

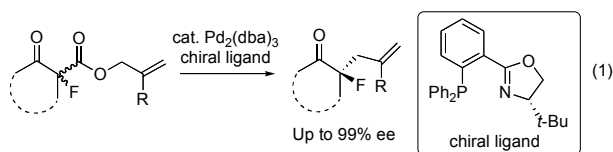
PHYSICAL ORGANIC CHEMISTRY

Annual Research Highlights

(1) "Synthesis of Chiral α -Fluoroketones via Catalytic Enantioselective Decarboxylation"

Optically active α -fluoroketones are important non-racemizable surrogates of α -chiral ketones in pharmaceuticals and have previously been synthesized by enantioselective fluorination of the corresponding ketones. But the scope of the known fluorination methods is still limited. We have developed a conceptually new approach to synthesize these compounds in high yields and with up to 99% ee from racemic α -fluoro- β -ketoesters possessing an carboallyloxy group by a palladium-catalyzed enantioselective decarboxylation/allylation reaction in the presence of a chiral phosphinoxazolines ligand (eq.1). The reaction likely forms first a palladium enolate on which new chirality is built under the influence of a chiral ligands, as summarized on the basis of the original Tsuji reaction mechanism.

The decarboxylative allylic substitution reaction is very effective for enantioselective synthesis of open-chain, cyclic, and aromatic α -fluoroketones. The reaction also provides a method for the construction of an all-carbon quaternary center with high enantioselectivity.



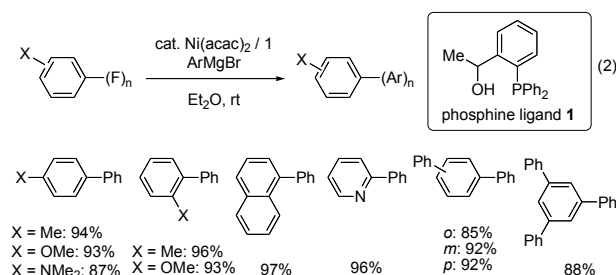
1.(1)-19) *Angew. Chem. Int. Ed.* **44**, 7248-7251 (2005).

(2) "Nickel-catalyzed Cross-coupling of Aryl Fluorides and Grignard Reagents via Ni/Mg Bimetallic Cooperation"

It has been generally accepted that the Group 10 metal-catalyzed cross-coupling reaction of an aryl or a vinyl halide with a main group organometallic reagent takes place via three-centered activation of the C(sp²)-X bond by the d¹⁰ metal atom, where the main group metal atom does not play any significant role. Our recent study on a much related reaction of the Group 11 d¹⁰ species, lithium diorganocuprate(I) suggested, however, the formation of an energetically preferred open transition state, where the lithium(I) atom activates the leaving group X to assist the C-X bond cleavage. Given the similarity of the Group 10 and 11 chemistry, we conjectured on such a synergistic scenario in the Group 10 catalysis.

Thus, we designed a new phosphine ligand **1** capable of holding nickel and magnesium atoms together so that the complex accelerates the nickel-catalyzed cross coupling reaction of Grignard reagents. With this ligand, we achieved the cross-coupling reaction with aryl

chlorides, aryl fluorides, and polychloro and polyfluoro aromatics that have been known as poor electrophiles in such reactions (eq. 2). Beside the high reactivity, this catalysis shows intriguing chemoselectivity; that is, aryl fluorides react faster than triflates or sulfides.

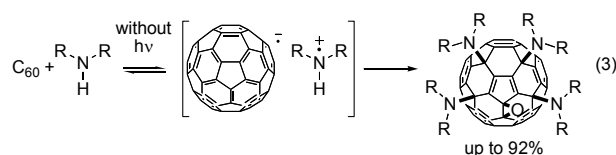


1.(1)-22) *J. Am. Chem. Soc.* **127**, 17978-17979 (2005).

(3) "Regioselective Oxygenative Tetraamination of [60]Fullerene"

Functionalization of fullerenes and carbon nanotubes is fundamental and important subject for the application of these carbon clusters. We have developed a reaction of [60]fullerene with a variety of a secondary aliphatic amines in 20% v/v dimethylsulfoxide in chlorobenzene under an atmospheric pressure of molecular oxygen which allows regioselective introduction of four amino groups and one epoxide group around one pentagon of the fullerene molecule in good to high yield (eq. 3). This new synthesis of tetraaminofullerene epoxide can be carried out with a simple procedure on a multi-gram scale at room temperature and affords a variety of functionalized fullerene derivatives.

Near infrared analysis of the reaction indicated equilibrium formation of [60]fullerene radical anion (C₆₀^{•-}) that persists at least for two weeks in the absence of molecular oxygen, but reacts immediately with oxygen to give the tetraaminofullerene epoxide. The Benesi-Hildebrand analysis of the concentration dependency of the near infrared absorption indicated that a [C₆₀^{•-} piperidine⁺] radical ion pair is formed with an equivalent constant of $K = 0.62 \pm 0.02 \text{ M}^{-1}$ at 25 °C. This and other lines of evidence suggest that the oxygenative amination reaction involves C₆₀-mediated reduction of molecular oxygen by the amine. The electron transfer to C₆₀ was therefore accelerated by the presence of Lewis basic DMSO. The favorable effect of DMSO was also applicable to other reactions.



1.(1)-6) *J. Org. Chem.* **70**, 4826-4832 (2005).

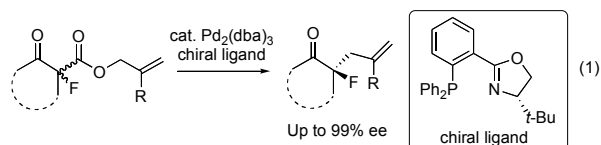
1.(1)-21) *J. Am. Chem. Soc.* **127**, 17148-17149 (2005).

1.(1)-23) *Org. Lett.* **7**, 5633-5635 (2005).

研究ハイライト

(1) エナンチオ選択的脱カルボニル-アリル化反応による光学活性 α -フルオロケトン合成

α -フルオロケトンはラセミ化しない α -キラルケトンとして重要な化合物である。この化合物はケトンのエナンチオ選択的フッ素化反応により合成されるが、基質の適用範囲が限られていた。そこで我々は、触媒量の不斉配位子とパラジウム触媒によって穏和な条件下で、 α -フルオロ- β -ケトカルボン酸のアリルエステル類が一段階で脱二酸化炭素とアリル化反応を行うという、新たな光学活性 α -フルオロケトン類の一般的合成法の開発に成功した(式1)。嵩高い t -Bu基を有するオキサゾリン部位とジフェニルホスフィノ基を有するキレート型不斉配位子を用い、THF中高希釈条件で反応を行うことで、光学純度最高99%で定量的に目的生成物を得た。本脱カルボニル-アリル化反応は、様々な α -フルオロケトンの合成のみならず、不斉四級炭素中心の構築にも有用である。

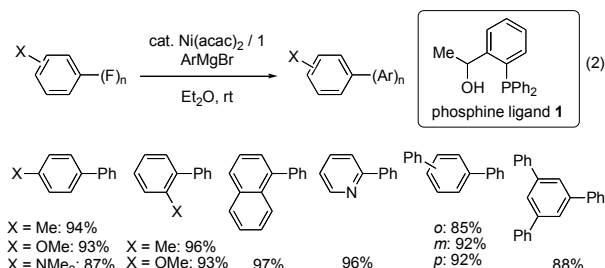


1.(1)-19) *Angew. Chem. Int. Ed.* **44**, 7248-7251 (2005).

(2) 遷移金属・典型金属協働作用に基づくクロスカップリング反応の設計

遷移金属触媒による有機ハロゲン化物と有機典型金属試薬のクロスカップリング反応は、有用な有機合成反応として広く研究されている。以前我々は有機銅アート錯体によるハロゲン化アルケニルの置換反応の機構に関する理論的研究を行い、炭素-ハロゲン結合の切断は、銅とリチウムによる協働的な結合活性化を経ることを発見した。そこで今回、銅(I)と等電子的であるニッケル(0)に着目し、遷移金属と典型金属の協働作用という新たな観点に基づく反応への展開を試みた。リン原子近傍にヒドロキシ基を有し、遷移金属と典型金属を同時に取り込みうる配位子1を設計・合成し、ニッケル触媒クロスカップリング反応に適用した結果、フッ化アリールとグリニャール反応剤とのクロスカップリング反応が著しく加速されることを確認した(式2)。一般に不活性な電子豊富フッ化アリールのカップリングや、ポリフッ化・塩化アリールの完全置換反応を効率良く行うことにも成功した。本触媒系は不

活性ハロゲン化アリールに対する高い反応性を示すのみならず、従来頻用されるニッケル二座ホスフィン錯体触媒とは異なる化学選択性を示すことも明らかとなった。

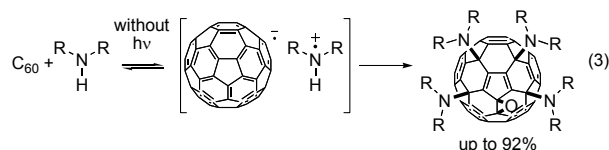


1.(1)-22) *J. Am. Chem. Soc.* **127**, 17978-17979 (2005).

(3) [60]フラーレンの酸化的テトラアミノ化反応

フラーレン類の化学修飾は、その可溶化・機能化を行う上で重要な手段である。以前我々は、フラーレンへのグリニャール反応剤の多重付加反応や親水性置換基の導入反応を開発し、各種誘導体を用いた応用研究を現在展開している。今回我々は新たに、第二級アミンと[60]フラーレンとを大気下で反応させることによりアミノ基が四重付加したエポキシフラーレン類を高収率で得る手法を開発した(式3)。

反応機構の考察のため、フラーレンとピペリジンを脱気溶媒中で混合し、近赤外スペクトルを測定したところ、フラーレンラジカルアニオン種($C_{60}^{\cdot-}$)の生成が認められた。本ラジカル種は脱気条件下では数週間安定であるが、酸素を作用させると、対応する生成物が速やかに生成する。また、近赤外吸収の濃度依存性に関する Benesi-Hildebrand 分析から、ラジカルイオン対の生成平衡定数は $K = 0.62 \pm 0.02 M^{-1}$ (25°C) と見積もられた。これらの結果から、本反応は分子酸素のアミンによる還元をフラーレンが媒介するという機構で進行していることが示唆される。フラーレンに対する電子移動がルイス塩基性の高い DMSO の添加により加速されることも見いだした。この効果は他の反応にも適用できる一般的現象である。



1.(1)-6) *J. Org. Chem.* **70**, 4826-4832 (2005).

1.(1)-21) *J. Am. Chem. Soc.* **127**, 17148-17149 (2005).

1.(1)-23) *Org. Lett.* **7**, 5633-5635 (2005).

1. 原著論文

(1) Refereed Journals

- 1) Y. Matsuo, A. Iwashita, and E. Nakamura, "Synthesis and Derivatization of Iridium(I)- and Iridium(III)-Pentamethyl[60]Fullerene Complexes", *Organometallics*, **24**, 89-95 (2005).
- 2) H. Isobe, S. Sota, J. W. Lee, H.-J. Kim, K. Kim, and E. Nakamura, "Supramolecular Modulation of Action of Polyamine on Enzyme/DNA Interactions", *Chem. Commun.*, 1549-1551 (2005).
- 3) W. Nakanishi, M. Yamanaka, and E. Nakamura, "Reactivity and Stability of Organocopper(I), Silver(I) and Gold(I) Ate Compounds and their Trivalent Derivatives", *J. Am. Chem. Soc.*, **127**, 1446-1453 (2005).
- 4) M. Yamanaka and E. Nakamura, "Thermodynamic and Kinetic Control in Selective Ligand Transfer in Conjugate Addition of Mixed Organocuprate Me(X)CuLi", *J. Am. Chem. Soc.*, **127**, 4697-4706 (2005).
- 5) H. Yorimitsu, Y. Murakami, H. Takamatsu, S. Nishimura, and E. Nakamura, "Ultra-rapid Synthesis and Bio-imaging of ¹⁵O-Labeled 2-Deoxy-D-glucose", *Angew. Chem. Int. Ed.*, **44**, 2708-2711 (2005); *Angew. Chem.*, **117**, 2768-2771 (2005).
- 6) H. Isobe, T. Tanaka, W. Nakanishi, L. Lemigre, and E. Nakamura, "Regioselective Oxygenative Tetraamination of [60]Fullerene. Fullerene-mediated Reduction of Molecular Oxygen by Amine via Ground State Single Electron Transfer in Dimethyl Sulfoxide", *J. Org. Chem.*, **70**, 4826-4832 (2005).
- 7) N. Yoshikai, T. Yamashita, and E. Nakamura, "Mechanism of Remote Conjugate Addition of a Lithium Organocuprate to a Polyconjugated Carbonyl Compound", *Angew. Chem. Int. Ed.*, **44**, 4721-4723 (2005).
- 8) I. Aprahamian, D. Eisenberg, R. E. Hoffman, T. Sternfeld, Y. Matsuo, E. A. Jackson, E. Nakamura, L. T. Scott, T. Sheradsky, and M. Rabinovitz, "Ball-and-Socket Stacking of Supercharged Geodesic Polyarenes: Bonding by Interstitial Lithium Ions", *J. Am. Chem. Soc.*, **127**, 9581-9587 (2005).
- 9) Y. Matsuo and E. Nakamura, "Syntheses, Structure, and Derivatization of Potassium Complexes of Penta(organo)[60]fullerene-Monoanion, -Dianion, and -Trianion into Hepta- and Octa(organo)fullerenes", *J. Am. Chem. Soc.*, **127**, 8457-8466 (2005).
- 10) M. Nakamura, S. Ito, K. Matsuo, and E. Nakamura, "Iron-Catalyzed Chemoselective Cross-Coupling of Primary and Secondary Alkyl Halides with Arylzinc Reagents", *Synlett*, **11**, 1794-1798 (2005).
- 11) R. H. Herber, I. Nowik, Y. Matsuo, M. Togano, Y. Kuninobu, and E. Nakamura, "Mössbauer Spectroscopy of Bucky Ferrocenes: Lattice Dynamics and Motional Anisotropy of the Metal Atom", *Inorg. Chem.*, **44**, 5629-5635 (2005).
- 12) S. C. Ammal, N. Yoshikai, Y. Inada, Y. Nishibayashi, and E. Nakamura, "Synergistic Dimetallic Effects in Propargylic Substitution Reaction Catalyzed by Thiolate-bridged Diruthenium Complex", *J. Am. Chem. Soc.*, **127**, 9428-9438 (2005).
- 13) M. Nakamura, K. Endo, and E. Nakamura, "A Modular Approach to α -Arylated Carbonyl Compounds via In(NTf₂)₃-Catalyzed Regioselective Addition of β -Ketoesters to 1,3-Diynes", *Adv. Synth. Catal.* (Coupling special issue), **347**, 1681-1686 (2005).
- 14) Y. Matsuo, K. Tahara, and E. Nakamura, "X-ray Crystallographic Characterization of Potassium Pentaphenyl[60]fullerene", *Chem. Lett.*, **34**, 1078-1079 (2005).
- 15) M. Nakamura, K. Endo, and E. Nakamura, "Indium Triflate-Catalyzed Vinylation of β -Ketoesters with

- Acetylene Gas”, *Org. Lett.*, **7**, 3279-3281 (2005).
- 16) S. Sato, H. Isobe, T. Tanaka, T. Ushijima, and E. Nakamura, “Three-component Synthesis of Polysubstituted Benzene Derivatives via Diels-Alder Reaction of Cyclopentadienone Acetal with Alkyne”, *Tetrahedron* (Multicomponent coupling special issue), **61**, 11449-11455 (2005).
 - 17) Q. Ying, J. Zhang, D. Liang, W. Nakanishi, H. Isobe, E. Nakamura, and B. Chu, “Fractal Behavior of Functionalized Fullerene Aggregates I. Aggregation of Two-handed Tetraminofullerene with DNA”, *Langmuir*, **21**, 9824-9831 (2005).
 - 18) R. Yuge, M. Yudasaka, J. Miyawaki, Y. Kubo, To, Ichihashi, H. Imai, E. Nakamura, H. Isobe, H. Yorimitsu, and S. Iijima, “Controlling the Incorporation and Release of C₆₀ in Nanometer-Scale Hollow Space inside Single-Wall Carbon Nanohorns”, *J. Phys. Chem. B*, **109**, 17861-17867 (2005).
 - 19) M. Nakamura, A. Hajra, K. Endo, and E. Nakamura, “Synthesis of Chiral α -Fluoroketones via Catalytic Enantioselective Decarboxylation”, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **44**, 7248-7251 (2005).
 - 20) T. Hatakeyama, S. Ito, M. Nakamura, and E. Nakamura, “Alkylation of Magnesium Enamimide with Alkyl Chlorides and Fluorides”, *J. Am. Chem. Soc.*, **127**, 14192-14193 (2005).
 - 21) Y. Matsuo, H. Isobe, T. Tanaka, Y. Murata, M. Murata, K. Komatsu, and E. Nakamura, “Organic and Organometallic Derivatives of Dihydrogen-encapsuled [60]Fullerene”, *J. Am. Chem. Soc.*, **127**, 17148-17149 (2005).
 - 22) N. Yoshikai, H. Mashima, and E. Nakamura, “Nickel-catalyzed Cross-coupling Reaction of Aryl Fluorides and Chlorides with Grignard Reagents under Nickel/Magnesium Bimetallic Cooperation”, *J. Am. Chem. Soc.*, **127**, 17978-17979 (2005).
 - 23) H. Isobe, A.-J. Chen, N. Solin, and E. Nakamura, “Synthesis of Hydrophosphorylated Fullerene under Neutral Conditions”, *Org. Lett.*, **7**, 5633-5635 (2005).

2. 総説・解説

- 1) ナノカーボンのバイオツールへの応用, 磯部寛之, 中村栄一, 「化学のフロンティア: ナノカーボンの新展開」, 化学同人, III部15章, p153-160 (2005).
- 2) 水溶性フラーレン, 磯部寛之, 中村栄一, 「DDS研究の現状と将来展望 (Pharm Tech Japan日本DDS学会創立20周年記念増刊号)」, じほう, 第9章, p172-175 (2005).
- 3) 水に溶けるカーボン: 水溶性フラーレン・ナノチューブの科学, 磯部寛之, 中村栄一, 「科学」, 岩波書店, Vol. 43, pp1260-1264 (2005).

4. その他

- 1) 「生体PET解析を可能にする酸素-15標識プローブ分子の超高速合成法」朝日新聞 (2005年4月5日), 日刊工業新聞, 日経産業新聞, 化学工業日報, 北国新聞 (北陸), 茨城新聞, 京都新聞などに掲載 (共同通信) (2005年3月31日), 東京大学理学部研究ニュース
- 2) 「フラーレンによる遺伝子の保護」日刊工業新聞 (2005年12月8日)