

6. 神業に魅せられて

神業への挑戦 Cram-Prelog 則

高速道路のような左側通行だけの道路では左側走行は順調にできますが、逆行して右側走行すれば大惨事を引き起こします。同じように生物の体内はエナンチオマーの一方の *S*-型のアミノ酸で構成された組織ですから、体内ではエナンチオマーの関係にある物質や変化は互いにジアステレオマーの関係になり、化学的な性質や挙動も異なってきます。しかし、試験管や化学工場の反応容器の中は右側通行も左側通行もない歩行者天国のように均質で、多くの場合に反応の環境や条件にはエナンチオマーの関係が見当たりませんから、エナンチオマーの関係にある物質や変化もその化学的な性質や挙動に差が生まれません。

第4章で見てきたように、反応前にエナンチオマーの関係にある物質でも喧嘩別れ過程を経るときにはラセミ化してしまい、横恋慕過程を経る **Walden** 反転の変化においても化学的な性質や挙動に差がありませんから、エナンチオマーの関係が維持されるばかりです。また、平面構造の二重結合の分子に対しては左方向から試薬が接近する場合と右方向から試薬が接近する2通りの場合があり、2つの次元が互いに同じで残りの1つの次元が対称的で真逆になる変化ですから、エナンチオマーの関係にある変化と考えることが出来ます。このエナンチオマーの関係の変化は他のエナンチオマーの影響を受けない独立した系では全く均等で差異がありませんから、生成してくる付加物はエナンチオマーの関係にある2種が同量に混合したラセミ体混合物になります。第5章で見てきたように神の創造した全ての生物の組織内では必要とするエナンチオマーの一方の異性体のみをいとも簡単に生合成しますが、人間の未熟な知識と技術を基にした試験管の中の反応では、エナンチオマーの同量で混合したラセミ体混合物しか合成できません。つくづく神業に畏敬の念を抱きます。

この神業に挑戦するように、1950年代の初めに Cram と Prelog ができるだけ神の助けの少ない方法でエナンチオマーの一方を選択的に合成することを試みました。炭素=酸素二重結合(カルボニル基)の炭素に付加反応してアルコール類を与える **Grignard** 試薬は炭素-マグネシウム結合を持つ

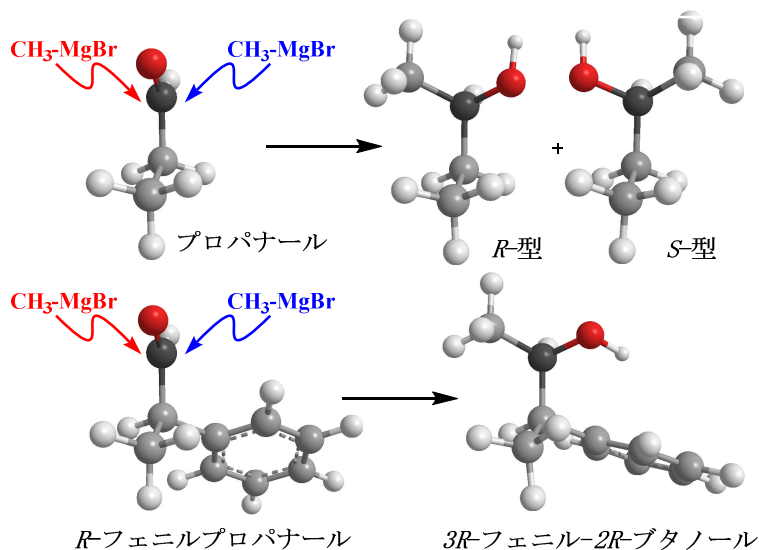


図6-1 プロパナールの反応

非常に反応性の高い試薬の総称で、この Grignard 試薬の反応を Cram は不斉炭素に近接したカルボニル基に対して研究してきました。アルデヒド類はカルボニル基の炭素上に水素原子と炭素で結合する原子団が結合していますから、図 6-1 に示すように前後と上下の次元がそれぞれ異なった平面構造を持っています。このカルボニル基に Grignard 試薬が図 6-1 の赤矢印で示すように左方向から接近する場合と青矢印で示すように右方向から接近する 2 通りの場合は、2 つの次元が互いに同じで残りの 1 つの次元が対称的で真逆になる変化ですから、エナンチオマーの関係にある変化と考えることが出来ます。他のエナンチオマーの影響を受けない独立した系ではエナンチオマーの関係の変化は全く均等で差異がありませんから、プロパナールなどのように不斉中心を持たない平面構造のカルボニル基に対しては 2 方向から Grignard 試薬が均等に接近して反応し、アルコール類のラセミ体混合物が生成します。

このようにカルボニル基の炭素上への Grignard 試薬の接近はエナンチオマーの関係にある変化ですから、フェニルプロパナールのように分子の中に不斉炭素を有しエナンチオマーの関係にある 2 種の異性体が存在するアルデヒド類に対する Grignard 試薬の反応ではジアステレオマーの関係が生じます。例えばメチル基 (CH_3) とアルデヒド基が同一平面になる *R*-フェニルプロパナールの最も安定な構造では、不斉中心は反応点から約 0.15nm しか離れていませんから、図 6-1 に示すように嵩高いベンゼン環がカルボニル基の右側を被い、小さな水素原子が位置する左側には大きな空間が開けています。Grignard 試薬は極めて容易に赤矢印の方向から接近できますが青矢印の方向からの試薬の接近は容易ではありませんから、赤矢印で示す左側からの反応が優先して進行し、*R*-型の不斉炭素を持った *3R*-フェニル-2-ブタノールが多く生成します。また、ジアステレオマーの関係にあるこの反応により、*S*-フェニルプロパナールからは *3S*-フェニル-2*S*-ブタノールが多く生成します。神の助けを

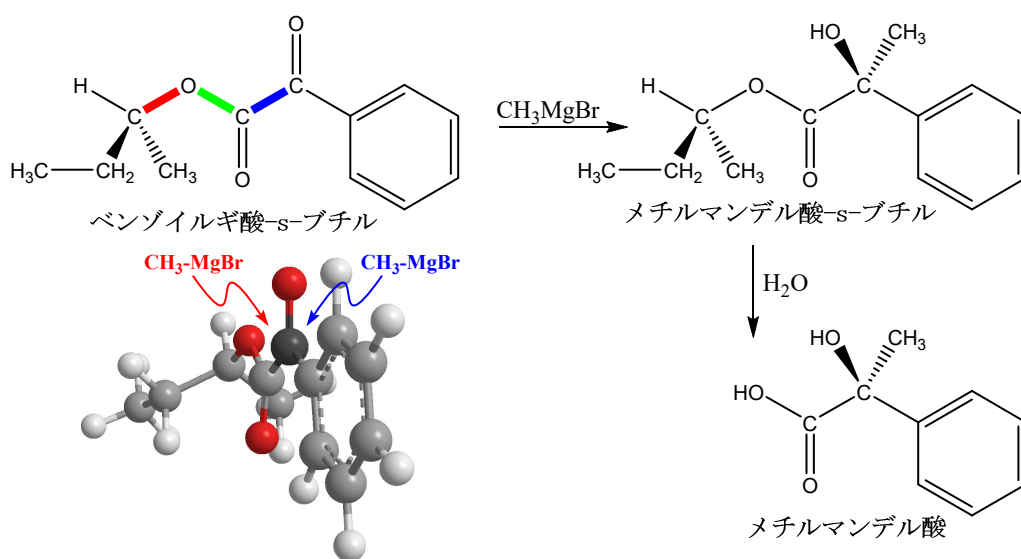


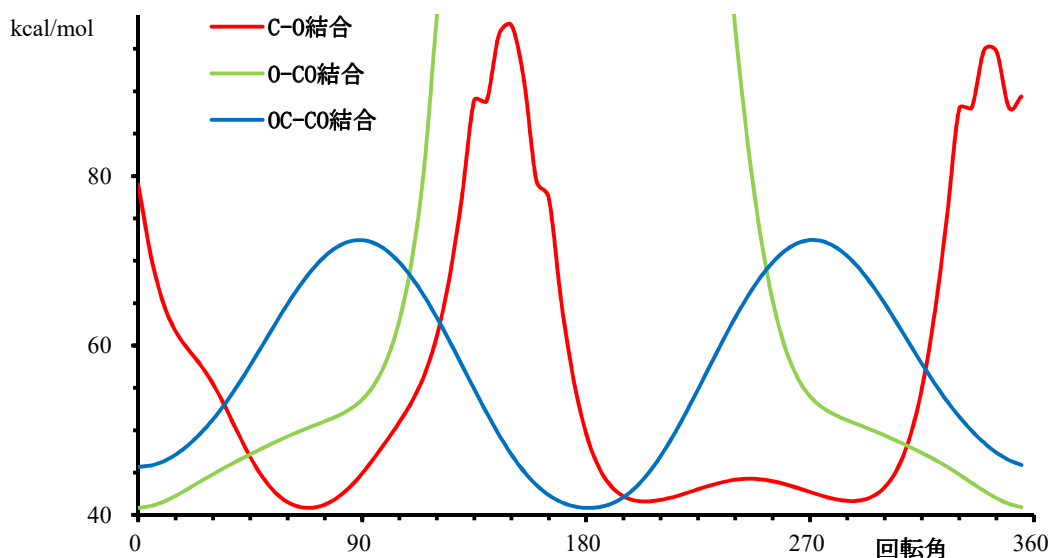
図6-2 ベンゾイルギ酸-s-ブチルの不斉誘導反応

借りて *R*-フェニルプロパナールが用意できれば、カルボニル基からアルコール部分に *R*-型の不斉中心を新たに人為的に作り出すことができます。このように近接する不斉中心の影響を受けて、別の位置に不斉中心を新たに作り出す反応を不斉誘導反応と呼んでいます。

さらに Cram は Grignard 試薬とベンゾイルギ酸エステルのカルボニル基に反応した後に、図 6-2 に示すように不斉誘導の元になる不斉中心を加水分解により取り除き、エナンチオマーの関係にあるマンデル酸誘導体の 2 種の異性体の片方を優先的に合成する試みへ拡張しました。*S*-型の不斉中心を持つベンゾイルギ酸-*s*-ブチルの最安定構造では、図 6-2 の 3 次元球棒モデルに示すようにカルボニル平面の左側が嵩高いエチル基 (C_2H_5) で占められ、右側が相対的に嵩の小さなメチル基 (CH_3) で占められていますから、Grignard 試薬は青矢印の方向から優先的に接近して反応が進行します。さらに、加水分解によりこの不斉誘導を引き起こした *s*-ブチル基を取り除き、新しく産み出された不斉中心によるエナンチオマーの一方の *R*-型のメチルマンデル酸を人為的に選択合成しました。

この Cram の試みで選んだベンゾイルギ酸-*s*-ブチルは図 6-2 に示すように *S*-型の不斉中心と反応点のカルボニル基の間にエステル基が挟まっていますから、不斉中心は反応点から約 0.37nm 離れておりその影響がかなり小さくなります。また、不斉中心と反応点は 1 つの炭素-炭素結合と 2 つの炭素-酸素結合の計 3 つの単結合からなるエステル基で結ばれていますから、それぞれの結合は結合軸に沿って自由回転が可能です。図 6-3 にはそれぞれの結合軸に沿って結合が回転するときの回転角に対する自由エネルギー変化を示していますが、図 6-2 と図 6-3 で緑色で示したエステルカルボニル基とエーテル酸素原子との間の結合は回転により極端に不安定になるためにほぼ固定されていると思われます。青色で示すように反応点のカルボニル基とエステルカルボニル基が回転角 180° で互いに反対に向いた構造で最も安定ですが、同じ側に向いた 0° の構造も比較的安定で多少の存在が期待され

図6-3 ベンゾイルギ酸エステルの軸回転



ます。最安定な 180° の回転角を持つ構造では *R*-型のメチルマンデル酸が主に生成しますが、 0° の回転角の構造では不斉中心が全く反対に影響を与えますから、*S*-型の異性体の生成が期待されます。反応点のカルボニル基とエステルカルボニル基の結合が 0° と 180° の回転角を持つ異性体の混合物の場合にはエナンチオマーの関係にある 2 種のメチルマンデル酸が混合物として生成してしまい、不斉誘導の選択性が低くなります。

不斉中心と酸素を結ぶ赤色の結合は図 6-3 の赤色のグラフで示すように約 70° の回転角のときに最も安定な構造ですが、 205° と 285° の回転角の構造もほとんど同じ安定性を持っていますから、それら 3 つの構造の存在比はほぼ同じ割合になります。図 6-4 に示すようにこれら 3 つの安定な構造は互いに約 120° ずつ回転したものですから、反応点の平面に対して最も嵩高いエチル基も約 120° ずつ回転します。回転角 68.5° の構造では図 6-4 の左側を、 285° では左側をエチル基が被いますから、反応点の平面に対してそれぞれ相反する方向から試薬が接近して反応が進行します。また、 205° の回転角の構造では嵩高いエチル基は平面上に向くために影響を持たず、中程度の嵩を持つメチル基が反応点の左側をわずかに被うのみで両方向から試薬は接近します。酸素原子を不斉炭素と結ぶ赤色で示した結合は自由に回転できますから、不斉誘導の選択性は極めて低下します。不斉誘導の選択性を低下させるこれらの多くの要因により、Cram の試みでは両エナンチオマーの割合を示す尺度となる Ee が 10% に満たないものでした。

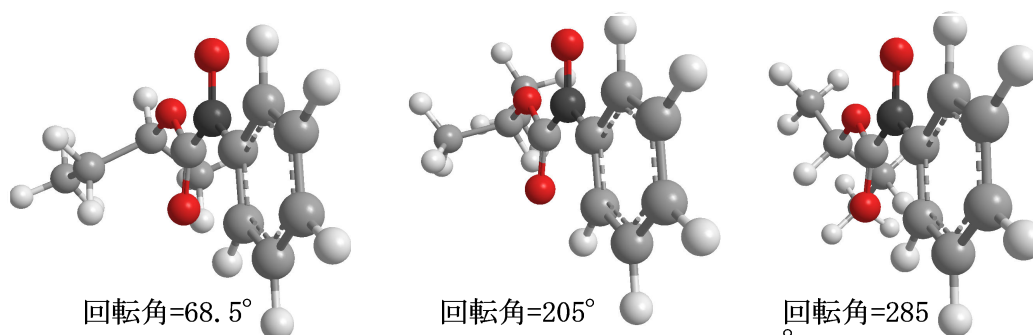


図6-4 不斉炭素-酸素結合の回転異性体

エナンチオマーの関係にある 2 種の異性体の片方を選択的に生み出すことは従来人間の知識や技術では全く成し遂げられておらず、神業と考えられていました。この Cram の試みで用いられた不斉中心を持つ材料は神の恵みによるものでしたが、結果として人間の知識や技術を用いたエナンチオマーの片方の異性体の選択的合成ですから、初めての神業への挑戦と考えられ、Prelog が同時期に試みた類似の反応とともに Cram-Prelog 則としてノーベル賞で認められた合成化学の新しい概念になりました。生物の世界を作り上げた神業ではエナンチオマーの片方の *S*-アミノ酸のみを Ee が 99% 以上の選択性を持って合成しますが、人間の知識や技術を用いた Cram と Prelog の試みでは Ee がわずかな 10% 以下の選択性を持ってエナンチオマーの片方の異性体が生成したに過ぎませんでしたから、これらの試みは神業に対する初めての挑戦に過ぎず神業からは遠く及ばない幼稚なものでした。

橋掛け神業への道半ば

前節で見てきたように、前後と上下と左右が異なる不斉中心の立体的な影響をエナンチオマーの関係にある 2 方向からの反応に反映させますと、不斉中心と反応方向の間にジアステレオマーの関係が生まれますから、エナンチオマーの関係にある 2 種の異性体が異なる割合で生成します。このような不斉誘導反応を引き起こした不斉中心を取り除くことにより、新たに不斉中心を生み出す一連の反応が **Cram-Prelog 則** の概念の基本と考えられます。しかし、反応点から不斉中心までの距離が遠くなりその間を結ぶ結合が自由に回転できれば、不斉中心の反応点に対する影響の方向も大きさも変化しますから、不斉誘導の選択性が低下してしまいます。また、不斉誘導の元になった不斉中心を取り除く反応が高温で長時間の激しい条件では、新たに生成した不斉中心のラセミ化反応が副反応として起こり易くなり、結果として不斉誘導の選択性の低下に繋がります。人間の知識や技術を用いた **Cram** と **Prelog** のこの試みは神業に対する初めての挑戦でしたが、神業からは遠く及ばない幼稚なものでした。その後、**Cram-Prelog 則** の概念を基に種々の工夫や改良がなされて、エナンチオマーの片方の異性体の合成における選択性の向上など神業に近付こうとする多くの努力が続けられました。

不斉中心と反応点を結ぶエステル結合は構成する 1 つの炭素-炭素結合と 2 つの炭素-酸素結合がいずれも単結合で自由に回転できます。特に、図 6-2 の赤色で示す不斉炭素と酸素を結ぶ炭素-酸素結合の軸回転では、3 つの安定な構造がほぼ同じ程度の割合で混在しますから、不斉中心の立体的な差異が不斉誘導に複雑に影響して選択性の低下をもたらしています。エステル結合の代わりに、不斉中心と反応点をアミド結合で結びますと、窒素原子上に 2 種類の原子あるいは原子団を導入できますから、相当する不斉中心と窒素を結ぶ炭素-窒素結合の軸回転

を制御できます。ピロリジン¹⁾は図 6-5 に示すように窒素原子を $-(CH_2)_4-$ で橋掛けするように結んだ 5 員環の構造を持っていますから、炭素-窒素結合は自由回転ができません。その上、このピロリジン環を持つプロリンは蛋白質を構成する *S*-型のアミノ酸の一種ですから、エナンチオマーの片方の異性体の

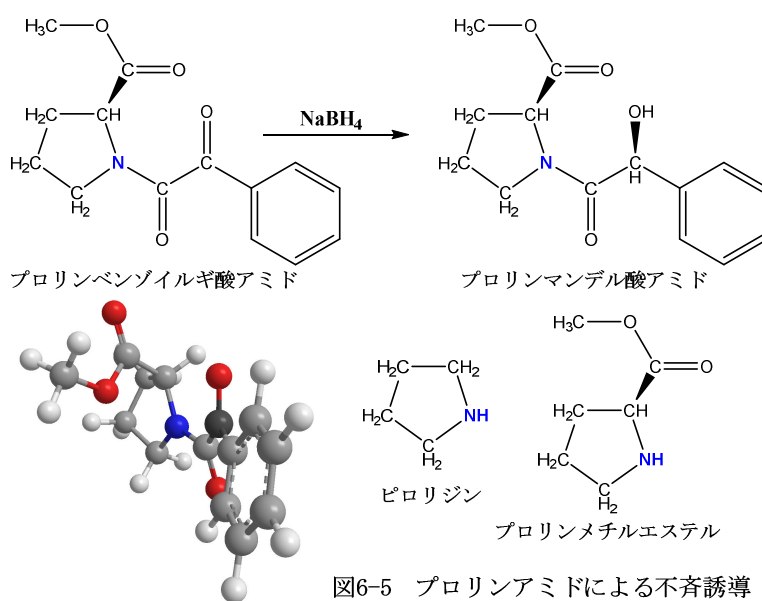


図6-5 プロリンアミドによる不斉誘導

みを不斉誘導反応に容易に利用することができます。図 6-5 に示すようにメチルエステルの原子団がプロリンベンゾイル酸アミドの反応点の左側を覆っていますから、水素化ホウ素ナトリウムで還元してプロリンのマンデル酸アミドを生成する反応では新たに生成したアルコール部分の不斉選択性は Ee が 69% に向上しました。

しかし Cram の試みでは不斉中心と反応点を結んでいるエステル結合が容易に加水分解しますから不斉誘導後に不斉中心を比較的温和な条件で除去できますが、アミド結合は相対的に加水分解し難い安定な結合ですから、より過激な反応条件でなければ不斉中心を取り除くことができません。試薬が異なりますから一概に Cram の試みと比較できませんが、このように結合軸の回転を制御することにより不斉誘導反応の選択性を向上させる切掛けが見えたので、このアミド結合を用いて結合の軸回転を抑える一連の反応は神業に半歩近付いたものと思われます。

5 員環で固定したピロリジン環を持つアミド結合化合物をさらに改良展開して、プロリンの代わりに Evans はオキサゾリジノン類を利用して精密合成の分野で実用性を持った不斉誘導反応を開発しました。図 6-6 に示すようにオキサゾリジノン類はウレタン結合 (-N-CO-O-) で結ばれた 5 員環の構造を持っており、アミノ酸から還元と環化縮合の反応により高収率で調製できますから、窒素原子に隣接した炭素を容易に不斉中心にすることができます。プロピオン酸のような脂肪酸から誘導される酸塩化物とオキサゾリジノン類の間をアミド結合で結んだアシルオキサゾリジノン類では不斉中心を持つオキサゾリジノン環が 5 員環に橋掛けされていますから、プロリンのように図 6-6 の赤色で示す不斉炭素-窒素結合の軸回転を固定します。このアシルオキサゾリジノン類は強い塩基性を示すリチウムジイソプロピルアミド ($\text{Li-N}(\text{C}_3\text{H}_7)_2$) によりリチウムエノレートを形成します。このエノレートを形成する反応においては、原料となるアシルオキサゾリジノン類の最安定構

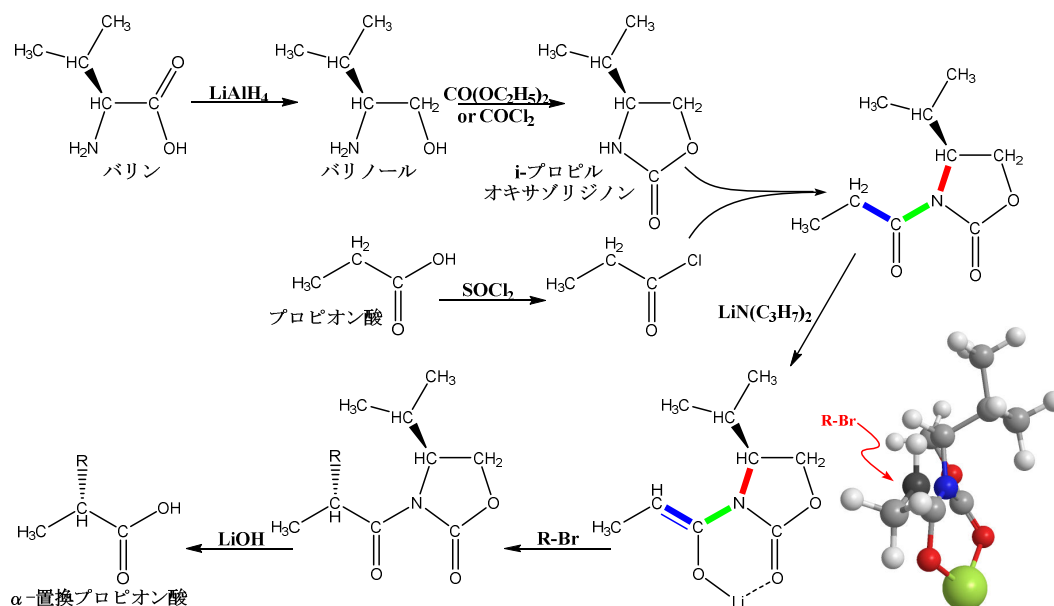
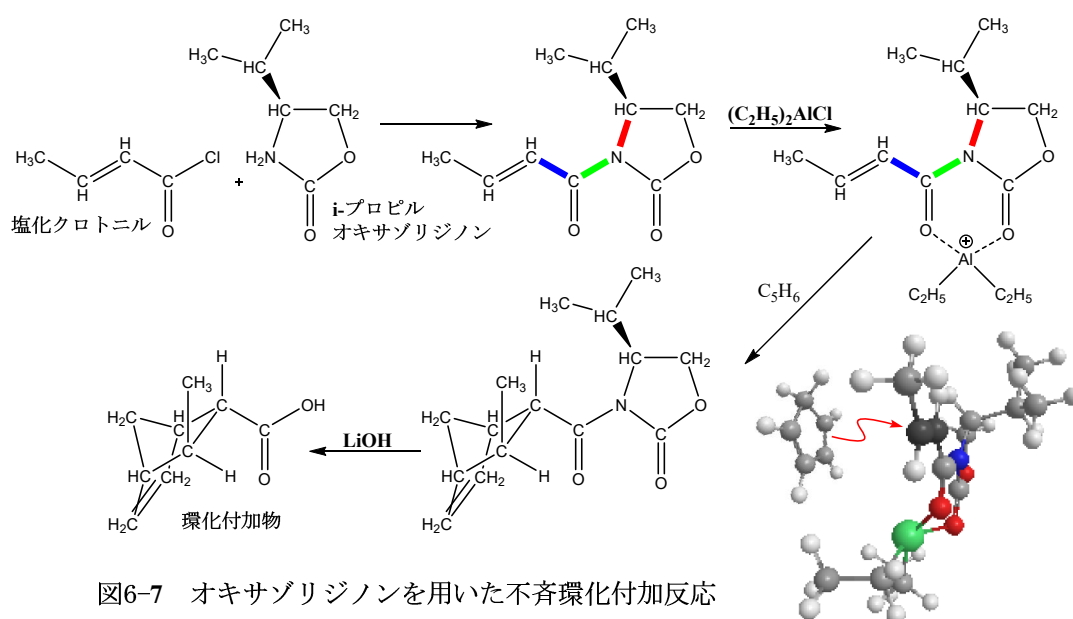


図6-6 オキサゾリジノンを用いた不斉アルキル化反応

造を強く反映しますから、図 6-6 の青色で示す炭素=炭素二重結合は高い選択性を持って E 型 (cis 型) に固定されます。さらに、ウレタン結合のカルボニル基とリチウムの間の配位結合による安定化が図 6-6 の緑色で示す炭素-窒素結合の軸回転も固定します。

このアシルオキサゾリジノン類のリチウムエノレートは赤色と緑色と青色の 3 本の結合の軸回転が固定されていますし、バリン由来の *i*-プロピル基が図 6-6 の 3 次元球棒モデルに示すように反応点の右側に大きく覆い被さっています。リチウムエノレートはハロゲン化アルキルやアルデヒドや酸塩化物などの反応試薬と極めて容易に反応しますが、ハロゲン化アルキル (*R*-Br) のような反応試薬の接近は赤矢印のように左側からに限られてしまいますから、配位結合を切断するとともに高い選択性を持ってエナンチオマーの片方の異性体が不斉誘導されます。その上、ウレタン結合の窒素原子に結合したカルボニル基が非常に加水分解し易いために、温和な反応条件でオキサゾリジノン環を取り去ることができますから、新たに生成した不斉中心のラセミ化が抑えられます。そのため、この Evans の開発したアルキル化反応では新たに脂肪酸の α 位への置換基の導入における不斉誘導の選択性は Ee が 98% に達しました。また、不飽和脂肪酸のオキサゾリジノンアミドは 2 つのカルボニル基が錫やチタンや亜鉛や銅やアルミニウムなどの金属塩化物と配位結合しますから、赤色と緑色と青色の 3 本の結合の軸回転が強固に固定されていますし、図 6-7 の 3 次元球棒モデルに示すようにバリン由来の *i*-プロピル基が反応点の右側に大きく覆い被さっています。そのため反応点の炭素=炭素二重結合の左側からのみシクロブタジエンが接近して反応が進行します。結果として生成する環化付加物の α 位における不斉誘導の選択性は Ee が 89% に達しました。

その後 Evans の成功に触発されて、バリン由来の *i*-プロピル基よりも大きな原子団を不斉中心に導入してより効率的に反応点を覆い被せる試みやアミド化合物から炭素=窒素二重結合化合物など種々の反応への発展の試みなど多くの改良の研究がなされ、不斉誘導の



選択性の点では神業に匹敵するようになりました。

神業に近付こうとする努力

第 5 章で見てきたように神の創造した全ての生物の組織内では必要とするエナンチオマーの一方の異性体のみをいとも簡単に効率よく生合成しますが、人間の未熟な知識と技術を基にした試験管の中の反応では、エナンチオマーの同量で混合したラセミ体混合物しか合成できませんでした。この神業に畏敬の念を抱いた Cram と Prelog は過去の知識や技術を用いて、エナンチオマーの必要とする一方の異性体のみを合成する神業に初めて挑戦しました。この Cram と Prelog の試みは神業に近付こうとする道筋を暗示する画期的な概念でしたが、神業からは遠く及ばない幼稚なものでした。その後、Cram と Prelog の概念を基に種々の工夫や改良がなされて、エナンチオマーの片方の異性体の合成における選択性の向上など多くの努力が続けられました。Evans は 5 員環で固定したオキサゾリジノン類をアミド結合化合物として利用して、精密合成の分野で実用性を持った不斉誘導反応を開発しました。その後 Evans の成功に触発されて、多くの改良の研究がなされ不斉誘導の選択性の点では神業に匹敵するようになりました。

不斉誘導の基になる不斉中心から新たに生み出される不斉中心の割合を不斉収率と呼んでいますが、生物の組織内では不斉中心を持つ極めて少量の酵素が繰り返し働いてエナンチオマーの一方の異性体のみを大量に効率よく生合成しますから、不斉中心を持つ 1 つの酵素が新しい不斉中心を多量に生み出す触媒反応で、不斉収率は 500% にも 1000% にも達する不斉中心を増殖する効率の良い反応と考えられます。これに対して Evans の開発した実用性のある不斉誘導反応は選択性の点では神業に匹敵するものでしたが、1 つの不斉中心からは 1 つの新しい不斉中心しか生み出しませんから、不斉収率が 100% を超すことのない等量反応です。人間の知識や技術を用いた Evans の不斉誘導反応は選択性の点では神業に匹敵するものですが、残念ながら不斉収率の点では神業からはいまだ遠く及ばない不満足なものでした。

Evans が確立した高い選択性を示す不斉誘導反応においては、5 員環の橋懸けにより炭素-窒素結合の軸回転が固定されたオキサゾリジノン環の上に不斉中心を持つアシルオキサゾリジノン類がリチウムやホウ素や錫やチタンや亜鉛や銅やアルミニウムなどの元素とウレタン結合のカルボニル基との間の配位結合により軸回転を固定され、ハロゲン化アルキルやアルデヒドや酸塩化物やジエン化合物などに対して反応活性を向上させます。しかも反応後にはウレタン結合のカルボニル基との間の配位結合が開裂してリチウムやホウ素や錫やチタンや亜鉛や銅やアルミニウムなどの元素は系外に離れてアシル基に戻ります。この反応においては、不斉誘導の基となる不斉中心が原系のアシルオキサゾリジノン類に用意されており、配位結合に関与するリチウムやホウ素や錫やチタンや亜鉛や銅やアルミニウムなどの元素は不斉誘導反応の反応性と選択性を向上させる触媒の働きをしています。が、これらの種々の元素に結合した配位子は不斉中心を持っていません。

次に、Evans はアシルオキサゾリジノン類を用いた不斉誘導反応を発展させて、不斉中心を持つ配位子を金属元素を挟んで結合させて、不斉収率が 100%を超す触媒的な不斉誘導反応に挑戦しました。前節で見てきたように金属元素と配位することによりアシルオキサゾリジノン類の電子分布が変化しますから、金属元素への配位は反応性を向上させるとともに結合距離や結合角を固定します。そのため配位子と結合した金属元素は反応性と立体選択性を向上させる触媒となりますが、アシルオキサゾリジノン類との配位化合物の形成は早い平衡反応ですから、配位子との間の 3 次元的構造関係を固定できません。

原子半径や電子数や電子軌道の占有配置などは各元素によりそれぞれ個々に異なりますから、多くの金属元素の配位する様式は銅やニッケルやルテニウムや白金の 2 価イオンのように 4 つの配位子が正方形の構造で配位する正方形型、亜鉛や鉄やコバルトや錫などの 2 価イオンやホウ素のように 4 つの配位子が正 4 面体構造で配位する正四面体型、マグネシウム(2 価) やルテニウム(4 価)のイオンやアルミニウムや鉄やクロムやマンガンやコバルトやチタンなどの 3 価のイオンのように 6 つの配位子が正 8 面体構造で配位する正八面体型の 3 種に大別されます。アシルオキサゾリジノン類は配位結合のできる 2 つのカルボニル基により金属元素に対して 2 つの配位子として働きますから、多くの金属イオンは 2 つあるいは 4 つの配位結合のできる配位子と組み合わせられて配位化合物を形成します。

不斉中心を持つ配位子が金属元素を挟んでアシルオキサゾリジノン類と配位化合物を形成するとき、反応性が向上するばかりでなく配位子と反応点の間の 3 次元的構造関係が固定しますから、不斉誘導反応の反応性と選択性を向上させる触媒となります。しかし、アシルオキサゾリジノン類のウレタン結合とアミド結合の異なる 2 種のカルボニル基が金属元素に配位する方向に対して左右が異なりますから、金属元素を挟んで結ばれる配位子の構造により配位結合の仕方が多様になります。アシルオキサゾリジノン類との配位化合物の形成は早い平衡反応ですから、不斉中心を持つ配位子が非対称な構造を持つときにはエナンチオマーの関係にある 2 種の配位化合物が混合物として形成します。配位する部分の間に対称面を持つ配位子は面の左右がエナンチオマーの関係を持っていますから、第 5 章で考えた分子内のラセミ体のようなメソ体の構造になるため、配位子全体として不斉中心を持つことができず不斉誘導反応の触媒になり得ません。配位する部分の間に対称軸を持つ配位子は配位子全体として *R*-型と *S*-型の 2 種のエナンチオマーが存在しますが、金属元素を挟んでアシルオキサゾリジノン類と常に同一の仕方で配位結合しますから 1 種類の配位化合物しか形成しません。そのため、*R*-型と *S*-型の 2 種の配位子に対応するそれぞれ単一の構造を持つ反応中間体になりますから、不斉触媒として働き、高い選択性と不斉収率を持った不斉誘導反応が期待されます。

オキサゾリンはアミノ酸から誘導できる窒素原子と酸素原子を含む 5 員環化合物ですから、窒素原子が配位子として働くとともに隣接する炭素原子を容易に不斉中心として固定できます。不斉中心を持つ配位子として対称軸を持つように 2 つのオキサゾリンを橋掛けた構造のビスオキサゾリン類を用いた、不飽和脂肪酸のオキサゾリジノンアミドとシ

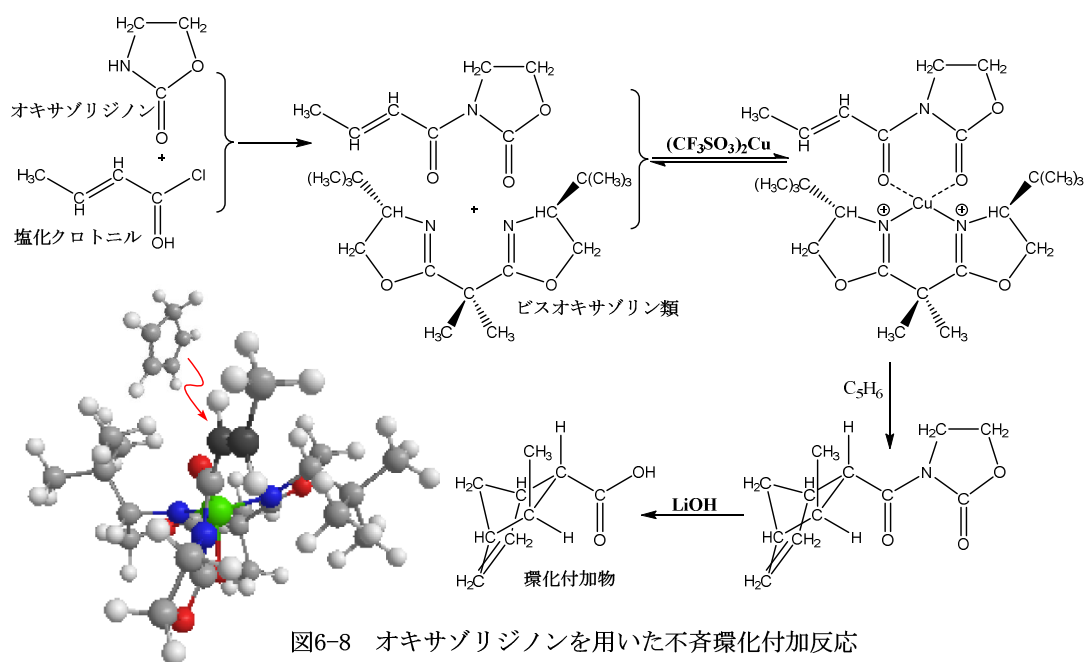


図6-8 オキサゾリジノンを用いた不斉環化付加反応

クロブタジエンの環化付加反応を図 6-8 に示します。ビスオキサゾリン類の不斉中心を形成する原子団に、より大きな立体的効果を持つ嵩高い原子団を選ぶとともに、種々の金属元素により配位する様式が異なりますからアシルオキサゾリジノン類とビスオキサゾリン類を結び付ける最適の金属化合物を選んだ結果、Evans は環化付加反応において不斉収率 2000% で不斉選択性 84% の不斉誘導反応を報告しています。

本書では不斉誘導反応が理解しやすいように Evans の神業に対する挑戦を中心に取上げて説明を展開してきましたが、神業に近

付こうと多くの化学者も種々の工夫を加えて種々の不斉誘導反応に挑戦しています。接触水素化反応は種々の金属元素に配位した水素分子を炭素=酸素二重結合や炭素=炭素二重結合に反応させる極めて汎用性の高い還元反応の手法ですが、水素分子と二重結合が触媒量の金属に配位して非

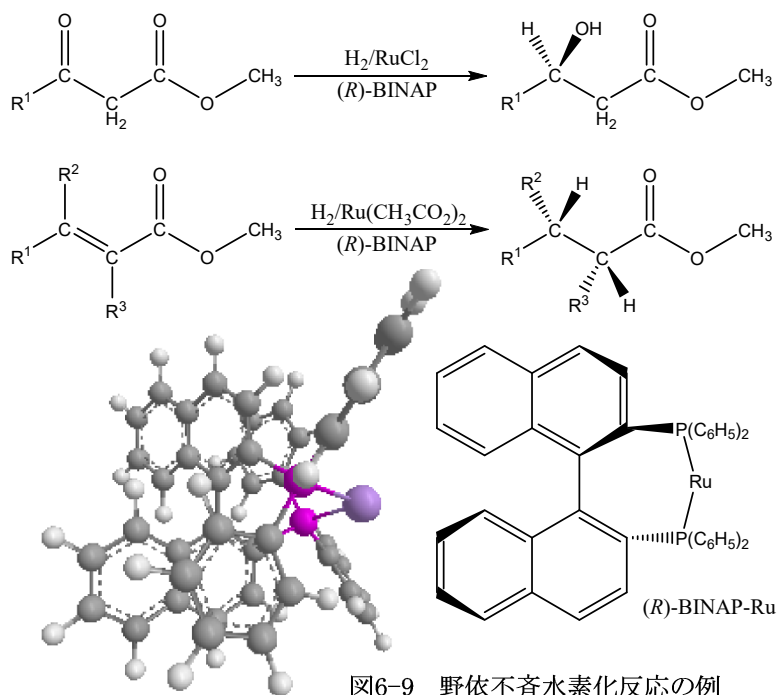


図6-9 野依不斉水素化反応の例

常に接近する中間過程を経て進行する付加反応です。化学の研究の基礎となる周期律表の8～10族に属する鉄やニッケルやルテニウムや白金などの金属元素が水素分子とよく配位するために、この接触水素化反応の触媒として広く用いられています。水素分子と親和性の高いこれらの金属元素を挟んで不斉中心を持つ配位子と二重結合化合物から配位化合物を形成し、そこに水素分子が不斉中心の影響を受けつつ接近しますから、接触水素化における不斉誘導反応が進行します。名古屋大学特別教授の野依教授は不斉中心を持つ配位子として図 6-9 に示すようにビス(ジフェニルフォスフィノ)ビナフチル (BINAP) を用い、金属元素としてルテニウムやロジウムを用いた接触水素化反応により、二重結合化合物の不斉還元成功しました。一例として図に掲げた炭素=酸素二重結合や炭素=炭素二重結合に結合する R^1 や R^2 や R^3 に種々の原子や原子団を持つカルボン酸エステルにおいても、非常に高い不斉収率と不斉選択性で広く適用できます。その上、エナンチオマーの関係にある *R*-型と *S*-型の2種の実用的に供給可能な BINAP がエナンチオマーの関係にあるそれぞれの生成物を与えますから、この不斉接触水素化反応が汎用性の高い優れた不斉誘導反応と考えられ、野依教授は2001年にノーベル化学賞を授与されました。

Cram と Prelog の試みに始まった不斉誘導反応は Evans の研究の展開で高い不斉収率と不斉選択性を得ることができるようになり、野依教授の成功により一般性と汎用性持つ技術と手法に至りましたが、反応条件などの点では未だ神業に及ばないように思います。

神業の神髄に迫れるか？

生体内では *S*-型の α -アミノ酸で構成されている種々の酵素により *S*-型の α -アミノ酸を生成していることが蛋白質に関する永年の化学的な研究の結果から分かっています。同じように *S*-型の α -アミノ酸で構成されている種々の酵素により *S*-型の α -アミノ酸のみを用いて蛋白質や酵素を合成していますし、*S*-型の α -アミノ酸で構成された蛋白質のみを分解して *S*-型の α -アミノ酸を再生しています。生体内のこの関係は鶏と卵の関係と同じで、*S*-型の α -アミノ酸から *S*-型の α -アミノ酸を利用するように組織され、その組織から *S*-型の α -アミノ酸が供給されていますが、しかし生体の組織に繰り込まれた最初の *S*-型の α -アミノ酸の生成経路は説明されておらず未だに明らかになっておりません。つくづく神業に畏敬の念を抱きますが、神業の神髄とも思われるこの謎を明らかにすることが出来れば、多分ノーベル賞を受賞することができるでしょう。

神業により全ての生物の組織内では必要とするエナンチオマーの一方の異性体のみをいとも簡単に生合成しますが、人間の未熟な知識と技術を基にした試験管の中の反応では、エナンチオマーの同量で混合したラセミ体混合物しか合成できません。Cram と Prelog の試みに始まった不斉誘導反応は Evans の研究の展開で高い不斉収率と不斉選択性を得ることができるようになり、野依教授の成功により一般性と汎用性を持つ技術と手法に至りましたが、これらの不斉誘導反応はジアステレオマーの関係にある影響を利用していますから基因になる不斉中心を必ず必要とします。神業の神髄を明かすことができるのでしょうか。

この神髄への道筋を暗示するような千葉大学の坂本教授の研究をこの章の最後に紹介いたします。

幼稚園の子供が全て内側を向けば互いに右手で隣の子供の左手と手を結べますから両手を広げて手を結び上手に輪が作れるように、同じ形態を持つ仲間は互いに整然と並ぶことができますが、不揃いの形態を持つ仲間同士は整然と並ぶことが困難です。同じようにエナンチオマーの関係にある 2 種の分子は右手と左手のように互いに異なる形態を持っていますから、それらの同量に混ざり合ったラセミ体混合物からでも、その一方の分子同士は安定な結晶を形成しますが、ラセミ体混合物の結晶は形成されてきません。Pasteur は酒石酸のラセミ体混合物からその塩の結晶を作り、虫眼鏡で見ながら結晶の形の違いから負の旋光度(α -12.1°)を示す(*S,S*)-酒石酸と正の旋光度(α : 12.0°)を示す(*R,R*)-酒石酸の 2 種の結晶を同じ収率で分離しましたが、エナンチオマーの関係にある 2 種の物質を分離したこの画期的な例はエナンチオマーの一方の分子同士が安定な結晶を形成することに起因しています。

第 4 章で見てきたように、約 80%のブタンは最も安定なアンチ型を採っていますが、残りの 20%のブタンは図 4-7 に示すように後方のメチル基に対して前方のメチル基が右に 60° 捻じれた $\theta=60^\circ$ のゴーシュ型異性体と、左に 60° 捻じれた $\theta=300^\circ$ の異性体ですから、これらのゴーシュ型異性体は互いに巻き貝やネジ釘のようなエナンチオマーの関係にあります。このブタンのゴーシュ型とアンチ型の相互の異性化の間に横たわる回転障壁の活性化エネルギー E_a は 6kcal/mol より小さいと考えられ、室温付近では相互の異性化反応は容易に進行して平衡状態に達しますから、 $\theta=60^\circ$ と $\theta=300^\circ$ の両ゴーシュ型異性体は常に等量に混合してしまいます。同じように炭素-炭素単結合で結ばれた 2,2'-ジメチルビフェニルは嵩高い 2 つのベンゼン環が互いに非常に近接してしまうために回転角 θ が 140° と 220° の状態が最も安定と見積もられ、巻き貝やネジ釘のように 2 つのベンゼン環が互いに捻じれたエナンチオマーの関係にある 2 つの安定な異性体で存在するものと考えられます。これら 2 つの異性体の相互の異性化反応の活性化エネルギー E_a は非常に大きく、室温では全く異性化することなく独立した 2 種の化合物として存在します。

式 4-1 を用いて室温における反応速度を算出しますと、活性化エネルギー E_a が 25kcal/mol 以下では異性化反応の速度係数 k が非常に大きくなり反応が容易に進行しますが、25kcal/mol 以上では反応速度係数 k が小さくなり反応が容易には進行し難くなります。多少大きな活性化エネルギー E_a を持つ物質においても、高い反応温度においては 2 種のエナンチオマーの間の異性化反応の速度係数 k が大きくなり反応が容易に進行してラセミ混合物になります。異性化反応に十分な活性化エネルギー E_a の与えられる反応温度においては、エナンチオマーの関係にある 2 種の異性体は容易に平衡状態に達しますから、一方の異性体が系外に移動すると常に平衡状態を保つように異性化反応が進行します。Pasteur の実験のようにエナンチオマーの関係にある 2 種の異性体のラセミ体混合物から一方の異性体の結晶が生成しますと、結晶は系外に移動しますから他方の異性体が平衡

状態を保つように異性化しますし、この結晶が核となって結晶はますます成長します。最終的にはラセミ体混合物から異性化を伴う結晶化により、エナンチオマーの一方の異性体のみが結晶してきます。この方法は

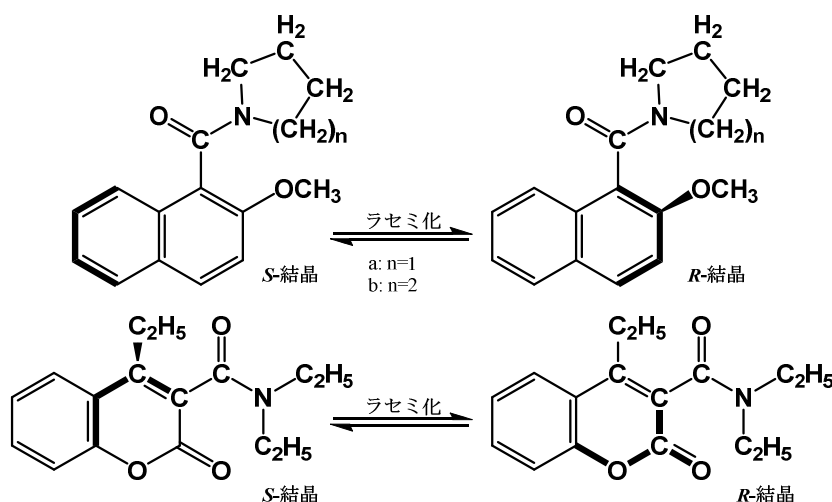


図6-10 芳香族アミドの異性化晶出

異性化鏡像体晶出法(CIET 法)と呼ばれ、核になる結晶がエナンチオマーの一方の分子同士の偶然の接近により生まれますと結晶の成長とラセミ体混合物への異性化反応が進行しますから、不斉誘導反応とは異なり基因になる不斉中心を必ずしも必要としません。

坂本教授は異性化反応の活性化エネルギーEaが適当な大きさを持つ図4-13の4cのピリミジノン類を徐々に結晶化させて、回転異性体の一方の結晶を 90%Ee 以上の高い不斉選択性で得ています。この結晶化においては基因になる不斉中心を持つ物質を本質的には必要としませんから理論的な不斉収率は無限大になりますが、核となる極めて小さな結晶を加えて結晶の不斉選択性を向上させています。さらに、図 6-10 に示すような芳香族アミド類のエナンチオマーの関係にある回転異性体を持つ物質についてもエナンチオマーの一方の結晶のみを高い

不斉選択性を持って調製しています。アルデヒド化合物の存在の下ではアミノ酸やその関連物質がラセミ化を容易にすることを応用して、図 6-11 に示すようにベンツアルデヒドなどを触媒として加えたア

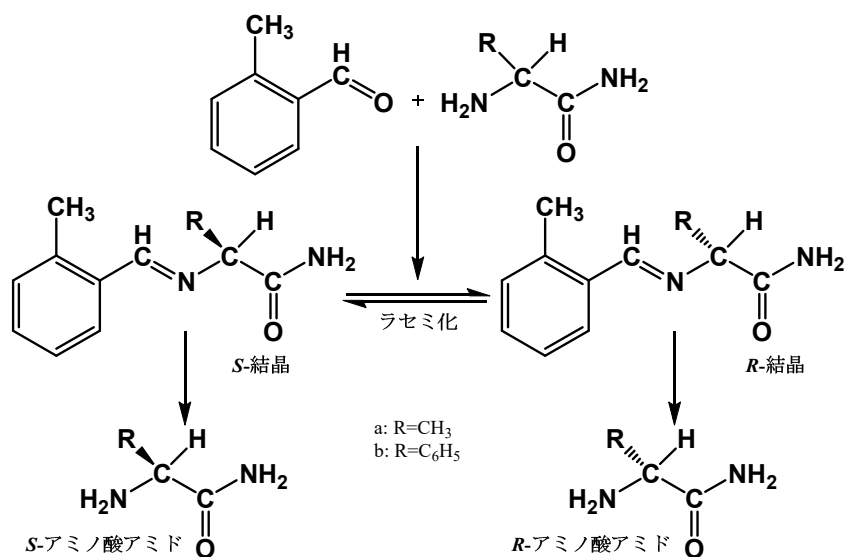


図6-11 アミノ酸 Schiff 塩基を利用したアミノ酸類の異性化晶出

ミノ酸やその関連物質の結晶化により、生物が利用しない入手困難な R-型のアミノ酸やその関連物質の調製などにこの異性化鏡像体晶出法は発展しています。神業の神髄とも考えられる、基因になる不斉中心を用いないエナンチオマーの一方の異性体の合成法の開発が始まったように思います。