

科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成24年 5月 14日現在

機関番号：12501

研究種目：挑戦的萌芽研究

研究期間：2010～2011

課題番号：22655012

研究課題名（和文）

光ラセミ化—優先晶出による新規絶対不斉合成法の開発

研究課題名（英文）

A Novel Absolute Asymmetric Synthesis Using Photoracemization and Preferential Crystallization

研究代表者

坂本 昌巳 (SAKAMOTO MASAMI)

千葉大学・大学院工学研究科・教授

研究者番号：00178576

研究成果の概要（和文）：

アキラルな基質を溶液中で光照射すると二量化反応の進行に伴い結晶性の良い二量体が光学活性体として得られる現象を見出し、新しい絶対不斉合成の手法を開発した。この現象は光反応による C2 対称化合物が選択的に生じる反応であること、結晶がコングロメレートであり優先晶出が起こったこと、さらに、光反応による戻りの反応で見かけ上の二量体のラセミ化が進行したことによる。紫外線ランプでは 80%ee を太陽光照射で 50%ee の不斉合成を達成した。

研究成果の概要（英文）：

When a solution of an achiral substrate was irradiated, a crystalline photodimer was precipitated as an optical active form according to the progress of the dimerization reaction. A new absolute asymmetry synthesis was developed. This phenomenon depends on the stereoselective formation of C2 chiral photodimer, the conglomerate property of the crystal, and the apparent racemization of the dimer by the back reaction. We achieved the asymmetric synthesis in 50%ee by the use of sun light and in 80%ee with the UV lamp.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2010 年度	1,900,000	0	1,900,000
2011 年度	1,200,000	360,000	1,560,000
年度			
年度			
年度			
総計	3,100,000	360,000	3,460,000

研究分野：化学

科研費の分科・細目：有機化学

キーワード：有機光化学，有機合成化学，不斉合成，有機結晶

1. 研究開始当初の背景

外的不斉源を用いない絶対不斉合成として、円偏光を用いる手法や結晶のキラリティーを利用する方法がある。これらの反応は、不斉源を用いずに光学活性化合物を提供で

きる理想的な合成法であるが、用いることのできる反応には制限があり、新しい反応の開発が強く求められている。

我々は、不斉のないアキラルな化合物を溶液中で光照射するだけで光学活性化合物の結

晶が高選択的に晶出し、不斉増幅する新しい反応を最近見出した。これまでに例のない不斉の発現と増幅を実現する本反応の一般性と、得られた光学活性体の有効利用法の開発を目的とする。これらの反応は多段階の不斉合成や高価な光学活性化合物、分割などの必要がない理想的な不斉合成反応であり、新しい分野の不斉化学を開拓ことが可能である。

2. 研究の目的

「無」から「有」を作る新しい絶対不斉合成法の開発を目的とした。外的不斉源を用いない絶対不斉合成として、円偏光を用いる手法や結晶のキラリティーを利用する方法がある。これらの反応は、不斉源を用いずに光学活性化合物を提供できる理想的な合成法であるが、用いることのできる反応には制限があり、新しい反応の開発が強く求められている。我々は、クマリンの位置異性体であるクロモンのカルボン酸誘導体（エステル、アミド、ニトリルなど）が溶液中の光反応により、C₂ 対称の二量体を高効率、高収率、高選択的に生成することを初めて見出した。クロモンは、様々な天然物の色素成分として含まれるフラボノイドやカテキン、ビタミンP などの基本骨格であり、多くの医薬品にも含まれている。一般的にこのような芳香環を含む極性化合物の光二量化反応は、複数の立体異性体の混合物になるか、または、対称性の高いメソ体の二量体を与える。ところが、このクロモンカルボン酸誘導体の照射により得られる生成物は、キラルなC₂ 対称二量体一種類であり、様々な反応への有効利用が可能な化合物である。この基質を用いて新しい絶対不斉合成を開発した。

3. 研究の方法

アキラルな化合物の溶液に照射するだけで、不斉が自然に発現し増幅する現象であり、クロモンカルボン酸エステルをアセトニトリルなどの有機溶媒に溶解し、攪拌しながら紫外線を照射するだけで、光学活性二量体の結晶が析出する現象を見出した。得られてくる二量体の光学純度を向上させるために、以下の研究計画により、本手法の一般性、有効性を明らかにし、さらなる光学純度の向上を達成した。

1. 反応に用いる光の波長、溶媒、温度、濃度、溶解度などの条件を整えることで、反応の効率や生成物の光学純度の向上を図ることができた。
2. 得られたC₂ 対称光学活性化合物を分子変換し不斉反応の触媒へ応用した。
3. この手法をジアステレオ選択的反応へと展開することで一般性を明らかにした。

4. 研究成果

クマリン (α -ピロン) の位置異性体であるクロモン (γ -ピロン) のカルボン酸誘導体（エステル、アミド、ニトリルなど）が溶液中の光反応により、C₂ 対称の二量体を高効率、高収率、高選択的に生成することを初めて見出した。

一般的にこのような芳香環を含む極性化合物の光二量化反応は、複数の立体異性体の混合物になるか、または、対称性の高いメソ体の二量体を与える。ところが、このクロモンカルボン酸誘導体の照射により得られる生成物は、キラルなC₂ 対称二量体一種類であり、様々な反応への有効利用が可能な化合物である。

生成物の物性を調査する中で、二量体がコングロメレートを与えるものを見出した。さらにこの二量体は同じ波長の照射により原料のモノマーに選択的に開裂することで、二量体のラセミ化が同時に進行することになる。二量体はモノマーに比べ溶解度が低く照射中に晶出してくる。この際に優先晶出が起きることで反応系全体が不斉増幅される、全く新しい絶対不斉反応系を見出した。

21 年度は、二量化反応の効率、生成物の結晶構造解析、複数の基質での再現性の検証を行い、本手法の一般性と有効性を明らかにすることができた。Br 基を有するエチルエステルの二量体の他に Cl 基を有する基質もコングロメレートを与えることを見出した。22 年度は前年度の結果を受けて、CIET の条件検討を行い、紫外線ランプを用いることで、80%ee を、キセノンランプや太陽光照射で 50%ee の不斉発現と増幅に成功した。さらに本手法をジアステレオ選択的反応に展開し、アミド側鎖に光学活性なフェネチル基を導入し、結晶化を伴いながらの照射により、約 80%de の動的エピ化を伴う優先的結晶化を実現した。

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 2 1 件)

- 1) Two-step Asymmetric Reaction Using the Frozen Chirality Generated by Spontaneous Crystallization, Masami Sakamoto et al, *Org. Lett.*, 2012, 14, 2638-2641, 審査有, DOI: 10.1021/ol301033r
- 2) Photocycloaddition Reaction of Methyl 2- and 3-Chromonecarboxylates with Various Alkenes, Masami Sakamoto et al, *Res. Chem. Intermed.*, 2012, DOI: 10.1007/s11164-012-0656-0, 審査有

- 3) Palladium-catalyzed Mizoroki-Heck type reaction with aryl trialkoxysilanes using hydrazone ligands, Masami Sakamoto et al, *Tetrahedron*, **2012**, 68, 429-432, <http://www.sciencedirect.com/science/journal/00404020/68/2>
- 4) Synthesis of 1,3-Diarylpropenes through Palladium-Catalyzed Mizoroki-Heck and Allyl Cross-Coupling Reactions Using Hydrazones as Ligands, Masami Sakamoto et al, *Eur. J. Org. Chem.*, **2012**, 678-680, 審査有, <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/ejoc.v2012.4/issue/oc>
- 5) Super Flexibility of a 2D Cu-Based Porous Coordination Framework on Gas Adsorption in Comparison with a 3D Framework of Identical Composition: Framework Dimensionality-Dependent Gas Adsorptivities, Masami Sakamoto et al, *J. Am. Chem. Soc.*, **2011**, 133, 10512-10522, 審査有, DOI.org/10.1021/ja201170c
- 6) Palladium-Catalyzed Cyanation of Aryl Bromides Using Phosphine-Free Pyridyl-Hydrazone Ligands, Masami Sakamoto et al, *Heterocycles*, **2011**, 83(1), 163-169, 審査有, <http://www.heterocycles.jp/index.php>
- 7) Kinetic resolution of racemic amines using provisional molecular chirality generated by spontaneous crystallization, Masami Sakamoto et al, *Chem. Commun.*, **2011**, 47, 4267-4269, 審査有, DOI: 10.1039/C1CC00081K
- 8) Hydrazone Promoted Sonogashira Coupling Reaction with Aryl Bromides at Low Palladium Loadings, Masami Sakamoto et al, *Synlett*, **2011**, 1277-1280, 審査有, <https://www.thieme-connect.com/ejournals/toc/synlett>
- 9) Atropisomerism at C-N Bonds of Acyclic Amines: Synthesis and Application to Palladium-Catalyzed Asymmetric Allylic Alkylations, Masami Sakamoto et al, *Eur. J. Org. Chem.*, **2011**, 4540-4542, <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/ejoc.v2011.24/issue/oc>
- 10) Asymmetric photocycloaddition of naphthamide with a diene using the provisional molecular chirality in a chiral crystal, Masami Sakamoto et al, *Photochemical & Photobiological Sciences*, **2011**, 10, 1387-1389, 審査有, <http://pubs.rsc.org/en/journals/journalissues/>
- 11) Asymmetric Intramolecular Cyclobutane Formation via Photochemical Reaction of *N,N*-Diallyl-2-quinolone-3-carboxamide Using a Chiral Crystalline Environment, Masami Sakamoto et al, *Org. Lett.*, **2011**, 13, 6168-6171, 審査有, DOI: 10.1021/ol2028652
- 12) Chiral phosphine-proline amide as organocatalyst in the direct asymmetric aldol reactions, Masami Sakamoto et al, *Tetrahedron: Asymm.*, **2011**, 22, 2026-2030, 審査有, <http://www.sciencedirect.com/science/journal/09574166/22/23>
- 13) ラセミ化優先晶出による不斉の発現と増幅, 坂本昌巳, *化学工業, Chemical Industry*, **2011**, 62, 53-57, 審査有, <http://www.kako-sha.co.jp/>
- 14) 結晶化による不斉の発現と制御: 均一系不斉反応への展開, 坂本昌巳他, *有機合成化学協会誌*, **2010**, 68, 1047-1056, 審査有, <http://www.jstage.jst.go.jp/browse/yukigoseikyokaishi/-char/ja>
- 15) Palladium-Catalyzed Cyanation of Aryl Bromides Using Phosphine-Free Pyridyl-Hydrazone Ligands, Masami Sakamoto et al, *Heterocycles*, **2011**, 83(1), 163-169, 審査有, <http://www.heterocycles.jp/index.php>
- 16) Amidation of alcohols with nitriles under solvent-free conditions using molecular iodine as a catalyst, Masami Sakamoto et al, *J. Oleo Science*, **2010**, 59, 607-613, 審査有, <http://www.jstage.jst.go.jp/browse/jos/-char/ja/>
- 17) Synthesis of cinnamyl ethers from α -vinylbenzyl alcohol using iodine as catalyst, Masami Sakamoto et al, *J. Oleo Science*, **2010**, 59, 549-555, 審査有, <http://www.jstage.jst.go.jp/browse/jos/-char/ja/>
- 18) *N*-Aryl Indole-Derived C-N Bond Axially Chiral Phosphine Ligands: Synthesis and Application in Palladium-Catalyzed Asymmetric Allylic Alkylation, Masami Sakamoto et al, *Tetrahedron: Asymm.*, **2010**, 21, 711-718, 審査有, <http://www.sciencedirect.com/science/journal/09574166/21/6>
- 19) Kinetic resolution of racemic amines using provisional molecular chirality generated by spontaneous crystallization, Masami Sakamoto et al, *Chem. Commun.*, **2011**, 47, 4267-4269, 審査有, DOI: 10.1039/C1CC00081K
- 20) Exclusive Photodimerization Reactions of Chromone-2-carboxylic Esters Depending on Reaction Media, Masami Sakamoto et al, *Org. Lett.*, **2010**, 12, 4435-4437, 審査有, DOI: 10.1021/ol101734k

21) Photodimerization of chromone, Masami Sakamoto et al., *Chem. Commun.*, **2009**, 2379-2380, 審査有, DOI: DOI:10.1039/B822829A

〔学会発表〕(計35件)

- 1) キラルメモリー効果を利用したタンデム不斉反応, 坂本昌巳他, 日本化学会第92春期年会, 2012年3月25日, 東京
- 2) クロモンの光二量化反応を利用したC2キラル不斉配位子の開発, 坂本昌巳他, 日本化学会第92春期年会, 2012年3月25日, 東京
- 3) 2-クロモンカルボン酸誘導体の分子内[2+2]光環化付加反応, 坂本昌巳他, 日本化学会第92春期年会, 2012年3月25日, 東京
- 4) キラルな塩形成によるキノロンアミドの軸不斉の制御とキラルメモリーの創製, 坂本昌巳他, 日本化学会第92春期年会, 2012年3月25日, 東京
- 5) β -アロイルアクリル酸誘導体の光異性化を用いた液晶配向制御, 坂本昌巳他, 日本化学会第92春期年会, 2012年3月25日, 東京
- 6) アキラルなニコチンアミド誘導体とキラルな酸との塩形成による軸不斉制御とキラルメモリーの創製, 坂本昌巳他, 日本化学会第92春期年会, 2012年3月25日, 東京
- 7) イソインドリノン誘導体のラセミ化優先晶出法による完全分割, 坂本昌巳他, 日本化学会第92春期年会, 2012年3月25日, 東京
- 8) CISTを伴う2-クロモンカルボン酸誘導体のジアステレオ選択的光二量化反応, 坂本昌巳他, 日本化学会第92春期年会, 2012年3月25日, 東京
- 9) ラセミ化優先晶出法によるラセミ体スクシンイミドの完全分割, 坂本昌巳他, 日本化学会第92春期年会, 2012年3月25日, 東京
- 10) Photodimerization of Chromone Derivatives and a New Methodology of Chiral Induction Using Preferential Crystallization with Photoracemization, Masami Sakamoto, The 8th Korea-Japan Symposium on Frontier Photoscience, 2011年10月30日, Seoul, Korea
- 11) キラルなキノロンアミドとキラルな酸との塩形成による軸不斉の制御とキラルメモリーの創製, 坂本昌巳他, 第20回有機結晶シンポジウム, 2011年10月20日, 富山市
- 12) ラセミ化優先晶出法による環状イミドおよびアミドの完全分割, 坂本昌巳他, 第20回有機結晶シンポジウム, 2011年10月20日, 富山市
- 13) 鎖状イミドの形成するキラル結晶によるキラルメモリーの創製と不斉反応への応用, 坂本昌巳他, 第20回有機結晶シンポジウム, 2011年10月20日, 富山市
- 14) CIETを伴うクロモンカルボン酸誘導体のエナンチオ選択的な光二量化反応, 坂本昌巳他, 第20回有機結晶シンポジウム, 2011年10月20日, 富山市
- 15) 光ラセミ化優先晶出による不斉発現と増幅, 坂本昌巳他, 2011年光化学討論会, 2011年9月8日, 宮崎
- 16) ベンゾフェノン骨格を有する新規光配向剤の開発, 坂本昌巳他, 2011年光化学討論会, 2011年9月8日, 宮崎
- 17) クロモン誘導体の分子内[2+2]光環化付加反応, 坂本昌巳他, 2011年光化学討論会, 2011年9月8日, 宮崎
- 18) キラルなキノロンアミドとキラルな酸との塩形成による軸不斉の制御とキラルメモリーの創製, 坂本昌巳他, 第61回有機合成化学協会関東支部シンポジウム, 2011年5月22日, 千葉
- 19) 光ラセミ化優先晶出法による不斉の発現, 坂本昌巳他, 日本化学会春期年会, 2011年3月27日, 神奈川
- 20) 芳香族アミドの可逆的不斉制御を利用した不斉反応への展開, 坂本昌巳他, 日本化学会春期年会, 2011年3月27日, 神奈川
- 21) スクシンイミド及びイソインドリノン誘導体のラセミ化優先晶出法による不斉の発現と増幅, 坂本昌巳他, 日本化学会春期年会, 2011年3月27日, 神奈川
- 22) アキラルなキノロンアミドの不斉結晶を利用したタンデム不斉反応, 坂本昌巳他, 日本化学会春期年会, 2011年3月27日, 神奈川
- 23) クロモン誘導体の分子間および分子内[2+2]光環化付加反応, 坂本昌巳他, 日本化学会春期年会, 2011年3月27日, 神奈川
- 24) CISTを伴うエナンチオ及びジアステレオ選択的光二量化反応, 坂本昌巳他, 日本化学会春期年会, 2011年3月27日, 神奈川
- 25) キノロンアミドのキラル結晶を用いたタンデム不斉反応, 坂本昌巳他, 有機結晶シンポジウム, 2010年11月1日, 大阪
- 26) 環状アミド及びイミドのラセミ化優先晶出による不斉の発現と増幅, 坂本昌巳他, 有機結晶シンポジウム, 2010年11月1日, 大阪
- 27) 光ラセミ化—優先晶出による不斉発現, 坂本昌巳他, 有機結晶シンポジウム, 2010年11月1日, 大阪

- 28) Photochemical asymmetric reaction in fluid media using the molecular chirality controlled by spontaneous crystallization, Masami Sakamoto, Pacificchem, 2010年12月17日, Honolulu, Hawaii
- 29) Photodimerization of Chromone Derivatives and a New Methodology of Chiral Induction Using Preferential Crystallization with Photoracemization, Masami Sakamoto, Pacificchem, 2010年12月17日, Honolulu, Hawaii
- 30) 光二量化反応における不斉の自然発現と増幅, 光化学討論会, 坂本昌巳他, 2010年9月8日, 千葉市
- 31) キラルメモリー効果を利用したキノロンアミド誘導体のタンデム不斉反応, 光化学討論会, 坂本昌巳他, 2010年9月8日, 千葉市
- 32) クロモン誘導体と種々アルケンの分子間 [2+2] 光環化付加反応, 光化学討論会, 坂本昌巳他, 2010年9月8日, 千葉市
- 33) ジアステレオ選択的なクロモン誘導体の光二量化反応, 光化学討論会, 坂本昌巳, 2010年9月8日, 千葉市
- 34) 芳香属アミドの光と熱による可逆的エピマー化反応, 坂本昌巳他, 光化学討論会, 2010年9月8日, 千葉市
- 35) Chiral Induction Using Preferential Crystallization with Photodimerization and

Photoracemization, Masami Sakamoto, XXIII IUPAC Symposium on Photochemistry, 2010年7月13日, Ferrara, Italy

〔図書〕(計2件)

- 1) CIAT 法による光学異性体の分離, 坂本昌巳, 光学活性医薬品開発とキラルプロセス化学技術, 第2章, サイエンス&テクノロジー株式会社 pp. 300-318 (2011年).
- 2) Assymetric Reaction Using Molecular Chirality Controlled by Spontaneous Crystallization, In “*Crystallization*”, Masami Sakamoto, Takashi Mino, ed. by Y. Mastai, InTech, ISBN 978-953-51-0581-7, pp. 59-80 (2012年).

6. 研究組織

- (1)研究代表者
坂本 昌巳 (SAKAMOTO MASAMI)
千葉大学・大学院工学研究科・教授
研究者番号：00178576
- (2)研究分担者
なし
- (3)連携研究者
なし