

平成 22 年 5 月 19 日現在

研究種目：基盤研究 (A)

研究期間：2007～2009

課題番号：19205013

研究課題名 (和文) 遷移金属による炭素-炭素結合の活性化

研究課題名 (英文) Activation of Carbon-Carbon Bonds by Transition Metals

研究代表者

村上 正浩 (Masahiro Murakami)

京都大学・大学院工学研究科・教授

研究者番号：20174279

研究成果の概要 (和文) : 化学的に不活性とされていた炭素-炭素結合を遷移金属を触媒として用いることにより切断することに成功し、新しい炭素骨格構築法を開発した。特にエナンチオ選択的に炭素-炭素結合を切断して不斉四級炭素を構築する手法へと展開した。具体的には、ベンジル位に四級炭素をもつ 6 員環状のベンゾラク톤をフェノール置換シクロブタノンから高いエナンチオ選択性で不斉合成した。さらに 3 位にアリール基をもつシクロブタノールから両ベンジル位に不斉 4 級炭素をもつインダン骨格を立体選択的に構築する反応を開発した。また、有機材料として興味を持たれるアズレンの新合成法を見出した。

研究成果の概要 (英文) : New carbon-carbon bond cleaving reactions catalyzed by transition metals were developed. Various carbon skeletons were constructed by utilization of these reactions. In particular, enantioselective cleavage of a carbon-carbon bond led to the formation of quaternary chiral carbon centers. For example, six-membered benzolactones having a chiral quaternary center at the benzylic position were synthesized with high enantioselectivity. Indane skeletons having chiral quaternary centers at both benzylic positions were constructed in a stereoselective manner from cyclobutanols with an aryl substituent at the 3-position. A new method to synthesize azulene derivatives, which were attractive as organic materials, was also developed.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2007 年度	19,000,000	5,700,000	24,700,000
2008 年度	9,800,000	2,940,000	12,740,000
2009 年度	9,800,000	2,940,000	12,740,000
年度			
年度			
総計	38,600,000	11,580,000	50,180,000

研究分野：化学

科研費の分科・細目：複合化学・合成化学

キーワード：炭素-炭素結合切断、炭素-炭素結合形成、遷移金属触媒、白金、多環芳香族炭化水素、アズレン、不活性結合活性化、環化異性化反応

1. 研究開始当初の背景

有機合成化学は、有機分子の変換法を駆

使して有用物質を合成する学問分野であり、物質化学の基盤として重要な役割を担っている。20世紀後半の合成手法の進展により、様々な有機官能基を選択的に変換させる反応、すなわち「望みのものだけ作る」反応に利用することが可能になっている。しかし、地球資源の枯渇や環境への負荷が深刻な問題になりつつある今、より原子効率の高い、直接的な分子変換反応の開発が必要とされている。

従来有機合成化学では、有機化合物の骨格を形成するために「炭素-炭素結合を生成させる」ことにもっぱら焦点が当てられていた。例えば、我が国主導で開発された各種のクロスカップリング反応は、現在生理活性物質から機能性材料まで様々な有機化合物の合成に欠かせない有用な炭素-炭素結合生成手法としての地位を確立した。本研究ではこのようなアプローチとは逆に「もし炭素-炭素単結合を意図したところで選択的に切断することが可能になれば、結合切断を経由する革新的な分子変換法の開発につながる」と考えた。「炭素間結合の切断」過程の有機合成化学におけるポテンシャルの高さは、炭素-炭素二重結合の切断を伴うオレフィンの交換反応、すなわちオレフィンメタセシス反応が天然有機化合物の全合成ルートのデザインにまで変革をもたらし、2005年のノーベル化学賞の受賞テーマとなったことから明らかである。しかし、炭素-炭素単結合の切断は炭素-炭素二重結合のそれと比べ格段に難しく、有機合成化学での実践的な応用性に関してはほとんど未開といってもよかった。申請者らは、1994年にロジウム触媒を用いてシクロブタノンの炭素-炭素結合を切断して水素化する反応を見出した。以来、遷移金属を触媒的に用いて炭素-炭素結合を切断することに取り組んできた。その結果、単に切断するだけでなく、立体化学を制御することも研究の視野に入ってきた。

2. 研究の目的

遷移金属を用いて炭素-炭素間の結合を切断し、有機金属活性種を実践的な有機合成反応に活用することを目的とした。不斉四級炭素は多くの天然物や生理活性物質に重要な構造モチーフとして含まれている。しかし、四級炭素周辺は立体的に極めて混み合っているために、これを構築することは困難であった。本研究では、効率的な不斉四級炭素構築法を開発することを1つの具体的な目標

として目指した。さらに切断する対象となる分子を4員環炭素骨格以外のもの、特に歪みのない基質分子へと拡張することを目的とした。開発した炭素-炭素結合の切断反応が機構的な観点から新しいことに加えて、有機合成的な有用性をもつことを示す目的で天然物などの有用物質の合成に応用することも試みた。以上のようなアプローチを通して、炭素-炭素結合切断反応の実用性を有機合成反応に求められる種々の要求を満たすべく水準に高めることを目的とした。

3. 研究の方法

対称分子の2つのエナンチオトピックな炭素-炭素結合の一方を、キラルなロジウム触媒を利用することによって選択的に切断し、不斉炭素を創出するという新しいタイプの不斉反応をデザインし、基質分子を合成した。まず、シクロブタノンの3位にフェニル基がオルト位で置換した基質化合物は、サリチルアルデヒドから合成した。ヒドロキシ基を保護し、次にウィッテッヒ反応でスチレン骨格を作る。続いてケテンとの[2+2]付加環化反応により四員環炭素骨格を構築し、最後に亜鉛で脱クロロ化を行い基質シクロブタノンを得た。こうして得られたシクロブタノンに対して種々のロジウム触媒系を試し、反応効率と不斉誘起の観点から最適化を行った。

3位にフェニル基を有するシクロブタノールは、置換スチレン誘導体に対してケテンとの[2+2]付加環化反応を利用し、シクロブタノンを合成し、これにグリニヤール反応剤を作用させて合成した。生じたジアステレオマーはカラムクロマトグラフで分離した。これに対して、種々の反応条件下でロジウム錯体を作作用させ、反応効率、ジアステレオ選択性、不斉誘起の観点から最適条件を探索した。

スピロペンタンは、以下のように合成した。ケトンに対してシクロプロピリデン基をウィッテッヒ反応で導入し、メチレンシクロプロパンとする。次にジブromoカルベン種の付加によりスピロ骨格を構築し、最後に亜鉛で還元してスピロペンタンを得た。こうして得たスピロペンタンに対して、一酸化炭素加圧下で種々の配位子をもつロジウム触媒を作作用させ、反応効率の最適化を行った。さらに、カルボニル化反応により生成したシクロペンテノン誘導体から、天然有機化合物であるβ-キュパレノン合成することを試みた。

2,2'-ジアルキニルビフェニルは次の2つの方法により合成した。オルト位にホルミル基を有するフェニルボロン酸とオルトプロモベンズアルデヒドのクロスカップリングにより、2,2'-ジホルミルビフェニルを合成し、次に両ホルミル基をコーリー・フックス法によりエチニル基に変換し、最後に菌頭反応によりアリール基をアルキニル末端炭素上に導入し対称2,2'-ジアルキニルビフェニルを得た。もう一つの合成法として、まずオルトアルキニルプロモベンゼンを合成し、このホモカップリングを銅を用いて行う合成経路も確立した。得られた2,2'-ジアルキニルビフェニルに対して種々の遷移金属と配位子の組み合わせを作用させ、どのような反応が起こるか調査した。

4. 研究成果

シクロブタノンの3位にフェノールがオルト位で置換した基質に対して、ヒドロキシロジウム触媒を作用させると、6員環状のベンゾラクトンが得られた。まずフェノール性水酸基がヒドロキシロジウムによって脱プロトン化され、ロジウムフェノキシドを与え、次にこれが分子内でシクロブタノンのカルボニル基に付加する。ロジウムシクロブタノラートの4員環部位がβ炭素脱離によって開環し、さらにアルキルロジウム種の加水分解によってベンゾラクトンとヒドロキシロジウム触媒を与える機構を想定することができる。ロジウムシクロブタノラートの開環過程で非対称化が起こるので、様々な不斉リガンドについて検討したところ、SEGPPOS 配位子が99%以上の極めて高いエナンチオ選択性を示した。フェニレン部位に様々な置換基を有する基質を用いても好収率、高選択的に生成物が得られた。シクロブタノンの3位が2置換の基質でも90%ee以上の選択性が観察できた。またロジウムシクロブタノラートが開環して生成する中間体で1,4-ロジウム移動が起こっていることが重水素ラベル化実験により明らかになった。そこで、1,4-ロジウム移動により生成していると考えられるアリールロジウム種を利用する目的でアクリロニトリルの存在下で同様な反応を行ったところ、ベンゼン環上でアクリロニトリルとの間に分子間で炭素-炭素結合が新たに生成した化合物を得ることができた。

3位にフェニル基を有するシクロブタノールに対してヒドロキシロジウム触媒を作用させるとインダノールが好収

率で得られることを見出した。まずヒドロキシ基がヒドロキシロジウムによって脱プロトン化され、ロジウムシクロブタノラートが生成する。次にβ炭素脱離により4員環炭素骨格が開環し、アルキルロジウム種を与える。次にロジウムが分子内でフェニル基上へ1,4転位してアリールロジウム種となり、これがさらに分子内でカルボニル基に付加してインダノールを与える機構を想定することができる。この反応には立体選択性が発現する過程が2つ含まれている。1つはβ炭素脱離により4員環炭素骨格が切断される過程であり、もう1つはアリールロジウム種が分子内でカルボニル基に付加する過程である。不斉配位子としてDIFLUORPHOSを用いた場合に89:11のジアステレオ選択性、99%eeのエナンチオ選択性(主ジアステレオマー)で生成物が得られた。この結果は、上記の2つの立体選択性の発現がいずれも不斉配位子によって制御されていることを示唆する。生成したインダノールは一方のベンジル位に三級アルコールとしての不斉4級炭素を、またもう一方のベンジル位に炭素のみからなる不斉4級炭素をもっており、構造的に興味ある化合物である。

また、スピロペンタノンの新しいカルボニル化反応を開発した。スピロペンタノンに対して一酸化炭素の存在下でロジウム/DPPP触媒を作用させたところ、シクロペンテノン誘導体が好収率で得られた。シス二置換スピロペンタンからはシスシクロペンテノンが、トランス二置換スピロペンタンからはトランスシクロペンテノンが生成し、立体特異的に反応が進行することがわかった。まず、最も立体的にすいている炭素-炭素結合がロジウムに酸化的付加することにより切断される。生成した4員環ローダサイクルに一酸化炭素が挿入して5員環ローダサイクルが生成する。次にもう一方のシクロプロパン環の炭素-炭素結合がβ炭素脱離により切断され、6員環のローダサイクルが生成する。還元的脱離によってシクロペンタン骨格ができ、最後に、エキソメチレン基がカルボニル基と共役するように異性化して生成物に至る機構が想定される。この反応について種々の不斉配位子の検討を行ったが、良好な不斉誘起を観測することはできなかった。次に、この反応の有用性を示すためにキュパレノンの合成に応用した。市販のアセトフェノン誘導体から出発して5段階でキュパレノンを合成することに成功した。

さらに、有機材料として興味が持たれているアズレン骨格を炭素-炭素結合の切断を経由して構築する方法を新しく開発した。2,2'-ジアルキニルピフェニルを二塩化プラチナの存在下で加熱したところ、5員環と7員環が融合したアズレン誘導体が生成した。アズレン骨格の生成は全く予期できなかったため、構造決定は単結晶を作製してX線構造解析で行った。機構に興味を持たれるが、現在次のような反応機構を推定している。まずプラチナがアルキニル基を活性化し、もう一方のアルキニル基の6-exo型の攻撃を誘起する。生じたビニルカチオンとアリール基が環化してノルカラジエン中間体を与える。ノルカラジエンの6員環炭素骨格が6 π 環状電子反応により開環し、アズレン骨格が生成したと考えられる。芳香環の炭素-炭素結合が切断されて7員環炭素骨格ができており、極めてユニークな反応といえる。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計8件)

- ① Masanori Shigeno, Taiga Yamamoto, and Masahiro Murakami, Stereoselective Restructuring of 3-Arylcyclobutanols into 1-Indanols by Sequential Breaking and Formation of Carbon-Carbon Bonds, *Chem. Eur. J.*, 15, 12929-12931, **2009**, 有
- ② Tomoya Miura, Motoshi Yamauchi, and Masahiro Murakami, Nickel-Catalysed Denitrogenative Alkyne Insertion Reaction of *N*-Sulfonyl-1,2,3-triazoles, *Chem. Commun.*, 1470-1471, **2009**, 有
- ③ Shinji Ashida, and Masahiro Murakami, Nickel-Catalyzed [4+2+2]-Type Annulation Reaction of Cyclobutanones with Dienes and Enynes, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, 81, 885-893, **2008**, 有
- ④ Takanori Matsuda, Tomoya Tsuboi, and Masahiro Murakami, Rhodium-Catalyzed Carbonylation of Spiropentanes, *J. Am. Chem. Soc.* 129,

12596-12597, **2007**, 有

- ⑤ Takanori Matsuda, Masanori Shigeno, and Masahiro Murakami, Asymmetric Synthesis of 3,4-Dihydrocoumarins by Rhodium-Catalyzed Reaction of 3-(2-Hydroxyphenyl)cyclobutanones *J. Am. Chem. Soc.* 129, 12086-12087, **2007**, 有

[学会発表] (計11件)

- ① Masahiro Murakami, Enantioselective Carbon-Carbon Bond Cleavage: Rhodium-Catalyzed Restructuring of 3-Arylcyclobutanols into 1-Indanols, Catalysis and Fine Chemicals 2009, 2009.12.16, Korea University (韓国)
- ② 重野 真徳、山本泰河、村上 正浩, enantioselective synthesis of 1-indanols by rhodium-catalyzed activation of a carbon-carbon bond、第56回有機金属化学討論会 2009.9.10 同志社大学(京都)
- ③ 山本泰河、重野真徳、村上正浩、ロジウム触媒による3-アリールシクロブタノールから1-インダノールへのエナンチオ選択的異性化反応、日本化学会第89春季年会(2009)、2009.3.27 日本大学(千葉)
- ④ 松田学則、ロジウム触媒による炭素-炭素結合切断反応の合成化学的利用、日本化学会第88春季年会(2008)、2008.3.27、立教大学(東京)
- ⑤ 重野真徳、松田学則、村上正浩、Rhodium-Catalyzed Asymmetric Synthesis of Lactones by Intramolecular Addition/Ring-Opening of Phenols to Cyclobutanones、第4回集積型合成国際シンポジウム (ISIS-4)、2007.9.23、滋賀
- ⑥ Takanori Matsuda, Tomoya Tsuboi, Masahiro Murakami, Synthesis of (\pm)- β -Cuparenone via Rhodium-Catalyzed Carbonylation of Spiropentane, 14th IUPAC Symposium on Organometallic Chemistry Directed Towards Organic Synthesis (OMCOS14)、2007.8.2-6、奈良

6. 研究組織

- (1) 研究代表者 村上 正浩
(Masahiro Murakami)
京都大学・大学院工学研究科・教授
研究者番号：20174279
- (2) 研究分担者 松田 学則
(Takanori Matsuda)
東京理科大学・理学部・講師
研究者番号：80359778