

7. 光を駆動力とする新規環状骨格構築手法の開発

草間 博之

学習院大学 理学部 化学科

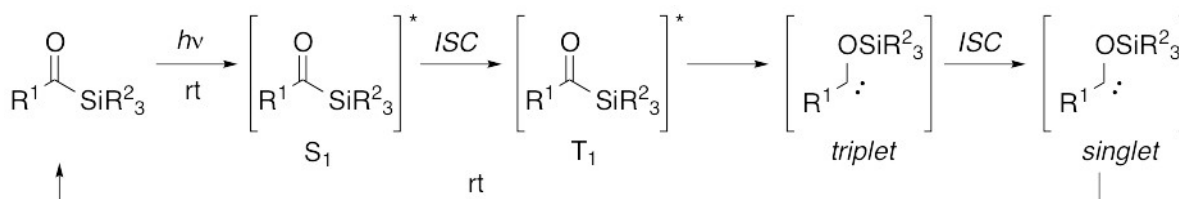
Key words : アシルシラン, カルベン, 環状骨格

緒言

天然有機化合物や医薬品等生物活性物質には多環式構造や複素環構造を含有するものが多数存在するため、合成化学の見地からは、これら基本骨格を既存の手法より低環境負荷型のプロセスで短段階、高効率的に合成可能な新規方法論の開拓が重要な研究課題の一つとなっている。本研究では、環状炭素骨格、複素環骨格構築のための独創的かつ効率的な手法の開発を目指し、高反応性の化学種として知られる炭素の二価化学種“カルベン”を活用する新規分子変換手法の開発を検討した。

方法および結果

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 (Scheme 1) ¹⁻⁴。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。加えて、アシルシランの $n-\pi^*$ 遷移に対応する吸収波長は通常のカルボニル基と比べて 100 nm 程度も長波長領域にあることから、照射光の波長を適切に制限することで、他の光反応性官能基が共存する系においてもアシルシランの官能基選択的励起が容易に実現できる。

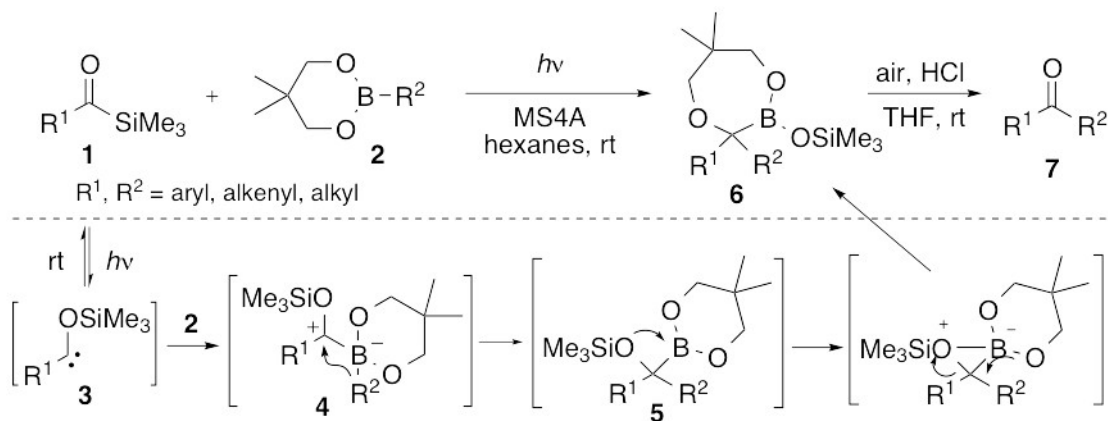


Scheme 1. アシルシランの光異性化反応

1. アシルシランと有機ホウ素化合物との光駆動型カップリング反応

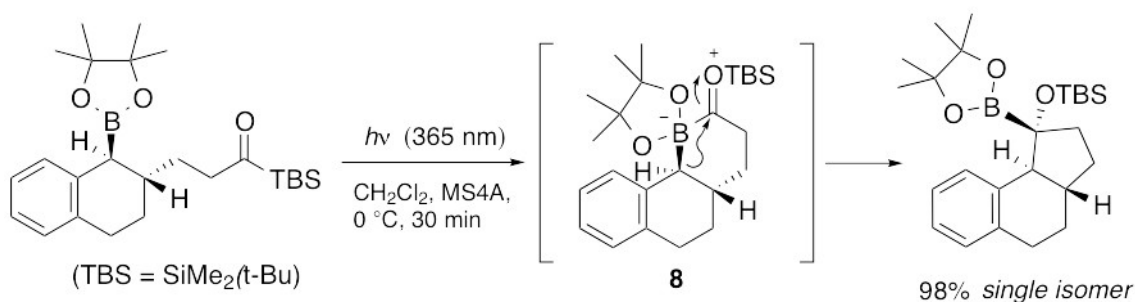
アシルシランがもつこれらの光化学的特徴は、カルベンを反応活性種とする合成化学に大変有用と期待されるが、実際に有機合成に活用された例はほとんど知られていなかった。これに対し我々は、アシルシランと有機ボロン酸エステルとのクロスカップリング反応が、遷移金属触媒を用いずとも、中性条件下、室温で光を照射するだけで効率よく進行することを明らかとしている⁵。すなわち、アシルシラン **1** とボロン酸エステル **2** の等量混合物に対し光照射を行うと、**1** の光異性化で発生したシロキシカルベン **3** の **2** への求核付加によるボラート中間体 **4** の形成と、続くホウ素上置換基の1,2-転位により化合物 **5** が生じたのち、さらにホウ素上の酸素置換基の転位が進行することで分子間カップリン

生成物 **6** が生成する。また、この生成物 **6** は、空气中、酸処理を行うことで対応するケトン **7** へと高収率で変換される (Scheme 2)。この反応は、アシルシランからの光化学的カルベン生成を利用する新規な炭素-炭素結合形成反応であり、中性、室温という穏和な条件下、光を照射するだけでカップリング反応が進行し、多様な非対称ケトンを効率的に合成できる点が特徴と言える。



Scheme 2. アシ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

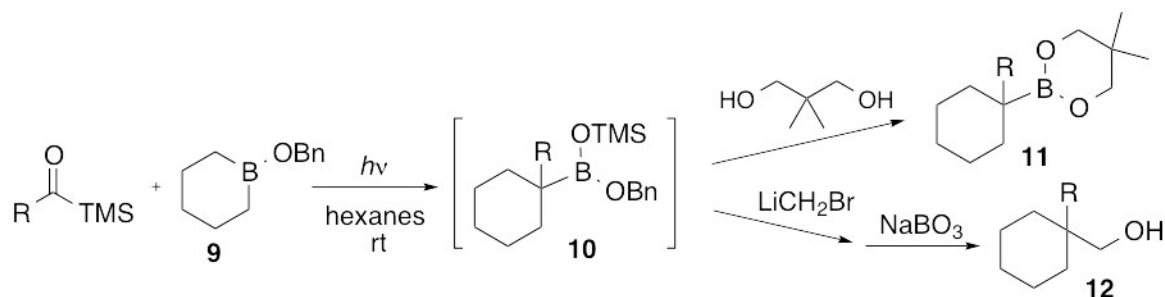
そこで本研究では、まず上記反応を分子内反応に応用し、生物活性物質の部分構造に頻繁に見られる *trans* 縮環炭素骨格の構築を行った (Scheme 3)。一例を下式に示すが、この手法は、反応基質合成においてはアルケンのヒドロホウ素化が *cis* 付加で進行すること、また環化反応においてはボラート中間体 **8** におけるホウ素上置換基の転位が立体保持で進行することをそれぞれ活用するものであり、光を反応駆動力として *trans* 縮環構造を確実にかつ簡便に合成できる新しい手法と言える⁶⁾。現在、様々な反応基質を用いて多様な *trans* 縮環構造の構築を検討しているところである。



Scheme 3. アシルシランとボロン酸エステルの分子内カップリングによる *trans* 縮環構造の構築

さて、Scheme 2 に示した分子間カップリング反応は、シロキシカルベンとボロン酸エステルとの反応によりボロン酸上の炭素置換基がカルベン炭素上に転位することでいったん中間体 **5** が生じた後、さらにホウ素上の酸素置換基が隣接炭素上に転位するという、二段階の転位機構で進行する。このことは、中間体 **5** のホウ素上に酸素置換基ではなく炭素置換基が存在すれば、連続的な炭素-炭素結合生成が可能となることを示唆する。実際、Scheme 2 の反応において、ボロン酸エステルに代えてボリン酸エステル ($R_2B(OR')$) を使用すると連続転位反応が効率良く進行することを見出した。例えば、環状ボリン酸エステル **9** とアシルシランの混合物に光照射を行うと、シクロヘキサン誘導体 **10** が良好な収率で生成する。この生成物は不安定で単離は困難であるが、ネオペンチルグリコールとのエステル交換反応を行うことで安定なボロン酸エステル **11** として得ることが可能である。また光反応の粗生成物にハロメチルリチウム、酸化剤を順次作用させれば、第四級炭素をもつ化合物 **12** へと変換できることも明らかとなった (Scheme 4)⁶⁾。環状

ボリン酸類は、様々な 1,n-ジエンとボラン (BH₂X) より簡便に合成可能であることから、この連続転位反応を利用することにより様々な炭素環状化合物が効率的に合成可能となると考えられる。

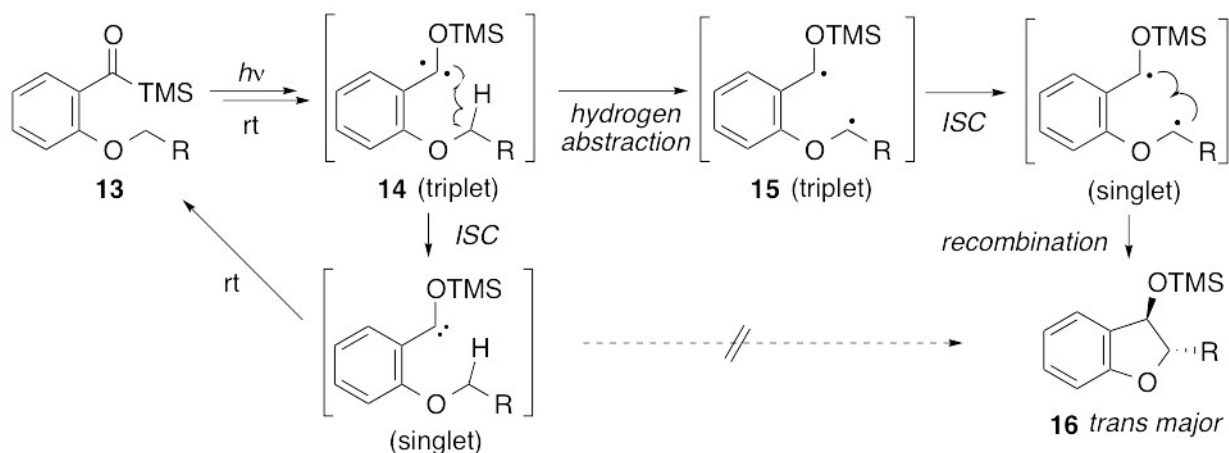


Scheme 4. アシルシランとボリン酸エステルとの連続的炭素-炭素結合形成反応

2. シロキシカルベンのC-H挿入による複素環合成法

シロキシカルベン種の基底状態は一重項であり、前述の反応はすべて、一重項シロキシカルベンの求核性を利用し、有機ホウ素化合物への求核付加を契機とする分子変換反応であった。一般に遊離のカルベン種は炭素-水素結合への挿入反応を起こしやすいことが知られていることから、シロキシカルベンも炭素-水素結合への挿入活性を示すことが予想され、適切な分子設計に基づく分子内挿入反応の実現により、新たな環状骨格構築手法の開発が可能と期待される。しかし、これまでアシルシランの高温条件 (250 度以上) での熱的異性化によって発生させたシロキシカルベンがこのような挿入反応を起こした例はあるものの⁷⁻¹⁰⁾、室温下での光異性化で発生させたシロキシカルベンを用いた同様の反応は全く報告されていなかった。

そこで本研究においてアシルシランの光反応を利用した分子内炭素-水素結合挿入反応について詳細な検討を行ったところ、オルト位にアルキルエーテル部位を有するベンゾイルシラン類の光環化反応が効率良く進行することを見出した。すなわち、化合物 **13** に対し室温で光照射を行うと、速やかに 2,3-置換ジヒドロベンゾフラン誘導体 **16** が *trans* 選択的に高収率で得られる⁶⁾。反応機構の詳細な検討の結果、本反応は炭素-水素結合へのカルベンの協奏的な挿入反応ではなく、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 **13** 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 **14** が発生する。前述のように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 **14** 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 **13** 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 **14** 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、三重項ビラジカル **15** へと変換される経路が存在する。このラジカルは一重項ビ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 **16** を生成物として与える (Scheme 5)。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基質に適用し、多様な環状化合物の合成へ展開したいと考えている。



Scheme 5. アシルシランの分子内炭素-水素結合挿入反応

考 察

以上のように、本研究課題では、これまで合成化学的に利用されていないアシルシランからの光化学的なカルベン生成プロセスを活用し、金属触媒や強塩基等を必要としない簡便かつ新規な環状骨格構築手法の開発を行った。これらの成果はジアゾ・ジアジリン類の光分解等による古典的なカルベン生成法などの既存のカルベン生成手法では実現困難な精密分子変換であり、カルベンを用いた反応化学に新しい側面を提供すると共に、持続可能な高効率・低環境負荷型の物質合成法という視点でも貢献し得る成果と信じている。今後さらに、環状骨格を高効率に構築するための多様な手法の開発研究を展開したいと考えている。

文 献

- 1) Brook AG. Triphenylsilyl Phenyl Ketone. *J Am Chem Soc.* 1957;79:4373-4375. doi: 10.1021/ja01573a036.
- 2) Brook AG. Keto Derivatives of Group IV Organometalloids. *Adv Organomet Chem.* 1969;7:95-155. doi: 10.1016/S0065-3055(08)60293-2.
- 3) Brook AG, Duff JM. The Photochemistry of Silyl Ketones in Alcohol. *J Am Chem Soc.* 1967;89:454-455. doi: 10.1021/ja00978a053.
- 4) Duff JM, Brook AG. Photoisomerization of Acylsilanes to Siloxycarbenes, and Their Reactions with Polar Reagents. *Can J Chem.* 1973;51:2869-2883. doi: 10.1139/v73-429.
- 5) Ito K, Tamashima H, Iwasawa N, Kusama H. Photochemically Promoted Transition Metal-Free Cross-Coupling of Acylsilanes with Organoboronic Esters. *J Am Chem Soc.* 2011;133:3716-3719. doi: 10.1021/ja1102597.
- 6) manuscripts in preparation
- 7) Bassindale AR, Brook AG, Harris J. Siloxycarbenes from the thermolysis of acylsilanes. *J Organomet Chem.* 1975;90:C6-C8. doi: 10.1016/S0022-328X(00)91619-X.
- 8) Shih C, Swenson JS. Thermal and Photochemical Rearrangement of (o-Tolylcarbonyl)trimethylsilane. A 1,5-Shift of a Trimethylsilyl Group from Oxygen to Carbon. *J Org Chem.* 1982;47:2668-2670. doi: 10.1021/jo00134a032.
- 9) Shen Z, Dong VM. Benzofurans Prepared by C-H Bond Functionalization with Acylsilanes. *Angew Chem Int Ed.* 2009;48:784-786. doi: 10.1002/anie.200804854.
- 10) Cai D, Wang M, Wang J, Duan W. Quantum chemical study on the mechanism of intramolecular cyclization of 2-benzyloxyphenyl trimethylsilyl ketone to give the benzofuran derivatives. *J Phys Org Chem.* 2012;25:400-408. doi: 10.1002/poc.1930.