

平成 30 年 6 月 25 日現在

機関番号：32606

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2014～2017

課題番号：26288015

研究課題名(和文)カルベンを鍵活性種とする光駆動型多環性骨格構築手法の開発

研究課題名(英文)Photo-Induced Synthetic Reactions Utilizing Carbenes as Reactive Intermediates

研究代表者

草間 博之(Kusama, Hiroyuki)

学習院大学・理学部・教授

研究者番号：30242100

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 13,000,000円

研究成果の概要(和文)：本研究では、有機化合物を合成するための革新的手法を開発することを目的に、光反応により発生させた高反応性化学種の反応制御に基づく、新規な環状骨格構築手法の開発を主題として検討を行った。具体的には、アシルシラン類の光異性化で生じるシロキシカルベン種を反応活性種とし、その求核的性質、求電子的性質を活用した反応開発を行った。その結果、アシルシランと有機ホウ素化合物の分子内カップリングに基づくトランス縮環骨格の新規構築手法、イソシアナートやアルデヒドとの分子間カップリング反応、さらには、キノリン等とのイリド形成に基づく環状骨格構築手法など、光の作用で進行する数々の新規合成反応の開発に成功した。

研究成果の概要(英文)：We have investigated synthetic applications of photoinduced carbene formation from acylsilanes to explore novel synthetic methodologies for construction of synthetically useful cyclic molecules. For example, we have succeeded in developing new methodology for construction of trans-fused carbocycles by photoinduced intramolecular coupling between acylsilanes and boronate esters by using nucleophilic character of photochemically-generated siloxycarbenes. Furthermore, we also examined various applications of this photochemical carbene generation process to carbon-carbon bond forming reactions and succeeded to explore several useful and original synthetic reactions.

研究分野：有機合成化学

キーワード：カルベン 光異性化 アシルシラン

## 1. 研究開始当初の背景

有機化合物を対象とする「ものづくり」においては、近年、省エネルギー・低環境負荷型の合成手法の開発が求められると共に、目的物質の合成を従来法に比して短行程・高効率で実現する新規方法論の開拓、従来は不可能であった形式の革新的分子変換手法の実現が強く望まれている。こうした課題に対するアプローチの一つとして、高反応性化学種の生成や安定な化学結合の開裂などを比較的容易に実現可能な光励起化学種を活用する分子変換手法の開発研究が活発に行われている。とりわけ最近では、光誘起電子移動反応を利用したラジカルイオン種、ラジカル種の生成を鍵とする分子変換が注目されている。しかし、一度に二つの結合生成が実現可能な二価の炭素化学種であるカルベンを光的作用により穏和な条件で発生させ、これを多様な分子変換手法に利用する研究は少なく、「ものづくり」のために十分に活用されているとは言い難い状況にあった。

## 2. 研究の目的

本研究課題では、よりクリーンで、より効率的・独創的な分子変換法を実現するために、光化学反応を基盤とするカルベン生成とその反応制御に基づく新しい分子変換反応の開発を主題として研究展開を行うこととした。具体的には、これまでほとんど有機合成に利用されなかったアシルシラン類のシロキシカルベンへの光異性化に着目し、これと各種求電子剤・求核剤等との反応に基づく新規分子変換手法の開発を試みることにした。なかでも、合成化学的有用性が高い環状化合物の新規合成法を開発を中心とすることとした。この研究を通じて、触媒を必要とせず、ほぼ中性条件で実施可能な、新規かつ実用的合成手法を提供することを目指した。

## 3. 研究の方法

アシルシラン類の光異性化で生じるシロキシカルベン種の多彩な反応性を活かした独創的分子変換手法の開発を行うに当たって、カルベン種の求核的性質、求電子的性質、さらにはカルベン種に特有の隣接 C-H 結合への挿入反応をそれぞれ利用した反応設計・検討を通じて環状化合物合成のための新規方法論の開発を行った。

## (1) シロキシカルベン種と求電子剤との反応を基盤とする分子変換手法の開発

アシルシランの光異性化で生じるシロキシカルベンの基底状態は一重項であり、そのカルベン炭素はシロキシ基の電子的効果により求核的性質を示すとされる。そこではじめに、各種求電子剤との反応による簡便な環状化合物合成手法の開発を試みた。

具体的には、アシルシランと有機ホウ素化合物の反応特性を利用した新規なトランス

縮環炭素骨格構築手法の開発を目指した。さらに、求電子剤としてイソシアナート、アルデヒドを利用する分子変換手法の開発を検討した。

## (2) シロキシカルベンと求核剤との反応による環状骨格合成手法の開発

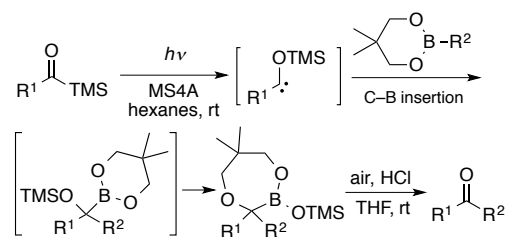
前述のようにシロキシカルベンの基底状態は一重項であり、空の p 軌道を有することから、求核性のみならず求電子的性質も併せ持つことが期待される。これまでシロキシカルベンの求電子的性質を利用した合成反応は未開拓の分野であったが、本研究ではイミン、カルボニル等の求核剤との反応によりイリド型反応活性種の生成とその付加環化反応の開発を検討した。

## (3) シロキシカルベン種の分子内 C-H 結合挿入による環状骨格構築手法の開発

アシルシランの光異性化で生じるシロキシカルベンを、カルベンの典型的反応の一つである C-H 挿入反応に利用した例は報告されていない。本研究では、室温、光照射という穏和な条件下で発生可能なシロキシカルベン種を利用し、適切な分子設計のもと、分子内挿入反応による環状化合物合成手法の開拓も検討した。

## 4. 研究成果

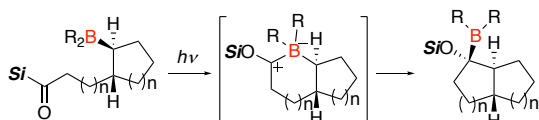
アシルシラン類に中性条件下で光照射を行うと、シロキシカルベンへの異性化が起こることは古くから知られているが、これにより生じるカルベン種の反応性に関してはアルコールの O-H 結合やシランの Si-H 結合への形式的挿入反応などが報告されているに過ぎず、炭素-炭素結合形成などの有機合成手法へ利用した例はこれまでほとんど報告されていなかった。これに対し、本研究の開始時点で我々は、アシルシランと有機ホウ素化合物との光化学的カップリング反応の開発に成功していた(下式)。



この反応はシロキシカルベン種の求核性を利用して有機ホウ素化合物との反応を実現するものであり、非対称ケトンを生じた。しかし、生成物であるケトンは、他の合成手法によっても簡便に合成可能であることから、本研究ではまず、この反応の特徴を活かした分子内反応を実現し、天然有機化合物等に頻繁に見られるトランス縮環炭素骨格の確実・簡便な合成手法の確立を目指した。

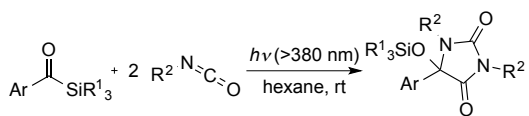
(1) アシルシランとボロン酸エステル分子内反応：新規トランス縮環炭素骨格構築法  
アシルシラン側鎖とボロン酸エステル部

位がトランスに配置された単環性化合物を基質とし、光照射を行うと、シロキシカルベンを活性種とする分子内カップリングが進行し、トランス縮環骨格が高収率で得られた。この反応では、単環性部位の環員数を選択することにより多様な縮環構造を立体選択的に合成可能であった(下式)。特に、歪みが大きく一般に合成が困難な5員環-5員環のトランス縮環構造も効率的に合成が可能であったことは特筆に値する。本手法は、アシルシランの光反応性と有機ホウ素化合物の立体特異的反応性を活用した独創的な環状骨格構築手法と言える。



## (2) アシルシランとイソシアナートとの分子間カップリング反応

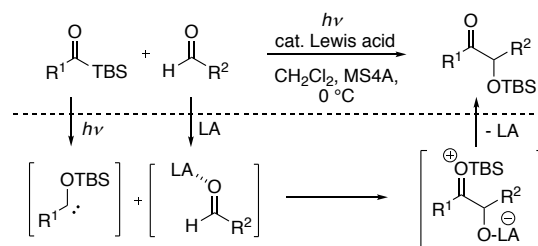
本研究では、有機ホウ素化合物以外の求電子剤とのカップリング反応についても様々な検討を実施し、イソシアナートとシロキシカルベンとの反応が効率良く進行することも明らかにした。例えば、アシルシランとイソシアナートとの混合物に対し、室温下で光照射を行うと、アシルシランとイソシアナートが1:2で反応した4-アルコキシヒダントイン類が収率よく生成する(下式)。ヒドロキシヒダントイン類は様々な生理活性物質の母骨格として見られるものであり、本反応はこれらの化合物の簡便な合成法になると期待される。また、イソシアナート上の置換基の選択により、アシルシランとイソシアナートの1:1付加体の選択的合成も可能であることも分かり、反応経路に与える置換基効果が顕著であることが明らかとなった。この置換基効果については今後更なる検討により、論理的解釈が可能になると期待している。



## (3) ルイス酸と光の協同作用によるシロキシカルベンとアルデヒドとのカップリング

続いて求電子剤としてアルデヒドを用いる反応の検討を行った。このような反応はシラシクロヘキサノンという特殊なアシルシランを用いた一例のみ報告されていたが、我々がベンゾイルシラン等の一般的なアシルシラン類とアルデヒドとの光反応を試みたところ、分子間カップリング体の生成はほとんど確認できず原料が回収される結果となった。これは、寿命の短いシロキシカルベンがアルデヒドに分子間付加するだけの十分な求核性を持っていないことに起因すると考え、付加反応の促進を目的にルイス酸の添加によりアルデヒド側を求電子的に活性化することを考えた。各種検討の結果、触媒量のルイス酸を添加

した条件で光照射を行うと、目的とするカップリング反応が効率良く進行することを見出した(下式)。



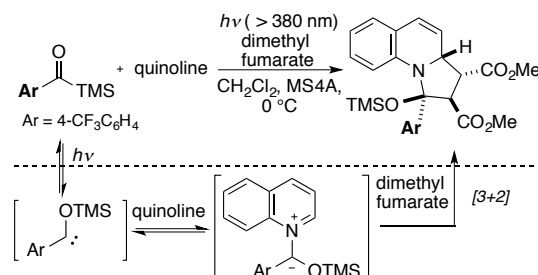
この手法ではアシルシラン、アルデヒドとして、いずれも多様な基質が適用可能であり、幅広い置換様式の $\alpha$ -シロキシケトンを簡便に合成することが可能である。本反応は、光によるアシルシランの活性化とルイス酸によるアルデヒドの活性化を組み合わせたユニークなクロスベンゾイン縮合型の反応と言える。

上記した結果は、アシルシランに光を照射するだけで簡便に発生できるカルベン種が、中性条件あるいはルイス酸の存在下で多様な求電子剤と反応し得ることを示唆しており、今後さらなる合成化学的展開が期待される。

## (4) シロキシカルベン種と求核剤との反応による環状骨格構築手法

シロキシカルベンは一般に求核的性質を示すが、その基底状態が一重項カルベンであることを考えると、求電子性も併せ持つことが予想される。しかしこれまで、シロキシカルベンの求電子的性質を活かした合成反応は全く知られていなかった。

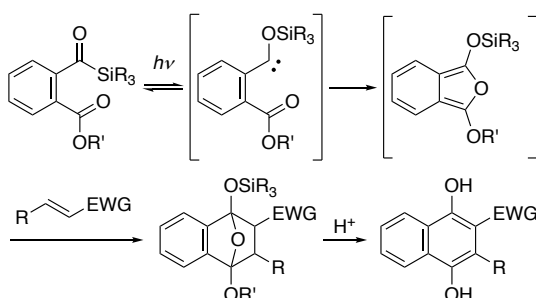
そこで我々は、求核剤としてピリジン類を利用したイリド形成とその反応について検討を行った。その結果、ベンゾイルシラン誘導体に対し、キノリン、フマル酸ジメチルの存在下で光照射を行うと、これら三成分がカップリングした含窒素三環性化合物が単一の立体異性体として収率良く得られることを見出した。すなわち、アシルシランの光異性化で生じたシロキシカルベンがキノリンと反応してキノリニウムイリド中間体を生じ、これは、フマル酸ジメチルと[3+2]型の付加環化反応を起こすことで生成物を与えるというものである(下式)。



本反応を効率良く行うためには電子求引基を有するベンゾイルシラン誘導体を用いることが重要であり、また、キノリンに代えてピリジンを用いる場合は溶媒量必要なこ

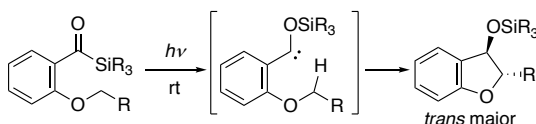
とも分かった。これらの置換基効果は、分光学的手法を用いたイリド種の寿命ならびにフマル酸との反応速度定数に関する解析結果によりクリアに説明できることも明らかとした。

また類似の反応として、求核部位としてカルボニルを用いた反応も実現できることも見出した。すなわち、分子内にエステル部位を有するベンゾイルシランに光照射を行うと、分子内環化により短寿命化学種であるジアルコキシイソベンゾフランが発生し、これは速やかにアルケン類と付加環化を起こして多置換ナフトール類を高収率で与える(下式)。多置換ナフトール類は多様な生理活性物質に含まれる構造単位であり、これらを光照射のみによって簡便に合成できる本手法は合成化学的に大変有用と考えられる。



今後、様々な求核剤との反応を検討することで、アシルシランの光励起を契機として進行する多様な環状骨格形成手法の開発が可能と期待される。

(5) シロキシカルベンの分子内 C-H 挿入反応  
カルベン種の典型的な反応素過程として、近傍の C-H 結合への挿入反応がよく知られている。しかし、アシルシランの光異性化で発生するシロキシカルベン種がそのような反応を起こした例は報告されていないことから、*o*-アルコキシベンゾイルシラン類を反応基質として設計し、その光反応の検討を行った。その結果、室温、中性条件下での光照射により、シロキシカルベンが C-H 挿入を起こしたと考えられるジヒドロベンゾフラン誘導体が *trans* 選択的に得られることを見いだした(下式)。各種反応機構に関する検討結果から本反応は、アシルシランの三重項励起状態からのケイ素の転位により発生する三重項シロキシカルベンが、その基底状態である一重項状態へ項間交差する前にベンジル位の水素をラジカル的に引き抜くことでピラジカルを生じ、これが閉環することで環化生成物を与えると結論した。本反応は、三重項シロキシカルベンが反応活性種として関与する初めての例であり、基礎化学的に大変興味深い。



以上、本研究では、アシルシランの光異性化により発生するシロキシカルベンを活用することで、新規かつ多様な分子変換反応を開発することに成功した。これらの成果は、光反応を活用する物質合成、さらにはカルベンを反応活性種とする合成化学の進展に寄与するものと考えている。

## 5. 主な発表論文等

[雑誌論文] (計 1 件)

- ① Lewis Acid-Assisted Photoinduced Intermolecular Coupling between Acylsilanes and Aldehydes: A Formal Cross Benzoin-Type Condensation, Kento Ishida, Fumiya Tobita, Hiroyuki Kusama, *Chem.-Eur. J.*, **24**, 543-546 (2018). DOI : 10.1002/chem.201704776、査読有。

[学会発表] (計 28 件)

- ① 山崎北斗、萩原千尋、石田健人、草間博之、可視光増感三重項エネルギー移動を利用したアルカノイルシランとボロン酸エステルの分子間カップリング反応、第 98 日本化学会春季年会、2018 年 3 月 20-23 日 (千葉)
- ② 西川大、阿出川穂、石田健人、草間博之、シロキシカルベンとイミン誘導体とのイリド形成を経る置換ピロールの合成、第 98 日本化学会春季年会、2018 年 3 月 20-23 日 (千葉)
- ③ 小野瑛太、飯島福太郎、小林輝樹、大山智也、石田健人、岩澤伸治、草間博之、光で駆動されるアシルシランとイソシアナートとの分子間カップリング反応、第 98 日本化学会春季年会、2018 年 3 月 20-23 日 (千葉)
- ④ 石田健人、飛田郁也、山崎北斗、萩原千尋、草間博之、光とルイス酸触媒の協同作用に基づくアシルシランとアルデヒドのカップリング反応、第 111 回有機合成シンポジウム、2017 年 6 月 8-9 日 (岡山)
- ⑤ 山崎北斗、萩原千尋、石田健人、草間博之、光増感エネルギー移動を利用したアルカノイルシランからのカルベン生成とボロン酸エステルとのカップリング反応、第 73 回有機合成化学協会関東支部シンポジウム、2017 年 5 月 20 日 (東京)
- ⑥ 阿出川穂・佐藤純平・清水司・石田健人・草間博之、*o*-アシルベンゾイルシランの光異性化によるジアルコキシイソベンゾフラン型中間体の生成と多置換ナフトール類合成への利用、第 97 日本化学会春季年会、2017 年 3 月 16-19 日 (横浜)
- ⑦ 石田健人、山崎北斗、萩原千尋、安倍学、草間博之、光増感エネルギー移動を利用したアルカノイルシランからの効率的なシロキシカルベン生成とその合成反応への利用、第 97 日本化学会春季年会、2017

- 年 3 月 16-19 日 (横浜)
- ⑧ 草間博之、アシルシラン・イミドイルシランを用いる光駆動型分子間カップリング反応、第 9 回有機触媒シンポジウム、2016 年 12 月 1-2 日 (名古屋)
  - ⑨ 清水司、石田健人、草間博之、アシルシランとボロン酸エステルとの分子内光カップリングを利用する *trans*-縮環骨格の合成、第 72 回有機合成化学協会関東支部シンポジウム、2016 年 11 月 26-27 日 (新潟)
  - ⑩ 草間博之、アシルシランの光異性化反応を利用する合成化学、有機合成化学協会関東支部ミニシンポジウム 2016、2016 年 10 月 29 日 (東京)
  - ⑪ 阿出川穂、佐藤純平、清水司、石田健人、草間博之、 $\alpha$ -アシルベンゾイルシランの光異性化を利用する多置換ナフトール類の合成、第 71 回有機合成化学協会関東支部シンポジウム、2016 年 5 月 14 日 (東京)
  - ⑫ Hiroyuki Kusama, Kento Ishida, Kenichi Ichikawa, Junpei Sato, Minoru Adegawa, Satoshi Tadami, Takemi Mizuno, Nobuharu Iwasawa, Manabu Abe, Generation and Cycloaddition Reaction of Quinolinium Ylides Using Photochemical Isomerization of Acylsilane to Siloxycarbene, The 26th IUPAC Symposium on Photochemistry, April 4-8, 2016, Osaka.
  - ⑬ 草間博之、光反応を活用する新規分子変換手法、近畿化学協会有機金属部会平成 27 年度第 4 回例会、2016 年 1 月 18 日 (大阪)
  - ⑭ Takuma Nakada, Shuichi Ishii, Kento Ishida, Nobuharu Iwasawa, Hiroyuki Kusama, Intramolecular formal C-H insertion reaction of photochemically-generated siloxycarbenes leading to benzofused heterocycles, The International Chemical Congress of Pacific Basin Societies 2015, December 15-20, 2016, Hawaii (USA).
  - ⑮ Hiroyuki Kusama, Kento Ishida, Kenichi Ichikawa, Junpei Sato, Minoru Adegawa, Satoshi Tadami, Takemi Mizuno, Nobuharu Iwasawa, Manabu Abe, [3+2]-Cycloaddition Reaction of Quinolinium Ylides Derived from Photochemically-Generated Siloxycarbenes and Clarification of Substituent Effects by Laser Flash Photolysis, The 13th International Kyoto Conference on New Aspects of Organic Chemistry, November 9-13, 2015, Kyoto.
  - ⑯ 草間博之、アシルシランからのカルベン生成を活用する新規分子変換手法、第 69 回有機合成化学協会関東支部シンポジウム、2015 年 5 月 16 日 (横浜)
  - ⑰ Kento Ishida, Junpei Sato, Kenichi Ichikawa, Takemi Mizuno, Nobuharu Iwasawa, Manabu Abe, Hiroyuki Kusama, Kinetic

studies on generation and cycloaddition reaction of ylide intermediates derived from siloxycarbenes and quinolines, 第 95 日本化学会春季年会、2015 年 3 月 27 日 (千葉)

- ⑱ 仲田拓馬、大山智也、勝本裕也、伊藤和太、石田健人、岩澤伸治、草間博之、光化学的に発生させたシロキシカルベン種の分子内 C-H 挿入によるジヒドロベンゾフラン類の立体選択的合成、第 68 回有機合成化学協会関東支部シンポジウム、2014 年 11 月 29 日 (新潟)

[その他]

ホームページ :

<http://www.chem.gakushuin.ac.jp/kusama/>

## 6. 研究組織

### (1) 研究代表者

草間 博之 (KUSAMA HIROYUKI)

学習院大学・理学部・教授

研究者番号 : 30242100