

令和 3 年 6 月 9 日現在

機関番号：13901

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2018～2020

課題番号：18K05059

研究課題名(和文) 二重らせんを基本骨格とする高効率かつ高選択的な超分子不斉触媒の開発

研究課題名(英文) Development of Highly Effective and Selective Supramolecular Asymmetric Catalysts Based on Double-Helical Framework

研究代表者

田浦 大輔 (Taura, Daisuke)

名古屋大学・工学研究科・助教

研究者番号：20622450

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,400,000円

研究成果の概要(和文)：本研究では、光学活性な相補的二重らせん分子が創出するキラルな空間にアキラルな二官能性の有機分子触媒部位を導入することで、二重らせん分子がシクロヘキサノンとp-ニトロベンズアルデヒドの直接アルドール反応に対する不斉触媒として十分に機能することを初めて実証するとともに、キラルアミンによって一方向巻きに片寄った二重らせん骨格に導入したアントラセン誘導体の高不斉選択的光二量化反応(98% ee)にも成功した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

DNAのらせんキラリティを巧みに活用したハイブリッド不斉触媒の報告例はあるものの、人工二重らせんを基盤とする超分子不斉触媒や二重らせんのキラル空間に由来する不斉反応の開発に関する研究例は、研究代表者の報告以外にはほとんどない。すなわち、本研究成果は、キラルならせんが創出する空間が不斉選択性の発現に極めて重要であることを実証するだけでなく、既存の方法では実現が困難な不斉反応の開拓にも繋がり、その学術的・社会的意義は極めて大きい。

研究成果の概要(英文)：In this work, an optically-active complementary double helix bearing the achiral bifunctional organocatalyst unit was first found to catalyze the asymmetric direct aldol reaction of cyclohexanone with 4-nitrobenzaldehyde. Moreover, the photoirradiation of the anthracene derivative introduced in the middle of the one-handed double-helical framework induced by chiral amines proceeded in a highly enantiodifferentiating manner to afford the chiral anti-photodimer with up to 98% enantiomeric excess (ee).

研究分野：超分子化学

キーワード：超分子 二重らせん

様式 C-19、F-19-1、Z-19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

DNA や蛋白質が形成するユニークな二重らせん構造や α -ヘリックス構造は、分子認識能や不斉触媒能といった生命機能の発現と密接に関わっている。これに倣い、類似のらせん分子・超分子・高分子を人工的に構築しようとする研究がここ数十年の間にめざましい進歩を遂げてきた。特に最近では、二重らせんを基盤とする超分子・高分子化学が著しい進歩を遂げ、構造制御や機能発現を目指した研究が世界中で活発に行われている [1]。一方、研究代表者のグループでは、様々な二重らせん分子・超分子・高分子を世界に先駆けて合成することに成功している。これまでに、DNA のらせんキラリティを巧みに活用したハイブリッド不斉触媒の報告例 [2] はあるものの、二重らせん構造の特徴を最大限に利用して、その『キラル空間』に触媒部位を位置特異的に導入可能な人工二重らせん分子の合成およびキラルな二重らせん空間を特異的な不斉場に用いた不斉反応の開発に関する研究例はほとんどない。研究代表者は、二重らせんのキラリティに由来する『キラル空間』の重要性に着目し、中央にアキラルな触媒部位を導入した人工二重らせん分子の合成手法の確立、ならびに、超分子的なアプローチを駆使して、従来の方法では実現することが困難な不斉反応の開発を目指している。また、生命の根幹を担う DNA や蛋白質はらせん構造を形成し、極めて精緻な機能を発現するが、このような究極の機能を人工的に模倣することは、単に生体高分子がらせん構造を形成する本質的な要因を解明するだけではなく、新しい切り口で『らせん』を捉えることにより、革新的な機能性材料の開発にも繋がるため、その学術的・社会的意義は極めて大きい。

2. 研究の目的

以上の背景を踏まえ、本研究では、二重らせん構造の特徴を最大限に活かし、その『キラル空間』にアキラルな触媒部位を位置特異的に導入した二重らせん分子を設計・合成するとともに、新規超分子不斉触媒が創出する二重らせん空間を特異的な不斉場に用いて、従来法では実現が困難な不斉反応の開発に挑戦する。さらに、『自己会合』と『らせん誘起』の概念を巧みに利用して、二重らせん骨格に基づくアントラセン誘導体の位置選択的・不斉選択的光二量化反応の開発にも取り組む。

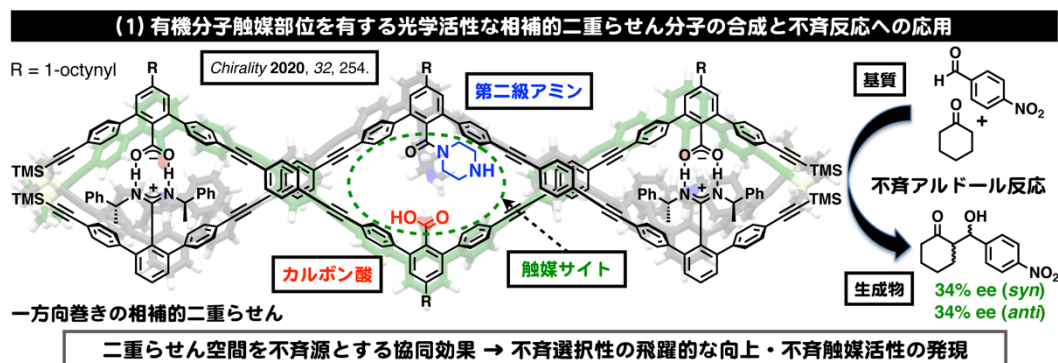
3. 研究の方法

本研究の鍵となる相補的 (ヘテロ) およびホモ二重らせん分子の設計と合成を従来の合成方法に基づき行くとともに、研究を推進した。また、光学活性な二重らせん分子の構造や機能 (不斉触媒能等) の厳密な評価は、分子モデリング・円二色性 (CD)・キラル HPLC・NMR・ESI-MS・MALDI-TOF-MS・UV/Vis 等により行った。研究成果の抜粋を以下に示す。

4. 研究成果

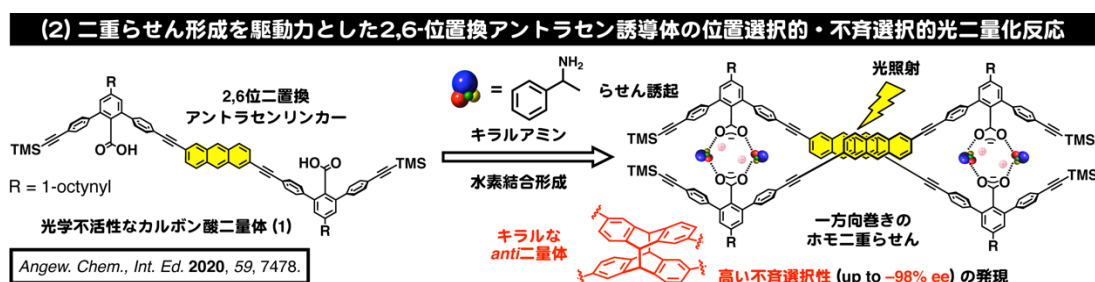
(1) 有機分子触媒部位を有する光学活性な相補的二重らせん分子の合成と不斉反応への応用

不斉有機分子触媒の 1 つである L-プロリンはカルボン酸部位と第二級アミン部位を同一分子内に有する二官能性分子であり、これらが協同的に作用することで、種々の不斉反応において高い不斉選択性を発現する。本研究では、『キラル空間』を有する光学活性な相補的二重らせん分子の中央に有機分子触媒部位を位置特異的に導入した新規超分子不斉触媒の開発に取り組んだ。まず、第二級アミン部位としてピペラジン残基を有する *m*-ターフェニル骨格を中央に導入した光学活性なアミジン三量体とカルボン酸三量体をそれぞれ設計・合成した。それらを等量で混合することにより、一方向巻きに片寄った相補的二重らせん分子を定量的に得た。次に、この二重らせん分子を不斉有機分子触媒として用いて、シクロヘキサノンと *p*-ニトロベンズアルデヒドの直接アルドール反応を行った。その結果、良好な触媒活性を示すと同時に、不斉選択的に反応が進行することを見出した (34% ee)。これは、光学活性なアミジンのキラリティを介して誘起された相補的二重らせん分子に導入したアキラルな第二級アミン部位とカルボン酸部位が近接し、協奏的に作用することで、キラルな触媒サイトが効果的に構築されたためと考えられる。本研究成果は、人工二重らせん骨格を用いた不斉有機分子触媒の初めて例である。



(2) 二重らせん形成を駆動力とした2,6位置換アントラセン誘導体の位置選択的・不斉選択的光二量化反応

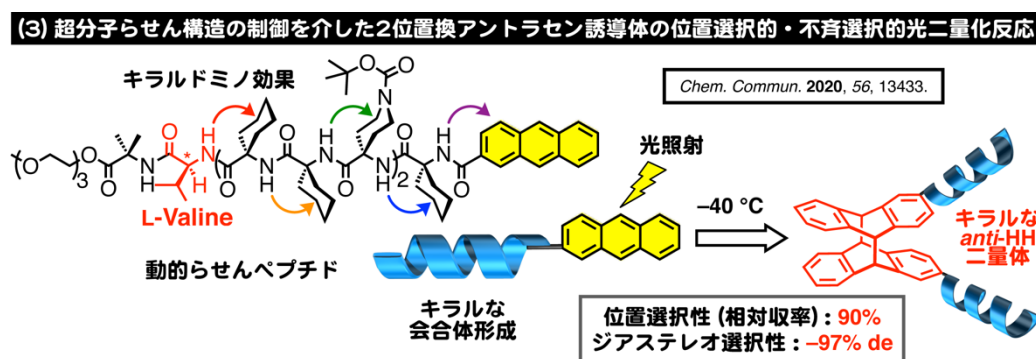
本研究では、『自己会合』や『らせん誘起』の概念を巧みに利用して、二重らせん骨格に基づくアントラセン誘導体の位置選択的・不斉選択的光二量化反応の開発を目指した。2,6-二置換アントラセンリンカーを導入した光学不活性なカルボン酸二量体 (**1**) を設計・合成するとともに、キラルアミン ((*R*)-1-フェニルエチルアミン) 存在下、**1** が、カルボン酸との水素結合形成により、一方向巻きに片寄せた二重らせんを形成することを明らかにした。さらに、様々な温度で、**1** の CD₂Cl₂ 溶液に光 (> 400 nm) を照射したところ、温度の低下に伴い、*anti* 二量体の鏡像体過剰率 (ee) は飛躍的に増大し、-35 °C において、高い不斉選択性 (98% ee) で光学活性な *anti* 二量体を合成することに初めて成功した。また、得られた光学活性な *anti* 二量体 (> 99% ee) が、ラセミ体の1-フェニルエチルアミンに対して、不斉識別能を示すことも見出した。



本研究では、光学活性な相補的二重らせん分子が形成する『キラル空間』に二官能性のアキラルな触媒部位を導入することで、この二重らせん分子が不斉有機分子触媒として十分に機能することを初めて実証するとともに、二重らせん骨格を用いたアントラセン誘導体の高不斉選択的光二量化反応の実現にも成功した。以上の研究成果から、二重らせん骨格からなる『キラル空間』が不斉源として確かに機能しうることを明確に示した。

(3) 超分子らせん構造の制御を介した2位置換アントラセン誘導体の位置選択的・不斉選択的光二量化反応

本研究では、『キラルドミノ効果』の概念を巧みに利用して、アントラセン誘導体の位置選択的・不斉選択的光二量化反応の開発に挑戦した。まず、C末端にキラルなL-バリン残基とN末端にプロキラルな2位置換アントラセン部位を導入した動的らせんペプチドは、キラルドミノ効果によるキラル情報の長距離伝達を介して、アントラセン部位がキラルな環境下で会合することが分かった。次に、様々な温度で、その CD₃CN 溶液に光 (> 400 nm) を照射した結果、光学活性な *anti*-HH 二量体の相対収率とジアステレオマー過剰率 (de) は、反応温度に大きく依存し、-40 °C で高い位置およびジアステレオ選択性 (90%と 97% de) を示すことが明らかになった。



本研究成果は、本研究課題を遂行する中で、新たに得られた知見である。以上の結果より、二重らせん骨格からなる『キラル空間』のみならず、構造の制御された超分子らせんが不斉源として機能しうることも実証した。

参考文献

- [1] E. Yashima, N. Ousaka, D. Taura, K. Shimomura, T. Ikai, K. Maeda, *Chem. Rev.* **2016**, *116*, 13752.
- [2] G. Roelfes, B. L. Feringa, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2005**, *44*, 3230.

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計9件（うち査読付論文 9件/うち国際共著 1件/うちオープンアクセス 3件）

1. 著者名 D. Taura, X. Wang, M. Ito, E. Yashima	4. 巻 8
2. 論文標題 Selective Formation of Spiroborate-Based Double-Stranded Hetero-Helicates Assisted by Donor-Acceptor Interactions	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Org. Chem. Front.	6. 最初と最後の頁 2551-2555
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1039/D1Q000286D	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 該当する
1. 著者名 D. Taura, A. Urushima, Y. Sugioka, N. Ousaka, E. Yashima	4. 巻 56
2. 論文標題 Remote-Controlled Regio- and Diastereodifferentiating Photodimerization of a Dynamic Helical Peptide-Bound 2-Substituted Anthracene	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Chem. Commun.	6. 最初と最後の頁 13433-13436
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1039/D0CC06164F	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 D. Taura, K. Shimomura, N. Ousaka, E. Yashima	4. 巻 32
2. 論文標題 Complementary Double-Stranded Helical Oligomers Bearing Achiral Bifunctional Groups That Catalyze Asymmetric Aldol Reaction	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Chirality	6. 最初と最後の頁 254-264
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/chir.23169	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -
1. 著者名 A. Urushima, D. Taura, M. Tanaka, N. Horimoto, J. Tanabe, N. Ousaka, T. Mori, E. Yashima	4. 巻 59
2. 論文標題 Enantiodifferentiating Photodimerization of a 2,6-Disubstituted Anthracene Assisted by Supramolecular Double-Helix Formation with Chiral Amines	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Angew. Chem., Int. Ed.	6. 最初と最後の頁 7478-7486
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/anie.201916103	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 D. Taura, K. Shimizu, C. Yokota, R. Ikeda, Y. Suzuki, H. Iida, N. Ousaka, E. Yashima	4. 巻 55
2. 論文標題 Fluorescent Molecular Spring That Visualizes the Extension and Contraction Motions of a Double-Stranded Helicate Bearing Terminal Pyrene Units Triggered by Release and Binding of Alkali Metal Ions	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Chem. Commun.	6. 最初と最後の頁 12084-12087
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1039/c9cc06126f	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

〔学会発表〕 計17件 (うち招待講演 0件 / うち国際学会 5件)

1. 発表者名 田浦大輔, 王翔, 伊藤正樹, 八島栄次
2. 発表標題 異種の分子鎖からなる二重らせんホウ素ヘリケートの選択的形成
3. 学会等名 第69回高分子学会年次大会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 田浦大輔, 王翔, 伊藤正樹, 八島栄次
2. 発表標題 ドナー-アクセプター相互作用を駆動力とした二重らせんホウ素ヘテロヘリケートの選択的形成
3. 学会等名 第69回高分子討論会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 X. Wang, M. Ito, A. Urushima, D. Taura, E. Yashima
2. 発表標題 Synthesis of Spiroborate-Based Homo and Hetero Double-Strand Helicates
3. 学会等名 The 31st International Symposium on Chirality (Chirality 2019, ISCD-31) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 宇留嶋彬央, 田浦大輔, 堀本尚路, 田邊純樹, 逢坂直樹, 森直, 八島栄次
2. 発表標題 2,6位置換アントラセンリンカーを有するカルボン酸二量体へのキラルアミンによる一方向巻き二重らせん誘起とその不斉選択的 光二量化 反応
3. 学会等名 シンポジウム モレキュラー・キラリティー2019 (MC2019)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 A. Urushima, M. Tanaka, N. Horimoto, J. Tanabe, D. Taura, N. Ousaka, T. Mori, E. Yashima
2. 発表標題 Enantioselective Photodimerization of a 2,6-Disubstituted Anthracene Derivative Assisted by a One-Handed Homo-Double Helix Formation
3. 学会等名 日本化学会 第99春季年会 (2019)
4. 発表年 2019年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

名古屋大学大学院工学研究科有機・高分子化学専攻八島研究室 http://www.helix.chembio.nagoya-u.ac.jp/j/TOP.html

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
---------	---------