

# 研究報告書

## 「キラル光化学反応の励起波長制御」

研究期間：平成20年10月～平成24年3月

研究者：楊成

### 1. 研究のねらい

光化学反応は、熱反応では合成困難な複雑で特異な構造の分子を短い反応ステップかつ高効率でつくることが出来る。しかし、光励起で生じる励起種あるいは過渡種は、短い寿命しか持たず、励起状態における分子間相互作用も弱いため、光化学反応における立体選択性、特にエナンチオ選択性を制御することはまだ極めて困難な課題である。光化学反応の立体選択性を有効に制御する為に、キラル源や外部環境因子である溶媒、温度や圧力などについて種々の検討を行ってきた。これら従来の制御法は、出発物質から反応中間体、そして最終生成物に至る各反応段階における自由エネルギーを調整することで化学反応の選択性を制御する方法である。本研究では、各反応段階の自由エネルギーを変えずに、外部因子である励起波長を調整することで反応の立体選択性を変えられる現象を初めて見いだした。この非自由エネルギー因子は斬新な制御因子で有り、またキラル源の合成を避けることができるので、非常に有力かつ簡便な制御法であると考えられる。このさきがけ研究の目的は、キラル光化学反応において検討されていなかった励起光の波長効果を検証し、この原因と機構を解明するとともに、適用限界を広げることである。さらに、得た新知見と手法を駆使することでキラル光反応の立体選択性を飛躍的に向上させ、実用レベルでの90%以上の光学収率の達成を目指した。

### 2. 研究成果

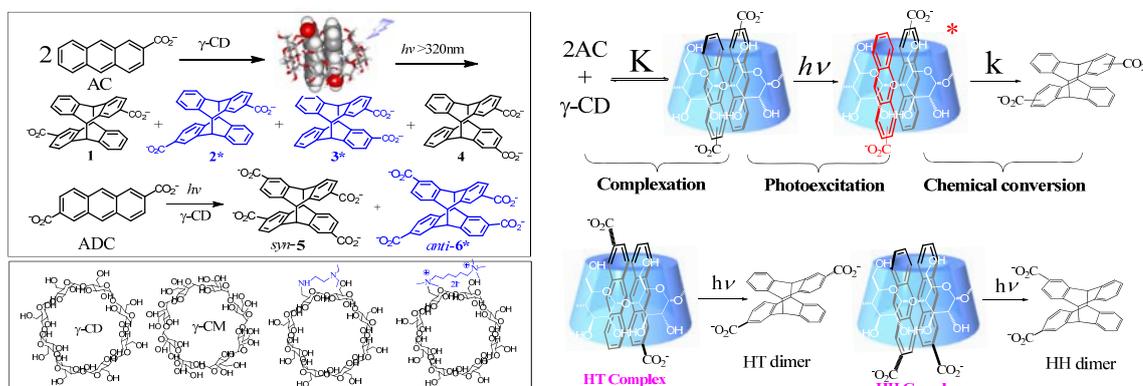


図1. シクロデキストリン誘導体によるアントラセン類の不斉光二量化反応

a. 波長効果の実証：シクロデキストリン(CD)による2-アントラセンカルボン酸(AC)の超分子不斉光二量化反応(図1)及び(Z)-シクロオクテン(7Z)の光増感不斉異性化反応(図2)において、光反応生成物の立体選択性が励起波長に強く依存していることを見出した。天然 $\gamma$ -CDをキラルホストとしたACの光二量化反応を例にあげると、254 nmの光照射では、二量体1は33%と相対的に低い収率で得られた。ところが、照射波長を長波長へ変化させると、1の収率は徐々に低下し、440 nm照射で31%まで減少した。一方、キラル二量体2と3のエナンチオマー過剰率(ee)において、同様の波長効果が認められた。360 nmと390 nmの照射では2が41% eeを示すのに対し、420 nmと440 nmの照射ではほぼ半分の24% eeまで減少した。さらに、2,6-アントラセンジカルボン酸(ADC)の超分子光二量化反応についても同様の励起波長が観察された。

また、ピロメリト酸のジアセトングルコースエステル(DAG Pyr)を増感剤とする7Zの光増感不斉異性化反応について、ペンタン中-78 °Cでは、励起波長を254 nmから313 nm

に変わるだけで、ee が 20%も向上するということが明らかとなった。このように、励起波長がキラル光化学反応の立体選択性及び ee に及ぼす効果を初めて見出した。

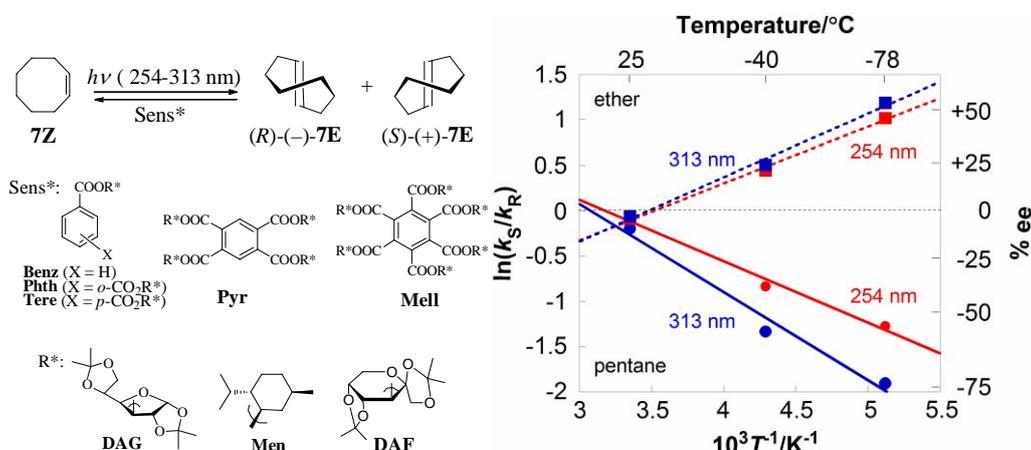


図 2. 7Z の光増感不斉異性化反応における励起波長依存性

b. 機構説明：この励起波長依存性は、反応の基底状態において二種類以上の前駆体が存在し、照射波長により励起される前駆体の分布が異なることに起因することが明らかとなった。AC の超分子光二量化反応については、 $\gamma$ -CD 誘導体は AC と安定な 1:2 ホスト-ゲスト錯体を形成し、反応の選択性はこれら前駆錯体の濃度に比例する。各二量体の前駆錯体内における AC 同士の重なり具合が異なり、吸収スペクトルに差が生じるため、励起される確率も励起波長に依存する。この機構に基づいて、本研究者は前駆錯体間の励起過剰率 (xx) を提案し、波長効果を定量的に評価することが出来た。また 7Z 増感系については、基底状態においてキラル増感剤に交換が遅い二つのコンフォーマーが存在し、これらは吸収スペクトルが大きく異なることが判明した。長波長側に吸収を持つコンフォーマーが励起されると、長波長側 (313 nm) で蛍光を示す緩和励起状態となり、基質 (7Z) と相互作用すると高い ee を与える。一方で、254 nm で励起を行うと主に短波長側に吸収を持つコンフォーマーが励起される。このコンフォーマーの励起状態と緩和励起状態間にはエネルギー障壁が存在するため、主に短波長側 (326 nm) で発光する励起状態コンフォーマーとなり、これが低い ee を与える。つまり、照射波長によって生じる励起状態コンフォーマーの分布が異なるために、ee に励起波長依存性が生じるということが明らかとなった。

c. 関連因子効果の解明：励起波長効果は、様々な内部及び外部因子に関連することが判明した。AC の超分子光二量化反応では、波長-励起過剰率プロファイルが異なる CD 誘導体により顕著な選択性の違いが見られた。ジアミノ基を側鎖に持つ  $\gamma$ -CD 誘導体を用いて波長効果について検討したところ、二量体 3 と 4 の収率は天然  $\gamma$ -CD での反応より僅かに高くなるにとどまり、HH 二量体の収率は予想のほか向上しなかった。これはホスト-ゲスト間での静電相互作用が、水和により低下したと考えられる。一方、二量体 1-4 の収率については、ジアミノ  $\gamma$ -CD 誘導体が天然  $\gamma$ -CD と同様の波長依存性を示すことが認められた。いずれの CD ホストでも、300 nm の照射では 2 の収率が最も低く、1 が一番多く生成する。440 nm の照射では逆に 2 の収率が最も高くなる。2 の ee についてもほぼ天然  $\gamma$ -CD のそれと一致した。一方、3 の ee については、360 nm の照射では -13.3% ee となり、天然  $\gamma$ -CD のそれを遙かに上回った。また、300 nm での照射では 3 の ee がさらに向上し、-20% を超えた。また、同じ CD を用いても、温度、溶媒を変えることにより波長依存効果も大きく変化した。

7Z の光増感異性化反応では、波長効果が低温ほど顕著に見られた。さらに、増感剤で修飾した  $\beta$ -CD による超分子増感剤における波長効果についても検討した。50% メタノール水溶液中 -40 °C において、254 nm の光照射では -30% ee、313 nm の光照射では -26% ee

という顕著な波長依存性が観測された。また波長効果は、増感剤の構造と溶媒和にも深く関連することが分かった。

d. 選択性向上への応用：上述してきた波長効果を利用することで、従来不斉光増感系では難しかった高い ee を達成することに成功した。DAF Pyr 増感系では、低温で ee の温度依存性が増大するという特異な現象を見出し、照射波長、温度を変化させ励起状態コンフォーマーを制御し、なおかつ基質濃度を調整することで、光増感不斉反応において過去最高の 92% ee を達成した。ジアミノ $\gamma$ -CD 及びジグアニジノ $\gamma$ -CD については、溶媒の極性を下げていくと HH 二量体の収率が著しく向上した。さらに、これら $\gamma$ -CD 誘導体による光二量化反応の立体選択性は温度に依存し、そのキラル空洞が高い自由度を有することが明らかになった。溶媒と温度を最適化することで、二量体 3 において最大 85% ee、72%の収率を達成した。

### 3. 今後の展開

本研究結果から、基底状態においてそれぞれ異なった吸収スペクトルを持つ、光励起により異なる異性体へ導くコンフォーマーや前駆体が、励起寿命内での交換が遅ければ、励起波長依存効果が生じると考えられる。それゆえ、これまで無視された励起波長効果は様々なキラル光化学反応に広く存在していると期待される。特に基底状態前駆体の構造変換が遅い場合は、励起波長効果に関する考察が不可欠であると考えられる。また、有機化合物のコンフォーマーや集合体の変換は温度や溶媒の粘度などに関連しているので、本来交換が早い系でも、低温若しくは粘度の高い溶媒を使うことで、変換が遅くなると考えられ、今後はこれまで波長効果が観察されなかったキラル光化学反応系についても波長効果の検討を行う予定である。また、DAG Pyrを増感剤とする 7Zの光増感不斉異性化反応における波長効果は、隣接位に置換基を有する増感剤において一般的であると考えられるので、他の増感系にも展開することにより光学収率の向上が期待される。

また、これまでの検討より、励起波長効果を利用することでキラル光化学反応のエンナンチオ選択性が劇的に向上しただけではなく、反応の生成物の分布にも大きく影響を及ぼすことが分かった。この現象から、キラル選択性に限らず、アキラル化学選択性にも影響することから、この波長効果は幅広い光化学反応に応用できると考えられる。

さらに、この波長依存効果の機構は分子コンフォーマーや集合体などの前駆体と直接関連していることから、波長による光反応の選択性が分子集合体とコンフォーマーの吸収特徴を反映する。この波長効果を利用することで、これまで解析できなかった混在したコンフォーマーや集合体の吸収特徴を解明することが可能になる。従って、この波長依存効果は超分子集合体を検討する新しい手法として考えられるので、今後は波長効果を超分子集合現象への応用について検討を行いたいと思う。

### 4. 自己評価

キラルなピロメリト酸エステルを用いる 7Z のエンナンチオ区別光異性化反応におけるエンナンチオ選択性が励起波長により大きく変わると言う現象の発見が、このさきがけ研究の基である。当初の目標は、この触媒的の不斉合成における既成概念を覆すような励起波長依存現象の一般性と適用限界を見極めた上で、その原因と機構を解明するだけでなく、この光化学特有の波長効果を利用して、従来必ずしも満足すべき値が得られていなかった光不斉合成でブレイクスルーを達成し、光学収率を飛躍的に向上させて一気に実用レベル(>90%)にまで高めるものであった。また、この励起波長効果はホット励起状態が関与していたと予想し、「ホット励起状態光化学」の開発を目指した。

この目標を目指して、研究期間の前半は分光分析や光化学反応を行い、波長依存効果の機構解明を行った。その結果、異なるエンナンチオマーに導く基底状態の各コンフォーマーや前駆錯体がそれぞれ異なった吸収スペクトルを有し、各前駆体の励起確率が波長により変化することが波長依存効果の由来であることがわかり、機構解明目標を達成することができた。過剰な励起エネルギーが励起状態に溜まるのではなく、基底状態の光増感剤が異

なる構造を持ち、これら構造間で異なる吸収スペクトルを与えることが分かった。従って、当初掲げていた最終目的である機構解明を達成するに至った。

この波長依存効果の機構が当初予想していた「励起状態の関与」と離れた一方、この「基底状態励起確率」機構により、波長効果は高い汎用性で有ると言う予想外の結果が得られた。この一連の結果により、キラル光化学反応の制御は励起状態に限らず、基底状態の積極的なコントロールも示唆しているため、これまで見落とされていた励起波長を選ぶ重要性を認識するとともに、関連分野に大きなインパクトを与えるものと考えている。研究期間の後半はこの発見を基に、応用範囲を非増感(直接励起)系のアントラセンカルボン酸の超分子不斉二量化反応へ拡大させることが実現した。これから、基底状態の錯形成制御がキラル光化学反応において重要であることも示せた。これらの結果は、キラル光化学反応に関して重要な展開になっていくと考えられる。また、この励起波長効果を利用して、これまで実現できなかった92% ee という高いエナンチオ選択性を実現し、励起波長効果の重要性および汎用性を実証した。

さらに、この反応機構を基に、励起過剰率と言う概念を提案し、励起波長効果の定量的な評価手段を確立した。

## 5. 研究総括の見解

光化学反応は、熱反応では合成困難な複雑で特異な構造の分子を短い反応ステップかつ高効率でつくることが出来る。しかし、光化学反応における立体選択性、特にエナンチオ選択性を制御することはまだ極めて困難な課題である。楊研究者は、各反応段階の自由エネルギーではなく、外部因子である励起波長を調整することで反応の立体選択性を変えられる現象を初めて見いだしたこれまでの成果に立脚し、キラル光化学反応においてこれまで検討されていなかった励起光の波長効果を検証し、この機構を解明するとともに、適用限界を広げること为目标として研究を展開した。シクロデキストリン(CD)による 2-アントラセンカルボン酸(AC)の超分子不斉光二量化反応、及び(Z)-シクロオクテン(7Z)の光増感不斉異性化反応において、光反応生成物の立体選択性が励起波長に強く依存していることを見出し、この現象は反応の基底状態において二種類以上の前駆体が存在し、照射波長により励起される前駆体の分布が異なることに起因することを明らかにした。これより従来は注目されなかった励起波長を変化させることで不斉化反応を制御するという新しい方法論が提示されたことは大きな成果である。楊研究者はこの方法論を展開し、実際に光増感不斉反応において極めて高い不斉選択率を達成している。

今後は、さきがけ研究で実験的に調べた反応系を更に詳細に調べることで、提示された概念を更に強固な概念に成長させると同時に、確立された方法論を、更に多様な反応系に展開することで、実用的に有用な反応系を見いだすことを期待する。

## 6. 主要な研究成果リスト

### (1) 論文(原著論文)発表

|    |   |
|----|---|
| 1. | <u>Cheng Yang</u> , Chenfeng Ke, Wenting Liang, Gaku Fukuhara, Tadashi Mori, Yu Liu, Yoshihisa Inoue,* “Dual Supramolecular Photochirogenesis: Ultimate Stereocontrol of Photocyclodimerization by a Chiral Scaffold and Confining Host” <i>J. Am. Chem. Soc.</i> , <b>2011</b> , <i>133</i> , 13786-13789.                                   |
| 2. | Qian Wang, <u>Cheng Yang</u> ,* Chengfeng Ke, Gaku Fukuhara, Tadashi Mori, Yu Liu,* Yoshihisa Inoue*, “Wavelength-Controlled Supramolecular Photocyclodimerization of Anthracenecarboxylate Mediated by $\gamma$ -Cyclodextrins” <i>Chem. Commun.</i> <b>2011</b> , 6849-6851.  |
| 3. | Wenting Liang, Hui-Hui Zhang, Jing-Jing Wang, Bin Chen, Yuan Peng, <u>Cheng Yang</u> ,* Li-Zhu Wu,* Gaku Fukuhara, Tadashi Mori, Yoshihisa Inoue*, “Supramolecular Complexation and Photocyclodimerization of Methyl 3-Methoxy-2-naphthoate with Modified $\gamma$ -Cyclodextrins” <i>Pure Appl. Chem.</i> <b>2011</b> , <i>83</i> , 769-778. |

|  |  |
|--|--|
|  | 4. Ke Chenfeng, <u>Yang Cheng</u> , (co-first author) Mori Tadashi, Wada Takehiko, Liu Yu, * Inoue, Yoshihisa*, "Catalytic Enantiodifferentiating Photocyclodimerization of 2-Anthracenecarboxylate Mediated by A Non-sensitizing Chiral Metallo-Supramolecular Host System" <i>Angew. Chem. Int. Ed.</i> <b>2009</b> , 48, 6675–6677.   |
|  | 5. <u>Cheng Yang</u> , Tadashi Mori, Yumi Origane, Young Ho Ko, Narayanan Selvapalam, Kimoon Kim, *and Yoshihisa Inoue* "Highly Stereoselective Photocyclodimerization of $\alpha$ -Cyclodextrin-Appended Anthracene Mediated by $\alpha$ -Cyclodextrin and Cucurbit[8]uril: A Dramatic Steric Effect Operating Outside the Binding Site" <i>J. Am. Chem. Soc.</i> , <b>2008</b> , 130, 27, 8574-8575. |

(2) 特許出願

研究期間累積件数：1件（非公開）

(3) その他（主要な学会発表、受賞、著作物等）

<学会発表>[下記の他、国際会議13件、国内学会45件]

1. Cheng Yang, "Wavelength-Controlled Stereoselectivity in Photocyclodimerization of 2-Anthracenecarboxylic Acid Mediated by  $\gamma$ -Cyclodextrin Derivatives" *6<sup>th</sup> Asian Cyclodextrin Conference, 2011*, 28-31 Aug. 2011, Canberra, Australia.
2. Cheng Yang, "Dual Supramolecular Photochirogenesis: Ultimate Stereocontrol of Photocyclodimerization by a Chiral Scaffold and Confining Host" *16<sup>th</sup> International Cyclodextrin Symposium, 2012*, 6-10 May, 2012, Tianjin, China.

<書籍>

1. 井上佳久、楊成 超分子不斉光化学反応 in *超分子サイエンス&テクノロジー基礎からイノベーションまで* 2009 丸善(株)
2. Cheng Yang, Chenfeng Ke, Yu Liu, Yoshihisa Inoue. "Reaction control by molecular recognition: a survey from photochemical perspective" in *Molecular Encapsulation: Reaction in Constrained Systems*, Udo, H. Brinker. Editor. Wiley, 2010.
3. Cheng Yang, Yoshihisa Inoue. "Supramolecular Photochirogenesis" in *Supramolecular Photochemistry*, Y. Inoue, V. Ramamurthy., Ed.; Wiley, 2011.
4. Cheng Yang, Yoshihisa Inoue. "Photochirogenesis" in *CRC Handbook of Organic Photochemistry and Photobiology, Third Edition*, Griesbeck, Ed.; Wiley, 2011.
5. Cheng Yang, Yoshihisa Inoue. "Electronic Circular Dichroism in Supramolecular System" *Advances in Chiroptical Methods*, N. Berova, P. Polavarapu, K. Nakanishi, and R. Woody, Ed. John Wiley & Sons, Inc., Hoboken, New Jersey, U.S.A. 2012, in press