

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 27 年 4 月 29 日現在

機関番号：14401

研究種目：挑戦的萌芽研究

研究期間：2014～2014

課題番号：26620030

研究課題名(和文) 高次超分子錯体を経る有機触媒のキラル光化学反応による不斉増幅

研究課題名(英文) Chiral Amplification through Organocatalytic Photochirogenesis with Higher-Order Supramolecular Complex

研究代表者

井上 佳久 (Inoue, Yoshihisa)

大阪大学・工学(系)研究科(研究院)・教授

研究者番号：30112543

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,000,000円

研究成果の概要(和文)：光不斉合成は、従来のキラル触媒や酵素を用いる従来の熱的不斉合成を補完する手法として近年国内外で急速に進展しつつある。本研究では、L-プロリノールとアントラセンカルボン酸との新規高次錯体形成とそれを用いる光環化二量化反応の飛躍的加速と高立体選択性を利用して、プロリノール誘導体を核とする汎用性の高い有機触媒的不斉光化学の新たな方法論を開発した。さらに、有機触媒系ならびに不斉光反応では未だ実現されていない不斉増幅にも挑戦し、キラルテンプレート系では本質的に困難な触媒的光不斉合成を初めて達成した。

研究成果の概要(英文)：Photochirogenesis has rapidly developed in recent years as an alternative methodology to complement the conventional asymmetric syntheses using chiral catalysts and enzymes. In the present study, we have achieved the simultaneous enhancement of reactivity and stereoselectivity in an enantiodifferentiating photocyclodimerization of 2-anthracenecarboxylic acid through the formation of a novel higher-order (2:2) complexation with L-prolinol, which was shown to be expandable to a wider range of photosubstrates with carboxylic acid moiety/ies. This enabled us to accomplish the organocatalytic supramolecular photochirogenesis for the first time, which is inherently difficult and hence has never been achieved in asymmetric synthesis mediated by a chiral template.

研究分野：不斉光化学

キーワード：光化学 超分子化学 触媒的不斉合成 不斉増殖 高次錯体 水素結合

1. 研究開始当初の背景

近年の光学活性物質の需要の高まりとともに、多様な不斉合成の方法論が精力的に研究され、最近ではキラル触媒や酵素を用いる既存の熱的不斉合成法のほかに、光不斉合成についても積極的な探索が行われている。光反応は電子的励起状態を経るため、低温反応が可能で熱反応では合成困難な特異な骨格や高歪み化合物の一段階合成が容易なことなど、熱反応と相補的な特徴を有しており、光エネルギーの利用と環境負荷低減の面からも今後の発展が期待できる。

しかし、光励起状態は短寿命で相互作用も過渡的であるため、立体選択性の制御は必ずしも容易ではない。我々は、基底・励起両状態におけるキラル相互作用を利用する超分子不斉光化学を提唱し、平成25年度終了の基盤研究(A)で精力的に研究を展開し、大きな成果を得た(例えば *JACS* **133**, 768; 3570; 10379; 13786 (2011); **134**, 4990; 8082 (2012); **135**, 203 (2013); *Chem. Soc. Rev.* **42**, 8122 & *in press* (2013))。その方法論は、環状オリゴ糖やタンパク質など生体系キラルホストを用いる系と、構造的にはより単純なキラルテンプレート(鋳型)を用いる系に大別される。前者では高い光学収率が得られる反面、生成物の絶対配置は天然由来ホストのキラル環境で一義的に決まり、系の複雑性もあり立体選択性の発現機構解明や改善のための合理的分子設計は容易ではない。

一方、プロキラル基質の片方のエナンチオ面を遮蔽するキラルテンプレートの場合には小分子であるため、基質とのキラル相互作用機構解明や選択性向上を目指した分子設計が容易で、さらに用いるテンプレートの絶対配置を変えれば両鏡像異性体の合成が可能である。しかし、従来の Bach らの研究(例えば *ACIE* **48**, 6640 (2009); *JACS* **133**, 16689 (2011); **135**, ASAP (2013))では基質・テンプレート錯体の構造や励起状態物性・反応

性の詳細が解明されておらず、さらなる合理的分子設計は難しかった。一方、我々独自の水素結合性キラルテンプレート TKS159 を用いた上記研究では、錯体構造・励起状態物性・反応性を解明する一連の手法を初めて確立し、詳細な立体区別機構を解明するとともに、合理的テンプレート設計の指針を得た。

その研究過程で、TKS159 の部分骨格である L-プロリノールそのものが、基質であるアントラセンカルボン酸(AC)と通常の 1:1 錯体の他に従来全く知られていない水素結合モチーフで高次錯体を形成し、AC の光環化二量化が 70 倍以上加速されるとともに、本来不利な *head-to-head*(HH) 体が主生成物(>98%)となり、TKS159 を用いたときを大幅に上回る光学収率(65% ee)でキラル HH 体を与えることを見いだした。この高次錯体は、円二色(CD)スペクトルにおいて AC の主吸収領域に強い励起子カップリング型の Cotton 効果を示すことから、AC が 2 分子(以上)関与した錯体であると推定されるが、それ以上の詳細は研究開始当初では不明であった。

2. 研究の目的

本研究では、この新規高次錯体の構造を最近当研究室で確立した理論計算(RI-CC2)による CD スペクトル予測(*JPC(A)* **116**, 7372 (2012); **117**, 83; 5082 (2013))ならびに独自開発の高次錯形成の精密解析法を駆使して明らかにし、それを基盤とする合理的分子設計により AC 系での HH 選択性とキラル環化二量体の光学収率のさらなる向上を達成するだけでなく、この高次錯体形成を利用した超分子光不斉合成法を他の光反応系にも展開し、その適用範囲を正確に見極め、プロリノール誘導体を核とする汎用性の高い有機触媒的不斉光化学の新たな方法論として提供する。最後に、高次錯体と不斉光二量化の特性を活用して、光化学ならびに有機

触媒系では未だ達成されたことのない不斉増幅に挑戦する。

3. 研究の方法

下記の各研究項目について、カッコ内に示す研究者がそれぞれ得意とする分野を分担するとともに、横の連絡も密にして迅速かつ効率的に研究を進めた。

(1) 高次錯形成平衡と錯組成の解明

AC と TKS159 が 1:1 錯体の他に少量の 2:1 錯体を形成することはすでに報告しているが(*Org. Lett.*, **14**, 4962 (2012)), AC とプロリノール(P)の系ではより複雑な高次錯体が形成されていることは明らかである。幸い AC は強い吸収を有する上に蛍光性で、キラルな P との錯形成で円二色性(CD)が誘起されるので、可能な限りの分光学的手段を駆使すれば、高次錯体の組成とそれに至る錯形成挙動の全貌が解明できると考えて研究を進めた。具体的には、UV-vis、蛍光、CD スペクトルによる Job 解析により高次錯体[AC_m·P_n]の組成(m:n 比)を求めるとともに、各種分光滴定を行い、すべての滴定曲線と整合する平衡定数 K₁₁~K₂₂ をデータ解析ソフト Igor 上で独自プログラムを作成して求め、実際の反応条件下における錯体分布については Mathematica で計算した。

実際には、まず比較的単純な高次錯体形成系として 1:1、1:2、2:1、2:2 錯体混在平衡系を想定して滴定実験と理論解析を行った。幸い、滴定実験結果を上記プログラムで解析して、各平衡定数が実数かつ相互に矛盾しない値に収束したため、より複雑な [AC_m·P_n] (m,n>2) 錯体形成を想定した解析に進む必要はなかった。

(2) 高次錯体構造の解明

通常キラル化合物については、理論計算(RI-CC2)で実測 CD スペクトルをピーク波長や強度の補正なしに忠実に再現できることを実証しているため、本研究ではそれ

らの成果をキラル錯体系に拡張した。しかし、錯体系では最安定構造以外にも室温で分布可能な複数の準安定構造が存在するのでエネルギー的に分布可能な各コンフォマーの寄与率を考慮する必要があるうえに、それらのポテンシャル曲面は比較的浅いと考えられるので、各コンフォマーにおいて許容な分子内回転に基づく動的平衡をも考慮する必要がある、理論的にも相当挑戦的な高度な計算が必要となった。しかし、コンフォマーの動的平衡が CD スペクトルに及ぼす影響の見積方法をすでに確立している(*JPC(L)* **1**, 1809 (2010); *JACS* **134**, 8082 (2012))ので、それを錯体系にも適用した。

実際の理論計算は、AC を 1 分子しか含まない 1:1 や 1:2 錯体では実験的に観測された分裂型の Cotton 効果は全く説明できないので、計算コストも考慮し、前項で示した高次錯形成平衡で生じる 2:1 と 2:2 錯体に絞って行った。理論予測と実験 CD スペクトルの一致と、前項の平衡解析の結果が整合し、初めて高次錯形成の全貌が明らかになったと言える。

(3) 新たなキラルテンプレートの探索

上の分光学的、理論化学的研究で高次錯体の実態が明らかになったが、同時に水素結合ドナー部をブロックした P_{NM} や P_{OM} をキラルテンプレートとした際の錯形成挙動と光反応の結果とを相互参照することにより、実験的にも検証した。その結果を踏まえ、より積極的な分子設計により、立体障害を増した P_{DP} や I、3 座配位の P_{HM}、さらには環構造をなくして柔軟性を増した A、V、L などのプロリノール誘導体を光環化二量化反応に適用し、HH 選択性、光学収率の一層の向上をめざした。

(4) 基質適用範囲の探索

AC と P の系ではかなり強固な高次錯体を形成するが、それでもカルボン酸の付け根での回転が可能であり、エナンチオ面の

規制は必ずしも完全ではないとも考えられる。そこで、アントラセンの両端にカルボン酸を導入した 2,6-アントラセンジカルボン酸 **AD** を基質とすることで、両端での **P** との相互作用が可能になり、完璧に面規制されたより高次の超分子錯体が形成され、飛躍的に光学収率の向上が期待できるので、詳細に検討した。

さらに、**AC** の[4+4]環化二量化は光反応特有であるが、他にも熱的には禁制の[2+2]環化二量化反応系にも研究を展開し、本法の適用限界を拡張する。特に、均一溶液中ではほとんど光環化二量化しないインデンカルボン酸 **IC** や桂皮酸 **CA** 系に絞り、高次超分子錯体形成による反応加速と新規反応性の発現に挑戦した。

(5) 光不斉増幅系の構築

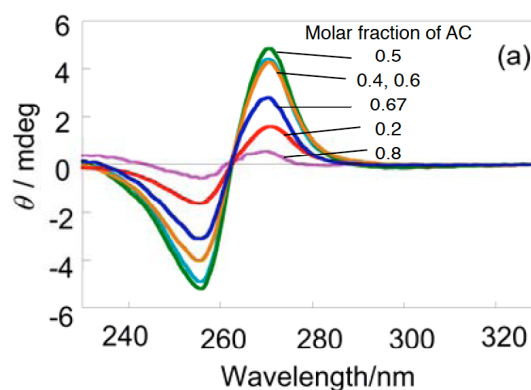
本反応系で最も興味深くチャレンジな点は、未だ誰も達成していない光不斉増幅系の構築である。上では純粋な L-プロリノール **P^L** を使っているのでホモキラルな高次錯体[**AC_m·P^L_n**]を経て不斉環化二量化が進行する。この系に D-プロリノール **P^D** を混ぜると、系中に生成する2つのホモキラルな高次錯体[**AC_m·P^L_n**]と[**AC_m·P^D_n**]の濃度比は、もとのプロリノールの L/D 比ではなく、プロリノールが *n* 分子関与する高次錯体では(L/D)^{*n*} になり、生成するキラルな *anti*-HH 体 **3** の光学純度はテンプレートの光学純度を大きく上回ることになる。しかも、ヘテロキラルな高次錯体[**AC_m·P^L_(n-x)·P^D_x](*x* ≤ *n*)は、たとえできたとしても構造的にはホモキラルよりもかなり不安定になると考えられる上に、光環化二量化しても主にアキラルな *syn*-HH 体 **4** (2:2 錯体なら **4** のみ) を与えるので **3** の光学純度への影響は少なく、かなり高い確率で光有機触媒を用いる不斉増幅が初めて実現できると考えられるので、最終段階で重点的に検討した。**

4. 研究成果

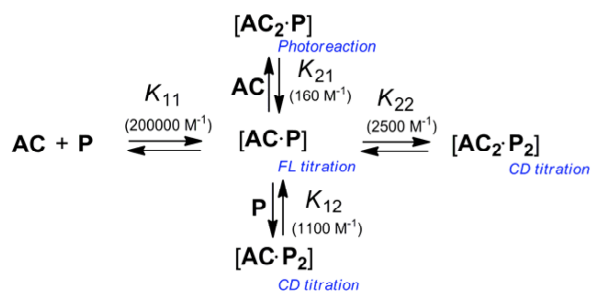
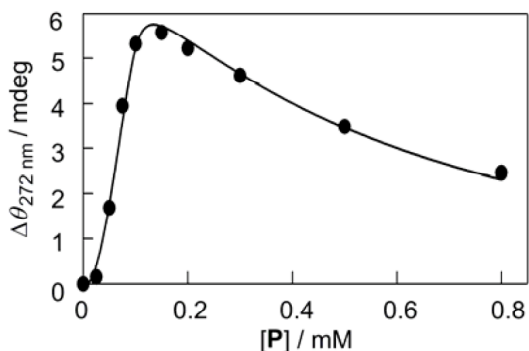
光不斉合成は、従来のキラル触媒や酵素を用いる従来の熱的不斉合成を補完する手法として近年国内外で急速に進展しつつある。本研究では、L-プロリノールとアントラセンカルボン酸との新規高次錯体形成とそれを用いる光環化二量化反応の飛躍的加速と高立体選択性を利用して、プロリノール誘導体を核とする汎用性の高い有機触媒的不斉光化学の新たな方法論を開発した。さらに、有機触媒系ならびに不斉光反応では未だ実現されていない不斉増幅にも挑戦し、キラルテンプレート系では本質的に困難な触媒的光不斉合成を初めて達成した。

(1) 高次錯形成挙動の解明

アントラセンカルボン酸(**AC**)とプロリノール(**P**)が 1:1、1:2、2:1、2:2 錯体を形成することを Job プロット (下図) により明らかにした。

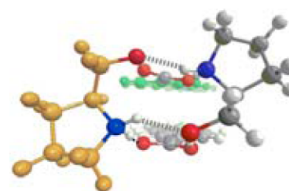
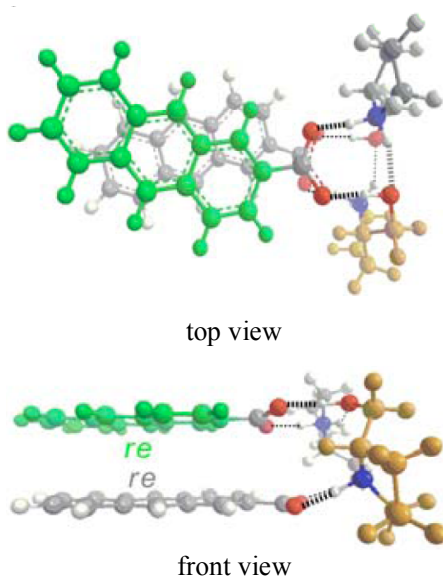


さらに、円二色分光法による室温付近の3つの温度での各種分光法による滴定実験結果を独自開発した解析プログラムを用いて各平衡定数を導出することにより、錯形成挙動の全貌を解明した (下図に 25°Cでの CD 滴定結果、ならびに求められた平衡定数とその決定に用いた分光法を示す)。これにより、任意の温度・濃度条件での各錯体の分布の計算が可能になった。



(2) 高次錯体構造の解明

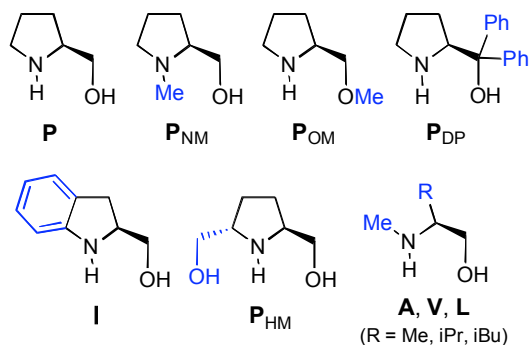
実際に光不斉二量化に関与し、CD スペクトルにおいて強い励起子カブレットを与える 2:2 錯体について理論計算(RI-CC2)を用いて、安定コンフォーマー4種の構造を明らかにし(下図にその主要コンフォーマーの構造を示す)、その理論 CD を実測 CD スペクトルと比較することにより、推定構造の妥当性を検証した。



side view

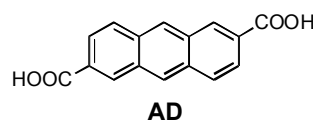
(3) テンプレートの探索

P の水素結合ドナー部である OH や NH をメチル化したり、立体障害や柔軟性を増した誘導体では 2:2 錯体が有効に形成できず、反応加速も有意なエナンチオマー過剰率(ee)も得られず、これらの官能基が錯体形成に関与する上記高次錯体構造の妥当性を実験的に支持する結果を得た。

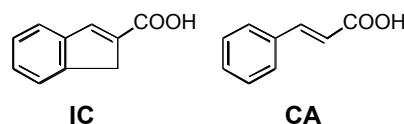


(4) 基質適用範囲の拡大

アントラセンジカルボン酸 (AD) を基質とした系では、P との錯体が難溶性であるため、光反応実験に供することが出来なかった。



一方、均一溶液中ではほとんど光環化二量化しないインデンカルボン酸 (IC) や桂皮酸 (CA) では、光二量化が大きく促進されることを見だし、本高次錯体形成を利用した反応加速に汎用性があることを明らかにした。



(5) 光不斉増幅系の構築

本系で L-, D-プロリノール混合系を用いた際に、ホモキララな 2:2 錯体がヘテロキララなものよりも安定であれば、錯体でのエナンチオマー選択性は(L/D)²になり、光反応生成物 ee はテンプレート ee を上回ると考えられる。実際に、50%および 75%ee のテンプレートを用いて反応を行ったところ、生成物の相対 ee は 63%ならびに 80%となり、光有機触媒を用いた不斉増幅を初めて達成した。

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 3 件)

- 1) Ammonia-Driven Chirality Inversion and Enhancement in Enantiodifferentiating Photocyclodimerization of 2-Anthracenecarboxylate Mediated by Diguanidino- β -cyclodextrin
J. Yao, Z. Yan, J. Ji, W. Wu, C. Yang, M. Nishijima, G. Fukuhara, T. Mori and Y. Inoue
J. Am. Chem. Soc., **136**, 6916 (2014).
- 2) Mammalian Serum Albumins as a Chiral Mediator Library for Bio-supramolecular Photochirogenesis: Optimizing Enantiodifferentiating Photocyclodimerization of 2-Anthracenecarboxylate
M. Nishijima, M. Goto, M. Fujikawa, C. Yang, T. Mori, T. Wada and Y. Inoue
Chem. Commun., **50**, 14082 (2014). [Front cover]
- 3) Catalytic Supramolecular Photochirogenesis
Z. Yan, W. Wu, C. Yang and Y. Inoue
Supramol. Catal. **2015**, in press. [Review]

[学会発表] (計 件)

[図書] (計 件)

[産業財産権]

○出願状況 (計 件)

名称 :

発明者 :

権利者 :

種類 :

番号 :

出願年月日 :

国内外の別 :

○取得状況 (計 件)

名称 :

発明者 :

権利者 :

種類 :

番号 :

出願年月日 :

取得年月日 :

国内外の別 :

[その他]

ホームページ等

6. 研究組織

(1)研究代表者

井上佳久(大阪大学大学院工学研究科)
研究者番号 : 30112543

(2)研究分担者

森直(大阪大学大学院工学研究科)
研究者番号 : 70311769

福原学(大阪大学大学院工学研究科)
研究者番号 : 30505996

西嶋政樹(大阪大学産学連携本部)
研究者番号 : 70448017

(3)連携研究者

()

研究者番号 :