

# 研究トピックス



## 不斉合成とマイクロ波化学

### Asymmetric Synthesis and Microwave Chemistry

慶應義塾大学工学部化学科 山田 徹

Department of Chemistry, Keio University, Tohru Yamada

〒223-8522 横浜市港北区日吉 3-14-1

e-mail: yamada@chem.keio.ac.jp

#### 1. はじめに

小惑星探査機「はやぶさ」が持ち帰ったサンプルには生命の起源に迫る物質は検出されるだろうか。日本だけでなくアメリカも探査機「オシリス・レックス」でサンプルリターンに挑んでいるが、水の存在のほか、生命体の構成要素として有機物、とりわけアミノ酸の検出が期待されている。地球上の生命体は例外なく L-アミノ酸を単位とするタンパク質から構成されているが、宇宙から持ち帰ったサンプルに発見されるかもしれないアミノ酸は、はたして地球生命体と同じ L-アミノ酸だろうか、それとも逆の D-アミノ酸だろうか。

#### 2. 鏡像異性体（エナンチオマー）

L-アミノ酸と D-アミノ酸の関係は、互いに鏡像異性体（エナンチオマー）である。分子構造に四面体構造の炭素原子に結合する 4 つの原子（団）が異なる不斉炭素を含んでいるため、鏡像異性体が存在する（図 1）。鏡像異性体は、分子量はもちろん融点・沸点・密度などの物理的性質は完全に同一で区別することができない。したがって通常の化学合成では両者を作り分けることは原理的に不可能である。

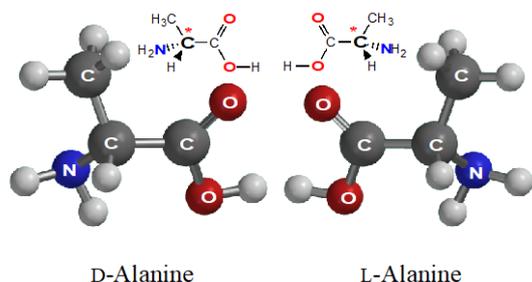


図 1：鏡像異性の関係にあるアミノ酸

人体を構成するタンパク質は L-アミノ酸のペプチドで構築されているため、L-型と D-型の化合物では人体への作用が異なる場合がある。香料や食品だけでなく、医薬品では重大な副作用の原因ともなる。例えば鎮痛催眠剤として 1950 年代には鏡像異性体混合物として供給されていたサリドマイドが、片方の異性体には催奇性があった薬害事件は忘れてはならない（図 2）。現在では、鏡像異性体で薬理活性が異なる場合、「キラルスイッチ」として薬効のある異性体だけを供給することが求められており、鏡像異性体の作り分けは重要な合成技術となっている。

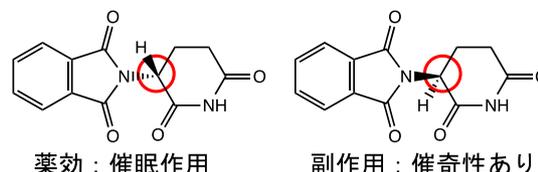


図 2：サリドマイドの薬効と副作用

一方のエナンチオマーを入手する方法には、(1) 分割法 と (2) 不斉合成 がある。歴史的には 1848 年にパスツールが酒石酸ナトリウムアンモニウムの結晶を顕微鏡下で鏡像に選り分けたのが、エナンチオマーを分割した最初の報告とされている。この例は分子構造が巨視的な結晶形に反映され鏡像が認識できたためであるが、現在でも、再結晶による分割はさまざまな方法で実用的に行われている。1980 年代以降、クロマトグラフィーを原理とする分割技術が開発され、例えば（株）ダイセルでは鏡像異性体分割の商業生産も実施されている<sup>1)</sup>。また、酵素や微生物も L-アミノ酸で構成されており、L-型と D-型化合物を互いに認識するため、それらの代謝を利用する反応は完成度の高い分割

技術として一般化されている。ただし分割法ではいずれも、通常の化学合成 (図3) から 50:50 で得られる両エナンチオマーを分割して一方だけを製品とするため、最大収率は 50%である。

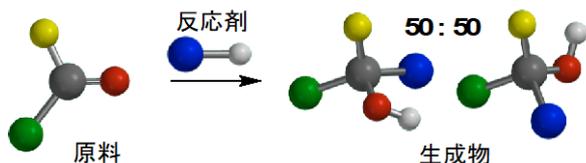


図3：通常の化学合成では鏡像異性体50:50混合物

### 3. 不斉合成：鏡像異性体の作り分け

これに対し、合成段階からエナンチオマーを作り分ける方法が不斉合成である。原料化合物に反応剤が作用する前に、L-型もしくはD-型の不斉認識試薬を結合させる。この複合体に反応剤を作用させると、不斉認識試薬の影響で生成比は 50:50 にはならない (図4)。

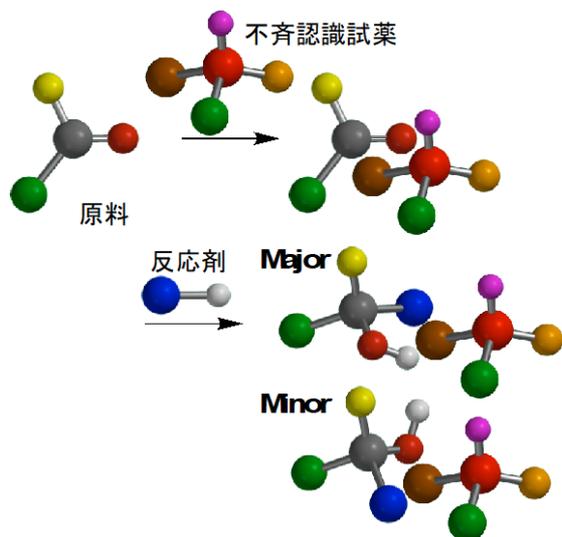


図4：不斉認識試薬が不斉合成の鍵！

不斉認識試薬が結合した生成物は鏡像異性体ではないので主生成物の分離精製が可能で、最後に不斉認識試薬を除去すれば、目的とする片方のエナンチオマーを高い純度で得ることができる。化学結合で不斉認識試薬を結合させる方法は、確実な不斉認識が期待できるので、複雑な化合物を立体選択的に合成するルートとして現在でも広く用いられている。ただし、この方法では不斉認識試薬の除去のため、最後にもう1段階の化学反応工程が必要とされること、目的とする化合物1分子に対し不斉認識試薬も原理的に1分子必要であることから、生産性は十分ではない。

### 4. 触媒的不斉合成：グリーンケミストリー第9条

不斉認識試薬が強固な化学結合ではなく、配位結合などの弱い相互作用で原料化合物に結合し、さらに同時に反応促進をもたらす場合、触媒的な反応：触媒的不斉合成反応を設計することができる。すなわち、不斉認識試薬は、反応系中で生成物から容易に分離・再生され、繰り返し不斉認識と反応促進を行う触媒として作用するため、1分子の触媒 (不斉認識試薬) から多くの生成物が効率的に得られる。このプロセスの原理も、原料化合物と触媒 (不斉認識試薬) が複合体を形成し、ここに反応剤が作用する遷移状態において、両エナンチオマーを与える遷移状態の活性化エネルギーに差 ( $\Delta\Delta G$ ) が生じ、これがエナンチオマー生成の選択性に反映される (図5)。

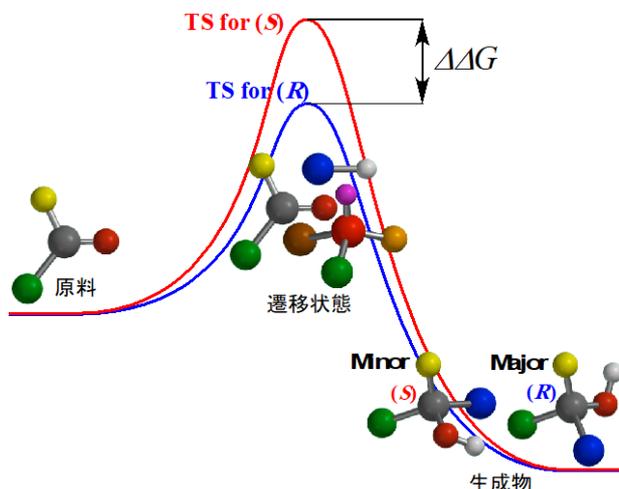


図5：触媒的不斉合成反応では触媒が不斉認識する

触媒的不斉合成の黎明は 1960 年代に遡る。ジアゾ化合物は、分解して反応活性なカルベンを発生、アルケン (オレフィン) と反応し、シクロプロパン化合物を与える。1964 年に銅錯体がジアゾアルカンの分解反応を促進することが報告されるとすぐさま 1966 年、不斉認識可能な化合物との銅錯体がこの反応に適用され、わずかながらも鏡像体過剰率が観測されることが報告された<sup>2)</sup>。シクロプロパン構造は、ピレスロイド系殺虫剤の基本骨格である菊酸 (図6) に含まれる。銅錯体による触媒的不斉合成反応は、住友化学工業 (株) (現 住友

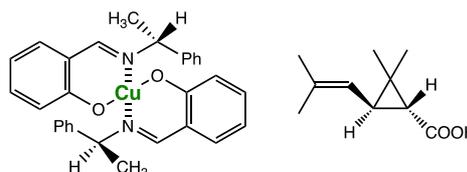


図6：黎明期の不斉触媒と菊酸の構造

化学(株))で徹底的に検討された一方、大塚製薬系のアース製薬(株)では、コバルト錯体による触媒的不斉合成による菊酸誘導体の製造を目指して研究開発が進められた。結果として、これらの触媒的不斉合成は、安価なピレスロイド系殺虫剤の製造法としては成立しなかったものの、この触媒反応系により高付加価値の

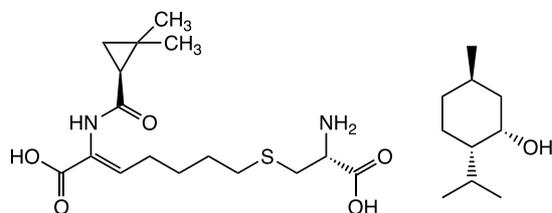


図7：シラスタチンとメントールの構造

医薬品(シラスタチン 図7左)が上市されるに至った。触媒的不斉合成反応の研究分野は、日本の有機合成化学のお家芸的な得意分野になり、2001年の野依良治先生のノーベル化学賞の受賞として結実した。なお、野依先生の不斉触媒は、高砂香料工業(株)で商業化され、同社磐田工場でメントール(図7右)が年産1,000トン規模で製造されている。

## 5 不斉合成と反応温度

前節までの解説では、鏡像異性体のそれぞれをL型もしくはD型と表現した。この立体化学の表記法は、基準となる糖質化合物から仮想的な化学変換に基づいて命名されるもので、一般性に乏しいため、現在では3次元的な分子構造から一定の規則に基づいて機械的に命名するR/S表記法がIUPAC(国際純正および応用化学連合)によって定められている。不斉合成の選択性は、(S)体と(R)体の分子数から鏡像体過剰率(Enantiomeric Excess, %ee)で評価される(式1)。

$$\%ee = \frac{|(S) - (R)|}{(S) + (R)} \quad (\text{式1})$$

全く選択性がない場合(図3)では、0%eeであり、完全な選択性が実現された場合には、100%eeである。一方、1884年に提唱されたArrheniusの式によれば、鏡像体過剰率(%ee)は反応速度定数*k*を介して関係付けられる。すなわち、鏡像体過剰率は反応温度(T)の関数として表現される(式2)。

$$\ln k = -\frac{\Delta\Delta H}{R} \frac{1}{T} + \frac{\Delta\Delta S}{R} = \ln \frac{100 + \%ee}{100 - \%ee} \quad (\text{式2})$$

実際、触媒的不斉合成反応は反応温度に極めて敏感である。低温ほど高い選択性が期待できることから不

斉合成研究の黎明期には、室温では気体のジメチルエーテルを液体窒素で冷却液化させて反応溶媒とし、反応温度マイナス123°Cで高いエナンチオ選択性を達成する工夫などがなされた。その後、不斉触媒と反応設計の技術が進化し、1990年代後半には室温程度の反応温度で高い選択性を達成できるようになったが、現在でも、不斉合成反応の触媒や反応設計では、高いエナンチオ選択性を達成するために低温条件は必ず検討する。このように、鏡像体過剰率(エナンチオ選択性, %ee)は、反応系の「温度計」であり、エナンチオ選択性が同じであれば、反応経路に変化がない限り、同一の反応温度(T)を保証する。

エナンチオ選択性と反応温度の関係に基づいて、筆者らは2010年、触媒的不斉合成反応にマイクロ波照射を併用することにより、熱的效果と非熱的效果を分離して観測することに成功した<sup>3)</sup>。すなわち、反応温度を一定に維持しながらマイクロ波照射すると、エナンチオ選択性は保持して反応速度が向上することを見出した。反応速度向上が反応系の温度上昇によるものであれば、エナンチオ選択性が低下するはずである。その後、適用する反応系の検討により、エナンチオ選択性を維持しながら数百倍の速度向上が観測されることを見出した<sup>4)</sup>(図8)。

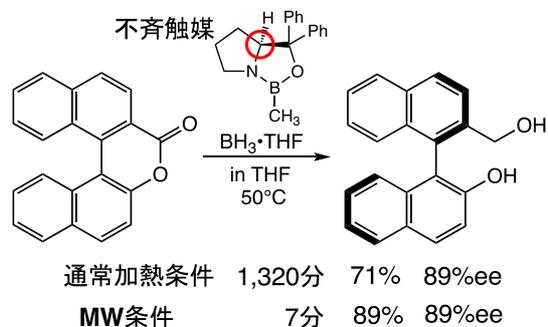


図8：触媒的不斉合成のマイクロ波効果

## 6 光学活性体：偏光と不斉

有機化学に詳しい読者は、なぜ「光学活性」という用語がここまで出ないのか不思議に感じたに違いない。不斉炭素原子を持つ化合物の溶液に平面偏光を透過させると、偏光面の角度が変わることが古くから知られていた。これを旋光度という。通常はナトリウムのD線のオレンジ色の光か水銀ランプの365nm光を使うが、この特性が「光学活性」であり、パスツールが選り分けた結晶は、それぞれ偏光面を回転させる方向が左

右逆であった。旋光度は鏡像体過剰率に比例し、偏光面を右に回転させると右旋性と表現する。しかし当時はまだ炭素原子が四面体構造であることは知られておらず、1874年にファント・ホッフが化学構造との関係性を提唱するのを待たなければならなかった。

マイクロ波を専門とする読者は、すぐにマイクロ波の円偏光として右旋と左旋を連想したことだろう。このことは、地球上の生物が例外なく L-アミノ酸を単位とするタンパク質から構成されていることは必然か偶然か、という大命題に密接に関係しているかもしれない。宇宙空間には、高いエネルギーの紫外線が円偏光として飛び交っており、対称性の破れがあるとされている。対称性が破れた場でアミノ酸の合成<sup>5)</sup>が行われ、こ

れが生命の起源になったとすれば必然的に、はやぶさのサンプルからはやはり L-アミノ酸が検出されるのかもしれない。実際、1969年に落下したマーチソン隕石から検出されたアミノ酸は L-アミノ酸がごく僅かにリッチであった。2020年アメリカ空軍が未確認飛行物体の存在を初めて認めたが、将来、人類が宇宙生命体と出会った時に、彼らが鏡像異性体のメントールに清涼感を感じ、鏡像異性体の「味の素」を美味しい！と感動するようであれば、地球上の生物が L-アミノ酸から構成されているのは、偶然である。美味しさの感動を共有できない人はすでに地球に侵入した宇宙人かもしれない。さあ隣人の味覚を試してみよう！

#### 引用文献

- 1) <https://www.daicelchiral.com/optical-resolution/commission.html>
- 2) H. Nozaki, S. Moriuti, H. Takaya, R. Noyori, *Tetrahedron Lett.*, **1996**, 5239.
- 3) S. Kikuchi, T. Tsubo, T. Ashizawa, T. Yamada, *Chem. Lett.* **2010**, *39*, 574-575.

- 4) K. Nushiro, S. Kikuchi, T. Yamada, *Chem. Lett.* **2013**, *42*, 165-167.
- 5) 反応場による不斉認識であり、絶対不斉合成は究極の不斉合成である。円偏波マイクロ波で実現できるかもしれない。究極の非熱的効果である。