



平成29年9月27日

らせん型機能分子の実用的合成法を確立！

《研究成果のポイント》

- ◆ [6]ヘリセンの内側に酸素官能基を含む 1-[6]ヘリセノールを世界で初めて合成し、この基盤化合物かららせん型リン含有不斉配位子および硫黄含有らせん化合物の合成に展開。
- ◆ (従来の課題) 光学活性ヘリセンを大量合成することが困難で、内部に官能基を有するものも例が限られていた。
- ◆ (今後期待できること (一般社会への効果)) らせん型分子を鍵とする医薬品合成や材料科学への応用が期待される。

【概要】

岩手医科大学薬学部有機合成化学講座の辻原哲也助教、田村理准教授、河野富一教授、および大阪大学産業科学研究所の鈴木健之准教授、周大揚助教からなる研究グループは、らせん型機能分子を数グラムスケールで合成する実用的な手法を確立しました。この基盤技術を基に創製したらせん型不斉配位子^(注1)は高い不斉認識能を有することが明らかとなりました。また、含硫黄複素環を有するらせん型分子の合成にも成功しました。ヘリセン^(注2)は、それぞれのらせんの向きに起因する独特な立体構造(らせん不斉^(注3))をもつため、医薬品などの有用物質の精密合成への活用や新規な光学材料への応用が期待されます。今後、得られた基盤化合物を用いてらせん型不斉触媒^(注4)を創製し、医薬品の効率的な合成手法の確立を目指します。

本研究成果は、独国科学誌「European Journal Organic Chemistry」および米国科学誌「Organic Letters」に掲載され、European Journal Organic Chemistry 誌では表紙に選ばれました。さらに、Organic Letters 誌に掲載された論文は、Thieme 社が発行している国際的学術抄録誌 Synfacts の9月号で紹介されました。

【研究の背景】

ベンゼン環をオルト位で繋いでいくと6個で1周し、らせん型構造をとるヘリセンという分子になります。このらせん構造由来の右巻き分子、左巻き分子は光学的に逆の性質を示すことから有機合成化学や材料科学などの研究分野でその応用が期待されています。これまでヘリセン骨格をもつ不斉触媒などの機能性分子は、ヘリセン骨格の外側に官能基を有するものなどが報告されていました。しかし、内側に機能性官能基を有するものはごくわずかしか報告されていません。既存の合成法では、ヘリセンの内側の位置に官能基を導入することが難しく、またヘリセン自体の大量合成が困難であるといった問題もありました。

【本研究成果が社会に与える影響（本研究成果の意義）】

本研究グループは、ヘリセン特有のらせん型不斉環境の特長を活かすには内側に機能的官能基を有する化合物が重要と考え検討を重ねた結果、適切な位置に酸素官能基をもつ前駆体からヘリセンの内側の位置に酸素官能基を有する 1-[6]ヘリセノールを世界で初めて合成し、光学活性体として数グラムスケールで合成する手法を見出しました（図1）。鍵となったのは Ni 触媒を用いる 3 個の三重結合を有する前駆体からの 10 グラムスケールでの環化付加反応の成功です。本環化付加反応はヘリセンを合成する一般的な手法のひとつですが、我々が行ったヘリセン合成は現在のところ世界最大のスケールでの実施となります。さらに、この 1-[6]ヘリセノールを基盤としてリン元素を含有するらせん型不斉配位子や硫黄元素をヘリセンの内側にもつ誘導体、そして硫黄含有ヘテロヘリセン（注5）（[7]チアヘリセン）の合成にも成功しました（図2）。得られたヘリセン誘導体の構造は X 線結晶構造解析（注6）によって明らかにしました。

本研究で開発した 1-[6]ヘリセノールは、内側の酸素官能基を変換することで様々な内部官能基化ヘリセンの開発に応用可能な強力な合成ツールとなると考えられます。

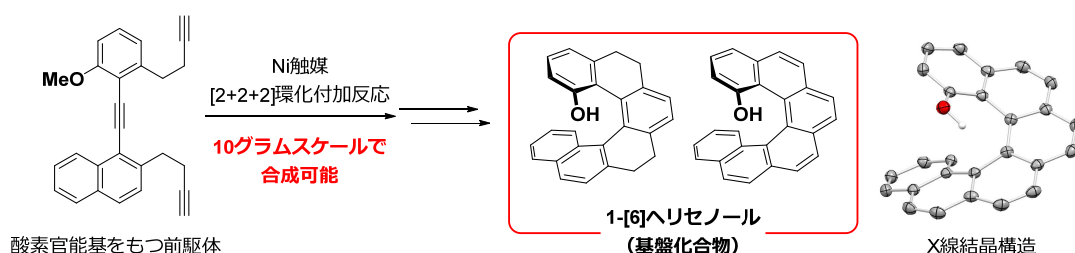


図1. 1-[6]ヘリセノールの合成

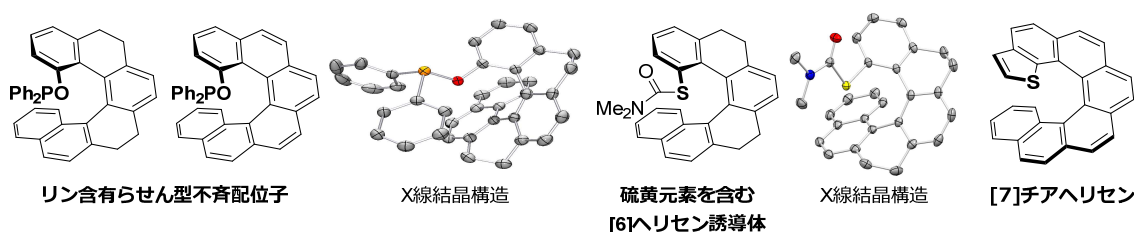


図2. 1-[6]ヘリセノールを基盤として合成した新規ヘリセン誘導体

【今後の予定】

本手法で合成した内部に官能基をもつヘリセンについて、さらなる構造修飾を施し、創薬化学において重要である光学活性誘導体（注7）の合成に役立つらせん型不斉触媒の開発を目指します。

【特記事項】

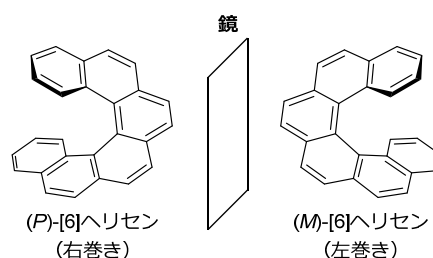
本研究は、物質・デバイス領域共同研究拠点：人・環境と物質をつなぐイノベーション創出ダイナミックアライアンスにおける基盤共同研究の一環として行われました。

【用語解説】

(注1) **不斉配位子**：金属に結合（配位）して錯体を形成する有機分子のことを配位子という。配位子のうち、錯体を形成して化学反応を立体選択的に促進する不斉触媒としての機能を向上させる有機分子を不斉配位子という。

(注2) **[n]ヘリセン**：複数のベンゼン環をオルト位で繋いでいくと、末端のベンゼン環同士の間で立体反発のために平面構造をとれなくなり、らせん構造となる。このような分子の総称をヘリセンという。 n はヘリセンを構成する環の数を示す。

(注3) **らせん不斉**：ネジや巻貝などにみられる右巻き、左巻きのように鏡に映った像の関係にある物体がもつ互いに重ね合わせることができない性質のこと（キラリティー）。ヘリセンでは、右巻きの(P)-[6]ヘリセンと左巻きの(M)-[6]ヘリセンは重ね合わせることが出来ない。



(注4) **不斉触媒**：構成成分は同じものの、右手と左手の関係のように鏡に映った像の関係にある分子（エナンチオマー）をつくり分ける技術を不斉合成といい、この不斉合成に用いられる触媒。

(注5) **ヘテロヘリセン**：ヘリセンの骨格を構成する元素のうち、炭素や水素以外の元素（ヘテロ元素）を骨格に含むヘリセンの総称。今回の例のように硫黄を含むヘリセンはチアヘリセンとよばれる。

(注6) **X線結晶構造解析**：目的の有機化合物を結晶化させ、その結晶にX線を照射して得られるデータを解析し、分子の構造を明らかにする方法。

(注7) **光学活性誘導体**：右手と左手の関係のように鏡に映った像の関係にある分子では物理的、化学的な性質は同じであるものの、光に対する性質は異なる。右手分子のみ（あるいは左手分子のみ）の分子のことを光学活性体という。医薬品においては、右手型分子と左手型分子では薬としての作用が異なり、これらの作り分けが重要となる。

【論文情報】

論文名：“Nickel-Catalyzed Construction of Chiral 1-[6]Helicenols and Application in the Synthesis of [6]Helicene-Based Phosphinite Ligands”

著者名：Tetsuya Tsujihara, Nao Inada-Nozaki, Tsunayoshi Takehara, Da-Yang Zhou, Takeyuki Suzuki, Tomikazu Kawano

掲載雑誌：*Eur. J. Org. Chem.* **2016**, 4948-4952.

論文名：“Helically Chiral 1-Sulfur-Functionalized [6]Helicene: Synthesis, Optical Resolution and Functionalization”

著者名：Tetsuya Tsujihara, Da-Yang Zhou, Takeyuki Suzuki, Satoru Tamura, Tomikazu Kawano

掲載雑誌：*Org. Lett.* **2017**, 19(12), 3311-3314.

【研究助成】

本成果は、以下の研究課題によって得られました。

平成28年度物質・デバイス領域共同研究課題

研究課題名：1-[6]ヘリセノールを基盤とする機能性ヘリセンの開発研究

研究種目：基盤共同研究

研究代表者：辻原哲也

研究期間：平成28年4月～平成29年3月

科学研究費補助金

研究課題名：ヘリセンのラセン不斉は有効な不斉反応場となりうるか？

研究種目：若手研究(B) (JP15K18835)

研究代表者：辻原哲也

研究期間：平成27年4月～平成29年3月

(研究内容の問い合わせ先)

岩手医科大学薬学部 有機合成化学講座

助教 辻原 哲也 (つじはら てつや)

電話：019-651-5111 (内線 5271)

メール：tsujiha@iwate-med.ac.jp