

科学研究費助成事業 研究成果報告書

令和元年6月6日現在

機関番号：12501

研究種目：挑戦的研究(萌芽)

研究期間：2017～2018

課題番号：17K19114

研究課題名(和文)絶対不斉合成における掌性制御法の開発

研究課題名(英文)Control of handedness in absolute asymmetric synthesis

研究代表者

坂本 昌巳 (Sakamoto, Masami)

千葉大学・大学院工学研究院・教授

研究者番号：00178576

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 5,000,000円

研究成果の概要(和文)：自然界の高度なホモキラリティー発現に関連し、プロキラルな前駆体から光学的に純粋な化合物を創製する手法の開発は、多くの研究領域で注力されている。本研究では、有機化合物が結晶化する際にキラリティーが自然発現する特異な現象を大きく発展させた不斉制御法を開発した。具体的には、プロキラルな化合物の過飽和溶液にキラル渦レーザー光照射することにより、結晶核形成と結晶成長のキラリティーを制御し、物理的なキラリティーを化学分子のキラリティーに転写・変換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

新しい不斉制御法の開発は、キラル材料やキラル創薬分野で強く求められている。また、自然界の高度なホモキラリティー発現は多くの研究領域で注目されている課題である。本研究では、プロキラルな化合物の結晶化をキラル渦レーザー光を用いて制御し、不斉発現と不斉増幅の協働による絶対不斉合成へと展開する前例のない成果であり、不斉有機合成分野のブレークスルーとなる。さらに、有機化学者ばかりでなく異分野の多くの研究者に大きなインパクトを与え、新たな研究領域の創生に繋がる可能性がある。

研究成果の概要(英文)：The development of a new methodology for creating optically pure compounds from prochiral precursors has been focused in many research fields in relation to high homogeneity expression in nature. In this study, we developed a chirality control method using the unique phenomenon that the chirality naturally expresses when the organic compound crystallizes. Specifically, chirality of crystal nucleation and crystal growth were controlled by irradiating a supersaturated solution of prochiral compound with chiral vortex laser light. We succeeded in transfer and conversion of physical chirality to chemical molecular chirality.

研究分野：有機化学

キーワード：キラル光 絶対不斉合成 不斉制御 結晶核 結晶成長 有機化学 結晶工学 ホモキラリティー

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19、CK - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

自然界の高度なホモキラリティー発現にも関連し、プロキラルな前駆体から光学的に純粋な化合物を創製する手法の開発は、多くの研究領域で注力されている。円偏光や磁場による不斉制御もその要因の1つと考えられている一方で、アキラルな物質が結晶を形成する際に不斉が発現する現象も原始地球におけるホモキラリティーの起源(延いては生命の起源)として有力視されていた。結晶のキラリティーを用いて光学活性体を導く絶対不斉合成は、1970年に初めて固相光反応による物質変換が報告された。さらに申請者は、2000年には結晶のキラリティーを低温溶液中で記憶して不斉反応に用いる新しい不斉合成法を開発した。しかし、これらの反応はいずれも大量合成には対応できず、さらに、生成する光学活性化合物のキラリティー(+か-、または右か左)を制御できなかった。一方、円偏光をラセミ体の混合物に照射して鏡像体の片方をわずかに過剰に分解または生成する研究もなされているが、いずれも2%ee未滿の光学純度にすぎなかった。申請者は、結晶の不斉環境を利用した物質変換や動的光学分割に関して多くの成果を上げてきた。その知識力と技術力を活かし、本研究では、有機化合物が結晶化する際にキラリティーが自然発現する特異な現象を大きく飛躍発展させた前例のない不斉制御法の開発を目的とした。

2. 研究の目的

プロキラルな化合物へのキラルレーザー光(キラル渦光や円偏光)照射と動的結晶化の協働による新しい不斉発現・不斉制御・不斉増幅法を目指した。この現象は、アキラルな化合物の反応により不斉中心を有する生成物が生じること、キラル光によるキラルな結晶核形成、そして、生成物のラセミ化と優先晶出(動的優先晶出)が系内で協働することで達成できる絶対不斉合成・掌性制御法である。

3. 研究の方法

本研究による新しい絶対不斉合成の掌性制御法の開発は、上述のプロキラルな基質からの不斉発現、キラル光照射によりキラルな結晶核形成、生成物の動的優先晶出による不斉増幅の3つの協働現象により達成できる。条件を満たす基質と反応の探索が最も重要であるが、申請者が既に見出している複数の不斉発現と増幅現象の反応系を用いて、キラルレーザー光(キラル渦光や円偏光)による不斉制御を検討した。

生成物のラセミ化反応を伴う動的結晶化法は、僅かな不斉の偏りから系全体を完全に一方の鏡像異性体の結晶に変換(デラセミ化)させることができる。2種類のキラル光を用いて結晶核形成と成長に偏りを生じさせた。1つのキラル光は、上述のように円偏光であり、1960年代から不斉合成に用いられているが2%ee未滿の光学純度の不斉合成しか達成されていない。しかし、申請者らによる実績のある動的優先晶出と組み合わせることにより不斉を完全に制御できる可能性があるため研究対象とした。さらに実現性の高い第2の手法が、光渦レーザーから発振されるキラル渦光を用いた前例のない不斉制御法である。キラル渦光は、円偏光により現れる螺旋性に加えて、波面の螺旋構造から現れる螺旋性を有しており、動力学的な作用を示す。螺旋性を持つ光(光渦レーザー)を金属や高分子に照射すると、光の螺旋性が転写されて螺旋状の新奇なナノ構造体ができることも報告されている。このキラル渦光を結晶成長に用いることで、成長する結晶のキラリティーを制御し、動的結晶化によるデラセミ化との協働により高い光学純度の不斉合成を計画した。

この目的達成のために、溶液系でのキラル光によるキラル結晶核形成による不斉制御と動的結晶化による不斉増幅を融合した反応について研究し、さらに複数の反応系に適用した系統的な研究により、本手法の一般性と有用性の拡大を目指した。

4. 研究成果

申請者らは複数の反応系でアキラルな出発物質から不斉中心を形成する反応と動的優先晶出を融合した絶対不斉合成を見出しており、キラル光を用いて、それらの結晶化による不斉制御を検討した。

本研究は国内外を通じて前例のないチャレンジ性の高い独創的な研究である。不斉発現と不斉増幅、そしてキラル光を用いた不斉制御の協働による絶対不斉合成より得られる成果は全て斬新であり、有機化学者ばかりでなく異分野の多くの研究者に大きなインパクトを与え、大きな研究領域の創生に繋がる可能性がある。不斉発現・不斉制御・不斉増幅による新しい絶対不斉合成を達成するための研究計画を遂行し、独創的研究成果を国内外に広く発信した。

4.1. キラル渦光照射による結晶核のキラル制御と動的結晶化による不斉増幅

アキラルな2-ベンゾイル安息香酸クロリド(またはイミダゾール誘導体)は1級アミンを反応させると2-ベンゾイル安息香酸アミドとなるが、最終的には自然に環化して不斉中心を有するイソインドリノンを生成する。この基質はラセミ体として生成するが、多くの誘導体がcongromerate(それぞれの鏡像異性体が別々に結晶化する)として結晶化する。これらの不斉中心はアミナル構造を有し、非プロトン性溶媒中では安定である

が、触媒量の塩基 (DBU) の存在やアルコール中では容易に開閉環反応によりラセミ化する。溶媒蒸発法や Viedma 熟成法を用いて結晶化を促すことで不斉増幅が進行し、99% ee の光学純度へと不斉増幅することを、申請者は見出し報告している (*Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 13023)。この自然分晶では生成物の掌性を制御することはできない。結晶化は反応初期に生じたごく微小な結晶核が結晶成長の種となり全体の結晶のキラリティーを支配すると考えている。したがって、結晶核ができる際に、キラリ光により結晶の外形と分子配列のキラリティーを制御すると、結晶を構成する分子のキラリティー制御が誘導され、最終的に全ての結晶のキラリ制御にまで不斉転写できると予想した。

本研究で用いた光渦とは螺旋状の波面を有する光波の総称であり、照射部位にトルクを与えるため、キラリなナノ構造を形成することが知られている。しかし、光渦のキラリティーを化学分子キラリティーへと転写できた例は未だに報告されていない。そこで、光渦を用いて結晶核形成と結晶成長のキラリティーを制御し、系全体の立体制御を試みた。コングロメレート形成するイソインドリノンの過飽和溶液に光渦レーザーを照射しながら結晶を析出させ、得られた結晶の旋光性を HPLC 測定により分析した。

4.2. 3-Hydroxy-2-isopropyl-3-phenylisoindolin-1-one の単結晶 X 線構造解析

基質として用いたイソインドリノンは、塩基触媒による開閉環過程によりラセミ化し、完全光学分割に適用できることを既に報告している。光渦レーザーにより立体化学が制御できれば、動的結晶化と組み合わせることで選択的に一方の光学活性体のみを創出できる手法となる。この基質は $P2_12_12_1$ のラセミコングロメレート結晶を形成する。結晶中ではカルボニル基の酸素原子とアルコール部位の水素原子が b 軸に沿って分子間で水素結合しらせん構造を形成していた。また、単結晶中の分子双極子モーメントも揃っており、 a 軸と b 軸の間を向いていた。さらに面指数付けを行うと、結晶成長の面と双極子モーメントの向きが同一方向である事が判った。

4.3. 過飽和溶液への光渦光照射による結晶成長の不斉制御

ラセミ体の MeOH 均一過飽和溶液に結晶が析出するまで光渦レーザー (532 nm) を照射し、複数個の結晶が析出したのち母液を除去した。得られた結晶のキラリティーを HPLC を用いて測定し、 R 体または S 体のどちらが過剰であったかを判断した。この試行をキラリ光の旋光性が $L = 1$ および $L = -1$ の場合にそれぞれ 20 回行った。また対照実験として、円偏光および直線偏光照射の条件を 10 回ずつ調査した。

$L = +1$ の光渦を照射した場合には S 体の結晶が過剰に得られる回数が多く、 S 体: R 体の比率は約 2:1 であった。一方、 $L = -1$ の場合では S 体: R 体の比率は 1:4 であり、 R 体の結晶が優先的に析出する傾向が見られた。したがって、光渦を用いることでエナンチオ選択的に結晶を析出させることができる可能性が示された。直線偏光レーザー ($L = 0$) を照射した場合には、 S 体過剰の場合が 4 回、 R 体過剰の場合が 5 回、 R 体および S 体が同数の場合が 1 回と R 体および S 体がほぼ等確率で析出した。

次に円偏光の影響を調査するために、螺旋位相板を取り除き $1/4$ 板を用いて $S = +1$ または $S = -1$ のレーザーを照射し、10 回ずつ実験を行い、同様に分析した。円偏光を用いた場合には S 体および R 体の析出した結晶の数に大きな差は確認できなかった。以上より、光渦がエナンチオ選択的結晶成長に関与していることが示唆された。

光渦照射により生じた差が、有意なものであるかを明らかにするために、統計処理を行った。光渦を照射した結果のうち、ラセミ体が得られた場合を除く 31 回の試行に関して一度の試行に対して R 体か S 体の一方が過剰に析出すると仮定して二項分布のグラフを作成した。今回の結果となる確率は 0.3~4.5% という非常に珍しいことが示され、光渦によって結晶の立体が制御される可能性が示唆された。

5. 主な発表論文等

[雑誌論文] (計 17 件)

1. Umpolung Cyclization Reaction of N-Cinnamoylthioureas in the Presence of DBU, Rei Saito, Naohiro Uemura, Hiroki Ishikawa, Akina Magara, Yasushi Yoshida, Takashi Mino, Yoshio, Kasashima, and Masami Sakamoto, *Org. Biomol. Chem.*, **2018**, *16*, 7910-7919. DOI: 10.1039/c8ob02066c (査読有)
2. The second-generation synthesis of BICMAP analogues, Takashi Mino, Kohei Watanabe, Takumu Akiyama, Yuki Mizutani, Kazuki Miura, Masatoshi Hashimoto, Yasushi Yoshida, Masami Sakamoto, *Tetrahedron*, **2018**, *74*, 3871-3878. DOI: 10.1016/j.tet.2018.05.062 (査読有)

3. Regio- and Enantioselective Synthesis of α -Amino- δ -Ketoesters Through Catalytic Umpolung Reaction of α -Iminoesters with Enones, Yasushi Yoshida, Yuta Moriya, Takashi Mino, Masami Sakamoto, *Adv. Synth. Catal.*, **2018**, 36, 04142-4146. DOI: 10.1002/adsc.20180791 (査読有)
4. Stereoselective Photodimerization of 3-Arylindenones in Solution and in the Solid-State, Naohiro Uemura, Hiroki Ishikawa, Yasushi Yoshida, Takashi Mino, Yoshio Kasashima, Masami Sakamoto, *J. Org. Chem.*, **2018**, 83, 9300-9304. DOI: 10.1021/acs.joc.8b01273 (査読有)
5. A Facile Synthesis of C₂-Symmetric Macrocyclic Polyethers by Photodimerization of Covalentlylinked Flavonoid Derivatives, Naohiro Uemura, Seiya Toyoda, Hiroki Ishikawa, Yasushi Yoshida, Takashi Mino, Yoshio Kasashima, Masami Sakamoto, *Chemistry Letters*, **2018**, 160-162. DOI: 10.1246/cl.170955 (査読有)
6. Hydrazone-Pd-catalyzed direct intermolecular reaction of o-alkynylphenols with allylic acetate, Kohei Watanabe, Takashi Mino, Eri Ishikawa, Chihiro Masuda, Yasushi Yoshida, Masami Sakamoto, *Organic & Biomolecular Chemistry*, **2018**, 16, 575-584. DOI: 10.1039/c7ob02873c (査読有)
7. 立体選択的な動的結晶化を利用した不斉反応の開発, 上村直弘, 石川紘輝, 坂本昌巳, 化学工業, *Chemical Industry*, **2018**, 69, 37-45 (査読無)
8. Asymmetric Synthesis by Using Natural Sunlight under Absolute Achiral Conditions, Masami Sakamoto, Koh Shiratsuki, Naohiro Uemura, Hiroki Ishikawa, Yasushi Yoshida, Yoshio Kasashima, and Takashi Mino, *Chemistry A European Journal*, **2017**, 23, 1310-1312. DOI: 10.1002/chem.201605583 (査読有)
9. Synthesis of o-Allyloxyethynylbenzene Derivatives via Cu-Catalyzed Suzuki-Miyaura-Type Reaction and Their Transformations for Heterocyclic Compounds, Kohei Watanabe, Takashi Mino, Eri Ishikawa, Miyu Okano, Tatsuya Ikematsu, asushi Yoshida, Masami Sakamoto, Kazuki Sato and Kazuhiro Yoshida, *Eur. J. Org. Chem.*, **2017**, 2017, 2359-2368. DOI: 10.1002/ejoc.201700217 (査読有)
10. 有機結晶のキラリティーを利用した不斉反応の開発 (Asymmetric synthesis using crystal chirality), Masami Sakamoto, Takashi Mino, Yasushi Yoshida, *有機合成化学協会誌*, **2017**, 75, 509-521. DOI: 10.5059/yukigoseikyokaishi.75.509 (査読有)
11. Hydrazone-catalyzed Suzuki-Miyaura-type reactions of dibromoalkenes with arylboronic acids, Kohei Watanabe, Takashi Mino, Chikako Hatta, Eri Ishikawa, Yasushi Yoshida, Masami Sakamoto, *Eur. J. Org. Chem.* **2017**, 2017, 3612-3619. DOI: 10.1002/ejoc.201700535 (査読有)
12. Organocatalytic Highly Regio- and Enantioselective Umpolung Michael Addition Reaction of α - Imino Esters, Yasushi Yoshida, Takashi Mino, Masami Sakamoto, *Chemistry - A European Journal*, **2017** 23, 12749-12753. DOI: 10.1002/chem.201703479 (査読有)
13. Palladium-Catalyzed Mizoroki-Heck Reaction of Aryl Iodides with Allyl Aryl Ethers Using Imidazo[1, 5-a] pyridines, Fumitoshi Yagishita, Sota Shimokawa, Naohiro Uemura, Yasushi Yoshida, Takashi Mino, Masami Sakamoto, and Yasuhiko Kawamura, *ChemistrySelect*, **2017**, 2, 10143-10145. DOI: 10.1002/slct.201702337 (査読有)
14. Synthesis of Dimeric Imidazo[1, 5-a]pyridines and Their Photophysical Properties,

- Fumitoshi Yagishita, Natsumi Kozai, Chiho Nii, Yoshihiko Tezuka, Naohiro Uemura, Yasushi Yoshida, Takashi Mino, Masami Sakamoto, and Yasuhiko Kawamura, *ChemistrySelect*, **2017**, 2, 10143-10145. DOI: 10.1002/slct.201702277 (査読有)
15. Asymmetric Synthesis Involving Reversible Photodimerization of a Prochiral Flavonoid Followed by Crystallization, Hiroki Ishikawa, Naohiro Uemura, Fumitoshi Yagishita, Nozomi Baba, Yasushi Yoshida, Takashi Mino, Yoshio Kasashima, and Masami Sakamoto, *Eur. J. Org. Chem.* **2017**, 2017, 6878-6881. DOI: 10.1002/ejoc.201701457 (査読有)
16. Asymmetric Synthesis Using Natural Sunlight under Absolute Achiral Conditions, Masami Sakamoto, Koh Shiratsuki, Naohiro Uemura, Hiroki Ishikawa, Yasushi Yoshida, Yoshio Kasashima, Takashi Mino, *Chemistry - A European Journal*, **2017**, 23, 1717-1721. DOI: DOI10.1002/chem.201605583 (査読有)
17. Indium-catalysed amide allylation of α -iminoamide: highly enantioselective synthesis of amide functionalised α -methylene- γ -butyrolactams, Tetsuya Sengoku, Kana Kokubo, Masami Sakamoto, Masaki Takahashi, Hidemi Yoda, *Organic & Biomolecular Chemistry*, **2017**, 15, 320-323. DOI: DOI10.1039/c6ob02506d (査読有)

〔学会発表〕(計20件)

1. キラル光を用いた結晶化におけるキラリティー制御の試み, 上村直弘, 齋藤玲, 尾松孝茂, 吉田泰志, 三野孝, 坂本昌巳, 光化学討論会, 2018年9月.
2. Asymmetric Synthesis Using Crystal Chirality, Masami Sakamoto, MCASIA2018, 2018年7月. 国際学会(招待講演)
3. Asymmetric Transformation of Succinimides via Stereoselective Dynamic Crystallization, Hiroki Ishikawa, Yasushi Yoshida, Takashi Mino, Masami Sakamoto, MCASIA2018, 2018年7月. 国際学会
4. Absolute Asymmetric Synthesis of Amino Acid Derivative Involving Dynamic Crystallization, Naohiro Uemura, Yasushi Yoshida, Takashi Mino, Masami Sakamoto, MCASIA2018, 2018年7月. 国際学会
5. 光渦レーザー照射によるエナンチオ選択的結晶成長, 齋藤玲, 上村直弘, 石川紘輝, 吉田泰志, 三野孝, 尾松孝茂, 坂本昌巳, シンポジウムモレキュラーキラリティー2018, 2018年5月.
6. 光渦レーザー照射による結晶成長のキラリティー制御, 上村直弘・齋藤玲・石川紘輝・吉田泰志・三野孝・尾松孝茂・坂本昌巳, 日本化学会第98春期年会, 2018年3月.
7. キラル光を用いた結晶化におけるキラリティー制御の試み, 上村直弘, 齋藤玲, 尾松孝茂, 吉田泰志, 三野孝, 坂本昌巳, 2017年有機結晶シンポジウム, 2017年10月.
8. Asymmetric Synthesis using Crystal Chirality, Masami Sakamoto, Chirality2017, 国際学会, 2017年7月. 国際学会, (招待講演)
9. Total resolution of Thiohydantoin Derivatives by Dynamic Crystallization, Naohiro Uemura, Yasushi Yoshida, Takashi Mino, Masami Sakamoto, Chirality2017, 2017年7月. 国際学会

(他11件)

〔図書〕(計0件)

〔産業財産権〕

出願状況(計0件)

取得状況(計0件)

〔その他〕

ホームページ

http://chem.tf.chiba-u.jp/gacb06/nonframe_top.html

6．研究組織

(1)研究分担者

なし

(2)研究協力者

なし

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、研究者個人に帰属されます。