

令和 5 年 6 月 19 日現在

機関番号：82401

研究種目：若手研究

研究期間：2019～2022

課題番号：19K15565

研究課題名(和文)ジアゾフリー金属カルベン発生法の開拓と触媒利用

研究課題名(英文) Exploration of Diazo-Free Generation of Metal Carbenes and Its Applications in Catalysis

研究代表者

浅子 壮美 (Asako, Sobi)

国立研究開発法人理化学研究所・環境資源科学研究センター・上級研究員

研究者番号：80737289

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,200,000円

研究成果の概要(和文)：ジアゾ化合物は、光、熱、金属との相互作用により容易に窒素分子を放出することから、有機合成における有用なカルベン前駆体の一つである。しかしながら、ジアゾ化合物のもつ潜在的な爆発性や毒性に対する懸念から安定な化合物をジアゾ代替とする反応の開発が望まれている。本研究では、化学的により安定な化合物からの金属カルベン種の発生を起点とする新規物質変換反応を開発した。金属/キノン触媒を用いることで、カルボニル化合物の脱酸素反応や逆シクロプロパン化反応を経由した種々のジアゾフリー合成反応が進行した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

有機合成化学において一般にカルボニル化合物は求電子剤として利用され、C=O二重結合のうちより弱い結合のみが切断される。シクロプロパンもC3ユニットとしての合成利用が大多数を占め、C-C単結合は1本のみ切断される。それに対し本研究では、これらの化合物を常識と異なるC1カルベン源として利用することに成功した。不活性結合の二重切断という未開拓分野を切り拓いた点で基礎科学的に重要であり、爆発性や毒性をもつジアゾ化合物を入手容易な安定化合物で代替する点で意義深い。

研究成果の概要(英文)：Despite the widespread use of diazo compounds as convenient precursors of carbene species in organic synthesis, their inherent explosive and toxic nature often limits synthetic applications, resulting in much attention to the identification of stable and safe surrogates. We found that the metal/quinone species, readily prepared from commercially available and easy-to-handle M(0) complex and quinone, enables the use of carbonyl compounds and cyclopropanes as unconventional stable carbene precursors through deoxygenation and retro-cyclopropanation, respectively.

研究分野：有機合成化学、有機金属化学

キーワード：モリブデン ルテニウム カルボニル化合物 シクロプロパン 脱酸素 カルベン 炭素-水素結合切断 炭素-炭素結合切断

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属します。

様式 C-19、F-19-1、Z-19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

ジアゾ化合物は、光、熱、金属との相互作用により容易に窒素分子を放出することから、シクロプロパン化や炭素-水素結合活性化に利用できる有用な活性種であるカルベンを発生させるために最もよく用いられる前駆体の一つである。しかしながら、ジアゾ化合物のもつ潜在的な爆発性や毒性に関する問題点を解決するために、安定な化合物をジアゾ代替とする反応の開発が望まれている。そのような反応は必然的に結合エネルギーの大きい不活性結合の二重切断を経由する必要があるため困難であり、報告例はほとんどない。

2. 研究の目的

本研究では、不活性結合の二重切断・連続切断により生成する金属カルベン種を基盤とする、ジアゾ化合物に依存しない物質変換反応の開発を目的とする。安定で入手容易なカルボニル化合物の炭素-酸素二重結合切断（脱酸素）、アルケンの炭素-炭素二重結合切断、シクロプロパンの *gem* 炭素-炭素単結合連続切断（逆シクロプロパン化）等を経て発生させたカルベン種を利用する合成反応や触媒活性種調製法の開発を目指す。

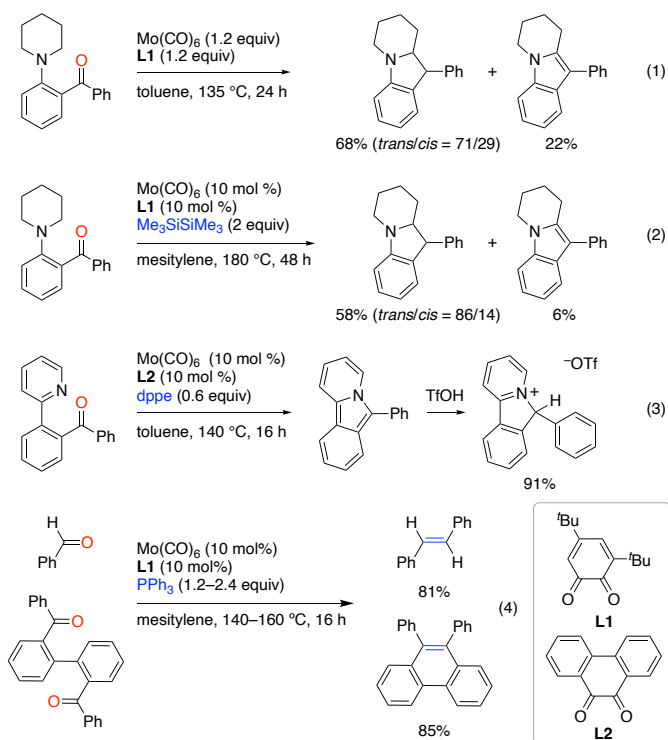
3. 研究の方法

研究代表者らが最近見出したモリブデン/キノン活性種を鍵ツールとして用いて、不活性結合二重切断反応を設計、探索する。新たに見出した反応について、金属触媒前駆体、キノン配位子、反応基質、溶媒等のパラメーターを精査し、最適条件を見つける。効率的な触媒・基質設計や反応機構解明のために、実験研究と併行して量子化学計算による理論研究も推進する。

4. 研究成果

(1) カルボニル化合物の炭素-酸素二重結合切断

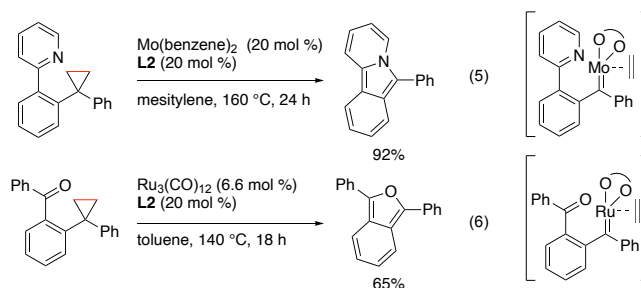
空気中でも安定で扱いやすい市販の $\text{Mo}(\text{CO})_6$ などの 0 価モリブデン前駆体とオルトキノンから系中調製される $\text{Mo}(\text{II})$ 活性種が、カルボニル化合物の分子内脱酸素環化反応や分子間二量化反応に有効であることを見出した。2-ピペリジニルベンゾフェノンに対して $\text{Mo}(\text{CO})_6$ と 3,5-di-*tert*-butyl-1,2-benzoquinone (**L1**) からなる活性種を作用させると、カルボニル炭素が $\text{C}(\text{sp}^3)\text{-H}$ 結合へ形式的に挿入したインドリンがその酸化体であるインドールと共に得られた(式 1, 2; *J. Am. Chem. Soc.* **2019**, *141*, 9832)。グラムスケール反応も可能である。類似反応として、カルボニル化合物由来のジアゾ化合物から発生させたカルベンの $\text{C}(\text{sp}^3)\text{-H}$ 挿入反応を利用した例が報告されている(Krogsgaard-Larsen, N.;



Begtrup, M.; Herth, M. M.; Kehler, J. *Synthesis* **2010**, 4287; Mahoney, S. J.; Fillion, E. *Chem. Eur. J.* **2012**, *18*, 68)。一方、本反応では安定なカルボニル化合物を、ジアゾ化合物への変換を経ずにカルベン前駆体としてそのまま利用する点で、原子効率、段階効率、安全性の面で優れる。また、モリブデン/キノンもしくはタングステン/キノン触媒を用いた C(sp²)-H 結合切断やピリジル基の求核攻撃を伴う脱酸素環化反応による、フルオレンおよびピリド[2,1-*a*]イソインドール誘導体の合成法を開発した(式 3; *Asian J. Org. Chem.* **2021**, *10*, 753)。本反応においては、キノンとして 9,10-phenanthrenequinone (**L2**) が最適であった。同様の生成物は逆シクロプロパン化(式 5)を利用して得られるため、カルボニル化合物とシクロプロパンが C1 カルベン源として合成等価体となり得ることを直接的に示す珍しい例となった。いずれの反応も、ケイ素やリン化合物を脱酸素還元剤として用いると触媒的に進行することを見出した。さらに、同触媒をカルボニル化合物の脱酸素を経る分子間オレフィン合成および分子内芳香環構築反応(Tyrlik-Mukaiyama-McMurry 反応)へ展開することができた(式 4; *Org. Lett.* **2022**, *24*, 7242)。分子間反応では、基質としてアルデヒドを利用することが可能であり、*E* 体のオレフィンが選択的に得られた。分子内反応では、アルデヒドやケトンを用いて種々の多環芳香族炭化水素が得られた。カルボニル化合物の脱酸素カップリング反応は、化学量論量の低原子価チタンを用いる反応条件が一般的であるが、モリブデン/キノン活性種と温和な有機還元剤を組み合わせることで反応の触媒化を達成した(*Chem. Lett.* **2020**, *49*, 1386)。我々の初報を受け、Mo(0)/キノン触媒系は脱酸素シクロプロパン化やヘテロサイクル合成へも応用されるようになり(Cao, L.-Y.; Luo, J.-N.; Yao, J.-S.; Wang, D.-K.; Dong, Y.-Q.; Zheng, C.; Zhuo, C.-X. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2021**, *60*, 15254.; Dong, Y.-Q.; Wang, K.; Zhuo, C.-X. *ACS Catal.* **2022**, *12*, 11428)、カルボニル化合物をジアゾ代替として利用する合成手法の今後のさらなる発展が期待される。基質一般性拡張を目的とした量子化学計算による反応機構研究からは、結合切断に有効な触媒および基質の設計指針が得られた。炭素-酸素二重結合切断を促進するキノンは、炭素-炭素二重結合等の不活性結合二重切断にも効果的であるとの知見を得ている。設計した新規キノン誘導体の合成を進めている。

(2) シクロプロパンの *gem* 炭素-炭素単結合二重切断

研究代表者らは以前、モリブデン/キノン触媒によるピリジル基を配向基とする逆シクロプロパン化環化反応を見出している(式 5; *J. Am. Chem. Soc.* **2018**, *140*, 15425)。本反応のさらなる展開を検討する中で、ルテニウム/キノン触媒を用いると近傍にカルボニル基をもつシクロプロパンからも逆シクロプロ



ン化反応が進行し、イソベンゾフラン誘導体が見出された(式 6)。合成化学においてシクロプロパンは一般に C3 源として利用されるが、これらの知見により、シクロプロパンを通常と異なる C1 カルベン源として利用する新たな合成戦略が可能となることを期待される。また、逆シクロプロパン化を利用して調製した金属カルベン種が、メタセシス触媒として働くことを見出した。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計4件（うち査読付論文 4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 Banerjee Somsuvra, Kobayashi Takafumi, Takai Kazuhiko, Asako Sobi, Ilies Laurean	4. 巻 24
2. 論文標題 Molybdenum-Quinone-Catalyzed Deoxygenative Coupling of Aromatic Carbonyl Compounds	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Organic Letters	6. 最初と最後の頁 7242 ~ 7246
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acs.orglett.2c03143	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 Asako Sobi, Kobayashi Takafumi, Ishihara Seina, Takai Kazuhiko	4. 巻 10
2. 論文標題 Molybdenum Catalyzed Deoxygenative Cyclization of Carbonyl Compounds for the Synthesis of Pyrido[2,1-a]isoindoles	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Asian Journal of Organic Chemistry	6. 最初と最後の頁 753 ~ 756
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/ajoc.202100038	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 Asako Sobi, Ilies Laurean	4. 巻 49
2. 論文標題 Olefin Synthesis by Deoxygenative Coupling of Carbonyl Compounds: From Stoichiometric to Catalytic	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Chemistry Letters	6. 最初と最後の頁 1386 ~ 1393
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1246/cl.200540	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 -
1. 著者名 Asako Sobi, Ishihara Seina, Hirata Keiya, Takai Kazuhiko	4. 巻 141
2. 論文標題 Deoxygenative Insertion of Carbonyl Carbon into a C(sp ³)-H Bond: Synthesis of Indolines and Indoles	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Journal of the American Chemical Society	6. 最初と最後の頁 9832 ~ 9836
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/jacs.9b05428	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 -

〔学会発表〕 計7件（うち招待講演 4件 / うち国際学会 2件）

1. 発表者名 浅子壮美
2. 発表標題 有機ナトリウム化学の開拓と不活性結合の二重切断反応および選択的切断反応の開発
3. 学会等名 日本化学会第103春季年会（招待講演）
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 浅子壮美
2. 発表標題 豊富資源・安定化合物を利用する有機合成
3. 学会等名 令和4年度第2回有機金属若手研究者の会（招待講演）
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 Somsuvra Banerjee, Takafumi Kobayashi, Kazuhiko Takai, Sobi Asako, Laurean Ilies
2. 発表標題 Molybdenum-Catalyzed Deoxygenative Coupling of Carbonyl Compounds for Synthesis of Olefins
3. 学会等名 68th Symposium on Organometallic Chemistry, Japan
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 浅子壮美
2. 発表標題 豊富・安定化合物の新しい使い道
3. 学会等名 日本プロセス化学会2021ウィンターシンポジウム（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Sobi Asako, Kazuhiko Takai
2. 発表標題 Carbonyl compounds and cyclopropanes as diazo surrogates: molybdenum-catalyzed two-fold cleavage of strong bonds
3. 学会等名 The International Chemical Congress of Pacific Basin Societies 2021 (Pacifichem 2021) (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Sobi Asako, Takaaki Kobashi, Kazuhiko Takai
2. 発表標題 Directed Retro-Cyclopropanation with Metal-Quinone Complexes
3. 学会等名 the 23rd International Symposium on Olefin Metathesis and Related Chemistry (ISOM XXIII) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Sobi Asako
2. 発表標題 Exploration of Organic Synthesis Using Abundant and Stable Compounds
3. 学会等名 日本化学会第100春季年会 (招待講演)
4. 発表年 2020年

〔図書〕 計1件

1. 著者名 日本化学会、イリエシュ ラウレアン、浅子 壮美、吉田 拓未	4. 発行年 2019年
2. 出版社 共立出版	5. 総ページ数 128
3. 書名 C-H結合活性化反応	

〔産業財産権〕

〔その他〕

http://iliesteam.riken.jp/home_JP.html
<http://achem.okayama-u.ac.jp/omc/>

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
研究協力者	高井 和彦 (TAKAI Kazuhiko)		
研究協力者	石原 聖奈 (ISHIHARA Seina)		
研究協力者	平田 佳也 (HIRATA Keiya)		
研究協力者	小林 嵩史 (KOBAYASHI Takafumi)		
研究協力者	イリエシュ ラウレアン (ILIES Laurean)		

6. 研究組織（つづき）

	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
研究協力者	バナジー ソンスブラ (Banerjee Somsuvra)		

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