

不斉反応におけるエントロピーの役割

— 温度による生成物キラリティーの逆転 —



井上 佳久*

Entropic Contribution in Asymmetric Reaction: Temperature Switching of Product Chirality

Key Words : Asymmetric Synthesis; Photochemical Reaction; Optical Yield;
Temperature Effect; Entropy of Activation

1. はじめに

蛋白質, アミノ酸, 糖, DNA, 酵素など生命現象において重要な働きをする生体分子の多くは, 鏡に映したとき, もとの分子と重ね合わせることが出来ない. このような分子はキラリティー(掌性; ギリシャ語 cheir(手)に由来する)を持つと言われ, キラルな分子の一对の鏡像異性体(対掌体ともいう)は偏光に対する光学的挙動が異なる(光学活性を示す)だけで, 他の物理的・化学的性質は全く同じである.

我々の身の回りにも医薬・農薬・食品添加物・香料など様々な光学活性物質があるが, キラルな分子で構成されている生体系は, それぞれの鏡像体に対して異なる応答をする事が知られている. 例えば, 我々の舌は味の素の成分である *L*-グルタミン酸ナトリウム(図1右上)をうまいと感じるが, その鏡像体である *D*-体(図1左上)には反応せず無味である. また悲劇的なケースとして挙げられるのは, サリドマイド禍である. この場合は, 催眠性のある (*R*)-体のサリドマイド(図1右下)だけでなく, 催奇性のある (*S*)-体(図1左下)との等量混合物(ラセミ体)を睡眠薬として市販したために, 妊娠

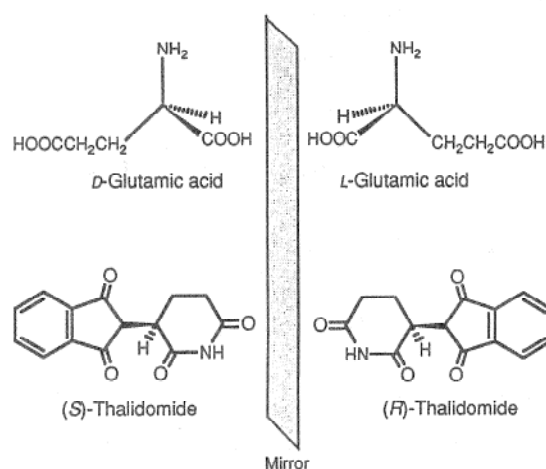


図1 鏡像異性体: グルタミン酸(上)およびサリドマイド(下)

中の特定の時期に服用した場合, 胎児に奇形を誘発したものである. その反省と経済性の面から, 図2に示すように, 実際に薬効のある光学異性体のみを市販薬に用いる割合は近年着実に増加しつつある.

このように, 医学や薬学のみならず化学・生化学・生理学・農学など多くの分野で光学活性物質の必要性が高まっており, 今後さらに需要が増大すると予想される. これに応えるため, 酵素反応や光学活性触媒を用いる熱的な不斉反応によって有用光学活性物質の合成が行われている¹⁾. しかし, 鏡像体の一方を選択的に作り分ける汎用性のある不斉反応を開発することは極めて難しく, 現在の合成化学の主要なターゲットの一つになっている.

一方, 既存の熱的な不斉合成反応が基底状態の振動準位を励起して進行させるのに対して,

*Yoshihisa INOUE

1949年12月27日生

1977年大阪大学大学院工学研究科石油化学専攻博士課程修了

現在, 大阪大学工学部プロセス工学専攻, 教授, 工学博士, 新技術事業団「さきがけ研究」(兼務)有機光化学, 分子認識化学

TEL 06-879-7920



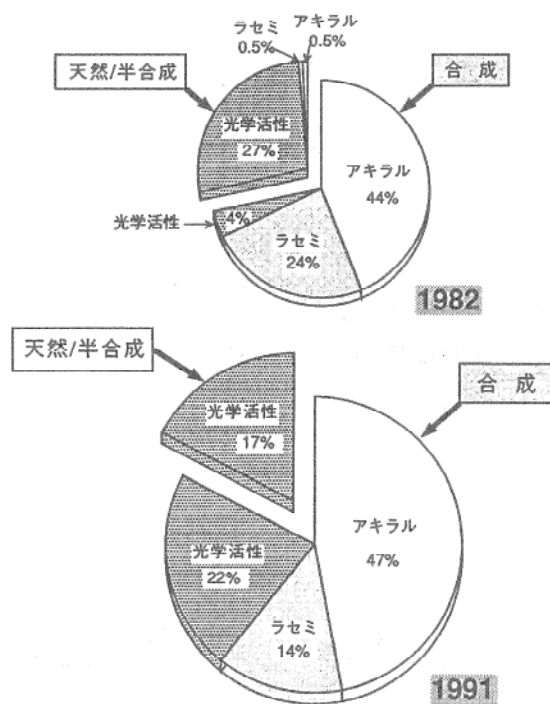


図2 市販薬中に占める光学活性体の割合 (出典: L. Hepner and Associates, "Chiral Products from Biotechnology" (1993))

近年盛んに研究が行われている光化学反応は、高いエネルギー準位の電子的励起状態を経て進行することから、熱反応にはないいくつかの特徴を持つ。また、光化学反応は光エネルギーを駆動力とするため、本質的に熱反応のように反応温度の制約(つまり、低温で反応しなくなったり、反応機構や生成物が温度によって変わる)を顕著には受けず、従来の熱反応では合成困難な特異な骨格を持つ化合物を選択的に高効率で得ることが可能なことから多くの注目を浴びている²⁾。

我々は、触媒量の光学活性増感剤の存在下で大過剰のアキラルな反応基質をキラルな生成物に導くことのできる不斉光増感反応^{3,4)}に注目し、光化学的不斉増殖をめざした研究を進めている⁵⁻⁹⁾。特に、反応機構の変化を伴うことなく極めて広い温度範囲を設定できる光化学反応の特徴を活かし、不斉光増感反応における光学収率の温度依存性を詳細に検討してきた。その過程で、「温度を変えることにより生成物のキラリティーが逆転し、ある温度以上では光学収率が温度とともに上昇する」という、これまで

不斉反応で信じられていた光学収率の温度依存性に関する常識を覆すような結果が得られたので紹介したい。

2. 不斉光増感反応

研究対象とした不斉光化学反応系は、図3に示すように、光学活性なベンゼンポリカルボン

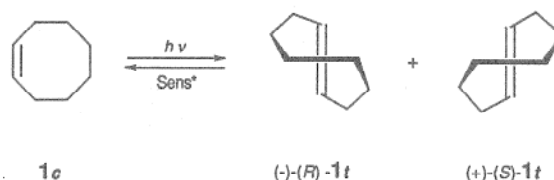


図3 シクロオクテンの光学活性増感剤による不斉シス-トランス光異性化反応

酸エステルを増感剤とするアキラルなシス-シクロオクテン(1c)からキラル化合物であるトランス体(1t)へのエナンチオ区別異性化反応である。

この不斉シス-トランス異性化反応では、図4に示すように、まず光照射により生成する励

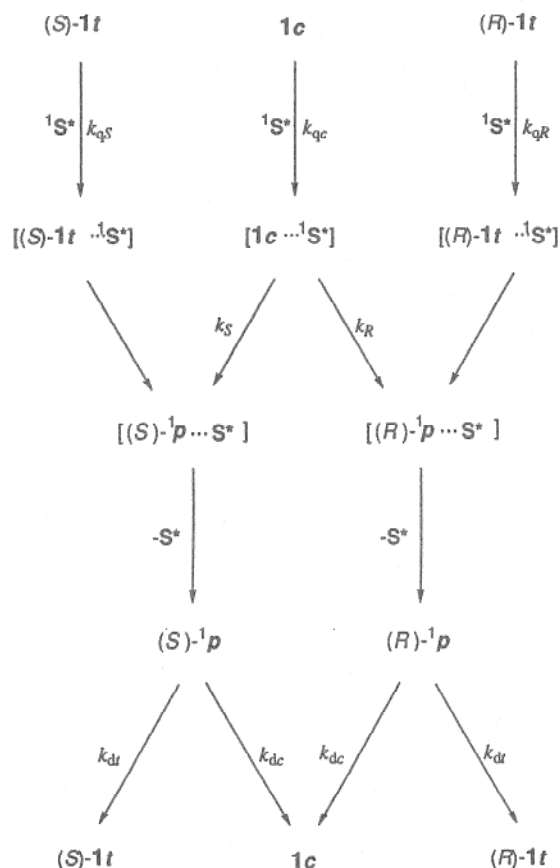


図4 シクロオクテンの光増感不斉異性化反応の機構

起一重項のベンゼンポリカルボン酸エステル (S^*) とシス体 ($1c$) とのエキサイプレックス (励起錯体) を形成する。この錯体内でシス体 ($1c$) の二重結合がねじれて光学活性な中間体 ($1b$) を生じるが、このとき励起状態での分子認識により光学活性増感剤 (S^*) の不斉情報が基質であるシクロオクテンに伝達され、これがそのまま失活して基底状態の光学活性トランス体 ($1t$) を与える。この反応機構では、生成物の光学純度はシス体から (S)-または (R)-体の光学活性中間体 ($1b$) を与える速度定数の比 k_S/k_R で決まる。 k_S および k_R が Eyring 式に従うとすると、 k_S/k_R は温度の関数として次式 (1) のように表される。

$$\ln k_S/k_R = -\Delta\Delta H^\ddagger/RT + \Delta\Delta S^\ddagger/R \quad (1)$$

ここで、 $\Delta\Delta H^\ddagger$ 、 $\Delta\Delta S^\ddagger$ はそれぞれ (S)-または (R)- $1b$ を与える際の活性化エンタルピーおよびエントロピー差であり、 R は気体定数、 T は絶対温度である。

実際に、様々な光学活性増感剤を用いてこの

不斉光異性化反応を温度を $+50$ から -90°C の範囲で変化させて行い、得られるトランス体の光学純度を測定した。極めて興味深いことに、生成するトランス体の光学純度は温度により劇的に変化し、同一の増感剤を用いても反応温度によって生成物の旋光方向が逆転し、その逆転温度以上では光学純度は温度とともに上昇するという前例のない結果が得られた⁵⁻⁸⁾。

光学純度の温度依存性のデータを上の式 (1) に従ってプロットしたところ、図 5 に例を示すとおり、すべての増感剤に対して直線関係が得られた。この直線の傾きと切片からこのエナンチオ区別光異性化反応の活性化パラメータ ($\Delta\Delta H^\ddagger$ 、 $\Delta\Delta S^\ddagger$) が求められる。得られた活性化パラメータの解析から、この特異な温度による生成物キラリティーの逆転現象の原因と、高温側での温度の上昇に伴う光学収率の向上は、いずれも大きなエントロピー項 ($\Delta\Delta S^\ddagger$) の寄与によることが明らかになった。

3. おわりに

以上述べてきたように、不斉光化学反応を極めて広い温度範囲において行うことにより、 R/S の鏡像異性体を単に反応温度を変えるだけで作り分けることができるだけでなく、従来の熱反応でよく言われてきた「光学収率は低温ほど高くなる」という“不斉反応の常識”が必ずしも正しくなく、エントロピー項の寄与を無視した根拠のない経験則 (迷信) に過ぎないことが実験的に明確に示された。上述以外にも、いくつかのプロキラルな基質の不斉光増感反応で同様な生成物キラリティーの反応温度による逆転の起きることが確認されており、この一見奇異な現象がかなり普遍的なものであることが証明されつつある。

これまでしばしば、不斉反応における立体区別能の評価や予測では、分子モデルを用いて、より立体障害の低い側から攻撃が起きると言うような予測や実験結果の解析が行われてきたが、分子モデルでは立体反発によるエンタルピー項しか評価できず、エントロピー項は考慮されていない。ところが、本研究で明らかになった通り、不斉反応においてエントロピー項の寄与が

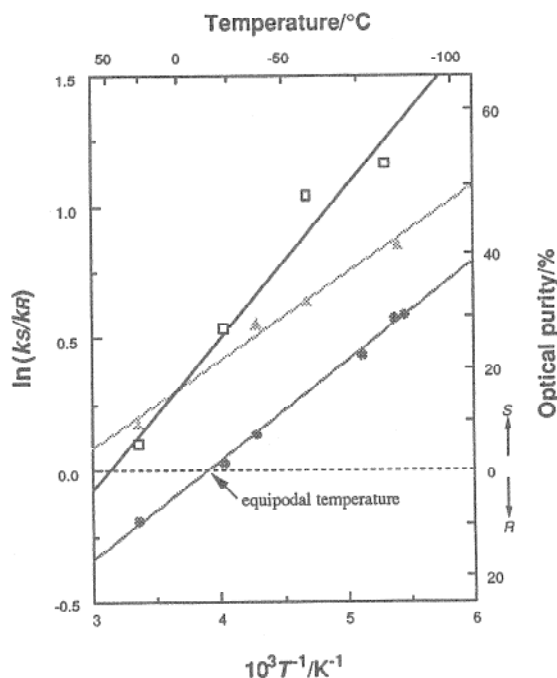


図 5 シクロオクテンの光増感不斉異性化反応における生成物の光学純度および速度定数比 k_S/k_R の温度依存性 (増感剤: ピロメリト酸 (—)・メントール (●) および (—)・ボルニル (▲), メリト酸 (—)・1-メントールヘプテル (□))

無視できないとすれば、反応温度による生成物の旋光方向の逆転はなにもこの不斉増感反応のみに特異的な現象ではなく、むしろ熱反応も含めて広く不斉化学反応全般に認められても何ら不思議ではない現象であると考えられる。これまでこのような現象がほとんど報告されなかった¹⁰⁾のは、従来の熱的な不斉反応では、反応機構を変えることなく広い反応温度範囲を設定することが難しかったために看過されてきた可能性が高く、今後の広範な再検討が望まれる。

参 考 文 献

- 1) 大塚齊之助, 向山光昭編, “不斉合成と光学分割の進歩” 化学同人(1982); 鈴木周一監修, “不斉合成バイオリアクター” 学会出版センター(1985); 日本化学会編, “光学異性体の分割” 学会出版センター(1989); 原 昭二, 古賀憲司, 首藤紘一編, “モレキュラー・キラリティー” 化学同人(1993).
- 2) 日本化学会編, “有機光化学の新展開” 学会出版センター(1982); 杉森 彰, “有機光化学” 裳華房(1991); 徳丸克巳, “光化学の世界” 大日本図書(1993).
- 3) H. Rau, *Chem. Rev.*, **83**, 535 (1983).
- 4) Y. Inoue, *Chem. Rev.*, **92**, 471 (1992).
- 5) Y. Inoue, T. Yokoyama, N. Yamasaki, and A. Tai, *Nature (London)*, **341**, 225 (1989).
- 6) Y. Inoue, T. Yokoyama, N. Yamasaki, and A. Tai, *J. Am. Chem. Soc.*, **111**, 6480 (1989).
- 7) Y. Inoue, N. Yamasaki, T. Yokoyama, and A. Tai, *J. Org. Chem.*, **57**, 1332 (1992).
- 8) Y. Inoue, N. Yamasaki, T. Yokoyama, and A. Tai, *J. Org. Chem.*, **58**, 1011 (1993).
- 9) 井上佳久, 田井 晰, 化学と工業, **46**, 1727 (1993).
- 10) 不斉反応ではないが, ガスクロマトグラフィーの光学分割カラムによる鏡像体の分離において, カラム温度によってR/S-体の溶出順序が逆転することが報告されている: K. Watabe, R. Charles, and E. Gil-Av, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, **28**, 192 (1989); V. Schurig, J. Ossig, and R. Link, *Ibid.*, **28**, 194 (1989).

