

化学

SEPTEMBER
2022
Vol.77

9

解説 • Research article

キラル分子を光学活性体として得る

第3の手法

ダイアシン

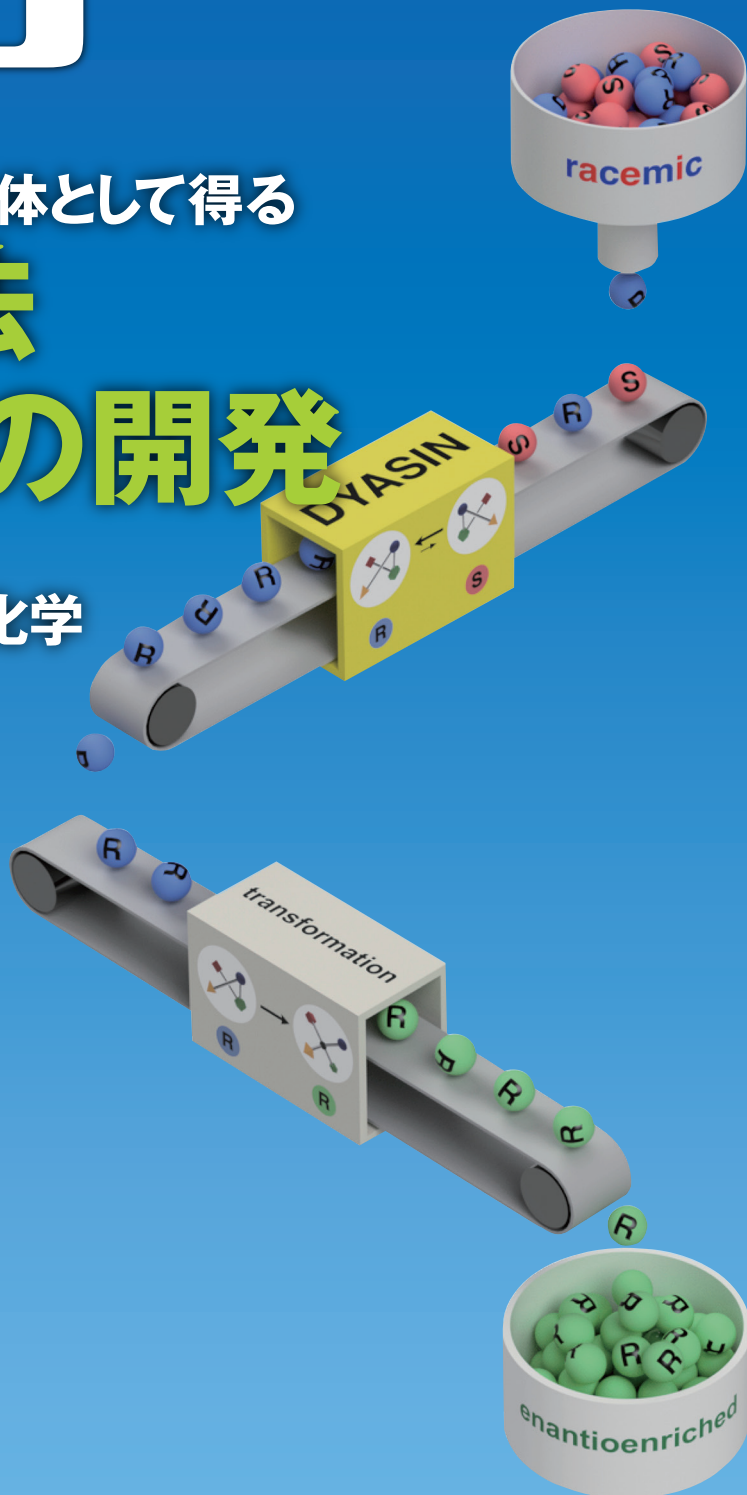
DYASINの開発

総説 • Review

マイクロフロー超分子化学

新連載 • New series

ある鉱物学者の
新・誕生石図鑑



キラル分子を光学活性体として得る 第3の手法 ダイアシン DYASIN の開発

河崎悠也・井川和宣・友岡克彦

九州大学先端物質化学研究所

キラル分子を光学活性体として得る手法として、これまでラセミ体の光学分割法やさまざまな不斉合成法が用いられてきた。最近、これら二つの手法に続く第3の手法として、DYASIN（ダイアシン）と称される新たな手法が開発された。

その過程には大きなエネルギーを要するので、概括的にはキラル炭素分子の立体化学は「熱的に安定」であり、「静的キラル分子」と称することができよう。そのようなキラル炭素分子を光学活性体として得るためには、これまで、①光学分割（ラセミ体の両エナンチオマーを分離する方法）もしくは、②不斉合成（立体選択的な結合形成により一方のエナンチオマーを過剰に合成する方法）のいずれかが用いられてきた(図2)。なお光学分割は、i) 直接もしくはジアステレオマーとしたあとの分晶法や、ii) キラル固定相を用いたクロマトグラフィー法などに、また不斉合成は、i) ラセミ体に対する結合

キラル分子を光学活性体として調製することの重要性

現代社会において、キラル分子を光学活性体として調製することの重要性は論をまたない。とくに医薬品などの生物活性分子は、エナンチオマー間で活性が異なる場合も多く、それゆえ「キラル分子由来の医薬品は両エナンチオマーの1:1混合物、すなわちラセミ体ではなく、単一のエナンチオマーとして製造して利用すること」が強く望まれている¹⁾。それらキラル医薬品をはじめとするさまざまなキラル分子を光学活性体として得るために、人類はこれまでに数多くの工夫をなし、膨大な努力を払ってきた^{2,3)}。

静的キラル分子

重要なキラル分子の多くは「sp³炭素原子の中心性不斉をもつ分子（キラル炭素分子）」であり、そのキラリティーは炭素まわりの「立体配置の違い（configurational isomerism）」によって発現する（立体配置異性キラリティー）(図1)。その一方のエナンチオマーを他方のエナンチオマーに変換するためには、炭素上のいずれかの結合を開裂して、また新たに結合を形成する必要がある。

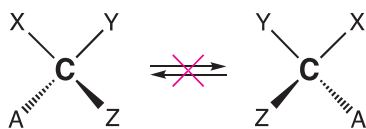


図1 キラル炭素分子：立体配置異性キラリティー

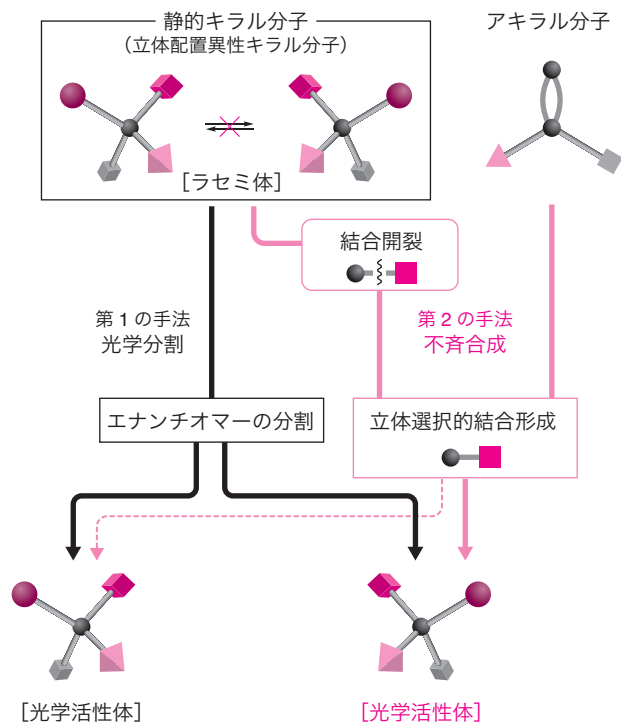


図2 キラル分子の光学活性体調製法（従来法）

開裂とその後の立体選択的再構築を経る方法 (通称: 脱ラセミ化法, 動的速度論的光学分割もこれに含まれる) と ii) アキラルな前駆体に対する立体選択的結合形成を経る方法, などに分類される。

動的キラル分子

キラル分子としてまずあげられるのは前述のキラル炭素分子だがそれに限るものではない。面不斉分子, 軸不斉分子, ラセン不斉分子などの立体配座の違い (conformational isomerism) によるキラリティーをもつものも数多く存在する (立体配座異性キラリティー, 図3)⁴⁾。

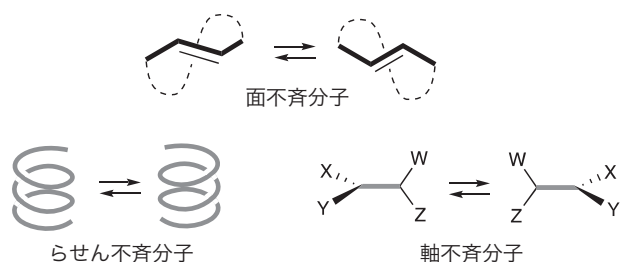


図3 立体配座異性キラル分子

なかには立体配座変換のエネルギー障壁が比較的低く, 一方のエナンチオマーから他方のエナンチオマーに容易に変化する分子も多い。それらは前述のキラル炭素分子とは対照的に, 「動的なキラル分子」と称することができよう。そのような「動的なキラル分子」は, 「簡単にラセミ化してしまう不安定なキラル分子」と否定的に捉えられ, 有機合成化学の観点からは「扱いづらく合成的価値は低い」と見なされることが多かった。

DYASIN の原理

これに対して筆者らは, 動的キラル分子のキラリティーの特性を「不安定で儂い」という短所からではなく, 「しなやか」という長所から捉え直してみた。「しなやか」であるならば外的因子, たとえば共存するほかのキラル分子など周辺のキラル環境からの影響を受けやすく, それによって立体化学が変化するのではないか, またそのような変化がうまく進めば, ラセミ体から光学活性体が得られるのではないかと考えた⁵⁾。すなわち, ラセミ体の動的キラル分子に適切な光学活性キラル分子 [外的キラル因子 (outer chiral source; OCS)] を作用させると, 両者の相互作用はエナンチオマー間で異なるために, 熱力学的支配下での偏りが生じて光学活性な動的キラル分子が得られるのではないかと, という至極単純な発想である。

第3の手法 DYASIN

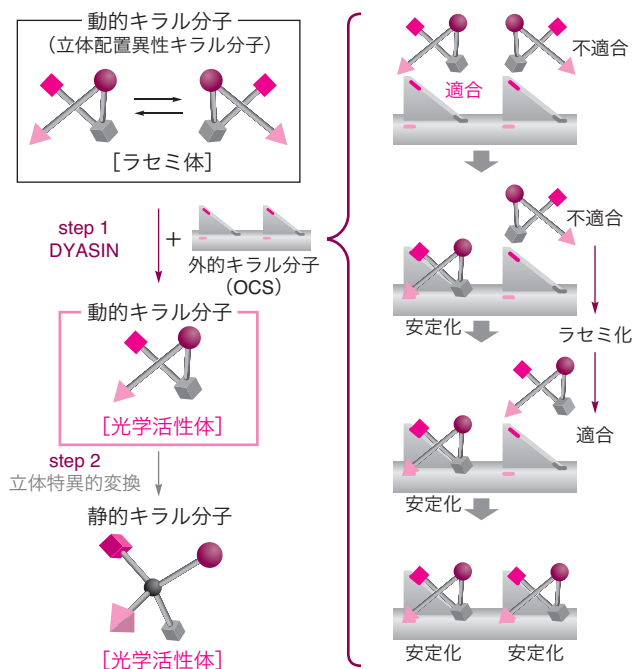


図4 DYASIN の概要

図4にその概念図を示した (動的キラル分子や OCS は単純化モデルとして表した)。図4に示したように, 動的キラル分子の一方のエナンチオマーが OCS と相性よく適合すれば, それは OCS と強く相互作用して安定化され, 相性の悪い (不適合な) もう一方のエナンチオマーは系中でラセミ化して適合するエナンチオマーとなり, 総じて適合するエナンチオマーが増加するという寸法である。筆者らはこの手法を「動的な不斉誘起法 [dynamic asymmetric induction; DYASIN (ダイアシン)]」と名付けた。DYASIN は動的キラル分子内の結合回転に基づく立体配座変換であり, 結合の開裂・形成という過程, すなわち反応を含まないので不斉合成とは一線を画す, 光学分割, 不斉合成に続く第3の手法である。

DYASIN の工夫

OCS としてキラルポリマーなどの固体を用いるならば, DYASIN 後に濾過するだけで光学活性な動的キラル分子を単離できるので利便性が高い。具体的な操作は, 「ラセミ体の動的キラル分子を適切な溶媒に溶かし, それに固体の OCS を混ぜて静置する。その後, OCS を濾別する」と至極簡単である。また後述するが, DYASIN の実施には不斉合成法の多くの場合で必要とされていた特殊な反応環境 (無水, 不活性ガス雰囲気下, 高圧, 極低温など) を整える必要はなく, 室温下, 空気雰囲気下で簡便に行うことができる。なお, こ

のDYASINで得られた光学活性な動的キラル分子は、そのまま置いておくとラセミ化してしまい元の木阿弥となる。そこで、DYASIN後に「得られた光学活性な動的キラル分子をキラル炭素分子のような静的キラル分子もしくは準静的キラル分子に立体特異的に変換する」工程を組み合わせてキラリティーを固定化する。これにより多様な静的キラル分子を光学活性体として調製することができる。

DYASIN の実際 1 : 動的面不斉分子

先に筆者らは、中員環アルケン分子 **A** が動的キラル分子であることを見いだしている (図 5a)^{6,7)}。たとえば、九員環ジアリルエーテル **1** やジアリルアミド **2**、またその *Z*-アルケン部分をベンゼン環に変えた [7]*o*-シクロフェン類 **3** はそこそこ安定な面不斉をもっており、室温下にエナンチオマーを分離して光学活性体とすることができる。また、環化反応の立体化学を制御することによっても光学活性体を得ることができる⁸⁾。

A の面不斉は、それらの最安定配座が環内の *E*-, *Z*-二つ

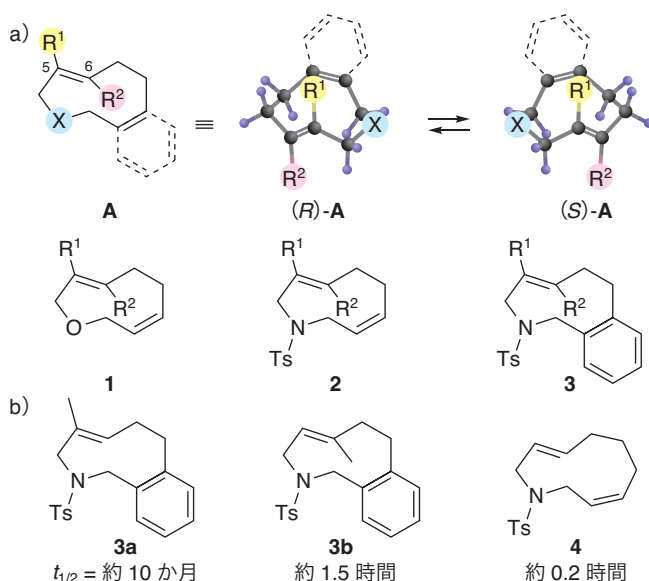


図 5 動的な面不斉をもつヘテロ中員環分子 (a)、光学純度の半減期 (25°C 下) の比較 (b)

のアルケンの π 面が互に向かい合った *(R)*-**A** もしくはその鏡像異性体の *(S)*-**A** であり、かつまたそれら両配座間の相互変換が十分に遅いために発現する。また、これら面不斉分子の立体化学的安定性はアルケン上の置換基[とくに *E*-アルケン上の置換基 (R^1 , R^2)], 環内のヘテロ原子 (X), 環員数などによって大きく変化する (図 5b)。たとえばアザ [7]*o*-シクロフェン **3** の光学純度の半減期 ($t_{1/2}$: 光学純度が半減

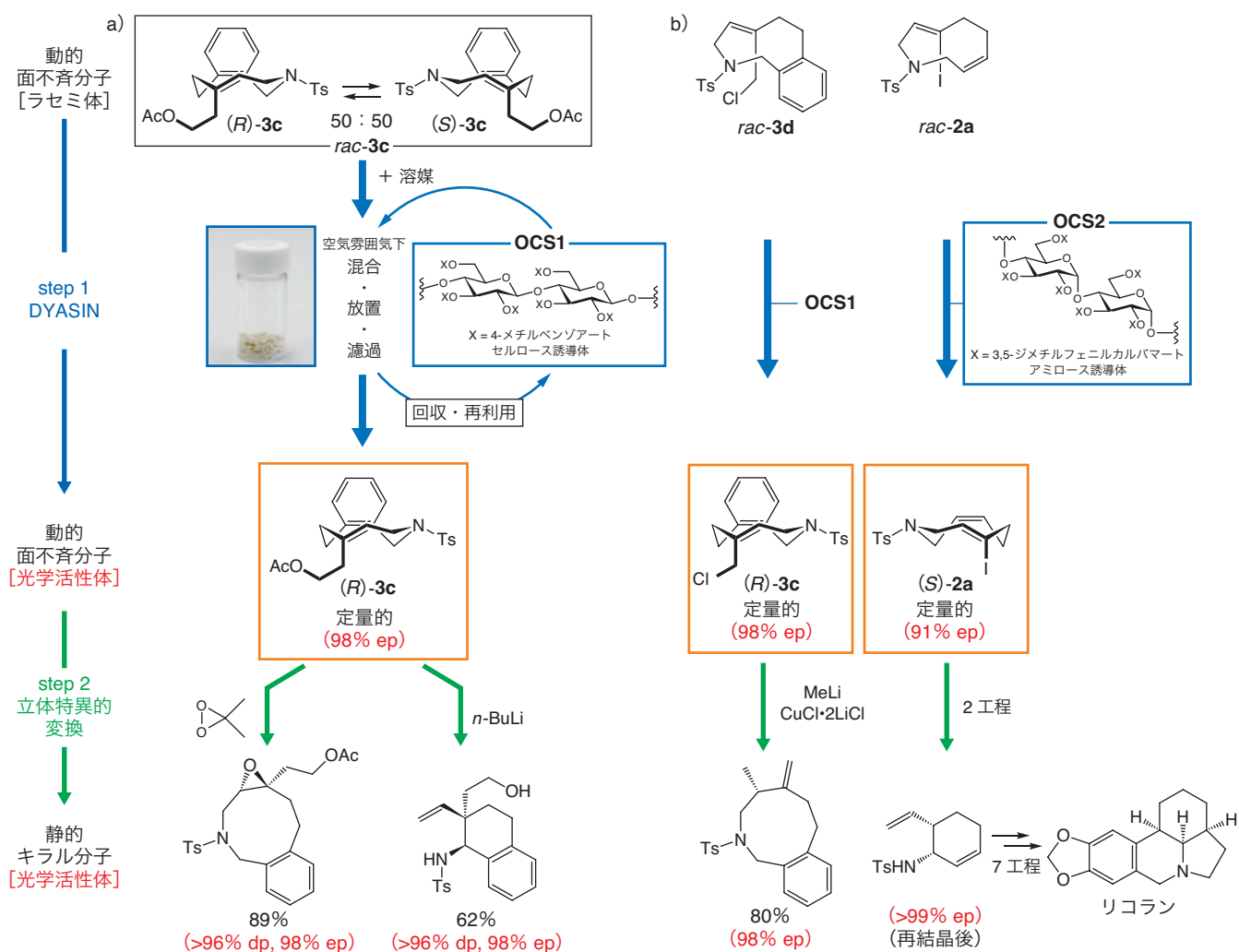
するのに要する時間) は、5 位に置換基をもつ **3a** ($R^1 = \text{Me}$, $R^2 = \text{H}$) の場合には約 10 か月 (25°C) と長いが、6 位に置換基を導入すると短くなり、たとえば **3b** ($R^1 = \text{H}$, $R^2 = \text{Me}$) の場合は約 1.5 時間 (25°C) である。また、環員数を一つ増やした十員環ジアリルアミド **4** の光学純度の半減期は約 0.2 秒 (25°C) とごく短く、室温付近でその光学活性体を取り扱うのは困難である。

筆者らはまず室温付近での光学純度の半減期が数十分程度の面不斉分子を用いて DYASIN を検討した。 **3c** ($R^1 = \text{H}$, $R^2 = \text{C}_2\text{H}_4\text{OAc}$) を有機溶媒に溶かし、OCS としてさまざまなキラル分子を加えて光学純度の変化を観測した (図 6a)。検討した結果、OCS として岡本らが開発した糖鎖誘導型ポリマー [セルローストリス (4-メチルベンゾアート)]; **OCS1**^{9a)} を用い、室温下で約 1 日間作用させると、**3c** がほぼ単一のエナンチオマー (98% ep) [ep; enantiomeric purity (主エナンチオマーのモル分率)] として定量的に得られることを見いだした^{5a)}。このように DYASIN は、室温下、空気雰囲気下に「ラセミ体の動的キラル分子を溶媒に溶かし、それに固体の OCS を混ぜて静置する。その後、OCS を濾別するだけで光学活性体が定量的に得られる」と単純・簡便である。DYASIN はセミグラムスケールで行うこともでき、また、用いた OCS は回収して何回でも再利用できることから実用的である。なお、DYASIN によって光学活性体となった動的キラル分子は、前述したようにキラル炭素分子などの静的キラル分子もしくは準静的キラル分子に立体特異的に変換すると、ラセミ化の心配がなくなる。**A** の変換は、分子間反応であれば環外から、分子内反応であれば環内で渡環的に、それぞれ立体特異的に進行する。たとえば **3c** のエポキシ化は環外から、一方、アザ [2,3]-Wittig 転位は渡環的に進行して、それぞれ対応するキラル炭素分子に光学純度を低下させることなく変換することができる。

同様に **OCS1** もしくは **OCS2** [アミローストリス (3,5-ジメチルフェニルカルバマート)]^{9b)} を用いた DYASIN によって、面不斉分子 **3d** ($R^1 = \text{H}$, $R^2 = \text{CH}_2\text{Cl}$) を 98% ep, **2a** ($R^1 = \text{H}$, $R^2 = \text{I}$) を 91% ep と、いずれも高い光学純度で定量的に得ることに、またそれらを静的キラル分子へ立体特異的に変換することに成功した (図 6b)。

DYASIN の実際 2 : 動的らせん不斉分子

次にらせん不斉分子の例を示す。ラクトン **5**、ラクタム **6** が動的キラルであること、およびその変換反応などに関しては宮野らのグループ¹⁰⁾、Bringmann らのグループ¹¹⁾、古


 図6 **3c** の DYASIN と立体特異的変換 (a), **3d**, **2a** の DYASIN と立体特異的変換 (b)

田, 菅, 川端らのグループ¹²⁾によって先駆的な研究がなされている (図7). 筆者らは **5**, **6** の置換基などについて工夫を加えていくつかの類縁体を合成し, DYASIN を検討した. その結果, rac -**5a** [$R^1 = H$, $R^2 = OSEM$, SEM : 2-(トリメチルシリル) エトキシメチル] に **OCS3** [セルローストリス (3,5-ジメチルフェニルカルバマート)]^{9c)} を作用させることで (P)-**5a** を 96% ep で定量的に得ることに成功した (図8)^{5b)}. DYASIN によって光学活性体として得られたラクトン **5a** は, 塩基性条件下にアルコールを作用させることで安定な軸不斉をもつビナフル分子 **8a** に立体特異的に誘導することができる.

次にラクタム **6** について同様な DYASIN を検討したが, 良好な結果は得られなかった. 一方, ラクタム **6a** ($R = H$) を適切な塩基性条件下でアシル化するとラクタム **7** が収率よく得られることを, また **7a** ($R = 2$ -ナフトイル) の DYASIN

を **OCS4** [セルローストリス (3,5-ジクロロフェニルカルバマート)]^{9c)} を用いて行くと (M)-**7a** が最高 94% ep で得られることを見いだした. さらにその変換により安定な軸不斉を

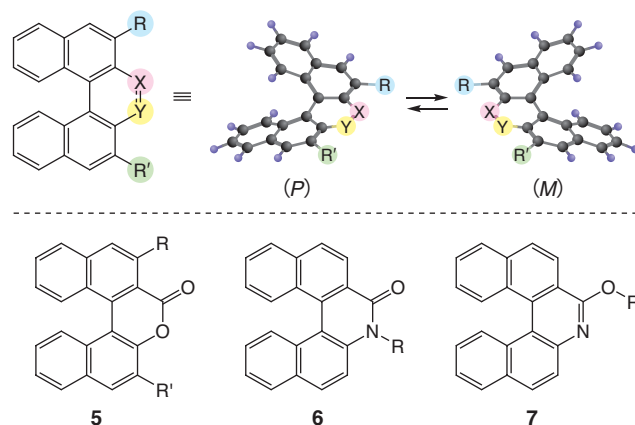


図7 動的らせん不斉をもつテロヘリセン分子

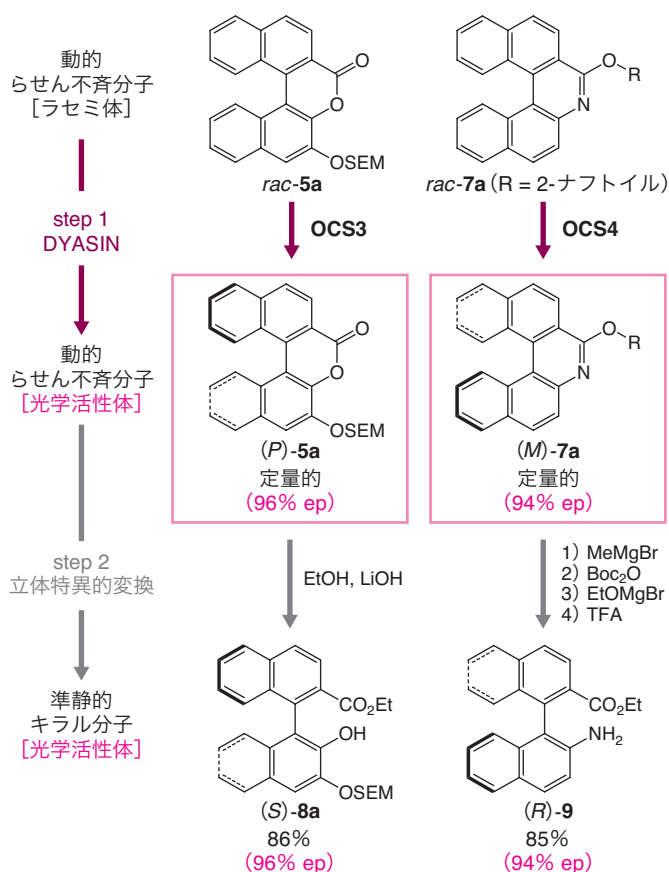


図 8 5a, 7a の DYASIN と立体特異的変換

もつピナフル分子 **9** を光学活性体として得ることに成功した。

本稿では DYASIN の原理と実例をご紹介した。何よりもまず「光学分割や不斉合成以外にも光学活性体を得る手法がある」ことを、しかも「簡単に、定量的に行える」ことをご理解いただきたい。本稿で述べたように DYASIN は室温下、空気雰囲気下に簡便に行うことができる。流通系での実施も容易であり工業化にも適している。DYASIN の適用範囲は広く、対象となる動的キラル分子は無限にある。OCS も今回ご紹介した糖鎖誘導型ポリマーに限られるわけではなく、多様なキラル固体、たとえば天然由来のキラル高分子（タンパク質、DNA など）とその誘導体、また、人工キラル高分子（キラル小分子を固相担持したポリマー、らせんポリマーなど）など限りなく、動的キラル分子と OCS の組合せで幅広い展開が期待される。今後筆者らは、DYASIN の有用性を広げるとともに、その研究を通じて「キラル分子間の相互作用」や「キラル分子の立体化学制御」などの深淵な学理の探求に挑み

たいと考えている。

謝辞：本研究の一部は科学研究補助金(基盤(S) JP20H05677)によって行われたものです。また、本研究で用いた糖鎖誘導型ポリマーは、株式会社ダイセルよりご提供いただきました。ここに深謝いたします。本稿で紹介した研究成果は、九州大学先端物質化学研究所の上原和浩博士、阿野勇介博士、柏木 健博士、九州大学大学院総合理工学府の林 純一博士、小川浩平修士、守田涼汰修士、吉岡由香梨修士、上久保椋太修士、久米川裕太修士らとの共同研究によるものであり、彼らの努力と才能に敬意を表します。

参考文献

- 1) E. Francotte, W. Lindner eds., "Chirality in Drug Research," Wiley-VCH, Weinheim (2006); K. Józwiak et al. Ed., "Drug Stereochemistry Analytical Methods and Pharmacology, Third Edition," CRC Press, Boca Raton (2012).
- 2) H. B. Kagan, "La stéréochimie organique," Presses Universitaires de France (1975) [邦訳: 小田順一 訳, 『カガン有機立体化学』, 化学同人(1981)]; 原昭二, 首藤紘一, 古賀憲司 共編, 『モレキュラー・キラリティー——高次機能分子の開拓と創薬への展開をめざして(化学増刊 123)』, 化学同人 (1993); E. L. Eliel, S. H. Wilen, "Stereochemistry of Organic Compounds," Wiley, New York (1994); 豊田真司, 『有機立体化学(シリーズ有機化学の探険)』, 丸善 (2002); 大木道則, 『立体化学(第4版)』, 東京化学同人(2002).
- 3) J. D. Morrison, H. S. Mosher, "Asymmetric Organic Reactions," Prentice-Hall, Englewood Cliffs (1971) [邦訳: 井上雄三, 原田馨 訳, 『不斉合成』, 東京化学同人(1973); 日本化学会 編, 『不斉反応の化学(化学総説)』, 学会出版センター (1974); 井上雄三, 『不斉有機合成——その体系的解釈』, 化学同人(1977); 大塚齊之助, 向山光昭 共編, 『不斉合成と光学分割の進歩(化学増刊 97)』, 化学同人(1982); J. D. Morrison ed., "Asymmetric Synthesis, Vol.1-5," Academic Press, New York (1983-5).
- 4) M. Ōki, "The Chemistry of Rotational Isomers," Springer, New York (1993); C. Wolf, "Dynamic Stereochemistry of Chiral Compounds: Principles and Applications," RSC Publishing, Cambridge (2008).
- 5) a) K. Igawa et al., *Chem. Lett.*, **48**, 726 (2019). b) Y. Kawasaki et al., *Chem. Commun.*, **58**, 1605 (2022). 6) K. Tomooka et al., *J. Am. Chem. Soc.*, **127**, 12182 (2005); K. Tomooka et al., *Org. Lett.*, **8**, 963 (2006); K. Uehara, K. Tomooka, *Chem. Lett.*, **38**, 1028 (2009); K. Tomooka et al., *J. Am. Chem. Soc.*, **133**, 1754 (2011); K. Tomooka et al., *Angew. Chem. Int. Ed.*, **51**, 10355 (2012); K. Tomooka et al., *Chem. Eur. J.*, **20**, 7598 (2014). 7) 総合論文: 友岡克彦, 有機合成化学協会誌, **75**, 1001 (2017); K. Igawa et al., *Chirality*, **34**, 824 (2022). 8) K. Tomooka et al., *J. Am. Chem. Soc.*, **132**, 9232 (2010); K. Igawa et al., *J. Am. Chem. Soc.*, **137**, 7294 (2015). 9) a) Y. Okamoto et al., *J. Chromatogr. A*, **389**, 95 (1987). b) Y. Okamoto et al., *Chem. Lett.*, **1987**, 1958. c) Y. Okamoto et al., *J. Chromatogr. A*, **363**, 173 (1986). 10) S. Oi et al., *Chem. Lett.*, **22**, 79 (1993). 11) G. Bringmann et al., *Liebigs Ann. Chem.*, **1994**, 91. 12) T. Furuta et al., *Org. Lett.*, **9**, 183 (2007).

かわさき・ゆうや ● 九州大学先端物質化学研究所特任助教, 2012年九州大学大学院総合理工学府博士課程修了, <研究テーマ> 有機化学, 有機合成化学, 構造有機化学

いがわ・かずのぶ ● 九州大学先端物質化学研究所助教, 2003年東京工業大学大学院理工学研究科博士課程修了, <研究テーマ> 有機化学, 有機合成化学, 構造有機化学

ともおか・かつひこ ● 九州大学先端物質化学研究所教授, 1988年慶應義塾大学大学院理工学研究科博士課程修了, <研究テーマ> 有機化学, 有機合成化学, 構造有機化学