

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 28 年 6 月 24 日現在

機関番号：32606

研究種目：挑戦的萌芽研究

研究期間：2014～2015

課題番号：26620077

研究課題名(和文) 遠隔位sp³炭素 水素結合の位置選択的活性化のための新規機能性金属錯体の創製

研究課題名(英文) Regioselective activation of C-H bond using newly-designed metal complexes

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) 3,000,000円

研究成果の概要(和文)：本研究では、反応性の低い炭素-水素結合を位置選択的に活性化・官能基化するための新手法を開拓することを目指した検討を行い、まず基質捕捉能を有する新規な遷移金属錯体の創製とこれを用いた一置換ベンゼン類のメタ位選択的なC-H/ホウ素化反応の開発に成功した。反応効率・位置選択性の面で改善の余地はあるが、更なる分子設計の最適化を施すことで高選択的な炭素-水素結合活性化手法の実現も可能と期待される。また本研究ではアシルシラン類の光異性化によるカルベン生成を活用した炭素-水素結合官能基化法の開拓も試み、オルト置換ベンゾイルシラン類の高選択的な光環化反応を見出すことに成功した。

研究成果の概要(英文)：In this research, two types of C-H bond functionalization methodologies were explored.

The first one was the exploration of a new catalyst bearing a substrate capturing site for regioselective C-H bond activation. And it was found that newly-designed iridium-phenanthroline complex promoted meta-selective C-H borylation of mono-substituted benzenes, albeit chemical yields were not satisfactory. The second approach was the utilization of photochemical isomerization of acylsilanes to siloxycarbenes for C-H insertion reaction and stereoselective cyclization of ortho-substituted benzoylsilanes was realized under photoirradiation conditions.

研究分野：有機合成化学

キーワード：C-H結合 カルベン

1. 研究開始当初の背景

近年の有機金属化学の発展に伴い、不活性な炭素-水素結合を金属触媒等の作用により活性化し、様々な分子変換に利用することが可能となってきた。しかし、配座自由度の高い鎖状分子において、ある特定の位置の炭素-水素結合を選択的に活性化して合成反応に供することは現在でも容易ではなく、炭素-水素結合活性化を経る新たな分子変換手法の開発が現在でも強く望まれている。

2. 研究の目的

本研究では、炭素-水素結合の位置選択的活性化のための新手法の開発とこれを基盤とした新規分子変換手法の開拓を最終的な目標に設定し、まずは鎖状分子中の炭素-水素結合の位置を特定する機能を有する新規な機能性金属錯体の設計・合成と、その機能評価を目的として研究を行った。また異なるアプローチとして、高反応性化学種であるカルベンを反応活性種として利用する分子内炭素-水素結合挿入反応の新手法を開拓し、これを各種鎖状分子の炭素-水素結合活性化へと展開する試みも行うこととした。

3. 研究の方法

まず新たな機能性金属錯体の創製に基づく位置選択的な炭素-水素結合活性化に関しては、剛直な配位子（スペーサー）の両末端に基質中の官能基を捕捉する部位と金属触媒部位とを適切な三次元空間上に配置した金属錯体の設計・合成を行うこととし、これにより官能基から特定の原子数を隔てた位置にある炭素-水素結合の位置選択的な活性化・分子変換の実現が可能か検証することとした。金属触媒部位としては、これまでに高い炭素-水素結合活性化能が報告されているイリジウム、ロジウム錯体等を利用することを念頭に、金属配位部位としてインデニル、ピピリジル、フェナントロリンなどを採用することとした。一方、基質捕捉部位に関しては、反応基質として鎖状カルボン酸、アルコール等を用いることを想定して、アミンやホウ酸部位を有する環状構造を導入することとし、この基質捕捉部位と金属錯体部位を適切な距離で連結した構造を設計・合成することとした。

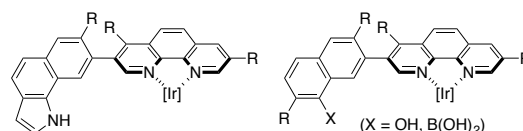
もう一方のアプローチであるカルベンを活用する手法に関しては、これまで合成化学にほとんど活用されてこなかったカルベン

生成手法である、“アシルシランの光異性化によるシロキシカルベンの生成”を活用することとし、まずは単純な反応基質を合成して、実際に光異性化で発生させたカルベン種が炭素-水素結合への挿入活性を示すか検証することとした。これが実現した場合には、カルベン発生部位の構造修飾、様々な鎖状分子の反応への適用を行うことで、炭素-水素結合の位置選択的な分子変換法の開拓を目指すこととした。

4. 研究成果

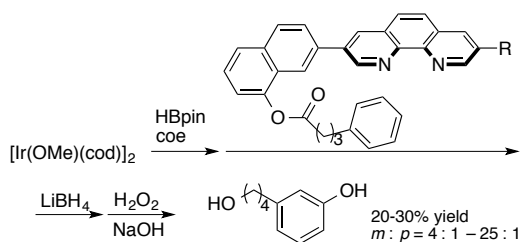
・機能性金属錯体の創製に基づく位置選択的な炭素-水素結合活性化

まず、位置選択的な炭素-水素結合活性化のための新規機能性金属錯体の創製に関して、基質捕捉部位として環状アミン、フェノール、または環状ホウ酸を、金属配位部位としてインデニルあるいはフェナントロリンを選択し、これらが互いにビアリアル結合を介して連結された分子を設計し、それぞれの合成を行った。続いて、合成したインデニル誘導体については対応するインデニルロジウム錯体を、フェナントロリン誘導体についてはイリジウム錯体をそれぞれ調製すべく検討を行ったところ、インデニルロジウム錯体は安定性に問題があることが明らかとなったが、下図に示すフェナントロリン-イリジウム錯体は調製可能であることが分かった。



調製した上記錯体について、その炭素-水素結合活性化能を確認すべく、溶媒量のベンゼンの C-H/ホウ素化反応を検討したところ、触媒的にホウ素化反応が進行することが分かり、合成した錯体は確かに炭素-水素結合活性化能を有することが確認できた。

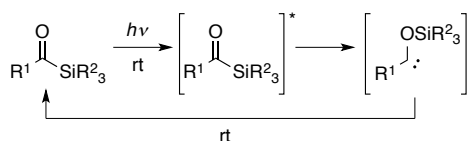
次いで、本研究における分子デザインの妥当性に関する知見を得るため、一置換ベンゼン類のメタ位選択的な C-H/ホウ素化反応を試みることにした。反応基質となる一置換ベンゼン類としては、分子末端にベンゼン環を有する *m*-アルキルカルボン酸、もしくはアルコールを選択し、これらと上記金属錯体とをエステル結合で連結した分子を合成し、化学量論反応における C-H/ホウ素化の位置選択性を検証した。その結果、いずれの場合も目的生成物の化学収率は低かったものの、一置換ベンゼンのメタ位が高い選択性でホウ素化されることを見出した（次式に例を示す）。



このように、新たに設計した金属錯体を用いることで、手がかりとなる官能基から複数結合離れた位置にある炭素-水素結合をある程度の位置選択性で活性化可能であることは明らかとなった。しかしながら、上記錯体を用いた限りにおいては、反応条件等の詳細な検討を行ったにもかかわらず、化学収率の大幅な向上を実現するには至らなかった。この点については、今後、分子設計の更なる最適化を継続して実施する必要があると考えられる。

・光化学的カルベン生成を利用する炭素-水素結合官能基化

カルボニル炭素にシリル基が直接結合したアシルシランは、合成・取扱の容易な化合物であるとともに、その光励起状態においてシリル基の 1,2-転位を起こしてシロキシカルベンを発生するという特徴を有する。

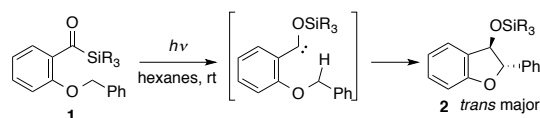


このカルベン生成反応は可逆であり、適切なカルベン捕捉剤が存在しない場合には、速やかに熱力学的に安定なアシルシランへと戻ることが知られている。これは、ジアゾ化合物やジアジリンの分解反応などの古典的カルベン生成が非可逆的な過程であることと極めて対照的である。またこの手法は、中性条件・室温で光を照射するだけで行えることから、大変クリーンなカルベン生成法であるとも言える。しかし、これまでこの光化学的カルベン生成手法が有機合成に利用された例は極めて限られており、特に、炭素-水素結合への挿入反応に用いられた例は報告されていなかった。

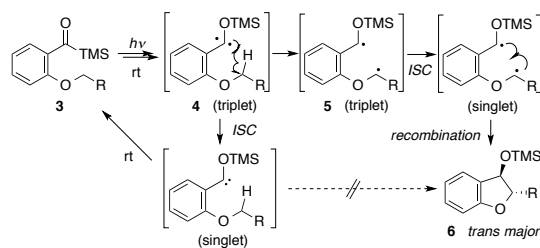
そこで本研究では、適切に設計された分子において、このカルベン生成手法を利用すれば、炭素-水素結合の位置選択的な官能基化が簡便に実現できると考え検討を行った。

まず、分子内炭素-水素結合への挿入反応が進行しやすいと考えられる基質で検討を実施することとし、オルト位にベンジルエーテル部位を有するベンゾイルシラン **1** を基質として設定した。**1** に対し、室温、中性条件

下で光照射を行ったところ、速やかに反応は進行し、ジヒドロベンゾフラン誘導体 **2** が高収率かつ *trans* 選択的に生成することが分かり、期待通り光異性化で生じたシロキシカルベンが分子内の炭素-水素結合へと挿入を起こすことが確認された。本手法はベンジルエーテル **1** だけでなく、各種アルキルエーテルをオルト位に有するベンゾイルシラン類に対して広く適用可能であり、いずれの場合も 2,3-置換ジヒドロベンゾフラン誘導体を *trans* 選択的に良好な収率で与えることも明らかとなった。



次いで本反応の機構を明らかにすべく、詳細な検討を行ったところ、本反応は光異性化で生じたシロキシカルベンが近傍の炭素-水素結合へと協奏的に挿入する機構では進行しておらず、ラジカル機構で進行することが明らかとなった。すなわち、アシルシラン **3** の光励起によって生じた三重項励起状態からシリル基の 1,2-転位が進行することで、まず三重項シロキシカルベン **4** が発生する。シロキシカルベンの基底状態は一重項であるため、三重項シロキシカルベン **4** は速やかに項間交差 (ISC) を起こして一重項カルベンへと変換されるが、これは室温下では炭素-水素結合への挿入活性を示さず、原料のアシルシラン **3** へと戻ってしまう。一方、遅い反応経路ながら、三重項シロキシカルベン **4** は近傍の炭素-水素結合をラジカル的に引き抜くことが可能であり、三重項ピラジカル **5** へと変換される経路が存在する。このラジカルは一重項ピラジカルへと項間交差した後、直ちに閉環反応を起こしてジヒドロベンゾフラン **6** を生成物として与える。この機構を元に、理論化学計算を行ったところ、三重項シロキシカルベン **4** からの水素引き抜きにより生じるピラジカル中間体 **5** が、その配座を保ったまま速やかに閉環反応を起こすとすれば、環化生成物 **6** の *trans* 選択性が説明できることも明らかとなった。



この反応はアシルシランの光異性化で発生したシロキシカルベンが炭素-水素結合への挿入を起こした初めての例であり、反応化学的に新規性の高い結果と言える。

今後、本手法を様々な鎖状化合物の反応へと展開することにより、炭素-水素結合への挿入反応を活用した新たな分子変換手法の開発が可能と期待される。

以上、本研究では、まず基質捕捉能を有する新規な遷移金属錯体の創製とこれを用いた一置換ベンゼン類のメタ位選択的な C-H/ホウ素化反応を開発した。反応効率、位置選択性に関し、改善すべき点は多々あるが、本研究で立案した分子設計指針が一定程度有効であることを示せたと考えている。この成果を元に更なる分子設計の最適化を施すことで高選択的な炭素-水素結合活性化手法の実現も可能と期待される。

また本研究ではアシルシラン類の光異性化によるカルベン生成を活用した新たな炭素-水素結合官能基化法の開拓を試み、オルト置換ベンゾイルシラン類の高選択的な光環化反応を見出すことに成功した。今後はこの成果を発展させ、様々なアシルシラン誘導体を用いた位置選択的な C-H 官能基化手法の開拓が期待される。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 (計 0 件)

〔学会発表〕 (計 5 件)

- ① 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、平成 26 年 1 月 29 日 (新潟)
- 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、平成 27 年 3 月 28 日 (千葉)
- ③ 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、平成 27 年 5 月 16 日 (横浜)
- ④ Nakada, Takuma, Ishii, Shuichi, Ishida, Kento,

Iwasawa, Nobuharu, Kusama, Hiroyuki, Intramolecular formal C-H insertion reaction of photochemically-generated siloxycarbenes leading to benzofused heterocycles, The International Chemical Congress of Pacific Basin Societies 2015 (Pacifichem2015), December 15-20, Hawaii (United States).

- ⑤ 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、平成 28 年 1 月 18 日 (大阪)

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