

令和 6 年 5 月 5 日現在

機関番号：12608

研究種目：若手研究

研究期間：2021～2023

課題番号：21K14623

研究課題名(和文)アニオン性錯体の光励起状態を利用するラジカル型有機反応の開発

研究課題名(英文)Development of radical organic reactions using photoexcited state of anionic complexes

研究代表者

永島 佑貴(Nagashima, Yuki)

東京工業大学・物質理工学院・助教

研究者番号：90880055

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,600,000円

研究成果の概要(和文)：ラジカル型反応は、極性型反応とは異なる独特な反応性・選択性を有することから、合成プロセスや合成可能な化合物の多様化に大きく貢献できる。本研究では、ケイ素・ホウ素結合を有するシリルボランに塩基を配位させたアニオン性錯体と光励起を組み合わせることで、ケイ素ラジカルの利用を鍵としたラジカル型反応を開発した。具体的には、アニオン性錯体の励起状態を直接利用することによって「キノリンへの脱芳香族的な炭素・ホウ素・ケイ素化反応」が進行することと、アニオン性錯体と光増感剤を組み合わせることによって「アルケンのヒドロシリル化反応」が進行することを見出した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本手法は、温和な条件下、触媒を使用することなく不安定なケイ素ラジカルを発生することができる初めての手法であり、有機ケイ素化学や有機光化学における学術的な意義が高い。また、有機ケイ素・ホウ素化合物は、機能性材料や生理活性物質の部分構造として有用な化合物群である。これらの合成多様性(化学空間)を拡張できたことは、材料や医薬などの探索研究の促進や安定的供給に貢献する点で社会的意義が高いと考える。

研究成果の概要(英文)：Radical reactions have unique reactivity and selectivity that are different from polar reactions. They can greatly contribute to the diversification of synthetic processes and chemical spaces. In this study, we developed radical reactions based on silyl radicals generated from the photoexcited anionic silylborane complex. We found the following radical reactions. (1) Dearomative carbo-silaboration reaction of quinolines proceeds by directly utilizing the excited state of the anionic complex, and (2) hydrosilylation reaction of alkenes proceeds by combining the anionic complex with a photosensitizer.

研究分野：有機合成化学

キーワード：光反応 励起状態 シリルホウ素アート錯体 ケイ素化反応 ホウ素化反応 計算化学 ラジカル反応
創薬化学

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

有機ケイ素化合物は、炭素・水素・酸素・窒素・ハロゲンなどによって構成される有機化合物に「ケイ素」を組合せた分子のことである。目的に応じた様々な特性を設計でき、主に機能性材料として利用されてきたが、近年は医薬品候補となる生理活性物質の臨床開発などを皮切りに、創薬の観点においても注目され始めている。

これまでに、カチオンやアニオン等価体である「極性型反応剤」を用いることにより、適切な触媒や反応条件の下、炭素-ケイ素結合構築反応が開発されてきた。一方「ケイ素ラジカル」は、カチオン・アニオン種などの極性型反応剤とは異なる独特な反応性・選択性を有することから、より多様なケミカルスペース・合成プロセスを開拓できると期待される。近年では、可視光を利用した温和な条件下でのケイ素ラジカルの発生法が大きな注目を集めている¹⁾。具体的には、シラン (Si-H) のラジカル的水素引き抜き反応を利用する手法で、安定な第三級ケイ素ラジカルの発生には成功しているものの、不安定な第二級ケイ素ラジカルへの適用が困難であった。また、光増感剤の添加が必須であり、より多様なケイ素ラジカルの発生法が求められていた。

2. 研究の目的

本研究では、光反応系を適切に設計することにより、(1) 不安定な第2級ケイ素ラジカルの発生を可能にする触媒的手法の開発／(2) 触媒を用いることなくケイ素ラジカルを発生させる新手法の開発、の2つを目的に設定した。それらを活用することで、高度に官能基化された3次元有機ケイ素化合物を統一的に合成する手法の確立を目指した。

3. 研究の方法

上述の(1)(2)いずれの目的に対しても、ケイ素ラジカル源としてケイ素-ホウ素結合を有するシリルボランを用いることとした。シリルボランは、ホウ素元素の高い Lewis 酸性を利用することにより、様々なアニオン性錯体(ホウ素アート錯体)を設計・発生・利用することができる。そこで、まず様々なシリルホウ素アート錯体を設計し、量子化学計算を用いて、吸収波長・酸化還元電位などのパラメータを予測することとした。

(1) 「不安定な第2級ケイ素ラジカルの発生を可能にする触媒的手法の開発」に関しては、モデル反応として「アルケンのヒドロシリル化反応」を検討することとした。(2) 「触媒を用いることなくケイ素ラジカルを発生させる新手法の開発」では、アニオン性のヘテロ芳香族誘導体とのアニオン性錯体の形成によって、触媒を用いることなくケイ素-ホウ素結合を活性化させることを試みた。ヘテロ芳香族誘導体として、キノリン・アントラセン・フェナントレンをモデル基質として、「脱芳香族的なシリルホウ素化反応」を検討することとした。

4. 研究成果

(1) 不安定な第2級ケイ素ラジカルの発生を可能にする触媒的手法の開発²⁾

不安定な第二級ケイ素ラジカルの発生を目指して、シリルボラン (Si-B) の酸化電位を低下させることのできる塩基触媒を量子化学計算によって探索した。その結果、生じるケイ素ラジカルが隣接アルキル基からの超共役効果による安定化を受けにくくなるほどケイ素ラジカルが不安定になることに起因して、酸化電位が上昇することが明らかとなった (Figure 1, A-D)。また、他のケイ素ラジカル前駆体と比較して、光触媒による一電子酸化を受けにくいほど、高い酸化電位を有していたシリルボランは、塩基からのアート錯体形成による活性化を受けることで極端に酸化電位が低減することも明らかとなった (Figure 1, D-K)。さらに、種々の塩基をシリルボランに配位させたアート錯体を設計し、その酸化電位を比較すると、中性に近い比較的穏やかな塩基よりも、強塩基であるアルコキシドを用いた際に大幅な酸化電位の低下が確認され (Figure 1, J-K)、これを用いたアニオン性な活性化を行うことができれば、シリルボランから不安定な第二級ケイ素ラジカルを定量的に発生することができることが示唆された。

次に、アルケンのヒドロケイ素化反応をモデル反応として、ラジカル発生法の実験的な検証を行った。その結果、アルコキシドと光触媒存在下、可視光照射によって第二級を含む幅広いケイ素ラジカルを発生させることに成功し、アルケンのヒドロケイ素化反応が幅広い基質において進行することを見出した (Figure 2)。さらに、得られたケイ素化合物の Si-H 結合をさらに誘導化させることで、高度に官能基化された3次元ケイ素骨格の合成を行った。すなわち、Si-H 結合を強酸によって OTf 化した後、種々の塩基と反応させることで、従来法では合成が困難であるシラノールや、Si-O 結合、Si-N 結合を有する化合物へ変換できた。そのため、本手法が高度に官能基化された3次元ケイ素骨格を合成するための合成プラットフォームになりうることを確認した。

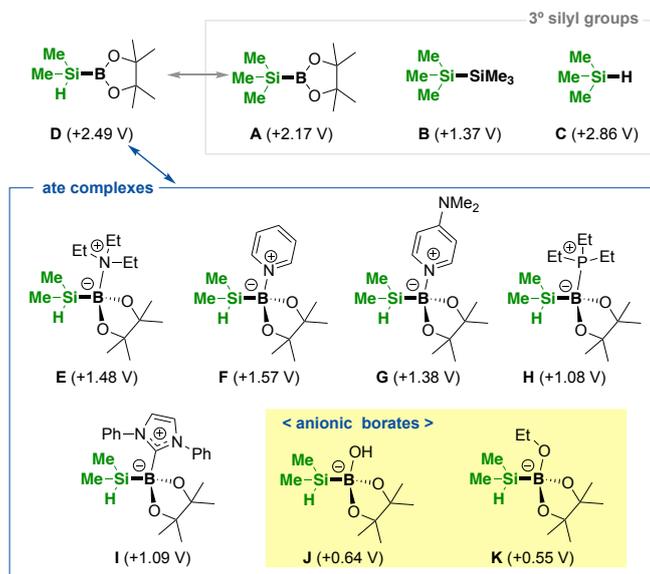


Figure 1

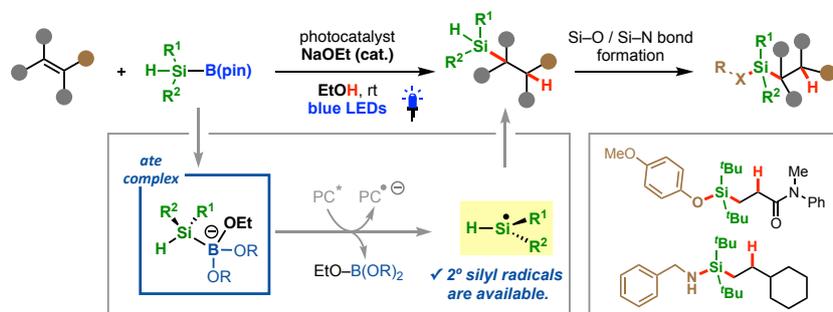


Figure 2

(2) 触媒を用いることなくケイ素ラジカルを発生させる新手法の開発³⁾

申請者はこれまでに、ホウ素—ホウ素結合を有するジボロン (B-B) と炭素アニオンを組合せることで、光エネルギーを利用した有機ホウ素化合物の合成法を報告している⁴⁾。この手法を本研究に応用することを考えた。キノリンとアルキルリチウム試薬との付加反応によって、2位にアルキル基が導入でき、窒素アニオンが発生する。そこで **Figure 3** に示すように、6-メトキシキノリン (**1a**) をモデル化合物として、ジオキサン溶媒中 n-ブチルリチウムを 1 等量、続いてシリルボランとして **PhMe₂Si-B(pin)** (**2a**) を 2 等量作用させて、検討を行った。**Figure 3** に示すように、中間体としてシリルホウ素アート錯体 **INT-A** が発生すると考えられ、このケイ素—ホウ素結合を活性させることで、キノリンへの脱芳香族的な炭素・ホウ素・ケイ素化反応が進行する反応条件を探索した。

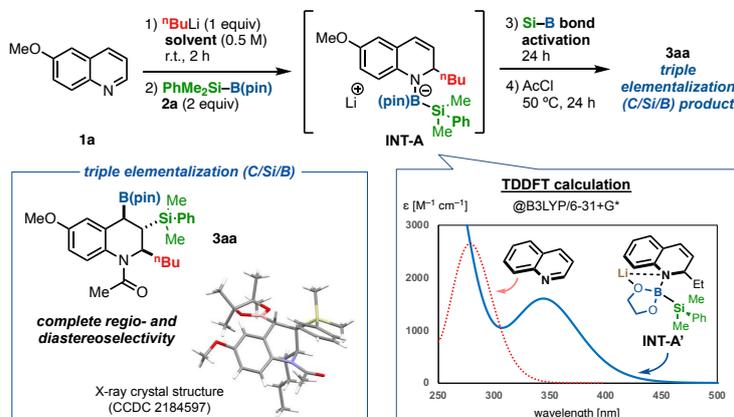


Figure 3

まず、暗所下で加熱したところ、反応が進行しないまたは複雑化する結果となった。また、光エネルギーを利用するべく波長の短い紫外光を用いた場合も、反応が複雑化した。これは、キノリン骨格自体も光を吸収してしまうため、望まない副反応が起きてしまったのだと考えられる。

そこで、より温和な条件である可視光によって Si-B 結合を選択的に光励起できないか考えた。

時間依存的な密度汎関数法 (TD-DFT) を用いた計算化学的手法によって吸収波長の予測を行った (計算レベル: B3LYP/6-31+G*)。その結果、キノリン分子は可視光を吸収できないものの、反応中間体であるシリルホウ素アート錯体 **INT-A** は、可視光領域の光をわずかながらに吸収できることが示唆された。実際に、反応溶液は黄色に着色しており、可視光を吸収できていることが目でも確認できた。そこで、光源として可視光である白色光を用いたところ、65%の収率でシリルホウ素化された分子 **3aa** が得られることを見出した。得られた分子の単結晶を作製し、X線結晶構造解析を行った結果、ブチル基とシリル基が *anti*、シリル基とホウ素基が *anti* の立体を単一に与えることを確認した。さらに、青色光を用いると 80%と収率が大きく増加した。一方、光照射を行わない場合、目的の反応がほとんど進行しなかった。シリルボランを 3 等量へ増やした結果、収率が向上し 88%の収率で反応が進行することを見出したため、これを最適な反応条件と設定した。本反応の基質一般性を調べた結果、20 を超える基質に適用可能であり、幅広い 2-アルキル-3-シリル-4-ボリル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリンの合成を可能にした。

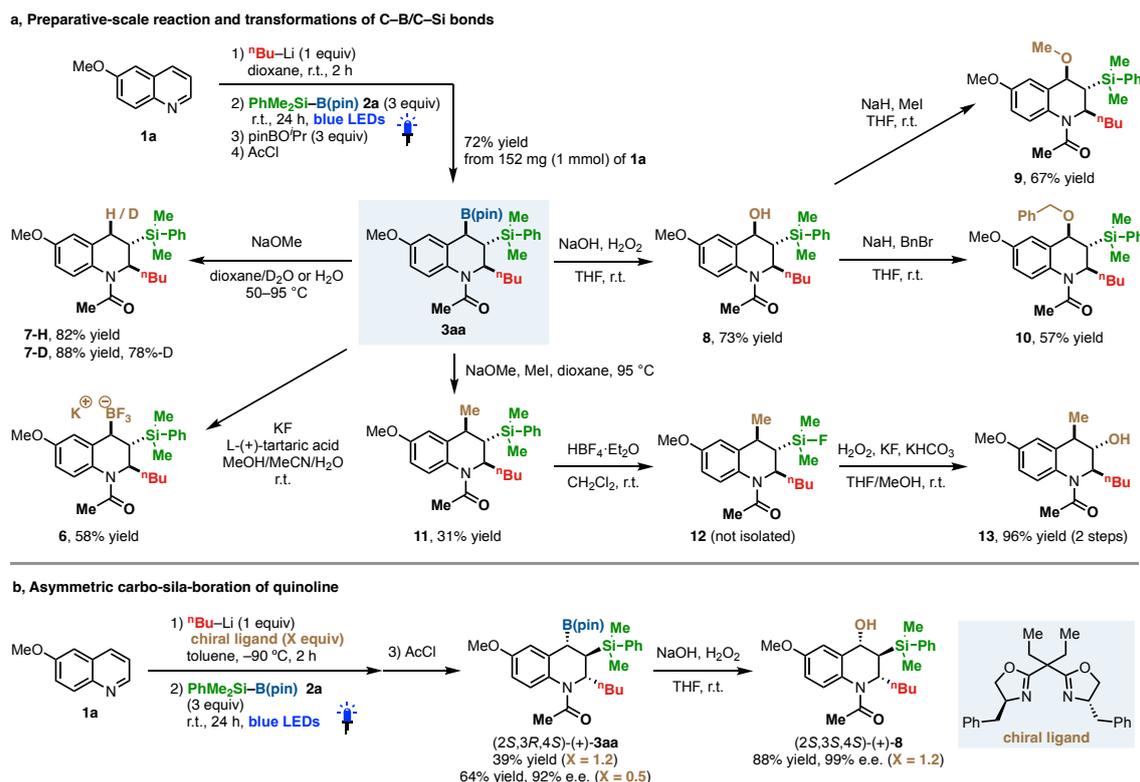


Figure 4

合成した 2-アルキル-3-シリル-4-ボリル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリンのホウ素官能基やケイ素官能基を変換することで、本分子が医薬品探索における合成プラットフォームとして利用できるか検討を行った。まず、本反応は 1 mmol scale においても良好な収率で反応が進行することを見出した (Figure 5a, **1a** → **3aa**)。さらに、得られたシリルホウ素化合物 **3aa** のホウ素官能基、ケイ素官能基を種々の官能基へと変換する検討を行った。ホウ素官能基に関しては、フッ化カリウムと酒石酸を用いる既存の手法を適用することで、**3aa** のピナコラートボリル基をトリフルオロボレート塩へ変換した生成物 **6** を良好な収率で合成できた。**3aa** を過酸化水素によって酸化させるとアルコール体生成物 **8** が高収率で得られた。さらにアルコール体生成物 **8** に対して、NaH、ヨードメタンを作用させることでメトキシ化体生成物 **9**、NaH、ベンジルブロミドを作用させることでベンジル化体生成物 **10** を高収率で合成できた。また塩基性条件下、ヨードメタンを加えることでホウ素官能基をメチル基に変換した生成物 **11** を、重水を加えることによってホウ素官能基を重水素に変換した生成物 **7-D** を合成できることを見出した。

さらに、ケイ素官能基の変換の検討を行った。先ほど合成したホウ素官能基をメチル基に変換した生成物 **11** に、トリフルオロホウ酸を作用させることでケイ素官能基をジメチルフルオロシリル化体 **12** へと変換した。その後過酸化水素で酸化することで、3-ヒドロキシ-4-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン化合物 **13** が高収率で得られた。

続いて、本反応を不斉反応と組み合わせられないか検討を試みた (Figure 5b)。既知文献にて知られているキラルリガンド 1.2 当量存在下、トルエン溶媒中-90°Cにてブチルリチウムを用いて求核的に **1a** を不斉脱芳香族化させたのち、シリルボラン **2a** を作用させ、青色光照射下で反応させた。さらに、生成したシリルホウ素化合物 **3aa** のホウ素官能基を過酸化水素によって

水酸基（アルコール）へと酸化させたところ、99%ee という高い光学純度で目的物が得られることを見出した。以上のように、本反応は多様な 1,2,3,4-テトラヒドロキノリンを簡便かつ網羅的に合成するプラットフォームとなることが確認された。

本反応のメカニズムを明らかにするべく、対照実験を行った。励起状態を阻害するニトロベンゼンを添加すると反応は全く進行しなかった。また、ラジカルスカベンジャーである 1,1-ジフェニルエチレンや 2,2,6,6-テトラメチルピペリジン 1-オキシド (TEMPO) を添加すると反応が進行しなかった。さらに、TEMPO がジメチルフェニルシリルラジカルを補足した分子が GC-MS より観測された。以上のことから、本反応は励起 1 重項状態を経由してフリーラジカルであるケイ素ラジカルが生成し、反応が進行していることが示唆された。最後に、DFT 計算による反応経路のエネルギー解析を行った結果、基底状態における極性型反応機構で進行する場合、室温で進行するには高い活性化エネルギー (>25 kcal/mol) が必要であったのに対し、ラジカル型反応機構で進行する場合、その活性化エネルギーが有意に低下することを確認した。これらの解析を併せて、本反応はラジカル機構にて進行していると考察した。

以上、本研究ではケイ素元素の特性に着目し、理論計算と実験化学を組み合わせることにより新たなケイ素ラジカルの発生法の開発と、高度に官能基化された 3 次元有機ケイ素化合物の合成を達成した。本研究で見出した光反応は、これまで合成困難であった新たな有機ケイ素化合物の供給に貢献し、材料科学や創薬化学の発展に寄与することが期待される。

<参考文献>

- 1) a) R. Zhou, Y. Y. Goh, H. Liu, H. Tao, L. Li, J. Wu, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2017**, *56*, 16621; b) M. Zhong, X. Pannecoucke, P. Jubault, T. Poisson, *Chem. Eur. J.* **2021**, *27*, 11818.
- 2) R. Arai, Y. Nagashima*, T. Koshikawa, K. Tanaka* *J. Org. Chem.* **2023**, *88*, 10371.
- 3) S. Ishigaki, Y. Nagashima*, D. Yukimori, J. Tanaka, T. Matsumoto, K. Miyamoto, M. Uchiyama*, K. Tanaka* *Nat. Commun.* **2023**, *14*, 652.
- 4) D. Yukimori, Y. Nagashima*, C. Wang, A. Muranaka, M. Uchiyama*, *J. Am. Chem. Soc.* **2019**, *141*, 9819.

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計6件（うち査読付論文 6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 Arai Ryo, Nagashima Yuki, Koshikawa Takumi, Tanaka Ken	4. 巻 88
2. 論文標題 Photocatalytic Generations of Secondary and Tertiary Silyl Radicals from Silylboranes Using an Alkoxide Cocatalyst	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 The Journal of Organic Chemistry	6. 最初と最後の頁 10371-10380
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acs.joc.2c01885	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 Ishigaki Shiho, Nagashima Yuki, Yukimori Daiki, Tanaka Jin, Matsumoto Takashi, Miyamoto Kazunori, Uchiyama Masanobu, Tanaka Ken	4. 巻 14
2. 論文標題 Dearomative triple elementalization of quinolines driven by visible light	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Nature Communications	6. 最初と最後の頁 652
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41467-023-36161-4	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 Ouchi Seiya, Inoue Tomonori, Nogami Juntaro, Nagashima Yuki, Tanaka Ken	4. 巻 2
2. 論文標題 Design, synthesis and visible-light-induced non-radical reactions of dual-functional Rh catalysts	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Nature Synthesis	6. 最初と最後の頁 535-547
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s44160-023-00268-9	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 Tanaka Jin, Nagashima Yuki, Araujo Dias Antonio Junio, Tanaka Ken	4. 巻 143
2. 論文標題 Photo-Induced ortho-C-H Borylation of Arenes through In Situ Generation of Rhodium(II) Ate Complexes	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Journal of the American Chemical Society	6. 最初と最後の頁 11325 ~ 11331
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/jacs.1c05859	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 Nagashima Yuki, Ishigaki Shiho, Tanaka Jin, Tanaka Ken	4. 巻 11
2. 論文標題 Acceleration Mechanisms of C-H Bond Functionalization Catalyzed by Electron-Deficient CpRh(III) Complexes	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 ACS Catalysis	6. 最初と最後の頁 13591 ~ 13602
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acscatal.1c03454	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 Araujo Dias Ant?nio Junio, Takahashi Hiroto, Nogami Juntaro, Nagashima Yuki, Tanaka Ken	4. 巻 20
2. 論文標題 Oxidative [4 + 2] annulation of 1-naphthols with alkynes accelerated by an electron-deficient rhodium(iii) catalysts	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Organic & Biomolecular Chemistry	6. 最初と最後の頁 1008 ~ 1012
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1039/d1ob02181h	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16件 (うち招待講演 4件 / うち国際学会 1件)

1. 発表者名 永島 佑貴
2. 発表標題 理論計算と光エネルギーで切り拓く多様な分子変換反応の開発
3. 学会等名 第29回 RISMセミナー on 有機化学とソフトマテリアル (招待講演)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 永島 佑貴
2. 発表標題 ヘテロ元素と理論計算で切り拓く光反応
3. 学会等名 京都大学第7回有機若手ワークショップ (招待講演)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 永島 佑貴
2. 発表標題 Designed reactive complexes enabling photo-induced elementalization reactions
3. 学会等名 錯体化学会 第72回討論会 (招待講演)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 永島 佑貴
2. 発表標題 反応活性種の直接光励起を利用するホウ素化・スズ化反応
3. 学会等名 2022年度 有機合成化学協会 若手研究者のためのセミナー (招待講演)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Yuki Nagashima, Masanobu Uchiyama, Ken Tanaka
2. 発表標題 Direct Excitation Strategy of Intermediates Enabling Photo-induced Borylation and Stannylation
3. 学会等名 The 25th IUPAC International Conference on Physical Organic Chemistry 25 (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 小巻 孝裕, 永島 佑貴, 大内 誠也, 田中 健
2. 発表標題 含ホウ素五員環化合物ボラインダンの新規合成法の開発
3. 学会等名 第12回CSJ化学フェスタ2022
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 坂本 京花, 永島 佑貴, 内山 真伸
2. 発表標題 光励起を利用したスタニルジラジカル種の発生と新規スタニル化反応への展開
3. 学会等名 第48回反応と合成の進歩シンポジウム
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 荒井 椋, 永島 佑貴, 越川 拓海, 田中 健
2. 発表標題 可視光と光触媒を利用する不安定な第二級ケイ素ラジカルの発生法の開発
3. 学会等名 第49回有機典型元素化学討論会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 小巻 孝裕, 永島 佑貴, 大内 誠也, 田中 健
2. 発表標題 高度にホウ素化されたフェナントレン誘導体の合成と物性探索
3. 学会等名 第49回有機典型元素化学討論会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 石垣 信穂, 永島 佑貴, 田中 健
2. 発表標題 可視光を利用したキノリン環の脱芳香族的ホウ素化反応の開発
3. 学会等名 第49回有機典型元素化学討論会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 石垣 信穂, 田中 仁, 永島 佑貴, 田中 健
2. 発表標題 光を利用したヘテロ芳香環のシリルホウ素化反応の開発
3. 学会等名 第79回有機合成化学協会関東支部シンポジウム
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 永島 佑貴, 田中仁, Antonio Junio Araujo Dias, 田中 健
2. 発表標題 光励起状態を利用したCpロジウム(III)触媒による芳香環のC-Hホウ素化反応
3. 学会等名 第67回有機金属化学討論会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 坂本 京花, 永島 佑貴, 内山 真伸
2. 発表標題 有機スズアニオンの光励起を利用する新規スタニル化反応の開発
3. 学会等名 第11回CSJ化学フェスタ 講演要旨集
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 永島 佑貴, 坂本 京花, 田中 健, 内山 真伸
2. 発表標題 スズアニオンの励起状態を利用した新規スタニル化反応
3. 学会等名 第48回有機典型元素化学討論会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 荒井 椋, 永島 佑貴, 越川 拓海, 田中 健
2. 発表標題 可視光と塩基を用いた不安定なケイ素ラジカルの発生法の開発とケイ素化反応への応用
3. 学会等名 日本化学会第102春季年会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 永島 佑貴
2. 発表標題 反応活性種の光励起状態を利用するヘテロ元素導入反応の開発
3. 学会等名 日本化学会第102春季年会
4. 発表年 2022年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

2次元有機化合物からホウ素・ケイ素を組み合わせた3次元有機化合物を直接合成 https://www.titech.ac.jp/news/2023/065974 光反応を促進するハイブリッド型ロジウム触媒を開発 https://www.titech.ac.jp/news/2023/066052

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