

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6月14日現在

機関番号：13601

研究種目：若手研究（B）

研究期間：2011～2012

課題番号：23750107

研究課題名（和文） 光照射下における含窒素キラル化合物の革新的合成法の創出

研究課題名（英文） Development of a Novel Synthetic Method for Chiral Nitrogen-Containing Compounds under Photoirradiation

研究代表者

伊藤 謙之介（ITO KENOSUKE）

信州大学・工学部・助教

研究者番号：40467874

研究成果の概要（和文）：光照射条件下、窒素原子に隣接する sp^3 炭素-水素結合を直接的に官能基化する手法は、含窒素化合物合成の魅力的な手法である。最近、光照射条件下、光増感剤が存在せずとも α -アミノアルキルラジカルのニトロロンに対する分子間付加反応が進行し、ヒドロキシルアミン誘導体を与えることを見出した。光照射条件下、光増感剤が存在する反応では、付加反応が加速されより効果的な手法となった。様々なニトロロンと第三級アミンが、首尾よく利用可能であった。次に、新規なルイス酸-光増感剤ハイブリッド型キラル触媒を用いた不斉反応を行った。その結果、反応はスムーズに進行し生成物が良好な収率で得られたが、キラル HPLC によるエナンチオマーの分離条件を決定できず生成物のエナンチオマー過剰率の決定には至っていない。

研究成果の概要（英文）：Direct functionalization of sp^3 C-H bond adjacent to nitrogen atom of tertiary amines under photoirradiation has been emerged a particularly attractive synthetic approach for nitrogen-containing compounds. We have recently developed the novel intermolecular addition of α -aminoalkyl radicals with nitrones under photoirradiation in the absence of photosensitizers to give hydroxylamine derivatives. The combined use of photosensitizers and photoirradiation works in a highly effective manner to accelerate reactions of α -aminoalkyl radical with nitrones. Several kinds of nitrones and tertiary amines have been successfully utilized under photosensitized conditions. A multifunctional chiral hybrid Lewis acid-photosensitizer catalyst has been developed and used for the reaction to give the adduct in a good yield. The enantiomeric excess of the product has not been unknown because of difficulties in determination of the optimal conditions for the separation of the enantiomers by chiral HPLC.

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	3,600,000	1,080,000	4,680,000

研究分野：化学

科研費の分科・細目：複合化学・合成化学

キーワード：選択的合成・反応

1. 研究開始当初の背景

光照射下、光増感触媒と第三級アミンから発生させた α -アミノアルキルラジカルと炭素-ヘテロ原子多重結合に対する付加反応の成功例は極めて少ない。また、同反応をキラ

ル触媒の共存下で行う、すなわち「ラジカル種の生成・連鎖成長・反応停止までを光照射下で触媒的に行いエナンチオマーを生成する触媒的合成手法」は報告されていない。一方、熱的条件でのラジカル反応に目を向ける

と、キラル触媒共存下での高エナンチオ選択的反応は、1996年に Sibi 教授らが初例を報告 (*J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 9200) して 10 年以上を経ているが、一般性の観点から大きな制約があり、その後大きな進展を見せていない。すなわちラジカル反応、特に炭素ラジカルの反応は、有用な炭素-炭素結合反応であるが、熱的条件の不斉触媒反応の成功例は非常に少なく、同研究課題の光励起条件下における不斉触媒的ラジカル反応の成功例は極めて少ない。

2. 研究の目的

炭素ラジカルは、オクテット則を満たさない電子欠損性化学種であり、一部の例を除いて不安定で反応性に富む短寿命の中間体として存在することが認知されてきた。このように炭素ラジカル種は、一旦発生すると速やかに他の分子に付加反応を起こしたり、水素引き抜き反応を起こすなど反応制御が困難である。しかしながらラジカル反応は、中性かつ低温条件下で進行する、水中にて発生させることなどの利点がある。熱的条件下でのラジカル反応は、ラジカル開始剤を必要とし、反応の連鎖・成長段階、停止段階においても様々な試薬を必要とする。また、原子移動型のラジカル環化反応では、金属塩を必要とする。一方、光励起条件下での形式的な水素原子移動型のラジカル反応は、それらを必要とせず極めて効率がよい。本研究課題は、照射下、光増感触媒と第三級アミンとから発生させた α -アミノアルキルラジカルと炭素-ヘテロ原子多重結合に対する炭素ラジカル種の付加反応の創出、および同反応をキラル触媒の共存下で行う「ラジカル種の生成・連鎖成長・反応停止までを照射下で触媒的に行いエナンチオマーを生成する触媒的合成手法」の基礎学理の確立を目的とするものであり、素反応の創出と創出した素反応の不斉触媒化を目的とする。炭素-ヘテロ原子多重結合に対する炭素ラジカル種付加反応は、付加後に生じる中間体が不安定であり逆反応が優先的に進行することが一般的であり、成功例は非常に少ない。また、不斉触媒反応の成功例も皆無である。目的を達成してこの新規手法が有用な炭素-炭素結合形成法として大きな将来性を有することを明らかにすることができれば、有機合成化学の分野に大きな貢献ができる。

3. 研究の方法

(1) まず光増感剤非存在下におけるニトロソと第三級アミンの反応を行い、主にニトロソの光化学的性質を検証した。第三級アミンは、ニトロソの光励起種もしくはニトロソの光分解で生じる可能性があるオキサジリジ

ンへの光誘起電子移動を確実にするために、電子豊富な脂肪族第三級アミンを用いることにした。その際に、ニトロソの光励起種への脂肪族第三級アミンからの光誘起電子移動が生じているのか、ニトロソの光分解で生じる可能性があるオキサジリジンへの光誘起電子移動が生じているのか、実験的に聡明する必要がある。すなわち、ニトロソの炭素上および窒素上の置換基を芳香族、ヘテロ芳香族、脂肪族を有するニトロソを合成し、置換基の影響を検証する必要がある。その後、光増感触媒触媒存在下の反応を行うことにするが、用いる光増感剤はベンゾフェノン (以下、BP と略す) 誘導体を用いる。BP は、三重項励起状態 [T1 ($n-\pi^*$)] から水素引き抜きを起こすため、ベンゼン環の置換基が BP の光励起状態、水素引き抜き能、ラジカルペアの安定性に大きな影響を与える。特に BP 類の中でも光励起種の水素引き抜き能が高いとされる 4,4'-ジメトキンベンゾフェノン (以下、4,4'-DMBP と略す) を主に用いることにした。その他、様々な BP 誘導体を反応に用い、それぞれの水素引き抜き能をはじめ、照射条件下において触媒として機能し続けるための能力、安定性を検証した。光励起種の反応およびラジカル反応は、溶媒効果が顕著にあらわれることが多いため、様々な溶媒の波長限界を見極めつつ、ラジカル種の散逸的な副反応を防ぐために、極性溶媒を用いることにする。極性溶媒の使用は、光誘起電子移動を速やかに行うためにも有利に働く。また、反応温度については、室温から $-78\text{ }^\circ\text{C}$ における温度域の数カ所で反応を行い、反応速度、収率、立体選択性に及ぼす影響を検証する。反応濃度の検証については、同反応が高反応性化学種である光励起種や炭素ラジカル種が主役であるために重要である。以上の検証を行うことにより、同反応の最適条件が決定されることになる。

(2) α -アミノアルキルラジカルとニトロソの反応において、光増感剤である BP の光励起種への一電子供与体であり α -アミノアルキルラジカル前駆体である第三級アミンの基質一般性の検討を行いつつ、第三級アミンのどの炭素に不対電子が生じるか (第一級炭素ラジカルが生じるのか、第二級炭素ラジカルが生じるのか、第三級炭素ラジカルが生じるのか)、それらのニトロソに対する反応性について検証を行った。特に、電子求引性基が置換した α -アミノアルキルラジカルにおいて captodative 効果が観られるか、電子供与性基が置換した α -アミノアルキルラジカルとの反応性の比較を行った。この検証を行うことにより、 α -アミノアルキルラジカルが site-selective にニトロソに付加することができるか明らかにすることができ

る。第二級炭素ラジカルとの反応ではジアステレオマーが生成するが、その反応を高ジアステレオ選択性で進行させることができるよう、反応温度や反応溶媒の検証を行った。また、第三級アミン窒素上の置換基を電子求引性、電子供与性のものを合成し光反応に用いることで、どのようなアミンであれば、光励起種への一電子移動反応が可能になるか検証した。ニトロノ類の基質一般性については、炭素上および窒素上の置換基を芳香族、ヘテロ芳香族、脂肪族を有するものを合成し反応に用いる。一般的に N-オキシドは、光照射により容易に励起され、三重項励起状態 [T1 ($n-\pi^*$)] を経由しオキサジリジンへの光分解が生じること、ニトロノの三重項励起種からは、オキサジリジン形成に続きアミドへの光分解が起こることが知られている。また、一重項励起状態 [S1 ($\pi-\pi^*$)] からは脱酸素反応が進行し、イミンが生成することが知られている。したがって、同素反応の創出においては、第三級アミンからニトロノの三重項励起種への光誘起電子移動反応と水素引き抜き反応が、これら一連の光分解反応との競争に打ち勝つ程に効率的に進行させることができるか、もしくは光分解生成物であるオキサジリジンの光励起種への光誘起電子移動反応と水素引き抜き反応が効率的に進行させることができるかが重要となる。

(3) 新規なルイス酸-光増感剤ハイブリッド型キラル触媒の合成を達成、反応に用いエナンチオ選択的の反応を行った。同触媒の特徴は、基質の同時活性化を基軸とする不斉誘起能を有するという点である。すなわち、光励起種や含窒素炭素ラジカル種のような高反応性化学種を、触媒活性点近傍に局所的に同時に濃縮することで、これらの化学種の散逸的な副反応を抑制し、さらにエントロピー的に有利な状況を構築できるため高いレベルの不斉誘起が可能になり不斉触媒化が達成されるというものである。ルイス酸による反応加速効果の検証を行う必要があるが、複雑な光物理過程、光化学過程を誘起する心配の少ない金属塩を見出し、錯体の電子遷移を抑制するために、 π 共役系を有さない配位子を合成し使用した。

(4) ニトロノの光励起種、ルイス酸-光増感剤ハイブリッド型キラル触媒の励起種の光化学的性質を分光学的手法を用いて解明した。また、時間分解吸収分光測定装置を用い、反応に関与する光励起化学種の過渡吸収スペクトルを測定し、ルイス酸存在下における様々な光励起種の光物理過程と光化学過程についての知見を得た。

4. 研究成果

(1) 紫外光照射条件下、光増感剤が存在せずとも α -アミノアルキルラジカルのニトロノに対する分子間付加反応が進行し、ヒドロキシルアミン誘導体を与えることを見出した。ニトロノの炭素上および窒素上の置換基を芳香族、ヘテロ芳香族を有するニトロノを合成し、それらと α -アミノアルキルラジカル前駆体である第三級アミンの溶液に紫外光照射を行った。光増感剤非添加条件下の反応では、第三級アミンの基質一般性の検討は十分に検証していないが、ニトロノの基質一般性については、炭素上の置換基が芳香族、ヘテロ芳香族を有するニトロノにおいて反応が進行し目的とする付加体を中程度の収率で得ることができた。また、紫外光照射条件下、光増感剤である BP が存在する反応では、反応速度が大幅に増大し、付加体の収率が向上した。特に、4,4'-DMBP が光増感剤として最適であった。ニトロノの基質一般性については、炭素上の置換基が、芳香族、ヘテロ芳香族を有するニトロノだけでなく、エナミンへと互変異を引き起こしやすく自己反応性が高い脂肪族ニトロノの反応もスムーズに進行し、目的とするヒドロキシルアミン誘導体の中程度の収率で得ることができた。反応溶媒は、THF、アセトニトリル、アセトン、 α , α , α -トリフルオロトルエンのような様々なものが使用可能であった。THF を溶媒として用いたニトロノと第二級炭素ラジカルとの室温反応において、収率は 31% と低かったが中程度のジアステレオ選択性 (54% de) で目的物が得られた。反応温度は、室温、 -40 °C、 -78 °C の条件を検討し、室温条件での反応で最も収率、ジアステレオ選択性が高かった。反応溶液の濃度は、0.05 M が最適であり、光励起種の反応およびラジカル反応では濃度が高い状態においても、深刻な副反応による収率の低下といった影響がなかった。また、0.1 M の濃度における反応は、0.05 M の反応と比較して若干収率が低下する程度であった。

(2) 同反応は、メカニズムが不明であり、様々なニトロノと第三級アミンが、首尾よく利用可能であることを明らかにしつつ、 α -アミノアルキルラジカルの性質について系統的に議論できる知見を得ることができた。すなわちニトロノの炭素上の置換基は、芳香族、ヘテロ芳香族、脂肪族いずれのものを用いても反応が進行し、高い基質一般性を有していた。一方、 α -アミノアルキルラジカル前駆体である第三級アミンの一般性については、窒素上の置換基が、芳香族、エステル、アミド、*tert*-ブチルジメチルシリルといった窒素上の非共有電子対を非局在化させる効果を有するものでは反応が進行しなかった。さらに、第一級ラジカルと第二級ラジカル、第一級ラ

ジカルと第三級ラジカルというように、一つの第三級アミンに二種類の炭素ラジカルが発生する可能性がある場合、基質によってはほぼ完全な site-selectivity で反応が進行し、単一の生成物を与えることを見出した。電子求引性基が置換した α -アミノアルキルラジカルにおいて captodative 効果が観られるか、電子供与性基が置換した α -アミノアルキルラジカルとの反応性の比較を行った結果、基質によってはほぼ完全な site-selectivity で電子供与性基が置換した α -アミノアルキルラジカルへの付加反応が進行することを見出した。光増感触媒非存在下における同素反応の反応機構に関する知見を得るために、ニトロンのアセトニトリル溶液およびアセトン溶液に紫外光照射を行うと、数時間後にはニトロンはオキサジリジンへと変換されていた。したがって、同素反応において関与する光励起種は、ニトロンの光励起種、もしくはニトロンの光励起により反応系中で生じたオキサジリジンの光励起種の可能性があることが分かった。オキサジリジンへ紫外光を照射すると窒素-酸素結合が開裂し、炭素上の置換基の転位を伴いながらアミドが生成することが一般的である。しかしながら同素反応においては、第三級アミン共存下においてはそのような開裂反応の結果生じると考えられる生成物は得られなかった。4,4'-DMBP を光増感剤として添加した反応では、大幅に反応速度の増大が観測されたことから、第三級アミン存在下においては、ニトロンの三重項励起種 [T1 ($n-\pi^*$)] からのオキサジリジン形成反応よりも、光移動電子移動と水素引き抜き反応がよりスムーズに起こり、 α -アミノアルキルラジカルへの付加反応が進行するものと考えている。

(3) 新規なルイス酸-光増感剤ハイブリッド型キラル触媒の合成に成功した。新規ハイブリッド型キラル触媒の配位子には、共役系を有さない配位子を用いた。配位子は、天然のアミノ酸から容易に合成することができた。早速、ニトロンと α -アミノアルキルラジカルのエナント選択的反応の実現を試みた結果、触媒非添加条件下の反応と比較して反応速度の大幅な増大が観られたものの、付加体のエナントマー過剰率は、キラル HPLC によるエナントマー分離条件を決定できておらず不明である。既に Fukuzumi 等により、紫外光照射により励起されたカルボニル化合物の最低励起状態は、ルイス酸が存在することによって励起三重項から水素引き抜き能の無い励起一重項に変化すると報告されている (*J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 7756. 他多数)。一方、新規なルイス酸-光増感剤ハイブリッド型キラル触媒は、ルイス酸存

在下でも水素引き抜き能を有し、触媒非添加条件下の反応と比較し、反応速度を増大させることができることは、ハイブリッド触媒の光励起された光増感部が、ルイス酸共存下においても水素引き抜き能を有する励起三重項状態を保っていることを意味しており、興味深い。一部の遷移金属-BP ハイブリッド型キラル触媒を用いた場合は、非常に複雑な反応となり、目的物を得ることができなかった。また、キラルニトロンと α -アミノアルキルラジカルとのジアステロ選択的付加反応の実現も試みた。その結果、グリオキシル酸メンチルエステルから容易に合成可能なキラルニトロンと α -アミノアルキルラジカルとのジアステロ選択的付加反応を行ったところ、目的物は得られたものの不斉誘起は殆ど観られなかった。また、キラル環状ニトロンと α -アミノアルキルラジカルとのジアステロ選択的付加反応を行ったところ、キラル環状ニトロンの第三級アミンの求核攻撃に対する安定性と光安定性の双方に問題があり目的物を得ることはできなかった。

(4) ニトロンの光励起種、ルイス酸-光増感剤ハイブリッド型キラル触媒の励起種の光化学的性質を分光学的手法を用いて解明することについて、様々なニトロンの紫外可視吸収スペクトルを測定した。その結果、ニトロンの三重項励起種 [T1 ($n-\pi^*$)] 由来と予想している吸収帯が、360 nm 付近に現れたことから、ニトロンの光励起種は、光増感触媒である BP 類のような水素引き抜き能を有する可能性があることが分かった。極性溶媒、非極性溶媒中における様々なニトロンの紫外可視吸収スペクトルを測定を行うことで、360 nm 付近に現れた吸収帯がニトロンの三重項励起種 [T1 ($n-\pi^*$)] 由来のものであるか予想できると考えられる。また、時間分解吸収分光測定装置を用いるニトロンおよび新規なルイス酸-光増感剤ハイブリッド型キラル触媒の光励起化学種の過渡吸収スペクトル測定は、実施することができなかった。

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)

[学会発表] (計2件)

- (1) Itoh, K.; Kato, R.; Suga, H. *Proceedings of The 93th CSJ Annual Meeting*, Friday, March 22, **2013**, 滋賀.
- (2) Itoh, K.; Kato, R.; Suga, H. *Proceedings of The 11th International Symposium on Advanced Technology (ISAT-Special)*, Tuesday, October 30, **2012**, 東京.

6. 研究組織

(1) 研究代表者

伊藤 謙之介 (ITO H KENNOSUKE)

信州大学・工学部・助教

研究者番号：4 0 4 6 7 8 7 4

(2) 研究分担者

()

研究者番号：

(3) 連携研究者

()

研究者番号：