

熱力学的な平衡条件下，分子認識現象を利用したデラセミ化

(薬品化学教室) 加来裕人

医薬品をはじめとする生物活性化合物の多くが光学活性体として供給されていることは決して珍しいことではない。光学活性体の二種のエナンチオマー間で活性強度が異なったり、全く違った生物活性を発現することにしばしば出会うからである。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一つがここにある。我々のグループでもこの問題に取り組み、 α -位に不斉中心をもつケトン類を光学活性体へと変換する手法を全く新しい発想に基づいて開発した。以下、その結果について述べてみたい。

[1] デラセミ化法の開発

光学活性なケトン類は医薬品や機能性分子合成のための出発原料となることから、それらの不斉合成法の開発は重要な課題の一つである。これまでに、速度論支配下でのエナンチオ面選択的な優れた合成法が開発されてきたが、いずれも二段階以上の工程を必要とし、さらに無水、低温というような厳密に制御された反応系を設計しなくてはならない。そこで、分子認識現象を利用したこれまでと全く異なる簡便な調製法（デラセミ化）を開発した。

α -位に不斉中心を持つ光学活性ケトン類は塩基あるいは酸存在下、熱力学的な平衡により容易にラセミ化する。従って逆転の発想として、この系に適当な不斉環境条件を加味することで、平衡を光学活性体 (R あるいは S 体) 側に偏らせるということも可能と考えた。本法の概念図を Figure 1

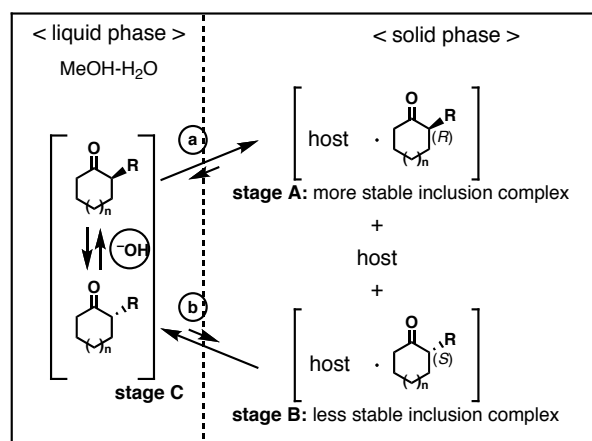


Figure 1. Concept of Deracemization

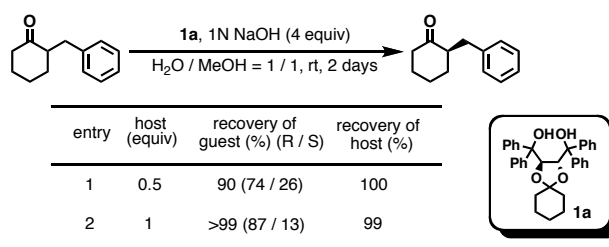
に示した。反応は固相と液相の二相系で行うことにし、光学活性なホストとラセミのケトンを適当な溶媒に懸濁させておく。このとき分子認識現象を起こせば、ジアステレオトピックな関係の二つの包接錯体と、非会合状態の計三つの状態が生じる。二つの包接錯体間では当然、熱力学的安定性に差があるはず（例えば、stage A > stage B）で、平衡 a と b の間に差が生じる。ここで、液性を塩基性にするると、包接錯体から抜け出した R -及び S -配置のケトンの間にラセミ化の平衡が生じ、三つの間に完全な平衡状態が生まれる。最終的に系は

最も安定な状態に偏る。理想的には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、ホストに取り込まれて安定な包接錯体を形成する。この包接錯体から光学活性ケトンが定量的に回収されると考えた。

上述した作業仮説をもとに、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) (**1a**)¹ 存在下に、デラセミ化するか検討した。すなわち、ラセミの **2a** とホスト **1a** を水酸化ナトリウム存在下に水-メタノール混合溶媒中に加え、懸濁状態のまま二日間攪拌した。ホスト分子を 0.5 等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 にとどまったが、ホスト量を 1 当量に増やすことで、74% ee の (*R*)-**2a** が得られるようになった (Table 1).^{2,3} 本法は様々な環状ケトン類への適用に留まらず、自由度の高まった鎖状ケトンにも応用できた。

Table 1.



[2] 分子認識の実際

デラセミ化における不斉分子認識現象の本質は、(*R*)-**2a** と **1a** との包接錯体の X 線結晶解析により明らかにした。すなわち、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、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) を使ってゲストを取り囲んでいることが分かった (Fig. 2 と 3)。⁴

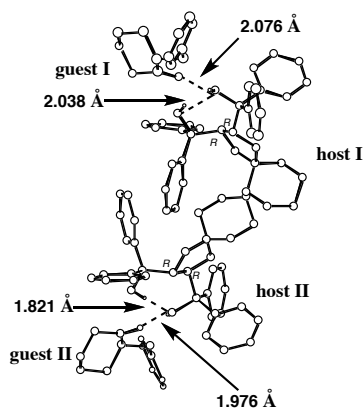


Figure 2. Molecular Structure of 2 : 2 complex of **1** and **2a**.

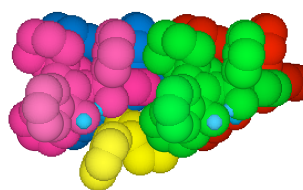


Figure 3. SpaceFiling Model of 4 : 1 complex of **1** and **2a**.

[3] デラセミ化改良法の開発

このように、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、X 線結晶解析で得られた認識の様子から、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今一步のところでは 90% ee を越えなかった。逆のエナンチオマーを取り込む様子は見られず、(*S*)-**2a** 用いた包接錯体化にも成功しないことから、両包接錯体 (Fig. 1 中の stage A と B) 間での熱力学安定性には、大きな差があると考えられた。よって不斉分子認識の効率は本来もっと高いと考えられる。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を再検討した。その結果、デラセミ化の効率がゲスト分子の溶解度に左右されることが確認できた。すなわち、溶媒組成を変えながら **2a** のデラセミ化を行い、二日後にろ別し、固体部分からのゲストの回収率及び光学純度を求めた (Fig. 4)。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、固体部分からゲストは回収できなかった。水の組成を 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、光学純度は徐々に低下した。水の割合が増加することで、溶媒に解けきらないゲストの何割かがホスト表面に吸着されたものだと考えた。水-メタノール混合比が重要でゲスト分子の溶解度も無視できないことを突き止めた。

Figure 4 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すぎれば回収率を低下させてしまう。一方、あまり回収率を欲張ると光学純度の低下は免れない。実際には水-メタノール 3 : 7 混合溶媒系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後、二日後にろ過した。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の低下因子(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 1)。すべてを回収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。⁵

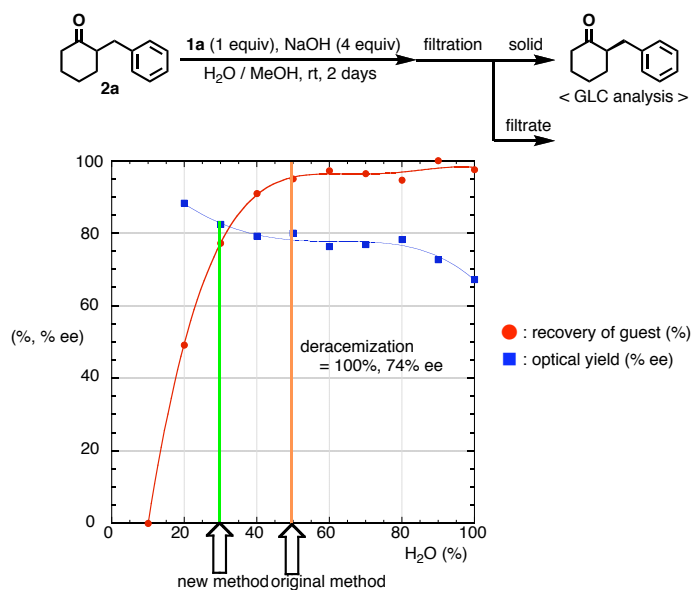
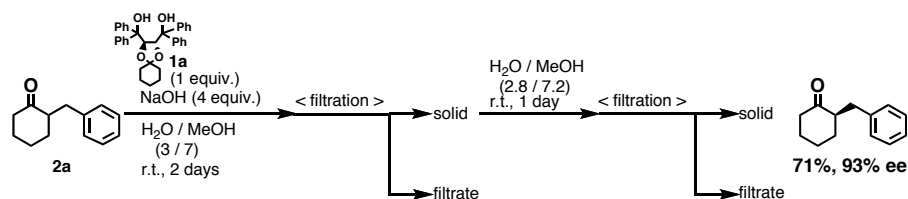


Figure 4.



Scheme 1

本手法を用いることで、様々なケトン類 (**2b**~**2h**, **3a**~**3d**) を純度の高い光学活性体に変換できた(Fig. 5)。このように、デラセミ化法はきわめて効率的な光学活性物質の供給法の一つとなった。

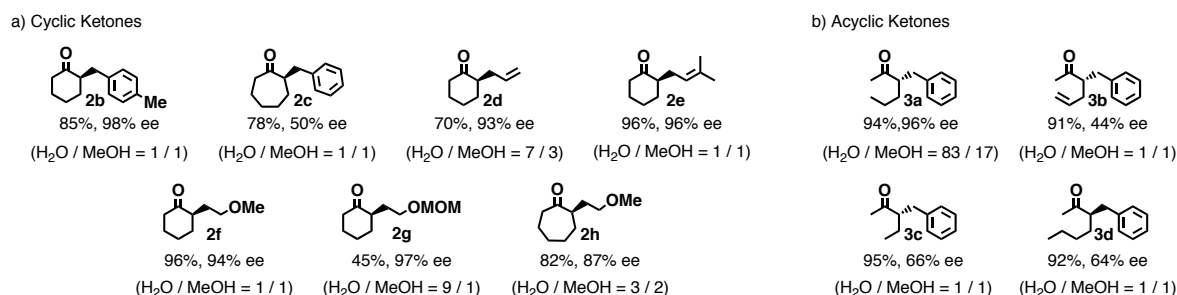


Figure 5.

参考文献

- Seebach, D.; Beck, A. K.; Heckel, A. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2001**, *40*, 92-138, and references cited therein
- Tsunoda, T.; Kaku, H.; Nagaku, M.; Okuyama, E. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 7759-7760.
- Kaku, H.; Ozako, S.; Kawamura, S.; Takatsu, S.; Ishii, M.; Tsunoda, T. *Heterocycles* **2001**, *55*, 847-850.
- Kaku, H.; Takaoka, S.; Tsunoda, T. *Tetrahedron*, **2002**, *58*, 3401-3407.
- 未発表データ