

令和 2 年 7 月 9 日現在

機関番号：32606

研究種目：挑戦的萌芽研究

研究期間：2016～2019

課題番号：16K13998

研究課題名(和文) 自己集合体内部の疎水環境を活かした完全中性条件下でのエノールの反応化学

研究課題名(英文) Generation and Reaction of Enols under neutral conditions

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) 2,800,000円

研究成果の概要(和文)：本研究では、完全中性条件下でエノールを効率的に発生し、これを反応活性種として利用して新しい形式の分子変換手法を開発することを目指して検討を行った。その結果、適切な置換基を有する不飽和カルボニル化合物を用いることで光ジエノール化を効率良く実現することに成功するとともに、アルカノイルシランのNorrish II型開裂反応により、溶液中でも比較的安定なケイ素置換エノールを発生させることに成功した。これらの手法を用いて新規な分子変換手法を開発するには至らなかったものの、エノールの化学の発展に役立つ知見を得ることができた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

新たな物質合成手法の提供を担う有機合成化学の分野では、従来法より温和で環境負荷の少ない合成方法論の開拓が重要な課題の一つとなっている。本研究では、合成反応における有用な活性種となり得るエノールを、酸や塩基などの反応剤を用いることなく、光の作用のみによって効率的に発生させる手法・条件の探索を行うとともに、この手法を利用した新しいタイプの分子変換法を開発することを目指した。その結果、エノールを効率良く発生させるための指針を得ることに成功し、今後の合成反応への利用研究に貢献し得る基礎的知見を得ることができた。

研究成果の概要(英文)：One of the subject of this project is to realize efficient generation of simple enols under neutral conditions without using acid or base catalysis. Appropriately designed unsaturated carbonyl compounds readily undergo 1,5-hydrogen shift under photoirradiation conditions to give corresponding dienols efficiently. In addition, photo-excitation of alkanoylsilanes bearing a reactive gamma-hydrogen promoted Norrish type-II fragmentation to furnish silyl-substituted enols, which are rather stable in anhydrous solution. Applications of these enol generation methodologies to synthetic reactions were also investigated.

研究分野：有機合成化学

キーワード：エノール 光反応

## 様式 C-19、F-19-1、Z-19 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

カルボニル化合物から適切な塩基によって発生させたエノラートは、有用な反応活性種として広く合成化学に用いられている。これに対し、ケトン類の互変異性体であるエノールは、共役などにより熱力学的に安定化される場合を除き、分子間プロトン化を起こして元のケト型へと速やかに異性化することが知られている。このため、単純ケトン類から中性条件下でエノールを発生させ、これを合成反応へと活用した例は非常に限られていた。しかし、孤立した分子空間内では、エノールは安定に存在可能であることも知られており、適切な分子設計と適切な反応環境の下でこれを発生させることができれば、中性条件下でエノールを活用した新たな分子変換手法の開拓も可能と考えられた。

一方、有機合成反応を実施する反応媒体としては古くから有機溶液が一般的に用いられているが、近年では水をはじめとする様々な媒体の特性を活かし、有機溶媒中とは異なる反応性・選択性を発現する反応例が報告されるようになってきている。その一例としては、人工二分子膜（ベシクル）等の自己集合体を反応場として利用する試みが挙げられる。この試みでは一般に、極性置換基との親水性相互作用を利用して膜界面付近における反応加速効果などが検討されている。また、SDS等の界面活性剤によるミセル形成を利用した水系での有機反応についても多くの試みが報告されており、疎水性環境であるミセル内部への有機分子の濃縮効果を利用した反応加速が報告されている。しかしながら、二分子膜やミセル内部の疎水性相互作用、密で流動性が低い性質を利用して、不安定化学種の安定化・分子変換反応への利用を行う試みは、極めて限られている。

### 2. 研究の目的

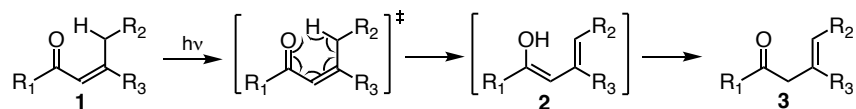
前述のように、単純ケトン類の互変異性体であるエノールは通常不安定であり、分子間プロトン化を経て容易に熱力学的に安定なケト型へと戻ってしまう。このため、エノールそのものを反応活性種として合成化学に利用することは必ずしも容易ではない。しかし、酸・塩基等の外部試剤を用いることなく、中性条件下でエノールを比較的安定に発生でき、かつ、これを分子変換に活用するための新たな方法論を開発することができれば、エノールを活性種とする新たな化学が拓ける可能性が考えられる。

本研究ではまず、中性条件下でカルボニル化合物から効率的にエノールを発生させる手法として各種の光反応を利用することとし、その反応条件、ならびに適切な基質設計指針の確立を目指した検討を実施する。またこれにより生じるエノールの溶液中での挙動・反応性についても検証する。最終的には、人工二分子膜内部の高度に疎水的な環境のもとで、完全中性条件下での光反応を行うことでエノールの効率的な生成を実現するとともに、水素結合形成等を利用することでエノールを利用した新しいタイプの分子変換手法の実現を目指すこととした。

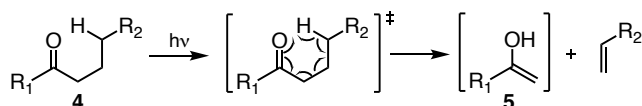
### 3. 研究の方法

本研究の鍵となる、中性条件下におけるエノールの生成手段としては、 $\alpha,\beta$ -不飽和カルボニル化合物の光励起状態からの1,5-水素移動、ならびに、飽和カルボニル化合物のNorrish type II型開裂反応を利用する。

$\gamma$ 位に引き抜き可能な水素を有する $\alpha,\beta$ -不飽和カルボニル化合物 **1** は、光照射により励起すると1,5-水素移動を起こしてジエノール **2** を生成し得るが（下式）、一般の有機溶媒中では **1** の励起状態からのアルケン部分の幾何異性化が支配的となってしまう。また仮に1,5-水素移動を起こしても生じたジエノールは分子間でのプロトン交換により容易に熱力学的に安定なケト型 **3** に異性化する。本研究では、効率的な光ジエノール化と、生じたジエノール **2** の長寿命化を実現すべく、下式 **R<sup>1</sup>** に示す置換基としてヘテロ環を有する各種の $\alpha,\beta$ -不飽和カルボニル化合物を設計、合成し、その光エノール化反応の検討をはじめに実施することとした。



また、飽和カルボニル化合物 **4** のNorrish type II型開裂反応によるエノール **5** の生成に関しては、分子構造と開裂反応の効率の相関に関する知見が非常に少ないため、試行錯誤を要する。本研究では主に、我々が別の目的で検討を進めてきたアシルシランの光反応に関する研究から得られた知見を活用することとし、 $\gamma$ 位に引き抜き可能な水素を有するアルカノイルシラン類の光反応を検討することとした。



次いで、エノールと反応することが期待される各種分子の共存下で、エノールを反応活性種とする分子間反応の実現を目指した検討を実施した。

加えて、ここで開発するエノール化手法を人工二分子膜中で実現するための検討を実施した。まず、前述の検討で光エノール生成が確認されたカルボニル化合物を取り込んだ人工二分子膜の調製条件を検討し、次いで膜内での光エノール生成の効率を調査した。この際、エノールの生成効率の判断基準として、対応するケト型化合物の生成量をもって判断することとした。また、均一溶液中でのエノール化との比較検討を行い、高度に疎水的な人工膜中において実際にエノール生成効率が高まるのか、また膜中に特有の反応実現の可能性を見いだせるか、検討を行った。

#### 4. 研究成果

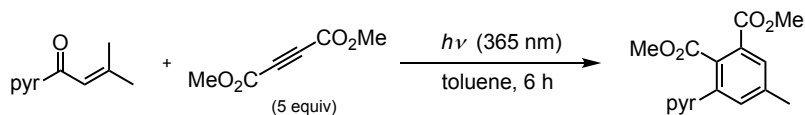
まずは、本研究の目的を実現するための基盤となる、光反応を用いたカルボニル化合物からのエノール生成について、以下に記す2つのアプローチに関する基礎的な検討を実施した。

##### 1) $\gamma$ 位に引き抜き可能な水素を有する $\alpha,\beta$ -不飽和カルボニル化合物の光ジエノール化:

$\alpha,\beta$ -不飽和カルボニル化合物の光励起状態における1,5-水素移動反応により発生したエノールの寿命を延ばし、分子間反応へと利用できる可能性を高めることを目的として、水素結合アクセプターとなりうる官能基を有する不飽和カルボニル化合物を各種設計・合成し、その光化学的挙動を調査した。ここでは、生成したエノールがケト形へと異性化することで生じる $\beta,\gamma$ -不飽和カルボニル化合物の生成量を、ジエノール生成効率を推し量るための参考値と見なした。その結果、カルボニル炭素上の置換基によって光ジエノール化の効率は大きく異なることが明らかとなった。また、下表に示す例のように、適切な含窒素複素環を置換基として有する不飽和カルボニル化合物において、効率的な光ジエノール化が進行することが確認された。この光異性化で生成したジエノールそのものの観測、寿命測定には至っていないが、より詳細な置換基検討、分光学的手法を用いた反応効率の解析を行うことで、溶液中での不飽和カルボニル化合物の光ジエノール化における置換基効果を明確化できると考えられる。

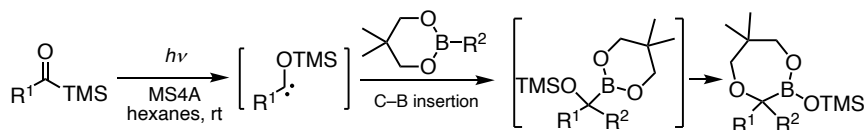
entry	R	x	time	A* (%)
1		365	6	quant
2		365	15	20
3		420	10	35

また、この光異性化で生じるジエノールを溶液中での反応で捕捉することが可能か検証するため、各種の電子不足アルケン、アルキン類を共存させて分子間反応の実現を試みたところ、大変収率は低いものの、目的とする化合物の生成を確認することができた。

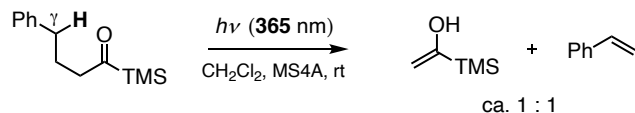


##### 2) $\gamma$ 位に引き抜き可能な水素を有するアルカノイルシランのNorrish II型開裂反応:

我々のグループでは、本研究とは異なる研究課題において、アシルシランの光異性化により生じるカルベンを利用した有機合成反応の開発に取り組んでおり、一例として、ボロン酸エステルとの分子間カップリング反応の開発に成功している(下式)。



これらの研究の過程で、 $\gamma$ 位に引き抜き可能な水素を有するアルカノイルシランを基質として光反応を行った場合に、カルベン生成に優先してNorrish II型開裂反応が進行してしまい、スチレンが主生成物として得られてしまうことが明らかとなった(下式)。後にこの問題を解決する手法は別途開発することに成功したが、ここで観測された開裂反応は、本研究には好都合な知見を与えるものであった。すなわち、この開裂反応では、スチレンと同時にケイ素置換エノールが生じていることになる。実際、この反応をNMRにより追跡するとケイ素置換エノールと考えられる化学種がスチレンとほぼ1:1の比で生じていることが観測された。このことは、通常アルキル置換エノールと異なり、ケイ素置換エノールは溶液中で一定の安定性を有している、すなわちより熱力学的に安定なエノールであることを示す。



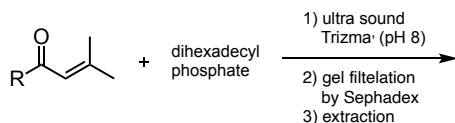
今後はこの知見を基礎として、様々な置換基を有するアルカノイルシラン類のNorrish II型開裂反応に関する系統的な検討を実施し、高効率なケイ素置換エノール生成を実現する反応系

の開拓と、発生したエノールを用いた反応開発へと展開を図りたい。

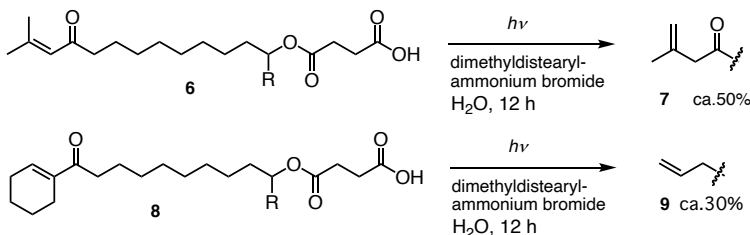
続いて、上記の検討でエノールの生成が確認された反応基質をミセルや人工二分子膜内の疎水環境に取り込み、エノールの長寿命化や、エノールを用いた分子変換手法の開発を試みた。

### 3) 人工二分子膜等自己集合体への反応基質の取り込み検討と、光反応の検討：

人工二分子膜等の自己集合体内部は高度に疎水的な環境にある。前述した光反応基質をこのような自己集合体内部に低濃度で取り込ませれば、基質が適切に分散した状態となり、光ジエノール化もしくはNorrish II型開裂反応により生じたエノールの分子間プロトン交換によるケト形への異性化が遅くなり、結果的にエノールを活性種とする分子変換反応の実現可能性が高まると期待した。そこでまず、各種反応基質の人工二分子膜内への取り込み効率に関して検討を実施した。すなわち、反応基質と膜構成成分（ジヘキサデシルフォスファート、長鎖アルキルアンモニウム塩など）とを様々な比率で混合、緩衝液中で超音波照射することによりベシクルの形成を行った後、集合体のみを取り分けて抽出作業を行うことにより、基質の取り込み量を確認した。その結果、予想外に上述した各種カルボニル化合物の取り組み効率が低く、ベンゾイル基を有する不飽和カルボニルのみが高効率で取り込まれた。この化合物の膜内で光エノール化について検証したところ、高効率で進行することは明らかとなった。このことより、膜内に効率的に取り込まれさえすれば、エノール化反応自身は大きな問題が無いことが想定される。



各種カルボニル化合物を効率良く人工膜内に取り込むためには、長鎖アルキル基を含むなど、より脂溶性の高い分子構造とすることが必要と考えられる。この視点に基づき、長鎖アルキル部分を持ち、かつその末端に極性官能基を有する不飽和カルボニル化合物を設計・合成し、これらの人工膜内への取り込み実験を行ったところ、膜構成分子の種類に関わらず良好な効率で取り込まれることが確認された。そこで下式に示す化合物について、人工二分子膜内での光反応を試みたところ、興味深いことに光ジエノール化やNorrish II型開裂反応が比較的効率良く進行することが明らかとなった。しかし、これらの反応はやや複雑化する傾向を示しており、生じたと考えられるエノールを捕捉する検討には至らなかった。



以上のように、本研究の最終目的として掲げた、光エノール化を利用した新しい分子変換反応の開発には至らなかった。しかし、光によるエノール生成に関する分子設計指針を得ることができたとともに、人工二分子膜内での効率的なエノール生成実現に向けてポジティブな実験結果も得ることができたと考えている。これらの検討を基盤として更なる研究を実施することにより、光エノール化を利用する化学、人工二分子膜を媒体とする反応化学に新たな展開をもたらすことが可能と期待される。

## 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 Ishida Kento, Tobita Fumiya, Kusama Hiroyuki	4. 巻 24
2. 論文標題 Lewis Acid-Assisted Photoinduced Intermolecular Coupling between Acylsilanes and Aldehydes: A Formal Cross Benzoin-Type Condensation	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Chemistry - A European Journal	6. 最初と最後の頁 543 ~ 546
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/chem.201704776	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 Ishida Kento, Yamazaki Hokuto, Hagiwara Chihiro, Abe Manabu, Kusama Hiroyuki	4. 巻 26
2. 論文標題 Efficient Generation and Synthetic Applications of Alkyl Substituted Siloxycarbenes: Suppression of Norrish Type Fragmentations of Alkanoylsilanes by Triplet Energy Transfer	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Chemistry - A European Journal	6. 最初と最後の頁 1249 ~ 1253
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/chem.201904635	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13件（うち招待講演 6件 / うち国際学会 3件）

1. 発表者名 Hiroyuki Kusama
2. 発表標題 Photochemically Promoted Intermolecular Coupling Reactions of Acylsilanes with Electrophiles
3. 学会等名 The Second Japanese-Spanish Symposium on Organic Synthesis (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 草間博之
2. 発表標題 アシルシラン類の光反応を活用する新規分子変換手法
3. 学会等名 有機合成化学協会関東支部ミニシンポジウム-湘南2018- (招待講演)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Hiroyuki Kusama
2. 発表標題 Photochemically Promoted Intermolecular Coupling Reactions of Acylsilanes with Electrophiles
3. 学会等名 13th International Conference on Cutting-Edge Organic Chemistry in Asia (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Kento Ishida, Hokuto Yamazaki, Chihiro Hagiwara, Hiroyuki Kusama
2. 発表標題 Generation of Siloxycarbenes from Alkanoylsilanes by Visible-Light-Induced Energy Transfer and Its Applications to Organic Synthesis
3. 学会等名 The 14th International Kyoto Conference on New Aspects of Organic Chemistry (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 草間博之
2. 発表標題 ケイ素置換ケトン・イミンの光反応を活用する新規分子変換手法
3. 学会等名 新学術領域研究「ハイブリッド触媒」第2回公開シンポジウム (招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 山崎北斗 萩原千尋 石田健人 草間博之
2. 発表標題 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
3. 学会等名 第73回有機合成化学協会関東支部シンポジウム
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 石田健人、飛田郁也、山崎北斗、萩原千尋、草間博之
2. 発表標題 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
3. 学会等名 第111回有機合成シンポジウム
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 山崎北斗、萩原千尋、石田健人、草間博之
2. 発表標題 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
3. 学会等名 第34回有機合成化学セミナー
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 草間博之
2. 発表標題 光エネルギー移動を利用したアシルシランからのカルベン生成と合成反応への利用
3. 学会等名 第4回次世代の有機化学・広島シンポジウム（招待講演）
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 山崎北斗・萩原千尋・石田健人・草間博之
2. 発表標題 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
3. 学会等名 第98日本化学会春季年会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 草間博之
2. 発表標題 アシルシランの光異性化反応を利用する合成化学
3. 学会等名 有機合成化学協会関東支部ミニシンポジウム2016 (招待講演)
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 草間博之
2. 発表標題 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
3. 学会等名 第9回有機触媒シンポジウム (招待講演)
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 石田健人・山崎北斗・萩原千尋・安倍学・草間博之
2. 発表標題 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
3. 学会等名 第97日本化学会春季年会
4. 発表年 2017年

〔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