配向性有機分子の反応(II)

— 不斉場における立体選択性の制御 —

杉 本 豊 成*・谷 本 重 夫*

Reactions of Oriented Organic Molecules. (II)

— Control of Stereoselectivity in Chiral Environment. —

Toyonari SUGIMOTO * and Shigeo TANIMOTO *

This review describes stereoselective reactions of oriented prochiral substrates in the following chiral environment: (1) chiral molecular aggregates of electrolytes, micelles, bilayers and cholesteric liquid crystals, (2) chiral crystals and clathrate crystals, (3) chiral inclusion compounds of crown ethers, cyclic peptides and cyclodextrins, and (4) globular proteins of avidin and bovine serum albumin.

1. はじめに

キラルな化合物を得る不斉合成法としては、プロキラルな反応物質にキラル試剤を作用させる方法と、キラルな溶媒中でプロキラルな反応物質とアキラルな試剤を反応させる方法の二つが主なるものである¹⁾。ここ数年の間に、新しいキラル試剤が広汎に開発され、前者の方法により極めて高い光学純度の化合物が容易に得られるようになった。しかし、これらキラル試剤は比較的困難な多段階反応で始めて合成し得るもので、高価になり一般使用には未だしの感がある。一方、後者の方法には、たとえば2*R*, 3*R*-(+)-ジメトキシブタンや(-)-スパルティン等のイソトロピックなキラル溶媒を用いた不斉反応が古くから行われているが、極く稀なケースを除いて生成物の光学純度は極めて低い。これはイソトロピックなキラル溶媒分子の自由運動の拘束が不十分なために、これらが不斉誘導の遷移状態に十分関与していないことを示唆している。しかしながら、この方法は簡便であるため、現在もおおよび多くの興味もちつづけられている。最近とくに、電解質、界面活性剤あるいはコレステロールエステル等のキラル化合物(溶媒)に注目が集まっている。これらは分子集合体の状態で存在し、場合によってはキラルな結晶格子空間をもつ結晶を形成する。これらのアノトロピックなキラル(溶媒)分子の特別な配向によって構成される不斉場では、反応物質および

試剤の運動が拘束されるので反応の遷移状態に不斉場周辺のキラル源が強く関与することが予想される。上記の化合物以外にも、キラルなクラウンエーテル、環状ペプチド、シクロデキストリン等の包接化合物もそれぞれ立体選択反応の不斉場として利用される。さらに、アビジンあるいは牛血清アルブミン等の球状タンパク質のbinding domainは、極めて高度の不斉環境を有しており、不斉合成反応において高立体選択性が期待できる²⁾。これらについて以下に順を追って述べる。

2. 分子集合体の不斉場

2.1. 不斉電極反応 キラルな電解質の存在下プロキラルな反応物を陽極酸化あるいは陰極還元を行うと、生成物に不斉が誘導されることが知られている。とくに、キラルな第四級アンモニウム塩の電解質を用いるプロキラルケトンの不斉電極還元が活発に研究されている。代表的な2, 3の例を紹介しよう。4-メチルクマリン**1**を種々のアルカロイドを含むpH 5~6のメタノール水溶液中水銀陰極で還元すると、主生成物の二量体**2**以外にキラルなジヒドロクマリン**3**(最高の光学純度19%)が生成する³⁾。また、アセトフェノンの不斉還元はエフェドリンの電解質を用いて行われた⁴⁾。(+)エフェドリンの使用では光学純度4.6%の*S*- α -フェネチルアルコールが生成するが、(-)体の場合には逆に*R*体のアルコールが光学純度4.2%で得られた。このことより、キラル電解質の立体配置が反応の立体化学に影響することが示唆された。最近、Kariv, Miller, らはストリキニーネの存在下アセチルピリジン**4**の水銀陰極還元により2-および

* 京都大学化学研究所 ()

* Institute for Chemical Research, Kyoto University ()

4-置換ピリジエタノール **5** がそれぞれ 47.5, 40 % の高い光学純度で生成することを報告している⁵⁾。しかも、副生成物のピナコール **6** の生成量が少なく、**5** が 60~70 % の高収率で得られた。しかし、種々のアルカロイド電解質を用いても、3-置換体の **5** は光学不活性であった。この不斉誘導は、陰極表面上に吸着配向したキラル電解質の構成する不斉場内で、**4** が 2 電子還元されてキラルなカルバニオンを生成するのか、あるいは生成するカルバニオンはラセミ体であるが、キラル電解質からプロトンを奪う速度が両光学異性体のカルバニオン間で異なる、いずれかの機構により起こるものと考えられる(図1)。このケトンの不斉電極還元では、2-および4-置換体と3-置換体とで顕著な差が観察されることから、後者の機構により不斉誘導が起こるものと予想される。

ケトン以外にフェニルグリオキシル酸オキシム **7** の不斉電極還元⁶⁾の報告がある。生成するフェニルグリシン **8** の光学純度および立体配置が、使用する還元電位により著しく変化する。 $-0.950\text{ V (vs. SCE)}$ の電位で還元を行うと、光学純度 17 % の *R*-**8** が得られる。しかし、より高い電位の還元では **8** の光学純度が次第に低下

Fig. 1 Asymmetric electrochemical reduction (oxidation).

し、 -1.140 V では光学不活性になる。ところが、さらに高い電位ではまた不斉誘導が起こり、 -1.350 V で光学純度 11 % の *S*-**8** が生成する。

この研究はキラル電解質の種類および立体配置以外に、電極電位もまた不斉電極還元⁷⁾の立体化学に影響を及ぼすことを示唆しており、この反応の不斉誘導の機構がいかに複雑であるかが伺われる。今のところ、この反応の不斉誘導は前述のケトンの場合と相違して、**7** からキラルカルバニオンの生成により起こるものと考えられている。

2.2. 不斉修飾電極 電極表面上に吸着配向したキラル電解質の構成する不斉場は、プロキラルな反応物の不斉面を十分に区別するほどに構造が堅固でないために、高い立体選択性が得られないものと考えられる。そこで、キラルな物質を共有結合でもって直接電極表面上に固定した不斉修飾電極を合成し、これを用いて不斉電極反応が試みられた(図1)。グラファイトの表面を高温下で空気酸化によりカルボン酸とし、*S*-あるいは*R*-フェニルアラニンメチルエステル (PheM) と反応させて不斉修飾電極(*S*-および*R*-CelPheM)を合成した。この電極を陰極にし、4-アセチルピリジンおよびフェニルグリオキシル酸エチルエステルの還元を行ったところ、予期に反していずれの場合も生成物の光学純度は 10 % 以下の低い値を示した⁷⁾。また、*p*-トリルメチルスルフィドの酸化においてもスルホキシドの光学純度は 2.5 % であった。このスルフィドの不斉酸化は、また(一)無水カンフェー酸で修飾した DSA (酸化タンタルと酸化イリジウムの混合物)あるいは酸化スズ電極で試みられたが、この場合

にもスルホキシドの光学純度は0.3~1.4%と低い⁸⁾。

2.3. キラルミセルおよび二分子膜 キラルな界面活性剤を臨界ミセル濃度 (c.m.c., 通常 $10^{-4} \sim 10^{-3}$ M) 以上水に溶解すると, 各界面活性剤の親水性基は水の方に向け, 一方, 疎水性基は水から遠ざかるようにして会合する。このキラルミセルと呼ばれる分子集合体の界面領域もしくは疎水性内部が, 反応の不斉場として利用される。とくに, このキラルミセルの触媒作用によるエステルの立体特異的な加水分解反応の研究は精力的に行われている。この内容については, 筆者らが他のところで紹介したので⁹⁾, 本稿では割愛させていただく。ここでは, 有機合成上有用と思われるプロキラルな反応物の不斉合成反応についてのみ紹介をする。

Goldberg らは, 光学純粋なカチオン性界面活性剤 **9** から生成するキラルなミセル (c.m.c. = $4.3 \pm 0.1 \times 10^{-3}$ M, 25°C) の界面不斉場において, アルキルフェニルケトンの NaBH_4 による不斉還元を試みている¹⁰⁾。得られたアルコール生成物の光学純度は最高2%である。

R-(+)-9

筆者らもステロイド系の界面活性剤であるコール酸ナトリウム塩 **10** のミセル (c.m.c. = 8×10^{-3} M, 20°C) の疎水性不斉場で, 同様な芳香族ケトンの不斉還元を検討した¹¹⁾。このミセルは **10** の2~4個の会合体から成り立っており, 会合数がほぼ100に近い通常のミセルと構造を著しく異にしている。**10** の構造式から明らかであるが, ステロイド骨格の α 側にOH基が集まっており, 一方, β 側はメチレンおよびメチル基より成る疎水性の壁をも

Fig. 2

っている。ミセルを形成する際には各 **10** の α , β 側がそれぞれ水に対して外と内側に配向して会合する。図2は会合数が2, 4および5 (0.15 Mの食塩添加の際生成する) のミセル構造の模式図を示す。芳香族ケトンを含む水に不溶な反応物質はこのミセルのキラルな疎水性内部に取り込まれるために, 反応後の生成物に不斉誘導が可能となる。表1は芳香族ケトンの不斉還元の結果をまとめて示してある。アルキルフェニルケトンの還元ではアルコールに不斉が全く誘導されないが, ナフチルケトンからは低光学純度 (<2%) ながらキラルなアルコールが生成する。また, ナフチルアルコールの光学純度

Table 1 Asymmetric reduction of aromatic ketones with NaBH_4 in the sodium cholate **10** micelles at 20°C .

Aromatic ketone ^{a)}	[NaC]/ [Ketone] ^{b)}	Alcohol	
		Optical purity (%)	Configuration
Acetophenone	20~160	0	—
Isobutyrophenone	20~160	0	—
<i>t</i> -Butyl phenyl ketone	20~160	0	—
1-Acetonaphthone	20	1.2	<i>S</i>
	40	1.7	<i>S</i>
	80	1.7	<i>S</i>
	80 ^{c)}	0	—
	80 ^{d)}	0.8	<i>S</i>
2-Acetonaphthone	40 ^{e)}	1.1	<i>S</i>
	80 ^{e)}	1.1	<i>S</i>
	20	0.8	<i>S</i>
	40	1.2	<i>S</i>
	80	1.2	<i>S</i>

a) [Aromatic ketone] = 5.0 mM. [NaBH₄] = 0.01 M. b) Molar ratio

c) Methanol. d) Phenylcyclohexane (5.0 mM) was added. e) NaCl

(0.15 M) was added.

もミセルの会合数の増大に伴い低下することより、ミセルの疎水性取り込み場と芳香族ケトンのアリアル基との幾何学的なフィットが不斉誘導に重要な寄与をしていることが明らかとなった。

また、土井内、箕浦は水溶液中でラメラ型の二分子膜構造を形成するレシチン **11** エマルジョン中において種々のケトンの還元を行い、低光学純度のキラルなアルコールを得ている¹²⁾。彼らはベンゼン中 **11** の逆ミセルの不斉場を利用した不斉共重合反応についても考察している¹³⁾。スチレンとマレイン酸、スチレンと無水マレイン酸、インデンと無水マレイン酸そしてインデンとアクリル酸との共重合系より生成する各ポリマーに不斉が誘導される。これらの共重合系では極性モノマーであるマレイン

酸、無水マレイン酸およびアクリル酸が **11** の逆ミセル内の親水場に取り込まれ、ミセル界面付近の不斉場でスチレンあるいはインデンとの共重合の際に立体的規制が与えられるのであろう。

太垣らはチアゾリウムイオンを親水基にもつキラルな界面活性剤 **12** および **13** を合成し、これらの界面活性剤より生成するキラルミセルを不斉場かつ触媒とするベンズアルデヒドの不斉ベンゾイン縮合を検討した¹⁴⁾。**13** のミセルを使用すると、低収率ながら光学純度35%のベンゾインが得られた。

2.4. コレステリック液晶 コレステロールのエステル誘導体には、結晶と溶液状態との間にスメティック (smetic)、ネマティック (nematic) そしてコレステリック

(cholesteric) 液晶相と呼ばれる状態が存在する (図3)。スメティック相はエステル分子が層の長軸方向に、しかも層の面に垂直に整然と配列した状態にある。ネマティック相は層状構造をとってはいないが、エステル分子はやはり平行に配列している。また、コレステリック層は個々の層がネマティック相の状態にあり、しかも各ネマティック相は右巻きの捩れ軸方向に沿って変化するヘリックス構造をしている。この液晶相では反応分子が容易にネマティック層間の不斉な環境内に取り込まれるため、この反応場を用いて不斉反応を行うことができる。

最初に、コレステロール-*p*-ニトロベンゾエートのコレステリック液晶相 (200°C) で、*r*-メチルアリル-*p*-トリルエーテル **14** の2-(α -メチルアリル)-4-メチルフェノール **15** への不斉オルト Claisen 転位反応が行われた¹⁵⁾。5%の **14** を含むエステルを200°Cに加熱する

と、**15** は光学活性を示す。ところが、30%の **14** を含む溶液 (この場合にもコレステリック液晶相が形成されている) を同様に処理すると、**15** は光学不活性となる。このことは反応分子の濃度が増大すると、液晶相内における反応分子の配向性が悪くなり、液晶相と反応分子とのジアステレオメリックな相互作用が十分に働かないこ

とを示唆している。50%の15を含む溶液はもはやコレステリック液晶相を形成しないが、この場合にも不斉誘導は起こらない。

また、コレステロールベンゾエートのコレステリック液晶相でのエチルフェニルマロン酸16の立体選択的な脱炭酸反応が調べられている¹⁶⁾。16の10モル%のエス

テル溶液を160°Cで2時間加熱すると、光学純度18%のR-2-フェニル酪酸17が80%の収率で生成する。この反応をボルニルアセテート等のイソトロピックなキラル溶媒中で行っても生成物に不斉は誘導されない。

最近、コレステリック液晶相はスルホキンド両光学異性体間の熱平衡をシフトさせることが報告された¹⁷⁾。この方法を用いてラセミ体のスルホキンドから、最高9%の光学純度が与えられた。この研究に使用されたコレステロールエステルは、すべて右巻ヘリックスのコレステリック液晶相を形成することが知られているが、エステルの種類によりスルホキンドの熱平衡混合物は、RまたはSの光学異性体を過剰に含んでいた。このコレステリック液晶相での反応の立体化学は、液晶相のマクロな構造により支配されているのではなく、むしろこの不斉な液晶内に取り込まれた反応分子と周辺の局所的なキラル溶媒分子とのジアステレオメリックな相互作用に基づいて決定されている。

コレステリック液晶相を用いた不斉反応は、熱反応に限られたものではなく、種々の光化学反応も行われた。代表的な例を下に示したが、いずれの場合も生成物の光学純度は極めて低い。

2.5. キラル結晶およびキラル包接結晶 溶液や熔融状態ではアキラルな分子もしくは素速くラセミ化するキラル分子も、結晶状態でキラルな配向をすることがある。このキラル結晶に反応試剤を作用させるか、あるい

は光二量化反応を行うとキラルな生成物が合成される。この不斉合成は、外部的な不斉要因がなくともキラル化合物を得ることができるため絶対不斉合成と呼ばれ、地球上における不斉の発生と増殖の一因と考えられている²⁰⁾。

ベンジル18はキラルな単結晶を生成する。2個のカルボニル基のジアステレオ面の存在により、還元反応を行うとキラルなベンゾイン19の生成が予期されたが、実際にはラセミ体が得られた²¹⁾。メタンスルフィン酸20は溶液中プロトンの素早い分子内移動によりラセミ体として存在するが、結晶状態ではRあるいはSの光学異性体のみからなる単結晶として単離することができる。そ

それぞれのキラル単結晶をジアゾメタンと反応させ、ラセミ化が不可能なメチルエステル **21** としたところ、いずれのエステルもラセミ体であった²²⁾。

4,4'-ジメチルカルコン **22** のキラル単結晶と臭素との反応が、キラル結晶を利用した不斉合成の最初の成功例であった²³⁾。(−)-2*S*, 3*S* の立体配置をもつジブロミド **23** が6~25%の光学純度で得られた。塩素あるいはヨードクロリドとの反応においても、キラルなジハライドが生成した。**22** 以外の他のオレフィンおよびジエンのキラル単結晶とハロゲンとの反応が検討されたが、下

のジエン **24** のジブロム付加体以外は生成物に不斉が誘導されなかった。

また、オレフィンあるいはジエンのキラル単結晶に光を照射すると、キラルなシクロブタンやシクロブタンポリマーが生成する。たとえば、**24** とこれのチオフェン類縁体 **25** とから生成する混合単結晶 (**24/25**=7) の光照

射により、キラルなシクロブタン **26** が得られる²⁴⁾。種々の条件のもとで作られたいずれの単結晶からも、立体配置の変化が見られるが **26** は常に光学活性を示した。最近になり、このタイプの混合単結晶の光二量化反応において、シクロブタン生成物の光学純度が70%にも達する例が見出されている。この反応の不斉誘導は、励起状態にある **25** のジエン骨格が歪んだ構造をとるために、上と下の面に存在する **24** との両シクロ付加の間で、

ジアステレオメリックな遷移状態のエネルギー差が生じるために起こるものと考えられる。類似の不斉光二量化反応は、ベンゼン-1,4-ジアクリル酸エステル(**27**, **28**)

のキラル単結晶でも起こる²⁵⁾。*S*-(+)-*sec*-ブチルエステル **27** のキラル単結晶の光照射により、二量体、三量体およびポリマーが得られるが、いずれの生成物も光学の純粋であった。*R*-(−)-光学対掌体のエステル **27** から、逆の立体配置をもつ光学の純粋なシクロブタン誘導体が生成する。キラルな *sec*-ブチル基はキラル単結晶の生成を助長するのに使われており、単結晶自体のキラリティーが不斉誘導をもたらしている。このことは、*S*-

(+)-*sec*-ブチルエステル **28** のキラル単結晶の光照射により、キラルなシクロブタンエステルが生成するが、このものからキラルな *sec*-ブチル基を取り除くとラセミ体のシクロブタンカルボン酸になる。**28** の単結晶のモノマー配向状態と異なり、この単結晶では各 **28** モノマーが図4に示されている配向をとっているために、ジアステレオメリックなシクロブタンがほぼ等量生成したものと推定される。

また、コレイン酸²⁶⁾、尿素²⁷⁾ およびトリ-O-チモチド²⁸⁾等の化合物もキラルな結晶を生成する。しかし、上述のキラル単結晶と異なり、これらの結晶は種々の化合物をゲストとして包接することができるので、古くからラセミ体の光学分割に利用されている。ところが、最近 Farina らはこのキラル包接結晶内でアキラルなモノマーの不斉重合反応を行っている²⁹⁾。*R*-(−)-*trans*, *anti*, *trans*, *anti*, *trans*-パーヒドロトリフェニレン

Fig. 4

29と *trans*-1,3-ペンタジエンとより生成する包接結晶に γ 線を照射すると, *isotactic* でしかもキラルな *trans*-1,4-ペンタジエンポリマーが得られた。S-(+)-光学対掌体の 29 を使用すると, 逆の立体配置をもつポリマーが生成した。同様な1,3-ペンタジエンの不斉重合

反応は, デオキシコール酸 30 のキラルな包接結晶内でも検討された³⁰⁾。宮田, 竹本は 30 の包接結晶内で 2-メチルペンタジエンの重合反応を行い, 極めて高い旋光度 $[\alpha]^{26}_D = +250^\circ$ (*o*-ジクロロベンゼン) を有するキラルなポリマーを得ている³¹⁾。

3. 不斉場を有する低分子および高分子化合物

3.1. キラルなクラウンエーテルおよび環状ペプチド

キラルなクラウンエーテルおよび環状ペプチドは, 次章で紹介するシクロデキストリンと共に不斉孔を有する低分子化合物としてよく知られており, ラセミ体化合物の不斉識別, 立体特異的な加水分解反応あるいは不斉合成反応に用いられている。詳細な解説がいろいろなところで取り上げられているので, ここでは簡単に紹介する。Cram らは軸不斉をもつクラウンエーテル *S,S*-31 を用いて, 光学対掌体アミノ酸の不斉識別を検討し, 最高 18:1 の比率で一方の光学対掌体を選択的に錯化しうたことを認めている³²⁾。また, Stoddart らは, L-(+)-酒石酸から合成した 32 が L と D 光学対掌体のアミノ酸とで錯化能力が異なることを見出ししている³³⁾。クラウンエーテルと類似の構造および機能を有する環状ペプチド 33 も, 同様に立体特異的な錯化能力を示す³⁴⁾。

最近に, Lehn らはチオール基をもつ 32 の触媒による D-および L-アミノ酸エステル加水分解反応を行い, このキラルクラウンエーテルが加速性 ($\sim 10^4$ 倍) および比較的高い立体特異性 [$k(L)/k(D) = 50 \sim 90$] を示すことを観察している³⁵⁾。しかし, 両効果とも生体の加水分解酵素のそれと比較すると劣っており, かつ途中で生成するチオアセチル中間体がチオール基に再生されな

いなど, **32** が加水分解酵素に匹敵する触媒系であるとはいい難い。

最近まで、キラルクラウンエーテルを利用する不斉合成反応の研究はほとんど見当らなかったが、Kelloggらは1,4-ジヒドロピリジン環をもつキラルクラウンエーテル**34**を合成し、 Mg^{2+} イオンの存在下**34**による芳香族ケトンの不斉還元を報告している³⁶⁾。アルコールが比較的好収率で得られ、64~86%の高い光学純度を示した。この不斉誘導の機構については今後の研究を待たねばならないが、一応クラウンエーテルの不斉孔に取り込まれた Mg^{2+} イオンがケトンと錯体を形成し、**34**のジヒドロピリジン環の4位の水素が立体選択的にカルボニル炭素を攻撃するものと推定されている。

3.2. シクロデキストリン

シクロデキストリン(CD)孔は疎水性の不斉場であり、疎水性化合物のラセミ体のうち一方の光学異性体をより優先的に包接する。エステル、アルコール、カルボン酸、スルホキシド、スルフィン酸エステル、ホスフィン酸エステルおよびチオ

エステル等の光学分割が検討され、70%におよぶ高い光学純度をもつ光学異性体の単離にも成功している⁹⁾。

CDはまた不斉孔の周辺に触媒基として作用可能な水酸基を有しているので、 α -キモトリプシン加水分解酵素との構造類似性によりエステル加水分解反応の触媒効果が検討された。無修飾CDは大きな加速効果を示さないが、水酸基を他の官能基で置換した種々の修飾CDでは著しい効果が観測されている。また、 α -CD触媒による**35**の加水分解において、両光学異性体間で著しい速度の差 $[k(R)/k(S) \geq 210]$ ³⁷⁾が認められている以外、一般にCDは高い立体特異性を示さない。

不斉合成については、以前に α -CD存在下ベンズアルデヒドと青酸との反応からキラルなマンデロニトリルの合成が報告されている³⁸⁾。しかし、生成物の光学純度は極めて低い。筆者らも β -CD孔で芳香族ケトンの $NaBH_4$ および酸化還元酵素の補酵素NADHのアキラルなモデル化合物**36**による不斉還元を行い、 $NaBH_4$ 還元では最高10%、**36**による還元では6%の低光学純度のアルコールを得ている(表2)³⁹⁾。

以上の研究により、CDの不斉孔はラセミ体化合物の光学分割、立体特異的加水分解および不斉合成反応を行

Table 2 Asymmetric reduction of aryl trifluoromethyl ketones with **36** and $NaBH_4$ in β -cyclodextrin.

Ketone ^{a)}	Reducing agent ^{b)}	Alcohol		
		$[\alpha]_D^{25}$	Optical purity (%)	Config.
PhCOCF ₃	36	-0.62	3.7	R
1-NaphCOCF ₃	36	-0.20	1.1	R
2-NaphCOCF ₃	36	-1.88	5.8	R
PhCOCF ₃	$NaBH_4$	—	—	—
1-NaphCOCF ₃	$NaBH_4$	+0.48	2.6	S
2-NaphCOCF ₃	$NaBH_4$	+3.23	10.0	S

^{a)} [Ketone] = 5.0 mM, [β -Cyclodextrin] = 0.05 M. ^{b)} [**36**] = 25 mM, [$NaBH_4$] = 10 mM.

う上で、望ましい不斉場を提供しているとはいえない。このことは、CDが対称性の高いグルコース環状構造により構成されているために、孔全体としては不斉反応に不都合な不斉環境になっていることと主に関係があるのかもしれない。

3.3. 球状タンパク質 タンパク質は高いキラリティーの不斉場を有しており、これを不斉合成反応に利用することについては最近特に注目を集めている。その先駆的な研究となったのは、赤堀らのキラル絹繊維ロイソノパラジウム錯体触媒によるオレフィンの不斉水素化反応である⁴⁰⁾。 α -アセトアミドアクリル酸 **37** 誘導体の水素化反応により、キラルなアミノ酸が30~70%の比較的高い光学純度で与えられた。最近、Whitesidesらは、球状タンパク質アビジンの binding domain 内に取り込まれたロジウム錯体 **38** が、**37** の水素化反応の不斉触媒として働くことを認めている⁴¹⁾。この場合、生成物 *N*-アセチルアラニン **39** の光学純度は約40%である。このタンパク質はビオチンを binding domain 内に取り込むことが知られているので、**38** のビオチン部分はこのアキラルなロジウム錯体を binding domain の不斉場に停泊させる錨の役目をしていることになる。このように球状タンパク質の binding domain を不斉の反応場を利用した他の研究として、筆者らの行った牛血清アルブミン(BSA)存在下での芳香族ケトンの不斉還元⁴²⁾、芳香族スルフィドおよびスルホキシドの不斉酸化⁴³⁾について紹介する。BSAは生体内でホルモン、脂肪酸および薬物等の

疎水性物質の輸送を担っているタンパク質である。最近になりこのタンパク質の小角散乱X線解析が行われ、3個の main binding domain の存在が認められた(図5)。以上の事実により、これらの domain は疎水性の不斉場を構成しており、不斉合成反応を行う上で好都合な反応場となりうるものと期待される。事実、疎水性の芳香族ケトンの NaBH_4 還元により、主に *R* 体のアルコールが20~80%の高い光学純度で得られた(表3)。BSA濃度変化によるアルコールの光学純度を検討したところ、ケトンの1/3モル当量のBSA濃度において最大の光学純度が得られることが判明した。従って、この濃度ではすべてのケトン分子が3個の domain 内に取り込まれており、これらの不斉場内で不斉還元が起こることが示唆

Table 3 Optical purities of alcohols obtained from the reduction of aromatic ketones with NaBH_4 in a 0.01 M borate buffer solution (pH 9.2) containing BSA at 25°C.

Aromatic ketone ^{a)}	Alcohol ^{b)}		
	$[\alpha]_D^{25}$ (c, solvent)	Optical purity (%)	Configuration
(a) Acetophenone	+20.3 (0.4, methanol)	45	<i>R</i>
(b) Trifluoroacetophenone	+5.4 (1.2, benzene)	36	<i>S</i>
(c) Propiophenone	+25.4 (0.8, ethanol)	78	<i>R</i>
(d) <i>n</i> -Butyophenone	+9.3 (0.4, benzene)	27	<i>R</i>
(e) Isobutyrophenone	+31.8 (0.8, ether)	66	<i>R</i>
(f) Valerophenone	-4.4 (0.5, benzene)	14	<i>S</i>
(g) <i>tert</i> -Butyl phenyl ketone	+7.6 (1.2, ether)	21	<i>R</i>
(h) 1-Acetonaphthone	+50.3 (0.5, ethanol)	67	<i>R</i>
(i) 1-Trifluoroacetophenone	-3.0 (1.7, chloroform)	16	<i>R</i>
(j) 2-Acetonaphthone	+27.0 (1.3, ethanol)	65	<i>R</i>
(k) 2-Trifluoroacetophenone	+12.5 (0.8, chloroform)	39	<i>S</i>
(l) 2-Acetylphenanthrene	+27.5 (0.3, chloroform)	21	<i>R</i>
(m) 3-Acetylphenanthrene	+15.9 (0.8, chloroform)	20	<i>R</i>

^{a)} [Aromatic ketone]=5.0 mM, $[\text{NaBH}_4]$ =0.01 M. ^{b)} Maximum values were obtained at the use of [BSA]=1.5~1.7 mM.

Fig. 5

される。ところが、ケトン分子がすべてのdomain内に取り込まれないでフリーでいるものも(上記のBSA濃度以下)、またキラルなアルコールに還元される。このdomain外での不斉還元は、BSAと BH_4^- とから生成する $\text{BSA} \cdot \text{BH}_4^-$ イオンペアあるいは $\text{BSA} \cdot \text{BH}_3^-$ 等のキラル還元剤を介して起こるものと推定される。

この不斉還元の特長として、立体選択性が溶液のpHにより著しく変化する。たとえば、トリフルオロアセトフェノンの NaBH_3CN 還元をpH 3~11の範囲で行い、各pHで生成するアルコールの光学純度を調べると、pH 9以上では最も高い一定の光学純度が得られるが、pHを9より4に下げると従って光学純度は徐々に低下する。特に、pH 7~9および3~4付近において顕著な変化が観察されるが、これはBSA特有の可逆的な構造変化(それぞれの構造変化は、B-NおよびN-F転位と呼ばれており、BSAがpH 9以上ではB形、7~4の範囲ではN形、そして3以下ではF形の構造を有していることを意味している)とよく対応している。BSAのB形構造がケトンの不斉還元望ましい不斉場を提供していることになる。この方法は、最も高い光学純度のキラルアルコールを合成するのにケトンとはほぼ当量量のBSAを使用する必要性を有しているが、これもBSAの再使用が可能によりカバーできるため合成的に利用される。

次に芳香族スルフィドおよびスルホキシドの不斉酸化について述べよう。従来までのキラルな酸化剤を用いる方法では高い光学純度のスルホキシドを得ることが困難であったが、BSA domainの不斉場を利用することにより初めて可能ならしめた点において注目すべきである。芳香族スルフィドの NaIO_4 酸化により、表4に示してある光学純度のスルホキシドが得られた。特に、フェニルイソプロピル-(81%)およびフェニル-*t*-ブチルスルホキシド(75%)は、極めて高い光学純度を示した。アルキルベンジルスルホキシド以外の他のスルホキシドの光学純度も20~50%であり、従来までの方法(最高の光学純度10%)では到底得られない値である。表4から明らかなように、アルキルフェニルスルフィドとアル

キル-*p*-トリルスルフィドの酸化により得られる両者のスルホキシドで、光学純度および立体配置に大きな変化が見られる。このように反応点の硫黄から遠距離位にあるメチル基が、立体選択性に強く影響を及ぼすようなことは、キラル酸化剤による不斉酸化反応であり例を見ない。また、前述のケトン還元の場合と同様、スルホキシドの光学純度そして立体配置も溶液のpHに依存しており、特にpH 8~9および5~6付近において顕著な変化が観察された。

酸化剤を NaIO_4 から H_2O_2 に代えて、たとえばフェニルイソプロピルスルフィド40を酸化すると、スルホン生成の増大に伴ないスルホキシド41の光学純度が上昇した(図6)。41の収率が47%の時には、93%(*R*)の光学純度が与えられた。このことは、BSA domainの不

Fig. 6 Time-dependent optical yield change of phenyl isopropyl sulfoxide 41; (○) ρ: yield % of 41 and (●) O.P.: optical purity of *R*-41.

Table 4 Asymmetric oxidation of aromatic sulfides with NaIO₄ in a 0.05 M borate buffer solution (pH 9.2) containing BSA at 25°C.

	Aromatic sulfide ^{a)} R ¹ -S-R ²		Chemical yield (%)	Aromatic sulfoxide R ¹ S(:O)R ²		
	R ¹	R ²		[α] _D ²⁵ /° (c, solvent)	Optical purity (%)	Config.
(a)	Ph	Me	47	+11.9 (0.8, CHCl ₃)	7	R
(b)	Ph	Et	58	+51.0 (1.7, EtOH)	29	R
(c)	Ph	Pr ⁱ	78	+137.6 (1.6, Me ₂ CO)	81	R
(d)	Ph	Bu ⁿ	87	+64.4 (2.0, EtOH)	36	R
(e)	Ph	Bu ⁱ	86	-52.2 (2.0, EtOH)	22	S
(f)	Ph	Bu ^t	86	+135.3 (2.0, EtOH)	75	R
(g)	Ph	C ₆ H ₄ Me- <i>p</i>	29	-7.6 (0.8, EtOH)	28	S
(h)	Ph	PhCH ₂	52	+124.4 (1.4, Me ₂ CO)	49	R
(i)	C ₆ H ₄ Me- <i>p</i>	Me	52	+8.3 (1.0, EtOH)	6	R
(j)	C ₆ H ₄ Me- <i>p</i>	Et	69	-61.4 (1.5, EtOH)	35	S
(k)	C ₆ H ₄ Me- <i>p</i>	Pr ⁱ	82	-60.6 (1.9, EtOH)	34	S
(l)	C ₆ H ₄ Me- <i>p</i>	Bu ⁿ	86	-96.7 (2.1, Me ₂ CO)	52	S
(m)	C ₆ H ₄ Me- <i>p</i>	Bu ^t	64	+66.4 (1.6, EtOH)	35	R
(n)	C ₆ H ₄ Me- <i>p</i>	PhCH ₂	50	+99.7 (1.4, Me ₂ CO)	40	R
(o)	PhCH ₂	Me	54	+2.7 (1.0, EtOH)	2	S
(p)	PhCH ₂	Et	27	-10.5 (0.6, CHCl ₃)	10	S
(q)	PhCH ₂	Pr ⁿ	67	+2.4 (1.5, EtOH)	4	S
(r)	PhCH ₂	Bu ⁿ	60	-1.6 (1.5, CHCl ₃)	1	S
(s)	PhCH ₂	Bu ^t	77	+15.2 (1.9, EtOH)	5	R
(t)	PhCH ₂	<i>p</i> -Bu ^t C ₆ H ₄	43	+22.3 (1.5, Me ₂ CO)	10	R

^{a)} [Aromatic sulfide]=5.0 mM, [NaIO₄]=25.0 mM, and [BSA]=1.5~1.7 mM.**Table 5** Stereoselective oxidation of aromatic sulfides and the racemic sulfoxides with H₂O₂ in a 0.05 M borate buffer solution (pH 9.2) containing BSA at 25°C.

	Aromatic sulfoxide R ¹ S(:O)R ²		Sulfide oxidation ^{a)}			Kinetic resolution of racemic sulfoxide ^{b)}	
	R ¹	R ²	Isolated yield (%)	Optical purity (%)	Config.	Optical purity ^{c)} (%)	Config.
(a)	Ph	Pr ⁱ	78	62	R	18	R
(b)	Ph	Bu ⁿ	82	65	R	16	R
(c)	Ph	Bu ⁱ	90	65	R	33	R
(d)	Ph	Bu ^t	65	45	R	5	R
(e)	Ph	PhCH ₂	35	71	R	21	R
(f)	C ₆ H ₄ Me- <i>p</i>	Pr ⁱ	73	1	R	6	S
(g)	C ₆ H ₄ Me- <i>p</i>	Bu ⁿ	79	16	R	4	S
(h)	C ₆ H ₄ Me- <i>p</i>	Bu ^t	65	12	R	1	S
(i)	C ₆ H ₄ Me- <i>p</i>	PhCH ₂	31	73	R	17	R

^{a)} [Sulfide]=5.0 mM, [H₂O₂]=0.025 M, and [BSA]=1.5~1.7 mM. ^{b)} [Sulfoxide]=5.0 mM, [H₂O₂]=0.05 M, and [BSA]=1.5~1.7 mM. ^{c)} At about 50 % completion of oxidation.

斉場で40の立体選択的酸化によるR体-41のmajor成、およびminorなS体-41の立体特異的酸化とが同時に起こっていることを示唆する。事実、このdomain内でラセミ体のスルホキシドの一部分を H_2O_2 で酸化すると、残存するスルホキシドは光学活性を示す。表5は比較を容易にするために、約50%酸化した時のスルホキシドの光学純度(1~33%)を示している。この表で、アルキルフェニルスルホキシドとアルキル-*p*-トリルスルホキシド両者の酸化は、異った立体特異性を示す点が注目される。つまり、前者ではS体、後者ではR体のスルホキシドが他方の光学異性体より速く酸化されて、それぞれRおよびS体のスルホキシドが残存する。なお、表5にはスルフィドの H_2O_2 酸化により生成するスルホキシド(スルホンの生成量は5%以下)の光学純度の結果も合わせて示している。 $NaIO_4$ 酸化に比べると立体選択性の点では大差がないが、すべてRの立体配置をもつスルホキシドが過剰に得られる利点がある。

以上の事実により、図5の結果が容易に理解されよう。また、フェニルイソブチルスルフィドやフェニル-*n*-ブチルスルフィドの H_2O_2 による二段階酸化により、極めて高い光学純度のスルホキシドを合成することが予期されるが、事実いずれの場合にも光学純度約90%のスルホキシドが45%の収率で得られた。一方、*p*-トリルスルフィドの二段階酸化は、スルホキシドの光学純度を低下させる傾向にあるが、このことも表5の結果より理解される。

BSA domainの不斉場を利用することにより、スルフィドを酸化する菌体、たとえば *Aspergillus niger*, *Rhizopus arrhizus* あるいは *Rhizopus stolonifer* 等の示す光学純度(ほぼ100%)に匹敵する値を得ることが可能となった。この方法には多量のBSAの使用およびBSA自体の酸化等の問題点はあるが、高い光学純度の芳香族スルホキシドの少量合成に有効である。

ここで紹介した絹フィブロイン、アビジンおよびBSA以外のタンパク質も、種々の不斉合成の不斉場として利用することができ、かつ高立体選択性が見出されるものと予想される。さらに、最近になり Kaiser らは α -キモトリプシンあるいはパパインの加水分解酵素より酸化還元酵素類似体の合成に成功しており⁴⁴⁾、より安価な球状タンパク質を出発原料にして、補助的な修飾により酵素と類似の機能——高度の触媒性と立体選択性——を発揮する人工酵素の合成も近い将来に可能となろう。

4. おわりに

以上、有機合成化学的立場より配向性有機分子の立体

選択的反応について紹介した。生物の世界ではすでに、酵素の有する高度に組織化された不斉な活性部位に基質および試剤(補酵素)を取り入れ、これらの運動を拘束しまた位置関係を固定することによって高立体選択性が達成されている。今後は酵素なみの高度の不斉環境を有し、かつ反応分子を思い通りに固定および配向させることができるような不斉場の開発に、研究の指標が置かれるであろう。読者諸賢が本稿によって、新しい方法論の端緒を万一つかまれたとすれば、筆者らの望外の喜びとするところである。また、筆者らの浅学のため、研究例の見落としあるいは理解の不行届があると思われるが、ご批判、ご教示いただければ幸甚である。最後に、筆者らの行った研究は、岡野正彌教授、馬場直道博士をはじめ、小久保利雄、宮崎仁誠、松村泰男、今西保の諸氏の協力により成されたものであり、付記して心から謝意を表わしたい。また、ご指導、ご鞭撻を日頃いただいている京都大学工学部吉田善一教授に深甚の謝意を表する。

(昭和55年4月3日受理)

文 献

- 1) J.D. Morrison, H.S. Mosher, "Asymmetric Organic Reactions," Prentice-Hall, Englewood Cliffs, N.J., 1971; J.W. Scott, D. Valentine, Jr., *Science*, **184**, 943 (1974); D. Valentine, Jr., J.W. Scott, *Synthesis*, **1978**, 329
- 2) T. Sugimoto, N. Baba, *Isr. J. Chem.*, **18**, 214 (1979)
- 3) R.N. Gourley, J. Grimshaw, P.G. Millar, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1967**, 1278
- 4) L. Horner, D. Degner, *Tetrahedron Lett.*, **1968**, 5889
- 5) J. Kopilov, E. Kariv, L.L. Miller, *J. Am. Chem. Soc.*, **99**, 3450 (1977)
- 6) M. Jubault, E. Raoult, J. Armand, L. Boulares, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1977**, 250; M. Jubault, E. Raoult, D. Peltier, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1979**, 232
- 7) B.F. Watkins, J.R. Behling, E. Kariv, L.L. Miller, *J. Am. Chem. Soc.*, **97**, 3549 (1975); B. E. Firth, L.L. Miller, M. Mitani, T. Rogers, J. Lennox, R.W. Murray, *ibid.*, **98**, 8271 (1976)
- 8) B.E. Firth, L.L. Miller, *J. Am. Chem. Soc.*, **98**, 8272 (1976)
- 9) 杉本豊成, 表面, **17**, 12 (1979)
- 10) S.I. Goldberg, N. Baba, R.L. Green, R. Pandian, J. Stowers, R.B. Dunlap, *J. Am. Chem. Soc.*, **100**, 6768 (1978)
- 11) T. Sugimoto, Y. Matsumura, T. Imanishi, S. Tanimoto, M. Okano, *Tetrahedron Lett.*, **1978**, 3431

- 12) T. Doiuchi, Y. Minoura, *Isr. J. Chem.*, **15**, 84 (1976/77)
- 13) T. Doiuchi, Y. Minoura, *Macromolecules*, **10**, 260 (1977); **11**, 270, 483 (1978); T. Doiuchi, K. Kubouchi, Y. Minoura, *ibid.*, **10**, 1208 (1977)
- 14) 田村, 倉島, 青島, 矢野, 太垣, 日本化学会第34春季年会予稿集II, p 577, 1976
- 15) F. D. Saeva, P. E. Sharpe, G. R. Olin, *J. Am. Chem. Soc.*, **97**, 204 (1975)
- 16) L. Verbit, T. R. Halbert, R. B. Patterson, *J. Org. Chem.*, **40**, 1649 (1975)
- 17) W. H. Pirkle, P. L. Rinaldi, *J. Am. Chem. Soc.*, **99**, 3510 (1977)
- 18) M. Nakazaki, K. Yamamoto, K. Fujiwara, *Chemistry Lett.*, **1978**, 863
- 19) C. Eskenazi, J. F. Nicoud, H. B. Kagan, *J. Org. Chem.*, **44**, 995 (1979)
- 20) B. S. Green, M. Lahav, *J. Mol. Evol.*, **6**, 99 (1975); B. S. Green, L. Lahav, D. Rabinovich, *Acc. Chem. Res.*, **12**, 191 (1979)
- 21) D. Y. Curtin, A. R. Stein, *Can. J. Chem.*, **47**, 3637 (1969)
- 22) K. Seff, E. G. Heidner, M. Meyers, K. N. Trueblood, *Acta Crystallogr., Sect. B*, **25**, 350 (1969)
- 23) K. Penzien, G. M. J. Schmidt, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, **8**, 608 (1969)
- 24) A. Elgavi, B. S. Green, G. M. J. Schmidt, *J. Am. Chem. Soc.*, **95**, 2058 (1973)
- 25) L. Addadi, M. D. Cohen, M. Lahav, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1975**, 471; L. Addadi, M. Lahav, *J. Am. Chem. Soc.*, **100**, 2838 (1978); **101**, 2152 (1979)
- 26) H. Sobotka, A. Golberg, *Biochem. J.*, **26**, 905 (1932)
- 27) W. Schlenk, Jr., *Ann.*, **565**, 204 (1949)
- 28) H. W. Powell, *Nature*, **170**, 155 (1952)
- 29) M. Farina, G. Audisio, G. Natta, *J. Am. Chem. Soc.*, **89**, 5071 (1967)
- 30) G. Audisio, A. Silvani, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1976**, 481
- 31) M. Miyata, K. Takemoto, *Polymer J.*, **9**, 111 (1977)
- 32) D. J. Cram, J. M. Cram, *Science*, **183**, 803 (1974); *Acc. Chem. Res.*, **11**, 8 (1978)
- 33) W. D. Curtis, D. A. Laidler, J. F. Stoddart, G. H. Jones, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1975**, 835
- 34) C. M. Deber, E. R. Blout, *J. Am. Chem. Soc.*, **96**, 7566 (1974)
- 35) J.-M. Lehn, C. Sirlin, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1978**, 949
- 36) J. G. de Vries, R. M. Kellogg, *J. Am. Chem. Soc.*, **101**, 2759 (1979)
- 37) C. van Hooidonk, *Rec. Trav. Chim.*, **91**, 1103 (1972)
- 38) F. Cramer, W. Dietsche, *Chem. Ber.*, **92**, 1739 (1959)
- 39) N. Baba, Y. Matsumura, T. Sugimoto, *Tetrahedron Lett.*, **1978**, 4281
- 40) S. Akabori, S. Sakurai, Y. Izumi, Y. Fujii, *Nature*, **178**, 323 (1956)
- 41) M. E. Wilson, G. M. Whitesides, *J. Am. Chem. Soc.*, **100**, 306 (1978)
- 42) T. Sugimoto, Y. Matsumura, S. Tanimoto, M. Okano, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1978**, 926; T. Sugimoto, T. Kokubo, J. Miyazaki, Y. Matsumura, S. Tanimoto, M. Okano, *Bioorg. Chem.*, in press.
- 43) T. Sugimoto, T. Kokubo, J. Miyazaki, S. Tanimoto, M. Okano, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1979**, 402, 1052
- 44) H. L. Levine, Y. Nakagawa, E. T. Kaiser, *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **76**, 64 (1977); T. Otsuki, Y. Nakagawa, E. T. Kaiser, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1978**, 457; H. L. Levine, E. T. Kaiser, *J. Am. Chem. Soc.*, **100**, 7670 (1978); **102**, 343 (1980)

JOIS オンライン文献検索サービスお知らせ

JOIS とは日本科学技術情報センター(JICST)が開発したオンライン文献検索システムで, 大量の雑誌を調べる手間を省き, ごく短時間に化学, 医学, 毒物学, 理工学一般の文献調査ができます。

化学情報協会にその端末機を設置し, ご利用いただいておりますが, 今回は本会会員の皆さまに試用期間を設けて, とくにオンライン検索の未経験の方を中心に割引料金にて実地指導いたしますのでご利用ください。

また同協会では

- 一般オンライン検索サービス
- 受託検索サービス
- 初心者検索実地指導サービス
- 検索無料相談

を行っております。

詳細は下記宛にお問合せ下さい。

〒113 東京都文京区弥生 2-4-16
学会センタービル

(社) 化学情報協会 Tel. 03-816-3462