

## 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：若手研究（B）

研究期間：2011～2012

課題番号：23790013

研究課題名（和文） 光制御型塩基触媒の開発とその応用研究

研究課題名（英文） Synthesis and Application of Photo-Controllable Base Catalyst

研究代表者

臼井 一晃（USUI KAZUTERU）

九州大学・大学院薬学研究院・助教

研究者番号：8055304

研究成果の概要（和文）：本研究では、ラセン型を有するヘリセン分子をキラル素子とした光応答部位を付与した Brønsted 塩基触媒を合成し、ニトロアルドール反応への展開を行った。研究実施項目は、①光制御型 Brønsted 塩基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 Brønsted base catalyst with helicene scaffold as chiral building blocks 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 Brønsted base 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	3,300,000	990,000	4,290,000

研究分野：有機合成化学

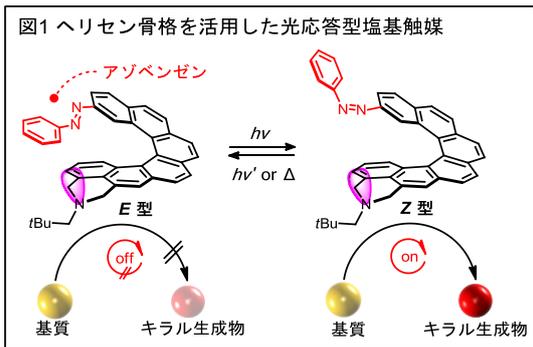
科研費の分科・細目：化学系薬学

キーワード：ヘリセン、有機分子触媒、光制御

## 1. 研究開始当初の背景

近年、有機分子触媒の開発研究が活発に行われるようになり、選択性、効率性、実用性の面で酵素を超えるような不斉触媒が開発されてきた。その一方で、新しい触媒概念と言える、外部刺激応答型触媒分子の報告例は極めて少ない。活性制御可能な不斉触媒の開発研究が発展すれば、触媒体系において新しい研究方向を創り出す基盤となると考えられる。活性制御可能な不斉触媒を開発するには、外部刺激に伴う構造変化が不斉環境に影響を及ぼさない分子設計が望まれる。申請者は

『剛直』かつ特異な『不斉環境』を有するヘリセン分子を用いることで、外部刺激に呼応した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可能性がある。



## 2. 研究の目的

本研究は、光刺激で触媒の反応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。

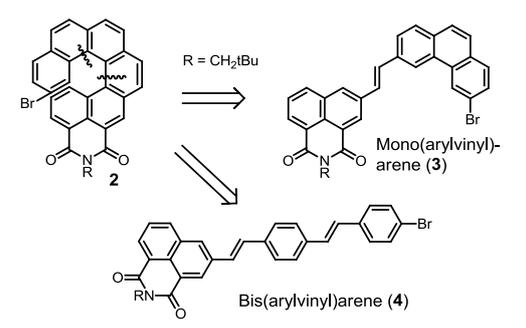
(1)光制御型塩基性分子(1)の創製と物性研究；ヘリセンはらせん軸方向の伸縮運動の自由度が高く、ゲスト分子をらせん伸縮により認識していることが示唆されている。申請者は、この特異な分子認識機構を有するヘリセン分子をキラル素子とした光制御型塩基性分子を酸化的光環化反応を鍵工程とした合成法によりその構築を目指す。

(2)光制御型塩基性分子の反応性研究；光制御型塩基性分子(1)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反応をモデル反応とする。ヘンリー反応は強力な活性化条件を必要としないため、本触媒を用いた初期モデル反応として相応しいと考えた。

## 3. 研究の方法

ヘリセン前駆体として、モノオレフィン体 **3** とビスオレフィン体 **4** を合成し、バッチ型の反応容器にて、酸化的光環化反応条件に付すことでヘリセンの合成を検討した (図2)。この際、ヘリセン骨格形成の有無については、2次元 NMR (COSY, NOESY, HMQC, HMBC) および X 線結晶構造により判断した。続いて、臭素を足掛かりとしてアゾベンゼン部の導入を検討した。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。本塩基触媒の有用性を確かめるため、ニトロアルドール藩王をモデル反応としてその触媒活性を評価した。また、反応の追跡は  $^1\text{H-NMR}$  にて行った。

図2 酸化的光環化反応によるヘリセン骨格の構築



## 4. 研究成果

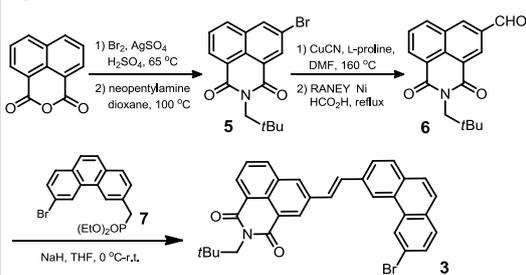
### (1)光制御型塩基性分子の創製と物性研究

①モノオレフィン **3** の合成；1,8-ナフタル酸無水物を出発原料として3位の臭素化、ネオペンチルアミンとのアミド化により化合物 **5** を得た。続いて、**5** を触媒量の L-プロリン存在下にシアン化銅で処理することによりニトリル体へと変換後、Raney ニッケルを用いてホルミル体 **6** を合成した。続いて、**6** を別途合成したホスホナート **7** との Horner-Wadsworth-Emmons (HWE) 反応によりモノオレフィン **3** を得た。

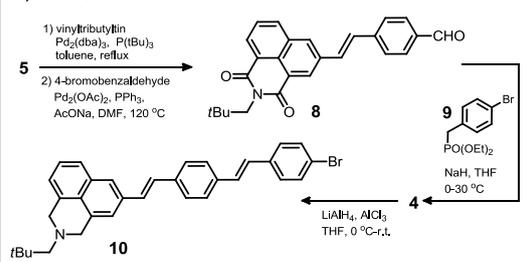
②ビスオレフィン体 **4** の合成；化合物 **5** から Still カップリングによりビニル体へと変換後、4-bromobenzaldehyde との Heck 反応を行ってオレフィン体 **8** へ誘導した。次いで、別途調製したホスホナート **9** との HWE 反応によりビスオレフィン体 **4** を合成することに成功した。また、**4** を還元することでアミン体 **10** に変換することもできた。

図3

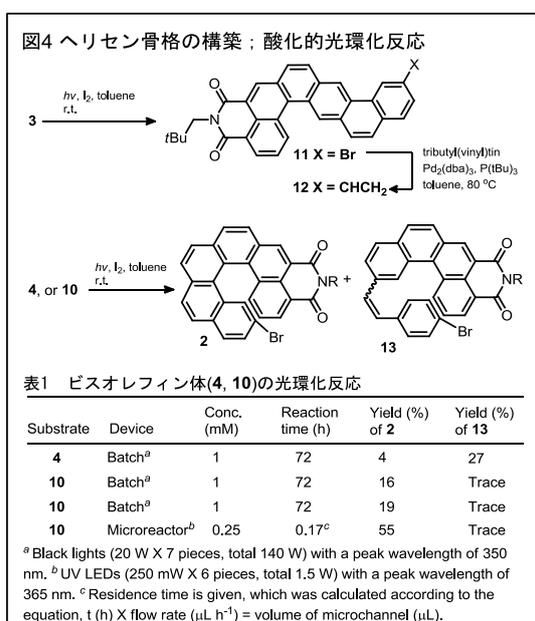
### a) モノオレフィン体 (3) の合成



### b) ビスオレフィン体 (4) の合成



③ヘリセン骨格の構築；モノオレフィン体 **3** に対し、ヨウ素（酸化剤）共存下、280-320 nm の光を照射した結果、ヘリセンではなく **dibenzo[a,k]tetraphene****11** が主生成物として得られていることが **11** のビニル誘導体の 2 次元 NMR より明らかとなった(図 4)。一方、ビスオレフィン体に対して酸化的光環化反応を行った場合、低収率ではあるがヘリセン **2**(4%)と **12**(27%)が得られた。化合物 **12** が単離されたことから、環化反応はナフタリイミド部に近いオレフィンから段階的に起こっていることが考えられた。また、**3** のナフタリイミド部を還元して得られたアミン体 **10** を基質として用いた場合、酸化的光環化反応とベンジル位の酸化が進行し、ヘリセン **2** (16-19%) が得られた。更に、マイクロリアクターの条件で反応を行うことで劇的に収率が向上することがわかった。尚、**2** はキラル HPLC の使用により光学分割にも成功した (*Org. Biomol. Chem.* **2012**, *10*, 2934)。



続いて、**2** のベンジル位カルボニル基を還元し化合物 **14** とした後、ヒドラジン誘導体 **15** の合成に続く脱 Boc 化により化合物 **1** の合成に成功した(図 5)。また、特定の波長の照射により可逆的なフォトクロミズム変化を紫外・可視吸収スペクトルの測定により観測することに成功した (図 5)。

一方、ナフタリイミドが縮環したヘリセン誘導体 **2** (**2a**:ネオペンチル基、**2b**:ブチル基) の X 線結晶構造解析から、N 置換基の違いによりヘリセンの  $\pi$  電子面の角度に違いが観測された (図 6 上段)。これは、不斉反応を展開する上で興味深い知見である。さらに、結晶中における集積構造にも大きな違いが生じることを見出した(図 6 下段)。嵩高いネオペンチル基を有する **2a** は、ナフタリイミド

間の  $\pi$ - $\pi$  スタッキング相互作用により *P* 体 (右巻き) と *M* 体 (左巻き) が対を形成しているのに対し、ブチル基 (**2b**) とペンチル基をもつ化合物は *P* 体 (右巻き)、*M* 体 (左巻き) それぞれが螺旋状に一次元に連なるカラム構造を交互に形成していることがわかった。これは窒素置換基を変更することで結晶中での集積性を制御できる可能性を示す興味深い知見である。

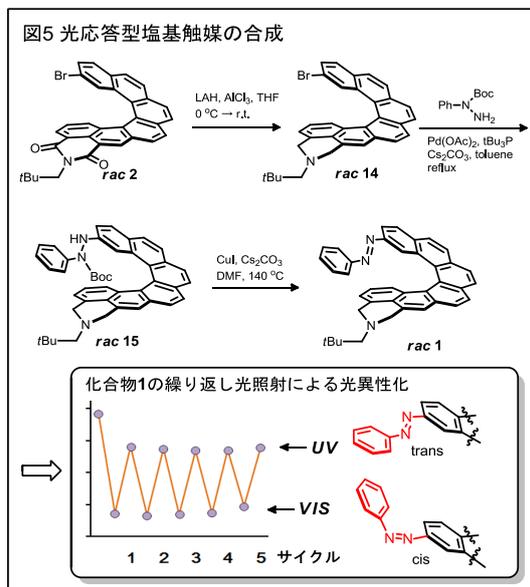
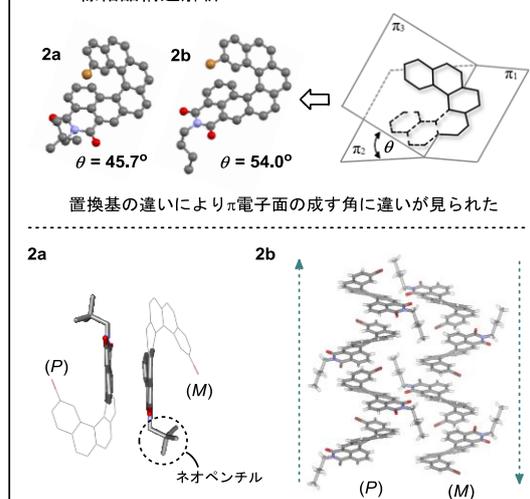


図6 1,8-ナフタリイミドを持つヘリセン**2a**, **2b**の X線結晶構造解析

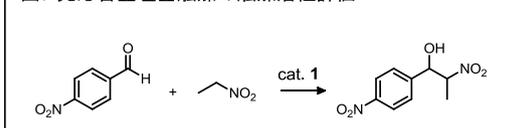


## (2)光制御型塩基性分子の反応性研究

光制御型塩基性分子(**1**)の触媒量存在下、4-ニトロベンズアルデヒドとニトロエタンを基質として、反応性を検討した結果、ニトロアルドール反応の進行が認められた。化合物 **1** の非存在下では反応は進行しなかったことから、**1** が触媒活性を有していることが明らかとなった。しかしながら、照射の有無に関わらず反応が進行してしまう事がわかった。HPLC による分析からシス体 (活性型)

からトランス体（不活性型）への熱異性化の半減期は室温下で 28 時間であり、反応を行うには十分な時間であることが明らかとなっている。これらの結果から、触媒部位をアズベンゼン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を達成できるものと確信している。

図7 光応答型塩基触媒の触媒活性評価



## 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 2 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 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

〔学会発表〕（計 11 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 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
- ④ 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
- ⑤ 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

- ⑥ 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
- ⑦ 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
- ⑧ 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、2011 年 12 月 11 日
- ⑨ 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
- ⑩ 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
- ⑪ 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

〔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

臼井 一晃 (USUI KAZUTERU)  
九州大学・大学院薬学研究院・助教  
研究者番号：8055304