

平成 30 年 6 月 22 日現在

機関番号：32684

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2015～2017

課題番号：15K18839

研究課題名(和文) 光スイッチ機能を持つポルフィリン二量体を基盤分子とする酸素酸化触媒の開発

研究課題名(英文) Development of Catalytic Aerobic Oxidation Using Photoswitchable Porphyrin Dimers

研究代表者

林 賢 (Hayashi, Satoshi)

明治薬科大学・薬学部・講師

研究者番号：50584140

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,100,000円

研究成果の概要(和文)：本研究は、「光スイッチ機能を持つ酸化触媒」としてアゾ構造を持つリンカーで連結したポルフィリン二量体の簡便な構築法とその物性の解明を目的に行い、以下の成果を得た。1) 目的のポルフィリン二量体を構築する上で鍵合成中間体となる第一級アミノポルフィリンがプロモポルフィリンと硫酸アンモニウムとのカップリング反応によって容易に合成できることを明らかにした。また、2) アゾ結合の代わりにエステル結合で連結した亜鉛ポルフィリン二量体が光学活性アルコールやエポキシドの酸素の二つの非共有電子対を同時に配位し、これらの絶対配置決定に利用できるキラルプロープ分子として機能することを明らかにした。

研究成果の概要(英文)：Synthesis, characterization, and photo- and electrochemical properties of photoswitchable azo-linked porphyrin dimers that can catalyze aerobic oxidations of organic molecules were explored, and following results were obtained. 1) Primary amino-substituted free-base porphyrins, the key synthon for the preparation of the desired azo-linked porphyrin dimer, can be synthesized via palladium-catalyzed coupling of bromoporphyrins with ammonium sulfate as a nitrogen source. In addition to these studies, 2) we have developed a direct protocol for the determination of the absolute configurations of chiral mono-alcohols and epoxides using a CD-sensitive porphyrin dimer as a host molecule, which can effectively capture both oxygen atom lone pairs through simultaneous coordination with the two central metals of the porphyrin subunits.

研究分野：化学系薬学(物理有機化学)

キーワード：光スイッチ アゾ構造 光異性化 ポルフィリン二量体 酸化触媒 酸素 アミノ化 絶対配置

1. 研究開始当初の背景

アルケンや C-H 結合の金属触媒による酸化反応は、有機合成や医薬品などの合成の手法として重要である。これらの反応の多くは、金属を還元するための還元剤や添加剤を加えることで触媒反応が進行する。これに対して近年、グリーンケミストリーやアトムエコノミーの観点から酸素分子 O_2 を酸素源として利用する酸化反応が注目され、Nocera らは酸素分子と基質を取り込む空間を持つポルフィリン二量体 **A** が還元剤の添加なしで酸化触媒として機能することを報告している。¹ また、筆者は、新規なポルフィリン二量体 **B** を設計・構築し、この二量体 **B** はアルコールなどの光学活性化化合物を効率よく取り込み、これらの絶対配置の決定に利用できるホスト分子となることを明らかにしている²。

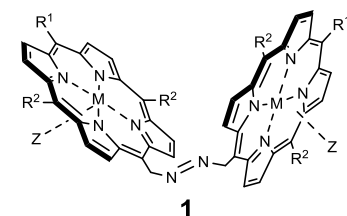
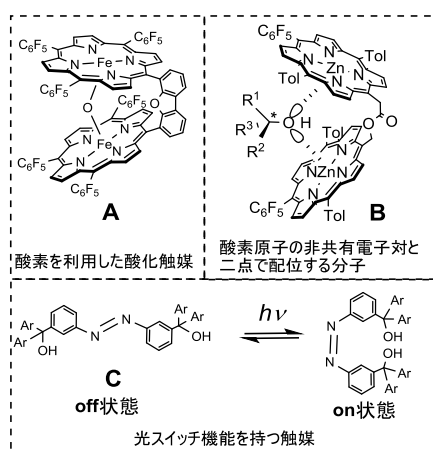


Figure 1. 光スイッチ触媒の基本構造

一方、近年、光、酸、及び、電気化学などの刺激に応じて機能が変化する触媒分子が酵素のようなアロステリックな機能を持つ分子として注目されている。³ 中でも筆者は光異性化するアゾ構造を持つ分子 **C**³ が、光刺激による on-off 機能(光スイッチ)を持つ酸触媒として機能することに着目した。そこで、今回、筆者は、二量体 **B** のリンカー部にアゾ構造を導入した分子 **1** が、光スイッチ機能を持つ酸素酸化触媒として働くものと考えた (Figure 1)。さらに不斉構造を導入した光スイッチ機能を持つポルフィリン二量体 **1** が O_2 を酸素源に利用し還元剤を添加することなくアルケンや C-H 結合の不斉酸化反応の触媒として機能すれば、緩和な条件でエポキシドやアルコールなどの光学活性化化合物のアトムエコノミーな合成が可能になると考えた。

2. 研究の目的

光異性化するアゾ構造を持つリンカーで二つの金属ポルフィリンを連結したポルフィリン二量体 **1** を構築し、アルケンや C-H 結合の酸化反応を指標としてこの二量体 **1** が光スイッチ機能を持つ酸素酸化触媒として機能することを明らかにする。さらに、これらの知見をもとに、光スイッチを利用した動的制御による選択的な反応及び不斉触媒反応の新たな方法論を確立することを目的に遂行した。

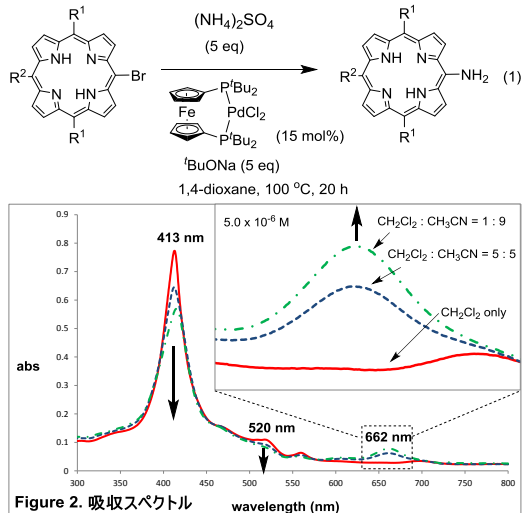
3. 研究の方法

本研究計画を遂行するために、アゾ構造をリンカーに持つポルフィリン二量体 **1** を構築する上で第一級アミノポルフィリンは鍵合成中間体である。しかし、第一級アミノ基を持つ無金属ポルフィリンの効率的な合成法は知られていない。そこで、ポルフィリンへの第一級アミノ基の導入法の確立から試みた。また、得られたポルフィリンの分光学的特性について評価する。さらに、アゾ結合の代わりにエステル結合で連結したポルフィリン二量体の機能についても明らかにする。

4. 研究成果

(1) 硫酸アンモニウムを窒素源に用いるポルフィリンへの第一級アミノ基導入反応：一級アミノ基を持つポルフィリンはリンカー部にアゾ構造を持つポルフィリン二量体だけでなく、様々な機能性ポルフィリンを合成する上で有用な中間体である。従来、ポルフィリンへの第一級アミノ基の導入法としてニトロポルフィリンの還元や、ブロモポルフィリンと NH_2NH_2 または NaN_3 との反応が利用されている。⁴ しかしながら、これらの方法には、中心を金属で保護する必要があることに加えて、基質の適用範囲が限られるなどの課題が残されている。一方、Hartwig らは、ハロゲン化アリールと様々なアンモニウム塩とのカップリングによる芳香環への第一級アミノ基の導入法を報告している。⁵ そこで、我々はこの方法を無金属ポルフィリンに適用すれば、ポルフィリンへの第一級アミノ基の導入に窒素源として安価で取扱いの容易な $(NH_4)_2SO_4$ を利用できるものと考え、無金属 meso-ブロモポルフィリンをモデル基質として使い、 $(NH_4)_2SO_4$ との反応条件について検討した。その結果、ジオキサン中、塩基として $tBuONa$ を加え、Pd 触媒として $Pd(dbpf)Cl_2$ を用いて反応を行うと目的のアミノポルフィリンが収率良く得られることが判った(式1)。本反応は、基質一般性が高く様々なポルフィリンに利用できることが明らかになった。さらに、得られたアミノポルフィリンの分光学的な特性を評価した。その結果、溶媒に CH_2Cl_2 を用いてアミノポルフィリンの UV-Vis 吸収スペクトルを測定すると、413 nm に Soret 帯、520 nm に Q 帯

のピークが観測された(Figure 2)。また、この溶液に CH_3CN を添加したところ、 CH_3CN の増加に伴いアミノポルフィリンの Soret 帯と Q 帯のピーク強度は減少したが、662 nm に新たな吸収を示し、この強度は CH_3CN の割合に応じて増加することが明らかになった。現在、このようなスペクトル変化について引き続き詳細な検討を行っている。



(2) 二点配位型ポルフィリン二量体を用いる光学活性アルコールの非破壊的絶対配置決定：超分子 CD 励起子キラリティー法は、二つの発色団をもつホスト分子と光学活性なゲスト分子との相互作用によって形成されるキラルなホスト-ゲスト複合体の CD スペクトルからゲスト分子の絶対配置を非経験的かつ非破壊的に決定する方法として注目されている。しかし、この方法ではモノアルコールなどの配位力の弱い光学活性化合物の絶対配置決定は困難であり、唯一、井上らが開発した中心金属に Mg を持つポルフィリン二量体が低濃度で光学活性モノアルコールを不斉認識できることが報告されている。⁶ しかしながら、このホスト分子は中心金属である Mg の高いLewis酸性により水分に対して不安定で、中性の溶液中であっても容易に脱メタル化して、ホスト分子としての機能を失ってしまう場合がある。これに対し、筆者らは、中心金属に Zn をもつホスト分子であってもモノアルコールとの配位を一点でなく二点、すなわち、ホスト分子が同時に二つの非共有電子対と配位できれば、このようなホスト分子はこれらの配位力の弱いゲスト分子を効果的に取り込みゲスト分子の不斉を認識できるものと考えた(Figure 3)。

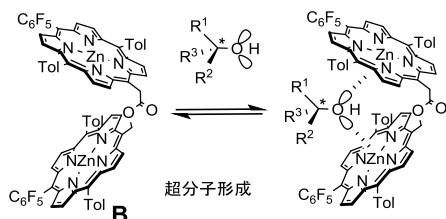


Figure 3. 水酸基の非共有電子対と二点で配位可能なエステル結合で連絡したポルフィリン二量体

そこで、あらかじめ二つのポルフィリン環が対面構造をとり光学活性モノアルコールと二点で配位でき、しかも溶液中で安定なホスト分子として2つのポルフィリンをエステル結合で連結した亜鉛ポルフィリン二量体 **B** を設計・構築し、**B** が光学活性モノアルコールの絶対配置決定に利用できることを明らかにした(Figure 4)。²

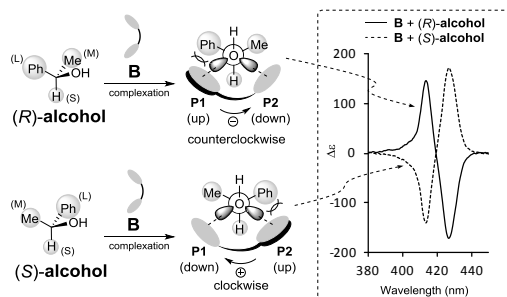


Figure 4. 二点配位型ポルフィリン二量体を用いた光学活性アルコールの絶対配置決定

(3) 二点配位型ポルフィリン二量体を用いる光学活性単純エポキシドの非破壊的絶対配置決定：光学活性エポキシドは医薬品や生物活性天然物などを合成する上で、最も基本的で重要なキラルシントンの一つである。しかし、非破壊的かつ簡便な絶対配置決定法は全く知られていない。前述したように、我々はアルコールの酸素の二つの非共有電子対を同時に配位できる二点配位型ホスト分子としてポルフィリン二量体 **B** を開発し、光学活性モノアルコールの非破壊かつ非経験的な絶対配置決定に利用できることを報告した。² そこで、同様に酸素原子上に2つの非共有電子対を持つ光学活性エポキシドに対する **B** の不斉認識能について検討した。その結果、**B** はエポキシドの酸素の二つの非共有電子対と二点で配位することで、他の配位性官能基を持たない光学活性単純エポキシドでも効率的に不斉認識できることを明らかにした(Figure 5)。さらに、ここに示す単純なワーキングモデルを利用することで、光学活性エポキシドの非経験的かつ非破壊的な絶対配置決定に初めて成功した(Figure 6)。

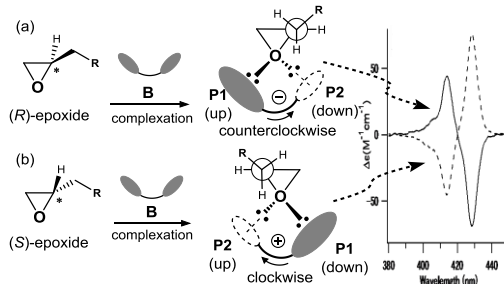


Figure 5. 末端一置換エポキシドに対するBの不斉応答

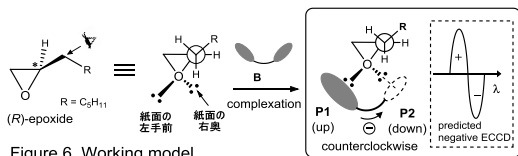
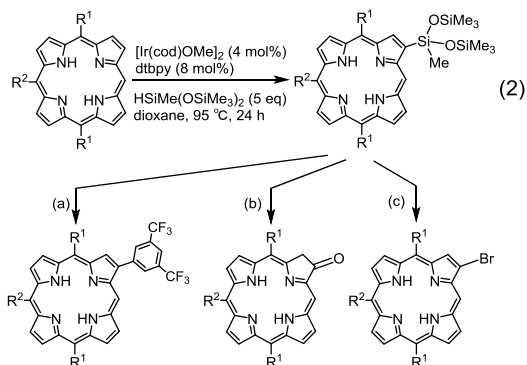


Figure 6. Working model

(4) ポルフィリン合成素子の開発: 汎用性シリルポルフィリンの合成法を開発した。

① β -シリルポルフィリンの合成

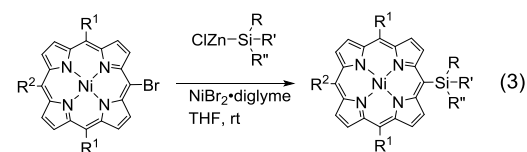
ケイ素源として $\text{HSiMe(OSiMe}_3)_2$ を用いた Ir 触媒 C-H 活性化による *meso*-無置換ポルフィリンへの効率的な β 位選択的シリル基導入反応を開発した(式 2)。さらに、このシリル基は、緩和な条件で酸化、ハロゲン化、及びクロスカップリング反応により官能基変換することができ、 β -シリルポルフィリンが様々な機能を持つポルフィリンを構築する上で有用な合成中間体として利用できることを明らかにした(式 2)。⁷



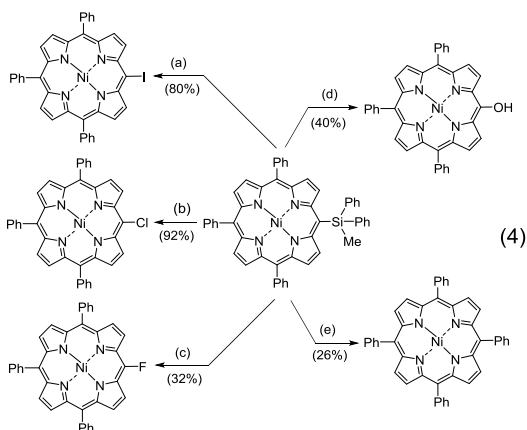
Reaction conditions: (a) 3,5-Bis(trifluoromethyl)iodobenzene (10 eq), ^tBuOK (10 eq), Pd(PPh₃)₄ (5 mol%), THF, 65 °C, 17 h (b) Oxone (6 eq), THF/Acetone/H₂O, 50 °C, 12 h. (c) NBS(1.2 eq), CHCl₃, 0 °C, 30 min.

② *meso*-シリルポルフィリンの合成

Ni-*meso*-ブromoポルフィリンとシリル亜鉛とのカップリングによるポルフィリンの *meso* 位へ効果的にシリル基を導入する反応を開発した(式 3)。本シリル化反応は、緩和な進行し基質一般性が高く様々なポルフィリンの *meso* 位にシリル基を導入することができる。さらに、導入されたシリル基は、ハロゲン、水酸基、及び、フェニル基などの様々な官能基に変換できることを明らかにした(式 4)。⁸



R¹ = various aryl and alkyl
R² = hydrogen and aryl
 $-\text{Si}-\text{R}'-\text{R}'' = \left\{ \begin{array}{l} -\text{SiPhMe}_2, -\text{SiPh}_2\text{Me}, -\text{SiPh}_3 \end{array} \right.$



Reaction conditions: (a) I₂ (1.5 eq), PIFA (1.5 eq), CH₂Cl₂, 0 °C, 5 min (b) NCS (1.2 eq), Ph₃PS (20 mol%), CH₂Cl₂, rt, 5 h (c) XeF₂ (2 eq), CH₂Cl₂, rt, 30 min (d) ^tBuOOH (6 eq), TBAF (6 eq), ^tBuOK (6 eq), THF, 60 °C, 3 h (e) PhI (5 eq), TBAF (3 eq), Pd(dba)₃ (10 mol%), THF, rt, 1 h.

<引用文献>

- ① D. G. Nocera, *et al. J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 6546.
- ② S. Hayashi, T. Takanami, *et al. Chem. Commun.*, **2015**, *51*, 11068.
- ③ T. Imahori, S. Kurihara, *et al. Chem. Eur. J.* **2012**, *18*, 10802.
- ④ Y. G. Gorbunova, *et al. J. Org. Chem.* **2016**, 4881.
- ⑤ J. F. Hartwig, *et al. Org. Lett.* **2014**, *16*, 4388.
- ⑥ Y. Inoue, *et al. J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 13677.
- ⑦ S. Hayashi, T. Takanami, *et al. Org. Biomol. Chem.*, **2016**, *14*, 10189.
- ⑧ S. Hayashi, T. Takanami, *et al. Heterocycles*, **2018**, in press.

5. 主な発表論文等

[雑誌論文] (計 3 件)

- ① S. Hayashi, M. Yotsukura, M. Noji, T. Takanami, Bis(zinc Porphyrin) as a CD-Sensitive Bidentate Host Molecule: Direct Determination of Absolute Configuration of Mono-Alcohols, *Chem. Commun.* **2015**, *51*, 11068-11071, 査読有.
DOI:10.1039/c5cc03303a
- ② N. Sugita, S. Hayashi, M. Shibata, T. Endo, M. Noji, K. Takatori, T. Takanami, Regioselective β -silylation of porphyrins via iridium-catalyzed C-H bond activation, *Org. Biomol. Chem.*, **2016**, *14*, 10189-10192, 査読有.
DOI:10.1039/c6ob02243j
- ③ S. Hayashi, T. Endo, T. Takanami, Preparation of *meso*-Silylporphyrin via Nickel-catalyzed Coupling of *meso*-Brominated Ni(II) Porphyrins with Silylzinc Reagents, *Heterocycles*, **2018**, in press, 査読有.
DOI:10.3987/COM-18-S(T)91

[学会発表] (計 28 件)

- ① 土屋育巳、杉田典昭、林賢、高波利克、シリルメチルアミンを窒素源として用いるポルフィリン環への第一級アミノ基導入反応、日本薬学会第 135 年会、2015 年 3 月 25 日～28 日、神戸
- ② 酒井瑞希、林賢、高波利克、長鎖アルキル基をもつ二点配位型ポルフィリン二量体の構築とその不斉認識能、日本薬学会第 135 年会、2015 年 3 月 25 日～28 日、神戸
- ③ 越智大介、林賢、高波利克、ケイ素置換基を有する共役系伸長型ポルフィリンの合成、日本薬学会第 135 年会、2015 年 3 月 25 日～28 日、神戸
- ④ 杉田典昭、山崎大輔、林賢、高波利克、C-H 活性化によるポルフィリン環へのト

- リフルオロメチル基導入、日本薬学会第135年会、2015年3月25日～28日、神戸
- ⑤ 石井佐和、林賢、高波利克、*p*-アルコキシポリフルオロフェニルポルフィリンの効率的合成、日本薬学会第135年会、2015年3月25日～28日、神戸
- ⑥ 林賢、四倉未来、野地匡裕、高波利克、二点配位型ポルフィリン二量体を利用する光学活性アルコールの非破壊的絶対配置決定、第45回複素環化学討論会、2015年11月19日～21日、東京
- ⑦ 林賢、四倉未来、野地匡裕、高波利克、二点配位型ポルフィリン二量体を用いた非破壊的光学活性アルコールの絶対配置決定法、第33回メディシナルケミストリーシンポジウム、2015年11月25日～27日、千葉
- ⑧ 杉田典昭、柴田真司、林賢、野地匡裕、高取和彦、高波利克、イリジウム触媒によるポルフィリン環β位へのシリル基導入反応、日本薬学会第136年会、2016年3月26日～29日、横浜
- ⑨ 石坂優季、林賢、野地匡裕、高波利克、ポルフィリン二量体をホスト分子として用いた光学活性モノアミンの絶対配置決定、日本薬学会第136年会、2016年3月26日～29日、横浜
- ⑩ 武田詩織、林賢、野地匡裕、高波利克、二点配位型亜鉛ポルフィリン二量体を用いた光学活性エポキシドの非破壊的絶対配置決定、日本薬学会第136年会、2016年3月26日～29日、横浜
- ⑪ S. Hayashi, M. Yotsukura, M. Noji, T. Takanami, Direct Determining Nonempirical Absolute Configuration of Mono-alcohols Using Bis(zinc porphyrin) as a CD-Sensitive Bidentate Host Molecule, The 25th French-Japanese Symposium on Medicinal and Fine Chemistry, 2016/515-18, Tokyo
- ⑫ M. Noji, T. Kobayashi, S. Hayashi, S. Sugiyama, K. Ishii, T. Takanami, Asymmetric Epoxidation of Allylic Alcohols Catalyzed by Vanadium-Binaphthyl-bishydroxamic Acid Complex, The 25th French-Japanese Symposium on Medicinal and Fine Chemistry, 2016/515-18, Tokyo
- ⑬ 林賢、武田詩織、野地匡裕、高波利克、二点配位型ポルフィリン二量体を利用した光学活性エポキシドの非破壊的絶対配置決定、第46回複素環化学討論会、2016年9月26日～28日、金沢
- ⑭ 杉田典昭、柴田真司、遠藤大雅、林賢、野地匡裕、高取和彦、高波利克、イリジウム触媒を用いたポルフィリン環β位への位置選択的シリル基導入反応、第42回反応と合成の進歩シンポジウム、2016年11月7日～8日、清水
- ⑮ 武田詩織、林賢、野地匡裕、高波利克、二点配位型ポルフィリン二量体を用いる光学活性単純エポキシドの非破壊的絶対配置決定、第72回有機合成化学協会関東支部シンポジウム、2016年11月26日～27日、新潟
- ⑯ 武田詩織、林賢、高波利克、ポルフィリン二量体を用いる光学活性エポキシドの非経験的絶対配置決定法、日本薬学会第137年会、2017年3月24日～27日、仙台
- ⑰ 久保田雄貴、野地匡裕、上地百合亜、高橋一希、二瀬偉志、林賢、高波利克、バナジウム-ビナフチルビスヒドロキサム酸錯体を用いたヒドロキシプロインドリン誘導体の不斉合成法の開発、日本薬学会第137年会、2017年3月24日～27日、仙台
- ⑱ 山口裕章、野地匡裕、大倉瞬、林賢、高波利克、バナジウム-ビナフチルビスヒドロキサム酸錯体を触媒として用いたホモアリルアルコールの不斉エポキシ化反応、日本薬学会第137年会、2017年3月24日～27日、仙台
- ⑲ 池田翼、林賢、高波利克、硫酸アンモニウムを窒素源に用いるポルフィリンへのアミノ基導入反応、日本薬学会第137年会、2017年3月24日～27日、仙台
- ⑳ 石丸祥、林賢、高波利克、拡張型ポルフィリンへのシリルメチル基導入反応とその物性の評価、日本薬学会第137年会、2017年3月24日～27日、仙台
- ㉑ 林賢、池田翼、野地匡裕、高波利克、硫酸アンモニウムを窒素源に利用したポルフィリンへの一級アミノ基導入反応、第47回複素環化学討論会、2017年10月26日～28日、高知
- ㉒ 林賢、遠藤大雅、野地匡裕、高波利克、Ni触媒を用いたシリル亜鉛化合物とプロモポルフィリンとのカップリング反応：シリルポルフィリンの合成、第43回反応と合成の進歩シンポジウム、2017年11月6日～7日、富山
- ㉓ 池田翼、林賢、高波利克、硫酸アンモニウムを窒素源に用いた一級アミノポルフィリンの合成、第74回有機合成化学協会関東支部シンポジウム、2017年11月18日～19日、新潟
- ㉔ 遠藤大雅、林賢、高波利克、シリル亜鉛試薬を用いるポルフィリンの *meso* 位へのシリル基導入反応、第74回有機合成化学協会関東支部シンポジウム、2017年11月18日～19日、新潟
- ㉕ S. Hayashi, M. Yotsukura, M. Noji, T. Takanami, Determining Nonempirical Absolute Configuration of Chiral Mono-alcohols Using Bis(zinc porphyrin) as a CD-Sensitive Bidentate Host Molecule, International Congress on Pure & Applied Chemistry (ICPAC) 2018, 2018/3/7-10, Siem Reap, Cambodia
- ㉖ 高松里奈、武田詩織、林賢、野地匡裕、

高波利克、中心金属による β -シリルポル
フィリンのブロモ化反応の位置選択性
制御、日本薬学会第 138 年会、2018 年 3
月 25 日～28 日、金沢

- ⑳ 遠藤大雅、林賢、高波利克、シリル亜鉛
試薬を用いる *meso*-シリルポルフィリン
の合成及びその分光学・電気化学的特性、
日本薬学会第 138 年会、2018 年 3 月 25
日～28 日、金沢
- ㉑ 小島恵子、林賢、高波利克、電気化学的
手法を用いた光学活性アルデヒドの絶
対配置および光学純度決定、日本薬学会
第 138 年会、2018 年 3 月 25 日～28 日、
金沢

[その他]

ホームページ等

<http://www.my-pharm.ac.jp/~physchem/>

6. 研究組織

(1) 研究代表者

林 賢 (HAYASHI Satoshi)

明治薬科大学・薬学部・講師

研究者番号：50584140