

# 立体化学入門

太田 博道

本年前半の入門講座は「立体化学のための分析技術」と題して、化合物の立体配置の決定や、反応の立体選択性を研究されている先生方にご執筆をお願いしました。立体化学になじみのうすい読者があることも想定して、立体化学の基礎から、X線結晶解析、CD、NMRなどによって立体構造を決定する手法について、やさしく解説いただきます。  
 「ぶんせき」編集委員会

## はじめに

炭素は共有結合で多くの有機化合物をつくる。単結合、二重結合、三重結合で形が異なり、しかも三次元構造となるので、形は様々である。複雑にはなるが、形の違いだけで機能が全く異なる場合も稀ではなく、立体化学は有機化学にとって興味ある問題である。

### 1 炭素の電子軌道の三つの形

メタン分子の四つの水素は全く区別できない。量子化学では、炭素の基底状態の電子軌道である2s軌道1個と2p軌道3個から、4個の等価な軌道(sp<sup>3</sup>混成軌道)を形成し、これが水素原子と共有結合(σ結合)してメタン分子となると考える。メタンの炭素をsp<sup>3</sup>炭素と呼び、正四面体の重心に炭素が位置し、その頂点に水素がある(図1)。

エチレンの炭素は、sp<sup>2</sup>炭素と呼ばれ、s軌道1個とp軌道2個で等価な3個のsp<sup>2</sup>混成軌道を形成している。この三つのσ性の軌道は同一平面内にあり、結合角は120度である。残ったp軌道1個は、この平面と直交する方向に広がりを持ち、π結合を形成する。π結合の電子を反結合性軌道に励起できるエネルギーを与えないと二重結合は回転しない。

Analytical Methods and Techniques for Stereochemistry—Introduction to Organic Stereochemistry.

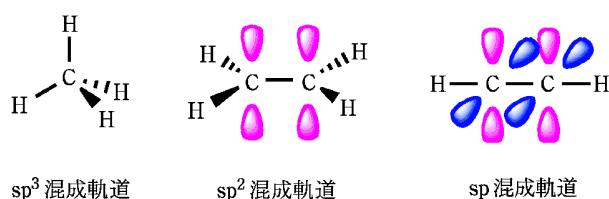


図1 炭素化合物の形

アセチレンの炭素はs軌道1個とp軌道1個から180度に開いた2個の直線上のsp混成軌道を形成する。残りの2個のp軌道の電子はsp混成軌道と直交し、また互いに直交する方向にあって、2個のπ結合を形成する。アセチレンは直線状の分子で、円筒のような形と考えてよい。

## 2 立体配座と配座異性体

結合を切断することなく分子の形を変えることができる時、それらは立体配座(conformation)が違うと言う。立体配座が異なる異性体を配座異性体(conformer)あるいは回転異性体と呼ぶ。鎖状化合物と環状化合物は別々に考える。

### 2.1 鎖状分子の配座異性体

ブタンのC2-C3の結合を回転させると、両端のメチル基の相対的な位置関係は様々な配置をとり得る。これらは回転角に応じて、全て違う形なので配座異性体である。すなわち配座異性体は無限に存在する。エネルギー的に最も不安定な異性体は1で、最も安定なものが2である(図2)。この描き方を「木挽き台表示」と言うが、立体配座を表すときはNewman投影式という3~6で表すことが多い。炭素C2に結合する三つの結合を手前に、C3の三つの結合を円の向こう側に表す。3(=1)では二つのメチル基同士の2面角が0度で、立体反発が最も大きく不安定である。C3のメチル基を時計回り

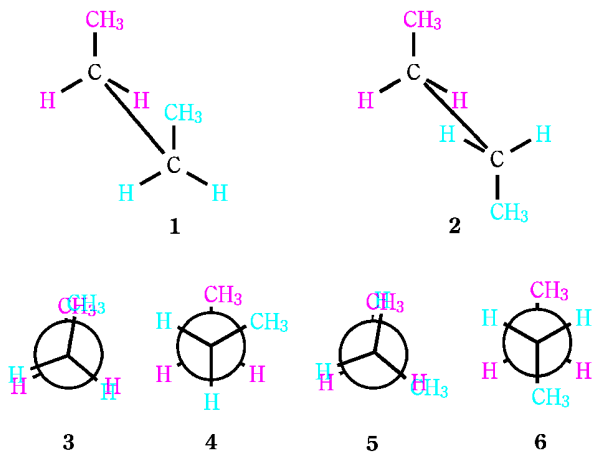


図2 ブタンの回転異性体

に少しずつ回転させると、ポテンシャルエネルギーは4で極小となり、5で極大となり180度回転した6(=2)で最小となる。この間、ポテンシャルエネルギーは連続的に変化する。3と6のエネルギー差は室温で約26.4 kJ/molで、この程度の違いではこれらの異性体を分離することはできない。しかし、マイクロ波分光、NMR等で存在比を求めることができる。

## 2.2 環状化合物の立体配座

シクロヘキサンのC-C結合は単結合であるが、環状なので自由回転ができない。しかし、図3の1と2の配座異性体が存在する。シクロヘキサン環の炭素はsp<sup>3</sup>の通常結合角をとるので、平面構造ではない。図に示したような形をしており、これをイス型立体配座と言う。このとき、6個の炭素から伸びる結合の一方は軸方向(上下、1では赤い結合)で、他方は環の「赤道方向」へ向いている(1の青い結合)。前者をaxial(ax)結合、後者をequatorial(eq)結合と呼ぶ。立体配座1のC4を上向きにし(3の構造)、逆にC1を下向きにする

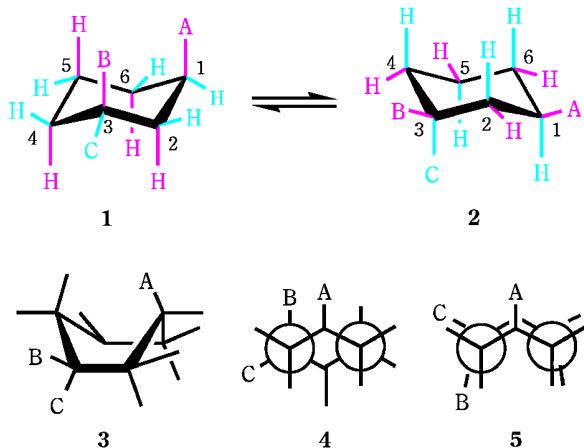


図3 シクロヘキサンの配座異性体

と環全体の形は2となる。この変化はC-C結合の切断をせずに室温で容易に起こる(シクロヘキサンでは $\Delta H = 45.2$  kJ/mol)。分子模型で実際に試すとよい。2では、axとeqが1とは逆になる。両者は明らかに異なり、互いに配座異性体である。1では置換基AとBの距離が近く立体反発があるが、2では解消される。したがって、立体的に嵩高い置換基はeq結合となる異性体のほうが熱力学的に有利である。置換基B、Cが水素でも立体的な反発の効果は無視できないが、置換基が大きいほど顕著になる。NMRではaxとeqのプロトンのケミカルシフトが異なるので、様々な置換シクロヘキサンについて1と2の存在比を測定することができる。この平衡定数から $\Delta G$ の値を求めれば、非極性の置換基の場合には、立体的な嵩高さの指標となる。例えばメチル基では $\Delta G = 8.2$  kJ/molであるが、*t*-ブチル基のときは $\Delta G > 18.5$  kJ/molで、1に相当する配座は観測できない。

シクロヘキサンには1,2以外に舟形(ボート型,3)という不安定な配座もあり得る。1と3をNewman投影式で描くと、それぞれ4,5となる。5は熱力学的に不利で、通常は存在しないと考えることができるであろう。

## 2.3 糖の立体配座

糖は生体にとって重要な化合物であるが、立体化学の点からも興味ある性質を有する。グルコースの場合、鎖状ではなく、環状のヘミアセタール構造が安定である。また、axに水酸基のある配座異性体( $\alpha$ -アノマー)の割合が、シクロヘキサンに水酸基が入った化合物よりも相対的に多い(図4)。これをアノマー効果という。純粋な $\alpha$ 体または $\beta$ 体の結晶を水溶液に溶解して室温に放置すると、どちらから出発しても同じ組成の平衡混合物(グルコース水溶液の場合は室温で、 $\alpha : \beta = 36 : 64$ )となる。旋光度の変化(変旋光)を測定すれば、この異性化反応の進行を知ることができる。

## 3 立体配置とその違いによる異性体

分子の形を変えるために少なくとも一つの結合を切断する必要があるとき、それらは立体配置(configuration)が違うと言う。広い意味で使うときは、幾何異性体と鏡像異性体の両方を含むが、単に立体配置が違うと言えは、鏡像異性体やジアステレオマーを意味する。

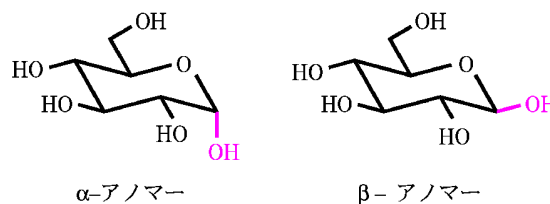


図4 D-グルコースのアノマー異性体

### 3.1 幾何異性体

C-C結合が自由に回転できないとき、置換基の相対的な位置によって異性体が存在し得る。

鎖状アルケンで二重結合炭素のそれぞれに異なる置換基が結合すると、異性体が存在し得る。これらの化合物は室温で別々の化合物として単離でき、幾何異性体と呼ぶ。アルケンの *cis*, *trans* の命名は主鎖（炭素数最大の鎖）となる炭素骨格が二重結合の同じ側にあるか、反対側にあるかで定義する。したがって、**1** が *cis* 体、**2** が *trans* 体である。

アゾ化合物にも *cis*, *trans* の異性体がある。この場合は一方の「置換基」が水素より小さい孤立電子対なので、*trans* 体が圧倒的に有利で、*cis* 体は紫外線照射下でないで存在し得ない。

*cis*, *trans* という定義ではきちん命名できない場合があり、厳密には *E*, *Z* という定義を使うが、ここでは説明は割愛する。

環状化合物には二重結合がなくても *cis*, *trans* の異性体が存在する。再びシクロヘキサンを例にしよう。図3のように、安定な2種の配座異性体が存在したが、その両方でAとBは環の赤道面の同じ側にあり、一方AとCは反対側にある。この点を分かりやすく表示するために工夫された構造式の描き方が図5で、Haworthの式と言う。AとBを *cis* の関係、AとCを *trans* の関係であると言う。環状化合物の *cis*, *trans* は、ax であるか eq であるかは全く関係なく、問題にしない。BとCを入れ替えた**4**は**3**の異性体である。**3**では、置換基は1位と3位に結合しているが、1,2-あるいは1,4-ジ置換体でも、また6員環以外の環状化合物でも同じように *cis*, *trans* を定義する。

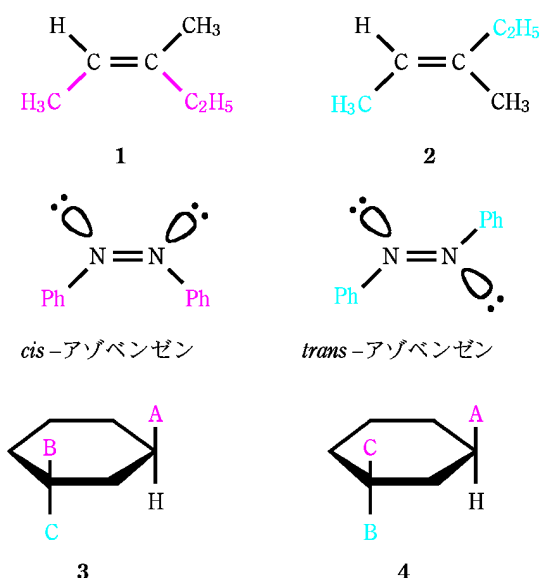


図5 幾何異性体

### 3.2 鏡像異性体

#### 3.2.1 キラリティー

あるものの実像と鏡像とが重なり得ない（全く同じではない）とき、そのものはキラル（chiral）であると言い、そのものはキラリティー（chirality）を有すると言う。右手と左手、あるいは右足と左足はその例である。靴も同様である。しかしソックスは左右の別はなく、これはアキラル（achiral）であると言う。右足を右の靴に入ればすんなり入るが、左の靴にはなかなか入らない。しかし、曙の靴なら、我々の足なら左右関係なく入るであろうし、幼児の靴ではどちらにも入らない。したがってキラルなもの同士の相互作用は「キラリティーによって違う場合がある」が、いつも違うとは限らない。また、キラルなものであっても相手がキラルでなければ、相互作用に差はない。

#### 3.2.2 不斉炭素と鏡像異性体（光学活性体）

19世紀の後半、筋肉からとれた乳酸と発酵でできた乳酸とは、化学的・物理的性質は全く同じなのに、旋光性だけに違いがあることが発見された。この違いを説明するために炭素原子の正四面体構造が提案され、鏡像体となるような2種類の乳酸が存在すると考えられた。

乳酸の構造を図6の**1**に示す。直線は紙面上にあることを意味し、くさび形の結合は紙面の手前側へ、また点線のくさび形は紙面の向こう側へ行っていることを意味する。化合物**1**の右に鏡をおいて**1**の鏡像を示すと**2**になる。わかりやすくするため、**2**をCOOHと中心の炭素の結合を軸にして180度回転して描いた図が**3**である。ただ回転しただけなので、**2**と**3**は同じものであるが、**1**と**3**を比べると、OHとHの位置が逆で、同じものではない。乳酸はキラルなのだ。このとき、互いに絶対立体配置が違うと言う。これは中心炭素（C\*）に結合している4個のリガンド（結合子）が互いに異なるために起こる。4個のリガンドが等しくないsp<sup>3</sup>炭素のことを不斉炭素と呼び、キラルな異性体は鏡像の関係にあるので「鏡像異性体」と言う。

偏光面を回す性質（旋光性）は、一对の鏡像で互いに逆であり、偏光面を時計回りに回転させる異性体を（+）体あるいは*d*体と呼ぶ。逆の異性体は（-）体あるいは*l*体である。旋光性があることを光学活性である

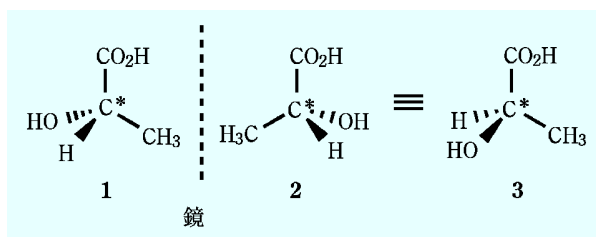


図6 鏡像異性体

と言ひ、鏡像異性体を光学異性体とも言う。旋光性の (+) と (-) と絶対立体配置は無関係である。偏光に対する性質を除けば、鏡像異性体の化学的・物理的性質は全く同じなので、通常の方法で分離することはできない。

### 3・2・3 絶対立体配置

旋光性と絶対立体配置は無関係なので、絶対立体配置を旋光性で示すことはできず、絶対立体配置を定義しなければならない。絶対立体配置の表示法としては E. Fisher の DL 表示法がある。しかし、この方法では定義できない化合物が多数合成され、今日では RS 表示法が一般的に用いられている。ある規則にしたがって不斉炭素上のリガンドに 1 から 4 までの優先順位を付ける。優先順位最下位のリガンドを紙面の向こうに置き、残る三つのリガンドを不斉炭素の側から見て 1→2→3 位とたどる。その並びの方向が時計回りなら R 体、反時計回りなら S 体であると定義する。RS 法は DL 法とは異なる定義なので相関はない。具体的ルールについては、有機化学の入門書を参照していただきたい。

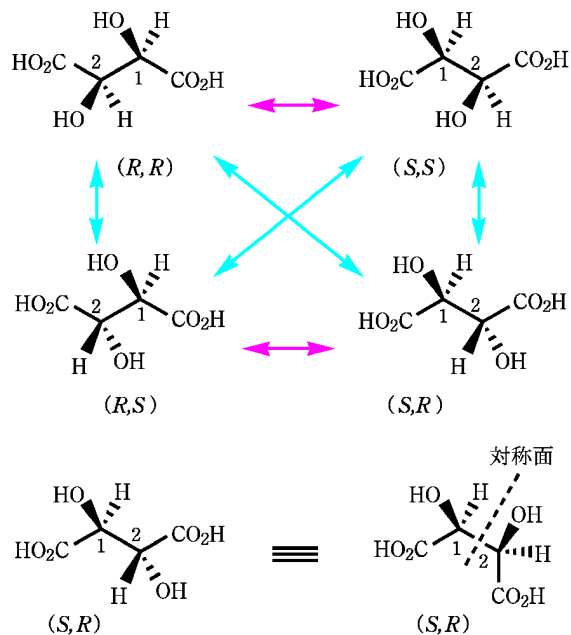


図7 ジアステレオマー

### 3・2・4 ジアステレオマー

不斉炭素を 2 個以上 ( $n$  個) 有する化合物は最大  $2^n$  個の立体異性体が存在し得る。ある一つの異性体に着目すると、鏡像異性体は 1 個だけ存在するが、他の  $2^n - 2$  個はこの鏡像体とは構造が異なる。このように互いに鏡像でない異性体同士をジアステレオマーと呼ぶ。ジアステレオマーは互いに化学的・物理的性質が異なるので、再結晶、蒸留、クロマトグラフィーなどで分離可能である。

不斉炭素を 2 個有する酒石酸の 4 個の立体異性体を図 7 に示す。赤い矢印は互いに鏡像体であることを示し、青い矢印はジアステレオマーであることを示す。(R, S) 体を C1-C2 結合を軸に分子全体を 180 度回転すると鏡像体の (S, R) 体と重なる。実はこれら二つは全く同じ化合物である。不斉炭素を有するにもかかわらず、実像と鏡像が一致する化合物をメソ体と呼ぶ。

「分子内に対称面があること」がメソ体となる条件で、一方の COOH 基がエステルになっていれば、メソ体ではない。酒石酸の場合は、C1-C2 結合を回転して COOH 基同士を同じ側に描くと対象面があることがすぐ分かる。メソ体は光学不活性である (旋光性を示さない)。R の炭素と S の炭素が分子内で旋光性を打ち消し合っていると考えることができる。

### 3・2・5 分子不斉

メソ体のように「不斉炭素を有するが光学不活性化化合物」があるが、「不斉炭素を有しないにもかかわらず光学活性である化合物」も存在する。分子の形が全体と

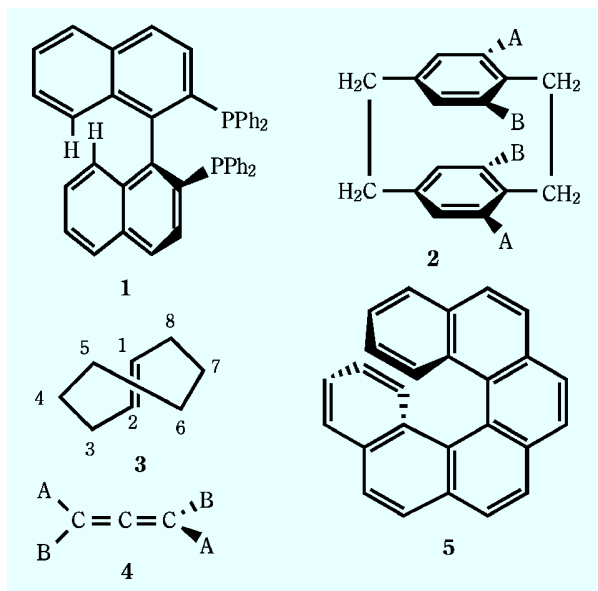


図8 分子不斉を有する化合物

してキラルであるとき、このようなことが起こる。代表例を図 8 にまとめた (一方の鏡像異性体のみ示す)。化合物 1 は野依先生のノーベル賞受賞で有名になった化合物である。2 個のナフタレン環の間は単結合であるが、2 個のホスフィン部分と図に示した 2 個のペリ位の水素の立体障害のために自由回転ができない。そのために回転異性体が安定に存在する。2 は一般にシクロファンと呼ばれる化合物である。置換基 A, B の立体障害でベンゼン環が自由に回転できないので、鏡像異性体が存在する。3 は炭素数最少の環状 trans-アルケンである。環が小さいため二重結合の上にある C5-C6 の単結合が図の下側へ行くことができず、図示した化合物とは重ならな



い鏡像体がある。4は一般にアレンと言う。中央の炭素の左右二つの二重結合の面は直交しており、AとBが異なる置換基なら分子全体としてキラリティーを有する。5の化合物は、両端の環の水素原子が重なるために平面構造をとれず、らせん状になる。右巻きと左巻きがあって、両者は鏡像異性体である。

### 3・2・6 光学純度と光学異性体過剰率

光学異性体（鏡像異性体）の等量混合物をラセミ体と言う。医薬品などの生理活性物質では光学異性体間で作用が異なることが多いので、一方の光学活性体の割合（純度）がどれくらいあるかは重要な問題になる。

光学活性体の純度の測定に比旋光度を用いた場合、試料の「光学純度」は、試料の比旋光度を、純粋な光学活性体の比旋光度で割って%表示したもので定義される。光学純度が80%ならば、光学異性体の比は9:1である。ラセミ体の光学純度は0%である。

最近ではNMRやクロマトグラフィーを利用して、光学異性体の比を求めることが可能になった。これらの方法は旋光度の測定よりも精度が良く、またNMRよりもクロマトグラフィーのほうが優れている。旋光度を測定しないこれらの方法による場合は、光学純度とは言わず「光学異性体過剰率」(enantiomeric excess; e.e.と略記)と言う。計算法は、多いほうの鏡像異性体の物質と少ないほうの物質との差を、両者を足し合わせた値で割って%表示し、%e.e.と表す。値は当然光学純度と一致する。

## 4 立体構造の決定と分析法

分子の立体構造を解析する方法については、次号以降で解説されるが、ここでは簡単に説明する。

分子の立体的な形を知るための最良の方法はX線回折法である。1953年ワトソンとクリックがDNAの立体構造を発表したのもX線写真に基づいている。また1951年に、19世紀後半にE.フィッシャーが予想した光学活性体の立体配置を、酒石酸の塩を試料としてオランダのBijvoetと日本の斎藤喜彦がそれぞれ独立に決定した際に用いた方法もX線の異常分散を利用したものであった。

立体配置が正しく決定された化合物があれば、未知試料を有機化学反応でその化合物と関連づけ、またそれらの光学的データ（旋光度、円二色性）を比較することで目的物の立体配置を知ることができる。しかし、この方法を不斉炭素が2個以上の化合物に適用することは難しく、それなりの工夫が必要である。

NMRは目覚ましい発展を遂げ、立体化学の解析に強力な武器となっている。不斉炭素の絶対立体配置をNMRによって知ることはできないが、絶対配置が既知の化合物と反応させて誘導体に導くことができれば、既

知部分の構造を手がかりにして、試料に含まれる不斉炭素の立体配置を決めることも可能である。このような誘導体化法としては、ランタニド元素などとの錯体形成も有効である。

光学異性体過剰率の決定には、クロマトグラフィーが利用されることが多い。固定相に純粋な光学活性体を使えば、保持時間が光学異性体によって異なることが期待できる。このような固定相はHPLCでもGCでも市販されており、多くの場合、比旋光度が分からなくても光学異性体の組成比を正確に定量できる。しかし、絶対配置が既知の標準試料がない場合には、絶対配置を知ることにはできない。

## 5 プロキラリティー

一段階だけの反応でキラルな化合物に誘導できる化合物をプロキラル化合物と呼び、次の二つのタイプがある。

### 5・1 プロキラル中心を有する化合物

一つはsp<sup>3</sup>炭素に結合しているリガンドがX, Y, Z, Zである化合物である。中心の炭素をプロキラル炭素（あるいはプロキラル中心）と呼ぶ。Zのうち一方だけがZ'に変化すればプロキラル炭素は不斉炭素となる。こうなると二つのZを区別する言い方があると便利である。図9の化合物1で説明しよう。二つのアセトキシメチルのうち(1)（赤いほう）をRS表示における優先順位が高いと仮定すると、化合物1はRとなる。そこで初めに優先順位が高いと仮定した赤いほうをpro-Rのリガンドと呼ぶ。初めに青いほう(2)を高いと仮定すれば、1はS体となるので、(2)はpro-Sのリガンドである。どちらが反応するかということと生成物の立体配置は全く関係ない。プロキラル中心を有する化合物から光学活性体を生成する反応をエナンチオ場区別反応(enantiotopos differentiating reaction)と呼ぶ。

### 5・2 プロキラル面を有する化合物

プロキラル化合物のもう一つのタイプはプロキラル面を有する化合物である。カルボニル基やオレフィンの

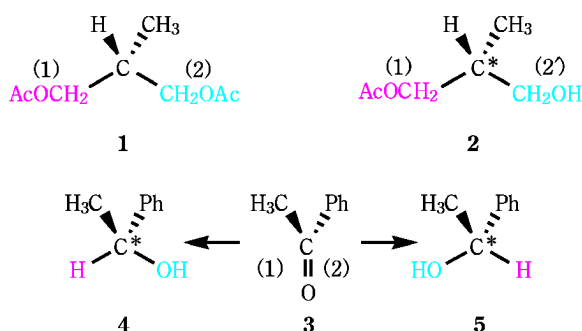


図9 プロキラル化合物

sp<sup>2</sup> 炭素に X, Y と異なる置換基が結合しているとき、その面をプロキラル面と呼ぶ。この炭素に X, Y とは異なる Z が付加すれば、不斉炭素となる可能性がある。生成物の立体配置は、面のどちらから Z が付加するかによる。一方の面から見てこの炭素に結合している 3 個のリガンドを RS 表示の優先順位が高い順 (O→Ph→CH<sub>3</sub>) にたどる。このとき時計回りになれば、この面を *re* 面 (*re*-face) と呼び、反時計回りになれば *si* 面 (*si*-face) と呼ぶ。どちらの面から付加するかで生成物の立体配置は逆転する。プロキラル面を区別する反応をエナンチオ面区別反応 (enantioface differentiating reaction) と呼ぶ。

## 6 反応の立体化学

幾何異性体、ジアステレオマー、プロキラル化合物と役者がそろったところで、反応の立体化学について触れておきたい。立体化学がきちんと決まっている反応がいくつか知られている。

### 6.1 立体特異的反応と立体選択的反応

図 10 に示した二重結合に対する臭素の付加は *trans* 付加である。したがって出発物質が 2-ブテンの *cis* 体のときと *trans* 体のときでは異なるジアステレオマーが生成する。炭素鎖をジグザグに書いて Br が同じ側に来るものを *syn*、反対側に来るものを *anti* と呼ぶ。このように反応機構の立体化学がきちんと決まっていれば、生成物の立体化学が出発物質の立体化学に依存する反応を立体特異的反応と呼ぶ。二重結合への接触水素化反応は *cis* 付加であり、これも立体特異的反応である。

図 9 の化合物 **3** を水素化アルミニウムリチウムのような一般的還元剤で還元すると **4** と **5** の両鏡像体が 1 : 1 で生成してラセミ体が得られる。ところが後に述べるように、光学活性な触媒を使う等、一方の鏡像体を過剰につくることができる。このように反応機構的には 1 : 1 の混合物になるべきなのに、なんらかの理由で一方が過剰になるとき、これを選択的反応と呼ぶ。この場合には光学活性体が生成するので、エナンチオ選択的反応と呼ぶ。選択性が事実上 100% のとき、立体特異的反応

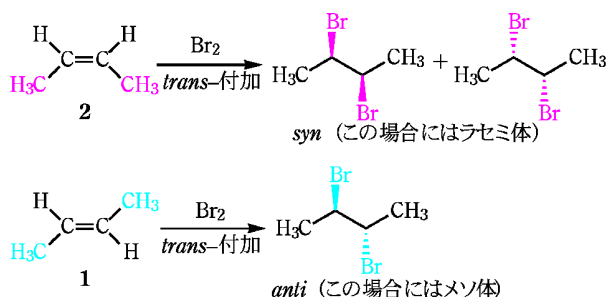


図 10 立体特異的反応

と表現している例があるが、本来は選択的と特異的は違う意味である。

### 6.2 立体保持と立体反転

反応の立体化学は sp<sup>3</sup> 炭素化合物の反応でも問題になる。それらを図 11 にまとめた。**1** から **2** への反応は S<sub>N</sub>2 反応である。この反応では求核反応剤 (HO<sup>-</sup>) は脱離基 (Br<sup>-</sup>) の反対側から反応点に近づき、それに伴って C-Br の結合は延びて行く。丁度その中間的な状態が遷移状態である。このまま O-C 結合は強くなり、C-Br 結合は切断される。したがって、空間的な立体配置は反転する。この反転を Walden 反転と呼ぶ。

第 3 級アルコール (**3**) に HBr を作用させると、立体障害のため S<sub>N</sub>2 反応は起こらない。プロトンが水酸基に結合すると水が自発的に脱離して炭素陽イオン中間体が生成する。この陽イオンの構造は sp<sup>2</sup> で、平面である。臭化物イオンはこの平面の左右どちらからも同じ割合で反応し得る。したがって、生成物は *R* 体と *S* 体の等量混合物、すなわちラセミ体である。

置換反応は立体変転からラセミ化のどちらかと言うと、そうではなく立体保持の反応もある。ほかならぬ Walden 反転の発見のもとになった反応が、実は立体保持のステップを含むから面白い。その反応は L-リンゴ酸と D-リンゴ酸の相互変換である。Walden は L-リンゴ酸に五塩化リン、続いて酸化銀を作用させて D 体をつくることに成功した。こうして置換反応は反転を伴うことを発見したのであるが、全体として反転ということは現在の知識で反応を段階的に表すと、一方のステップは立体保持で進行していることを示している。クロル化は反転、水酸化は立体保持である。塩素と銀の強い親和力でまずキレート結合が生じ、Cl と OH が置換するので同じ側からしか反応しようがない。

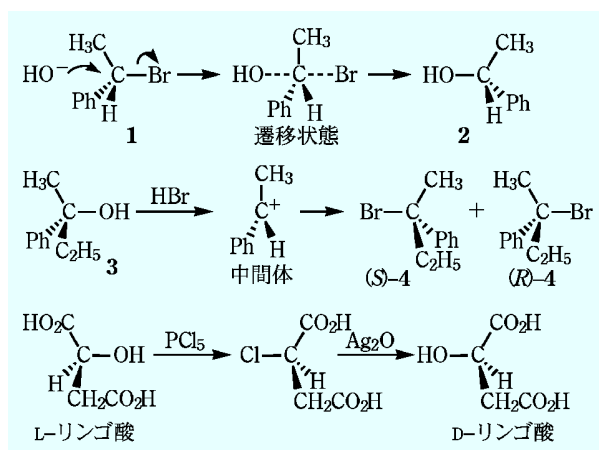


図 11 置換反応の立体化学

## 7 キラリティーと生理活性

生体内の反応を触媒する酵素や、匂いや味を感じるレセプターの本体はタンパク質である。どんな生物のタンパク質でも 20 種類のアミノ酸からなる高分子である。ポリエチレンのような合成高分子とは異なり、分子量もきちんと決まっている純粋な化合物である。タンパク質を構成するアミノ酸のうちグリシンを除いた 19 種は、 $\alpha$  炭素（カルボキシル基が結合している炭素）が不斉炭素であるが、すべて純粋な L 体である。仮に生体がアミノ酸の鏡像体を区別することなしに酵素をつくったとしたら、アミノ酸が 10 個連結しただけで 1024 種類の異なる化合物（ジアステレオマー）ができてしまう。これらの中には化学的性質の違いがあるはずで、絶妙な生命機能を保つことは難しいだろう。実際の酵素やレセプターは少なくともこの 10 倍の数のアミノ酸からできているので、生物にとってアミノ酸が純粋な光学活性体であることは必然的なことと言える。何故 D でなく L なのかという問題は興味深い難しい問題である。微生物の細胞壁（タンパク質ではない）の構成成分には D-アラニンが使われているのだから、話は一筋縄ではいかない。

いずれにせよ、タンパク質がマイクロな意味（アミノ酸のキラリティー）でもマクロな意味（分子全体としてのキラリティー）でも純粋な光学活性体であるから、これと相互作用する物質がキラリティーを有するときは、立体配置によって作用に大きな違いが見られる。いくつかの分かりやすい例を図 12 に示した。

L-グルタミン酸ナトリウムは昆布の旨味の成分である。しかし、D 体は苦い。マツタケオールはマツタケの香気成分である。その鏡像異性体は草の香りがするようで、お吸い物には向かないだろう。サリドマイドはラセミ体で市販された薬である。S 体には精神安定作用があるが、R 体には催奇形性があって、妊娠中の女性が服用して多くの奇形児かんばんが生まれるという悲劇が起こった。最近この R 体に抗癌作用があることが分かり、注目を集めている。使い方を選べば良い薬になる。

酵素反応の速度は基質の立体配置に依存する。キモトリプシンというタンパク分解酵素（プロテアーゼ）がある。この酵素は、タンパク質中のフェニルアラニン残基の C 末端でペプチド結合を切る。N-ホルミルフェニルアラニンのメチルエステルを基質とし、加水分解速度を L 体と D 体とで比較すると、エナンチオ選択性は少なくとも 62000 倍違う。本来の基質ではないが、構造が類似していると、このような大きな違いがでる。

## 8 不斉反応

光学活性体を調製することは極めて重要なことである。大きく分けて二つの方法がある。ラセミ体をその成

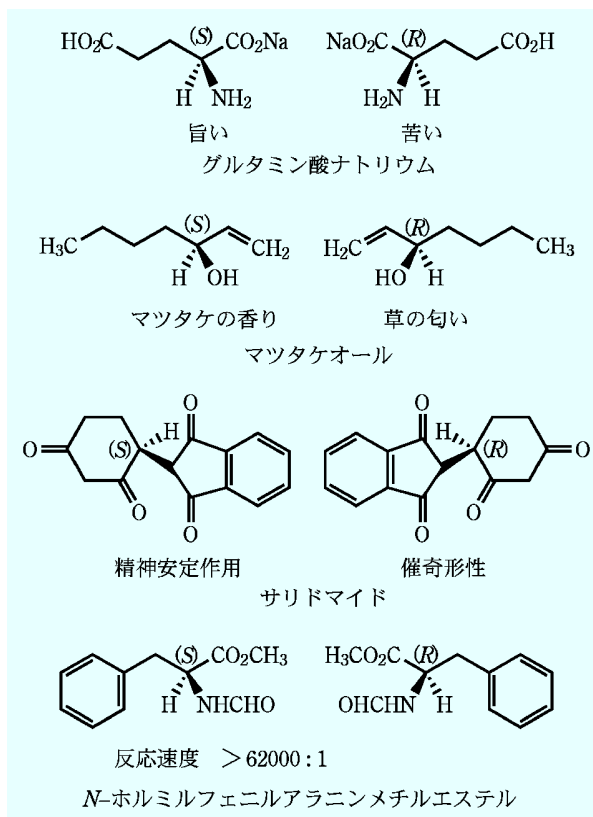


図 12 立体配置と生理活性の違い

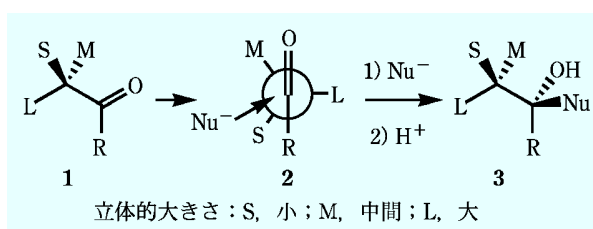


図 13 ジアステレオ選択的反応

分に分離することおよびプロキラル炭素を不斉炭素に変換することである。いずれにせよ、なんらかの形で既にある光学活性体の助けを借りなければならない。そしてその光学活性体は最終的には酵素反応生成物へ行き着く。本稿では紙面の制限があるので、「不斉炭素をつくる」方法（不斉合成）についてのみ触れることとする。

### 8・1 ジアステレオ選択的反応

分子内にいくつも不斉炭素を有する化合物の合成では、既にある不斉中心を手がかりにして、その近傍に次の不斉中心を構築する方法がとられる。既存の不斉中心の近傍のプロキラル炭素に反応を行うとき、もとの不斉炭素のリガンドの影響によって、新たに構築される不斉中心の立体配置は 1:1 にならないことが多い。これをジアステレオ選択的反応と呼ぶ（図 13）。選択性に差がある理由は極性効果や立体的効果などであるが、ここで

は一例を挙げて、ジアステレオ選択性は決して不思議ではないことをご理解いただきたい。隣接位に不斉炭素有するカルボニル化合物 **1** で隣接位は不斉炭素で、置換基は L, M, S の順に立体的に大きい。L は立体障害を避けて、O-C-R と直交する配座をとる。すると求核反応剤 (Nu<sup>-</sup>) は L の側からはカルボニル炭素に接近することができず、S と M の間から攻撃する。こうして生成する新たな sp<sup>3</sup> 炭素の立体配置は、出発物質の不斉炭素に規制されるのである。もとの化合物が光学活性体で、この規制が十分に働くなら生成物は鏡像 1 種類のジアステレオマーとなる。エナンチオ面選択的の反応が圧倒的に多い。

## 8.2 光学活性な錯体を触媒とする不斉合成

触媒反応は、触媒によって分子が活性化されて初めて反応が進行する。したがって、触媒が光学活性体であれば、反応は不斉な環境で起こり、光学活性体の合成が実現できる。基質を活性化する金属に光学活性な配位子を結合させ、基質の活性化と不斉な反応場の提供に成功したのが光学活性な錯体触媒である。

### 8.2.1 エナンチオ場区別反応

光学活性な触媒によるプロキラル中心の識別を模式的に表したのが図 14 の A, B である。二つの X (R, S は pro-R, pro-S を表す) のうち、赤い直線で囲んだ反応部位にくるものが反応するとする。二つの置換基 (赤と青で描いた円) がキラルな結合部位にうまくはまり込む (A) と X<sub>S</sub> が反応部位に来る。これに対して X<sub>R</sub> が反応部位にある状態を考えると、二つの置換基は触媒とはぴったりと結合できない (B)。結合後のそれぞれの反応速度定数の違いも生成物の鏡像体比に反映されるが、

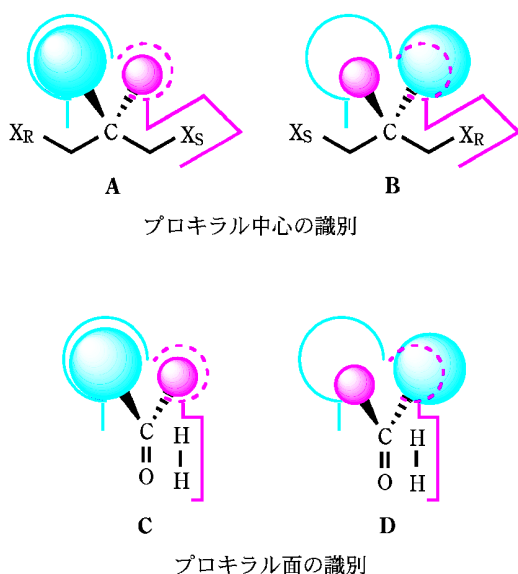


図 14 プロキラル性の識別

キラルな触媒によるエナンチオ場区別反応のイメージはこのようなものである。仮に結合エネルギーの違いだけで e.e. が決まるとすると、27°C での反応で  $\Delta G$  が約 11.3 kJ/mol 違うと選択性は 100 : 1、差が 17.2 kJ/mol なら 1000 : 1 に向上する。しかし、錯体触媒を使うこのタイプの反応はほとんど知られてない。

### 8.2.2 エナンチオ面区別反応

錯体触媒を使う不斉反応の成功例はほとんどがエナンチオ面区別反応である。図 14 の C と D を比較すると、カルボニル基のプロキラル面の一方が右を向く結合状態と、左を向く結合状態ではエネルギーに違いがあることが想像できる。水素が結合する部位が決まっていたり、あるいは一方の面だけ立体的に空いていて図の左右からの近づきやすさに差があれば、生成物は光学活性体となる。野依博士をはじめとする 2001 年のノーベル化学賞受賞者の研究業績は、エナンチオ面区別反応による光学活性体の合成であった。このタイプの反応を図 15 にまとめた。

## 9 酵素反応

酵素はタンパク質でできた生体の触媒である。活性部位に金属イオンを含むものもあるが、基本的には C, H, N, O, S という限られた元素から成り、室温付近で、しかもほぼ中性の条件下で様々な反応を触媒する。酵素が活躍する細胞の中は多くの化合物が含まれる混合系である。その中で個々の酵素は自身の基質をきちんと認識し、しかるべき反応のみを触媒している。このように極めて高い基質特異性を有する酵素であるから、合成化合物に対して触媒活性を発揮するとは誰も長い間考えていなかった。しかし、1970 年代に、酵素が合成基質にも作用することが報告されるようになり、現在では伝統的な発酵とは別に工業的に酵素が利用されている例も少なくない。酵素が 30 億年を経て獲得した基質特異性と

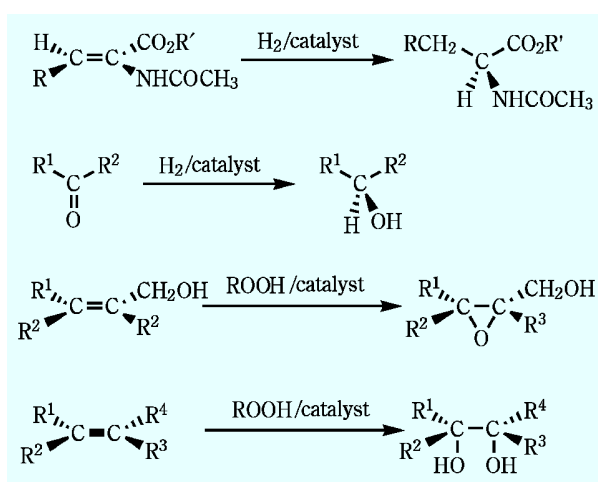


図 15 代表的エナンチオ面区別反応



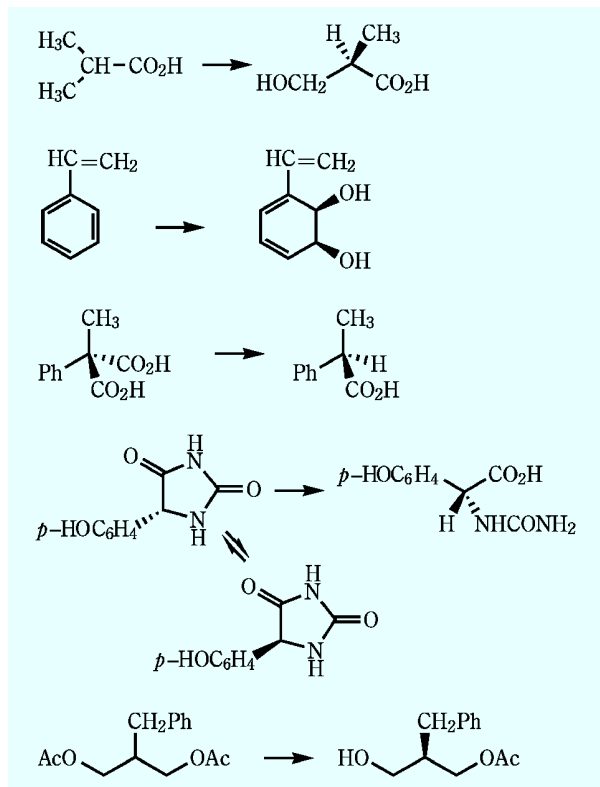


図 16 合成化合物の生体触媒による変換

は、生体内に存在する物質を厳密に識別するためのものであったということかもしれない。

酵素を不斉合成に利用するときには、速度論的光学分割、動的光学分割、デラセミ化反応（基質の構造を全く変えることなくラセミ体を光学活性体に変換する反応）、メソ体の光学活性体への変換、プロキラル化合物

の光学活性体への変換と幅広いオプションがある。酵素の活性部位はキラルな反応場なので、図 14 に示したのと同様に、基質のキラリティーやプロキラリティーを認識できる。酵素反応だからいつも光学的に純粋な生成物が得られるかといえば、必ずしもそうではない。酵素が基質にとって「曙の靴」である場合も少なくはない。目的にあった酵素を探したすか、基質に飾りをつけて酵素に合うように形を変えることも必要である。

最近ではバイオテクノロジーを駆使して、基質に合うように酵素を変えることも可能になってきた。図 16 にかにも酵素反応らしい代表例を挙げておく。

## おわりに

今や立体化学は有機化学にとって重要なテーマであるし、生命科学との関連で言えばそれ抜きには語れない。本稿では、ほんの概要を駆け足で見ただけであるが、興味を持たれ方は成書をお読みいただきたい。基礎的なものとしては、S. R. Buxton, S. M. Roberts 著、小倉克之、川井正雄訳「基礎有機立体化学」（化学同人）あたりをお奨めしたい。



太田博道 (Hiromichi HOHTA)

慶應義塾大学理工学部生命情報学科 (〒223-8522 横浜市港北区日吉 3-14-1)。東京大学大学院理学系研究科化学専攻修了。理学博士。◀現在の研究テーマ▶酵素による合成化合物の変換，反応機構，タンパク質工学。◀主な著書▶“生体触媒を使う有機合成”（講談社）。◀趣味▶テニス，スキー，ゴルフ，読書。  
E-mail : hohta@bio.keio.ac.jp

## 原稿募集

話題欄の原稿を募集しています

内容：読者に分析化学・分析技術及びその関連分野の話題を提供するもので、分析に関係ある技術、化合物、装置、公的な基準や標準に関する事、又それらに関連する提案、時評的な記事などを分かりやすく述べたもの。

但し、他誌に未発表のものに限ります。

執筆上の注意：1) 広い読者層を対象とするので、用語、略語などは分かりやすく記述すること。2) 啓蒙的であること。3) 図表は適宜用いてもよい。4) 図表を含めて 4000 字以内（原則として

図・表は 1 枚 500 字に換算）とする。

なお、執筆者自身の研究紹介の場とすることのないよう御留意ください。

◇採用の可否は編集委員会にご一任ください。採用分については規定の原稿料をお支払いします。原稿の送付先及び問い合わせは下記へ。

〒141-0031 東京都品川区西五反田 1-26-2

五反田サンハイツ 304 号

(株)日本分析化学会「ぶんせき」編集委員会

〔電話：03-3490-3537〕