

平成 29 年 6 月 18 日現在

機関番号：17701

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2014～2016

課題番号：26420768

研究課題名(和文) ホスト-ゲスト相互作用による光学分割システムの開発

研究課題名(英文) Development of optical resolution transport system using chiral organic molecules based on host-guest interactions

研究代表者

鬼束 聡明 (ONITSUKA, Satoaki)

鹿児島大学・理工学域理学系・助教

研究者番号：60403937

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、ホスト-ゲスト相互作用に基づくキラルホスト分子を用いた効率的な光学分割輸送システムの開発を行った。キラルリン酸誘導体をキラルホスト分子として用いた場合、ラセミのアミノ酸の光学分割を良好なエナンチオ選択性で行うことができた。また、キラルリン酸誘導体の溶液を液膜とした光学分割輸送システムの開発を行った。マイクロフローデバイスを用いた場合良好な結果は得られなかったが、3相系の場合では光学選択的に輸送が行われていることを見出し、さらに、2つの液膜と2種の相反する光学輸送剤とを組み合わせることで、有意の差を持って分離できることを見出した。

研究成果の概要(英文)：In this study, we aimed the development of the efficient optical resolution method using chiral host molecules as the optical resolution transport agent based on host-guest interactions. Chiral phosphoric acid derivatives were used as a chiral host molecule, and optical resolution of amino acids was attempted. In addition, we made attempt to carry out enantioselective optical resolution transport and optical resolution by liquid membrane technique using microchemical reaction devices.

研究分野：有機化学

キーワード：光学分割

1. 研究開始当初の背景

精密化学工業や医薬品合成の分野において、光学活性化合物の有用性が明らかになるに従い、光学活性化合物の効率的な入手法の開発が盛んに行われている。その手法は大きく分けて、不斉合成と光学分割の2つが挙げられる。不斉合成を用いた手法では、様々な優れた不斉触媒が開発され近年目覚ましい発展を遂げているが、触媒の開発・使用には技術的な困難を伴い工業スケールの合成において大きな制限がある。光学分割は、2つのエナンチオマーへと分割するために収率が最高でも半分になってしまう点は避けられないが、比較的操作が簡便で、大量スケールへと適用可能でコスト面でも有利であることから、化学工業における光学活性化合物の調製法として重要な地位を占めている。この分野では光学活性な充填剤を用いたクロマトグラフィーによる直接的光学分割法が開発されているが、用いられる充填剤は非常に高価であり大量スケールへの適用には課題が残っている。

2. 研究の目的

本研究では、重要性・有用性が高い光学活性化合物の高効率的分離法として、ホスト-ゲスト相互作用を利用した光学分割法の開発に取り組む。より具体的には、以下の2点に重点を置き、研究を行う。

(1) 光学分割輸送剤となるキラルホスト分子の開発

キラル分子認識能を有するホスト分子の開発において、光学活性な1,1'-ビ-2-ナフトールを基本骨格に持ち、3,3'位に嵩高く特徴的な電子的相互作用を及ぼす置換基を導入したピナフトールリン酸ジエステル誘導体(BNP-H)を開発し、アルコール類やアミン類、カルボン酸などの優れたキラルNMRシフト試薬として作用することが見出されている。近年これらのBNP-H誘導体は、種々の不斉反応においてキラルなBrønsted酸触媒として非常に有用であることが報告され、有機分子触媒としても優れた性能を示している。本課題に取り組むにあたり予備実験としてアミノ酸類の水相から有機相へのエナンチオ選択的抽出を試みた結果、これらBNP-H誘導体が有効に作用することを見出しており、光学分割輸送のためのキラルホスト分子として期待できる。

(2) 効率的な光学活性化合物の分割・輸送システムの開発

化学反応や化学プロセスをマイクロスケールで行うと、通常とは大きく異なった性質を示すことが報告され、近年の工作技術の発達に伴い、大きな発展を遂げている。効率的な分離・輸送システムの開発においても、マイクロ流体デバイスを用いた技術が注目を集めている。その一つとして油水が平行に流れるマイクロ平行多相流を利用する技術が開発され、溶媒抽出や反応などを含む汎用的な化学プロセスをマイクロ流体デバイスで実現することができるようになった。

このマイクロ平行多相流では、マイクロチャンネルで油水が合流したあと、合流部における界面形成位置を保持したまま油水が平行して流れ、再度下流でマイクロチャンネルを分岐させることで相分離することが可能となり、液-液界面を介した化学プロセスを実現することができる。このようにマイクロ空間で化学プロセスを行う利点として、非常に大きな比表面積を持つために高速な抽出プロセスが可能となり、さらに微小体積の媒体を用いるために媒質の拡散が早く高速な分子輸送プロセスが可能となることが挙げられる。これらの化学プロセスはマイクロ流体デバイスに送液を続けることで実現できることから連続運転も可能であり、さらに複数のデバイスを並列することで容易にスケールアップすることが可能である。

本研究では、マイクロ平行多相流を応用した液膜輸送を行った。この手法では、非常に薄く、大きな接触面積を持つ液膜を用いることとなるため、大きな比表面積と早い拡散時間を持ち、これまで一般的であったU字管を用いた液膜輸送等と比べると非常に高速で効率的な分子輸送が実現できることが期待される。この技術を活用することによって、迅速かつ簡便な光学分割輸送システムの構築が可能になると考えられる。

実証実験に当たっては、水溶液/有機溶媒のマイクロ平行相流、および、水溶液/有機溶媒/水溶液のマイクロ平行三相流を用い、ラセミ体のサンプルを含む水溶液を供給(Donor)相、光学分割輸送剤として先ほど挙げたBNP-H誘導体を含む有機溶媒を液膜(Membrane)、サンプルを含まない水溶液を受容(Acceptor)相として、光学分割抽出、および、光学分割輸送をそれぞれ試みた。(1)のキラルホスト分子の開発においては、これまで当研究室で開発されたBNP-H誘導体のライブラリを軸に探索を行い、高性能な光学分割輸送剤の開発を目指す。(2)のマイクロ流体デバイスの開発においても、使用する溶剤や温度・流速等の反応条件の最適化をするとともに、マイクロチップの設計・性能評価を行うことで、より優れた分離・輸送システムの開発を目指す。

3. 研究の方法

本研究では、(1)光学分割輸送剤となるキラルホスト分子の開発と、(2)効率的な分離・輸送システムを実現するマイクロ化学プロセスの開発を軸に行う。

(1)のキラルホスト分子の開発においては、これまで開発されたBNP-H誘導体のライブラリを軸に探索を行い高性能な光学分割輸送剤の開発を目指し、ホスト分子の構造の最適化を行う。

ピナフトール骨格の3,3'位および6,6'位は反応活性であることから様々な置換基を導入することができ、BNP-H誘導体の①不斉空間の立体的・電子的環境、②リン酸部位のpKa、③溶解度などを柔軟にチューニングすること

ができる。光学分割輸送剤に適した BNP-H 誘導体を設計し、大量合成を行う。合成した BNP-H 誘導体の、光学分割対象の化合物に対する抽出速度や選択性に及ぼす速度論的・熱力学的パラメーターなどの基礎的実験データを収集することで、キラルホスト分子としての性能を評価する。また、キラルホスト分子とゲスト分子との相互作用を計算化学や各種分析機器を用いることによって解析を行い、より優れた性能を持つ化合物の開発につなげる。

(2)のマイクロ流体デバイスの開発においては、水溶液/有機溶媒のマイクロ平行相流を用いて光学分割を、水溶液/有機溶媒/水溶液のマイクロ平行三相流を用い光学分割輸送を試みる。使用する溶剤や温度・流速等の反応条件の最適化をするとともに、マイクロチップの設計・性能評価を行うことで、より優れた分離・輸送システムの開発を行う。

マイクロ空間で油水間に働く力は重力よりも界面張力・粘性力・濡れ性が支配的になり、安定な平行多相流を形成するためには厳密な圧力コントロールが重要であることから、流速・温度・媒質の粘性・デバイス表面の物性の詳細な検討が必要となる。また迅速な分子輸送を実現させるためには、安定かつ非常に薄い液膜を形成させる必要がある。安定した平行多相流を形成させるためにガイド構造を持ったマイクロ流体デバイスが考案されており、本研究では 70 nm 程度の厚さの液膜を形成するデバイスを用いる。これを水溶液/有機溶媒/水溶液のマイクロ平行三相流として用い、ラセミ体のサンプルを含む水溶液を供給 (Donor) 相、光学分割輸送剤として(1)の BNP-H 誘導体を含む有機溶媒を液膜 (Membrane)、サンプルを含まない水溶液を受容 (Acceptor) 相として、輸送元と輸送先の濃度勾配や pH の違いを利用することにより、光学分割輸送を試みる。

4. 研究成果

(1) キラルホスト分子の合成

キラルホスト分子として、光学活性な 1,1'-ビナフトールの 3,3'位に、異なる立体・電子的環境を与える 3,5-トリフルオロメチルフェニル基、アントリル基、および、アントリルエチニル基を導入した化合物を合成し、水酸基をリン酸エステル化することにより化合物を得た。このとき、既知の反応を改良・短縮化することにより、収率を向上させることができた。また、後の検討において良好な結果を与えたアントリルエチニル基を導入した化合物について同様の手法を用い、もう一方の軸不斉を持つ触媒の合成を行った。一方、これらキラルリン酸誘導体は結晶性が高く、マイクロリアクターへの展開において障害になることも予想されたので、脂溶性の向上を目指した新規キラルホスト分子の合成を行った。具体的には、立体選択性にあまり関与しないと思われる 6,6'位に長鎖アルキル差を導入した。そ

の結果、結晶性を抑えたキラルホスト分子の開発に成功した (図 1)。

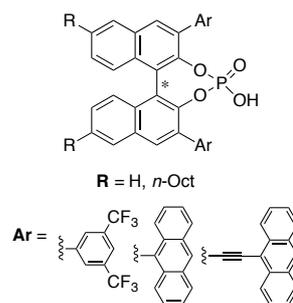


図 1 キラルホスト分子 (BNP-H)

(2) アミノ酸のエナンチオ選択的抽出

合成したキラルリン酸化合物を用い、アミノ酸の光学分割を行った。アミノ酸を含む水相と光学分割輸送剤を含む有機相で光学分割を行った結果、中程度から良好なエナンチオ選択性で、水相からアミノ酸を光学分割することができた。このとき、有機相の有機溶媒の選択が、エナンチオ選択性に大きな影響を与えることを見出した。有機溶媒としては、比較的極性の低いハロゲン系溶媒を用いたときに良好な結果を与えた。また、キラルホスト分子においても、電子的効果を期待した 3,5-トリフルオロメチルフェニル基、および、アントリル基を 3,3'位に導入したものよりも、より深いクレフト構造を持つアントリルエチニル基を導入した化合物の方が良い結果を与えた。アミノ酸については、より脂溶性の高い、アルキルもしくはアリール残基をもつアミノ酸の方がより高い選択性を示した (図 2)。一方、脂溶性を向上させたキラルホスト分子を用いた場合、結晶の析出は抑えられたものの、エナンチオ選択性は低下する結果となった。従って、エナンチオ選択的抽出において、選択性を発現するためには結晶性の有無も大きな役割を持っており、エナンチオマーの優先晶出により高いエナンチオ選択性が発現していると考えられる。

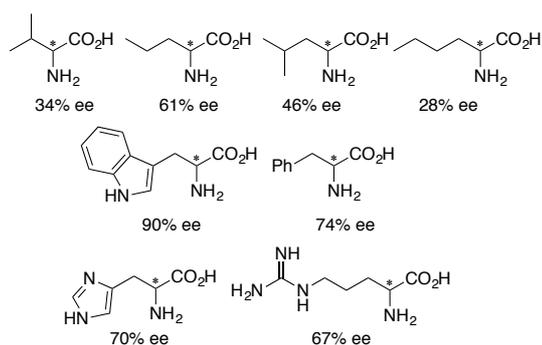


図 2 アミノ酸のエナンチオ選択的抽出

(3) アミノ酸の光学分割輸送

光学分割輸送剤を含む有機溶媒を液膜とし、U 字管様の反応容器を用い、供給相にアミノ酸を含む水溶液を、受容相に酸性水溶液を用い光学分割輸送を試みた。アミノ酸のエナンチオ選択的抽出において最も良い結果を与え

た触媒・条件で行ったところ、エナンチオ選択性は低かったものの、有意の差でエナンチオ選択的に光学分割輸送が行われていることを見出した。

次に、マイクロリアクターへの展開を試みた。平行相流を形成するデバイスを使いエナンチオ選択的抽出を、平行三相流を形成するデバイスを用い光学分割輸送をそれぞれ再現する反応系を構築し検討を行ったところ、マイクロリアクターのタイムスケールでは十分な分配が起こってないことを見出された。これは、界面の比表面積と滞留時間が十分でなかったことを意味することから、これらの改良を加える必要がある。

U字管を用いたアミノ酸の光学分割において、初期段階ではエナンチオ選択的にアミノ酸が輸送されていたが、時間経過とともに輸送量が増えるにつれ徐々にエナンチオ選択性が低下することがわかった。これは、光学分割輸送の進行とともに供給相側の競合するアミノ酸の相対濃度が上昇したためであると考えられる。この問題点を解決するために、R体とS体の双方の触媒を作用させ、同時に輸送を行うことで、倨傲するアミノ酸の増加を防ぎ、エナンチオ選択性の低下を防げるのではないかと考えた。そこで、U字管を二つ組み合わせ合わせたW字管を作成し、2種のエナンチオマーのキラルホスト分子を別個に液膜として用いる二重液膜法を開発した。その結果、R体とS体の受容相側でそれぞれ逆の選択性で光学分割輸送が行われていることを見出した。さらに、U字管を用いた光学輸送で見られた経時変化によるエナンチオ選択性の低下についても防ぐことに成功した。このように、相反する触媒を同時に利用することができる二重液膜法を開発することができた。これは、光学分割輸送だけでなく、その他の反応系・触媒系にも適用可能であると期待される。

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 2件)

- ① MAEDA, Kazuto; HAMADA, Toshiyuki; ONITSUKA, Satoaki; OKAMURA, Hiroaki, "Total Synthesis of the Claimed Structure of (±)-Hyptinin and Structural Revision of Natural Hyptinin", Journal of Natural Products, 査読有, Vol. 80, 2017, now printing, 10.1021/acs.jnatprod.6b01116.
- ② OHIRA, Ryuji; HAMADA, Toshiyuki; ONITSUKA, Satoaki, OKAMURA, Hiroaki, "Base-catalyzed Asymmetric Diels-Alder Reaction of *N*-Nosyl-3-hydroxy-2-pyridone with a Chiral Acrylate, and Its Application to the Synthesis of Aminocarbasugars", GSTF Journal of Chemical Science, 査読有, Vol.2, 2015, 1-4.

[学会発表] (計 2件)

- ① 前田和人, 鬼束聡明, 濱田季之, 岡村浩昭, 抗ATL活性を有するリグナン hyptoside の全合成研究, 日本化学会第97春季年会, 2017年3月16日, 慶應義塾大学日吉キャンパス (神奈川県・横浜市)
- ② TAKIGUCHI, Yosuke; ONITSUKA, Satoaki; HAMADA, Toshiyuki; OKAMURA, Hiroaki, "Development of optical resolution transport system using chiral organic molecules based on host-guest interactions, 日本化学会第96春季年会, 2016年3月25日, 同志社大学京田辺キャンパス (京都府・京田辺市)

[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
鬼束 聡明 (ONITSUKA, Satoaki)
鹿児島大学理工学域理学系・助教
研究者番号: 60403937