

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 27 年 6 月 25 日現在

機関番号：82108

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2013～2014

課題番号：25810055

研究課題名(和文)アキラルな分子群をプローブとするNMRキラルセンシングの機構解明と応用

研究課題名(英文) Probing the mechanism and application of NMR chiral sensing based on achiral molecules

研究代表者

石原 伸輔 (Ishihara, Shinsuke)

独立行政法人物質・材料研究機構・国際ナノアーキテクトニクス研究拠点・NIMSポスドク研究員

研究者番号：30644067

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,300,000円

研究成果の概要(和文)：オキソポルフィリノーゲン誘導体を用いることで、多種多様な官能基を有するキラル分子のキラル純度をNMRで計測できることを明らかとした。NMRの分裂幅とキラル純度には明確な直線関係が得られた。計算化学も取り入れることにより、キラルセンシングのメカニズムは、キラル分子がホスト分子のプロキラルな水素原子へと引き起こす磁気異方性効果ならびに、NMRタイムスケールよりも早い錯体交換による磁気異方性の平均化であることを明らかとした。

研究成果の概要(英文)：We have developed a oxoporphyrinogen derivative, which can be available as NMR chiral solvating agent of various chiral molecules. NMR split of oxoporphyrinogen has linear relationship between enantiomeric excess % of chiral molecules. Based on theoretical calculations, we proved that chiral sensing is based on magnetic anisotropy induced by chiral molecule, and also average of the anisotropy upon fast exchange equilibrium.

研究分野：超分子

キーワード：キラル 不斉認識 NMR 分子認識 センサー

1. 研究開始当初の背景

アミノ酸、DNA、生理活性物質などの生体分子の多くは不斉炭素を有するキラル化合物であり、生体への活性がエナンチオマーの間で異なることが多い。このため、医薬品などの合成過程において、キラリティーおよびキラル純度を決定する為のキラル認識技術は極めて重要である。現在のところ、キラル認識の主流は、円二色性偏光(CD)スペクトルやキラルHPLCを用いた光学分割であるが、これらの手法はエナンチオマー以外の不純物を含まないという仮定のもとでのみ機能し、微量な不純物等によって結果が影響されやすいという欠点がある。一方で、NMRは分子構造に直結したスペクトル情報を定量的に与えるため、有機分子の構造解析に最も威力を発揮する手法である。しかしながら、NMRそのものはエナンチオマーを区別することはできず、完全に同一のNMRスペクトルを与えるため、エナンチオマーをジアステレオマーへと誘導するためのキラルなプローブ分子の添加を必要とする(D. Parker, Chem. Rev. 1991, 91, 1441-1457)。NMRでのキラル認識を可能とするNMRキラルシフト試薬が約100種類販売されているが、これらの試薬は全てキラル化合物である。

これに反し、申請者らは、テトラフェニルポルフィリン(TPP)やオキソポルフィリノーゲン(OxP)をキラルな有機酸と混合すると1:2の超分子錯体を形成し、アキラルなプローブ分子とNMRのみを用いて、有機酸のキラル純度を検出できるという非常識的な実験事実を示すことを世界で初めて明らかとし(J. Am. Chem. Soc. 2009, 131, 9494-9495; Chem. Eur. J. 2011, 17, 3558-3561.)。新しい原理に基づくキラル認識として、注目を集めてきた(Nature Chemistry doi:10.1038/nchem.317; Angew. Chem. Int. Ed. 2011, 50, 2876-2878.)。

具体的には、TPPやOxPなどのアキラルなホスト分子にキラルな有機酸を添加すると¹H-NMRシグナルが有機酸のキラル純度(enantio-excess%, ee%)に応じて分裂を起こし、キラル純度と分裂幅に直線的相関が得られるというものである。これまでの研究から、この分裂ピークには¹H-¹H COSY相関が明確に観測されることから、分裂したピークは二種類のジアステレオマーに由来するものではなく、ホスト単分子内での磁場環境の異方性の誘起が原因であることが強く示唆されている。しかしながら、これまでに用いたTPPおよびOxPなどのアキラルホスト分子は、キラルな有機酸と1:2の超分子錯体を形成してしまうために、3種類のジアステレオマー(R+R, R+S, S+S)が系中に存在してしまうことも確かであり、国際会議や誌上発表後に、我々の提案するキラル認識メカニズムに対して異論も生じている。そのため、ジアステレオマーが形成されず、シンプルかつ明快な1:1での超分子錯体を用いて、キラル認識メ

カニズムを議論することが必須であるとの着想に至った。

2. 研究の目的

本申請ではジアステレオマー形成の可能性が無い1:1の超分子系を用いることで、キラル認識のメカニズムを解明することを第一の目的とする。具体的には、OxPの分子認識部位の片面を保護基で修飾し、1:1の超分子錯体のみが形成可能になるようにする。この工夫により、キラル認識がジアステレオマー形成に依存せず、キラル分子による磁場環境の異方性の誘起が原因であることを確実に証明する。また、温度可変NMR、二次元NMR相関(COSY, NOESYなど)、計算化学などの技術を多角的に駆使することにより、本キラル認識における超分子錯体の分子構造や動的平衡過程を明らかとし、キラル認識の必要条件を浮き彫りにする。これに基づいて、NMRキラル認識を可能とするアキラルなプローブ分子群を系統的に設計・創製し、現在のところ有機酸付近の不斉炭素に限定されている本キラル認識手法をアミン、エステル、アミド、疎水部などの重要な官能基にも選択的に適応できるように拡張させる。これにより、既存のキラル認識技術では実現不可能なキラル認識を実現するための基盤技術を確立する。

3. 研究の方法

図1Aに示すように、アキラルなプローブ分子とキラル分子が1:2の超分子錯体を形成した場合、ジアステレオマーを含む三種の構造異性体が存在する。このため、我々が見出したNMRキラル認識のメカニズムにジアステレオマーが関与していないことを、万人が納得するよう証明することは困難である。この状況を打破するため、申請者らは、図1Bに示すように、ジアステレオマーが存在し得ない1:1の超分子錯体系を用いるという工夫に至った。OxPにある4つのピロールのうち2つをベンジル基で保護することにより、平面的な構造を有するOxPの片面のみを選択的に不活性化することができる。これまでOxPのアニオン認識に関する知見から、OxPの片面を保護しても、もう片面のアニオン認識能は低下しないことがわかっており(Inorg. Chem. 2006, 45, 8226)、キラル分子の認識においても同様の効果が期待できる。このベンジル置換型OxPの単結晶構造解析データは明らかとされている。これは、超分子錯体の構造予想やDFT計算に大いに役立ち、本研究を効率的かつ信頼性の高いものとする。本実験系に対して、温度可変NMR、二次元NMR相関(COSY, NOESYなど)などを適用し、キラル認識のメカニズムが、プローブ分子周りの磁場環境の異方性の誘起であるという仮説を完全証明するとともに、キラル認識の必要十分条件となる分子構造、結合様式を明らかとする。

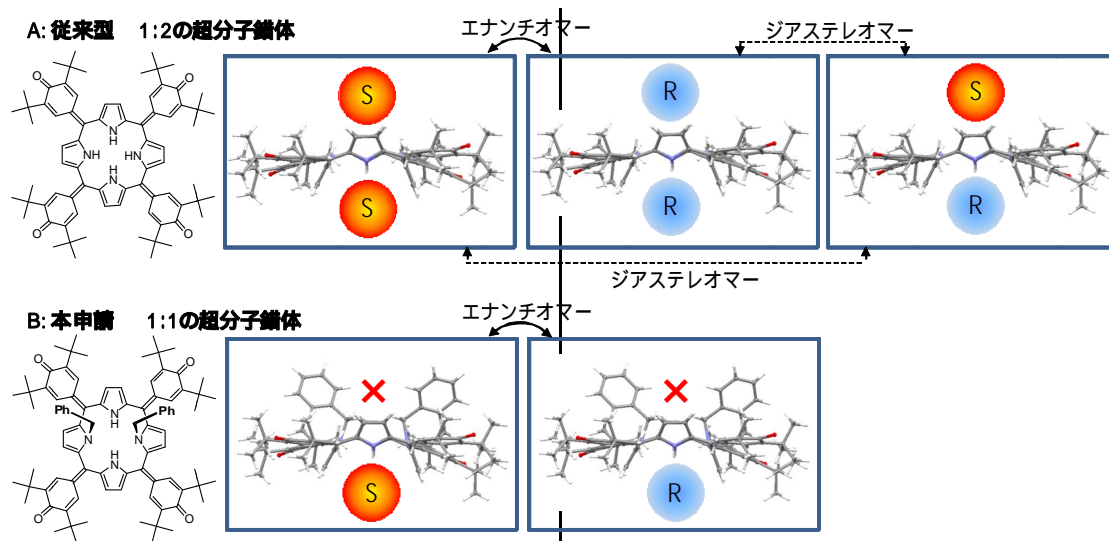


図 1

4. 研究成果

図 2 a に示したオキソポルフィリノーゲンをを用いることで、図 2 b に示すような多種多様な官能基を有するキラル分子のキラル純度を NMR で計測できることを明らかとした。図 3 に例示するように、NMR の分裂幅とキラル純度には明確な直線関係が得られた。

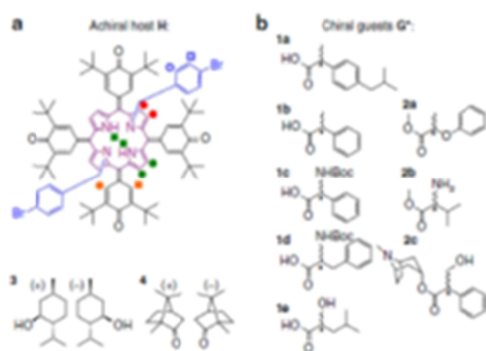


図 2

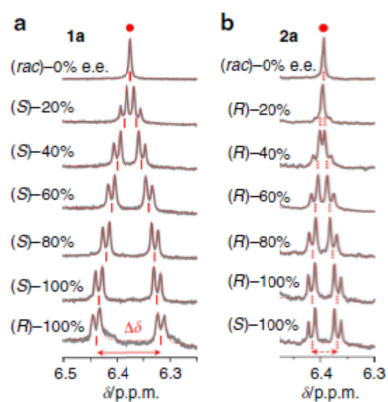


図 3

図 4 に示したような計算化学も取り入れることにより、キラルセンシングのメカニズムは、キラル分子がホスト分子のプロキラルな水素原子へと引き起こす磁気異方性効果ならびに、NMR タイムスケールよりも早い錯体交換による磁気異方性の平均化であることを明らかとした。この機構解明に基づいて、プロキラルな水素原子を有するいくつかの化合物についても NMR キラルセンシングに応用可能であることを見出した。

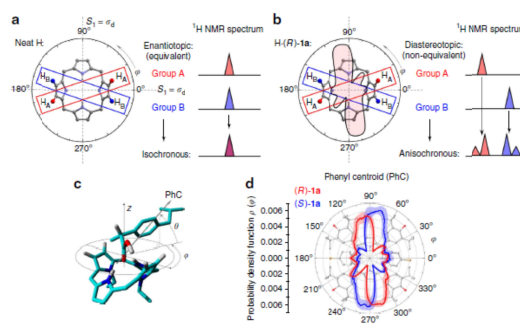


図 4

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文](計 2 件)

Shinsuke Ishihara, Jan Labuta, Wim Van Rossom, Daisuke Ishikawa, Kosuke Minami, Jonathan P. Hill, Katsuhiko Ariga, “Porphyrin-based Sensor Nanoarchitectonics in Diverse Physical Detection Modes”, Phys. Chem. Chem. Phys. 2014, 16, 9713–9746. DOI:10.1039/C3CP55431G 査読有

Jan Labuta, Shinsuke Ishihara, Tomáš Šikorský, Zdeněk Futera, Atsuomi Shundo, Lenka Hanyková, Jaroslav V. Burda, Katsuhiko Ariga, Jonathan P. Hill, “NMR

spectroscopic detection of chirality and enantiopurity in referenced systems without formation of diastereomers”, Nat. Commun. 2013, 4, 2188. DOI: 10.1038/ncomms3188 査読有

MANA Scientist
研究者番号：30421431

〔学会発表〕(計0件)

〔図書〕(計0件)

〔産業財産権〕
出願状況(計1件)

名称：NMR用キラルシフト剤、および、それを用いた光学純度を決定する方法
発明者：ヒルジョナサン/石原伸輔/ラプタヤン/春藤淳臣/有賀克彦
権利者：物質・材料研究機構
種類：特許
番号：特願 2014-203915
出願年月日：2014年10月2日
国内外の別：国内

取得状況(計0件)

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
出願年月日：
取得年月日：
国内外の別：

〔その他〕
ホームページ等

6. 研究組織

(1) 研究代表者

石原 伸輔 (ISHIHARA, Shinsuke)
独立行政法人 物質・材料研究機構・国際
ナノアーキテクトニクス研究拠点・NIMS ポ
スドク研究員
研究者番号：30644067

(2) 研究分担者

()

研究者番号：

(3) 連携研究者

ラプタ ヤン (LABUTA, Jan)
独立行政法人 物質・材料研究機構
若手国際センター ICYS 研究員
研究者番号：00720690

ヒル ジョナサン (Hill, Jonathan)
独立行政法人 物質・材料研究機構
国際ナノアーキテクトニクス研究拠点