

令和 2 年 4 月 7 日現在

機関番号：12501

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2017～2019

課題番号：17K05827

研究課題名(和文) 塩形成が不可能な中性分子の包接結晶化誘起デラセミ化法による光学活性体の構築

研究課題名(英文) Enantiomer separation of neutral molecules by inclusion-crystallization induced deracemization methods

研究代表者

赤染 元浩 (Akazome, Motohiro)

千葉大学・大学院工学研究院・教授

研究者番号：10261934

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,800,000円

研究成果の概要(和文)：(1)アラニンからキラルなウレアのホスト1(トリチルフェニル基)とホスト2(メトキシフェニルプロピル基)を合成した。ホスト1は塩基による結晶化誘起動的光学分割(CIDR)により、2-フェニルプロパンアミドをラセミ体からS体(96%ee)に変換できた。また、ホスト2では2-クロロブタンアミドを60%eeのS選択性で包接し、CIDRが期待できる。(2)環状シアノケトンのラセミ体をキラルなジフェニルエタンのケタールとし分別結晶化を試みた。ニトリルをアミドに変換すると、高いジアステレオ過剰率(99%de)で分別結晶化した。さらに塩基性下結晶化誘起のジアステレオマー変換も達成した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

医薬品の多くは光学活性体であり、キラルビルディングブロックの工業的需要は大きい。不斉合成の研究は盛んであるが、低分子医薬品のプロセス化学では、例えば塩基性のラセミ体を酸性の光学分割剤と塩形成させるジアステレオマー塩法が一般的な光学分割法である。しかしながら、塩形成しない中性のラセミ体には適用できない。ホストとゲストが共結晶化する包接現象は中性分子でも一方の光学活性体ゲストを取り込んだ包接結晶の優先的晶出が可能である。さらにジアステレオマー包接結晶化をラセミ化条件下で行う結晶化誘起動的光学分割は、ラセミ体を光学活性体に変換できるキラルテクノロジーとしてその研究成果の意義は大きい。

研究成果の概要(英文)：We developed two major projects. (1) We developed two kinds of chiral urea hosts having bulky groups such as Host-1 (4-tritylphenyl group) and Host 2 (methoxydiphenylpropyl group) derived from alanine. Under basic conditions, crystallization-induced dynamic resolution (CIDR) of racemic 2-phenylpropanamide by Host 1 proceeded to give the (S)-form with 96% ee. In addition, Host-2 included (S)-2-chlorobutanamide with good selectivity of 60% ee. This system will be expected to apply the CIDR using Finkelstein reaction. (2) We investigated the diastereomeric separation of 3-cyanocycloalkanones by fractional crystallization after ketalization of these racemic cycloalkanones with the chiral 1,2-diphenylethane-1,2-diol. Since the nitriles were not crystallized, we transformed them to the corresponding amides and achieved fractional crystallization with high diastereoselectivity (99% de). We also found crystallization-induced diastereomer transformation using potassium butoxide as a base.

研究分野：有機結晶化学

キーワード：包接結晶 光学分割 アミノ酸誘導体 水素結合 結晶化誘起動的分割

## 様式 C-19、F-19-1、Z-19 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

現在、医薬品の多くが光学活性体であり、ビルディングブロックとしてのキラル化合物の工業的需要は大きい。不斉合成反応の開発が盛んな今日においても低分子医薬品のプロセス化学では、塩基性のラセミ体を、酸性の光学分割剤と塩形成させるジアステレオマー塩法が一般的な光学分割法である。塩基性と酸性を逆にした組合せも可能であるが、中性のラセミ体では塩形成しないためジアステレオマー塩法は使えない。ホストとゲストが共結晶化する包接現象は、中性分子でも一方の光学活性体を選択的に取り込んだ優先的晶出が可能である。このジアステレオマー包接結晶法は、結晶の溶解のみで光学活性体の回収が可能であり、その光学活性体を得るキラルテクノロジーにおいて社会的な需要も大きく、その適用範囲の拡大が求められる。

しかしながらジアステレオマー塩法でもジアステレオマー包接結晶法でも、さらには、共有結合を介したジアステレオマー化法であっても、ラセミ体の分割である以上、最大 50% の光学活性体しか得られない。一方、ラセミ化可能であるゲストであれば、ラセミ化条件下での包接を行うことで、原理上最大 100% の光学活性体が得られる。このようにジアステレオマー包接結晶化をラセミ化条件下で行う結晶化誘起動的光学分割は、ラセミ体を光学活性体に変換できるキラルテクノロジーとしてその研究成果の意義は大きい。

### 2. 研究の目的

我々は、アミノ酸アミドに 2 つのトリチル基を導入した *N,N'*-ジトリチルアラニンアミドで水素結合補償型包接結晶を提案した。具体的には、ラセミ体アミドが水素結合を補うことで包接され、83% ee(S) の立体選択性体を示した。この対象をケトンやアルコール等の中性分子へ広げ、酸・塩基化合物に限定される従来型のジアステレオマー塩法よりも圧倒的に利用範囲が広く、革新的な水素結合補償型包接結晶によるキラル分離を確立し、プロセス化学に貢献する。

ラセミ化平衡条件下での包接結晶化による結晶化誘起のキラル構築するため水素結合補償型包接の設計に基づく中性分子の包接結晶化を開発する。さらに本研究では、一般に結晶化誘起動的光学分割法はジアステレオマー間の異性化平衡と結晶化を組み合せ、水素結合補償型包接結晶での包接結晶化誘起動的 optical 分割の開発を目的とした。

### 3. 研究の方法

#### 【アミノ酸から合成したアミノアルコールをホスト骨格の用いたホストの設計】

ホストとゲストが共結晶化する包接現象は、中性分子でも一方のジアステレオマー包接結晶の優先的晶出が可能である。光学活性な結晶性のホストを合成するにあたり入手容易なキラルプールであるアミノ酸に注目した。水素結合補償型包接結晶を設計するにあたり、フェニルグリニヤール試薬をアラニンのメチルエステルに反応させて、かさ高い反応させてキラルなアミノアルコールである (S)-2-アミノ-1,1-ジフェニルプロパノールを Host-1 骨格として、トリル化およびメチル化したほホストを検討した (図 1)。

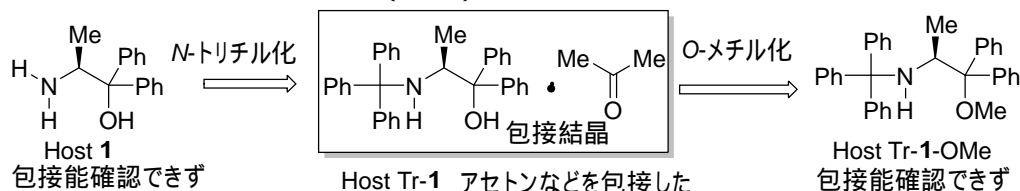


図1. アミノ酸から合成したアミノアルコールをホストによる包接

#### 【アミノ酸から合成したアミノアルコールのウレア型ホストによる包接】

アミノ酸から合成したアミノアルコールを用いて、水素結合補償型包接結晶のホスト設計へ応用する (図 2) ウレアは水素結合能が高いことから、かさ高い 4-トリチルアニリンと (S)-1,1-ジフェニル-(トリメチルシロキシ)プロパン-2-アミンからウレア Host 2-OTMS を合成し、2-フェニルプロパンアミドを 96% ee で立体選択的に包接した。

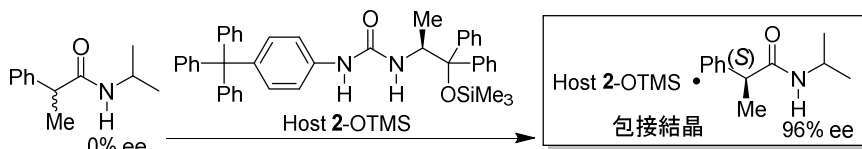


図2. アミノ酸から合成したアミノアルコールのウレア型ホストによる包接

#### 【環状シアノケトンのケタール化を経由する結晶化誘起ジアステレオマー変換】

医薬品合成のためのキラルビルディングである光学活性な環状シアノケトンの効率的な入手法が確立されていない。現時点で、包接可能な結晶性のキラルホストを見出すに及んでいない。

このように、塩形成が不可能な中性分子であるケトンに注目し、そのため共有結合化した後にジアステレオマー化に塩基性条件下での分解が起こらないケタールを選択することで、結晶化誘起動的 optical 分割を検討する。

#### 4. 研究成果

##### 【 アミノ酸から合成したアミノアルコールをホスト骨格の用いたホストの設計】

アミノアルコールである(S)-2-アミノ-1,1-ジフェニルプロパノールをトリル化した Host Tr-1 およびメチル化した Host Tr-1-OMe をホストとして包接能を検討した。かさ高いトリル基を導入することで包接空孔を与えた Host Tr-1 で包接能が確認できたが、溶媒などの小分子に限られていた。また、ゲストと水素結合を形成する水酸基をメチル化したところ包接能が失われた。

ウレア Host 2-OTMS では 2-フェニルプロパンアミドを 96% ee で立体選択的に包接したことから、ラセミ化平衡条件下での包接結晶化誘起動的な光学分割 (CIDR) を検討した (図 3)。ラセミ体の 2-フェニルプロパンアミドを塩基性条件下で Host 2-OTMS への包接を行った。得られた包接結晶をカラムクロマトグラフィーで分離したところ、82% ee の(S)- 2-フェニルプロパンアミドを 80%、Host 2-OTMS を 92% 回収することができた。

さらに Host 2-OTMS をハロゲン交換であるフィンケルシュタイン反応を用いたデラセミ化へ応用したところ、Host 2-OTMS の脱シリル化が見出された。そのため TMS を Me にかえたホスト Host 2-OMe を合成したが、包接能が確認できなかった。検討の結果 C2 対称構造の Host 3-OMe を合成し、2-クロロプロパンアミドの包接において 60% ee の S 体選択性で包接を確認できた (図 4)。今後、さらにアラニン以外のアミノ酸やゲストを探索することを検討する。高い選択性の見られたホスト-ゲスト系で CIDR を検討する。

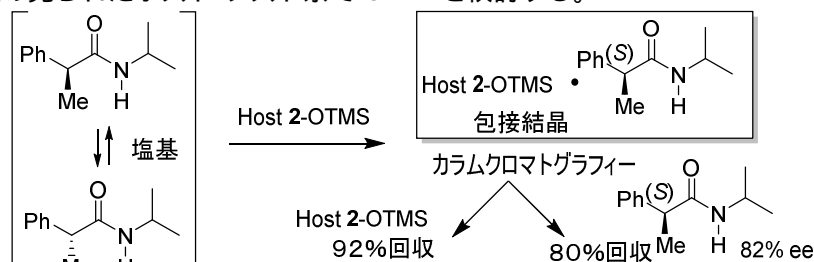


図3. 結晶化誘起動的な光学分割CIDRへの応用

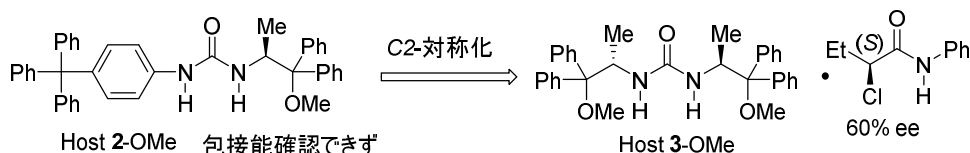


図4. 新たな水素結合切断型ホストの開発

##### 【 環状シアノケトンのケタール化を経由する結晶化誘起ジアステロマー変換】

関連する研究として、光学活性な 1,2-ジフェニルエタジオールを用いたケタール構造の導入によるシアノケトンのジアステロマー分割検討した (図 5)。当初、ケタール化による環状シアノケトンの結晶性の向上を期待したが油状物質であった。ニトリルを水和してアミドに変換すると結晶化した。2種のジアステロマー混合物から 2, 3回の再結晶で 99%以上のジアステレオ選択性で分別結晶化ができた。さらに五員環のアミドでは、ブトキシカリウムを塩基に用いた結晶化誘起ジアステロマー変換による 97%のジアステロマー過剰率を達成すした。

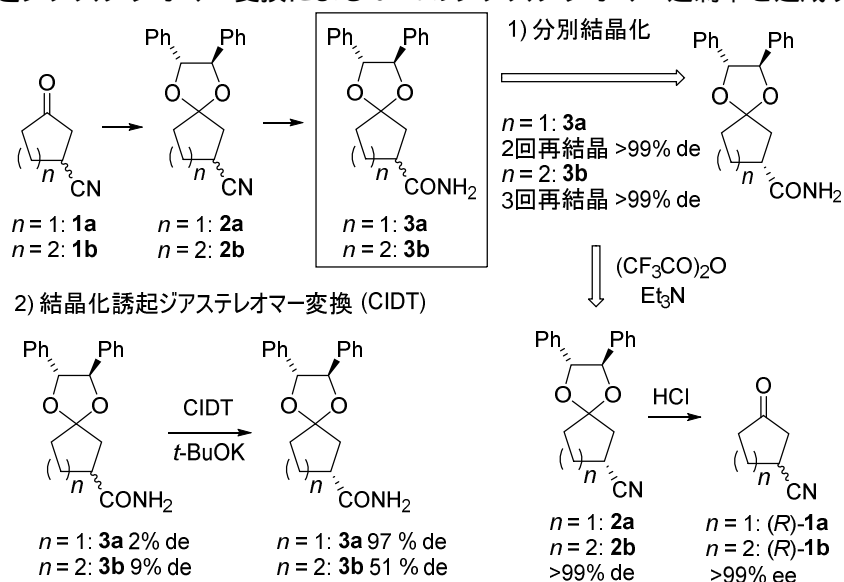


図5. 環状シアノケトンのケタール化を経由する結晶化誘起ジアステロマー変換

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計6件（うち査読付論文 6件 / うち国際共著 0件 / うちオープンアクセス 1件）

1. 著者名 Yamashita Yohei, Maki Daisuke, Sakurai Shiho, Fuse Takumi, Matsumoto Shoji, Akazome Motohiro	4. 巻 8
2. 論文標題 Preparation of chiral 3-oxocycloalkanecarbonitrile and its derivatives by crystallization-induced diastereomer transformation of ketals with chiral 1,2-diphenylethane-1,2-diol	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 RSC Advances	6. 最初と最後の頁 32601 ~ 32609
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1039/c8ra06611f	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Yamate Taiki, Suzuki Hiroshi, Kumazawa Kazuhisa, Fujiwara Takayuki, Yamaguchi Toru, Akazome Motohiro	4. 巻 2
2. 論文標題 Effective design of supramolecular polymer adhesives based on multiple CH/ interactions	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Molecular Systems Design & Engineering	6. 最初と最後の頁 214 ~ 222
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1039/c7me00022g	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計10件（うち招待講演 1件 / うち国際学会 1件）

1. 発表者名 Sayaka Murai, Shoji Matsumoto, Motohiro Akazome
2. 発表標題 Inclusion Ability and Crystal Structure of N,N'-1,3-Bis(1-methoxy-1,1-diphenylpropan-2-yl)urea Synthesized from Alanine
3. 学会等名 日本化学会第99春季年会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 村井早耶夏, 則田直人, 松本祥治, 赤染元浩
2. 発表標題 アミノ酸から合成した嵩高いウレアによるアミド類の包接結晶化誘起動的光学分割
3. 学会等名 第27回有機結晶シンポジウム
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 布施拓実, 山下陽平, 松本祥治, 赤染元浩
2. 発表標題 光学活性なケタール構造の導入による フェニルプロピオン酸類のジアスレオマー分割の検討
3. 学会等名 第27回有機結晶シンポジウム
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Motohiro Akazome, Naoto Norita, Akira Isono, Shoji Matsumoto
2. 発表標題 Enantioselective Inclusion of Racemic Amides into Bulky Ureas Derived from Amino Acids
3. 学会等名 13th International Workshop on Crystal Growth of Organic Materials (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 赤染元浩, 則田直人, 磯野晃, 松本祥治
2. 発表標題 アミノ酸から合成した嵩高いウレアによるラセミ体アミドの立体選択的包接
3. 学会等名 シンポジウム モレキュラー・キラリティー2018
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Sayaka Murai, Akira Isono, Shoji Matsumoto, Motohiro Akazome,
2. 発表標題 Crystal Structures and Inclusion Ability of 1,1-Diphenyl-2-(tritylamino)alcohol Synthesized from Amino Acids
3. 学会等名 日本化学会第98春季年会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 赤染元浩
2. 発表標題 アミノ酸誘導体包接結晶の有機化学への応用
3. 学会等名 東京農工大学工学部講演会（招待講演）
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 橋本佳純，松本祥治，赤染元浩
2. 発表標題 窒素上に2,6-キシリル基をもつ酒石酸アミドの包接能と結晶構造
3. 学会等名 第26回有機結晶シンポジウム
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 横 大輔，山下陽平，松本祥治，赤染元浩
2. 発表標題 キラルなヒドロベンゾインのケタールをもつシクロアルカン酸アミドの結晶化誘起ジアステレオマー変換
3. 学会等名 第26回有機結晶シンポジウム
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 村井早耶夏，松本祥治，赤染元浩
2. 発表標題 アラニンから合成したN,N'-ジアルキルウレアをホストとするアミドの立体選択的包接とデラセミ化
3. 学会等名 第28回有機結晶シンポジウム
4. 発表年 2019年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
--	---------------------------	-----------------------	----