，錯体の $^1\text{H-NMR}$ ，Raman, *in situ* FTIR, EXAFS スペクトルを測定することによって，4配位ジアニオン型，すなわち高配位型構造での存在の可能性を示した．これらの結果は，新規亜鉛アート錯体の構造的な興味だけでなく，有機化合物を高選択的に合成する新手法を提供するものであると考えている．さらに，得られた結果は，新たなポリアニオン型のアート錯体の存在の可能性を示すものであり，その物性に興味を持たれる．現在，他の金属錯体によるポリアニオン型のアート錯体の合成とそれら錯体の磁性や電気化学的特性について，現在研究を行っている．

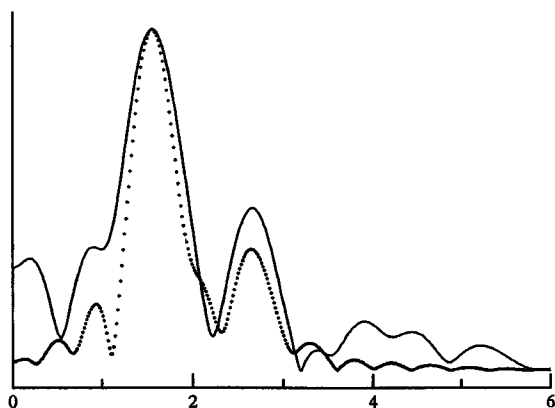


Fig. 7. FEFF6 Calculation $\text{Me}_3\text{Zn}(\text{CN})\text{Li}_2$

3. ハイブリッド型アート錯体^{1b,e)}

3-1. ハイブリッドアート錯体のデザインと還元反応への応用 亜鉛アート錯体において，どのような配位子が反応性に富み，どのような配位子が活性（転移能）が低いのであろうか？

従来のトリアルキル亜鉛アート錯体において，亜鉛上のアルキル基は，通常同じ配位子が3個用いられているため，錯体はホモレプティックであり，その反応性（転移能）は本質的に全くの等価である．しかしながら，異なる配位子を亜鉛上に配位させることができれば，反応性は必然的に異なってくるはずである (Fig. 8)．そこで，異なる配位子を亜鉛上に配位させたハイブリッド型錯体の反応性と，それを利用した高選択的・触媒的試薬の開発を試みた．

まず，アルキル基とヒドリドとのハイブリッド型アート錯体において，その転移能の違いを比較検討した．従来の混合アルキル亜鉛アート錯体（アルキル—アルキルにおける）系と異なり，アルキル—ヒドリドにおける系の方が，配位子同士が立体的にも電子的にも大きく異なるため，配位子の転移能に大きな違いが現れることが予想できる．本錯体は，求電子試薬に対してアルキル基を選択的に転移させることができれば，ダミー基としてヒドリドが有効であることになるし，また，ヒドリドを選択的に転移させることができれば，新たな還元剤（ヒドロジネーション反応）としての活用も期待できる．

メタルヒドリド (NaH または LiH) とジアルキル亜鉛とからなるハイブリッド型錯体 (17) をデザインし，このものをカルボニル化合物との反応に用いたところ，還元反応（ヒドリド転移）が収率良く

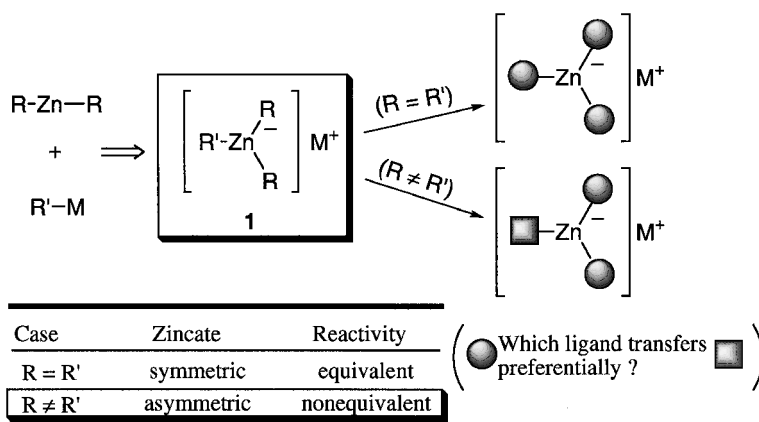


Fig. 8. Ligand Transfer Aptitude of Hybrid-type-Zincates

進行した (Table 7). 特に, アルキル基としてメチル基を用いた場合には, 選択的にヒドリドのみが反応した. メタルヒドリドやジアルキル亜鉛自体は, カルボニル化合物とは反応しないことが知られていることから, メタルヒドリドは Me_2Zn と錯体を形成することによって, 求核活性が劇的に上昇したことになる. また, 本反応は, メチル基の代わりにエチル基や *tert*-ブチル基を用いた場合には円滑に進行しないことから, 配位環境がアート錯体の反応性を制御していることを示している.

LiH や NaH は取り扱いも簡単でかつ安価で容易に入手することができるなど試薬としての利点も多い. しかしながら, これらヒドリドには塩基性はあるものの, 求核性が低く, カルボニル化合物の還元反応には不活性であることが知られている. したがって, ジメチル亜鉛ヒドリドにおいて, 還元反応のみが進行するという事実は, ヒドリドの塩基性を抑え, 求核性を劇的に上昇させたと考えられる. 言い換えれば, 亜鉛上でアート錯体とすることによって塩基性と求核性を逆転させたことと捉えることができる.

本還元系が高い還元活性を有し, かつ高い化学選択性を併せ持つことが明らかとなったことより, さらに試薬のデザインを行っていく上で本反応の活性種及びメカニズムを明らかにすることは重要であると考えられる. メタルヒドリド- Me_2Zn 複合系を用いる新規還元反応のメカニズム (反応活性種) について, 2通りの可能性が挙げられる. 1つは,

メタルヒドリドと Me_2Zn とから亜鉛ヒドリドアート錯体が生成し, カルボニル化合物を還元するというメカニズムであり (Path A), そしてもう一方は, Me_2Zn が Lewis 酸としてカルボニル化合物を活性化し, メタルヒドリドが直接還元するというものである (Path B).

通常カルボニル化合物の還元反応においては, 2つのメカニズム (Path A 及び Path B) における反応性の違いはほとんど見られない. しかしながら, 隣接位に不斉中心を有するカルボニル化合物を用いて, ジアステレオ選択的還元反応を行えば, そのメカニズムの違いにより反応性, すなわちジアステレオ選択性に違いが現れるはずである (Fig. 9).¹⁵⁾ 特に, β -ヒドロキシカルボニル化合物の還元では, 生成物の立体配置より, 反応のメカニズムに関する重要な知見が得られることが知られている.

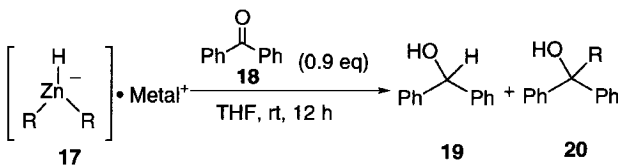
還元反応の活性種が亜鉛ヒドリドアート錯体 (アート錯体メカニズム; Path A) の場合には, *anti*-ジオールが選択的に生成し, Lewis 酸メカニズム; Path B 場合には, *syn*-ジオールが選択的に生成することになる.

そこで, β 位に不斉中心を有するアルコキシケトン体 (**24**) を用いて還元反応を行った (Table 8). NaBH_4 による還元反応では全く選択性が見られなかったのに対し, 本錯体を用いた反応ではアンチ選択性が見られた. ジアステレオ選択性と反応メカニズムとの関係を考慮すると, 本反応ではジメチル亜鉛ヒドリドアート錯体が酸素に配位した遷移状態 (**27**) を経て, *internal H*⁻ によって還元反応が進行し, *anti* 成績体が優先的に得られたものと考えられる. したがって, 本還元反応の活性種がアート錯体であることが強く支持される (Fig. 10).

α 位に不斉中心を有するカルボニル及びジケトンの還元反応では, 本錯体が *syn* 及び *anti*-1,2-ジオールの高選択的合成に極めて有効な手段となることが判明した (Table 9). また, その選択性は, 高配位型アート錯体モデル及び Felkin-Anh モデルから容易に予想可能であることも明らかとなった.

本反応のメカニズムについて考察すると, 次のようになる (Fig. 11). メタルヒドリドに Me_2Zn を加えることで, ヒドリドアート錯体 (**31**) が生成し, **31** にカルボニル化合物を加えると, 遷移状態 (**33**)

Table 7. Reactivities of Dialkylzinc Hydride Ate Complexes



Entry	Preparations of 17	R	Metal ⁺	Yield(%) ^{a)}	
				19	20
1	LiH	—	—	0	—
2	NaH	—	—	0	—
3	LiH+ Me_2Zn	Me	Li^+	32	<1
4	NaH+ Me_2Zn	Me	Na^+	99	<1
5	NaH+ Et_2Zn	Et	Na^+	56	43
6	NaH+ ZnCl_2 +2 ^t BuLi	^t Bu	Na^+ or Li^+	4	18
7	LiH+ Me_2Zn +sonication	Me	Li^+	96	<1

a) Isolated yield.

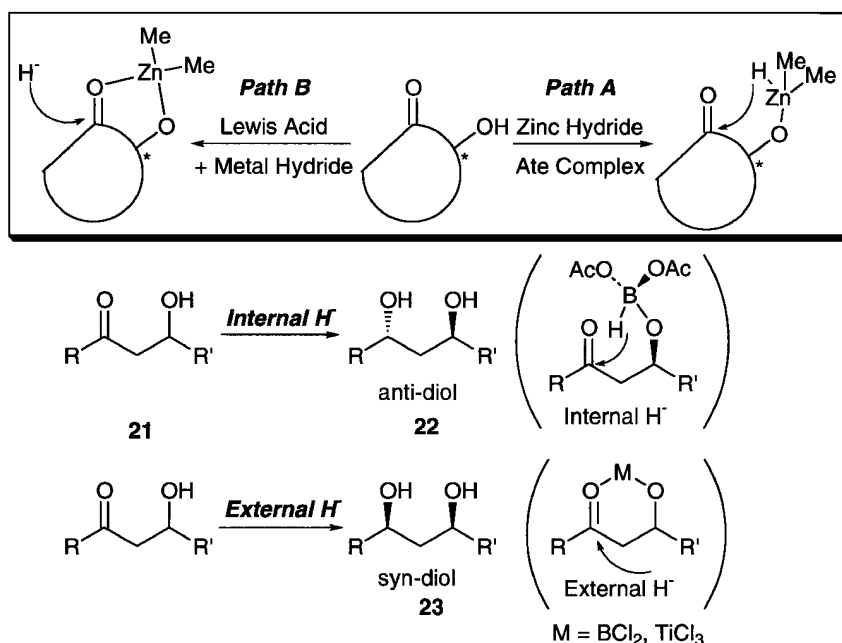
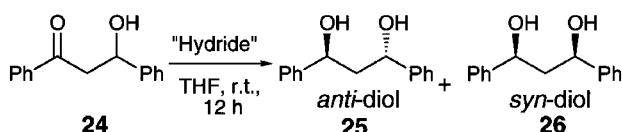


Fig. 9. Diastereoselective Reductions of Carbonyl Compounds with an Adjacent Chiral Center

Table 8. Diastereoselective Reduction of β -Hydroxy Ketones



Entry	"Hydride"	Yield (%)	Ratio
		<i>anti</i> + <i>syn</i>	<i>anti</i> : <i>syn</i>
1	NaH+Me ₂ Zn	65	83 : 17
2	LiH+Me ₂ Zn+sonication	57	59 : 41
3	NaBH ₄	91	50 : 50

を経て、還元反応が進行し、Me₂Zn が再び生成するというメカニズムである。

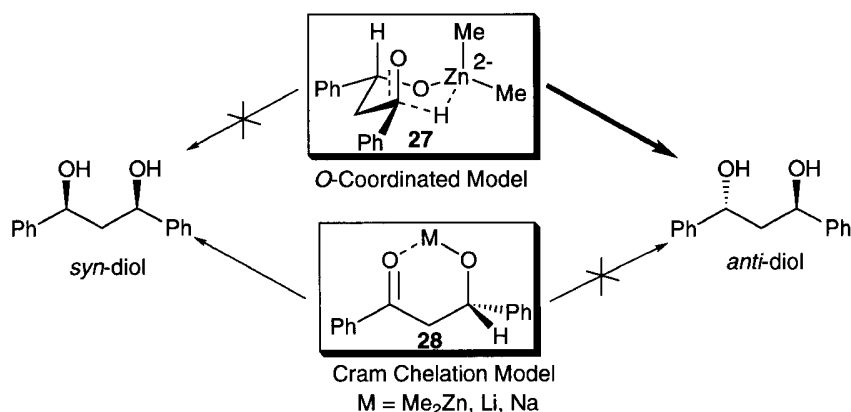
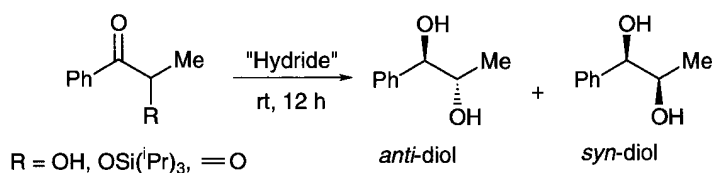
したがって、本反応は触媒的に進行する可能性がある。そこで次に、本反応の反応条件における触媒効率を調べるため、Me₂Zn を一定量 (1 mmol) にして、メタルヒドリド及びベンゾフェノンを大過剰 (20 equiv.) 用いて反応を行った (Fig. 12)。LiH をメタルヒドリドとして用いた場合は、48 時間後でも収率は 100% 程度、すなわち触媒サイクルにして 1 回、回転する程度であったのに対して (実線)、NaH を用いた場合は、反応開始後 6 時間の段階で、収率は約 1000% に達し、その後は、ほぼ一定となった (破線)。さらに、LiH 及び超音波を用いた系では、反応開始後 2 時間で約 1700% に達し、

その後収率は緩やかに上昇し、48 時間後には約 1800% となった (点線)。

水素化金属化合物を用いるカルボニル化合物 (アルデヒド、ケトン、エステル、アミド等) の還元反応は、有機合成において最も基本的で、汎用性の高い反応である。¹⁶⁾ したがってこれまで、ホウ素、アルミニウム、ケイ素、スズ等のメタルヒドリドを用いる還元反応が開発され、ある程度の成功をおさめている。

しかしながら、これまでの水素化金属化合物の多くは、実用的なレベルでは無視できない問題も多く残されている。例えば、反応性の高い基質でしか還元反応が進行しない、選択性に乏しい、高価である、特別な実験技術を要するなど、これらどれか 1 つ、若しくは複数の問題を抱えている場合が多い。したがって、現在もなお、高選択的かつシンプルな実用的還元反応、特に今までの還元試薬とは異なる全く新しいタイプのヒドリド試薬の開発が強く望まれている。

今回、容易に入手可能なメタルヒドリドを直接活性化し、開発した亜鉛アト錯体を用いる還元反応は、試薬の入手が容易で安価であると同時に、実験操作も極めて単純であることより、実用的な還元剤としての展開が期待できる。また、これらは全く新しいヒドリド還元試薬であるため、これまでの還元

Fig. 10. Possible Mechanism for Reduction of β -Hydroxy Ketones with Metal Hydride-Me₂Zn Reducing SystemTable 9. Diastereoselective Reduction of α -Substituted Ketones

Entry	R	"Hydride"	Yield (%)		Ratio	
			<i>anti</i> + <i>syn</i>		<i>anti</i> : <i>syn</i>	
1	OH	NaH + Me ₂ Zn	99		99 : 1	(99 : 1)
2	OH	LiH + Me ₂ Zn + sonication	72		89 : 11	(8 : 1)
3	OSi(<i>i</i> Pr) ₃ ^{a)}	NaH + Me ₂ Zn	64		4 : 96	(1 : 24)
4	OSi(<i>i</i> Pr) ₃ ^{a)}	LiH + Me ₂ Zn + sonication	61		22 : 78	(1 : 4)
5	=O	NaH + Me ₂ Zn	98		98 : 2	(49 : 1)
6	=O	LiH + Me ₂ Zn + sonication	98		95 : 5	(19 : 1)

^{a)} Yields and ratios of products were determined after desilylation.

試薬にない新たな反応性や選択性が生じる可能性がある。

そこで、本錯体の高い還元活性と選択性の適応範囲を明らかにするために、他のカルボニル化合物に対する反応性及び選択性について検討した (Table 10)。

本反応は、芳香族アルデヒドや脂肪族アルデヒドさらに、非常にエノール化し易いと考えられるアルデヒドに対しても、アルドール縮合反応が起こることなく、還元反応が収率良く進行することが判明した。つまり、NaHは垂鉛上に配位させることによって、その本来持つ塩基性は完全に消失し、求核性が上昇したことになる。この還元反応はアルデヒ

ド、ケトンのみならず、一般に反応が遅いと考えられるエステル、アミドに対しても有効であり、温和な条件下、反応は円滑に進行し、エステルからはモノアルコール体が、アミドからは2級アミンがそれぞれ収率良く得られた。一方、 α,β -不飽和カルボニル化合物¹⁷⁾に対しては、1,2-還元反応のみが収率良く進行した。

スチレンオキシドは、ヒドリドと反応する方向によって1-フェネチルアルコールと2-フェネチルアルコールの位置異性体が生成する可能性がある。¹⁸⁾しかしながら、本錯体を用いたところ、1-フェネチルアルコールのみが収率良く生成した。

以上より、メタルヒドリド (NaH 又は LiH) と

ジアルキル亜鉛とからなるハイブリッド型亜鉛アート錯体をデザインし、この錯体が、トリアルキル及びトリヒドリド亜鉛アート錯体になかった反応性、すなわちカルボニル化合物の還元反応に極めて有効であることを明らかにした。

メタルヒドリド (NaH 又は LiH) に当量又は触媒量の Me_2Zn を加えることにより活性化する方法

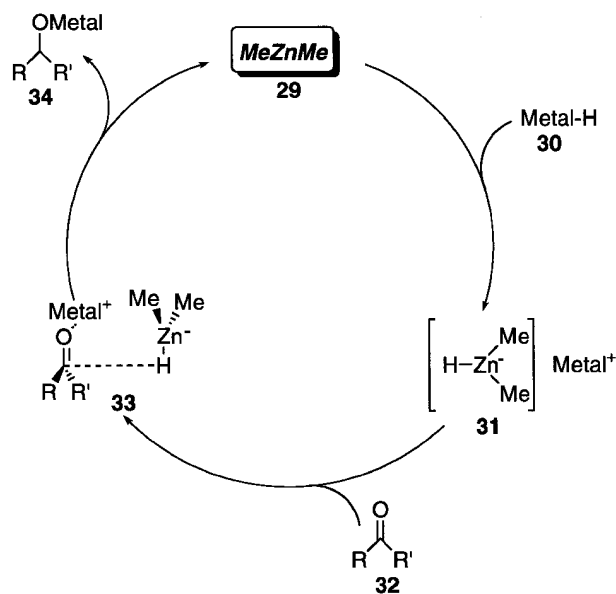


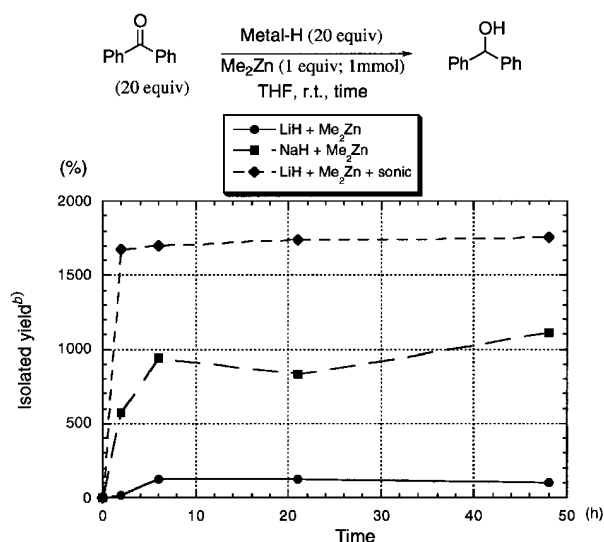
Fig. 11. Possible Mechanism for the Catalytic Reduction of Carbonyl Compounds

は、安価で容易に入手可能な NaH や LiH をヒドリド源とし、操作性に優れ、温和な条件下での反応が進行することより、シンプルで実用的な還元反応になりうる。

そこで次に、アート錯体化のメカニズム、ハイブリッド型錯体の構造、亜鉛上の配位子の転移能の違い、カウンターカチオンの役割および触媒的に進行する理由等について、計算化学的手法を用いて詳細に明らかにした (Fig. 13)。

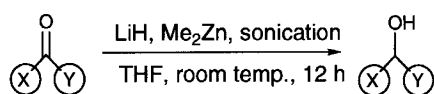
本還元試薬は、目的の反応に応じてジアルキル亜鉛部分を修飾することが可能であり、多くの可能性を秘めている (例えば、不斉環境を導入することにより触媒的不斉還元反応も可能であろう)。

3-2. アミノアート錯体のデザインと芳香環上での水素引き抜き反応への応用 この錯体の配位子効果の研究から、アニオンの安定な配位子ほど転移能が高いことが示唆された。そこで、この事実を利用して、窒素原子を亜鉛上に配位させたアミノアート錯体のデザインと芳香環上での水素引き抜き反応への応用を検討した。ジアルキル亜鉛に嵩高いアミンを配位させたアート錯体は、アルキル基に対してアニオンがより安定なアミン部のみが転移する。この錯体は、芳香環上での官能基選択的水素—亜鉛交換 (水素引き抜き) 反応に有効であることが明らかとなった。従来より塩基として用いられてきた



a) The reaction was carried out using metal hydride (20 equiv), Me_2Zn (1 equiv; 1 mmol), and benzophenone (20 equiv) in THF at room temperature. b) Isolated yield based on the amount of Me_2Zn .

Fig. 12. Reaction Condition-Dependent Catalytic Efficiency of Reduction

Table 10. Catalytic Reduction Using LiH-Me₂Zn-sonication System

Entry	Substrate	Product	Yield (%) ^{a)}
1			92
2			93 ^{b)}
3			94 ^{b)}
4			84
5			95 ^{c)}
6			46 ^{d)}
7			88 (96 : 4) ^{e)}
8			94 (97 : 3) ^{f)}
9			82 ^{g)}
10			68 ^{g)}

a) Isolated yield. b) The reaction was carried out at 0°C for 1 h. c) The reaction was carried out using LiH (3.0 equiv) and Me₂Zn (30 mol%) at 0°C for 6 h. d) The reaction was carried out using LiH (3.0 equiv) and Me₂Zn (30 mol%) at room temperature for 48 h. *N*-Ethyl-4-chloroaniline was sole product and 4-chloroacetanilide was recovered in 32% yield. e) Value in parentheses are ratio of 1,2-reduction and 1,4-reduction. f) Value in parentheses are ratio of 1-phenethyl alcohol and 2-phenethyl alcohol. g) The reaction was carried out using LiH (3.0 equiv) and Me₂Zn (100 mol%) at room temperature for 24 h.

LDA や LTMP などの試薬と異なり極低温中だけでなく室温中でも安定であることが明らかとなったことより工業的にも極めて魅力ある反応として注目している。

4. アート錯体の反応性に関する一般化と中心金属の役割

これまでのアート錯体の化学は、配位子転移反応を中心に発展してきた。アート錯体における反応の駆動力・推進力は中心金属上に存在するアニオンの解消によるものであるから、配位子転移反応はその最も典型的なパターンとして捉えることができる (Fig. 14)。中心金属の変化を伴わない解消法は、配位子転移反応のみである。ところが、理論上は中心金属自身の酸化が起こることによっても、アニオンは解消できるはずである。このとき、アート錯体からは配位子転移は起こらず、そのかわりに電子移動が生じることになる。すなわち、アート錯体が一電子移動試薬として利用できる可能性がある。

ラジカルアニオンは、化学反応及び生体内反応において最も重要な活性種の1つであり、これまでも活性金属及び金属アマルガムを用いる反応、光誘起反応、放射線化学反応、電極反応などの一電子移動反応を用いる例などが知られている。しかしながら、これらの反応は、他の有機反応と比べて反応を制御することが困難であり、現在でもなお新しい概念に基づく一電子移動試薬の開発が望まれている。アート錯体を一電子移動試薬として用いることができれば、中心金属や配位環境によって酸化還元電位 (すなわち、一電子移動能) を制御することも可能である。

4-1. 一電子移動反応を起こすアート錯体

アート錯体から一電子移動反応を起こすためには、中心金属が複数の酸化状態を有し、酸化還元を起こしやすい金属でなければならない。様々なアート錯体で検討した結果、生体内で酸化還元反応を行っている Fe(II), Mn(II), Co(II) を中心金属としたアート錯体は、配位子転移反応を起こさずピナコールカップリングを代表とする一電子移動反応を進行させることが明らかとなった (Fig. 15)。本反応は、系内に再還元系を構築することで触媒的にも進行することが明らかとなった (例えば, Fig. 16)。

以上のことより、アート錯体としては新しい反応形態である一電子移動能について明らかにすることができた。また、アート錯体を取り囲む環境 (配位環境) の変化・設計により、一電子移動能のコントロールが可能であることを実験と理論の両面から明らかにすることができた。この結果は、目的の反応

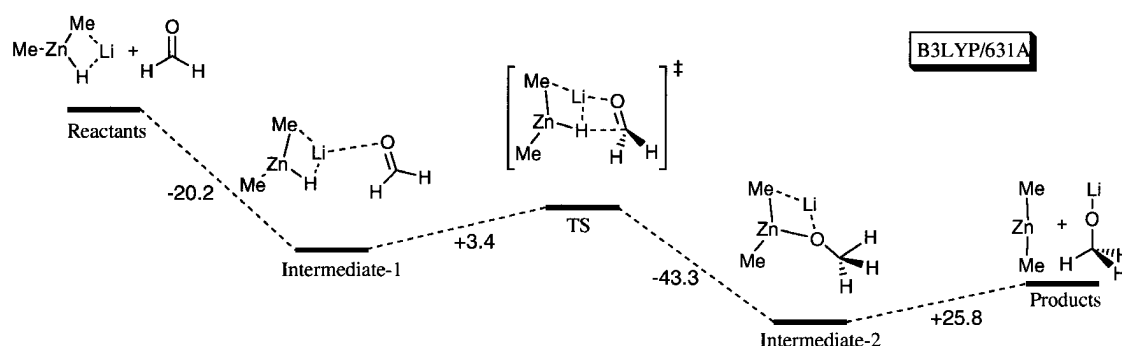


Fig. 13. Energy Diagram in Reduction of H_2CO Using $\text{Me}_2\text{Zn}(\text{H})\text{Li}$ (Energy Changes are Shown in kcal/mol.)

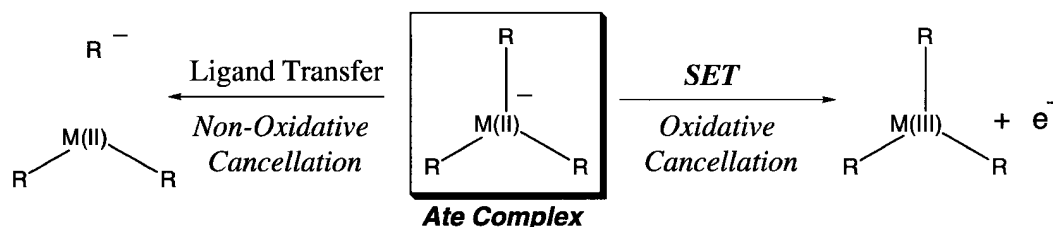


Fig. 14. Generalization of Reaction Pathways for Ate Complexes

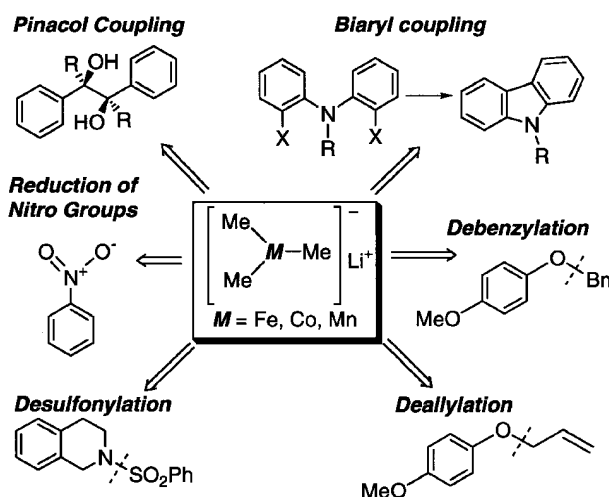


Fig. 15.

に応じた“tailor-made”な一電子移動試薬の開発の可能性を示している。

錯体はその中心金属自身の性格を中心として、金属を囲む配位環境や反応する相手の性質等から酸化的又は非酸化的解消を制御している。今回の一連の研究によって、亜鉛はアート錯体において、配位子転移反応のみを進行させ、コバルト、鉄及びマンガン錯体では、一電子移動反応のみが進行することが明らかとなった。生体内において、種々の金属が必

要である理由がここにある。

おわりに

本研究を通して、金属アート錯体を取り囲む環境（配位環境）の変化・設計により酵素類似の高選択的な反応（機能制御）を行うことが可能であることを明らかにすることができた。

錯体化学は、金属の種類や配位子の組み合わせにより無限の可能性を秘めている。生物化学的、物理化学的、材料化学的に数々の有用な金属錯体が合成されてきている現在、より一層基礎的、理論的錯体化学が重要になると思われる。今回得られた結果は、有機合成における有効な新手法を提供するだけでなく、錯体の機能をデザインする上での新たな方法論を提案するものであると考えている。また、以上の研究の経験を基礎化学としてばかりでなく、金属錯体の医薬品への応用や金属酵素に対する阻害剤のデザインなど、広く金属の関与する生物・化学分野における研究へと発展させたいと考えている。有機化学によって生体内現象の解明及び制御が行えることを信じている。

最後に、本研究を行うにあたりご指導頂いた東北大学大学院薬学研究科 坂本尚夫教授、根東義則教授、三浦隆史講師、東北大学科学計測研究所 宇田川康夫教授、立教大学理学部 常盤 広明助教授、

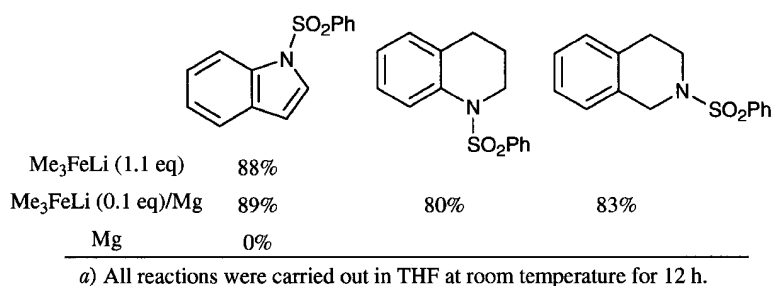


Fig. 16.

また、始終暖かく激励して下さった東京大学大学院薬学系研究科 首藤紘一名誉教授（現・国立医薬品食品衛生研究所所長）並びに共同研究者の皆様の多大なる貢献に対し深く感謝いたします。なお、本研究の一部は文部省科学研究費補助金奨励研究並びに第10回（1997年度）有機合成化学協会「研究企画賞」（萬有製薬）によって行われたものであり、併せて感謝いたします。

REFERENCES

- 1) a) Uchiyama M., Koike M., Kameda M., Kondo Y., Sakamoto T., *J. Am. Chem. Soc.*, **118**, 8733–8744 (1996); b) Uchiyama M., Furumoto S., Saito M., Kondo Y., Sakamoto T., *ibid.*, **119**, 11425–11433 (1997); c) Uchiyama M., Kondo Y., Miura T., Sakamoto T., *ibid.*, **119**, 12372–12373 (1997); d) Uchiyama M., Kameda M., Mishima O., Yokoyama N., Koike M., Kondo Y., Sakamoto T., *ibid.*, **120**, 4934–4946 (1998); e) Kondo Y., Shilai M., Uchiyama M., Sakamoto T., *ibid.*, **121**, 3539–3540 (1999).
- 2) a) Wittig G., *Quart. Revs.*, 191–210 (1966); b) Tochtermann W., *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, **5**, 351–375 (1966).
- 3) a) Nakamura E., Mori S., Nakamura M., Morokuma K., *J. Am. Chem. Soc.*, **119**, 4887–4899 (1997); b) Nakamura E., Mori S., Morokuma K., *ibid.*, **119**, 4900–4910 (1997); c) Nakamura E., Mori S., Morokuma K., *ibid.*, **120**, 8273–8274 (1998).
- 4) Book: a) Cowan, J. A., “Inorganic Biochemistry An Introduction, 2nd ed.,” Wiley-VCH, Inc., New York, 1997; b) Cotton F. A., Wilkinson G., “Advanced Inorganic Chemistry, 4th ed.,” John Wiley & Sons, Inc., New York, 1980, Part 4, Chapter 31; c) Voet D., Voet, J. G., “Biochemistry, 2nd ed.,” John Wiley & Sons, Inc., New York, 1995, Part 4, Chapter 23.
- 5) a) Snyder J. P., Spangler D. P., Behling J. R., Rossiter B. E., *J. Org. Chem.*, **59**, 2665–2667 (1994); b) Barnhart T. M., Huang H., Penner-Hahn J. E., *ibid.*, **60**, 4310–4311 (1995); c) Snyder J. P., Bertz S. H., *ibid.*, **60**, 4312–4313 (1995); d) Bertz S. H., Miao G., Eriksson M., *Chem. Commun.*, 815–816 (1996); e) Stemmler T. L., Barnhart T. M., Penner-Hahn J. E., Tucker C. E., Knochel P., Boehme M., Frenking G., *J. Am. Chem. Soc.*, **117**, 12489–12497 (1995).
- 6) a) Weiss E., *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, **32**, 1501–1523 (1993); b) Weiss E., Wolfrum R., *Chem. Ber.*, **101**, 35–40 (1968); c) Weiss E., Plass H., *J. Organomet. Chem.*, **14**, 21–31 (1968).
- 7) a) Kondo Y., Takazawa N., Yamazaki C., Sakamoto T., *J. Org. Chem.*, **59**, 4717–4718 (1994); b) Kondo Y., Matsudaira T., Sato J., Murata N., Sakamoto T., *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, **35**, 736–738 (1996); c) Kondo Y., Komine T., Fujinami M., Uchiyama M., Sakamoto T., *J. Comb. Chem.*, **1**, 123–126 (1999).
- 8) a) Petragnani N., “Tellurium in Organic Synthesis,” Academic Press, London, 1994.; b) Hiroy T., Morita Y., Inoue T., Kambe N., Ogawa A., Ryu I., Sonoda N., *J. Am. Chem. Soc.*, **112**, 455–456 (1990); c) Tucci F. C., Chieffi A., Comasseto J., *Tetrahedron Lett.*, **33**, 5721–5724 (1992).
- 9) a) Isobe M., Kondo S., Nagasawa N., Goto T., *Chem. Lett.*, 679–682 (1977); b) Tuck-

- mantel W., Oshima K., Nozaki H., *Chem. Ber.*, **119**, 1581–1593 (1986).
- 10) Nakao J., Inoue R., Shinokubo H., Oshima K., *J. Org. Chem.*, **62**, 1910–1911 (1997).
- 11) Smith J.G., *Synthesis*, 629–656 (1984).
- 12) a) Baldwin J.E., *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 734–736 (1976); b) Johnson C. D., *Acc. Chem. Res.*, **26**, 476–482 (1993).
- 13) a) Lynch J. E., Riseman S. M., Laswell W. L., Tschaen D. M., Volante R. P., Smith G. B., Shinkai I., *J. Org. Chem.*, **54**, 3792–3796 (1989); b) Paul P. P., Kirlin K. D., *J. Am. Chem. Soc.*, **113**, 6331–6332 (1991).
- 14) Hoskiss B. F., Robson R., *J. Am. Chem. Soc.*, **112**, 1546 (1990).
- 15) a) Davis A. P., “Methods of Organic Chemistry,” ed. by Helmchen G., Hoffmann R.W., Mulzer J., Schaumann E., Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 1995, Vol. E 21d, Chapter 2.3.3.1.; b) Mihály N., “Stereoselective Synthesis,” 2nd ed., VCH, Weinheim, 1995; c) Greeves N., “Comprehensive Organic Synthesis,” ed. by Trost B. M., Pergamon Press, Oxford, 1991, Vol. 8, Chapter 1.1.
- 16) For a review on the metal hydride reduction of the carbonyl compounds, *see: a)* Greeves N., “Comprehensive Organic Synthesis,” ed. by Trost B. M., Pergamon Press, Oxford, 1991, Vol. 8, Chapter 1.1 and references cited therein; *b)* Hajós A., “Complex Hydrides,” Elsevier, Amsterdam, 1979.
- 17) For the regioselective reduction of α,β -unsaturated carbonyl compounds, *see: Keinan E.*, Greenspoon, N., “Comprehensive Organic Synthesis,” ed. by Trost B. M., Pergamon Press, Oxford, 1991, Vol. 8, Chapter 3.5 and references cited therein.
- 18) For the regioselective reduction of epoxides, *see: Murai S.*, “Comprehensive Organic Synthesis,” ed. by Trost B. M., Pergamon Press, Oxford, 1991, Vol. 8, Chapter 4.4 and references cited therein.