

令和元年6月18日現在

機関番号：13301

研究種目：挑戦的研究(萌芽)

研究期間：2017～2018

課題番号：17K19154

研究課題名(和文)らせん構造による微量不斉源のキラル増幅現象を活用した不斉多成分連結反応への挑戦

研究課題名(英文) Challenge to Asymmetric Multicomponent Reactions Utilizing Chiral Amplification Phenomena in Helical Structures with a Minute Chiral Source

研究代表者

前田 勝浩 (Maeda, Katsuhiko)

金沢大学・ナノ生命科学研究所・教授

研究者番号：90303669

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 4,900,000円

研究成果の概要(和文)：少ない不斉源からの効率的な不斉多成分連結反応の構築を目指し、らせん高分子を利用した多成分連結反応を検討した。らせん高分子の中でも高い熱的安定性と化学的安定性を有しておりユニークな「らせん誘起・記憶」の現象を示すポリ(ジフェニルアセチレン)を利用した多成分連結反応が、比較的良好な収率で進行することを実証した。さらに、ポリ(ジフェニルアセチレン)の不斉増幅現象について詳細に検討したところ、これまでに前例のないらせん反転を伴う異常な不斉増幅挙動を示し、さらにその不斉増幅挙動を溶媒や温度を変化させることによって自在に制御可能であることを見出した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

三成分以上の基質が反応により一つの生成物へと収束する反応である多成分連結反応は、迅速かつ高効率な分子構築法としてその重要性が注目されている。本研究成果は、らせん高分子に特有の不斉増幅現象を利用することによって、少ない不斉源から効率的な不斉多成分連結反応を実現することにつながる可能性がある。したがって、新しい不斉反応の構築といった学術的な興味だけでなく、創薬化学分野において多様性を指向した強力な合成手段として応用できる可能性を秘めている。また、多様な官能基を有するキラルマテリアルの効率的な合成法としての応用も期待される。

研究成果の概要(英文)：Multicomponent reactions utilizing helical polymers showing significant chiral amplification phenomena were investigated. We demonstrated that multicomponent reactions using poly(diphenylacetylene) derivatives with high thermal and chemical stabilities, which are reported to show a unique "helicity induction and memory effect", proceeded in a relatively good yield. Moreover, we discovered that poly(diphenylacetylene) derivatives showed unprecedented anomalous chiral amplification phenomena accompanying helicity inversion and their chiral amplification behavior could be controlled by changing solvents and temperatures.

研究分野：高分子合成

キーワード：多成分連結反応 不斉増幅 らせん ポリアセチレン 不斉反応

様式 C-19、F-19-1、Z-19、CK-19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

近年、コンビナトリアル化学の成熟に伴い、三成分以上の基質が単一の生成物へと収束する反応(多成分連結反応)の重要性が認識されている。医薬品や機能性材料の創成において不斉選択合成は求められており、多成分連結反応においても同様に有効な合成手段の構築が求められていた。

2. 研究の目的

上記の問題を解決するため、本研究ではらせん高分子が特異的に示すキラル増幅現象に着目した。らせん高分子は巨視的なキラリティを有しており、高分子効果によりそのキラル特性を増幅することが可能であるため、らせん高分子上で多成分連結反応を行うことで、少ない不斉源から効率的な不斉多成分連結反応の構築が可能であると仮定した。本研究においては、①らせん高分子の多成分連結反応にむけた可溶化手法の開発 ②らせん高分子の新規キラル増幅現象の開拓 ③らせん高分子上での多成分連結反応の適用 に焦点をあてて研究を行った。

3. 研究の方法

(1) らせん高分子の多成分連結反応にむけた可溶化手法の開発

反応溶媒へのポリマーの溶解は高分子反応を円滑に進行させるために必要な因子である。一方で、固体状態では安定ならせん構造を持つ場合にも溶液状態ではらせん構造が不安定になり、そのラセミ化が観測されやすくなる。本研究では多成分連結反応として Passerini や Ugi 反応を想定しており、その際にらせん高分子として主に側鎖にカルボン酸構造を有するポリアセチレン類を利用する。らせん高分子上のカルボキシル基と嵩高いアンモニウム塩とのイオン対形成を利用することで、汎用有機溶媒への溶解性を向上させると同時に、らせん構造の安定性を向上すると考え、円二色性(CD)測定等を用いてイオン対化ポリマー(*h*-poly-1-TDA)のキロプティカル特性の評価を行った(Figure 1)。

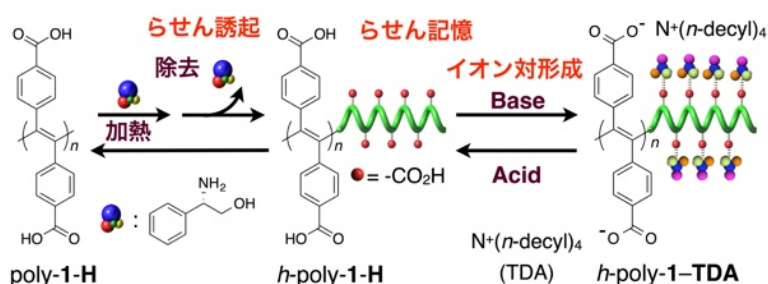


Figure 1. Schematic illustration of macromolecular helicity induction and synthesis of *h*-poly-1-TDA.

(2) らせん高分子の新規キラル増幅現象の開拓

本研究で取り扱うらせん高分子の一つであるポリ(ジフェニルアセチレン)誘導体(poly-1-H)のキラル増幅現象はこれまで殆ど明らかにされていない。多成分連結反応で側鎖構造にキラル構造を導入した際のことを想定して、モデルとして(*S*)-1-フェニルエチルアミン(PEA)をアミド結合を介して導入したポリ(ジフェニルアセチレン)誘導体(poly-2)を合成し、加熱によるらせん構造形成(*h*-poly-2)におけるキラル増幅現象をCD測定を基に評価した(Figure 2)。

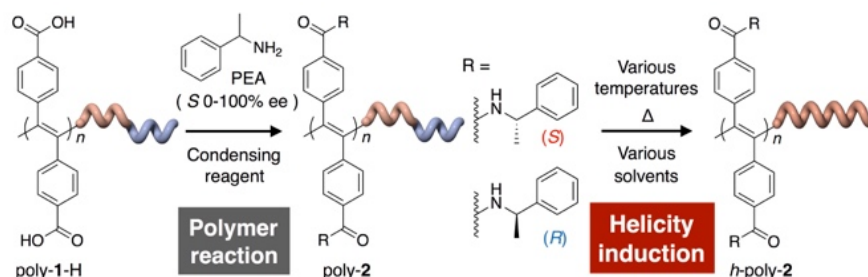


Figure 2. Schematic illustration of synthesis and macromolecular helicity induction of poly-2.

(3) らせん高分子上での多成分連結反応の適用

上記のポリ(ジフェニルアセチレン)(poly-1-H)に加え、カルボン酸を側鎖に有するポリ(フェニルアセチレン)誘導体(poly-3-H)を用いて多成分連結反応を検討した。得られた回収物の¹H NMR測定により反応の進行を確認した。キラル成分の導入については、CD測定を基に評価した。以下に実験条件の例を示す。

Ugi反応の一例：バイアル瓶に poly-3-H (44.8 mg, 0.3 mmol)、*p*-anisaldehyde (122 mg, 0.9 mmol)、

hexylamine (91.5 mg, 0.9 mmol)、1-isocyanoadamantane (95.7 mg, 0.6 mmol)を入れ、溶媒として 1-butyl-3-methylimidazolium Tetrafluoroborate (0.2 mL)を加えて、50 °C の油浴中で 64 時間反応させた。この反応溶液を THF に溶解し、methanol 中で再沈殿させたのち回収・洗浄を行った。Passerini 反応の一例: バイアル瓶に poly-3-H (44.2 mg, 0.3 mmol)と 1-isocyanoadamantane (146 mg, 0.9 mmol)、Heptanal (103 mg, 0.9 mmol)を入れ、さらに DMSO (0.1 mL)を加えて 50 °C の油浴中で 96 時間反応させた。この反応溶液を THF に溶解し、methanol 中で再沈殿させたのち回収・洗浄を行った。

4. 研究成果

(1) Poly-1-H を、(S)-(+)-2-phenylglycinol 存在下、水中で加熱処理することにより一方向巻きに片寄せらせん構造を誘起させた後、塩酸水溶液で処理することにより光学活性アミンを完全に除去し、らせん構造を記憶として保持した *h*-poly-1-H を得た。テトラキスデシルアンモニウム水酸化物 (TDAOH)と *h*-poly-1-H ([TDAOH]/[*h*-poly-1-H] = 2)をメタノール中で攪拌した後、溶媒を除去し、真空乾燥することによって TDA カチオン側鎖に有するイオン性ポリ(ジフェニルアセチレン)誘導体 *h*-poly-1-TDA を定量的に得た。

h-Poly-1-H は、H₂O/DMSO 混合溶媒にのみ溶解したのに対し、長鎖アルキル四級アンモニウムカチオンとイオン対を形成させた *h*-poly-1-TDA は、有機合成反応で汎用されるヘキサンからメタノールまでの広範な有機溶媒に対して高い溶解性を示すようになった。また、CD測定によって、らせんキラリティの安定性を評価したところ、*h*-poly-1-H の CD 吸収は、80 °C で 24 h 加熱後にはほぼ完全に消失したのに対して、*h*-poly-1-TDA は、トルエン中、100 °C で 24 h 加熱後も、わずか 10%程度しか CD 強度の減少を示さなかった(Figure 3)。したがって、対カチオンの構造を適切に選択することで、非共有結合的な相互作用を利用してポリマーの溶解性と記憶として保持されらせん構造の安定性を著しく向上できることが明らかになった。

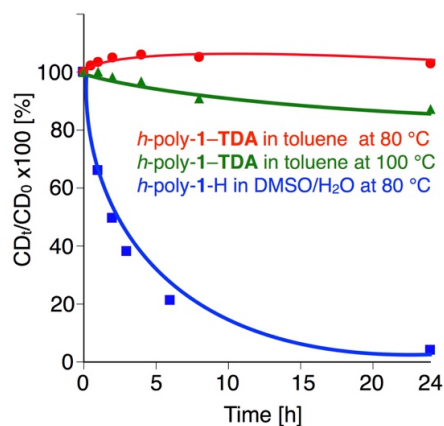


Figure 3. Time-dependent changes in the CD intensity of *h*-poly-1-H in DMSO/H₂O at 80 °C (blue), *h*-poly-1-TDA in toluene at 80 °C (red), and *h*-poly-1-TDA in toluene at 100 °C (green).

(2) ポリ(ジフェニルアセチレン)誘導体 poly-1-H と PEA を縮合剤を用いて高分子反応することにより、鏡像体過剰率(ee)の異なる PEA (S-rich) 残基をアミド基を介して側鎖に導入した poly-2 を合成した。得られた poly-2 を様々な温度および溶媒中で加熱することによりポリマー主鎖への一方向巻きらせん構造の誘起を行った後、吸収および CD スペクトルの測定を 25 °C で行うことにより、その不斉増幅挙動を調べた (Figure 4)。

Poly-2 を DMF 中で加熱すると、ポリマー主鎖の吸収領域に一方向巻きのらせん構造の形成に由来する誘起 CD が発現した(*h*-poly-2)。興味深いことに、poly-2 を 140 °C で加熱したところ、60–80% ee を境にコットン効果の符号が反転し、これまでに前例のないらせん反転を伴う特異な非線形効果が観測された。一方、poly-2 の DMF 溶液を 110 °C で加熱したところ、側鎖の ee と誘起 CD 強度の間に負の非線形効果が観測された (Figure 5)。また、poly-2 の DMF 溶液を 90 °C で加熱した場合には、ほぼ線形に近い関係が観測された。以上の結果から、ポリマー溶液を加熱する際の温度を変えることによって、らせん誘起の不斉増幅挙動を大きく異なる 3 つの状態に制御できることが明らかになった。したがって、ポリ(ジフェニルアセチレン)誘導体のらせん誘起においては、加熱温度および使用する溶媒を変えることによって、これまでに前例のないらせん反転を伴う特異な不斉増幅挙動も含め、不斉増幅挙動を制御可能であることが示された。

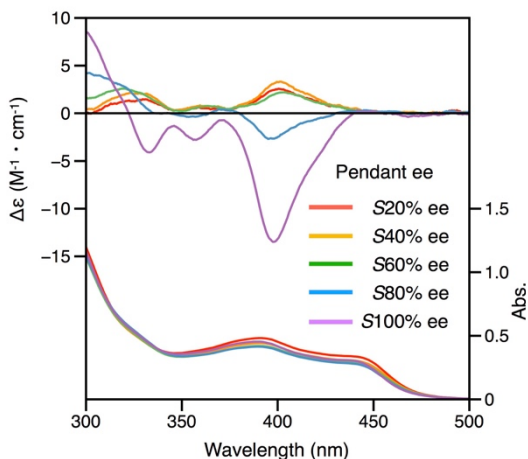


Figure 4. CD and absorption spectra of *h*-poly-2 in DMF at 25 °C after annealing in DMF at 140 °C [*h*-poly-2] = 0.1 mM.

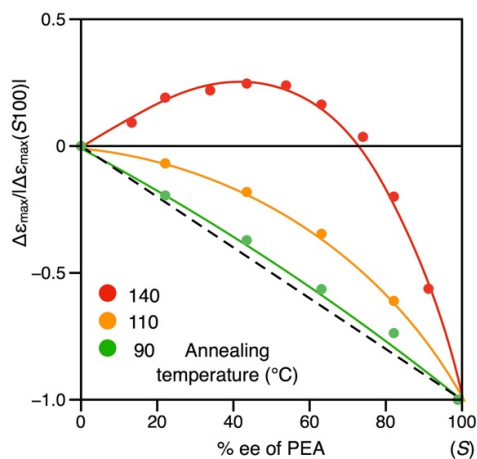


Figure 5. Plots of CD intensity ($\Delta\epsilon_{\max}/\Delta\epsilon_{\max}/(S100)$) of *h*-poly-2 in DMF at 25 °C after annealing at various temperatures against the %ee of the pendant. [*h*-poly-2]

(3) はじめに、カルボン酸を側鎖に有するポリ(フェニルアセチレン)誘導体(**poly-3-H**)に対する多成分連結反応を試みた。モデル反応として、アミン、カルボン酸、アルデヒド、イソシアニド間の4成分連結反応であるUgi反応を選択した。**Poly-3-H**の溶液中にアミン、イソシアニド、アルデヒドを混合し、多成分連結反応を試みた。様々な基質ならび溶媒を用い反応を行ったが、Ugi反応の進行は確認されなかった。興味深いことに、Ugi反応等の触媒としても作用するイオン性溶媒(1-butyl-3-methylimidazolium Tetrafluoroborate)中で反応を行ったが、反応の進行を確認出来なかった。続いてカルボン酸、アルデヒド、イソシアニド間の3成分連結反応であるPasserini反応をつづいて行った。溶媒にDMSOを選択し、PPA-COOH、1-Isocyanoadamantane、およびheptanal間のPasserini反応を行った。その結果、クロロホルム等の非極性溶媒にも高溶解性を示すポリマー(**poly-4**)が得られた。得られた**poly-4**の¹H NMRおよびFT-IRスペクトルを、それぞれFigure 6および7に示す。Passerini反応は通常非極性溶媒中でその反応性は高くなることが知られている。従って、本研究では高分子反応にPasserini反応を適用することで、多成分連結反応の新しい一面が垣間見えたと判断している。続いて、**poly-3-H**に対してキラルリン酸を触媒としてPasserini反応を行ったところ、良好な置換度で多成分連結反応が進行することが確認された。しかし、生成ポリマーがCD活性を殆ど示さないことから、本反応の不斉選択性は高い可能性が示唆された。また、反応中にポリマー主鎖の異性化反応が起こり、主鎖の立体規則性が低下している可能性が確認された。そこで、化学的安定性の高いポリ(ジフェニルアセチレン)(**poly-1-H**)を用いて多成分連結反応を行ったところ、立体的にかなり混み合っているにもかかわらず、比較的良好的な置換度で反応が進行していることが確認された。今後、同ポリマーに対して高置換度かつ高い不斉選択性を示す触媒系を見出すことによって、本研究で見出した新規キラル増幅現象を利用したキラルマテリアルの開発が可能になるものと期待される。

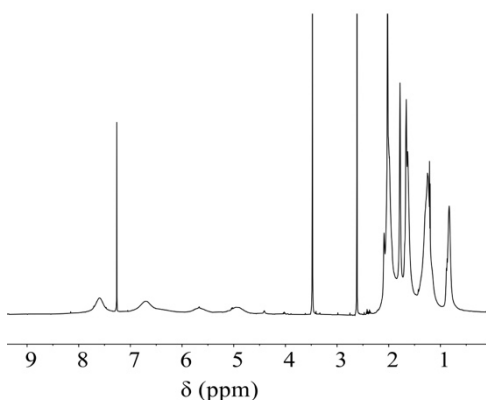


Figure 6. ¹H NMR spectrum of **poly-4** in CDCl₃.

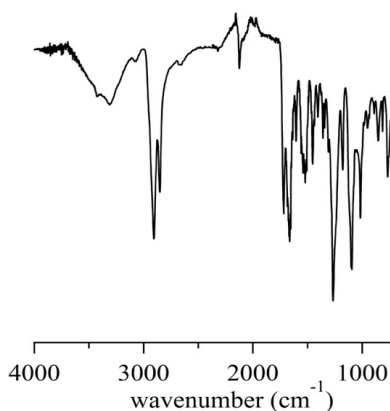


Figure 7. IR spectrum of **poly-4**.

5. 主な発表論文等

[雑誌論文] (計4件)

- ① Daisuke Hirose, Asahi Isobe, Emilio Quiñoá, Félix Freire, Katsuhiro Maeda, Three-State Switchable Chiral Stationary Phase Based on Helicity Control of an Optically Active Poly(phenylacetylene) Derivative by Using Metal Cations in the Solid State, *J. Am. Chem. Soc.*, *in press* (2019). 査読有 DOI:10.1021/jacs.9b03177
- ② Takashi Hamada, Shuhei Yamashita, Masaaki Omichi, Kimio Yoshimura, Yuji Ueki, Noriaki Seko, Ryohei Kakuchi, Multicomponent-Reaction-Ready Biomass-Sourced Organic Hybrids Fabricated via the Surface Immobilization of Polymers with Lignin-Based Compounds, *ACS Sustainable Chem. Eng.*, *7*, 7795-7803 (2019). 査読有 DOI:10.1021/acssuschemeng.8b06812
- ③ Ryohei Kakuchi, Satoshi Yoshida, Takasuke Sasaki, Shigeyoshi Kanoh, Katsuhiro Maeda, Multi-component post-polymerization modification reactions of polymers featuring lignin-model compounds, *Polym. Chem.*, *9*, 2109-2115 (2018). 査読有 DOI:10.1039/C7PY01923H
- ④ Daisuke Hirose, Satoru Nozaki, Shigeyoshi Kanoh, Katsuhiro Maeda, Synthesis of Amphiphilic Block Copolymers Containing Chiral Polythiophene Chains and Their Micelle Formation and Chiroptical Properties, *Polymers*, *10*, 718-728 (2018). 査読有 DOI:10.3390/polym10070718

〔学会発表〕（計 6 件）

- ① 覚知亮平 “多成分連結反応による高分子合成の深化”、第 3 回東工大応用化学系 次世代を担う若手シンポジウム、2019 年 3 月、東京都目黒区（東京工業大学）
- ② Ryohei Kakuchi “Synthetic Polymer Chemistry with Multi-Component Reactions”、1st G’L’owing Polymer Symposium in KANTO、2018 年 12 月、東京都新宿区（早稲田大学）
- ③ 覚知亮平、前田勝造 “メタルフリー多成分連結反応を基軸とするバイオマス由来物質の高度活用”、第 67 回高分子討論会、2018 年 9 月、北海道札幌市（北海道大学）
- ④ 石橋秀隆、廣瀬大祐、西村達也、井改知幸、前田勝造 “光学活性基を有するポリ(ジフェニルアセチレン)誘導体の特異な不斉増幅挙動”、第 67 回高分子討論会、2018 年 9 月、北海道札幌市（北海道大学）
- ⑤ 石橋秀隆、廣瀬大祐、西村達也、井改知幸、前田勝造 “側鎖にキラルな置換基を有するポリ(ジフェニルアセチレン)誘導体のらせん形成における非線形効果”、第 67 回高分子学会年次大会、2018 年 5 月、愛知県名古屋市（名古屋国際会議場）
- ⑥ 佐々木隆祐、覚知亮平、加納重義、前田勝造 “多成分連結反応を活用した新規熱応答性高分子の創成”、第 66 回高分子討論会、2017 年 9 月、愛媛県松山市（愛媛大学）

〔図書〕（計 1 件）

- ① 覚知亮平 “多成分連結反応を活用した高分子合成”、会誌高分子（公益社団法人高分子学会出版）、2019、68 巻、2 月号、pp73-74（特集「匠が拓く高分子合成の新しい技」）

〔産業財産権〕

○出願状況（計 0 件）

○取得状況（計 0 件）

〔その他〕

ホームページ等

kohka.ch.t.kanazawa-u.ac.jp/lab5/saito/index.html

<https://org-polym-chem.chem-bio.st.gunma-u.ac.jp>

6. 研究組織

(1)研究分担者

研究分担者氏名：覚知 亮平

ローマ字氏名：(KAKUCHI、ryohei)

所属研究機関名：群馬大学

部局名：理工学研究科

職名：助教

研究者番号（8 桁）：00743816

※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。