

有機結晶を利用したキラル物質創成

千葉大学 大学院工学研究院

坂本 昌巳

1. はじめに

光学活性化合物は医薬品、食品、機能性材料などの分野で需要が高く、効率的かつ高選択的な合成法の開発が強く求められている。光学活性化合物を得る手法には、BINAPをはじめとする不斉配位子を用いた触媒的不斉合成や、ジアステレオマー法、キラルカラムによるクロマト的手法、包接結晶化などの様々な光学分割法が開発されている。これらの手法はいずれも、キラルな化合物との相互作用を利用して反応、または分割を行うための外的な不斉源が必須である。一方で、化学的不斉源を用いずに結晶のキラリティーだけを利用する不斉合成法やコングロメレートを形成するラセミ体の化合物を結晶化することによって分割する光学分割法がある。^[1]

アキラルな化合物またはラセミ体の混合物を結晶化させると大きく 3 種類の異なる様式で結晶化する。いずれも系全体ではラセミ体であるが、1つ1つの結晶に着目すると①それぞれの単結晶中に両鏡像異性体が等量ずつ含まれているラセミ化合物 (Racemic compound)、②単結晶が一方の鏡像異性体のみで構成されているコングロメレート (Racemic conglomerate)、③単結晶に両鏡像異性体がランダムに配列しているラセミ固溶体 (Racemic solid-solution) の 3 種類に分類できる。この中で、②のコングロメレートのみが不斉反応や優先晶出法に用いることができる。結晶の空間群は 280 に分類され、そのうちの 65 種類がキラルな空間群である。Cambridge Crystallographic Data Centre (CCDC) には 2 百万件を上回る結晶構造が登録されており、それらの結晶空間群の上位 11 までで 90% を占める。^[2] その中で、キラルな空間群は、 $P2_12_12_1$, $P2_1$, $P1$, $C2$ であり、アキラルな化合物のキラル結晶化やコングロメレートを形成する割合は 5~10% と考えられている。しかし、半数近くキラルな空間群になる物質群もあれば、50 種類の誘導体を合成しても全くキラル空間群にならない場合もある。不斉触媒を用いた不斉合成のように、置換基の異なる複数の誘導体を対象とする研究とは異なり、キラル結晶化がこの手法のボトルネックとなる。どのような構造の化合物がキラル結晶を形成しやすいかは、まだまだ経験則に頼るところが多く、分子の形状や分子間相互作用の有無や異方性が大きく影響する。しかし、キラル結晶を用いた不斉合成は絶対不斉合成であり、また、ラセミ体混合物からの優先晶出法による光学分割は、高価な不斉源を用いずに簡便な操作で光学分割を行える点で非常に有効である。^[3]

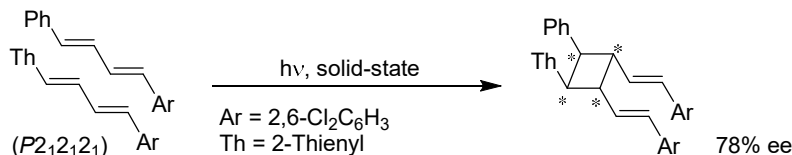
2. アキラルな化合物の形成するキラル結晶を利用した固相光不斉反応

キラル結晶の固相光反応による絶対不斉合成は、初めての報告例から 50 年以上が経過するが未だに魅力的である。Schmidt らは、2 種類のジエンの共結晶がキラルな $P2_12_12_1$ の空間群で結晶化することを見出し、固相光反応により光学活性シクロブタンを得ている (図 1, 反応 2-1)。^[4a]

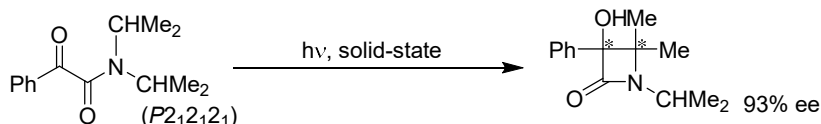
分子内の固相不斉光反応の先駆者は、Scheffer と戸田の研究グループである。光反応では代表的な di- π -methane 転位反応^[4b]とカルボニル基の酸素原子による水素引抜

き環化反応（反応 2-2）での不斉合成に成功している。^[4b, c] 当時は非常に希な系での例外的な反応と考えられていたが、その後、我々のグループでは多くの光反応系での固相光不斉反応を開発することで本手法の一般性を明示した。

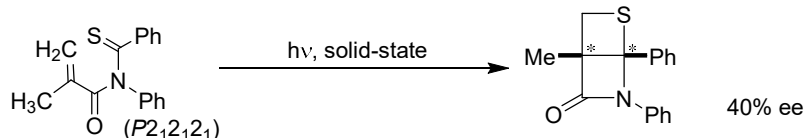
Reaction 2-1. Photochemical 2+2 cycloaddition reaction



Reaction 2-2. Photochemical hydrogen abstraction reaction by carbonyl oxygen



Reaction 2-3. Photochemical 2+2 thietane formation



Reaction 2-4. Photochemical aryl migration reaction



Reaction 2-5. Photochemical hydrogen abstraction reaction by alkene

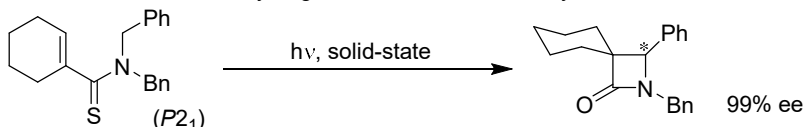


Figure 1. Absolute asymmetric reaction using the solid-state photoreaction in the chiral crystalline environment

例えば、アキラルな鎖状モノチオイミドのキラル結晶を利用した不斉チエタン生成反応（反応 2-3）では、平面に近いイミド骨格に対して、アルケンの向きによりキラリティーが発現する。^[5a] 溶液中では置換基の自由回転によりプロキラルな分子であるが、結晶化すると空間群はキラルな $P2_12_12_1$ となり、それぞれの結晶中の分子には鏡像の関係にある不斉な配座が付与される。そのキラル結晶を固相で光照射することにより、チエタン環の縮合した β -ラクタムを光学活性体として得ることができた。この反応では大きな原子の移動を必要とするため光学収率は 40% ee であったが、その後のオキセタン形成反応、チオカルボニル基の分子内水素引き環化反応、芳香環の転移を伴う環化反応（反応 2-4）、Photo-Fries 転位反応、アルケンの分子内水素引き環化反応（反応 2-5）、分子内 [2+2] シクロブタン形成反応などでは高い光学純度での絶対不斉合成が達成できた。^[5b-d] 分子内反応は固相光反応に活性な分子のデザインが比較的容易であり、様々な反応系への展開が可能となった。^[5e]

3. 結晶中の不斉分子配座を凍結して均一系反応へと活用した不斉反応（フローズンキラリティーを利用した不斉反応）

キラル結晶を利用した不斉反応は固相光反応だけに利用されてきたように考えら

れているが、他の不斉反応にも応用する試みがなされていた。キラル結晶を用いた不斉反応の最も古い報告例は光反応ではなく、カルボン誘導体のキラル結晶と臭素ガスとの固相-気相反応によるジブrom化反応である。しかし、反応の進行に伴って結晶が崩壊するとともに不斉環境が消失してしまい、不斉収率は 6% ee と満足できる結果ではなかった。そのほかにも数例の固相-気相反応が報告されてはいるが、いずれも低い光学純度であった。

もし、キラル結晶化により記録されたキラルな分子配座を均一系反応に用いることができれば、多様な反応系での不斉反応に展開することができる。そこで我々は、プロキラルな化合物のキラル結晶を溶媒に溶解した後も、結晶中のキラル分子情報(配座)が保持できる分子をデザインした。もちろん、室温で溶解すると瞬時にキラリティーは失われてしまうが、低温溶液への溶解や溶媒の特性を利用することでラセミ化の速度を制御できる例を多数開発したが、1例だけ紹介する(図2)。

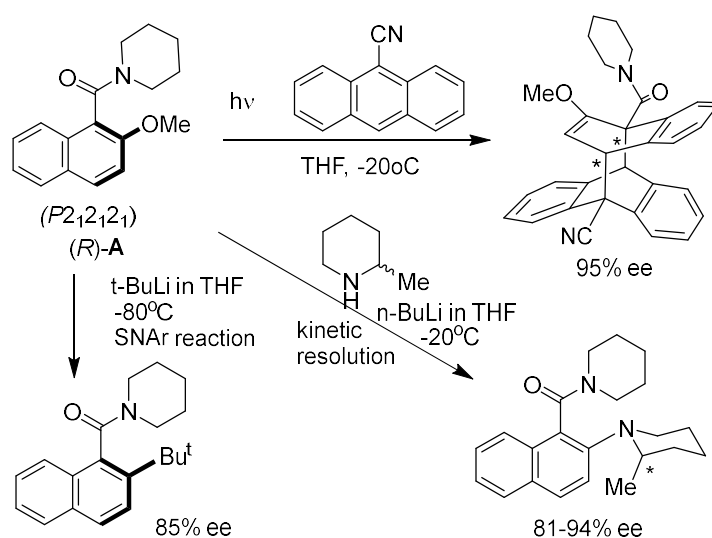


Figure 2. Asymmetric synthesis using frozen chirality derived from chiral crystal

2-アルコキシ-1-ナフトアミド **A** は、ナフタレン環とアミド平面との捻れによる軸不斉を発現するが、室温でも容易に軸回転するため光学分割することができない。溶媒から再結晶すると $P2_12_12_1$ のキラル結晶となり、溶融状態から攪拌しながら固化させると、簡便かつ再現性良く高純度のキラル結晶を調整することができた。^[6a] 固化する際に種晶を添加すれば所望の鏡像異性体結晶を大量に得ることもできた。溶媒を種々変えてラセミ化速度を測定すると、低極性溶媒に比べて、極性が高くさらに水素結合性の溶媒中では非常に小さくなることがわかった。例えば、15°Cの THF 溶液中での **A** の半減期は約 12 分であるが、MeOH と THF の 1:1 溶液中では、約 128 分まで長くなる。極性溶媒中ではアミドの双極イオン共鳴構造の寄与が大きくなり、平面性が強固になるために回転障害が大きくなる。また水素結合性溶媒中では溶媒和による立体障害が影響すると考えられる。温度や溶媒の選択により、キラル結晶中の分子配座が長時間保持できることがわかり、それまで、キラル結晶を用いた固相反応では成し得なかった種々の不斉反応に応用することが可能となった。-20°Cに冷却した 9-シアノアントラセンの THF 溶液に粉末状の **A** を溶解して 365nm 光を照射すると、不斉[4+4]光付加反応が進行し 95% ee の付加生成物が得られた。

次に、**A** のキラル結晶を-80°Cに冷却した *t*-ブチルリチウムの THF 溶液に加えて反応させると、 S_NAr 反応が進行してメトキシ基が *t*-ブチル基に置換され、軸回転が

完全にロックされた安定な軸不斉化合物が 85%ee の光学純度で得られた。^[6b] また、リチウムアミドとの反応ではラセミ体アミンの速度論的分割にも適用し、置換生成物を高い光学純度で得ることができた。^[6c] これらの系以外にも鎖状イミドやクマリン環やキノロン環を有するカルボン酸アミドの軸不斉を制御した複数の反応系で、キラル結晶から誘導した溶液中でのフローゼンキラリティーを利用した不斉反応を開発した。^[6d,e]

4. 動的晶出法を利用した絶対不斉合成

一般的な優先晶出法は、コングロメレートを形成する化合物のラセミ体結晶の過飽和溶液に所望の鏡像異性体の種晶を接種することで、加えた種晶と同じ鏡像異性体を光学分割する手法である。しかしながら、高い光学純度の結晶を得るためには、一度の晶析で得られる結晶の量を少なく抑える必要があり、また一方の鏡像異性体は不要になってしまう問題点もある (図 3-(a))。

一方で、コングロメレートを形成する化合物を、溶液中でのラセミ化を伴いながら結晶化させることで一度の晶出で片側の鏡像異性体のみを完全に光学分割することができる (図 3-(b))。この手法は異性化晶出法 (CIET: Crystallization-Induced Enantiomer Transformation) や結晶化誘起動的光学分割法 (CIDR: Crystallization-Induced Dynamic Optical Resolution) と呼ばれ様々な貴重な例が報告されている。^[3,7]

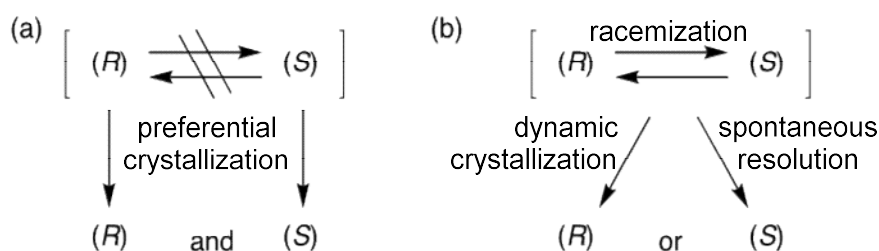


Figure 3. (a) Preferential crystallization, (b) Dynamic optical resolution (CIET, CIDR)

コングロメレートを形成するラセミ混合物を過飽和溶液から再結晶すると、分子が集合や溶解を繰り返しながら、ついには最初のキラルな結晶核が生成する。その結晶核にさらに同じ鏡像異性体の分子が集まり結晶が成長する。一方、母液中では結晶化した鏡像異性体が減少してくるが、溶液中でのラセミ化を介して供給され平衡状態が維持される。このようなメカニズムにより必要とする光学的に純粋な結晶を特別な光学分割手段を用いずに効率よく得ることが可能となる。^[8]

この動的結晶化による完全分割プロセスの最初の例は、**Havinga** らによって報告された第四級アンモニウムヨウ化物の溶媒からの結晶化であり、攪拌することにより高い純度の結晶が再現性よく得られる攪拌の効果も実証されている。^[9]

また類似のデラセミ化現象として、コングロメレート結晶の懸濁溶液をラセミ化条件下で攪拌し続けることで光学純度が非線形的に増加する **Viedma** 熟成が挙げられる。**Viedma** は当量の D 型および L 型の塩素酸ナトリウムの結晶を少量の水に懸濁させ、ガラスビーズとともに攪拌することで、数日後に系中のすべての結晶が一方の型のみに変換されることを報告している。^[10]

この不斉増幅には次の 4 つの条件を満たすことが必要である。①母液中でのラセミ化、②オストワルド熟成によるデラセミ化、③同じ鏡像異性体からなる微結晶や

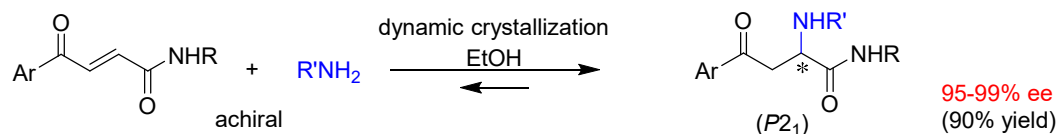
クラスターが結晶に吸収される自己触媒的増殖，④ガラスビーズによる結晶粉碎により，全体的に小さな結晶サイズを維持し，オストワルド熟成効果を高めてデラセミ化が促進される．もともとは塩素酸ナトリウムのキラル結晶についての報告であったが，近年さまざまな有機分子への応用例が報告されている．^[11] さらに，アキラルな化合物からの不斉発現反応と動的晶出法を組み合わせることによる絶対不斉合成が可能となる．^[12] 我々の開発した反応例を一部の紹介する．

アキラルな原料を用いて付加反応により不斉中心を有する複雑な化合物に導く反応は有効な合成手法である．さらに可逆的に進行する反応も多く，この特性を利用することで，動的結晶化を融合した絶対不斉合成が可能となる．

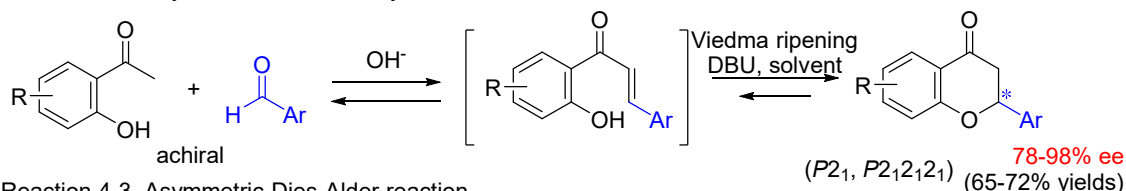
共役カルボニル化合物へのアミンの付加は可逆反応である．この逆反応を利用すると，生成物のラセミ化を制御することが可能となり，動的な不斉増幅へと展開できるようになる．反応 4-1 では，アキラルなアロイルアクリルアミドにアミンを共役付加させることで，結晶空間群 $P2_1$ のコングロメレート形成する α -アミノアミドが得られた．^[12d] 当然ながら付加反応ではラセミ体が生じるが，鏡像異性体の片側が優先的に結晶化すると，母液中では減少した鏡像異性体が可逆反応により補われる．攪拌を続けることで，数日で **95-99% ee** の鏡像体結晶へと不斉転換が起こり，廬別するだけで光学活性体を得ることができた．

さらに，分子間アルドール反応と Oxa-Michael 反応を連続して行うことで，複数の光学活性フラバノンも簡便に合成することも可能である(反応 4-2)．^[12f]

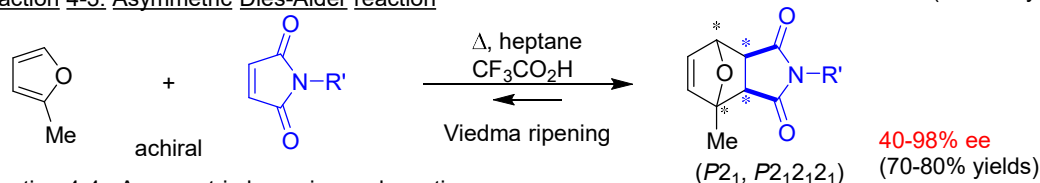
Reaction 4-1. Reversible aza-Michael addition leading to α -amino amide



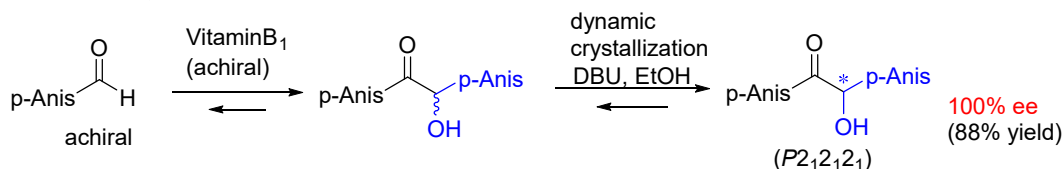
Reaction 4-2. Asymmetric flavanone synthesis



Reaction 4-3. Asymmetric Diels-Alder reaction



Reaction 4-4. Asymmetric benzoin condensation



Reaction 4-5. Asymmetric desymmetrization of meso diols

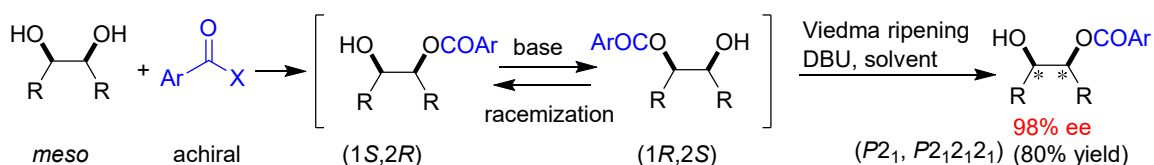


Figure 4. Asymmetric synthesis involving dynamic crystallization.

協奏的 4 + 2 付加反応の Diels-Alder 反応も可逆的である。^[12g] 2-メチルフランと種々のマレイミドから得られる複数の *exo* 付加体がコングロメレートを形成した。封管にアキラルな 2 つの基質と触媒量のトリフルオロ酢酸、溶媒としてヘプタン、ガラスビーズと攪拌子を入れて 80°Cにて攪拌した。反応開始直後に付加体の結晶が析出し、そのまま数日間攪拌を続けるとラセミ体の結晶は光学活性体への結晶へと変化し、最終的に廬別するだけで種々の *exo* 付加体を 58-98%ee の光学活性体として得ることができた (反応 4-3)。

ベンゾイン縮合は芳香族アルデヒドの二量化反応により α -ヒドロキシケトンを生成する有用な反応であり、KCN や NHC 触媒を用いることで効率よく進行する。アニスアルデヒドをアキラルな NHC 触媒である VitamineB1 を用いて反応させると、コングロメレートを形成するアニソインの結晶が得られ、塩基性条件下でのラセミ化を伴いながら光学活性体の結晶へと転換した。約 5 日で 100%ee の結晶が得られた(反応 4-4)。^[12h]

メソジオールをモノアシル化するとキラルな構造になり、塩基性条件下では、アシル基の転位により容易にラセミ化が進行する。コングロメレート形成するモノアシル体を触媒量の DBU 存在化で Viedma 熟成を行うと光学活性体へと不斉転換が進行する。環状のアンヒドロエリスリトールにもこの手法が適用でき、糖誘導体での初めての不斉増幅にも成功した(反応 4-5)。^[12i]

5. おわりに

有機結晶の性質を利用することで、外的な化学的不斉源を用いることなく光学活性体を得る手法を紹介した。特に動的結晶化の手法は簡便であり、特殊な設備や高価な装置を必要とせず、工業的スケールへの適用も容易である。今後、さらなる多様な反応系へと展開できる可能性を有している。

参考文献

- (1) Jacques, J.; Collet, A.; Wilen, S. H. in *Enantiomers, Racemates and Resolution*, Wiley, New York, 1981.
- (2) <https://www.ccdc.cam.ac.uk/>
- (3) (a) Collet, A. *Enantiomer* **1999**, *4*, 157. (b) Yoshioka, R. *Top. Curr. Chem.* **2007**, *269*, 83. (c) Sakamoto, M.; T. Mino, *Crystallization Processes*, Mastai, Y. Ed., InTech, **2012**, 59.
- (4) (a) Elgavi, A.; Green, B. S.; Schmidt, G. M. J., *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, *95*, 2058. (b) Evans, S. V.; Garcia-Garibay, M.; Omkaram, N.; Scheffer, J. R.; Trotter, J.; Wireko, F. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 5648. (c) Toda, F.; Yagi, M.; Soda, S. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1987**, 1413.
- (5) (a) Sakamoto, M.; Hokari, N.; Takahashi, M.; Fujita, T.; Watanabe, S.; Iida, I.; Nishio, T. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 818. (b) Sakamoto, M.; Sekine, N.; Miyoshi, H.; Fujita, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 10210. (c) Sakamoto, M.; Takahashi, M.; Moriizumi, S.; Yamaguchi, K.; Fujita, T.; Watanabe, S. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 10664. (d) Sakamoto, M.; Takahashi, M.; Yamaguchi, K.; Fujita, T.; Watanabe, S. *J. Am. Chem. Soc.*, **1996**, *118*, 8138. (e) Sakamoto, M. *Molecular and Supramolecular Photochemistry 11 (Chiral Photochemistry)*, Eds. Inoue, Y.; Ramamurthy, V. Marcel Dekker, **2004**, 415.
- (6) (a) Sakamoto, M.; Unosawa, A.; Kobaru, S.; Saito, A.; Kasashima, Y.; Mino, T.; Fujita, T. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 5523. (b) Sakamoto, M.; Unosawa, A.; Kobaru, S.; Fujita, K. Mino, T. Fujita, T. *Chem. Commun.*, **2007**, 3586. (c) Sakamoto, M.; Unosawa,

- A.; Kobaru, S.; Hasegawa, Y.; Mino, T.; Kasashima, Y.; Fujita, T. *Chem. Commun.* **2007**, 1632. (d) Sakamoto, M.; Kato, M.; Aida, Y.; Fujita, K.; T. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 1132. (e) Yagishita, F.; Mino, T.; Fujita, T.; Sakamoto, M. *Org. Lett.*, **2012**, *14*, 2638.
- (7) (a) Sakamoto, M.; T. Mino, *Advances in Organic Crystal Chemistry, Comprehensive Reviews 2015*, Eds. Tamura, R.; Miyata, M. Springer, **2015**, 445. (b) Sakamoto, M.; Mino, T.; Yoshida, Y. *Yuki Gosei Kagaku Kyokaishi*, **2017**, *75*, 509.
- (8) (a) Pincock, R.E.; Perkins, R.R.; Ma, A.S.; Wilson, K.R. *Science*, **1971**, *174*, 1018. (b) Sakamoto, M.; Utsumi, N.; Ando, M.; Saeki, M.; Mino, T.; Fujita, T.; Katoh, A.; Nishio, T.; Kashima, C. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 4360. (c) Yagishita, F.; Ishikawa, H.; Onuki, T.; Hachiya, S.; Mino, T.; Sakamoto, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 13023–13025. (d) Noorduin, W. L.; Bode, A. A. C.; van der Meiden, M.; Meekes, H.; van Etteger, A. F.; van Enckevort, W. J. P.; Christianen, P. C. M.; Kaptein, B.; Kellogg, R. M.; Rasing, T.; Vlieg, E. *Nature Chem.* **2009**, *1*, 729. (e) Sakamoto, M.; Uemura, N.; Saito, R.; Shimobayashi, H.; Yoshida, Y.; Mino, T.; Omatsu T. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2021**, *60*, 12819.
- (9) Havinga, E. *Biochem. Biophys. Acta*, **1957**, *13*, 171.
- (10) Viedma, C. *Phys. Rev. Lett.* **2005**, *94*, 065504.
- (11) (a) Noorduin, W. L.; Izumi, T.; Millemaggi, A.; Leeman, M.; Meekes, H.; van Enckevort, W. J. P.; Kellogg, R. M.; Kaptein, B.; Vlieg, E.; Blackmond, D. G. *J. Am. Chem. Soc.*, **2008**, *130*, 1158. (b) Sogutoglu, L.-C.; Steendam, R. R. E.; Meekes, H.; Vlieg, E.; Rutjes, F. P. J. T. *Chem. Soc. Rev.* **2015**, *44*, 6723. (c) Sakamoto, M. *Advances in Organic Crystal Chemistry, Comprehensive Reviews 2020*, Eds. Sakamoto M.; Uekusa, H. Springer, **2020**, 433.
- (12) (a) Hachiya, S.; Kasashima, Y.; Yagishita, F.; Mino, T.; Masu, H.; Sakamoto, M. *Chem. Commun.* **2013**, *49*, 4776. (b) Steendam, R.R.E.; Verkade, J. M. M.; van Benthem, T. J. B.; Meekes, H.; van Enckevort, W. J. P.; Raap, J.; Rutjes, F. P. J. T.; Vlieg, E. *Nature Commun.* **2014**, *5*, 5543. (c) Kawasaki, T.; Takamatsu, N.; Aiba, S.; Tokunaga, Y. *Chem. Commun.* **2015**, *51*, 14377. (d) Kaji, Y.; Uemura, N.; Kasashima, Y.; Ishikawa, H.; Yoshida, Y.; Mino, T.; Sakamoto, M. *Chem. Eur. J.* **2016**, *22*, 16429. (e) Sakamoto, M.; Shiratsuki, K.; Uemura, N.; Ishikawa, H.; Yoshida, Y.; Kasashima, Y.; Mino, T. *Chem. Eur. J.* **2017**, *23*, 1717. (f) Shimizu, W.; Uemura, N.; Yoshida, Y.; Mino, T.; Kasashima, Y.; Sakamoto, M. *Cryst. Growth Des.* **2020**, *20*, 5676. (g) Uemura, N.; Toyoda, S.; Shimizu, W.; Yoshida, Y.; Mino, T.; Sakamoto, M. *Symmetry* **2020**, *12*, 910. (h) Washio, A.; Hosaka, M.; Uemura, N.; Yoshida, Y.; Mino, T.; Kasashima, Y.; Sakamoto, M. *Cryst. Growth Des.* **2021**, *21*, 2423; (i) Nakamura, T.; Ban, K.; Yoshida, Y.; Mino, T.; Kasashima, Y.; Sakamoto, M. *Chem. Eur. J.* **2021**, *27*, 16338. (j) Sanada, K.; Washio, A.; Ishikawa, H.; Yoshida, Y.; Mino, T.; Sakamoto, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2022**, e202201268.