

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 26 年 6 月 19 日現在

機関番号：13101

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2011～2013

課題番号：23750037

研究課題名(和文)キラルカリックスアレーンの創製と不斉包接を利用する光学活性非天然型アミノ酸の合成

研究課題名(英文)Design of chiral calix arene for synthesis of optically-active unnatural amino acids by asymmetric complexation

研究代表者

田山 英治(Tayama, Eiji)

新潟大学・自然科学系・准教授

研究者番号：90372474

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,500,000円、(間接経費) 1,050,000円

研究成果の概要(和文)：カリックスアレーン骨格を基盤とする光学活性大環状化合物、すなわちキラルカリックスアレーンを合成した。内部空間内に四級アンモニウム塩を包接させてNMR測定を行ったところ、合成したキラルカリックスアレーンが不斉識別能力を有していることが明らかになった。この知見を基に、キラルカリックスアレーンを有機触媒として用いた四級アンモニウム塩の触媒的不斉転位反応を検討した。得られた転位生成物を非天然型アミノ酸へと変換する新たな手法を開発した。

研究成果の概要(英文)：Optically-active large cyclic compounds were prepared from calix arenes. NMR analysis of a 1:1 complex between the chiral calix arene and a racemic tetraalkylammonium salt was examined.

Each enantiomer of the tetraalkylammonium salt were observed separately in the spectrum. Asymmetric rearrangements of the tetraalkylammonium salts using the chiral calix arenes as an organo-catalyst were examined. The rearrangement products were successfully converted to the corresponding unnatural amino acids.

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：不斉包接 転位反応 四級アンモニウム塩 アミノ酸

1. 研究開始当初の背景

アミノ酸やペプチドは生命の基本的な構成単位であり、生体内で特異的に認識され、生体反応に密接に関わるという特徴を有する。その中で非天然型アミノ酸骨格を有する化合物は、これまでに無い機能、薬理活性、化学的耐性を有することが知られており、ポストゲノム時代に入った現在の創薬研究においてその重要性はますます高まっている。更にサリドマイド事件の教訓もあり、副作用を明確にするため、光学的に純粋な非天然型アミノ酸を得ることが強く求められている。しかし、当然ながら非天然型アミノ酸は自然界から単離することが不可能なため、一方の光学活性体を人工的に合成する(不斉合成)手法の開発、及びその利用が必要となる。

この背景の下、多くの科学者によって非天然型アミノ酸の不斉合成法開発が行われてきた。その中でキラル相間移動触媒を用いる非天然型アミノ酸の不斉合成法は、様々な光学活性非天然型アミノ酸を合成できることから非常に優れた方法として国内外の研究者に認識されている。しかしこの方法にも短所がある。目的とする反応を進行させるため原料を活性種(シッフ塩基)に化学変換する必要があり、更に活性種から元の状態に戻す際に多くの廃棄物が生成する点である。当研究グループではより簡便、温和であり、廃棄物を生成しない非天然型アミノ酸の不斉合成法が開発できないかと考え、以前より四級アンモニウム塩の転位反応、具体的には Sommelet-Hauser 転位、あるいは Stevens 転位反応を利用した手法開発に取り組んできた。最近では、これまで制御困難で合成反応に利用し難いと判断されていた Sommelet-Hauser 転位の制御法を見出し、その知見を活かした非天然型アミノ酸の簡便かつ効率的な不斉合成法の開発に成功している。しかし、これら四級アンモニウム塩の転位反応では触媒量のキラル源を用いた触媒的不斉合成が未だ実現しておらず、合成上見逃すことのできない課題が残されていた。

この課題を解決する方法を考えていたところ、カリックスアレーンに代表される大環状化合物は置換基を工夫することによりボウル状の構造となり、その結果形成される空間内に四級アンモニウム塩を取り込む(包接)ことができるという過去の研究成果に着目した。仮に転位反応が進行しうる四級アンモニウム塩がカリックスアレーンによって包接されるのであれば、光学活性(キラル)カリックスアレーンを用いることで不斉反応場を形成することができ、そこから転位反応が進行すれば非天然型アミノ酸が光学活性体で得られるはずである。更に転位生成物はアミンであるので、カリックスアレーンとの包接は反応の進行と共に解かれ、代わりに反応系中に残る原料の四級アンモニウム塩が包接される。従って理論的には触媒量のキラルカリックスアレーンを用いた不斉合成が

可能となる。このアイデアに基づいた不斉合成法を実現すべく、研究を開始した。

2. 研究の目的

カリックスアレーン骨格を基盤とする光学活性大環状化合物、すなわちキラルカリックスアレーンを創製する。これを有機触媒として用いた四級アンモニウム塩の触媒的不斉転位反応について検討する。塩基を加えることでアンモニウムイリドを発生し、包接により構築された不斉場を利用して触媒的不斉転位反応を行い、後にアミノ酸へと変換できる転位生成物をエナンチオ選択的に得る。得られた生成物の官能基変換により光学活性アミノ酸へと変換し、本手法の有用性を明らかにする。

3. 研究の方法

本研究において検討すべき項目は(1)~(4)に分かれている。

(1)キラルカリックスアレーンの合成法確立
デザインしたキラルカリックスアレーンの合成を試み、純度よく得る合成経路を確立する。以下(2)と(3)で得られた結果を基に、エナンチオ選択性の向上を目的とした更なるデザインと合成を行う。

(2)キラルカリックスアレーンと四級アンモニウム塩の包接における不斉識別能力の評価

四級アンモニウム塩をゲスト分子として加え、その周辺に不斉場を構築されているかについて NMR 測定により評価する。

(3)キラルカリックスアレーンを有機触媒として用いた触媒的転位反応の開発

キラルカリックスアレーン内に四級アンモニウム塩を包接させ、ここに塩基を加えることでアンモニウムイリドを発生し、包接により構築された不斉場を利用して触媒的不斉転位反応(Stevens 転位, Sommelet-Hauser 転位)を行う。

(4)転位体の有機合成化学への応用

Stevens 及び Sommelet-Hauser 転位は特徴あるアミノ酸骨格を容易に構築できる利点があるが、四級アンモニウム塩を基質とするため生成物は窒素上にアルキル基が残ったアミノ酸誘導体となり、このままでは合成的価値が低い。そこで転位生成物の官能基変換について検討する。

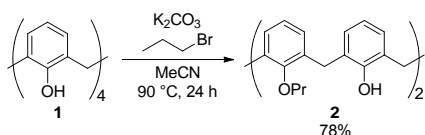
4. 研究成果

3で述べたように、本研究は(1)~(4)の各項目で構成されており、この内、(1), (2), (4)について満足できる結果が得られた。

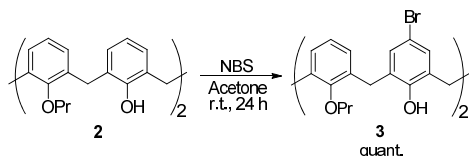
(1)キラルカリックスアレーンの合成法確立
カリックス[4]アレーン1を基本骨格とし、ここに光学活性ピナフトール誘導体を鈴木カップリングにより導入してキラルカリックスアレーンを合成した。

まず既知手法により1を調製した。続いてアセトニトリル中、炭酸カリウムと8等量の

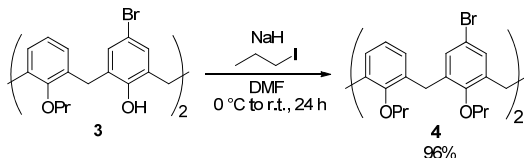
1-プロモプロパンを加えて還流し、フェノール水酸基4つのうち2つがプロピルエーテルとなった2を得た。



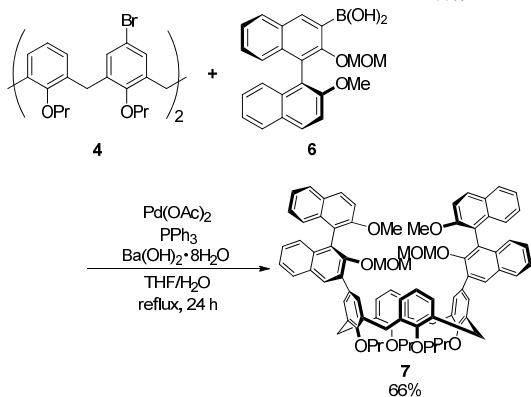
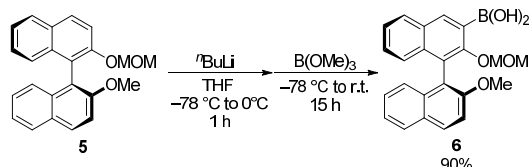
得られた2をアセトン中、NBSで処理してフェノール水酸基のパラ位を臭素化し、ジブromo体3を得た。



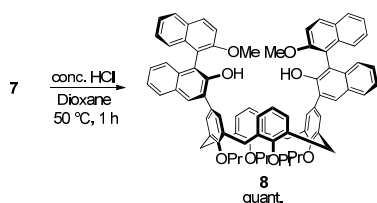
得られた3をDMF中、水素化ナトリウム存在下と1-ヨードプロパンで処理して残りの水酸基もプロピルエーテル化した4を得た。



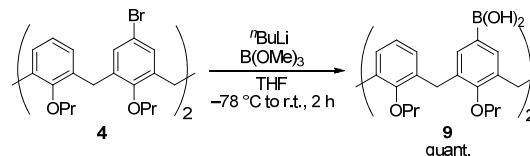
一方、ピナフトール誘導体5から有機ホウ素化合物6を調製した。4と6の鈴木カップリングにより、カリックス[4]アレーン骨格に2つの光学活性ピナフトールユニットを導入した7を得た。



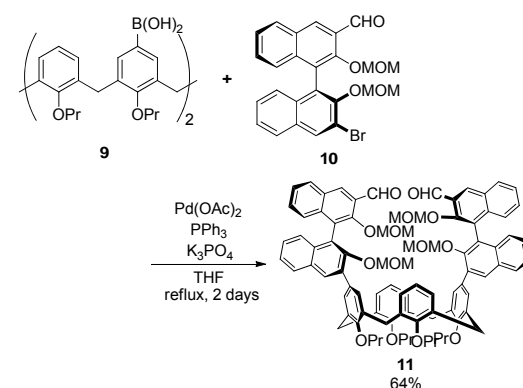
酸処理により7のメトキシメチル基を除去し、フェノール水酸基を2つ有するキラルカリックスアレーン8を合成した。



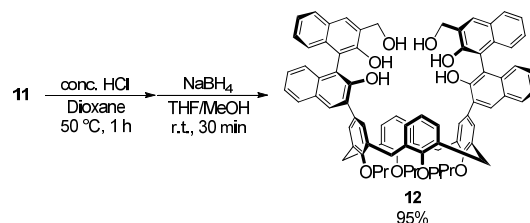
一方、合成可能なキラルカリックスアレーンのライブラリを増やすため、別合成ルート構築も行った。4をリチオ化し、続いてホウ酸トリメチルとの反応と加水分解によりジボロン酸体9を得た。



一方、ピナフトール誘導体10を調製し、同様に9と10の鈴木カップリング反応により、11を得た。



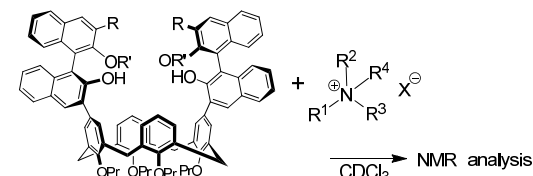
酸処理により11のメトキシメチル基を除去し、続く水素化ホウ素ナトリウムによるホルミル基の還元により水酸基を6つ有するキラルカリックスアレーン12を合成した。



主に以上の合成例に従い、その他のキラルカリックスアレーンの合成を行った。

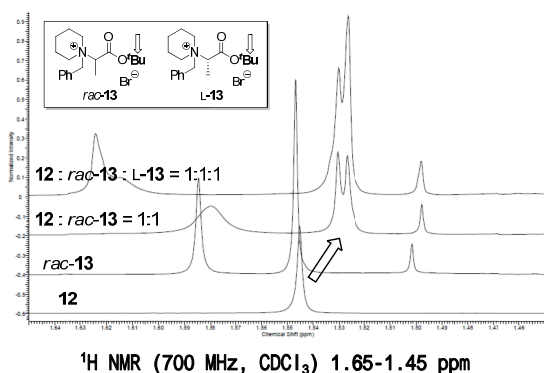
(2)キラルカリックスアレーンと四級アンモニウム塩の包接における不斉識別能力の評価

キラルカリックスアレーンをホスト分子、四級アンモニウム塩をゲスト分子として重クロロホルム中で混合し、そのNMR測定によりキラルカリックスアレーンの不斉識別能力を評価した。

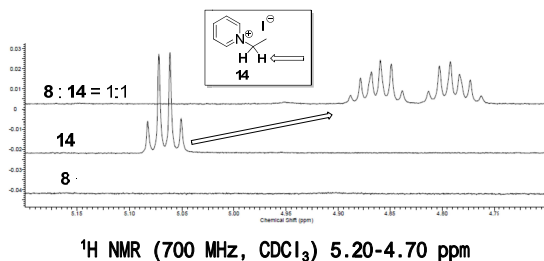


ジアステレオトピックな水素原子のピークパターンがキラルカリックスアレーンの不斉場によって変化することを期待し、不斉

炭素を持つ四級アンモニウム塩をゲスト分子として用いた。例えばラセミ体の四級アンモニウム塩 *rac*-13 とキラルカリックスアレーン 12 の NMR 測定を行ったところ、通常、一重線で観測される *tert*-Bu 基プロトンのケミカルシフトが 1.55 ppm 付近から 1.53 ppm 付近に移動し、さらに分裂して観測された。また *rac*-13 と光学活性な四級アンモニウム塩 L-13、及び 12 を 1 : 1 : 1 の割合で混ぜて NMR 測定を行ったところ、分裂した *tert*-Bu 基のピークのうち、片側の積分値がおよそ 2 倍になったピークが観測された。通常は一重線で観測される *rac*-13 の *tert*-Bu 基のプロトンが 12 の添加によって分割されて観測される結果が得られ、12 が四級アンモニウム塩の不斉識別能力を有していることがわかった。



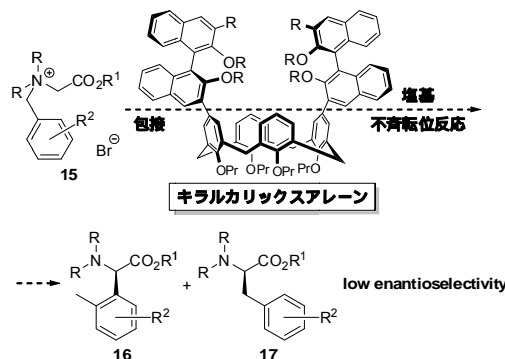
単純な *N*-アルキルピリジニウムカチオンがカリックスアレーンと相互作用することも知られており、合成や精製が容易であるため、種々のピリジニウム塩をゲスト分子とし、同様に NMR 測定を行った。キラルカリックスアレーン 8 をホスト分子、ピリジニウム塩 14 をゲスト分子としたところ、通常は四重線で観測されるメチレンプロトンのケミカルシフトが 5.07 ppm 付近から 4.82 ppm 付近に移動し、さらに分裂して観測され、メチレンプロトンの不斉識別能力を有していることがわかった。



(3)キラルカリックスアレーンを有機触媒として用いた触媒的転位反応の開発

合成した各種キラルカリックスアレーンを有機触媒とし、アミノ酸由来四級アンモニウム塩 15 を基質とする触媒的不斉 Stevens 転位、及び Sommelet-Hauser 転位を試みた。反応は進行して生成物 16 もしくは 17 が得られるものの、満足できるエナンチオ選択

性の獲得には至らなかった。

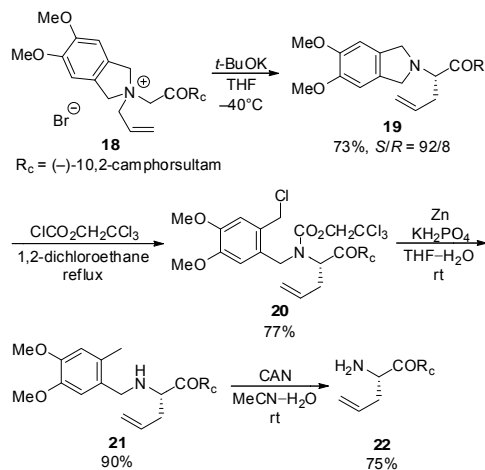


(4)転位体の有機合成化学への応用

Stevens 及び Sommelet-Hauser 転位は特徴あるアミノ酸骨格を容易に構築できる利点があるが、四級アンモニウム塩を基質とするため生成物は窒素上にアルキル基が残ったアミノ酸であり、その脱保護の手法が限られていることが両反応の合成的価値を低下させている。今回、転位生成物の官能基変換により無置換アミンに変換する手法を開発した。

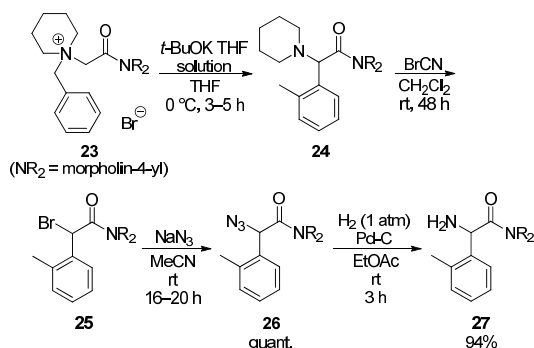
Stevens 転位体から *N,N*-ジアルキル基の脱保護法の開発

1,2-ジメトキシ-4,5-ジメチレンを保護基とする四級アンモニウム塩 18 を調製し、この Stevens 転位により転位体 19 を得た後、開環 - 還元的脱離 - 酸化脱離の 3 段階の処理により、Stevens 転位体 19 から一級アミン 22 への変換に成功した。

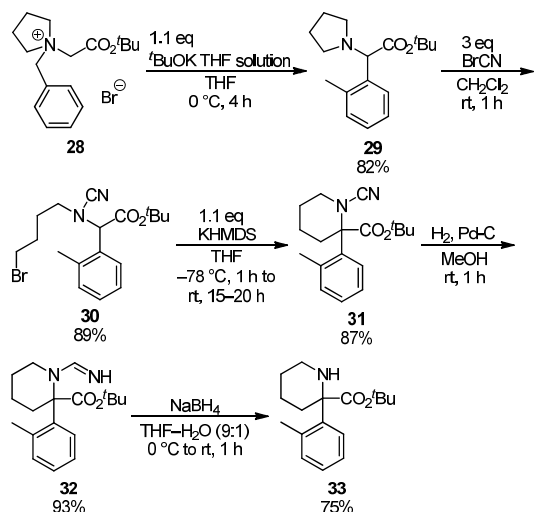


Sommelet-Hauser 転位体から *N,N*-ジアルキル基の形式的脱保護法の開発

ピペリジニル環を有する四級アンモニウム塩 23 から Sommelet-Hauser 転位体 24 を得た後、24 をプロモシアンで処理すると、*N,N*-ジアルキル基の脱離により β -プロモ体 25 が得られることを見出した。得られた 25 をアジ化ナトリウムで処理し、続いて水素還元を行ったところ一級アミン 27 が得られた。この一連の合成経路により Sommelet-Hauser 転位体の *N,N*-ジアルキル基(NR₂)を一級アミノ基(NH₂)に変換することに成功し、Sommelet-Hauser 転位体の *N,N*-ジアルキル基の形式的脱保護を達成した。



Sommelet-Hauser 転位を経由した α -アリールピペコリン酸誘導体の合成とその研究で得られた知見から、 α -アリールピペコリン酸誘導体の新規合成法を開発した。ピロリジニル環を有する四級アンモニウム塩 **28** から Sommelet-Hauser 転位体 **29** を得た後、プロモシアンで処理することで位置選択的な置換反応により開環生成物 **30** を得た。**30** を強塩基 (KHMDs) で処理して分子内環化により **31** を得た後、2 段階の還元処理により *N*-シアノ基を除去して α -アリールピペコリン酸誘導体 **33** へ変換した。



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4件)

田山 英治, 第四級アンモニウムイリドを中間体とする塩基促進型 Sommelet-Hauser 転位の新しい展開, 有機合成化学協会誌, 査読有, Vol. 72, 2014, pp. 418-428.

田山 英治, 佐藤 亮太, 伊藤 統, 岩本 啓, 長谷川 英悦, A unique and simple preparative method for α -arylpipecolic acid esters via base-induced Sommelet-Hauser rearrangement, Heterocycles, 査読有, Vol. 87, 2013, pp. 381-388.

田山 英治, 佐藤 亮太, 竹立 圭佑, 岩本 啓, 長谷川 英悦, A formal method

for the de-*N,N*-dialkylation of Sommelet-Hauser rearrangement products, Tetrahedron, 査読有, Vol. 68, 2012, pp. 4710-4718.

田山 英治, 竹立 圭佑, 岩本 啓, 長谷川 英悦,

1,2-Dimethoxy-4,5-dimethylene: a new protecting group for acyclic amino acid derivatives prepared by Stevens rearrangement, Tetrahedron Lett., 査読有, Vol. 53, 2012, pp. 1373-1375.

[学会発表](計2件)

伊藤 統, 佐藤 亮太, 田山 英治, Sommelet-Hauser 転位を経由する α -アリールピペコリン酸誘導体の合成, 第64回有機合成化学協会関東支部シンポジウム, 口頭発表, 2012年12月1-2日, 長岡技術科学大学

佐藤 亮太, 田山 英治, Sommelet-Hauser 転位を経由する α -アリール- β -ハロ酢酸エステル合成と応用, 第62回有機合成化学協会関東支部シンポジウム, 口頭発表, 2011年11月26-27日, 新潟大学工学部

6. 研究組織

(1)研究代表者

田山 英治 (TAYAMA EIJI)
新潟大学自然科学系・准教授
研究者番号: 90372474