

平成 22 年 5 月 1 日現在

研究種目： 若手研究(B)
 研究期間： 2007 ~ 2009
 課題番号： 19790003
 研究課題名(和文) 金属アト型塩基の持つ反応選択性の起源の解明と機能性芳香族構築化学への展開
 研究課題名(英文) Ate Base-Mediated Reactions: Origin of the Selectivity and Application for Creating Functional Aromatic Compounds
 研究代表者
 中 寛史 (NAKA HIROSHI)
 名古屋大学・物質科学国際研究センター・助教
 研究者番号：70431517

研究成果の概要(和文)：

物質合成において有機金属試薬の持つ反応選択性(官能基選択性や位置・立体選択性など)は最も大事な要素の一つであり、その詳細に関する深い理解は革新的な有機合成に不可欠です。本研究課題では理論と実験の両面から特に「アト型塩基」と呼ばれる有機金属試薬の持つ特異な反応性の起源を明らかにすると同時に、この塩基を応用することで重要な芳香族化合物の効率的合成法の開発を行いました。

研究成果の概要(英文)：

The origin of the selectivity of alkylamido ate bases in directed ortho metalation has been investigated by means of spectroscopic and theoretical methods. Furthermore, efficient methods for the construction of functionalized aromatic compounds have been developed using ate complexes as chemoselective bases.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2007年度	1,300,000	0	1,300,000
2008年度	900,000	270,000	1,170,000
2009年度	900,000	270,000	1,170,000
年度			
年度			
総計	3,100,000	540,000	3,640,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：薬学・化学系薬学

キーワード：有機反応学, 金属錯体化学

1. 研究開始当初の背景

有機金属試薬の持つ反応選択性(官能基選択性や位置・立体選択性など)の制御は効率的な有機合成反応を考える上で最も大事な要素の一つです。近年、金属アト型塩基と呼ばれる有機金属試薬では金属や配位子の種類・数を適宜調節することで、反応選択性に対する高度な制御が可能になることがわかってきました(*J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*,

3539-3540; *ibid.* **2002**, *124*, 8514-8515; *ibid.* **2004**, *126*, 10526-10527; *ibid.* **2006**, *128*, 8748-8750.など)。しかし、これらの試薬が高い反応選択性を示す起源(相互作用)の詳細には不明な点が多く残されていました。

2. 研究の目的

そこで本研究課題では理論および実験の両面からこれら金属アト型塩基が示す反応

選択性発現の起源の解明を第一の目的としました。特に、アルミニウムを中心金属に持つアルミニウムアート型塩基を重点的に検討しました。同時に、第二の目的としてこの知見を活かすことで、医薬品・材料分野で重要な官能基を有する芳香環・複素環化合物の構築を中心とした新合成反応の開発を目指しました。

3. 研究の方法

多核 NMR, *in situ* FT-IR, X 線結晶構造解析, 量子化学計算などの手法を用いて、金属アート型塩基および反応中間体の構造解明を行いました。これと平行して金属アート塩基を用いた官能基を含む芳香環・複素環のメタル化反応の開発を検討しました。

4. 研究成果

(1) 金属アート塩基の反応選択性の起源解明

まず、直接観測や計算化学的手法により、アルミニウムアート型塩基・反応中間体の構造と、反応機構の解明に取り組みました。その結果アルミニウムアート型塩基が芳香族化合物の水素引き抜き反応を効率的に進行させる理由や、亜鉛アート型塩基とは異なる種類の中間体を与えること、およびその理由を解明しました (図1-3, 文献③, ⑤)。

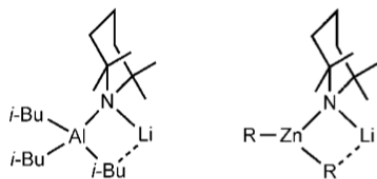


図1 アルミニウムアート型塩基 (左) と亜鉛アート型塩基 (右)

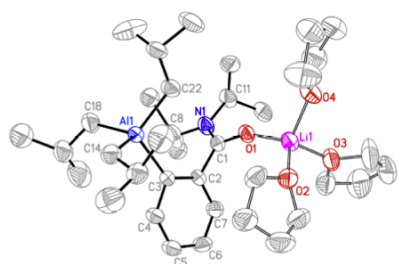


図2 X線結晶構造解析によって明らかになった、アルミニウムアート型塩基によって生成する芳香族アルミニウム化合物の構造

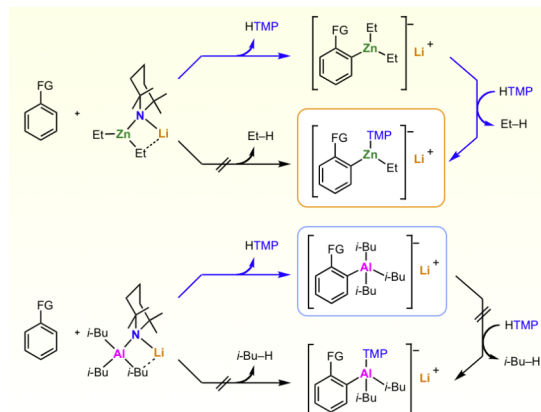


図3 亜鉛 (上) およびアルミニウム (下) アート型塩基が芳香族化合物の水素引き抜き反応を進行させる際の反応機構

以上の結果により、元素 (アルミニウムか亜鉛か) の配位数を使い分けることによって、速度論的もしくは熱力学的に有利な中間体の発生と制御が可能であることが示唆されました。これらの知見はより効率的な有機合成反応の設計指針として有意義であると考えられ、副反応を抑えて望みの反応選択性だけを示す有機金属試薬の論理的な開発や、保護基を必要としない有機合成に向けた研究展開に貢献できると考えられます。

(2) 機能性芳香族構築化学

以上の研究で得られた反応選択性に関する知見に基づき、新しい芳香環構築反応の検討を行いました。その結果、官能基共存性の高い芳香族メタル化反応の発見 (図4, 文献③-⑤) に加えて、フォスファゼン塩基を用いた触媒的な機能性芳香族化合物の構築法を見いだしました (図5, 文献②, *New. J. Chem.* 2010, 掲載決定)。

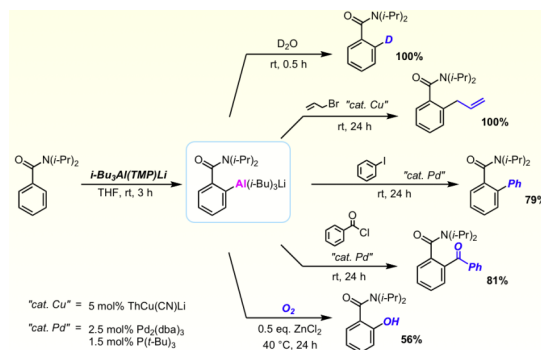


図4 アルミニウムアート型塩基を用いた芳香族メタル化反応

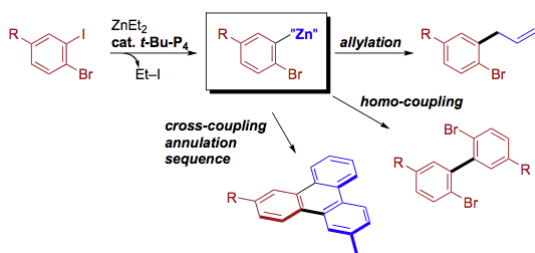


図5 フォスファゼン塩基触媒を用いた多置換芳香族化合物の合成

これらに関連して、塩基試薬であるフォスファゼン塩基をルイス酸と組み合わせることで触媒的不斉合成反応（文献①）を見いだしました。以上の成果は理論と実験による反応選択性についての研究から、合成反応開発へと展開した点で学術的な重要性が高いと考えられます。

5. 主な発表論文等

（研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線）

〔雑誌論文〕（計5件）

- ① **Chiral Bisphosphazides as Dual Basic Enantioselective Catalysts**, Hiroshi Naka, Nobuhiko Kanase, Masahiro Ueno, Yoshinori Kondo, *Chem. Eur. J.* **2008**, *14*, 5267-5274. (査読有)
- ② **Catalytic Deprotonative Functionalization of Propargyl Silyl Ethers with Imines**, Hiroshi Naka, Daiki Koseki, Yoshinori Kondo, *Adv. Synth. Catal.* **2008**, *350*, 1901-1906. (査読有)
- ③ **A Mixed Alkyl-amido Aluminate as a Kinetically Controlled Base**, Hiroshi Naka, James V. Morey, Joanna Haywood, Dana Eisler, Mary McPartlin, Felipe García, Hironaga Kudo, Yoshinori Kondo, Masanobu Uchiyama, Andrew E. H. Wheatley *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 16193-16200. (査読有)
- ④ **Suppressing the Anionic Fries Rearrangement of Aryl Dialkylcarbamates; the Isolation of a Crystalline ortho-Deprotonated Carbamate**, Felipe Garcia, Mary McPartlin, James V. Morey, Daisuke Nobuto, Yoshinori Kondo, Hiroshi Naka, Masanobu Uchiyama, Andrew E. H. Wheatley, *Eur. J. Org. Chem.* **2008**, 644-647. (査読有)
- ⑤ **On the Kinetic and Thermodynamic Reactivity of Lithium Di(alkyl)amidozincate Bases in Directed Ortho Metalation**, Yoshinori Kondo, James V. Morey, Jacqueline C. Morgan, Hiroshi

Naka, Daisuke Nobuto, Paul R. Raithby, Masanobu Uchiyama, Andrew E. H. Wheatley, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 12734-12738. (査読有)

〔学会発表〕（計29件）

- ① 中 寛史, 分子触媒に基づく自在変換化学, 北陸大学学術フロンティア特別講演会, 2010年1月29日, 北陸大学、金沢
- ② 中 寛史, Creating Functionalized Aromatic Compounds Using Ate Complexes, International Research Training Group "Complex Functional Systems in Chemistry" Muenster (GER) - Nagoya (JPN) Lectureship, 2010年1月21日, University of Muenster, Muenster, Germany
- ③ 中 寛史, 創薬化学を支える分子触媒の設計を目指して, 日本薬学会東海支部特別講演会, 2009年12月7日, 愛知学院大学薬学部、名古屋
- ④ 中 寛史, 分子触媒に基づく小分子の自在変換化学, 大学間連携事業 第5回物質合成シンポジウム 物質合成化学の新展開, 2009年11月19-20日, 京都大学宇治キャンパス、宇治
- ⑤ 中 寛史, 新規フォスファジド塩基の開発, 第35回反応と合成の進歩シンポジウム, 2009年11月16日-17日, 金沢
- ⑥ 中 寛史, 有機塩基触媒を用いるハロゲン亜鉛交換反応の応用, 第35回反応と合成の進歩シンポジウム, 2009年11月16日-17日, 金沢
- ⑦ 中 寛史, 分子触媒開発のための化学反応経路探索, 豊田理化学研究所 研究討論会「化学反応経路探索のニューフロンティア」, 2009年9月24-25日, 豊田中央研究所・豊田理化学研究所、長久手
- ⑧ 中 寛史, 新規フォスファジド塩基の合成, 第89回日本化学会春季年会, 平成21年3月27日, 日本大学船橋キャンパス
- ⑨ 中 寛史, フォスファゼン塩基触媒による多置換ピロール構築法, 日本化学会春季年会, 平成21年3月27日, 日本大学船橋キャンパス
- ⑩ 中 寛史, 有機塩基触媒を用いるハロゲン亜鉛交換反応とその応用, 日本薬学会第129回年会, 平成21年3月26日, 国立京都国際会館
- ⑪ 中 寛史, アルミニウムアート塩基の設計と機能, 平成20年度北陸大学学術フロンティア年次研究集会, 平成21年3月11日, 北陸大学薬学部
- ⑫ 中 寛史, 有機アルミニウム化合物の設計と機能, 北陸大学学術フロンティア・サテライトミーティング, 平成21年2月27日, シーパル須磨
- ⑬ 中 寛史, アート型塩基による芳香族化

- 化合物の官能基化, 物質合成研究機関関連事業第3回大学間連携若手フォーラム, 平成20年11月21日, 志賀島・福岡
- ⑭ 中 寛史, 有機超強塩基触媒を用いる芳香複素環のハロゲン亜鉛交換反応, 第38回複素環化学討論会, 平成20年11月21日, 福山ニューキャッスルホテル
- ⑮ 中 寛史, 新規フォスファジド P4 塩基の合成, 第34回 反応と合成の進歩シンポジウム, 平成20年11月4日, 京都テルサ
- ⑯ 中 寛史, キラルフォスファジド塩基触媒を用いた不斉 1,4- 付加反応, 第34回 反応と合成の進歩シンポジウム, 平成20年11月4日, 京都テルサ
- ⑰ 中 寛史, 有機超強塩基を用いたハロゲン亜鉛交換反応第47回日本薬学会東北支部大会, 平成20年10月26日, 岩手医科大学
- ⑱ 中 寛史, 新しい機能性フォスファジド塩基の合成第47回日本薬学会東北支部大会, 平成20年10月26日, 岩手医科大学
- ⑲ Hiroshi Naka, TMP-aluminate as a Chemoselective Base: Its Design, Function and Reaction Mechanism, The 6th joint seminar University of Münster - Nagoya University., 平成20年10月2日, 名古屋大学
- ⑳ 中 寛史, フォスファゼン塩基触媒を用いた機能性芳香族構築化学, 第6回次世代を担う有機化学シンポジウム, 平成20年5月31日, 日本薬学会長井記念ホール
- 21 中 寛史, 新しい有機リン塩基試薬の設計と機能, 北陸大学学術フロンティア・サテライトミーティング, 平成20年4月19日, 長浜ロイヤルホテル
- 22 Hiroshi Naka, Origin of the selectivity in directed ortho alumination of aromatic compounds mediated by TMP-aluminate, 235th ACS National Meeting, 平成20年4月6-10日 New Orleans
- 23 中 寛史, 芳香族化合物の直接アルミニウム化反応における反応機構, 日本化学会第88春季年会, 平成20年3月26-30日, 立教大学, 東京
- 24 中 寛史, フォスファゼン塩基触媒を用いた多置換ピロールの効率的合成法の開発, 第33回反応と合成の進歩シンポジウム, 平成19年11月5-6日, 長崎
- 25 中 寛史, フォスファゼン塩基を用いた

- 位置選択的ピロール誘導体合成法の開発, 第37回複素環化学討論会, 平成19年10月17-19日, 長野
- 26 中 寛史, ビスフォスファゼンリチウム錯体を用いたジアルキルマロネートの触媒的不斉共役付加反応, 第34回有機典型元素化学討論会, 平成19年12月13-15日, 大阪
- 27 Hiroshi Naka, Facile Synthesis of Multi-Substituted Pyrroles via Phosphazene Catalyzed Condensation, The 1st International Symposium on Synergy of Elements, 平成19年11月12-13日, 東京
- 28 中 寛史, 速度論的に制御されたアルミニウムアト塩基の化学選択性, 第54回有機金属化学討論会, 平成19年10月27-28日, 東広島
- 29 Hiroshi Naka, An Aluminum Ate Base: Its Design, Structure, Function and Reaction Mechanism, 14th IUPAC International Symposium on Organometallic Chemistry Directed Towards Organic Synthesis (OMCOS14), 平成19年8月2-6日, 奈良

[産業財産権]

○取得状況 (計1件)

名称: 高熱安定性を有する機能性フォスファジド

発明者: 中 寛史

権利者: 東北大学

種類: 特許

番号: 特開2010-30941

取得年月日: 2010年2月12日

国内外の別: 国内

[その他]

ホームページ等

<http://noy.chem.nagoya-u.ac.jp/>

6. 研究組織

(1)研究代表者

中 寛史 (NAKA HIROSHI)

名古屋大学・物質科学国際研究センター・助教

研究者番号: 70431517