

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 26 年 6 月 24 日現在

機関番号：32689

研究種目：挑戦的萌芽研究

研究期間：2012～2013

課題番号：24655089

研究課題名(和文)熱力学制御に基づく効率的キラリティー転換法の開発

研究課題名(英文)Research on development of efficient chirality alternation methods under thermodynamic conditions

研究代表者

鹿又 宣弘 (Nobuhiro, Kanomata)

早稲田大学・理工学術院・教授

研究者番号：40221890

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,100,000円、(間接経費) 930,000円

研究成果の概要(和文)：C14架橋鎖を有する[14]パラピリジノファン誘導体の異性化を検討した結果、無溶媒下での加熱により異性化晶出が、一方アルミナ参照触媒に吸着させ加熱を行うことで異性化吸着が進行し、互いに逆の面不斉を有するピリジノファンが優先的に得られることを見いだした。また、キラルなアザスピロ骨格を有するアザスピレンモデル分子の異性化を検討したところ、この分子が水中で速やかにラセミ化すること、キラル補助基の導入により効率的にジアステレオ分割が可能であること、および酸性加水分解により高収率、高不斉収率でモデル分子へ変換されることを明らかとし、光学活性モデル分子の効率的合成ルートを開発した。

研究成果の概要(英文)：We have investigated isomerization properties of [14]parapyridinophane derivatives and demonstrated that crystallization-induced and adsorption-induced asymmetric transformations are efficient protocols to prefer the opposite sense of stereochemistry in planar-chiral [14]parapyridinophane derivatives, respectively. We have also found that azaspiro analog having its characteristic spiro skeleton readily undergoes racemization in neutral aqueous media and that efficient resolution was achieved by using an appropriate chiral auxiliary to resolve the analog by the following acidic hydrolysis of each diastereoisomer to afford highly enantio-enriched azaspiro analog in excellent yields without a loss of their enantiomeric excesses. The sequential transformation to enantiomerically pure analog and its recycling process to its racemic body achieved an efficient synthetic route to an optically active analog of azaspiro.

研究分野：化学

科研費の分科・細目：複合化学・合成化学

キーワード：熱力学制御 異性化晶出 異性化吸着 面不斉 アザスピレン ピリジノファン ラセミ化 光学分割

1. 研究開始当初の背景

我々はこれまでに、動的な立体制御の一手法として固液平衡系における異性化晶出法に着目し、面不斉シクロファン分子のユニークな立体制御法を開発した。すなわち、適度な長さのアンサ架橋鎖を有する面不斉ピリジノファンおよびシクロファン分子は加熱による架橋鎖のなわとび運動に伴ってエピ化が進行すること、ならびにアミノアルコールをキラル補助基とする場合にはジアステレオマー間に有意な融点差が生じることから、固液平衡に起因する異性化晶出法が実用的キラリティー転換法となることを実証し、報告した (*TL* 2001, 42, 1045, *OL* 2005, 7, 2365)。さらには一分子に2つのピリジノファン部位を含む化合物の面不斉同時立体制御に成功し、4つの異性体混合物の異性化晶出により、97% ee 相当の面不斉蓄積が起こること発見した (*TL* 2009, 50, 409)。一方、無機多孔質材料である参照触媒アルミナ JRC-ALO-1A 存在下、面不斉ピリジノファンのジアステレオマー混合物を吸着させた状態で熱異性化を行うと、異性化晶出とは逆の選択性で化学平衡がシフトし、最大4:1の比率で主に油状の面不斉化合物が熱力学生成物として得られることを報告した (*TL* 2003, 44, 3625)。これらの結果は、異性化晶出とは相補的なキラリティー転換として実用的であり、この現象を異性化吸着 (AIAT) と名付けた。しかしながら今日までの間、異性化吸着法による分子変換の報告例はほとんどなく、本格的に幅広い分子に対して本法の適応限界を探る必要性がある。

2. 研究の目的

本研究は、従来から不斉誘導の主流である遷移状態制御、すなわち速度論制御法による立体制御からパラダイムをシフトさせ、熱力学制御に基づく効率的キラリティー転換法の開発に挑戦することを研究目的とするものである。すなわち、異性化晶出法と異性化吸着法、ならびに新たなラセミ化現象を活用した効率的な光学分割による分子変換法を柱に設定し、①面不斉シクロファン分子、ならびに、②スピロ中心不斉を有するアザスピロ骨格の立体制御を目標とした。これらの分子変換のフィージビリティ研究から光学活性化合物の量的供給に適したキラリティー転換法の確立に向けて研究を行った。

3. 研究の方法

(1) ピリジノファン・シクロファン分子の異性化晶出・吸着による面不斉分子変換

我々はこれまでに炭素数10のオリゴメチレン鎖をアンサ架橋鎖とする[10]パラピリジノファン化合物の合成とその異性化晶出法と異性化吸着法を開発してきたが、炭素数がより長い、13および14炭素数の架橋鎖を有する面不斉パラピリジノファンを対象分子に選定して異性化晶出・異性化吸着の一般性

を検討することとした。異性化吸着では面不斉変換を触媒する無機多孔質吸着材として最も効率のよいことが知られているアルミナ参照触媒を用いて検討した。

(2) アザスピレンスピロ骨格のラセミ化とモデル分子の効率光学分割法の確立

アザスピロ天然物であるアザスピレンの特徴の一つは、スピロ環に炭素数6の不飽和ジエンを含む側鎖を有することである。我々はこの側鎖を炭素数2のエチル基に置換した化合物をアザスピレンのモデル分子とし、類似の生物活性について研究を行ってきた。その脱水前駆体は天然物の前駆体と同様、骨格のラセミ化が進行することを見いだしているが、アザスピレンやそのモデル分子自体は分子内水素結合のためラセミ化は起こらないものとされていた。しかし我々は、極性溶媒や加熱条件では水素結合の切断に伴ってモデル分子がラセミ化しうるものと考え、その骨格異性化によるラセミ化現象を詳細に検討した。また、近年攪拌子やガラスビーズなどの弱い摩擦効果による結晶の溶解と成長の促進効果が注目されていることから、アザスピレンモデル分子の異性化における攪拌の影響を検討した。さらには、このモデル分子を効率的に光学分割しうるキラル補助基のスクリーニングを行った。合わせてラセミ化によりスピロ骨格を再利用することで、モデル分子の実質的な不斉合成についても検証した。

4. 研究成果

(1) ピリジノファン分子の異性化晶出による面不斉分子変換

今回新たに架橋鎖を4炭素増炭したC₁₄架橋鎖を有し、ピリジン環のC-6位に置換基を導入した[14]パラピリジノファン誘導体を合成し、側鎖にアミノアルコール由来のキラル補助基を導入した化合物の熱的挙動について検討した。その結果、C-6位をクロロやブromo、メチルで置換したピリジノファン誘導体 **1a-c** が異性化晶出法に適した化合物であることを見だし、高ジアステレオ選択的に[14]パラピリジノファンの面不斉を立体制御することに成功した (図1)。

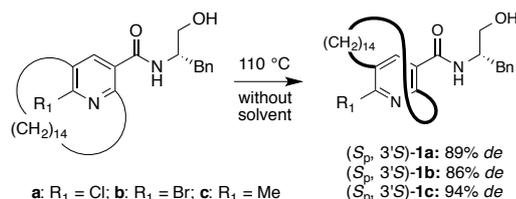


図1. [14]パラピリジノファン **1a-c** の異性化晶出

このうち、C-6位へのさらなる置換基導入に有用な **1b** は、再結晶により99% deの結晶が得られることが明らかとなり、我々が先に開発した炭酸ジメチル中ナトリウムメト

キシドを作用させる方法により側鎖を除去することで、対応するメチルエステル体が99% eeで得られた。

(2) 無機多孔質アルミナを用いたピリジノファン分子の異性化吸着法

ピリジン環の C-6 位にブロモを導入した [14]パラピリジノファン **1bx-z** について、異性化吸着による面不斉変換を検討した (図2)。ブロモピリジノファン誘導体 **1bx** の 1 : 1 ジアステレマー混合物を参照触媒アルミナ JRC-ALO-1A に吸着させた後、加熱による面不斉の異性化を行ったところ、R体の面不斉を有するジアステレオマーが優先的に生成し、異性化晶出法で得られる **1a-c** の面不斉部位とは逆の立体化学を有する ($R_p, 3'S$)-**1bx** が 52% de (約 3 : 1) のジアステレオ選択性で得られた。また、側鎖として導入したアミノアルコールを種々検討したところ、**1by,z** に代表される他のいずれのアミド体においても **1bx** と同じ R 体の面不斉ピリジノファンが優先的に得られた。

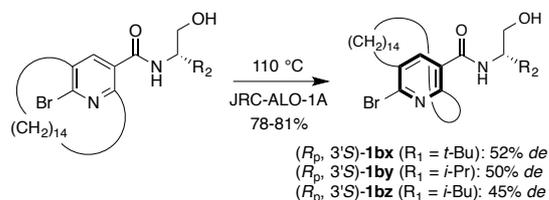


図2. 異性化吸着による [14]パラピリジノファン **1bx-z** の面不斉制御

これらの結果は、従来我々が報告している [10]パラピリジノファンに続き、長い架橋鎖を持つピリジノファン分子においても異性化吸着が進行することを確認した成果であり、異性化吸着による面不斉キラリティー転換に一般性が認められることを明らかにした。これら一連の誘導体における異性化吸着の選択性から、ピリジノファン誘導体はアルミナの多孔質空隙内において C_{10} 架橋鎖を持つピリジノファンと同様、R体を選択的に吸着することが示された。このことより、異性化吸着法はピリジノファン面不斉の形状を認識した熱力学平衡系における異性化現象であるものと言える。

(3) 水中におけるアザスピレンスピロ骨格のラセミ化とその反応機構

天然物アザスピレンと同じスピロ骨格を有するモデル分子 **2** は、天然物同様に血管新生作用を有することを明らかとなっている。我々は水溶液中で **2** を攪拌すると容易にラセミ化が進行することを見出した (図3)。純水、生理食塩水、および、これらに 3% の DMSO を添加した溶媒系で詳細に検討したところ、3% DMSO を添加した生理食塩水で最も速くラセミ化が起り、光学的に純粋な **2** が 3 時間で完全にラセミ化した。このラセミ化は懸濁状態でも進行し、ラセミ化速度は

攪拌速度に依存する。これらの結果からこのラセミ化はモデル分子が一部水に溶解する際に、8位のヒドロキシ基とフラノンのカルボニル酸素との水素結合 (後述の図4参照) が水分子により切断されることにより誘発されるものと考えられる。すなわち、分子内水素結合の切断に伴ってスピロ骨格が伸長することにより、分子内 retro-aldol 反応で生じる平面型のフラノール中間体への異性化がエネルギー的に有利になるものと思われる。その後分子内 aldol と retro-aldol を繰り返した後、最終的に8位のヒドロキシ基がエピ化することで3連続不斉中心がすべて立体反転し、再び分子内水素結合を形成して系外に析出するものと考えられる。従来アザスピレンのスピロ骨格は分子内水素結合によりラセミ化が起らないとされていたが、水中では分子内水素結合の開裂が起き、速やかに骨格自体がラセミ化することを初めて明らかとした。

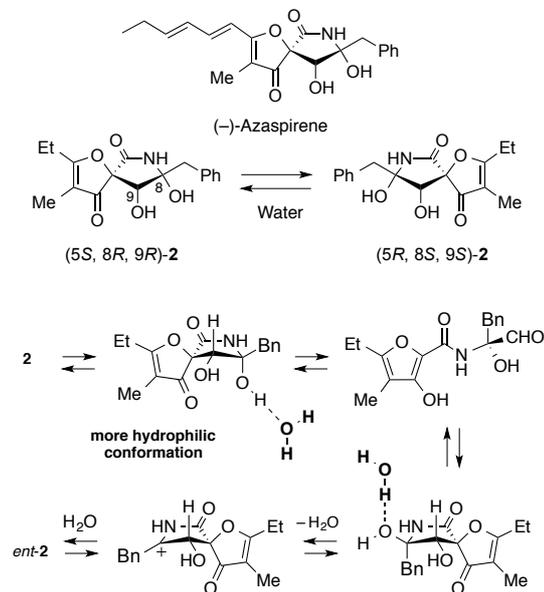


図3. アザスピレンモデル分子のラセミ化

(4) アザスピレンモデル分子の効率光学分割法の確立

前述のアザスピロ骨格のラセミ化現象を利用し、アザスピレンモデル分子の効率的な光学分割法について検討した。図4に示したアザスピレンモデル分子のX線結晶解析の結果から、フラノンのカルボニル酸素が8位ヒドロキシ基と水素結合していること、9位のヒドロキシ基はこのカルボニル基と直行しており窒素を含む5員環にほぼ水平に張りだしていることが明らかとなっている。

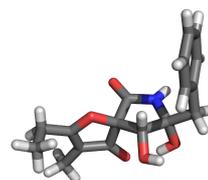


図4. アザスピレンモデル分子 **2** のX線結晶解析

そこで我々は9位のヒドロキシ基にキラル補助基を導入し、アザスピレンモデル骨格のジアステレオ分割について検討を行った。アザスピレンモデル分子**2**は塩酸酸性の条件ではラセミ化しないことを見いだしたことから、エステル結合を形成する分割剤について種々検討を行った。その結果、*N*-Boc-*O*-benzyl-L-serineが合成効率およびジアステレオ分割の効率共に最適であることが分かった。図5に示す通りモデル分子**2**のラセミ体を縮合剤であるMNBA存在下**3a,b**に変換し、これらを分割後にそれぞれを酸性条件にて加水分解を行うと、光学純度を完全に保持したまま高収率でモデル分子への変換が可能であることが明らかとなった。

この分割法の確立により、三連続不斉中心の立体反転を伴うラセミ化とその後の分割を繰り返すことで、所望の立体化学を有する光学活性アザスピレンモデル分子を効率良く合成するルートを確立した。

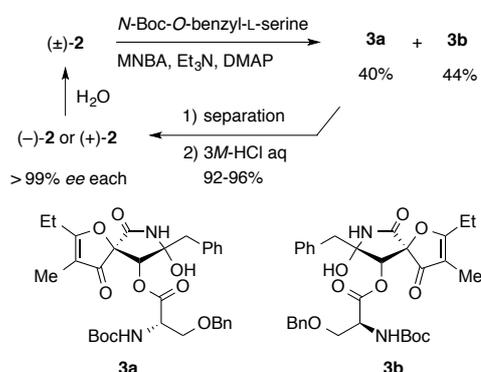


図5. アザスピレンモデル**2**の分割とリサイクル

5. 主な発表論文等

[学会発表] (計16件)

- ① 今田めぐみ, 小川熟人, 鹿又宣弘, 生体不斉還元モデル反応における架橋型NADHモデル分子の遮蔽効果と立体選択性, 第43回複素環化学討論会, 岐阜, 2013年10月18日.
- ② 藤安陽介, 小川熟人, 鹿又宣弘, 架橋鎖の反転を抑制した新規面不斉ピリジノファンの設計・合成とその有機触媒機能, 日本化学会第93春季年会, 滋賀, 2013年03月23日.
- ③ 本白水崇光, 田中実佳, 小川熟人, 鹿又宣弘, 架橋鎖に置換基を有する面不斉パラピリジノファンの合成と触媒的不斉Henry反応への応用, 日本化学会第93春季年会, 滋賀, 2013年03月23日.
- ④ 藤安陽介, 小川熟人, 鹿又宣弘, 架橋鎖の反転を抑制した新規面不斉ピリジンの合成と性質, 第42回複素環化学討論会, 京都, 2012年10月12日.
- ⑤ 本白水崇光, 田中実佳, 小川熟人, 鹿又宣弘, 架橋鎖に官能基を有する面不斉パラピリジノファンの合成と熱力学立体制

御, 第42回複素環化学討論会, 京都, 2012年10月12日.

- ⑥ 酒井進之介, 鹿又宣弘, Discovery of rapid racemization of an azaspiro analog promoted in aqueous media, 244th ACS National Meeting, Philadelphia, 2012年08月19日
- ⑦ 本白水崇光, 鹿又宣弘, 小川熟人, Synthesis and stereocontrol of planar-chiral parapyridinophanes with amino functionality on their ansa-bridges, 24th International Symposium on Chiral Discrimination, Fort Worth, 2012年06月12日

[その他]

ホームページ等

<http://www.chem.waseda.ac.jp/kanomata/index-j.html>

6. 研究組織

(1) 研究代表者

鹿又 宣弘 (KANOMATA, Nobuhiro)
早稲田大学・理工学術院・教授
研究者番号: 40221890

(2) 連携研究者

小川 熟人 (OGAWA, Narihito)
早稲田大学・理工学術院・助手 (2012年12月まで)
東京工業大学・大学院生命理工学研究科・助教 (2013年1月より)
研究者番号: 50611109