

令和 6 年 6 月 26 日現在

機関番号：23803

研究種目：挑戦的研究（萌芽）

研究期間：2021～2023

課題番号：21K18965

研究課題名（和文）会合型多機能性触媒の創製と光反応の不斉制御

研究課題名（英文）Development of aggregation-type multifunctional catalysts and asymmetric control of photoreactions

研究代表者

濱島 義隆（Hamashima, Yoshitaka）

静岡県立大学・薬学部・教授

研究者番号：40333900

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）：合成反応の精密制御を実現する分子性触媒は通常複雑な構造を必要とするため、触媒開発における設計・合成・評価の一連の過程に膨大な時間と労力を要する。本研究では、アニオン受容体を有するキラルアミンと強酸を有する光増感性ケトンからなるイオン対会合型触媒による光反応の不斉制御を研究した。2つの機能性モジュールをそれぞれ組み合わせることにより、構造的に安定性の高いイオン対会合型触媒のライブラリーを構築することができた。さらに、形成したイオン対型会合触媒の触媒機能を検討したところ、分子内にある2つのアルケン同士の光環化付加反応の立体選択性が制御できることを明らかにした。

研究成果の学術的意義や社会的意義

生体内ではタンパク質の会合により機能の多様性を実現している。構造モジュールを会合させて触媒機能を高度化することができれば、原料や目的の反応に応じたテーラーメイド触媒の開発に有効である。本研究で実証された概念は省エネ合成に貢献し得る光反応に利用され、反応の選択性を制御できることが示された。萌芽的な成果であるが、医薬品などの有用分子の合成を効率化する技術としての発展が期待できる。

研究成果の概要（英文）：Molecular catalysts for precise control of synthetic reactions usually necessitate complex structures, and a set of the design, synthesis, and evaluation processes in catalyst development require an enormous amount of time and effort. In this study, we investigated asymmetric control of photoreaction by ion-pair-associated catalysts consisting of a chiral amine with an anion acceptor and a photosensitizing ketone with a strong acid. The combination of each of the two functional modules enabled us to construct a library of structurally defined ion-pair self-assembled catalysts. Furthermore, the catalytic function of the thus formed ion-pair catalysts was investigated, and it was found that the stereoselectivity of photocycloaddition between two intramolecular alkenes can be controlled.

研究分野：有機合成化学

キーワード：光エネルギー 精密有機合成 分子会合 光反応 選択制制御 イオン対 水素結合

1. 研究開始当初の背景

医薬品をはじめとする複雑分子を効率的に創製するためには、高度な選択性を実現する触媒が不可欠である。一般に触媒との相互作用により活性化された基質は、触媒の影響下で反応するため高い選択性を実現される。一方、水素原子引き抜き触媒や光触媒から生じたラジカル種や光励起種は触媒と相互作用することなく外圏において反応するため選択性の制御は一般的に困難である。

近年、光反応が著しく発展しているが、不斉合成へ適用できる例は限定的であり、創薬などへの応用を期待して立体化学を制御するための一般的な方法論が求められている。光子は濃縮されたエネルギーであり、また廃棄物を生じないクリーンな資源でもあるため、精密有機合成における光エネルギーの利用法の開発は、持続可能な物質生産のために極めて重要である。遷移金属光触媒による一電子移動に関する研究が飛躍的に発展したが、エネルギー移動 (EnT) 反応や C-H 変換反応の進展は未だ不十分であり、その理由として以下の点が挙げられる。まず、(1) 代表的な光増感剤であるケトン類の励起寿命が短いため過剰量を必要とする。また、(2) 首尾よく EnT や水素原子引き抜き (HAT) 反応が進行しても、励起状態の基質は溶媒中に拡散し均質な反応場で反応するため、不斉制御することは困難である。

以上のように、光反応における不斉制御の解決は挑戦的な課題であり、これを解決するための不斉触媒の開発が強く望まれている。

2. 研究の目的

光触媒から生じたラジカル種や光励起種が外圏において反応しやすいという問題を克服するには酵素のように基質を活性中心に保持する複雑なデザインが必要となり、触媒は巨大化する。そのため、触媒合成自体および構造最適化に多くの資源とコストを消費する。一方、高難度反応に必要な機能要素をモジュール化することで会合型触媒のライブラリー化が可能となれば、目的に適した多機能性触媒の探索が効率化できる。金属イオンへの配位結合を利用し、複数の金属イオンと配位子を自己集合させた多機能性触媒は先駆的な例が知られているものの、機能要素を高度に組織化することで触媒を構成する方法論は十分に研究されておらず、精密有機合成を指向する会合型触媒の開発研究はほぼ未達といえる。

高度な選択性制御を実現するためには堅牢な触媒構造が望ましいと考えられてきたため、触媒の多機能化にあたっては補助的な機能性部位を共有結合で連結することが一般的である。このような場合、往々にしてデザインが複雑になり、触媒合成自体が問題である。そこで、従来の考え方に縛られない発想として、自己会合の概念を取り入れた多機能性触媒の創製に関心を抱いた。

申請者らはジアニオン性相間移動触媒という独自の研究を展開しており、これを用いる不斉フッ素化反応に成功している (図 1, *J. Am. Chem. Soc.* **2018**, *140*, 2785; *J. Am. Chem. Soc.* **2021**, *143*, 16599.)。この反応では、ジカルボキシレート触媒がジカチオン性フッ素化剤と 2 つのイオン対を形成することで高度な反応場が形成されるという特徴がある。このような経験から、イオン性試薬を触媒の構成要素に置き換えることで複数の機能を集約させた会合型分子性触媒を着想した。

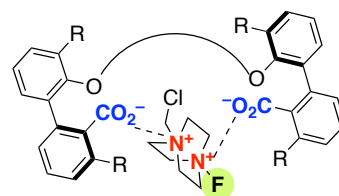


図 1 研究背景

本研究では、会合型多機能性触媒を創製し、これまで選択性制御が困難とされてきた光化学反応の不斉触媒化を目指す。基質捕捉と光増感を担う各ユニットを自己会合させた複合体が高難度反応の開発に適用可能かが検証され、均一性および剛直性を求める従来の考え方と全く異なる触媒設計原理を導くことが目的である。

3. 研究の方法

本研究では基質の捕捉と光励起を同時に担う触媒を分子会合に基づき創製する。基質が光触媒の近傍に捕捉されれば増感剤の励起寿命が短い場合でも効率的なエネルギー移動が可能となるとともに、基質は触媒内部に保持されるため不均質な空間での不斉制御が可能となると期待した。具体的には、アニオン受容体であるウレアを有するキラルアミン **1** と、光増感作用を有するスルホン酸 **2** とからなるイオン対会合型触媒を調製する。その機能評価のため、アルケン類の光増感による [2+2] 環化反応の不斉制御を検討する (図 2)。この反応は基質への EnT が律速であり、触媒から解離する前に反応する必要があるため、新しい不斉制御原理を開拓するのに適した反応と判断した。酸・塩基反応により形成された会合型触媒 **3** は、イオン結合と水素結合により構造的に安定な反応場が構築される。生じた共役酸部位は水素結合により基質を増感剤の近傍に配置するとともに、基質の三重項エネルギーレベルを低下させると期待した。

励起状態の基質が触媒内で速やかに基底状態アルケンと立体選択的に反応することで光学活性なシクロブタン化合物が生成する。まずはエノンとの反応を検討するが、最適化の過程におい

て様々なキラルアミンと光増感剤を組み合わせた会合型触媒ライブラリーをスクリーニングすることとした。四員環化合物は特異な空間配置を有する興味深い化合物群であるが、不斉合成に関する研究は発展途上である。本研究は生物活性を有する四員環化合物ライブラリーの構築に直結し、創薬への貢献が強く期待される。

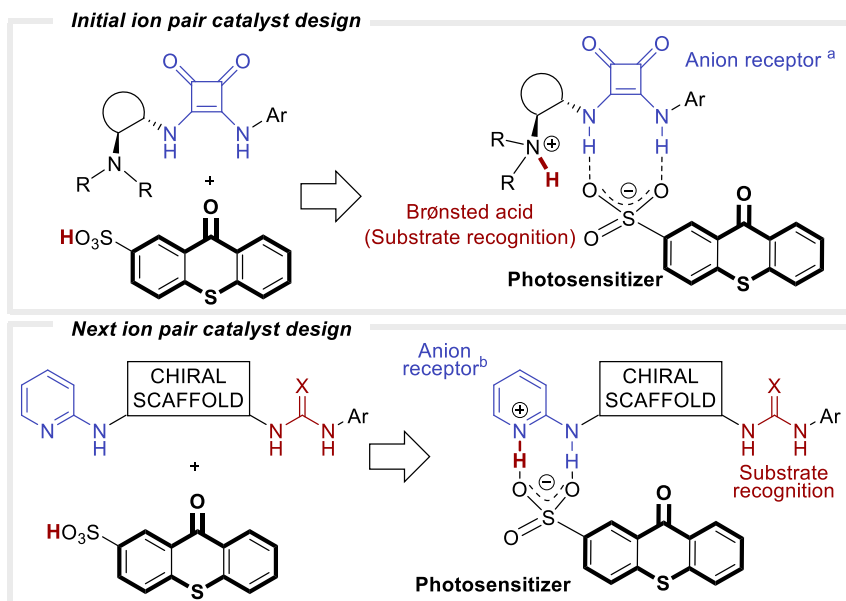


図2 会合型ケトン触媒の設計概念図

4. 研究成果

本研究では、比較的長い励起寿命を有するチオキサントンまたはキサントンをスルホン酸等で修飾したケトン光触媒を、塩基部位を有するキラル母体分子とイオン対により会合させることで会合型触媒を構築した。母体分子としては、シンコナルカロイドの9位アミン体のアミノ基を水素結合ドナーとして(チオ)ウレアに変換した三級アミン、ピナフトールジアミンの一方のアミノ基に(チオ)ウレアを結合させた一級アミン、及びピナフトールジアミンの片方のアミノ基に(チオ)ウレアを、他方のアミノ基にはピリジル基を結合させた2位アミノピリジンを塩基として用いた。また、キラル母体分子としてキラルシクロヘキサンジアミンを用いる設計も行った。中和反応で生成したスルホナートイオンは触媒内のウレアと水素結合することがNMR測定により示唆された。会合体は室温において均一であることが確認され、計画通り、機能性モジュールをそれぞれ組み合わせることにより多様な会合型触媒のライブラリーを構築可能であることを実証できた。

上記の会合型触媒の機能評価は、アルケン類の不斉[2+2]環化反応で行った。検討の結果、2位アミノピリジンを塩基としてもつ母体分子とチオキサントンスルホン酸から形成されるイオン対会合触媒が、中程度のエナンチオ選択性(40% ee)を与えた。発展途上の選択性ではあるが、本研究における最高値を観察した。反応進行に触媒が必要なことも確認できたため、分子会合により不斉合成にふさわしい反応空間を構築できることが確認できた。以下に、各々の設計指針に基づき調製した触媒の検討結果について説明する。

(1) シンコナルカロイド型触媒

「アニオン受容体を有するキラルアミンと、光増感作用を有する強酸とからなるイオン対会合型触媒を調製すること」を最初の課題とした。まず、十分な三重項エネルギーと比較的長い励起寿命を有するチオキサントンをスルホン酸で修飾したケトン光触媒とシンコナルカロイド由来のキラルアミンを合成し、イオン対を形成させた。NMR実験により当初のコンセプト通りに均質なイオン対会合体が生成できることを確認し、機能性モジュールをそれぞれ組み合わせることにより多様な会合型触媒のライブラリーを潜在的に構築可能であることも示された。次に、キラルアミン側のアニオン受容体としてスルホン酸イオンとの水素結合が報告されているスクワラミドを選択し、その光特性を調査した(E. N. Jacobsen *et al.*, *Science* **2017**, 358, 761)。

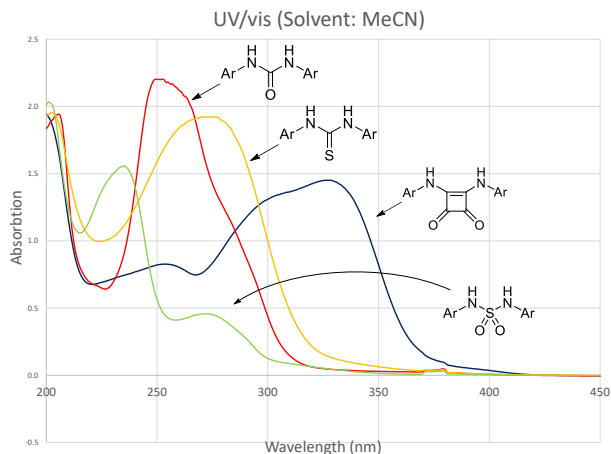


図3 水素結合アクセプターのUV/Visスペクトル

その結果、スクワラミド自身が光励起され自発的に分解することが判明した (図 3)。一方で、ウレア類は同条件では励起されず分解しなかった。そこで、アニオン受容体をウレア類に変更したシンコナルカロイドユニットを合成した。これらとスルホン酸ユニットを有するケトン光触媒から調製されるイオン対触媒の 400 nm 付近の光に対する安定性を調査したところ、安定であることを確認できた。

そこで合成したイオン対触媒を用いて、エネルギー移動による三重項励起を鍵とする光環化付加反応をいくつか実施した (S.-L. You *et al.*, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2021**, *60*, 1; C. S. Schindler *et al.*, *Nat. Commun.* **2019**, *10*, 5095)。その中で反応が円滑に進行するものがあったが、これまでのところエナンチオ選択性を観測することはできていない。これはイオン対形成によりアンモニウムプロトン周辺がかさ高くなり、基質が触媒と水素結合を形成しにくかったためと考えている。しかしながら、イオン対触媒の添加により反応が促進されること、ならびに微弱ながら不斉誘導が観察されたことから、触媒設計の妥当性を確認することができたと考えている。

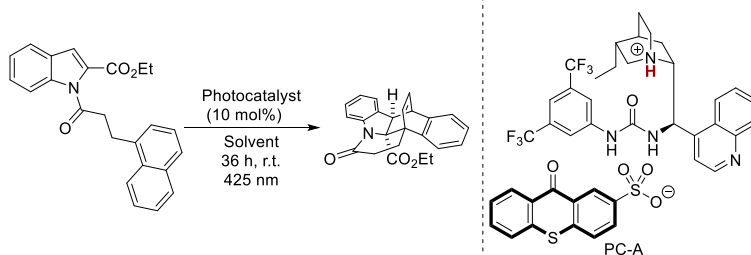
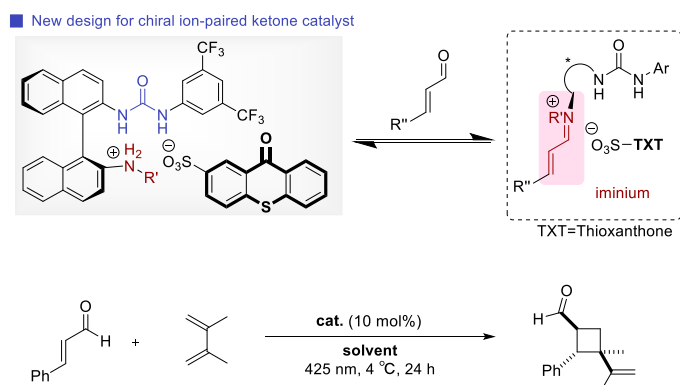


図 4 初期のイオン対会合触媒とモデル反応の例

(2) ジクロヘキサンジアミン型

キラルアミンユニットがシンコナルカロイドの場合、モデル反応であるアルケン類の[2+2]環化反応は進行するものの、不斉制御は微弱であった。これは、ケトン増感剤がアニオン受容体により捕捉された結果、基質との相互作用を期待しているアンモニウムイオン部位が立体的に遮蔽されているため、キラル空間の外側で反応が進行するためと考えた。そこで基質のアクセシビリティを高める空間的余裕をもたせるべく、他のキラルアミン骨格を検討した。具体的にはビナフチルジアミン (BINAM) やシクロヘキサンジアミンを母核とするキラルアミンユニットを新たに設計・合成した (図 5)。さらに、ケトン増感剤の酸性官能基については、スルホ基に加えてリン酸エステル基やカルボキシ基にも拡張した。

チオキサントンをスルホン酸で修飾したケトン光触媒とビナフトールジアミンに水素結合ドナーとしてウレアを結合させたキラルアミンを用意し、アンモニウムイオンのイオン対を形成させた。中和反応で生成したスルホナートイオンは触媒内のウレアと水素結合していることが NMR 測定により確認された。



上記のイオン対触媒に含まれる 1 級アミンのアンモニウム部位を利用する反応を検討した。

すなわち、シナナムアルデヒドと触媒のアンモニウム部位を反応させれば、エニミニウムイオンが生成する。アルケン基質が触媒内に捕捉されるため、光励起が起これば高いエナンチオ選択性で[2+2]付加環化反応が進行すると考えた。しかしながら、エニミニウムイオンが形成されると可視光領域に吸収波長を有することがわかった (図 6)。さらに、光励起されたエニミニウムイオンが高い酸化能を発揮するため、触媒が分解しやすいことがわかった。また、意外なことにエニミニウムイオンは反応条件下において安定であり、触媒回転を阻害することもわかった。

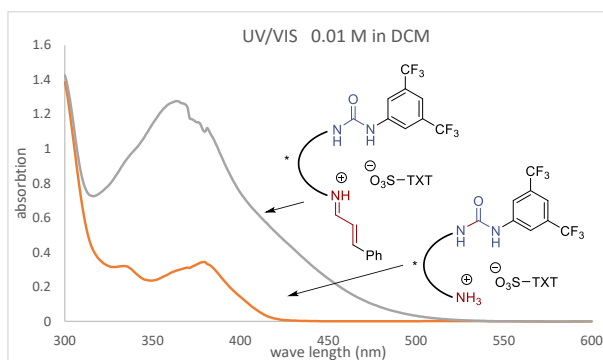


図 6 エニミニウムイオンの UV/Vis スペクトル

そこで、イミニウム種の酸化力の低下と加水分解の加速を期待して、シクロヘキサンジアミン

を母核とするウレア-アンモニウム触媒を合成したが、アンモニウムイオンの近くにケトン光増感剤が配置されているとウレア-アンモニウム触媒が分解しやすかった。この理由は今のところ不明である。以上の実験結果から、アンモニウムイオンは触媒設計に利用できないことが明らかとなった。

(3) ビナフチルジアミン型

塩基側のモジュール分子として、1級アミン、3級アミン、アニリンを利用する研究を続けてきたが、生成するアンモニウム部位やイミニウム部位が望まない反応性を示したことからイオン対型会合触媒が分解しやすいという問題があった。これを回避するために、アルキルアミンに変わって2-アミノピリジン骨格を備えた新規触媒を設計した(図7)。NMR実験から安定なイオン対会合が形成されていることが確認できているが、ケトンモジュール側のスルホン酸イオンがチオウレアまたはアミノピリジニウムのどちらと水素結合しているかは確定できていない。

新たに調製したイオン対型光触媒を用いて、エノン基質の[2+2]付加環化反応基質を検討した。アルキルアミンのアンモニウム塩の場合と異なり、チオキサントンが励起されても触媒の分解はほぼ抑制された。また、基質のカルボニル基がウレアと水素結合できたためと考えているが、有意な不斉誘起を認めた。反応条件の最適化により40% eeまで改善された。中程度のエナンチオ選択性ではあるが、会合による触媒構築が不斉合成に適用可能であり、モジュールの組み合わせにより反応の一般性や不斉選択性の改善を実現できることが本質的に可能であると実証できた。

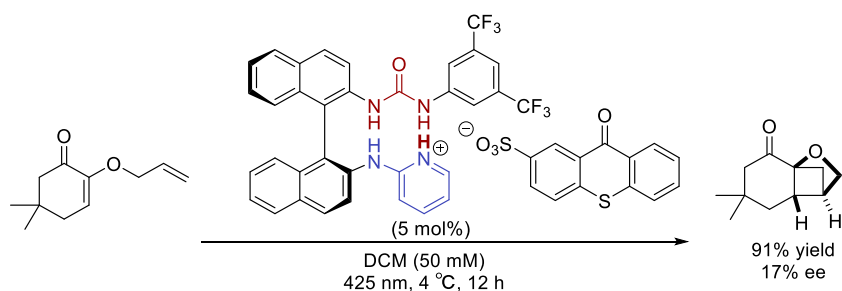


図7 アミノピリジン型触媒の検討

(4) 最後に

合成反応の精密制御を実現する分子性触媒は通常複雑な構造を必要とするため、触媒開発における設計・合成・評価の一連の過程に膨大な時間と労力を要する。本研究では、アニオン受容体を有するキラルアミンと強酸を有する光増感性ケトンからなるイオン対型会合触媒による光反応の不斉制御を研究した。2つの機能性モジュールをそれぞれ組み合わせることにより、構造的に安定性の高いイオン対型会合触媒のライブラリーを構築することができた。さらに、形成したイオン対型会合触媒の触媒機能を検討したところ、分子内にある2つのアルケン同士の光環化付加反応の立体選択性を制御できることを明らかにした。

生体内ではタンパク質の会合により機能の多様性を実現している。構造モジュールを会合させて触媒機能を高度化する手法を確立することができれば、原料や目的の反応の特徴に応じて触媒を迅速にチューニングするテーラーメイド触媒の開発に有効であると期待される。本研究で検証された概念は、未だに選択性制御が難しいとされる光反応に適用され、中程度ではあるものの反応の不斉選択性を制御できることが示された。まだまだ萌芽的な成果であるが、医薬品などの有用分子の合成を効率化する技術としての発展が期待できる。

なお、本研究を実施する過程においてケトン型光増感剤の新しい触媒作用を見出すことができた。ケトン触媒には古くから水素原子引き抜き活性が知られているが、我々はこれまでに見過ごされてきた作用機序に気づき、これにより新規な位置選択的 C-H 変換反応を開発できた。この成果については現在、投稿準備中であり、ケトン光触媒との協奏作用により安価なアルカンの C-H 結合を効率的に修飾する方法へと発展できるものである。この詳細は省略するが、ケトン光触媒の研究を支援していただいた本研究助成からのボーナスと位置付け、本報告書の最後に申し添える。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計1件（うち査読付論文 1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 Yamashita Kenji, Kawahara Fumiya, Hamashima Yoshitaka	4. 巻 13
2. 論文標題 Benzylic Csp3-H Alkoxylation through Visible Light Driven Oxidative Radical Polar Crossover	5. 発行年 2024年
3. 雑誌名 Asian Journal of Organic Chemistry	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1002/ajoc.202300662	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0件

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

静岡県立大学 薬学 医薬品創製化学分野 https://w3pharm.u-shizuoka-ken.ac.jp/lsocus/
--

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