特集 IUCr 2008 : 学術プログラム—マイクロシンポジウム

(MS14) 分子集合における, 対称性, 非対称性,
およびキラリティー

副座長: 大阪大学大学院工学研究科生命先端工学専攻 久木一郎

Ichirou HISAKI: (MS14) Symmetry, Asymmetry and Chirality in Molecular Aggregation

昨年の夏に開催されたIUCr2008では, ワシントン大学のWerner Kaminsky教授とともに, マイクロシンポジウム14 (MS14)「Symmetry, asymmetry and chirality in molecular aggregation」のchairを仰せつかった. 日本で開催されるのは実に36年ぶりというこの記念すべき大会に, chairとして参加することができたのは大変光栄なことである. 本MSはそのタイトルどおり, 結晶を始めとする分子集合の対称性, キラリティーに焦点を当てて企画された.

誤解を恐れずに言うと, 分子結晶はこの世の中で最も美しい超分子集合体の1つである. 例えば一辺0.2 mmほどの単結晶であったとしても, 10^{15} 個を超える分子が非共有結合性の相互作用によって互いの分子を認識し合って整然と配列している. そのような分子の集合体はほかにない. このような場では, 条件さえ揃えば, たとえ1分子のキラリティーや小さな分子の構造変化であっても, 多くの分子が同調することによって単結晶というマクロなスケールで, それらが目視できるほどになる.

結晶の大きな特徴の1つとして, 対称性の高いアキラルな分子であってもその結晶はキラリティーをもつことができるという点が挙げられると思う. 結晶はその他の分子集合に比べて非常に密に分子が充填されているため, 分子の運動が束縛されている(近年, 結晶中における分子の動的挙動は活発に報告されているが, それでもほかの系と比べるとその運動は束縛されていると言える). したがって, 分子の配座が固定されキララルなコンフォメーションをとることによって, アキラルな分子であってもキラリティーが発生し得る. さらに1分子ではアキラルな構造であっても, 複数の分子の位置関係によってはその分子集合にはキラリテ

ィー(超分子キラリティー)が発生する. このため, アキラルな分子を用いた結晶化によって, 対称の破れ(symmetry breaking)を発生させることができる. アキラルな分子が作るキララルな分子集合に関して例を挙げると, 私が研究対象の1つにしている 2_1 らせん軸をもつ結晶構造がまさにその典型的な例である. 2_1 らせん対称軸を含む結晶は, Cambridge Structural Databaseに登録されている397000件に上る結晶構造のうちの70%を占める約280000件に上る(2007年1月時点調べ). このうち, キラルで非中心対称性の空間群である $P2_1$ は, 24000件近くもあり, これらのキララルな構造とその構造が与える物性には興味が尽きない. これらのことは周知の事実ではあるが, 本MSにおいては重要な点に思われたのであえて言及させていただいた.

キララルな結晶は, 不斉な空間あるいは表面を提供する不斉源として機能し得る. あるいは, 結晶中でのキララルなコンフォメーションの記憶をもった分子による不斉反応が期待できる. また新奇な集合体の構築, 応用とともに, 固相での分子集合のキラリティーをどのように同定・評価すればよいか, その方法の開発も合わせて重要である. 以上の観点から, 本MSでは, 結晶を始めとする幅広い分子集合における超分子キラリティーについて, 第一線の先生方に下記のような演題で講演をいただいた.

ご講演いただいた先生方(講演順)

黒田玲子先生

Chirality Realized Only in the Crystalline State : Inorganic and Organic Compounds

Dr. V. S. Minkov

Structure-Property Relationship in the Crystals of Chiral Amino Acids and Their Racemic Counterparts

小島秀子先生

Chiroptical Properties of *N*-benzoylglycine Crystals

Prof. C. H. Gorbits

A Solution to the Problem Why Chiral Hydrophobic Amino Acids form Crystals with $Z' = 2$

坂本昌巳先生

Control of Chirality by Spontaneous Crystallization and Absolute Asymmetric Synthesis in Fluid Media.

シンポジウムでは大変活発な議論が行われ、本MSは結晶のみならず分子集合のキラリティーに携わる科学者にとって大変有意義であったと確信している。文末ではあ

るが、このようなマイクロシンポジウムを開催する機会を与えていただいたIUCr2008の企画運営に携わられた皆様、ご講演いただいた先生方に厚く御礼申し上げる。

結晶化によるキラリティーの制御と均一系での絶対不斉合成の開発 (MS14)

講演者：千葉大学大学院工学研究科 坂本昌巳

Masami SAKAMOTO: Control of Chirality by Spontaneous Crystallization and Absolute Asymmetric Synthesis in Fluid Media (MS14)

有機化合物が形成する結晶中には、分子の構造や配座、分子配列、キラリティーなどの多くの情報が記録されている。その情報は立体選択的反応や絶対不斉合成、分子認識、光学分割などに利用されている。われわれは特にアキラルな基質の結晶化により発現するキラリティーを利用した絶対不斉合成に興味をもち数多くの結晶相反応を報告してきた。この現象は1960年代後半に見出され、分子間2+2光付加反応の例を中心に開発され、これまでに約30の反応系が報告されている。われわれは分子内固相光反応を中心に多くの反応例を見出している。

このキラル結晶を用いた絶対不斉合成は、ほとんどが固相光反応を利用して結晶中で分子中に新たな不斉中心を作ることによって達成されている。したがって、この手法を固相光反応以外の固液や固気、固体同士の反応に応用した場合には、反応の進行に伴い結晶状態が崩壊し結晶のキラリティーも消失してしまうために、利用できる反応は限られていた。例外的にいくつかの反応が見出されてはいるが生成物の光学純度はいずれも低い。もし、結晶状態が崩

壊した後も結晶化により発現した分子のキラリティーを保持することが可能であれば、キラル結晶を利用した絶対不斉合成を膨大な化学反応に応用し展開することが可能となる(図1)。

われわれはすでに、キラル結晶から誘導したキラル分子配座を利用して均一系での絶対不斉合成に成功し、2-ベンゾイルベンズアミドと α ケト酸イミドのカルボニル基への有機リチウム試薬の不斉求核付加反応で80% ee以上の光学純度での不斉合成を報告した^{1),2)}。今回の講演では、近年われわれが開発した不斉結晶から誘導した分子キラルメモリーを利用した均一系での分子間光付加反応、求核付加反応、ラセミ体アミンの速度論的分割の例を紹介する。

結晶を構成する分子はアキラルであるが、結晶を溶液としたときに結晶中の分子構造をある程度の時間保持する機能を備えた分子を考えたときに、多くの誘導体を合成できることや反応に対する安定性を考慮して芳香族アミドを母核とする分子を選択した。さらに、芳香環とアミド基間の軸回転がラセミ化に相当する分子をデザインした(図2)。芳香環とアミドカルボニル基間の回転障壁エネルギーは周囲の置換基の立体的なサイズにより制御可能である。また、アミドの(C=O)-N間の結合は約20~24 kcal/mol程度であり、この結合が回転すれば芳香環とアミドカルボニル基間も回転するために、容易にラセミ化のエネルギーを制御できるからである。今回は図2のナフトアミド1とクマリンカルボキシアミド2を用いた均一系絶対不斉合成例を紹介する。いずれの基質も室温では芳香環とアミド基間の回転により容易にラセミ化が起こりアキラルな基質である。

これらの基質は通常的手段で分割することはできないが結晶化により不斉が発現し、結晶化の条件を整えることにより、1つのフラスコ内をすべて同じ鏡像異性体の結晶に偏らせることが可能である。さらに、これらのラセミ化はそれほど速くはなく、結晶を低温の有機溶媒に溶解した場合には、ある程度の時間、結晶中に発現した不斉な配座を記憶できる。ラセミ化の半減期は、溶媒の温度や極性、

図1 キラル結晶を用いた均一系での絶対不斉合成。(Absolute asymmetric reaction using chiral crystals in fluid media.)

図2 軸回転による芳香族アミドのラセミ化。
(Racemization of aromatic amides owing to the bond rotation.)

水素結合能に大きく影響を受け、例えば **1a** は、THF 中 15℃での半減期が 11.8 分であるが、5℃では 36.7 分、MeOH-THF の等量混合溶媒中では 15℃でも 128 分の半減期となる。**1b** や **2** もほぼ同じラセミ化の活性化エネルギーを有する。

これらの結晶中の光学活性な分子配座を、均一系での化学反応により生成物の不斉中心へと不斉転写し光学活性を得ることに成功した。例えば、9-シアノアントラセン (9-CN) を含む -20℃の THF の溶液に **1b** のキラル結晶 (結晶空間群 $P2_12_12_1$) を溶解し、高圧水銀灯にて照射した。結晶中のナフトアミドの軸不斉は -20℃では完全に保持されておりラセミ化は起こらない。励起された 9-CN が結晶から溶出してきた光学活性なナフトアミドの立体的に空いているアミドカルボニル基側から選択的に 4 + 4 付加反応し、95 % ee の光学活性な付加物 3 を定量的に与えた (スキーム 1)。反応溶媒をラセミ化が起こりにくい MeOH を含む THF 溶液にすると、20℃の温度でさえも 88 % ee の不斉光付加反応が達成できた。不斉結晶のキラリティーを均一系へと誘導しキラルメモリーとして利用することで、固相光反応ではなし得ないこのような不斉反応の手法を開発できた。³⁾

このキラルメモリーは種々の反応に応用可能である。**1a** のキラル結晶 (結晶空間群 $P2_12_12_1$) から誘導したキラルメモリーと *t*-BuLi との S_NAr 反応では 2-位のメトキシ基を嵩高い *t*-Bu 基に置換することで安定な軸不斉化合物へと変換できた。このときの生成物の収率は 97 % であり、光学純度は 85 % ee であった。⁴⁾ さらに、リチウムアミドとの S_NAr 反応では、ラセミ体アミンを速度論的に分割することができた。例えば、ラセミ体の 2-メチルピロリジンと BuLi によりリチウムアミドとし、この溶液に **1a** の不斉結晶を加えて -20℃にて反応させた。5 倍等量のリチウムアミドを用いた場合には 85 % ee の 2-アミノ生成物を 99 % の収率で得ることができ、リチウムアミドを 2 倍等量まで減少させた場合でも、添加物を加えることにより、高い不斉収率を達成できた。

クマリンカルボン酸アミド **2** の不斉結晶 (結晶空間群

スキーム 1

スキーム 2

$P2_12_12_1$) を用いた場合にも種々の不斉反応に応用することができた (スキーム 2)。この基質は一重項励起状態ではラセミ化してしまうが三重項励起状態からはラセミ化することなく分子間 2 + 2 付加反応が進行する。メトキシプロペンやエチルビニルエーテルなどの電子豊富なアルケンのメタノール溶液に三重項増感剤としてベンゾフェノンを加え、-20℃にて **2** の不斉結晶を溶解して照射した。いずれのアルケンを用いた場合でも 97 ~ 99 % ee のシクロブタン体をほぼ定量的に得ることができた。⁵⁾

さらに、**2** のキラルメモリーを利用したイリドとの反応ではシクロプロパンを 97 % ee で合成し、ジクロロカルペンとの反応ではジヒドロフランの縮重した化合物を 90 % ee で不斉合成することに成功した。

以上のように、キラル結晶を利用した新しい絶対不斉合成手法を開発し、キラル結晶化により発現した不斉を均一系でのさまざまな反応を用いて生成物にキラル転写することに成功した。

文 献

- 1) M. Sakamoto, T. Iwamoto, N. Nono, M. Ando, W. Arai, T. Mino and T. Fujita: *J. Org. Chem.* **69**, 942 (2003).
- 2) M. Sakamoto, S. Kobaru, T. Mino and T. Fujita: *Chem. Commun.* 1002 (2004).
- 3) M. Sakamoto, A. Unosawa, S. Kobaru, A. Saito, Y. Kasashima, T. Mino and T. Fujita: *Angew. Chem.Int. Ed. Engl.*, **44**, 5523 (2005).
- 4) M. Sakamoto, A. Unosawa, S. Kobaru, K. Fujita, T. Mino and T. Fujita: *Chem. Commun.* 3586 (2007).
- 5) M. Sakamoto, M. Kato, Y. Aida, K. Fujita, T. Mino and T. Fujita: *J. Am. Chem. Soc.* **130**, 1132 (2008).