

**科学研究費助成事業 研究成果報告書**

平成 28 年 6 月 21 日現在

機関番号：13901

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2014～2015

課題番号：26810047

研究課題名(和文)階層的なキラル情報伝達システムの創製と応用

研究課題名(英文)Development of a Hierarchical Chiral Information Transfer System and Its Application

研究代表者

逢坂 直樹(Ousaka, Naoki)

名古屋大学・工学(系)研究科(研究院)・講師

研究者番号：80726331

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,100,000円

研究成果の概要(和文)：動的ならせんペプチド鎖を有する面性キラルな金属 salen マクロサイクルを、金属イオン存在下、対応する配位子とジアミンとの自己組織化により高効率的に合成することに成功した。さらに、導入した光学活性基によるアキラルペプチド鎖の一方向巻きのならせん誘起を介した動的な面不斉の遠隔制御ならびに溶媒の変更によるならせんペプチド鎖部位の310-ヘリックスから -ヘリックスへの構造転移を介して遠隔制御した動的な面不斉を固定化(記憶)できることも見出した。さらに、動的ならせんペプチド鎖を用いることで軸不斉の遠隔制御にも成功した。

研究成果の概要(英文)：Planar chiral salen-based metallomacrocycles bearing dynamic helical peptide chains were efficiently synthesized through self-assembly of their corresponding ligands, diamines, and metal ions. The planar chirality of the resulting macrocycles can be remotely controlled through an induction of a preferred-handed 310-helical structure in the dynamic oligopeptide chain by a chiral amino acid residue far from the macrocycle framework. The remote-controlled planar chirality was almost completely locked as a result of a solvent-induced 310-to- -helix transition of the pendant peptide chains. In addition, remote stereocontrol of an axially chiral bipyridine bearing dynamic helical peptide chains was also achieved.

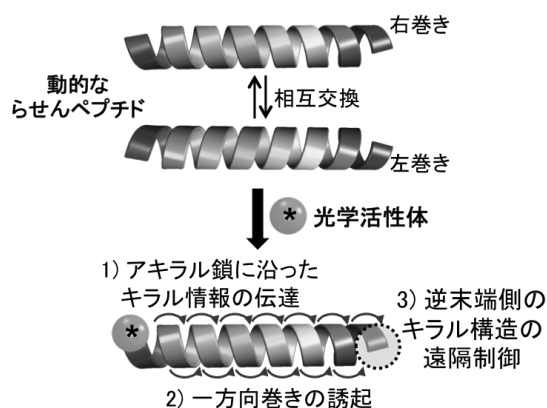
研究分野：超分子化学

キーワード：らせん構造 ペプチド キラリティ

### 1. 研究開始当初の背景

ヘモグロビン等に見られるアロステリック酵素は、活性部位以外の場所に低分子が結合することで、酵素の立体構造が変化し、その結果、酵素活性が変化する。すなわち、酵素の活性部位の構造は、低分子による刺激により遠隔制御されている。

一方、人工系においても、この低分子による刺激をキラルな情報(刺激)に置き換えて遠隔制御を達成しようとする試みが近年、盛んに行われるようになってきた。例えば、酵素の構成単位であるL-アミノ酸残基からなる右巻き $\alpha$ -ヘリックスとは異なり、アミノ酸残基にらせん形成性の高い非天然型のアキラルなアミノ酸残基を用いた場合には、右巻きと左巻きが等しく生成する。さらに、このペプチドは、マイクロ秒オーダーで相互交換する『動的ならせんペプチド』であり、光学不活性となる。この場合、アキラルペプチド鎖のN末端またはC末端に光学活性基を共有結合または非共有結合で相互作用させることで、左右どちらかのらせんが優先的に誘起されることが明らかになっている。この際、鎖末端で受け取ったキラル情報が、アキラルペプチド鎖への一方向巻きのらせん誘起を介して、逆末端まで伝達されることが期待される。すなわち、逆末端側のキラル構造を遠隔制御できる可能性を有する。ここ十年間で、ペプチド骨格に限らず、らせん末端からのキラル情報の伝達に関する研究が世界中で活発に行われるようになってきた。



しかし、このキラル情報の伝達は、一本鎖の末端から他の末端への単純な伝達がほとんどであり、末端からさらに他の動的な分子への伝播といった階層的なキラル情報の伝達によるキラル構造の遠隔制御を実現した例は世界的に見ても皆無である。最近、申請者らは、前述したキラル情報が長距離にまで伝搬される特徴を、らせんペプチドを有するトリスビピリジン金属錯体に応用し、中心金属周りのキラリティの遠隔制御に初めて成功した。すなわち、中心金属から離れた位置に導入したキラル残基のキラル情報が、アキラルペプチド鎖の一方向巻きのらせん誘起を介して伝搬されることで、中心金属周りの

キラリティをほぼ100%の選択性で完璧に制御することに成功した。さらに、この遠隔制御された中心金属周りのキラル情報が、光学活性基を持たない光学不活性ならせんペプチド鎖へと伝達されることで、片方の巻き方向のらせんが優先的に誘起されることも見出し、『階層的なキラル情報の伝達』が確かに可能であることを明らかにした。

### 2. 研究の目的

本研究課題では、らせん構造の特徴を最大限に活かし、キラル構造体の遠隔操作を利用した超分子システムの構築、さらには、光学分割材料や不斉反応場への応用を見据えた分子設計指針の開拓を目指した。

前述のごとく、階層的なキラル情報の伝達によるキラル構造の遠隔制御を達成した例は、申請者らの最近の例を除きほとんどなく、未開拓の分野である。本研究が目指す、動的なキラル構造体の遠隔制御を可能にするシステムの構築は、キラル情報の伝達過程を理解するだけでなく、生体を模倣した遠隔制御システムの構築や新規な光学分割材料、不斉触媒の開発にも繋がること期待される。

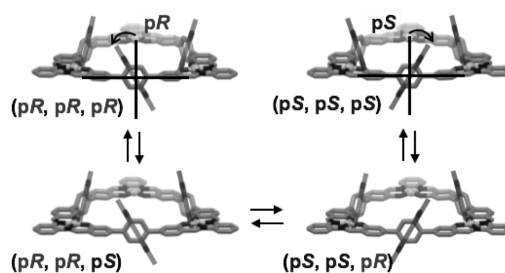
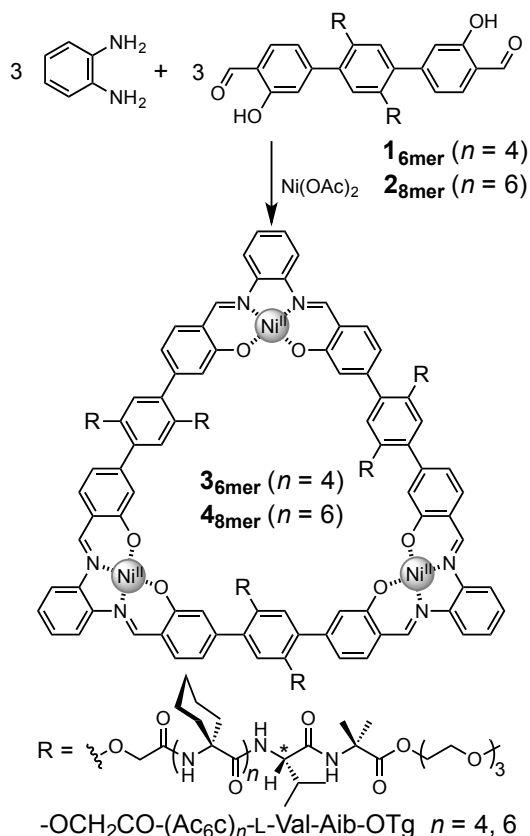
### 3. 研究の方法

これまでに、申請者らはトリスビピリジン金属錯体の中心金属周りの動的なキラリティを遠隔制御することに成功している。また、効率的な遠隔制御には、らせん構造の安定性とペプチド側鎖のかさ高さが重要であることが明らかになっている。そこで、この遠隔制御を他の動的なキラル構造体へ拡張することを目指し、らせんペプチド鎖を有する動的に面性キラルなシクロファンや軸性キラルなビフェニル(ビピリジル)誘導体の合成を行う。この際、キラル構造体から離れた位置にアキラルペプチド鎖を介して光学活性体を導入するため、キラル構造体のキラリティはアキラルペプチド鎖に誘起されるらせんの巻き方向にのみ依存すると考えられる。さらに、効率的なキラル情報の伝達の実現には、ペプチド鎖末端とキラル構造体との立体相互作用が鍵となるので、側鎖のかさ高いアキラルペプチド鎖を合成し、円二色性(CD)や $^1\text{H}$  NMR測定により、キラル構造体の絶対配置とジアステレオ選択性の評価を詳細に行う。

一方、らせんペプチド鎖の末端に導入したビピリジン誘導体は、不斉触媒へと展開可能な動的な軸不斉を有している。特に、ピリジンN-オキシド誘導体は、有機分子触媒として働くことが知られている。そこで、らせんペプチド鎖末端に導入したビピリジル誘導体をN-オキシド化することで、ジアステレオ選択的な軸不斉の遠隔制御と固定化を目指す。また、不斉有機触媒への応用も検討する。

#### 4. 研究成果

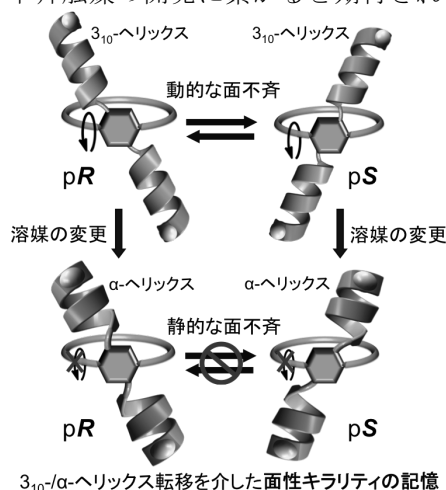
キラル情報の伝達対象として動的な面性キラリティを有するマクロサイクルに着目した。申請者らは、直径 1.2 nm 程度の空孔と動的ならせんペプチド鎖を有する面性キラルな金属サレンマクロサイクルを設計・合成し、これまでに成功例の無いキラルドミノ効果による面性キラリティの不斉遠隔制御について検討を行った。初めに、異なる鎖長の動的ならせんペプチド鎖を有するジサリチルアルデヒド誘導体 **1<sub>6mer</sub>** ( $n=4$ )、**2<sub>8mer</sub>** ( $n=6$ ) を合成した。また、光学活性なアミノ酸残基 (L-Val) は、アキラルペプチド鎖  $(-\text{Ac}_6\text{C})_n$ ;  $n=4, 6$ ,  $\text{Ac}_6\text{C}=1$ -アミノシクロヘキサンカルボン酸) を介してマクロサイクル部位から離れた位置に導入し、Ni(II)錯体存在下、*o*-フェニレンジアミンとの自己組織化を利用して、目的のマクロサイクル **3<sub>6mer</sub>** ( $n=4$ ) および **4<sub>8mer</sub>** ( $n=6$ ) を定量的かつ選択的に合成することに成功した。マクロサイクルが有する面性キラリティは、サレン部位を連結する芳香環の置換基の向きとマクロサイクル平面との位置関係により **pR** または **pS** と定義され、置換基であるペプチド鎖が内部空孔を潜り抜けることで相互交換可能となる計 4 つのジアステレオマーが生成する (図 2)。CHCl<sub>3</sub> 中、**3<sub>6mer</sub>** の <sup>1</sup>H NMR および円二色性(CD)測定の結果、(pR, pR, pR) もしくは (pS, pS, pS) が優先的に誘起され、マクロサイクルの動的な面性キラリティを遠隔制御することに初めて成功した。



次に、金属サレンマクロサイクルの動的な面性キラリティに及ぼすらせんペプチドの鎖長および溶媒の極性の影響について詳細に検討を行った。その結果、アキラルペプチド鎖を 4 残基から 6 残基へと 1.5 倍に鎖延長したにも関わらず **4<sub>8mer</sub>** ( $n=6$ ) の CHCl<sub>3</sub> 中での CD スペクトルは、**3<sub>6mer</sub>** ( $n=4$ ) のマクロサイクルとほとんど変化が無く、キラル情報がアキラルペプチド鎖を介してほぼ完璧に伝達されることが分かった。一方、溶媒を CHCl<sub>3</sub> から CH<sub>3</sub>CN に変えたところ、マクロサイクルの CD パターンは、ペプチド鎖長に依存して劇的に変化した。すなわち、溶媒により遠隔制御された面性キラリティを可逆的にスイッチもしくは ON-OFF することに成功した。また、この溶媒による CD パターンの変化速度は、溶媒の極性とペプチド鎖長に大きく依存することも明らかとなり、面性キラリティの優先性のみならず、溶媒による動的性質 (pR/pS 間の相互交換速度) の制御にも成功した。

本研究の過程で、より極性の大きな 2,2,2-トリフルオロエタノールを溶媒に用いたところ、マクロサイクルのらせんペプチド鎖部位が、約 3 残基で 1 回転の 3<sub>10</sub>-ヘリックス構造から、らせんの直径がより大きな α-ヘリックス構造へと転移し、その結果、**4<sub>8mer</sub>** ( $n=6$ ) の pR/pS 間の面性キラリティの反転が著しく抑制されることが明らかとなった。すなわち、『動的』な面性キラリティを『静的』に変換し、『記憶』することに成功した。

このような面性キラリティとその動的性質の制御を同時に達成した例はこれまでに無く、面性キラリティの遠隔制御とあわせ、新たな概念に基づく不斉認識システムの構築や不斉触媒の開発に繋がると期待される。



次に、安定ならせん構造を形成するアキラルペプチド鎖のC末端部位に光学活性基を導入した動的ならせんペプチド鎖を有する軸性キララな 2,2'-ビピリジン(bpy)誘導体を合成し、その軸不斉の遠隔制御にも成功した。さらに、bpy 部位の  $N,N'$ -ジオキソ化反応がジアステレオ選択的に進行することも明らかにするとともに、得られたジアステレオマーの分離にも成功した。今後、階層的なキララ情報の伝達を利用した新規な不斉有機分子触媒への応用が期待される。

#### 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 3 件)

- ① Mamiya, Fumihiko; Ousaka, Naoki; Yashima, Eiji, **Remote Control of Planar Chirality in Peptide-Bound Metallomacrocycles and Dynamic-to-Static Planar Chirality Control Triggered by Solvent-Induced  $3_{10}$ -to- $\alpha$ -Helix Transitions**, *Angewandte Chemie International Edition*, **2015**, *54*, 14442-14446. (査読有)
- ② Makiguchi, Wataru; Tanabe, Junki; Yamada, Hidekazu; Iida, Hiroki; Taura, Daisuke; Ousaka, Naoki; Yashima, Eiji, **Chirality- and Sequence-Selective Cascade Self-Sorting via Specific Double Helix Formations**, *Nature Communications*, **2015**, *6*, 7236, doi:10.1038/ncomms8236. (査読有)
- ③ Horie, Miki; Ousaka, Naoki; Taura, Daisuke; Yashima, Eiji, **Chiral Tether-Mediated Stabilization and Helix-Sense Control of Complementary Metallo-Double Helices**, *Chemical Science*, **2015**, *6*, 714-723. (査読有)

[学会発表] (計 20 件)

- ① Urushima, Akio; Ousaka, Naoki; Yashima, Eiji, "Diastereoselective Synthesis of an Axially Chiral 2,2'-Bipyridine- $N,N'$ -Dioxide Bearing Peptide Chains" Pacifichem2015 (2015 環太平洋国際化学会議), Honolulu, Hawaii, USA, December 15-20, 2015.
- ② Mamiya, Fumihiko; Ousaka, Naoki; Yashima, Eiji, "Solvent-Induced Kinetic and Thermodynamic Control of Remote-Controlled Planar Chirality in Peptide-Bound Metallomacrocycles", Pacifichem2015 (2015 環太平洋国際化学会議), Honolulu, Hawaii, USA, December 15-20, 2015.
- ③ Ousaka, Naoki; F. Mamiya, Yashima, Eiji, "Remote Stereocontrol of Dynamic Chiral Structures", Pacifichem2015 (2015 環太平洋国際化学会議), Honolulu, Hawaii, USA,

December 15-20, 2015.

- ④ Mamiya, Fumihiko; Ousaka, Naoki; Yashima, Eiji, "Control of Dynamic Planar Chirality in Peptide-Bound Macrocycles Mediated by a  $3_{10}$ -to- $\alpha$ -Helix Transition", The 8th International Forum on Chemistry of Functional Organic Chemicals, The University of Tokyo, Japan, November 15-16, 2015.
- ⑤ Urushima, Akio; Ousaka, Naoki; Yashima, Eiji, "Control of Axial Chirality of 2,2'-Bipyridine- $N,N'$ -Dioxide Bearing Peptide Chains and its Application to Asymmetric Catalysis", 15th International Conference on Chiroptical Spectroscopy (CD2015), Sapporo, Japan, August 30-September 3, 2015.
- ⑥ Urushima, Akio; Ousaka, Naoki; Yashima, Eiji, "Diastereoselective Synthesis of an Axially Chiral 2,2'-Bipyridine- $N,N'$ -Dioxide Bearing Peptide Chains and Its Application to an Asymmetric Catalysis", CHIRALITY 2015 (27th International Symposium on Chiral Discrimination, ISCD-27), Boston, USA, June 28-July 1, 2015.
- ⑦ Mamiya, Fumihiko; Ousaka, Naoki; Yashima, Eiji, "Remote Stereocontrol of Dynamic Planar Chirality in Self-Assembled Metallomacrocycles", CHIRALITY 2015 (27th International Symposium on Chiral Discrimination, ISCD-27), Boston, USA, June 28-July 1, 2015.
- ⑧ Mamiya, Fumihiko; Ousaka, Naoki; Yashima, Eiji, "Remote Stereocontrol of Inherently Chiral Metallo-Macrocycles", Molecular Chirality Asia 2014 (MCA2014), Beijing, China, October 29-31, 2014.
- ⑨ Mamiya, Fumihiko; Ousaka, Naoki; Yashima, Eiji, "Remote Stereocontrol of Planar Chirality in Macrocyclic Supramolecular Structures", CHIRALITY 2014 (26th International Symposium on Chiral Discrimination, ISCD-26), Prague, Czech, July 27-30, 2014.
- ⑩ 逢坂直樹、"らせん構造を基盤としたキララ情報伝達システムの構築:らせんペプチドから人工らせん状分子まで"、第153回東海高分子研究会講演会(2015年夏期合宿)、サンパーク犬山、愛知県、2015年9月4日-5日。
- ⑪ 宇留嶋彬央・逢坂直樹・八島栄次、"動的ならせんペプチド鎖を有する 2,2'-ビピリジンの合成とその軸性キララ性の遠隔不斉制御"、第46回中部化学関係学協会支部連合秋季大会、三重大学、三重県、2015年11月7日-8日。
- ⑫ 間宮文彦・逢坂直樹・八島栄次、" $3_{10}/\alpha$ -ヘリックス転移を利用した面性キララなマクロサイクルの不斉制御"、第46回中部化学関係学協会支部連合秋季大会、三重大学、三重県、2015年11月7日-8日。

- ⑬ 宇留嶋彬央・逢坂直樹・八島栄次、"動的ならせんペプチド鎖を介したキラル情報の伝達による軸性キラリティーの遠隔不斉制御"、第 64 回高分子討論会、東北大学川内キャンパス、宮城県、2015 年 9 月 15 日-17 日。
- ⑭ 間宮文彦・逢坂直樹・八島栄次、"らせんペプチド鎖を有する金属サレンマクロサイクルが有する動的な面性キラリティーの制御"、第 64 回高分子討論会、東北大学川内キャンパス、宮城県、2015 年 9 月 15 日-17 日。
- ⑮ 逢坂直樹・間宮文彦・竹山祐貴・八島栄次、"キラル超分子の不斉遠隔制御"、モレキュラー・キラリティー 2015、早稲田大学西早稲田キャンパス、東京都、2015 年 6 月 12 日-13 日。
- ⑯ 宇留嶋彬央・逢坂直樹・八島栄次、"3,3'位にペプチド鎖を有する 2,2'-ビピリジン-N,N'-ジオキシドの合成と不斉触媒への応用"、モレキュラー・キラリティー 2015、早稲田大学西早稲田キャンパス、東京都、2015 年 6 月 12 日-13 日。
- ⑰ 間宮文彦・逢坂直樹・八島栄次、"金属サレンマクロサイクルの有する動的な面性キラリティーと動的性質の制御"、モレキュラー・キラリティー 2015、早稲田大学西早稲田キャンパス、東京都、2015 年 6 月 12 日-13 日。
- ⑱ 宇留嶋彬央・逢坂直樹・八島栄次、"ペプチド鎖を有する 2,2'-ビピリジン-N,N'-ジオキシドの軸不斉制御"、第 64 回高分子学会年次大会、札幌コンベンションセンター、北海道、2015 年 5 月 27 日-29 日。
- ⑲ 逢坂直樹、"Hierarchical Chiral Information Transfer in Helical Peptide Molecules"、日本化学会第 95 春季年会、2015 年 3 月 26 日-29 日 (招待講演)。
- ⑳ 間宮文彦・逢坂直樹・八島栄次、"サレンマクロサイクルにおける面性キラリティーの制御"、第 63 回高分子討論会、長崎大学文教キャンパス、長崎県、2014 年 9 月 24 日-26 日。

## 6. 研究組織

### (1) 研究代表者

逢坂 直樹 (Naoki Ousaka)

名古屋大学・大学院工学研究科・講師

研究者番号：80726331

### (2) 研究分担者 なし

### (3) 連携研究者 なし