

## 鏡像異性体間の性質の違いを実感させる実験プログラムの開発 (2)

Development of an Experimental Program which Facilitate the Recognition of the Difference in Properties of Enantiomers (2)

村 岡 さつき

Satsuki MURAOKA

(福岡教育大学大学院)

藤 澤 早 希

Saki FUJISAWA

(福岡教育大学大学院)

副 島 英 子

Eiko SOEJIMA

(福岡工業大学附属城東高等学校)

伊 藤 克 治

Katsuji ITO

(福岡教育大学理科教育講座)

(平成28年9月30日受理)

### 要 約

高等学校化学で学習する鏡像異性体について、鏡像異性体間の生理活性の違いについて知っている本学の理科学生は、ほとんどいないことがアンケートより明らかになった。そこで、高大連携事業の中で、松茸の香気成分であるマツタケオール<sup>1</sup>の合成として、1-オクテン-3-オールの速度論的分割による合成を行い、鏡像異性体間の性質の違いを実感させる実験プログラムの開発を行った。実験後のアンケート結果から、鏡像異性体間の性質の違いについて理解を促すことができたと考えられる。

キーワード：鏡像異性体、不斉エポキシ化、速度論的分割、マツタケオール

### I. はじめに

高等学校化学で学習する鏡像異性体とは、鏡に映した関係にあって実際に重ね合わせることができない異性体のことであり、四面体構造の中心にある炭素原子(不斉炭素原子)上の置換基が全て異なるものである。主な例としては、乳酸、アミノ酸、メントールなどが挙げられている。鏡像異性体は、構造の違いよりもその性質の違いの方が重要であるが、実際の高等学校化学の教科書には平面偏光に対する性質の違いについては記載されているものの、我々の生活に関わりの深い生理活性の違いについては、5社のうち3社の教科書に記載されているのみであり、それも簡単な記述となっている。実際、本学の一部の理科学生を対象に行ったアンケートでは、ほとんどの学生が鏡像異性体そのものは知っていたが、生理活性の違いについて知らないと回答している。ほとんどの高等学校には旋光計がないため、鏡像異性体間の性質の違いについては「平面偏光に対する性質が異なる」という教科書からの知識の習得のみにとどまっていると言える。

そこで本研究室では、数年前から本学学生を対象として鏡像異性体間の性質の違いを実感させるプログラム開発を行っている。<sup>1)</sup> ちょうど同じ頃、福岡工業大学附属城東高等学校から高校生の課題研究指導に関す

る連携依頼があった。そこで、高校生の課題研究指導に位置付けて鏡像異性体の性質の違いを実感できる実験プログラムの開発と実践を行ったので、その内容について報告する。

### II. 分子触媒を用いた速度論的分割による天然香料の合成

高校生(福岡工業大学附属城東高等学校科学部の3名)の希望テーマについて協議した結果、香料の合成を行うことになり、今回の対象化合物には松茸の香気成分である1-オクテン-3-オール(マツタケオール)を選んだ。

マツタケオール(1)は、自然界ではR体とS体が約9:1の割合で含まれており、R体はキノコ特有の香りがする一方でS体は土臭い香りがすることが知られている(図1)。1-オクテン-3-オールはラセミ体(鏡像異性体の1:1の混合物)が比較的安価に市販されているので、これを入手して天然のマツタケオールの組成にすれば良い。しかし、鏡像異性体は融点、沸点、シリカゲルへの吸着力などの物理化学的挙動が同じであるため、通常分離操作では分離することができない。

そこで本研究では、触媒を用いて不要な鏡像異性



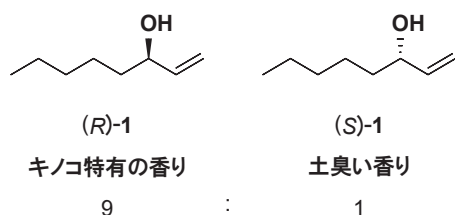


図1 マツタケオールの構造

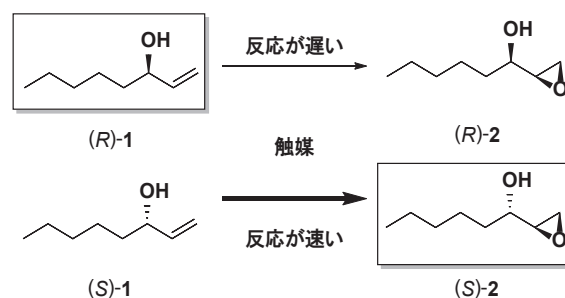


図2 1-オクテン-3-オールの速度論的分割

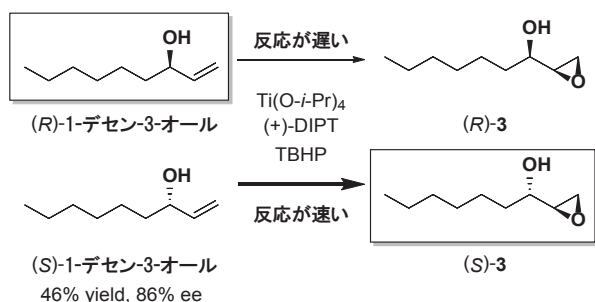


図3 酒石酸チタン錯体を用いた1-デセン-3-オールの速度論的分割

体 (S 体) を他の物質へ変換する方法を用いることにした。図2はエポキシ化を利用した方法を示しているが、これは速度論的分割と呼ばれる方法であり、鏡像異性体の一方を優先的に反応させて別の化合物に変換して、もう一方の鏡像異性体は未反応のまま回収するという方法である。すなわち、鏡像異性体間の反応速度の差が大きいほど効率が高いことになる。これにより、一方の鏡像異性体を化学反応によって分離することができる。反応速度差が十分にある場合、図中の枠を付けた化合物が得られることになる。

しかし、鏡像異性体間の物理化学的性質は同じであるため、これを基質に用いた“通常反応”では鏡像異性体間の速度差はない。ここで、“不斉要素をもった触媒（不斉触媒）”が反応に関与すれば、それぞれの鏡像体から得られる遷移状態は、ジアステレオマーの関係になるため、物理化学的性質が異なることになる。すなわち、適切な不斉触媒を用いれば、鏡像異性体間の反応速度差が生じることになり、速度論的分割が可能になる。このような考えの下に、不斉触媒を用いた速度論的分割がこれまでに数多く研究されている。<sup>2)</sup>

1-オクテン-3-オールの速度論的分割については、酵素（リパーゼ）を不斉触媒に用いる方法<sup>3)</sup>が報告されているが、酵素の活性部位はタンパク質から構成される複雑な構造をもっており、その作用機序はある意味ブラックボックスと言える。また、不斉触媒の構造を変えながら選択性をコントロールすることができな

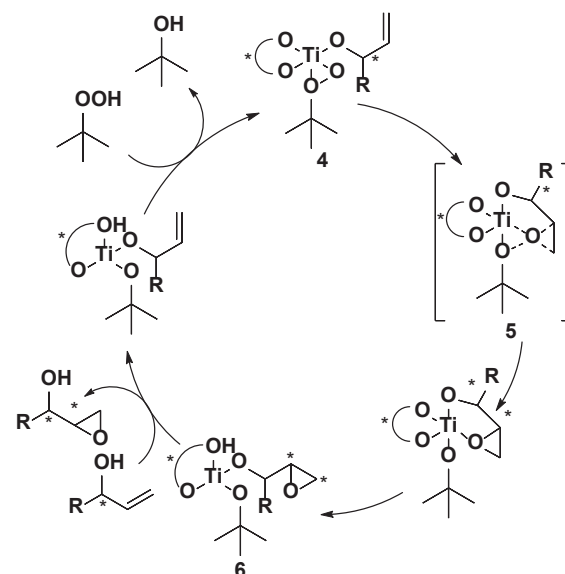


図4 アリルアルコールの不斉エポキシ化の反応機構

い。これに対して、不斉分子触媒は構造を変えることが容易であるため、選択性をコントロールすることができる。前述のように、今回の標的分子である天然のマツタケオールは鏡像異性体が9:1で存在しているため、選択性をうまくコントロールすれば、一度の不斉反応（速度論的分割）で天然と同じ組成の鏡像異性体を得ることが可能であると考えられる。

今回、不斉分子触媒として酒石酸のチタン錯体を用いる香月-シャープレス不斉エポキシ化法<sup>4a)</sup>を用いることにした。香月らは、1-デセン-3-オールを基質に用いた速度論的分割を報告している（図3）。この際、不斉配位子として酒石酸ジイソプロピル ((+)-DIPT) を用いると、転換率46%で不斉収率86% eeが得られている。その反応機構については、図4のような触媒サイクルが報告されている。酒石酸とチタニウムテトライソプロポキシドからなるチタン錯体は、基質のアリルアルコールと $t$ -ブチルヒドロペルオキシド (TBHP) が配位して錯体4を形成する。これが遷移状態5を経てエポキシ化が起こり、生じたエポキシアルコールと $t$ -ブタノールが配位子交換を起こして錯



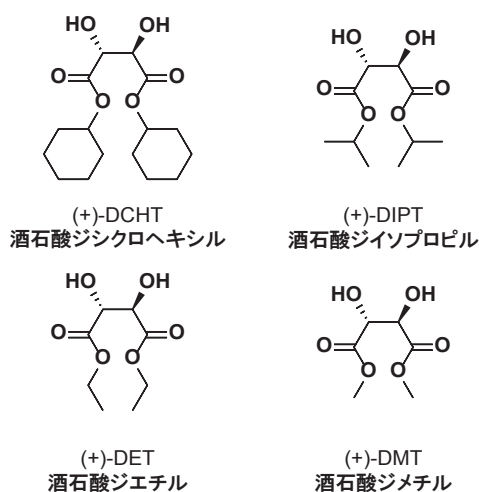


図5 酒石酸エステルの種類

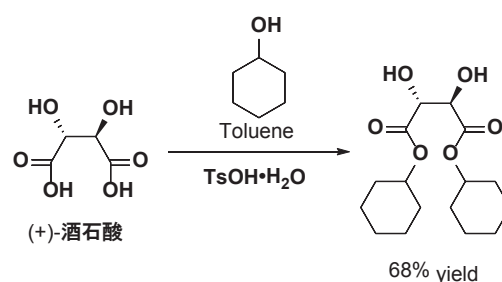


図6 (+)-DCHT の合成

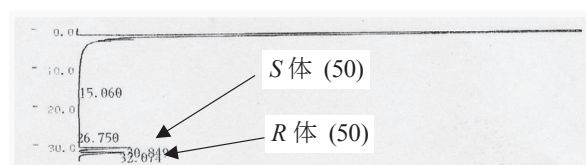


図7 ラセミ体の GC データ

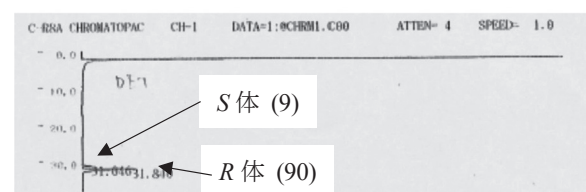


図8 (+)-DCHT を用いた生成物の GC データ

体6が再生する。このサイクルの中で、基質のアリールアルコールの置換基 *R* と配位子の置換基との立体反発により鏡像異性体間の速度差が生じるが、具体的には酒石酸エステルのアルコール由来のアルキル基がかさ高いほど速度論的分割の効率が高いといわれている。<sup>4b)</sup>

本研究では、様々な大きさを持つ酒石酸エステルを検討することとし、酒石酸ジシクロヘキシル ((+)-DCHT)、酒石酸ジイソプロピル ((+)-DIPT)、酒石酸ジエチル ((+)-DET)、酒石酸ジメチル ((+)-DMT) の4種を試すことにした。

### Ⅲ. 実験

上記の4種類の配位子のうち、(+)-DCHTは合成を行い、残りの3つは市販品をそのまま用いた。(+)-DCHTの合成は、*p*-トルエンスルホン酸 (*p*-TsOH) 一水和物を酸触媒に用いて、シクロヘキサノールとの共沸蒸留によって合成した(図6)。

#### 1. (+)-DCHT の合成

- 1) ナス型フラスコに(+)-酒石酸(2.4 mmol)を加え、シリンジを使って無水トルエン(1.5 mL)を加えた。
- 2) シクロヘキサノール(2.5 当量)、*p*-トルエンスルホン酸一水和物(5.3 mol%)を加えた。
- 3) Dean-Stark トラップを取り付け、溶液を120℃で18時間還流して水を除去した。
- 4) 室温に冷ましたのち、薄層クロマトグラフィー(TLC) プレートを用いて反応の進行状況をチェックし、基質が消費されたことを確認して濃縮、抽出を行った。
- 5) シリカゲルカラムクロマトグラフィーによって、単離を行い、さらにトルエンを用いて再結晶を行い、512 mgの化学収量、68%の化学収率で(+)-DCHTを得た。

#### 2. 酒石酸-チタン錯体を用いた1-オクテン-3-オールの速度論的分割<sup>4b)</sup>

- 1) 窒素雰囲気下で、10 mL ナス型フラスコにシリンジを使って、ラセミ体のマツタケオール(1.0 mmol)、無水ジクロロメタン(4.0 mL)を入れた。
- 2) 酒石酸エステル(0.15 当量)、モレキュラーシーブス 3Å(粉末活性化、30 %/w)を加えた。
- 3) 溶液を-20℃に冷却した。
- 4) チタニウムテトライソプロポキシド(0.1 当量)を加えて30分撹拌した。
- 5) TBHPを加え、-20℃の冷凍庫で静置した。
- 6) TLCチェックによって、基質が半分程度消費していることを確認した後、FeSO<sub>4</sub>·7H<sub>2</sub>Oとクエン酸を水に溶かした溶液で反応を停止させた後、水とジクロロメタンを加えて抽出を行った。
- 7) シリカゲルカラムクロマトグラフィーによって、1-オクテン-3-オールを単離した。
- 8) 得られた1-オクテン-3-オールの鏡像体過剰率は、キラルカラム(γ-DEX-225)を用いたガスクロマトグラフィー(GC)によって求めた(60℃定温)。

#### 3. 1-オクテン-3-オールの速度論的分割の結果

速度論的分割の結果を表1に示す。実際に高校生が行った実験は、エントリー1, 4, 7の網かけの部分であ



表 1 1-オクテン-3-オールの速度論的分割の結果

エントリー	酒石酸 エステル	TBHP (当量)	時間 (日)	1 の鏡像異性体比 (R : S)	1 収率 (%)	2 収率 (%)
1		0.6	17	97 : 3	37	45
2	(+)-DCHT	0.6	12	96 : 3	35	45
3		1.5	2.5	92 : 8	33	39
4		0.6	17	96 : 4	52	37
5	(+)-DIPT	0.6	12	96 : 4	33	40
6		1.5	2.5	91 : 9	31	41
7		0.6	17	91 : 9	32	41
8	(+)-DET	0.6	12	91 : 9	31	40
9		1.5	2.5	86 : 14	35	40
10		0.6	12	88 : 12	31	41
11	(+)-DMT	1.5	2.5	83 : 17	32	42

る。これらの実験条件は、論文の方法<sup>4b)</sup>に従い、共酸化剤 (TBHP) を 0.6 当量用いた。-20℃での反応はかなり遅いため、反応を掛けて冷凍庫に入れた後、17 日後に再び大学に来てもらい、生成物の単離と鏡像体比の分析を行った。

エステル上のアルキル基の嵩高さは、DCHT > DIPT > DET > DMT であるが、エントリー 1, 4, 7 を比較すると、予想通り、DCHT を用いた時に R 体の割合が最も高くなった (エントリー 1)。なお、DET を用いた場合に、天然のマツタケオールの組成 (9 : 1) に最も近い結果が得られた (エントリー 7)。

そこで、実際に高校生に匂いを嗅ぎ比べてもらった。ラセミ体では土臭い香りがはっきりとしていたが、R 体の割合が高くなるにつれて土臭い香りが減っていき、DET を用いた場合に得られた生成物はマツタケの香りに近いことを確認できた。

高校生の実験が終わったところで、大学の方で今回の実験条件の最適化について検討を行った。まず、反応時間について検討を行った。反応中の TLC チェックでは、10 日を過ぎると変化がほとんど見られないことが分かった。そこで、12 日で反応を停止して分析したところ、17 日反応を掛けた場合とほぼ同等の結果が得られた (エントリー 2, 5, 8)。次に、反応を速く進行させるために、TBHP の当量を 1.5 当量に増やし、TLC でチェックしながら、ちょうど良いところで反応を停止して分析を行った。その結果、2.5 時間で反応を停止させた時の変換率が 0.6 当量の場合と同等の結果になったが、1 の R 体の割合については少し低下が見られた (エントリー 3, 6, 9)。

次に、比較のためにさらに小さなアルキル基をもつ DMT を配位子に用いた検討を行った。その結果、予想通り、化学収率は同等であったが、1 の R 体の割合についてはさらに低下することが分かった (エントリー 10, 11)。

#### IV. アンケート結果とその分析

今回の実験プログラムに参加した高校生を対象に自由記述式アンケートを行った。以下に質問と回答の抜粋を示す。

問 今回の課題研究で取り扱った光学純度の異なるマツタケオールについてそれぞれの匂いの違いを確認できましたか。

・できました。

問 今回の課題研究を通して印象に残ったことを挙げてください。

##### 1) 鏡像異性体に関すること

- ・鏡像異性体は右手と左手のような関係にあるということ。
- ・実際に模型を作ったが、ほんの少しの違いで性質が全く異なっているものができることに驚いた。
- ・同じものから異なる性質を持つものが生まれることがとても興味がありました。

##### 2) 大学の研究設備に関すること

- ・高校では扱えない高度な実験を行うための設備が整っており、とても興味深いものだった。
- ・高校ではできないようなこともできるのでとても良かったと思います。
- ・いろいろな薬や見たことのない実験機器があって驚きました。

##### 3) 実験に関すること

- ・器具の使い方等細かいところまで教わり、きちんとした実験ができて良かったです。
- ・かなり複雑な手順で、発表の際は苦労したが、有機合成のためにはその複雑な手順が大切なのだと思った。



- ・うまく実験が成功したこと。

問 今回の課題研究全体を通した感想を書いてください。大学への要望があれば、それについても書いてください。

- ・私は科学部に所属しているものの、「文系」で有機合成というものはほとんど学んだことがなかった。しかし、それでもこの研究は先生方と協力していただいた学生さんにより、難しいながらも面白いものになったと自負している。これからも香りの研究をこの部活で続けていけると良いと思った。
- ・高校ではできないようなことができてとても良い経験をすることができました。学生の方々にも様々なことでとてもお世話になりました。今回の実験で、ただ一つ難点があるとすれば、実験回数が少なかったことだと思いました。せめて3回くらいはしないと結果の信頼性が薄いと感じました。それ以外は大成功だったのでとても感謝しています。
- ・初めての課題研究とても緊張しました。とても不安でいっぱい自分が足を引っぱたりするんじゃないかと思っていました。でも、とても分かりやすい説明をしてくださったので理解もできたり、実験も失敗することなく成功できました。課題研究はとても難しく理解するのに少し苦しみましたが、とてもいい実験をすることができました。鏡像異性体の仕組みを知ることでもできたり他にも知らないことはあったけどしっかり説明を聞いて分かったりできたのでとても楽しい課題研究をすることができました。

以上のアンケート結果から、香料を実際に合成して匂いの違いを確認することで、鏡像異性体間の生理活性の違いについて実感をもって理解させることができた判断される。今回対象にした有機化合物は、身近であるマツタケの香りであったことから、生徒の興味・関心も高かったものと思われる。

実験の際には、大学院生がアシスタントに加わったことにより、難しい操作でも問題なく行うことができた。高校生自身も実験操作の意味を良く考えながら実験に取り組んでおり、実際、アンケートの「このプログラムを通して、せめて3回くらいはしないと結果の信頼性が薄いと感じました。」に見られるように、実験の条件制御以外にも、再現性も良く考えて取り組んでいた。

また、大学で実験を行ったことで、専門の研究に対

しての関心も高まったようであった。キャリア教育としての成果もあったものと考えている。

一方、大学としても、高大連携事業を通して得られた成果を高等教育に還元することができたので、双方にとって有意義な実験プログラムを開発することができた。

## V. まとめ

今回、市販品で安価な1-オクテン-3-オールのラセミ体を原料に用いて、酒石酸チタン錯体を触媒とする速度論的分割により、天然のマツタケオールの香気成分を合成する実験プログラムを開発した。

この実験プログラムを高校生の課題研究として実施したことで、高校生に対して鏡像異性体の性質の違いを匂いの違いとして実感を伴って理解させるとともに、分子触媒の作用について難しさはあるものの、興味・関心を持たせることもできた。現在、特に理数分野での高大接続が言われている中で、このような取り組みは一つの参考事例になるものと考えている。

今後は、高校生にとってより分かりやすい不斉分子触媒の反応例について精査するとともに、長期に亘った高大連携講座の実施方法についても考えていきたい。

## VI. 謝辞

本研究の一部は、JSPS 科研費(課題番号:2465032「新学習指導要領に対応した物質概念育成を図る化学教材の開発と実践研究」、および、課題番号:15K12390「粒子概念育成のための三次元教材の開発と実践研究」)の助成を受けて行ったものであり、ここに感謝を申し上げます。

## VII. 参考文献

- 1) 宮城良輔, 藤澤早希, 伊藤克治, 鏡像異性体間の性質の違いを実感させる実験プログラムの開発 福岡教育大学紀要, 2014, 第64号, 第6分冊
- 2) Diane, E. J. E. R.; Steven, D. B. *Tetrahedron* **2003**, 14, 11, 1407.
- 3) Komisarski, M.; Kaczmarek, Z.; Kusmier, J. T. *Acta Biochem. Pol.* **2009**, 56, 189.
- 4) (a) Martin, V. S.; Woodard, S. S.; Katsuki, T.; Yamada, Y.; Ikeda, M.; Sharpless, B. K. *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, 103, 6237. (b) Hanson, M.; Klunder, M. J.; Ko, Y. S.; Hiroko, M.; Sharpless, B. K. *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, 109, 5780.