

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 27 年 6 月 17 日現在

機関番号：32606

研究種目：基盤研究(B)

研究期間：2011～2014

課題番号：23350016

研究課題名(和文) 光化学的カルベン生成とその高度反応制御に基づく新規炭素骨格形成手法の開発

研究課題名(英文) Development of new synthetic methodologies based on photochemical carbene formation reaction

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) 13,600,000円

研究成果の概要(和文)：本研究では、有用有機化合物を合成するための新規かつクリーンな方法論の開拓を目指し、金属触媒等を用いることなく光の作用によって進行する独創的な合成反応の開発研究を行った。その結果、適切な反応設計のもと、これまで「もの作り」に利用されることがほとんどない光化学的なカルベン(=高反応性化学種)生成過程を活用することで、従来法にない特徴を有する独創的な合成反応を開発することに成功した。

研究成果の概要(英文)：We have investigated the development of new and clean synthetic methodologies by using photochemical processes without aid of metal catalysts. Photochemical generation of carbenes, highly reactive intermediates, from acylsilanes has scarcely been employed for organic synthesis, so far. In this project, we examined application of this photochemical process to organic reactions with appropriate design of reaction systems and succeeded in developing 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 光反応 炭素骨格形成反応

1. 研究開始当初の背景

有機分子を対象とする物質科学研究は拡大・進展を続けており、研究対象となる有機分子の構造は急速に多様化・複雑化してきている。このことと、「ものづくり」における省エネルギー・低環境負荷といった時代の要請とが相まって、物質合成を支える有機合成化学においては、目的物質の合成を短行程・高効率で実現する新規方法論の開拓や、従来は不可能であったような形式の革新的分子変換手法の実現、あるいは超効率的な触媒反応の開発、などが以前にも増して重要となっている。こうした課題に対する具体的アプローチの一つとして、近年、遷移金属触媒を用いる反応開発が国内外で活発に展開されており、実際に従来法では実現できない革新的・効率的な分子変換が実現されてきた。遷移金属触媒の魅力の一つに、通常的手法では不活性な化学結合の活性化・官能基化ができることや、カルベン錯体等の高反応性の化学種の発生・反応性制御が可能などがあり、こうした特長を巧みに活かすことによって独創的な分子変換が実現されてきたと言える。

一方、同様に高反応性化学種の生成や安定な化学結合の開裂などを実現可能な方法として光励起化学種を活用するアプローチが考えられるが、本研究に着手した時点において、光化学反応過程を活用した分子変換手法の開発研究が活発に行われている状況ではなかった。

もちろん、周辺環状反応に代表されるように、これまでも様々な有機光化学反応は報告されてきた。しかし、エノン-アルケンの光[2+2]付加環化反応、光増感一重項酸素酸化反応などの一部の反応を除くと、精密有機合成の場面において光化学反応過程が実用される例は、現実には極端に少なく、光化学が合成化学に十分に活用されているとは言えない状況にあった。

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は、遷移金属触媒等に頼る従来の方法論だけではなく、触媒を必要とせずとも高反応性化学種の発生が可能な、あるいは触媒等を用いた熱的条件下では発生できない化学種の利用が可能な光化学反応を、精密有機合成の場に積極的に利用することが有効、との考えのもと、光化学反応を基盤とする高反応性・多機能性反応活性種の創製とその反応制御に基づく新しい分子変換反応の開発を目指した。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オ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・求核剤との反応に基づく多

機能性反応活性種の創製と新規分子変換手法の開発を中心に据えて研究を展開することとした。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、ならびに求電子的性質をそれぞれ利用した反応設計・検討を実施した。

(1) アシルシランの光異性化 -求電子剤との反応を基盤とする分子変換手法の開発-

光異性化で生じるシロキシカルベン種は、HOMO のエネルギー準位が比較的高く求核的性質を示しやすいとされることから、はじめに各種求電子剤との反応を試みることにし、①有機ホウ素化合物との光化学的カップリング反応、②二酸化炭素、イソシアナート等の求電子的累積二重結合化学種への付加を利用する分子変換反応の開発を検討した。

(2) アシルシランの光異性化 -求核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は基底一重項であることから、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。そこで、イミン等の求核剤との反応による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。

4. 研究成果

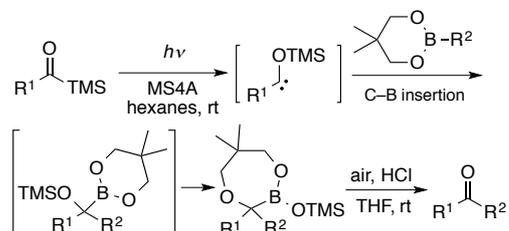
アシルシラン類に中性条件下で光照射を行うと、シロキシカルベン種への異性化が起こることは古くから知られているが、これにより生じるカルベン種の反応性に関してはアルコールの O-H 結合やシランの Si-H 結合への形式的挿入反応などが報告されているに過ぎず、炭素-炭素結合形成などの有機合成手法へ利用した例はこれまでほとんど報告されていなかった。

(1) アシルシランと有機ホウ素化合物の光化学的分子間カップリング反応

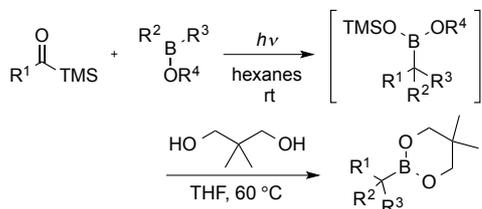
このような状況下、最近我々は、シロキシカルベン種の求核的性質を利用し、ボロン酸エステル類との分子間カップリング反応の開発に成功していた。すなわち、中性条件下、室温でアシルシランとボロン酸エステルとの等量混合物に光照射を行い、反応後の粗生成物を空气中で酸処理すると、分子間カップ

リングの進行したケトンが高収率で得られるという反応である。

この反応では、光異性化で生じたシロキシカルベンがボロン酸に付加してボラートが形成された後、ホウ素上置換基の1,2-転位が進行することで炭素-炭素結合が形成され、さらに特異なアルコキシ交換反応と反応後処理時の酸素酸化により生成物が得られる。



本研究では、この反応に含まれる二度の転位反応に着目し、ボロン酸エステルに代えてボリン酸エステルを求電子剤として用いることで連続的な炭素-炭素結合形成反応の実現を目指して検討を行った。その結果、期待通りの反応が基質一般性良く進行し、対応する第3級アルキルボロン酸エステル類を効率良く合成できることを見いだした。有機ボロン酸エステルは大変有用な合成素子として知られるが、第3級アルキルボロン酸エステルを簡便に合成できる手法は必ずしも多くないことから、本手法は新たなボロン酸エステル合成法としても興味深い。



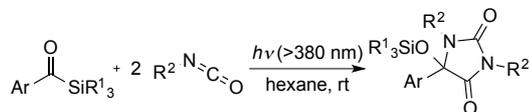
また本反応において、ホウ酸エステル類に代えてジボロンを求電子剤として用いると、シロキシカルベンがジボロンのホウ素-ホウ素結合に形式的に挿入した生成物を収率よく与えることを見いだした。以上の各反応は、中性条件下、室温で光を照射するだけで多様な有機ホウ素化合物とのカップリング反応を効率良く実現できる特徴的な分子変換手法と言える。

(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、二酸化炭素や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、

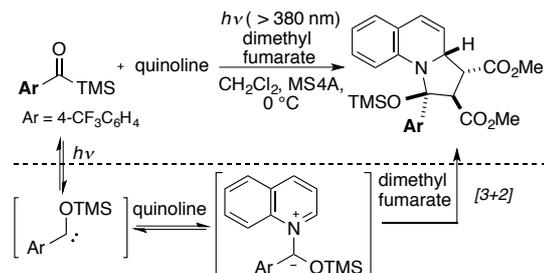
アシルシランとイソシアナートが1 : 2で反応した4-アルコキシヒダントイン類が収率よく生成する。ヒドロキシヒダントイン類は様々な生理活性物質の母骨格としても見られるものであり、本反応はこれらの化合物の簡便な合成法になるものと期待される。



(3) シロキシカルベン種とキノリン類のイリド形成とその付加環化反応による新規複素環合成手法

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、0℃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。



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、ベンゾイルシランそのものを用いた場合にはほとんど目的の反応は進行しない。また、キノリンに代えてピリジンを用いることも可能であるが、その反応性は低く、同様の反応を効率良く行うためには溶媒量のピリジンが必要なことも分かった。この反応は光異性化で発生させたシロキシカルベン種と求核剤との反応を利用した初めての合成反応であり、大変興味深い成果と考えている。

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. 主な発表論文等

[雑誌論文] (計 5 件)

- ① Total Synthesis of Proposed Structure of Yuremamine and All Diastereomers Utilizing [3+2]-Cycloaddition of Platinum-Containing Azomethine Ylide, Tomoya Ohyama, Masako Uchida, Hiroyuki Kusama, Nobuharu Iwasawa, *Chem.-Asian J.*, 印刷中、査読有.
- ② Cobalt-Salen Complex Catalyzed Oxidative Generation of Alkyl Radicals from Aldehydes for the Preparation of Hydroperoxides, Eiichi Watanabe, Atsushi Kaiho, Hiroyuki Kusama, Nobuharu Iwasawa, *J. Am. Chem. Soc.*, Vol. 135, 11744-11747 (2013). 査読有, DOI: 10.1021/ja406028c
- ③ Construction of Cyclohepta[b]indoles via Platinum Catalyzed Intermolecular Formal [4+3]-Cycloaddition Reaction of α,β -Unsaturated Carbene Complex Intermediates with Siloxydienes, Hiroyuki Kusama, Hideyuki Sogou, Kodai Saito, Takuya Suga, Nobuharu Iwasawa, *Synlett*, **2013**, 1364-1370. 査読有, DOI: 10.1055/s-0033-1338938
- ④ Selective Intermolecular [2+2] Cycloaddition Reaction Using Platinum(II) Catalyst with Hollow-shaped Triethynyl Phosphine, Masaru Ebisawa, Hiroyuki Kusama, Nobuharu Iwasawa, *Chem. Lett.*, Vol. 41, 786-788 (2012). 査読有, DOI: 10.1246/cl.2012.786
- ⑤ Chromium(0)-Catalyzed Tandem Cyclization of α,β -Unsaturated Thioimides Containing an Enyne Moiety, Yusuke Karibe, Hiroyuki Kusama, Nobuharu Iwasawa, *Angew. Chem. Int. Ed.*, Vol. 51, 6214-6218 (2012). 査読有, DOI: 10.1002/anie.201201505

[学会発表] (計 14 件)

- ① 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)
- ② 仲田拓馬、石井秀一、大山智也、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形式的分子内 CH 挿入による環状骨格構築法、第 95 日本化学会春季年会、2015

年 3 月 28 日 (千葉)

- ③ Ishida, Kento; Sato, Junpei; Ichikawa, Kenichi; Mizuno, Takemi; Iwasawa, Nobuharu; Abe, Manabu; Kusama, Hiroyuki, Kinetic studies on generation and cycloaddition reaction of ylide intermediates derived from siloxycarbenes and quinolones, 第 95 日本化学会春季年会、2015 年 3 月 27 日 (千葉)
- ④ 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)
- ⑤ 草間博之、アシルシランの光異性化を利用する新規分子変換反応、第 1 回次世代の有機化学・広島シンポジウム、2014 年 10 月 10 日 (広島)
- ⑥ 市川健一、只見聡、岩澤伸治、草間博之、シロキシカルベンとピリジン類とのイリド形成とその付加環化反応、第 94 日本化学会春季年会、2014 年 3 月 27 日 (名古屋)
- ⑦ 芦田諒、岩澤伸治、草間博之、アシルシランの光異性化により生成するシロキシカルベンのジボロンへの形式的挿入反応、第 94 日本化学会春季年会、2014 年 3 月 27 日 (名古屋)
- ⑧ Ryo Ashida, Hiroto Tamashima, Kota Sasano, Nobuharu Iwasawa and Hiroyuki Kusama, Tandem Carbon – Carbon Bond Formation Utilizing Photo – Induced Coupling Reaction Between Acylsilanes and Organoboron Compounds, *The Eighth International Symposium on Integrated Synthesis (ISIS-8)*, 2013, November 29, Nara.
- ⑨ Kenichi Ichikawa, Satoshi Tadami, Hideyuki Sogou, Nobuharu Iwasawa and Hiroyuki Kusama, Photo-Induced Three-Component Coupling Reaction Utilizing Electrophilic Character of Siloxycarbenes, *The Eighth International Symposium on Integrated Synthesis (ISIS-8)*, 2013, November 29, Nara.
- ⑩ 芦田諒、玉島博人、佐々野浩太、岩澤伸治、草間博之、アシルシランと有機ホウ素化合物との光化学的クロスカップリングを利用した連続的炭素-炭素結合形成反応、第 93 日本化学会春季年会、2013 年 3 月 24 日 (滋賀)
- ⑪ Hiroyuki Kusama, “Photochemically Promoted Transition Metal-Free Cross Coupling of Acylsilanes with Organoboron Compounds,” *The 7th International Conference on Cutting-Edge Organic Chemistry in Asia (ICCEOCA-7)*, 2012, December 13, Singapore.

- ⑫ Ryo Ashida, Hiroto Tamashima, Kazuta Ito, Kota Sasano, Nobuharu Iwasawa, Hiroyuki Kusama, “Photochemically Promoted Cross-Coupling of Acylsilanes with Organoboron Compounds,” The 12th International Kyoto Conference on New Aspects of Organic Chemistry (IKCOC-12), 2012, November 15, Kyoto.
- ⑬ 芦田諒、玉島博人、佐々野浩太、岩澤伸治、草間博之、アシルシランと有機ボロン酸エステルとの光化学的クロスカップリング反応、第29回有機合成化学セミナー、2012年9月6日(静岡)
- ⑭ 只見聡、岩澤伸治、草間博之、アシルシランの光異性化によるカルベン生成を利用した三成分カップリング反応、日本化学会第92春季年会、2012年3月25日(横浜)

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