

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 28 年 5 月 20 日現在

機関番号：10101

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2013～2015

課題番号：25410105

研究課題名(和文) 光による分子活性化を活用した高立体選択的有機分子構築手法の開発

研究課題名(英文) Investigation on highly stereoselective preparation of organic molecules by means of photochemical activation

研究代表者

新井 則義 (Arai, Noriyoshi)

北海道大学・工学(系)研究科(研究院)・准教授

研究者番号：80282721

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,900,000円

研究成果の概要(和文)： 右手と左手の関係にある化合物(=キラル化合物)のうち望む一方のみ(=光学活性体)を選択的に合成する技術の開発は、有機合成化学における主要テーマの一つであり、特に医薬品の開発などにおいてその需要は大きい。筆者らは、一般的方法では合成の難しい特異な分子骨格を一気に構築できる光化学反応において、その技術開発を行った。反応を司る触媒を独自に設計し、安価な市販試薬から数工程で所望の触媒を合成する経路の開発に成功し、その性能評価を行った。改善の余地はあるものの、満足し得るレベルでキラル化合物の作り分けに成功し、今後、触媒分子の改良によりさらなる発展が期待できる成果を得た。

研究成果の概要(英文)： It is an important research area to develop new methods for preparation of one of mirror image compounds (chiral compound) selectively. There is growing demand for such technology especially in pharmaceutical chemistry. We investigated on creation of a novel and original molecular photo catalyst, which makes it possible to build up complex compounds hardly accessible by conventional methods. We made a synthetic plan for the photo catalyst starting from readily available commercial chemicals, to succeed in preparation of the novel catalyst. We estimated the performance of the catalyst, to find the catalyst shows acceptable level of selective synthesis of chiral compounds, though there remained room for improvement. We are going to make further progress by modification of the molecular structure of the catalyst.

研究分野：有機合成化学

キーワード：有機合成化学 光反応 不斉合成 分子触媒 立体選択的合成

1. 研究開始当初の背景

右手と左手の関係にある化合物 (=キラル化合物) のうち一方のみ (=光学活性体) を選択的に合成する技術の開発は、有機合成化学における主要テーマの一つである。光学活性体は、医薬品を中心に年々その重要性を増しており、特に近年では世界で承認されたキラルな構造をもつ合成医薬品の 70%が光学活性体となっており、ラセミ体 (=光学活性体の 1 : 1 混合物) での承認は 30%にすぎない[キラルテクノロジーの進展, シーエムシー出版]。

一方、光化学反応は通常行われる熱的反応では不可能な分子変換を実現でき、特異な分子骨格を一気に構築できることから、古くより活発に研究が行われてきた。しかしながら、そのほとんどはラセミ体での合成であり、少数ながら行われていた光学活性体の合成例は、反応基質中にキラリティーを誘起する不斉補助基を予め導入しておくジアステロ選択的反応であった。この方法では高い選択性が得られる場合はあるものの、基質と等量以上の不斉補助基が必要となる。また、この不斉補助基はしばしば高価であるため、反応後に回収して再利用することが一般には行われる。そのため、このようなデメリットを解消できる不斉分子光触媒 (=不斉光増感剤) の開発が強く望まれてきたが、選択性の点では芳しい結果は得られていなかった [Inoue, Y. *Chem. Rev.* **1992**, *92*, 741.]。これら 2 つの手法の模式的な比較を図 1 に示した。

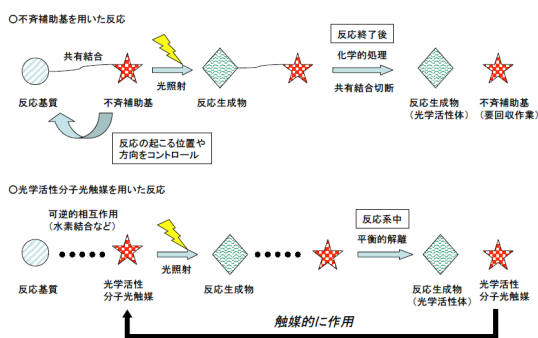


図1 反応の模式図

このような状況下、本研究課題開始時点より少し前、McMillan らは光学活性アミンとアルデヒドから可逆的に生成するエナミンの光酸化反応を利用したエナンチオ選択的アルキル化反応を報告し [Science, **2008**, *322*, 77.]、後続研究が年を追うごとに飛躍的に伸びてきており、世界的にこの研究分野の重要性は増して来つつある状況であった。

2. 研究の目的

Bach らはシクロヘキサントリカルボン酸から誘導される剛直な構造をもつ光学活性分子光触媒が、いくつかの光化学反応において高いエナンチオ選択性を発現することを報告した [Angew. Chem. Int. Ed. **2009**, *48*, 6640.]。彼らの研究は、反応基質と触媒の間

の水素結合を利用している点で McMillan らのアプローチと異なるものである。ただしこの触媒には、結合の回転に由来する自由度があり選択性を低下させる一因となっていることに加えて、原料のシクロヘキサントリカルボン酸が極めて高価であるという、汎用化するには致命的な欠点がある。そこで申請者は、これまで報告してきた不斉触媒反応、および光化学反応に関する知見を踏まえ [Angew. Chem. Int. Ed. **2008**, *47*, 1770; Tetrahedron Lett. **2010**, *51*, 1273.]、安価に入手可能な原材料から出発し、高度な立体制御が可能な分子光触媒を創製することを目的に、全く異なる構造的長を有する新規不斉分子光触媒を着想した。模式的な比較を図 2 に示した。

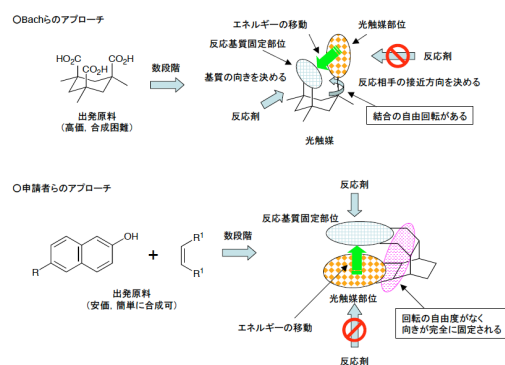


図2 申請者らによる光学活性分子光触媒の着想

このように分子の自由度を抑制することで、高い立体選択性の発現が期待でき、また、触媒自体は安価な原料から数段階で合成可能と考えられる。

研究期間内に以下のことを明らかにすることを目標に研究を遂行することとした。まず、上に述べた新規光学活性分子光触媒の合成ルートを確認する。これについては、既知反応に若干の改良を加えることで可能であると考えており、安価な市販試薬からのベストな合成ルートを確認する。次に、本分子光触媒の構造と性能の関係について明らかにする。本触媒は上記図 2 に示したように、反応基質固定部位と光触媒部位の 2 つの反応点を持ち、いくつかの組み合わせが考えられる。いかなる組み合わせにおいて最良の結果が得られるかを明らかにする。

光学活性化合物の触媒的な合成手法はこの 20 年ほどの間に飛躍的な進歩を遂げたが、それらの多くは金属触媒による分子活性化によるものである。これに対し、本研究は独特な反応生成物が得られる光化学反応を分子の活性化に利用する点に大きな特色がある。このような研究は、上述の McMillan らの報告以降、後続研究が盛んになってきたが、共有結合の形成を伴わないアプローチは上記 Bach の例の他数例が報告されているにすぎない。申請者らのアプローチは市販品から簡単に合成できる化合物で高度に分子配置を規制するという分子デザインにおいて極めて独創的で他に類似化合物の類を見な

いもので、この実現による学術的意義は大きい。本触媒の開発により、これまでラセミ体での合成しかできなかったさまざまな化合物が光学活性体として得られるのはもちろんのこと、それらの化合物は通常行われる熱的反応では合成不可能な光化学特有のものであり、材料化学、創薬化学等、光学活性化合物の需要の大きい分野への波及効果は極めて大きいと考えられる。

3. 研究の方法

まず、ナフタレン誘導体と活性ジエノフィルとの Diels-Alder 反応を基軸としたベンゾビシクロ[2.2.2]オクタン骨格（前頁図 2 における本触媒のフレーム部分）の構築と、官能基部分（図 2 の楕円で表示した部分）の変換について検討し、研究 1 年目以内を目標として本触媒の合成ルートを確立することとした。研究 2 年目以降では、触媒の反応基質固定部位、および光触媒部位を適宜変えながら、主にアミド類など水素結合を形成しやすい反応基質との間で光化学反応を行い、基質と触媒との相性を明らかとし、さらに反応条件の最適化を行う計画を立てた。

平成 25 年度の研究においては、光学活性分子光触媒の合成ルートを確立した。具体的な合成計画を図 3 に示す。ルート探索に要する時間を可能な限り短縮するため、既知の反応に若干改良を加えることで合成を実施した。

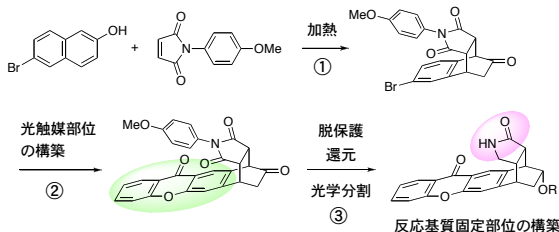


図 3 光学活性分子光触媒の合成計画

(1) ナフタレンの脱芳香化を伴う Diels-Alder 反応

分献[Takeda, K. et al. *Tetrahedron* **1970**, *26*, 1435.]で 6-ブロモ-2-ナフトールと無水マレイン酸の反応が高エンド選択的に進行することが報告されており、これを参考に行った。無水マレイン酸に代えて上記のマレイミドを用いても反応は進行することが予想され、実際反応は進行したものの、立体選択性が期待どおりでなかったため、異性体を分離し先へ進めた。

(2) 光触媒部位の構築

(1)で構築した基本骨格に対し、その後芳香族エーテル化 [Beller, M. *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 1851.]と Friedel-Crafts 反応を行い、光触媒部位を構築した。この段階は類似例が多数知られているので、それらを参考に実施した。

(3) 反応基質固定部位の構築

そこからさらに、数段階の官能基変換と光学分割を経て反応基質固定部位を構築し、目

的とする分子光触媒を得た。最も困難が予想されるのは光学分割の過程であるが、初期検討のための少量サンプルを得るためには光学活性化合物分離用カラムを用いたクロマトグラフィーにより対応することを考えており、カラム購入のための費用を計上した。

平成 26 年度以降の研究においては、前年度に合成を完了した光学活性分子光触媒を用いた光化学反応を実施し、本触媒の性能評価を行った。図 4 に反応の模式図を示した。

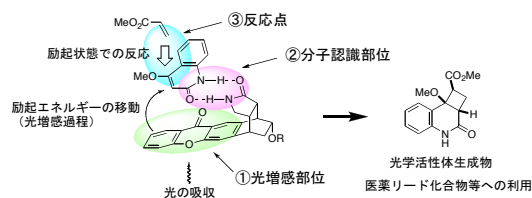


図 4 光学活性分子光触媒を用いた反応の模式図

(1) 光増感部位

基本的には図に示すキサントンを用いることとし、反応結果によってはフルオレノン、ベンゾフェノン等、他の増感部位を導入する計画とした。図 3 に示したように様々な増感部位の導入に対応可能な柔軟性のある合成計画であるため、そのような変更には全く支障はない。

(2) 分子認識部位

アミド間の水素結合を利用する計画であるが、変更の必要が生じた際の対応については(1)と同様である。

(3) 反応

行う反応は多岐にわたるが、典型的には図のようなアミド基質とアルケンとの[2+2]型付加環化を検討することとした。

これらを遂行するにあたり、各種試薬、溶媒が必要であるので、その購入費を計上した。光反応を行うにあたっては、可能であれば(1)光増感部位の吸収波長に相当する光のみを照射してそのみを励起し、他の分子は光を吸収しないことが好ましい。そのためには単色波長照射が可能な光反応装置の利用が必須であり、その購入費を計上した。

4. 研究成果

(1) 新規光学活性分子光触媒の合成およびその性能評価

平成 25 年度の研究において、本研究課題における根幹部分となる光学活性分子光触媒の合成ルートを確立した。具体的な合成ルートの概略は以下のとおりである。まず、文献[Takeda, K. et al. *Tetrahedron* **1970**, *26*, 1435.]の方法に従い、市販品として容易に入手可能な 6-ブロモ-2-ナフトールと N-アリールマレイミドの Diels-Alder 反応によって分子光触媒の基本骨格を構築した。この分子変換は当初予測していたよりも立体選択性に乏しかったが、異性体を分離することに成功し、目的化合物を得ることができた。次に、臭素の結合部位を足がかりとした芳香族エーテル化と、それに続く分子内 Friedel-Crafts 反応により、光触媒機能を司

るキサントロン部位を構築することに成功した。この分子変換を効率よく実現するにあたっては、適切な保護基の選択が必須であったが、種々検討を重ねた末に理想的な組み合わせを見出すことができた。さらに、マレイミド部位を部分還元し、水素結合によって反応基質の向きを固定する役割を果たすラクトムとすることで、キラル分子光触媒のラセミ体の合成を完了した。将来的には、優先晶出法等で分子光触媒の光学活性体の量的供給を確保する必要もあるが、分子光触媒自体の構造検討を行う現段階においては数十ミリグラム程度で差し支えないため、このものを分取用キラルカラムで光学分割し光学活性分子光触媒の合成を完了した。このように、市販品として入手可能な化合物から7工程をもって、目的とする光学活性分子光触媒（第一世代）の合成ルートを確立することに成功した。

平成26年度の研究においては、平成25年度の研究で確立した合成ルートに基づき光学活性分子光触媒（第一世代）の継続的合成を推進すると同時に、本光学活性分子光触媒を用いたエナンチオ選択的環状骨格構築反応の初期検討を行った。今回新たに合成した光学活性分子光触媒の能力を評価するうえにおいては、報告例のある反応系に対して本触媒を適用し、結果を比較することが好適と考え、Bachらによるキノロン誘導体の分子内[2+2]付加環化反応に着目した[Bach, T. et al. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 6640.]. 筆者らが合成した光学活性分子光触媒の光増感部位はBachらが用いているものと同一であり、同様な光触媒作用により反応が進行することが期待されると同時に、そこでのエナンチオ選択性を比較することで、筆者らの触媒の反応基質認識能がどの程度であるかを評価できることがその理由である。そこで実際に、当該論文中でBachらが用いているのと同じ反応基質を合成し、彼らの条件に倣い反応を行ったが、ここで、本助成金により購入した光反応装置を用いることで、彼らと同様に単色光による実験を行うことができた。予想される2種類の化合物（straight型, cross型）が合わせて70%の収率で生成し、光学純度はそれぞれ3% eeと1% eeであった。期待に反しエナンチオ選択性が非常に低い結果となったが、これは、筆者らの分子光触媒では、分子認識部位と光増感部位との空間がやや広く、当初の見積もり以上にその空間での反応が進行してしまったことに起因するものと原因分析し、これを反映した改良型光学活性分子光触媒（第二世代）の合成と性能評価を最終年度で検討することとした。

平成27年度の研究において、第二世代の分子光触媒では、分子認識部位と光増感部位との空間を狭め、かつ両者がほぼ平行に配置されるよう分子設計を行い、スピロ骨格のキラリティーを利用することとした。文献既知

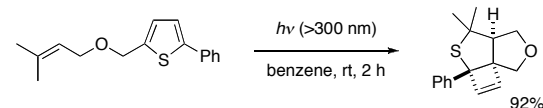
の1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン誘導体[Aono, T. et al. *Chem. Pharm. Bull.* **1978**, *26*, 1511.]から3段階で目的化合物をラセミ体として合成することに成功し、光学活性カラムを用いた中圧クロマトグラフィーにて光学分割した。こうして、光学純度86% eeにて光学活性体の第二世代分子光触媒を入手し、第一世代の触媒の評価に用いたのと同様な方法で性能評価を行った。その結果、予想される2種類の化合物（straight型, cross型）が合わせて95%の収率で生成し、光学純度はそれぞれ38% eeと46% eeであった。用いた触媒の光学純度が86% eeであったので、これを100% eeに外挿すると生成物の光学純度はそれぞれ53% eeと44% eeと算出される。Bachらの結果には及ばないものの、前年度の結果を大きく上回る結果が得られ、筆者らの分子設計が妥当であったことが実証された。また、筆者らの触媒はBachらのそれと比べ、分子設計に柔軟性があるため、改良が容易で、さらなる選択性の向上も期待できるうえに、光学活性分子光触媒の構造的多様性への突破口となるものと考えている。この成果については論文投稿準備中である。

(2) 五員環ヘテロ芳香族化合物の新規光化学反応の開拓

(1)で述べた新規光学活性分子光触媒を適用する反応系を探索する過程において、いくつかの五員環ヘテロ芳香族化合物が、これまで全く知られていない新規な挙動を示すことを予期せず発見した。

① チオフェン類の新規骨格転位反応

チオフェン類は4炭素合成ユニットとしてフラン類などと共に合成化学的に活用されているが、光化学反応に利用されることは少なく、これまで[2+2]型付加環化反応などが主に知られている程度であった。筆者らは、分子内にアルケン部位を有する α -アリールチオフェン類に対して紫外光を照射すると特異な環化反応が起こり、これまででないタイプの三環性化合物を高収率で与えることを見出した。

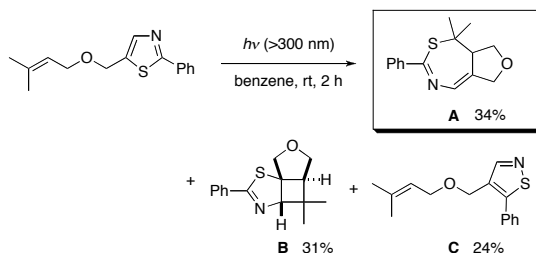


このような構造の化合物を他の方法で得ることは極めて困難であり、今後医薬や農薬等の新しいリード化合物としての期待が持てる。

② チアゾール類の新規骨格再構築反応

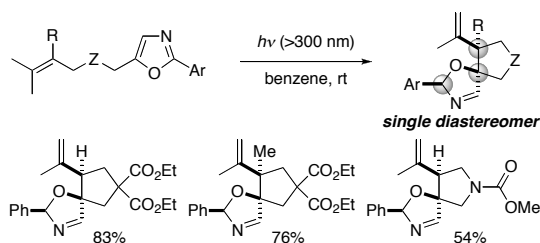
チッ素、硫黄を含む複素環は、医薬、農薬等の部分構造として頻繁に含まれることから、その構築法に対する需要は大きい。そこで筆者らは、①に示したチオフェンの反応に着想を得て、チアゾール類を起点とした新たな光分子変換手法を開発した。5位にアルケニル側鎖を有する2-フェニルチアゾールのベンゼン溶液をパイレックス製容器に入れ、

高圧水銀ランプを用いて室温で光照射を行ったところ、既知の反応から予想される[2+2]生成物**B**、異性化生成物**C**の他に、結合生成と骨格組み替えと経由したチアゼピン誘導体**A**が得られることを見出した。収率には改善の余地があるが、チアゾール類の新規骨格再構築反応として極めて興味深い。



③ オキサゾール類の新規高立体選択的環化反応

オキサゾールの4位および5位で脱芳香化を伴いながら炭素-炭素結合形成を行うことができれば、元々オキサゾール環であった部分が保護された1,2-アミノアルコールとなる。1,2-アミノアルコールは、医薬品等をはじめとするさまざまな有機化合物中に広く含まれる構造であり、炭素環形成と同時にその等価ユニットを構築できることは合成化学的に意義深い。



図に示すオキサゾール誘導体のベンゼン溶液に対して、パイレックス容器中で高圧水銀ランプを用いて紫外光照射を行ったところ、1,6-水素移動を伴った環化反応が進行し、スピロ環状化合物が単一のジアステレオマーとして良好な収率で得られることを見出した。本反応は、種々のリンカー部位を有する基質に対して適用することができ、優れた立体選択性で対応するスピロ環状化合物を与えた。高度に置換されたシクロペンタン環やピロリジン環を立体選択的に構築する手法として有用である。

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 6件)

① 新井則義・大熊毅, 光による分子活性化を利用した含ヘテロ多環系骨格構築手法の開発, 有機合成化学協会誌, 査読有, 74巻, 2016, pp. 360-371.

<http://doi.org/10.5059/yukigoseikyokaishi.74.360>

② Arai, N.; Mizota, M.; Okuma, T., Novel Intramolecular Cyclization-Skeletal Reorganization of 2-Arylthiazoles under Photoirradiation, Heterocycles, 査読有, Vol. 90, 2015, 607-616.

[http://doi.org/10.3987/COM-14-S\(K\)8](http://doi.org/10.3987/COM-14-S(K)8).

③ Arai, N.; Mizota, M.; Okuma, T., Stereoselective Preparation of Spiro[4.4] Cyclic Compounds by the Photochemical Activation of Oxazoles, Organic Letters, 査読有, Vol. 17, 2015, pp. 86-89.

<http://doi.org/10.1021/ol5032848>.

④ Arai, N.; Saruwatari, Y.; Isobe, K.; Ohkuma, T., Asymmetric Hydrogenation of Quinoxalines, Benzoxazines, and a Benzothiazine Catalyzed by Chiral Ruthenabicyclic Complexes, Advanced Synthesis & Catalysis, 査読有, Vol. 355, 2013, pp. 2769-2774.

<http://doi.org/10.1002/adsc.201300604>.

⑤ Arai, N.; Sato, K.; Azuma, K.; Ohkuma, T., Enantioselective isomerization of primary allylic alcohols into chiral aldehydes with the tol-binap/dbapen/ruthenium(II) catalyst, Angewandte Chemie, International Edition, 査読有, Vol. 52, 2013, pp. 7500-7504.

<http://doi.org/10.1002/anie.201303423>.

⑥ Arai, N.; Satoh, H.; Utsumi, N.; Murata, K.; Tsutsumi, K.; Ohkuma, T., Asymmetric Hydrogenation of Alkynyl Ketones with the η^6 -Arene/TsDPEN-Ruthenium(II) Catalyst, Organic Letters, 査読有, Vol. 15, 2013,

pp. 3030-3033.

<http://doi.org/10.1021/ol4012184>

〔学会発表〕（計 6 件）

① 宇佐見宙樹・新井則義・大熊毅，オキサゾールの光活性化を活用した立体選択的ピロリジジン骨格構築手法の開発検討，日本化学会北海道支部 2016 夏季研究発表会，2016 年 7 月 23 日，室蘭工業大学（室蘭市）

② Noriyoshi Arai，Generation of Molecular Complexity by Photochemical Activation of 5-Membered Heteroaromatics，18th Malaysian International Chemical Congress，2014 年 11 月 3 日，Putra World Trade Centre (Kuala Lumpur, Malaysia)（招待講演）

③ 溝田萌・新井則義・大熊毅，オキサゾール類およびチアゾール類の光活性化を利用した新規分子内環化反応，日本化学会北海道支部 2014 年夏季研究発表会，2014 年 7 月 12 日，苫小牧工業高等専門学校（苫小牧市）（優秀講演賞受賞）

④ 新井則義・溝田萌・大熊毅，光照射による 2-アリアルチアゾール類の新規分子内環化-骨格組み替え反応，日本化学会第 94 春季年会，2014 年 3 月 27 日，名古屋大学（名古屋市）

⑤ 溝田萌・新井則義・大熊毅，オキサゾール類の光活性化を利用した高立体選択的環化反応，日本化学会第 94 春季年会，2014 年 3 月 27 日，名古屋大学（名古屋市）

⑥ 溝田萌・田中皓一朗・新井則義・大熊毅，チオフェン類の光活性化を利用した新規炭素縮環系骨格構築手法の開発，日本化学会北海道支部 2013 年夏季研究発表会，2013 年 7 月 20 日，北見工業大学（北見市）

〔図書〕（計 1 件）

大熊毅・新井則義，丸善，有機合成実験法ハンドブック 第 2 版，2015，25.1.4，pp. 852-859.

〔その他〕

ホームページ等

<http://labs.eng.hokudai.ac.jp/laborgsynth>

6. 研究組織

(1) 研究代表者

新井 則義 (ARAI, Noriyoshi)
北海道大学・工学研究院・准教授
研究者番号：80282721