

科学研究費助成事業 研究成果報告書

令和 4 年 6 月 21 日現在

機関番号：32660

研究種目：挑戦的研究(萌芽)

研究期間：2019～2021

課題番号：19K22190

研究課題名(和文)炭素同位体置換キラル化合物が誘起するエナンチオ選択的アミノ酸合成

研究課題名(英文)Carbon Isotopically Chiral Compound Induced Enantioselective Amino acid Synthesis

研究代表者

川崎 常臣(Kawasaki, Tsuneomi)

東京理科大学・理学部第一部応用化学科・教授

研究者番号：40385513

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 4,900,000円

研究成果の概要(和文)：炭素同位体置換キラルアミンを用い、アキラルアルデヒド、シアン化水素を反応させる立体選択的ストレッカー合成を実施した。固体アミノニトリルの不斉増幅を適用した結果、炭素同位体不斉に対応した絶対配置をもつアミノ酸合成中間体アミノニトリルを高立体選択的に合成することに成功した。また、水素同位体置換キラルアミンを用いた実験では、標識ジアステレオマーにごくわずかな溶解度差が存在することを定量的に明らかにした。

研究成果の学術的意義や社会的意義

これまで、不斉自己触媒反応が炭素同位体置換キラル化合物を不斉源とすることのできる唯一の不斉合成反応であった。本研究で明らかにしたエナンチオ選択的アミノ酸合成は、立体化学、不斉合成の見地から極めて挑戦的なキラル化学研究であり、この成果は大きな科学的意義を有する。従来アキラルと認識されてきた化合物の殆どが、天然存在比1.1%の炭素¹³Cまで考慮するとキラルになることを再認識させ、さらにはアミノ酸などにみられるホモキラリティの起源として作用し得ることを解明した。

研究成果の概要(英文)：We have demonstrated that stereoselective Strecker synthesis utilizing carbon isotopically chiral benzhydrylamine. In combination with the amplification of solid aminonitrile forming conglomerate, highly enantioenriched (>99% ee) chiral intermediate of amino acid synthesis could be obtained with the corresponding absolute configuration to the carbon isotope chirality. Moreover, we have observed the quantitative difference in solubility (0.6%) between the diastereomeric isotopomers caused by the deuterium substitution.

研究分野：有機化学・不斉合成・キラル化学

キーワード：同位体不斉 ストレッカー合成 不斉増幅 不斉合成 不斉の起源 アミノ酸

様式 C-19、F-19-1、Z-19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

同位体置換キラル化合物は、同位体を考慮することによって初めてキラルとなる化合物である。不斉炭素原子に結合する置換基の電子状態はほぼ同一であることから、原子核の中性子数の違いによってキラルとなり、したがって通常のキラル化合物と比べて極微小不斉を有する。このような化合物の不斉誘導力は極めて小さいことが想定され、不斉源として作用するエナンチオ選択的合成反応は困難を極める。明確な鏡像体過剰率を与える不斉合成反応は、不斉自己触媒反応のみであった。

これまでに、水素同位体置換キラル化合物を用いる重合反応とその協同効果、らせん会合体形成が報告され、炭素同位体置換キラル化合物の微小不斉を唯一の不斉源とするエナンチオ選択的アミノ酸合成は、これまでに例がない。本研究の推進は、立体化学、不斉合成の見地から極めて挑戦的なキラル化学研究であり、その実現は大きな科学的意義を有する。

2. 研究の目的

L-アミノ酸に代表されるキラル生体関連化合物の多くは、可能な2つの鏡像異性体のうち、ほぼ一方から構成されている。このホモキラリティは、生命の起源と関連していたと考えられており、その起源・増幅過程は未解明の謎である。他方、ミラーによる原始生命の化学進化に関する先駆的実験報告に基づいて、ストレッカー合成が、アミノ酸の前生物的生成機構と考えられてきた。したがって、同位体不斉や統計的鏡像体過剰率の揺らぎなど、物理化学的キラル要因と、高鏡像体過剰率のアミノ酸とをストレッカー合成によって関連づけることは、不斉の起源、さらには生命の起源解明に繋がる学術研究である。

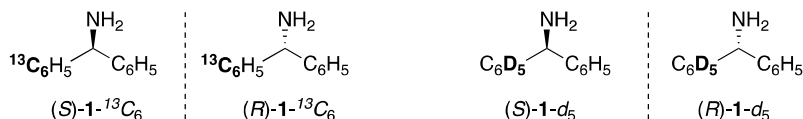
本研究は、炭素同位体置換により生じる極微小不斉のみを不斉源として用い、L-およびD-アミノ酸をストレッカー合成によって高エナンチオ選択的に合成することを目的とする。すなわち、相対質量差 8.3% (炭素 13/炭素 12)、中性子 1 つ分のわずかな違いにより生じる極微小不斉の超高感度識別に挑戦する。本研究の推進は、アキラルと認識されている化合物のほとんどが、天然存在比 1.1% の炭素 13 まで考慮に入れるとキラルとなることを再認識させ、さらにはアミノ酸ホモキラリティの起源となることを検証・解明する科学的意義を持つ。

3. 研究の方法

これまでに、アミノ酸合成キラル中間体アミノニトリルが、ストレッカー反応の進行に連動して固体状態において不斉発生する動的優先晶出を明らかにした (最高で 96% ee)¹⁾。さらに、懸濁液の加熱と冷却を繰り返す温度サイクルは、僅か約 0.05% ee の固体アミノニトリルを最終的に 99.5% ee 以上にまで不斉増幅することができる²⁾。この独自に見いだしたアミノニトリルの顕著な不斉増幅は、炭素同位体による極微小不斉をも認識し、著しく向上可能であると想定した。

ベンズヒドрилアミンは、エナンチオトピックなフェニル基の一方を炭素 13 で標識すると、炭素同位置換に基づくキラルアミンとなる。炭素同位体置換キラルアミンとアキラルアルデヒド、シアン化水素の三成分ストレッカー反応をおこない、得られるアミノニトリルにこれまでに報告した不斉増幅を適用した。引き続き加水分解によって、炭素同位体不斉に相関した絶対配置を有する高鏡像体過剰率のL-およびD-アミノ酸を合成することができた。

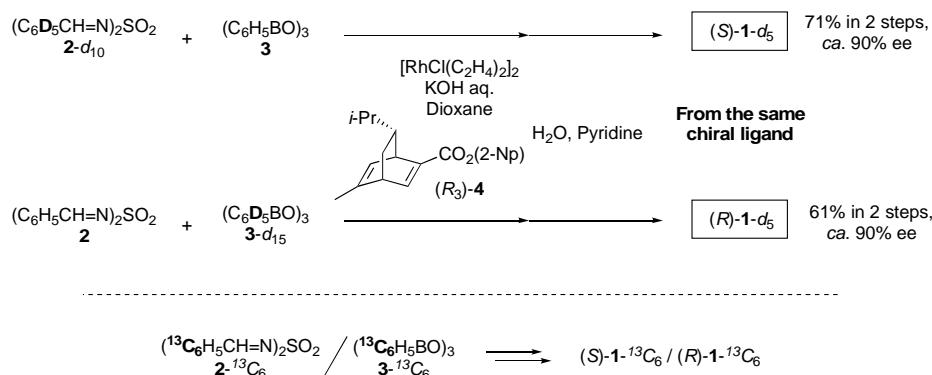
さらに、水素同位体置換キラルアミンを合成し、ストレッカー反応によるアミノニトリルの生成と引き続き不斉増幅をおこなった。同実験では、アミノニトリルの標識ジアステレオマーの溶解度を精密に測定し、わずかな差が存在することを定量的に明らかにした。



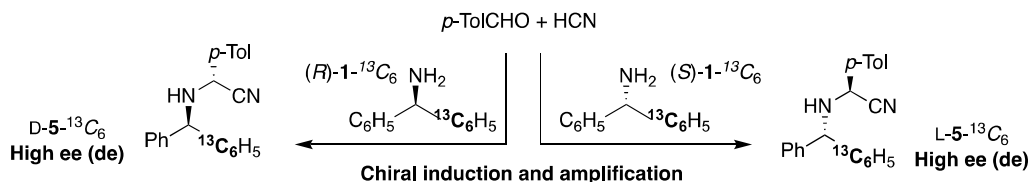
4. 研究成果

炭素および水素同位体置換キラルベンズヒドрилアミンの不斉合成法を確立した。すなわち、標識ビススルファミルイミン 2-d₁₀ に対するトリフェニルボロキシ 3 の不斉付加反応と、引き続き加水分解によって(S)-ベンズヒドрилアミン 1-d₅ を合成した。既存のキラルリガンド(R₃)-4 によるロジウム触媒反応を適用した。一方、(R)-アミン 1-d₅ は、標識トリフェニルボロキシ 3-d₁₅ を未標識の 2 に不斉付加することにより合成した。それぞれ、対応する MTPA アミドへ誘導することにより、不斉収率が約 90% 程度であることを確認した。この方法により、同一キラルリガンド(R₃)-4 より水素および炭素同位体置換キラルベンズヒドрилアミンの両エナンチオマーを合成することが可能となった。なお、キラルリガンド 4 の鏡像異性体(S₃)-4 の不斉合成に成功

しており、異なる不斉源から同一不斉の標識アミン **1** を合成可能である。



合成した炭素同位体置換キラルベンズヒドリルアミン **1** を用いて、パラトルアルデヒド、シアニン化水素とのストレッカー反応をおこなった。生成した固体アミノニトリル **5** の不斉増幅をおこなった結果、用いた炭素同位体置換キラルベンズヒドリルアミン $1\text{-}^{13}\text{C}_6$ の絶対配置に相関したアミノニトリル $5\text{-}^{13}\text{C}_6$ が高立体選択的に合成できた。すなわち、 $(S)\text{-}1\text{-}^{13}\text{C}_6$ は、 $L\text{-}5\text{-}^{13}\text{C}_6$ を与え、 $(R)\text{-}1\text{-}^{13}\text{C}_6$ は、 $D\text{-}5\text{-}^{13}\text{C}_6$ を与えた。高い再現性のある結果であり、炭素同位体不斉が、アミノニトリル $5\text{-}^{13}\text{C}_6$ を不斉誘導し、引き続き増幅によって高エナンチオ選択的に生成物 $5\text{-}^{13}\text{C}_6$ が得られたものと考えられる。炭素同位体置換ベンズヒドリルアミン $1\text{-}^{13}\text{C}_6$ の両方のエナンチオマーは、同一の不斉源から不斉合成されており、合成段階で混入したリガンド **4** 由来のキラル化合物が不斉誘導している可能性は否定され、炭素同位体不斉がエナンチオ選択的にアミノニトリル合成の不斉源として有効に作用したことを示す。



さらに、水素同位体置換キラルアミン (S) -および $(R)\text{-}1\text{-}d_5$ を用い、同様にストレッカー反応をおこない、生成するアミノニトリル $5\text{-}d_5$ の不斉増幅を実施した。その結果、水素同位体不斉に相関した絶対配置の生成物 L -および $D\text{-}5\text{-}d_5$ を、それぞれ高立体選択的に与えた ($>99\%$ ee)。さらに、不斉源の鏡像体過剰率を積極的に低減させた反応、および重水素標識の比率を低減させた反応においても、同一の立体相関性でアミノニトリル $5\text{-}d_5$ を合成することができた。すなわち、水素同位体置換キラル化合物が低鏡像体過剰率、低標識率であっても、アミノニトリルの不斉増幅と組み合わせることにより、アミノ酸合成の不斉源として有効に作用するストレッカー反応を実現した。アミノニトリルの加水分解によって鏡像体過剰率を損なうことなく対応するアミノ酸へと誘導できる。

なお、水素・重水素同位体置換アミン $1\text{-}d_5$ を用いるストレッカー合成では、同位体置換ジアステレオマー *anti*-および *syn*- $5\text{-}d_5$ が生成する。これらの化合物は、同位体置換を考慮するとジアステレオマーとなる化合物であり、鏡像異性体に限りなく近いジアステレオマーである。本研究では、未標識の **5** がコングロメレート形成することを利用して、*anti*-および *syn*- $5\text{-}d_5$ 双方が懸濁する混合液を作成した。これら *anti*-および *syn*- $5\text{-}d_5$ 双方が飽和する母液のキラル HPLC 分析から、これらにごくわずかな溶解度差 (約 0.6%) が存在することを明らかにした。

本研究では、炭素および水素同位体置換キラルアミンを用いるストレッカー反応をおこない、キラル中間体アミノニトリルの不斉増幅をおこなうことにより、同位体不斉に相関したアミノ酸合成中間体を高鏡像体過剰率で合成することに成功した。炭素および水素同位体不斉を唯一の不斉源として、アミノ酸を高エナンチオ選択的に合成した本研究は、 L -アミノ酸などに見られるホモキラリティの起源を検証するキラル化学研究として意義深い。

- 1) T. Kawasaki, N. Takamatsu, S. Aiba, Y. Tokunaga, Spontaneous formation and amplification of an enantioenriched α -amino nitrile: a chiral precursor for Strecker amino acid synthesis. *Chem. Commun.* **2015**, *51*, 14377-14380.
- 2) S. Aiba, N. Takamatsu, T. Sasai, Y. Tokunaga, T. Kawasaki, Replication of α -amino acids via Strecker synthesis with amplification and multiplication of chiral intermediate aminonitriles. *Chem. Commun.* **2016**, *52*, 10834-10837.

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 3件）

1. 著者名 Kawasaki Tsuneomi, Kubo Hiroki, Nishiyama Satoshi, Saijo Taiki, Yokoi Rintaro, Tokunaga Yuji	4. 巻 143
2. 論文標題 Quantitative Difference in Solubility of Diastereomeric (2H/1H)-Isotopomers	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Journal of the American Chemical Society	6. 最初と最後の頁 19525 ~ 19531
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/jacs.1c09253	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 Soai Kenso, Matsumoto Arimasa, Kawasaki Tsuneomi	4. 巻 61
2. 論文標題 Asymmetric Autocatalysis as a Link Between Crystal Chirality and Highly Enantioenriched Organic Compounds	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Israel Journal of Chemistry	6. 最初と最後の頁 507 ~ 516
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/ijch.202100047	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 -
1. 著者名 Kawasaki Tsuneomi, Kaimori Yoshiyasu, Shimada Seiya, Hara Natsuki, Sato Susumu, Suzuki Kenta, Asahi Toru, Matsumoto Arimasa, Soai Kenso	4. 巻 57
2. 論文標題 Asymmetric autocatalysis triggered by triglycine sulfate with switchable chirality by altering the direction of the applied electric field	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Chemical Communications	6. 最初と最後の頁 5999 ~ 6002
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1039/D1CC02162A	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 Shohei Aiba, Yudai Tanaka, Yuji Tokunaga, Tsuneomi Kawasaki	4. 巻 92
2. 論文標題 Self-replication of chiral α -amino acids in Strecker-type synthesis via asymmetric induction and amplification of their own chiral intermediate α -aminonitriles	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Bulletin of the Chemical Society of Japan	6. 最初と最後の頁 1656 ~ 1661
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1246/bcsj.20190116	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 -

[学会発表] 計22件(うち招待講演 2件/うち国際学会 8件)

1. 発表者名 Tsuneomi Kawasaki
2. 発表標題 Chiral hydrogen isotopomer induced highly enantioselective amino acid synthesis with amplification of enantiomeric excess of alpha-aminonitrile
3. 学会等名 18th International Conference on Chiroptical Spectroscopy (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Taiki Saijo, Rintaro Yokoi, Tsuneomi Kawasaki
2. 発表標題 Chiral Hydrogen Isotopomer Induced Enantioselective Synthesis of α -Aminonitrile: Reversal of Enantioselectivity by the Deuterium Substitution Pattern
3. 学会等名 Molecular Chirality Asia 2020 Online (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 横井凜太郎・西條太規・久保宏樹・西山悟史・徳永雄次・川崎常臣
2. 発表標題 炭素同位体置換キラルアミンを用いるエナンチオ選択的ストレッカーアミノ酸合成
3. 学会等名 日本化学会第101春季年会(2021)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Hiroki Kubo, Taiki Saijo, Satoshi Nishiyama, Yuji Tokunaga, Tsuneomi Kawasaki
2. 発表標題 Asymmetric Strecker-type synthesis by using chiral amine arising from hydrogen isotope substitution
3. 学会等名 Chirality 2019; ISCD-31 (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 川崎常臣
2. 発表標題 ストレッカー型アミノ酸合成におけるアミノニトリルの自発的不斉発生と増幅
3. 学会等名 第16回フッ素相模セミナー（招待講演）
4. 発表年 2019年

〔図書〕 計1件

1. 著者名 Kenso Soai, Arimasa Matsumoto and Tsuneomi Kawasaki	4. 発行年 2021年
2. 出版社 CRC Press (Taylor & Francis Group)	5. 総ページ数 14
3. 書名 Handbook of astrobiology	

〔産業財産権〕

〔その他〕

<p>東京理科大学理学部応用化学科川崎研究室ホームページ https://www.rs.tus.ac.jp/tkawa/</p>

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
---------------------------	-----------------------	----

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------