

《様式B》

研究テーマ 「抗がん剤合成触媒：ニトロ化ジヒドロキニン高分子の開発」

研究責任者 所属機関名 豊橋技術科学大学

官職又は役職 助手

氏名 藤澤 郁英 メールアドレス ifujisawa@chem.tut.ac.jp

共同研究者 所属機関名 豊橋技術科学大学 (2021/4/1 より岐阜高専に異動)

官職又は役職 教授 (2021/4/1 より校長)

氏名 伊津野真一

所属機関名 黒金化成株式会社

官職又は役職 研究部長

氏名 小黒 聡

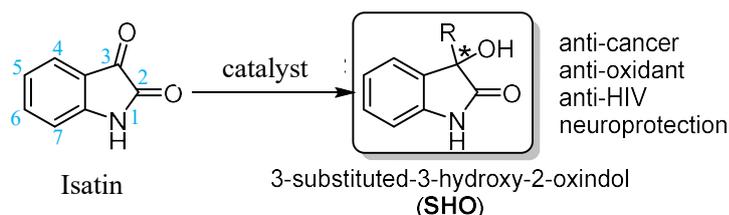
(令和元年度募集) 第32回 助成研究 完了報告書

上記様式記載後

1. 実施内容および成果ならびに今後予想される効果の概要 (1, 000字程度)

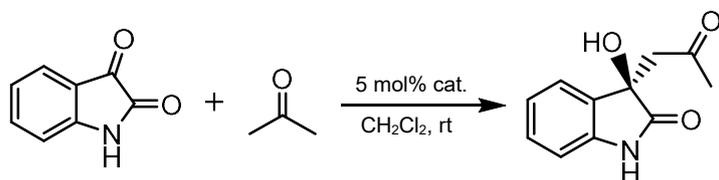
※産業技術として実用化の可能性や特許出願 (予定も含む) の有無についてもご記載ください。

イサチンを出発物質とした誘導体は抗がん作用、抗 HIV 作用、抗菌作用、抗ヒスタミン作用等を有する医薬品原料として注目が集まっている¹。そのうちエナンチオ選択的3位置換体は抗 HIV 作用が細胞実験で報告されている²。3位置換体の不斉有機合成の試みでは、有機分子触媒のプロリン誘導体を用いて、4,6位のいずれか又は両方に置換基がある場合には90%以上の高いエナンチオ過剰率が報告されているが、未修飾のイサチンを基質とした場合、数%のエナンチオ過剰率しか得られていない^{3,4,5}。多様な誘導体を得るためにも未修飾のイサチンからの不斉合成は重要である。本研究では未修飾のイサチンの3位置換体をエナンチオ選択的に合成する有機分子触媒を開発し、それを高分子化することを目的とした。



イサチンは電子の共鳴により平面構造をとっている。3位のカルボニル基に置換基が結合する場合に置換基が接近するには図1のイサチンの紙面上部からか紙面下部からの2通りが考えられる。エナンチオマーを生成するには、どちらかの接近方法を制限するか促進するかが必要である。

実験ではプロリンと並び代表的な有機触媒のシンコナルカロイドのキニン誘導体を合成し、下図に示すイサチンとアセトンの不斉アルドール反応を行い、エナンチオ過剰率が高くなる触媒や反応条件を探索した。



有機分子触媒のエナンチオ過剰率が期待した程上がらなかったため、高分子化まで行うことができなかったが、予定していたニトロ基含有触媒ではないがエナンチオ過剰率が38%と今までで最も高い結果を得られた。また、実験結果から触媒と基質の相互作用様式を予想することができ、これに基づき、より高いエナンチオ選択性が見込まれる分子の設計を行った。さらに改良することにより、実用化につなげられると考えている。

今回設計した触媒分子が予想通りの相互作用で反応した場合、未修飾のイサチンだけでなく、4, 5, 6, 7位に置換基がある場合でも不斉反応を行えることが見込まれるため、イサチンを原料とした多くの種類の不斉化合物を合成することができ、医薬品開発の大きな助けになると思われる。

引用文献

1. Rane, R. A.; Karunanidhi, S.; Jain, K.; Shaikh, M.; Hampannavar, G.; Karpoomath, R. *Current Topics in Medicinal Chemistry*, 2016, 16, 1262-1289.
2. Jiang, T; Kuhen, K. L.; Wolff, K.; Yin, H.; Bieza, K.; Caldwell, J; Bursulaya, B. Wu, T. Y.-H.; He, Y. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 2006, 16(8), 2105-2108.
3. Luppi, G.; Monari, M.; Correa, R. J.; Violante, F. de A.; Pinto, A. C.; Kaptein, B.; Broxterman, Q. B.; Garden, S. J.; Tomasini, C. *Tetrahedron*, 2006, 62, 12017-12024.
4. Nakamura, S.; Hara, N.; Nakashima, H.; Kubo, K.; Shibata, N.; Toru, T. *Chem. Eur. J.* 2008, 14, 8079-8081.
5. Hara, N.; Nakamura, S.; Shibata, N.; Toru, T. *Adv. Synth. Catal.* 2010, 352, 1621-1624.

2. 実施内容および成果の説明 (A 4で、5 ページ以内)

実験ではプロリンと並び代表的な有機触媒のシンコナルカロイドのキニン誘導体を合成し、イサチンとアセトンの不斉アルドール反応を行い、エナンチオ過剰率が高くなる触媒や反応条件を探索した。最初にジヒドロキニンと5'-ニトロ化ジヒドロキニンを試した。

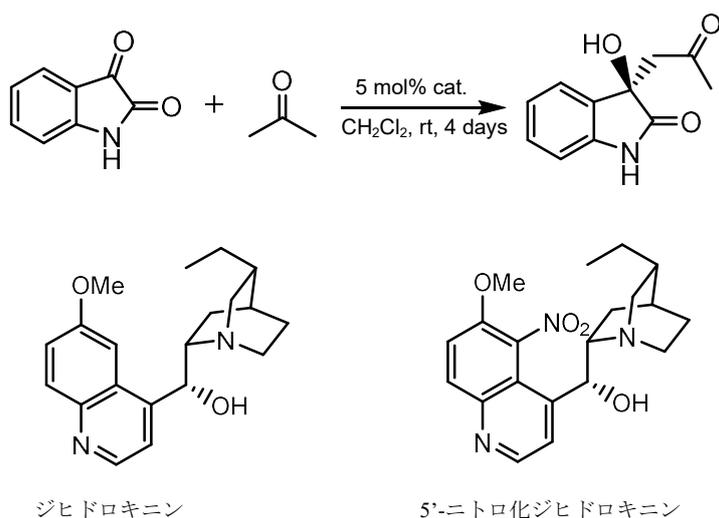


図1. 不斉アルドール反応と触媒の構造式

5'-ニトロ化ジヒドロキニンはその分子構造から下記のような相互作用がエナンチオ選択性を高めるのではないかと期待した。

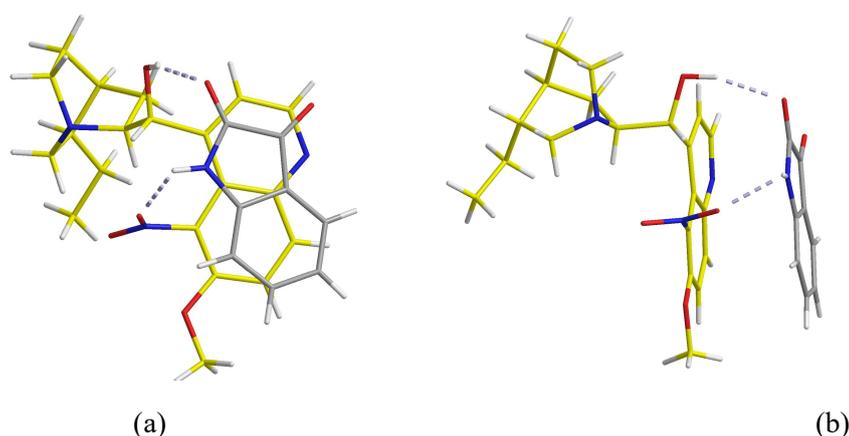


図2. 予想した相互作用図 (a) 芳香環平面に垂直な方向から。(b) 芳香環平面方向から。点線は水素結合距離を示す。

向かい合う芳香環同士は π - π 相互作用により安定化されると考えられる。触媒の炭素原子を黄色、イサチンの炭素原子を灰色として表した。

エナンチオ過剰率はキラルセル OJ-H カラムを使用した HPLC 結果から求めた。反応溶媒にジクロロメタンを使用することにより、反応時間は4日と長くなるが、エナンチオ過剰率は既報の2%³や3%⁴より向上した。ニトロ化ジヒドロキニンを触媒にした場合、ジヒドロキニンより予想通りエナンチオ過剰率が向上したが、期待した程は向上しなかった。

Table 1 Effect of 5'-nitro group on Asymmetric Aldol reaction

catalyst	yield (%)	e.e. (%)
dihydroquinine	31	10
5'-nitro dihydroquinine	42	22

このため、キニンからスクアラミド骨格を持つ下記の 4 種類の誘導体を合成し、不斉アルドール反応に応用した。反応後、シリカゲルカラムで精製し、キラルセル AD-H カラムを使用した HPLC の結果からエナンチオ過剰率を求めた。

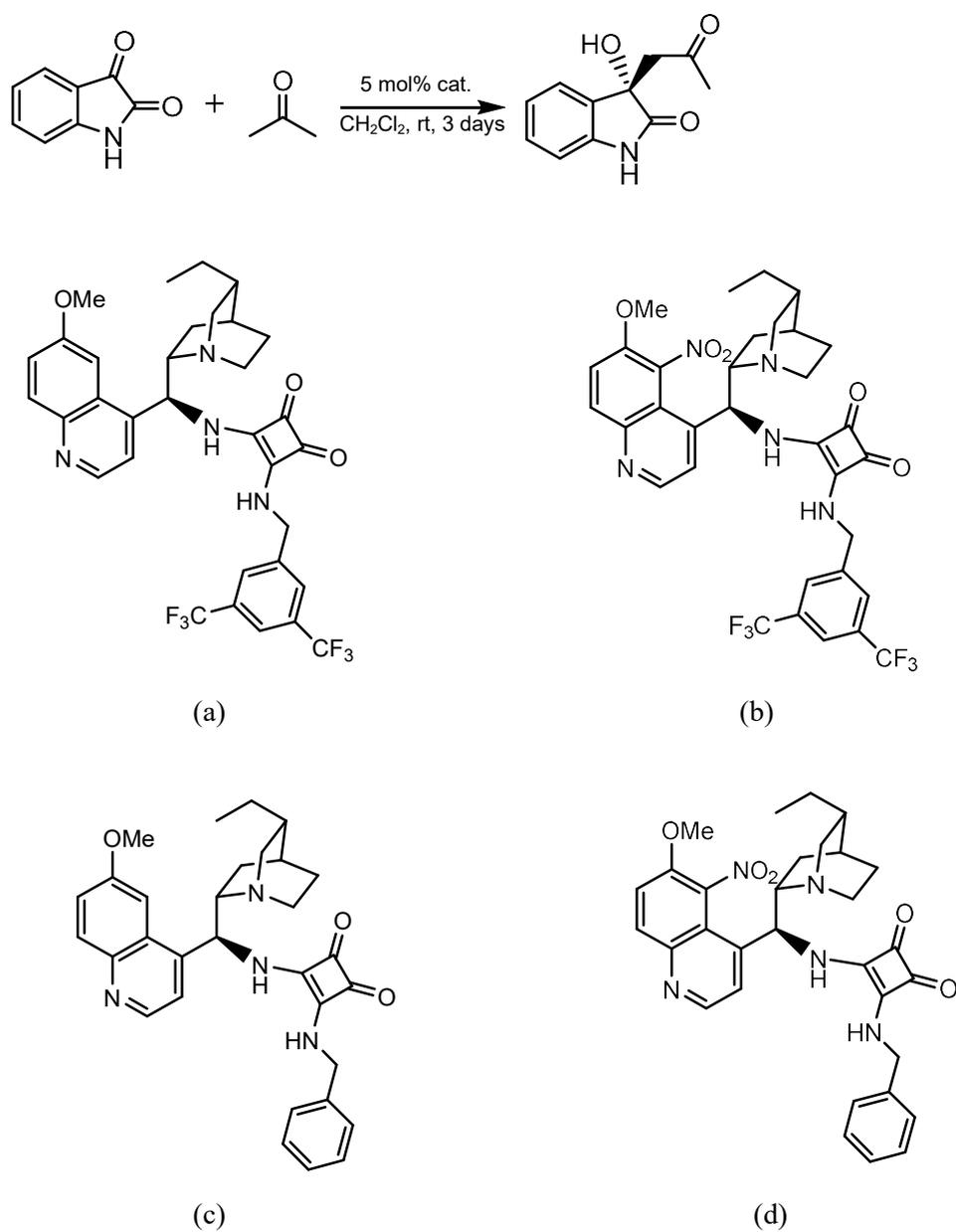


図 3. 不斉アルドール反応とスクアラミド骨格を有する触媒の構造式

Table 2 Effect of squaramide and 5'-nitro group on Asymmetric Aldol reaction

catalyst	yield (%)	e.e. (%)
a	49	10
b	49	4
c	59	38
d	60	16

スクアラミド骨格を有する触媒を用いた Table 2 では、ニトロ化した触媒では Table 1 と逆にエナンチオ過剰率が下がる結果となった。これはニトロ基がスクアラミド骨格とぶつかり、構造が変化するため、下記の図のようなイサチンとの水素結合が形成しにくいためと推察される。

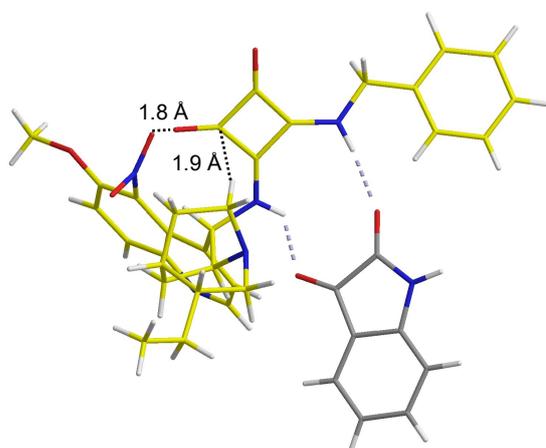


図4. スクアラミド骨格とニトロ基を同時に持った場合の立体構造予想図

このため、当初予定していたニトロ基を含む触媒ではなく、エナンチオ過剰率が 38% と最も高かった触媒構造を改良して更にエナンチオ選択性を上げることを考えた。立体モデリングにより基質のイサチンを認識しやすい構造を分子設計した。これに基づき 2 種の触媒を合成した。今後不斉アルドール反応に応用する予定である。

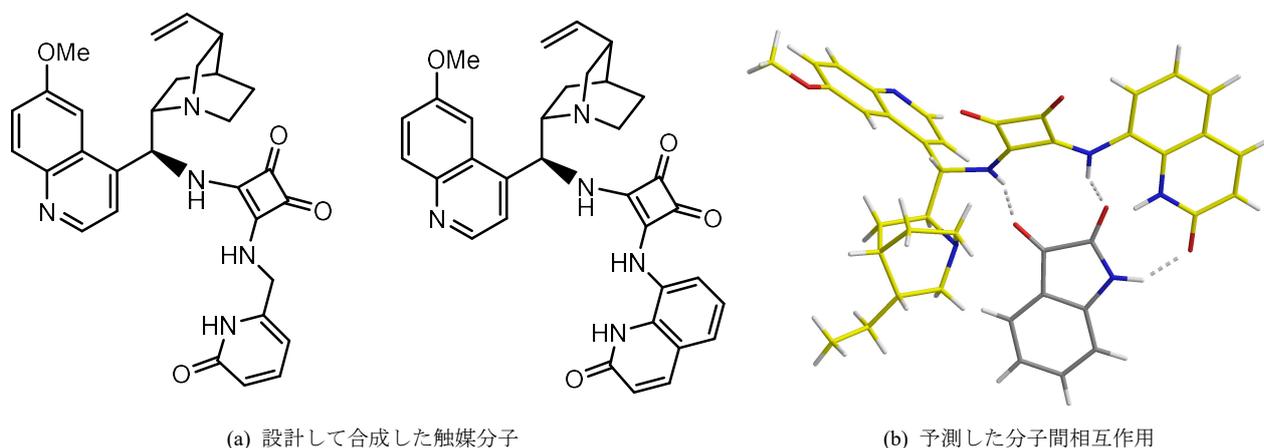


図5. 分子モデリングにより改良した触媒の構造

有機分子触媒のエナンチオ過剰率が期待した程上がらなかったため、高分子化まで行うことができなかったが、予定していたニトロ基含有触媒ではないが e.e. が 38% と今までで最も選択性が高い結果を得られた。これをさらに改良することにより、実用化につなげられると考えている。