

科学研究費助成事業 研究成果報告書

令和 6 年 4 月 16 日現在

機関番号：14401

研究種目：研究活動スタート支援

研究期間：2022～2023

課題番号：22K20532

研究課題名(和文)炭素0価種を1炭素源とする骨格編集型反応の開発

研究課題名(英文)Development of Skeletal-Editing Reactions Using Zerovalent Carbon Species

研究代表者

藤本 隼斗 (Fujimoto, Hayato)

大阪大学・大学院工学研究科・助教

研究者番号：10963598

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,200,000円

研究成果の概要(和文)：これまでの有機合成化学は分子を繋ぐことに重点を置いてきた。さらに近年では炭素-水素官能基化に代表される、既に組みあがった骨格を修飾する形式の反応「骨格修飾型反応」が精力的に研究されている。一方で、既に組みあがった分子骨格を直截的に別の骨格へと変換する形式の反応「骨格編集型反応」の開発は未発展である。本研究では、炭素0価種を1炭素源として利用することで、炭素原子挿入反応を柱とする骨格編集型反応の実現を目指した。その結果、N-ヘテロ環状カルベンが原子状炭素等価体として機能し、 α -不飽和アミドへの炭素原子挿入反応が進行することを見出した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究により、医薬品などの多様な有用化合物に広く含まれる β -ラクタム化合物を入手容易なNHアミド化合物から一段階で合成することができる。したがって、従来法では合成困難な β -ラクタム構造を含む新規物質群の合成によって化合物ライブラリを拡充し、医薬品候補化合物の迅速探索に貢献することが期待される。また、炭素原子を埋め込むという反応設計概念は、アミド化合物以外にも応用可能であるため、今後はさらなる多彩な炭素原子挿入反応の創出が期待される。

研究成果の概要(英文)：The direct modification of molecular skeletons through single-atom manipulation is complementary to peripheral modifications (i.e., C-H functionalization) and is of particular significance. In this study, we found the N-heterocyclic carbenes can serve as atomic carbon donors, allowing the conversion of acrylamides to homologated β -lactams through the cleavage of two $C=C$ bonds and the formation of four new $C-C$ bonds at the single carbon center.

研究分野：有機合成化学

キーワード：骨格編集 炭素原子挿入

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

炭素は有機化合物に普遍的に存在する原子である。そのため、有機合成化学においては炭素-炭素結合を形成する反応、すなわち分子を繋ぐ反応の開発は重要である。例えば、2010年にノーベル賞の対象になったクロスカップリング反応は簡便に炭素-炭素結合を形成することができるため、材料や医薬品の合成に広く利用されてきた。さらに近年では炭素-水素結合官能基化に代表される、既に組みあがった骨格を修飾する形式の反応「骨格修飾型反応」が精力的に研究されている。一方で、既に組みあがった分子骨格を直截的に別の骨格へと変換する形式の反応「骨格編集型反応」の開発は未発展である。炭素を主な構成元素とする有機化合物に対して炭素原子を挿入することが可能になれば、既存の分子母骨格を大きく変化させることができる。したがって、炭素原子の挿入をともなう骨格編集型反応の開発は有機合成化学における合成経路の新設計概念になると考えた。

2. 研究の目的

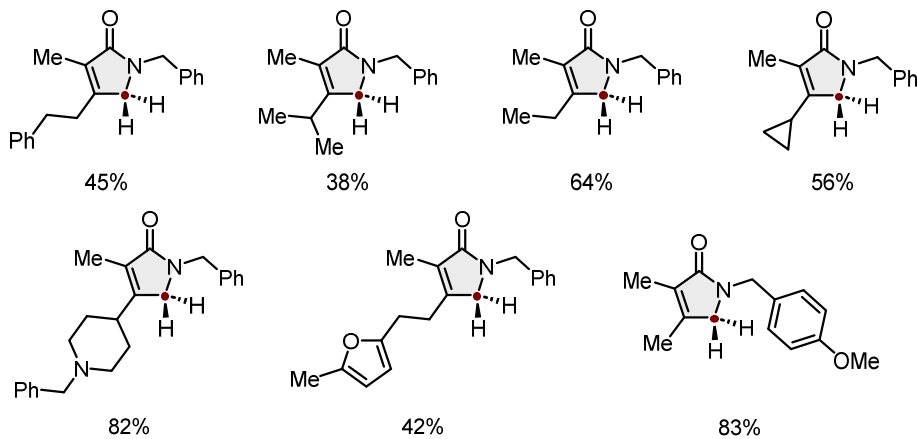
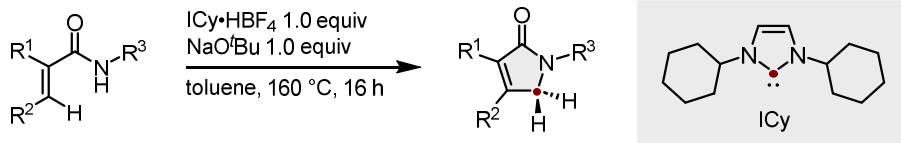
本研究では、炭素原子の挿入をともなう骨格編集型反応の開発を目的とした。炭素原子は、化学反応に利用することができれば1つの炭素中心に対して4つの化学結合を形成可能であり、これまでにはない新形式の化学反応への応用が期待できる。

3. 研究の方法

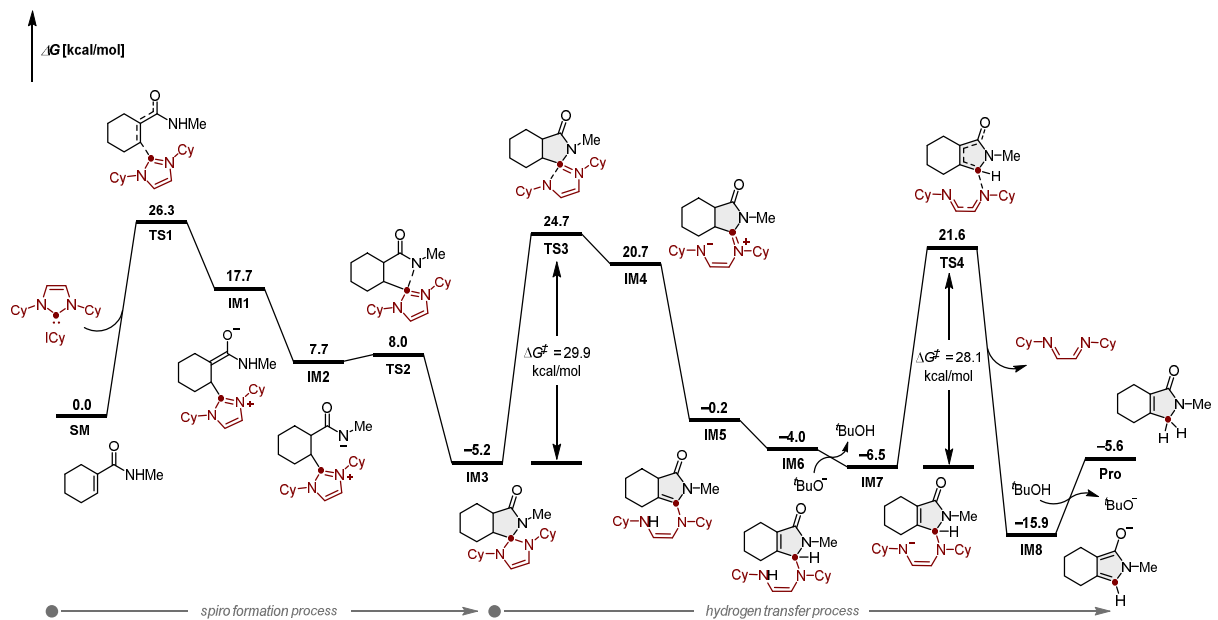
申請者は炭素原子の挿入をともなう骨格編集型反応の開発にあたり、形式的な炭素0価種であるカルボジホスホランおよびN-ヘテロ環状カルベンに着目した。カルボジホスホランは中心炭素が2つの非共有電子対と2つのホスフィン配位子を有した構造を持ち、リンによって安定化された炭素0価種とみなすことができる。また、N-ヘテロ環状カルベンは中心炭素(カルベン)が2つの窒素によって安定化された構造を持ち、ジイミンが配位した炭素0価種とみなすことができる。これら2つの化学種は安定な固体として存在するため取り扱いが容易である。しかしながら、これらの化学種の利用法としては配位子や触媒、素反応の解析が主であり、炭素原子等価体として利用した例は報告されていなかった。

4. 研究成果

はじめに種々のカルボジホスホランを合成し、反応を検討した。モデル反応として、ホスフィンの酸素親和性を活用した脱酸素型炭素原子挿入反応を試みた。その結果、期待した反応がわずかに進行したものの、収率の向上には至らなかった。続いて、N-ヘテロ環状カルベンを炭素原子等価体として利用する反応を検討した。われわれは既にN-ヘテロ環状カルベンが炭素原子等価体としてふるまい、アミド化合物への炭素原子挿入反応が進行することを見出している(*Science*, 2023, 379, 484)。しかしながら、この反応は窒素上にアリール基を持つアミドにしか適用することができなかった。今回、反応の一般性を拡大するため、入手容易なNHアミドへの炭素原子挿入反応を検討した。当初は、基質であるNHアミドの二量化反応が優先し、目的の炭素原子挿入体は全く得られなかった。しかし、二量化を抑制するためにNHアミドのβ位に置換基を導入し、窒素上にシクロヘキシル基を持つN-ヘテロ環状カルベンであるICyを原子状炭素等価体として用いることで、NHアミドへの炭素原子挿入反応が進行することを見出した。



本反応ではアミノ基やフリル基など種々の置換基を持つNHアミドにおいても適用可能であった。これによって一段階で α,β -不飽和アミドから γ -ラクタムへの変換反応が可能になった。また、計算科学によってこれまでに未解明であったN-ヘテロ環状カルベンによる炭素原子挿入反応の機構を解明した。計算の結果、反応の進行には塩基が重要な役割を担っており、律速段階は炭素-窒素結合の切断過程であることを明らかにした。



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 1件）

1. 著者名 Fujimoto Hayato, Nakayasu Bunta, Tobisu Mamoru	4. 巻 145
2. 論文標題 Synthesis of β -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 -

1. 著者名 Fujimoto Hayato, Tobisu Mamoru	4. 巻 -
2. 論文標題 Single Carbon Atom Doping Reactions Using Atomic Carbon and Its Equivalents	5. 発行年 2024年
3. 雑誌名 ChemistryEurope	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/ceur.202400005	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

〔学会発表〕 計2件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 藤本隼斗・仲保文太・神谷美晴・安井孝介・兒玉拓也・鷹巢守
2. 発表標題 N-ヘテロ環状カルベンを用いる β -不飽和アミドへの炭素原子挿入
3. 学会等名 第39回有機合成化学セミナー
4. 発表年 2023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
---------------------------	-----------------------	----

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
---------	---------