

結晶のキラリティーを利用したスクシンイミド類の完全光学分割

(千葉大院工¹・千葉大工²・横浜薬大³) ○眞田 和崇¹・西畑 一紀²・吉田 泰志¹・三野 孝¹・鈴木 真一³・坂本 昌巳¹

Total optical resolution of succinimides using crystal chirality (¹Graduate School of Engineering, Chiba University, ²Faculty of Engineering, Chiba University, ³Department of Kampo Medicine, Yokohama University of Pharmacy) ○ Kazutaka Sanada,¹ Kazuki Nishihata,² Yasushi Yoshida,¹ Takashi Mino,¹ Shinichi Suzuki,³ Masami Sakamoto¹

Chiral succinimides, such as phensuximide, are useful as drugs such as antiepileptic drugs. On the other hand, the enantiomers of chiral compounds have different bioactivities, so it is necessary to perform optical resolution. One of the methods is the crystallization-induced dynamic optical resolution. In this method, it is possible to converge the system to one-handed enantiomer under fast racemization conditions by spontaneous crystallization of the conglomerate.¹⁾ This method does not require an external chiral source and is simple to operate. In this study, we focused on the total optical resolution of succinimides by crystallization-induced dynamic optical resolution. We found that the 3-phenylsuccinimide derivatives **1** form conglomerates. We clarified that 3-phenylsuccinimide derivatives **1** formed conglomerates and racemization proceeded sufficiently fast in the presence of DBU. We performed crystallization-induced dynamic optical resolution to phenylsuccinimides and succeeded in the total optical resolution.

Keywords : Succinimide; Crystallization-Induced Dynamic Optical Resolution; Total Optical Resolution; Antiepileptic Drugs; Conglomerate

フェンスクシミド等の、キラルなスクシンイミド類は抗てんかん薬などの医薬品として有用である。一方キラル化合物は、それぞれのエナンチオマーで生理活性が異なるため、光学分割を行う必要がある。その手法の一つが、結晶化誘起動的光学分割法(CIDR)である。本手法はコングロメレートの自然分晶により、速い

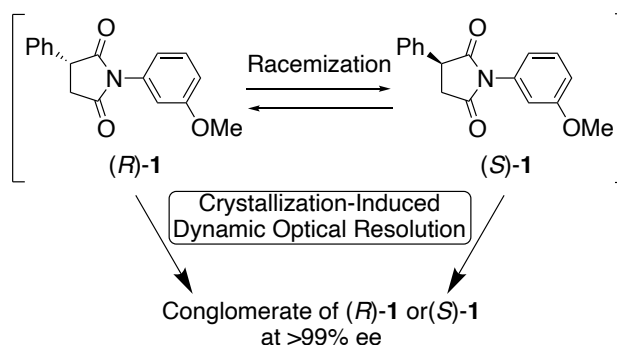


Fig. 1. Total optical resolution of **1** by CIDR.

ラセミ条件下で系内を一方のエナンチオマーに収束させることが可能である。外的不斉源を用いず、操作が簡便なため、工業的な応用が期待されている。¹⁾本研究では、結晶化誘起動的光学分割法によるスクシンイミドの完全光学分割を目的とした。

3-フェニルスクシンイミド誘導体 **1** がコングロメレートを形成することを X 線結晶構造解析により見出した。また DBU 存在下において、十分速いラセミ化が明らかとなった。アルコール溶媒中、5 mol% の DBU 存在下、**1** に結晶化誘起動的光学分割法を適用したところ、一方のエナンチオマーを選択的に得ることに成功した。

1) Developing Processes for Crystallization-Induced Asymmetric Transformation. Neal G. Anderson, *Org. Process Res. Dev.*, **2005**, 9, 6, 800–813.