

## 論文の内容の要旨

### 論文題目 Construction of Helical Architectures from the Salts of Carboxylic Acids/Amines and Their Application to Chiral Recognition

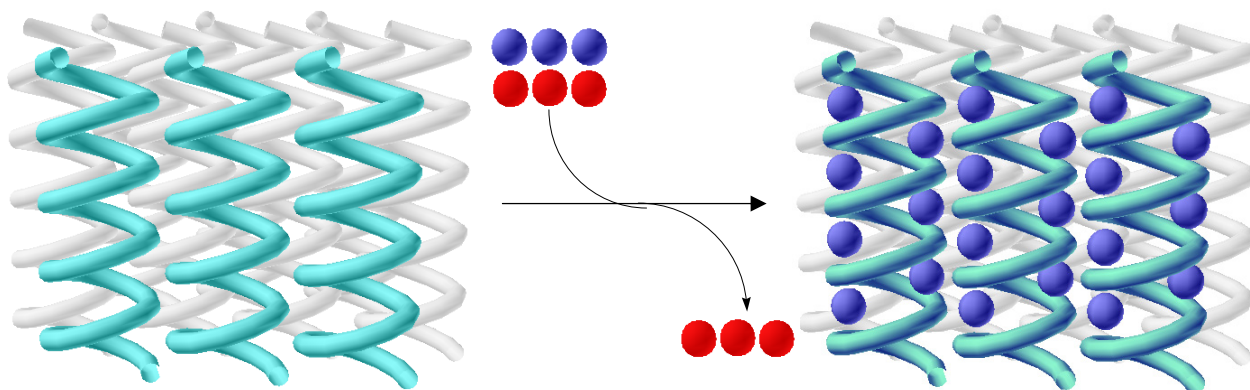
(カルボン酸・アミン塩によるらせん状構造体の構築および不斉識別への応用)

氏名 小玉 康一

(緒言) 分子間には様々な非共有結合が働くことが明らかにされており、それらを扱う学問は超分子化学と呼ばれ、近年広い研究対象となっている。特に水素結合は、その強い相互作用と方向性を有するという特徴から最も頻繁に用いられる相互作用の一つである。有機結晶中においても、目的の機能を発現させるために水素結合などの非共有結合を利用し、分子配列を制御する試みがなされている。有機結晶の有する機能の一つとして、ホスト-ゲスト錯体の形成が挙げられる。適切な分子設計によって結晶内に空孔を形成させることにより、ゲスト分子に対する高い包接能を有するホスト化合物が既に多く知られている。このような包接現象は、不斉合成や不斉識別をはじめとする有機化合物の分子認識などへ応用されている。

一方、当研究室ではジアステレオマー塩法による光学分割に関して系統的な研究を行ってきた。その中で、カルボン酸と第一級アミンとの難溶性塩の結晶構造中では、普遍的に強固な水素結合ネットワークによって一次元カラム状構造体が形成されることを見出している。このカラム構造中では各分子がらせん状に配列しているため、らせんキラリティーを有している。また、カルボン酸のカルボキシレート酸素には空の水素結合アクセプター部位が一ヶ所存在している。これは、このカラム構造がさらなる水素結合を形成しうることを示している。

そこで本研究では、このようなカルボン酸・第一級アミン塩をキラルホスト系として利用し、ゲスト分子の不斉識別を行うことを目的とした。即ち、適切なカルボン酸・アミン対を用いることによって、カラム構造中に水素結合部位を配置した空孔を設計した。このキラルな空間を利用し、さまざまなゲスト分子の包接および不斉識別を行うことを検討した(図1)。このように三種の分子から形成される結晶は例が少なく、また二つの分子の組み合わせによってホストを形成させることから、空間の形や大きさの調節が容易であり、従来のホスト分子のもつ汎用性が低いという欠点を補うことが可能であるという利点が考えられる。

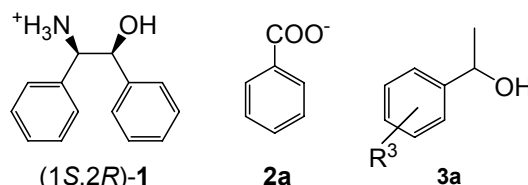


(図1) カルボン酸・アミン塩によるゲスト分子の不斉識別の模式図

## (実験と結果)

### 1. 光学活性第一級アミノアルコールを用いたゲスト分子の包接

キラル第一級アミンとして、水素結合ドナー部位である水酸基を有するアミノアルコール(**1**)を用いた。当研究室で開発した光学分割剤である **1** は、種々のキラルカルボン酸と塩を形成する際に溶媒である水分子を包接し、カラム構造を形成することが知られている。そこで、**1** とさまざまなアキラルカルボン酸 **2** との塩を用い、ゲスト分子の包接を試みた。本研究でターゲットとするキラルなゲスト分子としては、水素結合ドナー部位としてヒドロキシ基を有するキラルアルコールである 1-フェニルエタノール (**3a**)を用いた。等モル量の(1*S*,2*R*)-**1** と安息香酸(**2a**)を過剰量の *rac*-**3a** の存在下、水-アセトニトリル混合溶媒から結晶化させた(結晶化法)ところ、効率良く **3a** の包接が可能であり、**3a** を 1 : 1 の割合で包接した結晶(1*S*,2*R*)-**1** · **2a** · **3a** が形成されることがわかった。さらに包接された **3a** は 87%ee と極めて高く、(1*S*,2*R*)-**1** · **2a** 塩は **3a** に対して効率的な不斉識別能を示した。

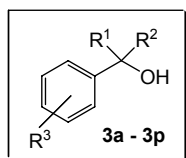


また、過剰の *rac*-**3a** を含むヘキサン溶液にあらかじめ調製した(1*S*,2*R*)-**1** · **2a** を室温において懸濁させること(懸濁法)によっても、同様の包接結晶(1*S*,2*R*)-**1** · **2a** · (*R*)-**3a** が得られた。結晶中には 84%ee の(*R*)-**3a** が包接されており、効率の良い不斉識別が達成されていた。さらに、粉末 X 線回折により、これら二通りの方法によって得られた包接結晶は同一の分子配列を有しており、懸濁法によってもカラム構造中のキラルな空間にゲスト分子が包接されることがわかった。

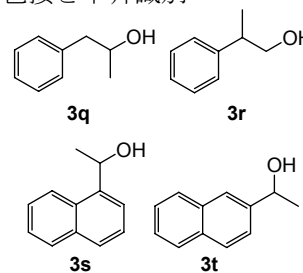
### 2 結晶化法および懸濁法による様々な芳香族アルコールの不斉識別

次に、(1*S*,2*R*)-**1** · **2a** を用い、20 種のアリールアルコール(**3a-3t**)に関して結晶化法・懸濁法

(表 1) (1*S*,2*R*)-**1** · **2a** 塩によるアリールアルコール類の包接と不斉識別



- 3a:** R<sup>1</sup> = Me, R<sup>2</sup> = H, R<sup>3</sup> = H      **3i:** R<sup>1</sup> = Me, R<sup>2</sup> = H, R<sup>3</sup> = *p*-OMe  
**3b:** R<sup>1</sup> = Me, R<sup>2</sup> = H, R<sup>3</sup> = *o*-Me      **3j:** R<sup>1</sup> = Me, R<sup>2</sup> = H, R<sup>3</sup> = *p*-F  
**3c:** R<sup>1</sup> = Me, R<sup>2</sup> = H, R<sup>3</sup> = *m*-Me      **3k:** R<sup>1</sup> = Me, R<sup>2</sup> = H, R<sup>3</sup> = *p*-Cl  
**3d:** R<sup>1</sup> = Me, R<sup>2</sup> = H, R<sup>3</sup> = *p*-Me      **3l:** R<sup>1</sup> = Me, R<sup>2</sup> = H, R<sup>3</sup> = 2,4-Me<sub>2</sub>  
**3e:** R<sup>1</sup> = Me, R<sup>2</sup> = H, R<sup>3</sup> = *p*-Et      **3m:** R<sup>1</sup> = Et, R<sup>2</sup> = H, R<sup>3</sup> = H  
**3f:** R<sup>1</sup> = Me, R<sup>2</sup> = H, R<sup>3</sup> = *p*-<sup>n</sup>Pr      **3n:** R<sup>1</sup> = <sup>n</sup>Pr, R<sup>2</sup> = H, R<sup>3</sup> = H  
**3g:** R<sup>1</sup> = Me, R<sup>2</sup> = H, R<sup>3</sup> = *o*-OMe      **3o:** R<sup>1</sup> = <sup>i</sup>Pr, R<sup>2</sup> = H, R<sup>3</sup> = H  
**3h:** R<sup>1</sup> = Me, R<sup>2</sup> = H, R<sup>3</sup> = *m*-OMe      **3p:** R<sup>1</sup> = Me, R<sup>2</sup> = Et, R<sup>3</sup> = H



entry	arylalkanol	crystallization method		suspension method		entry	arylalkanol	crystallization method		suspension method	
		yield (%) <sup>[a]</sup>	ee (%)	yield (%) <sup>[a]</sup>	ee (%)			yield (%) <sup>[a]</sup>	ee (%)	yield (%) <sup>[a]</sup>	ee (%)
1	<b>3a</b>	91 (1.0)	87 ( <i>R</i> )	89 (1.0)	84 ( <i>R</i> )	11	<b>3k</b>	95 (1.0)	70 ( <i>S</i> )	82 (1.0)	65 ( <i>S</i> )
2	<b>3b</b>	86 (1.0)	72 ( <i>R</i> )	81 (1.0)	82 ( <i>R</i> )	12	<b>3l</b>	87 (1.0)	98 ( <i>S</i> )	86 (1.0)	>99 ( <i>S</i> )
3	<b>3c</b>	91 (1.0)	80 ( <i>R</i> )	88 (1.0)	87 ( <i>R</i> )	13	<b>3m</b>	89 (1.0)	46 ( <i>R</i> )	75 (0.9)	46 ( <i>R</i> )
4	<b>3d</b>	85 (1.0)	20 ( <i>R</i> )	77 (1.0)	84 ( <i>R</i> )	14	<b>3n</b>	98 (1.0)	60 ( <i>R</i> )	88 (1.0)	72 ( <i>R</i> )
5	<b>3e</b>	85 (1.0)	80 ( <i>R</i> )	86 (0.8)	78 ( <i>R</i> )	15	<b>3o</b>	70 (1.0)	92 ( <i>R</i> )	87 (0.8)	98 ( <i>R</i> )
6	<b>3f</b>	86 (1.0)	73 ( <i>R</i> )	84 (0.9)	74 ( <i>R</i> )	16	<b>3p</b>	67 (1.0)	39 ( <i>S</i> )	Not included	
7	<b>3g</b>	85 (1.0)	82 ( <i>S</i> )	86 (0.9)	77 ( <i>S</i> )	17	<b>3q</b>	89 (1.0)	24 ( <i>R</i> )	87 (1.0)	28 ( <i>R</i> )
8	<b>3h</b>	91 (1.0)	85 ( <i>R</i> )	84 (0.9)	97 ( <i>R</i> )	18	<b>3r</b>	93 (1.0)	32 ( <i>R</i> )	88 (1.0)	28 ( <i>R</i> )
9	<b>3i</b>	97 (1.0)	67 ( <i>S</i> )	72 (0.9)	70 ( <i>S</i> )	19	<b>3s</b>	75 (1.0)	64 ( <i>R</i> )	74 (0.9)	81 ( <i>R</i> )
10	<b>3j</b>	89 (1.0)	32 ( <i>S</i> )	83 (1.0)	91 ( <i>R</i> )	20	<b>3t</b>	65 (1.0)	36 ( <i>R</i> )	70 (0.9) <sup>[b]</sup>	85 ( <i>R</i> )

[a] The values in the parentheses show the ratio of the included alcohol. [b] Benzene was used as the solvent.

による同様の包接実験を行った。その結果、多くの系で効率的な包接・不斉識別が達成されており、従来のホスト化合物と比較し、高い汎用性を有していることが明らかとなった（表1）。また、懸濁法を用いた場合、いくつかの系においては包接割合が低下していたが、ほぼ全ての系についてその不斉識別能は向上することがわかった。このような不斉認識能の向上には、あらかじめカラム状構造を形成している塩が安定な包接結晶の核として作用しているなどの理由が考えられる。

得られた包接結晶は減圧下で加熱することによってゲスト分子を取り出すことができ、残った塩は懸濁法によって再び **3a** の包接に用いることが可能であった。さらに、そのX線回折パターンは初めの包接結晶の状態を回復していた。このように、カルボン酸・アミン塩がアルコール類に対する高い包接能・不斉識別能を有しており、キラルホストとして固体状態を保ったまま再利用可能であることが明らかとなった。

### 3 包接結晶(1S,2R)-**1**・**2a**・**3** のX線結晶構造解析

上記の実験で得られた包接結晶の単結晶X線構造解析を行った。その結果、いずれの場合にも同様のカラム状水素結合ネットワークが形成されており、結晶中での(1S,2R)-**1** と **2a** の分子配列は互いに極めて類似していた。(1S,2R)-**1** と **2a** は、ゲスト分子と共に自己集積することによってカラム状構造体を形成していた。具体例として、(1S,2R)-**1**・**2a**・(R)-**3a** の構造を示す（図2）。(R)-**3a** とホストとの間には、ヒドロキシ水素と **2a** のカルボキシレート酸素間の水素結合に加え、**1** に導入したヒドロキシ水素と(R)-**3a** のヒドロキシ酸素間にも水素結合が働いていた。このような二点での水素結合によるゲスト分子の固定が、(R)-**3a** に対する高い包接能をもたらすことがわかった。また、**3a** とホストの間には三ヶ所に CH/ $\pi$ 相互作用がはたらいており、これらの相互作用が高い不斉識別能に寄与しているものと考えられる。

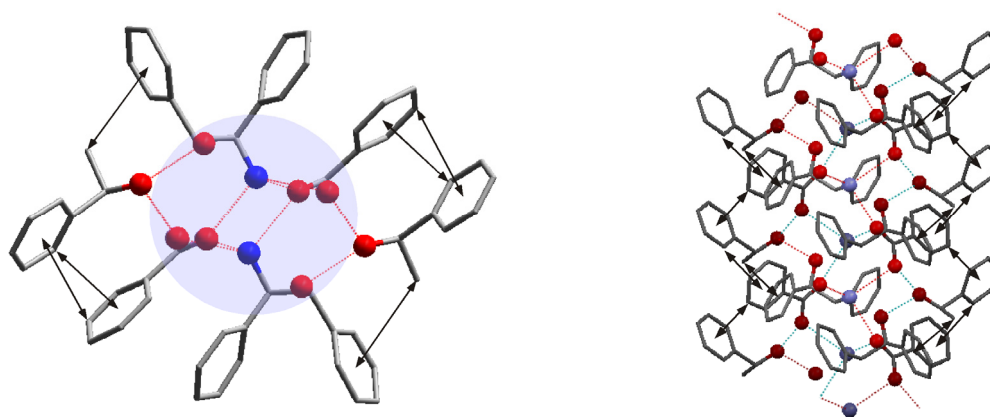


図2 (1S,2R)-**1**・**2a**・(R)-**3a** の結晶構造

(左図はカラム軸方向から見た図、右図はカラム横方向から見た図である。破線は水素結合を表す。

矢印は CH/ $\pi$  相互作用を示す。)

### 4 包接結晶(1S,2R)-**1**・**2**・**3** におけるカラム配列方向の制御

緒言で述べたように、本方法を用いた不斉識別の利点の一つとして、構成分子を代えることによって、容易にホストが形成するキラル空間の形や大きさを調節できる点があげられる。そこで、カルボン酸、アルコールの分子長に着目し、**2a** のパラ位に置換基を導入し分子長を伸長したカルボ

ン酸である **2b-e** を用い、**3a**, **3d-f** の包接と不斉識別能を系統的に調べた (表 2)。

表 2 (1*S*,2*R*)-**1**・**2** による **3** の包接能, 不斉識別, (1*S*,2*R*)-**1**・**2**・**3** 包接結晶の空間群

R <sup>2</sup> alcohols	acids		<i>p</i> -H ( <b>2a</b> )	<i>p</i> -Me ( <b>2b</b> )	<i>p</i> -Et ( <b>2c</b> )	<i>p</i> - <sup><i>n</i></sup> Pr ( <b>2d</b> )	<i>p</i> -Ph ( <b>2e</b> )
	R <sup>1</sup>						
<i>p</i> -H ( <b>3a</b> )			87%ee( <i>R</i> ) <i>P</i> <sub>2<sub>1</sub>2<sub>1</sub>2<sub>1</sub>(<i>R</i>)</sub>	15%ee( <i>R</i> ) <i>P</i> <sub>2<sub>1</sub>2<sub>1</sub>2<sub>1</sub>(<i>R</i>)</sub>	47%ee( <i>R</i> ) <i>P</i> <sub>2<sub>1</sub>2<sub>1</sub>2<sub>1</sub>(<i>R</i>)</sub>	Not included	65%ee( <i>S</i> ) <i>P</i> <sub>2<sub>1</sub>(<i>R</i>)</sub>
<i>p</i> -Me ( <b>3d</b> )			20%ee( <i>R</i> ) <i>P</i> <sub>2<sub>1</sub>2<sub>1</sub>2<sub>1</sub>(<i>R</i>)<sup>a)</sup></sub>	79%ee( <i>R</i> ) <i>P</i> <sub>2<sub>1</sub>2<sub>1</sub>2<sub>1</sub>(<i>R</i>)</sub>	78%ee( <i>R</i> ) <i>P</i> <sub>2<sub>1</sub>2<sub>1</sub>2<sub>1</sub>(<i>R</i>)</sub>	86%ee( <i>S</i> ) <i>P</i> <sub>2<sub>1</sub>(<i>S</i>)</sub>	75%ee( <i>S</i> ) <i>P</i> <sub>2<sub>1</sub>(<i>R</i>)</sub>
<i>p</i> -Et ( <b>3e</b> )			80%ee( <i>R</i> ) <i>P</i> <sub>2<sub>1</sub>(<i>R</i>)</sub>	77%ee( <i>R</i> ) <i>P</i> <sub>2<sub>1</sub>2<sub>1</sub>2<sub>1</sub>(<i>R</i>)</sub>	78%ee( <i>R</i> ) <i>P</i> <sub>2<sub>1</sub>2<sub>1</sub>2<sub>1</sub>(<i>R</i>)</sub>	65%ee( <i>R</i> ) <i>P</i> <sub>2<sub>1</sub>2<sub>1</sub>2<sub>1</sub>(<i>R</i>)</sub>	5%ee( <i>S</i> ) <i>P</i> <sub>2<sub>1</sub>2<sub>1</sub>2<sub>1</sub>(<i>S</i>)</sub>
<i>p</i> - <sup><i>n</i></sup> Pr ( <b>3f</b> )			73%ee( <i>R</i> ) <i>P</i> <sub>2<sub>1</sub>(<i>R</i>)</sub>	20%ee( <i>R</i> ) <i>P</i> <sub>2<sub>1</sub>(<i>R</i>)</sub>	80%ee( <i>R</i> ) <i>C</i> <sub>2</sub> ( <i>R</i> )	81%ee( <i>R</i> ) <i>P</i> <sub>2<sub>1</sub>2<sub>1</sub>2<sub>1</sub>(<i>R</i>)<sup>b)</sup></sub>	19%ee( <i>R</i> ) <i>P</i> <sub>2<sub>1</sub>2<sub>1</sub>2<sub>1</sub>(<i>S</i>)</sub>

a) Deduced from comparison of the powder XRD patterns. b) Structure is not determined.

その結果, ほぼ全ての系において, アルコール **3** の包接が確認された。また, 多くの系で(*R*)-**3** が優先的に包接されるのに対し, カルボン酸 **2** の分子長がアルコール **3** の分子長より相対的に長い場合は, (*S*)-**3** へと立体選択性が逆転する傾向が見られた。このことから, カルボン酸とアルコールの相対的な分子長が, 不斉識別能に影響を与える一因であると推測した。

不斉識別の機構を明らかにするため, 得られた包接結晶(1*S*,2*R*)-**1**・**2**・**3** について結晶構造解析を行ったところ, 全ての包接結晶は図 2 と類似したカラム構造体の集積によって構築されていることがわかった。しかし, このカラム構造体は方向性を有しているため, カラムの配列方向によって包接結晶は大きく二通りに分類することが可能であった。即ち, 隣り合うカラムが逆方向に配列している場合 (反平行型) と順方向に配列している場合 (平行型) である。その違いは結晶の空間群の違いとして表れ, 反平行型では空間群が *P*<sub>2<sub>1</sub>2<sub>1</sub>2<sub>1</sub> となるのに対し, 平行型では *P*<sub>2<sub>1</sub> あるいは *C*<sub>2</sub> となる (図 3)。それぞれの包接結晶の空間群を表 2 に示す。</sub></sub>

(1*S*,2*R*)-**1**・**2a**・(*R*)-**3a,3d-f** ではアルコールの分子長の伸長に伴い, カラムの配列方向が反平行型 (空間群 *P*<sub>2<sub>1</sub>2<sub>1</sub>2<sub>1</sub>) から平行型 (空間群 *P*<sub>2<sub>1</sub>) へと変化することがわかった。アルコールの分子長が長くなるとアルキル基がカラム構造から大きく張り出すため, カラム間の空孔の形成を避けるように平行型の配列へと変化したものと考えられる。このように, カルボン酸とアルコールの相対的な分子長によってカラムの配列方向が変化することが示唆された。一方, より分子長の長いカルボン酸 **2d**, **2e** を用いた場合には, カルボン酸とアルコールが同程度の分子長を有する場合にカラム配列は反平行型であったが, アルコールの分子長が相対的に短い場合には平行型であった。</sub></sub>

これらの結果より, 結晶中におけるカラム構造の配列方向はカルボン酸 **2** およびアルコール **3** の相対的な分子長によって決定されてお

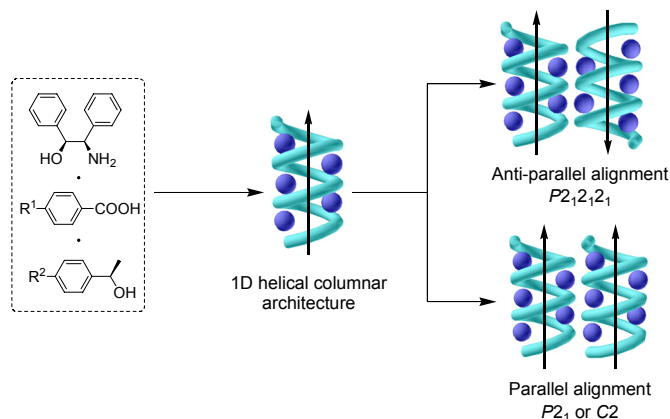


図 3 カラム配列方向による包接結晶の分類

り、**2**と**3**が同程度の分子長を有する場合には反平行型に、それぞれの分子長に大きな差がある場合には平行型となることがわかった。

(総括)

本研究では、単純なアキラルカルボン酸・光学活性第一級アミン塩がアルコール類に対する汎用的かつチューニング可能なキラルホストとして機能することを示し、X線結晶構造解析によってその分子長と不斉識別能との相関に関する知見を得た。ここで得られた知見をもとに、結晶中における分子間相互作用の解明や、より高度な機能を有する有機結晶の創製への展開が期待される。