

新規光学活性マテリアルを目指した光学活性高分子の精密設計

Precise design of optically active polymer for new functional materials

大阪大学大学院理学研究科高分子科学専攻 助教 神林 直哉

要旨

不斉重合反応と重合後修飾を組み合わせた“アミノ酸フリーなペプチド合成法”の開発に成功し、主鎖に μ -フェニレン骨格を有する非天然型ポリペプチドの合成に成功した。得られた高分子を各種分光測定及び時間依存密度汎関数法(TD-DFT)による解析を行った結果、溶液中で右巻きの 3_1 らせん構造を形成していることがわかった。本合成法は、側鎖置換基及び主鎖芳香環を自由に変えることが可能である、様々な光学活性高分子の設計が可能である。特に 2,6-ナフチレン骨格を主鎖に有するポリペプチドは興味深い挙動を示し、側鎖置換基及び溶媒に応じて 7_3 らせんと 4_1 らせん構造のどちらかが選択的に形成されることを各種分光測定および理論計算によって明らかとした。

1. はじめに

人工の光学活性高分子は、新規高分子マテリアルの創出及び生体分子機能の理解や模倣などを目的として多方面から研究が行われている。一方で、タンパク質にみられるような生体高分子は、機能性光学活性高分子であり、その機能発現には精密に設計された高次構造の構築が必要不可欠である。そしてこれらの高次構造発現には、高分子の一次構造が非常に重要であり、側鎖置換基及び、不斉炭素を含む主鎖構造が巧みに設計されている。人工系において、天然とは異なる新しい一次構造を精密に設計することができれば、生体組織には見られない種々の機能性を持つ高分子を合成できる可能性がある。そしてこれらを実現するためには、一次構造と高次構造の相関を系統的に調べる基礎的研究及びその手法が求められる。しかしながら、人工系においてこのような精密設計された高分子を合成することは非常に難しく、特に主鎖の不斉炭素の制御に関しては未だに困難な課題であり、キラル源のほとんどが天然物に依存しているのが現状である。そのため、新たな概念による反応設計に基づいた光学活性高分子の効率的な合成法の開発が待ち望まれている。

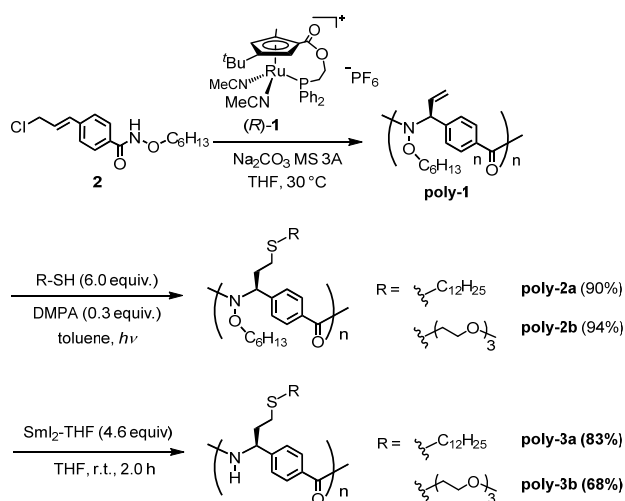
筆者らは面不斉シクロペンタジエニル錯体(1)を触媒に用いた不斉アリル位置換反応を不斉重合反応に応用することで、新しい不斉重合

反応を設計し、様々な側鎖及び主鎖骨格を有する光学活性高分子を合成に取り組んできた。重合反応はいずれも非常に高立体選択的に進行し、主鎖の不斉炭素を厳密に制御した光学活性高分子を得ることに成功している。また、得られた高分子は構成単位に変換可能な末端二重結合を有しており、チオールエン反応を行うことで、効率的な側鎖への置換基導入を可能である。しかし、それらは天然の高分子に見られるような、二次構造の構築には至っていない。その理由として、主鎖に見られる *N*-アルコキシド結合の回転障壁が従来のアミド結合に比べて低いことが挙げられる。この結合の柔軟性によって主鎖の回転自由度が高くなり、特徴的な二次構造を形成していないと考えられる。一方、有機合成化学において *N*-アルコキシドアミドはアミドの前駆体として扱われており、還元反応によりアミド結合へと変換できることが知られている。そこで、この反応を高分子反応に応用し、主鎖を平面性の高いアミド結合へと変換することができれば、主鎖の自由度を制限することで、二次構造の形成が期待される。本研究では、筆者らが合成した光学活性高分子の還元的 *N*-O 結合切断反応を行うことで、らせん状非天然型ポリペプチドの合成を検討した。更にこれらの手法を用い、主鎖骨格及び側鎖置換基を精密に設計した新しい光学活性高分子への展開を行った。

2. 実験方法

図1に従い、(R)-**1**を触媒としたモノマー**2**の不斉重合によってキラル高分子poly-**1**を合成した。続いてthiol-ene反応によって末端オレフィンに対して側鎖を導入し、ポリペプチド前駆体poly-**2a**及びpoly-**2b**を合成し(Scheme 1)。

[N-O結合の切断反応] シュレンク管内で凍結乾燥されたペプチド前駆体(0.1 mmol)に対して、乾燥・脱気されたTHFを0.1 mol/Lとなるようにアルゴン下で加えた。0.1 mol/Lに調製されたSmI₂-THF溶液を室温下で滴下し(4.6 equiv), 系中がSm(II)に由来する深青色となったことを確認した後に2時間攪拌した。攪拌後10%チオ硫酸ナトリウム水溶液を迅速に加えクエンチし、水層を塩化メチレンで抽出した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮乾固及びベンゼンを溶媒とした凍結乾燥により黄色粉末を得た。粉末は*n*-hexaneによって良く洗浄し、過剰に加えたサマリウムを除くことで単離した。



Scheme 1. Synthesis of Non-natural Polypeptides via Asymmetric Polymerization and Post-polymerization

3. 実験結果と考察

始めに、低分子モデル化合物を用いて反応の最適化を行ったところ、N-O結合の切断反応は15分以内かつ定量的に進行し、ラセミ化も全く生じないことが分かった。この反応を高分子反応へ適用したところ、反応時間は増大したが定

量的に反応が進行した。Figure 1に¹H NMR測定の結果を示す。酸素に隣接したメチレン水素及びメチル基の完全な消失が確認でき、低分子モデル化合物**3**と類似したスペクトルが得られた。**Poly-3**は非常にブロードなスペクトルを与えるが低濃度での測定や水素結合競合剤であるtrifluoroethanol-*d*₃を添加すると非常にシャープなシグナルとなり、分子間NH-OC水素結合によって分子間会合を生じていることが示唆された。

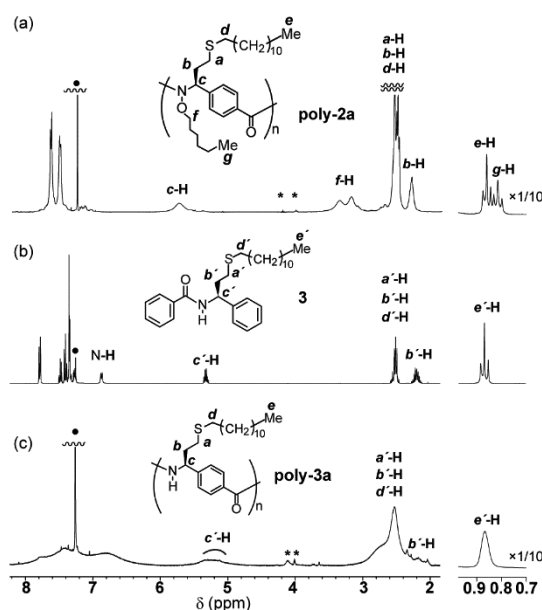


Figure 1. ¹H NMR (500 MHz, in CDCl₃ at 25 °C) spectra of (a) poly-**2a**, (b) model compound **3**, and (c) poly-**3a**. Concentration: [poly-**3a**] = 134 mM. The asterisk denotes impurity, and the filled circle denotes CHCl₃.

FT-IR測定においては顕著なNHの伸縮振動や、カルボニル基の伸縮振動の低波数シフトが観測され、目的とする非天然型ポリペプチドの生成が示された。

この反応はエステル基やオリゴエーテル基、糖鎖など様々な官能基の共存下でも非常に選択的にN-O結合のみと反応した。**Poly-3**は円二色性(CD)およびUV測定において非常に強い分裂型のCotton効果を示し、高分子のモノマー単位に該当するモデル化合物**4**とは異なる波長・形状であったことから、二次構造の形成が確認された(Figure 2a)。このCotton効果は側鎖置換基

による影響はほとんど見られなかった。逐次的にオリゴマー**5** ($n = 2$), **6** ($n = 4$)を合成し CD/UV スペクトル測定を行ったところ、**5** を境目として Cotton 効果の形状が **poly-3a** と類似したものとなり、その後の伸長によって長波長側へとシフトしていくことが分かった(Figure 2b)。すなわち二次構造の形成単位がオリゴマー**5** ($n = 2$)の段階で部分的に生成していることが示唆される。

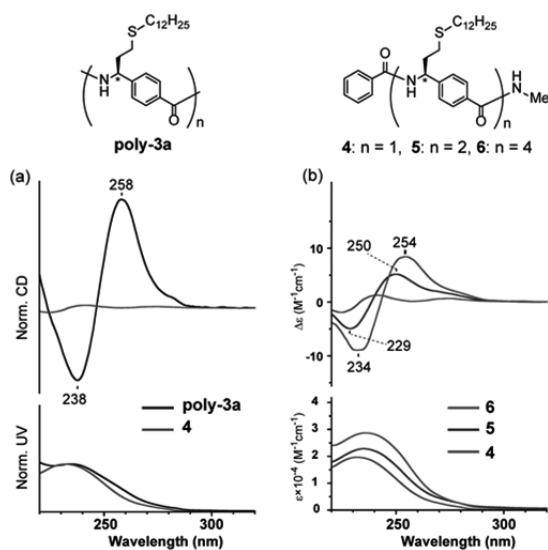


Figure 2. CD and UV spectra of (a) **poly-3a** and **4** in THF at 25 °C. The vertical axis is normalized for the benzene unit. (b) **4–6** in THF at 25 °C. Concentration: [**poly-3a**] = 0.32 mM, [**4**] = 0.17 mM, [**5**] = 0.11 mM, and [**6**] = 0.01 mM.

5 の溶液構造を明らかとするために、オリゴマーの結晶化と単結晶 X 線構造解析を行い、その結晶構造を初期構造とした DFT 計算によって THF 中における **5** の溶液構造を算出した。この際 **5** は骨格中の自由回転する結合によっていくつかの回転異性体が存在するため、主として存在していると思われる結晶構造に準じた zig-zag 型と中央ベンゼン環が 180°反転した turn 型の 2 つの conformer の最適化計算を行い、時間依存密度汎関数法(TD-DFT)計算によって CD/UV スペクトルのシミュレーションを行った(Figure 3)。**5turn** の計算結果は実測値と非常に良く一致しており、これは溶液中での構造に turn 型が多く含まれていることを示している。さらに伸長したオリゴマーも計算結果と良く一

致し、それらの結果を基に高分子 **poly-3a** の構造を求めた結果右巻きの 3_1 らせんを形成していることが明らかとなった。このらせん構造は側鎖置換基によって様々な有機溶媒、水に溶解させることができ、全ての場合でらせん構造は保持されていた。また-80-100 °C の温度範囲においても CD スペクトルにほとんど変化は見られず、大きな安定性を有していることが分かった。この安定性は天然にみられるポリペプチドのような分子内水素結合を採用せず、剛直で方向性の明確な芳香環によって構造が形成されているためだと考えられる。

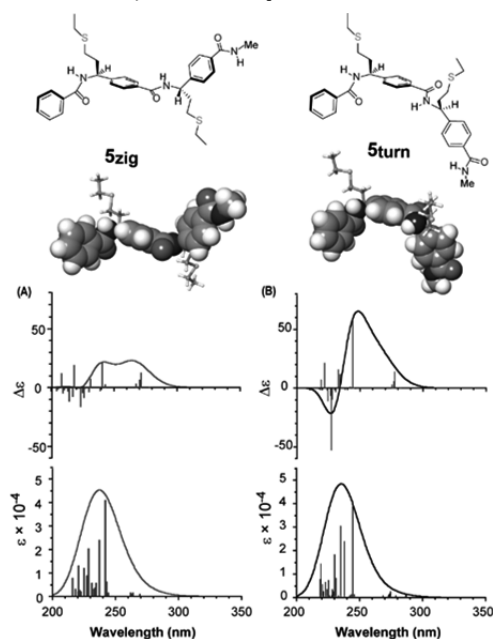


Figure 3. Simulated CD and UV spectra of (A) **5zig** and (B) **5turn** by TD-DFT (B3LYP/6-31**).

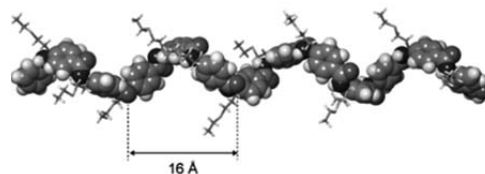


Figure 4. Plausible helical conformation of **poly-3a'** ($n = 12$, $R = Et$) based on the conformation of **5turn**.

天然は L-アミノ酸を原料とするため右巻きの α -helix しか生成できない。それに対し本手法は不斉重合を基盤としているため 1 mol% だけ用いているキラル触媒(**R**)-**1** のエナンチオマーを使用することで主鎖不斉炭素に導入される不

斉炭素の立体化学を反転させ、形成されるらせんの巻き方向を左巻きにすることが可能であると考えられる。図に示すように(S)-**1**を用いた一連のペプチド合成によって完全にミラーイメージとなる Cotton 効果を得ることに成功した (Figure 5)。

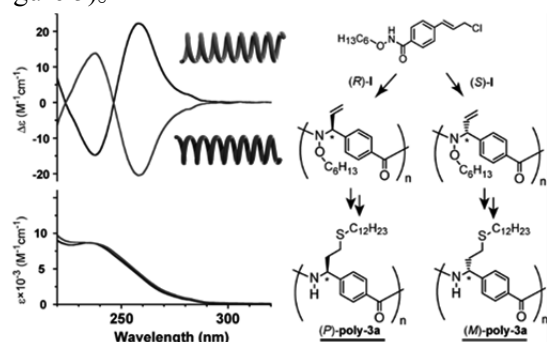
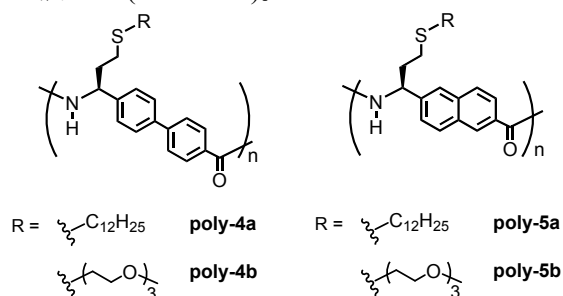


Figure 5. CD and UV spectra of non-natural helical polypeptides (P)-poly-3a and (M)-poly-3a in THF at 25 °C

3.2 多環芳香族ポリペプチドの合成と二次構造

ポリペプチドのキラル源を天然に依存しない本合成法では、様々な骨格へ導入できる。そこで *p*-フェニレン骨格を拡張したビフェニレン骨格と、スペーサー部位に対称軸を持たない 2,6-ナフチレン骨格を持つ非天然型ポリペプチド (poly-4 及び poly-5) をそれぞれ合成し、二次構造を調べた (Scheme 2)。



Scheme 2. Synthesis of Non-natural Polypeptide

それぞれのポリペプチドの CD/UV スペクトルを測定したところ、poly-4 は *p*-フェニレン骨格からビフェニレン骨格へとなることで共役が伸びるため UV スペクトルは長波長へシフトし、それに対応して Cotton 効果も長波長シフトが見られたが、Cotton 効果の形状は類似しており、側鎖依存性も見られなかった (Figure 6)。反して poly-5 は側鎖置換基によって全く異なる Cotton

効果を示し、別個の二次構造を形成していることが示唆された (Figure 7)。

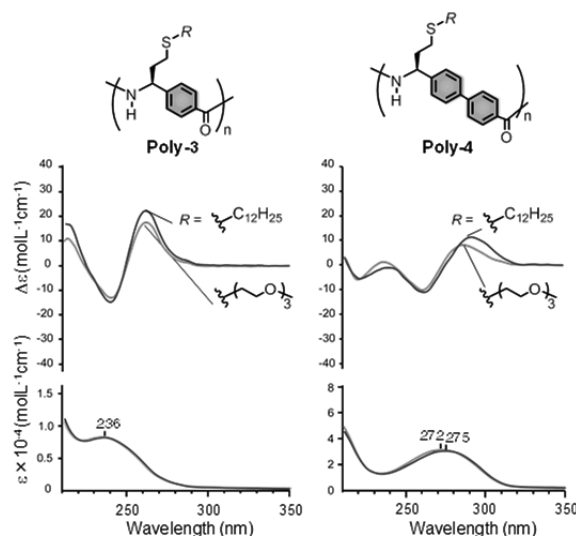


Figure 6. CD/UV spectra (THF, 25 °C) of (a) poly-3a, poly-3b, (b) poly-4a, poly-4b.

こちらでも単結晶 X 線構造解析および、DFT 計算を用いて二次構造の同定に成功し、側鎖置換基がドデシル基の場合は右巻きの 4_1 らせんを、オリゴエーテル基の場合は右巻きの 7_3 らせんを形成していることが明らかとなった。この二次構造の選択性はオリゴマーでは観測されなかったため、高分子量体になることで生じる高分子効果によるものだと考えられる。その他いくつかの側鎖置換基を導入した poly-5 を合成しているが、必ず 4_1 らせんもしくは 7_3 らせんを形成し、CD/UV スペクトルの強度・形状も同等であった。すなわち側鎖置換基毎の僅かな安定性の差は、高分子量体となることで劇的に増大しているといえる。Poly-5 のみこのような性質を示した理由は、スペーサーの対称性にあると考えられる。Poly-3 及び poly-4 はスペーサーが C_2 対称軸を有しているが、poly-5 は非対称置換のためにスペーサー周りの回転によって異なる conformer を与える。分子骨格上それら回転異性体が非常に近接したエネルギー準位に位置しているため、微かな外的要因によってエネルギーレベルが逆転し、いずれかのらせん構造が優先的に形成されていくと考えられる。

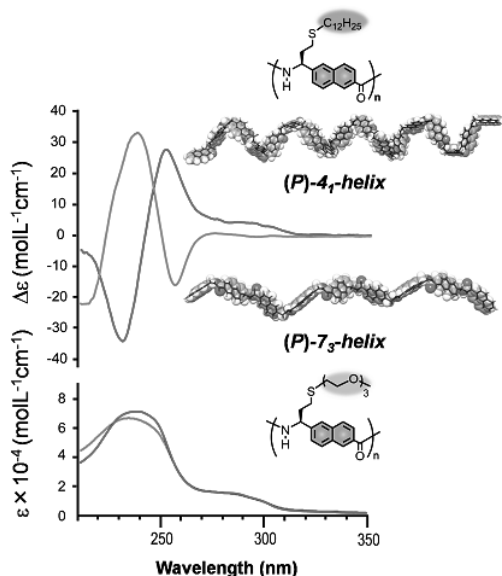


Figure 7. CD/UV spectra (THF, 25 °C) of **poly-5a** and **poly-5b**.

4.まとめ

有用なキラル材料として有望視されるポリペプチドにおいて、アミノ酸を縮合していく一般的なペプチド合成法とは対照的に、不斉重合と重合後修飾を用いたアミノ酸フリーなペプチド合成法の開発に成功した。キラル源を天然に依存しない利点を活かし、主鎖に *p*-フェニレン、ビフェニレン、2,6-ナフチレンといった芳香環を持つこれまでにないタイプの非天然型ポリペプチドの合成を達成した。得られたポリペプチドについて、各種分光測定および DFT 計算によってポリペプチドの二次構造を明らかとした。*p*-フェニレンポリペプチド **poly-3** が側鎖置換基・温度。溶媒に依存せず安定に 3_1 らせん構造を形成するのに対し、2,6-ナフチレンポリペプチド **poly-5** は側鎖置換基。溶媒によって異なるらせん構造 4_1 らせんと 7_3 らせんが誘起された。これはポリペプチドの一次構造に起因している。これら高分子のフォールディングに関するより詳細な知見や、機能性材料への展開へ向けて引き続き研究を進めている。

謝辞

本研究は、大阪大学大学院理学研究科高分子科学専攻の鬼塚清孝教授との共同研究です。本

研究をご支援くださいました公益社団法人京都科学技術センターに深く感謝申し上げます。

参考文献

- 1) Ishido, Y.; Kanbayashi, N.; Okamura, T.; Onitsuka, K. *Macromolecules*, **2017**, *50*, 5301-5307.
- 2) 神林 直哉, *高分子論文集* (高分子科学・工学のニューウェーブ), **2017**,

研究成果発表

- 1) 石堂祐規、神林直哉、岡村高明、鬼塚清孝、日本化学会第 97 回春季年会、2017 年 3 月 16 日
- 2) 石堂祐規、神林直哉、岡村高明、鬼塚清孝、第 66 回高分子学会年次大会、1Pf018、2017 年 5 月 29 日。優秀ポスタ賞受賞
- 3) Kanbayashi, N.; Ishido, Y.; Okamura, T.; Onitsuka, K. 29th International Symposium on Chirality, Oral presentation, OL-3A01, July 11, 2017.
- 4) Ishido, Y.; Kanbayashi, N.; Okamura, T.; Onitsuka, K. 29th International Symposium on Chirality, P-079, July 10, 2017.
- 5) 石堂祐規、神林直哉、岡村高明、鬼塚清孝、第 63 回高分子研究発表会(神戸)、Pa-27、2017 年 7 月 14 日。エクセレントポスター賞受賞
- 6) 石堂祐規、神林直哉、岡村高明、鬼塚清孝、第 66 回高分子討論会、2Pd024、2017 年 9 月 21 日。
- 7) 三枝真里奈、神林直哉、石堂祐規、岡村高明、鬼塚清孝、第 66 回高分子討論会、1Pd033、2017 年 9 月 20 日。優秀ポスタ賞受賞
- 8) Ishido, Y.; Kanbayashi, N.; Okamura, T.; Onitsuka, K. TOYOTA RIKEN INTERNATIONAL WORKSHOP ON CHIRALITY IN SOFT MARRWER, P31, November 25, 2017.
- 9) Ishido, Y.; Kanbayashi, N.; Okamura, T.; Onitsuka, K. 98th CSJ Annual Meeting, 3B2-14-50, March 22, 2018.