

令和 6 年 5 月 17 日現在

機関番号：14401

研究種目：挑戦的研究（萌芽）

研究期間：2022～2023

課題番号：22K19031

研究課題名（和文）原子状炭素等価体による炭素埋め込み反応の開発

研究課題名（英文）Development of single carbon atom doping reactions

研究代表者

鷹巣 守（Tobisu, Mamoru）

大阪大学・大学院工学研究科・教授

研究者番号：60403143

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 5,000,000円

研究成果の概要（和文）：N-ヘテロ環状カルベン（NHC）が、電氣的に中性な炭素種の中で最も電子数の少ない「原子状炭素」の等価体として機能することを実証した。すなわち、 α -不飽和アミドとN-ヘテロ環状カルベン（NHC）とを反応させたところ、 β -ラクタムが生成することを発見した。この反応では、NHCの2位の炭素原子が炭素源になっていること標識実験により確認し、導入された炭素のまわりに4つの共有結合を新たに一段階で可能であることを示した。炭素原子を用いる有機合成という新しいアプローチを開拓するものである。

研究成果の学術的意義や社会的意義

有機化合物において炭素は要となる元素です。有機化合物中で炭素原子は通常、結合の手を4本持つ状態で存在します。これに対して、炭素原子は、結合の手がなく、わずか4つの価電子しか持たない極めて不安定な化学種であり、それゆえ、化学反応での利用は実用的な観点からは達成されていませんでした。炭素原子が、化学反応に利用することができれば1つの炭素中心に対して4つの化学結合を形成可能であり、これまでにはない新形式の化学反応への応用が期待されます。

研究成果の概要（英文）：We have demonstrated that N-heterocyclic carbenes (NHCs) function as equivalents of "atomic carbons," the electrically neutral carbon species with the fewest electrons. Specifically, we found that the reaction of α -unsaturated amides with NHCs produces β -lactams. Labeling experiments confirmed that the carbon atom at the 2-position of the NHC acts as the carbon source. Remarkably, this reaction enables the formation of four new covalent bonds around the introduced carbon in a single step. This pioneering approach opens new avenues for organic synthesis using carbon atoms.

研究分野：有機合成化学

キーワード：N-ヘテロ環状カルベン 炭素原子

様式 C-19、F-19-1、Z-19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

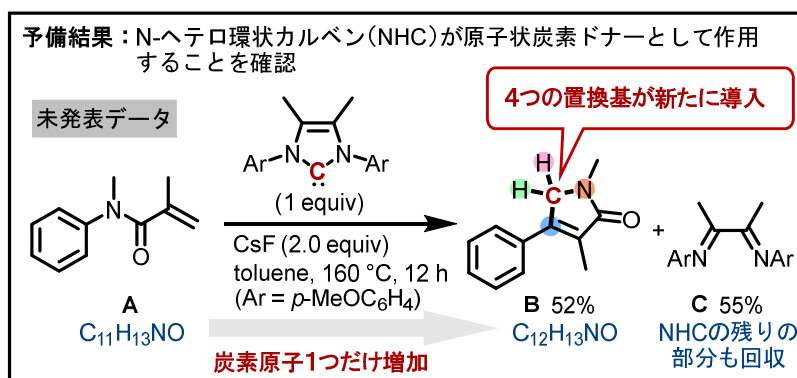
有機化合物において炭素は要となる元素です。有機化合物中で炭素原子は通常、結合の手を4本持つ状態で存在します。一方で、結合の手を3本しか持たないラジカル、2本しか持たないカルベン、1本しか持たないカルバインという化学種も知られています。これらの化学種は、手の数が少ないほど、より不安定となり制御して扱うことが困難です。一方で、手の数が少ない化学種の方が化学反応を通じて新たに形成できる結合の数は多く、特徴的な反応へと応用できます。ラジカル、カルベン、カルバインはそれぞれ、前駆体となる安定な化合物が開発されており、これらの不安定化学種を化学反応で活用する方法論が確立されています。これに対して、炭素原子は、結合の手がなく、わずか4つの価電子しか持たない極めて不安定な化学種であり、それゆえ、化学反応での利用は実用的な観点からは達成されていませんでした。炭素原子は、化学反応に利用することができれば1つの炭素中心に対して4つの化学結合を形成可能であり、これまでにはない新形式の化学反応への応用が期待されます。しかし、炭素原子の等価体として振る舞う適切な化合物がないことが課題となっていました。

2. 研究の目的

電気的に中性な炭素種の中で最も電子数の少ない「原子状炭素」の等価体として機能する分子の開発が本研究の目的である。本研究では、以下に示す計画に基づき原子状炭素等価体として機能するN-ヘテロ環状カルベン(NHC)およびその類縁体を開発し、4つの共有結合を一段階で形成する新しい有機合成反応(「炭素埋め込み反応」)の開発を目指す。

3. 研究の方法

NHCを求核触媒として利用する反応の検討中に、アミド **A** と申請者のグループで開発したNHCとを反応させたところラクタム **B** が生成することを発見した。この反応では炭素原子1つだけ増加していること、ジイミン **C** も等量生成したことから、NHCの2位の炭素が原子状炭素として生成物に取り込まれたとみなせる。本反応により炭素原子に新たに4つの共有結合が形成されている。この反応を基に、条件の最適化、基質適用範囲の調査、反応機構の解明を実施した。



本反応により炭素原子に新たに4つの共有結合が形成されている。この反応を基に、条件の最適化、基質適用範囲の調査、反応機構の解明を実施した。

4. 研究成果

(1) 反応条件の最適化

種々のNHCを不飽和アミドと反応させることにより炭素原子等価体としての反応性を比較検討した。その結果、窒素原子上にかさ高いアルキル基を持つNHCを用いた際に炭素原子埋め込み反応がより効率よく得られることが判明した。中でもシクロヘキシル基を持つICyを用いた時に生成物の収率が91%まで向上することがわかった(図1)。

Optimization of NHC

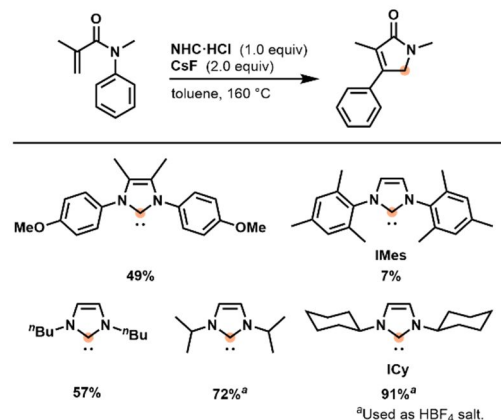


図1 NHCの効果

(2) 基質適用範囲の検討

この炭素原子埋め込み反応により、多様な α,β -不飽和アミドを対応する γ -ラクタムへと変換できる(図2)。臭化物、フッ化物、塩化物は本条件下で利用可能であり、これらのハロゲン基を持つ γ -ラクタムへのアクセスが容易になる。ベンゼン誘導体だけでなく、ナフチルおよびフルオレニル基を持つ置換ラクタムも本手法により合成可能である。窒素上の置換基に関しては、イソプロピル基、ベンジル基、p-メトキシベンジル基が適用可能であった。この炭素原子埋め込み反応はグラムスケール

でも実施することができる。

生成物の γ -ラクタムはそれ自体有用なモチーフであるが、古典的な有機反応によって、さらに様々な有用化合物に誘導体化することができる。例えば、9-BBNで還元するとピロール、水素添加の後、 LiAlH_4 で還元するとピペリジンへと誘導できる。さらに、ラクタム生成物の窒素原子のアルファ位のC-H結合は比較的酸性であるため、脱プロトン化/アルキル化によってこの位置に置換基を導入することができる。炭素原子埋め込み反応は、アロマターゼ阻害剤であるアミノグルテチミドの誘導体からの対応する γ -ラクタムへの変換にも応用することができた。

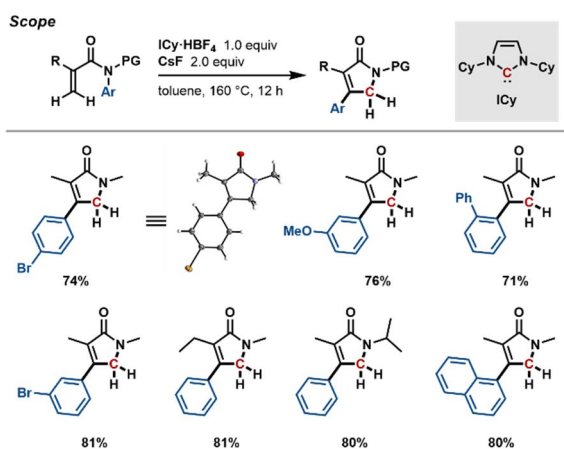


図2 基質の適用範囲

(3) 反応機構の解明

ICyの2位の炭素を ^{13}C で標識した化合物を用いて本炭素埋め込み反応を行ったところ、
-ラクタム生成物の窒素原子の1位のメチレン炭素が ^{13}C であることを確認した(図3)。この結果から、ICyが炭素原子等価体として作用していることが確かめられた。また、DFT計算により反応機構を検討したところ、NHCの不飽和

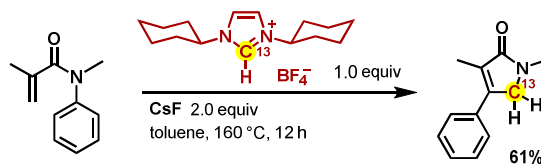


図3 同位体標識実験

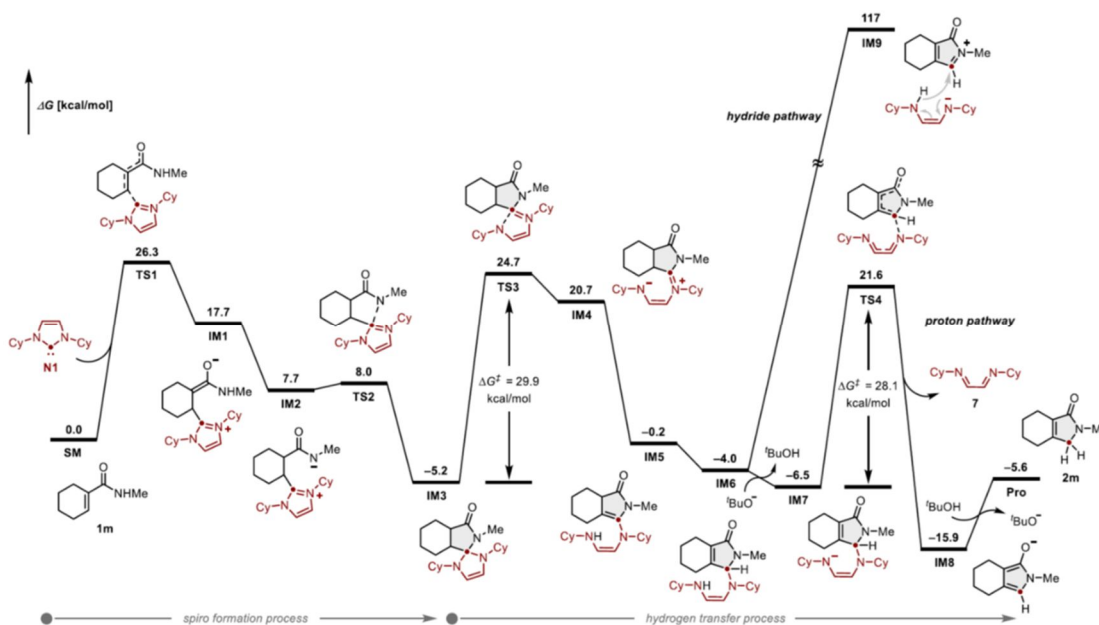
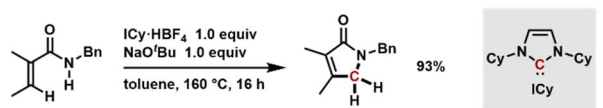


図4 DFT計算による反応機構解析

和アミドへの求核付加と続く分子内環化によるスピロ中間体IM3を経由して反応が進行していることが示唆された(図4)



(4) NH-アミド基質への展開

これまで窒素上にアリール基を持つ不飽和アミドに適用範囲が限定されていたが、種々検討の結果、位と位にともに置換基を持つ不飽和アミドでも炭素原子埋め込み反応が進行することを明らかにした。より入手容易なNHアミドを原料として利用でき、合成化学的な価値をより高めることに成功した。

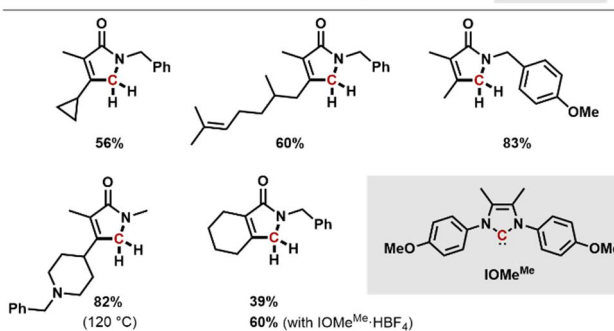


図5 NHアミドを用いる炭素埋め込み反応

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計2件（うち査読付論文 2件 / うち国際共著 0件 / うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 Kamitani Miharū, Nakayasu Bunta, Fujimoto Hayato, Yasui Kosuke, Kodama Takuya, Tobisu Mamoru	4. 巻 379
2. 論文標題 Single-carbon atom transfer to , -unsaturated amides from N-heterocyclic carbenes	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Science	6. 最初と最後の頁 484 ~ 488
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1126/science.ade5110	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Fujimoto Hayato, Nakayasu Bunta, Tobisu Mamoru	4. 巻 145
2. 論文標題 Synthesis of -Lactams from Acrylamides by Single-Carbon Atom Doping Annulation	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Journal of the American Chemical Society	6. 最初と最後の頁 19518 ~ 19522
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1021/jacs.3c07052	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計0件

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
---------------------------	-----------------------	----

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------