

科学研究費助成事業（基盤研究（S））公表用資料
〔平成30年度研究進捗評価用〕

平成27年度採択分
平成30年 3月13日現在

光と金属を用いる直截的分子変換手法の開発

Development of Molecular Transformations by Means of Light
and Metals Directing towards Straightforward Synthesis

課題番号：15H05756

村上 正浩 (Murakami Masahiro)

京都大学・大学院工学研究科・教授



研究の概要

有機合成化学には、医薬品や高機能材料に至るまで、社会が必要とする様々な有機化合物を合成するためのより良い手法を提供することが求められている。本研究ではより効率的に分子を変換する手法を開拓することを目指して、非極性 σ 結合の活性化を経る直截的分子変換反応の開発やアルキン・アルケンを起点とする直截的ワンポット多官能基化に取り組む。

研究分野：有機合成化学

キーワード：分子変換、光、触媒

1. 研究開始当初の背景

有機合成化学には、医薬品や高機能材料に至るまで、社会が必要とする様々な有機化合物を合成するためのより良い手法を提供することが求められている。社会がゆゆしきエネルギー問題や資源問題に直面している現在、多段階の官能基変換を経て目的化合物に至る従来型の合成経路を刷新することが喫緊の課題となっている。

2. 研究の目的

上記のような要請に応えるべく、本研究ではより直截的に分子を変換する手法を開拓する。すなわち、できる限り入手の容易な化合物から出発して、できる限り少ない工程と単離操作を経て目的化合物のみを選択的に得ることを可能にする新しい合成手法を開発することを目指す。

3. 研究の方法

本研究では光と金属触媒がもつ特性に着目して入手容易な分子を直截的に変換する斬新な合成手法を開拓する。とくに(1)非極性 σ 結合の活性化を経る直截的分子変換、(2)アルキンを起点とする直截的ワンポット多官能基化の二つの重点目標を設定して多角的に研究を推進する。

(1) 非極性 σ 結合の活性化を経る直截的分子変換

炭素-炭素結合や炭素-水素結合などの非極性 σ 結合はほとんどすべての有機化合物に普遍的に存在する。一般に熱力学的に安

定である上に、速度論的にも触媒・反応剤と相互作用することが困難であり、選択的に変換することは極めて難しい。しかし、逆にこれらを自在に反応させることができるようになれば、従来の多段階の官能基変換を経る合成経路を刷新できると期待される。本研究では、光と遷移金属触媒を併せて用いる独自のアプローチで、炭素-炭素単結合や炭素-水素結合を直截変換する反応を開発する。

(2) アルキンを起点とする直截的ワンポット多官能基化

アルキンは多様な誘導体が市販されているほか、様々な合成法が確立されており、最も入手容易な原料の一つである。そこでアルキンから出発して、炭素-炭素結合の生成や官能基の導入など複数の分子変換をワンポット（1つのフラスコ内）で連続的に行い、分子の複雑さ（molecular complexity）を一挙に増す変換手法を開発する。これによって、実用的な観点から強く求められている合成経路の短工程化と単離操作回数の削減を図る。

4. これまでの成果

(1)-1 パラジウム触媒による炭素-炭素結合と炭素-ケイ素結合の σ 結合メタセシス反応の開発

従来の合成化学では、主に反応性の高い極性 σ 結合（炭素-金属結合や炭素-ハロゲン結合）や π 結合の反応が用いられてきた。一方、有機化合物の骨格を形成する炭素-炭素や炭素-ケイ素 σ 結合は反応性に

乏しく、その切断が合成に用いられることはほとんどなかった。しかし、もし自在に切断して合成に供することができれば、骨格を直截変換する斬新で効率的な合成手法となりうる。本研究では、2つの骨格 σ 結合を切断して交換する形式の反応 (σ 結合メタセシス型反応) の開発に取り組み、パラジウム触媒の存在下で、ベンゾシクロブテノンのカルボニル炭素-アレーン炭素結合とシラシクロブタンの炭素-ケイ素結合が切断されて選択的に交換する反応を見出した。従来法では合成困難なケイ素を含む8員環のケトンが原子効率よく生成する効率的な反応である。

(1)-2 光のエネルギーを駆動力とするオルトアルキルフェニルケトンへの二酸化炭素固定化

二酸化炭素は熱力学的に安定であるため、単純な有機化合物との反応は熱力学的に不利になることが少なくない。通常、有機化合物に二酸化炭素を取り込むためには、高エネルギーな出発原料 (有機マグネシウム反応剤など) を用いられてきた所以である。本研究では、光のエネルギーを駆動力として、オルトアルキルフェニルケトンに常圧の二酸化炭素を取り込み、カルボン酸を合成する反応を見出した。塩基や還元剤は不要であり、単純に紫外光を照射するのみで進行する。太陽光でも問題なく進行する。形式的に炭素-水素結合間に二酸化炭素を挿入しており、熱力学的に不利な方向へ反応が進行している。光のエネルギーが駆動力となっている革新的な二酸化炭素固定化反応である。

(2) アルキンを原料とする多置換アミノアルコールの立体選択的合成

多数の立体中心を立体選択的に構築する手法の開発は近年の有機合成化学における重要な研究課題である。特に鎖状化合物の立体を制御することは難しく、効率的な手法の開発が望まれている。本研究では末端アルキンとスルホニルアジドから容易に調製される *N*-スルホニル-1,2,3-トリアゾールとヒドロボランがロジウム触媒の存在下で反応して、ホウ素アザエノラートが立体選択的に生成することを見出し、これを利用して、末端アルキンを出発原料として一つのフラスコ内で4つの反応を連続して行い、3つの連続した不斉中心を持つ3-アミノアルコールを高いジアステレオ選択性で合成する手法を開発した。

5. 今後の計画

これまでに得られた光と遷移金属触媒に関する基礎的知見をさらに発展させることで、以下に示す新しい直截的分子変換反応の

開発に取り組む。

(1)-1 炭素-炭素 σ 結合のメタセシス型反応
(1)-2 入手容易な単純炭化水素への二酸化炭素固定化

(2) 入手容易な単純なアルケンを出発原料とする炭素-炭素結合形成反応

6. これまでの発表論文等 (受賞等も含む)

- (1) Palladium-Catalyzed Intermolecular Exchange between C-C and C-Si σ -Bonds, S. Okumura, F. Sun, N. Ishida, M. Murakami, *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, *139*, 12414-12417.
- (2) Enantioselective Synthesis of *anti*-1,2-Oxaborinan-3-enes from Aldehydes and 1,1-Di(boryl)alk-3-enes Using Ruthenium and Chiral Phosphoric Acid Catalysts, T. Miura, J. Nakahashi, W. Zhou, Y. Shiratori, S. G. Stewart, M. Murakami, *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, *139*, 10903-10908.
- (3) Synthesis of Enantiopure C_3 -Symmetric Triangular Molecules, T. Miura, T. Nakamuro, S. G. Stewart, Y. Nagata, M. Murakami, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2017**, *56*, 3334-3338.
- (4) A *syn*-Selective Aza-Aldol Reaction of Boron Aza-Enolates Generated from *N*-Sulfonyl-1,2,3-Triazoles and 9-BBN-H, T. Miura, T. Nakamuro, S. Miyakawa, M. Murakami, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2016**, *55*, 8732-8735.
- (5) Light-Driven Carboxylation of *o*-Alkylphenyl Ketones with CO₂, Y. Masuda, N. Ishida, M. Murakami, *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, *137*, 14063-14066.
- (6) Palladium-Catalyzed Intramolecular Insertion of Alkenes into the Carbon-Nitrogen Bond of β -Lactams, A. Yada, S. Okajima, M. Murakami, *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, *137*, 8708-8711.

ホームページ等

<http://www.sbchem.kyoto-u.ac.jp/murakami-lab/>