

機関番号：32660

研究種目：若手研究（B）

研究期間：2008～2010

課題番号：20750037

研究課題名（和文） 不斉自己複製・自己改善するキラル高分子の創製

研究課題名（英文） Creation of chiral macromolecules with self-replicating and improving abilities

研究代表者

川崎 常臣 (KAWASAKI TSUNEOMI)

東京理科大学・総合研究機構・講師

研究者番号：40385513

研究成果の概要（和文）：アルキルシラン dendrimers の末端に、不斉自己触媒活性を有するピリミジン結合したキラル巨大分子を創製し、本化合物が自己増殖および自己改善能を備えたキラル人工高分子であることを初めて明らかにした。さらに、不斉自己触媒反応を用いたキラリティー検出手法を適用することにより、アイソタクチックポリスチレンのクリプトキラリティーの識別に成功した。

研究成果の概要（英文）：Alkylsilane dendrimers with multi-functionalities of asymmetric autocatalysis were synthesized by the coupling reaction between the dendritic core and pyrimidine moieties. It was found that the chiral dendritic macromolecules possess the ability of the asymmetric autocatalytic self-replication and self-improvement. In addition, the discrimination of cryptochirality of isotactic polystyrene has been achieved in conjunction with asymmetric autocatalysis.

交付決定額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
2008年度	1,800,000	540,000	2,340,000
2009年度	900,000	270,000	1,170,000
2010年度	700,000	210,000	910,000
総計	3,400,000	1,020,000	4,420,000

研究分野：化学

科研費の分科・細目：基礎化学・有機化学

キーワード：不斉自己触媒反応・ピリミジルアルカノール・不斉増幅・ dendrimers ・自己複製・自己改善・ポリスチレン・クリプトキラリティー

## 1. 研究開始当初の背景

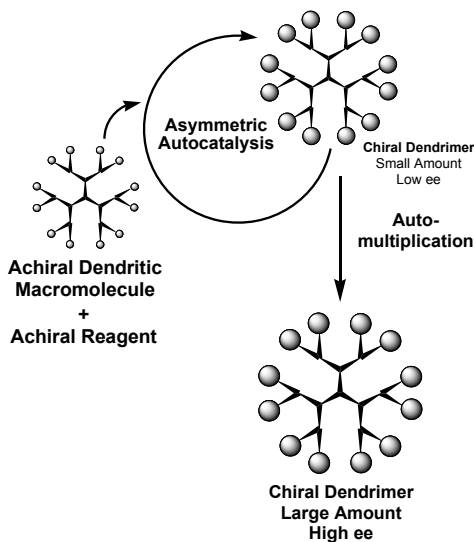
不斉自己増殖反応は、不斉触媒とキラル生成物が同一構造かつ同一絶対配置を有し、反応の進行とともに生成物の鏡像体過剰率が向上する非常にユニークな反応である。ピリミジルアルカノールによる不斉自己触媒反応は、当研究室において世界に先駆けて報告された。現在までに不斉自己誘起型の類似反応の報告はあるものの、「不斉自己触媒型」かつ「不斉増幅」を示す反応系は未だに本反応以外見出されていない。また、理論化

学者を中心に本化合物を用いた不斉自己触媒機構の解析が行われている。これまでに、円偏光を直接の不斉源とする不斉自己触媒反応、アキラルな有機化合物のキラル結晶を不斉の起源とする不斉自己触媒反応を行い、円偏光のらせん方向およびアキラル分子の結晶状態におけるキラル配向と立体相関性のある高鏡像体過剰率の化合物の合成に成功している。さらに、不斉自己触媒反応による自発的絶対不斉合成を確立し、キラルエポキシドや有機無機複合材料、さらには現代の

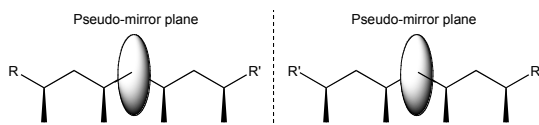
いかなる分析機器を用いても検出できる旋光性を示さないキラル飽和4級炭化水素の超高感度不斉認識を行った。本計画のように巨大分子が不斉触媒として作用し、生成物として巨大分子を与える反応は、これまでほとんど報告されていない。

## 2. 研究の目的

(1) デンドリマーは対称性を持って樹木状に枝分かれした明確な分子量を有する高分子である。近年様々なデンドリマー分子が合成され、その構造および高い機能性が明らかにされている。本研究においては、不斉自己増殖するデンドリマー型キラル高分子の合成を行い、人工高分子の不斉自己増殖反応を実現することを目的とした。不斉自己増殖能すなわち自己複製・自己改善能を付与した機能性キラル高分子の合成の試みは世界でも例がなく、極めて先導的な研究課題である。



(2) アイソタクチックポリマーは、疑似対称面を持ち、その分子量が大きくなるにつれて末端置換基の差がほとんどなくなり、キラリティーは極微小となる。キラル構造、とりわけキラル分子を認識する高感度手法の開発を目的として、不斉自己触媒反応によるアイソタクチックポリスチレンのクリプトキラリティーの識別を行った。



## 3. 研究の方法

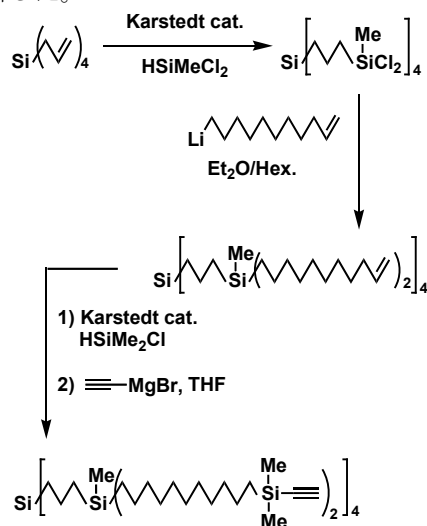
(1) キラル高分子の精密合成を行い、核磁気共鳴スペクトル、MALDI-TOF MS、キラルカラムを装着した高速液体クロマトグラフィー等を使用することにより、分子量を含む正確な構造解析及び複数の不斉点のキラ

リティー分析法を確立した。調製したキラル高分子を不斉自己触媒として用い、アキラルデンドリマーにジイソプロピル亜鉛を作用させてキラルデンドリマーの不斉自己増殖反応を行った。不斉自己増殖反応の濃度、溶媒、試薬等の反応条件を最適化し、より高収率、高エナンチオ選択的な自己増殖系を確立した。また、中心骨格のアルキル鎖の長さを変えた基質を調製し、その自己増殖活性を比較した。より高次構造をもつキラルデンドリマーを合成し、その不斉自己増殖反応の検討を行った。

(2) アイソタクチックポリスチレン存在下、ジイソプロピル亜鉛のピリミジン-5-カルバルデヒドへの不斉付加反応を行い、さらに不斉増幅を伴うワンポット連続的不斉自己触媒反応を行った。高鏡像体過剰率のピリミジルアルカノールを合成し、その絶対配置とアイソタクチックポリスチレンとの立体相関性を検討した。

## 4. 研究成果

(1) 高次構造を有するデンドリマー型巨大分子を用いた不斉自己触媒反応、さらには自己改善(鏡像体過剰率の向上)を伴う不斉自己増殖反応を実現するために、触媒として作用するキラルデンドリマーおよび基質となるアキラルデンドリマーを精密に合成した。ピリミジンをアルキルシランデンドリマーに導入する高効率手法を検討した結果、骨格の末端をアセチレンとし、2位にクロロ基を持つピリミジンと菌頭カップリング反応を行うことにより効率的に導入できることを見出した。

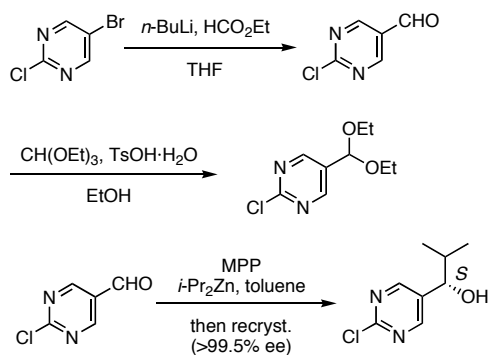


まず骨格となるアルキルシランデンドリマーの合成を行った。すなわち、テトラアルシランのメチルジクロロシランによるヒドロシリル化、引き続くアリル化によりオレフィン末端を8箇所有するカルボシラン骨

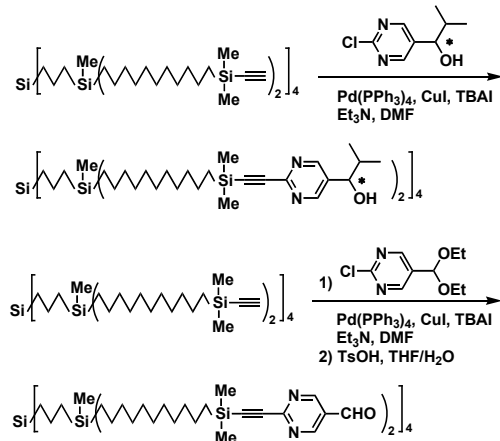
格を得た。さらに、ジメチルクロシランを用いるヒドロシリル化により末端シリルクロライドに変換後、グリニャール試薬を作用することによりアセチレン末端を8箇所有するカルボシラン骨格を合成した。

続いて、カップリング反応に用いるピリミジン化合物の合成を行った。市販の5-ブロモ-2-クロロピリミジンに *n*-ブチルリチウムを作用することにより生じたアニオンを蟻酸エチルと反応することでフォルミル基を導入した。得られた2-クロロピリミジン-5-カルバルデヒドをジエチルアセタールにより保護し、カップリング反応前駆体とした。

また、2-クロロ-5-ピリミジルアルカノールは、先に合成した2-クロロピリミジン-5-カルバルデヒドに、キラルリガンド MPP を用いたジイソプロピル亜鉛の不斉付加反応を行うことにより調製した。



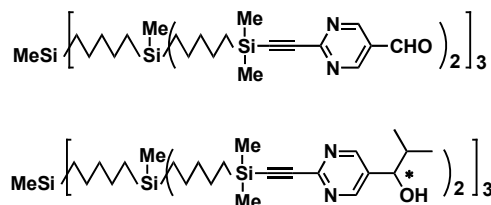
得られた 2-クロロ-5-ピリミジルアルカノールと、先に調製した末端アセチレンの dendroliamer 骨格とを菌頭反応によりカップリングした。一挙に8箇所所で反応が進行し、高収率でピリミジンを導入したアルキルシラン dendroliamer を得ることができた。



また、対応するアルデヒドは、ジエチルアセタール保護したクロロピリミジンを用いることにより同様に合成可能であった。目

的とするオクタキスピリミジン化合物を高収率で合成することができ、本合成法により分子量 3,000 を超える dendroliamer 型巨大分子の精密合成を可能とした。

さらに、中心骨格がアルキルケイ素鎖で形成され、末端に 2-アルキニル-5-ピリミジルアルカノール部位を6つ持つヘキサキスピリミジルアルカノールおよび対応するアルデヒドを同様の方法で合成した。



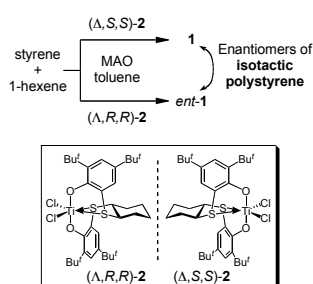
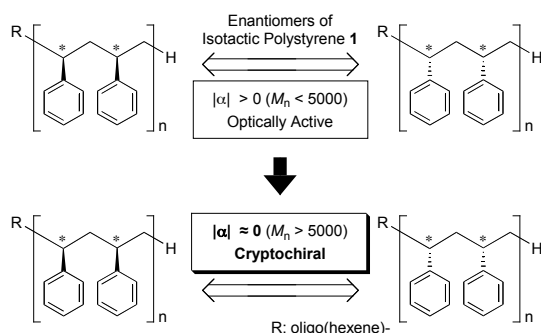
なお、キラル dendroliamer の各種異性体 (光学異性体, 立体異性体) の存在比率は、キラル HPLC を用いる分離手法により正確に決定可能であることを明らかにした。

(3) dendroliamer 型キラル巨大分子の不斉の向上 (増幅) を伴う自己改善型不斉自己触媒反応を行った。可能な数種類の立体異性体が存在するキラル dendroliamer を初期触媒として用いて、不斉自己増幅反応を行うことにより異性体比の改善を伴って進行する不斉増幅反応を見出すことができた。菌頭カップリング反応によって高効率に得られた dendroliamer 型巨大分子であるヘキサキスピリミジルアルカノール (鏡像体過剰率: 59% ee) を触媒として用い、対応するヘキサキスピリミジンカルバルデヒドへのジイソプロピル亜鉛の不斉付加反応を行ったところ、ヘキサキスピリミジルアルカノール (鏡像体過剰率 75% ee) が新たに生成した。得られた化合物を次の反応の触媒として用いる連続反応を行ったところ、5回の繰り返し反応の後、鏡像体過剰率は 99.5% ee まで向上することができた。本反応は、低鏡像体過剰率の触媒を用い連続的に反応を行うことにより、顕著な不斉の向上、および異性体比の改善を伴う不斉自己触媒反応の実現であり、ヘキサキスピリミジルアルカノールは、自己増殖する巨大分子であり、自己改善能を備えた人工高分子であると言える。

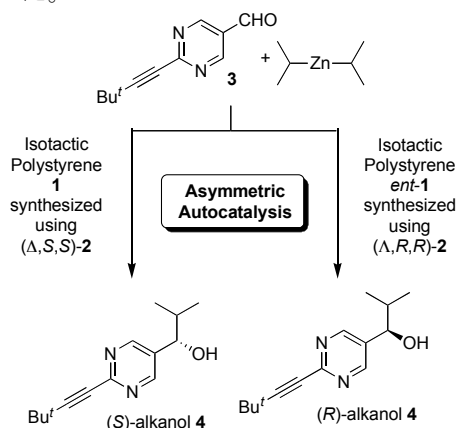
(4) 架橋ビスフェノルチタニウム錯体 ( $\Delta, R, R$ )-**2** および ( $\Delta, S, S$ )-**2** とメチルアルミノオキサンによりスチレンをアイソタクチックに重合させ、ポリスチレン **1** および ent-**1** を得ることができる。立体選択的に合成されたアイソタクチックポリスチレンは、分子量が 5,000 より小さい時には旋光性を示すが、分子量が 5,000 を超えると旋光性が検出限界以下となる。すなわち、クリプトキラ

リティーを有するようになる。

分子量が約 5,600 であり、光学活性を示さないアイソタクチックポリスチレンを不斉開始剤として用いる不斉自己触媒反応の検討を行った。



アイソタクチックポリスチレン 1 および *ent-1* 存在下、ジイソプロピル亜鉛とピリミジン-5-カルバルデヒド **3** を反応し、さらにピリミジン-5-カルバルデヒド **3** とジイソプロピル亜鉛を 2 回に分けて加えるワンポット連続的不斉自己触媒反応による不斉増幅を行った。



触媒 (Δ, S, S)-2 を用いて合成されたアイソタクチックポリスチレンからは、(S)-5-ピリミジルアルカノール **4** が、触媒 (Λ, R, R)-2 を用いて合成されたアイソタクチックポリスチレン *ent-1* からは、(R)-アルカノール **4** が再現性よく得られた。

本結果より、アイソタクチックポリスチレンのクリプトキラリティーが、不斉自己触媒反応によって、認識および増幅可能である

ことを明らかにした。

## 5. 主な発表論文等

[雑誌論文] (計 1 件)

- ① Tsuneomi Kawasaki, Christiane Hohberger, Yuko Araki, Kunihiko Hatase, Klaus Beckerle, Jun Okuda, Kenso Soai 「Discrimination of Cryptochirality in Chiral Isotactic Polystyrene by Asymmetric Autocatalysis」(査読有) *Chem. Commun.* **2009**, 5621-5623.

[学会発表] (計 3 件)

- ① Tsuneomi Kawasaki, Mai Nakaoda, Yutaro Takahashi, Yusuke Kanto, Nanako Kuruhara, Kenji Hosoi, Kenso Soai 「Creation of Chiral Dendritic Macromolecules with the Functionalities of Self-Replication and Self-improvement in Combination with Asymmetric Autocatalysis」ESF-COST High-Level Research Conference -Systems Chemistry- (Maratea · Italy) 2008 年 10 月 3-8 日

- ② 荒木裕子・畑瀬國彦・川崎常臣・奥田純・碓合憲三「アイソタクチックなポリスチレンオリゴマーを不斉開始剤として用いる不斉自己触媒反応」日本化学会第 89 春季年会 (船橋・日大工学部船橋キャンパス) 2009 年 3 月 27-30 日

- ③ 川崎常臣「(招待講演) 炭素および水素同位体キラル化合物が引き起こす不斉自己触媒反応」第 28 回千葉地域活動若手セミナー (千葉・東京理科大学野田キャンパス) 2011 年 3 月 10 日

[図書] (計 0 件)

[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

[http://www.rs.kagu.tus.ac.jp/soai/KawasakiT\\_engl.html](http://www.rs.kagu.tus.ac.jp/soai/KawasakiT_engl.html)

## 6. 研究組織

(1) 研究代表者

川崎 常臣 (KAWASAKI TSUNEOMI)

研究者番号 : 40385513