

ヘリセンを連結した有機大分子の化学

東北大学 山口雅彦

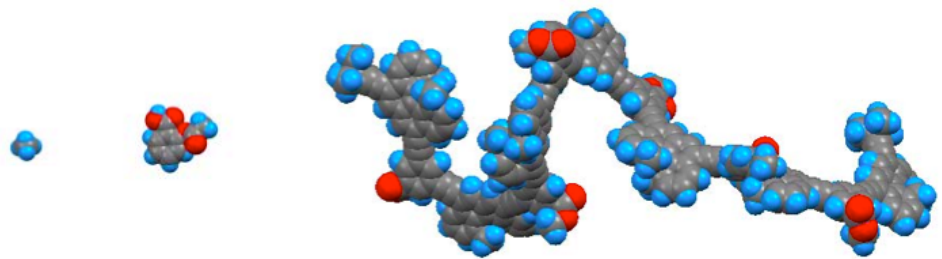
1. 有機大分子

化学の学問的特性は、原子・分子レベルの技術革新をもとにして、高度にシステム化するボトムアップ方法論を取りうる点である。これは、身の回りから微細なものに目を向ける医学や工学などの他の学問の方法論（トップダウン）と異なる化学独自の方法論である。化学が得意とする通常の分子（物質サイズ 0.1-1 nm）の研究と社会的問題（物質サイズ 1 cm-100 m）との間を取り持つ研究「分子から社会へ向けた課題に取り組むこと」は化学にしか実行できない物質のボトムアップ方法論であり、化学の今後の重要な方向性であると考えられる。このような観点から、通常の分子から物質サイズを一桁上げた精密巨大分子の化学（物質サイズ 1-100 nm）、物質サイズをさらに上げるとともに、大分子複雑系を空間的・時間的に制御して配列した分子系高次構造体の化学（物質サイズ 10 nm-1 mm）を行うことの必要性は高い。

分子量数千から数百万ダルトンの有機大分子には、生体物質あるいは材料として重要な機能を発現するものが多い。これらは分子量千ダルトン以下の小分子を共有結合で連結した構造を有しており、小分子とは大きく異なる性質を示すためである。

メタンとサリチル酸の分子構造を有機大分子 $C_{276}H_{260}O_{12}Si_2$ と比較すると、異なる化学的方法論が必要

であることは理解できる。



メタン

サリチル酸

$C_{276}H_{260}O_{12}Si_2$

従来知られている有機大分子は機能と由来によって合成高分子あるいは生体高分子と呼ぶことができる。前者の例はポリエチレン、ポリアニリンなどであり、後者はタンパク質、DNAなどである。これら二種の有機大分子は大きな分子量をもつ点では共通しているが、構造あるいは機能の点では大きな相違点をもつ。合成高分子は一般に反応性の高い単一小分子を一挙に連続的に重合させて得る。従って、同じ繰り返し構造を有しており、繰り返し単位の数に関しては混合物であり、分子量分布をもつので、機能は混合物の平均値として発現する。一方、生体高分子は複数の小分子単位によって構成され、単一化合物として機能する。DNAは典型的な例であり、ここでは小分子単位の組み合わせと順序が機能発現に重要である。生体高分子は、数種の小分子単位を順次選択して連結するプログラムされたビルドアップ法によって生体内で合成される。このように合成高分子と生体高分子では物質利用の方法論が異なる。

ところで、有機合成化学は分子量千ダルトン以下の有機小分子を構築する方法として発展した。ここでは、化学反応と精製を繰り返す方法によって純粋な化合物を手に入れ、構造解

析あるいは機能発現に用いる。分子を取り扱う厳密さの点で、有機合成化学は他の物質科学の方法論に抜きん出た特徴がある。ここで、有機合成化学の方法論を用いて有機大分子の研究を行うことができれば、有機大分子の関わる現象の理解が飛躍的に進み、新しい学術分野の創成とともに、新規な機能物質の開発につながると期待される。

「数種の小分子単位を有機合成化学的に順次段階的に連結して有機大分子をビルドアップ合成する。」この方法論は、化学合成した有機大分子という観点からは合成高分子に似ているが、機能発現の点では生体高分子と同じである。ただし、用いる小分子単位については、天然小分子あるいは人工小分子を利用できるので、高度な物質多様性を与えることができる。このような新しい巨大分子を「精密有機大分子」とよび、既存の合成高分子あるいは生体高分子と区別する。

2. 精密有機大分子の設計と合成

小分子単位のビルドアップ合成を行う精密有機大分子の方法論には、大分子の構造、性質あるいは機能の研究を進めるにあたっていくつかの利点がある。

1) 単一化合物としての有機大分子の性質を調べることができるので、有機大分子の構造と性質を精密に理解し制御することが可能となる。

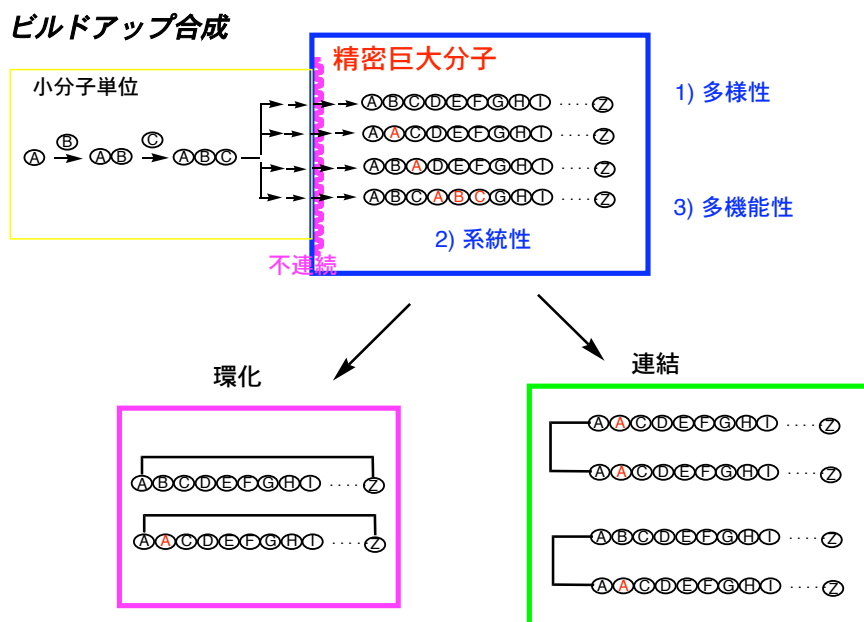
2) 分子量の小さいものから順次合成して比較す

ることができるので、ある分子量を境に構造と性質が飛躍的に変化する不連続性を示す有機大分子を見出すことができる。この不連続性は有機大分子の本質的な性質である。

3) 小分子単位を変えた有機大分子を系統的に合成して比較することができるので、多様な類縁化合物を提供できる。これは構造と性質の最適化と理解に重要であるとともに、新しい性質と機能の発見の近道である。

精密有機大分子の研究を強力に推進するためには、すぐれた一般性を持つ合成方法論が必要である。これはビルドアップ合成において、小分子の合成ではあまり重要ではなかった以下のような問題が生じるためである。

- 有機大分子の中の微小な反応点に反応させねばならない（反応剤の反応性）。
- 分子に無数に存在する他の反応可能点から望む反応点を区別しなければならない（反応の選択性）。



- 反応点に反応剤が接近しやすいコンフォーメーションを取らせねばならない(基質の設計)。
- 分子量が大きくなるにつれて生じる溶解度の低下を乗り越える工夫をしなければならない(基質の設計)。
- 非共有結合性相互作用が格段に強くなり、分子の挙動が複雑になる(基質の設計)。

従って、既存の有機合成方法論の実験場になるとともに、新規で効率の高い方法論開発の原動力になる。

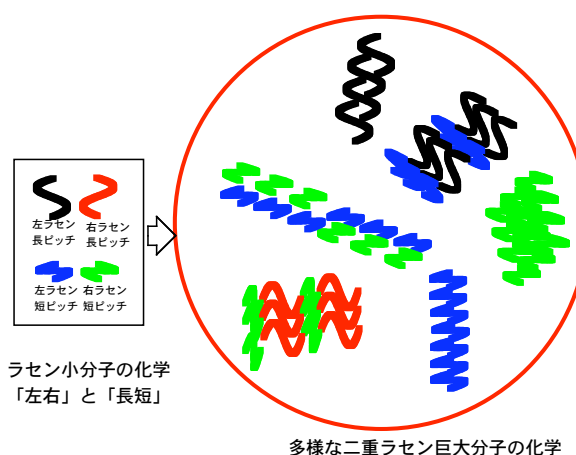
合成化学の観点から述べたが、さらに重要なのは精密有機大分子の設計「何を作るか」である。どのような機能をもつ物質を作りたいかによって、小分子単位の選択、小分子の連結法、連結のための合成反応、連結する小分子単位の数など判断して決めねばならないことが極めて多い。言い換えると、化学者のセンスが大いに発揮される領域であり、さまざまなことができる可能性がある。

3. 有機大分子におけるラセン構造

ラセン構造は規則的に回転しながら一方向に進む運動体の軌跡に対応する三次元構造であり、ネジ、ラセン階段、ワインオープナー、かたつむりの殻、巻貝など身の回りによく認められる。分子レベルにおいて生体高分子と合成高分子が取るラセン構造もよく知られており、二重鎖DNAは典型的な例である。

ラセン分子の特徴は構造多様性にある。同じ小分子の配列をもつラセン分子であっても、直径、長さ、ピッチ、溝の深さと幅、キラリティー(右ラセンと左ラセン)、内部にある空孔の内径と外形などの極めて多くの構造要素をもつ。加えて、解離と会合によってラセン分子が別のラセン構造あるいはランダムコイル状態などの間で可逆的に構造変化を起こすことができる。

一本の分子鎖からなる一重ラセン構造に比べて、二本の分子鎖からなる二重ラセン構造ではさらに構造多様性が増す。上で述べた様々な構造要素が二本の分子鎖それぞれについて存在するとともに、二重ラセン構造全体の多様性がある。また、二本の分子鎖が同じ小分子配列をもつホモ二量体と異なる小分子配列のヘテロ二量体、分子鎖の向き(平行とアンチ平行)などの構造要素もある。一重ラセン構造は分子内相互作用のみによって構築されるが、二

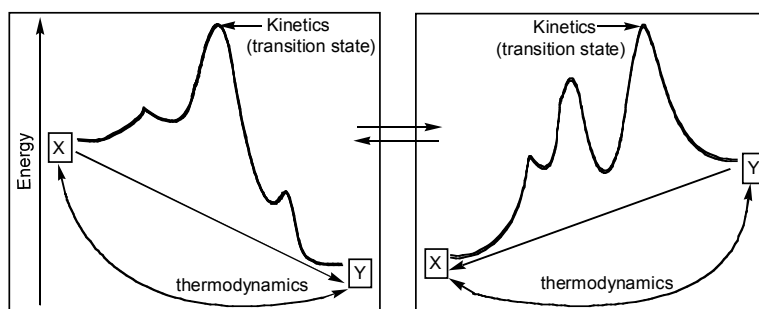


重ラセン構造では分子内と分子間相互作用が関わっているので、解離と会合現象も複雑になる。二重鎖DNAは二重ラセン構造の多様性を巧妙に利用して、生物の複製を行っていると見ることができる。もっとも、生体で用いることのできる分子の材料は限られており、二重鎖DNAの利用目的も限定されているので、十分に二重ラセンの機能を発揮しているわけではないであろう。小分子単位を工夫すれば、様々な二重ラセン機能分子の可能性はあるはず

と考えられる。一方で、各種の二重ラセン有機大分子を系統的に比較すれば、ラセンDNAの構造と性質の生物学的な意義が明らかになるとも考えられる。

二重ラセン化合物の内部の空孔あるいは外側の溝に小分子が結合できる、従って、二重ラセン有機大分子と小分子の相互作用は、広く機能発現に利用することができる。二重ラセン有機大分子と他の有機大分子との相互作用も重要である。二重鎖DNAの複製は三本目のDNA鎖との相互作用を利用している。また、タンパク質とDNAの相互作用も生体内で重要である。人工的に設計した二重ラセン化合物が生体巨大分子あるいは合成巨大分子と相互作用して機能発現させることに興味を持たれる。

ところで、二重ラセン分子の構造変化を利用する点から見ると、静的な構造に加えて、動的側面が興味深い。ここで二重ラセンと他の構造の間の熱力学と速度論を理解して制御することが必要である。二重ラセン

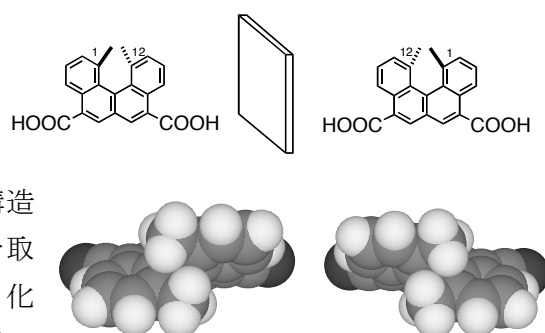


構造とランダムコイル状態の二つの状態間の熱的な構造変化は、熱力学的安定性のちがいにより平衡状態がどちらに傾くことに対応する。可逆的構造変化は、外的な条件によって二つの状態の相対的な安定性が逆転する現象である。一方、速度論は構造変化のプロセスに関わる。構造変化速度を変えて半減期をナノ秒から年単位で変化させたり、反応機能的に単分子反応と二分子反応によって構造変化の様子を変化させることになる。このプロセスを制御するためには、中間体と遷移状態のエネルギー状態を精密に制御せねばならない。二重ラセン構造とランダムコイル状態の構造変化における熱力学と速度論は温度、濃度、溶媒、リガンドなどの環境によって大きく影響を受ける。このような多様で複雑な化学現象を制御することはチャレンジングである。

本講演では、ヘリセンを小分子単位に用いて精密巨大有機分子を合成し、これを利用した二重ラセン化合物を構築する研究について述べる。

4. ヘリセンを連結した精密有機大分子

われわれは約10年前からラセン小分子であるヘリセンを取り上げる研究を行っている。1,12-ジメチルベンゾ[c]フェナントレンは二つのメチル基の立体障害によって、芳香環システムが平面構造を取れなくなり、結果としてねじれたラセン構造を取る化合物である。このキラル構造は容易にはラセミ化しない。熱的に安定な光学活性ヘリセンとしてはベンゼン環の最も少ない化合物である。この環状



左ラセン

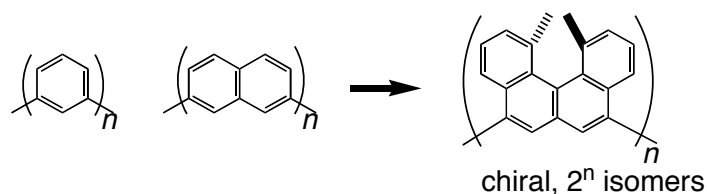
右ラセン

システムのキラリティーは1950年代から知られていたが、われわれは対称官能基化した5,8-ジカルボン酸を光学的に純粋に100グラム単位で大量に合成する方法を開発した。^{1,2} この

ヘリセンジカルボン酸の様々な誘導体を合成して、構造、性質と機能の研究を行っている。

3, 4, 5

この研究のアプローチのひとつは、ヘリセンをメタ-フェニレンあるいは2,7-ナフチレンのキラル版と見なすものである。これらのアキラルな芳香環部は多くの重要な機能性物質に含

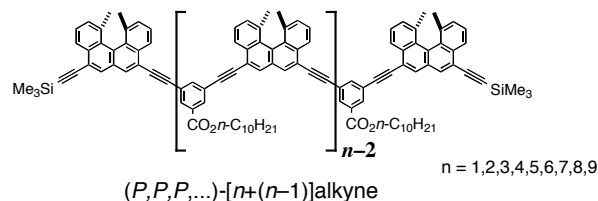


まれている。従って、ヘリセンで置き換えると、もとの化合物構造を大きく変化させることなく、アキラル化合物をキラル化合物に変えることができる。この操作によって平面構造の芳香環に三次元的な構造を付与することができる。また、アキラル化合物は一種類しかないが、キラル化合物は両鏡像体、ラセミ体、部分的な光学活性体などの多様な誘導体を与えることができる。さらに、もとの化合物が n 個のメタ-フェニレンあるいは3,6-ナフチレン部を有するならば、この操作によって 2^n 個のジアステレオマーを生じる。この多様な類縁体を利用して機能の最適化と系統的理解を行うことにした。^{6,7,8,9} なお、右ラセンのヘリセンを P -体とよび、左ラセンを M -体とよぶ。

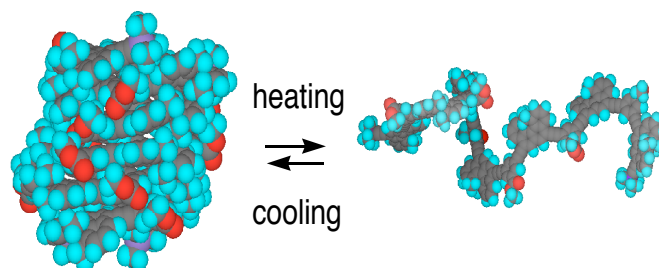
5. 二重ラセン精密有機大分子

ヘリセンを用いる精密有機大分子の研究によって、様々な光学活性高次構造体が得られると期待したが、なかでも二重ラセン化合物は当初からターゲットの一つであった。小分子単位にラセン化合物を用いれば、対応する有機大分子もラセン構造を取りやすいとも考えた。

光学活性なヘリセンを小分子単位として、アセチレン結合によって連結した精密有機大分子を取り上げた。¹⁰ これは先に知られていたアキラルなオリゴ（エチニルフェニルアセチレン）のメタ-フェニレン部を



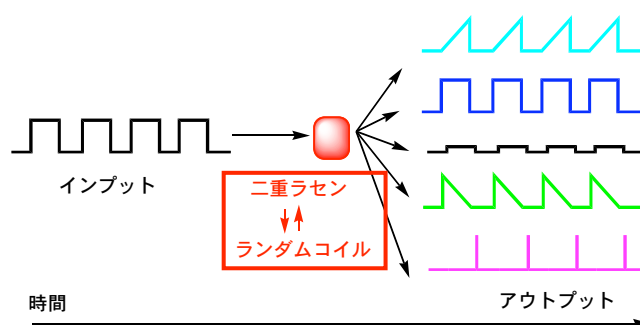
ヘリセンで置き換えた光学活性化合物である。ビルドアップ法によってヘリセンを段階的に連結させ、1 から 9 量体を順次合成した。ここで、6 量体までのクロロホルム中での CD スペクトルと 7-9 量体のスペクトルが大きく異なることに気づき、後者は規則的な三次元構造を取ることを見出した。その後、7 量体 $C_{276}H_{260}O_{12}Si_2$ (分子量 3822) は直径約 2 nm の二重ラセン構造を取ることを示した。



ここで、すべて同じ立体配置のヘリセンを含む 7 量体の二重ラセン構造が最も安定で、一部を逆の立体配置のヘリセンで置き換えると、不安定化する。従って、同じ立体配置のヘリセン同士の相互作用がより強いことになる。これも、連結する小分子単位の構造を系統的に変化させる精密有機大分子の方法論の特徴である。

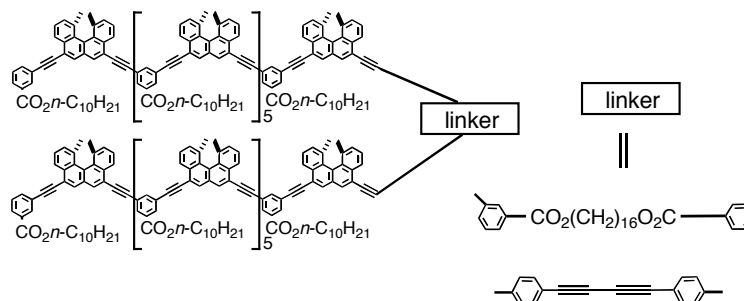
ヘリセン7量体の二重ラセン構造は溶液中で加熱すると徐々にランダムコイル状態に変化する。この構造変化の速度は温度、濃度あるいは溶媒によって大きな影響を受ける。例えば、芳香族溶媒中で解離反応を行うと、ヨードベンゼン中室温では10秒以内にランダムコイル状態に変化するが、トリフルオロメチルベンゼン中では半減期は年単位となる。芳香族置換基によって反応速度定数が7桁以上変化することになる。系統的に溶媒効果を調べた結果、ソフトな溶媒中では速く、ハードな溶媒中で遅いことが分かった。今回の化合物の二重ラセン形成は、ヘリセン間の π - π 相互作用によると考えられるので、 π - π 相互作用がHSAB則と関連付けられたことになる。

適切な条件下では、加熱と冷却によって二重ラセン構造とランダムコイル状態の間で可逆的に構造変化を起こすことができる。平衡状態と構造変化プロセスは溶媒や濃度などの外的環境の影響を大きく受けるので、熱的な振動をインプットすると、様々な振動的アウトプットが得られる。これをCDで経時的に検出すると、対応する様々な振動形状を得ることができる。外部刺激に鋭敏に応答するスイッチシステムを構築できたことになる。



6. 二重ラセン精密有機大分子の修飾

二重ラセン精密有機大分子を修飾した化合物にも興味を持たれる。7量体部を柔軟なリンカーで連結した二量体化合物 $C_{504}H_{462}O_{28}$ (分子量 6967) は分子内会合と解離を繰り返す。¹¹ 会合反応には自己触媒反応が関わっ

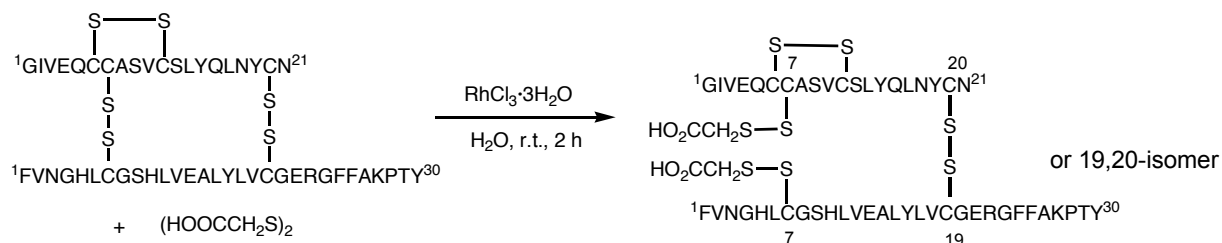


ており、温度上昇によって反応速度が低下する負の活性化エネルギーを示す。解離反応は通常の単分子反応である。従って、会合と解離過程の機構が異なり、ヒステリシス現象が認められた。剛直で短いリンカー部を持つ化合物 $C_{490}H_{430}O_{24}$ (分子量 6702) では、構造変化の活性化エネルギーが大きいので、ラセン構造化合物を分離することができたヘリセンを連結した二重ラセン化合物は様々な特徴的な性質を示すことがわかってきた。

7. 触媒的平衡反応の制御

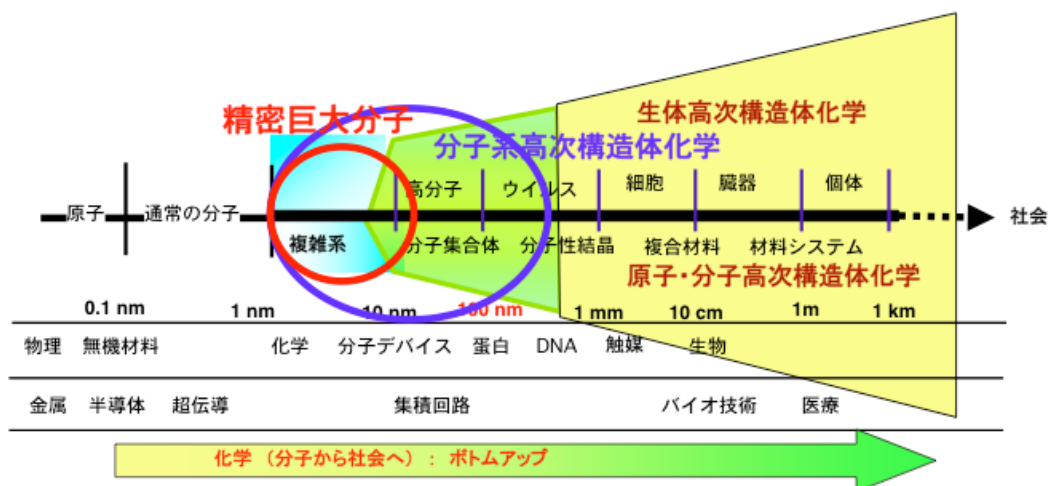
有機大分子の研究を進めていて重要と考えられるのは、平衡反応の制御である。有機合成化学的観点から平衡反応は収率があがらないという理由で、かならずしも歓迎されない。しかし、平衡反応は活性化エネルギーの低い反応であり、エネルギー効率の点で望ましい。また、平衡系を制御することによって、一つの反応によって様々な物質を得ることができる。

触媒を開発できれば、平衡反応を制御することが容易になる。当研究室では遷移金属触媒を用いて有機イオウ、リン化合物の合成法の開発を研究しており、様々な新規な平衡反応が見出されている。¹² 例えば、生体高分子であるインスリンのジスルフィド交換がロジウム触媒によって行えることが分かってきた。有機大分子化学と遷移金属触媒平衡反応の融合的研究を進めるのは今後の重要な方向である。



8. 有機大分子化学の将来展望：分子系高次構造体化学

精密有機大分子研究の次の対象はこれを複合化する分子系高次構造体の研究であろう。化学物質が医薬品や機能材料として機能を発現するには、タンパク質や生体膜中あるいは結晶中や固液界面など複合的かつ高度に制御された高次構造体中に適切なタイミングで配置して作用させねばならない。この全体を統合的に制御するためには、単一の精密有機大分子の性質を解明することに加えて、精密有機大分子と複雑系を組織化複合化し、加えて構造が変化するプロセスを経時的に制御する研究が必要となる。ここでは、不均一系における精密有機大分子系の複雑な挙動、多くの平衡が組み合わさる複雑な反応系、構造がある境界を越えると起こる性質の不連続性など、従来の化学では理解することが難しい様々な現象に遭遇すると予想される。従って、これを取り扱う新概念、新理論あるいは新実験手法が求められる。この新しい化学の方法論を「分子系高次構造体化学」とよぶことにする。なお、このような精密有機大分子の複合化によって高度な構造体を構築して機能発現させる方法は、生物が用いている手法そのものである点を強調したい。精密有機大分子化学の次の展開可能性のひとつである。



この全体を統合的に制御するためには、単一の精密有機大分子の性質を解明することに加えて、精密有機大分子と複雑系を組織化複合化し、加えて構造が変化するプロセスを経時的に制御する研究が必要となる。ここでは、不均一系における精密有機大分子系の複雑な挙動、多くの平衡が組み合わさる複雑な反応系、構造がある境界を越えると起こる性質の不連続性など、従来の化学では理解することが難しい様々な現象に遭遇すると予想される。従って、これを取り扱う新概念、新理論あるいは新実験手法が求められる。この新しい化学の方法論を「分子系高次構造体化学」とよぶことにする。なお、このような精密有機大分子の複合化によって高度な構造体を構築して機能発現させる方法は、生物が用いている手法そのものである点を強調したい。精密有機大分子化学の次の展開可能性のひとつである。

<参考文献>

1. (a) Yamaguchi, M.; Okubo, H.; Hirama, M. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1996**, 1771. (b) Okubo, H.; Yamaguchi, M.; Kabuto, C. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 9500; **2002**, *67*, 3540. Also see. (c) Sugiura, H.; Sakai, D.; Otani, H.; Teranishi, K.; Takahira, Y.; Amemiya, R.; Yamaguchi, M. *Chem. Lett.* **2007**, *36*, 72.
2. Reviews. Amemiya, R.; Yamaguchi, M. *Org. Biomol. Chem.* **2008**, *6*, 26. Amemiya, R.; Yamaguchi, M. *Chem. Rec.* **2008**, in press.
3. Chiral recognition. (a) Kano, K.; Negi, S.; Takaoka, R.; Kamo, H.; Kitae, T.; Yamaguchi, M.; Okubo, H.; Hirama, M. *Chem. Lett.* **1997**, 715. (b) Kano, K.; Negi, S.; Kamo, H.; Kitae, T.; Yamaguchi, M.; Okubo, H.; Hirama, M. *Chem. Lett.* **1998**, 151; (c) Kano, K.; Kamo, H.; Negi, S.; Kitae, T.; Takaoka, R.; Yamaguchi, M.; Okubo, H.; Hirama, M. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2* **1999**, 15.
4. CT complexation. (a) Okubo, H.; Nakano, D.; Yamaguchi, M.; Kabuto, C. *Chem. Lett.* **2000**, 1316. (b) Okubo, H.; Nakano, D.; Anzai, S.; Yamaguchi, M. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 557. (c) Sugiura, H.; Teranishi, K.; Amemiya, R.; Yamaguchi, M. *Chem. Lett.* **2008**, *37*, 158.
5. Enantioselective hydrogenation. (a) Nakano, D.; Hirano, R.; Yamaguchi, M.; Kabuto, C. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 3683; (b) Nakano, D.; Yamaguchi, M. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 4969.
6. Cyclic and acyclic amides. (a) Feng, F.; Miyashita, T.; Okubo, H.; Yamaguchi, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 10166. (b) Okubo, H.; Feng, F.; Nakano, D.; Hirata, T.; Yamaguchi, M.; Miyashita, T. *Tetrahedron* **1999**, *55*, 14855. (c) Okubo, H.; Yamaguchi, M. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 824.
7. Cyclic alkynes. (a) Nakamura, K.; Okubo, H.; Yamaguchi, M. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 1097. (b) Sugiura, H.; Takahira, Y.; Yamaguchi, M. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 5698. (c) Takahira, Y.; Sugiura, H.; Yamaguchi, M. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 763. (d) Saiki, Y.; Nakamura, K.; Nigorikawa, Y.; Yamaguchi, M. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2003**, *42*, 5190. (e) Saiki, Y.; Sugiura, H.; Nakamura, K.; Yamaguchi, M.; Hoshi, T.; Anzai, J. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 9268.
8. Acyclic amines. (a) Honzawa, S.; Okubo, H.; Anzai, S.; Yamaguchi, M.; Tsumoto, K.; Kumagai, I. *Bioorg. Med. Chem.*, **2002**, *10*, 3213. (b) Honzawa, S.; Okubo, H.; Nakamura, K.; Anzai, S.; Yamaguchi, M.; Kabuto, C. *Tetrahedron: Asymmetry*, **2002**, *13*, 1043. (d) Mizukami, J.; Sugiura, H.; Yamaguchi, M.; Mushiake, K. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **2006**, *79*, 317. (e) Honzawa, S.; Chiba, S.; Okubo, H.; Yamaguchi, M. *Heterocycles* **2002**, *57*, 1091.
9. Cyclic anhydrides. Okubo, H.; Yamaguchi, M. *Heterocycles* **2000**, *52*, 863.
10. (a) Sugiura, H.; Nigorikawa, Y.; Saiki, Y.; Nakamura, K.; Yamaguchi, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 14858. (b) Sugiura, H.; Yamaguchi, M. *Chem. Lett.* **2007**, *36*, 58.
11. Sugiura, H.; Amemiya, R.; Yamaguchi, M. *Chem. Asian. J.* **2008**, *3*, 244.
12. Arisawa, M.; Yamaguchi, M. *Pure & Appl. Chem.* in press. Arisawa, M.; Yamaguchi, M. *J. Synth. Org. Chem., Jpn.* **2007**, *65*, 1213.