

2025年4月7日

報道機関 各位

国立大学法人東北大学

異例の不斉軸をもつキラル分子の創出 長く柔軟な炭素—ヨウ素結合の回転制御に成功

【発表のポイント】

- 回転しやすい炭素—ヨウ素結合を不斉軸として固定し、新たなキラル分子^(注1)の創出に成功しました。
- 開発した分子は、室温で安定なキラリティを保ちつつ、酸に応答して回転速度を制御でき、不斉認識能も示すことが分かりました。
- これまでキラリティとは無縁とされていた結合に着目した成果であり、センサー、触媒、機能性材料への応用が期待されます。

【概要】

その鏡像と重ね合わせることができない立体構造を持つ分子がキラル分子です。分子内の単結合の回転が妨げられると、結合軸の周囲に左右非対称性が生じ、分子がキラルになることがあります。このような構造は「アトロプ異性体」と呼ばれ、不斉合成^(注2)や医薬品などの分野で重要です。これまで、安定なキラリティの付与が可能なのは主に炭素—炭素など第二周期元素間の結合で、長く柔軟な高周期元素の結合では困難とされてきました。

東北大学大学院薬学研究科の吉戒直彦教授、菊池隼助教らの研究グループは、第五周期元素であるヨウ素を超原子価状態^(注3)にすることで、炭素—ヨウ素結合を不斉軸とする安定なアトロプ異性体の創出に成功しました。得られた分子は、室温でのラセミ化半減期^(注4)が50年に達する高い安定性を示す一方、結合回転に伴うラセミ化の速度が酸の添加によって制御可能であることが分かりました。さらにこの性質を応用し、キラルな酸を用いた異性体の識別や選別も可能です。本研究はキラル分子設計の新たな地平を拓く成果であり、センサー、触媒、分子機械^(注5)などへの応用が期待されます。

本成果は2025年4月4日付で、科学誌Chemにオンライン掲載されました。

※カテゴリは広報室に一任してください。

研究

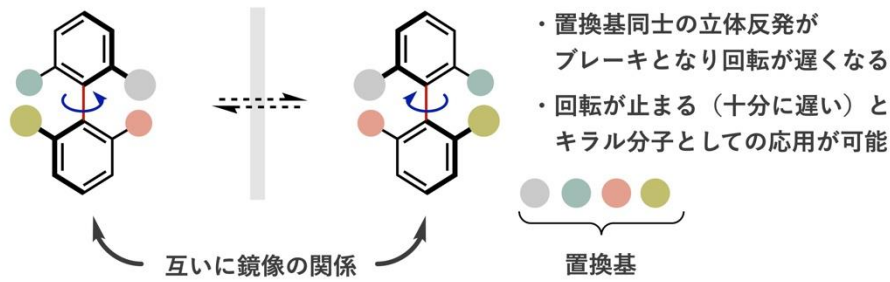
【詳細な説明】

研究の背景

キラル分子は、その鏡像と重ね合わせることができない立体構造を持ち、生命現象から先端材料に至るまで幅広い分野で重要な役割を果たしています。なかでもアトロプ異性体は、単結合の回転が抑制されることで生じるキラリティを特徴とする分子であり、不斉配位子 BINAP（2001 年ノーベル化学賞）や抗生物質バンコマイシンなど、数多くの機能性分子にその例が見られます（図 1A）。アトロプ異性体を実用的に活用するには、単結合の回転によるラセミ化が十分に遅いことが不可欠です。これまで安定な例として知られていたのは、芳香環同士が結合したビアリアル化合物をはじめとする、第二周期元素間の結合を不斉軸とする分子に限られていました。

一方、第三周期のリンや硫黄を含む結合にも一部研究例はありますが、これらの結合は長く柔軟であるため、容易に回転してしまい、安定なアトロプ異性体としての実現には至っていません。さらに、第四周期以降の元素を含む結合を不斉軸とする研究は、これまで未開拓の領域となっていました。

A. アトロプ異性体の基本的性質と代表例



これまでのアトロプ異性体：第二周期元素（炭素、窒素など）間の結合軸



B. 本研究で創出した炭素—ヨウ素結合アトロプ異性体

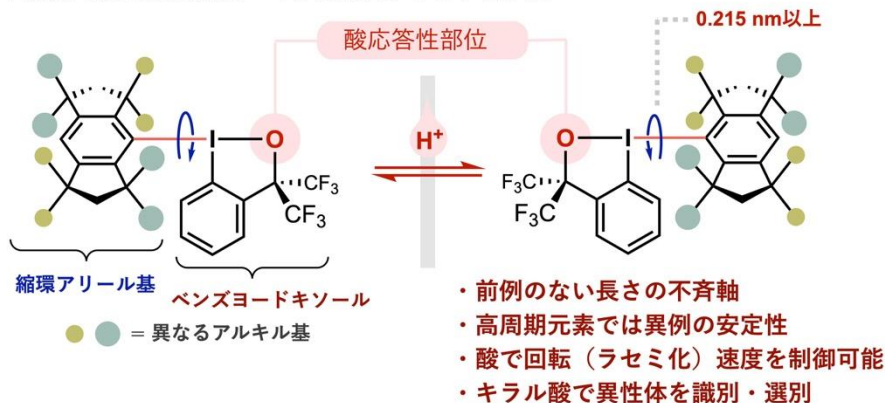


図 1. アトロプ異性体の背景と今回の研究

今回の取り組み

東北大学大学院薬学研究科の阿部将平 大学院生、菊池隼 助教、吉戒直彦 教授、および奈良女子大学の松本有正 准教授からなる研究グループは、第五周期元素であるヨウ素を活用し、炭素—ヨウ素結合を不斉軸とする安定なアトロプ異性体の創出に成功しました（図 1B）。研究グループは、超原子価ヨウ素、なかでも T 字型に 3 本の結合をもつ三価ヨウ素化合物に着目しました。2 本の結合をベンズヨードキソールとよばれる環状骨格で固定し、残る 1 本に剛直でかさ高く、かつ左右非対称な縮環型アリール基を導入することで、炭素—ヨウ素結合の回転を抑制しつつアトロプ異性を付与する戦略を採用しました。その結果、室温でのラセミ化半減期が約 50 年に達するという、高い安定性を示すアトロプ異性体の実現に成功しました（図 2）。さらに、この分子は単に安定なア

トロプ異性を示すだけでなく、ベンズヨードキソール骨格中の酸素原子が酸応答性部位として機能することを発見しました（図 3）。酸の添加によりラセミ化速度が増大し、酸性度に応じた結合回転速度の調節が可能であることが明らかになりました。この性質を応用し、回転促進効果の低いキラルなアミノ酸に対しては、各エナンチオマーが識別可能な応答を示し、促進効果の高いキラルなリン酸の存在下では、エナンチオマー比に偏りが生じること（脱ラセミ化^(注 6)）を実証しました。

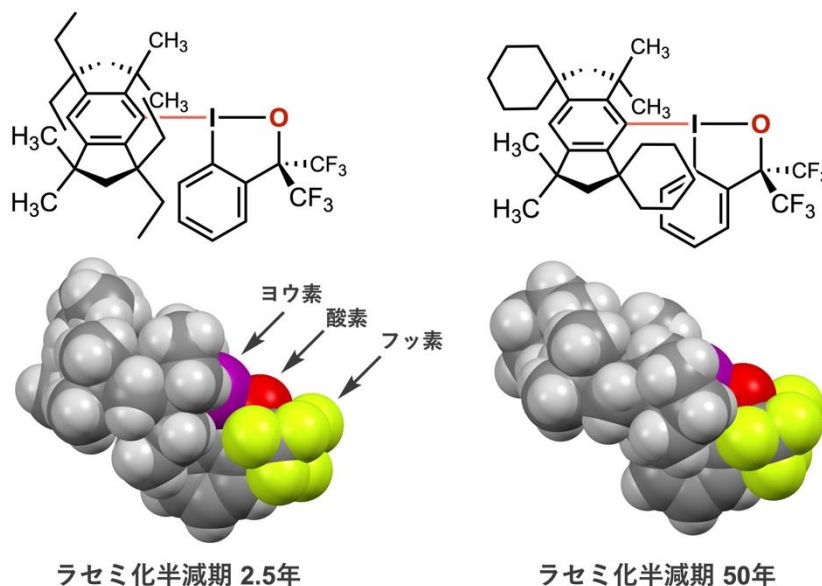
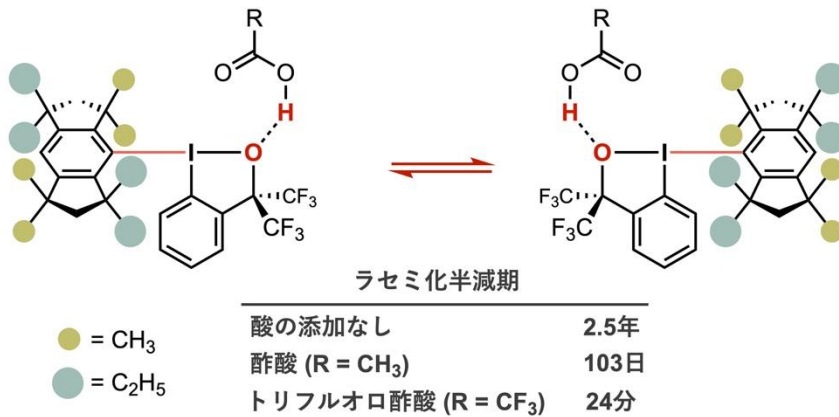
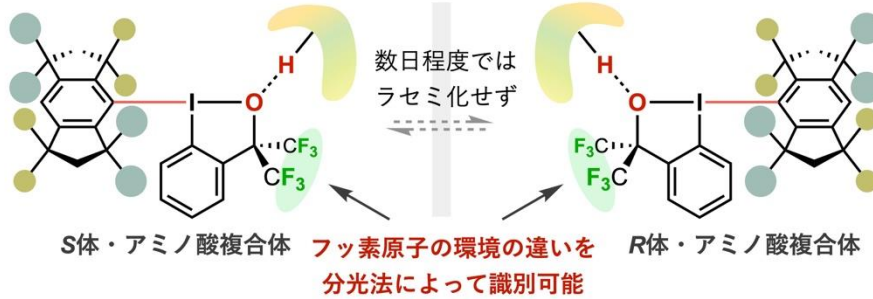


図 2. 結晶構造解析から明らかとなった炭素－ヨウ素（C-I）結合アトロプ異性体の構造（空間充填モデル）。ヨウ素原子の周辺が、アリール基に置換した複数のアルキル基によって著しく覆われていることがわかる。

A. 酸によるC-I結合回転（ラセミ化）速度の制御



B. キラルな弱酸（アミノ酸）によるエナンチオマーの識別



C. キラルな強酸（リン酸）によるエナンチオマーの選別

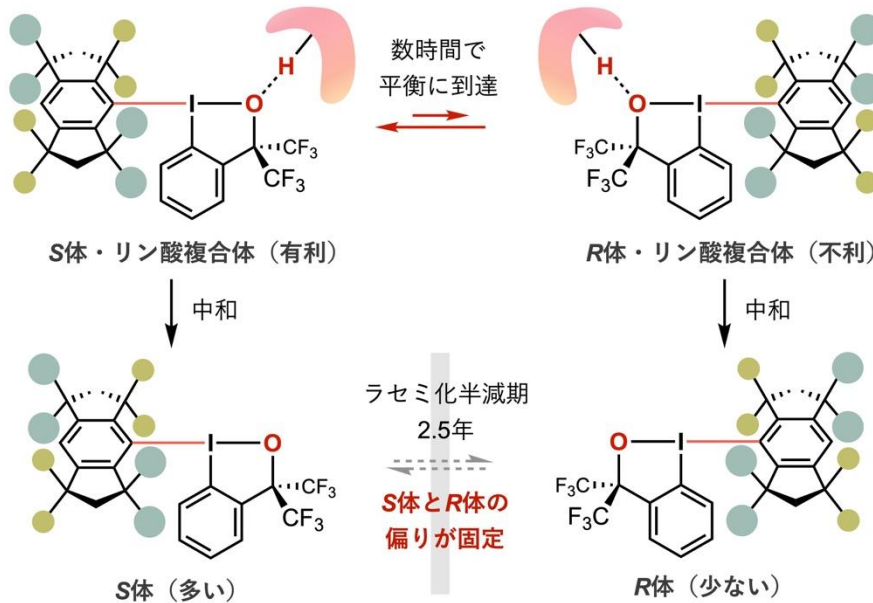


図 3. 炭素-ヨウ素 (C-I) 結合アトロプ異性体の酸応答性。酸の強度によって結合回転（ラセミ化）の速度が制御できる。キラルな弱酸（アミノ酸）によるラセミ化は十分に遅く、C-I アトロプ異性体の各エナンチオマーとの相互作用を分光法により識別可能。一方、キラルな強酸（リン酸）は結合回転を促進するとともに、片方のエナンチオマーへの偏りを引き起こす。

今後の展開

本研究は、「長く柔軟な結合を軸とする安定なアトロプ異性体の実現は困難である」という従来の常識を覆す成果となりました。今回の成功を足がかりに、ヨウ素に限らず、他の高周期元素を活用したアトロプ異性体の創出へと発展することが期待されます。今後、こうした「重いアトロプ異性体」を基盤として、元素の特性を活かした不斉触媒や分子認識プローブ、さらには分子機械や刺激応答性材料への応用が進むと考えられます。また、医薬品などの新たな分野へと展開される可能性もあり、キラル分子のケミカルスペース^(注7)のさらなる拡大が期待されます。

【謝辞】

本研究は、JSPS 科研費 (JP24K01478、JP24H01833、JP24K17665、JP22K05254)、公益財団法人長瀬科学技術振興財団および公益財団法人旭硝子財団の支援を受けて行われました。本論文は『東北大学 2024 年度オープンアクセス推進のための APC 支援事業』により Open Access となっています。

【用語説明】

注1. キラル分子

鏡に映したときに元の構造と重ね合わせることができない分子のこと。このような性質は「キラリティ」と呼ばれ、左右の手の関係に例えられることが多い。例えば、人の体を構成するタンパク質は、キラルなアミノ酸の一方の形だけからできている。分子のキラリティは、においや味、薬の効き方などに大きな影響を与える。

注2. 不斉合成

左右の手のように鏡像関係にあるキラル分子（エナンチオマー）のうち、目的の一方のみを選択的に合成する手法のこと。医薬品や機能性材料の開発に不可欠な技術である。本文中で紹介した BINAP は、2001 年のノーベル化学賞の対象となった不斉水素化をはじめ、様々な不斉合成手法に利用されている。

注3. 超原子価

元素が、通常の 8 電子則（オクテット則）から予想される数を超えて複数の結合を持つ状態のこと。主に高周期元素でよく見られ、そのような化合物は超原子価化合物と呼ばれる。ヨウ素は通常 1 本の結合しか持たないため、アトロプ異性は原理的に生じないが、超原子価構造をとることで、今回のようにアトロプ異性をもつ分子を形成することができる。超原子価ヨウ素化合物は、有機合成における酸化剤や官能基導入剤として広く利用されている。

注4. ラセミ化半減期

ラセミ化とは、片方のエナンチオマーのみからなる試料が、両方のエナンチオマーの等量混合物（ラセミ体）へと変化する現象。ラセミ化半減期は、その過程において、エナンチオマーの過剰率（ee）が初期値の半分に減少するまでにかかる時間を指す。詳細な物性解析や実用的な応用を行うには、室温で1年以上のラセミ化半減期が必要とされる。なお、eeの減少は指数関数的に進行するため、半減期が50年の場合でも、ほぼ完全なラセミ体（eeが1%未満）に至るまでには300年以上かかる。BINAPのラセミ化半減期は 10^{16} 年に達するとされており、今回のように高周期元素を用いたアトロプ異性体の設計がいかに困難であるかを物語っている。

注5. 分子機械

外部刺激に応答して、動作や構造変化を行う機能をもたせたナノサイズの分子のこと。医療や材料分野への応用が期待されており、2016年にはノーベル化学賞の対象にもなった。本研究にも登場したような、回転可能な結合（ローター）とそれを制御する“ブレーキ”（置換基）や“アクセル”（外部刺激）といった要素は、分子機械を構成する部品として広く利用されている。

注6. 脱ラセミ化

ラセミ体から、どちらか一方のエナンチオマーを選んで多くする操作のこと。ラセミ化とは逆方向の変化であり、エントロピー（無秩序さ）の観点から不利なプロセスであるため、自発的には進まない。そのため、外部からの化学的あるいは物理的な働きかけが必要となる。光学分割（ラセミ体からエナンチオマーを選り分ける手法）や不斉合成に続く、新たなキラル分子の獲得法として注目されている。

注7. ケミカルスペース

ケミカルスペースとは、理論上存在しうるすべての化合物の集合を指す概念である。実際の研究開発の現場では、化学的に合理的であり合成可能な分子や化合物の集合を指すことが多く、その中から新しい医薬品や材料の発見が期待される。

【論文情報】

タイトル : Stable and responsive atropisomerism around a carbon-iodine bond

著者 : Shohei Abe, Jun Kikuchi,* Arimasa Matsumoto, Naohiko Yoshikai*

*責任著者 : 東北大学大学院薬学研究科 教授 吉戒直彦、助教 菊池隼

掲載誌 : Chem

DOI : 10.1016/j.chempr.2025.102527

【問い合わせ先】

(研究に関すること)

東北大学大学院薬学研究科

教授 吉戒直彦

TEL: 022-795-6812

Email: naohiko.yoshikai.c5@tohoku.ac.jp

(報道に関すること)

東北大学大学院薬学研究科 総務係

TEL: 022-795-6801

Email: ph-som@grp.tohoku.ac.jp