

ICORP エントロピー制御プロジェクト事後評価報告書

日本側研究代表者：

井上 佳久 【大阪大学大学院工学研究科／教授】

研究体制：

外部エントロピー制御グループ（大阪府豊中市・丸山ビル）

内部エントロピー制御グループ（大阪府豊中市・丸山ビル）

相手国側研究代表者：

Kimoon Kim 【韓国・浦項科学技術大学／教授 兼 同大学スマート超分子センター／センター長】

評価委員（あいうえお順、○は主査）

甲斐 學 【ダイセル化学工業株式会社／アドバイザー】

碓合 憲三 【東京理科大学理学部／教授】

○徳丸 克己 【筑波大学名誉教授、国際高等研究所フェロー】

研究の概要

科学技術振興機構が 1996年 10月から 5年間にわたって実施した「ERATO 井上光不斉反応プロジェクト」は、光の作用によりキラリティ（不斉）を創出し、さらに不斉の増殖、伝播を研究し、絶対不斉合成、不斉光増感、超分子光化学において、高効率で不斉を実現することに成功した。

この日韓国際共同研究『ICORPエントロピー制御』は、その成果をさらに発展させ、化学反応の速度および平衡の支配因子であるエンタルピーとエントロピーの二つの量のうち、従来その重要性が認識されながらも、研究の対象として取り上げにくかったエントロピーの効果の解明を目標として研究を進め、このたび終了を迎えるものである。

本研究は、日本側で高い実績のある、温度の効果を受けにくい電子的励起状態を経由する光化学反応、および韓国側で実績に富む内部に高い秩序性をもつ超分子系の二つを対象を絞り、エントロピーの効果、均一系では主として外部エントロピー効果について、また超分子系では、内部および外部エントロピー効果の双方について解明し、化学反応および錯形成の生成物とその立体化学のエントロピー制御の可能性を追求してきたものである。

この研究の成果を簡潔に言えば、化学反応系、平衡系のエントロピー制御について、きわめて独創的な成果を得、さらに新しい概念を提出したもので、これは、今後さらなる発展と熟成を経て、研究の新しい潮流を創出し、それを国際的に先導するものである。これは、井上グループの高い研究水準、代表者の広い視野に立った卓越した洞察力とと

もに、韓国の金教授のグループとの共同研究によってもたらされた成果によるもので、文字通り、当初誰にも予期できなかったほどに ICORP の実を結実させたと言えることができる。

ここで簡単に本研究の背景である、従来その重要性が認識されながらも、研究の対象として取り上げにくかったエントロピーの効果について簡単に述べておきたい。よく知られているように、反応、平衡あるいは錯形成の過程はいずれも自由エネルギーの減少する向きに進行する。その際、しばしばエンタルピーないしエネルギーが減少し、他方エントロピーはそれを補償する形で変化するものの、主としてエンタルピーの減少が自由エネルギーの減少をもたらすことが少なくなく、そのため、エントロピーの寄与については、従来看過されがちであった。しかし、井上代表研究者は、以前のERATOの研究により、多くの光化学反応における立体選択性が、在来の常識とは異なりエントロピーの変化によってしばしば制御されることを見出し、これを本研究で発展展開した。以下に詳しく述べるように、本研究は多くの事実を見出してエントロピー制御の解明に貢献してきたが、さらに特筆すべきことは、広い観点に立って、多くの反応系や平衡系におけるエンタルピー変化とエントロピー変化の相関を見出し、その相関のもつ意義を初めて提唱し、また誰も予想すらできなかった一連の平衡系がエントロピーのみによって制御されるという事実の発見にすら到達したことである。

1. 研究成果に対する評価

まず、外部エントロピー効果に関しては、以下に述べるように、不斉の起源にかかわる円偏光によるアミノ酸の光学異性体の濃縮、光増感不斉異性化反応および超臨界系における不斉光反応、キラルカラムクロマトグラフィーにおけるキラル物質の分離挙動、および超分子ホスト存在下の光不斉二量化反応の諸課題について、特筆すべき成果を得ている。

第一に、地球上の生体関連化合物の多くは、2つの可能な鏡像異性体のうちL-アミノ酸のように片方の異性体のみが存在することが多く、このようなホモキラリティーの起源は、化学、生物、物理、宇宙科学など広い科学分野から関心を持たれている根元的な課題である。本研究は、原始宇宙でアミノ酸のラセミ体が超新星爆発後に生成する中性子星を周回する高速電子が放射する楕円偏光によって、彗星の環境と同じく、21Kという極低温、 10^{-8} Torr の極低圧下の氷中で照射されるという条件を再現して研究を進めた。すなわち、ロイシンなどのアミノ酸のラセミ体をシンクロトロンで発生させた 215 nm 右円偏光で上記のような極低温、高真空下の氷中で照射すると、D-アミノ酸が優先的に光分解し、その結果、現在地球上に自然に存在する L-アミノ酸が分解されずに残ることを明らかにした。この成果は、国内外で新聞や雑誌で着目されたが、L-アミノ酸の鏡像体過剰率は低いものの、不斉自己触媒反応と組み合わせることにより、高い鏡像体過剰率に導くことができるので、宇宙類似環境下での不斉光反応の実験的検証として、不

斉の起源の解明に極めて重要な知見を与えるものである。

第二に、以前から進めてきた光増感不斉異性化反応や不斉光極性付加反応の研究を発展させ、これらの光化学反応を温度、溶媒、濃度等の外部エントロピー関連因子により多次的に制御できることを示した。

たとえば、(Z,Z)-1,3-シクロオクタジエンの (Z,E)-1,3-シクロオクタジエンへの不斉光増感異性化において、キラルな芳香族ポリカルボン酸エステルを増感剤として用い、光学収率100% を初めて達成し、この反応は増感剤のキラル置換基を変えることにより、一方の異性体を温度とともに増加させたり、あるいは減少させたりできることを示した。また同様の増感剤を用いる芳香族不飽和結合へのアルコールの反マルコーニコフ付加についても、異性体比を温度により制御できることを示している。

第三に、時間的にまた空間的に「ゆらぎ」のある超臨界二酸化炭素中で上の二重結合へのアルコール類の不斉光増感極性付加反応を行い、亜臨界から超臨界に移る圧力領域において、極性付加体の不斉収率が顕著にジャンプする現象を見出した。この現象は、亜臨界から超臨界に移行するときの媒体の二酸化炭素のクラスター構造の変化に起因すると考えられる。この反応は環境調和型のプロセスとして、海外からもグリーンケミストリーへの貢献として着目されている。

第四に、キラルカラムクロマトグラフによるキラル物質の分離に関し、溶媒組成、温度のようなエントロピー因子が異性体の分離の仕方を制御できることを示し、キラルカラムクロマトグラフィーの利用に対する新しい手法を提供している。

第五に、キラルなテンプレートあるいは超分子ホストを用いると、アントラセン 2-カルボン酸の光環化二量化により生成する [2+2] 付加体の中のキラル体が高いエナンチオマー過剰率をもって生成することを示した。とくに、超分子ホストとして血清アルブミン、中でもヒトのアルブミンを用いるとき、90% の光学収率を達成し、ヒトの血清アルブミンが極めて有効なキラルホスト効果をもつことを明らかにした。

つぎに内部エントロピー効果に関しては、以下に述べるように、高性能のキラリティセンサーの開発、タル型ホスト材料のキューカービチュリルの超階層構造の生成、さらに全く予期すらできなかったエントロピーのみによって制御されるキューカービチュリルと一連の分子との間の錯体形成の発見がある。

第一に、先に ERATO井上プロジェクトが絶対配置決定のためのキラリティセンサーとして開発し、試薬として商品化されている亜鉛ポルフィリン二量体を発展させ、それよりも、さらに高感度、かつ適用範囲の広い、汎用キラリティセンサーを開発した。その結果、中心金属をマグネシウムとするとキラルアルコール類の、またフリーベースポルフィリンの二量体とすると、スルホン酸、カルボン酸、ホスフィン酸などのキラル有機酸の絶対立体配置決定試薬として利用できることを示した。ポルフィリンの 400 nm 付近の強い吸収を示すB (Soret) 帯と 600 nm 付近に弱い吸収を示す Q 帯のうち、強度

の高い B 帯のみがこの目的に使用できる。しかし、ポルフィリン骨格を部分的に還元したクロリンの二量体、ビスクロリンはB帯とともにQ帯も強い吸収を示し、両吸収帯を利用できるので、これをキラリティセンサーのための円二色性分光計と紫外可視分光計の2波長同時校正用標準サンプルとして利用できるように至った。

第二に、超分子ホストの階層構造体の形成に関するものである。すなわち、韓国側とともに合成したタル型ホスト材料キューカービチュリル (CB[n]; n = 6-8) を、日本側がかねてから研究してきたシクロデキストリンと組み合わせ、これが二級アミンと新規な 1:1:1 の三体錯体を選択的に形成するので、CB とシクロデキストリンを「接着」させることができることを見出している。

また、キューカービチュリルをチオールで連結し、ナノカプセルを合成することに成功している。これらが特異的にゲスト分子を取り込む可能性をもつ。またCB[n]が実際にアンモニウム化合物を取り込むことを見出しており、酸を加えてゲル状CBを調製している。

さらに、CB を連結した階層的なキラル超分子構造体の形成を行なっている。これは、“Commander-Sergeants-Soldiers” 型のもので、キラルな 2-メチルブチルアミンを commander とし、CB を sergeant とし、キラルな 2-メチルピペラジンをさらに soldier として、多数のCB分子から成る階層構造体を形成させている。

第三に、特筆すべきことは、一般に分子間で錯体を形成するときは、原系に比べて自由エネルギーの減少を伴い、その内訳としてはエンタルピーが減少するとともに、それを補償する形でエントロピーも減少する。しかし、フェロセン誘導体、すなわちフェロセニルメタノール、フェロセニルジメチルアンモニウム塩、フェロセニルトリメチルアンモニウム塩等は CB[7] と錯体を形成するが、その平衡定数は場合により 10^{12} さらには $10^{15} \text{ dm}^3 \text{ mol}^{-1}$ の大きさにも達し、通常の抗原抗体反応の $10^6 \text{ dm}^3 \text{ mol}^{-1}$ をはるかに上回る。また、これらの錯体形成に伴うエンタルピー変化はいずれも -88 kJ mol^{-1} 程度の一定値を示すが、他方エントロピー変化と絶対温度との積は分子により -34 から -1 kJ mol^{-1} の間の値をとる。すなわち、この系では、エンタルピー変化とエントロピー変化の補償関係が成り立たず、これらのフェロセン誘導体の錯体形成のしやすさの相対値は、エンタルピー変化にはよらず、エントロピー変化のみで支配されるというきわめて特異な現象を発見した。

上に述べたように、本プロジェクトでは、外部エントロピー効果と内部エントロピー効果の双方について国際的に着目されている多くの事実を発見しているが、基礎的な観点からは、在来熱反応については考えられてきたエンタルピー・エントロピー補償則を光化学反応における電子的励起状態の反応に展開し、また組織構造体に関しては、ミセル中における「エントロピー冷却」に伴う実効温度を光化学反応系の結果から推定してきた。

さらに、エントロピー制御についての基礎的な新しい概念を樹立しつつあることは特筆に値する。すなわち、超分子と分子との錯体形成に関し、酵素と補酵素系、DNAのインターカレーション等多くの現象について、それぞれ錯体形成に伴うエンタルピー変化 ΔH とエントロピー変化 $T\Delta S$ の数多くの測定結果を整理した。そのようにして得た $T\Delta S$ の ΔH に対するプロットは直線関係を示し、その勾配は錯形成に伴う構造の変化を、またその切片は錯形成に伴う脱溶媒の程度を示すことを提唱し、これら二つの因子の間の相関を検討し、超分子系の錯形成に関する新しい概念を樹立しつつある。さらに、先に述べたように、エントロピーのみに支配される新しい錯形成を発見し、さらなる発展の手がかりを得ている。

このように、本プロジェクトは、エントロピー制御の効果が光化学反応においてとくに顕著に観察されることを示し、さらに多くの超分子と分子との間の錯形成におけるエンタルピーとエントロピーの相関を示し、エントロピーの担う役割の重要性を広く知らしめつつある。

2. プロジェクトの運営状況に対する評価

本国際共同研究は、日本側は、豊中市の丸山ビルに、また韓国側は浦項科学技術大学スマート超分子センター内に、それぞれ研究室と事務所を設けて、2002年3月から5年間研究を進めてきた。日本側は、今までの実績を生かして、外部エントロピー制御について、また日韓双方で内部エントロピー制御について研究を進めてきた。

研究者の参集状況については、日本側は、代表研究者・大阪大学井上佳久教授のもとに研究員累積14名（内研究推進委員2名）、韓国側は浦項科学技術大学スマート超分子センター長金基文（Kim, Kimoon）教授のもと、研究員34名（内兼任32名）が参集し、本プロジェクトを活発に推進してきた。

施設、設備については、ERATO井上光不斉反応プロジェクトのものを継続して活用してきた。また一部は ERATO 野依プロジェクトからの継承物品（核磁気共鳴(NMR)分光計、紫外可視吸光光度計、蛍光分光光度計、ガスクロマトグラフ、液体クロマトグラフなど）で、十数年使用してきたものもある。

研究成果については、本研究の開始以来、118報の論文が海外の学術雑誌に発表され、また総説も海外で14件、国内で20件発表され、また書籍についても編著、著書合わせて海外で8件、国内で10件出版され、いずれも内容の充実したものである。特許は、外国で4件、国内で6件出願されている。

このプロジェクトは、1. でも述べたように、当初代表研究者らも必ずしも予想できなかったほどの進展を遂げた。これは代表研究者の井上教授の卓越した洞察力と指導力によるものと言える。すなわち、当初必ずしも予期しない現象に遭遇したときに、一見分かりにくい価値を如何に見抜くかという点で井上代表の発揮する洞察力には並々ならないものがあり、これは同教授の日頃からの集中力とともに広い視野によるものであ

ろう。その結果、井上代表は指導力において極めて優れ、エントロピー制御をキーワードに、比較的少ない人数であってもユニークで質の高い成果を挙げてきた。本共同研究の発足に際しては、日韓の「官」の文化の顕著な違いがあった様子であったが、井上代表研究者の見識で「必要最小限のルーズなしぼり」というプロジェクトマネージャーとしての管理姿勢が極めて有効に機能した。

その結果、限られた資源を有効に機能させ、構成員のやる気を引き出させ、そのやる気のベクトルをJSTのねらいに整合させたことは見事であり、その指導力、運営力ともに高く評価される。その結果、顕著な研究成果と国際交流の実体験を通じて日韓の若い研究者が信頼関係のもとに成果を共に噛みながら成長したことを評価したい。

また、代表研究者を支えてこれだけの実績を挙げた研究推進委員の和田健彦助教授の寄与を大きく評価したい。このプロジェクトに対するJSTの実務担当者の寄与は今後の協業のモデルともなるものであろう。

本研究はキラルな分子を用いる光化学反応を、しかも各種の温度や圧力の条件下で行い、あるいはキラルな分子と超分子との錯体形成に実験するので、多くの手間を要し、錯体形成の平衡定数等を測定するための等温型マイクロカロリメトリーの測定はきわめて高度の実験技術により達成されるので、本プロジェクトのメンバーの熟達した実力によってこそ明らかにされてきたことがきわめて多い。この点では、この研究には、海外からのレベルの高い研究員が発足後間もなくから約5年間参加したことも有意義であった。すなわち、上に述べた等温型マイクロカロリメトリーには、専門家である M. Rekharsky 博士の活躍が、またポルフィリン二量体のキラルセンサーとしての機能の研究には P. Borovkov 博士の活躍が大きい。

3. 相手機関との研究交流実施状況に対する評価

本国際共同研究は、ERATOの井上プロジェクトで示されたように不斉光化学反応で国際的に評価の高い阪大井上教授と、超分子化学で実績の高い浦項科学技術大の金教授が相互に実質的に共業しながら、研究を推進したことに特色がある。

共同研究推進のための交流に関しては、日韓双方で毎年交互に合同シンポジウムを開催し、プロジェクト全般にわたる研究情報の交換、討論、広範な人的交流を図ってきた。とくに、日本側の井上教授らのグループと韓国側の金教授らのグループとの間で、日韓双方の研究員が2、3か月に一回程度相互に往来し、共同実験あるいは成果の検討、研究の展開等について協議してきた。このような活発かつ有効に研究交流の成果として、有機-無機複合キラルホストPOST-1の共同合成を行い、また、タル型のホストのキューカービチュリルを合成・精製して各種の研究を進めた。井上らのシクロデキストリンと金らのキューカービチュリルホストを組み合わせたホストを合成し、物性の検討を進めたこともまた、着目される点である。

その結果、最後は全く予期できなかった完全エントロピー制御の反応系の発見にすら

到達した。井上教授の不斉光化学、エントロピー制御の概念が超分子で高い実績をもつ金教授のグループに有意義な効果を及ぼしたことは、同教授とのインタビューでも明らかであった。また、井上グループとしては、金グループとのタル型のホストについての共同研究により、先に述べたような予想もできなかったエントロピー完全制御型と言える一連の錯体形成の発見に到達したのであった。

本国際共同研究は、その研究成果を広く発信するために、毎年ニューズレター“Entropy Control News”を刊行し、国内外の関連研究者約500名に配布してきた。

また、日本側代表の井上教授は、本共同研究よりもさらに広く、世界各国の研究者の参加する不斉光化学の国際シンポジウムを、2001年にERATO井上光不斉反応プロジェクトの終了に併せて開催し、その後第2回を2003年に開催し、さらに第3回を2005年12月に環太平洋国際化学会議の際に米国で開催した。さらに、井上教授が700ページに近い”Molecular and Supramolecular Photochemistry, Vol. 11, Chiral Photochemistry”, Marcel Dekker (2004) を米国のRamamurthy教授とともに編集し、井上教授を始め、この分野で国際的に高い評価を得ている研究者らの執筆に成る書籍として出版していることは、この分野の国際的な推進役としての意義が高い。

特許申請については、中間評価報告書で指摘した趣旨が活かされていることを評価する。しかし、これだけの素晴らしい開拓的な研究がなされていることから考えると、国内特許の出願は6件以上可能であったとも考えられる。近々の内に、物質特許とし

ては、1) 新しい化合物の創成、2) 新しい反応、3) 既知の反応でも新しい条件の発見という視点から、権利化について再度検討を要請したい。また用途特許に関して、4) キラルセンシング、キラル認識等でさらなる見通しがいいかの検討を期待したい。

4. 総評

上に述べてきたように、本研究は不斉光化学反応、エントロピー制御で国際的に評価の高い大阪大学の井上教授と、超分子化学で実績の高い浦項科学技術大学の金教授との間で進められ、エントロピー制御化学に関する重要な発見、展開を進め、エンタルピーとエントロピーの補償に関する国際的にも全く新しい概念を提出展開しつつあり、また常識的には当初全く予想もできなかったエントロピーのみにより完全に制御される超分子と分子との間の一連の錯形成過程の発見に到達した。その成果は、投入した経費に対してきわめて高いものであり、評価委員全員が「秀 (Excellent)」と評価する。この研究が、わが国発の国際的に新しい研究の潮流を創るよう、今後の一層の展開を期待する次第である。

以上