

低分子アンサ型化合物の化学的情報伝達機能

「形とはたらき」領域 鹿又 宣弘

要 旨

本研究では、低分子アンサ化合物であるシクロファン分子の面不斉制御に初めて成功し、この方法で得られた面不斉補酵素モデル分子の不斉還元反応から、面不斉キラル分子に高度な不斉認識・不斉誘導機能があることを見出した。面不斉の制御法としては、異性化晶出を巧みに利用した面不斉の効率的な蓄積法を考案し、面不斉を自在に制御できる実用的な不斉変換法へと導いた。また、面不斉のみを構成要素とする面不斉キラル素子としての架橋ニコチン酸の合成法を確立した。さらに、面不斉を導入した架橋型補酵素モデル分子の生体モデル反応では、ピルビン酸モデル基質やその他の活性カルボニル基質に対して、極めて高立体選択的に不斉還元反応が進行することを明らかにした。

1. 研究のねらい

アンサ化合物とは、芳香族環に炭素鎖のロープが巻き付いた構造を持つ分子群のことであり、これらはシクロファンとも呼ばれている。その中には面不斉と呼ばれるキラリティーを持つ分子が存在し、芳香族平面に対するロープの架かり方の違いによって鏡像異性体として区別される。例えば、図1に示す架橋ニコチン酸は典型的な面不斉アンサ化合物であり、ユニークな構造ゆえにその機能性には大変興味を持たれる。ところが、これまでアンサ化合物の有用性についてはわずかな研究例しか報告されておらず、面不斉キラル分子としての可能性を秘めた物質という程度の存在でしかなかったのが実情である。その理由の一つとして、キラル分子の不斉合成が大いに発展した今日においても、アンサ化合物の面不斉制御法が未だ確立していないことが挙げられる。特に、架橋ニコチン酸に代表される単純なシクロファン分子の場合、芳香環と炭素鎖のみでキラリティーが構築されていることからその立体制御は大変難しく、アンサ化合物の“形”の制御と“はたらき”としての機能性発現は挑戦的なテーマであると考えられる。そこで本研究では、分子量の小さなシクロファンが持つ特異な面不斉に着目し、その三次元構造に由来するキラリティーの立体制御を行うとともに、面不斉分子の不斉認識や不斉誘導を化学的情報伝達機能ととらえ、補酵素の不斉転写モデル系における面不斉の機能性探索を目的として研究をスタートさせることとした。

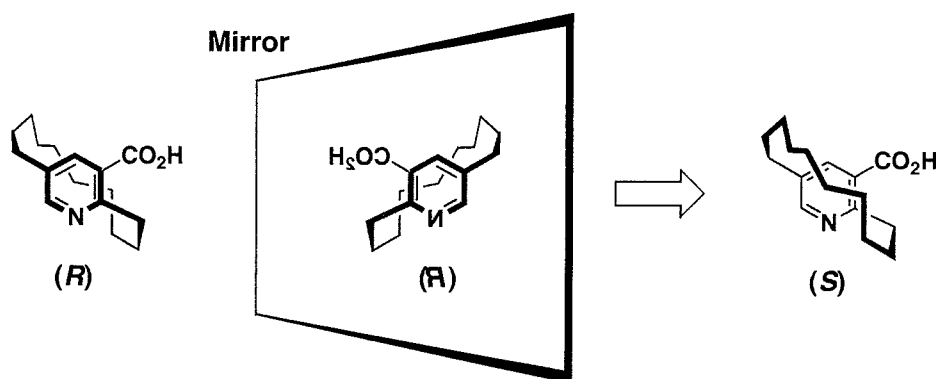


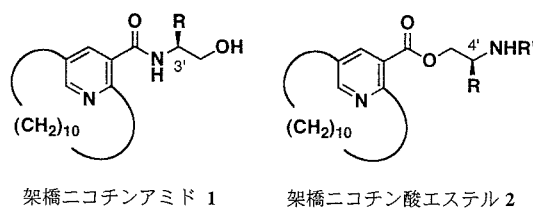
図1 架橋ニコチン酸の面不斉

2. 研究の方法と成果

本研究は、(1) 面不斉キラル分子の立体制御法の開発、および(2) 面不斉のみを不斉源とする架橋型NADHモデル分子の生体モデル反応により構成されている。

2-1 面不斉キラル分子の立体制御法の開発

アンサ化合物であるシクロファン分子の特徴の一つに架橋鎖が芳香族環を飛び越えて動き回る“なわとび運動”があり、その動的挙動は架橋鎖の長さに大きく依存している。たとえば、炭素鎖の長いものは熱によるなわとび運動が容易にしかもランダムに起こるため、面不斉の分離や保持が難しい。その一方で炭素鎖の短いものには剛直な構造に起因するなわとび運動のエネルギー障壁とともに合成上の問題点が生じ、面不斉の制御という観点から分子設計のジレンマを抱えている。この点で10炭素のロープが巻き付いている架橋ニコチン酸誘導体は、適度な鎖長を持つシクロファン分子であり、面不斉の動的変換と保持を制御しうる点で興味深いものがある。すなわち、なわとび運動は室温では観測されないものの、100℃程度に加熱すると容易に進行するため、熱的に準安定な面不斉キラル分子といえる。そこで本研究では、右に示した架橋ニコチンアミド **1** および架橋ニコチン酸エステル **2** を対象として、面不斉の立体制御法を検討した。



固液平衡を利用した面不斉キラル分子の立体制御

架橋ニコチンアミド **1** および架橋ニコチン酸エステル **2** は溶液中で加熱すると、いずれも

ほぼ1 : 1のジアステレオマー混合物を与えることから、これらジアステレオマー間の単純なエネルギー差を利用した面不斉制御は不可能である。そこで、目的とするなわとび運動の立体制御を実現するために、ジアステレオマーの物性の違いに着目して異性化反応を検討することとした。ラセミ体の架橋ニコチン酸と天然型であるキラルな(*S*)-体のアミノアルコールから架橋ニコチンアミド **1a-e** を合成したところ、(*S*,3'*S*)-**1** が結晶分子(*mp* > 158°C)、(*R*,3'*S*)-**1** が油状物質となりやすく、ジアステレオマー間の物性が大きく異なることを見いだした。この傾向は図2に示すX線結晶構造解析の結果からも支持されている。すなわち、(*S*,3'*S*)-体ではアミド結合の水素とカルボニル酸素に分子間水素結合が存在するほか、側鎖の水酸基とピリジン環の窒素にもう一系統の水素結合が観測され、強固な結晶構造を形成していることが分かった。特に後者の水素結合は面不斉の立体構造に影響されることが明白であることから、この構造上の違いが両ジアステレオマーの物性の違いとして表れているものと推察した。

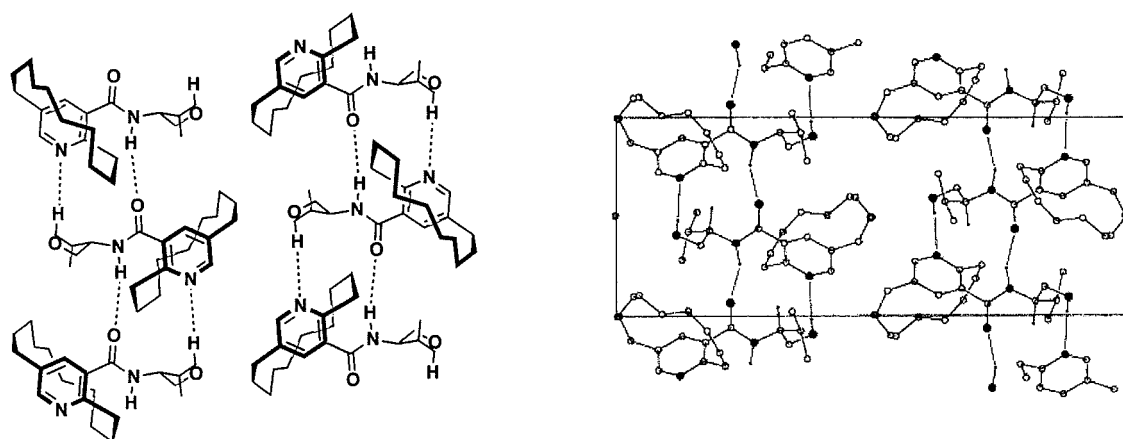


図2 架橋ニコチンアミド(*S*,3'*S*)-**1**の結晶構造

そこで **1a-e** の1 : 1混合物を溶媒を用いず(*S*,3'*S*)-**1**の融点以下で加熱し、動的な固液平衡を利用した架橋鎖の熱異性化反応を検討した(図3および表1)。その結果、110°Cにて3~5日間加熱したところ、(*R*,3'*S*)-**1a-e**から(*S*,3'*S*)-**1a-e**への一方向への異性化が進行し、(*S*,3'*S*)-**1a-e**が90-99%のジアステレオ過剰率(*de*)で得られることを見いだした(entries 1-5)。このことは通常方向性を持たない“なわとび運動”が正味一方向の運動に制御され、(*S*)の立体配置を持つ面不斉が蓄積されたことを示している。ともに結晶性物質で融点差の小さな**1f**の場合、110°Cでは変化は観測されなかったが、90°Cに温度を下げ6日間加熱したところ、異性化が40%*de*まで進行することが観測された(entries 6,7)。一方、(*S*,3'*S*)-体および(*R*,3'*S*)-体がともに油状物質である**1g**の場合は面不斉の蓄積は観測されなかった

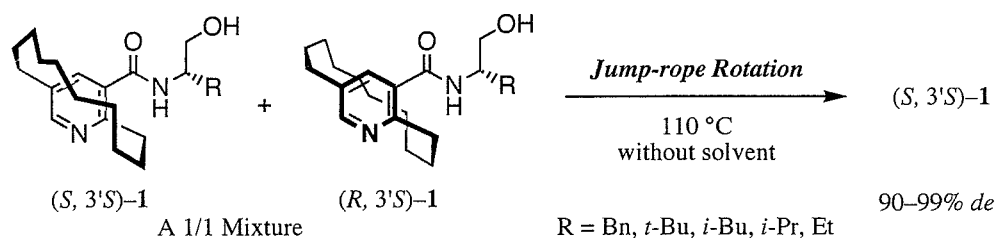


図3 なわとび運動を利用した架橋ニコチンアミド **1** の面不斉制御反応

表1 架橋ニコチンアミド **1** の面不斉制御反応とその効率

Entry	1	R	Mp [°C]		Conditions			Final Ratio [a]	
			(S, 3'S)- 1	(R, 3'S)- 1	T [°C]	ΔT [°C] [b]	<i>t</i>	(S, 3'S)/(R, 3'S)	<i>de</i> [%]
1	a	Bn	178-179	Oil	110	68	4 d	99 : 1	99
2	b	<i>t</i> -Bu	170-171	Oil	110	60	5 d	97 : 3	95
3	c	<i>i</i> -Bu	162-163	Oil	110	52	5 d	99 : 1	98
4	d	<i>i</i> -Pr	160-161	Oil	110	50	3 d	98 : 2	96
5	e	Et	158-159	Oil	110	48	4 d	95 : 5	90
6	f	Ph	170-171	139-140	110	60	24 h	47 : 53	-7
7	f	Ph	170-171	139-140	90	80	6 d	70 : 30	40
8	g	Me	Oil	Oil	110	<0	24 h	50 : 50	0.7

[a] The ratio was determined by HPLC. [b] $\Delta T = \text{Mp}[(S, 3'S)\text{-1}] - T$.

(entry 8)。以上の結果より、この高選択的な異性化反応の要因は、融解型の異性化晶出法と同様に(S,3'S)-**1**の融解熱を含めた固液平衡におけるエネルギー差にあると説明できる。

この面不斉制御の効率と加熱温度との相関を検討した結果、温度の上昇に伴って(S,3'S)-**1**の*de*は一旦上昇し、110°Cで極大値を与えた後は減少に転じる傾向が確認された。この現象の反応速度には(S,3'S)-体、(R,3'S)-体間の異性化速度のほかに(S,3'S)-体の晶出速度が関与していると考えられるが、これらの結果は加熱温度の上昇に伴って面不斉蓄積の律速段階が“なわとび運動”から“晶出”に移行していることを示している。すなわち、110°C以下では“なわとび運動”の方が律速となるため加熱温度の上昇によって*de*が向上し、110°C以上では(S,3'S)-体の“晶出”が律速となって面不斉の蓄積効率は大きく低下する。実際、(S,3'S)-体の融点と加熱温度との差(ΔT)が小さい場合には、異性化現象は全く観測されなかった。

無溶媒加熱下において効率的に面不斉を蓄積できたことから、**1**を用いて水やヘキサンなどの難溶性溶媒中における異性化反応についても検討したところ、(S,3'S)-**1**が84-96%*de*で

得られることが分かった。

以上、得られた面不斉キラル分子は側鎖に中心不斉を合わせ持つジアステレオマー分子であるため、次にこのキラル側鎖の切り出しを行い、面不斉素子（面不斉のみを不斉源とするキラル分子）であるキラルな架橋ニコチン酸への変換を検討した。架橋ニコチンアミド (*S,3'S*)-**1** は一置換アミドであるため単純な塩基性加水分解は困難であるが、過剰の炭酸ジメチル存在下においてナトリウムメトキシドと反応させることにより、望むN-アシル開裂反応が穏和な条件で進行した（図4）。結果として、面不斉を完全に保持した (*S*)- 体の架橋型ニコチン酸メチルエステルが高収率で得られ、さらに塩基性加水分解を行い (*S*)- 体の架橋ニコチン酸へ変換した。この炭酸ジメチル存在下における塩基性N-アシル開裂反応は、側鎖に水酸基を有することが必須であることから、オキサゾリジノン中間体を経て進行しているものと考えられる。

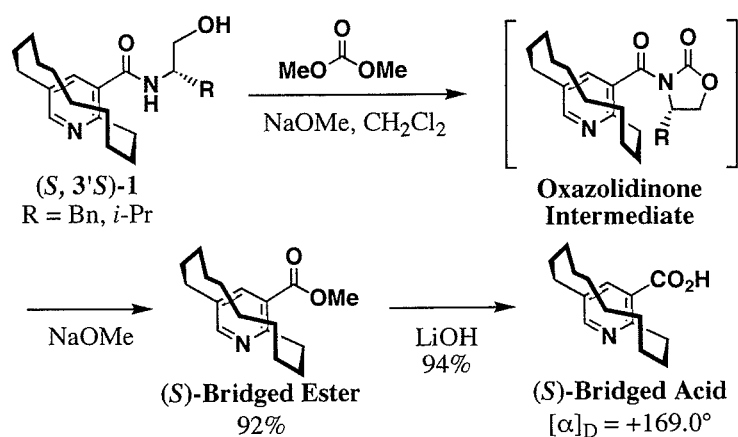


図4 面不斉素子であるキラルな架橋ニコチン酸の合成

一方、面不斉素子への変換がより簡便に行える架橋ニコチン酸エステルを新たな対象分子として、立体制御が可能な面不斉キラル分子の探索を行った。その結果、興味深いことに、前述の架橋ニコチンアミド **1** の合成にも利用した天然型アミノアルコールのうち、(*S*)-体のフェニルアラニノールのアミノ基を保護した N-BOC (t-ブトキシカルボニル) 誘導体を側鎖として導入すると、架橋ニコチン酸エステル **2** が結晶分子と油状分子からなる一对のジアステレオマーとして得られることが分かった。さらに興味深いことに、X線結晶構造解析およびCDスペクトルの結果から、この結晶分子は先の架橋ニコチンアミドの場合とは対照的に、(*R*)-体の面不斉を持つ (*R,4'S*)-**2** であることが明らかとなった。そこでこの架橋ニコチン酸エステル **2** を用いて、面不斉の立体制御を試みた（図5）。この (*R,4'S*)-**2** は融点が 118-119°C とあまり高くなかったため、90°C で 6 日間加熱を行ったところ、ゆっくりではあ

るが着実に結晶成長に伴って異性化が進行し、96%*de* のジアステレオ過剰率で(*R*)-体の面不斉を蓄積した架橋ニコチン酸エステル(*R*,4'*S*)-**2**が得られた。この現象は同じ天然型のアミノアルコールを不斉源として用いた場合でも、アミド体とエステル体では逆の絶対構造を持つ面不斉へのキラリティー制御が可能であることを示したものであり、大変興味深い知見を得ることができた。ここで得られた(*R*,4'*S*)-**2**からは塩基性加水分解とメチル化を行うことにより、面不斉のみを不斉源とする(*R*)-体の架橋型ニコチン酸とそのメチルエステル誘導体をいずれも高収率で得ることができた。

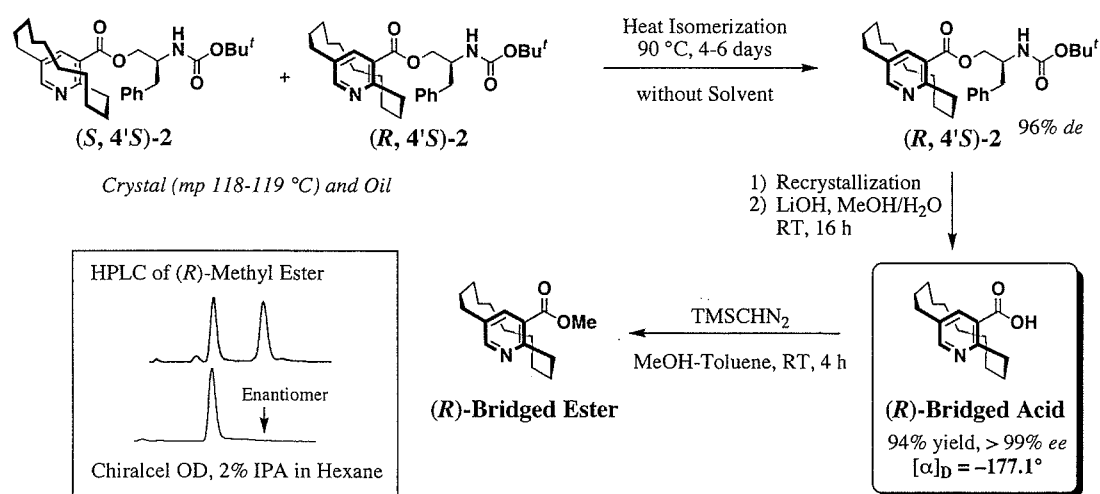


図5 架橋ニコチン酸エステル**2**の面不斉制御

架橋ニコチンアミドおよびエステルの面不斉制御に共通して言えることは、何れの場合も異性化を行うスケールが大きいほど短時間で効率よく面不斉の蓄積が進行することである。これは、系内で析出した面不斉分子が種晶となり、さらに次の晶出を触媒的に加速させるという Autocatalyst としてのはたらきがあるためと説明できる。

無機多孔質材料を用いた面不斉の立体制御 無機多孔質材料として、シリカゲル、アルミナ、メソポーラスモレキュラーシーブ、およびゼオライトを用いてなわとび分子である架橋ニコチンアミド**1**のジアステレオマー混合物の熱異性化を検討した。メソポーラスモレキュラーシーブおよびゼオライトによる吸着を利用した異性化はほとんど進行しなかったが、シリカゲルおよびアルミナの存在下で熱平衡を行ったところ、エネルギー的により不利な油状分子である(*R*,3'*S*)-**1**への異性化が進行し、無溶媒系とは逆に(*R*)の面不斉を最大25%*de*および35%*de*で蓄積する興味深いジアステレオ選択性を見出した。現在そのメカニズムについて検討中である。

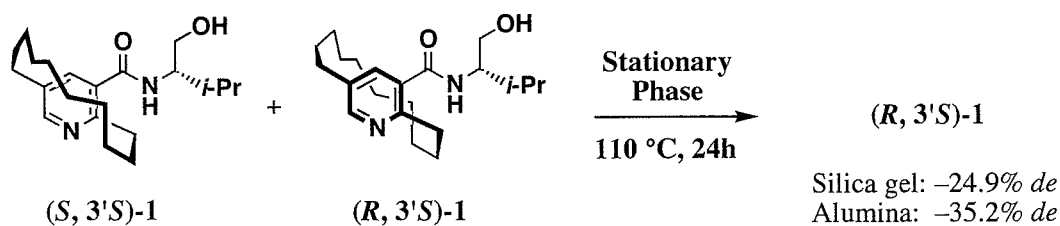


図6 無機多孔質材料を用いた架橋ニコチンアミド **1** の異性化反応

2-2 面不斉のみを不斉源とする架橋型 NADH モデル分子の生体モデル反応

ニコチンアミドアデニンジヌクレオチド (NAD) およびその還元体 (NADH) はフラビン系補酵素とともに生体内の主要な酸化還元反応に携わる補酵素であり、活性中心であるニコチンアミドが水素の受け渡し役を担うことで、生体における様々な酸化還元に関与している。特に還元型補酵素である NADH は、嫌気性解糖においてピルビン酸を立体選択的に L-乳酸へ不斉還元する (図7)。この反応では補酵素 NADH とピルビン酸が乳酸デヒドロゲナーゼ酵素の水素結合によって特定の位置に固定されるため、高い立体選択性が得られている。この反応における特徴の一つが、ニコチンアミド骨格の C-4 位における選択的な水素移動であり、乳酸デヒドロゲナーゼ中では補酵素 NADH の手前側の水素 (Ha) のみが反応に関与している。このような観点から、本研究では面不斉のみを不斉源とする架橋 NADH モデルを合成し、その生体不斉還元モデル反応について検討した。

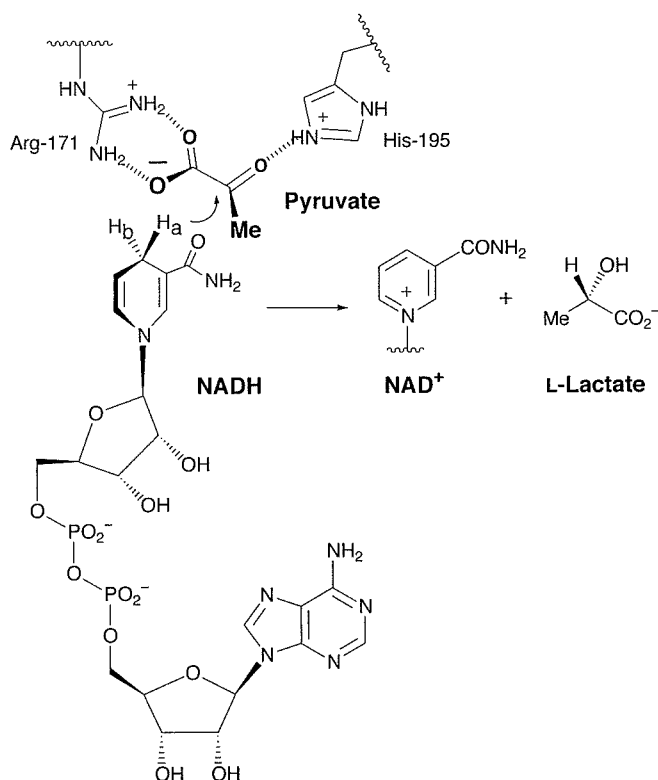


図7 補酵素 NAD の生体還元反応

ところで、生体還元を選択性と密接な関わりを持っている選択的水素移動を架橋型 NADH モデル分子による反応系で実現するためには、この架橋型 NADH モデル分子の面不斉を完全に立体制御してモデル分子を合成することが必要である。前項で述べたとおり、なわとび分子の面不斉制御法を利用すると、架橋ニコチンアミド **1** および架橋ニコチン酸エス

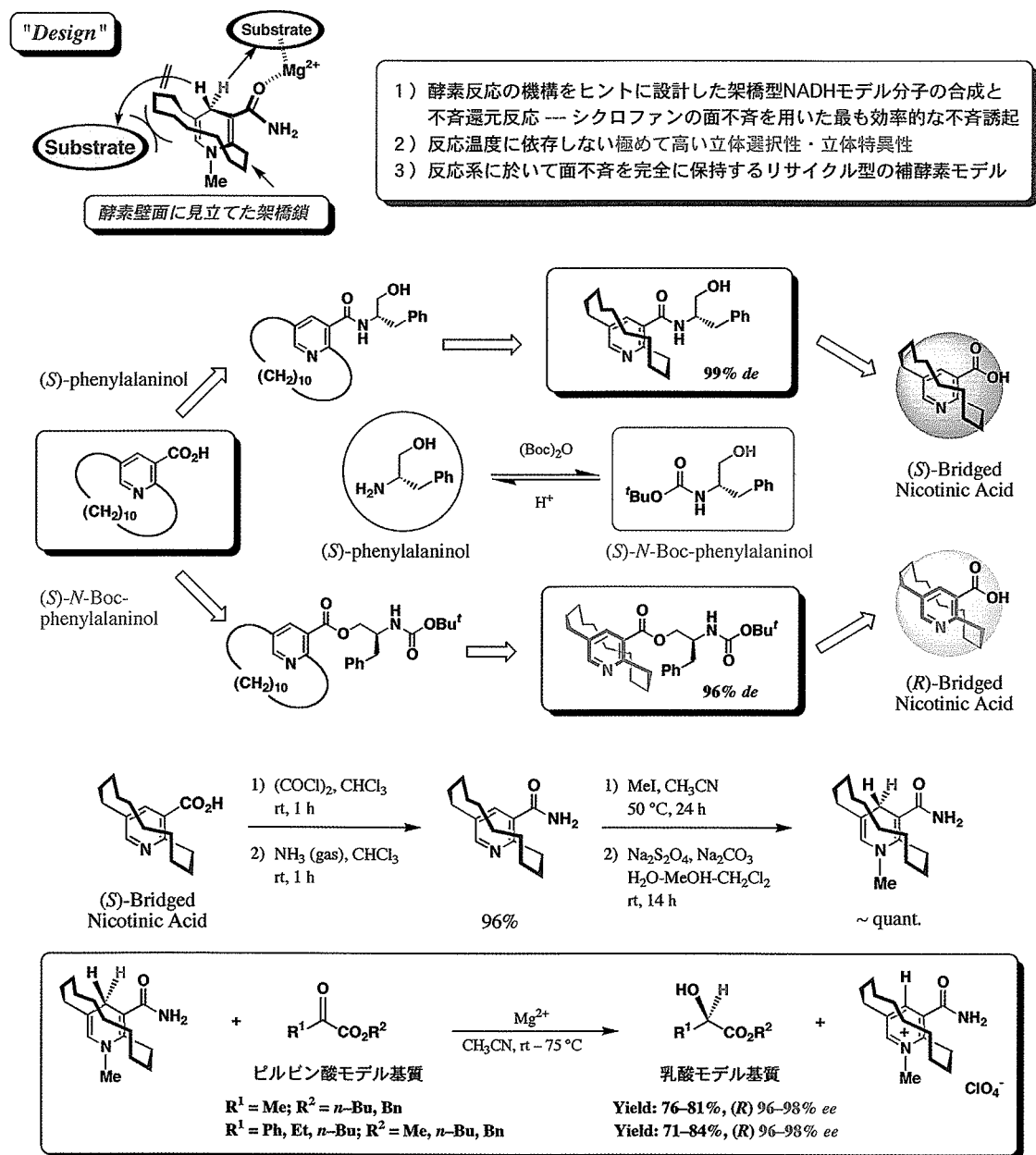


図8 架橋 NADH モデル分子の設計・合成と生体不斉還元モデル反応

テル 2 からそれぞれ (S)-体および (R)-体の架橋ニコチン酸が容易に得られる。ここでは面不斉制御の効率がよい (S)-体の架橋ニコチン酸を用い、定法にしたがってアミドに側鎖を持たない架橋型 NADH モデル分子の合成を行った (図 8)。このモデル分子は天然補酵素 NAD の活性中心であるニコチンアミドに立体制御された架橋鎖のみが巻き付いたシンプルな構造をしており、面不斉を唯一の不斉源とする点に特徴がある。このモデル分子を用いて様々なピルビン酸モデル基質に対する生体モデル反応を検討した。その結果、何れのモデル基質においても高立体選択的不斉還元反応が進行し、対応する乳酸モデル基質が極めて高い

エンナンチオ過剰率で得られることが分かった。また、面不斉を保持した架橋型の NAD⁺ モデル分子が良好な収率で回収されていることから、天然補酵素と同様にリサイクルが可能なモデル系を構築したことになる。さらにこのモデル分子はピルビン酸モデル基質のほか、活性カルボニル基を有する基質に対しても立体選択的な不斉還元反応を行うことも明らかとなった。このように架橋型 NADH モデル分子が生体還元モデル反応において高い立体選択性を示したことは、面不斉を導入した人工モデル系で天然補酵素に匹敵する不斉誘導機能が引き出せたことを意味している。

3. 今後の展望

今回報告した異性化反応はシクロファン架橋鎖のランダムなフリッピング運動を一方向に制御することに初めて成功したものであり、“なわとび分子の立体制御”を伴う“面不斉の効率的な変換・蓄積反応”として興味深い。この方法を用いることにより、従来熱異性化と煩雑な分離操作を繰り返し行って合成してきた面不斉キラル分子を効率的に供給することが可能となった。この面不斉変換法は動的キラル分子の構造制御法としても興味深いものであり、この方法を利用した様々な面不斉キラル分子の合成ルートがさらに広がるものと期待できる。また、面不斉を持つ補酵素 NADH モデル系においては、面不斉を自在に制御するという画期的な方法により、モデル基質への不斉水素移動の選択性を制御できるモデル分子を合成することが可能となった。これは天然の酵素・補酵素系にはなし得ない“技”であり、さまざまな面不斉素子を材料とする人工機能分子の設計に活かされるものと思われる。今後、面不斉の持つ高度な不斉誘導機能をさらに発展させ、より汎用性の高い機能性分子として利用できるよう研究を進めて行きたいと考えている。

4. 発表リスト

(1) 論文

Nobuhiro Kanomata and Tadashi Nakata, “A Compact Chemical Miniature of a Holoenzyme, Coenzyme NADH Linked Dehydrogenase. Design and Synthesis of Bridged NADH Models and Their Highly Enantioselective Reduction,” *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 4563-4568.

Nobuhiro Kanomata and Yoshiharu Ochiai, “Stereocontrol of Molecular Jump-rope: Crystallization-induced Asymmetric Transformation of Planar-chiral Cyclophanes,” *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 1045-1048.

(2) 総 説

鹿又宣弘、「補酵素 NAD モデル分子を用いた生体酸化・不斉還元モデル反応」(総説)、有機合成化学協会誌、**1999**, 57, 512-522.

(3) 口頭発表

国際会議

Nobuhiro Kanomata, Yoshiharu Ochiai, and Tadashi Nakata, "Stereocontrol of Molecular Jump-rope. Amplification of Planar Chirality," 17th International Congress of Heterocyclic Chemistry, Vienna, August 1-6, **1991**.

Nobuhiro Kanomata, Yoshiharu Ochiai, Shinnosuke Anada, "Chirality efficient syntheses of bridged NADH analogues and their highly enantioselective reduction," Chemical Congress of Pacific Basin Societies, Honolulu, December 14-19, **2000**.

Nobuhiro Kanomata, Shinnosuke Anada, Masahiro Yamaguchi, and Yoshiharu Ochiai, "Crystallization-induced Asymmetric Transformation of Planar-chiral Pyridinophanes. Chirality Efficient Syntheses of (*S*)- and (*R*)-Bridged Nicotinic Acids," 18th International Congress of Heterocyclic Chemistry, Yokohama, July 29-August 3, 2001.

Nobuhiro Kanomata Shinnosuke Anada, Masahiro Yamaguchi, and Yoshiharu Ochiai, "Stereocontrol of planar-chiral pyridinophanes," 222nd ACS National Meeting, Chicago, August 25-30, **2001**.

国内学会

招待講演

鹿又宣弘、「なわとび分子のステレオコントロール」、理研シンポジウム、和光、1999年12月.

その他 一般講演発表 6件

(4) 特 許

鹿又宣弘、中田 忠、「面性キラリティーを有する分子群の高選択的不斉変換法」、特願平11-64506.

鹿又宣弘、「キラル補助基を効率的に除去する光学活性化合物の製造方法」、特願2001-047607.

謝 辞

本研究を行うにあたり、理化学研究所の中田忠主任研究員に様々なご助言を賜った。また、明治大学への移籍後は、研究室の立ち上げにあたって、数多くの方々の御協力をいただいた。本研究を続けることが出来たのも、これらの方々のご協力と、研究補助員や学生諸君の貢献によるところが大である。この場をお借りして感謝の意を表したい。