

令和 5 年 6 月 26 日現在

機関番号：32606

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2019～2021

課題番号：19H02723

研究課題名(和文)遷移金属種の特徴的反応性を活用した光駆動型新規分子変換手法の開発

研究課題名(英文)Development of photochemically promoted synthetic reactions utilizing characteristic reactivity of transition metal species

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) 13,400,000円

研究成果の概要(和文)：炭素の二価化学種であるカルベンは合成化学において大変有用な反応活性種であるが、安定に取扱可能な物質から簡便にカルベンを発生し、かつ、その反応性を制御することは必ずしも容易ではない。

本研究では、アシルシランのカルベンへの光異性化プロセスを活用する新規な分子変換法の開発を目指した検討を実施し、可視光を用いることで効果的にカルベン生成を実現できる手法の開拓に成功した。また、光によるカルベン生成と、金属触媒による反応物の活性化を組み合わせた独自の反応系を開拓し、光と金属との協働作用に基づく数々の反応を開発することに成功した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

「ものづくり」の基盤となる合成化学において、省エネルギー・低環境負荷型の方法論の開発や、既存の手法で実現できない革新的な合成方法論の開拓が急務となっている。本研究では可視光を活用して高反応性化学種であるカルベンの高効率な生成手法を開発するとともに、生じたカルベンの反応制御法を開拓することで独創的な分子変換反応を開発したものである。この成果は、学術的に新規な方法論であるとともに、今後多様な分子変換に応用可能と考えられることから、新たな物質合成法を社会に提供できる可能性をもつ基礎技術として意義あるものとする。

研究成果の概要(英文)：Carbenes, divalent species of carbon, are highly useful reactive intermediates in synthetic chemistry. However, it is not necessarily easy to generate carbene efficiently from readily available and stable compounds and to control their reactivity. In this research, we have investigated synthetic applications of photoinduced carbene formation from acylsilanes to explore novel synthetic methodologies. For example, we have succeeded in developing an efficient methodology for generating carbenes from acylsilanes through visible light-induced energy transfer process. Furthermore, we also explored novel carbon-carbon bond forming reactions by the combination of photo-induced carbene formation and transition metal-promoted activation of substrates.

研究分野：有機合成化学

キーワード：光反応 カルベン アシルシラン エネルギー移動

### 1. 研究開始当初の背景

物質合成の根幹を支える有機合成化学において、従来は不可能であった形式の分子変換の実現や目的物質の合成を短行程・高効率で実現する革新的合成方法論の開拓は、常に重要な研究課題である。近年の合成化学においては、光の作用により発生させた高反応性化学種を活用する反応開発研究、とりわけ、光誘起電子移動によるラジカル生成を基軸とする新規合成反応の開発研究が国内外で大変活発に展開されている。しかし、このような酸化還元過程を経ない、励起化学種から直接発生する高反応性化学種を合成化学に活用する研究は、未だ発展途上にある。

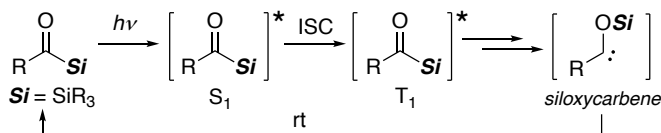
炭素の二価化学種であるカルベンは合成化学において大変有用な反応活性種であり、これまでも様々なカルベン生成手法が開発されてきた。しかしそのほとんどは、ジアゾ化合物の光分解やハロゲン化物と強塩基との反応等に代表される非可逆的な生成手法であると共に、生じたカルベン種の反応性を自在に制御することは容易でない。これに対し我々は、アシルシランの光励起状態からシロキシカルベンが発生することに着目し、これを活用する分子変換反応をこれまでにいくつか開発してきた。これらの結果は、アシルシランの光異性化が実際に合成化学に活用できることを示す意義ある成果であるが、これを大きく発展させ、広くカルベンを反応活性種とする合成化学、さらには次世代のものづくりに大きく貢献するためには、より効率的なカルベン発生法や新たな反応制御法の開拓などが強く求められる状況にあった。

### 2. 研究の目的

本研究では、革新的かつ省エネルギー・低環境負荷型の物質合成法の開拓に向けて、「光の作用を活用した高反応性化学種の生成とその反応性」を「遷移金属種のもつ特徴的性質」を活かして制御することで独自の反応系を構築し、これにより既存の手法では実現困難な新規分子変換手法の開発を目指すこととした。具体的には、アシルシラン類の光反応特性を活かし、光異性化によるカルベン生成の高効率的手法を確立すると共に、これを遷移金属種により活性化された各種有機分子との反応と組み合わせ用いることで、独創的な分子変換手法の開発を行う。また、アシルシラン類の光異性化で生じるカルベンの反応性制御を目的として、「光異性化で生じたカルベンと遷移金属種からの遷移金属カルベン錯体の生成」を実現し、これによりカルベンを反応活性種とする合成化学に新展開をもたらすことを目指す。

### 3. 研究の方法

アシルシランを光励起すると、その三重項励起状態からシリル基の転位が起こり、シロキシカルベンへと異性化する(右式)。このカルベン生成プロセスは中性条件で光を照射するだけで実施することができ、また可逆なプロセスであるという、従来のカルベン生成手法とは異なる特徴をもつ。このため、この光異性化はカルベンを反応活性種とする合成化学に大変有用と思われるが、実際にはほとんど活用されてこなかった。これに対し我々は、この光化学的カルベン生成過程を活用し、これまでにシロキシカルベンとボロン酸エステル、アルデヒド等との分子間カップリング反応等が効率良く進行することを見出してきた。これらの結果は、アシルシランの光異性化が実際に合成化学に活用できることを示す成果と言えるが、これを大きく発展させ、カルベンを反応活性種とする合成化学、さらには次世代のものづくりに大きく貢献するためには、解決すべきいくつかの課題があることも同時に明らかとなった。本研究ではこれらを解決すべく、以下の3つの課題を検討することとした。



#### (1) カルベン生成プロセスにおける副反応の克服

シロキシカルベンは、アシルシランの三重項励起状態から発生するが、基質によっては励起三重項の段階において重大な副反応を起こす。これを克服し、効率的なカルベン生成を実現するために、基底状態から直接励起三重項状態を発生する手法の開発を検討することとした。

#### (2) 広範な求電子剤との反応を実現するための方法論の開拓

通常シロキシカルベンは、シロキシ基の効果により求核的性質を示すが、その求核性はあまり高くなく、またカルベンの寿命も短いため、利用可能な求電子剤に限られる。これを克服し広範な求電子剤との反応を実現するための検討を行うこととした。

#### (3) シロキシカルベンの反応性制御法の開拓：求核剤との反応の実現

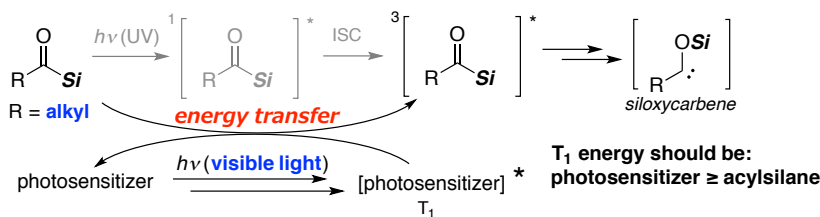
シロキシカルベンの基底状態は一重項であり、原理的には求核剤との反応も可能であるが、これまでそのような反応は報告されていなかった。シロキシカルベンの反応性を制御する手法を開拓し、求核剤との反応も実現可能とすれば、シロキシカルベン種の合成化学的利用価値は飛躍的に高まる。そこで、シロキシカルベンの極性転換を実現する手法の開拓を試みることにした。

#### 4. 研究成果

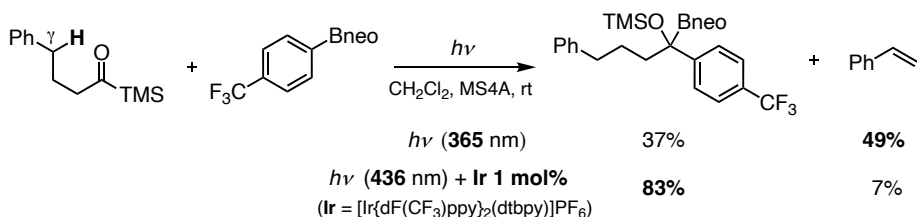
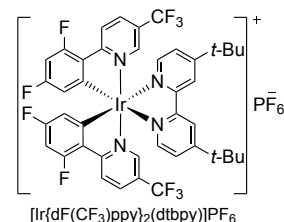
本研究では、「シロキシカルベンの生成・反応性制御法の開拓」を主題とする前述の3つの検討課題を実現するための鍵として、遷移金属種の特徴的反応性を活用することとした。

##### (1) カルベン生成プロセスにおける副反応の克服：可視光増感三重項エネルギー移動によるカルベン生成法

アシルシランの励起一重項からの副反応を抑制してカルベン生成効率を高めるため、適切な光増感剤の三重項励起状態から基底状態のアシルシランへとエネルギー移動を実現する



手法を開発すべく検討を行った。増感剤としての必要条件はアシルシランを直接励起できない可視光で励起可能であること、増感剤の三重項エネルギーがアシルシランのそれと同等以上であることが求められる。この要件を満たす様々な増感剤を用いて検討を行ったところ、イリジウム錯体(右図)を用いると、アルカノイルシランは直接励起できない波長の可視光を照射することで、カルベン生成が効率良く進行することを見出した。この手法を用いれば、紫外光を用いた直接励起ではカルベン生成に優先して Norrish I, II 型反応を起こしてしまうアルカノイルシランを用いた場合でも、高効率でカルベン生成を実現可能となり、生じたカルベンはボロン酸エステルなどと効率的にカップリング反応を起こす(反応例を下式に示す)。

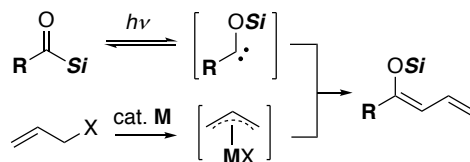


これらの結果は、アルカノイルシランのNorrish I, II型反応は主として励起一重項から進行し、励起三重項においてはNorrish I, II型反応よりもシロキシカルベンへの異性化反応の方が速いプロセスであることを示すものである。この手法の開発により、紫外光による直接励起法では重大な副反応を伴うアシルシラン類を基質としても効果的にカルベン生成を実現することに成功した。これによりアシルシラン類のカルベン前駆体としての合成化学的利用価値を高めることができたと言える。

##### (2) 広範な求電子剤との反応を実現するための方法論の開拓：遷移金属種による求電子剤の活性化に基づく新形式の反応開発

我々のこれまでの検討から、シロキシカルベンはボロン酸エステル、イソシアナート、二酸化炭素など一部の求電子剤とは速やかに反応するものの、アルケン・アルキン類とはほとんど反応しないなど、用いる求電子種に制限があることが分かっていた。本研究では、シロキシカルベンと広範な求電子種との反応による多様な分子変換法を開発すべく、遷移金属種により活性化された炭素求電子剤との反応を詳細に検討した。

検討の結果、遊離のシロキシカルベンは直接反応することのないハロゲン化アリルやアリルアルコール誘導体が、適切なパラジウム触媒系の存在下で効率良く分子間カップリング反応を起こすことを見出した。またこの反応では、アリルアルコール誘導体の脱離基、反応温度を適切に制御することで、カップリング反応の位置選択性が逆転する現象も見出すことに成功した。本手法は、光によるアシルシランの活性化と金属触媒によるアリルアルコール誘導体の活性化が両立してはじめて進行する反応であり、独創性の高い反応と言える。さらに、本反応で用いる求核剤がカルベンであることを活用し、適切に修飾されたアリルアルコール誘導体との連続的な炭素-炭素結合形成も実現可能であることも明らかにした。

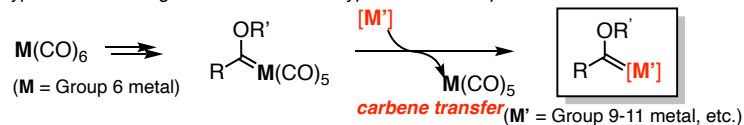


また、シロキシカルベンは単純アルケン類とも直接的には反応しないことが分かっていたが、適切なπ酸性を有する金属種を共存させて反応を行うと、アルケンとのπ錯体形成により求電子的に活性化されたπ結合部位に、光によって生じたシロキシカルベンが分子間付加を起こすことを見出した。

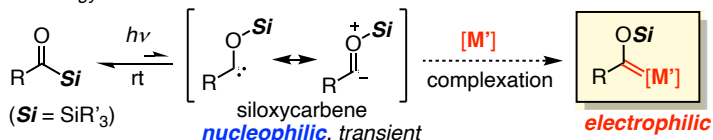
(3) シロキシカルベンの反応性制御法の開拓：求核剤との反応の実現：遷移金属カルベン錯体形成法・反応制御法の開拓

基底一重項であるシロキシカルベンの求電子的性質を引き出し、前述の求電子剤との反応のみならず求核剤との反応も可能とするためには、カルベンの電子的性質を変化させるための戦略が必要となる。本研究では、求電子的性質を持つ遷移金属種の存在下でシロキシカルベン生成を行うことで両者の直接的な反応を実現し、反応系中で金属-カルベン錯体 (Fischer 型カルベン錯体) を発生させる検討を実施した (右図下式)。一般に Fischer 型カルベン錯体のカルベン炭素は求電子的性質を持ち、多様な合成反応に利用可能であるが、その合成は非常に煩雑であると共に、化学量論量以上の金属種を原料物質として用いる必要があった (右図上式)。

Typical method for generation of Fischer-type carbene complexes

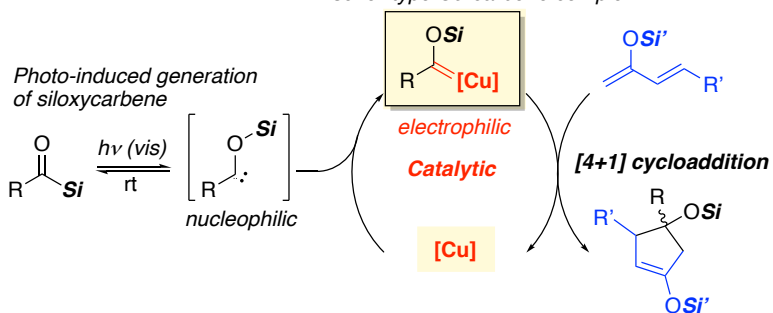


Our strategy



このコンセプトを実現できれば、アシルシランと金属種の混合物に光照射するだけで Fischer 型カルベン錯体を合成できる全く新しい方法論となる。そこで実際に、多様な金属種を用いて、光照射下による Fischer 型カルベン錯体の生成を試みたところ、1 価のカチオン性銅錯体とアロイルシランとの等量混合物に低温で光照射を行うと、ほぼ定量的に Fischer 型カルベン錯体が発生することを見出した。この錯体は酸素および熱に対して大変不安定で単離することはできなかったものの、溶液中で各種分光学的手法による分析の結果、目的の錯体が生成すると結論づけることができた。さらに、この錯体と有機分子との反応性について精査したところ、シロキシジエンとの分子間付加環化反応が効率良く進行し、シクロペンタノン誘導体が良好な収率で得られることも明らかとなった。

Fischer-type Cu-carbene complex



これは、合成素子として有用な Fischer 型カルベン錯体を発生させる新規かつ簡便な手法であり、学術的意義のある成果と言える。また今後、中心金属・配位子の選択によりシロキシカルベンの反応性を制御できる可能性があり、金属の有無による異なる反応経路の実現や不斉合成反応の実現などへの道も拓けることとなるため、合成化学的な意義も非常に大きいと考えられる。

以上、本研究では、アシルシランの光異性化によるシロキシカルベン生成を効率的に実現する新手法を開拓すると共に、発生したカルベン種の反応制御法に関する各種検討を行い、適切な金属種の作用を活用することで、新規かつ多様な分子変換反応を開発することに成功した。これらの成果は、光反応を活用する物質合成、さらにはカルベンを反応活性種とする合成化学の進展に大きく寄与するものと考えられる。

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計2件（うち査読付論文 2件 / うち国際共著 0件 / うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 Ishida Kento, Yamazaki Hokuto, Hagiwara Chihiro, Abe Manabu, Kusama Hiroyuki	4. 巻 26
2. 論文標題 Efficient Generation and Synthetic Applications of Alkyl Substituted Siloxycarbenes: Suppression of Norrish Type Fragmentations of Alkanoylsilanes by Triplet Energy Transfer	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Chemistry - A European Journal	6. 最初と最後の頁 1249 ~ 1253
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/chem.201904635	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 Takeuchi Taiichi, Aoyama Tsukasa, Orihara Kurumi, Ishida Kento, Kusama Hiroyuki	4. 巻 23
2. 論文標題 Visible-Light-Induced <i>In Situ</i> Generation of Fischer-Type Copper Carbene Complexes from Acylsilanes and Its Application to Catalytic [4 + 1] Cycloaddition with Siloxydienes	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Organic Letters	6. 最初と最後の頁 9490 ~ 9494
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acs.orglett.1c03683	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14件（うち招待講演 1件 / うち国際学会 1件）

1. 発表者名 石野智輝、伊藤諒佑、中山寛美、林大貴、石田健人、山中正浩、草間博之
2. 発表標題 光と銅の協同作用に基づくアシルシランとN-アルキルイミンとの反応：基質適用範囲と反応機構に関する検討
3. 学会等名 第117回有機合成シンポジウム
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 藤倉悠太、谷川祐樹、山口航平、石田健人、草間博之
2. 発表標題 アシルシランの光異性化により発生させたシロキシカルベンを求核剤とする辻-Trost型カップリング反応
3. 学会等名 第117回有機合成シンポジウム
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 石田健人、草間博之
2. 発表標題 カルバモイルボランからの(アミノ)(ポリルオキシ)カルベン中間体の生成とこれを利用したアルデヒド類とのカップリング反応
3. 学会等名 日本化学会第101春季年会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 竹内太巻、折腹くるみ、青山司、石田健人、草間博之
2. 発表標題 光と銅触媒の協同作用によるアシルシランとシロキシジエンの[4+1]型付加環化反応
3. 学会等名 日本化学会第101春季年会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 齋藤一貴、石山佳樹、松田諒太、石田健人、草間博之
2. 発表標題 光誘起電子移動によるビスシリルイミンからの逐次的ラジカル生成に基づく二種のオレフィン類との三成分カップリング反応
3. 学会等名 第115回有機合成シンポジウム
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Kento Ishida, Yuta Fujikura, Yuki Tanigawa, Kohei Yamaguchi, Hiroyuki Kusama
2. 発表標題 Intermolecular Coupling Reaction of Photochemically-Generated Siloxycarbenes with Allylic Alcohol Derivatives in the presence of Pd Catalyst
3. 学会等名 20th IUPAC International Symposium on Organometallic Chemistry Directed Towards Organic Synthesis (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 藤倉悠太、谷川祐樹、山口航平、石田健人、草間博之
2. 発表標題 光とパラジウム触媒の協同作用によるアシルシランとアリルアルコール誘導体のカップリング反応
3. 学会等名 第66回有機金属化学討論会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 齋藤一貴、石山佳樹、松田諒太、石田健人、草間博之
2. 発表標題 二種のフォトレドックス触媒を利用したビスシリルイミンとオレフィン類との三成分カップリング反応
3. 学会等名 第36回有機合成化学セミナー
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 石野智輝、石田健人、中山寛美、林大貴、草間博之
2. 発表標題 光と銅触媒の協同作用によるアシルシランとN-アルキルイミンの分子間カップリング反応
3. 学会等名 第36回有機合成化学セミナー
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Hiroyuki Kusama
2. 発表標題 Synthetic Applications of Photochemically-Generated Siloxycarbenes
3. 学会等名 2019年光化学討論会（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 石山佳樹、石田健人、草間博之
2. 発表標題 光誘起一電子移動によりピスシリルイミンから発生させたイミドイルラジカルと電子豊富アルケンとの分子間カップリング反応
3. 学会等名 第78回有機合成化学協会関東支部シンポジウム
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 石野智輝、中山寛美、林大貴、石田健人、草間博之
2. 発表標題 光と銅触媒の協同作用によるアシルシランとN-アルキルイミンの分子間カップリング反応
3. 学会等名 日本化学会第100春季年会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 竹内太彦、石田健人、草間博之
2. 発表標題 アシルシランの光異性化を利用した銅-カルベン錯体の生成とその反応
3. 学会等名 日本化学会第100春季年会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 石山佳樹、石田健人、草間博之
2. 発表標題 光誘起電子移動によりピスシリルイミンから発生させたイミドイルラジカルと電子豊富アルケンとの分子間カップリング反応
3. 学会等名 日本化学会第100春季年会
4. 発表年 2020年



〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

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
--	---------------------------	-----------------------	----

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
---------	---------