

令和元年5月31日現在

機関番号：12401

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2016～2018

課題番号：16K17888

研究課題名(和文) 溶媒依存キラリティースイッチングによる光学分割法の開発

研究課題名(英文) Development of Solvent-induced Chirality Switching Resolution Method

研究代表者

小玉 康一 (KODAMA, KOICHI)

埼玉大学・理工学研究科・准教授

研究者番号：90509712

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,300,000円

研究成果の概要(和文)：本研究では、ジアステレオマー塩法による光学分割において、使用する溶媒を変えることによって、得られるエナンチオマーの立体化学が変化する現象(溶媒変換法)について、その適用範囲を探索した。その結果、メタ位にハロゲン置換基を有するマンデル酸の類縁体に本方法が適用可能であることがわかり、両エナンチオマーの塩を効率的に得ることに成功した。また、結晶構造解析によって、使用した溶媒の塩結晶中への包接が重要な役割を果たしていることを明らかにした。

研究成果の学術的意義や社会的意義

医薬品の原料などとして光学活性化合物の需要は高く、より効率的で経済的な生産法の開発が強く望まれている。本研究結果は従来法と比較して光学活性化合物の生産におけるプロセス数を削減することができる方法を提供するものであり、今後のさらなる検討によって、社会において需要の高い化合物にも適用できるようになることが期待される。また、三種類以上の化合物からの共結晶化現象は学術的にも注目されており、機能性超分子の開発や薬物特性のコントロールなどに応用されることが期待される。

研究成果の概要(英文)：We have investigated the scope of chiral carboxylic acids in the solvent-induced chirality switching optical resolution. It was found that mandelic acids with a halogen substituent on the meta position could be enantioseparated and their stereochemistry was changed dependent on the used crystallization solvents. Based on the results of crystallographic analysis of the diastereomeric salts, it was suggested that the incorporation of the solvent in the salt with hydrogen bonds changed the stability of each salt, which resulted in the switching of chirality of the deposited salts.

研究分野：有機化学

キーワード：光学分割 有機結晶 キラリティー 不斉認識 水素結合 ジアステレオマー塩

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19、CK - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

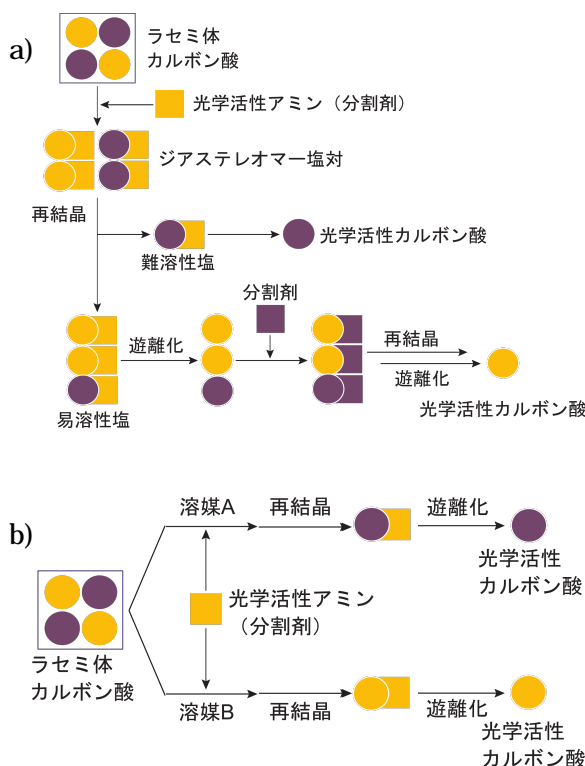
(1) 光学活性化合物は医薬品などの製造における中間体として近年ますます需要が高まっている。工業的な光学活性化合物の入手法として、結晶化を利用した光学分割法は今日欠かせない手法となっている。中でもジアステレオマー塩法は多くの実施例が知られている。この方法では光学分割したいラセミ体に対して、光学活性な化合物(光学分割剤)を加えて二種のジアステレオマー塩を形成させる。ジアステレオマー塩どうしでは溶媒に対する溶解度が異なるため、再結晶などによって難溶性のジアステレオマー塩だけを取り出すことができる。単離した純粋なジアステレオマー塩から光学分割剤を取り除くことで、望みの化合物の光学活性体を得ることができる(図1a)。

(2) しかし一般にジアステレオマー塩法は成否の予測が難しく、また万能な光学分割剤は存在しないため、適切な光学分割剤の選択は試行錯誤に頼らざるを得ない。また、一方の光学活性体しか入手できないような天然由来の光学分割剤を用いる場合には、難溶性塩を形成する一方の光学活性体しか得ることができないという問題点が挙げられる。

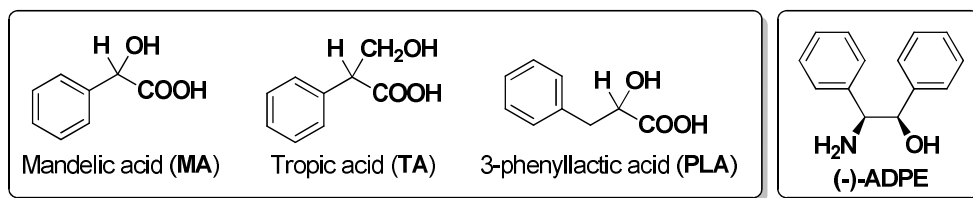
(3) これに対して近年、使用する溶媒に応じて、得られる難溶性ジアステレオマー塩の立体化学が逆転する例が報告された(文献1)。溶媒の誘電率を変えることによって両方のジアステレオマー塩を得ることができるこの方法はDCR法と呼ばれている。DCR法においては、誘電率に応じてジアステレオマー塩の水和状態を制御していることが重要であると思われる。

(4) それに対して我々は、(-)-2-アミノ-1,2-ジフェニルエタノール(ADPE)を分割剤としたマンデル酸の光学分割において、誘電率がほとんど変わらない2種のアルコール異性体(例えば、*sec*-butanolと*tert*-butanol)を溶媒に用いた場合にも、難溶性ジアステレオマー塩における立体化学の逆転現象が起こることを発見した(文献2)。得られたジアステレオマー塩の結晶構造解析の結果、DCR法と同様に、使用した溶媒分子が塩の内部に包接されており、包接された溶媒分子のわずかな構造の違いが塩の安定性の逆転に寄与していることが明らかになった。我々は溶媒の誘電率に依存しないこのキラルスイッチング法を「溶媒変換法」と呼んでいる(図1b)。

(5) 我々は上記の発見の後、ADPEを利用した溶媒変換法はどのような化合物にまで適用できるのか、その適用可能範囲を調査してきた。その結果、マンデル酸に加えて、同じヒドロキシカルボン酸であるトロパ酸および3-フェニル乳酸にも本手法が適用可能であり、本手法はある程度の汎用性が見込まれることがわかった(文献3)。しかしその調査はまだ十分でなく、適用例は多くないのが現状である。



(図1) 光学分割法の模式図 a) 従来のジアステレオマー塩法 b) 溶媒変換法



2. 研究の目的

(1) 上述したような背景を踏まえ、本研究では以下の点を目的とした。

ADPEを利用した溶媒変換法がどのようなカルボン酸にまで適用できるのか、その適用範囲を調査する。具体的には、マンデル酸の類縁体である第4級ヒドロキシカルボン酸およびハロゲン置換マンデル酸をターゲットとする。得られるジアステレオマー塩の結晶構造解析からそのメカニズムを明らかにする。

溶媒変換法をカルボン酸類の光学分割だけでなく、アミン類にも適用できるようにすることを目指し、新たな酸性光学分割剤の開発を行う。

3. 研究の方法

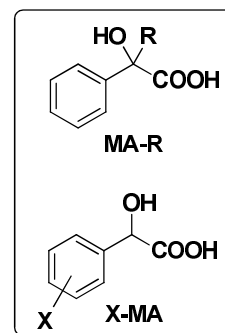
(1) 研究は以下のような方法で行った。

第4級ヒドロキシカルボン酸 (MA-R) および各種ハロゲン置換マンデル酸 (X-MA) をラセミ体として合成した。

のラセミ体カルボン酸に対して市販の (-)-ADPE による光学分割を検討し、使用する溶媒による影響を評価した。

各ジアステレオマー塩の結晶構造解析を行い、光学分割の結果に対してどのような構造的要因があるのかを調査した。

ADPE と構造の類似したヒドロキシホスフィン酸である HPA を合成し、酸性光学分割剤としてアミン類の光学分割に適用した。



4. 研究成果

(1) まず、文献に記載されている手法に基づき、マンデル酸類縁体の合成を行った。第4級ヒドロキシカルボン酸 (MA-R) は保護マンデル酸のアルキル化によって合成し、ハロゲン置換マンデル酸 (X-MA) はそれぞれ対応するアセトフェノン類を原料とし、臭素による 1位のジブROM化と引き続く塩基性条件下での加水分解反応によって、ラセミ体として合成した。

(2)(1) で合成した各種マンデル酸類縁体を (-)-ADPE を用いて光学分割を行い、溶媒による影響を調査した。

第4級ヒドロキシカルボン酸 (MA-Me, MA-Et) (表1)

第4級の不斉炭素原子を有する MA-Me および MA-Et に対しては良好な収率および純度で光学分割することができた。その分割効率はいずれも目標値である 0.5 を上回る高いものであった。一方で、用いる溶媒によらず、(R)体のエナンチオマーが得られ、溶媒変換法を適用することはできないことがわかった。

(表1)(-)-ADPEによるMA-Rの光学分割

Acid	Solvent	Solvent ratio (%)	Yield (%)	Ee (%)
MA-Me	H ₂ O	-	75	90 (R)
MA-Me	50% EtOH	0	54	85 (R)
MA-Me	1,4-dioxane	0	39	79 (R)
MA-Et	H ₂ O		Not crystallized	
MA-Et	50% EtOH	0	86	60 (R)
MA-Et	CHCl ₃	0	94	61 (R)

クロロ置換マンデル酸 (o-Cl-MA, m-Cl-MA, p-Cl-MA) (表2)

次に、3種のクロロ置換マンデル酸の位置異性体に対する光学分割の検討を行った。オルト体に対しては塩の結晶性が低く、効率的な光学分割はできなかった。パラ体は最大で 0.54 という高い効率で光学分割することができた。しかし、溶媒に関わらず、得られたのは (S)体のエナンチオマーのみであった。

一方で、メタ体は2-プロパノールから結晶化させると (S)体を得られたのに対して、溶媒を2-ブタノールとした場合には (R)体を得られた。また、いずれの場合にも析出した塩結晶の中におよそ等モル量の溶媒分子が包接されていることが確認された。以上より、3種のクロロ置換体の位置異性体の中では、メタ体だけに溶媒変換法を適用できることがわかった。

(表2)(-)-ADPEによるCl-MAの光学分割

Acid	Solvent	Solvent ratio (%)	Yield (%)	Ee (%)
o-Cl-MA	H ₂ O	-	58	7 (S)
o-Cl-MA	50% EtOH		Not crystallized	
m-Cl-MA	H ₂ O	-	47	61 (S)
m-Cl-MA	i-PrOH	90	45	85 (S)
m-Cl-MA	s-BuOH	150	49	66 (R)
m-Cl-MA	CHCl ₃	0	57	81 (S)
p-Cl-MA	H ₂ O	-	137	9 (S)
p-Cl-MA	i-PrOH	0	67	63 (S)
p-Cl-MA	1,4-dioxane	0	90	62 (S)

メタ位ハロゲン置換マンデル酸 (m-Br-MA, m-I-MA) (表3)

上記の結果から、さらに溶媒変換法の適用範囲を拡大するために、メタ位により大きなハロゲン置換基であるブロモ基またはヨード基を有するマンデル酸類縁体の光学分割を試みた。その結果、いずれのカルボン酸に対しても溶媒変換法を適用することができた。特にヨード体に対しては両方のエナンチオマーをどちらも 0.5 を超える効率で分割することに成功した。これらの系においてもジアステレオマー塩への溶媒分子の包接が影響していることが示唆された。

(表3)(-)-ADPEによるm-X-MAの光学分割

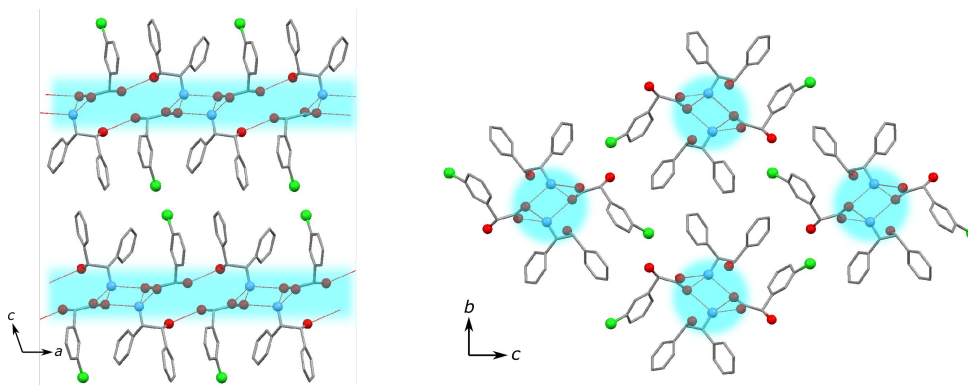
Acid	Solvent	Solvent ratio (%)	Yield (%)	Ee (%)
m-Br-MA	H ₂ O	-	111	37 (S)
m-Br-MA	i-PrOH	150	55	89 (S)
m-Br-MA	n-BuOH	70	61	10 (R)
m-I-MA	H ₂ O	-	92	44 (S)
m-I-MA	t-BuOH	0	66	78 (S)
m-I-MA	n-BuOH	100	81	78 (R)

(3) 各ジアステレオマー塩の結晶構造解析

次に、上記(2)において溶媒変換法を適用することができた *m*-Cl-MA と(-)-ADPE の塩の単結晶を調製し、それらのX線構造解析を行った。

・クロロホルム溶液から得られたジアステレオマー塩の構造(図2)

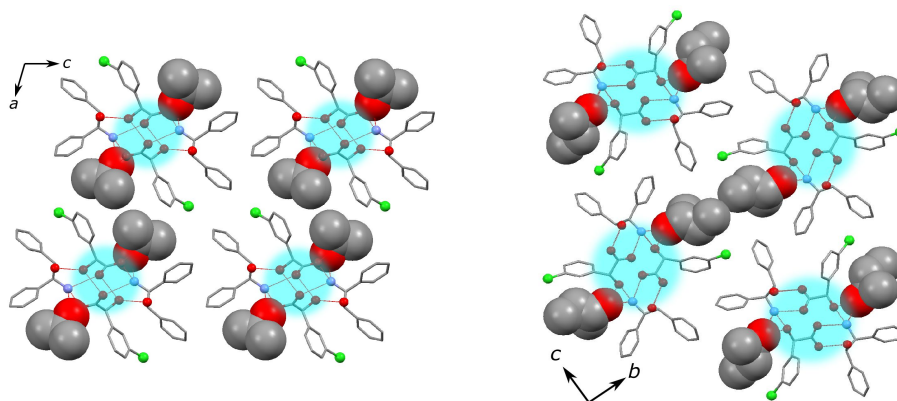
難溶性ジアステレオマー塩である(*S*)-*m*-Cl-MA・(-)-ADPE 塩においては、分子どうしが水素結合によって層状のネットワーク構造を形成していた(図2左)。一方、易溶性塩である(*R*)-*m*-Cl-MA・(-)-ADPE 塩においては、それとは異なるカラム状の水素結合ネットワークが形成されていた(図2右)。どちらの塩にも溶媒であるクロロホルムの包接は確認されず、光学分割実験の結果(表2)と一致していた。易溶性塩においては、水酸基が水素結合に関与していないため水素結合が少なくなっており、これが相対的な塩の安定性の低下につながっていると考えられる。



(図2)(左)(*S*)-*m*-Cl-MA と(-)-ADPE の構造(右)(*R*)-*m*-Cl-MA と(-)-ADPE の構造

・アルコール溶液から得られたジアステレオマー塩の構造(図3)

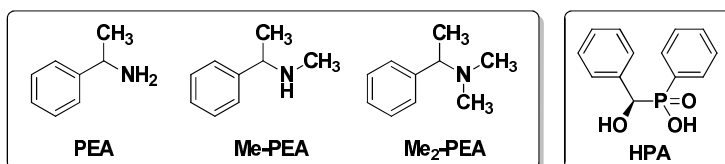
次に、(表2)においてジアステレオマー塩の立体の逆転をもたらした溶媒である2-プロパノールおよび2-ブタノールから得られたそれぞれの難溶性塩の構造解析を行った。2-プロパノールから得られた難溶性塩である(*S*)-*m*-Cl-MA・(-)-ADPE 塩はカラム状水素結合ネットワークを形成しており、(表2)の結果から推測される通り、等モル量の2-プロパノールを包接していた(図3左)。また、2-ブタノールから得られた難溶性塩である(*R*)-*m*-Cl-MA・(-)-ADPE 塩もカラム状ネットワークを形成しており、同じく等モル量の溶媒分子を包接していた。以上より、それぞれのジアステレオマー塩の分子間の隙間に適合するサイズのアルコールを用いることで、それぞれの塩の安定性が高くなり、立体化学の逆転をもたらしたと考えられる。



(図3)(左)(*S*)-*m*-Cl-MA と(-)-ADPE の *i*-PrOH を含む構造(右)(*R*)-*m*-Cl-MA と(-)-ADPE の *s*-BuOH を含む構造

(4) 光学活性ヒドロキシホスフィン酸(HPA)の光学分割剤としての応用

アミン類に対する溶媒変換法の適用を可能とするような酸性の光学分割剤として、ADPE と構造の類似したヒドロキシホスフィン酸である HPA を設計および合成した。合成した光学活性な HPA を用いて窒素原子上の置換基の数が異なる3種のアミン類(PEA, Me-PEA, Me₂-PEA)の光学分割を試みた。その結果、PEA および Me₂-PEA の光学分割はできなかったが、Me-PEA の光学分割に成功した。Me-PEA のような第2級アミンの光学分割の報告例は少



ないため、HPA はアミン類に対する有用な光学分割剤としての利用が期待される。しかし、用いる溶媒による Me-PEA の立体化学の逆転は確認できず、溶媒変換法を適用することはできなかった。今後、HPA を用いた様々なアミン類の光学分割を検討し、その適用範囲を調べることが必要である。

< 引用文献 >

Rumiko Sakurai, Atsushi Yuzawa, Kenichi Sakai, Noriaki Hirayama, *Cryst. Growth Des.*, 6 巻, 2006, 1606-1610.

Koichi Kodama, Hiroaki Shitara, Takuji Hirose, *Cryst. Growth Des.*, 14 巻, 2014, 3549-3556.

Koichi Kodama, Nobuhiro Kurozumi, Hiroaki Shitara, Takuji Hirose, *Tetrahedron*, 70 巻, 2014, 7923-7928.

5 . 主な発表論文等

[雑誌論文] (計 3 件)

Koichi Kodama, Hayato Kanai, Yuki Shimomura, Takuji Hirose, "Enantioseparation of sulfoxides and nitriles via inclusion crystallization with chiral organic salts based on L-phenylalanine", *Eur. J. Org. Chem.*, 査読有, 2018, 1726-1729. DOI: 10.1002/ejoc.201800003

小玉 康一, 「多成分有機結晶を利用した光学分割法の開発」, 化学工業, 査読無, 69 巻, 2018, 1-6.

Koichi Kodama, Jun Nagata, Nobuhiro Kurozumi, Hiroaki Shitara, Takuji Hirose, "Solvent-induced chirality switching in the enantioseparation of regioisomeric hydroxyphenylpropionic acids via diastereomeric salt formation with (1R,2S)-2-amino-1,2-diphenylethanol", *Tetrahedron: Asymmetry*, 査読有, 28 巻, 2017, 460-466. DOI: 10.1016/j.tetasy.2017.02.011

[学会発表] (計 5 件)

易 猛・廣瀬 卓司・小玉 康一, 「2-ヒドロキシ-4-フェニル酪酸の光学分割における溶媒による立体の逆転現象」, 日本化学会 第 8 回 CSJ 化学フェスタ 2018, 2018 年

川崎 梢・塚本 香穂耶・廣瀬 卓司・小玉 康一, 「ハロゲン置換マンデル酸の光学分割における溶媒による立体の逆転現象」, 日本化学会 第 7 回 CSJ 化学フェスタ 2017, 2017 年

金井 逸人・廣瀬 卓司・小玉 康一, 「ヒドラジド部位を有するアミノ酸誘導体を用いたスルホキシドおよびニトリル類の光学分割」, 日本化学会 第 26 回有機結晶シンポジウム, 2017 年

小玉 康一, 「Chiral Organic Salt-Based Supramolecular Hosts for Enantioselective Inclusion of Neutral Guest Compounds」, 日本化学会 第 97 春季年会 アジア国際シンポジウム, 2017 年

金井 逸人・廣瀬 卓司・小玉 康一, 「ヒドラジド部位を有するアミノ酸誘導体とカルボン酸の塩を用いた中性化合物の包接と光学分割」, 日本化学会 第 6 回 CSJ 化学フェスタ 2016, 2016 年

[その他]

ホームページ等

<http://www.apc.saitama-u.ac.jp/ykogyo/>

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属されます。