

熱力学的な平衡条件下での包接分子認識現象を利用したデラセミ化法の開発

加来裕人

Thermodynamically Controlled Deracemization Utilizing Inclusion Complexation

Hirotō KAKU

Faculty of Pharmaceutical Sciences, Tokushima Bunri University,
Yamashiro-cho, Tokushima City 770-8514, Japan

(Received May 28, 2008)

Utilizing host-guest inclusion complexation in the solid state, α -monosubstituted ketones were deracemized using optically active host compounds such as (–)-*trans*-2,3-bis(hydroxydiphenylmethyl)-1,4-dioxaspiro[5.4]decene (**1a**) under alkali conditions. This new method afforded optically active α -monosubstituted ketones in excellent yields with high enantiomeric excesses. For example, (±)-2-benzylcyclohexanone (**2a**) and (±)-3-benzylhexan-2-one (**3c**) were converted to the *R*-isomer (74% ee) and the *S*-isomer (96% ee), respectively, in quantitative yields. An x-ray crystallographic study elucidated the structure of the inclusion complex of **1a** and (*R*)-**2a**. The study showed that the host molecules **1a** ingeniously includes the guest molecule (*R*)-**2a** via hydrogen bonding and van der Waals interactions. As an application of deracemization, coenzyme (*R*)- α -lipoic acid and (*R*)-(–)-epilachnene, the antipode of an defensive droplets from the Mexican bean beetle, *Epilachna varivestis*, were synthesized in short steps with >99% ee and 87% ee, respectively.

Key words—deracemization; host-guest chemistry, inclusion complexation; α -monosubstituted ketone, asymmetric synthesis.

医薬品をはじめとした生物活性物質が光学活性体であることは、決して珍しくない。光学活性体の2種のエナンチオマーでは、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からである。したがって物質供給の立場からは、望む光学異性体をできるだけ純粋に合成すべきである。多くの有機合成化学者が、不斉合成法の開発や光学活性体の全合成に力を注いでいる理由の1つがここにある。光学活性体の調製法にはいくつかあるが、不斉合成は極めて有用な方法の1つであり、近年急速に発展している。そして、工業的生産に適用されている例も少なくない。

筆者は、光学活性な α -モノ置換ケトン類が医薬品や機能性分子の合成のための出発原料となることに注目し、それらの不斉合成法の開発を重要な課題

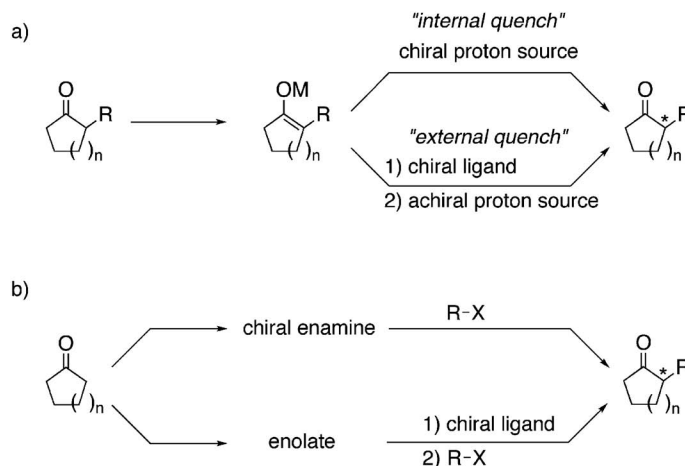
の1つと位置づけた。この分野ではこれまでに、エナンチオ面選択的な優れた合成法が開発されてきた。「エナンチオ選択的プロトン化」¹⁻³⁾と「エナンチオ選択的アルキル化」^{4,5)}である(Scheme 1)。これらは非常に優れた方法ではあるが、いずれも二段階以上の工程を必要とし、さらに無水、低温など厳密に制御された反応系を設計しなければならない。そこで筆者は、全く新しい発想に基づいた光学活性 α -モノ置換ケトン類の簡便な調製法(デラセミ化法)を考案、開発することにした。本論文ではその結果について紹介する。

光学活性な α -モノ置換ケトン類は塩基あるいは酸存在下に熱力学的な平衡により容易にラセミ化する。そこで、逆転の発想として、この系に適当な不斉環境条件を加味すれば、平衡を光学活性体(*R*あるいは*S*体)側に偏らせることも可能であると考えた。本法の概念図をFig. 1に示した。反応は固相と液相の二相系で行うことにした。光学活性なホストとラセミのケトンに適切な溶媒に懸濁させておく。分子認識現象を起こせば、ジアステレオトピッ

徳島文理大学薬学部 (〒770-8514 徳島市山城町西浜傍 示 180)

e-mail: kaku@ph.bunri-u.ac.jp

本総説は、平成19年度日本薬学会中国四国支部奨励賞の受賞を記念して記述したものである。



Scheme 1. a) Enantioselective Protonation, b) Enantioselective Alkylation

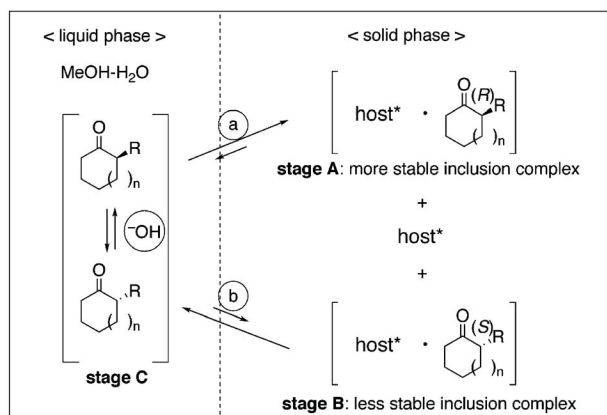
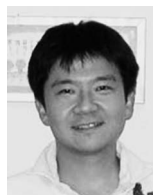


Fig. 1. Concept of Deracemization

クな関係にある2つの包接錯体と、非会合状態の計3つの状態が生じる。2つの包接錯体の間には当然、熱力学的安定性に差があるはずであり、平衡aとbの間には差が生じる（例えば、stage A > stage B）。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-及びS-配置のケトンの間には互いにラセミ化の平衡が生じる。つまり3つの状態の間に完全な平衡状態が生まれる。したがって、理想的条件が設定できれば、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、次々にホストに取り込まれて安定な包接錯体を形成すると予想した。その包接錯体から光学活性ケトンが取り出せる。一方、包接錯体化を利用した光学分割法はよく知られている。^{6,7)}しかし、その効率は絶対に50%を越えない。したがって、デラセミ化法が確立すれば、100%の収率で100% eeの光学活性体に変換すること

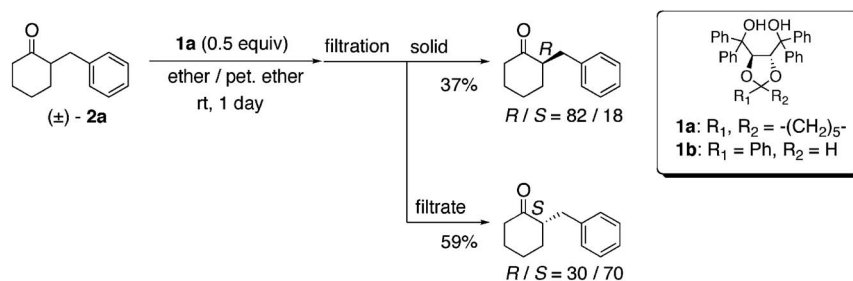
も可能となる。

上述した作業仮説を踏まえて、まず、ラセミの2-ベンジルシクロヘキサノン (**2a**) が(-)-*trans*- α,α' -(dimethyl-1,3-dioxolane-4,5-diyl)bis(diphenylmethanol) (TADDOL)^{8,9)}タイプのホスト分子に不斉分子認識され、光学分割できるかどうかについて検討した。その結果、0.5当量のホスト分子 **1a** を用い、エーテル-石油エーテル中で一晩放置すると、包接結晶から64% eeの(R)-**2a** が87%得られた (Scheme 2)。そこで、早速デラセミ化を試すことにした。すなわち、ラセミのケトン **2a** とホスト **1a** を水酸化ナトリウム存在下、水-メタノール混合溶媒中に加え、懸濁状態のまま2日間かく拌した。ホスト分子を0.5当量しか用いない場合には、回収されるケトンの光学純度は48% eeに留まったが、ホスト量を1当量に増すことで、74% eeのR体が得られるようになった (Table 1)。¹⁰⁾ このときのゲスト、ホストの回収率はともに申し分なかった。ただし、ホストを2当量に増やしても効果はなかった。このようにベンジルシクロヘキサノン **2a** で確立できたデラセミ化法はその他の様々な置換基を持つ α -モノ置



加来裕人

徳島文理大学薬学部助教, 1997年3月
徳島文理大学大学院薬学研究科博士前期課程修了, 同年4月同大薬学部助手,
2003年3月博士(薬学) 2006年4月-
2007年9月 UIUC 化学科博士研究員,
2007年4月から現職, 【受賞】 第45
回天然物討論会奨励賞, 平成19年度日
本薬学会中四国支部奨励賞, 【専門】
分子認識化学, 有機合成化学

Scheme 2. Optical Resolution of 2-Benzylcyclohexanone (**2a**) utilizing TADDOL **1a**Table 1. Deracemization of 2-Benzylcyclohexanone (**2a**).

Entry	Host (equiv)	Recovery of guest (%) (<i>R/S</i>)	Recovery of host (%)
1	0.5	90 (74/26)	100
2	1	>99 (87/13)	99
3	2	98 (85/15)	97

換環状ケトン類へも応用でき、光学活性体に導くことが可能になった。Figure 2 にそれらケトンと収率、光学純度を使用したホストとその量をまとめて示した。¹¹⁾

ホスト **1a** と (*R*)-**2a** (62% ee) との 1 対 1 混合物を石油エーテル-エーテルから再結晶したところ、幸運にも無色の板状晶として包接錯体が得られた。そこで、デラセミ化法における不斉分子認識現象の本質を明らかにするために、(*R*)-2-ベンジルシクロヘキサノンとホスト分子 **1a** との包接錯体の X 線結晶解析を試みた。まず、再結晶により得られた包接錯体の結晶構造が、懸濁下に行われているデラセミ化の際の分子認識の様子を忠実に表しているかどうかという問題について検証した。すなわち、デラセミ化で得られた固体の粉末 X 線解析パターン [Fig. 3 (a)] と包接錯体の単結晶 X 線結晶解析のパウダーパターン [Fig. 3 (b)] を比較した。¹²⁾ ホスト-ゲストのモル比は NMR の積分値より 1 対 1 であることも含め、両者のパターンは非常によく一致しており、反応混合物中の包接の様子と再結晶により得られた包接錯体中での分子認識の様子が同じであると確信した。つまり、単結晶の X 線結晶解析で得られる結晶構造が、反応中における分子認識の様子

そのものであると考えた。そこで、包接錯体の結晶構造を詳細に検討した。それによると、1) 包接錯体のホスト-ゲスト比は 2 : 2 であること、2) ホスト分子内及びホスト-ゲスト間に分子間水素結合があることが分った (Fig. 4)。さらに、X 線構造を詳細に調べると次のような事実も浮かび上がってきた。ゲスト分子は自分自身が水素結合しているホスト分子 (Fig. 5 の青色のホスト) 以外の 3 つのホスト分子 (赤色, ピンク, 緑色) にも巧みに取り囲まれているということである。すなわち、3) 複数のホスト分子の作る「不斉空間」が弱い相互作用 (van der Waals 力) を利用してゲストを取り囲んでいる。¹³⁾

このように、ホスト-ゲストの化学を基盤とした新しい概念を基礎としたデラセミ化が実現できた。その効率は光学分割法をはるかにしのぐものであった。さらに、弱い相互作用 (水素結合, van der Waals 力) を使って *R* 体のゲストがホスト分子の作る「不斉空間」に取り込まれている様子も解明できた。しかし、デラセミ化により回収されたケトン類の光学純度は後一步のところ、90% ee を越えなかった。(S)-**2a** を用いた包接錯体化に成功しないことから (S 体は取り込まれない?), 本来、不

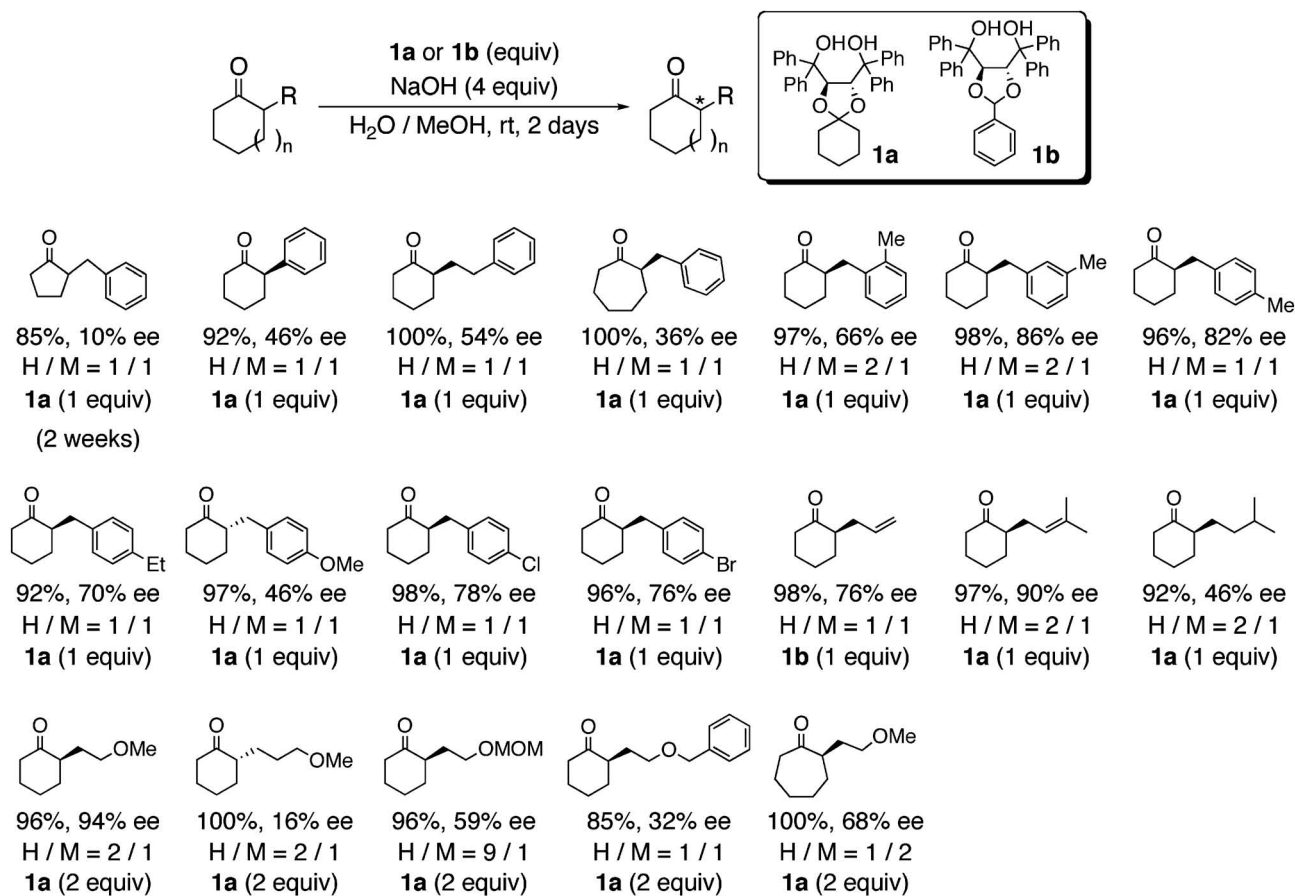


Fig. 2. Deracemization of 2-Substituted Cyclic Ketones

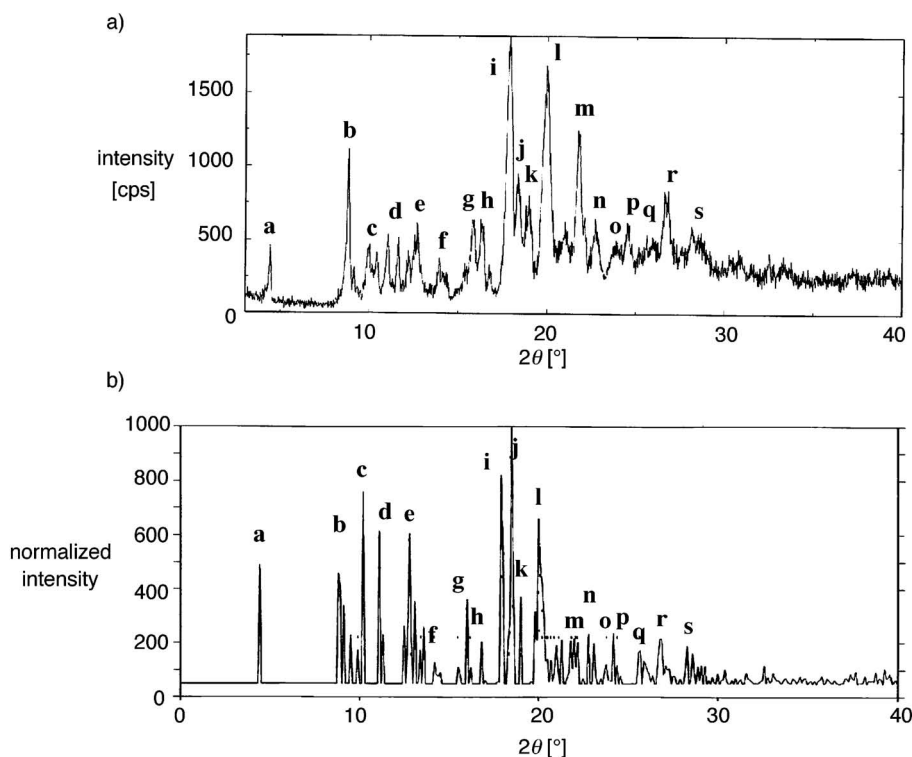


Fig. 3. Powder X-ray Diffraction Pattern

a) Mixture of **1a** and (*R*)-**2a** from Suspension, b) Single Crystal.

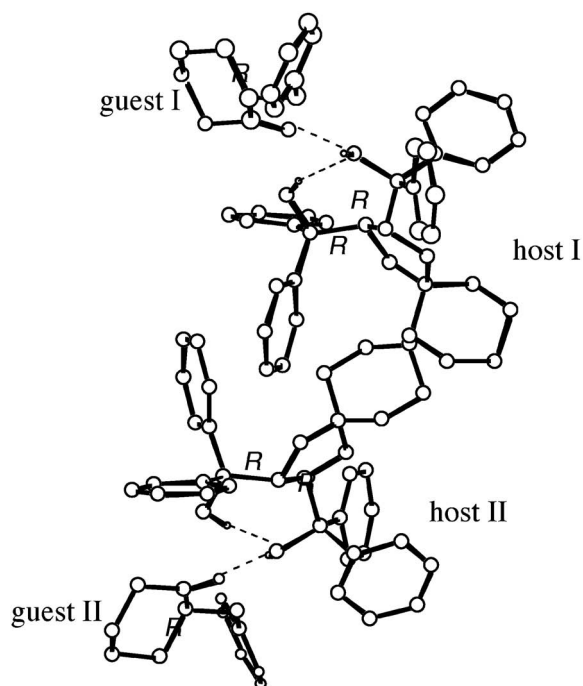


Fig. 4. Molecular Structure of 2 : 2 Complex of **1a** and (*R*)-**2a**

Hydrogen bonds are represented by dashed lines. The guest molecule I and II are shown after transformation to $(x-1, y, z)$ and $(x+1, y, z)$, respectively.

斉分子認識の効率はまだ高いはずである。しかし実際にはそうならなかったために、デラセミ化の反応効率に影響する因子について再検討した。Figure 1 で示した系において、光学純度を支配する主たる因子は当然 stage A, B で表した 2 つの包接錯体間における熱力学的安定性の差のはずである。そして、stage B 側の錯体を得ることができない事実から、平衡は相当程度 stage A 側に偏っていると考えられ

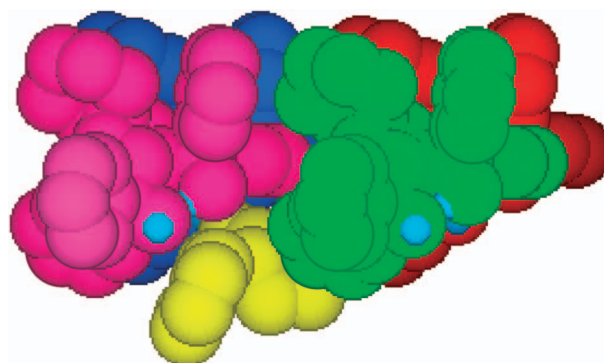


Fig. 5. Space-filling Representation of the Molecular Packing Structure

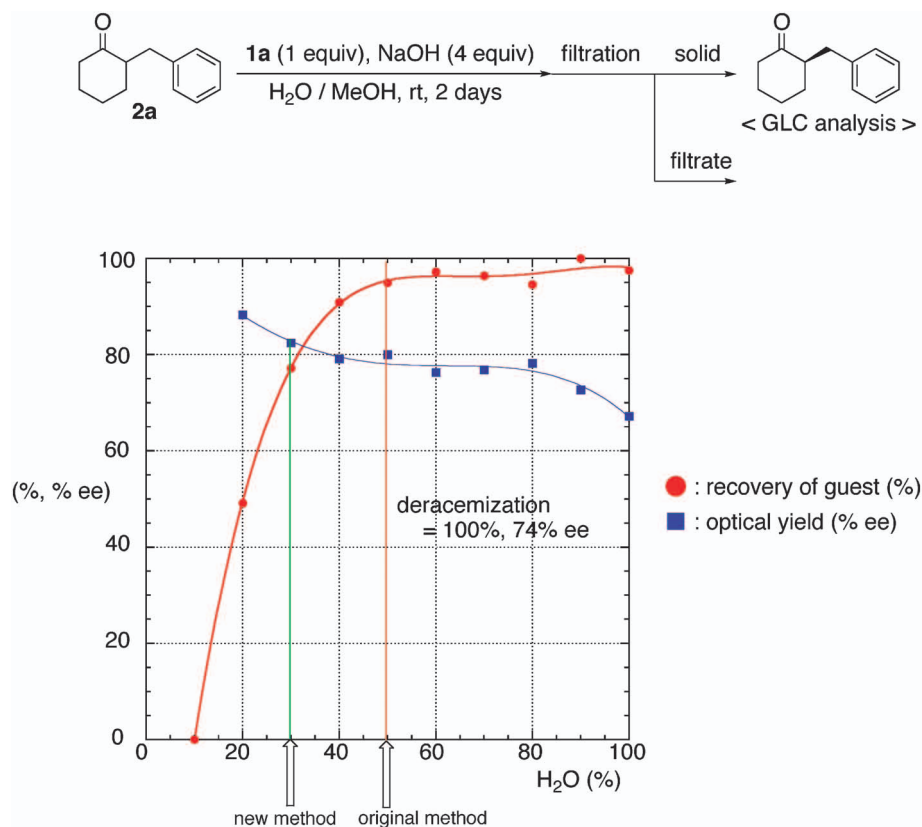


Fig. 6. Dependence of Chemical and Optical Yields of **2a** on Solvent

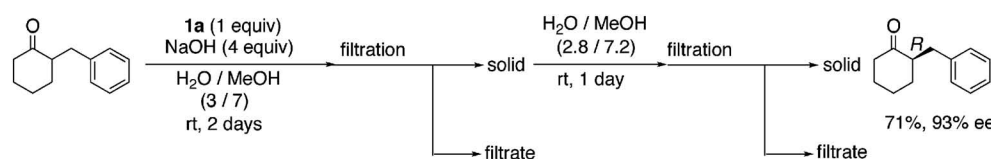
る。しかし、回収されるゲストの光学純度が上がりきらない (**2a** の場合, 74% ee)。この原因として、ゲストの溶媒に対する溶解度を考えた。これまでの方法では、反応混合物から抽出操作によりすべてのゲストを回収していたので、例えばホストの不斉認識能が高くて溶媒に溶けているゲスト (ラセミ体) があれば、全体としての光学純度は低下する。この仮説を基に、ゲストの溶解度と光学純度の関係を調べ、デラセミ化の効率を高める方法を探った。すなわち、溶媒組成を変えながら、**2a** の反応を再検討した。ホスト-ゲスト混合系にアルカリを加えてデラセミ化を行い、2日後にろ別し、固体部分からのゲストの回収率および光学純度を求めた (Fig. 6)。水が10%しか含まれていないときには、ゲストの溶解度が高いせいで、固体側からゲストは回収できなかった。水の組成比を20%に増やすと、約50%のケトンが回収されるようになり、その光学純度は89% eeに達した。水の組成比が50%を越えると、ほぼ定量的にケトンが回収されるようになったものの、光学純度はしだいに低下した。水の割合が増加することで、溶媒に溶けきらないゲストの何割かがホスト分子に包接されるのではなく、ホスト表面に吸着されたものだと推定した。水-メタノールの混合比が重要であり、ゲスト分子の溶解度も無視できないことを突き止めた。当初開発した抽出による全回収のデラセミ化法は水-メタノール比1:1の溶媒組成で行い、ゲストをすべて回収していたので、光学純度が上がりきらないことが明瞭に分かる。このような結果をもとに、ろ別する方法を組み込んだ効率的な方法を探ることにした。Figure 6から分かるように、高い光学純度を目指してゲストを溶かし過ぎれば回収率を低下させてしまう。一方、回収率をあまり欲張ると光学純度を低下させてしまう。水-メタノール3:7組成比の混合溶媒を用いて改良法を試みた。すなわち、ケトンとホストを水-メタノール混合系に懸濁させたのち、2日後にろ過し

た。ろ過することで、ろ液側に残っているゲスト由来の光学純度低下因子 (ラセミ体) を取り除いた。こうして得られた固体部分を、塩基を加えないでそのままもう一度水-メタノール中に懸濁させた。デラセミ化により光学純度の高まったゲストを再度ホストと混合して、光学分割させるというものである (デラセミ化ろ過法)。認識されないエナンチオマーは溶液側に溶け出すので、**2a** の光学純度は93% eeにまで向上した (Scheme 3)。すべてを抽出していたデラセミ化法に比べ、回収率は低下したが、光学純度は飛躍的に向上した。

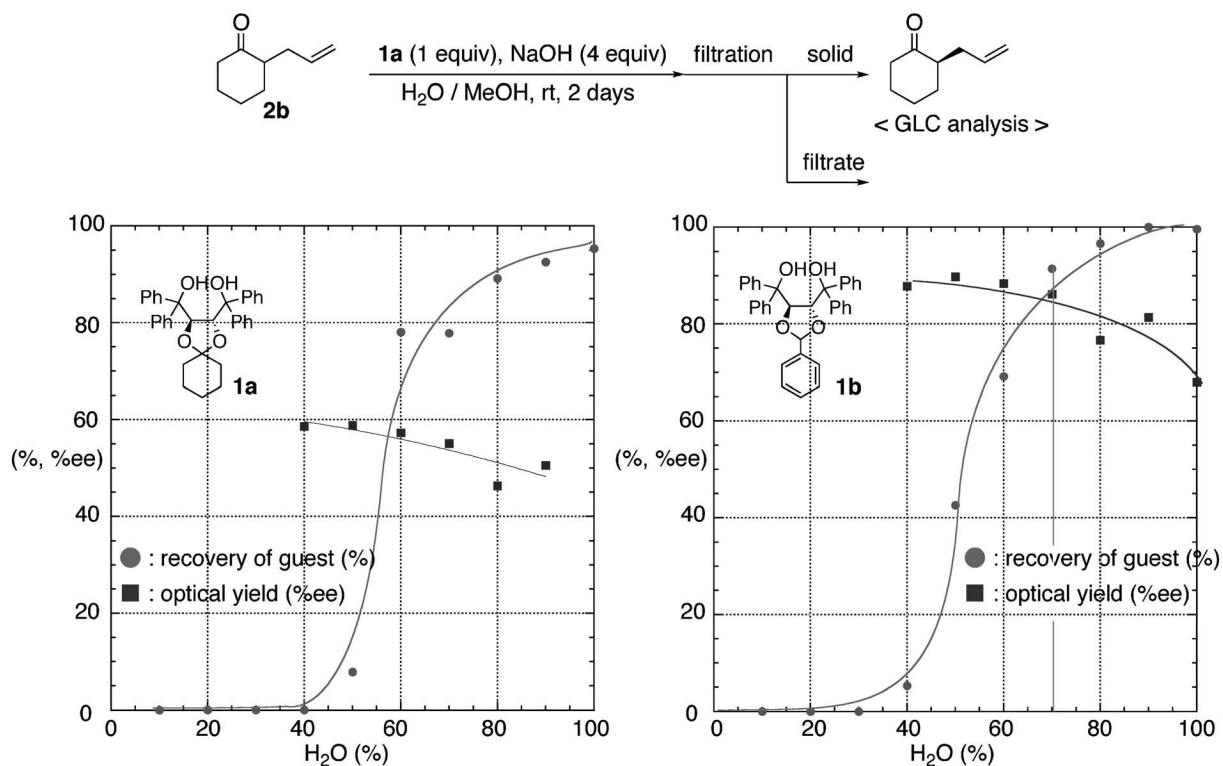
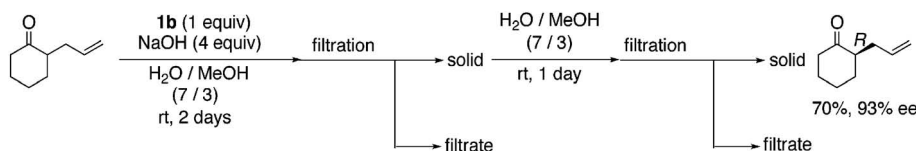
次に2-アリルシクロヘキサン (**2b**) について検討した (Fig. 7)。用いるホスト分子により、不斉認識に差は出るが、**2b** と **1b** とを組み合わせることで (水-メタノール7:3混合溶媒中)、93% eeの (*R*)-**2b** が70%の回収率で得られた (Scheme 4)。¹⁴⁾ 本手法を用いることで、他の様々なケトン類 (**2c**-**2g**) を純度の高い光学活性体に変換できた (Fig. 8)。こうして、デラセミ化法は極めて効率的な光学活性物質の供給法の1つとなった。

α -モノ置換環状ケトン類のデラセミ化に成功したので、次に環状に比べコンフォメーション的に自由度の高い鎖状ケトン類のデラセミ化に挑戦した。構造的には2-ベンジルシクロヘキサノン環の適当な部位で切断したものと見なせるもの (**3a**-**3g**) である (Fig. 9)。デラセミ化法により得られた結果を Fig. 10 の上段に、デラセミ化ろ過法により得られた結果を下段に示した。このようにケトンを鎖状にしても、高い光学純度のものを得ることに成功した。

ここまでみてきたように、デラセミ化とその改良法により、高純度の α -モノ置換ケトン類が得られるようになった。そしてその効率は光学分割法をはるかにしのいでいる。さらに、「エナンチオ選択的プロトン化」や「エナンチオ選択的アルキル化」のような速度論支配下での反応に比べ、はるかに簡便



Scheme 3. Improved Deracemization of **2a**

Fig. 7. Dependence of Chemical and Optical Yields of **2b** on SolventScheme 4. Improved Deracemization of **2b**

な操作で目的を達成できた。以下には、本法の有用性を示す目的で、デラセミ化により得られた光学活性ケトン類を出発原料に用いた天然物の合成について紹介する。

ビタミンの一種である (*R*)- α -lipoic acid (**4**) の光学活性体の合成は数多く知られている。^{15,16} 筆者はデラセミ化法を用いて得られた (*R*)-**2h** を用いれば、これまでより短工程で **4** を合成できると考えた。すなわち、ラセミ体のケトン **2h** を 500 mg 用いてデラセミ化を行った。その結果、88% ee の光学純度で、*R* 体が 99% 回収された。250 mg で同様の実験を行ったときと比べて (Fig. 2), 得られるケトンの光学純度は下がってしまった。そこで、光学純度の上昇を目指し、再度光学分割を行ったところ、99% ee 以上の (*R*)-**2h** がラセミのケトンから 83

% の収率で得られた (Scheme 5)。なお、反応スケールによりデラセミ化の効率が変化した原因は現在のところ不明である。高純度の (*R*)-**2h** が得られたことから、Baeyer-Villiger 酸化により 7 員環ラクトン **5** に導いた。ついでラクトン **5** をジヨードシランで処理したところ、ラクトンの開環とともに二級アルコールのヨウ素化及びメチルエーテルの開裂が起きた。一級アルコールをメシル化してカルボン酸 **6** に導き、硫化ナトリウムで処理すると (*R*)- α -lipoic acid へ変換できた (Scheme 6)。このように (\pm)-**2h** からわずか 5 段階、全収率 41% で目的物が得られた。

(*S*)-Epilachnene (**7**) はメキシコ豆テントウの蛹の分泌物で、蟻に対する防御因子として単離構造決定された化合物である。¹⁷⁾ 今回は本化合物のエナン

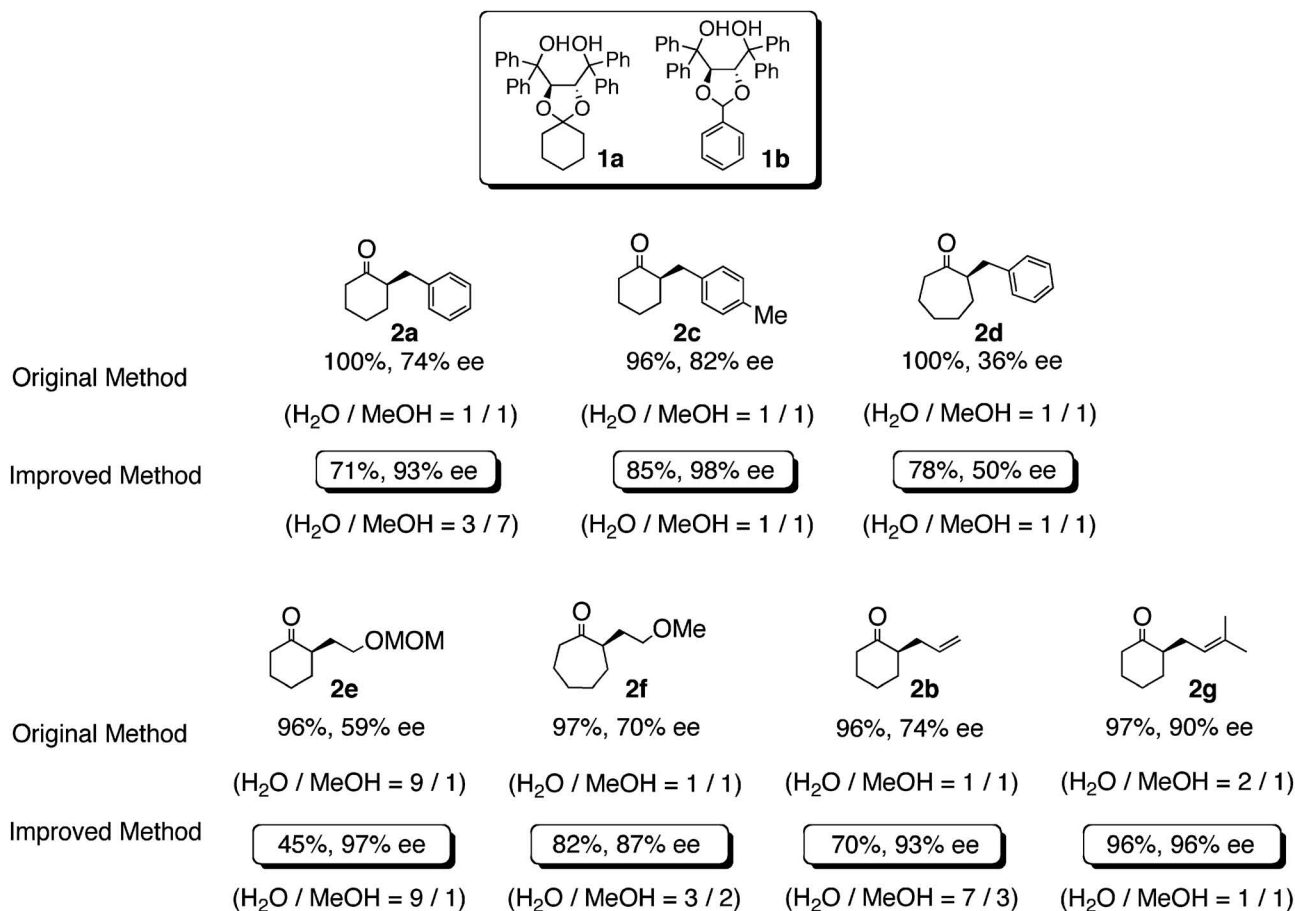


Fig. 8. Improved Deracemization of 2-Substituted Cyclic Ketones

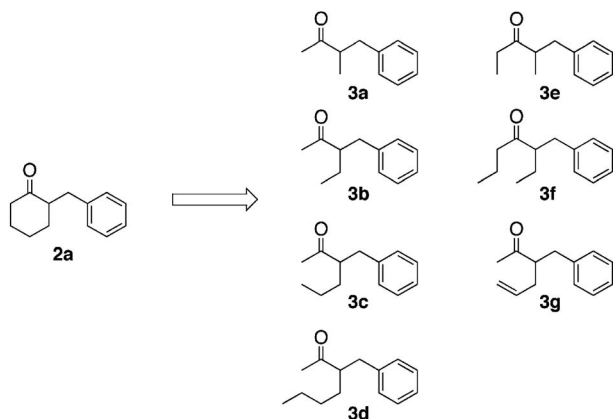


Fig. 9. Acyclic Ketones for Deracemization

チオマーの合成を計画した。出発物質として(*R*)-2-アリルシクロヘキサノン (**2b**) を利用することにした。前述した反応スケール (50 mg, Scheme 4) では収率 70%, 光学純度 93% ee を実現していたが、スケールアップ (2.0 g) すると、光学純度は 80% ee に留まった。そこで、溶媒組成比を含め条

件を練り直し、最終的に水-メタノール 67 : 33 混合溶媒系で 93% ee を実現した (Scheme 7)。光学活性な **2b** を水素添加後、Baeyer-Villiger 酸化により定量的にラクトン **8** に導いた。ついで DIBAL 還元、Wittig 反応により二級アルコール **9** に変換した。このとき *Z* : *E* 比は、94 : 6 であった。このアルコール **9** に対し、当研究室で開発したホスホラン型の光延試薬 CMMP¹⁸⁻²¹⁾ 存在下に Walden 反転を伴いながら置換トシルアミド **10** と縮合させて **11** を得た。加水分解して得られた **12** を向山法²²⁾ により 15 員環アザマクロライド **13** に導いた。**13** の窒素上のトシル基を除去するために、ナトリウムナフタレニドを作用させたところ、期待に反して環のまき直しが起こり、12 員環ラクタム **14** が生成した。しかし、このラクタム **14** をトルエン中酸処理²³⁾ すると、目的とした 15 員環アザマクロライド (*R*)-(-)-epilachnene が生成した (Scheme 8)。¹⁴⁾

このように、筆者は不斉結晶場の分子認識能を利用してラセミの α -モノ置換ケトン類を平衡条件下

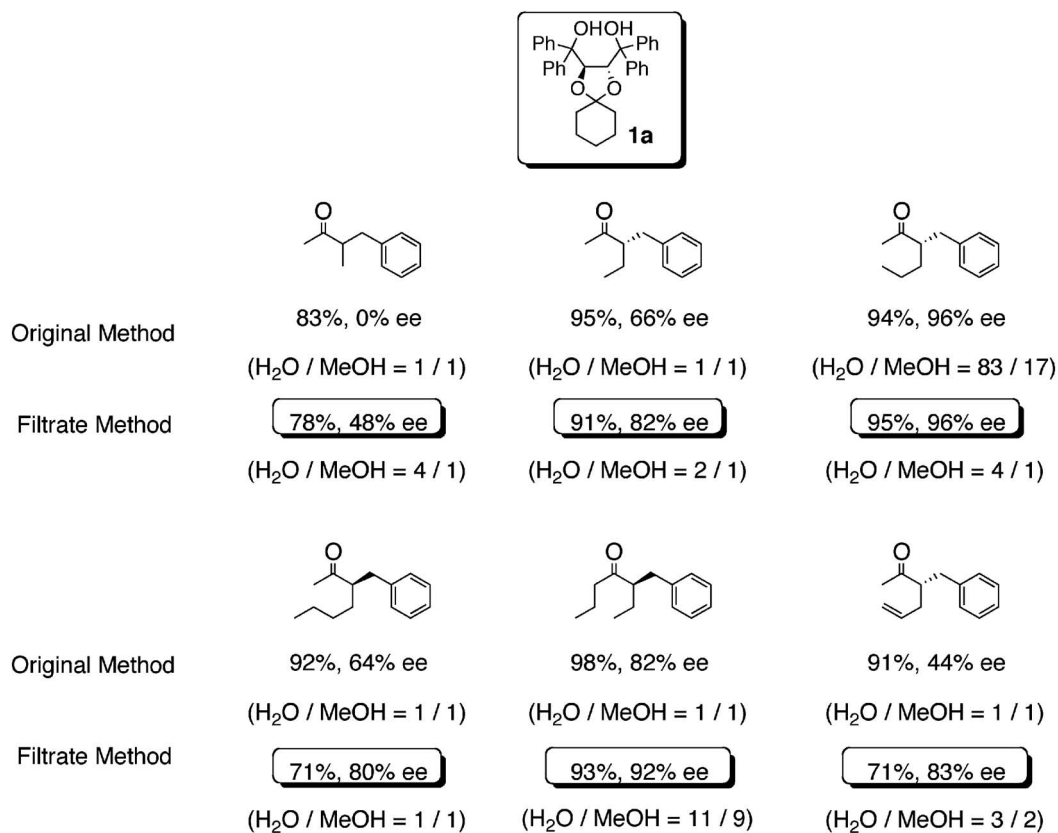
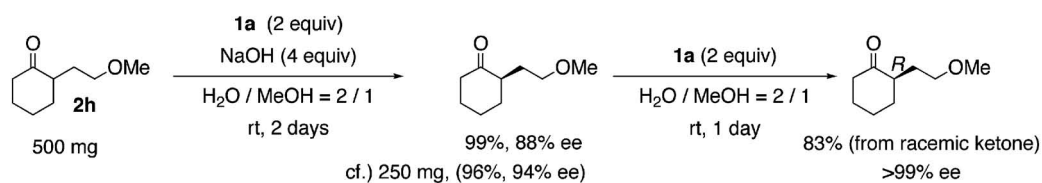
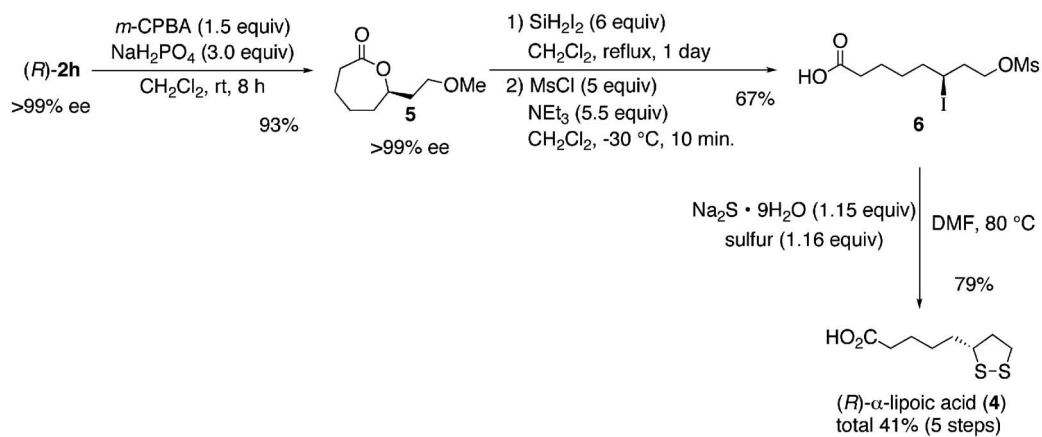
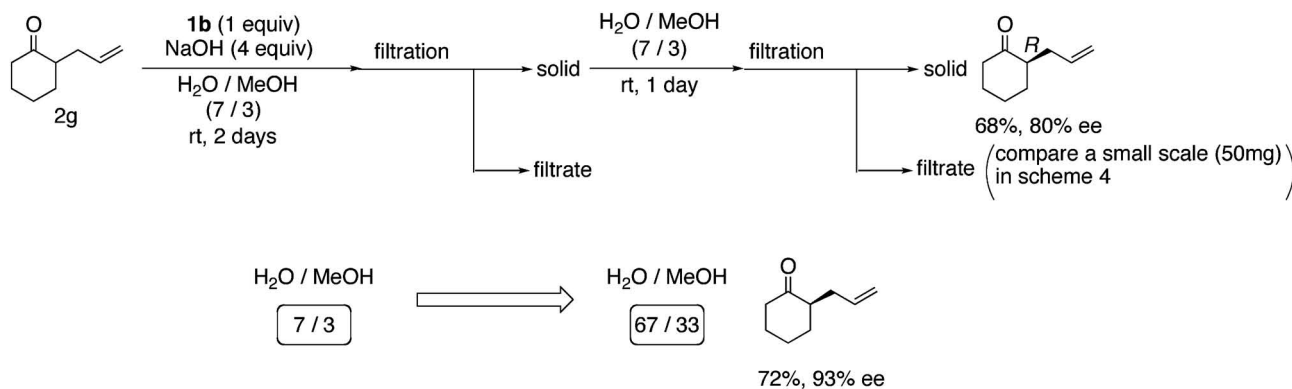
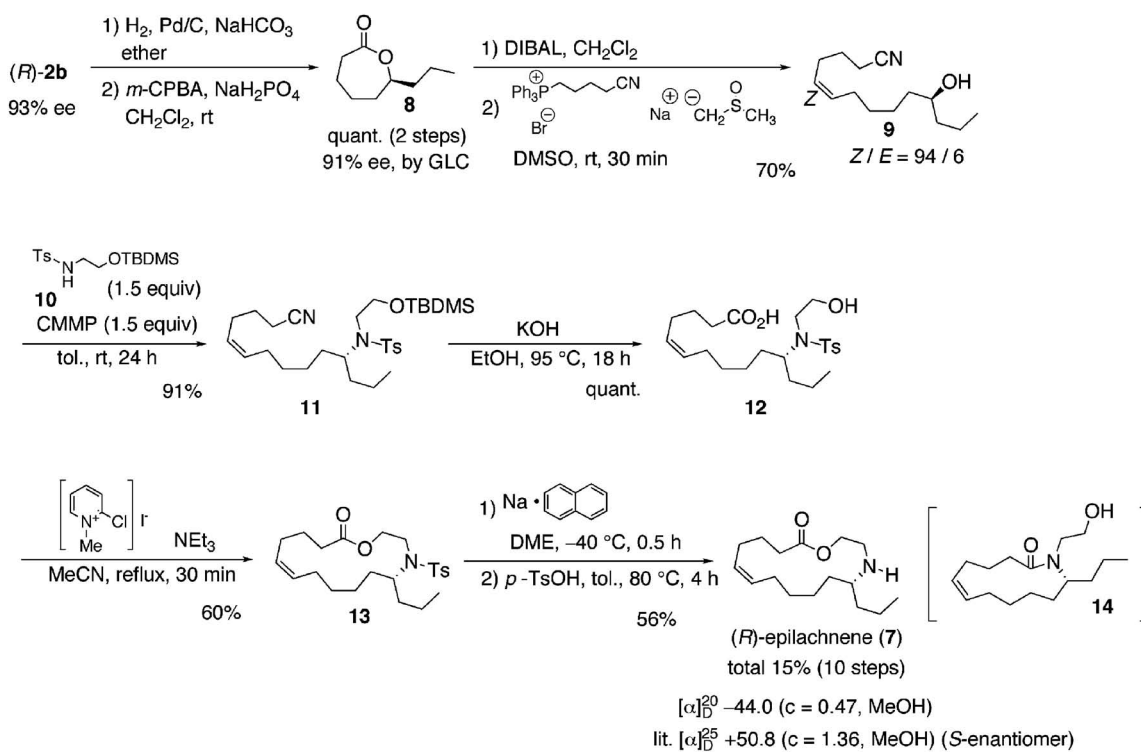


Fig. 10. Deracemization of Acyclic Ketones



Scheme 5. Deracemization of 2c

Scheme 6. Synthesis of (*R*)- α -Lipoic Acid

Scheme 7. Improved Deracemization of **2b**Scheme 8. Synthesis of (*R*)-Epilachnene

に光学活性体へ変換する新規調製法，デラセミ化法を開発した。これにより，2-ベンジルシクロヘキサノンをはじめとした多くのケトンが光学活性体として効率よく入手できるようになり，「デラセミ化」の一般性が証明できた。さらに，X線結晶解析により，分子認識現象の様子を明らかにした。得られた光学活性ケトンを用いて天然物合成にも成功しており，デラセミ化の有用性を示せたと考えている。デラセミ化法の原理は，カルボニル化合物に限ら

ず，ラセミ化し得るあらゆる化合物に適応できるはずである。今後は，その分野にも研究を広げていきたい。

謝辞 粉末X線結晶解析の測定，解析をして頂きました大塚製薬板東政彦氏に深謝いたします。また本研究は，徳島文理大学薬学部において多くの研究協力を得て行われました。終始暖かいご指導を賜りました角田鉄人教授に厚くお礼申し上げます。

また、堀川美津代助手、西井 健助教をはじめとする共同研究者の方々に感謝申し上げます。なお、本研究の一部は文部科学省科学研究費補助金奨励研究(A)の支えによって実施されたものであり、この場を借りて御礼申し上げます。

REFERENCES

- 1) Yanagisawa A., "Comprehensive Asymmetric Catalysis III," eds. by Jacobsen E. N., Pealtz A., Yamamoto H., Springer-Verlag, Berlin, 1999, pp. 125-132.
- 2) Fehr C., *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, **35**, 2567-2587 (1996).
- 3) Duhamel L., Duhamel P., Plaquevent J.-C., *Tetrahedron: Asymm.*, **15**, 3653-3691 (2004).
- 4) Murakata M., Yasukata T., Aoki T., Nakajima M., Koga K., *Tetrahedron*, **54**, 2449-2458 (1998).
- 5) Murakata M., Nakajima M., Koga K., *Chem. Comm.*, 1657-1658 (1990).
- 6) Toda F., Tanaka K., Okada T., *Chem. Comm.*, 639-640 (1995).
- 7) Toda F., Tanaka K., Infantes L., Faces-Feces C., Claramunt R. M., *Chem. Comm.*, 1453-1454, (1995).
- 8) Seebach D., Beck A. K., Imwinkelried R., Roggo S., Wonnacott A., *Helv. Chem. Acta*, **70**, 954, (1987).
- 9) Seebach D., Beck A. K., Heckel A., *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **40**, 92-138 (2001).
- 10) Tsunoda T., Kaku H., Nagaku M., Okuyama E., *Tetrahedron Lett.*, **38**, 7759-7760 (1997).
- 11) Kaku H., Ozako S., Kawamura S., Takatsu S., Ishii M., Tsunoda T., *Heterocycles*, **55**, 847-850 (2001).
- 12) (Unpublished result).
- 13) Kaku H., Takaoka S., Tsunoda T., *Tetrahedron*, **58**, 3401-3407 (2002).
- 14) Kaku H., Okamoto N., Nakamaru A., Tsunoda T., *Chem. Lett.*, 516-517 (2004).
- 15) Zimmer R., Hain U., Berndt M., Gewald R., Reissig H.-U., *Tetrahedron: Asymm.*, **11**, 879-887 (2000).
- 16) Upadhya T. T., Nikalje M. D., Sudalai A., *Tetrahedron Lett.*, **42**, 4891-4893 (2001).
- 17) Attygalle A. B., McCormick K. D., Blankespoor C. L., Eisner T., Meinwald J., *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, **90**, 5204-5208 (1993).
- 18) Tsunoda T., Nagino C., Oguri M., Ito S., *Tetrahedron Lett.*, **37**, 2459-2462 (1996).
- 19) Tsunoda T., Itô S., *J. Synth. Org. Chem. Jpn.*, **55**, 631-641 (1997).
- 20) Itô S., Tsunoda T., *Pure ppl. Chem.*, **71**, 1053-1057 (1999).
- 21) Sakamoto I., Kaku H., Tsunoda T., *Chem. Pharm. Bull.*, **51**, 474-476 (2003).
- 22) Mukaiyama T., Usui M., Saigo K., *Chem. Lett.*, **49**, 1976.
- 23) Gribble G. W., Silva R. A., *Tetrahedron Lett.*, **37**, 2154 (1996).