

主論文の要約

論文題目 **Studies on Control of Supramolecular Helical Structures and Helicity-Driven Asymmetric Induction**
(超分子らせん構造の制御を介した不斉誘導に関する研究)

氏名 宇留嶋 彬央

論文内容の要約

1. 緒言

生体高分子の多くは一方向巻きのらせん構造を形成し、生命維持に不可欠な高度な機能を発現している。それゆえ、これら生体高分子に倣い、巻き方向の制御されたらせん構造を有する高分子・超分子を合成し、らせんキラリティに起因する特異な機能を有する新規材料を開発しようとする研究が世界中で活発に行われている。

一方向巻きに制御された人工らせん超分子・高分子を得る手法として、僅かな光学活性ユニットを導入することでらせん全体が一方向巻きに片寄る「不斉増幅」を利用する方法がある。例えば、らせん形成性の高い非天然のアキラルアミノ酸残基からなる、光学不活性な動的らせんペプチドは、共有結合あるいは非共有結合を介してペプチド鎖末端と相互作用可能な光学活性部位を導入することで、一方向巻きのらせん構造が誘起される。これは、キラルドミノ効果と呼ばれている (Figure 1A)。この際、ペプチド鎖末端のキラル情報が逆末端側へと長距離に伝達されることにより、逆末端側の立体構造を遠隔制御できる。当研究グループでは以前、この一方向巻きのらせん構造に沿ってキラル情報が長距離に伝達される特徴を利用して、トリスビピリジン金属錯体の金属中心周りのプロペラキラリティおよび金属サレンマクロサイクルが有する面性キラリティを遠隔制御できることを報告している。

また、*p*-フェニレンリンカーで結合した *m*-ターフェニル骨格を有するカルボン酸二量体は、カルボキシ基の自己会合によりラセミの二重らせん構造を形成し、光学活性アミン存

在下、カルボン酸とキラルアミンが環状の水素結合を形成することで、一方向巻きに片寄った二重らせんが誘起されることも明らかになっている (Figure 1B)。

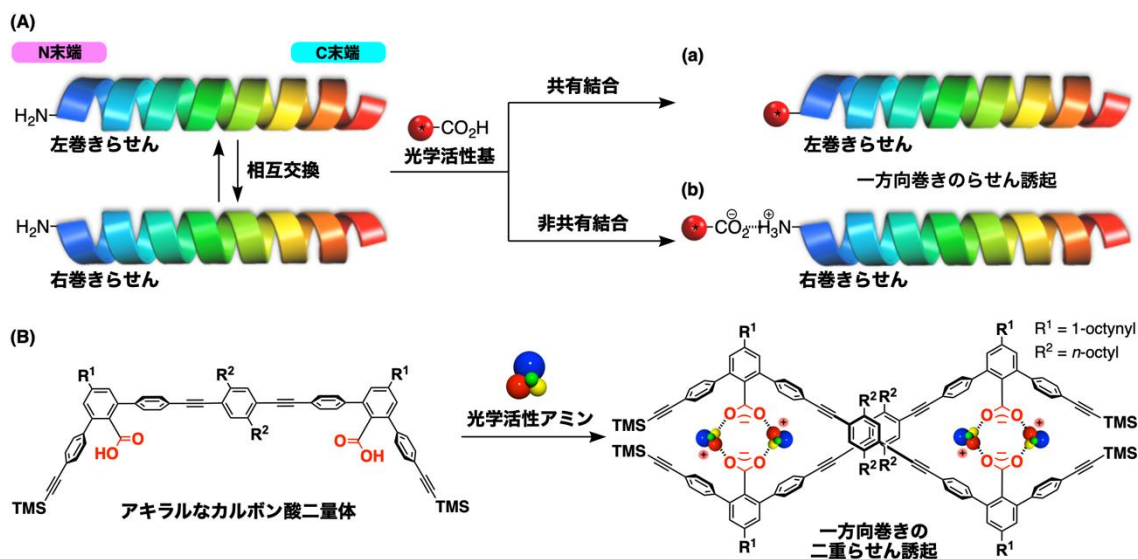


Figure 1. (A) Schematic illustrations of (a) covalent and (b) noncovalent chiral domino effects. (B) Preferred-handed double-helix formation of achiral carboxylic acid dimers induced by optically active amines.

以上の背景を踏まえ、本研究では、動的らせん構造への一方向巻きらせん構造の誘起とさらなる不斉誘導反応への応用を目指し、末端に動的な軸性キラリティを有する 2,2'-ビピリジン (bpy) 誘導体を導入した動的らせんペプチドを合成し、キラルドミノ効果を介したジアステロ選択的な軸性キラリティの固定化反応について検討した。また、プロキラルな 2,6 位置換アントラセンリンカーにより架橋された *m*-ターフェニルカルボン酸二量体を合成し、キラルアミンによる一方向巻きの二重らせん構造の誘起を介したアントラセン部位の位置及び不斉選択光二量化反応についても詳細に検討した。さらに、末端にプロキラルな 2 位置換アントラセン部位を有する動的らせんペプチド鎖のキラルドミノ効果による、一方向巻きのらせん誘起を介した位置および不斉選択光二量化反応についても検討したので合わせて報告する。

2. 末端に点不斉および軸不斉を有するラクタム架橋動的らせんペプチドのジアステロ選択的合成とその溶媒依存らせん反転

光学活性なアミノ酸残基 (L-Val) を C 末端に導入した動的らせんペプチド鎖を 3 位に有する bpy 誘導体の 3'位とペプチド側鎖間を分子内で架橋し、動的に軸性キラルな bpy 誘導体 **19_{mer}** を合成した (Figure 2)。次に、**19_{mer}** の bpy 部位の *N,N'*-ジオキシド化反応を行い、動的な軸不斉を静的なものへと変換したところ、二種類のジアステロオマー (*aR*)-**29_{mer(N-O)}** および(*aS*)-**29_{mer(N-O)}** が、62:38 で生成した。すなわち、C 末端に導入した光学活性基からの一

方向巻きのらせん誘起 (キラルドミノ効果) を介したキラル情報の長距離伝達により、N 末端でのジオキソ化反応がジアステレオ選択的に進行することを見出した。次に、単離した (aR)-2_{9mer(N-O)} と (aS)-2_{9mer(N-O)} のペプチド鎖のらせんの巻き方向に関する知見を得るため、CD₂Cl₂ 中、IR および振動円二色性 (VCD) 測定を行った結果、aR 体ではほぼ完全に右巻き、aS 体では左巻きらせんが優先していることが示唆された。詳細な解析の結果、aS 体は C 末端の L-Val 残基によるアキラルペプチド鎖への右巻きらせんの誘起と N 末端の軸性キラリティ (aS) による左巻きらせんの誘起がアキラルペプチド鎖上で競合し、その結果、右巻きと左巻きらせんからなるヘテロキラルならせん構造が誘起されていることが分かった。さらに、このヘテロキラルならせん構造が DMSO の添加により、ホモキラルな右巻きらせん構造へ転移することも明らかとなった。

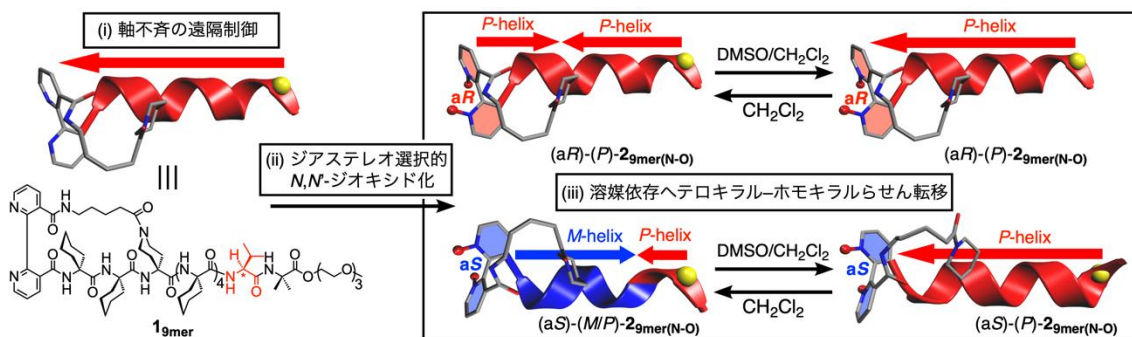
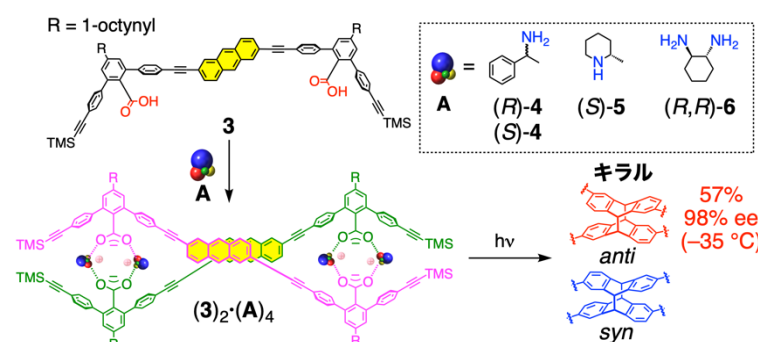


Figure 2. Schematic illustrations of diastereoselective *N,N'*-dioxidation reaction of **1_{9mer}** and solvent-induced heterochiral-to-homochiral helix-helix transitions of the resulting *N,N'*-dioxide derivative (aS)-2_{9mer(N-O)}.

3. キラルアミンを介した一方向巻き二重らせん形成による 2,6 位置換アントラセン誘導体の位置および不斉選択光二量化反応

2,6 位置換アントラセンリンカーにより架橋された *m*-ターフェニルカルボン酸二量体 **3** を合成した (Figure 3)。次に、種々のキラルアミン (**4-6**) 存在下、CD₂Cl₂ 中で **3** の CD および UV-vis 測定を行なったところ、温度の低下に伴ってアントラセンおよび *m*-ターフェニルの吸収



キラルアミンによる一方向巻き二重らせん誘起 位置および不斉選択光二量化

Figure 3. Schematic illustration of preferred-handed double-helix formation of **3** assisted by chiral amines (**4-6**) and their diastereo- and enantiodifferentiating photodimerization reactions.

領域に顕著な誘起 CD を示したことから、**3** がキラルアミンを包接して一方向巻きに片寄っ

た二重らせんを形成したことが示唆された。また、光照射により生成する位置異性体の相対収率およびキラルな *anti* 体の鏡像体過剰率 (ee) は、用いるキラルアミンの構造、反応温度に依存して大きく変化した。特に、キラルアミンとして (*R*)-**4** を用いた場合、温度の低下に従って *anti* 体の ee は符号の反転を伴って著しく増大し、 -35°C で 98% ee という非常に高い不斉選択性で *anti* 体が生成することが分かった。

4. キラルドミノ効果を介した動的らせんペプチド鎖を有する 2 位置換アントラセン誘導体の位置およびジアステレオ選択光二量化反応

C 末端に光学活性基、N 末端に 2 位置換アントラセン部位を有する動的らせんペプチド (**7**) を合成した (Figure 4)。次に、 CH_3CN 中で **7** の CD および UV-vis 測定を行なったところ、温度の低下に伴い、アントラセンの吸収領域に分裂型の明確な CD を発現したことから、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、**7** のアントラセン部位がキラルな環境下で会合していることが示唆された。続いて、様々な温度で **7** の CD_3CN 溶液に光 ($> 400\text{ nm}$) を照射したところ、生成する 4 種の立体異性体 (*anti*-HT-**8**, *syn*-HT-**9**, *anti*-HH-**10**, *syn*-HH-**11**) のうち、キラルな *anti*-HH 二量体 (*anti*-HH-**10**) の相対収率とジアステレオ過剰率 (de) は、反応温度に大きく依存し、 -40°C で 88%、97% de という高い位置およびジアステレオ選択性を示すことが明らかとなった。

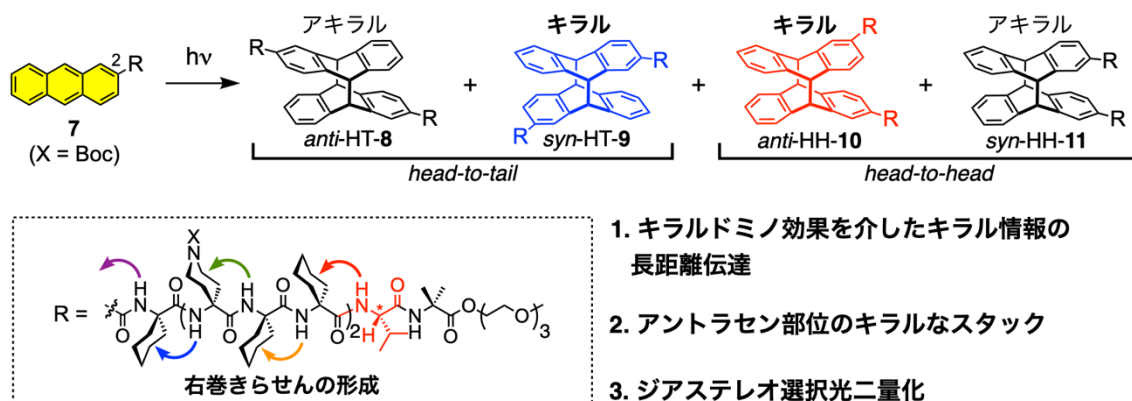


Figure 4. Schematic illustration of a regio- and diastereo-differentiating photodimerization of **7**.