

令和 6 年 6 月 1 日現在

機関番号：13201

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2018～2023

課題番号：18K05167

研究課題名（和文）永久磁石低磁場NMRの分解能向上に有効な化学シフト拡張試薬の開発

研究課題名（英文）Development of Chemical Shift Expanding Reagents to Enhance the Resolution of Low Field NMR with Permanent Magnet

研究代表者

會澤 宣一（Aizawa, Sen-ichi）

富山大学・学術研究部工学系・教授

研究者番号：60231099

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,400,000円

研究成果の概要（和文）：本研究では、NMRシグナルの広幅化を抑えつつ化学シフトの範囲を高磁場と低磁場に拡張する内部添加試薬を、環状共役系を有するポルフィリンCo(III)錯体を用いて開発した。これにより、化合物のNMRシグナルの化学シフト差を拡大し、キラル化合物の非等価な同一置換基のシグナルを大きく分離したり、キラルシフト試薬によるキラル化合物のシグナル分離を促進したりすることができた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

近年、NMRの分解能向上を目指し、超電導磁石の高磁場化が進められてきた。一方最近になって、維持費やメンテナンスがほとんど不要で、設置場所の制限もない永久磁石型低磁場NMR装置の開発が再び盛んになった。しかしながら、これらの装置開発だけでは限界があるため、本研究で開発した化学シフトの拡張試薬を用いることによって低磁場NMRの分解能を向上できることは、永久磁石型低磁場NMR装置を用いた簡便なNMRのその場分析の価値を高めた。

研究成果の概要（英文）：We prepared Co(III) complexes with porphyrins as a reagent for expansion of NMR chemical shifts. These reagents can increase difference in the chemical shifts of the same two substituent groups in the same molecule under different magnetic environments and can enhance the chiral signal separation of NMR chiral shift reagents.

研究分野：錯体化学、無機化学

キーワード：NMR化学シフト 化学シフト拡張試薬 ポルフィリン錯体 キラルシグナル分離 低磁場NMR

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、研究者個人に帰属します。

## 1. 研究開始当初の背景

NMR は、初めは永久磁石を使用した装置が開発されたが、近年、超電導磁石の開発により磁場の強度や均一性が飛躍的に改善され、それに伴い感度や分解能も飛躍的に向上した。超電導高磁場 NMR の開発は現在もしのぎを削り合っているが、最近になって再び永久磁石を備えた低磁場 NMR が脚光を浴び始めた。これは、次に示すような多くの長所を備えているからである。(1)液体ヘリウム・窒素などの冷媒が不要なので維持費が極めて安い。(2)設置場所が不要で、メンテナンスがほとんど要らない。(3)可動式も開発されているので、電源さえあれば、その場分析が可能。(4)化学シフト異方性緩和や常磁性緩和によるシグナルの広幅化は、高磁場 NMR よりも小さい。(5)カップリング定数(Hz)は磁場に依存しないので、線幅(Hz)が同じならカップリングによる分裂の分解能は磁場の強さによらない。

そこで、永久磁石型低磁場 NMR の致命的な欠点である分解能の悪さを克服するために、希土類磁石を用いて磁石の強度を上げたり、磁石の配置を工夫して磁場の均一性を向上させたり、信号処理技術の開発を行うなど、ハード・ソフト面の装置開発も進んでいる。上述の開発の結果、永久磁石型低磁場 NMR の欠点が解消できれば、その長所を生かして、分析化学の各分野に多大な貢献が可能となる。しかしながら、上述の装置開発だけでは限界があり、さらなる分解能の向上のためには、装置開発とは別の視点からのアプローチが必要と考えられる。そこで、内部添加試薬により化学的に NMR シグナルのシフトの範囲を高磁場と低磁場に増幅し、永久磁石型低磁場 NMR の分解能を向上させ、新しい NMR の分析化学的価値を見出せないかという課題が考えられた。

## 2. 研究の目的

これまで、常磁性金属錯体を用いて、化合物のシグナルを高磁場あるいは低磁場にシフトさせ、他の成分のシグナルとの重なりを避ける NMR シフト試薬はいくつか開発されている。しかし、これらのシフト試薬は常磁性緩和の影響で特に高磁場 NMR でシグナルの広幅化が顕著になり、分解能を大きく低下させる場合が多い。本研究では異なる化合物間のシグナルを分離するだけでなく、反磁性錯体を用いて同一化合物内の観測核の化学シフトを広幅化することなしに高磁場と低磁場に拡張する。これによって、永久磁石型低磁場 NMR の汎用分析法としての価値向上を図る。

## 3. 研究の方法

化学シフトの拡張試薬としては、環状 共役系を持つポルフィリンを配位子とする反磁性金属錯体を用いる。共役系の環電流の内側では大きな高磁場シフトが、環電流の外側では大きな低磁場シフトが観測される(図1)。また、シフトの大きさは環中心からの距離で予想可能である。中心金属イオンには常磁性緩和の無い Co(III)を用いることによって、軸方向に配位する原子の位置を固定し、軸配位子が同心円状に回転しても各原子の環中心からの距離が一定に保たれ、回転することによるシグナルの広幅化を最小限に抑えた。

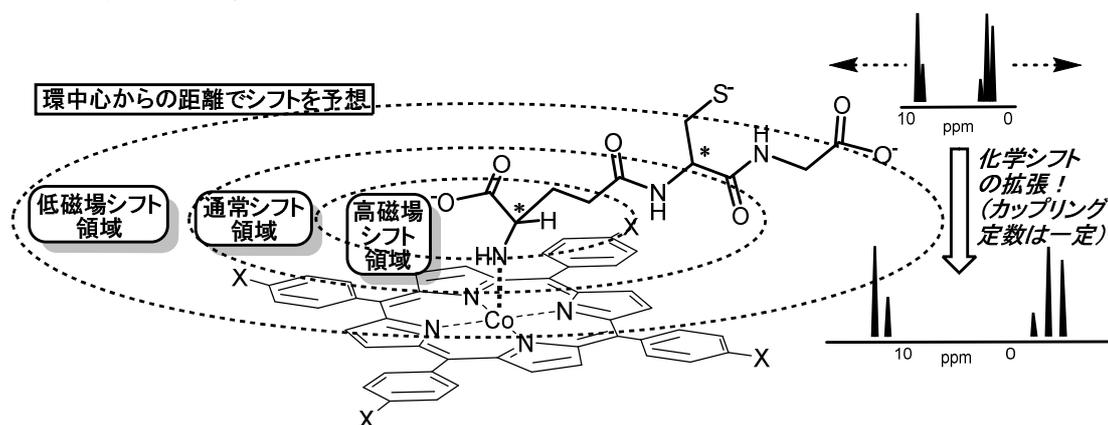


図1

ポルフィリンとしては、有機溶媒に易溶なテトラフェニルポルフィリン(TPP)やそのフェニル基のパラ位がスルホン化された水溶性のテトラキス(4-スルホフェニル)ポルフィリン(TPPS)を用いて、軸配位子に塩化物イオンをもつ Co(III)錯体を合成した。合成した化学シフト拡張試薬の軸位に、不斉アミンやアミ

ノ酸を錯形成させて、環電流の効果による化学シフトの変化を観測した。また、ランタノイドキラルシフト試薬によるキラルシグナルの分離も検討した。

#### 4. 研究成果

(1) TPPSを配位子に持つ水溶性のポルフィリン錯体[Co(III)Cl(TPPS)]にアミノ酸等のキラル化合物を配位させると、ポルフィリン環の環電流効果によってコバルト中心に近い原子の化学シフトほど高磁場シフトした。例えば、L-トリプトファンメチレンプロトンとメチンプロトンは、それぞれ3.4 ppm、4.0 ppmであるのに対し、ポルフィリン錯体を形成すると、それぞれ-0.3 ppm、-4.2 ppmに大きく高磁場シフトし、その化学シフトの差も0.6 ppmから3.9 ppmに拡張された(図2)。

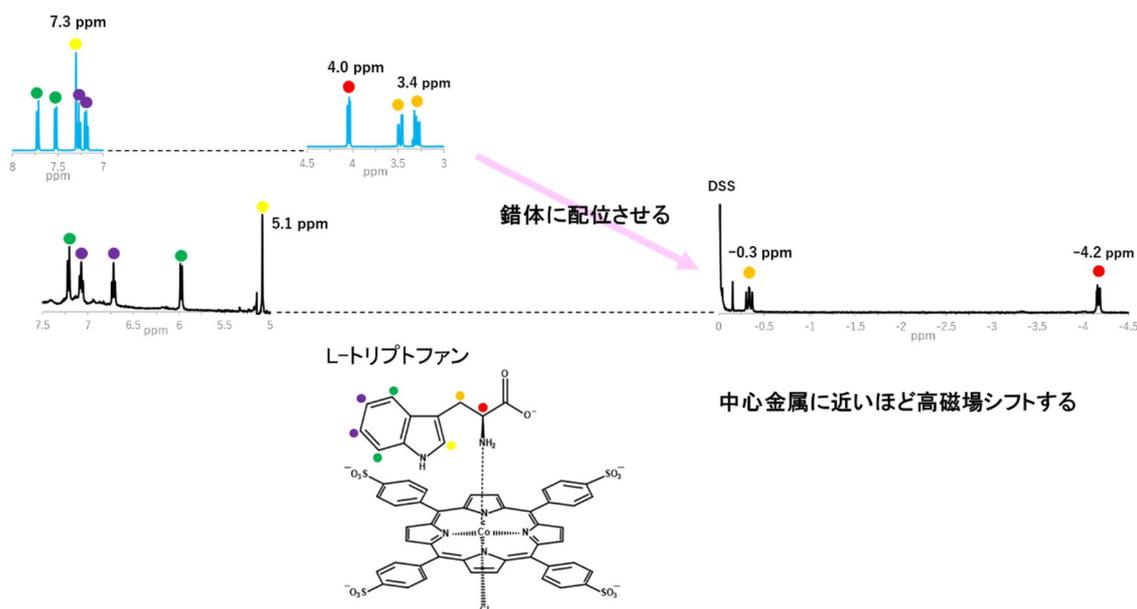


図2

(2) [CoCl(TPPS)]を用いると、同一キラル分子内にある非等価な同一置換基の化学シフトの差も顕著に拡大することができた。例えば、L-バリンの不斉炭素に結合したイソプロピル基の2つのメチル基のように、キラル分子の中で非等価な環境にある水素は、遊離のものでは0.05 ppm程度しか分離しないが、[CoCl(TPPS)]に配位したものは4倍近く(0.18 ppm)のシグナル分離が生じた(図3)。

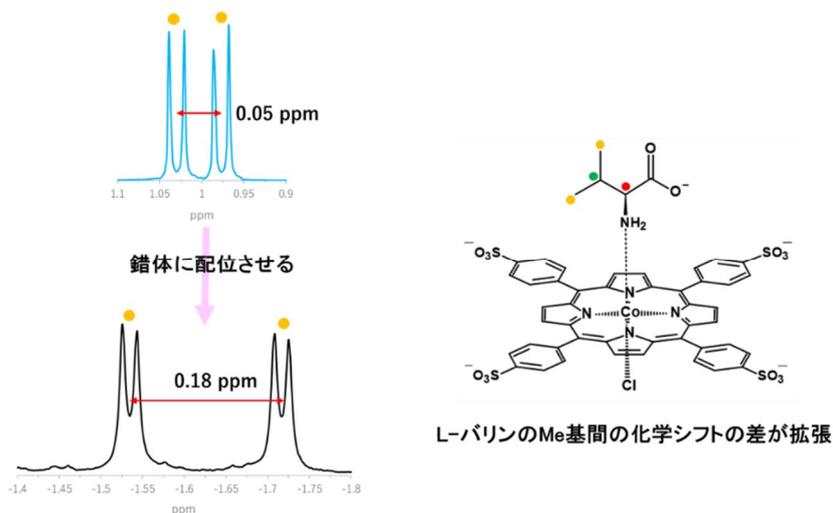


図3

(3) ランタノイドキラルシフト試薬によるキラルシグナルの分離についても、ポルフィリンCo(III)錯体を用いると、分離能が向上することがわかった。

例えば、不斉アミンラセミ体(DL-フェニルエチルアミン等)の<sup>1</sup>H NMRシグナルをランタノイドキラルシフト試薬[Yb(tfc)<sub>3</sub>](tfc = 3-(trifluoromethylhydroxymethylene)-(+)-camphorate))を用いてキラル分離を試みたが分離はできなかったが、キラルシフト試薬と等量のポルフィリン錯体[CoCl(TPP)]を添加すると、メチンプロトンのシグナル分離が観測された。さらに、ポルフィリン錯体添加前は、広幅化してメチンプロトンシグナルと重なっていたアミンプロトンシグナルを分離して観測できることも確認した。

以上のように、キラルシフト試薬とポルフィリン錯体の両方に相互作用により、キラル分離が困難であったシグナルのキラル分離を可能にすることが明らかになった。

(4) 本研究に付随して、[CoCl(TPPS)]や[CoCl(TPP)]を用いると、配位した化合物のvicinal CDをポルフィリン錯体のソーレ 帯に観測できることがわかった。

これまで、2分子のポルフィリン錯体を連結し、その間にキラル分子を架橋配位させることによって生じるポルフィリン環同士のねじれに由来する励起子 CD を利用する方法が精力的に研究された。しかしながらこの方法では、CD パターンはポルフィリン環同士の 電子遷移モーメントのねじれによるコットン効果で主に決まるため、架橋配位分子の種類や構造による分光学的性質の違いを反映しない。また、ポルフィリン環を連結するという工程が必要で、簡便な分析方法とは言えない。一方、ポルフィリン錯体が積層して会合体を形成するという性質を利用して、キラルな有機分子と共存することによって、キラルな積層構造を形成させ、強度の大きい CD スペクトルを観測するという研究も数多く報告されてきた。しかしながらこの方法も電子双極子モーメントのねじれを有する積層構造から生じるコットン効果を観測しているうえに、反応時間、溶質濃度、溶液性状により会合度が敏感に影響され CD 強度に違いを生じるため、分析化学的応用には再現性、定量性の観点から適していない。一方、キラル化合物をポルフィリン錯体の中心金属イオンに配位させることによって生じる Vicinal CD は、配位化合物の不斉に由来するコットン効果を反映するため、キラル化合物の絶対配置だけでなく種類や構造を反映し、キラル化合物の同定が容易になる。さらに、ポルフィリンを修飾する工程もなく簡便であり、積層構造を形成させるよりも再現性に優れた定量分析が可能になる。

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計11件（うち査読付論文 10件 / うち国際共著 0件 / うちオープンアクセス 2件）

1. 著者名 Aizawa Sen-ichi, Taniguchi Ayano, Haruta Yuji	4. 巻 399
2. 論文標題 Reaction mechanism of decomposition of phosphine-bridged Pd(I)-Pd(I) dimers into Pd(II) monomers by molecular iodine	5. 発行年 2024年
3. 雑誌名 Journal of Molecular Liquids	6. 最初と最後の頁 124379 ~ 124379
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.molliq.2024.124379	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 Terashima Hiroyuki, Mutoh Yui, Aizawa Sen ichi, Taga Atsushi, Mikami Ikko, Itabashi Yutaka, Tsutsumiuchi Kaname, Yamamoto Atsushi, Kodama Shuji	4. 巻 46
2. 論文標題 Direct chiral separation of abscisic acid by high performance liquid chromatography with a phenyl column and a mobile phase containing cyclodextrin	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Journal of Separation Science	6. 最初と最後の頁 2200827
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/jssc.202200827	査読の有無 無
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 Terashima Hiroyuki, Seki Mayuko, Watanabe Saki, Yamamoto Atsushi, Aizawa Sen-ichi, Taga Atsushi, Mikami Ikko, Kodama Shuji	4. 巻 1673
2. 論文標題 Chiral separation of catechin and epicatechin by reversed phase high-performance liquid chromatography with $\beta$ -cyclodextrin stepwise and linear gradient elution modes	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Journal of Chromatography A	6. 最初と最後の頁 463029 ~ 463029
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.chroma.2022.463029	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 Aizawa Sen-ichi, Takeuchi Yoichi	4. 巻 94
2. 論文標題 Kinetic Investigation of Pd(II)-Catalyzed <i>ortho</i> -C-H Iodination of Benzamide with $I_2$	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Bulletin of the Chemical Society of Japan	6. 最初と最後の頁 1261 ~ 1263
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1246/bcsj.20210002	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 Terashima Hiroyuki, Yamamoto Atsushi, Aizawa Sen ichi, Taga Atsushi, Mikami Ikko, Ishihara Yoshimi, Kodama Shuji	4. 巻 44
2. 論文標題 Enantioseparation of phenethylamines by using high performance liquid chromatography column permanently coated with methylated cyclodextrin	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Journal of Separation Science	6. 最初と最後の頁 2932 ~ 2940
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/jssc.202100343	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 Hayakawa Tatsuya, Yanagawa Miran, Yamamoto Atsushi, Aizawa Sen-ichi, Taga Atsushi, Mochizuki Naoki, Itabashi Yutaka, Uchida Hajime, Ishihara Yoshimi, Kodama Shuji	4. 巻 69
2. 論文標題 A Simple Screening Method for Extra Virgin Olive Oil Adulteration by Determining Squalene and Tyrosol	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of Oleo Science	6. 最初と最後の頁 677 ~ 684
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.5650/jos.ess20033	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 Watanabe Yuri, Mikami Ikko, Yamamoto Atsushi, Aizawa Sen ichi, Taga Atsushi, Mochizuki Naoki, Ishihara Yoshimi, Kodama Shuji	4. 巻 32
2. 論文標題 Direct enantioseparation of mandelic acid by high performance liquid chromatography using a phenyl column precoated with a small amount of cyclodextrin additive in a mobile phase	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Chirality	6. 最初と最後の頁 1020 ~ 1029
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/chir.23228	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 Aizawa Sen-ichi, Okano Masaru	4. 巻 58
2. 論文標題 Enantiomeric NMR signal separation mechanism and prediction of separation behavior for a praseodymium (III) complex with (S,S)-ethylenediamine-N,N-disuccinate	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Magnetic Resonance in Chemistry	6. 最初と最後の頁 941 ~ 948
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/mrc.5062	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 Aizawa Sen-ichi, Takizawa Kohei, Aitani Momoko	4. 巻 9
2. 論文標題 Mechanistic study on substitution reaction of a citrato(p-cymene)Ru(ii) complex with sulfur-containing amino acids	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 RSC Advances	6. 最初と最後の頁 25177 ~ 25183
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1039/c9ra05507j	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 Tanaka Sohei, Sekiguchi Misaki, Yamamoto Atsushi, Aizawa Sen-ichi, Sato Kanta, Taga Atsushi, Terashima Hiroyuki, Ishihara Yoshimi, Kodama Shuji	4. 巻 35
2. 論文標題 Separation of Synephrine Enantiomers in Citrus Fruits by a Reversed Phase HPLC after Chiral Precolumn Derivatization	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Analytical Sciences	6. 最初と最後の頁 407 ~ 412
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.2116/analsci.18P441	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 Moriya Hyuga, Tanaka Sohei, Iida Yukari, Kitagawa Satomi, Aizawa Sen-ichi, Taga Atsushi, Terashima Hiroyuki, Yamamoto Atsushi, Kodama Shuji	4. 巻 32
2. 論文標題 Chiral separation of isoxanthohumol and 8-prenylnaringenin in beer, hop pellets and hops by HPLC with chiral columns	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Biomedical Chromatography	6. 最初と最後の頁 e4289 ~ e4289
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/bmc.4289	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13件(うち招待講演 0件/うち国際学会 1件)

1. 発表者名 寺島弘之・関真由子、渡辺彩希、山本敦、會澤宣一、多賀淳、三上一行、小玉修嗣
2. 発表標題 -シクロデキストリン濃度のグラージェント溶出法を用いたカテキン及びエピカテキンのキラルHPLC分析
3. 学会等名 日本分析化学会第71回年会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 渡邊由梨、三上一行、山本敦、會澤宣一、多賀淳、望月直樹、石原良美、小玉修嗣
2. 発表標題 低濃度のシクロデキストリンを移動相に用いたキラルHPLC法によるマンデル酸の光学異性体分析
3. 学会等名 日本薬学会第140年会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 井林優紀、二村伸、松原圭佑、會澤宣一
2. 発表標題 Cu(I)触媒を用いたジホスフィンの生成とジホスフィンカルコゲニドとPd(II)錯体との新規反応性
3. 学会等名 錯体化学会第69回討論会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 藤澤朋里、中橋有太、會澤宣一
2. 発表標題 トリアゼニド系配位子を有するPd(I)およびPd(II)錯体の合成と触媒活性
3. 学会等名 錯体化学会第69回討論会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 岡野優、佐々木ひなの、會澤宣一
2. 発表標題 31P NMRを用いた不斉リン化合物のキラルランタノイド錯体によるシグナル分離とその応用
3. 学会等名 錯体化学会第69回討論会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 早川達也、柳川実蘭、山本敦、會澤宣一、多賀淳、望月直樹、板橋豊、石原良美、小玉修嗣
2. 発表標題 スクアレン及びチロソールの分析によるエキストラバージンオリーブ油とそのブレンド油とのスクリーニング判別分析
3. 学会等名 日本油化学会第58回年会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 小井川雅也、宇野颯人、山本 敦、會澤 宣一、多賀 淳、望月直樹、寺島 弘之、小玉 修嗣
2. 発表標題 キノコ中の1-オクテン-3-オールの光学異性体分析
3. 学会等名 日本分析化学会第68回年会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 太田直希、會澤宣一
2. 発表標題 不斉小分子を有するCo(III)Cl(TPPS)錯体の不斉会合体形成
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 田中壮平、山本敦、會澤宣一、多賀 淳、小玉修嗣
2. 発表標題 アブシシン酸の光学異性体分析
3. 学会等名 第35回イオンクロマトグラフィー討論会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 中橋有太、會澤宣一
2. 発表標題 オルト置換ジフェニルトリアゼニド配位子を有するPd(I)-Pd(I)二核錯体の触媒活性
3. 学会等名 錯体化学会第68回討論会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Sen-ichi. Aizawa, Kouhei Takizawa
2. 発表標題 Speciation of Ru(II)(p-cymene) with Amino Acids and Reaction Mechanism of Their Formation
3. 学会等名 43rd International Conference on Coordination Chemistry (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 田中壮平、山本敦、會澤宣一、多賀淳、寺島弘之、小玉修嗣
2. 発表標題 プレカラム誘導体化法による柑橘類中シネフリンのキラルHPLC分析
3. 学会等名 日本分析化学会第67回年会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 小玉修嗣、石下雄介、後藤宏章、田中壮平、佐野博之、山本敦、會澤宣一、多賀 淳、寺島 弘之
2. 発表標題 日本酒中フェルラ酸のHPLC分析
3. 学会等名 日本分析化学会第67回年会
4. 発表年 2018年

〔図書〕 計1件

1. 著者名 會澤宣一他（分担執筆）	4. 発行年 2019年
2. 出版社 朝倉書店	5. 総ページ数 4
3. 書名 錯体化合物事典	

〔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
研究 分担者	小玉 修嗣  (Kodama Shuji)  (70360807)	東海大学・理学部・教授    (32644)	

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