

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 27 年 6 月 19 日現在

機関番号：32684

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2012～2014

課題番号：24590031

研究課題名(和文) 第三アミン及びスルフィドを基盤分子とする1電子移動型不斉有機触媒の創製

研究課題名(英文) Development of Catalytic, Asymmetric One-Electron Transfer Reactions Using Triarylamine- and Arylsulfide-Based Organocatalysts

研究代表者

高波 利克 (Takanami, Toshikatsu)

明治薬科大学・薬学部・教授

研究者番号：40241111

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 4,200,000円

研究成果の概要(和文)：本研究は、これまで殆ど例のない「一電子移動型不斉有機触媒」を開発することを主たる目的として実施したものである。種々検討した結果、ピアリールをもつ不斉芳香族第三級アミンを陽極酸化のメディエーターとして用いると、ベンジルエーテル誘導体の不斉酸化が進行することを見出した。また、関連事項として、光電子移動反応における光増感剤の基盤分子としての有用性が期待されるポルフィリン誘導体の高効率な新規修飾反応及び光化学・電気化学物性の解明についても検討した。

研究成果の概要(英文)：A challenge for developing triarylamine- and arylsulfide-based organocatalysts that can mediate asymmetric, one-electron transfer reactions of various organic molecules, such as alcohols and ethers is described. Among triarylamine and arylsulfide derivatives examined, triarylamines bearing chiral biaryl moieties were found to be a possible effective 'asymmetric, one-electron transfer catalyst,' which could mediate asymmetric oxidation of benzylethers via anodic processes. In addition to these studies, synthesis and physical properties of new porphyrin derivatives, which could be used as an efficient photosensitizer, were also explored.

研究分野：化学系薬学(物理有機化学)

キーワード：不斉芳香族第三アミン 一電子移動 有機触媒 陽極酸化 光電子移動 可視光型増感剤 ポルフィリン  
ン ピナフチルアミン

### 1. 研究開始当初の背景

近年、グリーンケミストリーなどの観点から有機分子触媒に関する研究が注目され、とりわけ、エナンチオ選択的合成反応などの高度な反応制御を行う不斉有機分子触媒の開発は最も活発な研究分野の一つになっている。<sup>1</sup> これまで開発された不斉有機分子触媒には、プロリン系触媒やチオウレア系触媒など多岐にわたり、これらの有機触媒を利用することによりそれぞれ異なる反応様式の不斉反応を達成できることが報告されている。しかしながら、有機反応において重要な反応様式の一つである基質の一電子移動反応(SET)を媒介する不斉有機触媒についてはこれまで殆ど知られていない。<sup>2</sup>

筆者らは、芳香族第三級アミンや芳香族スルフィドが陽極酸化反応<sup>3</sup>において基質と電極との間の酸化的なSETを媒介する一電子移動触媒(mediator)<sup>4</sup>として働くことに着目し、これらの電子移動触媒にキラルなピリアル構造を導入すれば、「一電子移動型不斉有機触媒(Med\*)」を容易に創製できるものと考えた(Fig. 1)。すなわち、Fig. 2に示すように、Med\*の陽極でのSETによって生じた[Med\*]<sup>+</sup>などの活性種が基質(Sub)と反応することによって[Med\* - Sub]<sup>+</sup>などの中間体を生成し、これらの活性な反応中間体からMed\*が再生するとともに生成物(Pro\*)を与えるものと考えた。さらに、Med\*がFig. 1に示すようなキラルな化合物であれば、[Med\* - Sub]<sup>+</sup>などの反応中間体もキラルな化合物となるため、Med\*のキラリティーが効果的に反映された生成物(Pro\*)が生成するものと予測した。

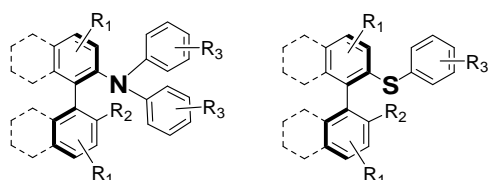


Fig. 1 一電子移動型有機触媒 (Med\*) の基本構造

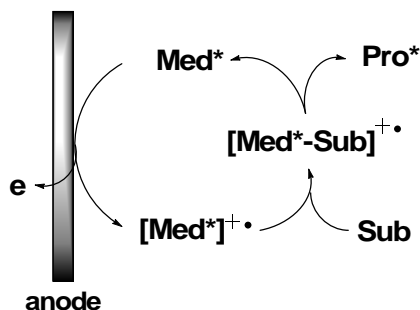


Fig. 2 一電子移動型有機触媒 (Med\*) を用いた不斉反応の概念図

### 2. 研究の目的

本研究は、アルコールやエーテル化合物の不斉酸化を伴う速度論的光学分割などを指標にキラルなピリアル構造をもつ芳香族第三級アミンや芳香族スルフィドの「一電子移動型不斉有機触媒(Med\*)」としての能力の解明を目的として実施する。さらに、これらの研究によって得られる知見に基づいて、従来、あまり例のなかった有機分子触媒を用いた一電子移動過程(SET)を伴う不斉反応の新しい方法論を確立する。また、関連事項として光増感剤の基盤分子となるポルフィリン誘導体の高効率な合成法及びこれらの化合物の光化学・電気化学物性の解明についても検討する。

### 3. 研究の方法

(1) 芳香族第三級アミン及び芳香族スルフィドの「一電子移動型有機触媒(Med\*)」としての能力の評価：本研究目的を達成するためには、「一電子移動型不斉有機触媒」の不斉場をどのように構築するかということに加え、触媒としての安定性を確保することが重要である。そこで、ピリアル構造をもつ不斉芳香族第三級アミン及び芳香族スルフィドを構築し、これら一連の化合物の電気化学的安定性を検討すると共に「一電子移動型不斉有機触媒」としての可能性を検討する。

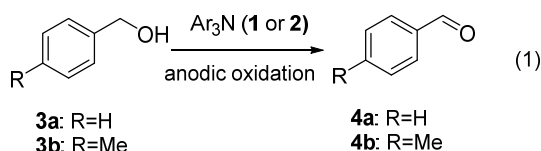
(2) 汎用型ポルフィリン合成素子の開発及び各種ポルフィリン分子の電気化学・光化学物性の解明：本研究では、主に電気化学的手法を電子移動の手段として用いるが、光化学的手法によっても同様の電子移動過程を実現できるはずである。特に可視光を利用した電子移動は簡便であるため、合成化学において注目される方法である。そこで、可視光増感剤としても利用できることが知られているポルフィリン化合物の光化学・電気化学的物性について検討する。また、より効率の高い光増感剤の基盤分子構築を目的として、様々なタイプのポルフィリン化合物の構築を容易にするための新規汎用型ポルフィリン合成素子を開発する。

### 4. 研究成果

(1) 不斉芳香族第三級アミンをメディエーターとして用いる陽極酸化反応：本研究では、「一電子移動型不斉有機触媒」として、当初、キラルな芳香族スルフィドも利用できるものと予想し、これらの化合物の電子移動触媒としての利用について種々検討したが、電気化学的安定性の点で極めて大きな問題があった。そこで、「一電子移動型不斉有機触媒」として、トリアリールアミン誘導体を用いることとし、これらの化合物の電気化学的安定性と酸化力を高める要因、及び導入すべき不斉場などについて検討し、以下の知見を得た。

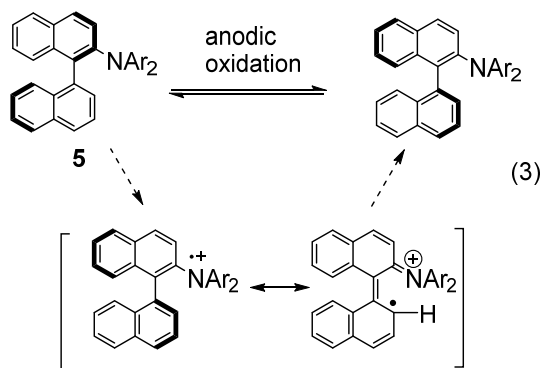
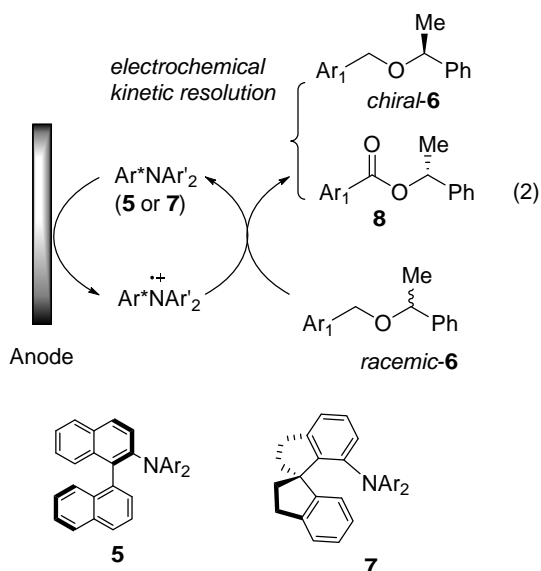
フッ素官能基をもつトリアリールアミンをメディエーターとして用いるアルコールの陽極酸化：トリアリールアミン類が陽極酸

化反応のメディエーターとして利用できることは、従来からよく知られているが、その酸化力は弱く、適用できる基質は *p*-メトキシベンジルアルコールなどの比較的低い酸化電位をもつものに限られ、多くのアルコールの酸化には殆ど利用できなかった。これに対して、CF<sub>3</sub>基を持つトリアリールアミン **1** をメディエーターとして用いると、従来メディエーターとして多用されてきた Br をもつトリアリールアミン **2** では達成できなかったアルコール **3a** や **3b** などの間接陽極酸化が進行することを見出した(式 1)。



Ar <sub>3</sub> N	substrate	yield (%)
<b>1</b>	<b>3a</b>	31
	<b>3b</b>	0
<b>2</b>	<b>3a</b>	0
	<b>3b</b>	0

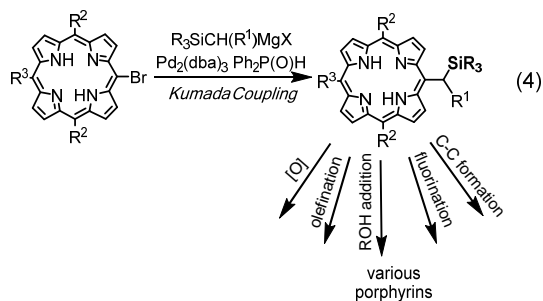
スピロ構造により剛直化された軸不斉をもつピアリール型不斉芳香族第三級アミンの構築と陽極酸化のメディエーターとしての利用：キラルなピアリール構造をもつ芳香族第三級アミン **5** を「一電子移動型不斉有機触媒」として用いてベンジルーエテル **6** の陽極酸化による速度論的光学分割を行ったところ、**6** の間接電解酸化が進行し、5~20% ee 程度で **6** 及び **8** の不斉を誘起することができた(式 2)。この結果は、「一電子移動型不斉有機触媒」という概念が実際に達成できることを示す点では貴重であるが、**6** 及び **8** の鏡像体過剰率はあまり満足できるものではない。



これは、**5** の一電子酸化で生じるカチオンラジカルが式 3 で示されるように異性化し、ラセミ体を生じてしまうためと考えられる。また、実際に **5** を陽極酸化するとラセミ化が徐々に進行することがわかった。そこで、このようなメディエーター自身のエピメリ化を防ぐ目的で、二つのナフチル基をスピロ構造により架橋した芳香族第三級アミン **7** を考案し、この芳香族第三級アミン **7** をメディエーターとして用いた **6** の陽極酸化についてさらに検討中である。

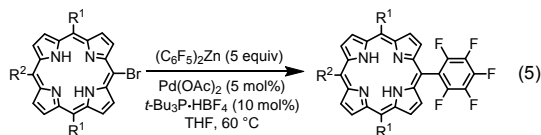
(2) 汎用型ポルフィリン合成素子の開発：以下の 2 種の新規ポルフィリン修飾反応の開発に成功した。<sup>5-7</sup>

**ポルフィリンのシリルメチル化反応**：Pd 触媒存在下、ハロゲン化ポルフィリンと R<sub>3</sub>SiCH<sub>2</sub>MgX とのカップリング反応を行うことにより、シリルメチル基を持つポルフィリンの効率的な合成法の開発に成功した(式 4)。さらに、このシリルメチル基がホルミル基やオレフィンなどの多様な官能基へ容易に変換できることを見出し、シリルメチルポルフィリンが機能性ポルフィリンを構築する上で汎用性に優れた合成素子として利用できることを明らかにした。

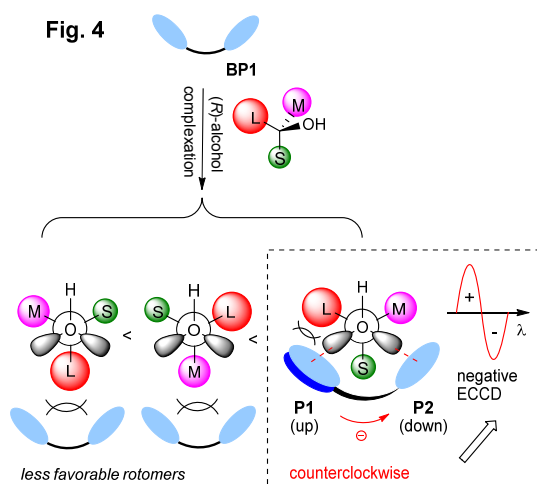
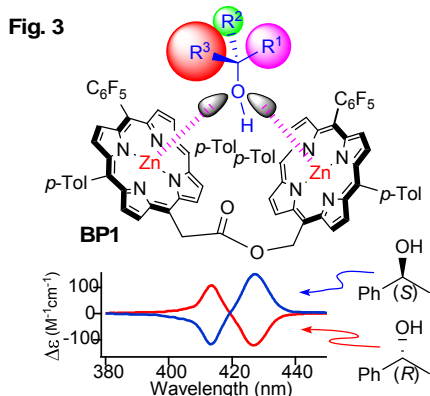


**ポルフィリンへのペンタフルオロフェニル基導入反応**：Pd 触媒存在下、リガンドとして *t*-Bu<sub>3</sub>PH•BF<sub>4</sub> を用い、ハロゲン化ポルフィリンとビス(ポリフルオロフェニル)亜鉛反応剤とのカップリング反応を行うことにより、ペンタフルオロフェニル基などのポリフル

オロフェニル基が導入されたポルフィリンが短時間かつ高収率で得られることを明らかにした(式5)。



(3) 二点配位型対面ポルフィリン二量体分子をキラルプローブとする不斉有機化合物の非破壊的絶対配置決定：アルコールの二つのローンペアを同時に捕捉できる二点配位型対面ポルフィリン二量体分子 **BP1** を設計・構築し、この化合物をキラルアルコールのホスト分子として用いるとゲスト分子の絶対配置に応じた CD スペクトルが得られることを見出した(Fig. 3)。これらの CD スペクトルの符号は、Fig. 4 に示す簡単なワーキングモデルから容易に予測することが出来る。従って、このワーキングモデルと CD スペクトルの符号とを利用するだけで、ゲスト分子の誘導化を施すことなく、キラルアルコールの絶対配置を非破壊的に決定できる新手法の開発に成功した。<sup>8</sup>



## 引用文献

- 丸岡編「進化し続ける有機触媒」化学同人, 2009年; 柴崎編「有機分子触媒の新展開」CMC, 2006年。  
最近、Meggersらによって不斉フォトレドックス Ir 触媒が報告された: E. Meggers, et al. *Nature*, **2014**, *515*, 100.  
鳥居著「有機電解合成」講談社, 1981年; J. Yoshida, et al. *Chem. Rev.* **2008**, *108*, 2265; J. Yoshida, et al. *Org. Biomol. Chem.* **2011**, *9*, 2586. E. Steckhan, et al. *Tetrahedron Lett.* **1979**, 511; T. Shono, et al. *Tetrahedron Lett.* **1979**, 3861; G. I. Nikishin, et al. *Russ. Chem. Rev.* **2009**, *78*, 89; C. R. J. Stephenson, et al. *Chem. Soc. Rev.* **2011**, *40*, 102.  
T. Takanami, et al. *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 10488.  
T. Takanami, et al. *Catalysts*, **2013**, *3*, 839.  
T. Takanami, *Heterocycles*, **2013**, *87*, 1659.  
T. Takanami, et al. *Chem. Commun.* **2015**, DOI: 10.1039/c5cc03303a.

## 5. 主な発表論文等

(雑誌論文)(計4件)

N. Sugita, S. Hayashi, F. Hino, T. Takanami, Palladium-catalyzed Kumada Coupling Reaction of Bromoporphyrins with Silylmethyl Grignard Reagents: Preparation of Silylmethylsubstituted Porphyrins as a Multipurpose Synthone for Fabrication of Porphyrin Systems, *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 10488 - 10497 (Featured Article). (査読有)

DOI: 10.1021/jo302122f

N. Sugita, S. Hayashi, S. Ishii, T. Takanami, Palladium-Catalyzed Polyfluorophenylation of Porphyrins with Bis(Polyfluorophenyl)-zinc Reagents, *Catalysts*, **2013**, *3*, 839 - 852. (査読有)

DOI:10.3390/catal3040839

T. Takanami, Functionalization of Porphyrins Through C-C Bond Formation Reactions with Functional Group-Bearing Organometallic Reagents, *Heterocycles*, **2013**, *87*, 1659 - 1689. (査読有)

DOI: 10.3987/REV-13-775

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**, DOI: 10.1039/c5cc03303a. (査読有)

(学会発表)(計21件)

S. Hayashi, K. Iso, J. Matsumoto, F. Hino, T. Takanami, An Efficient One-Pot Preparation of Asymmetric Bifunctional Porphyrins: Direct Access to *meso* Activated Alkenyl-Substituted *meso*-Formylporphyrins,

The 20th International Kyoto Conference on New Aspects of Organic Chemistry (IKCOC-12), 2012/11/15, Rihga Royal Hotel Kyoto, Kyoto, Japan

林 賢、高波利克、フッ素官能基を持つ対面型ポルフィリン二量体の超分子円二色性を利用する化合物の非破壊的絶対配置決定、第 10 回次世代を担う有機化学シンポジウム、2012/5/11、大阪大学銀杏会館、大阪府吹田市

杉田典昭、林 賢、高波利克、ハロゲン化ポルフィリンと  $R_3SiCH_2MgX$  との Pd 触媒熊田クロスカップリングによるシリルメチルポルフィリンの合成およびその変換反応、第 38 回反応と合成の進歩シンポジウム、2012/11/5、タワーホール船堀、東京都江戸川区

杉田典昭、林 賢、高波利克、Pd 触媒を用いたハロゲン化ポルフィリンと  $R_3SiCH_2MgX$  との熊田カップリング：シリルメチルポルフィリンの合成、日本薬学会第 132 年会、2012/3/29、北海道大学、札幌市

杉田典昭、土屋育巳、林 賢、高波利克、官能基許容性 Grignard 試薬との Pd 触媒熊田クロスカップリングによるポルフィリンの新規修飾反応、第 39 回反応と合成の進歩シンポジウム、2013/11/6、九州大学医学部百年講堂、福岡

川村龍太、土屋香代子、林 賢、高波利克、*meso*-プロモポルフィリンとチオールとの無触媒カップリング反応、第 65 回有機合成化学協会関東支部シンポジウム、2013/5/18、新潟薬科大学、新潟市

杉田典昭、土屋育巳、林 賢、高波利克、官能基許容性 Grignard 試薬とのクロスカップリングを用いるポルフィリンの新規修飾反応、日本薬学会第 133 年会、2013/3/29、パシフィコ横浜、横浜市

川村龍太、土屋香代子、林 賢、高波利克、*meso*-プロモポルフィリンと硫黄化合物との無触媒カップリング反応、日本薬学会第 133 年会、2013/3/29、パシフィコ横浜、横浜市

大村慶一、酒井瑞希、小島恵子、林 賢、高波利克、フッ素官能基をもつトリアルールアミンをメディエーターとして用いるアルコールの陽極酸化反応、日本薬学会第 133 年会、2013/3/29、パシフィコ横浜、横浜市

川村龍太、土屋香代子、林 賢、高波利克、プロモポルフィリンとイオウ化合物との無触媒カップリング反応、第 3 回 CSJ 化学フェスタ 2013、2013/10/23、タワーホール船堀、東京都江戸川区

林 賢、四倉未来、酒井瑞希、高波利克、二点配位型ポルフィリン二量体の構築とその超分子 CD 励起子キラリティー法への応用、第 40 回反応と合成の進歩シンポジウム、2014/11/11、東北大学川内萩ホー

ル、仙台市

杉田典昭、山崎大輔、林 賢、高波利克、ポルフィリン環への効率的なトリフルオロメチル基導入法の開発、第 68 回有機合成化学協会関東支部シンポジウム、2014/11/30、新潟大学、新潟市

杉田典昭、石井佐和、林 賢、高波利克、ポルフィリン環への効率的  $C_6F_5$  基導入法の開発とビス(ポルフィリン)型キラルプローブ構築への応用、第 58 回日本薬学会関東支部大会、2014/10/4、昭和薬科大学、東京都町田市

杉田典昭、土屋育巳、林 賢、高波利克、官能基許容性 Grignard 試薬との Pd 触媒熊田クロスカップリングによるポルフィリンの新規修飾反応、第 58 回日本薬学会関東支部大会、2014/10/4、昭和薬科大学、東京都町田市

酒井瑞希、林 賢、高波利克、二点配位型ポルフィリン二量体をキラルプローブとして用いるアルコールの絶対配置決定、第 58 回日本薬学会関東支部大会、2014/10/4、昭和薬科大学、東京都町田市

杉田典昭、林 賢、高波利克、ハロゲン化ポルフィリンと第三級シランとのカップリングによるシリルポルフィリンの合成、日本薬学会第 134 年会、2014/3/29、熊本市総合体育館、熊本市

石井佐和、杉田典昭、林 賢、高波利克、ペンタフルオロフェニル基を持つポルフィリン二量体の効率的構築とその超分子 CD 励起子キラリティー法への応用、日本薬学会第 134 年会、2014/3/29、熊本市総合体育館、熊本市

杉田典昭、土屋育巳、石井佐和、林 賢、高波利克、ハロゲン化ポルフィリンとビス(ポリフルオロフェニル)亜鉛反応剤とのカップリングによる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 134 年会、2014/3/29、熊本市総合体育館、熊本市

酒井瑞希、林 賢、高波利克、V 形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 134 年会、2014/3/29、熊本市総合体育館、熊本市

杉田典昭、山崎大輔、林 賢、高波利克、ポルフィリン環への高効率的  $CF_3$  基導入法の開発、日本薬学会第 134 年会、2014/3/29、熊本市総合体育館、熊本市

② 林 賢、杉田典昭、石井佐和、高波利克、ビス(ポリフルオロフェニル)亜鉛反応剤とポルフィリンとのカップリング反応：ポリフルオロフェニルポルフィリンの合成、第 37 回フッ素化学討論会、2014/10/31、大阪府立男女共同参画・青少年センター（ドーンセンター）、大阪市

〔図書〕(計 1 件) 日本薬学会編(編集委員：入江徹美、四宮一総、高波利克、中山尋量)、物理系薬学 I (スタンダード薬学シリーズ

II-2):物質の物理的性質、東京化学同人、2015、  
総ページ数 383.

〔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

高波 利克 (TAKANAMI Toshikatsu)

明治薬科大学・薬学部・教授

研究者番号：40241111