

[別紙 2]

審査の結果の要旨

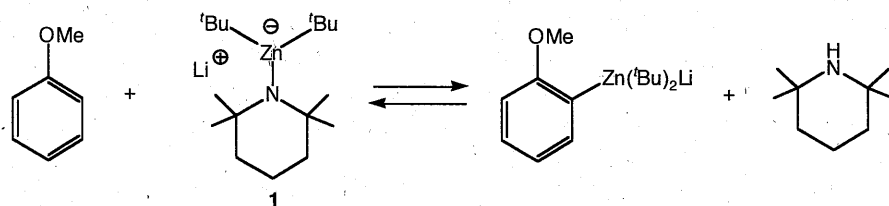
氏名 信藤 大輔

信藤大輔は「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、および新規反応系の開発」と題し、以下の研究を行った。

近年、反応性の官能基を保護することなく目的の変換反応を行える、官能基共存性の高い効率的な反応の開発が望まれている。また、計算化学は現象の理論的な解明に役立つことから、新たに有用な反応を開発していく上で有効な指針を与えてくれるものと期待されている。これまで、当研究室のグループは3配位型の亜鉛アート錯体を用いる芳香環の水素引き抜き反応、および4配位型の亜鉛アート錯体を用いる重合反応を報告しており、これらが従来にはない高い官能基共存性を有する反応であることを示していた。しかしながら、用いる錯体の詳細な作用機序については不明な点が多く残っていた。そこで信藤大輔は計算化学も活用しながら、これらの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。

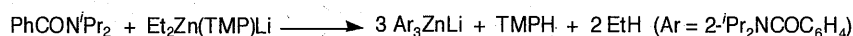
まず芳香環の水素引き抜き反応の機構解析と新規反応系の開発を行った。これまでその構造がわかっていなかった水素引き抜き試薬 $\text{Bu}_2\text{Zn}(\text{TMP})\text{Li}$ (1) が、非対称形の構造を有していることを X 線と NMR により明らかにした。また、アニソールをモデル基質とするこの試薬による芳香環の水素引き抜き反応の機構解析を実験と計算化学との両面から行い、この試薬は THF 中においてアルキル塩基としてではなくアミド塩基として働くことを明らかにした。さらに、このモデル反応が可逆な平衡反応であることを示すとともに、アミド基がアルキル基よりも反応性が高い理由の要因として、各々の反応性の軌道の配向性の違いが重要であると示唆する結果を得ることができた。

■ Deprotonation reaction mediated by 1



また、錯体 (1) のようなジアルキルアミド亜鉛アート錯体は最大でトリ塩基として作用できる可能性があることに着目し、DFT 計算を活用しながら原子効率のより高い反応系の探索を行った。そして、ベンズアミド誘導体に対して亜鉛アート錯体 $\text{Et}_2\text{Zn}(\text{TMP})\text{Li}$ を水素引き抜き試薬として用いたときに、この種の錯体がトリ塩基として作用することを X 線結晶構造解析により初めて明らかにすることができた。

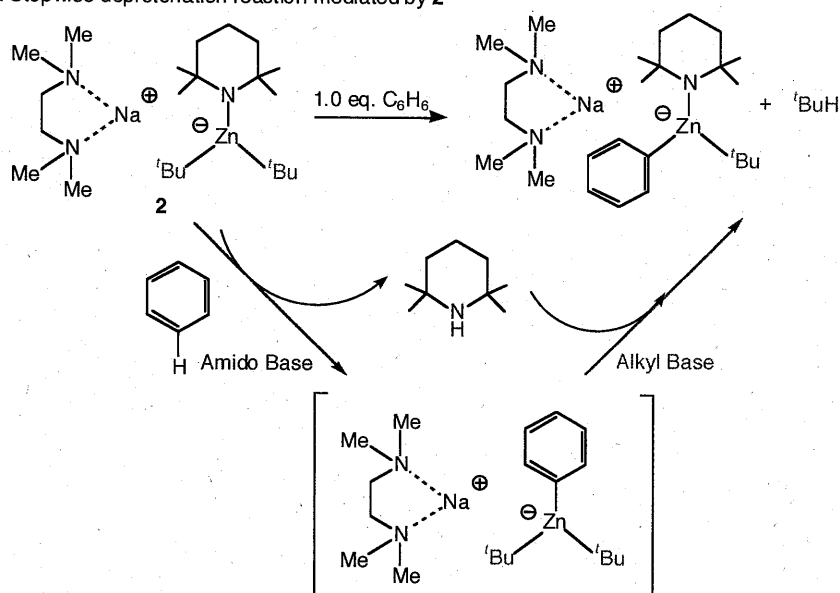
■ Tribasic reaction mediated by $\text{Et}_2\text{Zn}(\text{TMP})\text{Li}$



さらに、Mulvey らの報告している錯体 $\text{TMEDA} \cdot \text{Na}(\mu\text{-}^i\text{Bu})(\mu\text{-TMP})\text{Zn}(\text{Bu})$ (2) とベンゼンと

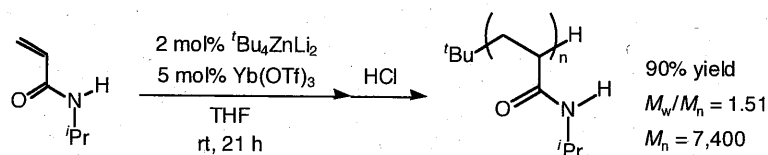
の反応についても、DFT 計算により機構解析を行った。そして、彼らの主張する 1 段階的な機構ではなく、最初にアミド部分がベンゼンのプロトンを引き抜き、次いで生じたアミンの N-H プロトンをアルキル基が引き抜くという段階的な機構の方がエネルギー的に合理的だと示すことができた。また、TMEDA 配位子は錯体のアミド基の反応性を向上させる役割を担っている可能性の高いことが示唆されることがわかった。ここで得られた知見を活かすことで、医薬品化合物にも多く含まれる芳香族化合物群の水素引き抜き反応に対して、さらに優れた選択性、反応性を持つ試薬の設計、開発が期待される。

■ Stepwise deprotonation reaction mediated by 2



また、重合反応の機構解析と新規反応系の開発も行った。4 配位型の亜鉛アート錯体 ${}^t\text{Bu}_4\text{ZnLi}_2$ を用いる *N*-isopropylacrylamide (NIPAm) の重合反応の反応様式を明らかにするべく、ラジカル阻害剤を加える検討を行った。そして、この錯体を用いる NIPAm の重合反応はラジカル重合の機構ではなく、アニオン重合の機構で進行していることを示唆する結果を得た。また、この錯体と適切な添加剤とを組み合わせる新しい反応系を用いることにより、これまで重合反応を進行させることが困難だった非プロトン性の溶媒系においても、大幅な反応加速を起こせることを示した。さらに、添加剤により分子量分布の幅の制御も可能であることを明らかにした。ここで見出された反応系は、ドラッグ・デリバリー・システムの開発など様々な分野での応用研究がなされている機能性材料である Poly(NIPAm)、およびその類縁体を合成するための新たな方法論の一つとなることが期待される。

■ Polymerization of NIPAm using ${}^t\text{Bu}_4\text{ZnLi}_2$ and $\text{Yb}(\text{OTf})_3$ in THF



以上の業績は、薬学分野における有機金属化学の進歩に有意に貢献するものであり、博士（薬学）の授与に値するものと考えられる。