

## 研究課題別評価

1 研究課題名: 金属アート錯体創製による芳香族化合物の多様化

2 研究者氏名: 内山 真伸

グループメンバー: 小林 稔(平成 14 年 4 月 ~ 平成 16 年 3 月)

3 研究の狙い:

ベンゼン環、ピリジン環、インドール環に代表される芳香族化合物は、生体における受容体や酵素などと医薬品・機能性分子との相互作用のキープレーヤーであることが近年の詳細な研究により分かってきた。芳香族化合物は、脂溶性に富み、かなり強固な構造をもつために、置換基の適切な方向性と疎水性結合(疎水場)を同時に提供し、レセプターや酵素などとの相互作用を可能とするためだと考えられている。しかしながら、高度に合成化学が発展した現在であっても、芳香族建築科学は未熟であり、機能性物質創製への展開が阻まれているのが現状である。芳香族化合物を自在に組み立てる斬新な合成法の開発は、我々有機化学者にとって急務な課題となっている。そこで、本プロジェクトでは、有機金属と理論化学を駆使して、新規な芳香族化合物を産み出す新建築方法の開発を目指した。

4 研究成果:

現在までに、芳香環上に直接金属を導入する方法や三重結合を作る方法などを開発し、不可能とされてきた芳香環上の隣り合う位置に連続して官能基を導入することを可能とした。その過程で、触媒的に水素転移や電子移動を引き起こすアート錯体なども偶然発見することができた。これらの反応は、芳香環が多く含まれる医薬品合成に特に威力を発揮した。さらには、一分子上に二つのアニオンを持つジアニオン型アート錯体を世界に先駆けて発見し、水中でのアニオン重合や置換位置を完全に制御して二重結合を作ることに成功した。

一方で、本研究では、理論計算を用いた反応経路解析・新反応設計にも積極的に挑んだ。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。アート錯体が関わる金属錯体の反応は現在の有機合成化学の一端を担っているが、遷移構造解析によって、反応性や選択性を制御する因子について、理論的一般化・錯体設計に対する提唱を行うことができた。今回の研究によって、金属錯体の化学は、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。

5 自己評価:

本プロジェクトでは、有機金属と理論化学を駆使して、新規な芳香族化合物を産み出す新建築方法の開発にいくつか成功した。この芳香族建築手法は、これまでの合成効率を格段に上げるもので大きく環境への負荷を減らすことが可能となった。これまで、芳香環上の金属化学は、有機リチウム試薬と Grignard 試薬の独擅場であったが、アート錯体を用いる反応によって多くの官能基との共存が可能となり、芳香族建築科学の可能性を一気に広げることができた。

近年の有機合成化学分野において、有機金属錯体を用いる効率的な新規反応探索の重要性は年々高まってきている。有機合成反応は、今後より高い反応効率(反応性)とともに高選択性が求められるであろう。万能かつ単一の試薬の設計は当然不可能であるから、それぞれの金属の特性を理解し、かつ適切な反応設計が必要となる。今回報告したアート錯体は、構造特性上、反応性・機能性を制御しうる部位を多く有するため、テーラーメイド型試薬として今後大い

に活躍できる錯体群である。

一方で、生命維持にも必須である金属は、その多くが金属錯体として働くことが知られており、金属錯体の分子レベルでの解明は単に合成化学上の意義にとどまらず、薬学・医学・工学分野においても重要な研究領域となりつつある。今回の理論計算を用いたアート錯体の機能解析は、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等にも示唆を与えるだろう。アート錯体を他の分野に応用することにも積極的に挑んでいる。世界に先駆けて発見した一分子上に二つのチャージが存在するジアニオン型錯体は、電池の電解質として、電池の軽量化、大容量化の可能性がある。また磁性や電導性なども大きく変わってくるかもしれない。現在、医薬品を含む様々な機能性分子への可能性を追求している。なにより、今回の成果によってこれまで不可能とされてきた物質群を作れるようになった。アート錯体を用いることで『反常識』であった化学が『常識』へと変わりつつある。

#### 6 研究総括の見解:

有機金属化学の手法で、斬新な反応性を有する亜鉛アート錯体を開発し、この利用が有用な有機合成手法となり得ることを示した。この結果によって、これまで入手が容易でなかった有用化合物の入手の道が開けた。また理論的手法により反応解析を行い、これを一般化可能な概念として提唱した。優れた業績であり、高く評価できる。理論的アプローチでは、吟味対象とはしなかった多くの他の可能性をどう位置付けるかが課題として指摘される。

#### 7 主な論文等: 論文

- 1) Generation of Functionalized Asymmetric Benzyne Using TMP-Zincates. Effects of Ligands on Selectivity and Reactivity of Zincates.  
Masanobu Uchiyama,\* Tomoko Miyoshi, Yumiko Kajihara, Takao Sakamoto, Yuko Otani, Tomohiko Ohwada, Yoshinori Kondo  
*J. Am. Chem. Soc.* **124**, 8514-8515 (2002).
- 2) Stereoselectivity of Superacid-Catalyzed Pictet-Spengler Cyclization Reactions  
Satoshi Nakamura, Masaru Tanaka, Tooru Taniguchi, Masanobu Uchiyama,  
Tomohiko Ohwada\*  
*Org. Lett.* **5**, 2087-2090 (2003).
- 3) 4*H*-1,2-Benzoxazines with Electron-withdrawing Substituents on the Benzene Ring. Synthesis and Application as Potent Intermediates for Oxygen-Functionalized Aromatic Compounds.  
Satoshi Nakamura, Masanobu Uchiyama, Tomohiko Ohwada\*  
*J. Am. Chem. Soc.* **125**, 5282-5283 (2003).
- 4) An Evaluation of Amide Group Planarity in 7-Azabicyclo[2.2.1]heptane Amides. Low Amide Bond Rotation in Solution.  
Yuko Otani, Osamu Nagae, Yuji Naruse, Satoshi Inagaki, Masashi Ohno, Kentaro Yamaguchi, Gaku Yamamoto, Masanobu Uchiyama, and Tomohiko Ohwada\*  
*J. Am. Chem. Soc.* **125**, 15191-15199 (2003).

- 5) Development of a Catalytic Electron Transfer System Mediated by Transition Metal Ate Complexes: Applicability and Tunability of Electron-releasing Potential for Organic Transformations  
Masanobu Uchiyama,\* Yotaro Matsumoto, Shinji Nakamura, Tomohiko Ohwada, Nagao Kobayashi, Natsuno Yamashita, Atsushi Matsumiya, Takao Sakamoto  
*J. Am. Chem. Soc.*, **126**, 8755-8759 (2004).
- 6) Mechanism and Ligand-transfer Selectivity of 1,2-Addition of Organozincate Complexes to Aldehyde  
Masanobu Uchiyama,\* Shinji Nakamura, Tomohiko Ohwada, Masaharu Nakamura, Eiichi Nakamura  
*J. Am. Chem. Soc.*, **126**, 10897-10903 (2004).
- 7) Regio- and Chemoselective Direct Generation of Functionalized Aromatic Aluminum Compounds Using Aluminum Ate Base  
Masanobu Uchiyama,\* Hiroshi Naka, Yotaro Matsumoto, Tomohiko Ohwada  
*J. Am. Chem. Soc.*, **126**, 11526-11527 (2004).
- 8) Chemoselective Silylzincation of Functionalized Terminal Alkynes Using Dianion-type Zincate (SiBNOL-Zn-ate): Regio-controlled Synthesis of Vinylsilanes  
Shinji Nakamura, Masanobu Uchiyama,\* Tomohiko Ohwada  
*J. Am. Chem. Soc.*, **126**, 11146-11147 (2004).
- 9) A New Chemoselective Anionic Polymerization Method for Poly(*N*-isopropylacrylamide) (PNIPAm) in Aqueous Media: Design and Application of Bulky Zincate Possessing Little Basicity  
Minoru Kobayashi, Yotaro Matsumoto, Masanobu Uchiyama,\* Tomohiko Ohwada  
*Macromolecules*, **37**, 4339-4341 (2004).
- 10) 活性プロトンと共存できるアニオン重合 (特集「意外性に富んだ高分子合成」)  
内山 真伸, *高分子*, **2004 (8)**, 600.
- 11) 計算科学が拓く次世代型反応設計～試薬のデザインから反応遷移状態のデザインへ～ 松本 洋太郎, 内山 真伸, *化学*, **2004 (5)**, 59, 64-65.

#### 特許

- 1) 特願 2002 - 169836・内山 真伸・トリ置換芳香族化合物の製造法・科学技術振興事業団・2002年6月11日
- 2) 特願 2002 - 169837・内山 真伸・トリハロ置換芳香族化合物の製造法・科学技術振興事業団・2002年6月11日
- 3) 特願 2002 - 169838・内山 真伸・ベンザイン化合物の新規製造法・科学技術振興事業団・2002年6月11日

#### 受賞

2002年 井上研究奨励賞

2003年 有機合成化学協会「研究企画賞」(第一製薬)

招待講演

- 1) 金属アート錯体の設計と機能, 千葉大学, 2002年6月
- 2) アート錯体の配位設計と機能発現～実験化学および理論計算からのアプローチ～, 依頼講演, 京都大学, 2004年12月
- 3) アート錯体の分子設計と機能 —元素を組み合わせる科学—, 京都大学(第2回有機元素化学セミナー), 2005年3月