



不斉空間とキラル分子の合成化学

富岡 清*

Chiral Environment and Synthesis of Chiral Molecule

Key Words : Chiral Molecule, Synthesis,

不斉要素を持つ分子の鏡像異性体の存在はそれぞれの時代の科学の転換点に現れてくる。古くは、ピンセットと虫眼鏡で選別することで光学活性な有機化合物を得ることができることを示したパスツールは、有機化合物を生氣説から脱却させたばかりでなく、炭素原子の四面体構造説の根拠を与えた。最近では、光学活性体の学問的意義付けに大きな変革を迫る事態が医療現場で起こり、光学活性合成医薬品をめぐる科学が問直されつつある。

不斉空間の提示と分子の基本的な性質に基づく三次元分子の不斉合成反応に対するアプローチを紹介したい。

生命は不斉である

有機化学の役割が、染料、繊維、液晶などヒトの外的環境の利便性を追及する限りは問題とならなかったキラル分子の位置付けが、ヒトの内的環境を左右する医薬品となると極めて重大となる。

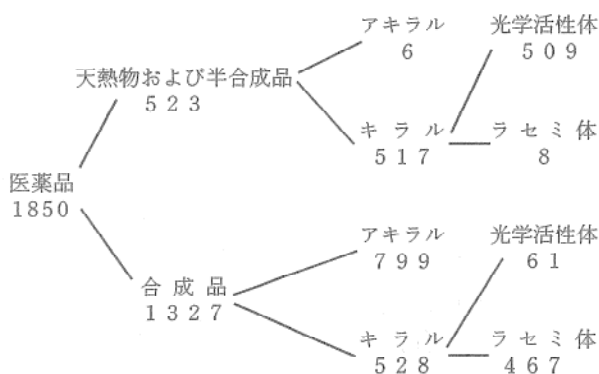
そもそも、20世紀科学の特筆に価する発見が、物理学ではパリティの非保存、生物学では遺伝情報を担う右巻きらせんのDNAであり、いずれも対称性を包含する内容である。素粒子の

ミクロな世界もマクロな生物の世界も対称性を基に考えて見よと示唆されているのである。

ヒトは恒常性と連続性の維持に有機化合物を用いている。遺伝情報を担う核酸を構成する糖、受容体や酵素として働く蛋白質を構成するアミノ酸、いずれも一定の絶対配置を有するキラル分子である。こうした高度にキラルな生体に内因性或いは外因性キラル分子が相互作用して生命が維持或いは修復される。従って、両絶対配置を持つ分子の1:1混合物であるラセミ体或いは逆の絶対配置を有する外因性分子は、生体内キラル分子とそれぞれ異なった分子複合体を形成し、本来期待する機能の発揮が出来ないことになる。

表に示したラセミ体が優先する合成医薬品の現状は、医療の現場からの指摘ばかりでなく、学問的にも解決を要する。生体にとって絶対配置の異なる分子は平面構造式が同じであっても全く異なった分子として認識されるのだから。

合成キラル医薬品の殆どはラセミ体



* Kiyoshi TOMIOKA
1948年1月14日生
1976年東京大学薬学系大学院博士課程修了
現在、大阪大学産業科学研究所・機能分子科学部門・分子合成化学、教授、薬学博士、有機合成化学
TEL 06-879-8465

キラル分子の構築に向けて

ラセミ体合成医薬品が提供されている現状は、光学活性体合成法の未熟な現状を反映している。光学活性体の合成法は、大きく3通りに分けられる。第一は、 β -ラクタム系抗生物質やステロイドに代表されるように発酵法など自然の仕組みに頼った天然物を原料とした誘導法である。この方法の短所は、任意には望みの構造の化合物を合成できない点である。第二は、合成したラセミ体を分割して望みのキラル分子を得ることである。当然不要の半分の捨ててしまう本質的な欠点を持つが、光学活性合成医薬品の殆どがこの方法で作られている。第三は、不斉合成法である。結合形成と絶対配置の制御を同時に行い得る点で最も理想的な方法である。しかし、学問的にも技術的にもまだまだ未熟であり、解決が待たれている。

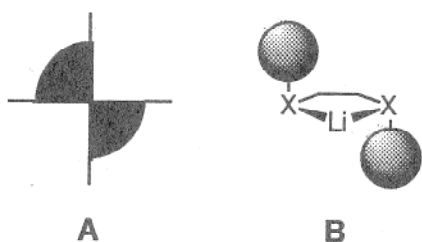
キラル分子の合成法

1. 光学活性天然物からの誘導
—— 適用範囲が限定される
2. ラセミ体の光学分割 —— 半分は捨てる
3. 不斉合成法 —— 最も理想的な方法

不斉合成法と不斉空間

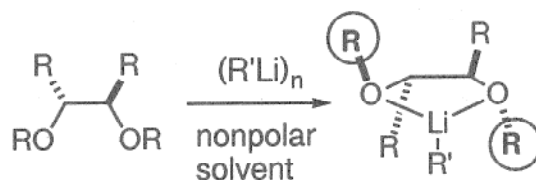
これまでも多くの優れた不斉合成反応が考案されているが、基本的な原理原則の提出には成功していない。我々は先ず、不斉反応が起こる不斉な反応空間の提案から開始した。

結合形成と同時に絶対配置をも制御するには、反応分子を不斉な空間に置く必要がある。空間をx, y, zの三軸で分割すると8個の部分空間となる。不斉な反応空間の構築には4つの空間を閉鎖すればよい。平面で考えれば、2及び4象限を塞いで1及び3象限に反応分子を固定し、反応を起こしてやれば良いことになる。この不斉空間 **A** の考えに基づき、リチウム反応剤の不斉化を意図してキラル錯体 **B** を考案した。



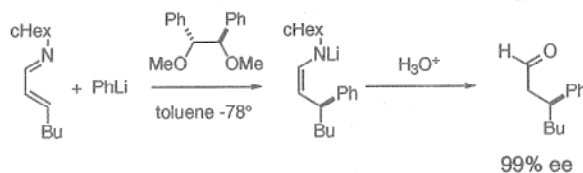
リチウムに配位した原子X上に立体障害基をキレート面の上下左右に位置を定めて固定し、不斉空間 **A** を構築できると期待する。

B の化学モデルとしてキラルエーテルと有機リチウムから成るキラル錯体を設計した。キラルエーテルと有機リチウムから生成する5員環キレートは、置換基R全てがトランスとなり、その結果、エーテル酸素原子上の置換基Rがキレート面の上下左右に位置を定めて固定され、立体制御機能を発揮すると期待した。もともとの不斉炭素上の置換基ではなく、本来不斉ではないエーテル酸素原子が恰も不斉酸素の如く機能し、酸素原子上の置換基Rを固定する。

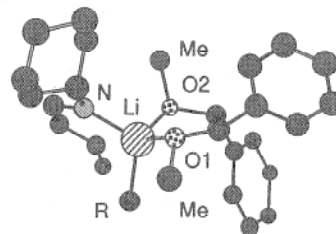


不斉空間の化学展開

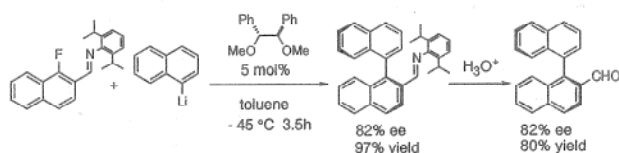
キラルエーテルの存在下、有機リチウムは不飽和イミンに高い選択性で付加して期待通り光学活性体を殆ど純品として与えた。



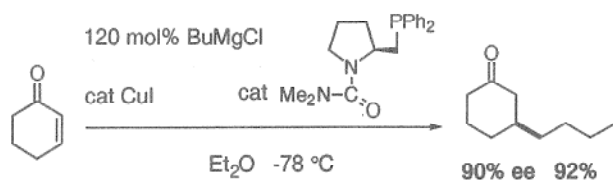
生成物の絶対配置も不斉空間を基にしたモデルから予測可能である。



更に、共役付加-脱離型反応によるビナフチルの不斉触媒合成も可能である。



さらに複数の金属を有する反応剤の不斉化にも不斉空間の考え方を拡張できる。有機マグネシウム反応剤が銅触媒存在下高い不斉選択性で反応する。



おわりに

大学の学問は原理原則の提出である。それを示す技術レベルが主題ではない。不斉空間という新しい考え方は、分子の基本的性質を基盤とするかぎり益々発展可能な概念である。医薬品の実体である有機化合物に示される立体化学の現代的意味と、それを可能とする理論的且つ技術的基盤が漸く整備されてきたと言うべきである。生命の化学である有機化学の人類に対する貢献は漸く始まろうとしている。

