

## 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 25 年 5 月 29 日現在

機関番号：14603

研究種目：研究活動スタート支援

研究期間：2010～2011

課題番号：22850011

研究課題名（和文）超臨界二酸化炭素中における高選択性不斉光反応の創成

研究課題名（英文）Creation of Highly Asymmetric Photoreaction  
in Supercritical Carbon Dioxide

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

研究成果の概要（和文）：本研究では、超臨界二酸化炭素中のエナンチオ区別光反応における補溶媒効果について検討し、添加する溶媒の種類に関わらず有機溶媒中や純超臨界二酸化炭素中よりも不斉選択性を向上可能であることを明らかにした。さらに、別のジアステレオ区別光反応も超臨界二酸化炭素中で検討し、反応の転化率は有機溶媒中の方が若干優れていたものの、不斉選択性については有機溶媒中よりも高い選択性を与えることが可能であることを明らかにした。

研究成果の概要（英文）：In this work, we examined the entrainer (co-solvent) effect to an enantiodifferentiating photoreaction in supercritical carbon dioxide (scCO<sub>2</sub>). As a result, we elucidated that we could enhance the enantioselectivity adding the entrainer in scCO<sub>2</sub> compared to that in conventional organic solvent or pure scCO<sub>2</sub> media, irrespective of the kind of entrainer. Furthermore, we performed the other diastereoselective photoreaction in scCO<sub>2</sub>, and elucidated that we could obtain the higher diastereoselectivity than that in organic solvent, though the reaction conversion was lowered slightly.

交付決定額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
2010 年度	1,250,000	375,000	1,625,000
2011 年度	1,150,000	345,000	1,495,000
年度			
年度			
年度			
総計	2,400,000	720,000	3,120,000

研究分野：化学

科研費の分科・細目：基礎化学・有機化学

キーワード：超臨界二酸化炭素・有機光化学・クラスタリング・エントレーナー・環境調和型プロセス

## 1. 研究開始当初の背景

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。不斉光反応の一つである不斉光増感反応は、圧力や温度、溶媒和等のエントロピー関連因子により生成物の光学純度のみならず、生成物キラリティーの制御さえ可能であ

ることが明らかとなっている。また、超臨界二酸化炭素(scCO<sub>2</sub>)は 31°C、7.3 MPa と比較的容易な条件で作り出せる上に、毒性がなく非燃性であるなど環境調和型の特性を有しておりグリーンケミストリーの観点から注目されている反応媒体である。さらに、臨界点付近において有機溶媒中では観測されない

クラスターが形成されることが報告されており(クラスタリング効果)、特異なエントロピー効果の発現が期待できる興味深い反応媒体でもある。既に  $scCO_2$  中において、光異性化や光二量化など様々な反応が検討され、 $scCO_2$  の特異な媒体効果を利用した高効率な反応が報告されているが、不斉光反応が報告された例はほとんどなかった。

そこで代表者はこれまでに世界に先駆けて「 $scCO_2$  中の不斉光反応の検討」として図 1 に示す基質 **1** とアルコール類 **2** の不斉光増感極性付加反応を行い、特異なエントロピー効果であるクラスタリング効果が不斉光反応を制御する因子として働くことを明らかにした(*J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 6568, *J. Phys. Chem. A* **2007**, *121*, 13432)。

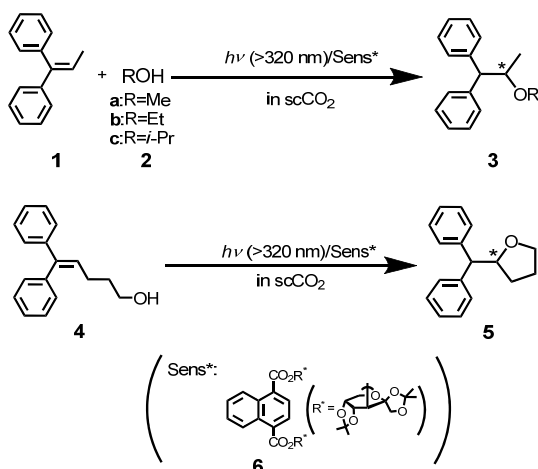


図 1 これまでに検討した不斉光反応

$scCO_2$  は温和な条件で作りに出せるものの、溶質の溶解度の低さという問題がある。これに対し、10%程度の軽質炭化水素やアルコールをエントレーナーとして添加すると、劇的に溶解度が向上することが知られている。これを踏まえ、代表者は試薬としてアルコールを用いずに基質 **1** と同様の反応が進行する基質 **4** の分子内不斉光増感環化反応を検討し、反応に関与しないジエチルエーテルを補溶媒(エントレーナー)として加えることで、有機溶媒中に比べて不斉光反応のエナンチオマー過剰率(ee)を向上させることが可能であることを明らかにした(*J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 7526)。しかしながら、 $scCO_2$  中での不斉光反応は光増感反応のみに限られていることに加え、エントレーナー添加による選択性向上の機構については未解明となっていた。

## 2. 研究の目的

本研究では、まずエントレーナー添加による選択性向上の機構を明らかにすることを目的とした。図 1 に示す反応は、いずれの反応も基質と励起増感剤とで形成される分極した励起錯体を経由する反応であり、その不

斉選択性は励起錯体周りの微視的極性に依存することが既に報告されていた。つまり、溶媒極性が高いと励起錯体は溶媒により解離したイオンペアとなってしまいうために不斉制御能が低下し、ee は劇的に低下してしまう。そこで、エントレーナーの種類や濃度を変えることにより、選択性が向上する機構を明らかにするとともに、高い ee が得られる最適な条件についても検討し、 $scCO_2$  中における溶媒和の効果について詳細な知見を得ることを目的とした。さらに、通常の有機溶媒中において混合溶媒系の光反応を検討し、有機溶媒中の選択的溶媒和と  $scCO_2$  中のエントレーナー効果との違いを検討した。

さらに、 $scCO_2$  の不斉反応媒体としての優位性を拡張することを目指し、新たな反応として不斉[2+2]光付加環化反応を検討した。エノン類とオレフィンによる[2+2]光環化反応で得られるビシクロ[4.2.0]オクタノン(シクロブチルケトン類)は様々な生理活性天然物の前駆体となる有用な骨格であるため、多くの天然物合成に精力的に用いられている(図 2)。

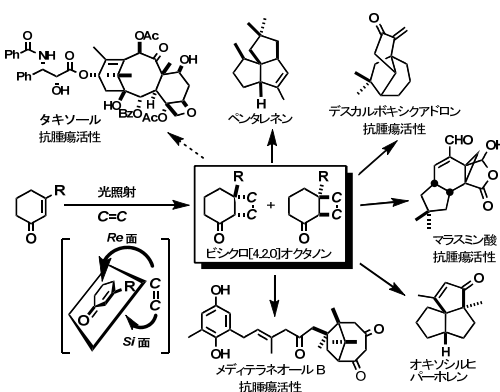


図 2 [2+2]光環化反応と薬理活性天然物合成への応用

しかしながら、これらの有用なシクロブチルケトン類は、アキラルなエノンとオレフィンとの光環化反応によりラセミ体として得られており、その光学活性体の効率のよい合成法の開発は、非常に重要な課題の一つとなっている。そこで、 $scCO_2$  の特異な反応媒体特性を利用して、高選択的な不斉[2+2]光付加環化反応の創成を目的とした。

以上、本研究を通して、環境調和型反応媒体である  $scCO_2$  を用いて高選択的な不斉光反応を創成することを目的とした。

## 3. 研究の方法

エントレーナー添加による選択性向上の機構を明らかにする研究については、これまでに反応に関与しないジエチルエーテルを 0.6

M 添加することで選択性が向上することを報告していた。そこで、まずジエチルエーテルの濃度効果の検討を行い、エントレーナーの濃度が選択性にどのような影響を及ぼすかを検討した。さらに、上述したように本反応は励起錯体周りの極性が不斉選択性に大きく影響するため、高極性溶媒であるアセトニトリルをエントレーナーとして加えることで、エントレーナーの極性効果についても検討した。さらに、アセトニトリルのエントレーナーの濃度効果についても検討した。

また、scCO<sub>2</sub> 中へのエントレーナー効果の比較実験として、溶媒極性の大きく異なる二種の有機溶媒を混合させ、有機溶媒中における選択的溶媒和が選択性に及ぼす影響についても詳細に検討し、選択的溶媒和とエントレーナー効果の違いについて考察した。

さらにいずれの検討においても光反応だけでなく蛍光スペクトル測定や蛍光寿命測定を行い、分光学的にも検討を行った。

また、新たな反応として図3に示すジアステレオ区別[2+2]光付加環化反応を検討した。

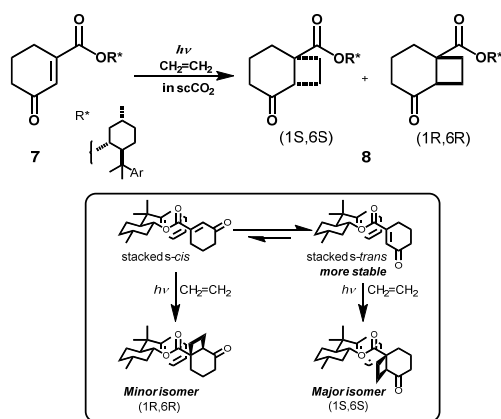


図3 scCO<sub>2</sub> 中でのジアステレオ区別 [2+2]光環化反応

この反応は基底状態でのコンフォメーション安定性の平衡が重要な不斉発現過程となることが既に明らかとなっており、最も安定なコンフォメーションが最も小さな体積をとると考えられる。このことは、scCO<sub>2</sub> のクラスタリング効果を利用することにより、この平衡をさらに安定コンフォーマーに偏らせることで選択性の向上が達成可能であると考えられ、これまでの系では確認できなかった scCO<sub>2</sub> のクラスタリングが不斉光反応の基底状態に及ぼす影響について知見が得られると考えられた。

#### 4. 研究成果

まず、通常の有機溶媒において、選択的溶媒和の検討を行った。蛍光スペクトル測定により、低極性溶媒であるメチルシクロヘキサンに高極性溶媒であるアセトニトリルを添

加していくことで、増感剤あるいは励起錯体周囲の微視的極性が増大していることが観測された。今回用いている増感剤は極性分子であり、また励起錯体は分極しているため、極性の高い溶媒程、増感剤あるいは励起錯体に選択的に溶媒和するため、励起錯体周辺の極性が増大したと考えられる。次に、選択的溶媒和を考慮した光反応を行うと微視的極性が増大するにつれて、不斉選択性の低下が観測された。これは高極性溶媒中の結果と同様であり、有機溶媒中の選択的溶媒和は、微視的極性と不斉選択性が有機溶媒中の結果と対応していることが明らかとなった。

一方、scCO<sub>2</sub> 中のエントレーナー効果としてジエチルエーテルの濃度効果を検討すると、濃度が濃くなるにつれ、特にクラスタリング効果が強く働く臨界点近傍領域で劇的な選択性の向上が観測された。このことから、エントレーナーのクラスタリング効果が支配的に不斉選択性を制御していることが明らかとなった。さらに、エントレーナーとして高極性溶媒であるアセトニトリルを加えると、有機溶媒中における選択的溶媒和の結果とは全く異なり、不斉選択性の向上が観測された。さらに、クラスタリング効果が強い臨界点近傍では、エントレーナー濃度が濃いほど高い選択性を与えたのに対し、クラスタリング効果が比較的弱い超臨界状態では、通常選択的溶媒和と同様に、アセトニトリルの濃度が濃いほど、選択性向上の程度が低いことが明らかとなった。さらに、ジエチルエーテルの時だけでなく、アセトニトリルを用いた場合にも有機溶媒中のみならず純 scCO<sub>2</sub> 中よりも高い不斉選択性を達成できた。また、scCO<sub>2</sub> 中での分光測定では、選択的溶媒和と同様に、エントレーナー添加により、増感剤周りの微視的極性の増大が観測された。微視的極性は選択的溶媒和とエントレーナーで同じように増大したにも関わらず、エントレーナーを添加した場合のみ不斉選択性の向上が観測されたことから、scCO<sub>2</sub> 特有のクラスタリング効果により、励起錯体の乖離が抑制され、高い選択性が達成されたことを明らかにすることができた。

さらに、新たな不斉光反応としてジアステレオ区別[2+2]光付加環化反応に注目し、scCO<sub>2</sub>特有の媒体効果であるクラスタリング効果がジアステレオ選択性に及ぼす影響について詳細に検討した。特に、最少のオレフィンである気体のエチレンをカップリングパートナーとして用いることで、ガスライクな性質を持つscCO<sub>2</sub>との混和性が通常の有機溶媒中よりも向上すると考えられ、反応の促進も期待されることから、有機合成的にも非常に有効な手法になりうることを期待された。

scCO<sub>2</sub>中においてCO<sub>2</sub>の圧力を変えて光反応を行うと、最もクラスタリング効果が強く働く臨界点付近で最も高い不斉選択性を与え、さらに圧力を上げると選択性は再び減少した。このことから、本反応における基質のコンフォメーションの平衡は圧力ではなくクラスタリング効果により支配的に制御されており、クラスタリング効果を利用することで選択性を制御可能であることを明らかにすることができた。一方で、期待された反応の促進は観測されず、また有機溶媒中と比べても低い不斉選択性しか達成できず、scCO<sub>2</sub>を有用な反応媒体であると示すことができなかつた。これはCO<sub>2</sub>のクラスタリング効果が確かに反応を制御可能であるものの、試薬として用いたエチレンガスの圧力の方がより顕著に反応の選択性に影響を与えてしまうことが原因であった。

そこで、液体であるシクロペンテンをカップリングパートナーとして用いると、エチレンの時と同様にクラスタリング効果による転化率の向上は観測できなかつたものの、臨界点付近で最も高い選択性を与えたことから、圧力ではなくクラスタリング効果が反応を制御する因子であることがこの系からも明らかとなった。さらに、エチレンを用いた時とは異なり、有機溶媒中よりも20%程度高い不斉選択性も達成することができた。

以上、本研究を通じて、環境調和型反応媒体であるscCO<sub>2</sub>が不斉選択性の観点からも優れた媒体であることを明らかにすることができた。

#### 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3件)

1. Yasuhiro Nishiyama, Takehiko Wada, Kiyomi Kakiuchi, Yoshihisa Inoue, "Entrainer Effects on Enantio-differentiating Photocyclization of 5-Hydroxy-1,1-diphenylpentene in Near- and Supercritical Carbon Dioxide", *The Journal of Organic chemistry*, vol.77, 2012, pp5681-5686. 査読有
2. Yasuhiro Nishiyama, Takehiko Wada, Kiyomi Kakiuchi, Yoshihisa Inoue, "Microenvironmental control of enantiodifferentiating photocyclization of 5-hydroxy-1,1-diphenylpentene through selective solvation", *Chirality*, vol.24, 2012, pp400-405. 査読有

3. 井上佳久、西山靖浩、「高圧力下ならびに超臨界流体中でのキラル光化学」、高圧力の科学と技術、vol. 21, 2011, pp30-36. 査読有

[学会発表] (計8件)

1. 中谷和哉、西山靖浩、垣内喜代三、「超臨界二酸化炭素を反応媒体としたジアステレオ選択的[2+2]光付加環化反応」日本化学会第93春季年会、滋賀、2013年3月22日
2. Yasuhiro Nishiyama, Kiyomi Kakiuchi, Yoshihisa Inoue, "Chiral Photochemistry in Supercritical Carbon Dioxide", 3rd Annual World Congress of Catalytic Asymmetric Synthesis, Beijing International Convention Center (China), 5/14/2012
3. 西山靖浩、垣内喜代三、井上佳久、「超臨界二酸化炭素を利用した高選択的光不斉反応」2011年光化学討論会、宮崎、2011年9月7日
4. Yasuhiro Nishiyama, Kiyomi Kakiuchi, Yoshihisa Inoue, "Chiral Photochemistry in Supercritical Carbon Dioxide", Gordon Research Conference, Boston, USA, 7/11/2011~7/13/2011
5. 西山靖浩、和田健彦、井上佳久、垣内喜代三、「補溶媒効果を利用した超臨界二酸化炭素中における高選択的不斉光反応」、日本化学会第91春季年会、神奈川、2011年3月11日
6. Yasuhiro Nishiyama, Hirosuke Saito, Takehiko Wada, Kiyomi Kakiuchi, Yoshihisa Inoue, "Entrainer effects on photosensitized enantiodifferentiating cyclization and isomerization of cyclooctene in supercritical carbon dioxide", PACIFICHEM 2010, Honolulu, USA, 12/17/2010
7. 西山靖浩、斎藤宏典、和田健彦、井上佳久、垣内喜代三、「超臨界二酸化炭素中における不斉光増感反応へのエントラーナー効果」、2010年光化学討論会、千葉、2010年9月10日
8. 西山靖浩、「超臨界二酸化炭素中での不斉光反応」、第32回光化学若手の会、宮城、2010年7月3日

〔図書〕（計 1 件）

西山靖浩、垣内喜代三、井上佳久、S&T 出版、  
「新しい溶媒を用いた有機合成」第 2 章 13  
節、2012 年、pp120-129

〔産業財産権〕

○出願状況（計 0 件）

○取得状況（計 0 件）

〔その他〕

ホームページ等

<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