

ヘリカルな芳香環を含有する光学活性材料の研究

Optically active materials consisting of helicenes

研究代表者 東北大学薬学部 教授 山口雅彦

Professor, Faculty of Pharmaceutical Sciences, Tohoku University

Masahiko Yamaguchi

Helical chirality of polycyclic aromatic compounds has been known for a long time. However, their properties were not well studied because of the synthetic problems. We developed a gram-scale preparative method of optically pure 1,12-dimethylbenzo[*c*]phenanthrene-5,8-dicarboxylic acid (**1**), and determined the absolute configuration by X-ray crystallographic analysis. Notably, chirality of (*P*)-diacid was recognized by β -cyclodextrin in water.

The helical diacid **1** was employed for the building block of the "nano-organic molecule", which is nano-meter size giant molecules prepared by organic synthesis. Macrocycles consisting of **1** were synthesized using one-pot procedures giving (*M*)-[1+1]cycloamide, (*M,M*)-[2+2]cycloamide, (*M,M,M*)-[3+3]cycloamide, and (*M,M,M,M*)-[4+4]cycloamide in good yields. Larger ring macrocycles were obtained by stepwise synthesis using a building block, [1+1]amino acid. Macrocycles up to (*M,M,M,M,M,M,M,M,M,M,M,M*)-[10+10]-cycloamide with the molecular formula $C_{440}H_{420}N_{20}O_{20}$ were synthesized. (*M,M*)-[2+2]Cycloamide catalyzed the asymmetric addition of diethylzinc to aldehydes, and enantiomeric excess up to 50% was attained. Other macrocycles, (*M*)-[1+1]cycloamide, (*M,M,M*)-[3+3]cycloamide, and (*M,M,M,M*)-[4+4]cycloamide were not effective. (*M*)-[1+1]Cycloamide formed a novel chiral LB film.

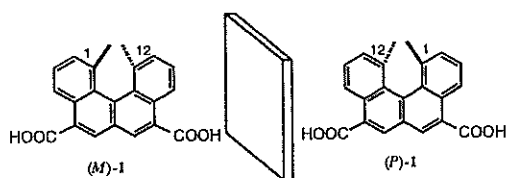
Conjugated macrocycles (*P,P,P*)-[3+3]cycloalkyne, (*P,P,P,P*)-[4+4]cycloalkyne, (*P,P,P,P,P*)-[5+5]-cycloalkyne, and (*P,P,P,P,P,P*)-[6+6]cycloalkyne, in which the helical chiral units were connected by carbon-carbon triple bonds, were synthesized by using other building block.

研究目的

キラリティー（光学活性）が分子の化学的物性的性質や生物活性に大きな影響を与えることから、四面体炭素によって形成される不斉やビナフチルのような軸不斉がよく研究されてきた。ところで、ヘリセン等の多環芳香族化合物がねじれた構造をとるために、キラリティーを有することが知られているが、このヘリカル不斉の研究はほとんど行なわれていない。上に述べた不斉要素とは構造が大きく異なるのに加えて、芳香環を含む機能性材料が極めて多いこと

から、多くの用途が期待される。我々はヘリセンジカルボン酸 **1** に着目し、研究を行うことにした。

さて、分子量数千から数十万の有機分子である合成高分子と生体高分子の高度な機能が高分子化学や生物化学の方法論で、研究されている。ところで、近年の有機化学の発展はめざましく、分子量千以下の化合物は時間と労力を費やせば、たいがいのものは合成し、取り扱うことができると考えられるようになってきている。そこで我々は、現代有機化学の手法で巨大有機分子を取り扱ってみることに興味をもった。有機化学のアプローチや視点は、高分子化学や生物化学とかなり異なる。例えば、有機化学では純粋な化合物を取り上げ、分子構造の精密さを重要視する。我々は精密合成された巨大有機分子を「ナノ有機分子」と呼ぶことにした。ナノ



有機分子の合成、構造、反応を有機化学的に行うことで、有機化学と高分子化学や生物化学の間の新しい領域が展開できると期待される。また、巨大分子からなる新しい機能性材料や生理活性物質も開発できると考えた。本研究では光学活性ヘリセンジカルボン酸で構成される「ナノ有機分子」特に大環状化合物の合成と構造、機能について検討した。

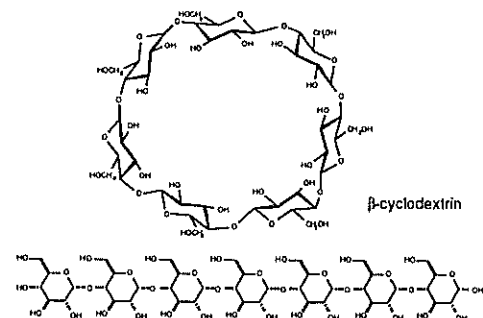
研究経過

1. 光学活性ベンゾ[c]フェナントレンジカルボン酸の合成[1,2]

ベンゾ[c]フェナントレン類は立体反発のために1位と12位の二つの置換基が上下に突き出した構造となり、芳香環もねじれてキラルな環境を作り出している。特に、1,12-ジメチルベンゾ[c]フェナントレン誘導体のキラリティーは熱的にも安定であり、もっとも環数の少ないヘリカルな不斉芳香族化合物である。これについて、光学活性1,12-ジメチルベンゾ[c]フェナントレン-5,8-ジカルボン酸 (*M*)-**1** および (*P*)-**1** の大量合成法を確立し、絶対配置を決定した。この方法によってグラム単位で (*M*)-**1** および (*P*)-**1** を供給できることになった。

2. 光学活性ジメチルベンゾ[c]フェナントレンジカルボン酸の不斉認識 [3,4]

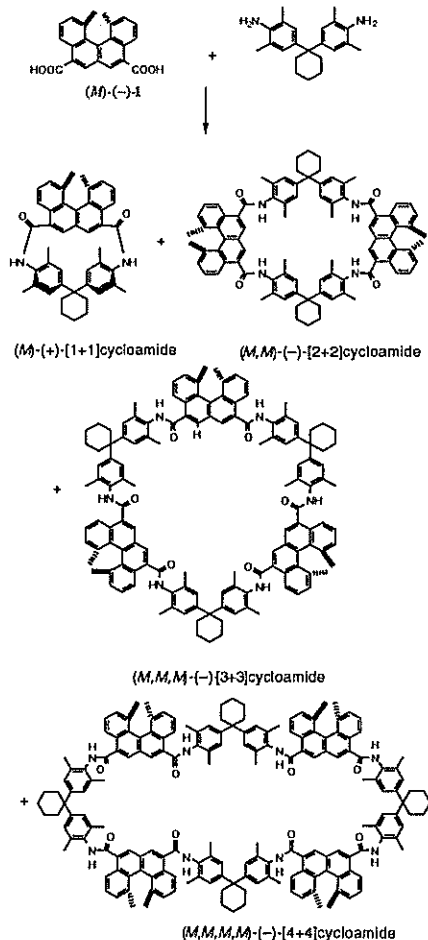
同志社大学工学部加納航治教授との共同研究で、この光学活性ジカルボン酸 **1** がβ-シクロデキストリンによって水中で、不斉認識されることがわかった。(*M*)-**1** と (*P*)-**1** の相互作用の強さの差は、約 5 KJ/mol である。この値はシクロデキストリンの不斉認識としては最大のものである。一般に、シクロデキストリン類は四面体炭素の不斉認識の能力は低い。しかし、面性キラリティーをよく認識することが明らかにな



った。シクロデキストリンは環状オリゴ糖であるが、鎖状オリゴ糖も光学活性ジカルボン酸と相互作用することが分かった。生体内でオリゴ糖類は重要な役割を果たしていることから、これは新しい生物活性物質の可能性を示したことになる。ただし、ジカルボン酸の両鏡像体は抗菌活性は全く示さなかった。

3. ベンゾ[c]フェナントレン骨格を含有する光学活性 cycloamide の合成 [1,2]

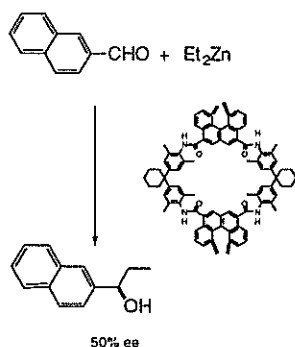
1 を含有する大環状アミドを合成することにした。ここでは芳香環部を結び付けるためにジアリンスペーサーを利用した。(*M*)-**1** から酸塩化物を合成し、ジアミンとワンポット法で一挙に反応させた。種々反応条件を検討した結果、ピリジン存在下、塩化メチレン中室温で、1 mM 濃度で反応させると、(*M,M*)-[2+2]-cycloamide と (*M,M,M*)-[3+3]cycloamide, (*M,M,M,M*)-[4+4]cycloamide を与えた。一方、より強



は有機溶媒中で会合していることがわかった。計算化学的手法によれば (P,P,P)-[3+3]cycloalkyne は平面に近い構造である。

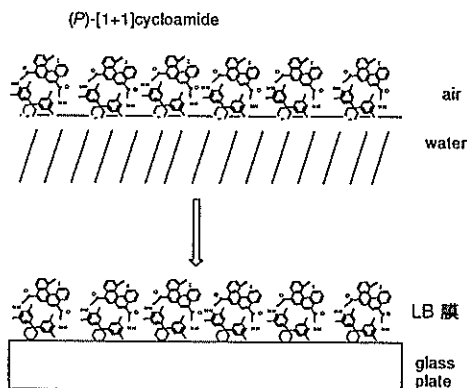
6. 不斉触媒 [2]

cycloamide の触媒活性について検討した結果、[2+2]cycloamide がジエチル亜鉛の芳香族アルデヒドへの不斉付加反応を触媒することがわかった。最高で 50% ee を達成した。このような環状アミドによる不斉触媒活性の発現は興味深い。



7. LB 膜形成 [5]

東北大学反応化学研究所宮下教授との共同研究により、[1+1]cycloamide と [2+2]cycloamide が水面上で単分子膜を形成し、特に [1+1]cycloamide は基盤上に移し取ることができ、新しい光学活性 LB 膜となることがわかった。



今後の課題と発展

当初考えていた研究方法論を一通り実践することができた。即ち、合成法をある程度確立することができ、ヘリカルキラリティーの関わる新しい不斉現象もいくつか見いだすことができた。今後はこれらのアイデアを展開したい。

なお、合成的にはさらに大きな分子の合成を進めることが今後の最優先課題である。それによって、分子量の小さいものから一万を超える大きなものまで一連の化合物を準備し、種々の物理的・化学的性質と生物活性を系統的に比較検討する予定である。

発表論文リスト

- [1] M. Yamaguchi, H. Okubo, and M. Hirama, Synthesis of Optically Active Macrocycles Consisting of Helical Chiral Unit 1,12-Dimethylbenzo[c]phenanthrene-5,8-dicarboxylate as a Novel Chiral Building Block. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1996**, 1771-1772.
- [2] H. Okubo, M. Yamaguchi, and C. Kabuto, Macrocyclic Amides Consisting of Helical Chiral 1,12-Dimethylbenzo[c]phenanthrene-5,8-dicarboxylate, submitted.
- [3] K. Kano, S. Negi, R. Takaoka, H. Kamo, T. Kitae, M. Yamaguchi, H. Okubo, and M. Hirama, Chiral Recognition of Tetrahelicene Dicarboxylic Acid by Linear Dextrins. *Chem. Lett.*, **1997**, 715-716.
- [4] K. Kano, S. Negi, H. Takashima, H. Kano, R. Takaoka, T. Kitae, M. Yamaguchi, H. Okubo, and M. Hirama, Recognition of Helicity by cyclodextrins through Hydrogen-Bonding Interaction in Water. *Chem. Lett.*, **1998**, 151-152.
- [5] F. Feng, T. Miyashita, H. Okubo, and M. Yamaguchi, Spreading Behavior of Optically Active Macrocycloamides Consisting of Helical Chiral Units as Air-Water Interface and the Formation of Langmuir-Blodgett Films. *J. Am. Chem. Soc.*, in press.