

論文の内容の要旨

芳香環

論文題目：亜鉛アート錯体を用いる水素引き抜きの機構解析、および新規反応系の開発
^
反応

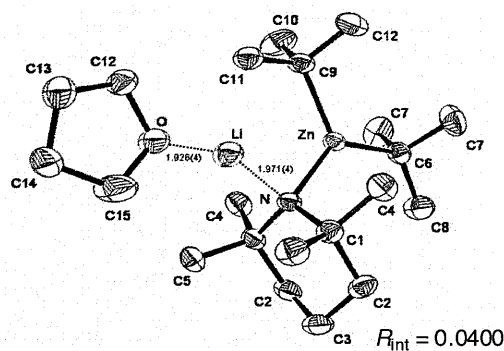
氏名：信藤 大輔

現代有機合成化学において、高い位置選択性、官能基選択性を持つ効率的な反応の開発は重要な研究課題の一つである。当研究室のグループは 3 配位、および 4 配位型の亜鉛アート錯体を開発し、水素引き抜き試薬や重合開始剤として従来用いられてきたアルキルリチウムなどよりも、それらが高い官能基選択性を有することを示してきた。しかしながら、それらの錯体の詳細な作用機序については不明な点が多かった。そこで筆者は、亜鉛アート錯体を用いる反応の機構解析を行うとともに、そこで得られた知見を活かして新規反応系の開発を行った。

(1) 亜鉛アート錯体を用いる芳香環の水素引き抜き反応の機構解析

ベンゼン環やピリジン環など、種々の芳香環上に様々な置換基を導入する反応は、有機合成化学において有用である。根東、内山らはこれまでに、ジアルキルアミド亜鉛アート錯体 ${}^t\text{Bu}_2\text{Zn}(\text{TMP})\text{Li}$ (1) を開発し、芳香環上に種々の置換基を位置選択的に導入できる官能基共存性の高いメタル化反応を報告している¹⁾。しかし、錯体の詳細な構造や塩基として働くのはアルキル部分かアミド部分かなど反応経路・機構については不明な点が多かった。一方、Mulveyらは近年、我々の錯体をモチーフとした ${}^t\text{Bu}_2\text{Zn}(\text{TMP})\text{Na} \cdot \text{TMEDA}$ (2) を開発し、 ${}^t\text{Bu}$ 基

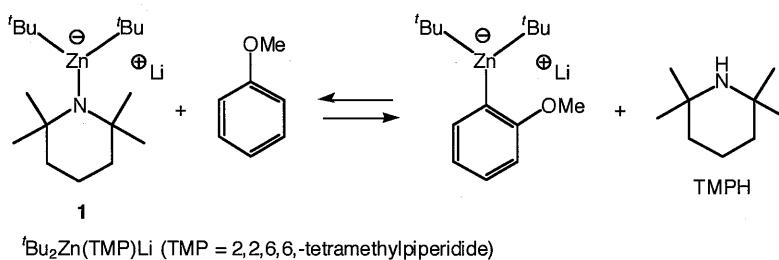
Figure 1.



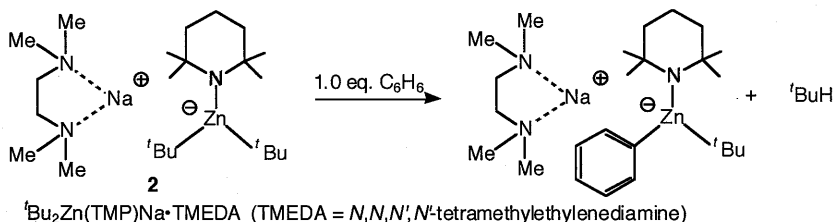
X-ray crystal structure of ${}^t\text{Bu}_2\text{Zn}(\text{TMP})\text{Li}$ (1)

が塩基として作用する可能性を示唆していた (Scheme 2)²⁾。そこで筆者は、各種 NMR、X 線結晶構造解析および計算化学を用いて、錯体 **1** を用いる芳香環上での水素引き抜き反応の機構解析を行った。種々検討した結果、^tBu₂Zn および対応するアミンのリチウムアミド体から錯形成を行い、結晶化溶媒として THF/ペンタンを用いたところアト錯体 **1** の THF 溶媒つきの単結晶を得ることに成功し、X 線結晶構造解析を行うことができた (Figure 1)。また、THF 溶媒中での NMR 測定により、錯体 **1** は溶液中においても結晶構造と矛盾のない非対称構造を有することがわかった。そこで、アニソールをモデル基質とし、NMR と計算化学とを駆使して反応機構解析を行った。その結果、錯体 **1** において塩基として働くのは ^tBu 基ではなく、アミド部分であること、本反応は平衡反応であることなどを明らかにできた (Scheme 1)³⁾。

Scheme 1



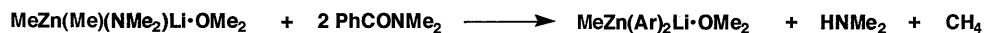
Scheme 2



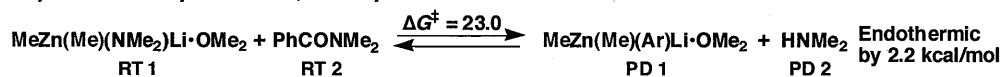
(2) 亜鉛アト錯体がポリ塩基として作用する芳香環の水素引き抜き反応の開発

亜鉛アト錯体 R₂Zn(TMP)Li は 2 つのアルキル基と 1 つのアミド基を有するため、最大でそれら 3 つの配位子が全て塩基として働く可能性、即ちトリ塩基として作用することが考えられる。原子効率の面からも、そのようなポリ塩基として作用する反応系の開発が望まれる。そこで、Scheme 3 のような段階的な反応機構を取りえるように亜鉛アト錯体や

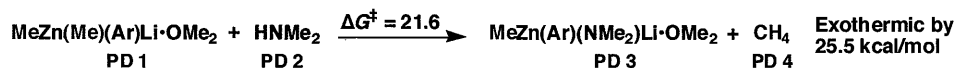
Scheme 3. Plausible reaction pathways modeled using DFT calculations at B3LYP/631SVP level (ΔG^\ddagger kcal/mol, Ar = 2-Me₂NCOC₆H₄)



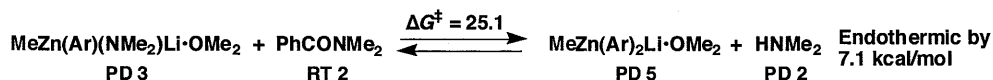
Stepwise orthodeprotonation; 1st step



Stepwise orthodeprotonation; 2nd step



Stepwise orthodeprotonation; 3rd step



基質、および反応条件を適切に設定すれば、そのような反応系を実現できるのではないかと考えた。DFT 計算によりモデル錯体 $\text{Me}_2\text{Zn}(\text{NMe}_2)\text{Li}$ (**RT 1**) と *N,N*-ジメチルベンズアミド (**RT 2**) とを用いて反応の活性化エネルギーを計算したところ (Scheme 3)、本反応は少なくとも速度論的にはアミド基による2回目のプロトン引き抜きが起きることが示唆された⁴⁾。

そこで、 $\text{Et}_2\text{Zn}(\text{TMP})\text{Li}$ と *N,N*-diisopropylbenzamide とを THF 中にて 1:1 のモル比で実際に反応させ、溶媒溜去後、ヘキサンから再結晶したところ、3つの配位子全てが芳香環に置き換わった構造 (Ar_3ZnLi) に THF が1分子配位した結晶を収率 36% で得ることに成功した (Figure 2)。これはこの種の亜鉛アート錯体がトリ塩基として作用したことを示す初めての例である。また、1-*N,N*-diisopropyl-naphthamide を基質として用いて反応させたときには、溶媒溜去後にトルエンから再結晶したところ、1つのアルキル基と1つのアミド基が芳香環に置換した構造 ($\text{Ar}_2\text{Zn}(\text{Et})\text{Li}$) に THF が2分子配位した結晶を得ることができた (Figure 3)。この場合、基質の嵩高さ故に1つのアルキル基が未反応のまま残ったものと考えられる。

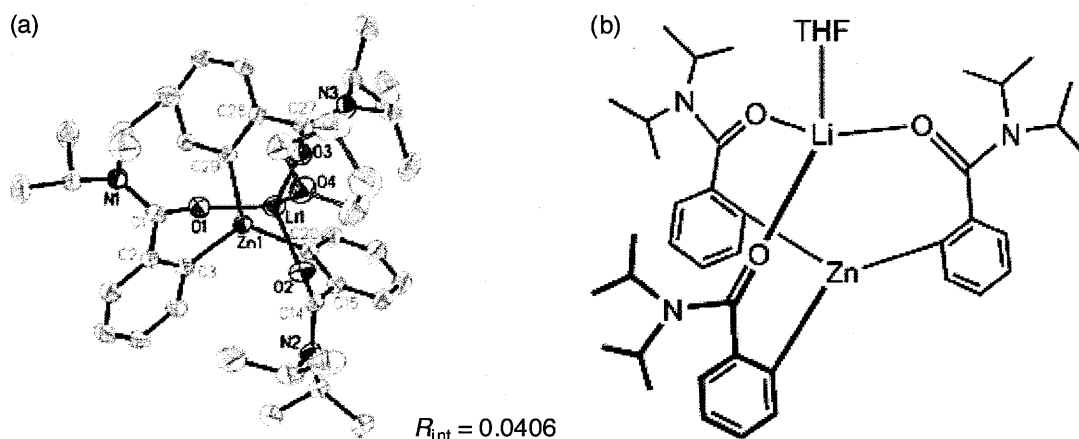


Figure 2. (a) X-ray crystal structure of Ar_3ZnLi , and (b) its chemical structure ($\text{Ar} = 2\text{-}^i\text{Pr}_2\text{NCOC}_6\text{H}_4$)

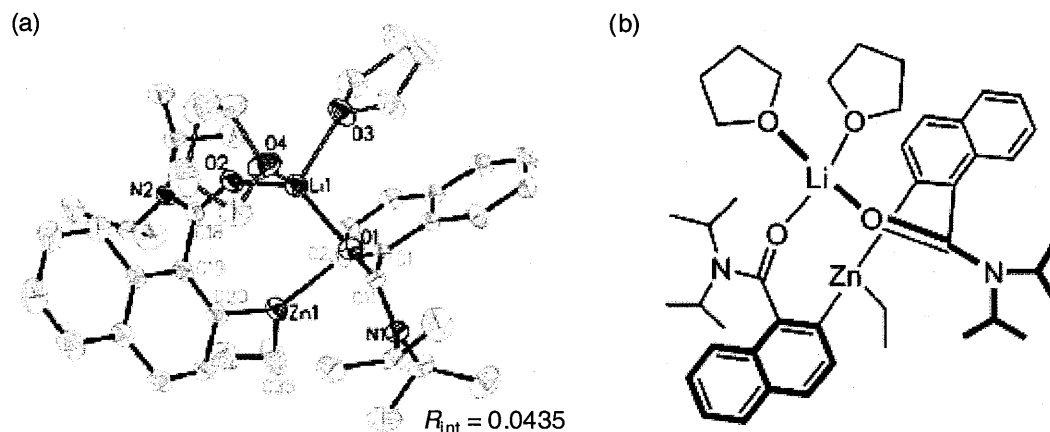
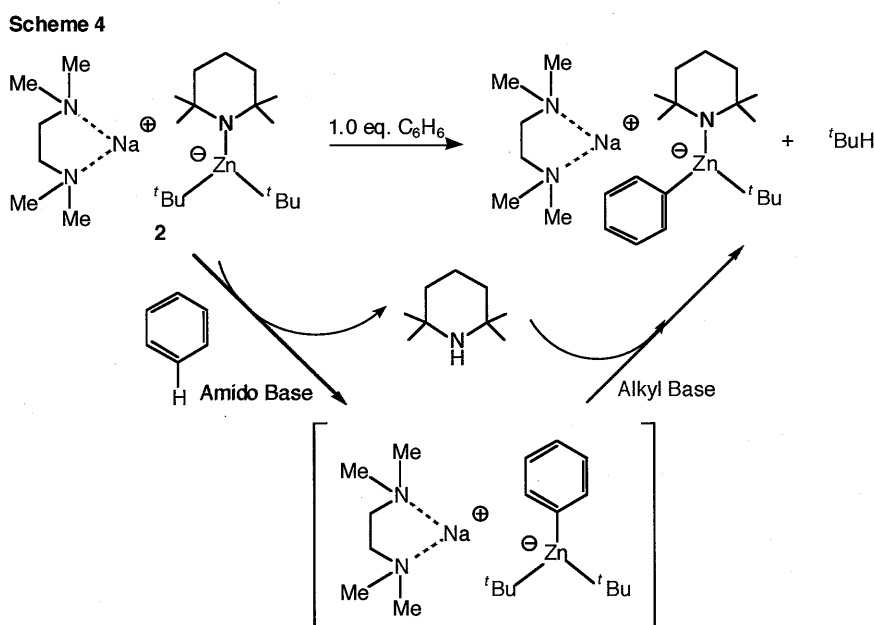


Figure 3. (a) X-ray crystal structure of $\text{Ar}_2\text{Zn}(\text{Et})\text{Li}$, and (b) its chemical structure ($\text{Ar} = \alpha\text{-}^i\text{Pr}_2\text{NCOC}_{10}\text{H}_6$)

一方、Mulvey らの報告している錯体 **2** について、そのモデル錯体 $\text{Me}_2\text{Zn}(\text{NMe}_2)\text{Na}\cdot\text{TMEDA}$ (**3**) を用いて DFT 計算にてベンゼンとの反応の機構解析を行ったところ、彼等の主張する一段階的な機構ではなく、最初にアミド部分がベンゼンのプロトンを引き抜き、次いで生じたアミンの酸性プロトンアルキル基が引き抜くという段階的な機構の方がエネルギー的に合理的だと示唆された (Scheme 4)⁵⁾。また、アミド配位子の方がアルキル配位子よりも反応性が高いのは、各々の反応性の軌道の配向性の違いに基づくものであるということや、TMEDA はアミド配位子の反応性の向上に寄与している可能性が高いことなどを明らかにすることができた。



(3) 亜鉛アート錯体を用いる新規アニオン重合反応系の開発

高分子を与える重合反応の開発は、様々な機能性高分子の創製にもつながることから合成化学における重要な研究分野の一つである。これまで当研究室では、活性プロトンを持つアクリル酸誘導体の重合に対し、四配位型の亜鉛アート錯体がプロトン性極性溶媒中において有効に機能することを既に報告している⁶⁾。しかし、得られるポリマーの分子量分布が広い、非プロトン性溶媒下で反応の進行が遅い、などの解決すべき課題も残っていた。

筆者は、反応機構解析のためラジカル阻害剤である HQME を添加して *N*-イソプロピルアクリルアミド (NIPAm) の重合反応の検討を行ったところ、望みの重合が進行することを見出した (Table 1: Run 2)⁷⁾。これは本重合反応がラジカル重合ではなく、アニオン重合であることを強く示唆している。また興味深いことに、HQME

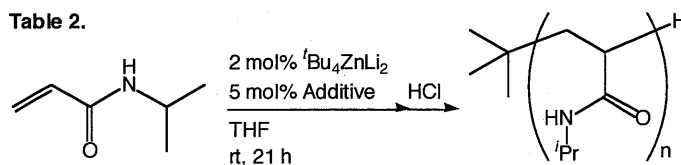
Table 1. Effect of Additives

Run	x	Additive	Solvent	Conditions	Yield (%)	M_w/M_n (M_n)
1	-	none	H_2O	rt, 3 h	92	2.72 (27,000)
2	10	HQME ^a	H_2O	rt, 3 h	74	1.24 (598,200) 1.25 (139,300)
3	-	none	THF	rt, 21 h	3	3.05 (2,000)
4	5	(RCOO) ₃ Fe ^b	THF	rt, 21 h	49	1.80 (4,200)

^a Abbreviation of hydroquinone monomethyl ether ($4\text{-HOC}_6\text{H}_4\text{OCH}_3$). ^b $\text{R} = \text{CH}_3(\text{CH}_2)_{16}$.

のようなフェノール性の弱いブレンステッド酸を添加することで分子量分布の幅が狭く (M_w/M_n の値が小さく) なることもわかった (Run 1 vs 2)。また、鉄のカルボン酸塩を用いることによって収率、分子量分布ともに大幅な改善が認められることが明らかとなった (Run 3 vs 4)。

そこで、更なる収率の向上と狭分子量分布性を目指して種々の添加物を加える検討を行ったところ、 $\text{Yb}(\text{OTf})_3$ が最も良い結果を与えることを見出した (Table 2: Run 6)。本反応系はルイス酸存在下、NIPAm のアニオン重合を行うことのできた初めての例である。



Run	Additive	Yield (%)	M_w/M_n (M_n)
1	none	3	3.05 (2,000)
2	CsClO_4	Trace	N.D. ^a
3	$\text{Mg}(\text{OTf})_2$	7	N.D. ^a
4	$(\text{RCOO})_3\text{Fe}^b$	49	1.80 (4,200)
5	$\text{Ni}(\text{OAc})_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$	52	2.32 (5,300)
6	$\text{Yb}(\text{OTf})_3$	90	1.51 (7,400)

^a Not determined. ^b $\text{R} = \text{CH}_3(\text{CH}_2)_{16}$.

[References]

- (1) (a) *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 3539; (b) *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 8514.
- (2) Mulvey, R. E. *et al.* *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 6184.
- (3) *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 8748.
- (4) *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 12734.
- (5) *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, ASAP. (DOI: 10.1021/jo701895z)
- (6) *Macromolecules* **2004**, *37*, 4339.
- (7) *Polym. Prepr.* **2006**, *55*, 510.