

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 29 年 6 月 7 日現在

機関番号：36102

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2014～2016

課題番号：26460027

研究課題名(和文)高精度分子認識を利用した平衡複雑系からの光学活性化合物の創製

研究課題名(英文)Preparation of optically active ketones from equilibrium systems using highly selective chiral molecular recognition.

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) 3,700,000円

研究成果の概要(和文)：通常、いくつもの化合物が混合物として存在することになる熱力学的な平衡反応系において、不斉結晶場での分子認識現象を利用する新たな方法論を開発し、光学活性化合物の供給法を確立した。

具体的には、1) 位でのエピメリ化平衡を利用するジ置換ケトン類のジアステレオマー制御法、および2) アルコールのエノンに対するマイケル付加-脱離反応の平衡を利用した、光学活性 -置換-3-アルコキシケトン類の調製である。

また、分子認識の様子をX線結晶構造解析により明らかにした。

研究成果の概要(英文)：trans-cis mixture of (5R)-2-benzyl-5-methylcyclohexanone were converted to cis-form (91% de) by a thermodynamic equilibrium condition using TADDOL-type host molecule 1 in alkaline aqueous MeOH. The efficiency of this conversion was strongly influenced by the ratio of the solvent components (H₂O/MeOH). Cyclohexenone was converted to (S)-3-methoxycyclohexanone using TADDOL-type 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.

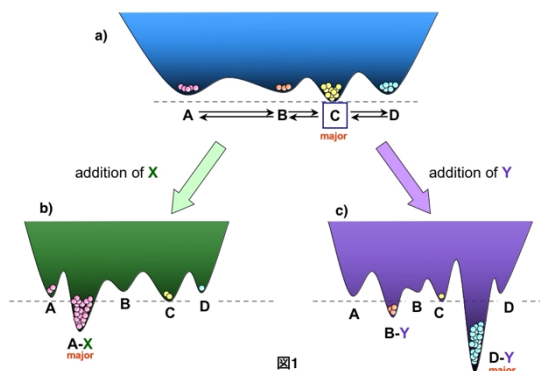
研究分野：化学系薬学

キーワード：平衡複雑系 不斉分子認識 デラセミ化 ホスト-ゲスト化学 TADDOL型ホスト分子

1. 研究開始当初の背景

医薬品をはじめとした生物活性物質が光学活性体として供給されるのが望ましいとされることは、決して珍しいことではない。光学活性体の二種の鏡像異性体では、それらの活性強度が異なったり、あるいは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いる。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。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。そこで、これまでになく全く新しい発想に基づいた方法論による不斉合成法を計画することにした。

熱力学的な平衡条件下では、いくつかの化合物が混合物として共存することも少なくない。もし仮に何らかの工夫で数種類の化合物の中の一つのもの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。その様子を図1に示した。



ある物質が熱力学条件下にA~D四つの化合物に変換される反応を仮定するとき、各々の化合物の自由エネルギーにそれほど差がなければ、生成物は平衡により一定の割合で存在する(a)。ここに、分子認識現象により、その中の一つの分子Aと包接錯体を形成するホスト分子Xを共存させれば、自由エネルギーの低い、安定な状態へ平衡を導くことができる。取り込まれないその他のゲスト分子は、平衡により徐々にAに変化して、ホストに取り込まれるようになる(b)。つまり、系全体の平衡が「安定な」包接錯体形成に偏るようになる。ゲストAではなくDと強く会合するホストYを用いれば、平衡下にDが優先して得られるようになる(c)。最終的にそれぞれの会合体から光学活性化合物が得られると考えた。本手法では、それらの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。

2. 研究の目的

エナンチオ面選択的な速度論支配下での不斉合成法が、多くの化学者によって精力的に開発されてきた。一方、平衡系を用いた反応では、通常反応生成物が混合物となることから、不斉合成法としては、大きく発展したとはいえない。そこで今回、不斉結晶場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新たな方法論による光学活性化合物の供給法を企画した。具体的には、(1)カルボニル α 位のエピメリ化平衡を利用するジアステレオマー混合物からの単一異性体供給法、(2)マイケル付加-脱離反応を利用した光学活性3-アルコキシケトン類の調製とした。

これまで、塩基性の平衡条件下、光学活性ホスト分子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等]。今回新たに、 α 位でのエピメリ化平衡を利用する置換ケトン類のジアステレオマー制御法への適用を考えた。不斉結晶場には、TADDOL型ホスト分子を利用することにした。

本方法論により、様々な平衡条件を反応に組み込むことが可能であると考えられることから、新たな平衡系としてアルコールのエノンに対するマイケル付加-脱離反応を利用した光学活性3-アルコキシケトン類の調製を目指した。

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、それをジアステレオマーの制御に応用した例は少ない。また、平衡複雑系への適用という観点からのアプローチも見当たらない。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%光学活性体に変換することも夢ではなく、極めて効率的な光学活性物質供給法の一つとなる。また、エピメリ化できるジアステレオマーへの適用の成功は、従来のような1)ジアステレオ混合物のカラムクロマト等での分離生成、2)望まない側の異性体をエピメリ化、3)異性体混合物を再び分離するという手段を回避できる。このような考えに基づいた方法論はこれまでになく、マイケル付加-脱離の平衡を利用した企画は、これまでになく全く新しい発想の元での、熱力学支配下による光学活性化合物供給法となる。

3. 研究の方法

新たな発想により開発した「新しい光学活性 α -モノ置換ケトン類の調製法」である「デラセミ化法」を多置換シクロアルカン類のジアステレオ制御法として適用したい。デラセミ化では、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、ジアステレオト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、液相を塩基性になると、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。これをジ置換シクロペンタノン類の α 位エピメリ化平衡下におけるジアステレオマー制御法に適用することにした。溶液中に溶解している二つのゲストすなわちジアステレオマーの関係にある二つのケトンの存在比は、それぞれの化合物のエネルギーの差に依存する。そこにホスト分子を懸濁させると、二種の包接錯体が考えられるようになるが、これら二種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、包接錯体としての安定性により決定される。エネルギー的に不利なジアステレオマーであっても、ホストとの包接錯体のエネルギーが最も低ければ、エピメリ化の平衡は最終的にそちら側の包接錯体に移動すると考えられる。そして、この錯体から、光学活性なジアステレオマーを回収する (図 2)。

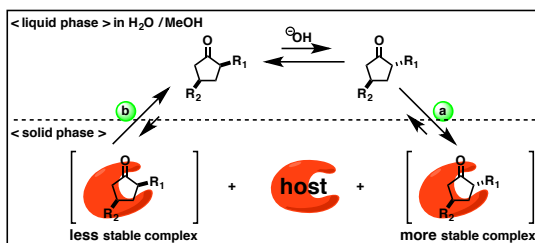


図 2

次に、アルコールのエノンに対するマイケル付加-脱離反応の平衡を利用することにした。アルコールは酸あるいは塩基存在下、 α, β -不飽和ケトンに対して、マイケル付加反応を起こす。得られた 3-アルコキシケトンは逆マイケル反応により、アルコールを脱離しエノンを再生する。すなわち、マイケル付加体である 3-アルコキシケトンのエナンチオマー間には、エノンを経由して平衡系を構築することができる。ここで、3-アルコキシ体の片方のエナンチオマーとホストとの包接錯体が安定ならば、平衡下にエノンが 3-アルコキシ体に変換され、次々にホストに取り込まれる。この包接錯体から光学活性な 3-アルコキシケトンが回収されるようになると思った。そこでまず、水-メタノール中、DBU 存在下シクロヘキセノンに対するメタノールのマイケル反応を試みた。ここにホスト分子を添加して不均一化し、懸濁下 7 日間反応後、固体部分をろ別し、

ケトンの回収量と光学純度を調べた。

本手法をさらに複雑な平衡系によるキラル化合物の供給法に展開したい。例えば、シクロヘキセノンの 6 位に置換基を導入すると、図 3 のように 6 つの化合物の間に平衡系ができる。この中から、ただ一つのケトンと包接錯体化できるホスト分子を見いだせば、物質供給の面でも有用な手段となる。

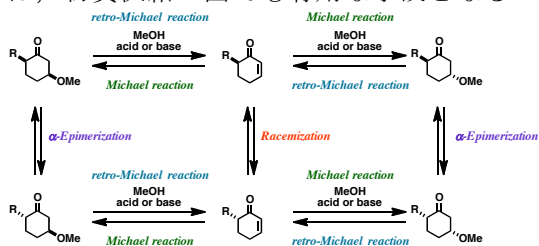


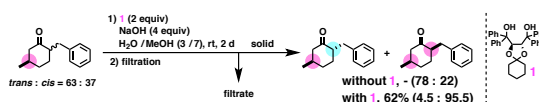
図 3

さらに、光学活性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。

4. 研究成果

1) カルボニル α 位のエピメリ化平衡を利用するジアステレオマー混合物からの単一異性体供給法

これまでのデラセミ化において成功を支えた TADDOL 型のホスト分子を用いて反応を行い、5 位を *R* に固定した (5*R*)-2-ベンジル-5-メチルシクロヘキサノンの *cis-trans* 混合物をホスト分子 **1** (2 当量) 存在下、塩基で処理し、二日間攪拌した後、固体部分をろ別すると、包接錯体から *cis-trans* 比が 95.5:4.5 のケトンが 62% 回収できた。ホスト非存在下には *trans* 体が優先して得られる (*cis* : *trans* = 22 : 78) ことから、ホスト分子 **1** の存在により、系の安定性を劇的に変化させていることがわかった (式 1)。



式 1

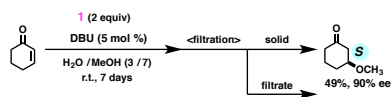
また、反応の一般性を確かめるために 2 位の側鎖を種々変更したものや、5 員環ケトンについても同様に反応を行った。その結果の一部を表 1 に示す。

	without 1a (%) (<i>trans</i> : <i>cis</i>)	with 1a (%) (<i>trans</i> : <i>cis</i>)
	- (48 : 52)	80 (6 : 94)
	- (39 : 61)	
	- (60 : 40)	76 (1 : >99)
	- (95 : 5)	
	- (80 : 20)	85 (94 : 6)
	- (80 : 20)	
	- (30 : 70)	70 (14 : 86)
	(21 : 79)	
	74 (0.5 : >99.5)	96 (97 : 3)
	(1.5 : 98.5)	

表 1

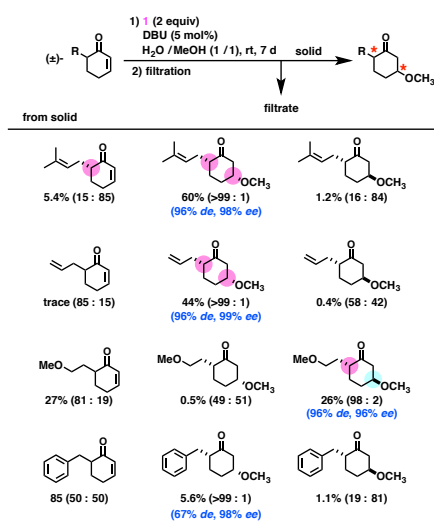
2) マイケル付加-脱離反応を利用した光学活性 3-アルコキシケトン類の調製

まず、水-メタノール中、塩基触媒 DBU 存在下、シクロヘキサノンに対するメタノールのマイケル反応の平衡を確認した。そこで、TADDOL 型ホスト分子存在下にシクロヘキサノンの反応を行うと、90% ee の (S)-3-メトキシシクロヘキサノンを 49% の収率で得た (式 2)。



式 2

本手法をさらに複雑な平衡系によるキラル化合物の供給法に展開するべく、シクロヘキサノンの 6 位に置換基を導入した。その結果、6-プレニルシクロヘキサノンを用いた場合、(2*R*, 5*R*)-*cis*-2-プレニル-5-メトキシシクロヘキサノンが 60% 回収された (96% de, 98% ee)。その他のエノンについての結果を合わせて、表 2 に示す。



3) 分子認識現象の解明のための X 線結晶構造解析

ホスト-ゲスト間の不斉分子認識の様子を確かめるために、幾つかの組み合わせで、ホスト-ゲスト包接錯体の単結晶 X 線結晶構造解析に成功した。分子認識には弱い相互作用 (水素結合や van der Waals 相互作用等) が重要な役割を果たしていることを見出した。

5. 主な発表論文等

[雑誌論文] (計 1 件)

1) Horikawa, M.; Inai, M.; Oguri, Y.; Kuroda, E.; Tanaka, M.; Suzuki, S.; Ito, T.; Takahashi, S.; Kaku, H.; Tsunoda, T. Isolation and Total Syntheses of Cytotoxic Cryptolactones A1, A2, B1, and B2: α , β -Unsaturated δ -Lactones from a

Cryptomyzus sp. Aphid, *J. Nat. Prod.* **2014**, 77(11), 2459-2464. 査読有, DOI: 10.1021/np500542x

[学会発表] (計 11 件)

①井藤美浪, 加来裕人, 上原李佳子, 谷由紀子, 堀川美津代, 角田鉄人『熱力学的平衡条件下での光学活性シクロペンタノン類の調製』第 21 回プロセス化学会東四国フォーラムセミナー, 2016. 10. 22, 徳島文理大学 (徳島)

②加来裕人, 井藤美浪, 上原李佳子, 谷由紀子, 堀川美津代, 角田鉄人『熱力学的平衡条件下での光学活性シクロペンタノン類の調製』有機合成化学協会中国四国支部第 74 回パネル討論会: 次世代を切り拓く全合成研究の若い力. 2016. 10. 1, 徳島大学 (徳島)

③加来裕人, 井藤美浪, 上原李佳子, 谷由紀子, 堀川美津代, 角田鉄人『熱力学的平衡条件下での光学活性置換シクロペンタノン類の調製』日本薬学会第 136 年会 (28S-am13S) 2016. 3. 28, パシフィコ横浜 (神奈川・横浜)

④井藤美浪, 加来裕人, 堀川美津代, 角田鉄人『 α -モノ置換シクロペンタノンの不斉分子認識』第 54 回日本薬学会・日本薬剤師会・日本病院薬剤師会中国四国支部学術大会 (31A-10-10) 2015. 10. 31, 高知市文化プラザ かるぽーと (高知)

⑤櫻間大次朗, 加来裕人, 大津留更, 七條友哉, 清水雅子, 小村沙耶馨, 堀川美津代, 角田鉄人『液膜移送を指向した光学活性ノルボルナン誘導体ホスト分子の合成』第 17 回プロセス化学会東四国フォーラムセミナー, 2015. 6. 27, 徳島大学 (徳島)

⑥加来裕人, 谷由紀子, 上原李佳子, 新垣友梨, 堀川美津代, 角田鉄人『包接錯体化を利用した平衡複雑系からの光学活性ケトン類の調製』第 107 回有機合成シンポジウム (1-19) 2015. 6. 9, 慶応大学 (東京)

⑦加来裕人, 櫻間大次朗, 大津留更, 七條友哉, 清水雅子, 小村沙耶馨, 堀川美津代, 角田鉄人『ノルボルナン誘導体光学活性ホスト分子を用いたエナンチオ選択的な液膜移送』日本薬学会第 135 年会 (29PB-pm113S) 2015. 3. 27, 神戸学院大学 (兵庫・神戸)

[その他]

ホームページ等

[http://p.bunri-](http://p.bunri-u.ac.jp/lab03/HINKA/HOME.html)

[u.ac.jp/lab03/HINKA/HOME.html](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・准教授

研究者番号: 90299339