

## 科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成24年 6月1日現在

機関番号：12401

研究種目：若手研究（B）

研究期間：2010～2011

課題番号：22750119

研究課題名（和文） 有機超分子キラルホストの開発と光学分割への応用

研究課題名（英文） Construction of supramolecular chiral host systems and their application to enantioseparation

研究代表者

小玉 康一（KODAMA KOICHI）

埼玉大学・大学院理工学研究科・助教

研究者番号：90509712

研究成果の概要（和文）：天然に存在する安価なキラル源である酒石酸およびアミノ酸に注目し、これらから誘導したキラルなジカルボン酸とアキラルなジアミンを組み合わせることによって新規超分子キラルホストを開発した。これらのキラルホストを用い、芳香族および脂肪族アルコール類の効率的な光学分割に成功した。また、各構成成分の化学構造を変えることによって、キラル識別能を調節することができ、得られた包接結晶の X 線構造解析から高い性能を示した理由を明らかにした。

研究成果の概要（英文）：Supramolecular chiral host systems for efficient enantioseparation of aromatic and aliphatic alcohols have been developed. The combination of achiral diamines and chiral dicarboxylic acids derived from tartaric acid or natural amino acid served as supramolecular hosts. The chiral recognition ability was controlled by modification of the components. The recognition mechanism was clarified on the basis of X-ray crystallographic analysis of the inclusion crystals.

交付決定額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
2010年度	1,900,000	570,000	2,470,000
2011年度	1,200,000	360,000	1,560,000
年度			
年度			
年度			
総計	3,100,000	930,000	4,030,000

研究分野：化学

科研費の分科・細目：複合化学・機能物質化学

キーワード：液晶・結晶、光学分割、包接結晶、超分子化学、不斉認識

## 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製造中間体として近年ますます需要が高まっている。光学活性化合物の工業的入手法として、光学分割法は今日欠かせない手法となっている。中でも古典的なジアステレオマー塩法は多くの実施例が知られているが、一般にその成否の予測は難しく、また万能な光学分割剤は存在しないため、適当な光学分割剤の選択は試行錯誤に頼らざるを得ないという問題点が挙げられる。

（2）我々は、より汎用性の高い光学分割法の確立を目指し、二種の異なる分子を超分子的に組み合わせることによって光学分割剤を作り出す手法を考案した。即ち「不斉源となるキラルな分子」と「不斉認識能を調節するアキラルな分子」を組み合わせた超分子構造体を光学分割剤として用いれば、入手しやすいアキラルな分子だけを適当に替えることによって、用いるキラル化合物を替えることなく、その光学分割剤としての能力を容易に調節することができる。

(3) 我々は既に(2)のようなアイデアに基づき、キラルなアミノアルコールとアキラルなカルボン酸との塩を用いる方法を開発したが、汎用性は高いものの、その効率や経済性(不斉源は6,000円/g)にはまだ改善の余地がある(ref. K. Kodama *et al.*, *Chem. Eur. J.* **2007**, *13*, 2144.)。

(4) 本研究で扱うのは酸、塩基、被分割物質(ゲスト化合物)の3種の分子から形成される共晶であるが、このような有機多成分結晶に関する研究はここ数年間で論文報告数が急増しており、日本化学会においても今後重点的に推進すべき分野の一つとして策定されている。

## 2. 研究の目的

(1) 上述したような背景を踏まえ、これまでの光学分割および多成分結晶に関する知見を活かし、より効率的な手法を確立することが必要である。本研究では安価で入手容易な不斉源である酒石酸および天然アミノ酸由来のキラルジカルボン酸を利用した超分子キラルホストを探索し、より効率的かつ実用的な光学分割法の開発を目的とした。

(2) 酸性および塩基性の化合物は、従来のジアステレオマー塩法による光学分割が可能であるので、本研究では一般的にジアステレオマー塩法を適用することが難しい中性化合物(アルコール類など)の光学分割を目的とした。

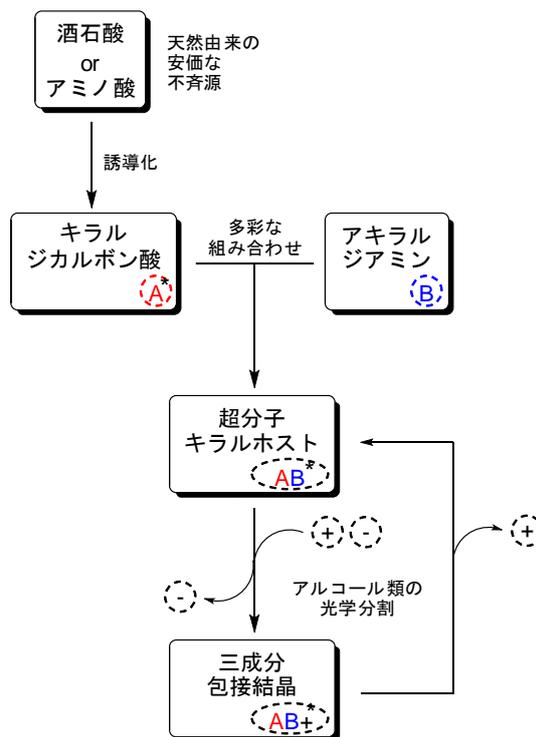
(3) 以前の研究において、超分子キラルホストを構成する各成分の分子長を変えることによって、キラル識別能を調整できることがわかっているので、本研究においても構成成分の分子長に注目し、キラル識別能との相関を調べることにした。

## 3. 研究の方法

(1) 研究は以下のような方法で行った。

- ① 酒石酸および天然アミノ酸から誘導化したジカルボン酸の光学活性体を得た。市販されていない場合や、高価な場合には必要に応じて安価な天然アミノ酸を原料として合成した。天然アミノ酸として、ジカルボン酸であるL-アスパラギン酸を用いた。
- ② ①で得られたキラルジカルボン酸と種々のアキラルジアミンとを組み合わせた塩を調製し、これを超分子キラルホストとした1-フェニルエタノールの包接および光学分割における性能を評価した。
- ③ 1-フェニルエタノールの包接が確認された系について精査し、その類縁体についても光学分割を試み、系統的な調査を行った。
- ④ さらに、ジカルボン酸の分子構造についても検討を行い、光学分割の性能向上を目指した。また、用いるジカルボン酸の分子長とキラル識別能との相関を調査した。

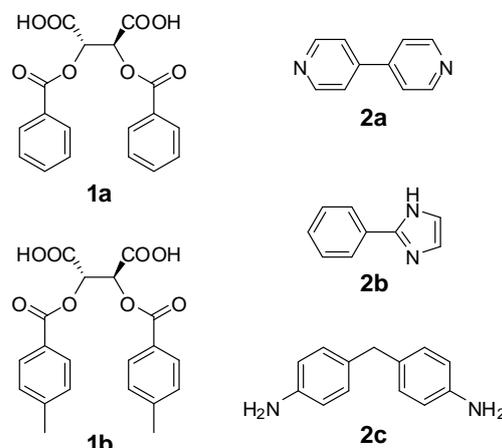
⑤ 効率的な光学分割が達成された系において、得られた包接結晶のX線結晶構造解析を行い、キラル識別が達成された理由について考察した。



## 4. 研究成果

(1) L-酒石酸を利用した超分子キラルホストの開発を行った。

① L-酒石酸の誘導体であり、容易に入手可能なキラルジカルボン酸であるL-ジベンゾイル酒石酸(**1a**)を用い、種々のアキラルジアミンとの塩を調製した。これらの塩を用いたところ、3種のアキラルジアミン(**2a-2c**)との塩において、1-フェニルエタノール(**3a**)の包接および光学分割が可能であった。また、様々な1-フェニルエタノール類縁体(**3**)の光学分割も同様に行うことができた(表1)。



② **1a**の代わりに**1a**のベンゼン環上のパラ位にメチル基を導入したL-ジトルオイル酒石酸(**1b**)を用いると、**1b-2**塩による**3a**の包

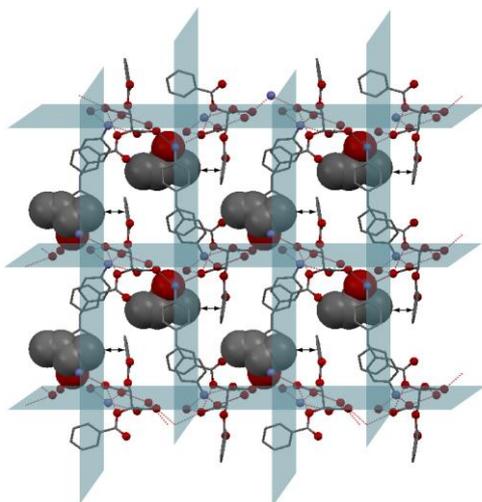
(表 1) **1-2** を利用した **3** の包接と光学分割

Entry	Carboxylic acid	Amine	Alcohol	Inclusion ratio	Ee
1	<b>1a</b>	<b>2a</b>	<b>3a</b>	80%	42% (S)
2	<b>1a</b>	<b>2b</b>	<b>3a</b>	90%	30% (R)
3	<b>1a</b>	<b>2c</b>	<b>3a</b>	60%	86% (S)
4	<b>1a</b>	<b>2a</b>	<b>3b</b>	100%	32% (S)
5	<b>1a</b>	<b>2b</b>	<b>3b</b>	100%	26% (R)
6	<b>1a</b>	<b>2c</b>	<b>3b</b>	60%	39% (S)
7	<b>1b</b>	<b>2a</b>	<b>3a</b>	80%	rac.
8	<b>1b</b>	<b>2b</b>	<b>3a</b>	100%	rac.
9	<b>1b</b>	<b>2c</b>	<b>3a</b>	Not included	
10	<b>1a</b>	<b>2c</b>	<b>4a</b>	100%	75% (S)
11	<b>1a</b>	<b>2c</b>	<b>4b</b>	100%	79% (S)

接も可能であったが、キラル識別能はほとんど示さなかった。

③ **1a-2c** を用いた場合には、光学分割が特に難しい脂肪族アルコールである 2-ブタノール (**4a**) や 2-ペンタノール (**4b**) の光学分割が可能であり、それぞれ、**75% ee**、**79% ee** という高い純度で光学分割に成功した。

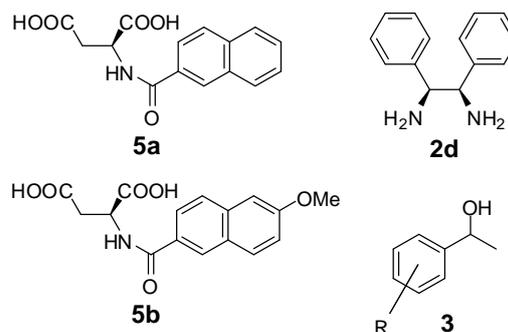
④ 上記で得られたそれぞれの包接結晶の単結晶 X 線構造解析を行った結果、アルコールの包接には水素結合が重要な役割を果たしており、用いるアキラルジアミンによって水素結合ネットワークの次元性が 1 次元から 3 次元まで変化し、キラル空間の形や大きさを変化させていることがわかった (図 1)。



(図 1) **1a-2c-4a** の X 線結晶構造解析

(2) 天然アミノ酸の一種である L-アスパラギン酸を利用した超分子キラルホストの開発を行った。

① L-アスパラギン酸を原料とし、剛直な構造の芳香族カルボン酸である 2-ナフトエ酸とのアミド化によって光学活性なジカルボン酸 (**5a**) を合成した。**5a** と種々のアキラルジアミンとの塩を調製したところ、アキラルジアミン (**2d**) との塩が **3a** を 1 : 1 の割合で包接し、その光学分割において高い効率を示すことを見出した。



② **3a** の類縁体についても光学分割の能力を調べたところ、いずれのアルコールに対しても高い割合で包接できることがわかった。キラル識別能に関しては、**3a** の芳香環上のオルト位に置換基を有する **3c** の場合にはキラル識別能が大きく低下するのに対して、芳香環のメタ位やパラ位に置換基を有する **3d-3f** に対しては最大で 91% ee という高い識別能を有していた (表 2)。

(表 2) **5-4d** を利用した **3** の光学分割

Entry	Carboxylic acid	Alcohol	Inclusion ratio	Ee
1	<b>5a</b>	<b>3a</b> (R = H)	100%	88% (R)
2	<b>5a</b>	<b>3c</b> (R = <i>o</i> -Me)	90%	28% (R)
3	<b>5a</b>	<b>3d</b> (R = <i>m</i> -Me)	100%	91% (R)
4	<b>5a</b>	<b>3e</b> (R = <i>p</i> -Me)	100%	76% (R)
5	<b>5a</b>	<b>3f</b> (R = <i>p</i> -Et)	100%	72% (R)
6	<b>5b</b>	<b>3a</b> (R = H)	90%	88% (R)
7	<b>5b</b>	<b>3e</b> (R = <i>p</i> -Me)	85%	92% (R)
8	<b>5b</b>	<b>3f</b> (R = <i>p</i> -Et)	100%	83% (R)

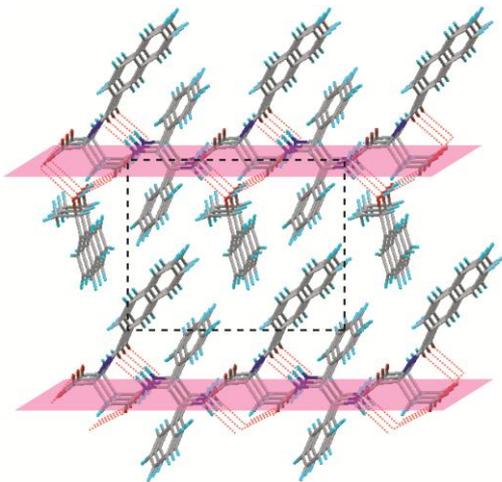
③ 次に、包接結晶の調製法について検討したところ、**5a** と **2d** を **3a** の共存下において溶液から結晶化させる従来の方法 (再結晶化法) だけでなく、**3a** の溶液中に事前に調製した **5a-2d** を懸濁させる方法 (懸濁法) でも包接結晶が得られ、**3a** の光学分割が可能であることを示した。また、塩を懸濁させることによってキラル識別能は向上し、特に **3e** に対

しては、96% ee という高純度の光学活性体を得ることができた (表 3)。

(表 3) **5a-4d** を利用した懸濁法による **3** の光学分割

Entry	Alcohol	Inclusion ratio	Ee
1	<b>3a</b> (R = H)	95%	88% (R)
2	<b>3c</b> (R = <i>o</i> -Me)	65%	30% (R)
3	<b>3d</b> (R = <i>m</i> -Me)	90%	91% (R)
4	<b>3e</b> (R = <i>p</i> -Me)	100%	96% (R)

④ 得られた包接結晶 **5a-2d-3a** の X 線結晶構造解析の結果、**5a-2d** は二次元のシート状水素結合ネットワークを形成しており、**3a** は隣接するシート間に形成された空間に包接されていることがわかった (図 2)。②で述べたように、メタ位およびパラ位に置換基を有する **3a** の類縁体に対して高い性能を示したのは、このシート間の距離がアルコールの分子長に応じて変化することが理由であることがわかった。一方でオルト位に置換基を有するアルコールの場合には、シートと平行方向の空間の大きさに限界があり、適合できないこともわかった。



(図 2) **5a-2d-3a** の X 線結晶構造解析

⑤ さらにキラルジカルボン酸の構造検討として、**5a** のナフタレン環上にメトキシ基を導入した **5b** の合成を行った。**5b-2d** 塩を用いた **3** の包接および光学分割を試みたところ、**3** の包接割合はいくぶん低下したものの、ほとんど全ての **3** に対するキラル識別能は向上した。特に、分子長の長いアルコール **3e** や **3f** に対するキラル識別能が大きく向上した (表 2)。これは **5b** の有するメトキシ基が (図 2) のシート間を拡張し、キラル空間が、より分子長の長いアルコールに適する大きさとなったからであると考えられる。

(3) 以上のように、本研究では安価な不斉源である酒石酸および天然アミノ酸に着目し、これらの誘導体を利用した新しい超分子キラルホストの開発に成功した。また、これらの超分子キラルホストを利用することによって、様々な芳香族および脂肪族アルコールの光学分割を行った。さらに、キラル識別能は用いるジカルボン酸またはジアミンの構造を変えることによって調節することができた。

#### 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 4 件)

① 小玉康一、菅野綾香、関根恵理子、廣瀬卓司、Enantioseparation of 1-arylethanol via a supramolecular chiral host consisting of N-(2-naphthoyl)-L-aspartic acid and an achiral diamine, *Organic and Biomolecular Chemistry*, 査読有、Vol. 10, **2012**, 1877-1882

② 小玉康一、関根恵理子、廣瀬卓司、Construction of hydrogen-bonded ternary organic crystals derived from L-tartaric acid and their application to enantioseparation of secondary alcohols, *Chemistry – A European Journal*, 査読有、Vol. 17, **2011**, 11527-11534

③ 小玉康一、木村友理亜、設楽浩明、安武幹雄、櫻井ルミ子、廣瀬卓司、Solvent-induced chirality control in the enantioseparation of 1-phenylethylamine via diastereomeric salt formation, *Chirality*, 査読有、Vol. 23, **2011**, 326-332

④ 小玉康一、木村友理亜、安武幹雄、廣瀬卓司、溶媒による立体制御を利用したジアステレオマー塩法による光学分割法の開発、埼玉大学科学分析支援センター紀要 (CACSFORUM)、査読無、Vol. 1, **2010**, 29-32

[学会発表] (計 4 件)

① 森田雄耶、小玉康一、廣瀬卓司、カルボン酸とアミンからなる超分子キラルホストの探索と脂肪族アルコールの光学分割への応用、高分子学会第 23 回埼玉地区懇話会、2012 年 2 月 23 日、東洋大学川越キャンパス (埼玉)

② 小玉康一、菅野綾香、関根恵理子、廣瀬卓司、Development of multi-component chiral inclusion crystals derived from natural chiral compounds and their application to enantioseparation of racemates, PACIFICHEM 2010、2010 年 12 月 17 日、ハワイコンベンションセンター (アメリカ)

③ 菅野綾香、小玉康一、廣瀬卓司、天然アミノ酸を利用した超分子キラルホストの開

発と不斉識別への応用、日本化学会第4回関東支部大会、2010年8月30日、筑波大学筑波キャンパス（茨城）

④ 小玉康一、菅野綾香、関根恵理子、廣瀬卓司、Enantioselective inclusion of chiral alcohols with binary chiral host systems、22nd International Symposium on Chirality、2010年7月14日、札幌コンベンションセンター（北海道）

[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・助教

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：