

## 科学研究費助成事業（学術研究助成基金助成金）研究成果報告書

平成25年 5月 16日現在

機関番号：17102

研究種目：挑戦的萌芽研究

研究期間：2011～2012

課題番号：23659009

研究課題名（和文） 光制御型ルイス酸触媒の創製と応用研究

研究課題名（英文） Synthesis and Application of Photoswitchable Lewis Acid

研究代表者

末宗 洋 (SUEMUNE HIROSHI)

九州大学・大学院薬学研究院・教授

研究者番号：20095897

研究成果の概要（和文）：本研究は、光刺激で触媒のルイス酸性を調節できる各種ボレート型キラル分子を合成し、モデル反応を用いてその有用性を検討した。研究実施項目は、①光制御型ルイス酸性分子の創製と物性評価、②触媒の反応性検討と不斉反応への応用研究の2つである。

研究成果の概要（英文）：In this study, a photoswitchable boron Lewis acid catalyst has been synthesized and its reactivity has been evaluated using the model reaction. Our research project consists of the following two parts; (1) synthesis and characterization of photoswitchable Lewis acid molecule and (2) evaluate as catalysis and an application to the asymmetric reaction

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
交付決定額	2,900,000	870,000	3,770,000

研究分野：有機合成化学

科研費の分科・細目：化学系薬学

キーワード：光制御、有機分子触媒

## 1. 研究開始当初の背景

近年、有機分子触媒の研究領域の進展により、選択性、効率性の面で酵素を上回る不斉触媒が開発されてきた。その一方で、外部刺激に応答する付加的な特性を持った触媒分子の報告例は極めて少ない。例えば、Hechtらにより見出された光応答性の塩基触媒が報告されたのは、ここ数年の間である (*Angew. Chem., Int. Ed.* **2008**, *47*, 5972)。一方、光制御型の酸性触媒に関しては一切報告がなされていなかった。しかし近年の有機フォトクロミック分子の発展に伴い、光異性化による構造変化により、ホウ素のルイス酸性の強度を調節することのできる非常に興味深い

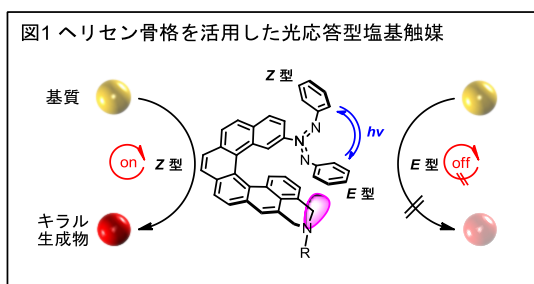
分子が Branda 教授らにより報告された (*Angew. Chem., Int. Ed.* **2008**, *47*, 5034)。申請者は、フォトクロミズムに伴うルイス酸性の生起メカニズムを利用することで、新規な光応答型のルイス酸触媒になり得ると考えた。また、光制御型酸性触媒の創製研究に先立ち、申請者はアゾベンゼン部を光応答部位とする光制御型塩基性分子の創製とその有機触媒分子としての応用研究を展開することで、本研究を遂行するための知見を得た。

## 2. 研究の目的

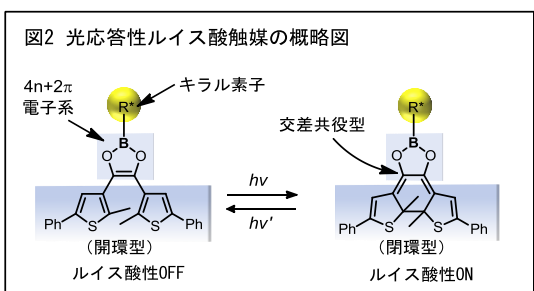
本研究は、光刺激で触媒のルイス酸性及びル

イス塩基性を可逆的に調節できる不斉触媒を創製し、不斉反応への応用を目指すものであり、具体的には以下の2項目を目的とする。

(1) 光制御型塩基性分子(1)の創製と触媒としての反応性研究;『剛直』かつ特異な『不斉環境』を有するヘリセン分子をキラル素子とすることで、外部刺激応答型の不斉触媒の創製が実現できると考えた。そこで、[6]ヘリセン末端部に、3級アミンを触媒部位として配置し、その対面に、窒素由来の非共有電子対を可逆的に遮蔽することが可能なアゾベンゼンを修飾した分子(1)を考案した(図1)。本分子はZ型に光異性化することで窒素由来の非共有電子対が露出されるため、反応基質の認識と活性化が生起し光学活性な生成物を与えることが可能となる。また、本塩基触媒の有用性を確かめるため、触媒の塩基部の反応性を利用したヘンリー反応をモデル反応として展開する。



(2) 光制御型ルイス酸性分子(2)の創製と触媒としての反応性研究;様々なキラル素子の導入が可能な光制御型のルイス酸触媒の開発研究を展開し、従来になかった機能性触媒分子の創製と不斉反応への展開を目指す。図2に示すように、本触媒は、1)光応答部位としてジチエニルエテン(DTE)を、2)ホウ素をルイス酸性触媒部位として配置し、3)ホウ素上に様々な官能基、例えばキラル合成素子を導入することで、光応答性のルイス酸性不斉触媒として機能することが期待される(閉環型は  $4n+2\pi$  電子系をとるのでホウ素上のLUMO電子密度が下がりルイス酸性が低下する。閉環型は交差共役型をとるのでホウ素上のLUMO電子密度が高くなりルイス酸性が高くなる)。



計画している具体的な研究項目は、①光制

御型ルイス酸触媒の創製と物性評価、②モデル反応を用いた触媒の反応性検討と不斉反応への応用研究である。

### 3. 研究の方法

#### (1) 光制御型塩基性分子(1)の創製と触媒としての反応性研究

①合成ルートの開発;酸化的光環化反応を鍵工程とした、ビスオレフィン前駆体からヘリセン骨格の構築、続くアゾベンゼン部の導入を検討した。

②光制御型塩基触媒の物性研究とモデル反応を用いた反応性研究;合成した光制御型塩基触媒のフォトクロミズム変化を紫外・可視吸収スペクトル及び光定常状態におけるシス/トランス異性体比を HPLC により算出した。

#### (2) 光制御型ルイス酸性分子(2)の創製と触媒としての反応性研究

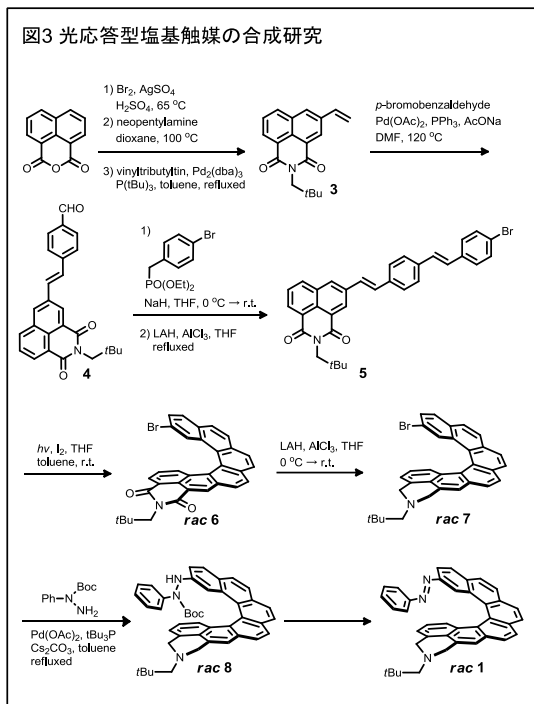
①光制御型ルイス酸触媒の創製と物性評価;光制御型ルイス酸触媒 2 の合成計画は、Branda らの報告を参考に立案した。すなわち、ルイス酸前駆体であるヒドロキシケトン体を、有機ボロン酸で処理することで触媒 2 に変換することを検討した。また、不斉反応への展開を目指しキラルボロン酸の導入も検討した。続いて、光制御型ルイス酸触媒 2 の光異性化挙動に関する物性評価を行った。フォトクロミズムを示すかを UV 測定により評価した。

②モデル反応を用いた触媒の反応性検討と不斉反応への応用研究;ルイス酸触媒の有用性を確かめるため、触媒のルイス酸性を利用した Diels-Alder 反応をモデル反応として行った。

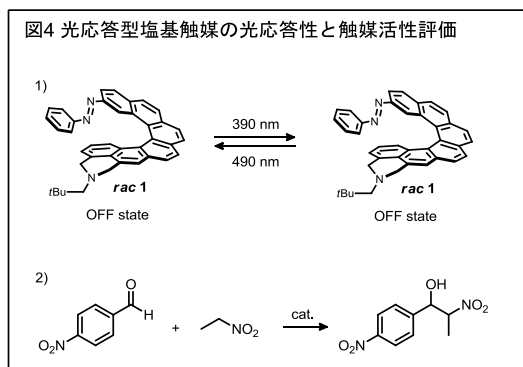
### 4. 研究成果

#### (1) 光制御型塩基性分子の創製と触媒としての反応性研究

①合成ルートの開発(図3);1,8-ナフタル酸無水物を出発原料として3位を臭素化し、続く2工程でビニル体(3)を得た。次に、Heck反応、Horner-Wadsworth-Emmons反応によりオレフィン側鎖を段階的に伸長し、カルボニル基を還元することでヘリセン前駆体(5)を得た。前駆体(5)を高希釈条件下、酸化的光環化反応を行った結果、[6]ヘリセン骨格(6)を構築することに成功した(Org. Biomol. Chem. 2012, 10, 2934)。続いて、酸化されたベンジル位カルボニル基を還元し化合物(7)とした後、ヒドラジン誘導体(8)の合成に続く脱Boc化により化合物(1)の合成に成功した。



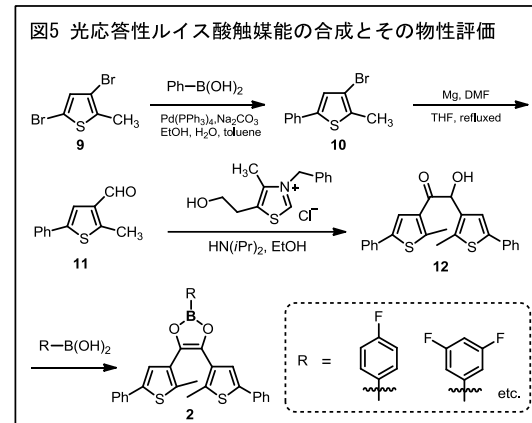
②光制御型塩基触媒の物性研究とモデル反応を用いた反応性研究；光制御型塩基触媒のアゾ基は  $390\text{ nm}$ 、 $490\text{ nm}$  の照射に対して可逆的なフォトクロミズム変化を示した。ニトロアルドール反応をモデルとした触媒活性及び機能評価を行った。触媒活性を有することが示されたが、照射の有無に関わらず反応が進行してしまうことが明らかとなった。原因として、触媒部位が効果的に遮蔽できていないことが示唆され、今後その改善に向けた構造最適化をすることにより反応性制御が達成されることが期待される。



## (2) 光制御型ルイス酸性分子(2)の創製と触媒としての反応性研究

①光制御型ルイス酸触媒の創製と物性評価；化合物 **9** を出発原料とし、これを **2** 工程でアルデヒド体(**11**)に導き、次いで化合物 **11** を塩基性条件下、チアゾリウム塩を用いたベンゾイン縮合に付すことで、アシロイン体(**5**)を合成した。ルイス酸触媒前駆体である **5** は、様々なアリールボロン酸で処理することで

触媒 **2** に導くことができた。しかしながら、キラルアリールボロン酸誘導体(ビナフチル骨格、ピフェナンスリル骨格)の合成及びそれらとのカップリング反応が円滑に進行しなかった。一方、合成に成功した光制御型ルイス酸触媒 **2** は、特定の照射 ( $312\text{ nm}$ 、 $>430\text{ nm}$ ) により可逆的なフォトクロミズムを示すことが紫外可視吸光度の測定により明らかとなった。



②モデル反応を用いた触媒の反応性検討と不斉反応への応用研究；ルイス酸触媒の有用性を確かめるため、触媒のルイス酸性を利用した Diels-Alder 反応をモデル反応として行った。反応の進行は確認されたが、閉環型および開環型の状態における優位な差は見られなかった。

## 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 7 件)

1. Yamamoto, K.; Okazumi, M.; Suemune, H.; Usui, K. Synthesis of [5]Helicenes with a Substituent Exclusively on the Interior Side of the Helix by Metal-catalyzed Cycloisomerization, 査読有, *Org. Lett.*, 2013, 15, 1806-1809. DOI:10.1021/ol400332j
2. Yang, B.; Jinnouchi, A.; Suemune, H.; Aso, M. Difluoro-C4'-oxidized abasic site for efficient amine modification in biological systems, 査読有, *Org. Lett.*, 14, 2012, 5852-5855. DOI: 10.1021/ol302703m
3. Anan, K.; Demizu, Y.; Oba, M.; Kurihara, M.; Doi, M.; Suemune, H.; Tanaka, M. Helical structures of bicyclic  $\alpha$ -amino acid homochiral oligomers with the stereogenic centers at the side-chain fused-ring junctions, 査読有, *Helvetica Chimica Acta.*, 95,

2012, 1694-1713.

DOI: 10.1002/hlca.201200403

4. Nakamura, Y.; Sugita, C.; Meguro, M.; Miyazaki, S.; Tamaki, K.; Nishi, T.; Takahashi, M.; Nagai, Y.; Nagayama, T.; Kato, M.; Suemune, H. Design and optimization of novel (2*S*, 4*S*, 5*S*)-5-amino-6-(2,2-dimethyl-5-oxo-4-phenylpiperazin-1yl)-4-hydroxy-2-isopropylhexanamides as renin inhibitors, 査読有, Bioorg. Med. Chem. Lett., 22, 2012, 4561-4566.  
<http://dx.doi.org/10.1016/j.bmcl.2012.05.092>
  5. Kogiso, T.; Yamamoto, K.; Suemune, H.; Usui, K. Synthesis and characterization of 1,8-naphthalimide with [6]helicene skeleton, 査読有, Org. Biomol. Chem., 10, 2012, 2934-2936.  
DOI: 10.1039/C2OB25223F
  6. Demizu, Y.; Doi, M.; Kurihara, M.; Maruyama, T.; Suemune, H.; Tanaka, M. One-Handed Helical Screw Direction of Homopeptide Foldamer Exclusively Induced by Cyclic  $\alpha$ -Amino Acid Side-Chain Chiral Centers, 査読有, Chem. -Eur. J., 18, 2012, 2430-2439.  
DOI:10.1002/chem.201102902
  7. Nakamura, Y.; Ogawa, Y.; Suzuki, C.; Fujimoto, T.; Miyazaki, S.; Tamaki, K.; Nishi, T.; Suemune, H.; Efficient synthesis of 5-amino-6-dialkylamino-4-hydroxypentanamide derivatives for renin inhibitors, Heterocycles, 83, 2011, 1587-1602.  
DOI:10.3987/COM-11-12224
- [学会発表] (計 26 件)
1. 臼井一晃、中前諒太、山本耕介、末宗 洋、特異な構造を有するアズレノヘリセンの誘導体化と物性研究、日本薬学会第 133 年会、横浜、2013 年 3 月 28 日
  2. 山本耕介、臼井一晃、末宗 洋、らせん内部置換型[5]ヘリセン誘導体の合成研究、日本薬学会第 133 年会、横浜、2013 年 3 月 28 日
  3. 楊 波、麻生真理子、末宗 洋、ジフルオロオロ基により活性化されたジカルボニル DNA によるピロール型アミン修飾反応、日本薬学会第 133 年会、横浜、2013 年 3 月 28 日
  4. 今西 愛、大庭 誠、出水庸介、栗原正明、土井光暢、高崎紘臣、末宗 洋、田中正一、アジド基を持つ光学活性五員環アミノ酸の合成とそのペプチドの二次構造解析、日本薬学会第 133 年会、横浜、2013 年 3 月 28 日
  5. 松本慎太郎、麻生真理子、末宗 洋、ラジカル直結型塩基を持つスピラベル化核酸の核酸構造研究への応用、第 29 回日本薬学会九州支部大会、熊本、2012 年 12 月 9 日
  6. 尾門大樹、麻生真理子、末宗 洋、アデニンと水素結合を形成するラジカル直結型 C-ヌクレオシドの合成とオリゴ核酸への導入、第 29 回日本薬学会九州支部大会、熊本、2012 年 12 月 9 日
  7. 山本耕介、臼井一晃、末宗 洋、ヘリセン内部に官能基を有する新規[5]ヘリセン誘導体の合成、第 29 回日本薬学会九州支部大会、熊本、2012 年 12 月 8 日
  8. 稲富由香、麻生真理子、末宗 洋、ベンゼン-1,2-ジカルボニル構造の反応性を利用した生体アミン修飾核酸、第 29 回日本薬学会九州支部大会、熊本、2012 年 12 月 8 日
  9. Inadomi, Y.; Aso, M.; Suemune, H. Design of Nucleic Acids with  $\alpha$ -Carbonyl Benzaldehyde for Lysine Modification, 第 39 回国際核酸化学シンポジウム、名古屋、2012 年 11 月 16 日
  10. Yang, B.; Aso, M.; Suemune, H. Efficient Amine Modification in Target Molecules by DNA Carrying Dicarboxyl Groups, 第 39 回国際核酸化学シンポジウム、名古屋、2012 年 11 月 15 日
  11. 山本耕介、臼井一晃、末宗 洋、塩化白金触媒を用いた内部置換型[5]ヘリセン誘導体及び新規アズレノ[5]ヘリセンの合成研究、第 38 回反応と合成の進歩シンポジウム、東京、2012 年 11 月 6 日
  12. 麻生真理子、楊 波、末宗 洋、ジカルボニル核酸による標的分子のアミン修飾反応、アンチセンス・遺伝子・デリバリーシンポジウム 2012、仙台、2012 年 9 月 24 日
  13. Usui, K.; Yamamoto, K.; Suemune, H. The Novel Synthetic Methodology of 1-Substituted [5]Helicenes and Azuleno[5]helicenes by Pt-Catalyzed Cycloisomerization, 第 6 回武田科学振興財団薬科学シンポジウム、大阪、2012 年 9 月 14 日
  14. 麻生真理子、楊 波、末宗 洋、ジフルオロオロ基により活性化されたジカルボニル DNA による標的分子のアミン修飾反応、第 6 回バイオ関連化学シンポジウム、札幌、2012 年 9 月 7 日
  15. 山本耕介、臼井一晃、末宗 洋、1 位及び 2 位に官能基を有する新規[5]ヘリ

セン誘導体の合成、第 49 回化学関連支部合同九州大会、北九州、2012 年 6 月 30 日

16. 稲富由香、麻生真理子、末宗 洋、ベンゼン縮環型ラクタムを形成するリジン修飾核酸の開発、日本薬学会第 132 年会、札幌、2012 年 3 月 31 日
17. 楊 波、陳之内章子、麻生真理子、末宗 洋、糖部 2' 位に置換基を有する C4' 酸化型 DNA の合成とそのアミン反応性、日本薬学会第 132 年会、札幌、2012 年 3 月 30 日
18. 山本耕介、岡住三枝子、臼井一晃、出水庸介、栗原正明、末宗 洋、光学活性[5]ヘリセン誘導体の合成及びその応用研究、日本薬学会第 132 年会、札幌、2012 年 3 月 30 日
19. 陣之内章子、富 襟子、楊 波、麻生真理子、臼井一晃、末宗 洋、2' 位置換 C4' 酸化型 DNA 誘導体の合成とアミン反応性研究、第 28 回日本薬学会九州支部大会、福岡、2011 年 12 月 11 日
20. 稲富由香、麻生真理子、末宗 洋、1,4-ジカルボニル構造を反応部位とする生体アミン修飾核酸の開発、第 28 回日本薬学会九州支部大会、福岡、2011 年 12 月 11 日
21. 楊 波、陳之内章子、麻生真理子、末宗 洋、2' 位にジフルオロ基を導入した C4' 酸化型核酸誘導体の合成とその反応性、第 28 回日本薬学会九州支部大会、福岡、2011 年 12 月 11 日
22. Aso, M.; Jinnouchi, A.; Yang, B.; Usui, K.; Suemune, H. Photochemical Generation of Oligodeoxynucleotides Containing a C4' -Oxidized Abasic Site and Its 2' -Substituted Analogues and studies on Their Reactivities with Amine and Protein、第 38 回国際核酸化学シンポジウム、札幌、2011 年 11 月 9 日
23. 小木曾俊孝、臼井一晃、山本耕介、末宗 洋、ヘリセン骨格を基盤とした光制御型アミン触媒の合成研究、第 37 回反応と合成の進歩シンポジウム、徳島、2011 年 11 月 8 日
24. 田中正一、平田貴之、土井光暢、出水庸介、栗原正明、末宗 洋、ジアステレオメリックな 6 員環状アミノ酸からなるペプチドのヘリカル二次構造、徳島、2011 年 11 月 7 日
25. 小木曾俊孝、臼井一晃、山本耕介、末宗 洋、活性制御可能なヘリセン型塩基触媒の合成研究、第 48 回化学関連支部合同九州大会、北九州、2011 年 7 月 9 日
26. 稲富由香、麻生真理子、末宗 洋、1,4-ジカルボニル構造の反応性を利用した

リジン修飾核酸の開発、第 48 回化学関連支部合同九州大会、北九州、2011 年 7 月 9 日

〔その他〕

ホームページ等

<http://sekkei.phar.kyushu-u.ac.jp/index.html>

## 6. 研究組織

### (1) 研究代表者

末宗 洋 (SUEMUNE HIROSHI)

九州大学・大学院薬学研究院・教授

研究者番号：20095897