REGULAR PAPER

有機アミン塩類に対するクラウンエーテル類のキラル
認識能：エナンチオマー標識ゲスト法を用いる
FAB マススペクトロメトリー[†]Chiral Recognition Ability of Crown Ethers toward Organic
Amine Compounds: FAB Mass Spectrometry Coupled
with the Enantiomer-Labeled Guest Method澤田 正 實^{*a)}・萩田 耕 司^{b)}・今村 浩 之^{a)}・田淵 啓 之^{b)}・淀谷 真 也^{b)}
梅田 真 記^{c)}・高井 嘉 雄^{a)}・山 田 等^{a)}・山岡 寛 史^{c)}・広瀬 敬 治^{d)}
戸 部 義 人^{d)}・田 中 壽 一^{b)}・高 橋 成 年^{a)}Masami SAWADA, Kouji HAGITA, Hiroyuki IMAMURA, Hiroyuki TABUCHI,
Shinya YODOYA, Maki UMEDA, Yoshio TAKAI, Hitoshi YAMADA,
Hiroshi YAMAOKA, Keiji HIROSE, Yoshito TOBE,
Toshikazu TANAKA, and Shigetoshi TAKAHASHI

(Received February 28, 2000; Accepted July 7, 2000)

Chiral recognition ability of crown ether hosts toward organic amine salt guests has been evaluated using the FAB mass spectrometry coupled with our enantiomer-labeled guest method for the total 97 sets of chiral host-guest complexations. The hosts include various chiral crown ethers containing a dimethoxyphenyl group (1-16) and the related derivatives (17-22) and the guests include 1-(1-naphthyl)ethylamine salt (23) and α -amino acid methyl ester salts (24-28). In the case of the α -amino ester salt guests, the chiral crown ether (1 or 2) having sterically effective phenyl substituents as chiral barriers with a less flexible backbone-structure showed relatively higher degree of chiral recognition ability among the 22 chiral host series studied. On the other hand, toward the 1-(1-naphthyl)ethylamine salt guest, the most hosts gave relatively lower chiral recognition ability except for the specific hosts (6 and 7) having certain spatial constraint toward a complexing naphthyl group.

1. はじめに

アミン類に対するエナンチオマー認識は生体関連分子の基本的特性である^{1), 2)}。近年、エナンチオマー認識能をマススペクトロメトリーで検出することに多くの努力がなされるようになってきた^{3), 4)}。たとえば、アミノ酸⁵⁾、ジペプチド⁶⁾、酒石酸アルキルエステル⁷⁾、マンデル酸^{8), 9)}、アルキルアルコール¹⁰⁾、D-マンノース¹¹⁾、クラウンエーテル^{12)~16)}、バンコマイシン¹⁷⁾、シクロデキストリン^{18), 19)}、チトクロ-

ム C²⁰⁾、フェニルカルバミルセルロース²¹⁾などによるエナンチオ選択的コンプレクセーションやエナンチオ選択的反応性の報告がその例である。

しかしながら、ほとんどの場合これらのホスト化合物のキラルゲストエナンチオマー認識能の評価は、別々のエナンチオマーゲストとのマススペクトルの比較に基づいた(いわゆる間接的方法による)、定性的評価である場合が多い。われわれは以前エナンチオマーの一方を同位体標識したラセミゲストを用いて [(EL (Enantiomer Labeled)-

[†] This paper is dedicated to the memory of the late Professor Takekiyo MATSUO.

^{*a)} 大阪大学産業科学研究所材料解析センター (〒567-0047 茨木市美穂ヶ丘 8-1)
Materials Analysis Center, The Institute of Scientific and Industrial Research, Osaka University (8-1 Mihogaoka, Ibaraki, Osaka 567-0047, Japan)

^{b)} 大阪工業大学応用化学科 (〒535-0002 大阪市旭区大宮 5-16-1)
Faculty of Engineering, Osaka Institute of Technology (16-1 Omiya 5-chome, Asahi-ku, Osaka 535-0002, Japan)

^{c)} 大阪女子大学理学部環境理学科 (〒590-0035 堺市大仙町 2-1)

Department of Environmental Sciences, Faculty of Science, Osaka Women's University (2-1 Daisen-cho, Sakai, Osaka 590-0035, Japan)

^{d)} 大阪大学大学院基礎工学研究科 (〒560-8531 豊中市待兼山町 1-3)

Graduate School of Engineering Science, Osaka University (1-3 Machikaneyama, Toyonaka, Osaka 560-8531, Japan)

ゲスト法と呼んでいる], いくつかの代表的なキラルクラウンエーテル類のキラルアミノ酸エステル認識能の程度と方向性を(いわゆる直接的方法により), FAB マススペクトロメトリー (3-ニトロベンジルアルコール(NBA) マトリックス中) で定量的に評価する方法論を開発し, 報告した^{3), 4), 15), 22)}.

本論文では, ホスト-ゲストコンプレクセーションに立脚した FAB マススペクトロメトリー (MS)/EL-ゲスト法 (FABMS/EL-ゲスト法) のさらなる応用展開を扱う. ホストにはジメトキシフェニル基を含むキラルクラウンエーテル類 (1~16) およびその関連化合物 (17~22) を選んだ. ゲストには, まず初めに, アルキルアミン塩の代表として 1-(1-ナフチル)エチルアミン塩 (23) を取り上げた. ついで, 1 級アルキル基をもつ α -アミノ酸メチルエステル塩の代表としてアラニン, メチオニン, フェニルアラニンのメチルエステル塩酸塩 (それぞれ 24, 25, 26) を, 2 級アルキル基をもつ α -アミノ酸メチルエステル塩の代表としてバリン, フェニルグリシンのメチルエステル塩酸塩 (それぞれ 27, 28) を取り上げた. 本論文はこれらのホスト-ゲストの多種類の組合せシステムにおいて, ホストが示すゲストに対するキラル認識能を FABMS/EL-ゲスト法を用いて, 簡単かつ迅速に定量評価できることを明らかにする. さらに, その評価を通じてキラル認識能に及ぼすホスト化合物の構造効果について言及する.

2. 方 法

EL-ゲスト法では, 1 枚のマススペクトル上で, ジアステレオメリックホスト-ゲストコンプレックスイオンを区別するために, 与えられたゲストの重水素同位体標識エナンチオマーを使用する. 標識体と非標識体のゲストのエナンチオマー 1:1 等モル混合物 (たとえば (R)-23:(S)-23- d_3 =1:1) を, 与えられたキラルホストとコンプレックス形成させ, ついで FAB マススペクトル測定 (NBA マト

リックス中) を行う. この方法を FABMS/EL-ゲスト法と呼んでいる. 得られたジアステレオメリックホスト-ゲストコンプレックスイオンのピーク強度比 [式 (1)] を I_R/I_{S-d_n} と称し (さらに簡略化して *IRIS* と呼ぶ), この値を求める (n は標識された重水素の数). この I_R/I_{S-d_n} 値が定量的キラル認識能の尺度となる.

$$I[(H+G_R)^+]/I[(H+G_{S-d_n})^+]=I_R/I_{S-d_n}=IRIS \quad (1)$$

この I_R/I_{S-d_n} 値は, 溶液中の平衡定数の比 (K_R/K_S) 値に近似的に等しいことがすでに明らかにされている^{3), 4), 15), 22)}.

今, (RRRR)-ホストと (R)/(S)- d_n (1/1) ゲストとの組合せ (セット No. 1) の場合に, $I_R/I_{S-d_n}=2.0$ であると任意に假定すれば, ホストのエナンチオマーである (SSSS)-ホストと同じ (R)/(S)- d_n (1/1) ゲストとの組合せ (セット No. 2) の場合では, $I_R/I_{S-d_n}=0.50$ になることはすでに報告した^{3), 4), 15), 22)}. この関係を I_R/I_{S-d_n} 値の定量的クロスキラル相関 (QCCR (Quantitative Cross Chiral Relationship)= $2.0 \times 0.50=1.00$) と呼んでいる. したがって, たとえ使用したキラルホストがシリーズ中別のエナンチオマーであっても, この QCCR を用いて換算, 比較できる. つまりセット No. 1 の I_R/I_{S-d_n} 値をセット No. 2 の I_R/I_{S-d_n} 値に簡単に変換, 比較できる.

一方, 標識体と非標識体のホストのエナンチオマー 1:1 等モル混合物 (たとえば 29:30=1:1) を与えられたキラルゲストとコンプレックス形成させ, FAB マススペクトルを測定する方法を FABMS/EL-ホスト法 (後述) と呼んでいる. 得られたジアステレオメリックホスト-ゲストコンプレックスイオンのピーク強度比が, 同様に, 定量的キラル認識能の尺度となる^{23), 24)}.

Fig. 1. A FAB mass spectrum (NBA matrix) for the complexation between host 2 and guest 23 (a 1/1 mixture of (R)-23 and (S)-23- d_3): the EL-guest method. The two peaks at m/z 788 and 791 are the corresponding diastereomeric host-guest complex ions: $(H+G_R)^+$ and $(H+G_{S-d_3})^+$ ions, respectively.

3. 結 果

3.1 1-(1-ナフチル)エチルアミン塩に対するキラル認識能

1-(1-ナフチル)エチルアミン塩に対する EL-ゲスト法を実施するにあたり、今回 (S)-エナンチオマーの重水素標識化合物、(S)-1-(1-ナフチル)エチルアミン- d_3 塩酸塩 ((S)-23- d_3) を合成し (D 化率, 93%), 利用した。

非標識体の (R)-23 と標識体の (S)-23- d_3 の 1:1 (ラセミ) 等モル混合物ゲストを作り、これと種々のホスト化合物 (1~22) との組合せにより、FABMS/EL-ゲスト法を実行し、 I_R/I_{S-d_n} 値を求めた。代表的な FAB マススペクトルを Fig. 1 に掲げ、得られた I_R/I_{S-d_n} 値を Table 1 に整理した。ここでは重水素化率の補正、および同位体存在率の補正を行った。 I_R/I_{S-d_n} 値は 0.3~1.5 を与え、ホスト-ゲストの構造組合せ変化による変化を示した。

3.2 α -アミノ酸メチルエステル塩に対するキラル認識能

α -アミノ酸メチルエステル塩に対する EL-ゲスト法を実施するにあたり、(S)-エナンチオマーの重水素標識化合物、(S)- α -アミノ酸メチルエステル- d_3 塩酸塩、5 種類を合成し、利用した。

前項 3.1 と同様にして、非標識体 (R) と標識体 (S)- d_3 の 1:1 (ラセミ) 等モル混合物ゲストを作製し、これら 5 種類のゲストと種々のホスト化合物 (1~22) との組合せにより FABMS/EL-ゲスト法を実行し、 I_R/I_{S-d_n} 値を求めた。代表的な FAB マススペクトルを Fig. 2 に掲げ、得られた I_R/I_{S-d_n} 値データを Table 1 に整理した。ここでは天然の同位体存在率の補正を行った²³⁾。ホスト-ゲストの構造組合せ変化により、 I_R/I_{S-d_n} 値は 0.2~2.2 と明らかな変化を示した。

3.3 1-(1-ナフチル)エチルアミン塩に対するキラル認識能の EL-ホスト法による検証

ホスト 2 とゲスト 23 との組合せシステムにおいて、EL-ゲスト法 ((R)-23 と (S)-23- d_3 の 1:1 混合ゲストを利用) のキラル認識能 ($I_R/I_{S-d_n} = 0.65 = 1/1.5$) の結果を検証するために、同じ組合せシステムにおいて対応する EL-ホスト法^{4), 23), 24)} を実行した (Chart 3; 29:30=1:1 ホストを利用)。(R)-23 をゲストに用いたときの FAB マススペクトルを Fig. 3 に掲げた。

ホスト 2 の EL-ゲスト法による $IRIS$ 値=0.65 は、エナンチオマー (RRRR)-ホストの場合に変換すると前述の QCCR により $IRIS$ 値=1.5=1/0.65 となる。一方、Chart 3 のホスト対を用いる EL-ホスト法による $IRIS$ 値=1.4 を与え、両者は良い一致を示した。

4. 考 察

ホスト 1~22 の中で、1-(1-ナフチル)エチルアミン塩 (23) ゲストに対するキラル認識能が比較的大きかったのは、ホスト 1, 2, 6, 7 ($IRIS$ =0.63, 0.65, 0.40, 0.29; (S)-エナンチオマーゲスト選択性) であり、ホスト 3 は $IRIS$ =

0.89 と小さかった。ジメトキシフェニル基含有クラウンエーテルの場合、ホスト 1, 2 のように置換基数が多く、かつシクロヘキシル基で柔軟性が少なくなっている場合、シクロヘキシル基の付け根のフェニル基がコンプレクセーションのクラウン平面に対してほぼ直角に立ち上がることになる。このフェニル基が構造的に強力なキラルバリアーとして働くため、比較的大きなキラル認識能を示したと考えられる¹⁵⁾。ホスト 2 とゲスト (S)-23 とのコンプレックスの CPK モデルによれば (Fig. 4a)²⁵⁾、強力なキラルバリアーのフェニル基と骨格のエチレンオキシ基のエチレン基の壁に対して、(S)-23 の方がホスト、ゲスト双方の置換基間の立体的相補性に優れた錯形成をすることが理解できる。ホスト 6 ではシクロヘキシル基に縮環したフェニル基がこのゲストに対して特徴的なキラルバリアーとなっている。さらに、ホスト 8 ではフェニル基とメチル基の二つの置換基がゲスト 23 に対して顕著なキラルバリアー性 (空間的な制約) を発揮している。

一方、 α -アミノ酸メチルエステル塩ゲストに対しては、キラル認識能は一般にさらに大きく現れた。たとえば、ホスト 1, 2 では $IRIS$ =0.5~0.2 (1/2~1/5) を示すゲストがあり、対応するホスト 3 やその他の 4 置換基ホスト 5, 6, 7, 8 に比べて、キラル認識能は高い。ホスト 1 とゲスト (S)-26 (フェニルアラニンメチルエステル塩酸塩) とのコンプレックスの予想 CPK 図を Fig. 4b²⁵⁾ に示した。この場合、(S)-アミノ酸メチルエステル塩ゲストの方が置換基間の立体的相補性に優れ、観測された (S)-エナンチオマーゲスト選択性を理解できる。ジメトキシフェニル基とエステル基との間に何らかの静電的相互作用の存在²⁶⁾ を予想させるが、現在 NMR による証明などを得るに至っていない。

ホスト 10~13 のジフェニル置換シリーズの場合は、一般にキラル認識能はそれほど大きくなく、またフェニル基上の置換基効果もほとんどない。その中ではバリンのメチルエステルゲストに対しては、キラル認識能は比較的大きく現れている。これらの場合は、ホスト骨格に柔軟性があり、フェニル置換基がリング外に開くように配置でき、キラルバリアー性が下がるためと考えられる。したがって、キラル認識能を上げるためには、ジメトキシフェニル系では、置換基数を増やし、かつ一つの置換基をキラルバリアーとして有効に働きうるよう固定する工夫が重要である。

ホスト 10 のジメトキシフェニル基をホスト 17 のモノメトキシフェニル基に変えても $IRIS$ 値にはほとんど変化は見られない。ホスト 10 とホスト 14 の比較から、酸素原子一つを炭素原子に置き換えるとキラル認識能は明らかに減少するので、クラウン骨格内の酸素原子の寄与の重要性が理解できる。窒素原子が入ったアザクラウンの場合、ホスト 16 では全くピークが検出できなくなる (ホスト 15 では極端にピークが小さくなる)。ホストのプロトン化イオンが大きく現れ、本法はアザクラウンのキラル認識能検出法としては利用できない。

Table 1. $I_R/I_{S_{d_3}}$ Values^{a)}

Host	Guest						
	1-NEA ⁺ 23	AlaOMe ⁺ 24	MetOMe ⁻ 25	PheOMe ⁺ 26	ValOMe ⁺ 27	PglyOMe ⁺ 28	Other
1	0.63	0.51		0.38±0.01 (n=3)	0.50	1.25
2	0.65	0.26	0.22	0.22	0.20	0.91
3	0.89		0.66±0.01 (n=2)	0.52±0 (n=2)		0.50±0.04 (n=4)
4	1.2	1.58	1.56	1.90	~3	1.98±0.08 (n=5)
5	0.76	1.13	1.19	1.15	1.35	1.17	1.07 (TryOMe ⁺)
6	0.40	1.20		1.24	0.95	0.79
7	0.29	0.93	1.09	0.60		0.99
8	0.95	0.90	0.90	0.83		1.26	

Table 1. Continued
 $I_R/I_{S,d_3}$ Values^a

0.94				<i>ca.</i> 1.0	<i>ca.</i> 0.9	<i>ca.</i> 1.0
1.54	0.63	0.56	0.63	0.46	0.78
0.72			0.61	0.96	0.78
0.64		0.57	0.61	0.47	0.79
1.47	0.65	0.57	0.64	0.50	0.81
0.93	0.86	0.90	0.90	0.90	1.17
<i>ca.</i> 1.1				<i>ca.</i> 1.0
ND				ND		

Table 1. Continued
 $I_R/I_{S,d_3}$ Values^a

0.68	0.59	0.97	0.77
1.23	0.96			1.20 (LeuOMe ⁻)
ca. 0.9
ca. 1.0	ca. 1.0	ca. 1.0	ca. 0.9
1.17	0.75	0.71 (PheOEt ⁻)	0.85	0.54	0.81 (IleOMe ⁻)
0.98	2.22 (AlaOiPr ⁺)				

Lehn のホスト 18 は $IRIS$ 値は一般に小さいが、ロイシンメチルエステル塩酸塩 (LeuOMe⁻) で $IRIS=1.2$ と (*R*)-エナンチオマーゲスト選択性を示し、Kuhn らの対応するキャピラリー電気泳動の結果 ((*R*)-ゲスト選択性)²⁷⁾ と一致した。Cram のホスト 19 は NBA マトリックスに十分溶けず、正確なデータは得られなかった。したがって、豊富な溶液中のデータ²⁸⁾ との対比は困難であった。非環状キラルジオールホスト 20 はキラル認識能を示さなかったが、モネンシン 21 の場合、選択性の方向は電極法の報告結果²⁹⁾ と一致した。非環状糖ホスト 22 はゲスト 23 に対しては全く無力であった。しかし、ゲスト 24 の α -アミノ酸イソプロピルエステルについては明確な (*R*)-エナンチオマーゲスト選択性を示した。

5. 実験

5.1 キラルホスト

ホスト 5, 9, 20 は今回、新しく合成して使用した。ホスト 1³⁰⁾, 2^{31), 32)}, 3³³⁾, 4³³⁾, 6³⁴⁾, 7^{35), 36)}, 8^{35), 36)}, 10^{37), 38)}, 11³⁰⁾, 12³⁰⁾, 13³⁹⁾, 14³⁰⁾, 15³⁰⁾, 16³⁰⁾, 17³⁰⁾, 19²⁸⁾ はすでに合成され、発表されたものを使用した。ホスト 18, 21 は市販品 (それぞれ Fluka, Calbiochem) のままを使用し、22³⁹⁾ は市販品 (Wako) を完全メチル化⁴⁰⁾ して使用した。

5.1.1 ホスト 5 の合成 光学的に純粋な (1*R*, 2*R*)-1,2-シクロオクタンジオール ((株)環境科学センター) を不斉源とし、これとジブチルスズオキシドとのコンプレックスを、2,6-ビス(プロモメチル)ハイドロキノンジメチルエーテルと 1,1,2,2-テトラクロロエタン中で還流したのち、

Fig. 2. A FAB mass spectrum (NBA matrix) for the complexation between host 1 and guest 26 (a 1/1 mixture of (*R*)-26 and (*S*)-26-*d*₃): the EL-guest method. The two peaks at *m/z* 852 and 855 are the corresponding diastereomeric host-guest complex ions: (*H*+*G_R*)⁺ and (*H*+*G_{S-d3}*)⁺ ions, respectively.

Chart 1.

Chart 3.

Chart 2.

加水分解して、2,6-ビス[(1*R*, 2*R*)-2-ヒドロキシシクロオクチル]-1-オキシメチル]ハイドロキノンジメチルエーテル（ジオール）を油状物として得た。このジオールを不活性ガス雰囲気中で水素化ナトリウムおよびジエチレングリコール-*p*-ジトシラートとテトラヒドロフラン中でホフマン化カリウム存在下に高度希釈条件下で還流し、キラルクラウンエーテル (*R, R, R, R* 体), ホスト 5 を得た。粗生成物はそれぞれシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製した。

5.1.2 ホスト 9 およびホスト 20 の合成 光学的に純粋な (*R*)-1,1'-ビ-2-ナフトール (Aldrich) を不斉源とし、これとジブチルスズオキシサイドとのコンプレックスを、2,6-ビス(プロモメチル)ハイドロキノンジメチルエーテルと1,1,2,2-テトラクロロエタン中で還流したのち加水分解し、粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して、(*R, R*)-ビスナフチルジオール、ホスト 20 を得た。

ホスト 20 を不活性ガス雰囲気中で水素化ナトリウムおよびジエチレングリコール-*p*-ジトシラートとテトラヒドロフラン中でホフマン化カリウム存在下に高度希釈条件下で還流し、粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製することによりキラルクラウンエーテル (*R, R* 体), ホスト 9⁴¹⁾ を得た。

5.2 キラルゲスト

5.2.1 ゲスト (*S*)-23-*d*₃ 塩酸塩の合成 アセトナフトン (東京化成) を原料にして Fig. 5 に従って (*S*)-23-*d*₃ 塩酸塩を合成した。アセトナフトンのアセチルメチル基の重水素化は、Fig. 5 のステップ (i) を 4 回繰り返して、重水素化率 93% の 31 を得た。H-D 交換を防ぐために重水素化した各試薬を用い、31 をオキシム化して 32 を得た。これをウィリアムソン合成によりメチル化して 33 を得た。これを文献記載の方法により不斉還元を行い⁴²⁾、光学純度 (*S*)-70% の 34 を得た (ステップ (iv))。得られたアミンの光学純度を上げるために、*L*-酒石酸を用いる優先結晶法により光学純度を高め⁴³⁾、最終的に、重水素化率 93%、光学純度 100% のアミンとし ((-)-マンデル酸塩の ¹H-NMR スペクトルから光学純度約 100% と決定した)、このアミンを塩酸塩化して最終のゲスト (*S*)-23-*d*₃ 塩酸塩を得た。

非標識ゲスト (*R*)-23 は市販の (*R*)-1-(1-ナフチル)エチルアミン (東京化成, [α]_D²⁰ +55 (*c*=2, EtOH)) を塩酸塩とし、再結晶 (AcOEt/MeOH 溶媒) 後、使用した。

5.2.2 α -アミノ酸メチルエステル塩酸塩の合成 (*S*)-エ

Fig. 3. A FAB mass spectrum (NBA matrix) for the complexation between guest (*R*)-23 and a 1/1 mixture of host 29 and host 30: the EL-host method. The two peaks as m/z 788 and 794 are the corresponding diastereomeric host-guest complex ions: $(H_{RRRR}+G_R)^+$ and $(H_{SSSS-d_6}+G_R)^+$ ions, respectively.

Fig. 4. Estimated complex ion structures by CPK drawings: all hydrogen atoms are omitted. a: host 2 and guest (*S*)-23, b: host 1 and guest (*S*)-26.

ナンチオマーの重水素標識体は、市販の (*S*)- α -アミノ酸を常法²²⁾により CD_3OD (日本酸素, 99.8% atom%D) でメチルエステルとし、塩酸塩にして使用した。非標識体の (*R*)-エナンチオマーは市販品 (Sigma, Aldrich) を使用した。

5.3 試料の調整と FAB マススペクトル

マススペクトロメーターには JEOL DX300 および M600 を使用し、既報の標準条件下²²⁾ で測定した。FAB マススペクトル用サンプル溶液は、マイクロシリンジを用いて、最終的には三つの溶液を混合することにより作製した。その溶液をバイブレーターでよく攪拌し、一夜放置後、1 μL をプローブに塗布して測定した。

5.3.1 1-(1-ナフチル) エチルアミン塩ゲストの場合

(1) ホストの 0.05 mol/L クロロホルム溶液 2.5 μL , (2) それぞれ 0.300 mol/L のメタノール溶液の (*R*)-23 と (*S*)-23- d_3 とを 1:1 混合して作った溶液の 2.5 μL , および (3) マトリックス NBA の 15 μL , を混合して調整した。MeOH および $CHCl_3$ 溶媒のイオン源内での蒸発後の NBA 中の濃度に換算すると, $[H]=0.00833$ mol/L, $[G_R]=[G_{S-d_3}]=0.025$ mol/L となる。1:1 等モル濃度に調整したゲスト濃度の等価性は、アキラルクラウンホスト (18 ク

ラウン 6) を用いて $I_R/I_{S-d_3}=1.00\pm0.03$ (補正後) 以内が得られるかどうかで確認した。

M600 スペクトロメーターを用い、10~40 スキャン ($n=30$) の平均スペクトル (たとえば FAB マススペクトル Fig. 1) から I_R/I_{S-d_3} 値を求め、重水素化率、天然同位体存在比率を補正した (Table 1)。

重水素化率の補正は次のように行った。観測されたジアステレオマーホスト-ゲストコンプレックスイオン周辺の 4 本のピーク強度 ($I_R^{obs}, I_{S-2}^{obs}, I_{S-1}^{obs}, I_S^{obs}$) を基にして、常法の I_R に起因する天然同位体補正を行った後の I_{S-2}', I_{S-1}', I_S' (それぞれ, d_1, d_2, d_3 ラベル化ゲストとホストとのコンプレックスのピーク強度に対応する) のピーク強度の和を用いて, (4) 式により補正した。

$$(I_R/I_{S-d_3})^{corr} = I_R^{obs} / (I_{S-2}' + I_{S-1}' + I_S') \quad (4)$$

5.3.2 α -アミノ酸メチルエステルゲストの場合 (1) ホストの 0.200 mol/L クロロホルム溶液 5 μL , (2) それぞれのエナンチオマーの 1.33 mol/L メタノール溶液を 1:1 混合して作製したゲストのメタノール溶液 5 μL , および (3) マトリックス NBA の 15 μL を混合して調整した。MeOH および $CHCl_3$ 溶液のイオン源内での蒸発後の NBA 中の濃度に換算すると, $[H]=0.0667$ mol/L, $[G_R]=[G_{S-d_3}]=0.222$ mol/L となる。ゲストの 1:1 等価性はここでも 18C6 ホストを用いて, $I_R/I_{S-d_3}=1.00\pm0.03$ 以内であることを確認した。

M600 スペクトロメーターを用い、10~40 スキャンまでの 5 スキャンごとの $n=7$ の I_R/I_{S-d_3} 値を平均して使用した。また DX300 スペクトロメーターの場合は、10~40 スキャンまでの 10 スキャンごとの $n=4$ の I_R/I_{S-d_3} 値を平均して使用した (たとえば, FAB マススペクトル, Fig. 2)。ホスト 1 とゲスト 26 の場合, SX102 スペクトロメーターでも測定し, I_R/I_{S-d_3} 値の再現性を確認した。すべての場合、天然同位体存在率の補正を行った (Table 1)。

Fig. 5. Synthetic route, reagents and conditions: (i) NaOH, D₂O, DME, 90°C; (ii) ND₂OD·DCl, pyridine, CH₃OD, 65°C; (iii) NaH, CH₃I, DMF; (iv) ZrCl₄, NaBH₄, (S)-valinol, THF; (v) (1) 1-tartaric acid, CH₃OH, 60°C; (2) NH₃ aq.

5.3.3 EL-ホスト法の場合 実験の詳細は既報の方法^{24), 44)}に従った。ここでの溶媒蒸発後の濃度は、 $[H_{RRRR}] = [H_{SSSS-d_6}] = 0.005$ mol/L, $[G_R] = 0.005$ mol/Lであった。ホストの1:1濃度等価性は、アキラルゲスト(グリシンメチルエステル塩酸塩)を用いて、 $I_R/I_{S-d_n} = 1.00 \pm 0.03$ 以内であることを確認した。

M600 スペクトロメーターを用い15~45 スキャンの $n=30$ の平均スペクトルを利用した。ピーク間隔は6マス単位あるので、天然同位体存在補正は行わなかった。

6. ま と め

キラルク라운エーテルホスト(ホスト1~22)のキラルゲスト(23~28)に対するキラル認識能をEL-ゲスト法を用いるFABマスマスペクトロメトリーで定量的に評価できた。1-(1-ナフチル)エチルアミン塩ゲスト(23)や α -アミノ酸メチルエステル塩ゲスト(24~28)に対しては、キラルク라운エーテルホスト側の構造要素の検討から、クラウンホスト側の置換基の柔軟性をなくし、置換基がキラルバリアーとして有効に働くよう固定すれば、高度なキラル認識能が得られることが明らかになった。97セットの組合せのキラルホスト-キラルゲスト相互作用(キラル認識相互作用)の有無や程度や方向性が、FABMS/EL-ゲスト法で簡単に、直接的に評価できることが示された。

謝 辞 研究の進展を暖かく見守り、終始激励していただいた大阪大学産業科学研究所の兼田隆弘助教授、植田育男教授、坂田祥光教授に深く感謝致します。また、SX102 スペクトロメーターで快く測定していただいた安達 廣氏(阪大院理)に感謝致します。

文 献

- X. X. Zhang, J. S. Bradshaw, and R. M. Izatt, *Chem. Rev.*, **97**, 3313 (1997).
- M. V. Rekharsky and Y. Inoue, *Chem. Rev.*, **98**, 1875 (1998).
- M. Sawada, *Mass Spectrom. Rev.*, **16**, 73 (1997).
- M. Sawada, *J. Mass Spectrom. Soc. Jpn.*, **45**, 439 (1997).
- K. Vékey and G. Czira, *Anal. Chem.*, **69**, 1700 (1997).
- E. H. Gur, L. J. Koning, and N. M. M. Nibbering, *J. Mass Spectrom.*, **31**, 325 (1996).
- F. J. Winkler, R. Medina, J. Winkler, and H. Krause, *J. Mass Spectrom.*, **32**, 1072 (1997).
- J. Martens, S. Lubben, and W. Schwarting, *Z. Naturforsch.*, **46b**, 320 (1991).
- K. Okamura, Y. Sumida, Y. Fujiwara, S. Terada, H. Kim, and K. Hashimoto, *J. Mass Spectrom. Soc. Jpn.*, **43**, 97 (1995).
- S. Piccirillo, C. Bosman, D. Toja, A. Giardini-Guidoni, M. Pierini, A. Troiani, and M. Speranza, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **36**, 1729 (1997).
- P. Krishna, S. Prabhakar, M. Manoharan, E. D. Jemmis, and M. Vairamani, *Chem. Commun.*, 1215 (1999).
- G. Pocsfalvi, M. Lipták, P. Huszthy, J. S. Bradshaw, R. M. Izatt, and K. Vékey, *Anal. Chem.*, **68**, 792 (1996).
- A. Dobó, M. Lipták, P. Huszthy, and K. Vékey, *Rapid Commun. Mass Spectrom.*, **11**, 889 (1997).
- D. V. Dearden, C. Dejsupa, Y. Liang, J. S. Bradshaw, and R. M. Izatt, *J. Am. Chem. Soc.*, **119**, 353 (1997).
- M. Sawada, Y. Takai, H. Yamada, J. Nishida, T. Kaneda, R. Arakawa, M. Okamoto, K. Hirose, T. Tanaka, and K. Naemura, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, 701 (1998).
- M. Sawada, M. Harada, Y. Takai, K. Nakano, M. Kuroda, and R. Arakawa, *J. Mass Spectrom. Soc. Jpn.*, **48**, 141 (2000).
- T. Staroske, A. J. R. Heck, P. J. Derrick, and D. H. Williams, *J. Mass Spectrom. Soc. Jpn.*, **46**, 69 (1998).
- J. Ramirez, F. He, and C. B. Lebrilla, *J. Am. Chem. Soc.*, **120**, 7387 (1998).
- M. Sawada, M. Shizuma, Y. Takai, H. Adachi, T. Takeda, and T. Uchiyama, *Chem. Commun.*, 1453 (1998).
- E. Camara, M. K. Green, S. G. Penn, and C. B. Lebrilla, *J. Am. Chem. Soc.*, **118**, 8751 (1996).
- K. Matsumoto, C. Yamamoto, E. Yashima, and Y. Okamoto, *Anal. Commun.*, **35**, 63 (1998).
- M. Sawada, Y. Takai, H. Yamada, S. Hirayama, T. Kaneda, T. Tanaka, K. Kamada, T. Mizooku, S. Take-

- uchi, K. Ueno, K. Hirose, Y. Tobe, and K. Naemura, *J. Am. Chem. Soc.*, **117**, 7726 (1995).
- 23) M. Sawada, H. Yamaoka, Y. Takai, Y. Kawai, H. Yamada, T. Azuma, T. Fujioka, and T. Tanaka, *Chem. Commun.*, 1569 (1998).
- 24) M. Sawada, H. Yamaoka, Y. Takai, Y. Kawai, H. Yamada, T. Azuma, T. Fujioka, and T. Takana, *Int. J. Mass Spectrom.*, **193**, 123 (1999).
- 25) Insight 2 and Chem 3D softwares were used for CPK-drawings.
- 26) K. N. Houk, S. Menzer, S. P. Newton, F. M. Raymo, J. F. Stoddart, and D. J. Williams, *J. Am. Chem. Soc.*, **121**, 1479 (1999).
- 27) R. Kuhn, F. Erni, T. Bereuter, and J. Häusler, *Anal. Chem.*, **64**, 2815 (1992).
- 28) E. P. Kyba, J. M. Timko, L. J. Kaplan, F. de Jong, G. W. Gokel, and D. J. Cram, *J. Am. Chem. Soc.*, **100**, 4555 (1978).
- 29) H. Tsukube and H. Sohmiya, *J. Org. Chem.*, **56**, 875 (1991).
- 30) K. Hirose, Y. Tobe *et al.*, unpublished.
- 31) K. Naemura, S. Takeuchi, K. Hirose, Y. Tobe, T. Kaneda, and Y. Sakata, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 213 (1995).
- 32) K. Naemura, K. Ueno, S. Takeuchi, K. Hirose, Y. Tobe, T. Kaneda, and Y. Sakata, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 383 (1996).
- 33) T. Kaneda, K. Hirose, and S. Misumi, *J. Am. Chem. Soc.*, **111**, 742 (1989).
- 34) K. Naemura, T. Watanabe, K. Hirose, and Y. Tobe, *Tetrahedron Assym.*, **8**, 2585 (1997).
- 35) K. Naemura, K. Ogasahara, K. Hirose, and Y. Tobe, *Tetrahedron Assym.*, **8**, 19 (1997).
- 36) K. Ogasahara, K. Hirose, Y. Tobe, and K. Naemura, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 3227 (1997).
- 37) K. Naemura, J. Fuji, K. Ogasahara, K. Hirose, and Y. Tobe, *Chem. Commun.*, 2749 (1996).
- 38) K. Naemura, K. Nishioka, K. Ogasahara, Y. Nishikawa, K. Hirose, and Y. Tobe, *Tetrahedron Assym.*, **9**, 563 (1998).
- 39) M. Shizuma, H. Adachi, M. Kawamura, Y. Takai, T. Takeda, and M. Sawada, unpublished.
- 40) Y. Takai, Y. Okumura, T. Tanaka, M. Sawada, S. Takahashi, M. Shiro, M. Kawamura, and T. Uchiyama, *J. Org. Chem.*, **59**, 2967 (1994).
- 41) K. Yamamoto, K. Isoue, Y. Sakata, and T. Kaneda, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 791 (1992).
- 42) S. Itsuno, M. Nakano, K. Miyazaki, H. Masuda, and K. Ito, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 2039 (1985).
- 43) US. Patent 2,545,996 (1961).
- 44) M. Sawada, H. Yamaoka, Y. Takai, Y. Kawai, H. Yamada, T. Azuma, T. Fujioka, and T. Tanaka, *Chem. Commun.*, 1569 (1998).

Keywords: Chiral recognition, Host-guest complex, Deuterium labeling, Chiral crown ether, FAB mass spectrometry