

令和 4 年 6 月 22 日現在

機関番号：36102

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2019～2021

課題番号：19K05427

研究課題名(和文) 動的分子認識によるジアステレオマーの立体制御によるキラル素材の調製

研究課題名(英文) Stereo control of diastereomers by dynamic molecular recognition

研究代表者

加来 裕人 (HIROTO, KAKU)

徳島文理大学・薬学部・教授

研究者番号：90299339

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,400,000円

研究成果の概要(和文)：光学活性ホストの作る不斉結晶場での分子認識を利用した光学活性化合物の供給法を新たな方法論により開発し、ジアステレオ制御法として確立した。本反応は、動的分子認識を活用した熱力学的な平衡下での反応である。具体的には、置換環状ケトン類のアルカリ存在下でのエピメリ化を平衡系としたジアステレオ制御法(包接錯体誘導型ジアステレオメリ化)の開発である。さらに、マイケル付加-脱離反応を分子間平衡反応として利用した光学活性ジアステレオマーの制御法の開発にも成功した。また、本反応の基盤となるホスト-ゲストの分子認識の様子をその包接錯体のX線結晶構造解析により明らかにした。

研究成果の学術的意義や社会的意義

キラルスイッチ医薬品などに見られるように、既存の医薬品についても光学活性体での提供が望まれるようになってきている。立体異性体間では、それらの活性強度が異なったり(あるいは全く活性がない)、全く違った生物活性が発現することがあるからである。そこで、光学活性体調製のための新たな方法として、これまでとは一線を画す熱力学的な平衡下での反応を開発した。平衡下での反応では、いくつもの化合物が共存するとされるため、これまで有効な反応系ではなかった。そこで、包接錯体を形成するホスト分子を系内に組み込んだ動的分子認識反応を確立した。これにより、医薬品や機能性分子の合成のための原料を簡便に作成できると期待できる。

研究成果の概要(英文)：trans-cis mixture of (4R)-2-(4-bromobenzyl)-5-methylcyclopentanone were converted to trans-form (94% de) by a thermodynamic equilibrium condition using TADDOL-type host molecule 1 in alkaline aqueous MeOH. In the case of using host molecule 2 instead of 1, >98% de of cis-(2R,4R)-2-(4-bromobenzyl)-5-methylcyclopentanone was obtained. The efficiency of this conversion was strongly influenced by the ratio of the solvent components (H₂O/MeOH). (±)-6-Prenylcyclohex-2-en-1-one was converted to cis-(2R,5R)-5-methoxy-2-prenylcyclohex-2-en-1-one using host molecule 1 and DBU as a basic catalyst in H₂O/MeOH (3:7). X-ray analytical studies were also carried out and disclosed the nature of this chiral molecular recognition process in the solid phase.

研究分野：化学系薬学

キーワード：動的分子認識 不斉分子認識 ホスト-ゲスト化学 ジアステレオ制御 エピメリ化 オキシマイケル付加 ヒダントイン X線結晶解析

1. 研究開始当初の背景

近年、キラルスイッチ医薬品などに見られるように、既存の医薬品についても光学活性体での提供が望まれるようになってきている。立体異性体のあいだでは、それらの活性強度が異なったり（あるいは全く活性がない）、全く違った生物活性が発現することがあるからである。従って物質供給の立場からは、望まれる光学異性体をできるだけ純粋に合成すべきである。不斉中心をもつ化合物の調製法はいくつかあるが、なかでも不斉合成は極めて有用な方法であり、近年急速に発展してきた。これまでエナンチオ面選択性を利用する速度論支配下での反応が主に開発されてきたが、これらは非常に優れた方法であるものの、二段階以上を必要とし、さらに無水・低温など厳密に制御された条件下に反応を行わなければならないなどの制約がある。一方、熱力学的な平衡下での反応では、不斉合成法としては大きく発展したとは言い難い。平衡下には、いくつもの化合物が混合物として共存することも少なくないからである。そのような中、著者はすでにそれら手法と一線を画す光学活性体の調製法「デラセミ化法」を開発してきた。不斉結晶場での分子認識現象を利用した熱力学的な平衡条件下における動的分子認識を利用した方法論である。この概念を基盤とした新しい光学異性体の供給法を企画した。

図1に本手法の基本原則を示す。ある物質が熱力学的条件下に反応して、4つの化合物(A~D)に変換されると仮定する。各々の化合物の自由エネルギーに差がなければ、生成物は平衡により一定の割合で存在することになる。ここで、もし仮に何らかの工夫で、数種類の化合物の中から一つのものエネルギーを下げることができたなら、平衡はエネルギーの低い化合物側へ偏らせることができるはずである。そこで、不斉分子認識により単一の化合物(たとえばA)と包接錯体を形成するホスト分子(X)を共存させる事を考えた。そうすれば、系内に新たに安定な状態(A-X)を作りだすことができる。Xに取り込まれないその他の分子(B~D)は、平衡により徐々にAへと変化し、Xに取り込まれるようになる。つまり、平衡は安定な包接錯体側へと偏ることになる。そして最終的に会合体から単一の化合物Aが得られる。ゲストAではなく、その他の化合物と強く会合するようなホストを見出せば、Aではない他の化合物(たとえばB、CやD)を単一物質として取り出すことも可能である。本手法では、それら化合物の中から特定の分子だけを特異的に認識し、極めて高度な会合体を形成するホスト分子を見出すことが重要となる。



図1

2. 研究の目的

光学活性な置換環状ケトン類は、医薬品や機能性分子の合成のための出発原料となることから、それら不斉合成法の開発は重要な課題の一つとなっている。これまで主にエナンチオ面選択的な速度論支配下での不斉合成法が、多くの科学者によって精力的に開発されてきた。しかし、それらの反応では複雑な触媒を必要とし、低温無水など限られた条件下に反応を行わなければならない。一方、熱力学的な平衡下での不斉合成法では、通常反応生成物が混合物となることから、いまだ発展しているとは言い難い。そこで、ホスト分子の作る不斉結晶場での分子認識を利用した熱力学的平衡下における新たな方法論による光学活性置換環状ケトン類の供給法に着手することにした。著者はこれまでに、塩基性の平衡条件下、光学活性ホストの作る不斉結晶場での分子認識を利用した光学活性 α -モノ置換ケトン類の調製法(デラセミ化法)を開発してきた [Tetrahedron Lett. **1997**, 38, 7759, Tetrahedron, **2010**, 66, 9450, Euro. J. Org. Chem., **2013**, 8208 など]。そこでデラセミ化法をもとに、 α 位およびそれ以外の位置に置換基をもつジ置換環状ケトン類のジアステレオマー制御法へ適用することとした。すなわち、 α 位のエピメリ化反応の平衡を利用するというものである。またエピメリ化反応に限定せず、分子間での平衡反応を組み込んだ一歩進んだ系についても反応を試みることにした。さらに、本手法をケトン以外のカルボニル α 位エピメリ化へも応用可能と判断し、医薬品の基本骨格として使用されているヒダントイン類への適用を検討した。

包接錯体化を利用した光学分割法は広く知られているが、それを平衡下における動的な分子認識として利用したジアステレオマー制御法の例はない。今回の手法によれば、望む立体配置の化合物を100%の収率で100%光学活性体にすることも可能となるはずで、極めて効率的な光学活性体供給法の一つとなる。

3. 研究の方法

これまでに開発してきた「デラセミ化法」の手法をジアステレオマー制御法へと応用した。本反応の成否を握る鍵は、平衡系の中に存在するいくつかの化合物のうちから唯一つの分子を認識する優れたホスト分子の開発と選択にある。そこで、光学活性なホスト分子の作る不斉結晶場での分子認識をキラルな環境として利用することにした。ホスト分子の候補化合物として、酒石酸誘導体 (TADDOL 型) ホスト分子、ジアセチレン構造をコアにもつビス(ジアリール)カルビノールホスト、および著者らが新しく開発した光学活性 2,7,10,15-テトラヒドロキシテトラフェニレン [Eur. J. Org. Chem., 2018, 48, 6991] を用いた。

まず、塩基性(あるいは酸性)条件下、 α 位立体化学を固定した、 β -ジ置換環状ケトンに適当な溶媒に溶かす。これによりエノラート(あるいはエノール)を経由したエピメリ化が起こり、平衡状態を作り出せる。溶液中に溶けている 2 つのゲストすなわちジアステレオマーの関係にある 2 つのケトンは、それぞれの化合物のエネルギーの差に依存して存在することになる。ここに、光学活性ホストを懸濁させれば、ジアステレオマーの関係にある 2 つの包接錯体を新たに作り出せるようになる。これら 2 つの包接錯体の存在比は、ゲストそのもののエネルギー差とは無関係になり、包接錯体の安定性により決定される。これにより、非会合状態を合わせた計 3 つの状態に完全な平衡状態が生まれる。エネルギー的に不利なジアステレオマーのケトンであったとしても、ホストと会合した片方の包接錯体が安定であったなら、最終的に系はそちら側に偏る。この包接錯体から光学活性なジアステレオマーを回収できるというものである (図 2)。

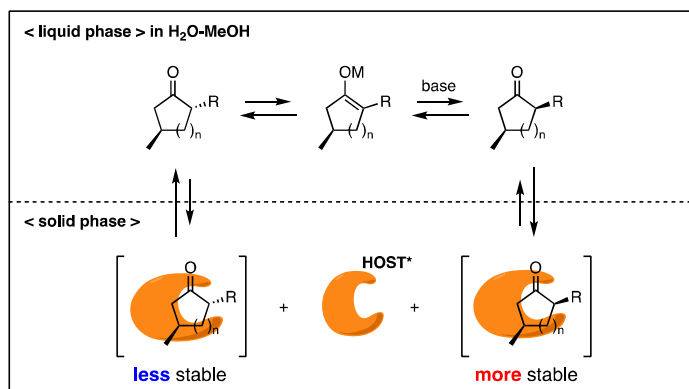


図 2

次にアルコールのエノンに対するマイケル付加-脱離の平衡反応を利用した 3-アルコキシケトン類の調製をおこなった。具体的には、強塩基である DBU 存在下、メタノールは、 α -不飽和ケトンに対してマイケル付加を起こし、マイケル付加体 (3-アルコキシケトン) を生成する。6 位に置換基を有するシクロヘキサノンで行えば、マイケル付加体はジアステレオマーを含めて 4 種類の立体異性体となる。得られたアルコキシケトンは、同条件下にアルコールを脱離しエノンを再生する。付加体であるそれぞれのジアステレオマー間では、エピメリ化の平衡も生じる。また、すなわち、マイケル付加体である 4 つのアルコキシケトンと 2 つのエノン、計 6 つの化合物の間に平衡系を構築することができる (図 3)。この中ならただ一つのケトンと包接錯体化できるホストを見出せば、物質供給の面でも優れた方法となる。

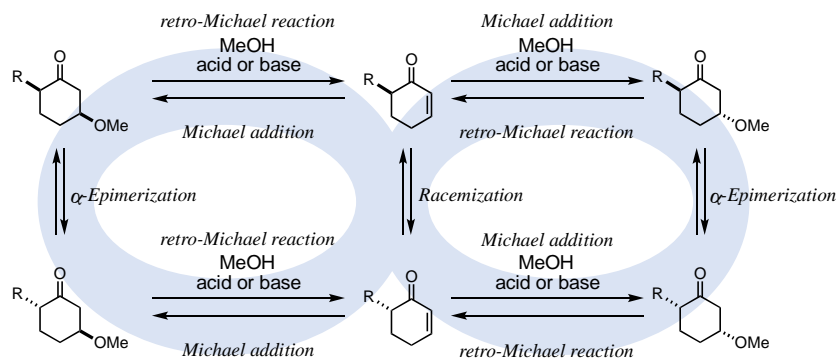


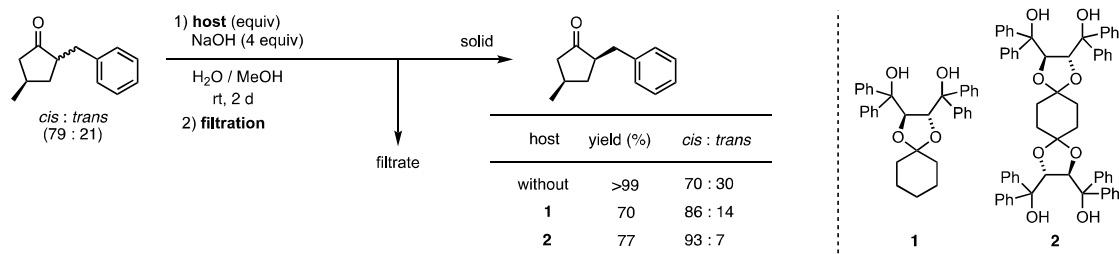
図 3

また、ジアステレオマー制御を念頭に、まず 5 位モノ置換ヒダントインのラセミ化を平衡系に用いたデラセミ化反応を試みた。

さらに、これらの反応におけるホスト-ゲスト分子認識の様子は、包接錯体の単結晶を得ることによって、その本質を確かめることとした。

4. 研究成果

1) ジ置換環状ケトン類のカルボニル位エピメリ化平衡を利用したジアステレオマー制御
 塩基存在下, 4位をRに固定した(4*R*)-2-ベンジル-4-メチルシクロペンタノンの *cis-trans* 混合物 (79 : 21) と TADDOL 型ホスト分子 **1** (2 当量) を懸濁状態で二日間激しく攪拌した. 固体部分をろ別したところ, 包接錯体から *cis-trans* 比が 86 : 14 (72%de) のケトンが 70% 回収できた. また, ホスト分子を **2** (1 当量) へと変更すると, ケトンの純度は向上し 86%de の *cis* 体が 77% 得られた. ホスト非存在下では, *cis : trans* 比 70 : 30 に留まることから, ホスト存在下に, より高純度のケトンが得られるようになった (式 1).



式 1

このように包接錯体化を利用した動的分子認識により, 高純度のジ置換シクロペンタノンが得られたので, 芳香環上に置換基をもたせた誘導体についても検討した. ベンゼン環上の4位にメチル基を導入したケトンでは, 水-メタノール(7:3)混合溶媒中ホスト非存在下に結晶化し, 純粋な *cis*-(2*R*,4*R*)-2-(4-メチルベンジル)-4-メチルシクロペンタノンが単一の化合物として得られた. ここで溶媒比を変更(1:1)してホスト**1**を共存させると, 包接錯体からほぼ純粋な *trans* 体が得られた (96%, 94%de). いわば平衡の逆流ともいえる現象で, それぞれのホストの存在により, 系の安定性を劇的に変化させていると考えられる. また, ベンゼン環上の4位プロモ体では, ホスト**1**により *trans* 体が, ホスト**2**を用いれば *cis* 体が, 高純度で回収された. ホストを使い分けることで, 両立体異性体を得られたことは, 合成化学上有用性が高いと考えている. これらの結果については, その他のケトンの結果とともに表 1 に示す.

(%, <i>cis : trans</i>)	without host	1 (2 equiv)	2 (1 equiv)
	96%, 73 : 27	84%, 77 : 23	43%, 75 : 25
	97%, 65 : 35	46%, 70 : 30	85%, 87 : 13
	74%, > 99.5 : 0.5	96%, 3 : 97	a)

(%, <i>cis : trans</i>)	without host	1 (2 equiv)	2 (1 equiv)
	93%, > 99.5 : 0.5	72%, 6 : 94	a)
	97%, 70 : 30	79%, 3 : 97	83%, > 99 : 1
	99%, 74 : 26	40%, 75 : 25	6%, 78 : 22

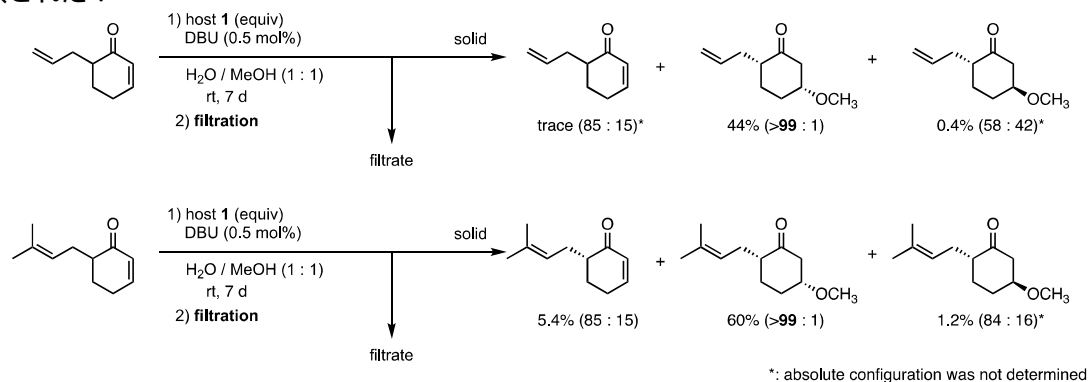
a) no experimental result

表 1

2) 分子間反応を利用した光学活性 3-アルコキシケトンの調製

水-メタノール混合溶媒中, 塩基触媒 DBU (5 mol%) 存在下, ラセミの 6-アリルシクロヘキサノンとホスト分子 **1** を懸濁させ, 激しく攪拌した. 7 日後ろ別した固体部分から, トランス体の付加体はほとんど得られず (0.4%), *cis*-(2*R*,5*R*)-2-アリル-5-メトキシシクロヘキサノンが, 44% 回収できた (99%de, 99%ee) (式 2). このとき, 原料のエノンの回収率もごく僅かであった. 当初想定していた分子間での反応を含めた 6 つの混合物中から一つの化合物だけを得るとい

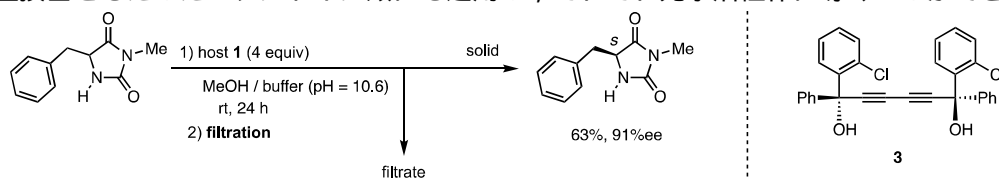
みに成功した .6 位アリル基をプレニル基に変更した場合も同様に *cis*-(2*R*,5*R*)-体が主生成物として得られた (60%, 99%de, 99%ee) . その他のエノンについても光学活性なマイケル付加体が回収された .



式 2

3) 5 位置換ヒダントイン類のデラセミ化

医薬品の基本骨格として知られているヒダントイン類のデラセミ化反応をおこなった . 例えば, メタノールと pH10.6 の緩衝液 (1 : 9) 混合溶媒中, ラセミの 5-ベンジル-3-メチルヒダントインはアセチレンホスト 3 (4 当量) により, 91%ee の光学活性体に変換された (式 3) . 芳香環上に置換基をもたせたヒダントイン類にも適用し, それぞれ光学活性体に導くことができた .



式 3

4) 包接錯体の X 線結晶解析

ホスト-ゲストの不斉分子認識の様子を確かめるために, 包接錯体の単結晶 X 線結晶構造解析をおこなった . 例えば, *trans*-(2*S*,4*R*)-2-(4-メチルベンジル)-4-メチルシクロペンタノンとホスト 1 をヘキサソールから再結晶をおこなうと, 包接錯体の単結晶が得られた . その包接錯体のホスト-ゲスト比は 2 : 1 で, 水分子 1 つを取り込んでいた . ホスト分子中の二つの水酸基の間には分子内水素結合が見られた . さらに, 水分子を介して二つのホスト分子がそれぞれ水酸基を使って分子間水素結合によりゲスト分子のカルボニル基を挟み込むように認識している様子が見られた . また, 取り込まれたゲスト分子の 2 位ベンジル基は擬エクアトリアル, 4 位メチル基が擬アキシアルの配座をとっており, ホストの作る結晶場に取り込まれるためにゲスト分子が形をアジャストさせている様子も見て取れた (図 4) . このように分子認識には水素結合のような弱い相互作用が重要な役割を果たしていることがわかった .

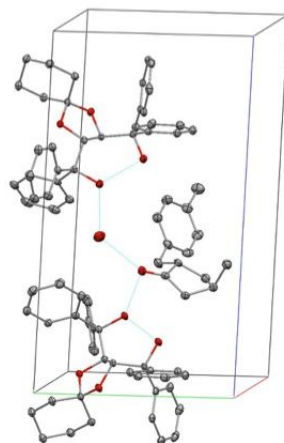


図 4

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計3件（うち査読付論文 3件／うち国際共著 0件／うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 Kaku Hiroto, Tsunoda Tetsuto, Sonoda Yuhei, Hishida Hideyuki, Taniguchi Yuri, Kubo Akiko, Hamaguchi Takumi, Horikawa Mitsuyo, Inai Makoto, Kitamura Kei	4. 巻 98
2. 論文標題 Piperidine and Azetidine Formation by Direct Cyclization of Diols with N-Nonsubstituted Sulfonamide under the Mitsunobu Conditions Utilizing (Cyanomethylene)tributylphosphorane (CMBP) and Its Application to the Synthesis of Lupinine	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 HETEROCYCLES	6. 最初と最後の頁 1525 ~ 1525
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3987/COM-19-14171	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Inai Makoto, Oguri Yuki, Horikawa Mitsuyo, Kaku Hiroto, Suzuki Shinya, Kitamura Kei, Tsunoda Tetsuto	4. 巻 68
2. 論文標題 Total Syntheses and Cytotoxic Evaluations of Cryptolactones A1, A2, B1, B2, and Their Derivatives	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Chemical and Pharmaceutical Bulletin	6. 最初と最後の頁 380 ~ 383
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1248/cpb.c19-01114	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Kitamura Kei, Kaku Hiroto, Kanagawa Hinano, Ozakai Chiharu, Nishimura Taichi, Tokuda Hayato, Tsunoda Tetsuto	4. 巻 53
2. 論文標題 Synthesis of the Common Monomeric Unit of Uroleuconaphins and Viridaphins via Hauser-Kraus Annulation	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Synthesis	6. 最初と最後の頁 1629 ~ 1635
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1055/a-1334-6982	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計7件（うち招待講演 0件／うち国際学会 0件）

1. 発表者名 梯 祐美, 谷由紀子, 北村 圭, 加来裕人, 角田鉄人
2. 発表標題 不斉分子認識を利用した光学活性2,5-ジ置換シクロヘキサノンの調製
3. 学会等名 2019年度第1回 (第29回) プロセス化学会東四国フォーラムセミナー
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 中田百香, 加来裕人, 井藤美浪, 上原李佳子, 園田悠平, 久保晶紀子, 菱田英之, 谷口有里, 郷田佳世, 堀川美津代, 稲井誠, 北村 圭, 角田鉄人
2. 発表標題 ジアステレオメリ化と新光延試薬を用いたアルカロイドの全合成 1,5-ジオールからピペリジン環形成
3. 学会等名 第61回天然有機化合物討論会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 中田百香, 加来裕人, 井藤美浪, 上原李佳子, 北村 圭, 角田鉄人
2. 発表標題 動的分子認識によるジアステレオ制御と光延反応を利用したセダミン類の不斉合成
3. 学会等名 2019年度第2回(第30回)プロセス化学会東四国フォーラムセミナー
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 桑田章弘, 加来裕人, 土井優紀, 村田絵美, 北村 圭, 角田鉄人
2. 発表標題 ヒダントイン類のデラセミ化
3. 学会等名 2019年度第2回(第30回)プロセス化学会東四国フォーラムセミナー
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 桑田章弘, 加来裕人, 土井優紀, 村田絵美, 堀川美津代, 北村 圭, 角田鉄人
2. 発表標題 動的な不斉分子認識を利用した5-置換-3-メチルヒダントイン類のデラセミ化
3. 学会等名 2019年日本化学会中国四国支部大会徳島大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 桑田章弘, 加来裕人, 土井優紀, 村田絵美, 西谷亮二, 堀川美津代, 北村 圭, 角田鉄人
2. 発表標題 平衡条件下での光学活性5-置換-3-メチルヒダントイン類の調製
3. 学会等名 日本薬学会第140年会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 伊東亜弥, 加来裕人, 北村 圭, 角田鉄人
2. 発表標題 熱力学的平衡条件下, 不斉分子認識を利用した光学活性ニトロ化合物の調製
3. 学会等名 日本薬学会第142年会
4. 発表年 2022年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関