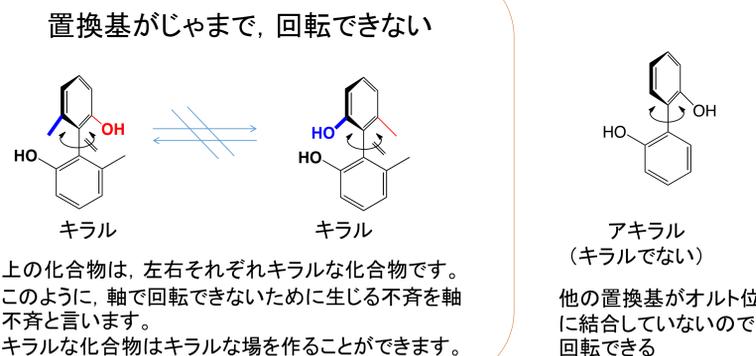


要旨

キラルとは、右と左の区別がつくことを意味します。天然のアミノ酸はL系列にほとんど限られており、このためそれから構成される酵素のポケットが非対称となり、基質の鏡像異性体を見分けることができます。このように、化合物の生物活性は、その分子の絶対配置を含めた立体構造に大きく依存します。薬剤を開発する上で、キラルな化合物を作り分ける技術は大変重要です。

本研究では、軸不斉を有するビフェニル分子の新規合成法を開発し、その構造をX線で解析しました。この化合物は、キラルな有機化合物を合成する上で、重要な触媒の出発化合物です。

ビフェニル-2,2'-ジオール誘導体は軸不斉をもつキラルな化合物です

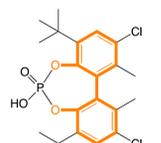


不斉有機合成触媒

キラルな化合物を作り分けて合成する時に使用



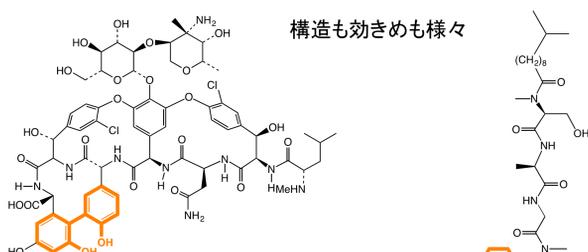
Kubota Y. et al. *Tetrahedron Lett.* 2012



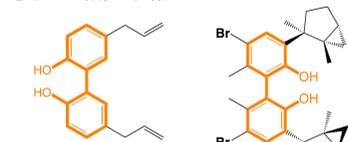
Gutierrez E. G. et al. *Eur. J. Org. Chem.* 2010

天然物由来の生物活性化合物

構造も効きめも様々



バンコマイシン (vancomycin)
MRSA (メチシリン耐性黄色ブドウ球菌) 感染症に有効な医薬



マグノロール (magnolol)
ホオノキから得られる漢方薬の成分
中枢抑制作用

アリロマイシンA₂ (arylomycin A₂)
シグナルペプチダーゼ阻害剤

海藻から得られた臭素原子を含む天然物
弱い細胞毒性を示す

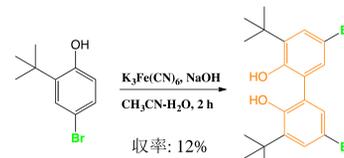
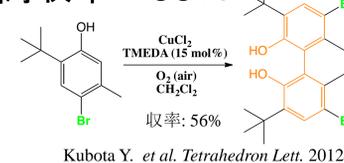
臭素が置換したフェノールを結合させるのは難しい

ビフェニル-2,2'-ジオールは、フェノールが二つ結合した単純な構造ですが、あまり良い合成法はありません

特に、臭素が置換したフェノール同士を結合させる合成法は、これまでに2例しか報告例がありませんでした

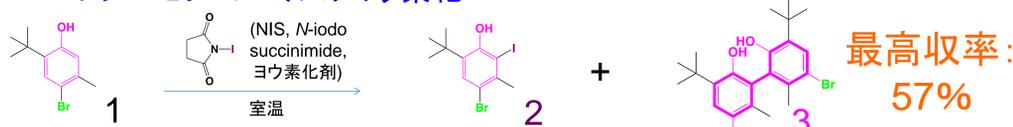
臭素(Br)は、合成する上で大変有用な置換基です。Br置換基を足がかりにして、様々な化学修飾を行うことができます

これまでに報告された
最高収率：56%



新しい合成法を見出しました

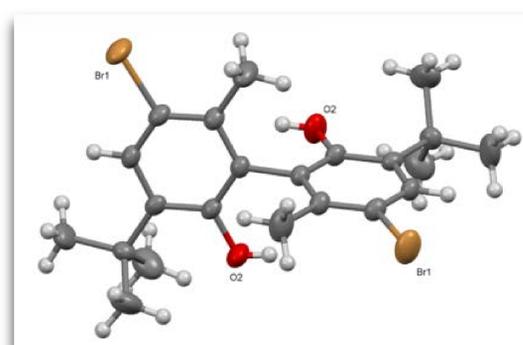
4-ブロモフェノールのヨウ素化



条件	試薬	溶媒	2 (%)	3 (%)
1	NIS	DMF	44	0
2	NIS	MeOH	34	1
3	NIS	CH ₂ Cl ₂	5	52
4	NIS	Hexane	1	50
5	NIS	CH ₂ Cl ₂ + H ₂ O ₂	4	57
6	I ₂	CH ₂ Cl ₂	35	21
7	I ₂	CH ₂ Cl ₂ + H ₂ O ₂	6	49

通常は、単にヨウ素化された化合物2が得られます。溶媒を検討することで、目的とする化合物3が1段階の反応で得られました。さらに、過酸化水素を添加すると、収率が57%に向上しました。また、ヨウ素化剤として、安価な分子状ヨウ素も使うことができました。

軸不斉をもつビフェニル-2,2'-ジオール誘導体の分子構造



分子は結晶学的な2回回転対称性をもつ

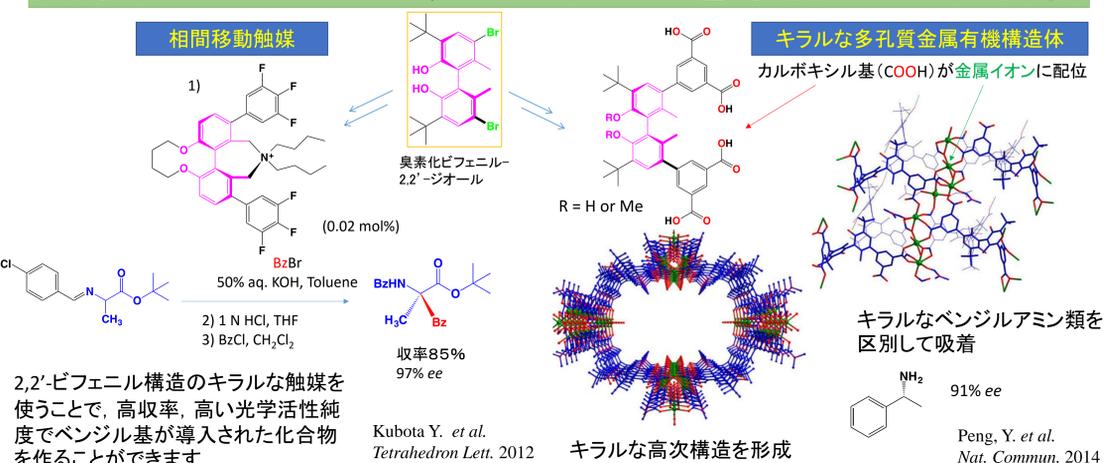
直方晶系, 空間群 Pba2, Z = 2
R(F²) = 0.031

R. Obata, S. Ohba et al., *Acta Cryst.* E71, o278(2015)

- ビフェニルの二面角は直角に近い 85.1(1)°
- 水酸基が分子内O-H...π 相互作用をしているめずらしい構造

臭素化ビフェニル-2,2'-ジオールを原料とした化合物

相間移動触媒



まとめ

臭素化ビフェニル2,2'-ジオールの簡便な合成法を開発しました。遷移金属を用いず、室温で反応が進行する環境低負荷型の反応で、収率57%で目的化合物が得られました。この反応は、極性の高い溶媒(DMFやメタノール)を用いると通常通りモノヨウ素体2が得られ、非極性(あるいは疎水性)の溶媒(CH₂Cl₂やヘキサン)を用いると、二量化反応が進行して化合物3が得られることがわかりました。

X線結晶構造解析の結果、分子内でOH-π水素結合を形成しているめずらしい構造であることがわかりました。