

## 研究課題別研究評価

1. 研究課題名： 低分子アンサ型化合物の化学的情報伝達機能

2. 研究者名： 鹿又宣弘

3. 研究のねらい：

アンサ化合物とは、芳香族環に炭素鎖のロープ（アンサ鎖）が巻き付いた構造を持つ分子群のことであり、これらはシクロファンとも呼ばれている。その中には面不斉と呼ばれるキラリティーを持つ分子が存在し、芳香族平面に対するロープの架かり方の違いによって鏡像異性体として区別される。ところが、アンサ化合物の構造特性を不斉源とした研究例は非常に少なく、アンサ化合物の面不斉制御と新たな機能性発現に関する“形とはたらき”の研究は挑戦的なテーマであると考えた。そこで本研究では、以下の二点を研究のねらいに定めた。第一は、分子量の小さなアンサ化合物が持つ特異な面不斉構造に着目し、その三次元構造に由来するキラリティーの立体制御を行うことである。これらの研究が進展すれば、これまで立体制御が困難であったアンサ化合物をキラル素子として利用する道を開くことが出来るからである。第二のねらいは、面不斉分子に期待される不斉認識能や不斉誘導機能を化学的情報伝達機能ととらえ、面不斉アンサ化合物をモデル分子とする補酵素の不斉転写モデル系を確立し、そのキラル分子としての有用性を実証することである。これら二点を主な研究目的とし、アンサ化合物の効率合成法の検討も含めて研究を行った。

4. 研究結果及び自己評価：

(1) アンサ化合物の面不斉立体制御法の開発

固液平衡を利用した立体制御： 面不斉アンサ化合物は新しい不斉素子として期待されるものの、無秩序なアンサ架橋鎖の“なわとび運動”が起こるため、その立体選択的合成は極めて困難であった。本研究ではこのランダムななわとび運動を巧みに利用することにより、アンサ化合物の立体制御を行った。ここでは、アンサ化合物の一種である架橋ニコチン酸誘導体に着目してその物性を検討したところ、アミノ酸由来のキラル側鎖を持つ誘導体が結晶性と油状のジアステレオマーペアとなる傾向を見いだした。この探索結果を基に、固液平衡系での動的異性化晶出を試みたところ、油状の誘導体から結晶性誘導体への選択的な異性化が進行し、単一の面不斉を蓄積させる効率的な立体制御法の開発に初めて成功した。特に、同じ不斉源から誘導される架橋エステルと架橋アミドを使い分けることにより、右手系と左手系の面不斉を自在にかつ選択的に蓄積する手法を開拓し、面不斉分子の実用的供給法を確立した。

無機多孔質材料を用いた立体制御： 固液平衡を利用した立体制御では結晶性分子の持つ面不斉が蓄積されるが、これに対してエネルギー的に不利な油状性分子への選択的異性化は大変困難であると予想される。そこで、無機多孔質材料とアンサ化合物との吸着平衡に着目した新たな面不斉変換について検討を行ったところ、アンサ化合物の固液平衡系を油状の面不斉分子へと移動させるユニークな現象を見いだした。特にシリカゲルおよびアルミナを吸着剤として利用した場合、エネルギー的により不利な油状性の架橋ニコチンアミド誘導体が約2：1のジアステレオ選択比で優先的に得られることが分かり、前述の単純な固液平衡系とは異なる立体制御が可能であることを明らかにした。今後、吸着平衡におけるアンサ化合物と多孔質材料との相互作用のメカニズムの解明と、選択性の向上が課題である。

(2) 面不斉アンサ型 NADH モデル分子の合成と生体モデル反応

本研究ではアンサ化合物の架橋型遮蔽構造を用いて酵素壁面を模倣するというモデル設計に従い、前述したアンサ化合物の面不斉制御法を基軸とする新規な架橋型 NADH モデル分子の合成と補酵素不斉転写モデル反応について研究を行った。ここでは炭酸エステル存在下にアルコキシドを作用させる簡便な方法により、面不斉立体制御に必須のキラルアミド側鎖を効率的に切断する方法を開発し、面不斉キラル素子として有用な架橋ニコチン酸の実質的不斉合成法を確立した。一方、この面不斉架橋ニコチン酸から誘導されるアンサ型 NADH モデルを用いた解糖型モデル反応では、ピルビン酸誘導体に対する生体不斉還元モデル反応が極めて高立体選択的かつ立体特異的に進行することを明らかにした。特に、NADH の活性中心に酷似した一級アミド型モデルが高い立体選択性を示した成果は前例がなく、天然補酵素に匹敵する面不斉アンサ化合物の高度な不斉誘導機能を実証した。

(3) 新しいアンサ化合物合成法の開発

アンサ化合物の合成法のうち芳香環上の置換基を直接環化する「アンサ架橋鎖合成法」は、多様なシクロファン合成への応用が期待できる反面、歪みエネルギーの蓄積を伴うエンタルピー的に不利な反応であるが故に、これまであまり利用されてこなかった。本研究では高い不斉認識機能を持ちうるアンサ化合物の汎用的かつ効率的な合成法として、サマリウムを用いる炭素-炭素結合形成反応を応用し、アンサ化合物の新しい架橋鎖合成法を開発した。本合成法は従来の架橋ニコチン酸合成に用いた芳香環骨格合成法に比べて収率が良く、また様々な芳香族のハロゲン誘導体に適応できることから、今後アンサ化合物の標準合成法として発展が期待できる。

5. 領域総括の見解：

有機化学上はじめて低分子アンサ型化合物の立体制御法を開発し、生体助酵素分子 (NADH) モデル分子を合成した。その上で新しいアンサ型化合物を合成する方法を確立しつつある。2001年度有機合成化学奨励賞で表彰されたように、その生産性の高い研究はこれからの発展が大いに期待される。

6. 主な論文等：（本研究を代表する研究成果は (1) , (2) , (4) , および(5)である。）

論文：

- (1) Nobuhiro Kanomata and Yoshiharu Ochiai, "Stereocontrol of Molecular Jump-rope: Crystallization-induced Asymmetric Transformation of Planar-chiral Cyclophanes," Tetrahedron Lett. 2001, 42, 1045-1048.
- (2) Nobuhiro Kanomata and Tadashi Nakata, "A Compact Chemical Miniature of a Holoenzyme, Coenzyme NADH Linked Dehydrogenase. Design and Synthesis of Bridged NADH Models and Their Highly Enantioselective Reduction," J. Am. Chem. Soc. 2000, 122, 4563-4568.
- (3) 鹿又宣弘, 「補酵素 NAD モデル分子を用いた生体酸化・不斉還元モデル反応」, 有機合成化学協会誌, 1999, 57, 512-522.

特許：

- (4) 鹿又宣弘, 中田 忠, 「面性キラリティーを有する分子群の高選択的不斉変換法」, 出願日：平成 11 年 3 月 11 日, 特願平 11-64506.
- (5) 鹿又宣弘, 「キラル補助基を効率的に除去する光学活性化合物の製造方法」, 出願日：平成

13 年 2 月 23 日，特願 2001-047607 .

受賞：2 0 0 1 年度有機合成化学奨励賞