

令和元年6月11日現在

機関番号：13901

研究種目：基盤研究(S)

研究期間：2013～2017

課題番号：25220804

研究課題名(和文)ラセン構造からなるナノ空間の精密制御を基盤とする革新的キラル材料の創製

研究課題名(英文)Development of Innovative Chiral Materials Based on Controlled Helical Nano-Space

研究代表者

八島 栄次(YASHIMA, Eiji)

名古屋大学・工学研究科・教授

研究者番号：50191101

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 193,300,000円

研究成果の概要(和文)：本研究では、二重ラセンを含むラセン構造に特長的なナノ空間・空孔を有する分子・超分子・高分子を創製するための一般性の高い方法論の開発、構造と物性との相関の解明、ラセン空間・空孔に由来する特異な機能の発現と応用を目指し検討を行った。その結果、多種多様なラセン空間・空孔を有するラセン分子・超分子・高分子の創製、不斉識別・不斉反応への応用、一連の伸縮自在のキラル分子スプリングの合成と不斉反応・不斉識別への応用、その機構の全貌の解明、さらに、生体系にも匹敵する配列とキラリティの完璧な同時認識を達成するとともに、記憶力を有する溶出順序可変の光学分割材料の開発に世界に先駆けて成功した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

ラセン研究は世界中で展開されているが、ラセン構造の特長であるラセン空間・空孔、バネ運動に焦点をあてた研究は世界的にも手つかずの研究分野であった。本研究を通じて、ラセン空間・空孔が特異な不斉識別・不斉反応の発現に極めて重要であることを実証し、固体状態でラセンを誘起・記憶し、巻き方向の反転が可能なポリアセチレン誘導体に代表される新現象の発見と創薬に不可欠な技術であるキラル固定相への応用は学術的新規性・独創性のもとより、応用面においても重要な研究成果と位置づけられる。

研究成果の概要(英文)：This project aimed to develop general and versatile methods for constructing a variety of artificial helical molecules, supramolecules, and polymers with a specific helical nano-space/cavity showing unique chiral functions. We have successfully synthesized a series of helices including double helices, some of which exhibited a unique unidirectional twisting motion with enantioselective catalytic activity and/or chiral recognition ability as well as DNA-like perfect sequence and chirality recognition. We have also discovered an unprecedented switchable helicity induction and subsequent memory of the induced helicity of a polymer, which is possible in the solid state, thus providing the first switchable chiral column for separating enantiomers.

研究分野：高分子・超分子化学

キーワード：機能性高分子 超分子 ラセン構造 ラセン空間 不斉触媒 不斉識別

様式 C-19、F-19-1、Z-19、CK-19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

DNA や蛋白質等の生体高分子に学び、類似のラセン構造と機能の創出を目指した研究は、ここ 20 年の間に目覚ましい進歩をとげ、多くの分子や高分子についてラセン構造の制御が可能になりつつある。しかし、ラセン構造に由来する機能については、その潜在能力が十分に発揮されていないのが現状である。加えて、ラセン構造の最大の特長である剛直性としなやかさをあわせもつ「ラセン空間・ラセン空孔とバネ運動」に焦点をあて、新たな反応・識別・分離の場として利用しようとする研究は世界的に見ても例が無く、ラセン研究で手つかずの研究分野であったと言える。しかし、申請者らは、ラセン高分子に低分子や高分子を包接可能なナノ空間・空孔が確かに存在し、それらがキラルな場として機能することを実証し、さらに、バネのように可逆的に伸縮する二重ラセンの合成に初めて成功し、状況は一変した。すなわち、ラセン空間・空孔を有し、バネ運動を可能にするラセン物質群を創製する道が拓かれた。

2. 研究の目的

以上の背景を踏まえ、本研究では、ラセン構造が形成しうるナノ空間・空孔を新たな (1) 不斉・重合反応場、(2) キラル識別・分離場としてとらえ、これらの機能を発現しうるラセン分子・超分子・高分子の精密制御技術の確立を目指す。さらに、(3) 外部刺激に応答する伸縮自在の分子スプリングの創製と刺激応答材料、伸縮の可逆的制御に基づく不斉反応・キラル識別のスイッチが可能な二重ラセンの構築をも目指す。得られる成果は、ラセン構造の特長を最大限に活用した革新的キラル材料の創製に繋がると期待される。

3. 研究の方法

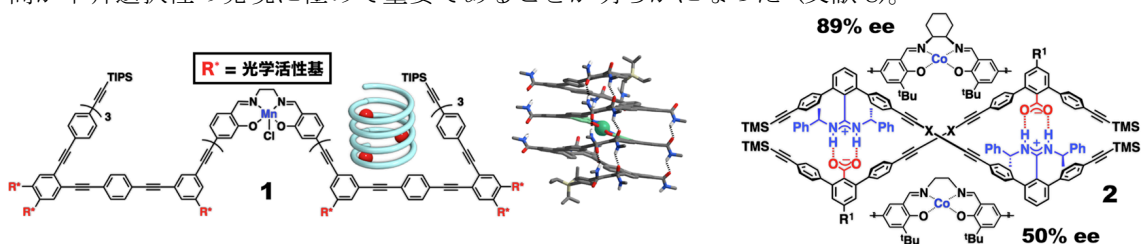
本研究の鍵となる「ラセン空間・空孔」を有する分子・超分子、高分子の設計と合成、構造解析、目的とするキラルなラセン空間・空孔を特異な反応場・分離場とする機能開発、バネ運動する分子スプリングを用いた機能開拓とキラル材料の創出を目指し、研究分担者らとの綿密かつ相補的な協力体制のもと、研究計画の実現を目指し研究を強力に推進した。また、予想もしなかった新現象の発見を見逃さないよう研究に取り組んだ。本研究成果の抜粋を以下に示す。

4. 研究成果

1. キラルなラセン空間・空孔を特異な反応場として利用した不斉触媒の開発

(1) アキラルな金属サレン部位を有する分子量 7 千を超える光学活性オリゴマー (1) が、分子内水素結合によって二つの鎖が互いに相互作用し、右巻きのラセンを形成し、アキラルな連結部位を介して不斉が増幅することを見出すとともに、ラセン空孔内に位置するアキラル金属サレンがエポキシ化反応の不斉触媒となりうることを初めて実証した。不斉選択性は低いもののラセン空孔が不斉源として確かに機能しうることを明確にした (文献 14)。

(2) 連結部位に金属サレン部位を導入したアミジンとカルボン酸 2 量体からなる相補的二重ラセン (2) が、二重ラセン空間を不斉源とする協同効果により、不斉アルドール反応に対して、光学活性アミジン 2 量体よりも遙かに高い不斉選択性を示すことを見出した (89% ee)。さらに、アキラルな金属サレンを用いても不斉選択性は保持された (50% ee)。すなわち、二重ラセン空間が不斉選択性の発現に極めて重要であることが明らかになった (文献 8)。



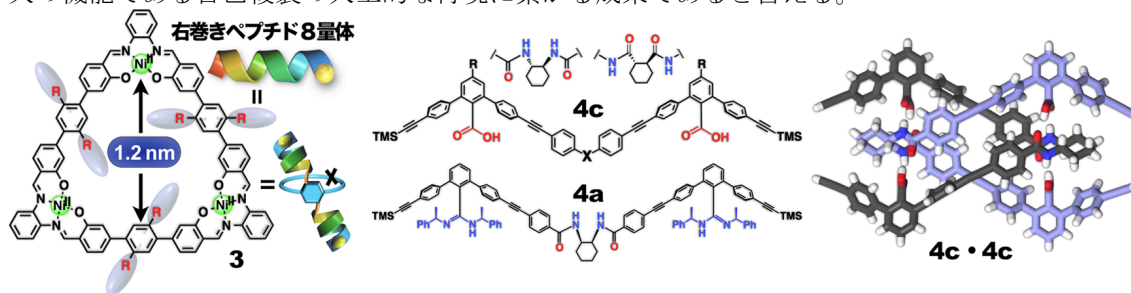
2. キラルなラセン空間・空孔を特異なキラル・分離場として利用したキラリティ制御、不斉識別・光学分割材料の開発

(1) 末端に光学活性部位を有する動的なペプチド鎖を導入した環状分子 (3) の動的な面性キラリティをペプチド鎖 (R) が形成するラセンキラリティによって遠隔制御できることを明らかにするとともに、ペプチドラセンの 3_{10} から α -ヘリックス構造への転移によって回転を完全に停止し、面性キラリティを記憶することに初めて成功した (文献 11)。

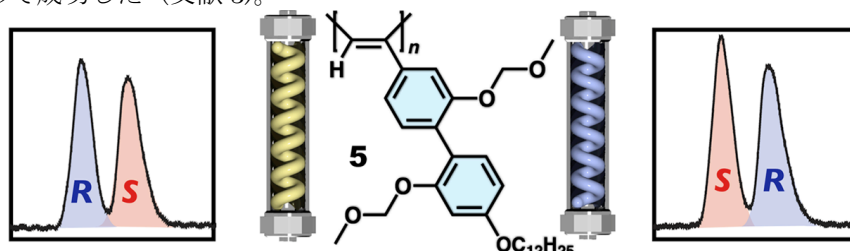
(2) キラル及びアキラルなリンカーで連結された共役カルボン酸ポリマーが、自己会合してホモ二重ラセンを形成し、二重ラセンポリマーとして初めて不斉増幅することを見出すとともに、ラセン空孔を有するオリゴマーが水素結合を介して超分子重合し、金属の配位を駆動力としてラセン空孔の形状制御にも成功した (文献 2)。

(3) (2) の結果を受け、連結部位にキラルなアミド結合を有するカルボン酸 2 量体 (4c) が、特異な水素結合を駆動力として、アミド部位のキラリティと配列を完璧に自己識別し、ホモ二重ラセンを形成することを見出した。さらに、対応するアミジン 2 量体 (4a) が 4 種類の相補的なキラルなカルボン酸 2 量体 (4c) のアミド結合の配列とキラリティを同時にかつ完璧に不斉識別し (>99%)、対応する相補的二重ラセンを形成することも見出した (文献 12)。生体系にも匹敵する高い配列とキラリティ識別を同時に達成した例は世界的にも無く、本研究成果は、相

補的な二重鎖からなる DNA の二重ラセン構造形成を人工的に構築した初めての例を提供しただけでなく、類似の二重ラセンの超分子重合とゲル化の知見と合わせ（文献 15）、DNA の持つ最大の機能である自己複製の人工的な再現に繋がる成果であると言える。

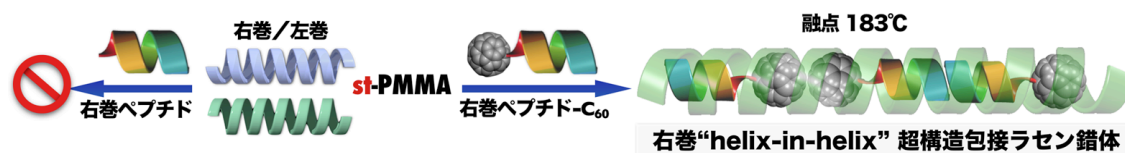


(4) 研究代表者らが見出した「ラセン構造の誘起と記憶」は溶液中でのみ可能な現象であった。しかし、長年の検討の結果、ポリアセチレン誘導体 (5) が固体状態でもラセンを誘起・記憶し、巻き方向の反転が可能であることを発見し、これを用いて、溶出順序を自在に反転可能なキラル固定相の開発に初めて成功した（文献 16）。これまでの常識を覆す本発見は、ラセン高分子創成に新たな概念と方法論を提供するものである。記憶力に及ぼす置換基効果をさらに詳細に検討するとともに、高速液体クロマトグラフィー (HPLC) 用のキラル固定相に応用し、従来の記憶力を有するラセン高分子に比べ、より多くのラセミ体に対して高い不斉識別能を有するキラル固定相の開発にも成功した（文献 7）。本研究成果は、一方向巻きに片寄ったラセン構造からなる不斉な空間が不斉識別能の発現に極めて重要であることを示すものであり、さらに優れた不斉識別能を有するキラル固定相の開発に繋がる重要な成果であると言える。5 は微弱なキラルティに対して高感度に応答し、そのキラル情報を記憶として保持可能である。この特長を利用して、キラル 4 級炭化水素のキラルティを円二色性 (CD) を用いて直接検出することに初めて成功した（文献 3）。



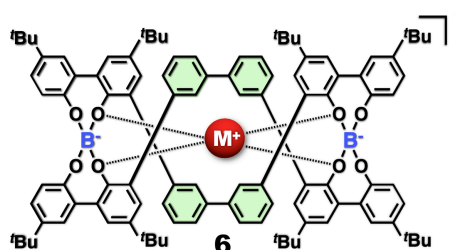
固相でのラセン誘起・反転・記憶を利用したキラル分離のスイッチング

(5) フラーレンをキャリアに用いることにより、汎用性プラスチックの一つであるシンジオタクチックなポリメタクリル酸メチル (st-PMMA) のラセン空孔内に光学活性な一方向巻きのラセンペプチドが強固に包接された結晶性の「helix-in-helix 包接錯体」が生成することを見出すとともに、このユニークな包接錯体の形成により、st-PMMA の主鎖にも、ラセンペプチド鎖と同じ巻き方向のラセンが選択的に誘起されることを明らかにした（文献 6）。さらに、st-PMMA のラセン空孔が、キラルな置換基を有するフラーレンやペプチドのラセンの左右を効率的に不斉識別可能であることも見出している。本研究成果は、フラーレンをキャリアに用いることで、これまで包接が困難であった様々な分子や高分子を st-PMMA が形成するラセン空孔内に導入できる可能性を示した点で、その光学分割能の実証と合わせ、実用的にも意義深い研究成果と言える。



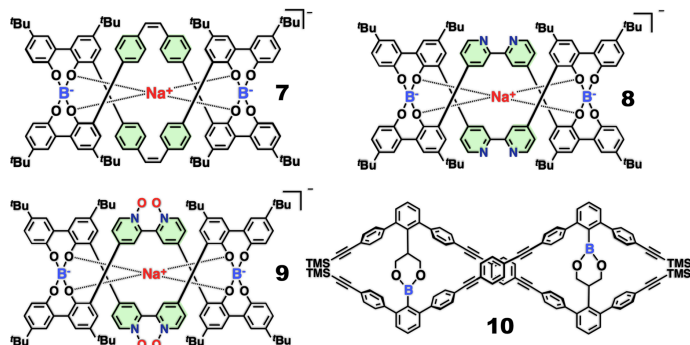
3. 二重ラセンの可逆的伸縮運動に由来するキラルティおよび不斉反応・不斉識別の制御

(1) 二重ラセンホウ素ヘリケート (6) が Na^+ イオンの出し入れにより、ラセンがバネのように可逆的に伸縮することを見出している。そこで、二重ラセンホウ素ヘリケートの生成機構、バネ運動におよぼす、すべてのアルカリ金属、銀イオン、アンモニウムの影響・会合定数、動力学・熱力学パラメータの算出、伸縮速度等を各種分光学的手法、X 線構造解析をもとに徹底的に調べ、分子レベルでのキラルなバネ運動の全貌の解明に成功した（文献 1）。



(2) (1) の成果を受けて、中央部位に様々の機能性部位を有する光学活性二重ラセンヘリケー

トを設計・合成した。光照射を駆動力として伸長するヘリケート (7) (文献 13)、ビピリジル基 (8) およびその *N*-酸化体 (9) へのプロトンや金属の配位・解離によって、ラセミ化をまったく伴うことなく、生体類似の完璧なアロステリック効果を伴った協同的な伸縮運動をするヘリケート (文献 9) 等の創成に次々と成功した。また、光学活性二重ラセンヘリケート (9) が二重ラセン空間を不斉源とする不斉アリル化反応の高エナンチオ選択的な不斉有機触媒として機能することも見出した。キラルなラセンのバネ運動と機能を連動させた初めての例と言える。

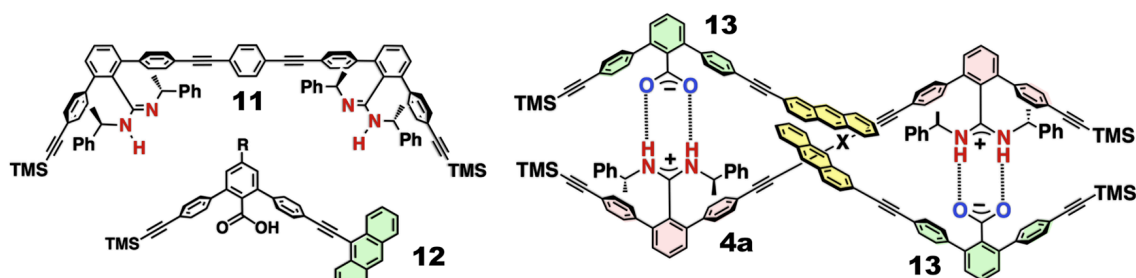


(3) 新規に合成したボロン酸とジオールからなる新しい二重ラセン (10) の X 線構造解析と低温 NMR、ボロン酸部位にキラリティを導入した二重ラセンの安定性の結果から、10 が予想に反して動的なラセンであること、ボロン酸エステル結合が高速で回転し、この回転運動がラセン反転と相関している可能性を見出した (文献 5)。

4. 二重ラセンをテンプレート (鋳型) に用いた自己複製システムの構築

(1) アミジン 2 量体をテンプレート (鋳型) (11) に用いて、アントラセン部位を有する相補性モノマー (12) の光 2 量化反応を行ったところ、明確なテンプレート効果が観測され、光反応が 30 倍以上速く進行することを見出した (文献 10)。相補的二重ラセンを介した複製の可能性を強く示唆する結果である。

(2) 12 から生成する 2 量体はアキラルである。そこで、キラルな 2 量体が生成するアキラルモノマー (13) を様々の光学活性アミジン 2 量体を鋳型に用いて不斉光反応を行ったところ、光学活性アミジン 2 量体 (4a) をテンプレートに用いた際、高い位置及び不斉選択性 (88% ee) で光 2 量化が進行し、その不斉選択性がテンプレートの構造や温度により逆転するという興味深い結果を得た (文献 4)。



二重ラセンをテンプレート (鋳型) に用いた光不斉 2 量化反応

以上、本研究を通して、申請書に記載の研究計画の多くを実現するとともに、二重ラセン形成を駆動力とする、生体系にも匹敵する配列とキラリティの完璧な同時認識の達成、固体状態でラセンを誘起・記憶し、巻き方向の反転が可能なポリアセチレン誘導体の発見とキラル固定相への応用など、予想もしなかった新現象の発見、予想外の興味深い知見も多数得られた。今後は、新たに合成したキラルなラセン空間・空孔を有するラセン分子・超分子、ラセン高分子を用いたさらなる機能開発に取り組み、常に世界を先導し続けるラセン研究を強力に推進する。

5. 主な発表論文等

[雑誌論文] (計 45 件)

原著論文 38 件 (査読有り)、総説・解説 7 件 (査読有り 3 件と査読無し 4 件)

1. N. Ousaka, K. Shimizu, Y. Suzuki, T. Iwata, M. Itakura, D. Taura, H. Iida, Y. Furusho, T. Mori, E. Yashima,* Spiroborate-Based Double-Stranded Helicates: Meso-to-Racemo Isomerization and Ion-Triggered Springlike Motion of the Racemo-Helicate, *J. Am. Chem. Soc.*, **140**, 17027-17039 (2018), DOI: 10.1021/jacs.8b02388.
2. S. Kawabata, N. Ousaka,* E. Yashima,* Allosteric Regulation of Metal-Binding Sites inside an Optically-Active Helical Foldamer and Its Tubular Assemblies, *Chem. Commun.*, **54**, 2417-2420 (2018), DOI: 10.1039/C8CC00728D.
3. K. Maeda,* D. Hirose, N. Okoshi, K. Shimomura, Y. Wada, T. Ikai, S. Kanoh, E. Yashima,* Direct Detection of Hardly Detectable Hidden Chirality of Hydrocarbons and Deuterated Isotopomers by a Helical Polyacetylene through Chiral Amplification and Memory, *J. Am. Chem. Soc.*, **140**, 3270-3276 (2018), DOI: 10.1021/jacs.7b10981.
4. J. Tanabe, D. Taura, N. Ousaka, E. Yashima,* Chiral Template-Directed Regio-, Diastereo-, and Enantioselective Photodimerization of an Anthracene Derivative Assisted by Complementary Amidinium-Carboxylate Salt Bridge Formation, *J. Am. Chem. Soc.*, **139**, 7388-7398 (2017), DOI:

- 10.1021/jacs.7b03317.
- H. Iida,* K. Ohmura, R. Noda, S. Iwahana, H. Katagiri, N. Ousaka, T. Hayashi, Y. Hijikata, S. Irle,* E. Yashima,* Double-Stranded Helical Oligomers Covalently Bridged by Rotary Cyclic Boronate Esters, *Chem. Asian J.*, **12**, 927-935 (2017), DOI: 110.1002/asia.201700350.
 - N. Ousaka, F. Mamiya, Y. Iwata, K. Nishimura, E. Yashima,* "Helix-in-Helix" Superstructure Formation through Encapsulation of Fullerene-Bound Helical Peptides within a Helical Poly(methyl methacrylate) Cavity, *Angew. Chem., Int. Ed.*, **56**, 791-795 (2017), DOI: 10.1002/anie.201611349.
 - R. Ishidate, T. Ikai, S. Kanoh, E. Yashima,* K. Maeda,* Chromatographic Enantioseparation by Poly(biphenylacetylene) Derivatives with Memory of Both Axial Chirality and Macromolecular Helicity, *Chirality*, **29**, 120-129 (2017), DOI: 10.1002/chir.22687.
 - D. Taura, S. Hioki, J. Tanabe, N. Ousaka, E. Yashima,* Cobalt(II)-Salen-Linked Complementary Double-Stranded Helical Catalysts for Asymmetric Nitro-Aldol Reaction, *ACS Catal.*, **6**, 4685-4689 (2016), DOI: 10.1021/acscatal.6b01627.
 - Y. Suzuki, T. Nakamura, H. Iida, N. Ousaka, E. Yashima,* Allosteric Regulation of Unidirectional Spring-like Motion of Double-Stranded Helicates, *J. Am. Chem. Soc.*, **138**, 4852-4859 (2016), DOI: 10.1021/jacs.6b00787.
 - J. Tanabe, D. Taura, N. Ousaka, E. Yashima,* Remarkable Acceleration of Template-directed Photodimerisation of 9-Phenylethynylanthracene Derivatives Assisted by Complementary Salt Bridge Formation, *Org. Biomol. Chem.*, **14**, 10822-10832 (2016), DOI: 10.1039/C6OB02087A.
 - F. Mamiya, N. Ousaka,* E. Yashima,* Remote Control of the Planar Chirality in Peptide-Bound Metallomacrocycles and Dynamic-to-Static Planar Chirality Control Triggered by Solvent-Induced 3_{10} -to- α -Helix Transitions, *Angew. Chem., Int. Ed.*, **54**, 14442-14446 (2015), DOI: 10.1002/anie.201507918.
 - W. Makiguchi, J. Tanabe, H. Yamada, H. Iida, D. Taura, N. Ousaka, E. Yashima,* Chirality- and Sequence-Selective Cascade Self-Sorting via Specific Double Helix Formations, *Nat. Commun.*, **6**, 7236 (2015), DOI: 10.1038/ncomms8236.
 - D. Taura, H. Min, C. Katan, E. Yashima,* Synthesis of a Double-Stranded Spiroborate Helicate Bearing Stilbene Units and Its Photoresponsive Behaviour, *New J. Chem.*, **39**, 3259-3269 (2015), DOI: 10.1039/C4NJ01669F.
 - N. Ousaka, T. Yamaguchi, E. Yashima,* Remarkable Enhancement of Stability and Helix-Sense Excess of Oligo(phenylene ethynylene) Foldamers Assisted by Linking with Achiral (Metallo)-salen Tethers and Their Application to Asymmetric Catalysis, *Chem. Lett.*, **43**, 512-514 (2014), DOI: 10.1246/cl.131168.
 - M. Banno, Z.-Q. Wu, W. Makiguchi, Y. Furusho, E. Yashima,* Supramolecular Organogels Formed through Complementary Double-Helix Formation, *ChemPlusChem*, **79**, 35-44 (2014), DOI: 10.1002/cplu.201300108.
 - K. Shimomura, T. Ikai, S. Kanoh, E. Yashima,* K. Maeda,* Switchable Enantioseparation Based on Macromolecular Memory of a Helical Polyacetylene in the Solid State, *Nat. Chem.*, **6**, 429-434 (2014), DOI: 10.1038/nchem.1916.

〔雑誌論文〕 総説 (査読有り)

- E. Yashima,* N. Ousaka, D. Taura, K. Shimomura, T. Ikai, K. Maeda, Supramolecular Helical Systems: Helical Assemblies of Small Molecules, Foldamers, and Polymers with Chiral Amplification and Their Functions, *Chem. Rev.*, **116**, 13752-13990 (2016), DOI: 10.1021/acs.chemrev.6b00354.

〔学会発表〕 (計 286 件)

国際学会・会議での招待講演 38 件, 海外の大学での招待講演 10 件, 国内学協会等での招待講演 18 件, 国際会議発表 80 件, 国内学会発表 140 件

- E. Yashima, Gordon Research Conference on Self-Assembly & Supramolecular Chemistry, "Supramolecular Helical Systems for the Development of Unique Chiral Materials", May 21-26, 2017, Les Diablerets (Switzerland).
- E. Yashima, Symposium on Foldamers, "Biomimetic Helical Polymers and Foldamers as Unique Chiral Materials", Sept. 26-28, 2016, Bordeaux (France) (Plenary).
- E. Yashima, The 28th International Symposium on Chirality, "Double-Stranded Helical Foldamers Exhibiting Unique Chiroptical Properties and Functions", July 24-27, 2016, Heidelberg (Germany) (Keynote).
- E. Yashima, The 23rd IUPAC Conference on Physical Organic Chemistry, "Double-Stranded Helical Foldamers as Unique Chiral Materials", July 3-8, 2016, Sydney (Australia) (Keynote).
- E. Yashima, The 15th Brazilian Meeting on Organic Synthesis, "Synthesis and Functions of Biomimetic Helical Polymers and Oligomers", Nov. 10-13, 2013, Sao Paulo (Brazil) (Plenary).

[その他]

ホームページ等：<http://www.helix.chembio.nagoya-u.ac.jp/j/index.html>

受賞等：

八島栄次, Chirality Medal 賞 (2013)

八島栄次, 日本化学会賞 (2014)

八島栄次, 紫綬褒章 (2017)

6. 研究組織

(1) 研究分担者

飯田 拓基 (IIDA, Hiroki)

名古屋大学・大学院工学研究科・講師

(平成 25 年 4 月 1 日–平成 26 年 7 月 31 日)

研究者番号：30464150

逢坂 直樹 (OUSAKA, Naoki)

名古屋大学・大学院工学研究科・講師

(平成 26 年 10 月 1 日より)

研究者番号：80726331

(2) 連携研究者

田浦 大輔 (TAURA, Daisuke)

名古屋大学・大学院工学研究科・助教

研究者番号：20622450

飯田 拓基 (IIDA, Hiroki)

島根大学・大学院総合理工学研究科・准教授

(平成 26 年 8 月 1 日より)

研究者番号：30464150

※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。