

整理番号	2019-J-047	報告者氏名	徳永 雄次
------	------------	-------	-------

研究課題名 糸より構造の構築による不斉誘起とその利用

<代表研究者> 機関名：国立大学法人福井大学 職名：教授 氏名：徳永雄次

<共同研究者> 機関名： 職名： 氏名：
 機関名： 職名： 氏名：
 機関名： 職名： 氏名：
 機関名： 職名： 氏名：

<研究内容・成果等の要約>

不斉な分子を構築・利用することは、医薬や材料などの分野で大変重要であり、新たな不斉素子を見出す研究が注目されている。本申請研究では、‘糸より構造’によって生まれる分子不斉の開発を目的とし、具体的には‘糸より構造’を持つ不斉クリプタンド誘導体の合成、またその機能化について検討した。これまでに以下の成果が得られた。まず合成については、2種の不斉クリプタンド誘導体の合成を達成した。それぞれの誘導体について異なる3方法にて合成を検討したところ、2法についてはその合成に成功し、残る1法では目的物の生成を確認できたところである。また得られた2種の不斉クリプタンドのうち、1対に関してはキラルカラムを用いた光学分割にも成功した。機能化については、得られたクリプタンド誘導体の陽イオン認識能を実施した。その結果、極性溶媒中においてもその空孔サイズに合致したアルカリ金属イオンが認識されることを見出した。一方、キラルアンモニウムイオンの認識についても検討したところ、最大で2倍程度の不斉識別能が確認できた。

<研究発表（口頭、ポスター、誌上別）>

口頭発表

藤原拓樹、内藤順也、宮川しのぶ、高谷 光、徳永雄次：絡み合い構造を有する不斉クリプタンドの合成、日本化学会第100春季年会、4B7-19、野田市、2020. 3. 25

ポスター発表

藤原拓樹、内藤順也、宮川しのぶ、高谷 光、徳永雄次：絡み合い構造を有する不斉クリプタンドの合成、日本化学会近畿支部 2020年度北陸地区講演会と研究発表会、P3-23、福井市、2020. 11. 20

<研究の目的、経過、結果、考察（5000 字程度、中間報告は 2000 字程度）>

目的

医薬品は光学活性体としての開発が要求され、また材料分野においても円偏光を利用した有機 EL 開発も検討されるなど、分子の不斉に関する情報、不斉の利用は、益々重要になっている。現在まで、数多くの不斉分子（源）が開発され、両対掌体を目的に応じ作り分ける技術、分離する技術などが発展してきた。しかしながら、類似置換基を持つ不斉炭素の不斉識別など、未だ解決できない課題も残されている。そこで申請者は、‘糸より構造’を分子不斉源とするクリプタンド誘導体の合成を企画した。なぜなら、糸より構造体は、①左・右巻き（両対掌）構造をそれぞれ持ち得、効果的な不斉場が期待できること、②対称な直鎖状構造 2 本で分子不斉を誘起できること、③編み込む回数に応じ有機小分子から高分子まで様々なサイズの不斉分子の構築が可能である特徴を持ち、多岐に渡る不斉分子（源）に利用でき、目的・用途に応じ広く展開可能と考えたからである。

そこで本研究では、まず‘糸より構造’を持つ単純な分子の合成法の方法論を確立する。次に、誘起された‘糸より不斉’を用い、その不斉識別能の開発、並びに不斉反応の触媒機能を開拓する。

経過、結果、考察

目的となる不斉クリプタンド 1 の合成

糸より構造を持つクリプタンドを設計し、本クリプタンド合成を 3 種の方法（A 法：非対称クラウンを架橋する方法、B 法：対称クラウンを架橋する方法、及び、C 法：一挙に架橋する方法）にて検討した。尚、これらの 3 法は、次の特徴を持つ。A 法は、トータルでの工程数は多いものの、鍵となる架橋反応では、分子内反応が進行した場合に、目的とするクリプタンド 1 のみを与える。B 法では、分子内反応が進行した場合に、目的物を選択的に生成できることが予想されるが、立体異性体も生成することが考えられ、これらを分離しなければならない。C 法では、工程数は大幅に短縮されるが、最終の鍵段階において、3 種の異性体の混合物が形成されることが考えられ、それらの分離が必須となる。実施した内容の詳細と結果は、以下の通りである。

A 法（図 1）：没食子酸より、3 個のフェノール性水酸基の特徴を利用した選択的な保護を行い、4 位保護体 2 及び 3 位保護体 3 へと誘導した。得られた 2 へのオリゴエチレングリコール部の導入により 4 とし、4 及び 3 を用いて非対称クラウンエーテル 5 へと導いた。鍵となる 5 の架橋反応については、種々の金属炭酸塩を用いて検討したところ、炭酸カリウムを用いた場合に比較的高い収率で目的の 1 が得られ、その合成を達成した。

尚、4 と 3 からのクラウンエーテル 5 への変換収率が悪かったため、3 位保護体 3 へのオリゴエチレングリコール部の導入、それに続く、2 との環化による 5 の合成も実施したが、このルートによる合成も図 1 に示した方法と、その収率はほぼ同程度であった。

B 法（図 2）：A 法に用いた中間体 3 へのオリゴエチレングリコール鎖の導入で 6 とし、3 との環化により対称構造を持つクラウンエーテル 7 へと導いた。クラウンエーテル 7 合成においては、その位置異性体も生成したが、分離後次の反応に用いた。7 の架橋については、A 法と同様に検討したところ、この系においても炭酸カリウムにおいて良好な結果が得られた。この際、架橋鎖が環内部を貫通する立体異性体の生成も予想されたが、現在までその存在は殆ど確認できず、目的物 1 が選択的に形成されている。

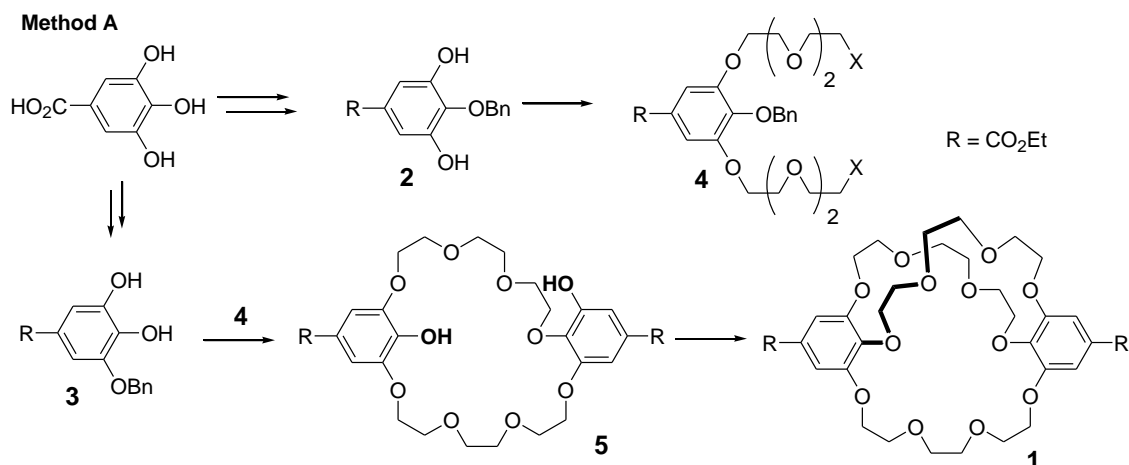


図1. 非対称前駆体の架橋による不斉クリプタンド1の合成 (A法)。

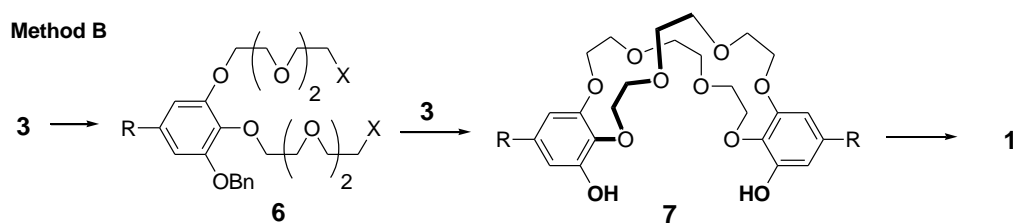


図2. 対称前駆体の架橋による不斉クリプタンド1の合成 (B法)。

C法 (図3) : B法において、異性体の形成は予想されたものの、目的物が選択的に得られることがわかったので、新たにC法を検討した。没食子酸のカルボキシ基を上記と同様に保護した後、3か所でのアルキル化を一挙に行いポリエテル8へと誘導した。その後、8と没食子酸エステルとを環化反応に付し、一挙に架橋形成を行い、不斉クリプタンド1の合成を行った。その結果、交差構造を持たないクリプタンドが副生されるが1が主成分として得られることは確認できている。本法による1の単離精製は現在まで達成していないものの、1と交差構造を持たないクリプタンドの比率は凡そ5:3であることをHPLC分析にて確認した。

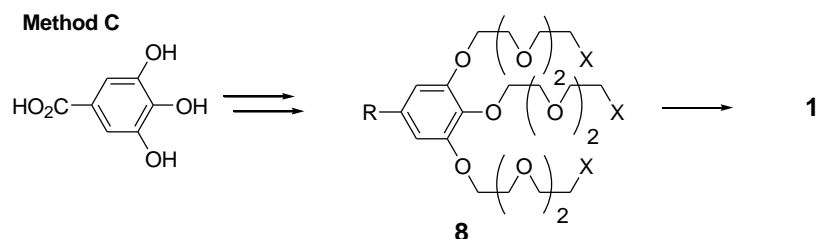


図3. 3か所の架橋を一挙に行う不斉クリプタンド1の合成 (C法)。

上記の3法は、いずれもエチレングリコール3ユニットを3本持つ不斉クリプタンド合成についてである。エチレングリコールを4ユニット持つ基質についても同様に検討し、類似の結果が得られている。異なる点は、A法及びB法の最終ステップに当たる環化反応において、エチレングリコール3ユニットの場合は、炭酸カリウムを塩基として用いた場合の収率が最も高く、続いて炭酸セシウムであったが、エチレングリコールを4ユニット持つ基質では、炭酸カリウムと炭酸セシウムにおいて、良好な収率であった。これらの結果は、鑄型となるアルカリ金属イオンのサイズと環サイズを考慮すると妥当な結果と思われる。尚、1の構造はX線解析によっても確認している (図4a)。

続いて、得られた不斉クリプタンドの光学分割を検討した。光学活性カラム (DAICEL CHIRAL PAK IG) を用いた場合に、エチレングリコールを3ユニット持つ**1**の分離に成功し、両対掌体とも高い光学純度で単離することができた。

不斉クリプタンド**1**の機能化 (陽イオン認識能)

まずクリプタンド**1**の金属イオン認識能について検討した。金属イオンには、 Li^+ 、 Na^+ 、 K^+ 、及び Cs^+ を、また溶媒には MeOH や DMSO などの高極性溶媒を用い、UV滴定による方法、並びにカロリメトリによる錯体形成を観測した。その結果、トリエチレングリコール鎖を持つ**1**においては、 K^+ 及び Cs^+ で高い結合能を示し、 Na^+ では低い結合能であった。また Li^+ に対する認識は観測できなかった。一方テトラエチレングリコール鎖を持つクリプタンドでは、 K^+ 及び Cs^+ との高い錯体形成が認められたものの、 Li^+ と Na^+ に対する錯形成は認められなかった。これらの結果より、通常のクリプタンドと同様に高い金属認識能を示すことが確認され、またそれぞれの空孔サイズに対応した金属イオンが認識されることも確認できた。これらの認識能の相違は、クリプタンド合成における金属イオンの鑄型効果の結果と一致している。

次に、アンモニウムイオン認識について検討したところ、有機溶媒中で NH_4PF_6 と錯体形成することが確認でき、得られた $\text{NH}_4 \cdot \mathbf{1} \cdot \text{PF}_6$ 錯体はX線結晶解析によりその構造を明らかにした(図1)。本錯体の鍵となる交差構造は、本結晶では3本のエチレングリコール鎖のうち、対称な2本で観測されており、交差部位に NH_4^+ イオンが位置した構造を取っていた。尚、 $\text{NH}_4 \cdot \mathbf{1} \cdot \text{PF}_6$ 錯体は光学活性な**1**を用いたため、光学分割した**1**の絶対構造の決定も達成した(図4b)。

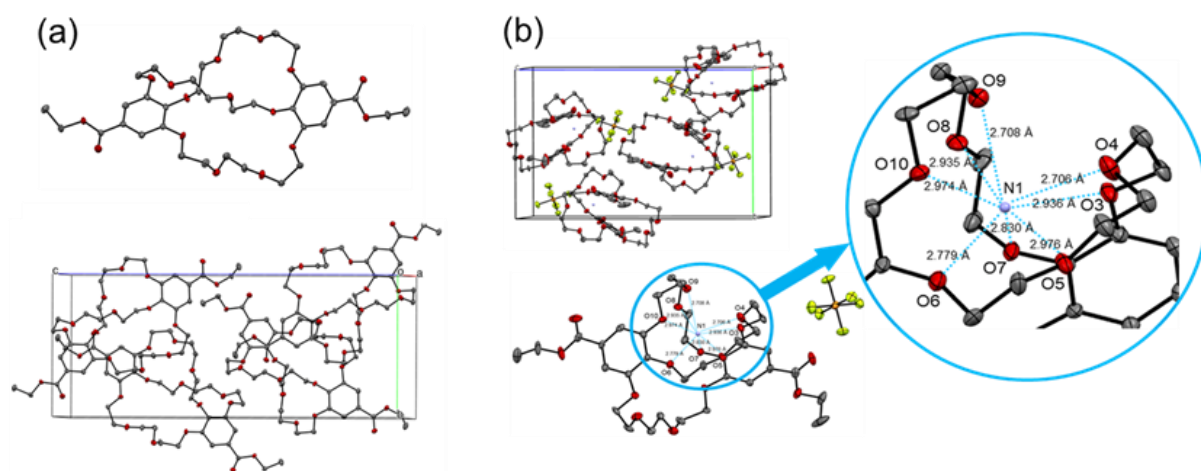


図4. 合成したクリプタンド**1**とその錯体のX線結晶解析結果。(a) ラセミ体**1**の結晶構造、(b) 光学活性な $\text{NH}_4 \cdot \mathbf{1} \cdot \text{PF}_6$ 錯体の結晶構造。

不斉認識能: 種々のアミノ酸誘導体 (キラルアンモニウム塩) の不斉識別能について検討した。アミノ酸より各種第1級及び第2級キラルアンモニウム塩を調整し、それらに対する(+)-**1**及び(-)-**1**の結合能について、NMR滴定実験により検討した。その結果、有機溶媒中 (CDCl_3 及び CD_3CN) で、第1級アンモニウムイオンに対して高い結合能を示すことが明らかとなった。しかしながら不斉識別については、最大で約2倍の結合定数となっており、現在まで高い不斉識別能を示す基質を見出していない。不斉識別能が低い理由は、**1**が柔らかい構造を持ち、アンモニウムイオンの水素と柔軟に水素結合することに由来するものと考えている。今後、不斉部分が効率的に水素結合するホストとゲストの組み合わせを検討する予定である。