

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 28 年 6 月 1 日現在

機関番号：14603

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2013～2015

課題番号：25870437

研究課題名(和文) イオン液体分子の構造を利用した高選択的不斉光反応の開発

研究課題名(英文) Development of highly selective asymmetric photoreactions controlled by the structure of ionic liquids

研究代表者

西山 靖浩 (NISHIYAMA, Yasuhiro)

奈良先端科学技術大学院大学・物質創成科学研究科・助教

研究者番号：00581430

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,300,000円

研究成果の概要(和文)：本研究では、構造を任意に制御できるイオン液体の特性に注目し、キラルなイオン液体を利用した高選択的不斉光反応を目指した。メントール誘導体を不斉補助基とした不斉光反応を参考にし、イミダゾリウム基とメンチル基をカチオン部に持つイオン液体を種々合成したが、不斉誘導は起こせなかった。一方、メンチル基を有するアンモニウム塩を用いた場合、4級化によるイオン液体化は達成できなかったが、1級アンモニウム塩において不斉誘導が達成できた。さらに、この時の主生成物のキラリティーは同じ1級のメンチルアミンを用いた時に得られた主生成物のキラリティーとは逆のキラリティーを有するという興味深い結果が得られた。

研究成果の概要(英文)：In this research, we aimed for the highly enantioselective photoreaction by using chiral ionic liquids, which structure can be controlled as desired, as chiral template. Because menthol derivatives as chiral auxiliaries successfully proceed the highly diastereoselective photoreactions, we synthesized the chiral ionic liquid possessing both the menthyl group and imidazolium group; however, no chiral induction was observed. In case of the ammonium salt having the menthyl group, chiral ionic liquids could not be synthesized. On the other hand, the primary ammonium salt having the menthyl group can cause the enantioselective photoreaction. Furthermore, the chirality of the obtained major product is different from the chirality of the major product obtained by the primary menthyl amine. This result means the functional group of chiral template can control the product chirality although the product chirality is usually controlled by the chirality of chiral template.

研究分野：有機光化学

キーワード：イオン液体 不斉光反応 キラルテンプレート キラリティー制御 メンチル基 イミダゾリウムカチオン アンモニウムカチオン アニオン交換

1. 研究開始当初の背景

光反応は、熱反応とは異なった立体選択性と位置選択性を持ち広範囲な温度で適用可能であるとともに、光照射のみで反応が進行することから、アトムエコノミー且つクリーンな反応と言える。特に不斉光反応は、不斉熱反応と相補的な特徴を持つ不斉合成法として研究が進められている。しかしながら、特にエナンチオ区別不斉光反応においては励起状態活性種の反応性が著しく高い上に短寿命であることからその制御が困難となり、高い立体あるいは位置選択性が達成されていない問題点がある。

一方、近年のグリーンケミストリーの観点から、環境と効率の両立が求められている。代表者はこれまでに環境調和型媒体として知られている超臨界二酸化炭素を反応媒体とする不斉光反応を世界に先駆けて検討し、有機溶媒中よりも高い選択性を達成してきた(*J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 7526; *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 5681)。さらに、近年新たな反応媒体としてイオン液体も注目を集めている。イオン液体は蒸気圧が低く揮発性であり、不燃性であるなどの環境調和型特性に加え、カチオンとアニオンを任意に組み合わせることができる特性を有している。

既に、イオン液体中における熱あるいは光反応の研究が進められているが(例えば T. Welton et al. *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 3508)、イオン液体を不斉光反応場として利用した例は単純な光異性化と光二量化的二例のみであり且つ有機溶媒中の結果と比較しても低い選択性しか得られていなかった(W. Armstrong et al. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 335; G., Fukuhara et al. *Org. Bio. Chem.* **2011**, *9*, 7105)。さらに、イオン液体によっては有機溶媒や水と混和しないので、反応後に分離回収を行えば再利用可能なはずであるが、不斉光反応では再利用の検討すらされていないという現状があり、更なる研究が望まれている分野であった。

2. 研究の目的

本研究課題では構造を任意に制御できるイオン液体に注目し、まずは、目的の光反応の進行のために、適切に構造をチューニングしたキラルなイオン液体の新規合成を達成することを目的とした。その後、合成した新規キラルイオン液体を、反応基質との間で働く強いイオン相互作用を利用した疑似不斉補助基ならびに不斉反応場を提供する反応溶媒として利用することとした。光反応について詳細な検討を行い、必要に応じて適宜イオン液体の構造をチューニングしていくことで、これまで高い選択性を発現することが困難であった不斉光反応においても、高い立体選択性を導くことが可能となる手法を確立することを目的とした。(図 1)。

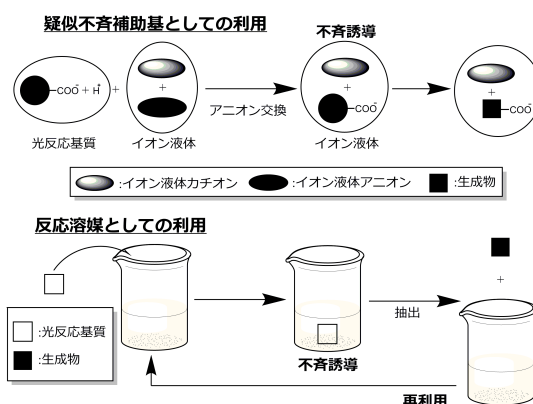


図 1 イオン液体を利用した光反応での不斉誘導

目的達成のために、より汎用性のある検討としてこれまでの報告例よりはるかに難易度の高い分子間[2+2]不斉光付加環化反応をモデル反応とし、特に超分子的な利用に注力することとした。

アニオン部位を有する基質とキラルイオン液体のカチオン部との間で、非共有相互作用の中で最も強い相互作用であるイオン間相互作用を利用した錯体を形成させる。この錯体を利用した超分子型エナンチオ区別光反応を検討することで、イオン液体のカチオン部構造が高選択性を与える疑似不斉補助基として利用可能かを明らかにすることを目的とした。イオン液体をテンプレートとする例は既述の例(G., Fukuhara et al. *Org. Bio. Chem.* **2011**, *9*, 7105)で一例だけ報告されているが、pKaの違いによるアニオン交換を利用した超分子錯体形成有無による選択性の違いを検討しているのみであり、カチオン部位の構造に関する検討は一切なされていなかった。一方、超分子型反応では反応基質とイオン液体のカチオン部により形成される錯体の構造が選択性を与える鍵構造となる。そこで、基質に適したイオン液体をスクリーニング、合成を行うことで、高選択的な光不斉反応の達成を目指した。この知見をもとに、合成した新規イオン液体の反応溶媒としての展開についても、検討することを目的とした。

3. 研究の方法

代表者の所属研究室では、様々な天然物の主要骨格となる四員環化合物を容易に且つ光学活性体として与える不斉[2+2]光付加環化反応を系統的に検討してきた。不斉補助基として(-)-メントール誘導体を導入したシクロヘキセノン誘導体(1)と最少オレフィンであるエチレンのジアステレオ区別[2+2]光環化反応では、生成物(2)において最大 96 %のジアステレオマー過剰率を達成している(*Tetrahedron.* **2013**, *69*, 782)(図 2)。一方、メントール誘導体をキラルテンプレートとするカルボン酸(3)とエチレンのエナンチオ区別[2+2]光環化反応では、メントールの水酸

基と基質のカルボン酸の間での水素結合を利用する望みの錯体形成よりも、**3** の自己会合が圧倒的に優先し生成物 **4** はラセミ体となる結果しか得られなかった。

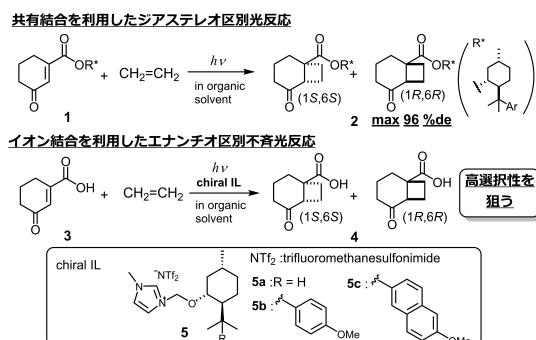


図 2 メントールを不斉補助基とするジアステレオ並びにエナンチオ区別[2+2]光環化反応

そこで、本研究ではこのエナンチオ区別[2+2]環化反応をモデル反応とした。既にメントールをカチオン部位に有するキラルなイオン液体(**5a**)の合成は報告されており(W., Armstrong et al. *Org. Lett.* **2005**, 7, 335)、不斉補助基として有効に働いたメントールをカチオン部に有するイオン液体から検討を行うこととした。特に、ジアステレオ区別反応ではメントールへ芳香環を導入することでエノン部位との間に π - π 相互作用が発現し、芳香環が反応面的一方を高度に遮蔽することで高選択性が得られた。一方、狙っている錯体はカチオンのイミダゾール環と**3**のカルボキシレートアニオン間で形成されるため、ジアステレオ区別反応基質に比べリンカーの長さが異なる。よって、芳香環の導入効果(**5b** あるいは **5c**)やリンカーの長さについて詳細に検討を行うこととした。超分子的な利用で結果が得られた暁には、反応溶媒としての利用に展開することとした。

4. 研究成果

まず、既報の文献を参考にし、**5b** あるいは **5c** の合成を行った。特に、ジアステレオ区別反応において最も高いジアステレオ選択性を与えた、メトキシナフチル基を有する **5c** を用いて、光反応の詳細な検討を行ったが、不斉誘導を達成することはできなかった。これは、基質であるカルボン酸の pKa とイオン液体のアニオン部を共役塩基とする酸の pKa を比較した場合、基質の pKa の方が大きいため、アニオン交換によるキラル錯体の形成が達成されなかったためであると考察した。実際、既述の例(G., Fukuhara et al. *Org. Bio. Chem.* **2011**, 9, 7105)においても、ピストリフルオロメタンスルホンイミドアニオン(NTf₂)をアニオン部に用いた場合は不斉誘導は達成されていなかった。そこで、イオン液体のアニオン部をNTf₂ からアセタートアニオン(AcO⁻)に置換したイオン液体を新規に合成した(図 3)。

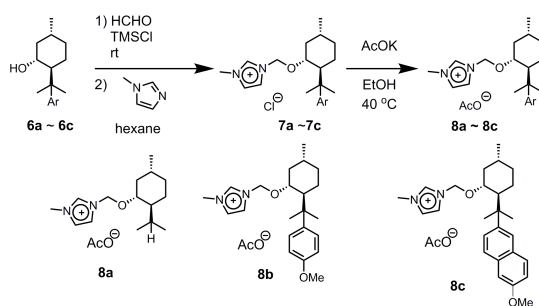


図 3 AcO⁻をアニオン部を持つキラルイオン液体

いずれのキラルイオン液体も比較的良好な収率で合成が達成された。そこで、合成したイオン液体を用いてエナンチオ区別不斉光反応の検討を行ったが、NTf₂ をアニオン部を持つキラルイオン液体の時と同様、不斉誘導は達成できなかった。基質のカルボン酸 **3** と AcO⁻をアニオン部を持つキラルイオン液体 **8c** の錯体生成挙動を確認するために、¹H-NMR を用いた滴定実験を行ったところ、カルボン酸のプロトンのピークシフトが観測されたことから、カルボン酸とイオン液体が錯体を形成していることが示唆された。一方で、イオン液体のカチオン部にある芳香環のピークはほとんど変化を示さなかった。これは、基質のカルボン酸と芳香環の間に観測されるべき π - π 相互作用が全く発現しておらず、芳香環による反応面への遮蔽効果が得られなかったためであると考えられる。

キラルな錯体が形成されているにもかかわらず、不斉誘導が達成できていない理由として、イオン液体の構造に問題があると考察した。イオン液体のアニオン部とのアニオン交換により、基質のアニオンがイオン液体と錯体を形成するが、その際、基質のアニオン部は、イオン液体のカチオン部であるイミダゾール部付近に局在すると予想される。ジアステレオ区別反応に用いた基質と比較し、-CH₂O-リンカー分だけ芳香環から遠い距離に局在することになり、これが芳香環との π - π 相互作用を発現できなかった理由であると推察した。そこで、このリンカーを除去した新たなカチオン構造として、メンチルアンモニウムカチオンを利用することとした(図 4)。

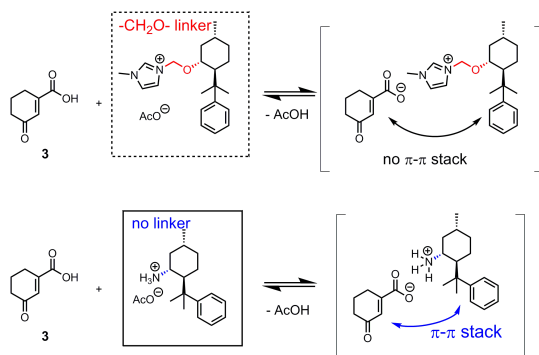


図 4 リンカーによる錯体形成挙動の比較

カルボン酸 **3** に対し、メンチルアミン **9** をキラルテンプレートとするエナンチオ区別不斉光反応において、不斉誘導を達成できることを報告していたため(*Tetrahedron Lett.* **2014**, *55*, 2123)、同様の構造を有するアンモニウム塩 **10** を用いても不斉誘導が達成されることが期待された(図 5)。

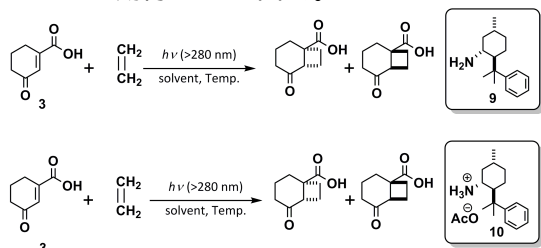


図 5 メンチルアミン誘導体をキラルテンプレートとするエナンチオ区別不斉光反応

アンモニウム塩 **10** はアミン **9** に氷酢酸を加えて攪拌するのみで容易に合成が達成された。イミダゾールをカチオン部に有するイオン液体の時と同様に $^1\text{H-NMR}$ を用いて錯体形成挙動を追跡したところ、カルボン酸のピークシフトが観測されたことに加え、カチオン部の芳香環のピークシフトも観測されたことから、不斉誘導が期待された。実際に光反応を検討したところ、20%程度と決して高くはないものの、不斉誘導が達成された。一方、**3** と **10** とで形成されるキラル錯体は、**3** と **9** とで形成されるキラル錯体と同じ構成要素であると考えられるにもかかわらず、**9** を用いたときに得られた主生成物のキラリティーとは逆のキラリティーを有する生成物が主生成物として得られた。通常キラルテンプレートを用いた不斉誘導において、生成物のキラリティーを逆転させるためには、逆のキラリティーを有するテンプレートの利用が必要である。一方、今回の結果は、同じキラリティーを有するテンプレートを利用して、テンプレートの官能基を変化させるだけで生成物のキラリティーを制御可能であるという非常に興味深い結果であった。

10 は単なる 1 級アンモニウム塩であるため、次にこれをイオン液体へと展開することを目指した。一般に、アンモニウム塩は長鎖アルキル置換 4 級化することでイオン液体になりやすくなることが知られているため、**10** の 4 級化を試みた。まず、N 原子周りをメンチル基以外全てメチル基に置換したアンモニウム塩を合成したところ、4 級化に成功したものの、イオン液体とはならなかった。一方、一つでもエチル基に置換しようとするだけで、種々の条件を検討しても全く 4 級化が進行しなくなった。これはメンチル基の高さのために、長鎖のアルキルの導入が阻害されてしまったためであると考察し、これ以上のイオン液体の合成は断念した。

そこで、**10** を用いることによるキラリ識別について詳細を明らかにすることとした。光反応において、種々の溶媒、温度を検討したが、いずれの場合もアミン **9** を用いたときに比べ、生成物キラリティーの逆転が見られた。**10** を用いた反応系と **9** を用いた反応系において異なるのは 1 当量の酢酸が発生する点であることから、アミン **9** と **3** との光反応に 1 当量の酢酸を添加して光反応を検討したが、キラリティーの逆転は観察されなかった。また、 $^1\text{H-NMR}$ 並びに円二色性スペクトルを用いて、基底状態における **3** と **9**、**3** と **10** それぞれの錯体の挙動を観測した。その結果、いずれのスペクトルからも、基底状態におけるそれぞれの錯体の違いは観測されなかった。このことから、光反応における不斉制御は励起状態において達成されていることが示唆された。(現在学術論文投稿準備中)

以上、本研究ではイオン液体を用いた高選択的な不斉光反応の創成を目指したが、残念ながら目的は達成できなかった。一方、通常逆のキラリティーを有するテンプレートを必要とする生成物のキラリティー制御において、同じキラリティーを有するテンプレートを用いても官能基を制御することで可能となるという、不斉合成の分野において興味深い結果を導くことができた。

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 1 件)

1. 西山靖浩、水野一彦 「フローマイクロリアクタ - を利用した高効率・高選択的なジアステレオ区別有機光反応」有機合成化学協会誌、2015 年、73 巻、pp460-468、査読有、DOI: 10.5059/yukigoseikyokaishi.73.460

〔学会発表〕(計 9 件)

1. Yasuhiro Nishiyama, Yasumasa Suzuki, Momoe Nakano, Kiyomi Kakiuchi, “Control of organic photoreactions by manipulating reaction fields”, Pre-Symposium of IUPAC Photochemistry in Hiroshima, 広島市文化交流会館, (広島県・広島市), 2016 年 4 月 1 日
2. 鈴木健将, 柳澤祐樹, 西山靖浩, 垣内喜代三, 「メントール誘導体をキラルテンプレートとするエナンチオ区別 [2+2] 光付加環化反応の選択的制御」, 日本化学会第 96 春季年会, 同志社大学 京田辺キャンパス(京都府・京田辺市), 2016 年 3 月 25 日

3. Yasuhiro Nishiyama, Yasumasa Suzuki, Yuki Yanagisawa, Kiyomi Kakiuchi, “Enantioselective photoreactions controlled by the functional group of chiral templates”, PACIFICHEM 2015, Honolulu (USA), 12/17/2015
4. 西山靖浩、寺尾公維、森 亮太、垣内喜代三、「反応場制御による不斉光反応の高効率化」、2014年 光化学討論会、北海道大学 札幌キャンパス(北海道・札幌市)、2014年10月13日
5. 西山靖浩、「反応場による不斉光反応の効率や選択性の制御」、第35回光化学若手の会、休暇村志賀島(福岡県・福岡市)、2014年6月13日
6. 西田 幸生、西山 靖浩、垣内 喜代三、「メントール誘導体を有する不斉イオン液体を用いたエナンチオ選択的[2+2]光環化付加反応の検討」日本化学会第94春季年会、名古屋大学 東山キャンパス(愛知県・名古屋市)、2014年3月28日

〔図書〕(計 0件)

〔産業財産権〕

出願状況(計 0件)

取得状況(計 0件)

〔その他〕

ホームページ

<http://mswebs.naist.jp/LABs/kakiuchi/index-j.html>

6. 研究組織

(1) 研究代表者

西山 靖浩 (NISHIYAMA YASUHIRO)

奈良先端科学技術大学院大学・物質創成科学研究科・助教

研究者番号：00581430