

令和 2 年 5 月 25 日現在

機関番号：13301

研究種目：若手研究

研究期間：2018～2019

課題番号：18K14864

研究課題名(和文) 歪みを内包する化合物を用いる光活性化型反応の開発

研究課題名(英文) Development of phototriggered reactions using strained molecules

研究代表者

三代 憲司 (Mishiro, Kenji)

金沢大学・新学術創成研究機構・助教

研究者番号：60776079

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)：生体分子や機能性材料の化学修飾に有用な新規光反応開発に取り組んだ。アミノシクロプロペノンとカルボン酸共存下光照射を行うことでカルボン酸にアミノシクロプロペノン由来の官能基が導入されたケトンを迅速に形成する反応の開発に成功した。本成果はJ. Org. Chem. 2018, 83, 13595にて論文発表を行った。また、穏和な条件でシクロプロペノンから高反応性のアルキンを生成するため、可視光応答性触媒を利用する新反応開発に成功した。本反応により従来適用できなかった不安定な基質共存下の反応が可能になった。本成果はOrg. Lett. 2019, 21, 4101にて論文発表を行った。

研究成果の学術的意義や社会的意義

光照射により高反応性の活性種を発生させ化学反応を行う光活性化型反応は反応の時間的、空間的制御が可能なことから合成化学だけでなく、生化学、材料化学の分野でも重要であり、新規医薬品開発、新規機能材料開発研究に大きく貢献し得る技術である。現在利用できる光反応の選択肢は化学反応全体の多様性からすると極めて限られており、従来開発されてきたものとは異なる特性をもつ有用な新規光反応開発が望まれている。本研究で達成した二種類の光化学反応は代表者が独自の化合物を用いて新規に開発したものであり、反応化学、生化学、材料化学等幅広い学術分野の発展に貢献すると共に、将来的に医薬品開発等にも貢献し得ると期待できる。

研究成果の概要(英文)：We developed two kind of novel photochemical reactions that would be potentially useful for functionalization of biomolecules and polymer materials. First, we developed a phototriggered ketone formation reaction from an aminocyclopropenone and a carboxylic acid. The reaction efficiently proceeds under intense light irradiation. By the reaction, functional groups on the aminocyclopropenone are covalently connected with the carboxylic acid. The result was published in J. Org. Chem. 2018, 83, 13595. Second, we developed a phototriggered active alkyne generation reactions using visible light responsive photocatalysts. The reaction condition was effective to generate highly reactive ynamine and cyclooctyne, and the generated alkynes can be used for the chemical reactions without isolation. The conditions were compatible with a UV sensitive substrate which cannot tolerate a classical direct UV irradiation conditions. The result was published in Org. Lett. 2019, 21, 4101.

研究分野：化学系薬学

キーワード：光化学 シクロプロペノン 光触媒

様式 C-19、F-19-1、Z-19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

光によって安定な前駆体から発生させた高反応性の化学種を利用して行う光活性化型反応は、光照射のタイミング、照射箇所の制御により反応の時間的、空間的制御が可能である利点を持つことから、一般的な有機合成のみならず、生体分子の化学修飾、高分子の合成、化学修飾などにも重要である。

代表者は研究開始当初において、アミノシクロプロペノン **1** の光照射によって、高反応性のイナミン **6** を系中で発生させ、脱水縮合剤として利用する独自の新規反応の開発に成功していた (図1)。本反応は光の ON/OFF で完全に進行の制御が可能であり、生化学、材料化学分野への応用が期待できるものであった。本研究課題では独自の知見をもつシクロプロペノンを用いる光化学反応の更なる発展を目指し研究を行った。

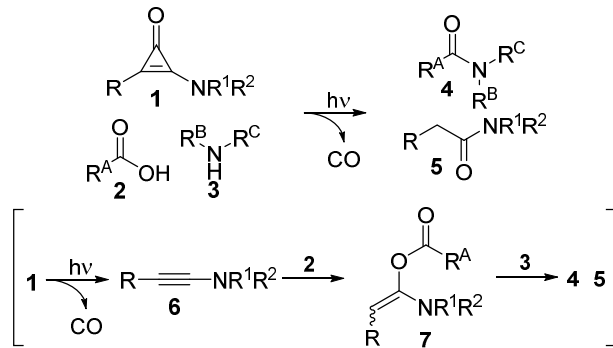


図1. 光活性化型脱水縮合反応

2. 研究の目的

これまでの知見に基づく新規反応開発、及び、幅広い基質に適用できる、より穏和な条件での光反応開発を行った。

(1) 高照度光を用いる新規反応開発

図1で示した光反応は比較的弱い照度の光を用いたときに効率的に進行するが、高照度の条件を用いると、脱水縮合とは全く異なる化学反応が起こることを見出していた。新たな光反応としての有用性を探るため、反応の詳細な解析、条件の最適化を行った。

(2) 光触媒を用いる可視光条件でのシクロプロペノンからの高反応性アルキン発生法開発

図1で示した反応はシクロプロペノンの光分解に紫外光を用いるため、紫外光に弱い基質の共存下で行うのは困難であるという欠点があった。代表者は可視光を吸収する光触媒を用いることで、本来可視光では反応しないシクロプロペノンから可視光条件下で高反応性アルキンを発生させる方法の開発を試みた。

3. 研究の方法

アミノシクロプロペノンは代表者が最適化した合成法に基づいて適宜合成し、カルボン酸、アミン、光触媒は試薬会社から購入したものをそのまま用いた。光源としては、6W ハンディ UV ランプ、80W 中圧水銀ランプ、20W 可視光蛍光灯から適宜選択し反応を行った。反応の分析は TLC、NMR、MS により行った。

4. 研究成果

(1) 高照度光を用いる新規反応開発

高照度条件の反応生成物の解析を行った結果、脱水縮合による生成物 **4aa** に加え、**8aa**、**9aa**、**10aa** のようなケトンが得られることが分かった。照射条件、反応溶媒の最適化の結果、溶媒としてジクロロメタン、光源として 80W 中圧水銀ランプ (>300 nm) を用いて 5-10 分照射を行う条件にて、ケトン体 **8-10** を最高 80% の収率で得ることができた (図2)。

メカニズム解析の結果、本反応は、アシロキシエナミン **7** の形成までは図1と同様に起こるが、高照度光を用いると **7** がエノキシラジカルとアシロキシラジカルに開裂し、その後発生したラジカル同士が再結合することによってケトン **8-10** が得られることが分かった (図3)。

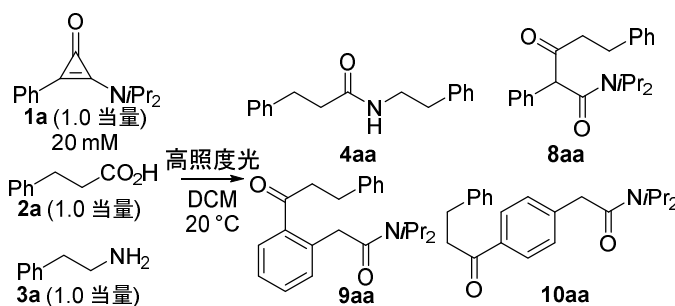


図2. 高照度光を用いる光活性化型ケトン形成反応

以前に報告した脱水縮合反応ではカルボキシ基にアミン由来の官能基が導入されるのに対し、今回新たに開発したケトン形成反応ではアミノシクロプロペノン由来の官能基がカルボキシ基に導入される。アミノシクロプロペノンにアルキン置換基をもつ場合も良好な収率でケトン形成を行うことに成功した (図4)。導入したアルキンにはアルキン-アジド Click 反応により色素などを導入可能であり、本反応による

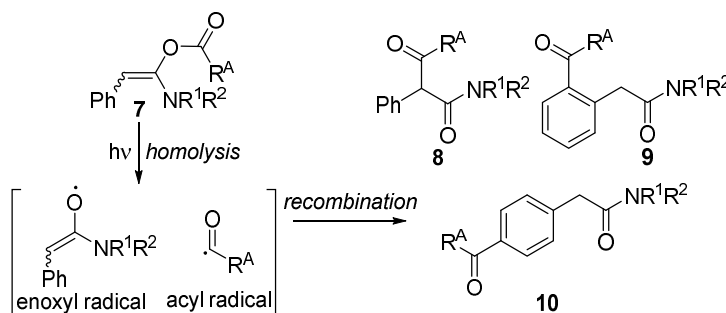


図3. 光活性化型ケトン形成反応の反応メカニズム

タンパク質等の標識化への応用が期待できる。反応は脱水縮合に比べると 1/10 以下の時間で反応が完結するため、迅速にカルボキシ基への官能基導入が可能でメリットがある。また、水が共存する条件下の反応において、脱水縮合反応は水による競合により反応がうまくいかない場合でも、ケトン形成に関してはある程度の収率で目的物が得られることを見出している。これはケトン形成を行う高照度条件では水に不安定なアシロキシエナミンが即座にラジカル転位反応を起こし、アシロキシエナミンの望まない分解反応が抑制できるためと考えられる。本成果は生体分子等の光親和性標識等への応用が期待できる。本研究成果について国際誌 *Journal of Organic Chemistry* **2018**, *83*(21), 13595-13603 にて論文発表を行った。

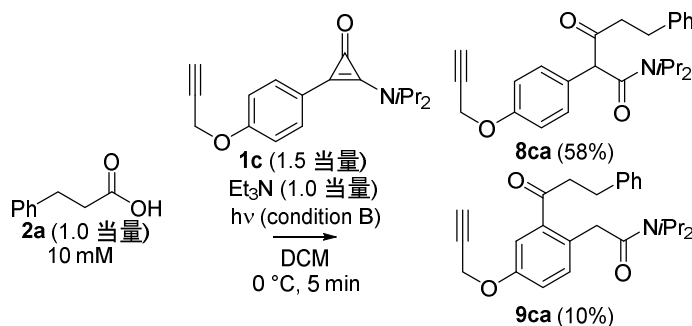
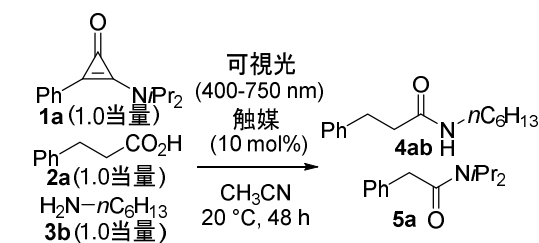


図4. 光活性化型ケトン形成によるカルボン酸へのアルキン導入

(2) 光触媒を用いる可視光条件でのシクロプロペノンからの高反応性アルキン発生法開発
まず反応に最適な触媒の探索を行った。アミノシクロプロペノン **1a**、カルボン酸 **2a**、アミン **3b**、触媒 **11-16** の MeCN 溶液を可視光蛍光灯で照射し、アミノシクロプロペノン **1a** の消費とアミド **4ab** の生成収率を解析した(表 1)。*fac*-Ir(ppy)₃ (**11**)、[Ru(bpy)₃](PF₆)₂ (**12**)を用いた場合アミド化反応は殆ど進行せず、**1a** も殆どが回収される結果になった。(Mes-Acr)ClO₄ (**13**)、[Ru(bpz)₃](PF₆)₂ (**14**)では **1a** の分解は観測されたが、アミド **4ab** の収率は低く、イナミン水和体 **5a** は殆ど観測されなかった。

(Ir[dF(CF₃)ppy]₂(dtbpy)]PF₆ (**15**)、thioxanthone (**16**)では中程度の収率でアミド化反応が進行した。**15**、**16** を用いた反応ではアミド **4ab** と同程度のイナミン水和体 **5a** が得られたことから、アミド化反応はアミノシクロプロペノンから発生したイナミンの作用によって起こっていると考えられる。また、無触媒、及び光非照射の条件では全く反応の進行が見られなかったことから、アミノシクロプロペノンからのイナミン生成は可視光を吸収した触媒の作用によって起こることが分かった。

シクロプロペノンの直接光励起によるアルキン生成は、シクロプロペノンが励起一重項状態になった後、スピン多重度は終始一重項のまま脱カルボニル化が進行するメカニズムが提唱されている。可視光応答性触媒を用いる系にて、励起状態の触媒のエネルギー準位は可視光を吸収しないシクロプロペノンの励起一重項状態のエネルギー準位よりも低いため、触媒の作用でシクロプロペノンが励起一重項状態になることは考えにくい。そのため、光触媒を用いる系では直接励起とは異なるメカニズムで脱カルボニル化反応が起こると考えられる。可能性としては、シクロプロペノンの酸化還元を含むメカニズム、もしくはシクロプロペノンの励起三重項状態を経由するメカニズムが挙げられる。用いた触媒の酸化還元電位(表 2)は反応結果と強い相関を示した。酸化力が弱く還元力が強い触媒(**11**、**12**)ではアミノシクロプロペノン **1a** の分解が遅く反応が殆ど進行しなかった。酸化力が強く還元力が弱い触媒(**13**、**14**)では **1a** の分解が見られたがアミド化収率は低くイナミン水和体も観測されなかった。酸化力、還元力共に中程度の触媒(**15**、**16**)では **1a** が消費され、アミド、イナミン水和体を得ら



触媒	4ab (%) ^a	1a回収率(%) ^a
none	0	>99
Ir(ppy) ₃ (11)	<1	85
[Ru(bpy) ₃](PF ₆) ₂ (12)	<1	89
(Mes-Acr)ClO ₄ (13)	6	42
[Ru(bpz) ₃](PF ₆) ₂ (14)	4	30
[Ir(dF(CF ₃)ppy) ₂ (dtbpy)]PF ₆ (15)	35	6
thioxanthone (16)	44	7
[Ir(dF(CF ₃)ppy) ₂ (dtbpy)]PF ₆ (15)	0 ^b	>99 ^b
thioxanthone (16)	0 ^b	>99 ^b

^aNMR収率 ^b光非照射条件での結果

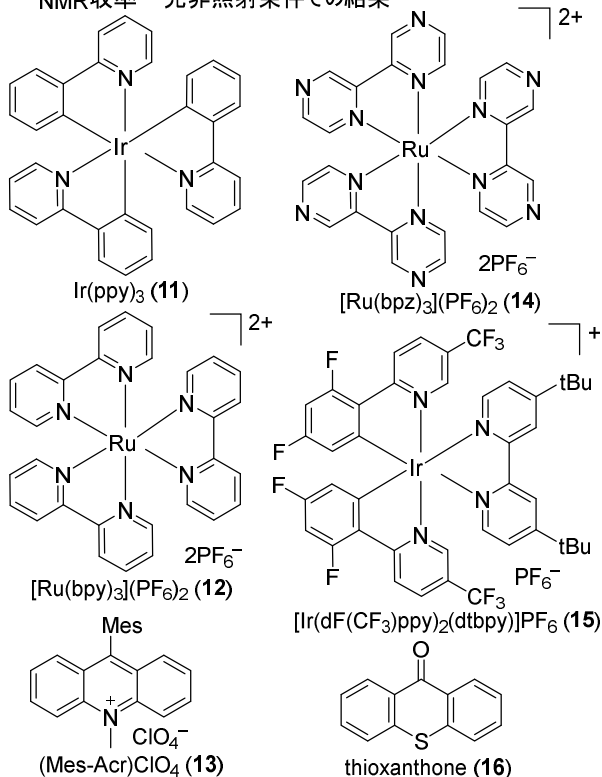


表1. 光触媒のスクリーニング

れた。これらのことから、本触媒反応は触媒及びシクロプロペノンの酸化還元過程を含むと考えられる。三重項励起のメカニズムに関しては、三重項励起状態のエネルギーが同程度の **11** と **15** で全く反応の結果が異なることから可能性は低いと考えられる。シクロプロペノン **1a** のサイクリックボルタンメトリ解析を行った結果、**1a** は可逆的な還元ピークを -0.8 V 付近に示し、不可逆的な酸化ピークを $+1.6\text{ V}$ 付近に示した。このことから **1a** は一電子還元状態ではある程度安定である一方、一電子酸化状態では不可逆的な分解を起こすことが分かった。以上のことから想定される反応メカニズムを図5に示す。まず光励起された触媒が十分な酸化力を持つ場合にシクロプロペノン **1a** が一電子酸化を受けラジカルカチオン **A** となり、触媒は一電子還元状態となる。**A** は不安定であり、三員環が開裂したラジカルカチオン **B** となる。一電子還元状態の触媒が十分な還元力をもつ場合に **B** が触媒により一電子還元を受け双性イオン **C** となり、同時に触媒は基底状態に戻る。**C** から一酸化炭素が脱離することで最終的に対応するアルキンが生じる。以上のサイクルを繰り返すことでシクロプロペノンからの触媒的脱カルボニル化反応が起こると考えられる。

本触媒反応は様々なカルボン酸、アミンに対して適用可能だった。アミノシクロプロペノンが消失するまで光照射を行い、アミドの収率を求めた結果を表3に示す。第一級、第二級、第三級カルボン酸、及び第一級、第二級アミンを用いた系で反応は円滑に進行し、立体障害の影響は殆どみられなかった。アニリンを用いる系に関しては **1a** の分解が非常に遅く、24時間照射後も反応が完結しなかった。これは光励起された触媒にアニリンからの一電子移動が起こり、**1a** の一電子酸化が阻害されたためと考えられる。塩基性の高いアルキルアミンの場合はカルボン酸によるプロトン化を受けアンモニウム状態となり得るためこのような阻害が起こりにくく、逆に塩基性の低いアニリンはカルボン酸によるプロトン化を受けないため酸化を受けやすく反応阻害が起こったと考えられる。

続いて、本反応が紫外光に弱い基質共存下にも適用可能か検討を行った(表4)。テトラゾールは紫外光を吸収すると窒素を放出しニトリルイミンを生成する。ニトリルイミンはカルボン酸と反応し、アシロキシヒドラゾン生成後、アシル転位反応によりジアシルヒドラジドを与える。アミノシクロプロペノン **1a**、テトラゾール **17**、カルボン酸 **2a**、アミン **3a** が共存する状態で紫外光を照射すると、**17** 由来の生成物であるジアシルヒドラジド **18** と **1a** 由来の生成物であるアミド **4aa** がおよそ1:1の割合で得られた。一方、thioxanthone (**16**)、可視光の条件で反応を行うと **17** の分解は殆ど見られず、**1a** 由来の生成物である **4aa** が選択的に高収率で得られた。この結果から、光触媒/可視光の反応条件を用いると紫外光で分解する基質共存下でも望まない分解を起こすことな

触媒	$E_{\text{ox}}(\text{C}^+/\text{C})$ (V)	$E_{\text{red}}(\text{C}/\text{C}^-)$ (V)	$E_{\text{ox}}^*(\text{C}^+/\text{C}^*)$ (V)	$E_{\text{red}}^*(\text{C}^*/\text{C}^-)$ (V)
11	+0.77	-2.19	-1.73	+0.31
12	+1.29	-1.33	-0.81	+0.77
13	-	-0.57	-	+2.06
14	+1.86	-0.80	-0.26	+1.45
15	+1.69	-1.37	-0.89	+1.21
16	+1.69	-1.62	-1.15	+1.22

表2. 触媒の酸化還元電位の文献値(MeCN溶媒, vs SCE)
C:基底状態, C*:励起状態, C+:一電子酸化状態,
C-:一電子還元状態

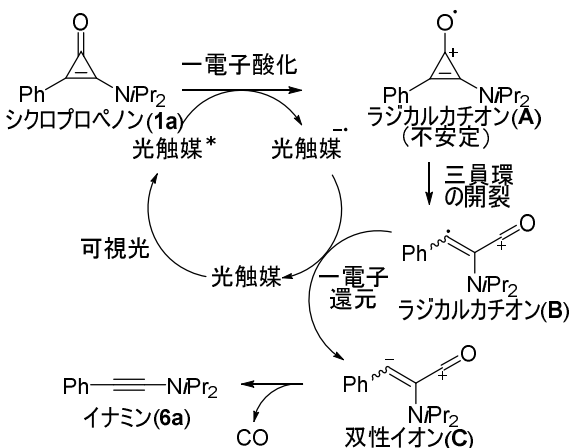
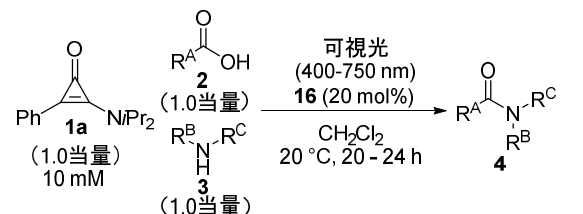


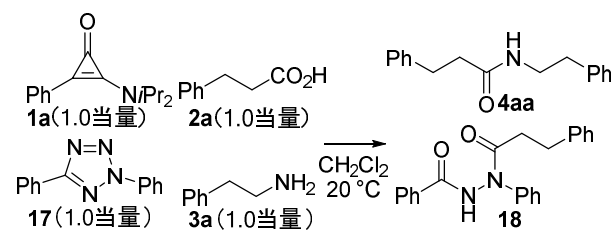
図5. 触媒反応の推定反応メカニズム



4aa 20 h, 77% ^a (70%) ^b	4ab 24 h, 76% ^a (79%) ^b	4ac 20 h, 79% ^a (67%) ^b
4ad 21 h, 63% ^a (68%) ^b	4ae 23 h, 63% ^a (64%) ^b	4af 24 h ^c , 12% ^a (12%) ^b
4ba 20 h, 76% ^a (72%) ^b	4ca 23 h, 66% ^a (64%) ^b	4da 23 h, 67% ^a (65%) ^b

表3. 様々な基質への適用:

^aNMR 収率, ^b単離収率, ^c反応未完結. **1a**が72%回収された。



照射条件	4aa 収率	18 収率	17 回収率
紫外光 (280-350 nm)	46%	46%	22%
可視光 + thioxanthone(16)	75%	0%	97%

表4. 紫外光に弱い基質共存下でのアミノシクロプロペノン選択的な反応例

が選択的に高収率で得られた。この結果から、光触媒/可視光の反応条件を用いると紫外光で分解する基質共存下でも望まない分解を起こすことな

くアミノシクロプロペノンからのイナミン生成、続くイナミンによる脱水縮合反応が行えることが分かった。

以上に示したように可視光応答性触媒を活用することにより当初目標としていた穏和な光照射条件でのシクロプロペノンの光反応の開発、及び紫外光に弱い基質共存下での反応を達成した。これらの研究成果は国際誌 *Organic Letters* **2019**, 21(11), 4101-4105 にて論文発表を行った。また、国際学会 ICPAC2019(Myanmar)にて招待講演を行った。更に、月刊機能材料 2020 年 4 月号に寄稿記事を執筆した。

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 Mishiro Kenji*, Yushima Yuki, Kunishima Munetaka*	4. 巻 83
2. 論文標題 Phototriggered Ketone Formation from an Aminocyclopropanone and a Carboxylic Acid	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 The Journal of Organic Chemistry	6. 最初と最後の頁 13595 ~ 13603
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acs.joc.8b02250	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 Mishiro Kenji*, Kimura Takeshi, Furuyama Taniyuki, Kunishima Munetaka*	4. 巻 21
2. 論文標題 Phototriggered Active Alkyne Generation from Cyclopropanones with Visible Light-Responsive Photocatalysts	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Organic Letters	6. 最初と最後の頁 4101 ~ 4105
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acs.orglett.9b01280	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2件（うち招待講演 1件/うち国際学会 0件）

1. 発表者名 木村 武史、三代 憲司、国嶋 崇隆
2. 発表標題 光増感触媒を用いたイナミンの生成及びそれを利用した光活性化型脱水縮合反応の開発
3. 学会等名 日本薬学会北陸支部第130回例会(富山)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Kenji Mishiro, Takeshi Kimura, Taniyuki Furuyama, Munetaka Kunishima
2. 発表標題 Phototriggered Active Alkyne Generation with a Visible Light-Responsive Photocatalyst
3. 学会等名 International Congress on Pure & Applied Chemistry (ICPAC) YANGON (招待講演)
4. 発表年 2019年

〔図書〕 計1件

1. 著者名 三代憲司、古山溪行、国嶋崇隆	4. 発行年 2020年
2. 出版社 CMC出版	5. 総ページ数 7
3. 書名 月刊機能材料「光触媒を利用する高反応性アルキン生成法の開発」	

〔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
--	---------------------------	-----------------------	----