

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 6 月 15 日現在

機関番号：32684

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2009～2011

課題番号：21590027

研究課題名（和文）対面ポルフィリン二量体の超分子円二色性を利用する化合物の絶対配置決定法

研究課題名（英文）Construction of CD-Sensitive Porphyrin Tweezer Systems and Their Application for the Direct Sensing of Chiral Organic Molecules

研究代表者

高波 利克 (TAKANAMI TOSHIKATSU)

明治薬科大学・薬学部・教授

研究者番号：40241111

研究成果の概要（和文）：二つのポルフィリン環の *meso* 位を鎖状構造で連結することにより環同士の距離の調節が容易なビスポルフィリン分子を構築し、この分子の不斉認識能を解明した。これらの知見に基づいて、従来報告されているビスポルフィリン型レセプター分子では困難とされてきたアルコールやエポキシド等の配位能の弱い光学活性化合物にも適用可能な応用範囲の広いマイクロスケールでの新規な非破壊的絶対配置決定法を確立した。

研究成果の概要（英文）：Design, synthesis, and chirogenetic properties of novel pseudo-cofacial zinc porphyrin tweezers as an efficient circular dichroism (CD)-sensitive host molecule were explored. The notable features of the new tweezer systems are their facile synthetic accessibility and high binding affinity for a variety of optically active molecules, including diols, alcohols, and epoxides as well as amines, diamines, and aminoalcohols, providing an efficient direct, non-empirical determination of absolute configuration of these substrates at room temperature without the need for chemical derivatization.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2009年度	1,600,000	480,000	2,080,000
2010年度	1,200,000	360,000	1,560,000
2011年度	700,000	210,000	910,000
年度			
年度			
総計	3,500,000	1,050,000	4,550,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：薬学・化学系薬学

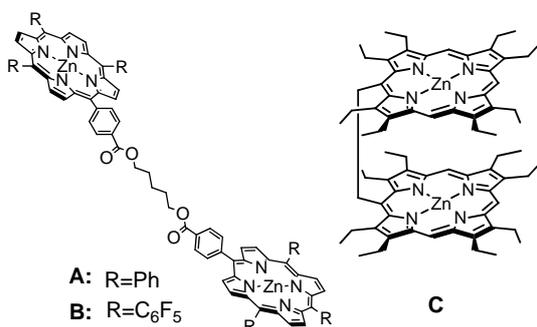
キーワード：ビスポルフィリン；円二色性；絶対配置；ホスト分子；超分子；分散型 CD スペクトル；CD 励起子法；不斉認識

1. 研究開始当初の背景

「超分子 CD 励起子キラリティー法」は、二つの発色団をもつホスト分子と光学活性なゲスト分子との相互作用によって形成されるキラルなホスト-ゲスト複合体の CD スペクトルからゲスト分子の絶対配置を非経験的かつ非破壊的に決定する方法である。中

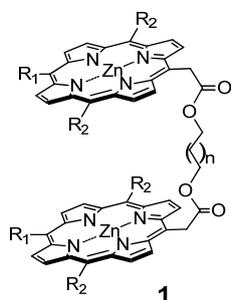
でも、高い分子吸光係数と特有の吸収極大波長を持つポルフィリンを二つ適当なリンカーで連結したビスポルフィリンをホスト分子として用いる方法が注目されている。このようなビスポルフィリンとして中西/Berovaらや Borhan らによる **A** や **B**、及び井上らによる **C** などが開発されている。しかし、これ

らは適用可能なゲスト分子が比較的限られており¹⁻⁵、例えば、**A**や**B**が取り込むことのできるゲスト分子は、ジアミンなどの配位性官能基を二つ以上もつ化合物に限られている。一方、**C**はモノアミンなどの配位性官能基を一つだけ持つ化合物を認識できるものの、**C**の空隙が比較的狭いため、ある程度以上の嵩高さをもつ化合物をゲスト分子として取り込むことはできない。また、**A**~**C**いずれのホスト分子もアルコールやエポキシドなどの配位能の低い光学活性化合物を室温で認識することは困難であり、これらの低配位性化合物の絶対配置決定に利用できる実用的なホスト分子については、これまで、殆ど知られていない。



2. 研究の目的

本研究は、ビスポルフィリン**1**を基本構造として持つ一連の対面型ビスポルフィリン分子のライブラリーを構築し、これらのホスト分子の不斉認識能を網羅的に解明することにより、ゲスト分子中の配位性官能基の数に関わらず、しかも、従来報告されているビスポルフィリン型レセプター分子では困難とされてきたアルコール、ジオール、及びエポキシド等の配位能の低い光学活性化合物にも適用可能な応用範囲の広いマイクロスケールでの非破壊的絶対配置決定法を確立することを目的として実施した。

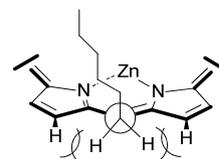


3. 研究の方法

(1) 分子設計：従来報告されているビスポルフィリン**A**や**B**はジアミンなどの配位性官能基を二つ持つキラル化合物、一方、**C**はモノ

アミンなどの配位性官能基を一つ持つキラル化合物の絶対配置決定に利用できることとされている¹⁻⁵。しかしながら、**A**や**B**は、その発色団同士が対面する配置をとっていないため、キラルモノアミンなどの配位性官能基を一つだけ持つ化合物の絶対配置決定には利用できない。また、**C**は二つのポルフィリン環同士が極めて接近しているため、嵩高い光学活性化合物の絶対配置決定にはあまり適していない。これに対し、筆者らは、ポルフィリン環同士の距離を適切にコントロールすることが可能で、しかも、これらの環同士があらかじめ対面型配置となるビスポルフィリン分子を構築できれば、このようなホスト分子は、ゲスト分子の配位性官能基の数や嵩高さに関わらず様々な光学活性化合物を取り込み、さらに、その結果生成するキラルなホスト-ゲスト複合体がゲスト分子の絶対配置を反映した分散型コットン効果を与えるものと考えた。そこで、ホスト分子としてエステル結合を含むリンカーで二つのポルフィリン環の *meso* 位を連結したビスポルフィリン**1**を設計した。すなわち、このホスト分子**1**は、*meso*位の *sp*³炭素上の水素とβ位の水素との立体反発により側鎖がポルフィリン平面から立ち上がるため (Figure 1)、あらかじめ発色団同士が相互作用しやすい pseudocfacial 配置となること、及びエステル結合を介して連結することでポルフィリン環同士の距離を適切かつ容易にコントロールできることの二つの特徴を持つことを期待した。

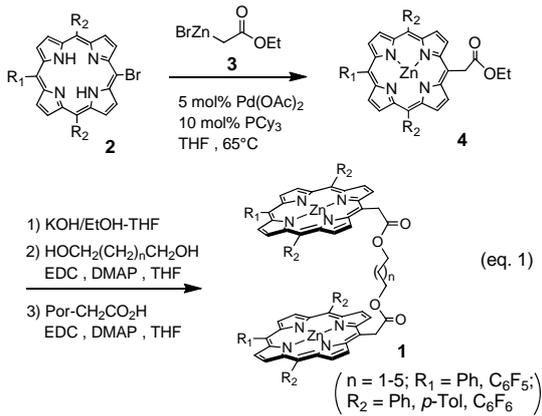
Figure 1



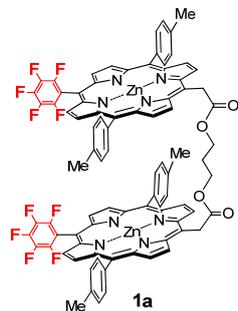
(2) ポルフィリン分子の基本的反応性の解明と汎用型ポルフィリン合成素子の開発：本ビスポルフィリン分子**1**創製の必須基盤技術として新規汎用型ポルフィリン合成素子を開発する。また、関連事項として、金属ポルフィリン化合物の基本的な反応性を明らかにする。

4. 研究成果

(1) ビスポルフィリン**1**の構築：一連のビスポルフィリン分子**1**はeq. 1に示す方法で容易に構築することができた。すなわち、Pd触媒存在下、臭化ポルフィリン**2**と有機亜鉛反応剤**3**との根岸カップリングによりエステル基をもつポルフィリン**4**を合成し⁶、さらに3工程を経て目的化合物**1**を高収率で得た。



(2) フッ素官能基を持つビスポルフィリン **1a** をホスト分子とするキラル化合物の絶対配置決定：上記の方法で構築したビスポルフィリン **1** の不斉認識能について種々検討した。その結果、フッ素官能基をもつビスポルフィリン **1a** が、キラルアミンなどの高配位性化合物だけではなく、アルコールやエポキシドなどの低配位性の光学活性化合物に対しても極めて高い不斉認識能を発揮することを見出した。また、**1a** は、モノアミンやモノアルコールなどの配位性官能基を一つだけ持つキラル化合物、及びジアミンやアミノアルコールなどの配位性官能基を二つ持つキラル化合物のどちらも容易に取り込み、効率良く不斉認識することが分った。このようなホスト分子 **1a** の高い不斉認識能と優れた基質一般性を利用することにより、従来困難とされていた超分子 CD 励起キラルITY法による光学活性アルコール、及び光学活性エポキシアルコールなどの配位能の低い化合物の非破壊的絶対配置決定に初めて成功した。以下に得られた結果を概説する。



① アミン類の絶対配置決定：ゲスト分子に光学活性モノアミン **5** を用いると、**1a** は **5** を容易に不斉認識した(例えば、Figure 2)。また、**1a** はジアミン **6** やアミノアルコール **7** も効率良く不斉認識した(例えば、Figure 3)。これらの結果から、**1a** がジアミンなどの配位性官能基を二つ持つ化合物に加え、配位性官能基を

一つだけ持つ光学活性モノアミンの絶対配置決定にも有用であることを見出した。

Figure 2

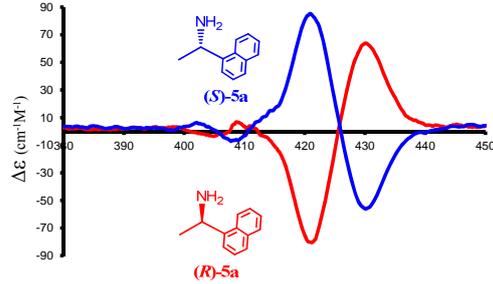
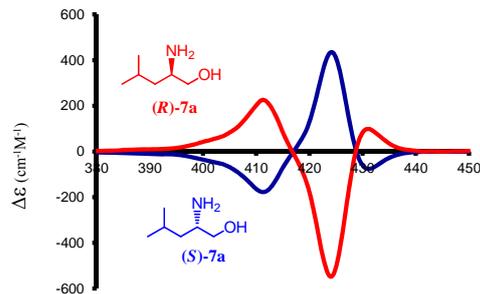


Figure 3



② アルコール類の絶対配置決定：光学活性アルコールなどの配位能の低い化合物の絶対配置決定に利用できるホスト分子はこれまでほとんど知られていなかった。唯一の報告例は井上らによるホスト分子 **C** を用いた方法である^{4,5}。しかし、この方法では、ホスト分子に対して 10 万当量以上の大過剰のゲスト分子が必要であり、しかも、 -77°C という低温での CD 測定が必要である。これに対して、**1a** をホスト分子に用いると、室温で 1000 当量、すなわち **C** を用いた場合の 1/100 以下の微量のゲスト分子を添加するだけでモノアルコール **8** を容易に不斉認識することが判った(例えば、Figure 4)。また、**1a** はジオール **9** も室温で容易に取り込むことが判った(例えば、Figure 5)。これらの結果から、**1a** が光学活性アルコール類を室温で効率良く不斉認識することを見出し、これらの低配位性キラル化合物の励起キラルITY法による非破壊的絶対配置決定に初めて成功した。

Figure 4

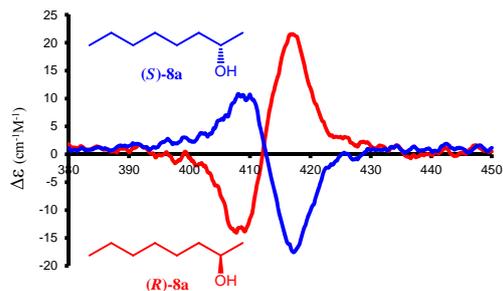
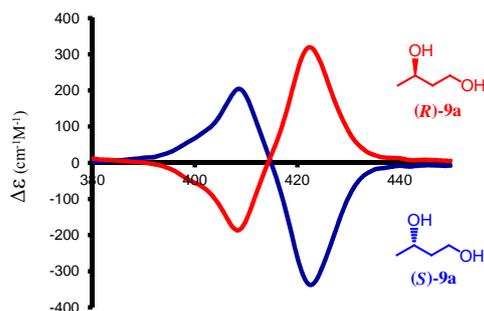


Figure 5



③ エポキシアルコールの絶対配置決定: 近年、Borhan らによりホスト分子 **B** を用いた光学活性エポキシアルコール類の絶対配置決定が報告された²。しかし、この方法では光学活性エポキシアルコール **10** の配位能が低いため、低温 (0°C)での CD 測定が必要であり、また、**10a** などの絶対配置決定が困難なエポキシアルコールも多い。これに対して、**1a** は **10a** を容易に取り込み、不斉認識することが判った (Figure 6)。また、**10b** などのオキシラン環上に二つの置換基を持つエポキシアルコールをゲスト分子に用いても **1a** は分散型の CD スペクトルを示した (Figure 7)。これらの結果から、**1a** が室温で配位能の低い光学活性エポキシアルコール類の絶対配置決定に利用できるホスト分子となることを見出した。

Figure 6

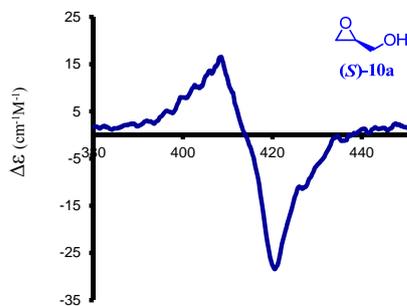
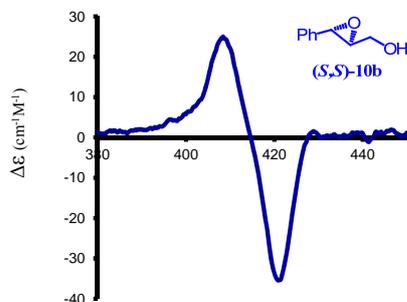


Figure 7

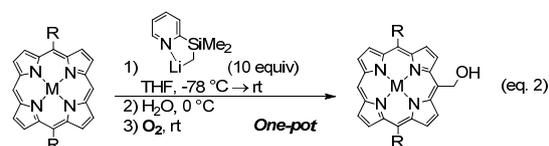


以上の結果から、ビスポルフィリン **1a** が

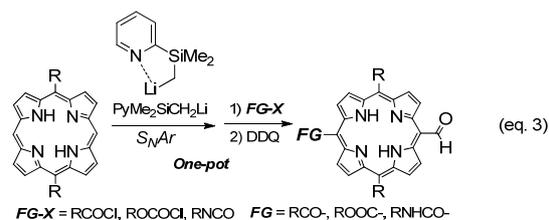
キラルアミンやアミノアルコールなどの高配位性キラル化合物だけではなく、配位能の低い光学活性アルコールやジオール、及び光学活性エポキシアルコールに対しても高い不斉認識能を発揮することを見出し、**1a** が様々なキラル化合物の絶対配置決定に利用できる前例のない基質一般性に優れたホスト分子となることが明らかとなった。また、室温という緩和な条件下において、光学活性アルコールや光学活性エポキシアルコールの非破壊的な絶対配置決定に成功した例は本研究が初めてである。これらの研究成果については、現在、専門誌へ投稿準備中である。

(3) ポルフィリン分子の基本的反応性の解明と汎用型ポルフィリン合成素子の開発: 一連のビスポルフィリン分子構築に関連して、ポルフィリン非対称官能基化反応をはじめ、数種の新規ポルフィリン修飾反応を確立した。また、ポルフィリン化合物の反応性解明の一環として、希土類元素を含む金属錯体、及びポルフィリンに類似のフタロシアニン化合物の反応性について検討した。以下に得られた成果の概略を記す。

① 5,15-二置換ポルフィリンとシリルメチルリチウム試薬との S_NAr 反応を行った後、酸素を作用させると *meso*-ヒドロキシメチルポルフィリンが収率良く得られることを見出した。

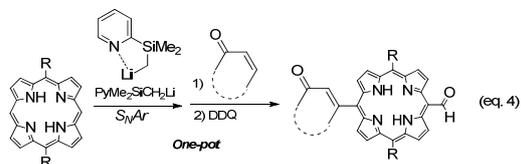


② 5,15-二置換ポルフィリンとシリルメチルリチウム試薬との S_NAr 反応により生じるアニオン活性種をアシルクロリド等の親電子剤で捕捉し、さらに DDQ により酸化すると、二つの *meso* 位にアシル基、カルバモイル基、およびアルコキシカルボニル基とホルミル基とを併せ持つ非対称ポルフィリンがワンポットで容易に得られることを明らかにした。

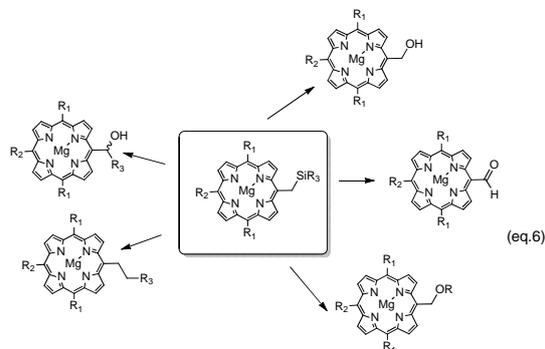
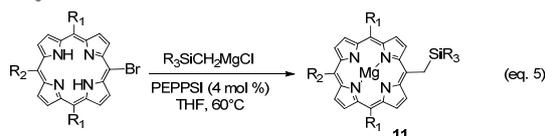


③ 無金属ポルフィリンに(2-pyridyldimethylsilyl)methyl lithium (PyMe₂SiCH₂Li) を作用さ

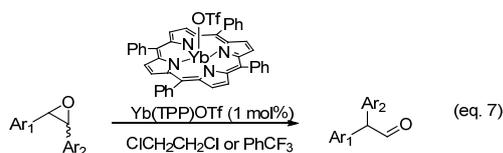
せた後、TMSCl 存在下エノン を添加し、DDQ で酸化すると *meso* 位にエノン構造をもつ *meso*-ホルミルポルフィリンが得られることを見出した。この方法を用いるとホルミル基とアルケニル基の二つの異なる官能基を one-pot で容易にポルフィリンに導入できる。



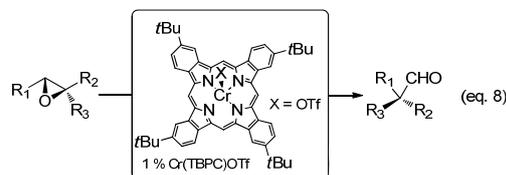
④ Pd 触媒を用いたハロゲン化ポルフィリンとシリルメチルグリニャール試剤との熊田クロスカップリング反応を行うことにより、他の様々な官能基への変換が容易なシリルメチル基もつポルフィリンが容易に高収率で合成できることを明らかにした (eq. 5)。また、ポルフィリン環上に導入されたシリルメチル基が容易にホルミル基、ヒドロキシメチル基、アルコキシ基、及びアルキル基などに変換できることを見出し (eq. 6)、シリルメチルポルフィリン **11** の汎用型ポルフィリン合成素子としての有用性の一端を明らかにした。



⑤ 中心金属イオンとして Yb(III)を持つポルフィリン錯体 Yb(TPP)OTf をルイス酸触媒として用いると 2,3-dialkyloxirane の 2,2-dialkyl-acetaldehyde への位置選択的な転位反応が起こることを見出した。本触媒反応は、通常のルイス酸触媒反応とは異なり、環境調和型溶媒として近年注目されるベンゾトリフルオリド(BTF)中でもスムーズに進行する。



⑥ 金属フタロシアニン錯体 Cr(TBPC)OTf がエポキシドのアルデヒドへの位置・立体選択的転位反応のルイス酸触媒として有効に機能することを見出した。本触媒は回収・再利用が容易なため、環境調和型触媒としても有用である。



引用文献 : (1) Berova, N. et al. *Chem. Commun.* **2009**, 5958; (2) Borhan, B. et al. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 16126; (3) Nakanishi, K. et al. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 10320; (4) Inoue, Y. et al. *Chem. Rev.* **2008**, *108*, 1; (5) Inoue, N. et al. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 4403; (6) Takanami, T. et al. *Heterocycles*, **2008**, *76*, 439.

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計 6 件)

- ① T. Takanami, S. Hayashi, K. Iso, J. Matsumoto, F. Hino, An Efficient One-Pot Protocol for Asymmetric Bifunctionalization of 5,15-Disubstituted Porphyrins: Direct Access to *meso* Activated Alkenyl-Substituted *meso*-Formylporphyrins, 査読有, *Tetrahedron Lett.* **2011**, *52*, 5345-5348, DOI:10.1016/j.tetlet.2011.08.025
- ② T. Takanami, A. Wakita, J. Matsumoto, S. Sekine, K. Suda, An Efficient One-Pot Procedure for Asymmetric Bifunctionalization of 5,15-Disubstituted Porphyrins: A Simple Preparation of *meso* Acyl-, Alkoxy-carbonyl-, and Carbamoyl-Substituted *meso*-Formylporphyrins, 査読有, *Chem. Commun.* **2009**, 101-103, DOI: 10.1039/b817551a
- ③ K. Suda, S. Nakajima, Y. Satoh, T. Takanami Metallophthalocyanine Complex, Cr(TBPC)-OTf: An Efficient, Recyclable Lewis Acid Catalyst in the Regio- and Stereoselective Rearrangement of Epoxides to Aldehydes, 査読有, *Chem. Commun.* **2009**, 1255-1257, DOI: 10.1039/b820948k
- ④ T. Takanami, J. Matsumoto, Y. Kumagai, A. Sawaizumi, K. Suda, A Facile One-Pot Preparation of *meso*-Hydroxymethylporphyrins via a Sequential S_NAr Reaction with (2-Pyridyldimethylsilyl)methyl lithium Followed by Hydrolysis and Aerobic Oxidation, 査読有, *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 68-70, DOI:10.1016/j.tetlet.2008.10.087
- ⑤ T. Takanami, S. Nakajima, S. Nakadai, F.

Hino, K. Suda, Highly Regioselective Rearrangement of 2,3-Diaryloxiranes into 2,2-Diarylacetaldehydes Catalyzed by Ytterbium Porphyrin Complex, Yb(TPP)OTf, 査読有, *Heterocycles* **2009**, 77, 365-374, DOI: 10.3987/COM-08-S(F)27

- ⑥ 高波利克、須田晃治：特異な反応場を持つルイス酸触媒としての金属ポルフィリンおよびフタロシアニン錯体、査読有、有機合成化学協会誌、**2009**, 67, 595-605, https://www.jstage.jst.go.jp/browse/yukigoseikyokaishi/67/6/_contents/-char/ja/

[学会発表] (計 13 件)

- ① 林賢、高波利克、フッ素官能基を持つ対面型ポルフィリン二量体の超分子円二色性を利用する化合物の非破壊的絶対配置決定、第 10 回次世代を担う有機化学シンポジウム、2012/5/12、大阪府吹田市。
- ② 杉田典昭、林賢、高波利克、Pd 触媒を用いたハロゲン化ポルフィリンと R_3Si-CH_2MgX との熊田カップリング: シリルメチルポルフィリンの合成、日本薬学会第 132 年会、2012/3/29、札幌市。
- ③ S. Hayashi, K. Iso, J. Matsumoto, F. Hino, T. Takanami, An Efficient Preparation of *meso*-Activated Alkenyl-Substituted *meso*-Formylporphyrins using a One-Pot Asymmetric Bifunctionalization of 5,15-Disubstituted Porphyrins, The 8th AFMC International Medicinal Chemistry Symposium (AIMECS11), 2011/12/1, Tokyo, Japan.
- ④ 林賢、岡田実、四倉未来、高波利克、対面型ポルフィリン二量体の構築とその超分子 CD 励起子キラリティー法への応用、第 35 回反応と合成の進歩シンポジウム、2011/11/8 徳島市。
- ⑤ 林賢、直江紗織、堀田美穂、大村慶一、高波利克、フッ素官能基を持つ対面型ポルフィリン二量体の構築とその不斉認識能、日本薬学会第 131 年会、2011/3/31、静岡市。
- ⑥ 杉田典昭、林賢、高波利克、熊田カップリングを用いたポルフィリンの修飾反応、日本薬学会第 131 年会、2011/3/31、静岡市。
- ⑦ 直江紗織、林賢、高波利克、チオウレアをリンカー部分に含むポルフィリン二量体の構築、日本薬学会第 131 年会、2011/3/31、静岡市。
- ⑧ T. Takanami (招待講演), Metalloporphyrins and Phthalocyanines as Efficient Lewis Acid Catalysts with a Unique Reaction-Field, 6th International Conference on Porphyrins and Phthalocyanines (ICPP-6), 2010/7/9, Santa Ana Pueblo, New Mexico, USA.
- ⑨ 林賢、四倉未来、魚住亜祐美、高波利克、

メソ位を鎖状構造で連結した対面型ポルフィリン二量体の構築とその分子認識能、第 60 回有機合成化学協会関東支部シンポジウム、2010/12/4、新潟市。

- ⑩ 魚住亜祐美、新海梓、高波利克、熊田カップリングを用いたポルフィリンの修飾反応、日本薬学会第 130 年会、2010/3/29、岡山市。
- ⑪ 松本純、磯和宏、澤泉青代、高波利克、エノン類共存下でのポルフィリンとシリルメチルリチウム反応剤との S_NAr 反応：エノン構造とホルミル構造を持つ非対称ポルフィリンの one-pot 合成、第 35 回反応と合成の進歩シンポジウム、2009/11/17、金沢市。
- ⑫ 魚住亜祐美、四倉未来、高波利克、対面型ポルフィリン二量体の構築及び超分子 CD 励起子キラリティー法への応用、第 26 回有機合成化学セミナー、2009/9/16、前橋市。
- ⑬ T. Takanami, A. Sawaizumi, A. Wakita, J. Matsumoto, K. Suda, Exploration of the Reaction of (2-Pyridyldimethylsilyl)methyl-lithium with Porphyrins: A Simple Preparation for *meso*-Formyl- and *meso*-Hydroxymethylporphyrins, The 11th International Kyoto Conference on New Aspects of Organic Chemistry (IKCOC-11), 2009/9/16, Kyoto, Japan.

[図書] (計 2 件)

- ① 高波利克 (分担執筆)、日本薬学会編、スタンダード薬学シリーズ 2 「物理系薬学 I. 物質の物理的性質」第 2 版、東京化学同人、2011 年、pp. 242-252.
- ② 高波利克 (分担執筆)、日本薬学会編、薬学用語辞典、東京化学同人、2012 年。

[産業財産権] 該当なし

○出願状況 (計 0 件)

○取得状況 (計 0 件)

[その他]

ホームページ

<http://www.my-pharm.ac.jp/~physchem/>

6. 研究組織

(1) 研究代表者

高波 利克 (TAKANAMI TOSHIKATSU)

明治薬科大学・薬学部・教授

研究者番号：4024111

(2) 研究分担者

該当なし ()

(3) 連携研究者

該当なし ()