

令和元年6月21日現在

機関番号：32660

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2016～2018

課題番号：16K05692

研究課題名(和文) 円偏光および水晶によるストレッカーアミノ酸合成前駆体の不斉発生と増幅・増殖

研究課題名(英文) Spontaneous formation, amplification and multiplication of enantioenriched aminonitriles by using circularly polarized light and quartz as origins of chirality

研究代表者

川崎 常臣 (Kawasaki, Tsuneomi)

東京理科大学・理学部第一部応用化学学科・准教授

研究者番号：40385513

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,700,000円

研究成果の概要(和文)：自然分晶するアミノニトリルが顕著に脱ラセミ化する不斉増幅(約0.05% eeから>99.5% eeまで)と高エナンチオ選択的の反応晶析(>99.5% ee)を見出し、キラルアミノ酸の自発的絶対不斉ストレッカー合成を明らかにした。さらに、キラルアミノ酸を不斉源とするストレッカー反応、引き続き不斉発生と増幅によって、アミノ酸が自身の合成中間体を不斉誘導する自己複製プロセスを見出した。また、中間体イミンの単結晶表面における分子配向を起源とするエナンチオ選択的シアン化水素付加反応、およびキラルアミンを用い顕著なキラリティーの向上を伴う立体選択的ストレッカー合成を報告した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

アミノ酸に代表される生体関連化合物のホモキラリティーは、生命の起源とも関連する未解決の謎であり、多くの興味を集めている。本研究により、提唱される前生物的生成機構(ストレッカー合成)によってキラルアミノ酸が不斉増幅・増殖を伴いながら不斉自己複製する反応を明らかにした。また、中間体イミンの単結晶表面で分子配向を起源とするエナンチオ選択的シアン化水素付加反応を見出した。これまでに考えられてきたアミノ酸生成機構に不斉発生と増幅・増殖の概念を新たに導入した本結果は、アミノ酸ホモキラリティーの起源を検証する上で意義深い。

研究成果の概要(英文)：Significant amplification of ee from ca. 0.05% ee to >99.5% ee and highly enantioselective reactive crystallization was found in the Strecker-type reaction forming aminonitriles in solid-state. Based on this observation, asymmetric Strecker-type synthesis was realized, in which L- and D-amino acids enantioselectively induced the formation and amplification of their own chiral intermediates L- and D-aminonitriles, respectively. Thus, highly enantioenriched amino acids with the same structure and the same absolute configuration as that of the original compounds could be replicatively produced. Furthermore, an enantiotopic crystal surface of an achiral imine acted as an origin of chirality for the enantioselective formation of aminonitriles by the addition of HCN, therefore, a large amount of near enantiopure amino acids, with the L- and D-handedness corresponding to the molecular orientation of the imine, could be synthesized.

研究分野：不斉合成

キーワード：ストレッカー合成 不斉増幅 エナンチオ選択的合成 不斉の起源 アミノ酸 アミノニトリル 自己複製

## 様式 C-19、F-19-1、Z-19、CK-19 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

生体を構成する基本単位であるアミノ酸は、代表的なキラル生体関連化合物であり、あらゆる生命が共通してL型を利用している。この現象(ホモキラリティー)は、生命の起源と密接に関連する重要な研究課題であることから、分子不斉の発見以降、多くの研究者の興味を集めてきた。

これまで、アミノ酸や糖類に見られるホモキラリティーは、不斉増幅を伴う不斉自己触媒反応によって構築されたと考えられてきた。1995年に実際の有機合成反応として初めて報告され、不斉の起源研究へと展開されている。また、自発的絶対不斉合成との関連から、鏡像体過剰率の統計的揺らぎが不斉の起源として作用した可能性が指摘された。結晶化による不斉発生に関しては、キラル第4級アンモニウム塩を用いた先駆的研究以降、キラル対称性の破れ、自発的優先晶出、優先富化などの報告がある。

不斉増幅現象が、アミノ酸触媒による不斉アルドール反応において見出され、糖類を生成する前生物的反応プロセスとして関連研究が展開されている。近年、鏡像結晶の固体状態における不斉増幅が報告され、中心不斉をもつキラル有機化合物へと展開された。また、円偏光を不斉源としたアミノ酸の不斉光分解反応が知られている。さらに、物理的キラル要因として磁場や攪拌方向が指摘され、検証実験が報告された。水晶などのキラル無機結晶(鉱物)、アキラル化合物のキラル結晶を基質とする立体選択的反応が報告された。隕石中に含まれるアミノ酸の鏡像体過剰率の偏りや、同位体不斉などが不斉の起源として知られている。さらに、アキラル結晶のエナンチオトピック面における不斉酸化反応、還元反応、アルキル化反応が報告されている。

アミノ酸とキラリティーの起源とを中間体 $\alpha$ -アミノニトリルを生成するストレッカー反応によって関連づける研究は、我々の知る限りこれまでに報告されていない。したがって、 $\alpha$ -アミノ酸自体が自己を誘導するストレッカープロセスに加え、キラリティーの存在しない環境下でのアミノ酸絶対不斉合成、さらには提唱される不斉の起源が誘起する反応プロセスの実現は、極めて先導的で独創的な研究である。

### 2. 研究の目的

前生物的環境下でのアミノ酸生成(ストレッカー合成)とキラリティーの起源とを結びつけることを目的とした。すなわち、アミノ酸と提唱される不斉の起源とを前駆体 $\alpha$ -アミノニトリルを生成するストレッカー反応によって関連づけ、 $\alpha$ -アミノ酸自体が自身の合成中間体を不斉誘導するストレッカープロセスに加え、キラリティーの存在しない環境下でのアミノ酸の自発的絶対不斉合成を研究目的とした。さらには、アキラル中間体の2次元分子配向や円偏光、水晶など提唱される不斉の起源が誘起するエナンチオ選択的反応プロセスの実現を目指した。

### 3. 研究の方法

(1) コングロメレートを形成するアミノニトリルの懸濁液(低鏡像体過剰率)を調製し、懸濁固体の鏡像体過剰率の増幅をおこなった。溶液中にシアン化水素の脱離/付加、さらには $\alpha$ 水素の脱プロトン化/プロトン化の平衡を導入し、優先晶出の原理による脱ラセミ化について検討した。さらに、エナンチオ選択的反応晶析をおこなった。すなわち、高鏡像体過剰率のアミノニトリルの懸濁液にシアン化水素、アルデヒド、アミンを順次投入し、ストレッカー反応を進行させつつ、懸濁固体を増殖させるものである。溶液中に速やかなエピメリ化機構を導入することによって高鏡像体過剰率を保ちつつアミノニトリルが析出するプロセスを検証した。

(2) L型ないしはD型アミノ酸存在下で、シアン化水素、アルデヒド、アミンのストレッカー反応をおこない、得られたアミノニトリルの懸濁液をアミノ酸存在下でそのまま前述の不斉増幅サイクルに付した。生成するアミノニトリルの分子不斉とアミノ酸の分子不斉の立体相関性を検証した。さらに、低鏡像体過剰率のアミノ酸を用いた実験を実施し、不斉増幅を伴いつつ不斉増殖する反応を検証した。

(3) ストレッカー合成のアキラル中間体イミンの単結晶を合成し、表裏のエナンチオトピック面を確定した。反応面以外を被覆して、一方のエナンチオトピック面でシアン化水素付加反応を実施し、得られたアミノニトリルの不斉増幅をおこなった。明確な鏡像体過剰率を持つアミノニトリルを合成し、その絶対配置とエナンチオトピック面の分子配向との立体相関性を検証した。

(4) 2-メチルベンズヒドリルアミンを不斉合成し、種々のアルデヒドから対応するアミノニトリル(固体)を調製した。析出当初は、低ジアステレオマー過剰率であり、溶液中にエピメリ化機構を導入して懸濁固体のキラリティーの向上を目指した。

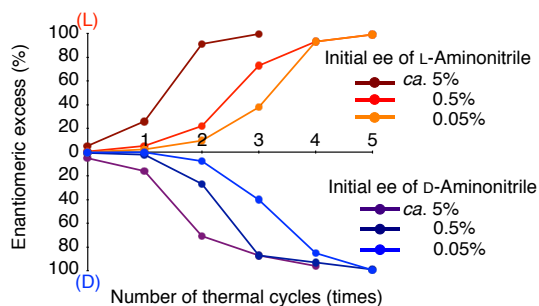
(5) アキラルな3成分ストレッカー反応をおこない、生成するアミノニトリルのラセミコングロメレート懸濁液に232 nmの左右の円偏光照射下を実施した。その後前述の不斉発生・増幅法を適用し、明確な鏡像体過剰率を持ったアミノニトリルを生成した。円偏光のキラリティー(左右)とアミノニトリルの絶対配置との立体相関性を検証した。

(6) シアン化水素、パラトルアルデヒド、ベンズヒドリルアミンの三成分ストレッカー反応を、左右の水晶存在下それぞれおこない、析出するアミノニトリルの不斉増幅・増殖を実施した。系中に投入した水晶の左右と生成するアミノニトリルの絶対配置との立体相関性を検証した。

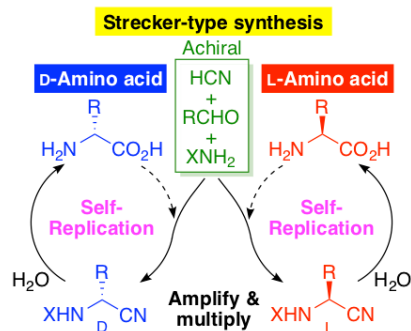
#### 4. 研究成果

(1) シアン化水素付加段階の可逆性を利用した増幅プロセスを明らかにし、加熱と冷却を繰り返す温度サイクルによって極めて高効率に不斉増幅を実現できることを明らかにした。すなわち、約 0.05% ee に調製したアミノニトリルであっても、溶液中にラセミ化機構を導入し、懸濁液を温度サイクルに付すことによって >99.5 ee 以上にまで固体の鏡像体過剰率を向上することができた。さらには、不斉源を用いることなく調製したラセミコングロメレートをも不斉発生を伴って増幅可能であった。ラセミ体における統計的なエナンチオマー過剰率の偏りをも検出可能な増幅プロセスを実現した。また、本反応は水を溶媒とするストレッカー合成が可能であり、不斉発生・増幅を伴ってアミノ酸合成キラル中間体アミノニトリルを統計的確率に従って合成することができる。すなわち、水中でのアミノ酸の

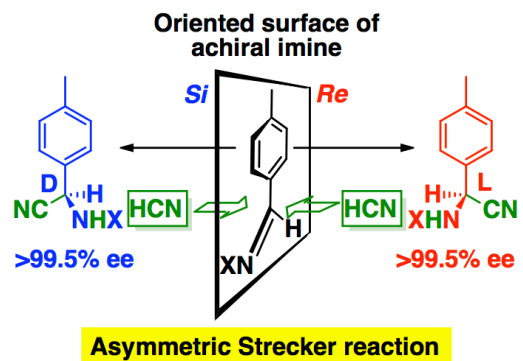
さらに、高鏡像体過剰率のアミノ酸を大量に入手する目的で、アミノニトリルの不斉増幅プロセスを検討した。すなわち、キラルアミノニトリルを種結晶として用いるエナンチオ選択的の反応晶析を実施し、極めて高い鏡像体過剰率 (>99.5% ee) を保ちつつアミノニトリルを増殖することができ、濾過するのみで高純度のアミノ酸合成中間体を合成することができた。



(2)  $\alpha$ -パラトルリルグリシンを不斉源として用いる、エナンチオ選択的なアミノニトリル生成反応を行った。その結果、L- $\alpha$ -パラトルリルグリシン存在下でパラトルアルデヒド、ベンズヒドリルアミン、シアン化水素を反応させると L- $\alpha$ -アミノニトリルが析出し、D-アミノ酸存在下では、D-アミノニトリルが高い鏡像体過剰率で得られることを、アミノニトリル結晶の不斉増幅と組み合わせることにより明らかにした。得られた  $\alpha$ -アミノニトリルを加水分解すると、鏡像体過剰率を損なうことなく不斉源と同一構造・同一絶対配置のアミノ酸が得られることから  $\alpha$ -アミノ酸の不斉自己複製を達成した。さらに、同原理に基づいて  $\alpha$ -オルトトルリルグリシンおよび  $\alpha$ -(1-ナフチル)グリシンの不斉自己複製を達成した。ストレッカー反応において、 $\alpha$ -アミノ酸を不斉源に用いてキラル前駆体  $\alpha$ -アミノニトリルをエナンチオ選択的に得た初の例である。アミノ酸自体がキラル中間体アミノニトリルのエナンチオ選択的生成を制御可能な化学プロセスであり、アミノ酸と同一分子不斉の固体アミノニトリルが不斉発生・増幅を伴って得られることから、加水分解と組み合わせることによりキラル  $\alpha$ -アミノ酸の不斉自己複製プロセスと言える。

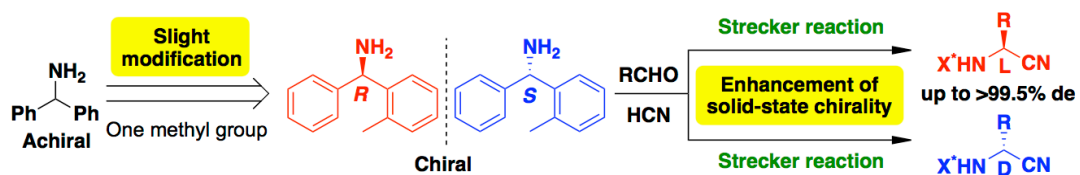


(3) アキラル化合物が形成する単結晶のエナンチオトピック面は、不斉の起源の一つとして考えられている。アキラルイミン 1 が形成する単結晶のエナンチオトピック面において不斉ストレッカー反応を実現した。生成するアミノニトリルの不斉増幅・不斉増殖と組み合わせることにより、イミンの分子配向に相関した絶対配置を持つ L および D-アミノニトリルを高鏡像体過剰率で合成し、加水分解によって対応する光学活性アミノ酸へと誘導可能であった。アキラルイミンの二次元分子配向と、高鏡像体過剰率のアミノ酸とを前生物的アミノ酸生成機構 (ストレッカー反応) によって直接関連づけることに成功した本結果は、機構内部に新たに不斉の起源を見出すものであり、アミノ酸ホモキラリティーの起源を検証する上で意義深い。



(4) エナンチオトピックなフェニル基の一方にメチル基を導入した 2-メチルベンズヒドリルアミン 1 を用いて、シアン化水素、ベンズアルデヒドとのストレッカー反応を行なったところ、アミノニトリルが析出した。この反応混合物をさらに攪拌することによって、著しく固相のキラリティーが向上・改善することを見出し、濾別することによって最終的に >99.5% de 以上のア

ミノニトリルを収率 85%で得た。フェニル基とオルトトリル基のメチル基1つ分の違いからもたらされるキラリティーによって、高立体選択的にアミノ酸合成中間体アミノニトリルを生成することに成功した。種々の芳香族アルデヒドおよびアラニンの不斉合成に適用可能であることを明らかにした。



(6) イミンへのシアン化水素付加反応を水晶 (SiO<sub>2</sub>) 存在下で実施したところ、付加反応が促進されて速やかにアミノニトリルを与えることを見出した。水晶表面でイミンが活性化されてシアン化水素が付加したものと想定される。水晶はキラル無機結晶であり、結晶表面もキラルであることから、結晶表面に関連したエナンチオ選択性の発現が期待される。

## 5. 主な発表論文等

[雑誌論文] (計 14 件)

① Self-replication of chiral  $\alpha$ -amino acids in Strecker-type synthesis via asymmetric induction and amplification of their own chiral intermediate  $\alpha$ -aminonitriles. Shohei Aiba, Yudai Tanaka, Yuji Tokunaga, Tsuneomi Kawasaki, Bulletin of the Chemical Society of Japan, 2019. DOI: 10.1246/bcsj.20190116 査読有り.

② Absolute asymmetric Strecker synthesis in a mixed aqueous media: Reliable access to enantioenriched  $\alpha$ -aminonitrile. Shinobu Miyagawa, Shohei Aiba, Hajime Kawamoto, Yuji Tokunaga, Tsuneomi Kawasaki, Organic & Biomolecular Chemistry, 2019, Vol. 17(Issue 5), pp. 1238-1244. DOI: 10.1039/C8OB03092H 査読有り.

③ Highly stereoselective Strecker synthesis induced by the slight modification of benzhydramine from achiral to chiral. Naoya Takamatsu, Shohei Aiba, Takuya Yamada, Yuji Tokunaga, Tsuneomi Kawasaki, Chemistry - A European Journal, 2018, Vol. 24(Issue 6), pp. 1304-1310. DOI: 10.1002/chem.201704033 査読有り. Picked up as Cover Picture (pp. 1218), DOI: 10.1002/chem.201705072.

④ Asymmetric Strecker reaction arising from the molecular orientation of an achiral imine at the single-crystal face: Enantioenriched L- and D-amino acids. Shinobu Miyagawa, Koji Yoshimura, Yusuke Yamazaki, Naoya Takamatsu, Tetsuya Kuraishi, Shohei Aiba, Yuji Tokunaga, Tsuneomi Kawasaki, Angewandte Chemie, 2017, Vol. 129(Issue 4), pp. 1075-1078. DOI: 10.1002/ange.201611128. Angewandte Chemie International Edition, 2017, Vol. 56(Issue 4), pp. 1055-1058. DOI: 10.1002/anie.201611128 査読有り.

⑤ Replication of  $\alpha$ -amino acids via Strecker synthesis with amplification and multiplication of chiral intermediate aminonitriles. Shohei Aiba, Naoya Takamatsu, Taichiro Sasai, Yuji Tokunaga, Tsuneomi Kawasaki, Chemical Communications, 2016, Vol. 52(Issue 72), pp. 10834-10837. DOI: 10.1039/C6CC05544C 査読有り.

[学会発表] (計 53 件)

① Chirality 2018; ISCD-30 (10-13 Jun. 2018, Princeton University, USA): Stereoselective Strecker Synthesis of  $\alpha$ -Aminonitriles by a Slight Modification of Benzhydramine from Achiral to Chiral. Shohei Aiba, Naoya Takamatsu, Takuya Yamada, Masanao Seki, Yuji Tokunaga, Tsuneomi Kawasaki

② Chirality 2018; ISCD-30 (10-13 Jun. 2018, Princeton University, USA): Asymmetric Strecker Amino Acids Synthesis Induced by Chiral Hydrogen Isotopomers of Benzhydramine-*d*<sub>5</sub>. Hiroki Kubo, Satoshi Nishiyama, Yuji Tokunaga, Tsuneomi Kawasaki

③ Chirality 2017; ISCD-29 (9-12 Jul. 2017, Waseda University, Tokyo, Japan): Asymmetric Strecker reaction at the enantiotopic single-crystal face of achiral imine. Tsuneomi Kawasaki, Shinobu Miyagawa, Naoya Takamatsu, Yuji Tokunaga

④ Chirality 2017; ISCD-29 (9-12 Jul. 2017, Waseda University, Tokyo, Japan): Absolute asymmetric Strecker synthesis of  $\alpha$ -amino acid in the aqueous media via the spontaneous crystallization of  $\alpha$ -aminonitrile. Shohei Aiba, Naoya Takamatsu, Yuji Tokunaga, Tsuneomi Kawasaki

⑤ International Symposium on Pure & Applied Chemistry (ISPAC) 2017 (8-10 Jun. 2017, Ho Chi Minh, Vietnam): (Invited lecture) Replication and Multiplication of  $\alpha$ -Amino Acid by the Asymmetric Induction and Amplification of Chiral Intermediate Aminonitrile via Strecker Synthesis. Tsuneomi Kawasaki

⑥ Chirality 2016; ISCD-28 (24-27 Jul. 2016, Heidelberg University, Heidelberg, Germany): Stereoselective Formation of  $\alpha$ -Aminonitrile by the Improvement of Solid-state Chirality. Naoya Takamatsu, Yuji Tokunaga, Tsuneomi Kawasaki

⑦ Chirality 2016; ISCD-28 (24-27 Jul. 2016, Heidelberg University, Heidelberg, Germany): Asymmetric Strecker Reaction Induced by the Molecular Orientation at the Enantiotopic Crystal Face of Achiral Imine. Tsuneomi Kawasaki, Shinobu Miyagawa, Naoya Takamatsu, Tetsuya Kuraishi, Yusuke Yamazaki, Koji Yoshimura, Yuji Tokunaga

⑧ Chirality 2016; ISCD-28 (24-27 Jul. 2016, Heidelberg University, Heidelberg, Germany): Replicative Strecker Amino Acid Synthesis in Combination with Amplification and Multiplication of Chiral Precursor Aminonitrile. Shohei Aiba, Naoya Takamatsu, Yuji Tokunaga, Tsuneomi Kawasaki

〔図書〕 (計 6 件)

① The origin and amplification of chirality leading to biological homochirality. Kenso Soai, Arimasa Matsumoto and Tsuneomi Kawasaki in Handbook of astrobiology (Ed. by Vera M. Kolb), CRC Press (Taylor & Francis Group), Boca Raton, Florida, Chap. 5.6, pp. 340-353 (2019).

② Spontaneous absolute asymmetric synthesis promoted by achiral amines in conjunction with asymmetric autocatalysis.

Kenta Suzuki, Kunihiro Hatase, Daisuke Nishiyama, Tsuneomi Kawasaki, Kenso Soai in The Emergence of Systems Chemistry (Ed. by M. Volkan Kisakürek), NLS - Natural & Life Science, Zurich, pp. 19-24 (2018).

〔産業財産権〕

記載事項無し

〔その他〕

ホームページ等

<https://www.rs.tus.ac.jp/tkawa/>

## 6. 研究組織

記載事項無し

※科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属されます。