

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 26 年 6 月 11 日現在

機関番号：36102

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2011～2013

課題番号：23590034

研究課題名(和文) 精密不斉分子認識能をもつ結晶場の構築と熱力学的平衡下におけるキラル化合物供給法

研究課題名(英文) Development of a method for preparation of optically active compounds under thermodynamical equilibrium conditions based on inclusion complexation

研究代表者

加来 裕人 (Kaku, Hiroto)

徳島文理大学・薬学部・准教授

研究者番号：90299339

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 4,200,000円、(間接経費) 1,260,000円

研究成果の概要(和文)：新規光学活性テトラフェニレン誘導体の短段階かつ高収率での合成法を確立した。光学活性なヒドロキシ体(THP)をホスト分子に用いて、種々のアミン類に対する分子認識能を検討した。その結果、様々なアミン類の光学分割に成功し、純粋な光学活性アミンを得ることに成功した。光学活性THPとフェネチルアミン類との包接錯体の分子認識の様子を解明する目的で、包接錯体の単結晶X線結晶構造解析を行った。これにより、ホストの持つ水酸基とゲストのアミノ基窒素原子との間に働く分子間水素結合の他、 π - π 相互作用など弱い相互作用が重要な役割を演じていることが分かった。

研究成果の概要(英文)：Racemic 2,7,10,15-tetrahydroxytetraphenylene (THP) was synthesized starting from 3-bromoanisole in 4 steps (overall yield 45%). Optical resolution of the racemic THP was achieved by inclusion complexation using (S)-phenethylamine to afford (-)-THP, which could be used as a host molecule for optical resolution of racemic phenethylamine to (S)-phenethylamine. An X-ray crystallographic study elucidated that the host molecules THP ingeniously included the guest molecule via hydrogen bonding and van der Waals interactions. Furthermore, the inclusion complex consisted of (-)-THP, (S)-phenethylamine, and toluene in a 1 : 2 : 1 ratio, respectively.

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：薬学・化学系薬学

キーワード：精密分子認識 包接錯体 光学分割 テトラフェニレン誘導体 デラセミ化 フェネチルアミン類 X線結晶解析

1. 研究開始当初の背景

(1) 近年「分子認識」に関する研究が急速に発展している。共有結合とは異なり分子間に働く比較的弱い相互作用によって形成される分子集合体や異分子間に働く力を解析し、その本質を深く理解するための化学であり、「超分子化学」の基礎となる分野である。生体内において日常的に見られる分子認識現象は、様々な生命現象を理解する上で最も重要な研究分野の一つである。酵素と基質の関係、抗原-抗体反応、DNAの二重らせん構造などの生命化学をより深くより正しく把握するために分子認識化学の担う役割は大きい。事実、生化学者だけでなく多くの化学者が分子集合体の研究にのめり込み、認識現象の解析に当たっている。特に、より高い機能を発現するホスト分子を求め精力的に研究している。クラウンエーテルやシクロデキストリン、カリックスアレーン等に代表される有機化合物をホスト分子として利用する包接錯体化もその一例である。

(2) 一見平面に見えるテトラフェニレン分子は、対角上に位置するベンゼン環同士が互いに向かい合いあって「馬の鞍」型の形状をしている。テトラフェニレンは、その結晶構造中に種々の溶媒分子を取り込み、包接錯体を形成することが知られている。そこで、剛直な構造を持つテトラフェニレン類が、新たに「分子認識化学」を発展させるホスト分子の候補化合物になり得るであろうと期待し、機能性分子としての可能性を探ることを目的とした。さらに、テトラフェニレンの適当な位置(例えば2,7,10及び15位)に置換基を導入すればアトロプ異性体が見出された(図1)。これら鏡像異性体のうち一方のエナンチオマーを用いることで、種々のキラルな有機化合物を認識する新規光学活性ホスト分子として利用できると考え、光学活性体供給法への展開と不斉合成反応への適用を考えた。

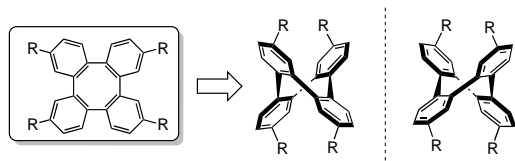


図1. 2,7,10,15-四置換テトラフェニレン

2. 研究の目的

(1) 光学活性テトラフェニレンの簡便な合成法の開発

研究開始当初、置換テトラフェニレンの合成法は、いくつか報告されていた。対応するビフェニル化合物からのカップリング反応が最も短段階で行える合成法であると考えられるが、その例は少なく、ビフェニレン体の副生のため、低収率で実用的な合成法にはなっていなかった。そこでまず、ラセミ体の効率的な一般的合成法を確立し、高収率でのテトラフェニレン合成を目指した。また、本反応をキラル触媒存在下で行うことで光学

活性体合成へ展開することも目的とした。

(2) 光学活性テトラフェニレンをホスト分子に用いた光学分割と不斉認識現象の解明

これまでに数例報告されている光学活性テトラフェニレン分子であるが、開始当初、光学分割剤(ホスト分子)としての利用はなく、結晶場の不斉分子認識現象を含むホスト-ゲスト化学への展開はなされていなかった。そこで、テトラフェニレンそのものが溶媒分子を取り込み包接結晶化することに着目し、光学活性なホスト分子としての利用を目的とした。標的化合物として、アミン類、アルコール類、ヒダントイン誘導体および β -置換カルボニル化合物への適用を考えた。また、種々のゲスト分子との組み合わせによる、包接錯体のX線結晶構造解析を行い、ホスト-ゲスト間の分子認識現象を解明することもあわせて目的とした。

(3) 光学活性テトラフェニレンによる不斉合成反応への展開

これまでの研究において、熱力学的な平衡条件下に不斉結晶場での分子認識を利用することで、 β -モノ置換ケトン類が光学活性体へ変換可能であるということを見いだしていた(デラセミ化法[Tetrahedron Lett. 1997, 38, 7759等])。すなわち、ケトン類が塩基あるいは酸存在下に、エノラートあるいはエノールを経由する平衡により容易にラセミ化することを利用した平衡条件下での熱力学的な物質変換法であり、適当な不斉環境下(ホスト分子)に置くことで平衡を逆行させ、100%の収率で100%光学活性体への変換を目指すものである。この考えの成否を握る鍵は、高い不斉分子認識能を有するホスト分子の設計であるから、光学活性テトラフェニレンを新たなホスト分子の候補化合物としてデラセミ化反応への適用を考えた。

アトロプ異性化合物は数多く報告されているが、その一種である光学活性テトラフェニレン分子についての報告は僅かであり、それらを用いた不斉分子認識の例はほとんどなかった。また、これら化合物の分子認識挙動を解明することは、続く不斉分子認識、不斉反応への展開が期待される。その一つとして、熱力学的平衡条件下に不斉分子認識現象を利用したデラセミ化法に利用すれば、光学活性カルボニル化合物を簡便かつ効率的に供給でき、有用な新規ホスト分子として広く普及する可能性があると考えた。

3. 研究の方法

(1) 四置換テトラフェニレン合成法の確立と光学活性体分離

これまでのテトラフェニレン合成法は、多段階を要し、さらに低収率であった。短段階合成を考えたビフェニル化合物のカップリングでは、極めて低収率であったため、どれも実用的ではなかった。そこで、反応を今一度精査し直すことにした。対称面での、二度のカップリング反応による効率的な合成

法を検討した。2,2'-ジブプロモ-5,5'-ジメトキシビフェニルを基質として用いた反応では、基質の濃度が重要であることを突き止めた。最終的に 67mM の濃度にするこゝで、2,7,10,15-テトラメトキシテトラフェニレンを 73%の収率で得られた。

得られた四置換テトラフェニレンのラセミ体を分割し、高純度光学活性体に導くこととした。具体的には、テトラメトキシ体のキラルカラムを用いた HPLC 分取とキラル化合物を用いた光学分割を試みた。

(2) 光学分割剤としての光学活性テトラフェニレンの利用

光学活性体として得られた THTP のホスト分子としての能力を検討するために、不斉結晶場の分子認識を目指した光学分割剤としての利用を試みた。具体的にはフェネチルアミン類やフェネチルアルコール類の光学分割を目指す。

(3) デラセミ化反応

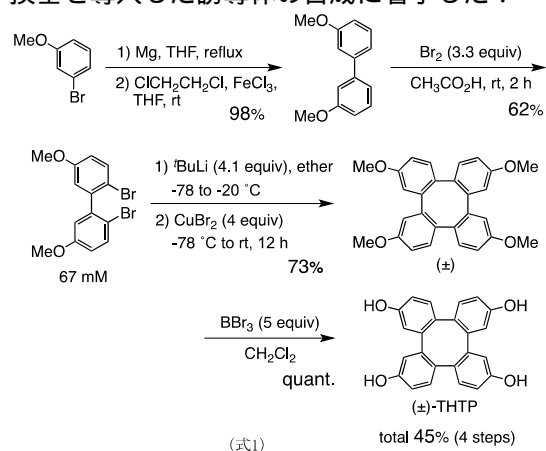
応募者の新たな発想により開発した「新しい光学活性 -モノ置換ケトン類の調製法」である「デラセミ化法 [Tetrahedron Lett. 1997, 38, 7759]」に新規ホスト分子を適用した。すなわち、ラセミ体のケトンと光学活性ホストを適当な溶媒に懸濁させる。このとき分子認識現象を起こせば、ジアステレオピックな関係の二つの包接錯体と非会合状態の計三つの状態が生じる。二つの包接錯体間ではエネルギーの差が生じる。ここで、液相を塩基性にするると、包接錯体から抜け出した R および S 体のケトンの間にはラセミ化の平衡が生じ、三つの状態の間に完全な平衡状態が生まれる。最終的に系は熱力学的に最も安定な状態に偏るので、理想的にはラセミのケトンがすべて一方のエナンチオマーに変化し、ホスト分子に取り込まれて、安定な包接錯体が形成できる。この包接錯体から、光学活性ケトンが定量的に回収されるというものである [Heterocycles 2001, 55, 847, Tetrahedron 2002, 58, 3401, Chem Lett. 2004, 33, 516, Tetrahedron 2010, 66, 9450, Eur. J. Org. Chem 2013, 36, 8208]。これまでのデラセミ化において成功を支えた TADDOL 型のホスト分子には、不斉分子認識能および反応そのものに限界が生じたため、新規ホスト分子を適用した。本ホスト分子によるデラセミ化の一般性を探り、環状、鎖状のケトン類および医薬品や天然物の骨格にも見られるラクタム類やヒダントイン類のデラセミ化を試みることにした。

(4) X 線結晶構造解析による分子認識現象の解明と包接錯体の安定性

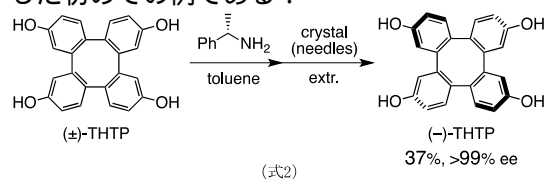
光学活性テトラフェニレンホスト分子とゲスト分子が作る包接結晶中での不斉分子認識現象の本質を理解するために、包接錯体の単結晶 X 線構造解析を行う。また、それら包接錯体の安定性を熱分析によって調べる。

4. 研究成果

(1) 2,7,10,15-位に置換基を導入した新規テトラフェニレン誘導体の短段階かつ高収率での合成法を確立した。具体的には、3-ブプロモアニソールを出発原料とした、対称面での二度のカップリング反応を用いることにした。テトラフェニレン形成の二番目のカップリング反応では、大量合成時の低収率が問題となっていたが、基質濃度が重要であることを突き止め、最終的に 67mM にすることで、ラセミ体の 2,7,10,15-テトラメトキシ体が 73%の収率で得られるようになった。これにより、グラムスケールでの供給が可能となった。テトラメトキシ体を脱メチル化することで、水酸基を有するホスト分子として、2,7,10,15-テトラヒドロキシテトラフェニレン(以下、THTP)を得た(4段階収率、45%、式1)。また、THTP における精密分子認識の駆動力である、フェノール性水酸基近傍に置換基を導入した誘導体の合成に着手した。



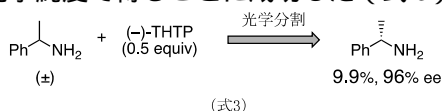
(2) THTP の光学分割には、(S)-フェネチルアミンを用いることで成功している。この際、(-)体の THTP との包接錯体が針状晶として得られた。この包接錯体から純粋な光学活性 THTP が供給できる (>99% ee, 式2)。これは、テトラフェニレン誘導体の光学分割に成功した初めての例である。



また興味深いことに、(S)-フェネチルアミンは(+)-体の THTP と包接錯体を形成する(板状晶)ことが分かり、同一のフェネチルアミンを用いて、純粋な(+)-THTP の供給も可能となった。上記二種類の包接錯体の成り立ちや安定性などについて各種機器分析を用いて検証した。これにより、(S)-フェネチルアミンと(-)-THTP で形成される包接錯体が、速度論支配下に速やかに形成されるのに対して、(+)-体の THTP とは、熱力学支配下により安定な包接錯体が形成されることがわかった。

(3) 光学活性 THTP をホスト分子に用いて、

種々のアミン類に対する分子認識能を検討した。その結果、様々なアミン類の光学分割に成功し、純粋な光学活性アミンを得ることができた。例えば、(-)-THTP をホスト分子として用いれば、ラセミ体のフェネチルアミンから、(S)-体のフェネチルアミンを 96% ee の光学純度で得ることに成功した(式3)。



当初目指していた、デラセミ化反応への応用については、多くの試みの中、残念ながら未だ達成されていない。

(4) 光学活性 THTP とフェネチルアミンとの包接錯体の分子認識の様子を解明する目的で、包接錯体の単結晶 X 線結晶構造解析を行った。これにより、ホストの持つ水酸基とゲストのアミノ基窒素原子との間に働く分子間水素結合の他、 π - π 相互作用など弱い相互作用が重要な役割を演じていることが分かった。また、ゲスト分子の芳香環上の置換基の有無により、分子認識現象に違いが現れることも見いだした。

5. 主な発表論文等

[雑誌論文](計 10 件)

Kaku, H.; Imai, T.; Kondo, R.; Mamba, S.; Watanabe, Y.; Inai, M.; Nishii, T.; Horikawa, M.; Tsunoda, T. A Method to Prepare Optically Active Acyclic alpha-Benzylketones by Thermodynamically Controlled Deracemization, *Eur. J. Org. Chem.*, 査読有, 2013, 36, 8208-8213. DOI: 10.1002/ejoc.201300936

Nishimura, T.; Horikawa, M.; Yamada, K.; Sogabe, A.; Nishii, T.; Kaku, H.; Inai, M.; Tanaka, M.; Takahashi, S.; Tsunoda, T. Xanthouroleuconaphin: a yellowish pigment from the aphid *Uroleucon nigrotuberculatum* and its total synthesis, *Tetrahedron*, 査読有, 2013, 69, 1808-1814. DOI: 10.1016/j.tet.2012.12.070

Nishii, T.; Ouchi, T.; Matsuda, A.; Matsubara, Y.; Haraguchi, Y.; Kawano, T.; Kaku, H.; Horikawa, M.; Tsunoda, T. Modified Marko's aerobic oxidation of alcohols under atmospheric pressure with air or molecular oxygen at room temperature, *Tetrahedron Lett.*, 査読有, 2012, 53, 5880-5882. DOI: 10.1016/j.tetlet.2012.08.095

Nishimura, T.; Iwata, T.; Maegawa, H.; Nishii, T.; Matsugasako, M.; Kaku, H.; Horikawa, M.; Tsunoda, T. Total Synthesis of Yellowish Aphid Pigment Furanaphin through Fries Rearrangement Assisted with Boron Trifluoride-Acetic Acid Complex, *Synlett*, 査読有, 2012, 23, 1789-1792. DOI:

10.1055/s-0031-1290429

Nishii, T.; Miyamae, F.; Yoshizuka, M.; Kaku, H.; Horikawa, M.; Inai, M.; Tsunoda, T. Construction of an Asymmetric Quaternary Carbon by Asymmetric Aza-Claisen Rearrangement and its Application to a Total Synthesis of (+)-alpha-Cuparenone, *Tetrahedron; Asymmetry*, 査読有, 2012, 23, 739-741. DOI: 10.1016/j.tetasy.2012.05.016

Horikawa, M.; Kikuchi, D.; Imai, T.; Tanaka, M.; Kaku, H.; Nishii, T.; Inai, M.; Takahashi, S.; Tsunoda, T. Megouraphin Glucoside: Two Yellowish Pigments from the Aphid *Megoura crassicauda* Mordvilko, *Heterocycles*, 査読有, 2012, 85(1), 95-101. DOI: 10.3987/COM-11-12369

Yoshizuka, M.; Nishii, T.; Sasaki, H.; Kitakado, J.; Ishigaki, N.; Okugawa, S.; Kaku, H.; Horikawa, M.; Inai, M.; Tsunoda, T. Promotion of Asymmetric Aza-Claisen Rearrangement of N-Allylic Carboxamides Using Excess Base, *Synlett*, 査読有, 2011, 20, 2967-2970. DOI: 10.1055/s-0031-1289899

Horikawa, M.; Hoshiyama, T.; Matsuzawa, M.; Shugyo, T.; Tanaka, M.; Suzuki, S.; Sato, M.; Ito, T.; Asakawa, Y.; Kaku, H.; Nishii, T.; Inai, M.; Takahashi, S.; Tsunoda, T., Viridaphin A1 Glucoside, a Green Pigment Possessing Cytotoxicity and Antibacterial Activity from the Aphid *Megoura crassicauda* Mordvilko, *J. Nat. Prod.*, 査読有, 2011, 74(8), 1812-1816. DOI: 10.1021/np2001286

Inai, M.; Nishii, T.; Mukoujima, S.; Esumi, T.; Kaku, H.; Tominaga, K.; Abe, H.; Horikawa, M.; Tsunoda, T., Total Synthesis of (+)-Brefeldin C utilizing aza-Claisen Rearrangement, *Synlett*, 査読有, 2011, 10, 1459-1461. DOI: 10.1055/s-0030-1260762

Inai, M.; Nishii, T.; Tanaka, A.; Kaku, H.; Horikawa, M.; Tsunoda, T., Total Synthesis of the (+)-Antimycin A Family, *Eur. J. Org. Chem.*, 査読有, 2011, 14, 2719-2729. DOI: 10.1002/ejoc.201100034

[学会発表](計 3 3 件)

加来裕人, 大津留更, 清水雅子, 小村沙耶馨, 堀川美津代, 角田鉄人, 新規ノルボルナン誘導体光学活性ホスト分子によるジカルボン酸類の不斉液膜移送. 日本薬学会第 134 年会, 2014.3.28, 熊本

加来裕人, 今井崇景, 近藤梨左, 渡邊 祐, 萬羽志穂, 堀川美津代, 角田鉄人, 熱力学的な平衡条件下, 包接錯体化を基盤とした光学活性鎖状ケトン類の調製, 日本薬学会第 134 年会, 2014.3.28, 熊本

加来裕人, 渡邊 祐, 比嘉義太, 堀川美津

代, 角田鉄人, 新規光学活性テトラフェニレン誘導体ホスト分子の合成研究, 日本薬学会第 134 年会, 2014.3.28, 熊本

加来裕人, 今井崇景, 近藤梨左, 萬羽志穂, 渡邊 祐, 堀川美津代, 角田鉄人, 熱力学的平衡条件下, 包接錯体化を基盤とした光学活性鎖状ケトン類の調製, 2013 年日本化学会中国四国支部大会, 2013.11.17, 東広島

加来裕人, 新垣友梨, 上原李佳子, 谷由紀子, 堀川美津代, 角田鉄人, 包接錯体化を利用したジアステレオメリ化による光学活性ケトン類の調製, 第 39 回反応と合成の進歩シンポジウム, 2013.11.6, 福岡

加来裕人, 渡邊 祐, 比嘉義太, 堀川美津代, 角田鉄人, 新規光学活性テトラフェニレン誘導体ホスト分子の合成研究, 第 12 回プロセス化学会東四国フォーラムセミナー, 2013.10.12, 徳島

加来裕人, 今井崇景, 近藤梨左, 渡邊 祐, 萬羽志穂, 堀川美津代, 角田鉄人, 包接錯体化を基盤とした光学活性鎖状ケトン類の調製, 日本薬学会第 133 年会, 2013.3.30, 横浜

加来裕人, 新垣友梨, 山口 高, 堀川美津代, 角田鉄人, マイケル付加-脱離条件下での包接錯体化を利用した光学活性 3-メトキシシクロアルカノン類の調製, 日本薬学会第 133 年会, 2013.3.30, 横浜

加来裕人, 上原李佳子, 谷由紀子, 西谷亮二, 堀川美津代, 角田鉄人, 包接錯体化を基盤とした光学活性ジ置換環状ケトン類の調製, 日本薬学会第 133 年会, 2013.3.30, 横浜

加来裕人, 大津留更, 清水雅子, 小村沙耶馨, 堀川美津代, 角田鉄人, 光学活性ホスト分子によるジカルボン酸類の不斉液膜移送, 日本薬学会第 133 年会, 2013.3.28, 横浜

上原李佳子, 加来裕人, 谷由紀子, 西谷亮二, 堀川美津代, 角田鉄人, 包接錯体化を利用した光学活性ジ置換環状ケトン類の調製, 第 10 回プロセス化学会東四国フォーラムセミナー, 2013.1.12, 徳島

加来裕人, 新垣友梨, 山口 高, 堀川美津代, 角田鉄人, 包接錯体化を利用した光学活性 3-メトキシアルカノン類の調製, 第 9 回プロセス化学会東四国フォーラムセミナー, 2012.9.29, 徳島

加来裕人, 比嘉義太, 堀川美津代, 角田鉄人, 新規光学活性テトラフェニレン誘導体ホスト分子の合成研究, 第 8 回プロセス化学会東四国フォーラムセミナー, 2012.6.16, 徳島

加来裕人, 今井崇景, 渡邊 祐, 近藤梨左, 堀川美津代, 角田鉄人, 分子認識を利用した鎖状ケトン類のデラセミ化, 第 8 回プロセス化学会東四国フォーラムセミナー, 2012.6.16, 徳島

加来裕人, 熱力学的支配下, 分子認識現象を利用した不斉合成法の開発, 第二回有機分子構築法夏の学校 2012.5.20, 蔵王

加来裕人, 谷由紀子, 上原李佳子, 西谷亮二, 稲井 誠, 堀川美津代, 角田鉄人, 不斉分子認識を基盤とする光学活性 2,3-及び 2,5-ジ置換環状ケトン類の効率的供給法 (An Efficient Method for Preparation of Optically Active 2,3- and 2,5-Disubstituted Cyclohexanones under Asymmetric Inclusion Complexation), Symposium on Molecular Chirality ASIA 2012, 2012.5.17, 福岡

加来裕人, 新垣友梨, 山口 高, 前川弘典, 稲井 誠, 西井 健, 堀川美津代, 角田鉄人, 分子認識を利用した光学活性 3-メトキシシクロアルカノン類の調製, 日本薬学会第 132 年会, 2012.3.29, 札幌

〔その他〕
ホームページ等

<http://p.bunri-u.ac.jp/lab03/HINKA/HOME.html>

6. 研究組織

(1) 研究代表者

加来 裕人 (KAKU, Hiroto)
徳島文理大学・薬学部・講師
研究者番号: 9 0 2 9 9 3 3 9