

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 28 年 6 月 13 日現在

機関番号：12401

研究種目：挑戦的萌芽研究

研究期間：2014～2015

課題番号：26620163

研究課題名(和文)キラル超分子ゲル中の不斉場における光学異性体の分離

研究課題名(英文)Enantiomer separation in the asymmetric media created by chiral supramolecular gel

研究代表者

小玉 康一(KODAMA, Koichi)

埼玉大学・理工学研究科・准教授

研究者番号：90509712

交付決定額(研究期間全体):(直接経費) 3,000,000円

研究成果の概要(和文):天然アミノ酸を原料とするキラルなジカルボン酸とアキラルなジアミンの塩を用いた二成分低分子ゲル化剤を開発した。これらの塩はトルエンなどの有機溶媒のゲル化が可能であった。ゲル化能の発現にはアルキル基の疎水性と水素結合性官能基の親水性の適切なバランスが重要であることがわかった。各種の分析結果から、ゲル化剤は集合し、層状構造を形成していることが示唆された。得られた超分子ゲルを利用したアルコールの光学分割を試み、低い効率ながら、ゲル中からアルコールを立体選択的に抽出することに成功した。

研究成果の概要(英文):Two-component low molecular weight gelators have been developed from the salts of achiral diamines and chiral dicarboxylic acids derived from a natural amino acid. Organic solvents such as toluene were well gelled by these salts. It was shown that suitable balance between hydrophobicity of the alkyl group and hydrophilicity of the hydrogen-bonding group was important for the gelation ability. It is indicated that the molecules self-assembled to form a layered structure. The supramolecular gel enabled enantioselective extraction of one enantiomer of the alcohol from its racemate despite of low efficiency.

研究分野：有機化学、超分子化学、結晶工学

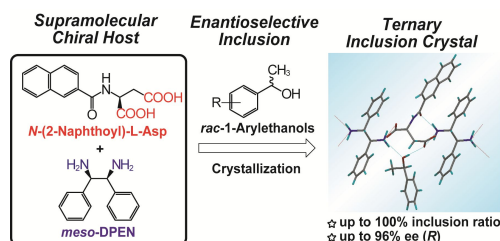
キーワード：光学分割 超分子ゲル 有機塩 水素結合 キラリティー 光学異性体 包接 アミノ酸

1. 研究開始当初の背景

(1) 光学活性化合物は医薬品などの中間体としてだけでなく、非線形光学材料などの機能性材料としても近年ますます需要が高まっている。光学活性化合物の入手法には不斉合成法やクロマトグラフィーを用いる方法などがあるが、工業的に広く利用されている手法として光学分割法が挙げられる。光学分割法は二種の光学異性体の等量混合物であるラセミ体から両者を分離する方法である。代表的な光学分割法はラセミ体を光学活性な分割剤とのジアステレオマー混合物へと誘導化した後に、結晶化プロセスを経て分離し、一方のエナンチオマーだけを得る方法である。このような結晶場を利用した光学分割は、厳密な分子認識を可能にする一方で、汎用性に乏しく、等モル量の分割剤を必要とするなどの問題点を含んでいる。

(2) 近年、食品や医療分野への応用を指向したソフトマテリアルの研究が盛んに進められている。高分子ゲルは古くから研究されているソフトマテリアルであり、刺激応答性などの物性を有する機能性高分子ゲルが多数報告されている。一方で最近では、様々な分子間相互作用に関する理解が進み、低分子の自己組織化によって構築される超分子ゲルの報告例も増えている。例えばスペインの Miravet らは、天然アミノ酸の一種である L-プロリンの誘導体を用いた超分子ゲルを報告しており、このゲルにベンズアルデヒド類の溶液を基質として載せると、ゲル内部に基質が浸透し、ゲル内部の溶媒であるニトロメタンとの間のニトロアルドール反応が触媒され、目的物が高収率で得られることを報告した (ref. *J. Am. Chem. Soc.*, **2009**, *131*, 11478.)。さらに同グループはその後、触媒作用だけではなく、アルドール反応やマイケル反応が高立体選択的に進行し、超分子ゲルを利用した不斉合成反応が可能であることも報告している (ref. *Chem. Commun.*, **2009**, 7303; *Chem.-Eur. J.*, **2010**, *16*, 8480.)。これらの結果は、キラルな分子から構築される超分子ゲルの内部は不斉な環境となっており、その不斉情報が内部に拡散した化合物に反映されることを示唆している。

(3) 一方、我々はこれまでに、酒石酸や L-アミノ酸などの天然由来のキラルなジカルボン酸とアキラルジアミンから得られる有機塩が、ラセミ体アルコールの共存下において、その一方の光学異性体のみを選択的に吸着して結晶化することを見出している。



(図1) 有機塩によるアルコールの光学分割

(*Chem.-Eur. J.*, **2011**, *17*, 11527; *Org. Biomol. Chem.*, **2012**, *10*, 1877.) (これらの結果は科学研究費補助金若手研究 (B) (図1、課題番号 22750119) の研究成果である。)

これらの塩を利用するとアルコールの光学分割が可能であり、また有機塩の構成成分の誘導体は容易に合成できるため、多様な構造のラセミ体のアルコールを光学分割することが可能である。

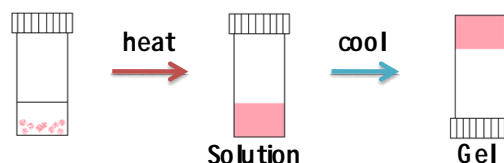
2. 研究の目的

上記の Miravet らの報告を踏まえると、我々の開発してきた立体選択的なアルコール吸着能を有する有機塩を用いて、超分子ゲルを調製することができれば、超分子ゲル内部の不斉空間を利用した、光学異性体の分離が可能ではないかと考えた。そこで本研究では、アルコール吸着能を有する光学活性なジカルボン酸 - アキラルジアミン塩をもとに超分子ゲルを形成すること、調製したキラル超分子ゲルを利用したラセミ体アルコールの光学異性体分離を行うこと、の2点を研究目的とした。

3. 研究の方法

研究は以下のような方法で行った。

(1) これまでに報告してきた、立体選択的なアルコール吸着能を有する有機塩として、*N*-(2-ナフトイル)-L-アスパラギン酸 (以下 **1a** と表す) とアキラルな *meso*-1,2-ジフェニルエチレンジアミン (以下 **2a** と表す) の塩に注目した。**1a**・**2a** 塩は 1-フェニルエタノールをはじめとするアルコールの光学分割を可能にする。そこで、**1a** および **2a** の化学修飾を行った種々の誘導体を合成し、それらの塩のゲル化剤としての性能を評価した。ゲル化能の評価は次のように行った。バイアル瓶にゲル化剤を加え、これを一定量の溶媒に加熱溶解させた後に、室温まで放冷した。放冷後のバイアル瓶を倒立させ、液体が落下しなかった場合にはゲル化したと判断した。(図2)



(図2) 倒立法によるゲル化能の評価

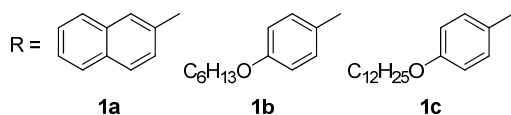
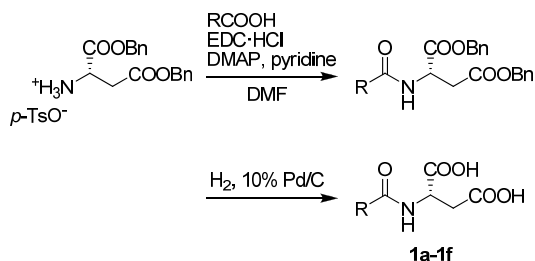
(2) 得られた超分子ゲルにラセミ体の 1-フェニルエタノール溶液を添加した後、一定時間経過後にこれを抽出によって取り出し、光学純度をキラル HPLC によって測定した。

4. 研究成果

(1) アミド部位を有する光学活性なジカルボン酸 (**1a**-**1f**) の合成

有機塩にゲル化能を付与するために、**1a**

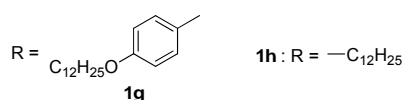
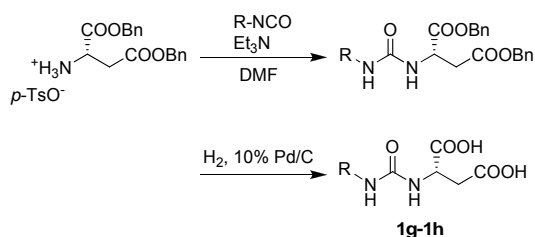
のナフチル基を種々の疎水性官能基へと変換したアミド部位を有するジカルボン酸 (**1a-1f**) を下記のスキームに従って合成した。まず、L-アスパラギン酸の2つのカルボキシ基をベンジル基で保護し、各種カルボン酸との脱水縮合反応によってアミド結合を形成させた。最後に接触水素添加によってベンジル基を脱保護し、目的のジカルボン酸をいずれも白色固体として、良好な収率で合成することができた。



1d: R = -C₇H₁₅ **1e**: R = -C₁₁H₂₃ **1f**: R = -C₁₇H₃₅

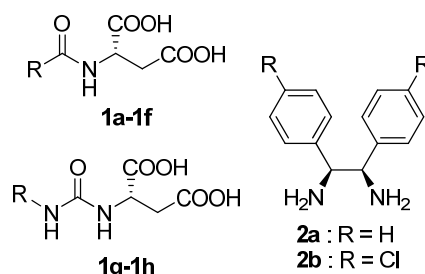
(2) ウレア部位を有する光学活性なジカルボン酸 (**1g, 1h**) の合成

分子間の自己集合によって高いゲル化能を発現することを期待し、より強い水素結合性官能基であるウレア部位を導入したジカルボン酸 (**1g, 1h**) を下記のスキームに従って合成した。アミド類縁体と同様に、カルボキシ基を保護した L-アスパラギン酸を対応するイソシアネートと反応させ、脱保護することによって目的物であるウレア部位を有するジカルボン酸を白色固体として得ることができた。



(3) ゲル化能の評価

上記 (1) および (2) で合成した光学活性なジカルボン酸 (**1a-1h**) とアキラルなジアミン (**2a, 2b**) を組み合わせ合わせた塩を調製し、様々な溶媒に対するゲル化能を調査した。ここでは汎用有機溶媒の中から、酢酸エチル、クロロホルム、四塩化炭素、トルエン、クロロベンゼンの5種の溶媒をゲル化の検討対象として選択した。表1には芳香族アミド部



位を有するジカルボン酸 **1a-c** と **2a-b** との塩のゲル化能を調査した結果を示す。表中の「**○**」は塩が溶媒に可溶であったものを、「**×**」は加熱時に塩が不溶、または放冷時に相分離したものを、「**G**」はゲルが得られたことを示している。

(表1) **1a-c-2a-b** 塩のゲル化能の調査

	EtOAc	CHCl ₃	CCl ₄	PhCH ₃	PhCl
1a-2a	×	×	×	×	-
1a-2b	×	×	×	×	×
1b-2a	×	○	×	×	○
1b-2b	×	×	G	×	×
1c-2a	×	×	×	×	-
1c-2b	×	×	G	×	×

これらの塩の溶媒に対する溶解性は概ね低く、これは芳香環の影響であると考えられる。アルキル基を持たない **1a** の塩はいずれの溶媒に対してもゲル化能を示さなかったが、アルキル基を導入した **1b** または **1c** を用いた **1b-2b** 塩および **1c-2b** 塩は無極性溶媒である四塩化炭素をゲル化できることがわかった。次に、溶解性の改善を期待し、芳香環を持たない脂肪族アミド部位を有するジカルボン酸 **1d-f** と **2a-b** との塩のゲル化能を調査した結果を以下の表2に示す。

(表2) **1d-f-2a-b** 塩のゲル化能の調査

	EtOAc	CHCl ₃	CCl ₄	PhCH ₃	PhCl
1d-2a	×	×	×	G	G
1d-2b	×	○	×	G	○
1e-2a	×	×	○	G	○
1e-2b	×	×	○	G	○
1f-2a	×	○	○	G	○
1f-2b	×	×	○	G	○

表2の結果から、**1d-f** の塩は **1a-c** の塩と比較して溶解性が向上しており、いずれの塩もトルエンを効率的にゲル化できることがわかった。疎水性の芳香環を持たないことによって、四塩化炭素より極性の高いトルエンのゲル化に適するようになったと考えられ

る。特に最も長いアルキル鎖を有する **1f** の塩は良好なゲル化能を示した。

最後に、ウレア部位を有するジカルボン酸 **1g-h** と **2a-b** との塩のゲル化能を調査した結果を以下の表3に示す。**1g-h** と **2a-b** の塩の多くはトルエンのゲル化が可能であった。**1c-2b** と **1g-2b** を比較すると、アミド部位をウレア部位にすることで、塩の親水性が向上し、より極性の高いトルエンのゲル化が可能になったと考えられる。

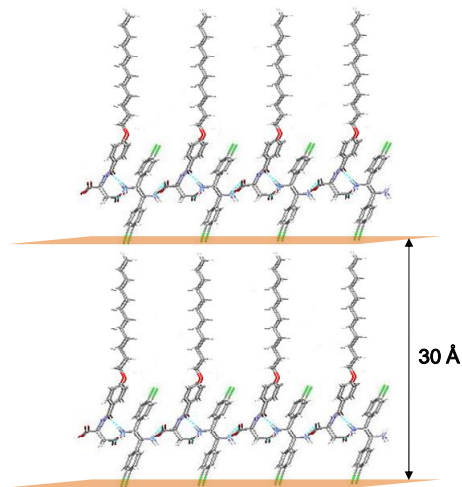
(表3) **1g-h-2a-b** 塩のゲル化能の調査

	EtOAc	CHCl ₃	CCl ₄	PhCH ₃	PhCl
1g-2a	×	○	×	G	○
1g-2b	×	○	○	G	G
1h-2a	×	×	×	G	○
1h-2b	×	×	×	×	○

以上の結果から、L-アスパラギン酸由来の光学活性なジカルボン酸とアキラルなジアミンを組み合わせ得られる有機塩がゲル化剤として機能するためには、塩全体の親水性と疎水性のバランスが重要であることがわかった。

(4) ゲルの構造評価

1c-2b 塩の四塩化炭素ゲルに関して、ゲル化剤の集合様式を調べるためにキセロゲル(ゲルを乾燥させたもの)を調製し、その解析を行った。赤外吸収スペクトル測定の結果、1579 cm⁻¹に **1c** のカルボキシレート(COO⁻)に由来するピークが確認されたことから、**1c** と **2b** は塩を形成していることがわかった。さらに、**1c-2b** 塩では **1c** 単体と比較して、アミド部位の N-H 伸縮振動に由来するピークが高波数側にシフトしていたことから、**2b** との塩形成によって N-H の水素結合が弱くなっていることもわかった。



(図3) **1c-2b** 塩の集合様式の予想図

粉末X線回折の測定結果から、 $2\theta = 4.9^\circ$ の回折ピークが確認され、このキセロゲルはおよそ 30 Å の周期構造を有する層状構造を形成していることが示唆された。以上の結果を踏まえると、**1c-2b** 塩はゲル中で図3のような構造をしているものと予想される。

(5) ゲルを用いた光学分割の検討

得られた **1c-2b** 塩の四塩化炭素ゲルを用いて1-フェニルエタノール(以下1-PEAと表す)の光学分割を試みた。まず、あらかじめ調製したゲル上に1-PEAの四塩化炭素溶液を加えて静置し、その後ゲルに吸着された1-PEAを四塩化炭素で抽出し、その光学純度を測定した。しかし、抽出された1-PEAはラセミ体であり、そのキラリティーは全く認識されていなかった。そこで、あらかじめ1-PEAを含んだ四塩化炭素溶液に **1c-2b** 塩を加え、加熱・冷却過程を経てゲルの作成を行った。1-PEAの存在下においても **1c-2b** 塩は四塩化炭素をゲル化し、1-PEAはゲル化を阻害しなかった。得られたゲルから四塩化炭素によって1-PEAを抽出し、その光学純度の経時変化を調査した。その結果、1日後では、ラセミ体の1-PEAが得られただけであったが、5日後に抽出された1-PEAの光学純度は6%であり、(R)-1-PEAが過剰に含まれていた。これは(S)-1-PEAの方が相対的にゲル中に留まりやすいことを示しており、ゲル内部の不斉な環境を利用して、低い効率ではあるが1-PEAの光学分割に成功した。今後はゲル化剤の濃度や加える1-PEAの量、抽出時間などの詳細な検討を行い、分離効率の向上を目指す。

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0件)

〔学会発表〕(計0件)

〔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 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
<http://www.apc.saitama-u.ac.jp/ykogyo>

6. 研究組織

(1) 研究代表者

小玉 康一 (KODAMA, Koichi)
埼玉大学・大学院理工学研究科・准教授
研究者番号：90509712

(2) 研究分担者

()

研究者番号：

(3) 連携研究者

()

研究者番号：