

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 26 年 6 月 14 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：23550166

研究課題名(和文) 膜埋込金属錯体による立体異性体の単離

研究課題名(英文) Separation of Stereoisomers by Membrane-Embedded Metal Complexes

研究代表者

矢島 辰雄 (YAJIMA, Tatsuo)

関西大学・化学生命工学部・准教授

研究者番号：40434823

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 4,200,000円、(間接経費) 1,260,000円

研究成果の概要(和文)：天然からは獲得しにくい医薬品等の合成において有用と考えられる特定の立体構造を持つアミノ酸を、安価な合成法から得られる立体異性体の混合物から純度良く取り出すための金属錯体の検討を行った。必須アミノ酸である L-プロリンの類縁体を誘導体とすることで三座配位子とし、これを用いて銅(II)錯体とすると、決まった立体配置を持つアミノ酸と強く結合することが判明した。

研究成果の概要(英文)：We have studied metal complexes to use for obtaining valuable amino acids from mixtures of stereoisomers, which are prepared by economical synthetic methods. It was revealed that a copper complex containing a tridentate derivative of L-proline analog can bind more strongly to amino acids having a specific configuration than those having the other configuration.

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：分子認識 立体異性体 金属錯体 光学分割 アミノ酸

## 1 . 研究開始当初の背景

著者らはこれまでに、結晶化法を用いたラセミアミノ酸およびその誘導体の光学分割法を研究してきた。結晶化法による光学分割には、ラセミ混合物のみに適用できる優先晶出法・置換晶出法、光学分割剤を用いたジアステレオマー塩へと導いて難溶塩を得る方法などがあり、大きな量を一度に処理できるので工業化に向いている方法であるが、同一の立体配置を持つ類縁体(例えば、 $\alpha$ -アミノ酸であれば L-アミノ酸あるいは D-アミノ酸)に関して統一的な光学分割法は開発されていない。また、キラルな固定相を用いたクロマトグラフ法による光学分割も盛んにおこなわれており、これにより系統的に光学分割することも可能であるが、適用できる量に制限があり、工業レベルの光学分割には適していないと思われる。

近年、デザインされた配位子を用いた金属錯体での不斉認識が試みられるようになり、高いエナンチオ選択性を持つ金属錯体が報告されている。著者も、アミノ酸混合配位子錯体を用いることで、ラセミ体アミノ酸から光学活性体アミノ酸を得ることが可能であるとの結果を得ており、立体異性体混合物から必要とする立体異性体を得るために、金属錯体を活用することは有望であると考えられる。

また、目的の物質を得る方法として選択性を持つ有機膜を使用する方法は良く知られている。これらのことから、新たな立体異性体の単離法として、有機膜に立体選択性をもつ金属錯体を埋め込み、ラセミ体溶液から一つの立体異性体のみを単離することは実現可能であると考え、本研究の申請に至った。

## 2 . 研究の目的

本研究では、立体異性体混合物から選択的に一つの立体異性体のみを取り出す膜埋込型金属錯体を新たに設計することにより、アミノ酸をはじめとする金属に配位可能な光学活性化化合物から目的の化合物を、立体特異的に選別する方法の確立を目的とした。

有機化合物において、目的の立体異性体を得るには、1. 結晶化による光学分割法、2. 酵素を使った不斉加水分解、3. 不斉合成、4. キラルな高分子を固定相とするカラムクロマトグラフィーなどの方法が知られているが、1~3の方法では、使用する分割剤や反応剤、また副生成物など多量の廃棄物が発生する。4では、廃棄物はそれほど多く無いが、移動相として用いられる有機溶媒等が環境に与える影響は大きいと考えられる。

これらの点にも留意し、環境に配慮した新たな光学分割法を、汎用性が高いと考えられる金属錯体を用いた立体異性体選別法と、再生利用が比較的容易と思われる有機膜を組み合わせて実現することを目指した。この金属錯体を用いた膜間輸送による光学異性体

の選別を達成するには、光学活性アミノ酸を効率よく選別し結合する金属イオン・光学活性配位子部分を設計し、そのアミノ酸結合能・選別能を詳しく検討する、配位子側鎖にアルキル基を導入することにより金属錯体に膜への親和性を持たせることで膜に埋め込み、目的のアミノ酸のみが膜を透過するか否か確認する必要がある。

### (1) 金属錯体の設計

遷移金属イオンは一度に多くの配位結合を形成することができ、複数の配位子を同時に結合させることが可能である。また、複数の配位結合を通じて配位子の立体構造を決まった形に保持することも可能であり、その形をデザインすることにより、さらに配位する他分子を立体選択的に選別することが可能である。したがって、はじめに光学活性アミノ酸を選別できるようにキラル中心を導入した新規配位子を合成し、様々な金属イオンとの錯形成能を調べ、安定な金属錯体を形成する配位子を設計する必要がある。さらに光学活性アミノ酸との混合配位子錯体の安定度あるいは三元錯体の溶解度を詳細に検討することにより、光学活性アミノ酸の選別に適した光学活性配位子の構造を実験的に確かめ、立体異性選択性の高い金属錯体を選択した。

### (2) 金属錯体の膜への埋め込み

続いて、膜への親和性を高める側鎖基を決定する。この金属錯体を用いた膜透過における立体異性体の選別では、膜に対する親和性が高くなるように配位子を設計するため、金属錯体は反応溶液中に拡散することは無く、膜を取り出すことにより立体異性体選別を行う金属錯体の回収が可能であり、再利用が容易であると考えられる。また、目的とする立体異性体の取り出しは水溶液で行うことが可能であるので、有機溶媒等を用いるクロマトグラフ法よりも環境への負担が少ないと予想される。この際、膜に組み込まれることによる光学活性配位子のコンホメーション変化が、金属イオンに対する親和性、あるいは光学活性アミノ酸の選別力への影響を与えるか分光学的手法等により確認する。最終的に、有機膜中に金属錯体を導入しラセミアミノ酸から一つの立体異性体を分離できるかを確認し、効率よく選別できる光学活性配位子および金属イオンを決定する。

以上のことを達成し、環境にも配慮した汎用性の高い光学分割法を確立することを目標とした。

## 3 . 研究の方法

本研究は、有機膜中に形成する金属錯体の設計が根幹である。そこで、金属イオンに強く結合し、光学活性 $\alpha$ -アミノ酸の立体異性体

に対する結合能が大きく異なる光学活性配位子を探索した。

#### (1) 光学活性配位子の設計・合成

トリス(2-ピリジルメチル)アミン (TPA)は遷移金属イオンに対して4座で配位し安定な金属錯体を形成することで知られている。TPAを用い、銅(II)、鉄(II)、ニッケル(II)、亜鉛(II)イオンなどと錯体を形成させると、さらに一座もしくは二座配位子が配位することが可能であり、二座配位子である $\alpha$ -アミノ酸(AA)と三元錯体を作ることが予想される。そこで、TPAあるいはキラル中心を導入したTPA誘導体(TPA\*)とAAとからなる三元金属錯体を合成し、その分子内における配位子間相互作用を検討する。その結果を基にM(TPA\*)錯体を発展させ、(S)-あるいは(R)-AAのM(TPA\*)錯体への配位力の差が拡大するようにTPA\*を設計・合成する。これらについて、溶液中における配位子間相互作用は、NMR、吸収、円二色性(CD)スペクトルを用いて調べる。

同様に、光学活性アミノ酸に配位基を付加し、金属イオンの保持能力を高めた光学活性配位子の合成およびその金属錯体の立体選択能も検討した。ヒスチジンはタンパク質において、その側鎖が金属イオンに対する配位子としてはたらくことが良く知られていること、またプロリンは構造中に五員環を持ち、その誘導体の構造は立体中心の影響を強く受けることが予想されることから、特にL-ヒスチジン、L-プロリンの誘導体に着目した。

#### (2) 金属-光学活性配位子-アミノ酸の錯形成能の検討

光学活性アミノ酸が金属錯体への配位によって選別されるには、金属-光学活性配位子錯体への配位力に差がなくてはならない。このことを定量的に検討するために、電位差滴定法により金属-光学活性配位子-アミノ酸三元系の溶液内平衡を明らかにし、錯形成定数を決定する必要がある。得られた結果は光学活性配位子の設計にフィードバックし、より選択効率の高い光学活性配位子の合成に用いる。

あるいは、金属-光学活性配位子-アミノ酸三元錯体はジアステレオマー錯体となることから水に対する溶解度が大きく異なる可能性がある。溶液内平衡が検討できない場合は、この溶解度差を検討あるいは析出する錯体に含まれるアミノ酸の光学純度を検討することにより、立体異性体の単離に適した光学活性配位子を探索した。

#### (3) 脂質二重膜に強く親和性を持たせるための側鎖アルキル基の検討

TPA誘導体あるいはアミノ酸誘導体を光学活性配位子として用いた錯体は水溶性のため有機質に対して親和性が低い可能性が高く、そのままでは有機膜内に取り込むことは

困難である。したがって、有機質に対する親和性を増すために、配位子側鎖として芳香環あるいはアルキル基を導入する必要がある。

#### 4. 研究成果

(1) まず金属イオンに強く結合する配位子として、トリス(2-ピリジルメチル)アミン(TPA)をとりあげ、TPA誘導体である、光学活性1-(*N,N*-ビス(2-ピリジルメチル)アミノ)-エチル-2-ピリジン(MeTPA)の合成を行った。光学活性MeTPAを合成するために、合成中間体である1-アミノエチル-2-ピリジン(aepy)を光学分割し、光学活性aepyから光学活性MeTPAを合成する方法と、ラセミアミノ酸MeTPAを合成し、光学分割により光学活性MeTPAを得る方法を検討した。両方法のうち、ラセミアミノ酸を経る合成法の方が収率はよいが、それでも15%程しかなかった。また、類似の配位環境を持つと考えられる(S)-*N,N*-ジ(2-ピリジルメチル)ヒスチジンの合成も行ったが収率は低く、これらの錯体を用いたアミノ酸の光学分割の検討は行えなかった。

(2) 光学活性MeTPAと同様の効果を持つ配位子として、L-ヒスチジン誘導体である*N*-(1-メチル-3-オキソ-3-フェニル-1-プロペン-1-イル)-L-ヒスチジンメチルエステル(BMVH)を合成し、BMVHとその銅(II)錯体の結晶中における構造を、X線結晶構造解析から決定した。Cu(II)-BMVH錯体では、BMVHが三座で銅に配位していることから、残りの配位座にアミノ酸が配位でき、またヒスチジンの $\alpha$ 位の立体配置により、配位したアミノ酸の選別が可能と予想された。そこで、このBMVHの銅(II)錯体を用いて、様々なラセミアミノ酸の光学分割試験を行った。(RS)-2-アミノ酪酸(ABA)をCu-BMVH錯体により処理したところ、光学純度49%の(R)-ABAが得られた。さらには、操作温度により、得られるABAの立体配置が異なる現象も見られた。

(3) さらに、立体選択的効果が大きいと思われる配位子として、L-プロリン誘導体である*N*-(2-ピリジルメチル)-L-プロリン(PMP)を合成した。このPMPは銅(II)イオンと1:1錯体を形成することから、さらにアミノ酸が配位できると考えられる。また、PMP類縁体である*N*-(2-ピリジルメチル)-L-チオプロリン(PMTP)を合成し、PMTPの銅(II)錯体を用いてDL-アミノ酸の光学分割を試みたところ、疎水性アミノ酸であるABA、芳香族アミノ酸であるフェニルアラニン(Phe)、親水性アミノ酸であるトレオニン(Thr)などといった多様なアミノ酸に対して、難溶性三元錯体からはL-アミノ酸が、易溶性三元錯体からはD-アミノ酸が高い光学純度で得られることが判明した。これらの結果は、いまだ投稿するに至っていないが、論文作成を進めており、

近日中に発表する予定である。

(4) 立体異性体選択能が確認された BMVH および PMTP 金属錯体の膜への取り込み、膜への親和性の試験は行えなかった。

#### 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0件)

[学会発表](計21件)

- 1 矢島辰雄, 木村真規子, 堀 義弘, 白岩 正, ラセミ *N*-保護 2-アミノ-3-メチルペンタン酸およびそのアンモニウム塩の結晶構造と光学分割, 日本化学会第94春季年会, 名古屋, 2014年3月27-30日.
- 2 T. Yajima, A. Ito, M. Tashiro, H. Natsu, Y. Nakabayashi, T. Shiraiwa, O. Yamauchi, Aromatic Frameworks Constructed by Metal-Aromatic Diimine-Polyaminopolycarboxylate Systems, Jeju, Korea, November 4-7, 2013.
- 3 T. Yajima, A. Ito, M. Tashiro, T. Motoyama, Y. Shimazaki, Y. Nakabayashi, T. Shiraiwa, O. Yamauchi, Binding of Biomolecules by An Aromatic Framework Constructed by Metal-Aromatic Diimine-Polyaminopolycarboxylate Systems, XVIth International Conference on Biological Inorganic Chemistry, Grenoble, France, July 22-26, 2013.
- 4 夏 博, 木村真規子, 松本寛史, 矢島辰雄, 白岩 正, 銅(II)三元錯体を用いた DL-アミノ酸の光学分割, 錯体化学会 第62回討論会, 富山, 2012年9月21-23日.
- 5 T. Yajima, H. Matsumoto, M. Kimura, A. Uno, T. Shiraiwa, Stereochemical Selectivities of Optical Active Amino Acids Using Ternary Cu(II) Complexes Containing Histidine Derivatives, 11th European Biological Inorganic Chemistry Conference, Granada, Spain, September 12-16, 2012.
- 6 K. Asano, H. Ogata, T. Yajima, T. Shiraiwa, Synthesis and Optical Resolution of (*RS*)- $\alpha$ -Alkylserine, Symposium Molecular Chirality, ASIA 2012, Hakata, May 17-18, 2012.
- 7 木村真規子, 松本寛史, 藤田汐織, 矢島辰雄, 白岩 正, 光学活性アミノ酸またはヒスチジン誘導体を配位子とする銅(II)錯体を用いた DL-アミノ酸光学分割, 日本化学会 第92春季年会, 横浜, 2012年3月25日.
- 8 T. Yajima, H. Matsumoto, S. Kosaka, A. Uno, T. Shiraiwa, Preparations of Optically Active Amino Acids via Complexation with Cu(II) Ion and L-Histidine Derivatives, 11th International Symposium on Applied Bioinorganic Chemistry, Barcelona, Spain, December 3, 2011.
- 9 H. Ogata, T. Yajima, T. Shiraiwa, Syntheses of  $\alpha$ -Alkylserines by Forming Copper Complexes, 11th International Symposium on Applied Bioinorganic Chemistry, Barcelona, Spain, December 3, 2011.
- 10 M. Kimura, T. Yajima, T. Shiraiwa, Optical Resolutions of DL-Amino Acids via Cu(II) Ternary Complexes Containing Optically Active Amino Acids, 11th International Symposium on Applied Bioinorganic Chemistry, Barcelona, Spain, December 3, 2011.
- 11 木村真規子, 矢島辰雄, 白岩 正, 銅(II)三元錯体を用いた非天然アミノ酸の調製, 錯体化学会 第61回討論会, 岡山, 2011年9月17日.
- 12 小坂壮一郎, 矢島辰雄, 白岩 正, シッフ塩基型銅(II)錯体のラセミ化を経由する DL-フェニルアラニンの光学分割, 第7回 D-アミノ酸研究会学術講演会, 東京, 2011年9月9日.
- 13 岸本 匠, 北野未来, 矢島辰雄, 白岩 正, *N*-ピコリル-DL-ノルバリンの光学分割, 第7回 D-アミノ酸研究会学術講演会, 東京, 2011年9月9日.
- 14 松本寛史, 小坂壮一郎, 矢島辰雄, 白岩 正, ヒスチジンを含むシッフ塩基銅(II)錯体を用いたアミノ酸の光学分割, 第7回 D-アミノ酸研究会学術講演会, 東京, 2011年9月9日.
- 15 木村真規子, 矢島辰雄, 白岩 正, 光学活性アミノ酸含有銅(II)三元錯体を用いた DL-アミノ酸の光学分割, 第7回 D-アミノ酸研究会学術講演会, 東京, 2011年9月9日.
- 16 T. Yajima, A. Uno, M. Kimura, S. Imamura, T. Shiraiwa, Steric Effects of Histidine Derivatives in Ternary Cu(II) Complexes Containing Optically Active Amino Acids, 15th International Conference on Biological Inorganic Chemistry, Vancouver, Canada, August 8, 2011.
- 17 M. Kimura, T. Yajima, T. Shiraiwa, Preparations of Non-natural Amino Acids Using Chiral Interactions in Ternary Copper(II) Complexes, 15th International Conference on Biological Inorganic Chemistry, Vancouver, Canada, August 8, 2011.
- 18 北野未来, 矢島辰雄, 白岩 正, 光学活性 *N*-フェニル-2-フェニルグリシンの光学分割による合成, モレキュラー・キラリティー 2011, 東京, 2011年5月20日.
- 19 矢島辰雄, 市村世里菜, 伊藤翔也, 白岩 正, *N*-ベンジルトレオニン異性体の選択的調製, モレキュラー・キラリティー 2011, 東京, 2011年5月20日.
- 20 木村真規子, 矢島辰雄, 白岩 正, DL-アロイソロイシン誘導体の優先晶出法による光学分割, モレキュラー・キラリティー 2011, 東京, 2011年5月20日.

21 尾縣秀俊,新宮達也,矢島辰雄,白岩 正,  
光学活性 2-アミノ-2-ヒドロキシメチルペン  
タン酸の光学分割による合成,モレキュラ  
ー・キラリティー2011,東京,2011年5月  
20日.

〔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〕

なし

## 6. 研究組織

### (1)研究代表者

矢島 辰雄 (YAJIMA, Tatsuo)

関西大学・化学生命工学部・准教授

研究者番号: 40434823

### (2)研究分担者

白岩 正 (SHIRAIWA, Tadashi)

関西大学・化学生命工学部・教授

研究者番号: 10067746

(平成25年度より研究分担者)