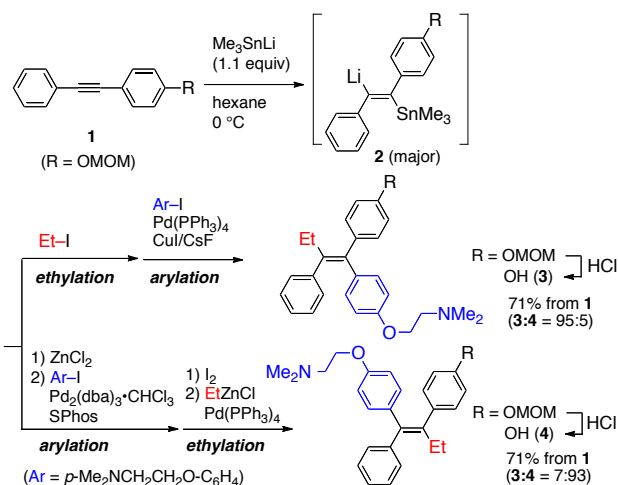


# PHYSICAL ORGANIC CHEMISTRY

## Annual Research Highlights

### (1) “Synthesis of tetrasubstituted alkenes via selective addition of trimethylstannyllithium to alkynes”

Selective synthesis of tetrasubstituted alkenes has been a long-standing challenge in organic synthesis. We found that addition of trimethylstannyllithium to a diarylalkyne occurs exclusively in an anti-fashion to afford the corresponding (2-stannylvinyl)lithium intermediate. The regioselectivity of this addition is controlled by steric and electronic property of the alkyne, and reaches up to >99:1. The bimetallic intermediate can be sequentially and stereospecifically transformed into a tetrasubstituted alkene as demonstrated by the stereoselective synthesis of 4-hydroxytamoxifen and its regioisomer (**Fig. 1**). Similarly, a tetraarylethene having different aryl groups can be also synthesized, and cyclized to afford a multi-substituted dibenzo[*g,p*]chrysene derivative via palladium-catalyzed arylation reaction.

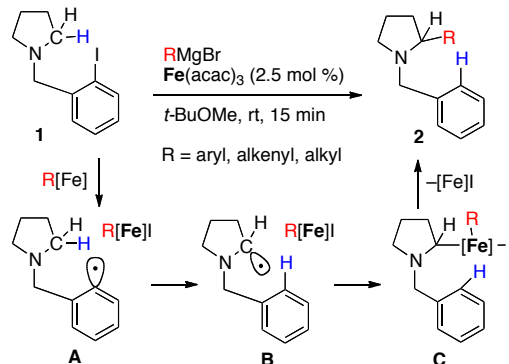


**Fig. 1** Selective synthesis of two regioisomers of hydroxytamoxifen.

1.(1)-16) *J. Am. Chem. Soc.*, **132**, 11854 (2010).

### (2) “Iron-Catalyzed $\alpha$ -Arylation of Aliphatic Amines via 1,5-Hydrogen Transfer”

Iron has been recently receiving much attention for catalysis, because it is ubiquitous, inexpensive and non-toxic. We achieved the  $\alpha$ -functionalization of aliphatic amines with aryl, alkenyl, and alkyl Grignard reagents by combining the radical behavior and the organometallic reactivity of iron. Thus, in situ-generated organoiron species transferred an electron to the “radical trigger” iodine group of **1**, and the resulting aryl radical **A** underwent fast 1,5-hydrogen transfer, followed by recombination and reductive elimination to give the functionalized amine **2** in excellent yield.  $\alpha$ -Functionalized amines are ubiquitous motifs in natural products and are of interest for medicinal chemistry.



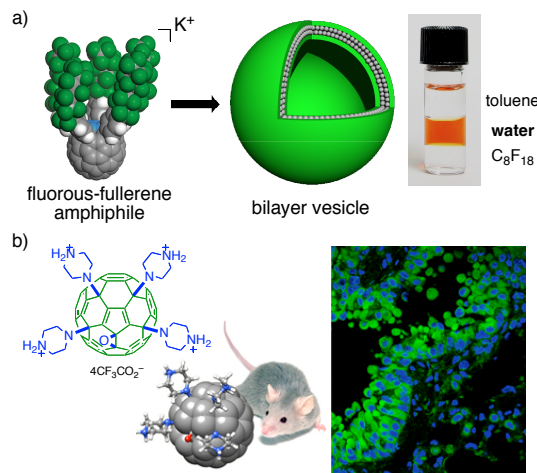
**Fig. 2** Iron-catalyzed  $\alpha$ -functionalization of aliphatic amines.

1.(1)-9) *J. Am. Chem. Soc.*, **132**, 5568 (2010).

### (3) “Self-assembly and biological functions of water-soluble fullerenes”

Fullerene amphiphiles form a variety of self-assembled structure in water and possess unique functions. We recently demonstrated that a fluoros fullerene amphiphile forms a vesicle in water, mediated by the cohesive power of fullerene (**Fig. 3a**). The hydrophobic fluoros moiety covers the vesicle surface, and vesicle solutions dissolve perfluorooctane. Unlike lipid vesicles, the fluoros vesicle is very robust and retains its spherical shape even on a solid substrate under high vacuum.

We also evaluated the efficacy of in vivo gene delivery by water-soluble fullerene TPFE (**Fig. 3b**). Delivery of EGFP on pregnant female ICR mice showed distinct organ selectivity compared with Lipofectin and higher gene expression. Delivery of insulin 2 gene to female C57/BL6 mice increased plasma insulin levels and reduced blood glucose concentrations. To note, no acute toxicity of TPFE was found, indicating the potential of TPFE-based gene delivery for clinical application.



**Fig. 3** (a) Nanometer-sized fluoros fullerene vesicle soluble in water. (b) In vivo gene delivery by cationic tetraamino fullerene TPFE.

1.(1)-4) *Angew. Chem. Int. Ed.*, **49**, 1665 (2010).

1.(1)-6) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **107**, 5339 (2010).

# 物理有機化学研究室

## 研究ハイライト

### (1) トリメチルスタンニルリチウムのアルキンへの選択的付加を用いた四置換アルケン合成

四置換アルケンは生理活性物質、機能性材料として重要な化合物群であり、その選択的合成法の確立は有機合成化学における長年の課題の一つである。我々はトリメチルスタンニルリチウムがアルキンにアンチ付加し、対応する(2-スタンニルビニル)リチウムを与えることを見出した。本反応はレジオ選択性も高い。選択性は、出発物質であるアルキンの立体的・電子的性質に依存し、最高で>99:1に及んだ。なお、得られた(2-スタンニルビニル)リチウムは、段階的な化学修飾により所望する置換様式をもつ様々な四置換アルケンへと誘導可能である。具体例として、2種類の水溶性ジベンゾ[g,p]クリセン誘導体も合成し、本反応の合成的有用性を実証した。

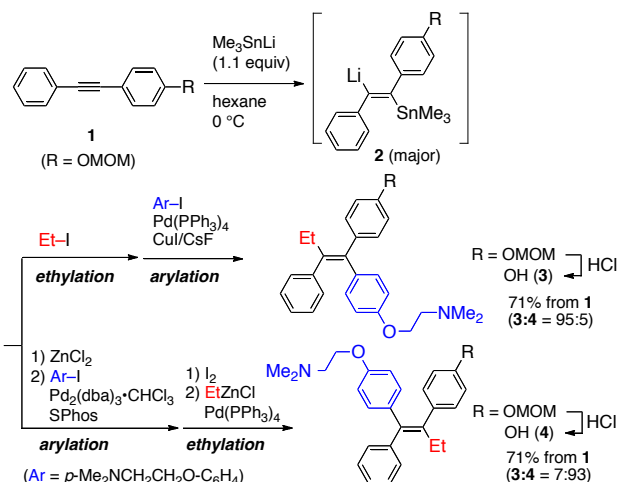


図1 スタンニルリチオ化を用いた2種類の水溶性ジベンゾ[g,p]クリセン誘導体の選択的合成

1.(1)-16) *J. Am. Chem. Soc.*, **132**, 11854 (2010).

### (2) 鉄触媒による1,5-水素転位を用いた脂肪族アミンの $\alpha$ 位置置換反応

鉄は地殻中に最も豊富に存在する遷移金属元素であり、また安価かつ無毒であることから、次世代の環境調和型有機合成に最も適切な元素として注目を集めている。我々は鉄触媒のラジカル的及び有機金属的反応性を用いることで、アリール、アルケニル、及びアルキルグリニャール試薬による脂肪族アミンの $\alpha$ 位置置換反応の開発に成功した。すなわち、反応系中で生成した有機鉄種からラジカル開始剤となる反応基質 **1** のヨード基への電子転位により生成したアリールラジカル **A** が1,5-水素転位を起こし、引き続きラジカル再結合、還元的脱離を経て修飾されたア

ミン **2** を高い収率で与えた。 $\alpha$ 位置置換アミンは天然物中によく見られる構造であり医薬品化学への応用が期待できる。

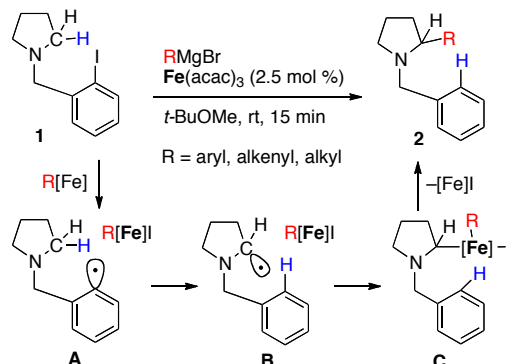


図2 鉄触媒によるアミン類の $\alpha$ 位置置換反応

1.(1)-9) *J. Am. Chem. Soc.*, **132**, 5568 (2010).

### (3) 水溶性フラーレンが形作る自己集合体と機能

化学修飾により水溶性を付与したフラーレンは、フラーレン同士の強い相互作用を駆動力とし、水中で様々な自己集合構造を形成する。我々は、パーフルオロアルキル基を結合したフラーレンが水中で直径30 nm程度の二重膜ベシクル構造を形成することを明らかにした(図3a)。このベシクルは疎水性の側鎖が水相側に向けた極めて特異な水溶性集合体であり、ベシクル表層への疎水性分子の結合が可能である。一方、TPFEと呼ばれる水溶性フラーレンがDNAとナノサイズ会合体を作ることを利用し、動物への遺伝子導入に成功した(図3b)。インスリン遺伝子をもつDNAをTPFEと共にマウスに静脈注射したところ、血中インスリン濃度が上がり、血糖の低下効果が見られた。TPFEは低毒性かつ大量合成が可能であり、新たな遺伝子導入法として期待される。

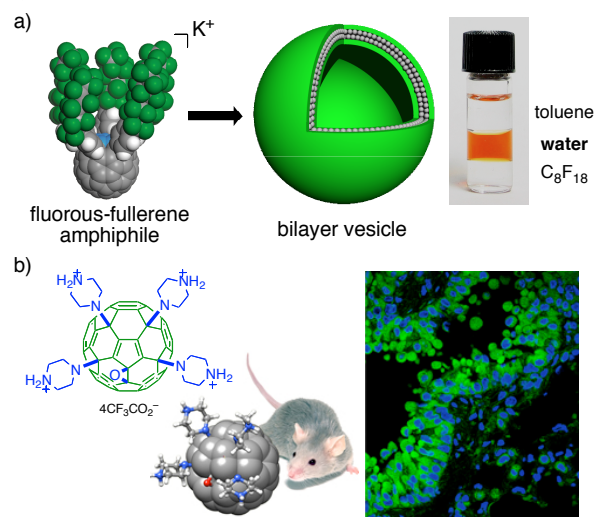


図3 (a)フルオラスフラーレンによる二重膜ベシクル形成 (b)アミノフラーレンTPFEによる動物への遺伝子導入

1.(1)-4) *Angew. Chem. Int. Ed.*, **49**, 1665 (2010).

1.(1)-6) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **107**, 5339 (2010).

## 1. 原著論文

### (1) Refereed Journals

- 1) K. Koshino, Y. Niimi, E. Nakamura, H. Kataura, T. Okazaki, K. Suenaga, and S. Iijima, "Analysis of the Reactivity and Selectivity of Fullerene Dimerization Reactions at the Atomic Level", *Nat. Chem.*, **2**, 117-124 (2010).
- 2) T. Chen, G.-B. Pan, H.-J. Yan, L.-J. Wan, Y. Matsuo, and E. Nakamura, "Substituent-Dependent Ordering of Adlayer Structures of Fullerene Derivatives Adsorbed on Au(111): A Scanning Tunneling Microscopy Study", *J. Phys. Chem. C*, **114**, 3170-3174 (2010).
- 3) N. Yoshikai, A. Matsumoto, J. Norinder, and E. Nakamura, "Iron-Catalyzed Direct Arylation of Aryl Pyridines and Imines Using Oxygen as an Oxidant", *Synlett*, 313-316 (2010).
- 4) T. Homma, K. Harano, H. Isobe, and E. Nakamura, "Nanometer-Sized Fluorous Fullerene Vesicles in Water and on Solid Surfaces", *Angew. Chem. Int. Ed.*, **49**, 1665-1668 (2010).
- 5) T. Fujino, N. Tsunaka, M. Guillot-Nieckowski, W. Nakanishi, T. Iwamoto, E. Nakamura, and H. Isobe, "Synthesis and Structures of Deoxyribonucleoside Analogues for Triazole-Linked DNA", *Tetrahedron Lett.*, **51**, 2036-2038 (2010).
- 6) R. Maeda-Mamiya, E. Noiri, H. Isobe, W. Nakanishi, K. Okamoto, K. Doi, T. Sugaya, T. Izumi, T. Homma, and E. Nakamura, "In Vivo Gene Delivery by Cationic Tetraamino Fullerene", *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **107**, 5339-5344 (2010).
- 7) Y. Matsuo, B. K. Park, Y. Mitani, Y.-W. Zhong, M. Maruyama, and E. Nakamura, "Synthesis of Ruthenium Pentamethyl[60]fullerene Complexes Bearing Monodentate Diphenylphosphino-methane, -ferrocene, and -butane Ligands", *Bull. Korean Chem. Soc.*, **31**, 697-699 (2010).
- 8) T. Fujita, Y. Matsuo, and E. Nakamura, "Reductive Benzylation of Dimetallo Hexaaryl[70]Fullerenes on the Equatorial Region", *Chem. Asian J.*, **5**, 835-840 (2010).
- 9) N. Yoshikai, A. Mieczkowski, A. Matsumoto, L. Ilies, and E. Nakamura, "Iron-Catalyzed C—C Bond Formation at  $\alpha$ -Position of Aliphatic Amines via C—H Bond Activation through 1,5-Hydrogen Transfer", *J. Am. Chem. Soc.*, **132**, 5568-5569 (2010).
- 10) Y. Matsuo, T. Ichiki, S. G. Radhakrishnan, D. M. Guldi, and E. Nakamura, "Loading Pentapod Deca(organo)[60]fullerenes with Electron Donors: From Photophysics to Photoelectrochemical Bilayers", *J. Am. Chem. Soc.*, **132**, 6342-6348 (2010).
- 11) Y. Matsuo, A. Muramatsu, J. Lu, and E. Nakamura, "Highly Soluble Penta[(alkyl)dimethylsilylmethyl][60]fullerenes and their Ruthenium and Palladium Complexes", *Chem. Lett.*, **39**, 342-343 (2010).
- 12) L. Ilies, J. Okabe, N. Yoshikai, and E. Nakamura, "Iron-Catalyzed, Directed Oxidative Arylation of Olefins with Organozinc and Grignard Reagents", *Org. Lett.*, **12**, 2838-2840 (2010).
- 13) H. Tsuji, K. Sato, Y. Sato, and E. Nakamura, "Benzophosphole Oxide and Sulfide for Thermally Stable Cathode Buffer Layers in Organic Thin-Film Photovoltaic Devices", *Chem. Asian J.*, **5**, 1294-1297 (2010).
- 14) L. Ilies, Y. Sato, C. Mitsui, H. Tsuji, and E. Nakamura, "Modular Synthesis of Polybenzo[b]silole Compounds for Hole-Blocking Material in Phosphorescent Organic Light Emitting Diodes", *Chem. Asian J.*, **5**, 1376-1381 (2010).
- 15) T. Gärtner, N. Yoshikai, M. Neumeier, E. Nakamura, and R. M. Gschwind, "Ligand Exchange Reactions in Cu(III) Complexes: Mechanistic Insights by Combined NMR and DFT Studies", *Chem. Commun.*, **46**, 4625-4626 (2010).
- 16) H. Tsuji, Y. Ueda, L. Ilies, and E. Nakamura, "Synthesis of Tetrasubstituted Alkenes by Stereo- and Regioselective Stannyllithiation of Diarylacetylenes", *J. Am. Chem. Soc.*, **132**, 11854-11855 (2010).
- 17) Z. Xiao, Y. Matsuo, and E. Nakamura, "Copper-Catalyzed Formal [4 + 2] Annulation between Alkyne and Fullerene Bromide", *J. Am. Chem. Soc.*, **132**, 12234-12236 (2010).
- 18) Y. Matsuo, S. Lacher, A. Sakamoto, K. Matsuo, and E. Nakamura, "Conical Pentaaryl[60]fullerene Thiols: Self-Assembled Monolayers on Gold and Photocurrent Generating Property", *J. Phys. Chem. C.*, **114**, 17741-17752

(2010).

- 19) C.-Z. Li, Y. Matsuo, and E. Nakamura, "Octupole-like Supramolecular Aggregates of Conical Iron Fullerene Complexes into a Three-Dimensional Liquid Crystalline Lattice", *J. Am. Chem. Soc.*, **132**, 15514-15515 (2010).
- 20) C.-Z. Li, Y. Matsuo, T. Niinomi, Y. Sato, and E. Nakamura, "Face-to-Face C<sub>6</sub>F<sub>5</sub>-[60]Fullerene Interaction for Ordering Fullerene Molecules and Application to Thin-Film Organic Photovoltaics", *Chem. Commun.*, **46**, 8582-8584 (2010).

## (2) その他

### 2. 総説・解説

- 1) E. Nakamura, N. Yoshikai, "Low-Valent Iron-Catalyzed C—C Bond Formation—Addition, Substitution, and C—H Bond Activation", *J. Org. Chem.*, **75**, 6061-6067 (2010). (Perspective)
- 2) E. Nakamura, H. Isobe, "In Vitro and in Vivo Gene Delivery with Tailor-designed Aminofullerenes", *Chem. Rec.*, **10**, 260-270 (2010).
- 3) 辻勇人：「電子共役系機能性物質のモジュラー合成」, 有機合成化学協会誌, **68**, 1057-1066 (2010).

### 3. 著書

- 1) 辻勇人：「ホモ接合有機 EL 素子材料」, 有機 EL 照明用材料の開発と評価技術（サイエンス&テクノロジー株式会社, 2010）, pp44-52.

## 4. その他

- 1) 毎日新聞（2010年1月11日）「原子の結びつき観察に成功」
- 2) 日刊工業新聞（2010年1月11日）「化学反応を可視化 新薬の分子設計に応用」
- 3) 毎日新聞（2010年2月23日）「ナノ微粒子、遺伝子運ぶ」
- 4) 日本経済新聞（2010年2月23日）「ナノ分子で遺伝子導入 糖尿病治療、負担軽減へ」
- 5) 日経産業新聞（2010年2月23日）「臓器細胞に遺伝子導入 毒性抑え効率高く」
- 6) 産経新聞（2010年2月23日）「フラーレンで遺伝子治療 安全、安価で体内に作用」