

科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成24年 5月 14日現在

機関番号：12501

研究種目：基盤研究（B）

研究期間：2009～2011

課題番号：21350024

研究課題名（和文）

有機結晶によるキラル分子メモリーの創出

研究課題名（英文）

Chiral Memory Using the Property of Organic Crystals

研究代表者

坂本 昌巳 (SAKAMOTO MASAMI)

千葉大学・大学院工学研究科・教授

研究者番号：00178576

研究成果の概要（和文）：

有機結晶の優れた特徴を活用した新規絶対不斉合成法の開発を目的として研究した。アキラルな基質の種々条件下での結晶化を検討し、分子構造や外的条件変化による結晶多形や結晶構造の変化を明らかにした。さらに、キラル結晶を構成している分子のラセミ化速度を制御して光学活性化化合物に導くことに成功した。また、結晶化(CIDT法)により制御された不斉環境を均一系での分子メモリーとして活用した高ジアステレオ選択的反応を開発した。

研究成果の概要（英文）：

New absolute asymmetric synthesis using the property of organic crystals were developed. Crystallization under various conditions was examined and was clarified a change of molecular structure, polymorphism and the crystal structure. Furthermore, I succeeded in controlling the rate of racemization of the apparent chiral molecules in the chiral crystals, and leading it effectively to the optically active products. I also developed the highly diastereoselective reaction using chiral memory controlled by crystallization induced diastereomer transformation (CIDT).

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2009年度	8,700,000	2,610,000	11,310,000
2010年度	3,200,000	960,000	4160,000
2011年度	3,200,000	960,000	4160,000
年度			
年度			
総計	15,100,000	4,530,000	19,630,000

研究分野：化学

科研費の分科・細目：有機化学

キーワード：有機光化学，有機合成化学，不斉合成，有機結晶

1. 研究開始当初の背景

外的不斉源を用いない絶対不斉合成として、円偏光を用いる手法や結晶のキラリティーを利用する方法がある。これらの手法は、不斉源を用いずに光学活性化化合物を得るこ

とが可能な理想的な合成法であるが、用いることのできる反応には制限があり、新しい反応の開発が強く求められている。

我々は、不斉のないアキラルな化合物やラセミ体を出発原料として用い、有機結晶の優

れた特性を利用することで、簡便に光学活性体を得る手法について模索した。これらの反応は多段階の不斉合成や高価な光学活性化化合物、分割などの必要がない理想的な不斉合成反応であり、新しい分野の不斉化学を開拓ことが可能である。

2. 研究の目的

無秩序な有機分子が形成する有機結晶を利用したトポケミカル反応は固相光反応が有効な手段であり、我々は基質特異的反応や絶対不斉合成の成功例を報告してきた。ところが、不斉結晶を利用した不斉合成にはいくつかの問題があった。1つは、キラル結晶形成の頻度があまり高くなく、結晶系を制御することが難しいことであり、もう一点は、結晶を不均一系反応や、異相間の分子間反応に応用した場合には、反応の進行に伴い結晶中の不斉情報が失われ出してしまうと言った問題があった。

本研究では、これまでの問題を解決する手法として、結晶系の外的に制御する方法と、結晶を溶解した後でも分子構造を記憶する分子メモリー機能を用いることにより、結晶相反応では成し得なかった多様な反応系へと有機結晶の利用を拡大することを目的とした。

3. 研究の方法

結晶化により発現した分子不斉をキラルメモリーとして活用した新しい絶対不斉合成の手法の開発するために、以下の研究計画にて推進した。

- (1) キラル結晶の創製と分子メモリーの外的制御
- (2) 新規キラル分子メモリーの創製と絶対不斉合成の開発
- (3) 結晶化によるジアステレオマー制御を利用したキラルメモリーの創製
- (4) 可逆的不斉制御による分子不斉制御

4. 研究成果

アキラルな基質の形成するキラル結晶化とキラルメモリーの創出、さらに不斉反応にまで展開することに成功した。さらに、本手法をジアステレオ選択的キラルメモリー創出にまで発展させ、多くの成果が得られた。その成果は以下の4つに大別される。

(1) キラル結晶の創製と分子メモリーの外的制御：アキラルな基質の結晶条件を変えることによる結晶構造や結晶空間群の制御を試みた。超臨界流体中での結晶化も検討し、キラル結晶化への知見を得ることができた。また、ラセミ化の活性化自由エネルギーを制御し、高い光学純度でのキラル結晶化と、結晶を溶解した後のラセミ化速度を制御して化学反応を行い、光学活性化化合物に導くこと

ができることを明らかにした。

特に、芳香族アミドのラセミ化速度については詳細に検討し、溶媒の極性、pKa、水素結合能がラセミ化速度に大きく影響を与えることを見出した。

(2) 新規キラル分子メモリーの創製と絶対不斉合成の開発：芳香族アミドのキラル結晶から誘導したキラル分子メモリーをもちいて高い光学純度でのラセミ体アミンの速度論的分割に成功した。また、N,N-ジアリルキノロンアミドが不斉結晶を形成することを新たに見出した。固相光反応ではこれまで前例のない、分子内不斉 2+2 付加反応に成功した。さらに、低温溶液中でのキラルメモリーとしても機能し、不斉還元と不斉分子間光付加反応によるタンデム不斉反応に成功した。

(3) 結晶化によるジアステレオマー制御：キラル分子メモリーの手法は絶対不斉合成に限らず、ジアステレオ選択的反応へも応用が可能であることを証明した。生体内の酸化還元補酵素であるニコチンアミドに種々置換基を導入した。さらに、キラルな酸とジアステレオマー塩形成による結晶化 (CIDT 法) により軸不斉の逆ラセミ化過程を得て、制御された不斉環境を均一系での分子メモリーとして活用した高ジアステレオ選択的反応を開発することができた。この手法はキノロンアミドのジアステレオ選択的軸不斉制御にも展開し、分子間不斉光付加反応を達成することができた。

(4) 可逆的不斉制御：芳香族アミドに不斉源を導入すると軸不斉が発現し、溶液中では4種のジアステレオマーの混合物として存在する。この溶液に光照射すると、ジアステレオマーの存在比が大きく変化し、円二色性スペクトルの測定では符号が完全に逆転する。さらにこの溶液を加熱すると元の比率へと戻る。熱反応と光反応によるアトロプ異性化を可逆的に制御することに成功し、キラルメモリーへと応用と、不斉反応へと展開することができた。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計 21 件)

- 1) Two-step Asymmetric Reaction Using the Frozen Chirality Generated by Spontaneous Crystallization, Masami Sakamoto et al, *Org. Lett.*, 2012, 14, 2638-2641, 審査有, DOI:

- 10.1021/ol301033r
- 2) Photocycloaddition Reaction of Methyl 2- and 3-Chromonecarboxylates with Various Alkenes, Masami Sakamoto et al, *Res. Chem. Intermed.*, **2012**, DOI: 10.1007/s11164-012-0656-0, 審査有
 - 3) Palladium-catalyzed Mizoroki-Heck type reaction with aryl trialkoxysilanes using hydrazone ligands, Masami Sakamoto et al, *Tetrahedron*, **2012**, *68*, 429-432, <http://www.sciencedirect.com/science/journal/00404020/68/2>
 - 4) Synthesis of 1,3-Diarylpropenes through Palladium-Catalyzed Mizoroki-Heck and Allyl Cross-Coupling Reactions Using Hydrazones as Ligands, Masami Sakamoto et al, *Eur. J. Org. Chem.*, **2012**, 678-680, 審査有, <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/ejoc.v2012.4/issue/oc>
 - 5) Super Flexibility of a 2D Cu-Based Porous Coordination Framework on Gas Adsorption in Comparison with a 3D Framework of Identical Composition: Framework Dimensionality-Dependent Gas Adsorptivities, Masami Sakamoto et al, *J. Am. Chem. Soc.*, **2011**, *133*, 10512–10522, 審査有, DOI.org/10.1021/ja201170c
 - 6) Palladium-Catalyzed Cyanation of Aryl Bromides Using Phosphine-Free Pyridyl-Hydrazone Ligands, Masami Sakamoto et al, *Heterocycles*, **2011**, *83*(1), 163-169, 審査有, <http://www.heterocycles.jp/index.php>
 - 7) Kinetic resolution of racemic amines using provisional molecular chirality generated by spontaneous crystallization, Masami Sakamoto et al, *Chem. Commun.*, **2011**, *47*, 4267-4269, 審査有, DOI: 10.1039/C1CC00081K
 - 8) Hydrazone Promoted Sonogashira Coupling Reaction with Aryl Bromides at Low Palladium Loadings, Masami Sakamoto et al, *Synlett*, **2011**, 1277-1280, 審査有, <https://www.thieme-connect.com/ejournals/toc/synlett>
 - 9) Atropisomerism at C–N Bonds of Acyclic Amines: Synthesis and Application to Palladium-Catalyzed Asymmetric Allylic Alkylations, Masami Sakamoto et al, *Eur. J. Org. Chem.*, **2011**, 4540-4542, <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/ejoc.v2011.24/issue/oc>
 - 10) Asymmetric photocycloaddition of naphthamide with a diene using the provisional molecular chirality in a chiral crystal, Masami Sakamoto et al, *Photochemical & Photobiological Sciences*, **2011**, *10*, 1387-1389, 審査有, <http://pubs.rsc.org/en/journals/journalissues/>
 - 11) Asymmetric Intramolecular Cyclobutane Formation via Photochemical Reaction of *N,N*-Diallyl-2-quinolone-3-carboxamide Using a Chiral Crystalline Environment, Masami Sakamoto et al, *Org. Lett.*, **2011**, *13*, 6168-6171, 審査有, DOI: 10.1021/ol2028652
 - 12) Chiral phosphine-proline amide as organocatalyst in the direct asymmetric aldol reactions, Masami Sakamoto et al, *Tetrahedron: Asymm.*, **2011**, *22*, 2026-2030, 審査有, <http://www.sciencedirect.com/science/journal/09574166/22/23>
 - 13) ラセミ化優先晶出による不斉の発現と増幅, 坂本昌巳, *化学工業, Chemical Industry*, **2011**, *62*, 53-57, 審査有, <http://www.kako-sha.co.jp/>
 - 14) 結晶化による不斉の発現と制御: 均一系不斉反応への展開, 坂本昌巳他, *有機合成化学協会誌*, **2010**, *68*, 1047-1056, 審査有, <http://www.jstage.jst.go.jp/browse/yukigoseikyokaishi/-char/ja>
 - 15) Palladium-Catalyzed Cyanation of Aryl Bromides Using Phosphine-Free Pyridyl-Hydrazone Ligands, Masami Sakamoto et al, *Heterocycles*, **2011**, *83*(1), 163-169, 審査有, <http://www.heterocycles.jp/index.php>
 - 16) Amidation of alcohols with nitriles under solvent-free conditions using molecular iodine as a catalyst, Masami Sakamoto et al, *J. Oleo Science*, **2010**, *59*, 607-613, 審査有, <http://www.jstage.jst.go.jp/browse/jos/-char/ja/>
 - 17) Synthesis of cinnamyl ethers from α -vinylbenzyl alcohol using iodine as catalyst, Masami Sakamoto et al, *J. Oleo Science*, **2010**, *59*, 549-555, 審査有, <http://www.jstage.jst.go.jp/browse/jos/-char/ja/>
 - 18) *N*-Aryl Indole-Derived C–N Bond Axially Chiral Phosphine Ligands: Synthesis and Application in Palladium-Catalyzed Asymmetric Allylic Alkylation, Masami Sakamoto et al, *Tetrahedron: Asymm.*, **2010**, *21*, 711-718, 審査有, <http://www.sciencedirect.com/science/journal/09574166/21/6>
 - 19) Kinetic resolution of racemic amines using provisional molecular chirality generated by spontaneous crystallization, Masami Sakamoto et al, *Chem. Commun.*, **2011**, *47*, 4267-4269, 審査有, DOI:

- 10.1039/C1CC00081K
- 20) Exclusive Photodimerization Reactions of Chromone-2-carboxylic Esters Depending on Reaction Media, Masami Sakamoto et al, *Org. Lett.*, **2010**, *12*, 4435-4437, 審査有, DOI: 10.1021/ol101734k
 - 21) Photodimerization of chromone, Masami Sakamoto et al, *Chem. Commun.*, **2009**, 2379-2380, 審査有, DOI: 10.1039/B822829A

〔学会発表〕(計35件)

- 1) キラルメモリー効果を利用したタンデム不斉反応, 坂本昌巳他, 日本化学会第92春期年会, 2012年3月25日, 東京
- 2) クロモンの光二量化反応を利用したC2キラル不斉配位子の開発, 坂本昌巳他, 日本化学会第92春期年会, 2012年3月25日, 東京
- 3) 2-クロモンカルボン酸誘導体の分子内[2+2]光環化付加反応, 坂本昌巳他, 日本化学会第92春期年会, 2012年3月25日, 東京
- 4) キラルな塩形成によるキノロンアミドの軸不斉の制御とキラルメモリーの創製, 坂本昌巳他, 日本化学会第92春期年会, 2012年3月25日, 東京
- 5) β -アロイルアクリル酸誘導体の光異性化を用いた液晶配向制御, 坂本昌巳他, 日本化学会第92春期年会, 2012年3月25日, 東京
- 6) アキラルなニコチンアミド誘導体とキラルな酸との塩形成による軸不斉制御とキラルメモリーの創製, 坂本昌巳他, 日本化学会第92春期年会, 2012年3月25日, 東京
- 7) イソインドリノン誘導体のラセミ化優先晶出法による完全分割, 坂本昌巳他, 日本化学会第92春期年会, 2012年3月25日, 東京
- 8) CIDTを伴う2-クロモンカルボン酸誘導体のジアステレオ選択的光二量化反応, 坂本昌巳他, 日本化学会第92春期年会, 2012年3月25日, 東京
- 9) ラセミ化優先晶出法によるラセミ体スクシンイミドの完全分割, 坂本昌巳他, 日本化学会第92春期年会, 2012年3月25日, 東京
- 10) Photodimerization of Chromone Derivatives and a New Methodology of Chiral Induction Using Preferential Crystallization with Photoracemization, Masami Sakamoto, The 8th Korea-Japan Symposium on Frontier Photoscience, 2011年10月30日, Seoul, Korea
- 11) キラルなキノロンアミドとキラルな酸との塩形成による軸不斉の制御とキラルメモリーの創製, 坂本昌巳他, 第20回有機結晶シンポジウム, 2011年10月20日, 富山市
- 12) ラセミ化優先晶出法による環状イミドおよびアミドの完全分割, 坂本昌巳他, 第20回有機結晶シンポジウム, 2011年10月20日, 富山市
- 13) 鎖状イミドの形成するキラル結晶によるキラルメモリーの創製と不斉反応への応用, 坂本昌巳他, 第20回有機結晶シンポジウム, 2011年10月20日, 富山市
- 14) CIETを伴うクロモンカルボン酸誘導体のエナンチオ選択的な光二量化反応, 坂本昌巳他, 第20回有機結晶シンポジウム, 2011年10月20日, 富山市
- 15) 光ラセミ化優先晶出による不斉発現と増幅, 坂本昌巳他, 2011年光化学討論会, 2011年9月8日, 宮崎
- 16) ベンゾフェノン骨格を有する新規光配向剤の開発, 坂本昌巳他, 2011年光化学討論会, 2011年9月8日, 宮崎
- 17) クロモン誘導体の分子内[2+2]光環化付加反応, 坂本昌巳他, 2011年光化学討論会, 2011年9月8日, 宮崎
- 18) キラルなキノロンアミドとキラルな酸との塩形成による軸不斉の制御とキラルメモリーの創製, 坂本昌巳他, 第61回有機合成化学協会関東支部シンポジウム, 2011年5月22日, 千葉
- 19) 光ラセミ化優先晶出法による不斉の発現, 坂本昌巳他, 日本化学会春期年会, 2011年3月27日, 神奈川
- 20) 芳香族アミドの可逆的不斉制御を利用した不斉反応への展開, 坂本昌巳他, 日本化学会春期年会, 2011年3月27日, 神奈川
- 21) スクシンイミド及びイソインドリノン誘導体のラセミ化優先晶出法による不斉の発現と増幅, 坂本昌巳他, 日本化学会春期年会, 2011年3月27日, 神奈川
- 22) アキラルなキノロンアミドの不斉結晶を利用したタンデム不斉反応, 坂本昌巳他, 日本化学会春期年会, 2011年3月27日, 神奈川
- 23) クロモン誘導体の分子間および分子内[2+2]光環化付加反応, 坂本昌巳他, 日本化学会春期年会, 2011年3月27日, 神奈川
- 24) CISTを伴うエナンチオ及びジアステレオ選択的光二量化反応, 坂本昌巳他, 日本化学会春期年会, 2011年3月27日, 神奈川
- 25) キノロンアミドのキラル結晶を用いたタンデム不斉反応, 坂本昌巳他, 有機結晶シンポジウム, 2010年11月1日, 大阪
- 26) 環状アミド及びイミドのラセミ化優先晶

- 出による不斉の発現と増幅, 坂本昌巳他, 有機結晶シンポジウム, 2010年11月1日, 大阪
- 27) 光ラセミ化—優先晶出による不斉発現, 坂本昌巳他, 有機結晶シンポジウム, 2010年11月1日, 大阪
- 28) Photochemical asymmetric reaction in fluid media using the molecular chirality controlled by spontaneous crystallization, Masami Sakamoto, Pacificchem, 2010年12月17日, Honolulu, Hawaii
- 29) Photodimerization of Chromone Derivatives and a New Methodology of Chiral Induction Using Preferential Crystallization with Photoracemization, Masami Sakamoto, Pacificchem, 2010年12月17日, Honolulu, Hawaii
- 30) 光二量化反応における不斉の自然発現と増幅, 光化学討論会, 坂本昌巳他, 2010年9月8日, 千葉市
- 31) キラルメモリー効果を利用したキノロンアミド誘導体のタンデム不斉反応, 光化学討論会, 坂本昌巳他, 2010年9月8日, 千葉市
- 32) クロモン誘導体と種々アルケンの分子間[2+2]光環化付加反応, 光化学討論会, 坂本昌巳他, 2010年9月8日, 千葉市
- 33) ジアステレオ選択的なクロモン誘導体の光二量化反応, 光化学討論会, 坂本昌巳, 2010年9月8日, 千葉市
- 34) 芳香属アミドの光と熱による可逆的エピマー化反応, 坂本昌巳他, 光化学討論会,

2010年9月8日, 千葉市

- 35) Chiral Induction Using Preferential Crystallization with Photodimerization and Photoracemization, Masami Sakamoto, XXIII IUPAC Symposium on Photochemistry, 2010年7月13日, Ferrara, Italy

〔図書〕(計2件)

- 1) CIAT 法による光学異性体の分離, 坂本昌巳, 光学活性医薬品開発とキラルプロセス化学技術, 第2章, サイエンス&テクノロジー株式会社 pp. 300-318 (2011年).
- 2) Assymmetric Reaction Using Molecular Chirality Controlled by Spontaneous Crystallization, In “Crystallization”, Masami Sakamoto, Takashi Mino, ed. by Y. Mastai, InTech, ISBN 978-953-51-0581-7, pp. 59-80 (2012年).

6. 研究組織

(1)研究代表者

坂本昌巳 (SAKAMOTO MASAMI)
千葉大学・大学院工学研究科・教授
研究者番号: 00178576

(2)研究分担者

なし

(3)連携研究者

なし