



## 光学活性キラル分子の新しい調製法を開発

### ～医薬品や機能性材料の製造への応用に期待～

九州大学先導物質化学研究所の友岡克彦教授、井川和宣助教、河崎悠也特任助教らの研究グループは、キラル分子を光学活性体として得るための新手法の開発に成功しました。これは従来の光学分割法や不斉合成法とは一線を画すものであり、光学活性なキラル医薬品やキラル機能性材料の効率的製造法としての応用が期待されます。

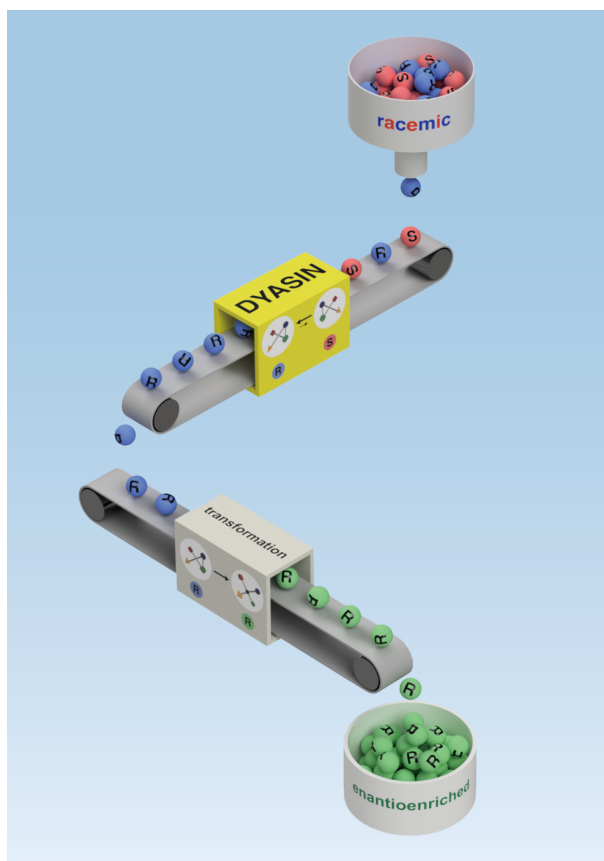
本研究成果は令和元年6月29日に日本化学会速報誌『Chemistry Letters』のオンライン版でEditor's Choice論文としてopen access形式で公開されました。なお本研究は日本学術振興会科学研究費(JP16H04113)の支援により行われました。

分子の中には、右手と左手の様に鏡像体の関係にある異性体（鏡像異性体、エナンチオマー）を有するキラル分子（※1）が数多く存在します。医薬品の多くもキラル分子であり、その生物活性（薬効、毒性など）が鏡像異性体間で大きく異なるために、一方の鏡像異性体のみを選択的に製造する必要があります。そのために従来は、両鏡像異性体の混合物（ラセミ体）を分離する手法、もしくは一方の鏡像異性体を選択的に合成する手法が用いられていましたが、効率性、経済性などに問題がありました。

これに対して本研究グループでは鏡像異性体間で相互変換するキラル分子（動的キラル分子）を外的キラル因子（※2）によって一方に偏らせる新手法「動的な不斉誘起法（dynamic asymmetric induction: DYASIN ダイアシン）」を開発することに成功しました。DYASIN法ではラセミ体の原料から簡単に一方の鏡像異性体を高い純度で得ることができます。それを直ちに変換（transformation）することで鏡像異性体間で相互変換しないキラル分子（静的キラル分子）の光学活性体（※3）が効率的に得られます。

本研究で提唱するDYASINは多様なキラル分子に適用可能であり、様々な光学活性体医薬品や光学活性体機能性材料の製造への応用が期待されます。

**研究者から一言：**今回、開発に成功したDYASIN法は従来法とは異なる概念に基づくものであり、光学活性キラル分子の新しい製造法として工業的応用も期待されます。また、自然界のホモキラリティー起源の解明を含む分子キラリティー科学の深化にも益すると考えられます。



(参考図)  
動的な不斉誘起法（DYASIN：ダイアシン）の概念図（Chemistry Letters 誌の内表紙）

## ■背景

分子の中には、右手と左手の様に鏡像体の関係にある異性体（鏡像異性体、エナンチオマー）を有するキラル分子が数多く存在します（図1）。アミノ酸、糖質、核酸などの生命体を構成する重要分子の多くはキラル分子であり、自然界にはほぼ一方の鏡像異性体として存在しています。医薬品の多くもキラル分子であり、その生物活性（薬効、毒性など）は鏡像異性体間で大きく異なります。それ故にキラル医薬品については一方の鏡像異性体のみを選択的に製造する必要があり、従来は、両鏡像異性体の混合物（ラセミ体）を製造した後に両者を分離する手法〔ラセミ体の光学分割法：第1の手法〕、もしくは一方の鏡像異性体を選択的に合成する手法〔不斉合成法：第2の手法〕によって製造されていました。しかしながら、それらの手法の効率性、経済性などが問題になっていました。

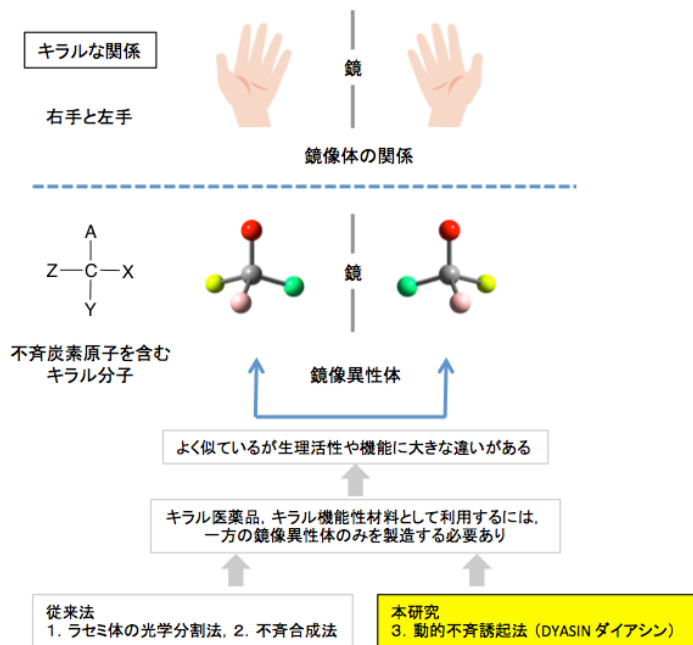


図1 キラルな関係（手、不斉炭素分子を含むキラル分子）

## ■内容

これに対して本研究グループではキラル分子の一方の鏡像異性体のみを選択的に製造する第3の手法として「動的な不斉誘起法（dynamic asymmetric induction: DYASIN ダイアシン）」を開発することに成功しました。

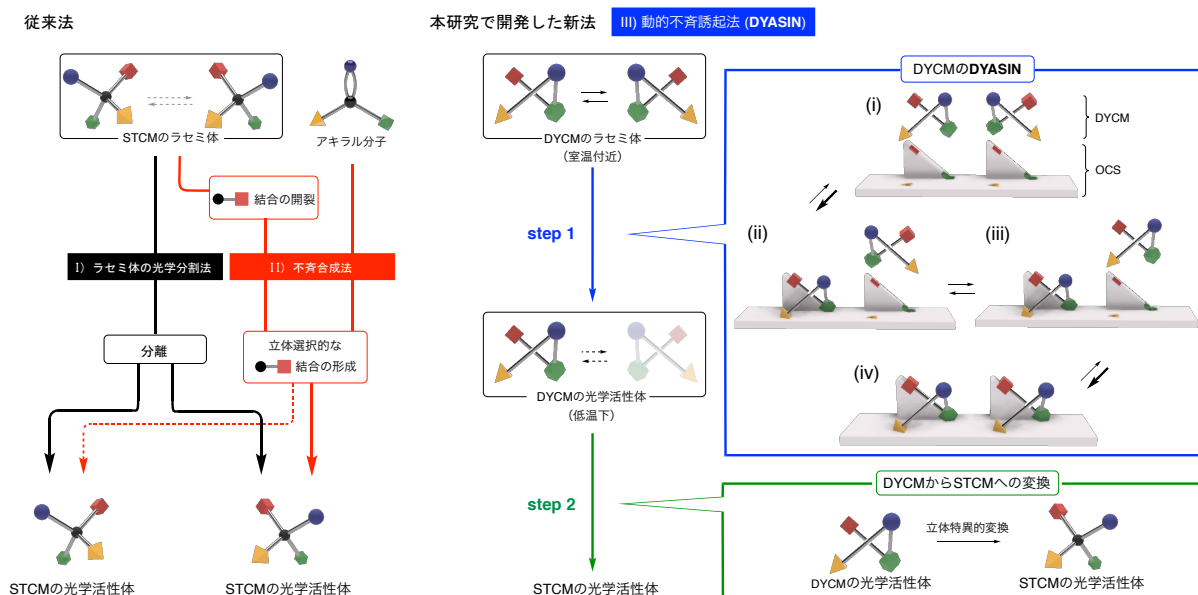


図2 従来法と新法の比較

その骨子は、結合回転によって両鏡像体が容易に相互変換（ラセミ化）し得る「動的キラル分子」（dynamic chiral molecule: DYCM）の立体化学を外部的キラル因子（outer chiral source: OCS）の影響で変化させることにあります（図2）。

具体的には、

1) ラセミ体の DYCM を外的キラル因子 (OCS) の環境下におくことで、それからの不斉誘起で鏡像異性体間の偏りを生じさせて光学活性体とする (図 2-III, step1)。

その後、

2) 1) で得られた光学活性体の DYCM はそのままではラセミ体に戻ってしまうので、ラセミ化が十分に遅い低温下で静的キラル分子 (static chiral molecule: STCM) に立体特異的に変換する。

という手法です (図 2-III, step2)。

本研究では DYCM として面不斉 (※4) 9 員環アミン分子 1 を、OCS として多糖誘導体キラル固体を用いて検討しました (図 3)。その結果、空气中、室温下に両者を混合し、放置するだけで、光学活性な 1 を最高 98% ep (enantiomeric purity エナンチオマー純度) で定量的に得ることに成功しました

[上記 1) の操作]。またそれを炭素中心性不斉を有する種々のキラル分子に光学純度を損なうことなく変換することに成功しました [上記 2) の操作]。

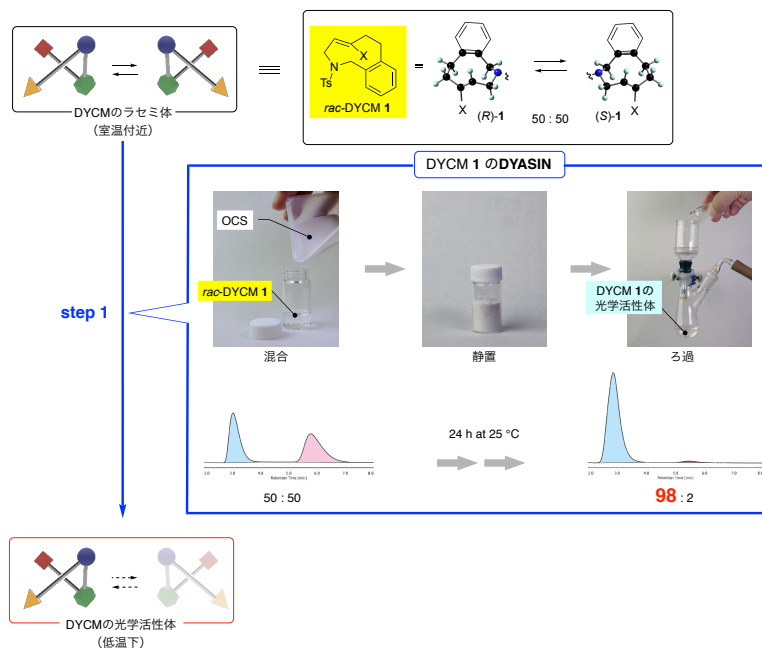


図 3 DYASIN の実例

### ■効果・今後の展開

本研究で提唱する DYASIN (ダイアシン) は多様なキラル分子に適用可能であり、様々な光学活性体医薬品や光学活性体機能性材料の製造への応用が期待されます。

### ■掲載論文情報

題目: Preparation of Enantioenriched Chiral Organic Molecules by Dynamic Asymmetric Induction from a Outer Chiral Source

著者: Kazunobu Igawa, Yuuya Kawasaki, Yusuke Ano, Takeru Kashiwagi, Kouhei Ogawa, Jun-ichi Hayashi, Ryota Morita, Yukari Yoshioka, Kazuhiro Uehara, Katsuhiko Tomooka

雑誌名: Chemistry Letters

DOI: 10.1246/cl.190170

### 【用語解説】

(※1) キラル分子: 実像と鏡像を重ね合わせることのできない分子。

(※2) 外的キラル因子: キラル分子の一方の鏡像異性体で構成され、かつ、ろ過による分離が容易な固体のキラル場。

(※3) 光学活性: キラル分子が一方の鏡像体に偏っている状態。

(※4) 面不斉: アルケンやベンゼンなどの  $sp^2$  平面の表裏が区別されることによって生じる不斉。