

令和 3 年 6 月 4 日現在

機関番号：13301

研究種目：若手研究

研究期間：2019～2020

課題番号：19K15621

研究課題名(和文) ラセン高分子の記憶操作技術に基づく高感度キラルセンシング

研究課題名(英文) Chiral sensing using helical polymer based on helicity memory

研究代表者

廣瀬 大祐 (Hirose, Daisuke)

金沢大学・物質化学系・助教

研究者番号：60806686

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,200,000円

研究成果の概要(和文)：キラルセンシングは、生体に作用する医薬・農薬分野において不可欠な技術であるだけでなく、不斉の起源を明らかにするためのツールとしても有用である。今回、ラセン記憶特性を示すポリフェニルアセチレン誘導体をCDプローブとして用いることで、従来法では正確な評価が困難な固体状態でのキラル蒸気検出や、検出が困難な微量もしくは極低光学純度のキラル化合物のキラルセンシングに成功した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

アミノ酸には鏡像関係にあるL体とD体が存在するにも関わらず、天然に存在するアミノ酸の殆どがL体で構成されている現象をホモキラリティーといいます。それに基づき生体は医薬品等の鏡像異性体間で異なる応答性を示すため、その正確な評価法の開発は重要です。さらに、なぜホモキラリティーを形成したかを解き明かすために鏡像対称性が破れる原因となる微小のキラリティーの検出手法も等しく重要です。今回、キラル情報を記憶可能なラセン状高分子を用いて、従来正確な評価が困難であったキラル蒸気の固体状態での正確な評価や、従来法では検出困難な低光学純度サンプルの検出に成功しました。

研究成果の概要(英文)：Chiral sensing is an indispensable technology in pharmaceuticals and agrochemicals that act on living organisms, furthermore, a tool for clarifying the origin of chirality. In this study, by using a poly(phenylacetylene) derivative that exhibits helicity memory properties as a circular dichroism (CD) probe, we succeeded in observing chiral vapors that are difficult to evaluate accurately using conventional methods, and chiral compounds with tiny amounts or extremely low optical purity.

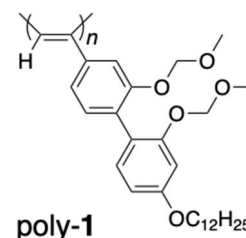
研究分野：高分子化学

キーワード：ポリアセチレン ラセン誘起 記憶 不斉増幅 ビフェニル

## 様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

分析・観測技術における測定感度及び精度の飛躍的な向上は、これまでに様々な学術領域や産業分野の隆興をもたらしてきた。キラル分析技術は、特にキラル物質の集合体とも言える生物を対象とする医薬・農薬分野においてその発展が求められている。高難度キラリティを迅速・正確かつ簡便に測定できる分析技術の開発は次世代のキラル医薬・農薬開発を促進し、従来認識すらされていなかった新たな生理活性現象の発見等に結びつく可能性を有している。また、低光学純度化合物の検出限界の拡張も不斉の起源に関わるキラル源の検出に貢献する。円二色性(CD)測定、キラルカラムを用いたキラルガスクロマトグラフィー、高速液体クロマトグラフィー(HPLC)分析などの様々なキラル分析手法がこれまでに開発されているが、例えば直鎖状のキラル炭化水素化合物は、積極的な分子間相互作用部位がほとんど無いため、キラル HPLC での分離は困難であり、また種々のキラル検出系に対する感度も極めて低い。一方で、キラル化合物との非共有結合的相互作用を介して、光学不活性なラセン高分子に一方向巻きに片寄ったラセン構造を誘起するラセン誘起は、例えばポリアセチレン誘導体であれば、ポリマーの共役主鎖に由来する強い誘起 CD を利用することにより、ラセン高分子を CD 測定の高感度検出プローブとして用いることが可能であるため、CD キラルセンシングを行う際に非常に有用である。これまでに、側鎖にビフェニル構造を持つポリアセチレン誘導体 (poly-1) がキラルアルコールの CD センシング用プローブとして有用であるだけでなく、興味深いことにその誘起されたラセン構造が、キラル化合物を除去した後も長時間安定に記憶として保持される「ラセン記憶」効果を示すことが見出されている (*Nat. Chem.*, **2014**, 6, 429)。最近、同 poly-1 を用いて、重水素同位体キラルやクリプトキラルなどの高難度キラリティの CD センシングに成功しただけでなく、通常では観測することが困難な超濃厚状態での誘起 CD を記憶として poly-1 のラセン構造に保存させた後、CD 測定が可能な濃度にまで溶媒で薄めた後に *h*-poly-1 のラセン記憶由来 CD を観測することによって、超濃厚状態の誘起 CD を間接的に観測することに成功した (*J. Am. Chem. Soc.*, **2018**, 140, 3270)。しかし、特異な機能を示す poly-1 の CD センサーとしての詳細は未だ明らかになっていない。



### 2. 研究の目的

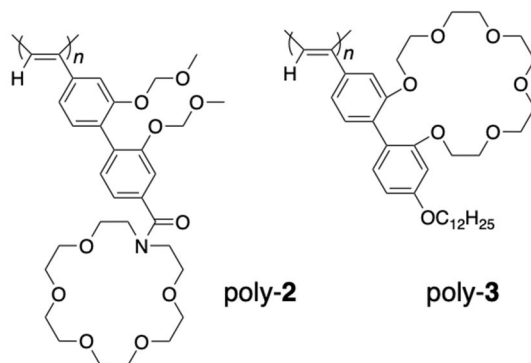
本研究では、CD 情報をラセン構造に記憶可能なラセン高分子 CD プローブ poly-1 を用いた、高感度キラルセンシングおよび高難度キラル化合物のセンシングに関する研究を行った。

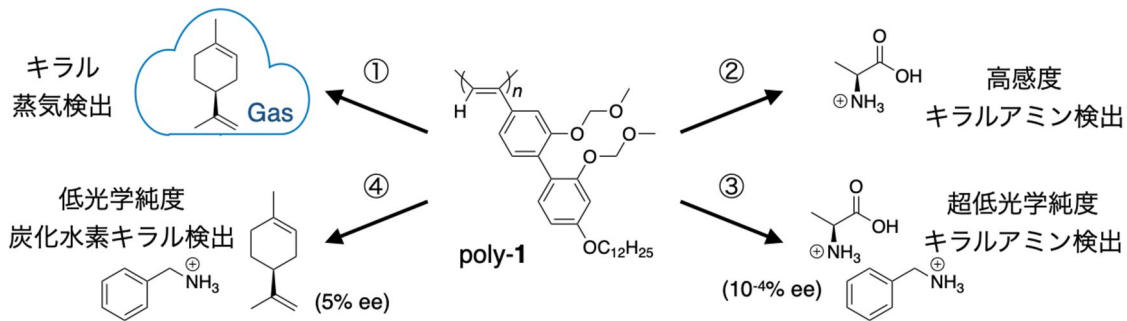
### 3. 研究の方法

本研究目的を達成するために poly-1 を用いた以下の 4 つの研究を行った。

- 揮発性キラル化合物の蒸気キラルセンシング
- アミン化合物の高感度キラルセンシング
- 低光学純度アミン化合物のキラルセンシング
- キラル炭化水素の高感度キラルセンシング

いずれの場合においても、キラルゲストとの相互作用により形成された *h*-poly-1 の溶液中における誘起 CD を測定することで、poly-1 の分子認識能力、不斉増幅特性およびラセン記憶特性を評価し、高感度センシングおよび高難度キラル化合物のセンシングへの適用可能性を評価した。各検討を行うために、poly-1 に加えて新たに poly-2 および poly-3 を合成した。





#### 4. 研究成果

揮発性キラル化合物の蒸気キラルセンシング：フィルム状態の poly-1 をキラルアルコールなどの蒸気に晒した後にフィルム状態の円二色性(CD)測定を行った。キラルアルコールのキラリティによってラセン構造が誘起されたことに由来すると思われる CD スペクトルが得られたものの、そのスペクトル波形は溶液状態のものと比較して大きく変化しており、フィルムの異方性の影響を排除することは困難であった。Poly-1 のラセン記憶特性を用いて同様のラセン誘起操作を行った後に、低温のヘキサンに溶解させた溶液状態で *h*-poly-1 のラセン記憶由来の CD スペクトルを確認することで、異方性の影響を排した蒸気キラルセンシングが可能であった。同手法はキラル炭化水素にも適用できることを確認した。

アミン化合物の高感度キラルセンシング：アミノ酸などの生体関連物質にみられるキラルアミンの高感度検出を指向して、当初計画に従い側鎖末端にクラウンエーテル構造を持つ類縁体 poly-2 を合成した。興味深いことに poly-2 のキラルアンモニウム塩に対する応答性を調査したところ、側鎖上のメトキシメトキシ(OMOM)構造のみで十分にアンモニウムを効率的に認識している可能性が明らかとなった。そこでクラウンエーテル部位を持たない poly-1 に対して適切なカウンターアニオンを有するキラルアンモニウム塩を加えたところ、従来と同程度の誘起 CD を得るために必要なキラルゲスト量を約 10000 分の 1 に低減することが可能であり、キラルセンシングの高感度化が確認された。一方で、OMOM 基の代わりにクラウンエーテル構造を有する poly-3 では、クラウンエーテル構造の高さに由来するラセンコンフォメーションの変化に伴い、キラルアンモニウム添加時においても明確な誘起 CD を示さなかった。このことから、poly-1 の分子認識特性およびキラルセンサーとしての機能に関する詳細が明らかとなった。

低光学純度アミン化合物のキラルセンシング：上記の検討において、キラルアンモニウムゲストを過剰量用いた際に、poly-1 が集積した会合体を形成することにより誘起 CD がさらに増幅する現象が新たに見いだされた。この一方向巻きラセン構造の形成と集積による会合体形成の階層的な二段階のシグナル増幅を経ることで、10<sup>-4</sup>% ee オーダーの極めて低純度なキラルアンモニウム塩の直接キラリティ検出に成功した。従来の CD キラルセンサーでの直接キラリティセンシングの報告では 10<sup>-3</sup>% ee オーダーの検出が限界であったため、従来法では検出困難な高難度キラルセンシングに繋がる新たな知見を得ることに成功した。今後の条件最適化により、不斉の起源の解明に繋がり得るさらなる微小キラリティの直接検出が可能になることが期待される。

キラル炭化水素の高感度キラルセンシング：上記の検討で見出した会合体形成によるシグナル増幅は、キラル炭化水素等によるラセン誘起・記憶に基づく誘起 CD シグナルを同様に増大させることができると予想される。実際にキラル炭化水素の一つであるリモネンにより形成されたラセン記憶を有する *h*-poly-1 に対してアキラルなアンモニウム塩を添加することで、キラルアンモニウム塩非存在下でも同様に会合体を形成し、10 倍以上のシグナル増幅効果が確認された。同知見を基に低光学純度(5% ee)のリモネンの直接キラリティ検出を試みた。アキラルアンモニウム塩を添加前は明確な CD スペクトルが検出されなかったのに対して、アキラルアンモニウム塩添加後では会合体形成に基づく明確なシグナル増幅によりキラリティの直接検出が可能であった。上記の蒸気キラルセンシングなどラセン記憶を用いたキラルセンシング手法と組み合わせて使用することが可能である。

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計3件（うち査読付論文 3件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 Hirose Daisuke, Isobe Asahi, Quinoa Emilio, Freire Felix, Maeda Katsuhiko	4. 巻 141
2. 論文標題 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	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 JOURNAL OF THE AMERICAN CHEMICAL SOCIETY	6. 最初と最後の頁 8592 ~ 8598
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/jacs.9b03177	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Fukuda Mayu, Rodriguez Rafael, Fernandez Zulema, Nishimura Tatsuya, Hirose Daisuke, Watanabe Go, Quinoa Emilio, Freire Felix, Maeda Katsuhiko	4. 巻 55
2. 論文標題 Macromolecular helicity control of poly(phenyl isocyanate)s with a single stimuli-responsive chiral switch	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Chemical Communications	6. 最初と最後の頁 7906 ~ 7909
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1039/c9cc03555a	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Katsuhiko Maeda, Mai Nozaki, Kengo Hashimoto, Kouhei Shimomura, Daisuke Hirose, Tatsuya Nishimura, Go Watanabe, Eiji Yashima	4. 巻 -
2. 論文標題 Helix-Sense-Selective Synthesis of Right- and Left-Handed Helical Luminescent Poly(diphenylacetylene)s with Memory of the Macromolecular Helicity and Their Helical	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 JOURNAL OF THE AMERICAN CHEMICAL SOCIETY	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/jacs.0c02542	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計6件（うち招待講演 0件/うち国際学会 1件）

1. 発表者名 福田 茉佑・廣瀬 大祐・谷口 剛史・西村 達也・八島 栄次・前田 勝浩
2. 発表標題 時間依存性らせん反転を伴うポリ(ビフェニルイラセチレン)誘導体のらせん誘起と記憶
3. 学会等名 日本化学会第100春季年会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 福田 茉佑・廣瀬 大祐・Rafael Rodriguez・Emilio Quinoa・Felix Freire・前田 勝浩
2. 発表標題 側鎖末端に刺激応答性光学活性基を有する巻き方向が切替可能ならせん状ポリマーブラシの合成とそのキロプティカル特性
3. 学会等名 2019年高分子学会北陸支部若手会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Mayu Fukuda, Daisuke Hirose, Tsuyoshi Taniguchi, Tatsuya Niashimura, Eiji Yashima, Katsuhiro Maeda
2. 発表標題 Macromolecular Helicity Induction and Memory in Poly(biphenylacetylene)s Accompanied by Time-Dependent Helicity Inversion
3. 学会等名 第68回高分子討論会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Mayu Fukuda, Daisuke Hirose, Rafael Rodriguez, Emilio Quinoa, Felix Freire, Katsuhiro Maeda
2. 発表標題 Synthesis of Helix-Sense Switchable poly(phenyl isocyanate) Derivative Bearing a Stimuli-Responsive Optically Active Group at the Initial End and Its Chiroptical Properties
3. 学会等名 Chirality 2019; ISCD-31 (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 福田 茉佑・廣瀬 大祐・Rafael Rodriguez・Emilio Quinoa・Felix Freire・前田 勝浩
2. 発表標題 側鎖末端に刺激応答性光学活性基を導入したらせん状ポリマーブラシの合成とそのキロプティカル特性
3. 学会等名 Symposium on Molecular Chirality 2019
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 ISOBE, Asahi; HIROSE, Daisuke; NISHIMURA, Tatsuya; IKAI, Tomoyuki; YASHIMA, Eiji; MAEDA, Katsuhiko
2. 発表標題 Chiral Amplification Based on Aggregate Formation of Poly(biphenylacetylene) Derivatives
3. 学会等名 日本化学会第99春季年会
4. 発表年 2019年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関