

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 27 年 6 月 6 日現在

機関番号：14301

研究種目：挑戦的萌芽研究

研究期間：2012～2014

課題番号：24655077

研究課題名(和文)太陽エネルギーを駆動力とする分子変換

研究課題名(英文)Organic Transformations Exploiting Solar Energy as the Driving Force

研究代表者

村上 正浩(MURAKAMI, Masahiro)

京都大学・工学(系)研究科(研究院)・教授

研究者番号：20174279

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,100,000円

研究成果の概要(和文)：化石燃料の枯渇や排出される二酸化炭素の濃度上昇が深刻な問題となっている現在、持続可能な科学技術の確立に向けて、限りある資源を無駄なく有効に利用する合成や、再生可能な炭素・エネルギー資源を活用した合成への転換が求められている。本研究では光のエネルギーを駆動力として利用する有機合成法の開発に取り組み、入手容易なアミノケトンに太陽光を利用して1気圧の二酸化炭素を取り込む反応や、アミノケトン類から含窒素環状化合物を効率よく合成する手法を開発した。

研究成果の概要(英文)：The modern society faces the pressing environmental issues such as depletion of fossil fuels and increase of the atmospheric concentration of carbon dioxide. It is highly desired to develop innovative synthetic methods utilizing readily available substances and renewable resources efficiently, in order to develop sustainable technologies. This project focused on the exploitation of light as the energy source in organic synthesis. Solar-driven incorporation of carbon dioxide into amino ketones and efficient synthetic methods for N-heterocyclic compounds from amino ketones were developed.

研究分野：有機合成化学

キーワード：有機合成 反応開発 光 遷移金属触媒

1. 研究開始当初の背景

有機合成化学は化石燃料を主な出発原料とし、化石燃料に由来するエネルギーを大量に消費して化成品を生み出してきた。物質科学の基盤として現代社会に多大な貢献をしてきたが、化石燃料の枯渇や排出される二酸化炭素の濃度上昇が深刻な問題となっている。限りある資源を無駄なく有効に利用する合成や、再生可能な炭素・エネルギー資源を活用した合成への転換が求められている。

2. 研究の目的

太陽光は人のタイムスケールから見てほぼ永続的なエネルギー源である。光合成のように太陽光をエネルギー源として利用する有機合成法を開発することができれば、持続可能な科学技術の確立に向けて魅力的である。本研究では太陽光のエネルギーを駆動力として、炭素-水素結合や炭素-炭素結合など安定な結合を変換する新しい分子変換手法を開発することを目的とした。

3. 研究の方法

光合成は太陽光エネルギーを用い、二酸化炭素や水を原料として生命活動に必要な様々な有機化合物を合成している。この過程は多数の反応からなる極めて複雑な系であるが、大きく分けると明反応と暗反応の二つの過程によって構成される。明反応では太陽光を吸収することで吸エルゴン反応を実現し、ATPやNADPHといった高エネルギー化合物を生成する。暗反応では明反応で得られた高エネルギー化合物を用いて熱力学的に安定な二酸化炭素の固定化を行っている。本研究ではこの光合成の二段階の機構に倣い、光を用いた吸エルゴン反応による高エネルギー化合物の生成とその高エネルギー化合物の反応というアプローチで、熱力学的に安定でこれまで利用することが難しかった化合物を原料とする新しい分子変換が可能になるのではないかと考えのもとで新しい分子変換手法の開発に取り組んだ。

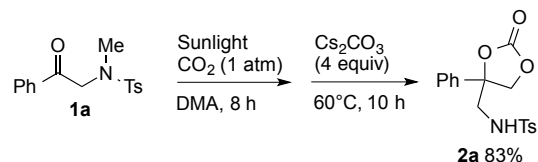
4. 研究成果

(1) 太陽光を駆動力とするアミノケトンへの二酸化炭素導入反応

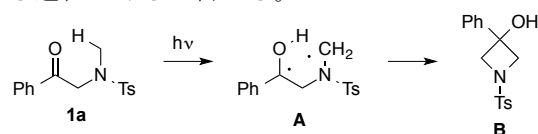
二酸化炭素は地球上に豊富に存在し、毒性がほとんどない。このため、もし自在にC1資源として利用できれば理想的な炭素源になると期待される。しかし実際には二酸化炭素は熱力学的に極めて安定であるために反応性に乏しく、これを原料として利用することは困難である。一般に、これを反応させるためにはエポキシドや有機金属化合物、金属還元剤などの高エネルギーな反応剤を反応相手に選ぶことが必要である。本研究では太陽光のエネルギーを利用することで単純な有機化合物であるアミノケトンに二酸化炭素を取り込み、環状炭酸エステルを合成する

手法を開発した。

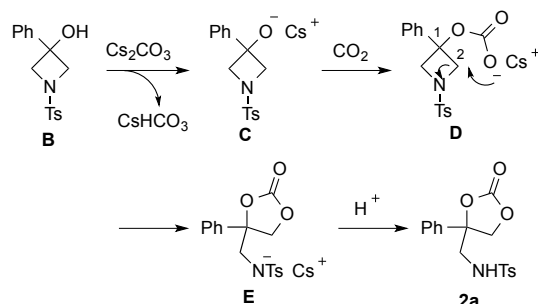
まずアミノケトン **1a** のジメチルアセトアミド溶液を入れたパイレックス製のガラス容器を二酸化炭素で満たし、晴れた日に屋外に8時間置いて太陽光を照射した。そののち、炭酸セシウムを反応溶液に直接加えて60°Cで10時間加熱したところ、環状炭酸エステル **2a** が83%の収率で生成した。



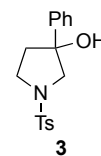
機構は以下のようにであると想定している。第一段階の光反応ではまずカルボニル基が励起される。励起されたカルボニル酸素はγ位の水素を引き抜いて、1,4-ビラジカル **A** が生じる。これが分子内でカップリングしてアゼチジノール **B** が生成する。この光反応段階では歪みを持たない鎖状化合物 **1a** から四員環構造を持つ **B** が生成している。吸エルゴンのため、光のエネルギーを歪みエネルギーとしてアゼチジノール **B** に蓄えている。太陽光のエネルギーを化学エネルギーに変換する過程であると言える。



第二段階はアゼチジノール **B** と二酸化炭素の反応である。まず炭酸セシウムがアゼチジノールのプロトンを引き抜き、アルコキシド **C** が生成する。このアルコキシド **C** が二酸化炭素の中心炭素に求核付加して炭酸アニオン **D** になる。このアニオン性の酸素原子が四員環の2位の炭素原子に付加して五員環を形成するとともに、四員環を開環して環状炭酸エステルのアミドアニオン **E** が生じる。酸処理時にプロトン化を受け、アミノ基を有する環状炭酸エステル **2a** が生成する。

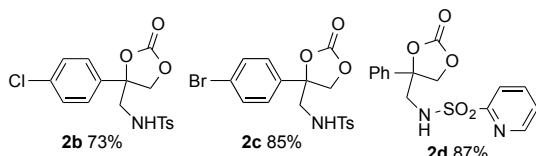


比較のために類似の構造を持つ五員環アルコール **3** を別途合成し、同様の二酸化炭素付加反応条件に付したところ、全く反応せずに原料が回収された。量子化学計算を用いて **3** と二酸化炭素との反応のエネルギーを見積もったところ、生成系よりも原系のほうが安定



であることがわかった。一方、四員環 **B** の系では生成系のほうが安定になり、自発的に進行するようになることがわかった。つまり、太陽光のエネルギーを吸収して形成した四員環の環歪みの解消が第二段階の二酸化炭素導入反応の主な駆動力であると考えられる。

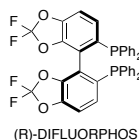
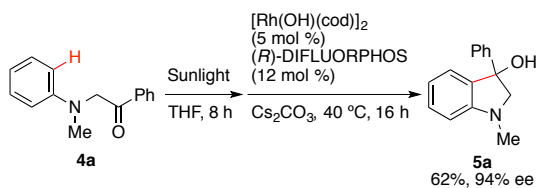
この手法を用いてアミノ置換基を有する様々な環状炭酸エステルを合成した。例えば、芳香環上にさらなる変換が可能な塩素・臭素原子を有する誘導体 **2b**、**2c** や、スルホニル基上がピリジンの誘導体 **2d** を合成することができた。



(2) *N*-アリール- α -アミノケトンの環化による 3-ヒドロキシインドリンの不斉合成

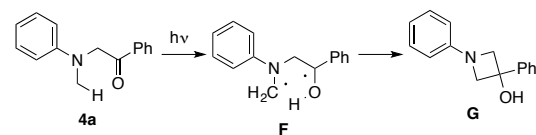
炭素-水素結合を切断して不飽和結合に直接付加することができれば原子効率に優れた炭素骨格の構築法になる。1993年に村井教授らによって報告されたルテニウム触媒による反応を皮切りに、これまでに炭素-水素結合をアルケンに付加する反応は数多く報告されている。一方でカルボニル基に原子損失なく付加する反応はほとんど知られていない。これは炭素-酸素二重結合が炭素-炭素二重結合よりもエネルギー的に安定であり、炭素-水素結合をカルボニル基に付加する反応は必ずしも熱力学的に有利にならないためであると考えられる。本研究では太陽光のエネルギーを利用して *N*-アリール- α -アミノケトンの炭素-水素結合を分子内のカルボニル基に付加させて、3-ヒドロキシインドリンを不斉合成する手法を開発した。

N-アリール- α -アミノケトン **4a** の THF 溶液に太陽光を 8 時間照射したのちに、触媒量の $[\text{Rh}(\text{OH})(\text{cod})_2]$ と (*R*)-DIFLUORPHOS を加えて、40°C で 16 時間加熱したところ、3-ヒドロキシインドリン **5a** が 62% 収率、94% のエナンチオマー過剰率で生成した。形式的に、芳香環上のオルト位炭素-水素結合がカルボニル基に付加して五員環を形成している。

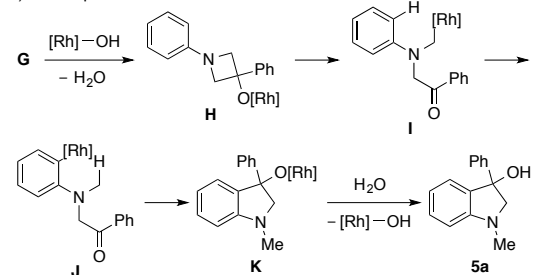


想定される反応経路を以下に示す。第一段階の光反応は (1) の第一段階と同様の機構で進行すると考えられる。まずカルボニル基が励起される。励起されたカルボニル酸素が γ 位の水素を引き抜いて 1,4-ビラジカル **F** が生じる。これが分子内でカップリングしてアゼチジノール **G** が生成する。この光反応段階で光のエネルギーを歪みエネルギーとしてアゼチジノール **G** に蓄えている。次にロジウム触媒の作用によって炭素骨格の再構築が起こる。ロジウムヒドロキシドがアゼチジノール **G** を脱プロトン化してロジウムアルコキシド **H** が生成する。 β 炭素脱離によって開環してアルキルロジウム **I** になる。続いて 1,4-ロジウム転位が起こり、アリールロジウム **J** が生成する。これが分子内のカルボニル基に付加したのち、プロトン化されて 3-ヒドロキシインドリン **5a** が生成したものと考えられる。

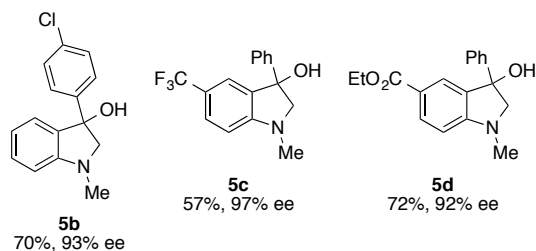
a) 1st step



b) 2nd step



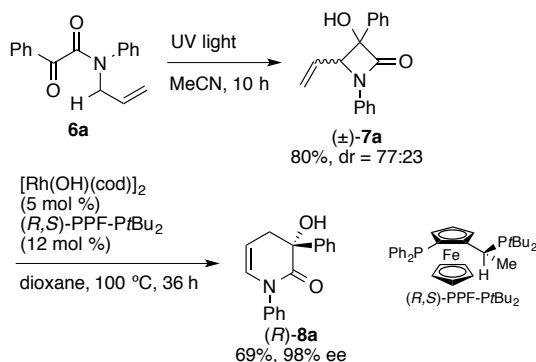
この手法を用いて塩素原子やエステル基などを有する置換 3-ヒドロキシインドリン誘導体を高いエナンチオマー過剰率で合成できた。



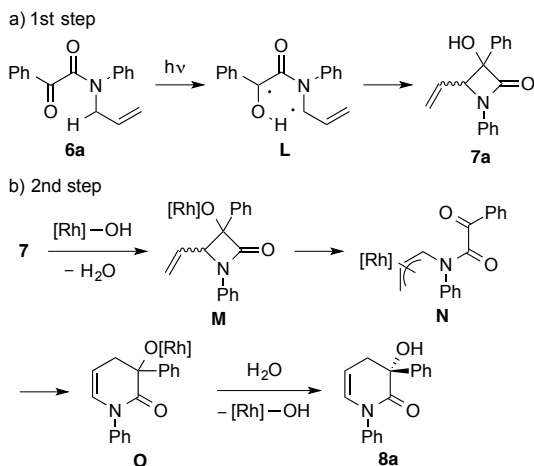
(3) *N*-アリルグリオキシルアミドの環化による 3-ヒドロシピリドン骨格のエナンチオ選択的な構築

3 位に水酸基を有する含窒素六員環骨格は天然物を含む様々な生物活性物質に広く見られる構造である。本研究で我々は入手容易な *N*-アリルグリオキシルアミドから炭素-水素結合と炭素-炭素結合の切断を経て、四級不斉中心を有する 3-ヒドロシピペリドン誘導体をエナンチオ選択的に合成する手法を開発した。

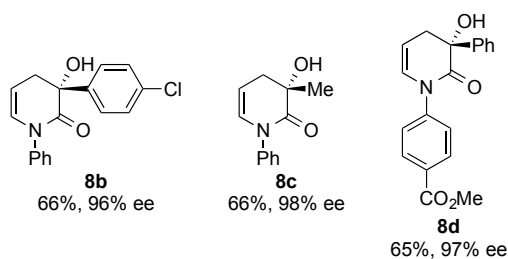
市販されているフェニルグリオキシル酸とアニリンを縮合したのち、塩基性条件下で臭化アリルと反応させて *N*-アリルグリオキシルアミド **6a** を得た。**6a** のアセトニトリル溶液に紫外光を照射したところ、Norrish-Yang 型反応が進行してラセミ体の β ラクタム **7a** が 80% 収率、77:23 のジアステレオマー混合物として得られた (第一段階)。このジアステレオマー混合物に触媒量の $[\text{Rh}(\text{OH})(\text{cod})]_2$ と (*R,S*)-PPF-*Pt*Bu₂ を作用させ、ジオキサン溶媒中 100°C で加熱したところ、両方のジアステレオマーからエナンチオ選択的に骨格転位反応が進行して、ピペリドン **8a** が 69% の収率、98% のエナンチオマー過剰率で生成した (第二段階)。



想定される機構は以下の通りである。第一段階では励起されたケトンのカルボニル酸素が γ 位の水素を引き抜き、1,4-ビラジカル **L** が生成したのち、分子内ビラジカルカップリングで **7a** が生成する。この段階で光エネルギーを歪みエネルギーとして **7** に蓄えている。第二段階では水酸化ロジウムが **7** を脱プロトン化してロジウムアルコキシド **M** となる。続いて炭素-炭素結合が切断されてアリルロジウム **N** となり、ラクタム上の 2 つの中心性キラリティーがいったん消失する。次にアリルロジウム **N** がカルボニル基の *Re* 面から選択的に分子内で付加して中心性キラリティーが新たに形成される。生じたロジウムアルコキシド **O** がプロトン化されて **8a** が生成している。



この手法を用いることで様々な置換ピペリドンをエナンチオ選択的に合成できた。



5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計 3 件)

1. Enantioselective Construction of 3-Hydroxypiperidine Scaffolds by Sequential Action of Light and Rhodium upon *N*-Allylgyoxylamides
Naoki Ishida, David Necas, Yusuke Masuda, and Masahiro Murakami
Angew. Chem., Int. Ed. in press (査読有)
DOI: 10.1002/anie.201502584
2. Construction of Indole Skeletons by Sequential Actions of Sunlight and Rhodium on α -Amino Acetophenones
Naoki Ishida, David Necas, and Masahiro Murakami
Chem. Lett. **2013**, 42, 1076-1078 (査読有)
DOI: 10.1246/cl.130463
3. Solar-Driven Incorporation of Carbon Dioxide into α -Amino Ketones
Naoki Ishida, Yasuhiro Shimamoto, and Masahiro Murakami
Angew. Chem., Int. Ed. **2012**, 51, 11750-11752 (査読有)
DOI: 10.1002/anie.201206166

[学会発表] (計 2 件)

1. Naoki Ishida, Solar-Driven Molecular Transformations Consisting of a Norrish-Yang Reaction and a Rhodium-Catalyzed C-C Cleavage Reaction, The twelfth International Kyoto Conference on New Aspects of Organic Chemistry (IKCOC-12), 平成 24 年 11 月 14 日、リーガロイヤルホテル京都
2. 石田直樹、太陽光とロジウム触媒が駆動する分子変換、第 59 回有機金属化学討論会、平成 24 年 9 月 15 日、大阪大学

[その他]

ホームページ等

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

6. 研究組織

(1) 研究代表者 村上正浩

(MURAKAMI, Masahiro)

京都大学大学院工学研究科・教授

研究者番号：20174279