

機関番号：12601

研究種目：基盤研究 (B)

研究期間：2007～2009

課題番号：19350064

研究課題名 (和文) キラル官能基を有する光学分割剤の開発と
それらのキラル識別能・識別機構研究課題名 (英文) INVENTION AND CHIRALITY-RECOGNITION ABILITY OF RESOLVING AGENTS
HAVING A CHIRAL FUNCTIONAL GROUP AND ITS MECHANISM

研究代表者

西郷 和彦 (SAIGO KAZUHIKO)

東京大学・大学院工学系研究科・教授

研究者番号：80016154

研究成果の概要 (和文)：キラル官能基を有する光学分割剤として、各種チオホスホン酸、チオホスフィン酸を開発した。これらの光学分割剤は、ラセミのアミン類、アミノアルコール類に対して、それぞれに特徴的な分割能を有していることが分かった。また、X-線結晶構造解析の結果、難溶性ジアステレオマー塩の安定化に寄与する相互作用として、水素結合相互作用、CH/ π 相互作用、van der Waals相互作用の他にハロゲン相互作用が重要な役割を果たすことが分かった。一方、キラルな第3級アミノ基を有する化合物の構築も比較的容易であり、光学分割剤としての利用の可能性が示唆された。

研究成果の概要 (英文)：We developed several kinds of enantiopure phosphonothioic and phosphinothioic acids as new resolving agents having a chiral functional group. They showed a unique chirality-recognition ability to racemic amines and amino alcohols, depending on their chemical structure. Moreover, the X-ray crystallography of the diastereomeric salts revealed that halogen interaction plays an important role for the stabilization of less-soluble diastereomeric salt crystals other than hydrogen-bonding, CH/ π , and van der Waals interactions. On the other hand, the present study suggested that the synthesis of compounds having a chiral tertiary amino group is not so difficult that they would be a new series of resolving agents with a chiral functional group.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2007年度	4,600,000	1,380,000	5,980,000
2008年度	3,700,000	1,110,000	4,810,000
2009年度	3,700,000	1,110,000	4,810,000
年度			
年度			
総計	12,000,000	3,600,000	15,600,000

研究分野：

科研費の分科・細目：

キーワード：ジアステレオマー塩、光学分割、キラル識別能、チオホスホン酸、チオホスフィン酸、*N*-キラルモノアミン、X-線結晶構造解析、計算機化学手法、キラル識別機構、ハロゲン相互作用、分子長原則

1. 研究開始当初の背景

ジアステレオマー塩法による光学分割は、不斉合成法、クロマト法と並んで光学活性体を得る方法として重要な地位を占めており、

実際に実験室スケールばかりでなく工業スケールでも広く利用されている。この方法は、Pasteurの発見以来160年の歴史があるものの、「ある光学分割剤とラセミ体の組み合わせ

せが好結果を与えるのはなぜか？なぜ良好な結果が得られないのか？」「対象とするラセミ体に適した光学分割剤をどのようにして選ぶのか？」などの疑問に対する答えはないのが現状である。何故ならば、従来のジアステレオマー塩法による光学分割については、結果が全てであって、光学分割の根本の追求まで掘り下げた研究は殆どないためである。

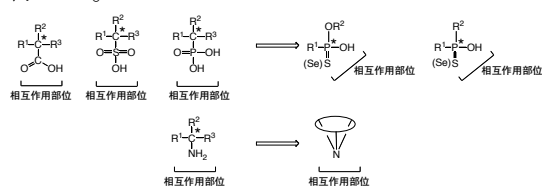
このような状況の下、我々はまず、有機分子の微少構造変換がキラリティー識別に与える影響について系統的な研究を行ない、それらの成果に有機合成化学的考察を加えることによって幾つかの新しい光学分割剤の開発に成功していた。(当時における例: *Chirality*, **2005**, *17*, 108-112; *J. Org. Chem.*, **2004**, *69*, 7436-7441 など)。

一方、申請者らは、光学分割の成否は溶解度の小さいジアステレオマー塩結晶(難溶性塩)と溶解度の大きいジアステレオマー塩結晶(易溶性塩)の熱力学的安定性の差(≒溶解度差)に依存するとの考えの下、難溶性塩と易溶性塩の結晶構造を比較し、2₁カラム構造を形成する水素結合相互作用とカラム間を繋ぐCH/π相互作用および van der Waals 相互作用が塩結晶安定化に大きく寄与していることを明らかにしていた(例: *J. Am. Chem. Soc.*, **2005**, *127*, 15054-15060; *Topics in Stereochemistry*, **2003**, *23*, 207-266 など)。

2. 研究の目的

ジアステレオマー塩を形成する官能基にキラリティーを導入することにより、より広範なラセミ体の光学分割に適用可能な新規分割剤を開発することを目的とした。さらに、それらのキラリ識別能を調べると共にキラリ識別に寄与する分子間力(結晶安定化因子)を明らかにすることも目的とした。

我々が開発したものを含め現在利用されている酸性分割剤および塩基性分割剤のキラリ識別能は、酸性官能基あるいは塩基性官能基に結合した置換基のキラリティーに依存している。しかし、酸性官能基あるいは塩基性官能基そのものをキラリにすることができれば、分割剤のキラリ源とラセミ体のキラリ中心との距離が従来に比べて1原子分以上近づくことになり、より強いジアステレオメリックな相互作用の発現を期待した。



3. 研究の方法

(1) 鎖状 *O*-置換フェニルチオホスホン酸を酸性分割剤として用いた場合、得られた難溶性ジアステレオマー塩が従来の無限系である 2₁カラム構造とは全く異なった有限系のクラスター構造(水素結合ネットワークを中心に持ち外側が疎水性基で覆われている)になる場合もあるという極めて興味深い結果(*J. Org. Chem.*, **2006**, *71*, 606-615)。に基づき、チオホスホン酸の置換基がキラリ識別能に与える影響を明らかにすることを旨とした。

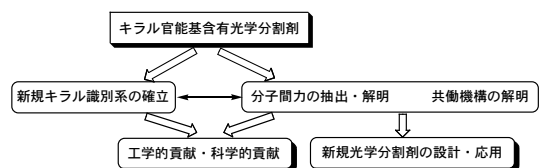
(2) ジアステレオマー塩結晶が 2₁カラム構造/クラスター構造のどちらになるかを決定付ける分子間力を明らかにすることを旨とした。

(3) 同様に、化学的安定性が期待されるチオホスフィン酸を取り上げ、これらのキラリ識別能を調べることを旨とした。

(4) 官能基がキラリな塩基性化合物として、架橋することによって立体反転を抑制した含不斉窒素アミンを合成し、キラリ識別能を明らかにすることを旨とした。

(5) X-線結晶構造解析を基に、結晶安定化に寄与する分子間力を抽出してそれらの共働機構を明らかにし、クラスター構造ジアステレオマー塩へと導くための分子設計指針の開発を旨とした。

(6) クラスター構造結晶中の水素結合は有限系であるため結晶のエネルギー計算が可能と考えられることから、計算機科学手法による結晶構造安定性予測手法の確立を旨とした。



4. 研究成果

(1) 本研究の準備期間中に合成しそのキラリ識別能を検討した鎖状 *O*-置換チオホスホン酸光学分割剤が形成する難溶性ジアステレオマー塩のX-線結晶構造解析の結果を基に、より高いキラリ識別能の発現を期待して環状 *O*-置換チオホスホン酸光学分割剤を設計し、合理的な合成法を開発した。さらに、そのキラリ識別能を調べたところ、鎖状 *O*-置換チオホスホン酸光学分割剤によって認識される 2-アリアルアルキルアミン類のキラリティーは識別できないが、鎖状 *O*-置換チオホスホン酸光学分割剤では認識できない脂肪族アミン・脂肪族アミノアルコールのキラリティーを認識できるという特異な現象を見出した。

(2) 塩素置換アリアル基を有する鎖状 *O*-置換チオホスホン酸による 1-(4-ハロアリアル)エチルアミン類の光学分割において、ハロゲン相互作用 (Cl/Cl, Cl/Br, Cl/I, I/I; F/F, Cl, Br, or Iは確認されていない) が分割結果に極めて大きな影響を与えることを見出した。今までの研究では、水素結合相互作用, CH/ π 相互作用および van der Waals 相互作用がジアステレオマー塩の安定化に寄与する因子であることを明らかにしてきたが、今回得られた結果は、第4の因子としてハロゲン相互作用を利用することが可能であることを見出した。この成果は、有効な光学分割剤の開発にあたり、設計の自由度を増すという重要な意味を持つ。

(3) 鎖状 *O*-置換チオホスホン酸のアルコキシ基をアルキル基に置換した鎖状チオホスフィン酸を設計・合成した。さらに、鎖状チオホスフィン酸を用いる 2-アリアルアルキルアミン類の光学分割を試み、それらに対するキラル識別能を調べた。その結果、鎖状チオホスフィン酸はある程度のキラル識別能を示したが、*O*-置換チオホスホン酸のキラル識別能と比較して全般にやや劣り、難溶性塩がクラスターになるものはないことも分かった。

(4) キラル窒素を有するモノアミンの合成と単一エナンチオマーの単離：単純な構造でありながら *N*-キラルなモノアミンの合成を試みた。ターゲット分子として (*E*)-*N*,1-(ヘプト-2-エン-1,7-イレン)-9,10-ジヒドロアントラセン-9,10-イミンを設計し、メタセシスを鍵反応とする7段階の反応で合成することができた。各ステップの収率は良好であった。反応生成物を分取用 HPLC で精製したところ、純粋な (*RN*,9*R*,10*S*)-(*E*)-体が得られた。このエナンチオマーのステレオダイナミックスを調べたところ、化合物は殆ど歪みエネルギーを持っていないにも拘わらず、120°Cでも *N*-キラリティーの反転が起こらない特異な化合物であることを見出した。計算機化学手法によってその理由を調べたところ、ポテンシャルエネルギー的に (*RN*,9*R*,10*S*)-(*E*)-体は反転体よりも 4.3 kcal/mol も安定であるために熱力学的に反転体が生成せず、この安定性は HOMO における *N*-C (鎖) σ -軌道とフェニレンの π 軌道の相互作用に由来することが分かった。

(5) 光学活性な環状 *O*-アルキルアリアルチオホスホン酸を用いたラセミの脂肪族アミン類あるいはアミノアルコール類のジアステレオマー塩法による光学分割において、分割成績が、我々の主張している分子長原則に従うことを明らかにした。

(6) チオホスホン酸とチオホスフィン酸の挙動の差を説明するために X-線結晶構造解析を行なったところ、チオホスホン酸の場合

にはアルコキシ酸素原子が弱いながらも分子間相互作用に寄与していることが分かり、キラルなリン原子 (*V*) を有する酸性分割剤の設計にとって重要な知見が得られた。

(7) X-線結晶構造解析の結果、鎖状 *O*-置換チオホスホン酸や鎖状チオホスフィン酸を光学分割剤として用いて生成する難溶性ジアステレオマー塩をクラスター構造とするためには、それらの柔軟性を向上させることが効果的であるとの知見を得た。

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] (10件)

- ① N. Ribeiro, J. Maeda, Y. Ishida, Y. Kobayashi, and K. Saigo, Unusual Demethylation of *O,O'*-Dimethyl Chlorothiophosphate with Aryllithiums, *Chem. Lett.*, 36, 1412-1413 (2007).
- ② K. Saigo and Y. Kobayashi, The role of CH/ π interaction in the stabilization of less-soluble diastereomeric salt crystals, *Chem. Rec.*, 7, 47-56 (2007).
- ③ K. Kodama, Y. Kobayashi, and K. Saigo, Role of the relative molecular length on the components in ternary inclusion crystals in the chiral recognition and assembly of supramolecular helical architectures, *Crystal Growth & Design*, 7, 935-939 (2007).
- ④ Y. Kobayashi, Soetrisno, K. Kodama, and K. Saigo, Enantioselective inclusion of chiral alkyl aryl sulfoxides in a supramolecular helical channel consisting of an enantiopure 1,2-amino alcohol and an achiral carboxylic acid, *Tetrahedron: Asymmetry*, 19, 295-301 (2008).
- ⑤ Y. Kobayashi, H. Handa, J. Maeda, and K. Saigo, Factors determining the pattern of a hydrogen-bonding network in the diastereomeric salts of 1-arylethylamines with enantiopure *P*-chiral acids, *Chirality*, 20, 577-584 (2008).
- ⑥ Y. Kobayashi, Y. Kokubo, T. Aisaka, and K. Saigo, Hydrogen-bonding sheets in crystals for chirality-recognition: synthesis and application of (2*S*,3*S*)-2,3-dihydroxy- and (2*S*,3*S*)-2,3-dibenzyloxy-1,4-bis(hydroxyamino)butanes, *Tetrahedron: Asymmetry*, 19, 2536-2541 (2008).
- ⑦ Y. Kobayashi, K. Sano, and K. Saigo, Synthesis and isolation of a monoamine

- having a thermodynamically stabilized pseudo-chirotopic nitrogen, *Tetrahedron Lett.*, 799-801 (2009).
- ⑧ N. Ribeiro, Y. Kobayashi, J. Maeda, and K. Saigo, Enantiopure Cyclic O-Substituted Phenylphosphonothioic Acid: Synthesis and Chirality-Recognition Ability, *Chirality*, DOI: 10.1002/chir.20702 (2009).
- ⑨ N. Ribeiro and K. Saigo, Enantiopure tert-butyl(phenyl)phosphine oxide. Chirality-recognition ability and mechanism, *Tetrahedron: Asymmetry*, 20, 2704-2708 (2009).
- ⑩ Y. Kobayashi, J. Maeda, T. Ando, and K. Saigo, Halogen-Bonding Interaction Stabilizing Cluster -type Diastereomeric Salt Crystals, *Crystal Growth & Design*, 685-690 (2010).

6. 研究組織

(1) 研究代表者

西郷 和彦 (SAIGO KAZUHIKO)

東京大学・大学院工学系研究科・教授

研究者番号：80016154