

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 27 年 6 月 18 日現在

機関番号：13401

研究種目：若手研究(A)

研究期間：2011～2014

課題番号：23685012

研究課題名(和文) 同位体不斉及びクリプトキラル化合物による不斉誘導現象と超高感度不斉認識

研究課題名(英文) Asymmetric induction by the isotope chirality and cryptochirality for the highly sensitive chiral discrimination

研究代表者

川崎 常臣 (Kawasaki, Tsuneomi)

福井大学・工学(系)研究科(研究院)・准教授

研究者番号：40385513

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 22,700,000円

研究成果の概要(和文)：同位体不斉や結晶の表面不斉を高感度に識別可能な不斉自己触媒反応を実現することに成功した。すなわち、従来法ではその検出は不可能とされていた極めて微小な酸素同位体不斉による不斉誘導現象を不斉自己触媒反応により明らかにした。核酸塩基シトシン、アデニン、トリエステルが形成するキラル結晶やヘリカルメソポーラスシリカの不斉認識に成功した。また、天然鉱物辰砂のキラリティー認識に不斉自己触媒反応を用いる手法が適用できることを明らかにした。さらに、アキラル結晶中での分子配向に基づいて不斉自己触媒反応を行ない、結晶の2次元不斉の識別に有効であることを明らかにした。

研究成果の概要(英文)：We have developed the highly sensitive method to recognize a small chirality by using asymmetric autocatalysis. It has been demonstrated that asymmetric autocatalysis could discriminate an extremely small difference between the enantiomers arising from oxygen-isotope substitution. Moreover, chiral crystals of achiral nucleobase cytosine and adenine, and triester can be discriminated by asymmetric autocatalysis with amplification of ee. A chiral mineral, cinnabar, served as a chiral source of asymmetric autocatalysis to afford enantioenriched 5-pyrimidyl alkanol. The adsorption structures of related compounds were observed with atomic force microscopy. The oriented prochirality, i.e., two-dimensional chirality at the surface of achiral single crystal could also be discriminated by asymmetric autocatalysis to afford enantioenriched alkanol with high ee. The absolute configuration of the alkanol correlated with the chirality at the crystal surface.

研究分野：不斉合成・キラル化学

キーワード：同位体不斉 不斉自己触媒反応 不斉誘導 クリプトキラリティー キラル識別

1. 研究開始当初の背景

不斉増幅を伴う不斉自己触媒反応は、我が国で世界に先駆けて見出された革新的不斉触媒反応である。生成物自身が自己を生成する不斉触媒となり自己増殖する特徴を有し、自己増殖を繰り返す際に、その鏡像体過剰率を著しく向上する。有機化合物の不斉の起源と増幅過程の解明研究が、本反応をモデルプロセスとして展開され、応募者も研究に参画した。炭素同位体置換キラル化合物による不斉誘導すなわち不斉化学分野における新現象を初めて見出すことに成功し、米科学誌「サイエンス」に掲載された。この研究に基づいて、不斉自己触媒反応をキラル化合物とりわけ微小不斉を有する物質の高感度不斉認識に利用可能であることが示唆され本研究の着想を得た。すなわち、通常的分析装置ではキラル認識できない程の微小不斉を有する物質であっても、不斉自己触媒反応の最初のエナンチオ選択性を極僅かにコントロールすることができれば、引き続き不斉増幅によって微小不斉化合物のキラリティーに相関した絶対配置を有し、且つ容易にキラル分析可能な生成物を得られると考えられた。

2. 研究の目的

本研究は、炭素同位体置換による不斉誘導現象に基づき、原子から分子、さらにはナノスケールのあらゆるレベルのキラル構造体による不斉誘導現象を実現させ、もってキラル識別の新規手法開拓に主眼を置く。これまでに認識が不可能とされて来たキラル化合物、即ち同位体置換に基づく極僅かなキラリティーをも超高感度に識別可能な手法を開発・提供する。あらゆるキラル構造体は、不斉反応に僅かなキラリティーの偏りを生じさせ得る点に着目し、本研究ではキラリティーを著しく増幅可能な不斉自己触媒反応による新規キラリティー認識手法の研究開発を展開し、不斉化学分野に於ける新現象・新事実を明らかにすることを目的とした(図1)。

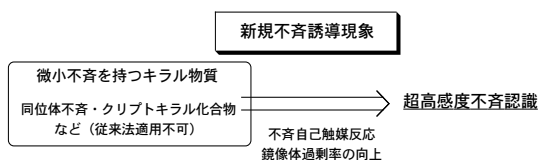


図1 研究の概念図

3. 研究の方法

同位体置換に基づくキラル化合物などの微小不斉化合物やクリプトキラルアルコールに対して、不斉自己触媒反応を基盤とする不斉認識法を適用する。すなわち、極めて僅かな不斉を有する化合物存在下で、ピリミジン-5-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い、引き続き不斉増幅を伴う不斉自己触媒反応により高鏡像体過剰率のピリミジルアルコールを生成する。得

られたアルコールの絶対配置により、本反応が極微小不斉によるエナンチオ選択性の制御と、引き続き不斉増幅の結果であるかどうかを明確にする。さらに、アキラル化合物結晶のエナンチオトピックなキラル表面を不斉反応場とする不斉自己触媒反応を行い、2次元キラリティーの高感度不斉認識を行う。

4. 研究成果

(1) 酸素同位体 ($^{18}\text{O}/^{16}\text{O}$) 置換によるキラルヒドロベンゾインの高感度不斉認識: メソヒドロベンゾインの一方の酸素を ^{18}O で置換すると、酸素同位体 ($^{18}\text{O}/^{16}\text{O}$) 置換キラルヒドロベンゾインを与える(図2)。酸素同位体置換化合物の微小不斉を不斉自己触媒反応により検出可能であるかどうか検討を行った。同位体不斉を有するヒドロベンゾイン [^{18}O](S)および[^{18}O](R)は、キラルなスチルベンオキシドに対して、 H_2^{18}O を用いた立体選択的エポキシド開環反応により不斉合成した。合成した化合物が同位体不斉を有することは、モッシャーエステルを用いたジアステレオマー法により ^{13}C -NMR を測定することにより確認した。

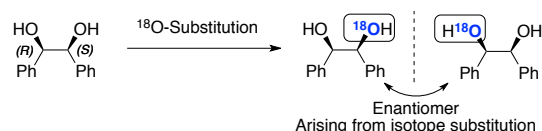


図2 酸素同位体置換によるキラルヒドロベンゾイン

同位体置換キラルヒドロベンゾイン存在下、ピリミジン-5-カルバルデヒドとジイソプロピル亜鉛との不斉自己触媒反応を行うことにより、酸素同位体不斉に相関した絶対配置を有するピリミジルアルコールが高い鏡像体過剰率で得られることを明らかにした(図3)。本結果は、酸素同位体間のわずかな違いに基づく微小不斉が、不斉反応のエナンチオ選択性を制御したことを証明した最初の例である。不斉が著しく増幅する不斉自己触媒反応と組み合わせることにより、酸素同位体不斉の識別に始めて成功したものである。なお、酸素同位体キラル化合物は、キラルカラムにより分割した光学活性原料を基に不斉合成することで、他のキラル要因混入の可能性を排除した。

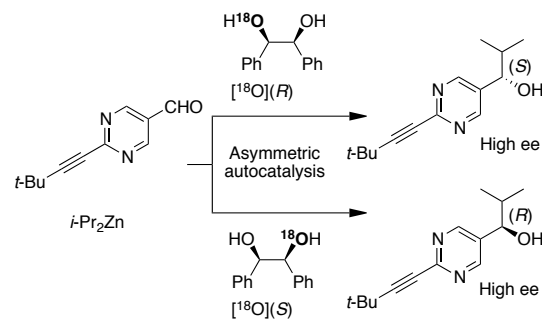


図3 酸素同位体置換キラルヒドロベンゾインが誘起する不斉自己触媒反応

(2) 酸素同位体 ($^{18}\text{O}/^{16}\text{O}$) 置換によるキラルグリセリンの高感度不斉認識：アキラル化合物であるグリセリンの片方の第1級アルコールを酸素同位体 ^{18}O でエナンチオ選択的に標識するとキラルグリセリンが生成するが、そのキラルティーは、酸素同位体 (180/160) の違いに基づく極めて小さなものであり、従来法でのキラル認識は不可能であった。本研究で、酸素同位体置換キラルグリセリンが不斉自己触媒反応の不斉開始剤として作用し、グリセリンのキラルティーに対応するキラルティーを持った生成物が高鏡像体過剰率で得られることを明らかにした。本結果は、酸素同位体不斉を高感度に検出した極めて重要な意味を持つ。

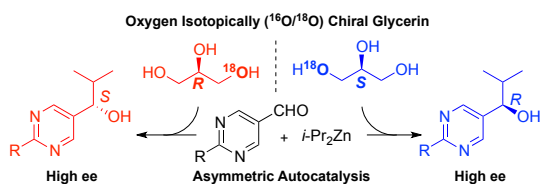


図4 酸素同位体置換キラルヒドロベンズインが誘起する不斉自己触媒反応

(3) アキラル核酸塩基アデニンが形成する不斉結晶のキラルティーを識別する不斉自己触媒反応：アキラル核酸塩基アデニンから、アデニン二硝酸塩のキラル結晶を作成し、本キラル結晶を不斉開始剤として用いる不斉自己触媒反応を行った。まず自発的結晶化によって得られたアデニン二硝酸塩の絶対配置を単結晶 X 線構造解析によって決定した。また、Nujol 法による固体 CD スペクトル測定を行ったところ 250 nm に正または負のコットン効果が見られた (図5)。

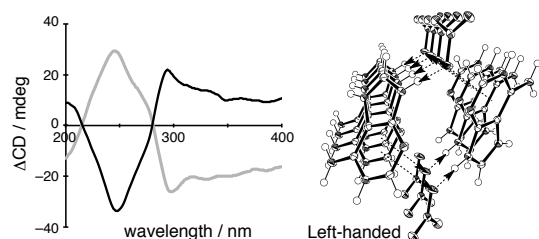


図5 核酸塩基アデニンが形成する不斉結晶

得られたアデニン二硝酸塩のキラル結晶を不斉開始剤として用いて、アルデヒドへの $i\text{-Pr}_2\text{Zn}$ の不斉付加反応と、引き続く不斉自己触媒反応による不斉増幅を行った。その結果、 $[\text{CD}(-)250_{\text{Nujol}}]$ を不斉開始剤として用いた場合には S 体の、 $[\text{CD}(+)250_{\text{Nujol}}]$ を用いた際には R 体のアルコールが高収率かつ高鏡像体過剰率で得られることを明らかにした (図6)。以上より、アキラル核酸塩基アデニンの2硝酸塩が形成するキラル結晶の高感度不斉認識研究を行い、不斉自己触媒反応を用いる不斉認識法が有効であることを明らかにした。

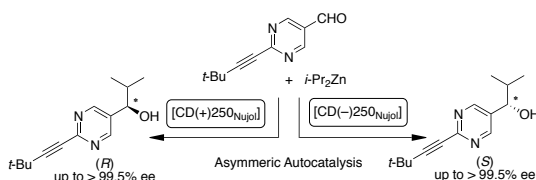


図6 核酸塩基アデニンが形成する不斉結晶を不斉開始剤とする不斉自己触媒反応

(4) アキラルなトリエステルがらせん状に配向するキラル結晶を不斉源とする不斉自己触媒反応：Tris(2-hydroxyethyl)-1,3,5-benzenetricarboxylate は、その結晶中で分子が左ないしは右向きらせん状に配列しているため、アキラルな化合物でありながらキラル結晶を形成する。トリエステルが形成するキラル結晶存在下で不斉自己触媒反応を行うと結晶の不斉、すなわち分子配列のらせん方向に相関した絶対配置を持つピリミジアルカノールが高鏡像体過剰率で生成することを見出した。本結果は、アキラルなトリエステルの結晶中でのらせん状の配列に基づくキラルティーを不斉自己触媒反応が高感度に認識した結果と言える (図7)。

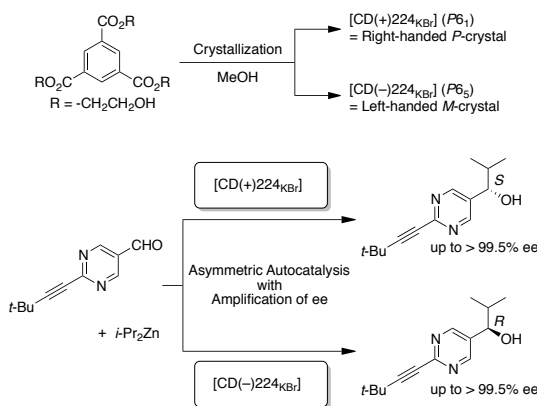


図7 Tris(2-hydroxyethyl) 1,3,5-benzenetricarboxylate が誘起する不斉自己触媒反応による結晶不斉の高感度認識

(5) 天然鉱物である辰砂が引き起こす不斉自己触媒反応：辰砂は、硫化水銀 (HgS) から形成されるキラルな赤色結晶であり天然から産出される。結晶中で硫黄および水銀原子はらせん状に結合しており、その螺旋方向の異なる P および M 結晶が天然に存在する。キラル無機結晶である辰砂を用いて不斉自己触媒反応を行ったところ、硫化水銀が形成するらせん方向に相関した絶対配置のピリミジアルカノールが生成することを明らかにした (図8)。不斉自己触媒反応が天然鉱物である辰砂のキラルティーを認識し、不斉増幅した結果と言える。

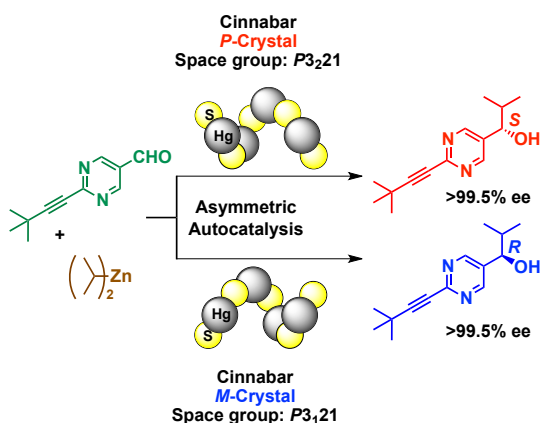


図 8 天然鉱物である辰砂を不斉開始剤とする不斉自己触媒反応

(5) アキラルなシトシンが形成するキラル結晶を不斉源とする不斉自己触媒反応：シトシンが形成するキラル結晶を不斉源として用いる不斉自己触媒反応を行った。シトシンは溶解するとキラリティーを消失するため、キラル結晶粉末の懸濁液中で、ピリミジン-5-カルバルデヒドへの $i\text{-Pr}_2\text{Zn}$ の不斉付加反応を行い、引き続き不斉増幅を伴う不斉自己触媒反応を行った。その結果、 $[\text{CD}(+)\text{310}_{\text{Nujol}}]$ からは R 体が、 $[\text{CD}(-)\text{310}_{\text{Nujol}}]$ からは S 体のピリミジルアルカノールがそれぞれ 99.5% ee 以上で得られることを見出した (図 9)。シトシンキラル結晶の固体状態の不斉を不斉自己触媒反応が認識し、増幅した結果である。

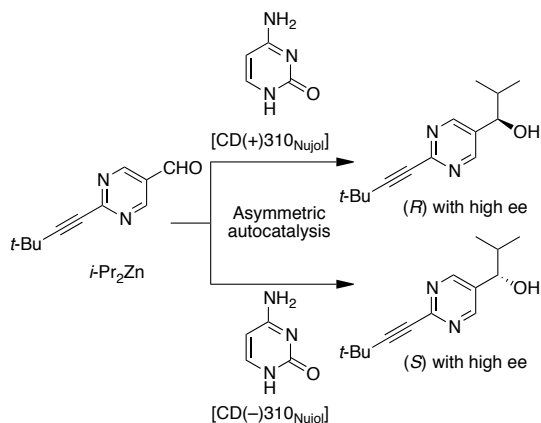


図 9 アキラル核酸塩基の結晶中におけるキラル配向を不斉認識する不斉自己触媒反応

また、シトシンが形成するアキラルな一水和物結晶の一方のエナンチオトピック面を加熱ないしは減圧することによって、キラルなシトシン無水物結晶が形成することを見出した。同一方向からの脱水であっても、その脱水プロセス (加熱ないしは減圧) によって生成する無水物結晶のキラリティーの方向が逆になるという極めて興味深い現象を明らかにした (図 10)。

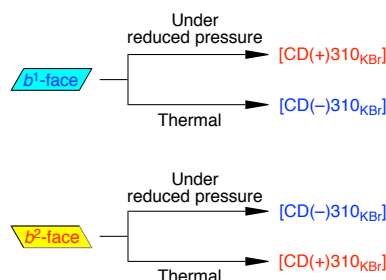


図 10 アキラルシトシン 1 水和物の脱水による不斉の発生とその絶対制御

(6) キラルメソポーラスシリカを不均一触媒とする不斉自己触媒反応：右巻きないしは左巻きらせん構造を有すメソポーラスシリカの高感度不斉認識を達成した。キラルなアニオン性界面活性剤を用いて調製された右巻き過剰なメソポーラスシリカ存在下で不斉自己触媒反応を行うとメソポーラスシリカのらせん方向に相関した S の絶対配置を持つピリミジルアルカノールが高鏡像体過剰率で生成することを見出した (図 11)。また、左巻き過剰なメソポーラスシリカは逆の R 体のピリミジルアルカノールの生成を誘導した。本結果は、不斉自己触媒反応が、らせん状メソ細孔のキラリティーを高感度に識別した結果であり、メソポーラスシリカをキラル無機触媒として使用し、高エナンチオ選択的反応を実現した最初の例である。

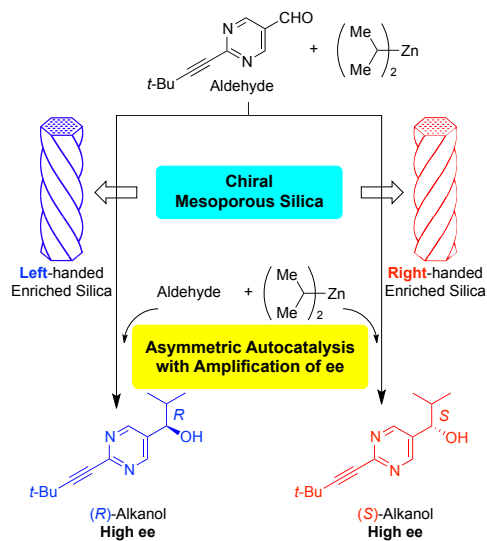


図 11 キラルメソポーラスシリカの螺旋状不斉を識別する高感度不斉自己触媒反応

(4) アキラル単結晶のキラル表面における不斉誘導現象と不斉自己触媒反応：アキラルアルデヒドが形成するアキラルな単結晶のエナンチオトピック面を気体状態のジソプロピル亜鉛に曝すことにより、エナンチオ選択的炭素-炭素結合形成反応が進行し、キラル化合物を与えることを見出した (図 12)。単結晶中でのアルデヒド分子の配向を利用した不斉合成反応であり、単結晶表面の 2 次元不斉を認識した初のエナンチオ選択

の炭素-炭素結合形成反応である。単結晶に気体の試薬を作用するため、キラル触媒等の不斉源や溶媒を用いずに不斉合成が可能となった。さらに生成物であるピリミジルアルコールは、不斉増幅を伴う不斉自己触媒として作用するため、引き続き不斉自己触媒反応により、結晶表面の不斉と相関した、ほぼ光学的に純粋なキラル化合物を合成することに成功した。

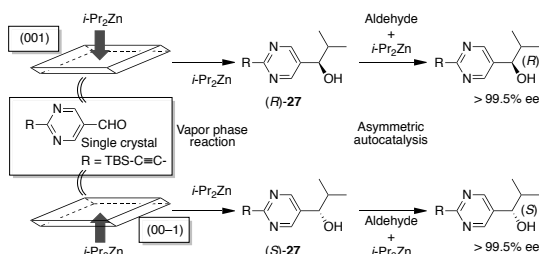


図 12 アクリルアルデヒド結晶のエナンチオトピック面の 2 次元分子配向を認識する不斉自己触媒反応

(5) 自己改善・自己修復機能を備えたキラル高分子の創製研究：分子内に不斉活性部位が複数存在する人工的な巨大分子を創成し、キラル巨大分子のキラリティーを識別可能な不斉自己触媒反応を達成した。すなわち、自己増殖および自己改善能を有するキラル高分子の創製研究を行い、多点反応型不斉自己触媒反応を開拓した。アルキルシラン骨格の末端に不斉活性部位を 6 個導入したヘキサスピリミジルヘキサアルコールを合成し、これを不斉自己触媒として用い、対応するヘキサアルデヒドへのジソプロピル亜鉛の付加反応を行ったところ、小過剰に存在していた(S,S,S,S,S,S)-体のみが優先的に自己増殖し、異性体比 98/2/0/0/0/0、鏡像体過剰率が 99.5% ee 以上まで向上したキラル巨大分子を得ることができた(図 13)。生成物の鏡像体過剰率が 99.5% ee 以上へと増幅しながら、異性体比が向上する自己改善機能をも新たに見出した。

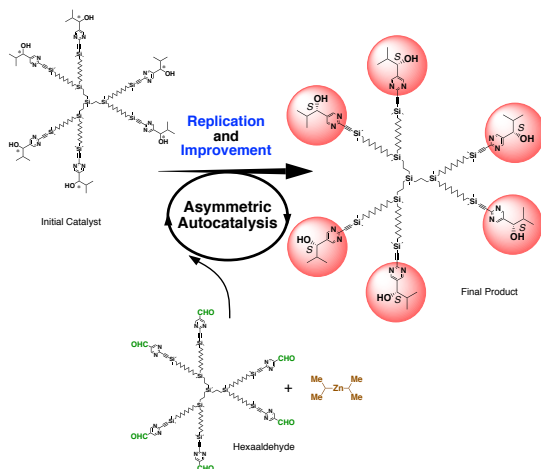


図 12 自己改善・自己修復機能を備えたキラル高分子による不斉自己触媒反応

5. 主な発表論文等

[雑誌論文] (計 20 件)

- ① Tsuneomi Kawasaki, Yuko Araki, Kunihiko Hatase, Kenta Suzuki, Arimasa Matsumoto, Toshiyuki Yokoi, Yoshihiro Kubota, Takashi Tatsumi, Kenso Soai, Helical mesoporous silica as an inorganic heterogeneous chiral trigger for asymmetric autocatalysis with amplification of enantiomeric excess, *Chemical Communications*, Vol. 51, 2015, 8742–8744
DOI: 10.1039/C5CC01750E
- ② Kenso Soai, Tsuneomi Kawasaki, Arimasa Matsumoto, Asymmetric Autocatalysis of Pyrimidyl Alkanol and Its Application to the Study on the Origin of Homochirality, *Accounts of Chemical Research*, Vol. 47, 2014, 3643–3654
DOI: 10.1021/ar5003208
- ③ Tsuneomi Kawasaki, Mai Nakaoda, Yutaro Takahashi, Yusuke Kanto, Nanako Kuruhara, Kenji Hosoi, Itaru Sato, Arimasa Matsumoto, Kenso Soai, Self-Replication and Amplification of Enantiomeric Excess of Chiral Multifunctionalized Large Molecules by Asymmetric Autocatalysis, *Angewandte Chemie International Edition*, Vol. 53, 2014, 11199–11202
DOI: 10.1002/anie.201405441
- ④ Hitoshi Shindo, Yusuke Shiota, Kaori Niki, Tsuneomi Kawasaki, Kenta Suzuki, Yuko Araki, Arimasa Matsumoto, Kenso Soai, Asymmetric Autocatalysis Induced by Cinnabar: Observation of the Enantioselective Adsorption of a 5-Pyrimidyl Alkanol on the Crystal Surface, *Angewandte Chemie International Edition*, Vol. 52, 2013, 9135–9138
DOI: 10.1002/anie.201304284
- ⑤ Tsuneomi Kawasaki, Yasushi Okano, Etsuharu Suzuki, Shizuka Takano, Shotaro Oji, Kenso Soai, Asymmetric Autocatalysis Triggered by Chiral Isotopomer Arising from Oxygen Isotope ($^{18}\text{O}/^{16}\text{O}$) Substitution, *Angewandte Chemie International Edition*, Vol. 50, 2011, 8131–8133
DOI: 10.1002/anie.201102263
- ⑥ Tsuneomi Kawasaki, Sayaka Kamimura, Ai Amihara, Kenta Suzuki, Kenso Soai, Enantioselective C–C Bond Formation Arising from Oriented Prochirality of Achiral Aldehyde at the Single Crystal Face by the Treatment of Dialkylzinc Vapor, *Angewandte Chemie International Edition*, Vol. 50, 2011,

[学会発表] (計 6 2 件)

- ①藤原智, 志摩涼介, 日吉唯, 川崎常臣, 松本有正, 碓合憲三, ピリミジンカルバルデヒドのアキラル結晶がもつエナンチオトピック面を用いる不斉合成, 日本化学会第 95 春季年会 (2015), 2015 年 3 月 26-29 日, 日本大学理工学部船橋キャンパス (千葉県・船橋市)
- ②Kyohei Tada, Hanae Ozaki, Shunya Harada, Tomohiro Ayugase, Tsuneomi Kawasaki, Arimasa Matsumoto, Kenso Soai, Asymmetric Autocatalysis Triggered by Nitrogen Isotope ($^{15}\text{N}/^{14}\text{N}$) Chirality, 13th Symposium on Chemical Approaches to Chirality, 2014 年 11 月 12 日, 家の光会館 (東京都・新宿区)
- ③多田恭平, 鮎ヶ瀬友洋, 川崎常臣, 松本有正, 碓合憲三, 窒素同位体によるキラリティーを持ったジアミンの合成および不斉自己触媒反応による不斉認識, 日本化学会第 94 春季年会 (2014), 2014 年 3 月 27-30 日, 名古屋大学東山キャンパス (愛知県・名古屋市)
- ④Arimasa Matsumoto, Shotaro Oji, Shizuka Takano, Kyohei Tada, Hirokazu Ozawa, Tsuneomi Kawasaki, Kenso Soai, Asymmetric Autocatalysis Triggered by Carbon and Oxygen Isotopomers of Glycerin, 25th Internal Symposium on Chirality (Chirality 2013/ISCD-25), 2013 年 7 月 7-10 日, 上海(中国)
- ⑤川崎常臣, 峯木絃子, 花崎太一, 松本有正, 碓合憲三, アキラル核酸塩基アデニンが形成するキラル結晶を不斉開始剤とする不斉自己触媒反応, 平成 24 年度日本化学会近畿支部北陸地区講演会と研究発表会, 2012 年 11 月 17 日, 福井大学文京キャンパス (福井県・福井市)
- ⑥ Tsuneomi Kawasaki, Mizuki Uchida, Yoshiyasu Kaimori, Taisuke Sasagawa, Arimasa Matsumoto, Kenso Soai, Asymmetric autocatalysis initiated with enantiotopic surface of achiral gypsum crystal ($\text{CaSO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$), Chirality 2012, (24th International Symposium of Chiral Discrimination: ISCD 24), 2012 年 6 月 11-13 日, Fort Worth (USA)
- ⑦ Tsuneomi Kawasaki, Ai Amihara, Sayaka Kamimura, Kenta Suzuki, Kenso Soai, Enantioselective C-C Bond Formation Arising from Oriented Prochirality at the Enantiotopic Surface of Single Crystal, 23rd Internal Symposium on Chirality (Chirality

[図書] (計 2 件)

- ①Kenso Soai, Tsuneomi Kawasaki, Springer Berlin Heidelberg, Asymmetric Autocatalysis of Pyrimidyl Alkanol, in Inventing Reactions, Topics in Organometallic Chemistry (Ed by L. J. Gooßen), 2013, 19.
- ②Kenso Soai, Tsuneomi Kawasaki, Academia Nazionale di Scienze Lettere e Arti Modena, Asymmetric Autocatalysis –Discovery and State of The Art. In The Soai Reaction and Related Topic, in The Soai Reaction and Related Topic (Eds by G. Palyi, C. Zicchi, L. Caglioti), 2012, 26

6. 研究組織

(1) 研究代表者

川崎 常臣 (KAWASAKI, Tsuneomi)
福井大学・大学院工学研究科・准教授
研究者番号: 40385513