

令和 2 年 4 月 30 日現在

機関番号：14401

研究種目：国際共同研究加速基金（国際共同研究強化）

研究期間：2017～2019

課題番号：16KK0111

研究課題名（和文）キラル超分子の可視光CT励起を基盤とする新規不斉合成（国際共同研究強化）

研究課題名（英文）Asymmetric Photoreactions through Charge-Transfer Band Excitations(Fostering Joint International Research)

研究代表者

森 直 (Mori, Tadashi)

大阪大学・工学研究科・准教授

研究者番号：70311769

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 11,900,000円

渡航期間：12ヶ月

研究成果の概要（和文）：弱い相互作用のひとつである電荷移動相互作用を活用した新しい不斉光反応系の構築を行った。キラルルイス酸を用いる光反応に先導的な成果を上げているThorsten Bach教授の研究室に赴き、主として物理化学的な観点から反応機構の解明を進める実施者との協奏により、光反応における新しい立体選択性制御の方法論の確立に成功した。一連の成果は40報に及び論文発表につながった。また、今後の国際共同研究の発展において、国際的なネットワーク形成という側面で極めて重要な成果が得られた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

熱反応による不斉合成反応は医薬品合成などにおいて欠かせない変換反応となっている。光を用いる合成は、光エネルギーを直接生成物のエネルギーに変換可能であるため、高ひずみ化合物などの特異な構造形成に有利であり、しばしば天然物合成に用いられてきた。しかしながら不斉合成の観点からはまだ成熟していない。本研究は、そのような溝を埋めるため、弱い相互作用を活用することで不斉光反応の立体選択性を制御する方法論を実証するものである。複雑な医薬品合成に新しいパラダイムを提供できるものと考えている。

研究成果の概要（英文）：A novel strategy for asymmetric photochemistry has been developed utilizing charge transfer interaction as the one of the weak intra- and intermolecular interactions. With a guidance by Prof. Thorsten Bach and his research group, chiral Lewis acid-mediated photoreaction was more critically investigated in view of physical chemistry perspective, realizing the novel strategy to control the stereochemistry of photoreactions. Nearly 40 scientific papers have been published as an outcome. Moreover, this project allowed to develop a significant international network, which means a lot in the future collaborations.

研究分野：化学

キーワード：光不斉反応 電荷移動錯体 キラルルイス酸 エントロピー制御 キラリティー 円二色性 可視光励起 天然物合成

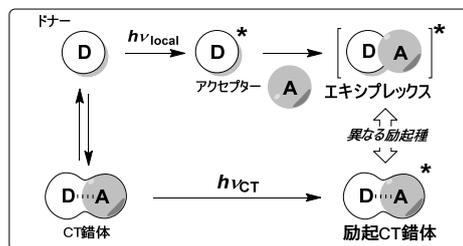
科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属されます。

様式 F-19-2

1. 研究開始当初の背景

(1) 光反応を用いる有機合成は、一般に高エネルギー状態である光励起状態を経由するため熱反応では得にくい高ひずみ化合物が容易に得られるという特徴を有する。また最近、有機金属触媒との併用などで特異な変換反応が達成されるなどが報告されたことより、LED光源の発達なども相まって、にわかに脚光を浴びている (MacMillan ら *Nature*, 2015, 525, 87. など)。一方で、光反応においては、励起状態のスピン多重度 (一重項と三重項)、エネルギー移動や電子移動、励起錯体 (エキシプレックス) 形成や振動失活など様々な後続過程が短い寿命内で混在し、その精密制御が難しいという本質的な問題を有している。

(2) 電子供与体 D と電子受容体 A の間での光反応においては、D (または A) の光励起により生じた励起種 D* (または A*) に基底状態の A (または D) が溶液中で拡散して出会い、エキシプレックス形成する反応経路が一般的であるが、D/A 間で基底状態相互作用が強い場合は、電荷移動 (CT) 錯体が形成することが知られている。CT 錯体においては長波長領域に新しい吸収帯 (CT 吸収帯) が生じるため、この吸収帯のみを波長選択的に励起すれば、基底状態錯体の構造を反映した励起 CT 錯体が生じることとなる (右図)。一方、一般に励起 CT 錯体とエキシプレックスは類似しており、その相違の検証は困難であった。



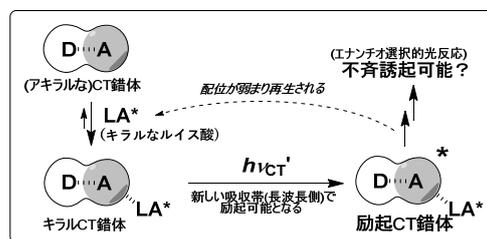
(3) 本課題実施者は、先行研究において、キラル光反応 ([2+2]環化付加反応のジアステレオ区別の差異) を利用することで、実験的に、両者の差異を初めて示すことに成功した (*J. Am. Chem. Soc.* 2004, 126, 1900.). さらに、Paternó-Büchi 反応 (*J. Am. Chem. Soc.* 2009, 131, 17076.) や分子内反応においても (*J. Am. Chem. Soc.* 2012, 134, 8082.), 励起波長を変えるだけで異なる励起種が生成し、ジアステレオ選択性に顕著な相違 (時によっては優先生成物の立体が反転に至る例) が認められた。すなわち、励起 CT 錯体は基底状態錯体の構造を反映した励起種であり、エキシプレックスとは本質的に異なる化学種であること、このような現象は光化学反応で生じる励起錯体における一般的な現象であることを立証した (総説 *Chem. Soc. Rev.* 2013, 42, 8122.).

2. 研究の目的

(1) 近年、国内外で、Photoredox 触媒を用いた有機反応や、Photoredox 触媒に別のキラル触媒を併用した有機合成など、光を利用した不斉合成が活発に研究され、*Nature/Science* 級の発表が相次いでいる (*Nature* 2015, 525, 87. *Nature* 2015, 524, 330. *Nature* 2015, 519, 74. *Nature* 2014, 515, 100. *Science* 2014, 345, 437. *Science* 2014, 344, 392. *Science* 2013, 339, 1593. など)。その多くは、合成化学的な観点から有益な化合物を高い収率、(立体) 選択性で得るという方法論に関するものであるが、本質的な反応様式については古典的なものも多い。

(2) 一方、上記に示すように、本提案実施者は 10 年以上にわたり不斉光反応に関する研究を続けてきた。とくに反応機構的な考察から、励起錯体構造に着目した研究のうち重要な発見に、「励起 CT 錯体が通常のエキシプレックスとは異なる励起種である」ことがあげられる。このような励起 CT 錯体の特徴を生かせば、同じ立体を有する D/A 対から逆の立体を有する生成物を優先的に得ることが可能となるなど、種々の興味深い現象が見出されている。一方これまでは、合成反応への応用を志向した研究という位置づけでとらえたことはなかった。

(3) したがって本研究提案では、CT 錯体にキラルなルイス酸を配位することでアキラルな錯体に不斉情報を付与し、新規な不斉光反応系として昇華可能かを検討することを目的とした (右概念図)。このような反応系は、合成化学的観点からみると極めてシンプルな反応系であり、適応範囲が広いだけでなく、利用可能なルイス酸の種類が豊富であり、様々な反応系に適したルイス酸を自在に選択可能なこと、反応の触媒化が容易であること、可視光を含む長波長の励起光が利用可能であること、などの数多くの利点があり、波及効果も大きいものと期待される。



(4) 本国際共同研究により「合成化学に立脚した新しい視点を取り入れ、励起 CT 錯体を鍵とする光不斉反応系を合成反応へと昇華すること」が本研究の主たる目的である。反応機構に立脚した方法論の有用性が合成反応へと実証できれば、逆に、光反応分野に多く参入しつつある合成化学者に対しても、反応機構の考察の重要性、興味、理解を促進し、このような相乗的效果により、さらに新しく有用な反応系の発見へと発展するといった、大きな波及効果が期待される。

3. 研究の方法

(1) 本研究では、「CT 錯体とキラルルイス酸を複合した新たな超分子系エナンチオ区別不斉光反応系を構築」することを目的として、以下に示す実証実験を進めることとした。CT 錯体にキラルルイス酸が配位すれば、理論上は、① D/A 間の錯形成の促進、② 選択励起可能な可視吸

収帯の発現、③ 不斉情報の獲得、が期待される。しかし、分子間の Paternó-Büchi 反応における初期的検討において、①～③すべてがうまく機能する反応系の発見には至らなかった。提案ではこのような課題を克服するため、論理的な考察から反応系を再構築し、CT 錯体とキラルルイス酸を複合した新たな不斉光反応系の再検討を行った。国際共同研究という強みを生かし、現地研究室に赴き、ナフトキノンと多置換アルケンとの光付加環化反応系を中心に、先方が有機化学や合成面、申請者が光反応を中心とする物理化学的側面を担い、相互の特徴を活かしながら順次解決へと進める計画とした。

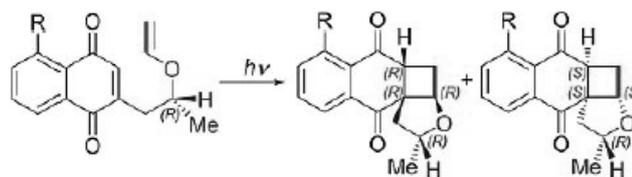
(2) 課題解決のための具体的な手順としては以下を計画した。

1. ドナーとして単純オレフィン、アクセプターとして配位容易なナフトキノンを用い、ルイス酸の配位力を高めることで、各種ルイス酸の分子間相互作用 (①に対する効果) を検討した。なお、ナフトキノンへの光付加反応は既知である。
2. 多置換オレフィン等を用い、ドナー性を向上することで CT 相互作用の強化を試みた。選択励起波長 (②) が可視光側へどの程度シフトするか、CT 性の強度効果を検討した。
3. 過去の置換ピリドンの反応系を参考に、分子内付加反応系へと展開、検討した。分子内反応においては、反応性・選択性の向上が期待される。
4. 最初の段階として、基質内にキラル部位 (キラル補助基) を導入し、ジアステレオ区別反応として検討した。アキラルなルイス酸の添加効果を検討することで、①の効果を抽出できる。
5. 反応のスピ多重度 (一重項・三重項) に着目し、ルイス酸ごとにどのような効果を与えるかを検討する。Al は三重項、Mg は一重項での反応が優先するという報告などを参考とした。

4. 研究成果

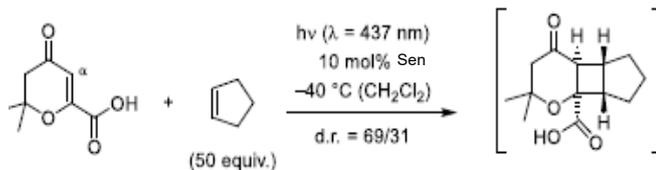
(1) 本研究では、電荷移動錯体とキラルルイス酸を複合した新たな超分子系エナンチオ区別不斉光反応系を構築することを目的とし、本分野で先導的な成果を上げている Thorsten Bach 教授 (ドイツ・ミュンヘン工科大学) の研究室に赴き、そのノウハウ、指導を仰ぎながら、電荷移動錯体にキラルルイス酸を配位させる新規不斉反応系を検討した。

(2) 関連する反応系として、ナフトキノンとアルケンが連結した右図に示すような基質のジアステレオ選択性を検討した。きわめて興味深いことに、非極性溶媒と極性溶媒という溶媒の



選択のみで、優先して得られる環化生成物の立体選択性が逆転するという現象を見出した。反応の温度効果などの詳細な検討を進めたところ、立体選択性を決定する段階が複数あり、反応条件によってこれらの優先度が入れ替わることが明らかとなった。また、基底状態における面区別、付加速度、ジアステレオマー関係にある生成物前駆体等の反応中間体の詳細を明らかにすることで、立体選択性を決定する支配因子を明らかとした。これらの成果は、国際共同共著論文として ChemPhotoChem 誌に発表済みである。

(3) また、関連した環化反応系 (右図) において、様々な水素結合テンプレートの効果を検討した。とくに、チオキサテンが増感剤として導入されたテンプレートにおいてその詳細を検討し、優先生成物の立体化学を決定し、配位様式を明らかとした。



この反応では三重項エネルギー移動による光増感を鍵としており、弱い相互作用により立体制御を達成している。成果は国際共同共著論文として Chem Eur. J. 誌に受理され、近く公表される予定である。

(4) 教育活動などの本務との兼ね合いから、断続的に渡欧、研究を継続し、延べ 12 か月の期間で極めて大きな成果を得ることができた。直接的な成果のうち初期的に得られた結果は既に国際共同共著論文として ChemPhotoChem 誌に報告したところであり、現在投稿中の関連研究へも展開が進んでいる。また、関連成果は、J. Am. Chem. Soc. 誌などを中心に計 40 報の論文発表、プレスリリース、光化学討論会、基礎有機化学討論会等の国内討論会、国際会議での招待講演などがある。また、直接的な成果とは言えないが、滞在期間中、ミュンヘン近郊都市の複数の著名な研究者との交流が可能となった。このようなネットワークの形成により今後のさらなる研究発展につながる基盤を構築できたことが、何よりも重要な成果であったと考えている。

(5) 一連の成果は当初計画より格段に進展したため、本研究課題の基課題である基盤研究を前倒しで新規研究課題として再構築を行った。新たなプロジェクトとしてさらに発展的な研究へと計画し、新規課題「電荷移動錯体の光励起を鍵とする新機軸キラル光化学」として採択されるに至り、本プロジェクトでの成果、ネットワークを基盤としつつ、継続して研究を推進しているところである。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計22件（うち査読付論文 21件／うち国際共著 5件／うちオープンアクセス 2件）

1. 著者名 Ji Jiecheng, Wu Wanhua, Liang Wenting, Cheng Guo, Matsushita Ryohei, Yan Zhiqiang, Wei Xueqin, Rao Ming, Yuan De-Qi, Fukuhara Gaku, Mori Tadashi, Inoue Yoshihisa, Yang Cheng	4. 巻 141
2. 論文標題 An Ultimate Stereocontrol in Supramolecular Photochirogenesis: Photocyclodimerization of 2-Anthracenecarboxylate Mediated by Sulfur-Linked β -Cyclodextrin Dimers	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Journal of the American Chemical Society	6. 最初と最後の頁 9225 ~ 9238
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/jacs.9b01993	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 該当する
1. 著者名 Wei Xueqin, Wu Wanhua, Matsushita Ryohei, Yan Zhiqiang, Zhou Dayang, Chruma Jason J., Nishijima Masaki, Fukuhara Gaku, Mori Tadashi, Inoue Yoshihisa, Yang Cheng	4. 巻 140
2. 論文標題 Supramolecular Photochirogenesis Driven by Higher-Order Complexation: Enantiodifferentiating Photocyclodimerization of 2-Anthracenecarboxylate to Slipped Cyclodimers via a 2:2 Complex with β -Cyclodextrin	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Journal of the American Chemical Society	6. 最初と最後の頁 3959 ~ 3974
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/jacs.7b12085	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 該当する
1. 著者名 Toda Mitsunobu, Inoue Yoshihisa, Mori Tadashi	4. 巻 3
2. 論文標題 Circular Dichroisms of Mono- and Dibromo[2.2]paracyclophanes: A Combined Experimental and Theoretical Study	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 ACS Omega	6. 最初と最後の頁 22 ~ 29
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acsomega.7b01642	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -
1. 著者名 Tanaka Hiroki, Kato Yuka, Fujiki Michiya, Inoue Yoshihisa, Mori Tadashi	4. 巻 122
2. 論文標題 Combined Experimental and Theoretical Study on Circular Dichroism and Circularly Polarized Luminescence of Configurationally Robust D ₃ -Symmetric Triple Pentahelicene	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 The Journal of Physical Chemistry A	6. 最初と最後の頁 7378 ~ 7384
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acs.jpca.8b05247	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 -

1. 著者名 Tanaka Hiroki, Inoue Yoshihisa, Mori Tadashi	4. 巻 2
2. 論文標題 Circularly Polarized Luminescence and Circular Dichroisms in Small Organic Molecules: Correlation between Excitation and Emission Dissymmetry Factors	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 ChemPhotoChem	6. 最初と最後の頁 386 ~ 402
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/cptc.201800015	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 -

1. 著者名 Tanaka Hiroki, Ikenosako Mina, Kato Yuka, Fujiki Michiya, Inoue Yoshihisa, Mori Tadashi	4. 巻 1
2. 論文標題 Symmetry-based rational design for boosting chiroptical responses	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Communications Chemistry	6. 最初と最後の頁 38
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s42004-018-0035-x	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Ousaka Naoki, Shimizu Kaori, Suzuki Yoshimasa, Iwata Takuya, Itakura Manabu, Taura Daisuke, Iida Hiroki, Furusho Yoshio, Mori Tadashi, Yashima Eiji	4. 巻 140
2. 論文標題 Spiroborate-Based Double-Stranded Helicates: Meso-to-Racemo Isomerization and Ion-Triggered Springlike Motion of the Racemo-Helicate	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Journal of the American Chemical Society	6. 最初と最後の頁 17027 ~ 17039
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/jacs.8b08268	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 -

1. 著者名 Nagasaki Keisuke, Inoue Yoshihisa, Mori Tadashi	4. 巻 57
2. 論文標題 Entropy-Driven Diastereoselectivity Improvement in the Patern?-B?chi Reaction of 1-Naphthyl Aryl Ethenes with a Chiral Cyanobenzoate through Remote Alkylation	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Angewandte Chemie International Edition	6. 最初と最後の頁 4880 ~ 4885
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/anie.201801330	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 -

1. 著者名 Kosaka Tomoyo, Iwai Satono, Inoue Yoshihisa, Moriuchi Toshiyuki, Mori Tadashi	4. 巻 122
2. 論文標題 Solvent and Temperature Effects on Dynamics and Chiroptical Properties of Propeller Chirality and Toroidal Interaction of Hexaarylbenzenes	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 The Journal of Physical Chemistry A	6. 最初と最後の頁 7455 ~ 7463
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acs.jpca.8b06535	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9件 (うち招待講演 8件 / うち国際学会 8件)

1. 発表者名 Tadashi Mori
2. 発表標題 Is There Any Meaningful Correlation between Emission and Absorption Dissymmetry Factor Values?
3. 学会等名 Chirality 2019. 31th International Symposium on Chirality (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Yoshimitsu Itoh, Michihisa Ueda, Kjell Jorner, Young Mo Sung, Tadashi Mori, Qi Xiao ¹ , Dongho Kim, Henrik Ottosson, Takuzo Aida
2. 発表標題 Ring Inversion Kinetics of Photoexcited Chiral [4n]Annulene Derivatives: Energetic Impact of Baird Aromaticity
3. 学会等名 ICPOC24. IUPAC International Conference on Physical Organic Chemistry (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Tadashi Mori
2. 発表標題 Exploitation of Chiral Photochemistry Utilizing Charge-Transfer Interaction
3. 学会等名 2018年光化学討論会 (招待講演)
4. 発表年 2018年

〔図書〕 計1件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

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
主たる渡航先の主たる海外共同研究者	パツハ トーステン (Bach Thorsten)	ミュンヘン工科大学・Department of Chemistry・Professor	
その他の研究協力者	チュン ティム (Chung Tim)		
その他の研究協力者	モッダ サーチンクマール (Modha Sachinkumar)		
その他の研究協力者	ストーホ ゴロー (Storch Golo)		