

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 26 年 6 月 13 日現在

機関番号：34416

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2011～2013

課題番号：23550129

研究課題名(和文)キラルMOFナノ細孔中での不斉合成とキラル分離

研究課題名(英文)Asymmetric synthesis and chiral separation in chiral MOF nanocavity

研究代表者

田中 耕一(Tanaka, Koichi)

関西大学・化学生命工学部・教授

研究者番号：10116949

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 4,000,000円、(間接経費) 1,200,000円

研究成果の概要(和文)：キラルなBINOLユニットを有する新規ホモキラル多孔性金属-有機構造体(MOF)を創製し、これをキラルな不均一触媒に用いるとメソエポキシドのアミンによる不斉開環反応、スチレンオキシドのメタノーリシスによる速度論的光学分割、および30%過酸化水素水を用いたスルフィドからキラルなスルホキシドへの不斉酸化反応が良好な不斉選択性で進行することが明らかとなった。一方、キラルMOFのシリカ複合体をHPLCカラムに充填し各種のキラル化合物のエナンチオマー分離を行った結果、スルホキシド類、第二級アルコール類およびラクタム類のエナンチオマーを良好に分離できることが判った。

研究成果の概要(英文)：Some novel chiral porous MOF crystals with BINOL unit were synthesized and their applications to the heterogeneous catalyst for the asymmetric ring opening reaction of styrene oxide, methanolytic kinetic resolution of epoxides, and asymmetric oxidation of sulfide to sulfoxide were successfully studied. We also developed a new homochiral MOF-silica composite and chiral chromatographic separation of racemic mixtures of various sulfoxides, sec-alcohols and beta-lactams over the homochiral MOF-silica composite as the stationary phase.

研究分野：化学

科研費の分科・細目：複合化学・合成化学

キーワード：MOF ナノ細孔 不斉合成 キラル分離 配位高分子

1. 研究開始当初の背景

多孔性金属 有機構造体 (MOF) は、金属イオンもしくは金属イオンクラスターと架橋する有機配位子で自己集成的に構築され、ゼオライトに似た規則的な三次元細孔構造や優れた特性 (高い比表面積、熱安定性) のため最近大きな注目を集めている。MOF はナノサイズの空孔やオープンチャンネルを持ち、ガス貯蔵、異性体分離、触媒作用、センサー、ドラッグデリバリーなど様々な分野に応用されている。MOF へのキラリティーの導入は魅力的なテーマであり、キラル触媒や不斉合成、エナンチオ吸着やエナンチオ分離といった潜在的な応用を可能にする。しかしながら、このような目的のためのキラルMOFの構築、およびそれらのキラル認識や不斉選択的な有機反応の触媒としての応用はこれまでほとんど報告されていない。

2. 研究の目的

キラルな三次元構造を持つ新規多孔性金属 有機構造体 (MOF) を構築し、そのキラル空孔を高効率でクリーンな不斉有機合成反応の「反応場」あるいは「触媒」としての用途開拓を行うのが第一の目的である。また、キラルMOF結晶を固定相に充填したHPLCカラムを調製し、各種の光学異性体の高効率な分離法を開発するのが本研究のもう一つの重要な目的である。

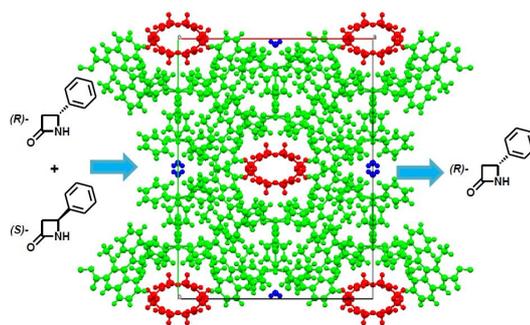
3. 研究の方法

キラルなピナフチル骨格を有するジカルボン酸誘導体を合成し、シンコニジン等のキラル塩基を用いて光学分割を行い、光学活性な有機配位子を多数合成する。つぎに、これらの光学活性な有機配位子を金属イオンと配位結させて、二次元あるいは三次元細孔構造を有するキラルな多孔性金属 有機構造体 (MOF) 結晶を調製する。得られたMOF結晶の構造の詳細を、熱分析 (TG) 比表面積測定、および単結晶X線構造解析などの手法を用いて明らかにする。こうして合成したキラルMOFを固体触媒として用いて各種の不斉有機合成反応を検討する。また、これらのキラルMOFを固定相に充填したHPLCカラムを調製し、各種の光学異性体のキラル分離について検討を行う。

4. 研究成果

1. 新規キラルMOFの合成 : 2,2'-ジヒドロキシ-1,1'-ピナフチル-3,3'-ジカルボン酸のラセミ体を合成し、これをロイシンメチルエステルとの錯体形成を利用して光学分割を行った。合成したエナンチオピュアな2,2'-ジヒドロキシ-1,1'-ピナフチル-3,3'-ジカルボン酸を各種の金属塩と反応させて、新規ホモキラル金属-有機構造体 (MOF) を合成した。単結晶X線解析の結果、MOFは結晶学的にa軸に沿って右回りの1次元キラルらせんチューブ構造を形成し直径8.9-9.8 Åの空孔を有することが明らかとなった。また、

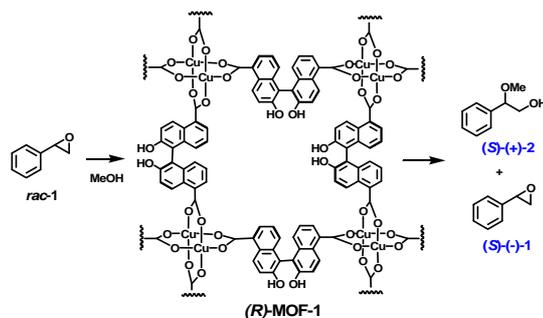
この空孔にラセミ体の α -ラクタムを包接させると、40% ee の光学純度で一方のエナンチオマーが取り込まれることが判明した。



2. キラルMOF結晶を用いた不斉触媒反応

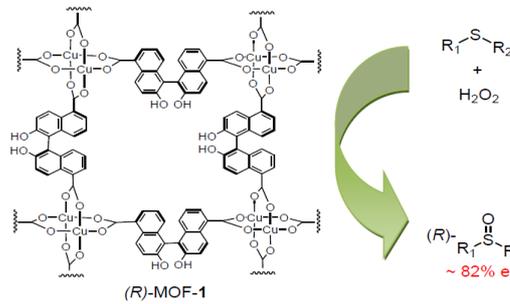
(R)-2,2'-ジヒドロキシ-1,1'-ピナフチレン-5,5'-ジカルボン酸とCu(NO₃)₂をDMF中80度で18時間加熱することで2次元層状構造を持つ(R)-MOF-1を緑色結晶として得た。

(R)-MOF-1を触媒に用いてラセミ体スチレンオキシドに対するメタノールの付加反応を行うと、スチレンオキシドの速度論的光学分割が進行し、最高で98% eeの(S)-体スチレンオキシドが得られた。また、MOF触媒のリサイクル性を検証した結果、3回繰り返し反応に用いた後でさえ反応性と不斉選択性の低下は見られなかった。これは、ルイス酸性の配位不飽和な金属サイトに基質分子が配位し、金属サイトの周囲のキラル環境の影響を受けて立体選択的に反応試剤が攻撃し、高いエナンチオ選択性で光学活性化合物を生成するためであることが明らかになった。



(R)-MOF-1触媒存在下、30%過酸化水素水を用いて各種のスルフィド類を酸化すると、相当する光学活性スルホキシドが官能基選択的かつ不斉選択的に生成することを見出した。アルキルフェニルスルフィドの酸化反応では、それぞれ対応するスルホキシドが16-56% eeで得られた。また、アルキル基が高高いほど収率と光学純度の低下がみられた。ビニルフェニルスルフィドの反応はメチルフェニルスルフィドよりも高い不斉選択性を示した。メチルベンジルスルフィドの酸化反応において、最も高い不斉選択性 (82% ee) が得られた。また、アルキルメチルスルフィドの不斉酸化反応も効率よく進行し、相当するスルホキシドが59-76% eeで得られることが分かった。また、本反応においてはスルホンの生成は認められず、高い官能基選択性を示すことが明らかになった。

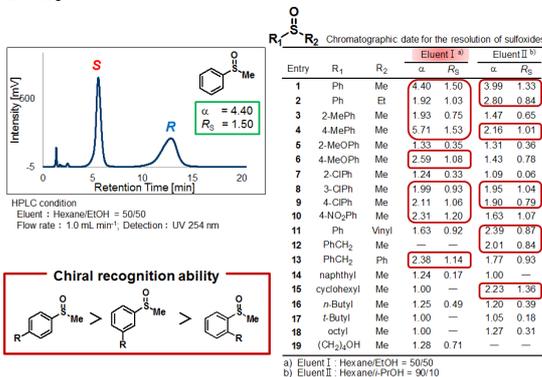
かとなった。



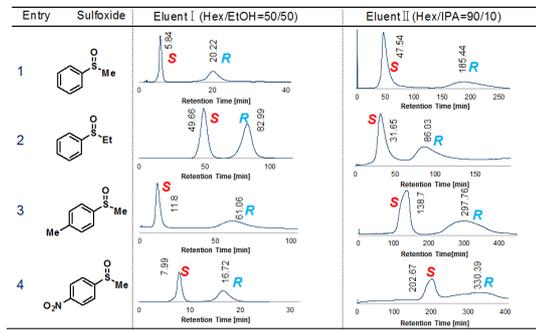
3.キラルMOFを充填したHPLCカラムの調製と光学異性体分離への応用：
(R)-BINOL-6,6'-ジカルボン酸、硝酸銅三水和物およびダイソーゲル(SP-120-7P)の混合物をDMF-H₂O中、80℃で18時間加熱・攪拌して、シリカ-(R)-MOF複合体を合成した。SEM等で生成を確認し、0.46×10cmステンレスカラムに充填して、HPLCキラルカラムを調製した。



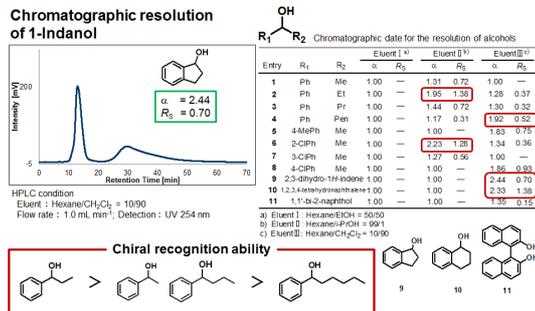
こうして調製したHPLCキラルカラムを用いて、各種のスルホキッド誘導体に対する光学異性体分離効率の評価を実施した。溶離液にはHexane/EtOH=50:50(I)とHexane/i-PrOH=90:10(II)を使用した。多くの場合に溶離液(I)が高い分離係数(値)を示し、フェニルメチルスルホキッド(Entry1)、フェニルエチルスルホキッド(Entry2)、4-メチルフェニルメチルスルホキッド(Entry4)その他で値=1.92~5.71できわめて効率良く光学異性体の分離が行えることが判明した。



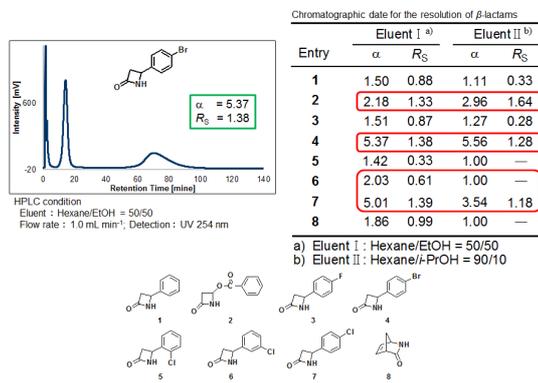
また、光学異性体の溶出順は、調査した範囲では全て最初にS-体がつづいてR-体が分離されることがわかった。



スルホキッド誘導体以外の光学異性体分離について探索研究を実施した。まず、第二級キラルアルコール類について、溶離液(I)および(II)の他にHexane/CH₂Cl₂=10:90(III)を用いて評価を行った。環状および非環状の第二級アルコールでは、溶離液(II)および(III)を用いたときに、フェニルプロピルアルコール(2)、フェニルペンチルアルコール(4)、2-クロロフェニルエチルアルコール、1-インダノールなどが値=2前後の効率で分離された。



一方、医薬品中間体として有用なβ-ラクタム系化合物について検討した結果、当該キラルHPLCカラムを用いることにより、きわめて効率良く光学異性体が分離できることが明らかとなった。たとえば、4-プロモフェニルアゼチジノン(4)や4-クロロフェニルアゼチジノン(7)は、溶離液(I)を用いることで値=5.37および5.01できわめて効率良く光学異性体の分離が進行した。



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)

K. Tanaka, Y. Kikumoto, N. Hota, H. Takahashi, Homochiral coordination polymers with nanotubular channels for enantioselective sorption of chiral guest molecules, *New J. Chem.*, 38, 880-883 (2014). 査読有 DOI: 10.1039/c3nj01058a

K. Tanaka, K. Kubo, K. Iida, K. Otani, T. Murase, D. Yanamoto, M. Shiro: Asymmetric catalytic sulfoxidation with H₂O₂ using chiral copper metal-organic framework crystals, *Asian J. Org. Chem.*, 2, 1055-1060 (2013). 査読有 DOI: 10.1002/ajoc.201300140.

K. Tanaka, T. Muraoka, D. Hirayama, A. Ohnishi, Highly efficient chromatographic resolution of sulfoxides using a new homochiral MOF-silica composite, *Chem. Commun.*, 2012, 48, 8577-8579. 査読有 DOI: 10.1039/C2CC33939K

K. Tanaka, T. Yoshimura, A novel coordination polymer gel based on succinic acid-copper(II) nitrate-DABCO: metal ion and counterion specific organogelation, *New J. Chem.*, 2012, 36, 1439-1441. 査読有 DOI: 10.1039/C2NJ40182G

K. Tanaka, K. Otani, T. Murase, S. Nishihote, Z. Urbanczyk-Lipkowska, Enantioselective Ring-Opening Reaction of Epoxides with MeOH Catalyzed by Homochiral Metal-Organic Framework, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, 2012, 85, 709-714. 査読有 DOI: 10.1246/bcsj.20110392

K. Tanaka, Y. Kikumoto, M. Shiro, One-dimensional helical homochiral metal-organic framework built from 2,2'-dihydroxy-1,17-bis(hydroxy)-3,3'-dicarboxylic acid, *Polymers*, 2011, 3, 1866-1874. 査読有 DOI: 10.3390/polym3041866

[学会発表](計10件)

K. Tanaka, Homochiral metal-organic framework crystals for enantiomer separation, The 12th Meeting of the Asian Crystallographic association, 2013年12月7日~2013年12月10日、Hog Kong.

K. Tanaka, Novel chiral metal-organic framework crystals for asymmetric catalysis and enantiomer separation, International MOF Symposium 2013, 2013年9月16日~2013年9月17日、Dresden.

田中耕一、キラルMOFナノ細孔中での不斉触媒反応とエナンチオマー分離、第20回記念シンポジウムモレキュラー・キ

ラリティ-2013、2013年5月10日~2013年5月11日、京都大学芝蘭会館(招待講演)

K. Tanaka, Novel Chiral Metal-Organic Framework Crystals for Asymmetric Catalysis and Enantiomer Separation, 13th Tetrahedron Symposium, 2012年11月27日~2012年11月30日、Taipei, Taiwan

久保香織、田中耕一、ホモキラルMOF触媒を用いたチオアにソール類の不斉酸化反応、シンポジウムモレキュラー・キラリティ-アジア2012、2012年05月17日~2012年05月18日、九州大学医学部百年講堂

T. Murase, K. Tanaka, Asymmetric aminolytic kinetic resolution of styrene oxide catalysed by homochiral MOF, International Symposium on Catalysis and Fine chemicals 2011, 2011年12月5日、奈良県新公会堂

久保佳織、飯田一博、田中耕一、ホモキラルMOF触媒によるチオアニソール類の不斉酸化反応、第44回酸化反応討論会、2011年11月4日、大阪大学銀杏会館
村瀬孝典、田中耕一、キラルMOFを触媒に用いたスチレンオキシドのアミノリシスによる速度論的光学分割、第22回基礎有機化学討論会、2011年9月21日、つくば国際会議場

菊本裕生、田中耕一、光学活性2,2'-ジヒドロキシ-1,1'-ピナフタレン-3,3'-ジカルボン酸を配位子に用いたキラルMOFの合成と構造、第22回基礎有機化学討論会、2011年9月21日、つくば国際会議場

吉村拓也、田中耕一、N-アセチルアスパラギン酸-DABCO-硝酸銅系による新規金属-有機ゲル、第22回基礎有機化学討論会、2011年9月21日、つくば国際会議場

[図書](計0件)

[産業財産権]

出願状況(計0件)

取得状況(計0件)

[その他]

ホームページ等

<http://www2.itc.kansai-u.ac.jp/~ktanaka/>

6. 研究組織

(1) 研究代表者

田中 耕一 (TANAKA, Koichi)

関西大学・化学生命工学部・教授

研究者番号: 10116949

(2) 研究分担者

(3) 連携研究者