

科学研究費助成事業（基盤研究（S））公表用資料
〔令和4（2022）年度 中間評価用〕

令和4年3月31日現在

研究期間：2020年度～2024年度
課題番号：20H05677
研究課題名：キラル分子を光学活性体として得る革新的手法 DYASIN の開発

研究代表者氏名（ローマ字）：友岡 克彦（Katsuhiko Tomooka）
所属研究機関・部局・職：九州大学・先導物質化学研究所・教授
研究者番号：70207629

研究の概要：

本研究では、キラル分子を光学活性体として調製するための新手法として DYASIN（ダイアシン）〔dynamic asymmetric induction、動的な不斉誘起法〕を開発するとともに、その原理探求、実用化を目指す。DYASIN ではラセミ体の動的キラル分子にキラル固体などの外的キラル因子を混ぜて放置するだけで光学活性体が得られる。また、それを立体特異的に変換することで多様な静的キラル分子が光学活性体として得られる。

研究分野：構造有機化学、有機合成化学関連

キーワード：動的な不斉誘起、光学活性体、動的キラル分子、静的キラル分子、外的キラル因子

1. 研究開始当初の背景

キラル分子の一方のエナンチオマーのみを選択的に手に入れることは有機化学の長年にわたる重要課題であり、これまでに膨大かつ様々な手法が開発されてきた。それら既存の手法の大半は、「光学分割」、もしくは、「不斉合成」のいずれかであり、それらの多くは、最も代表的なキラル分子であるキラル炭素分子を対象とするものであった。キラル炭素分子は、炭素周りの「立体配置の違い」によってキラリティーが発現し、立体化学が熱的に安定な「静的キラル分子」である。一方、キラル分子には面不斉分子、軸不斉分子、らせん不斉分子などの「立体配座の違い」によるキラリティーを有するものも数多く存在し、それらの多くは「動的キラル分子」に分類される。

2. 研究の目的

動的キラル分子は従来、「簡単にラセミ化してしまう不安定なキラル分子」と否定的に捉えられることが多かったが、そのキラリティーは「しなやかで外的因子の影響を受けやすい」と肯定的に捉えることもできる。その観点から我々はラセミ体の動的キラル分子にキラル固体などの外的キラル因子を共存させることで不斉を誘起して光学活性体とする手法：DYASIN を着想した。DYASIN は光学分割、不斉合成に続く第3の方法として光学活性キラル分子の効率的調製法となることが期待される。

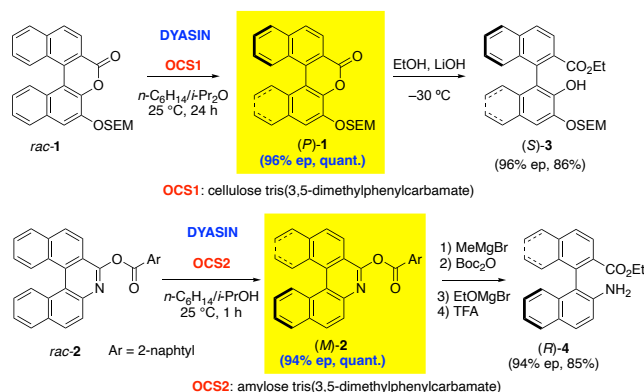
3. 研究の方法

DYASIN の原理は「動的キラル分子のしなやかな立体化学を外的キラル因子の影響によって変化させ、エナンチオマーの存在比を偏らせて光学活性体とする」というものである。その操作は「ラセミ体の動的キラル分子を適切な溶媒に溶かし、それに固体の外的キラル因子を混ぜて静置する。その後、外的キラル因子を濾別する」と至極簡単である。なお、DYASIN で得られた光学活性な動的キラル分子はそのままではラセミ化してしまうので、速やか、かつ、立体特異的に静的キラル分子に変換してキラリティーを定着させる。動的キラル分子とその変換法は多様であり、両者の組み合わせによって多種多様な静的キラル分子を光学活性体として調製することが可能になる。



4. これまでの成果

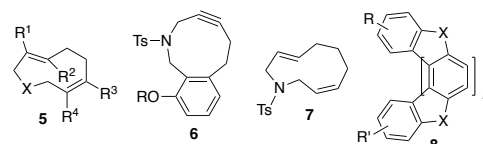
I) DYASIN の開発 光学活性らせん不斉分子、軸不斉分子の調製 本研究では動的らせん不斉を有するヘテロヘリセン分子に DYASIN を適用して光学活性体を得ることに成功した。具体的には、ラセミ体のラクトン **1** やラクチム **2** の溶液に外的キラル因子（OCS）として多糖誘導体ポリマーを加え、攪拌、放置の後に濾過するのみでそれぞれを光学活性体 [(P)-**1**: 96% ep, (M)-**2**: 94% ep] として定量的に得ることに成功した。また、得られた光学活性な **1**, **2** を立体特異的に変換して安定な軸不斉を有するピナフチル分子 **3**, **4** を得ることに成功した。本研究ではさらに DYASIN を動的軸不斉



を有するカルボニル分子に適用し、その光学活性体を定量的に得ることに成功した [91% ep, quant]。

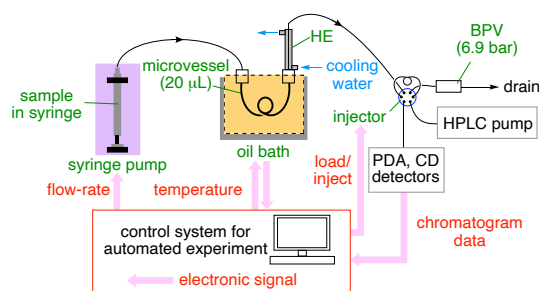
II) DYASIN の機構研究 DYASIN の本質を理解し、効率的な DYASIN 系を合理的に開発するために機構研究を行った。分子動力学計算によって動的な面不斉を有するヘテロ中員環分子と多糖誘導体ポリマーとの相互作用を評価した結果、エナンチオマー間での有意な差異が生じることを見いだした。

III) 新規な動的キラル分子の設計、合成 DYASIN の基質となる新しい動的キラル分子として多様な置換様式の 9 員環ジアリルヘテロ分子 **5**、9 員環オルトシクロフィン **6**、10 員環ジアリルヘテロ分子 **7**、ヘテロヘリセン **8** などを設計、合成することに成功し、また、それらの立体化学挙動を明らかにした。現在それら新規動的キラル分子の DYASIN を検討中である。



IV) 動的キラル分子の立体化学挙動解析法：マイクロフロー分析法の開発

DYASIN は動的キラル分子の立体化学的安定性に基づき設計する必要があり、そのためにはラセミ化の速度解析が重要である。その解析には従来、一定温度のバッチ容器に入れた試料の光学純度の経時変化を測定する「バッチ分析法」が用いられてきたが測定温度の制限が大きかった。これに対して本研究では、動的キラル分子のラセミ化を高温、短時間で分析することができる「マイクロフロー分析法」の開発に成功した。これにより、バッチ分析法とは大きく異なる測定域の分析が可能になり、両者を組み合わせて用いることで Eyring プロットを高精度に行うことが可能になった。



5. 今後の計画

I) DYASIN の適用範囲拡大、汎用化 ① 新規動的キラル分子の設計、合成とその DYASIN : DYASIN の適用範囲の拡大と汎用化を目指して、より多様な動的キラル分子（面不斉分子、らせん不斉分子、軸不斉分子）への適用を検討する。また、DYASIN による光学活性キラルケイ素分子の調製を検討する。② 外的キラル因子の多様性拡大：従来用いていた多糖誘導体ポリマー以外にも各種の天然由来のキラルポリマーおよびその誘導体、人工キラルポリマーの利用を検討する。③ フロー系 DYASIN の開発：外的キラル因子をカラムに充填して用いることでフロー系 DYASIN を開発する。これにより連続型 DYASIN を実現し、光学活性キラル分子の効率的・実用的調製を目指す。

II) DYASIN の機構解析とキラル分子の立体化学制御の学理探求 DYASIN の本質を理解し、それに立脚してより効率的な系を合理的に開発するために、計算化学的手法、分光学的手法、速度論的手法を組み合わせ、機構解析を行う。

6. これまでの発表論文等（受賞等も含む）

論文

1. Synthesis and Stereochemical Analysis of Planar Chiral Nine-membered Aza-orthocyclophane, Y. Kawasaki, S. Tanaka, K. Igawa, *K. Tomooka, *Heterocycles* **2022** in press. [査読有]
2. Stereochemical Study on Planar-chiral Cyclic Molecules using Polysaccharide-based Column Chromatography, K. Igawa, K. Uehara, Y. Kawasaki, *K. Tomooka, *Chirality* **2022**, in press (DOI: 10.1002/chir.23429). [査読有]
3. Preparation of enantioenriched helical- and axial-chiral molecules by dynamic asymmetric induction, Y. Kawasaki, R. Kamikubo, Y. Kumegawa, K. Ogawa, Takeru Kashiwagi, Y. Ano, K. Igawa, *K. Tomooka, *Chemical Communications* **2022**, 58, 1605–1608. (DOI: 10.1039/d1cc05881a) [査読有]
4. Analysis of Stereochemical Stability of Dynamic Chiral Molecules Using an Automated Microflow Measurement System, *K. Igawa, *S. Asano, Y. Yoshida, Y. Kawasaki, *K. Tomooka, *The Journal of Organic Chemistry* **2021**, 86, 9651–9657. (DOI: 10.1021/acs.joc.1c00914) [査読有]

受賞

1. Molecular Chirality Award 2021 for “Studies on Central-chiral Silicon Molecules and Planar-chiral Cyclic Molecules”, 友岡 克彦

7・ホームページ等

<http://www.cm.kyushu-u.ac.jp/tomooka/>