

**科学研究費助成事業 研究成果報告書**

平成 29 年 5 月 23 日現在

機関番号：32503

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2014～2016

課題番号：26410124

研究課題名(和文) 動的結晶化を伴う光学活性アミノ酸誘導体の絶対不斉合成法の開発

研究課題名(英文) Developments of the absolute asymmetric synthesis of optically active derivatives of amino acids with the dynamic preferential crystallization

研究代表者

笠嶋 義夫 (KASASHIMA, Yoshio)

千葉工業大学・創造工学部・教授

研究者番号：70272341

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 4,000,000円

研究成果の概要(和文)：アキラルな基質を溶液中で反応させるだけで、高い光学純度の光学活性化合物が得られてくる現象を見出した。この不斉発現増幅現象は、アキラルな化合物の反応によりキラルな生成物が生じることと、生成した不斉中心のラセミ化と優先晶出が同時に系内で起こることで達成できることを解明した。この手法を用いて、アミノ酸誘導体や医薬品中間体となる物質の絶対不斉合成を達成し斬新な研究成果を国内外に広く発信した。

研究成果の概要(英文)：We demonstrated a new asymmetric synthesis involving a reaction of an achiral substrate in a solution followed by dynamic crystallization. The asymmetric induction and amplification has been clarified by the fact that chiral products are generated by the reaction of achiral compounds and racemization and preferential crystallization of the chiral center generated simultaneously occur in the system. Using this methodology, absolute asymmetric synthesis of amino acid derivatives and medicinal intermediates were achieved. We could disseminate innovative research results widely both in Japan and abroad.

研究分野：有機化学

キーワード：不斉合成 不斉増幅現象 有機結晶 コングロメレート

## 1. 研究開始当初の背景

世界の医薬品市場では、抗がん剤や免疫抑制剤などの光学活性医薬品の需要が急増しており、光学活性体を簡便に効率良く得ることができる手法の開発が熱望されている。光学活性体を得る多くの手法の中で有機結晶の特異な性質を利用した優先晶出による光学分割法や不斉合成法は、触媒的不斉反応とともに多くの成果を上げている。我々は近年、アキラルな基質を溶液中で反応させるだけで、高い光学純度の光学活性化合物が得られてくる前例のない現象を見出した。アキラルな前駆体から光学的に純粋な化合物を創製する手法の開発はすべての立体化学者の夢である。この不斉発現増幅現象は、アキラルな化合物の反応によりキラルな生成物が生じること、生成した不斉中心のラセミ化と優先晶出（動的優先晶出）が同時に系内で起こることによって達成できることを解明した。この反応はアキラルな化合物から外的な不斉源を用いずに光学活性体を導く新しい絶対不斉合成法であり、自然界の生物のホモキラリティー発現現象を証明できる仮説ともなり得る。研究期間内に、この手法の適用範囲をエノンへの共役付加反応やアミノ酸の不斉合成にまで拡大することを目的として研究を推進した。

## 2. 研究の目的

本研究での不斉発現増幅現象は、(1)アキラルな化合物の反応によりキラルな生成物が選択的に生じること、(2)生成した不斉中心のラセミ化と優先晶出（動的優先晶出）が系内で起こること、により達成できる。したがって、条件を満たす反応と基質の探索が最も重要である。複数の可逆的反応系をデザインし、Conglomerate結晶の探索、ラセミ化速度検討、反応条件の精査と不斉反応への展開を実施した。

## 3. 研究の方法

アキラルな基質を出発原料とし、キラルな化合物の生成と動的優先晶出により、不斉の発現と増幅を実現し、付加価値の高い化合物群を創出するために、以下の研究計画にて推進し、複数の系において提案通りの絶対不斉合成に成功した。

## 4. 研究成果

<反応1> エノンへの共役付加反応による光学活性化合物の創製と不斉増幅：アロイルアクリルアミドへのアミンの共役付加反応により、アミノ酸誘導体の絶対不斉合成を達成した。

エノンへの1,4-付加反応は、可逆反応であることが知られている。その反応性は出発系と反応系の熱力学的安定性により大きく支配される。アロイルアクリルアミドへのアミンの共役付加反応により、アミノ酸誘導体の反応を本研究で提唱する不斉反応へと展開した。まずConglomerate結晶を探索するために種々のアロイルアクリルアミドに様々なアミンを共役付加させてアミノ酸誘導体を合成し、それらの結晶構造を単結晶 X

線結晶構造解析により解析した。

さらに、本不斉発現・増幅の手法を3つの実験手法により精査した。まず第1の手法では、N-(p-トリル)ベンゾイルアクリルアミドと2-フェネチルアミンをエタノール-ヘプタンの混合溶媒中で反応させ、そのまま、60度で攪拌しながら溶媒を蒸発させて結晶化を促す手法である。この手法では、外的な不斉源を用いることなく2つのアキラル化合物を反応させるだけで、45%eeのアミノ酸誘導体の合成に成功した。

第2の手法では、ガラスビーズを用いたViedma熟成法を融合した手法を適用した。上述の出発原料を用いエタノール-ヘプタンの混合溶媒中で反応させ、ガラスビーズを加えて数日間生成物の結晶を粉碎攪拌し続けた。約10日経過後から、徐々に結晶の光学純度が上昇し、その後は非線形的にデラセミ化が観測され、母液を含めた系全体の生成物の光学純度は90%eeに達し、結晶だけの光学純度は99%eeであった。

第3の手法では、より短時間に高い光学純度の生成物結晶を得るために、上述の手法1と手法2を融合させた手法を考案した。アキラルな原料をエタノール-ヘプタンの混合溶媒中で反応させ、2日間かけて溶媒を乾固させ、低光学純度の結晶を得た。その後、ガラスビーズと触媒量の塩基(DBU)を加えて、Viedma熟成法を適用した。この手法により短時間で高い光学純度の生成物をグラムスケールで合成することに成功した。

<反応2> マレイン酸とピリジンの付加反応によるアスパラギン酸誘導体の絶対不斉合成：マレイン酸に水溶媒でピリジンを反応させると、アスパラギン酸の誘導体であるスクシノピリジンが定量的に得られる。この生成物はConglomerateで有り、本研究で提唱する手法による不斉増幅の可能性が示唆された。ラセミ化の条件を検討すると、逆反応と脱プロトン化によりラセミ化が進行することが明らかになった。アキラルなマレイン酸とピリジンを触媒量のNaOHを用いて生成する結晶を長時間懸濁攪拌することにより70%eeへの不斉発現・増幅を達成した。

<反応3> アキラルな基質から光異性化を伴う光学活性ピロリジノンの創製と不斉増幅：アロイルアクリルアミドに溶液中で光照射することにより、E,Z-異性化、分子内環化反応、動的結晶化が連続して進行することにより不斉中心を有するピロリノンの絶対不斉合成に成功した。鎖状のアキラルなアロイルアクリルアミドは対応するカルボン酸から容易に合成できるため、多くの基質を合成し、Conglomerate結晶を探索した。Conglomerate結晶を与える誘導体の前駆体への光照射により効率良くE,Z-異性化と環化反応が進行し、不斉中心を有するピロリノンが定量的に得られることを見出した。ピロリノンは触媒量の酸や塩基の存在下でシス型の開環体を経由して効率よくラセミ化することも確認し、ラセミ化速度を測定したところ、塩基存在下では十分に早いラセミ化により動的優先晶出法に適用できることを確認した。

アキラルなトランスアクリルアミドを溶液中で光照射し、溶媒を徐々に留去して生

成するピロリノンの結晶化を促した。定量的に得られた結晶の光学純度を測定すると99.9%であった。外的不斉源を用いることなく、アキラな基質に光照射に結晶化させるだけで、定量的かつ完全な光学活性体を得ることに成功した。この反応は太陽光照射でも進行し、徐々に溶媒を自然に蒸発させることで、光学活性体の結晶が得られてきた。外的不斉源を用いずに太陽光を用いた不斉発現を達成した。

以上のように、結晶の優れた特性を活用した不斉発現・増幅反応を展開し、前例のない新しい手法による斬新な研究成果を国内外に広く発信した。

#### 5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

##### [雑誌論文](計6件)

Masami Sakamoto, Koh Shiratsuki, Naohiro Uemura, Hiroki Ishikawa, Yasushi Yoshida, Yoshio Kasashima, and Takashi Mino, Asymmetric Synthesis by Using Natural Sunlight under Absolute Achiral Conditions, Chemistry A European Journal, 査読有, Vol. 23, 2017, 1717-1721  
DOI: 10.1002/chem.201605583

Fumitoshi Yagishita, Mamoru Kato, Naohiro Uemura, Hiroki Ishikawa, Yasushi Yoshida, Takashi Mino, Yoshio Kasashima, and Masami Sakamoto, Asymmetric Synthesis Using Chiral Crystals of Coumarin-3-carboxamides and Carbenoids, Chemistry Letters, 査読有, Vol. 45, 2016, 1310-1312  
DOI: 10.1246/cl.160688

Yuki Kaji, Naohiro Uemura, Yoshio Kasashima, Hiroki Ishikawa, Yasushi Yoshida, Takashi Mino, and Masami Sakamoto, Asymmetric Synthesis of an Amino Acid Derivative from Achiral AroylAcrylamide by Reversible Michael Addition and Preferential Crystallization, Chemistry A European Journal, 査読有, Vol. 22, 2016, 16429-16432  
DOI: 10.1002/chem.201604207

Yuki Ueda, Fumitoshi Yagishita, Hiroki Ishikawa, Yuki Kaji, Nozomi Baba, Yoshio Kasashima, Takashi Mino, Masami Sakamoto, A new class of  $C_2$  chiral photodimer ligands for catalytic enantioselective diethylzinc addition to arylaldehydes, Tetrahedron, 査読有, Vol. 71, 2015, pp. 6254-6258  
DOI: 10.1016/j.tet.2015.06.084

Fumitoshi Yagishita, Nozomi Baba, Yuki Ueda, Satoshi Katabira, Yoshio Kasashima, Takashi Mino and Masami Sakamoto, Diastereoselective photodimerization reactions of chromone-2-carboxamides to construct a  $C_2$ -chiral scaffold, Organic & Biomolecular Chemistry, 査読有, Vol. 12, 2014, pp.9644-9699  
DOI: 10.1039/c4ob01827c

Fumitoshi Yagishita, Naoya Takagishi, Hiroki Ishikawa, Yoshio Kasashima, Takashi Mino, Masami Sakamoto, Deracemization of Quinolonecarboxamides by Dynamic Crystalline Salt, European Journal of Organic Chemistry, 査読有, Vol. 29, 2014, pp.6366-6370  
DOI: 10.1002/ejoc.201403056

##### [学会発表](計21件)

SHIMOBAYASHI, Haruna; YOSHIDA, Yasushi; MINO, Takashi; KASASHIMA, Yoshio; MIYATA, Miki; SAKAMOTO, Masami, -amino ketone; crystallographic analysis; dynamic crystallization; conjugate addition 2017年3月16日~2017年3月19日、慶應義塾大学日吉キャンパス(神奈川県横浜市) 日本化学会第97春季年会、2017

松本有紗・上村直弘・吉田泰志・笠嶋義夫・三野孝・坂本昌巳、N-スクシノピリジンの動的結晶化による不斉制御、2017年3月16日~2017年3月19日、慶應義塾大学日吉キャンパス(神奈川県横浜市) 日本化学会第97春季年会、2017

上村直弘・笠嶋義夫・吉田泰志・三野孝・坂本昌巳、動的優先晶出法を用いたチオヒダントイン誘導体の不斉合成、第6回CSJ化学フェスタ2016、2016年11月14日~2016年11月16日、タワーホール船堀(東京都江戸川区)、2016

松本有紗・吉田泰志・笠嶋義夫・三野孝・坂本昌巳、アスパラギン酸誘導体の動的結晶化による不斉制御、第6回CSJ化学フェスタ2016、2016年11月14日~2016年11月16日、タワーホール船堀(東京都江戸川区)、2016

上村直弘, 白附洸, 笠嶋義夫, 吉田泰志, 三野孝, 坂本昌巳、動的優先晶出法を用いた不斉合成法の開発、第60回香料・テルペンおよび精油化学に関する討論会、2016年10月29日~2016年10月31日、東京農業大学オホーツクキャンパス(北海道網走市) 2016

下林榛菜・吉田泰志・三野孝・笠嶋義夫・宮田幹二・坂本昌巳、 $\alpha$ -アミノケトンの結晶構造解析と可逆反応を伴う動的結晶変化、第 25 回有機結晶シンポジウム、2016 年 9 月 18 日～2016 年 9 月 19 日、京都大学大学院人間・環境学研究科地下大講義室（京都府京都市）2016

松本有紗・吉田泰志・笠嶋義夫・三野孝・坂本昌巳、 $\alpha$ -および  $\beta$ -アミノ酸誘導体の結晶構造解析、第 25 回有機結晶シンポジウム、2016 年 9 月 18 日～2016 年 9 月 19 日、京都大学大学院人間・環境学研究科地下大講義室（京都府京都市）2016

上村直弘・吉田泰志・笠嶋義夫・三野孝・坂本昌巳、チオヒダントイン誘導体の動的結晶化による不斉の制御、第 25 回有機結晶シンポジウム、2016 年 9 月 18 日～2016 年 9 月 19 日、京都大学大学院人間・環境学研究科地下大講義室（京都府京都市）2016

Yuki Kaji, Arisa Matsumoto, Yasushi Yoshida, Yoshio Kasashima, Takashi Mino, Masami Sakamoto, Absolute Asymmetric Synthesis of Amino Acid Derivatives Involving Reversible Michael Addition, Molecular Chirality Asia 2016, 2016 年 4 月 20 日～2016 年 4 月 22 日、ナレッジキャピタルコングレコンベンションセンター（大阪府大阪市）2016

KAJI, Yuki; KASASHIMA, Yoshio; YOSHIDA, Yasushi; MINO, Takashi; SAKAMOTO, Masami, Asymmetric Synthesis of Amino Acid Derivatives from  $\alpha,\beta$ -Unsaturated Amides Involving Dynamic Crystallization, 2016 年 3 月 24 日～2016 年 3 月 27 日、同志社大学京田辺キャンパス（京都府京田辺市）日本化学会第 96 春季年会、2016

SHIMOBAYASHI, Haruna; YOSHIDA, Yasushi; KASASHIMA, Yoshio; MINO, Takashi; SAKAMOTO, Masami, X-Ray Crystallographic Analysis of  $\alpha,\beta$ -Amino Ketones and The Asymmetric Induction Involving Dynamic Crystallization, 2016 年 3 月 24 日～2016 年 3 月 27 日、同志社大学京田辺キャンパス（京都府京田辺市）日本化学会第 96 春季年会、2016

MATSUMOTO, Arisa; YOSHIDA, Yasushi; KASASHIMA, Yoshio; MINO, Takashi; SAKAMOTO, Masami, X-Ray crystallographic analysis of  $\alpha,\beta$ - and  $\beta,\beta$ -amino acid derivatives and the control of chirality by dynamic crystallization, 日本化学会第 96 春季年会、2016 年 3 月 24 日～2016 年 3 月 27 日、同志社大学京田辺キャンパス（京都府京田辺市）2016

梶優輝・笠嶋義夫・吉田泰志・三野孝・坂本昌巳、可逆的共役付加反応によるアミノ酸誘導体の絶対不斉合成、日本化学会第 96 春季年会、2016 年 3 月 24 日～2016 年 3 月 27 日、同志社大学京田辺キャンパス（京都府京田辺市）2016

梶優輝・笠嶋義夫・三野孝・坂本昌巳、可逆的共役付加反応と動的優先晶出によるアミノ酸誘導体の絶対不斉合成、第 24 回有機結晶シンポジウム、2015 年 11 月 1 日～2015 年 11 月 3 日、広島大学霞キャンパス（広島県広島市）2015

梶優輝・笠嶋義夫・三野孝・坂本昌巳、可逆的 Michael 付加反応と優先晶出によるアミノ酸誘導体の絶対不斉合成、第 5 回 CSJ 化学フェスタ 2015、2015 年 10 月 13 日～2015 年 10 月 15 日、タワーホール船堀（東京都江戸川区）2015

梶優輝, 石川紘輝, 笠嶋義夫, 三野孝, 坂本昌巳、可逆的 Michael 付加反応によるアミノ酸誘導体の絶対不斉合成、第 59 回香料・テルペンおよび精油化学に関する討論会、2015 年 9 月 5 日～2015 年 9 月 7 日、近畿大学東大阪キャンパス（大阪府東大阪市）2015

梶優輝, 石川紘輝, 笠嶋義夫, 三野孝, 坂本昌巳、アミノ酸誘導体の絶対不斉合成、シンポジウム「モレキュラー・キラリティー 2015」、2015 年 6 月 12 日～2015 年 6 月 13 日、早稲田大学西早稲田キャンパス（東京都新宿区）2015

坂本昌巳・梶優輝・石川紘輝・笠嶋義夫・三野孝、動的結晶化を伴うアミノ酸誘導体の不斉合成、日本化学会第 95 春季年会、2015 年 3 月 26 日～2015 年 3 月 29 日、日本大学理工学部船橋キャンパス（千葉県船橋市）2015

國土由衣・八木下史敏・蜂屋祥子・笠嶋義夫・三野孝・坂本昌巳、動的優先晶出を経るアキラルな 3,4-ジフェニルマレイミドからの 3,4-ジフェニルスクシンイミドの不斉合成、日本化学会第 95 春季年会、2015 年 3 月 26 日～2015 年 3 月 29 日、日本大学理工学部船橋キャンパス（千葉県船橋市）2015

國土由衣・石川紘輝・笠嶋義夫・三野孝・坂本昌巳、3,4-ジフェニルスクシンイミドの固気反応による不斉発現と増幅、日本化学会第 95 春季年会、2015 年 3 月 26 日～2015 年 3 月 29 日、日本大学理工学部船橋キャンパス（千葉県船橋市）2015

② 坂本昌巳・國土由衣・蜂屋祥子・八木下史敏・笠嶋義夫・三野孝、スクシンイミドの異性化晶出法による不斉発現と増幅、第 23 回有機結晶シンポジウム、日本化学会有機結

晶部会、2014年9月15日~2014年9月17日、東邦大学習志野キャンパス(千葉県船橋市) 2014

〔図書〕(計0件)

〔産業財産権〕

出願状況(計0件)

名称：  
発明者：  
権利者：  
種類：  
番号：  
出願年月日：  
国内外の別：

取得状況(計0件)

名称：  
発明者：  
権利者：  
種類：  
番号：  
取得年月日：  
国内外の別：

〔その他〕  
ホームページ等

#### 6. 研究組織

##### (1) 研究代表者

笠嶋 義夫 (KASASHIMA Yoshio)  
千葉工業大学・創造工学部・教授  
研究者番号：70272341

##### (2) 研究分担者

坂本 昌巳 (SAKAMOTO Masami)  
千葉大学・大学院工学研究科・教授  
研究者番号：00178576