

機関番号：11501

研究種目：若手研究 (B)

研究期間：2007～2010

課題番号：19750104

研究課題名 (和文) 含硫黄オリゴフェノール類縁体の分子認識に基づく酵素モデルの構築と機能開発

研究課題名 (英文) Construction and application of enzyme-mimetic model based on molecular recognition of sulfur-containing oligophenols.

研究代表者

片桐 洋史 (KATAGIRI HIROSHI)

山形大学・大学院理工学研究科・助教

研究者番号：40447206

研究成果の概要 (和文): 本研究では, 硫黄原子の特徴を活用してフレキシブルな芳香族オリゴマー類の構造を制御することに成功した。特にアミノ基とスルホニル基間の水素結合を用いた場合に効果的な分子内電荷移動が達成され, 新規な蛍光色素の基本骨格としての有用性を見いだした。

研究成果の概要 (英文): Structural control of flexible aromatic oligomers have been achieved by using of the properties of sulfur atoms. Particularly, peptide-like hydrogen bonds between amino and sulfonyl groups promoted the intramolecular charge transfer (ICT) in aniline-based oligomers, which can be expected as a promising new class of fluorescent materials.

交付決定額

(金額単位: 円)

	直接経費	間接経費	合計
2007 年度	2,000,000	0	2,000,000
2008 年度	600,000	180,000	780,000
2009 年度	500,000	150,000	650,000
2010 年度	400,000	120,000	520,000
年度			
総計	3,500,000	450,000	3,950,000

研究分野：化学

科研費の分科・細目：複合化学・機能物質化学

キーワード：分子認識, 酵素モデル

1. 研究開始当初の背景

生体内における化学反応は, 酵素の有する高度な分子認識能によって高活性かつ高選択的に進行する。この酵素の機能を人工的に再現する化学 (バイオミメティックケミストリー) において, 高度な分子認識能を有する分子素子の開発が重要視されている。現在までにシクロデキストリンあるいはカリックスアレーン等のシクロファン類に代表される環状化合物が人工ホスト分子として注目されてきた。しかし, 酵素の活性部位は整然とした配列をしておらず, さらに酵素自身が

構造変化することによって基質を識別していることを考えると, 多様な安定構造をとり得るフレキシブルな鎖状分子は環状分子以上に魅力的である。

含硫黄オリゴフェノール類は簡便な合成法で鎖長を伸ばすことが可能である。また, 著者らはこれまでに, フェノールを硫黄で架橋したチアカリックスアレーン類縁体の研究を進める中で, 硫黄原子がソフトな金属に配位できることおよび芳香環との相互作用により有機分子を認識できることの二面性を明らかにした。さらに, スルホニルカリックスアレーン金属錯体の光学特性がその構

造変化に伴い著しく変化することが見出されている。そこで本研究ではこれら硫黄原子団の特長を活かして、含硫黄オリゴフェノール類縁体の分子認識に基づく酵素モデルの構築および機能性分子素子への展開を目的とした。

鎖状ホスト分子を用いた分子認識の研究は国内外を問わず非常に少ない。最近になって、らせん型の超分子複合体が数例報告されているが、構造化学からの更なる展開(機能化)が望まれている。また、多様な安定構造をとり得るに十分な鎖長のオリゴマーは限られており、本分野の発展において合成が簡便な機能性オリゴマーの発見が必要不可欠である。

2. 研究の目的

本研究では、高度な分子認識能を有する含硫黄オリゴフェノール類縁体の開発と機能性分子素子への展開を目的とする。具体的には、既に確立されているオリゴマーの合成法を用いて新規な含硫黄オリゴフェノール類を合成し、金属錯体の調製および触媒能の調査、そして有機分子との錯形成能の評価を行う。特に、架橋硫黄をスルフィニル基へ酸化することによって簡便にキラリティーを導入することができる。そこで、得られた光学活性オリゴフェノール誘導体を不斉触媒、光学分割剤およびキラルセンサーへ展開する。また、スルホニル誘導体はオリゴマー主鎖の構造変化をUV, CD あるいは発光スペクトルで直接観測することが可能であることから、新規な分子プローブとして機能性光学素子へ展開する。さらに、金属ならびに有機分子との錯形成を用いた超分子複合体の形成を視野に入れ、錯体触媒化学、分子認識化学の観点から人工酵素の実現を目指す。

3. 研究の方法

(1) 含硫黄芳香族オリゴマー類縁体の合成

含硫黄オリゴフェノール類をフェノール類と塩化硫黄との反応により合成した。次に、ハロベンゼンにおけるチオラートの芳香族求核置換反応によってアニリン骨格を有するオリゴマー類の合成を行った。また、架橋硫黄の酸化による光学活性なスルフィニル誘導体および光学特性を有するスルホニル誘導体の合成を検討した。さらに、ベンゾチオフェンと芳香族酸無水物の反応を行い、オリゴマー類の合成を行った。

(2) 酒石酸を用いたオリゴマーの光学分割

酒石酸を分割剤として用い、スルフィニル型のアニリンオリゴマーの光学分割を行った。また、光学活性環状アミンの分割につい

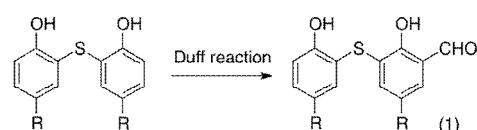
ても検討した。

(3) 蛍光スペクトル測定

アニリン骨格を有するオリゴマーについて、溶媒の極性と粘性を変化させて蛍光スペクトルを測定した。

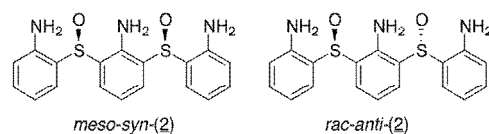
4. 研究成果

容易に官能基変換が可能な光学活性なスルホキシド型フェノールオリゴマーの確立を目的として、ホルミル基を有するオリゴマーの合成を検討した。その結果、Duff 反応を用いることにより目的のホルミル化体(1)を収率 16%で合成することができた。本化合物を足がかりにオリゴマー鎖の伸長反応を試みた。その結果、最大で目標とする 8 量体までを任意に合成できることを見いだした。



オリゴマー 6 量体を酸化し、ラセミ体のスルフィニル体を合成した。そこへ種々のアミノ酸を加えて錯形成能を評価した。しかし、NMR, UV および CD スペクトルに変化は見られなかった。フェノール性水酸基の酸性度が足りないことが原因と考えられる。

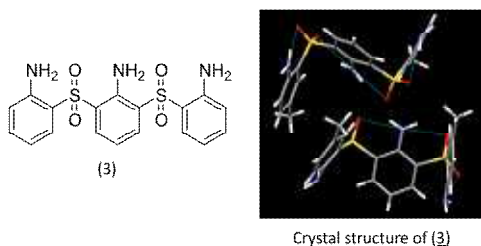
アニリンを骨格に有する架橋硫黄型オリゴマーの合成を検討した。まず、ニトロベンゼンの芳香族求核置換反応により 3 量体を収率 76%で得ることができた。続いて、架橋硫黄の酸化およびニトロ基の還元を行ったところ、目的のオリゴマー(2)が収率 20%で得られることが明らかになった。さらに、合成した 3 量体の単結晶 X 線構造解析を行った。その結果、アミノ基の水素原子と架橋スルホキシドの酸素原子間に顕著な分子内水素結合を確認できた。本結果は、スルホキシドの配向によって分子構造を制御できる可能性を示唆している。



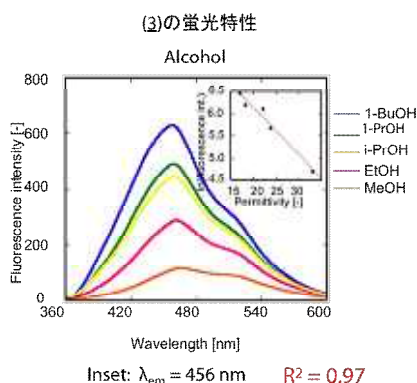
C_2 対称な不斉配位子の合成を目的として、酒石酸を用いたスルフィニル架橋型アニリン 3 量体 [*rac-anti*-(2)] の光学分割を検討した。その結果、最高で 10% ee であった。また、酒石酸を用いて医薬中間体として有用な 2-メチルピペラジンの光学分割に成功し、その分割時の結晶構造を明らかにした。光学活性

なスルフィニル誘導体を配位子に用いた不斉触媒反応を目的として、イミダゾールとピリジン骨格を有する光学活性なスルフィニル誘導体を合成し、銅を用いた不斉シクロプロパン化反応を検討した。その結果、35% ee の不斉収率が得られた。また、イミダゾール骨格を増やすことで不斉収率が増加することが明らかになった。

フレキシブルな 共役系の構築を目的として、スルホニル架橋型アニリン 3 量体(3)を合成した。その結果、量子化学計算で得られた安定配座は X 線結晶構造解析の構造と良く一致し、予想したアミノ基とスルフィニル基間の水素結合が構造の安定化に寄与していることが明らかになった。

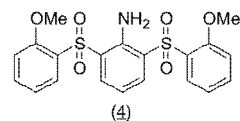


予想したとおり水素結合能が高くなったことが X 線結晶構造解析および NMR スペクトルから支持され、蛍光を発することが明らかになった。しかし、量子効率が低く実用レベルに達しなかった。そこで原因を調べるために(3)の蛍光特性を詳細に調査した。その結果、溶媒の誘電率が高いほど長波長シフトし、強度は減少することが明らかになった。この際、吸収スペクトルに著しい変化は見られなかった。特に、アルキル基の異なる種々のアルコール中における蛍光強度を極性パラメータに対してプロットすると非常に良い相関が得られたことから、(3)は極性プローブとしての可能性を有している。



また、エタノール・グリセロール混合系において溶液の粘度の増加に伴い蛍光強度が増大した。結晶構造を詳細に解析した結果、(3)の末端 Ar 基が共役に不利なねじれた構造であること、そしてアミノ基間とスルホニル

基間のペプチドミメティックな分子内水素結合が構造の安定化に寄与していることが明らかになった。以上の結果より、(3)の蛍光特性は、分子内水素結合と極性溶媒によって安定化された TICT 状態による現象と考察し、余計な水素結合を排除するためにメトキシ基を有するスルホニル架橋型 3 量体(4)を合成した。



その結果、(4)の蛍光量子収率は ≈ 0.6 であり 1 よりも一桁以上高く実用レベルの値を示した。しかし一方で、蛍光スペクトルと吸収スペクトルは共に溶媒の極性および粘性の変化に対して全く応答を示さなかった。そこで、環境応答性の獲得を目的として、チオラートによる(4)の脱メチル化反応によるフェノール骨格への変換を検討した。その結果興味深いことに、脱メチル化ではなく、分子内求核置換反応が進行した環化生成物が得られた。また、驚くべき事に環化生成物の蛍光量子収率は実用レベルの ≈ 0.6 を示し、さらに、溶媒の違いで蛍光強度と波長が著しく変化することが明らかになった。

以上、本研究では、各種芳香族オリゴマーの合成を行い、フェノール、アニリン、ベンゾチオフェンなどのオリゴマー類の合成に成功した。特に、アニリン骨格を有するスルホニル架橋型オリゴマーは、ペプチドミメティックな水素結合で構造が巧妙に制御されており、さらには高い蛍光量子効率を有し、蛍光スペクトルが環境応答性を示すなど、これまでにない新規な蛍光色素の骨格として今後の発展が期待できる。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文](計4件)

- 1) Katagiri, H., Morimoto, M., Sakai, K. A pair of diastereomeric 1:2 salts of (R)- and (S)-2-methylpiperazine with (2S,3S)-tartaric acid. *Acta Crystallographica, Section C: Crystal Structure Communications*, 2010, C66, o20 o24. 査読有
- 2) Katagiri, H., Morimoto, M., Sakai, K. A pair of diastereomeric 1:1 salts of (S)- and (R)-2-methylpiperazine with (2S,3S)-tartaric acid. *Acta Crystallographica, Section C: Crystal*

Structure Communications, 2009, C65, o357 o360. 査読有

[学会発表](計24件)

- 1) 別部輝生, 松田将太, 片桐洋史, 大場好弘, ペプチド類似の水素結合を形成するビス(アリアルスルホニル)アニリン類縁体の合成と蛍光特性, 日本化学会第91春期年会, 2011年3月26日, 横浜
- 2) 別部輝生, 小林久美, 片桐洋史, 大場好弘, ビス(アリアルスルホニル)アニリン骨格を有する新規 Push-Pull 型化合物の創製と蛍光特性, 平成22年度化学系学協会東北大会, 2010年9月25日, 盛岡
- 3) Yamamoto, K., Hashigaya, H., Katagiri H., Ohba Y., Synthesis of asymmetric fluoro-functionalized acenes containing sulphur, The 18th International Conference on Organic Synthesis, 2010年8月5日, Norway
- 4) 片桐洋史, 硫黄原子を含む非対称型縮環化合物の合成と特性評価, 平成22年度化学系学協会東北大会, 2010年9月25日, 盛岡
- 5) 山本和弘, 橋ヶ谷浩史, 片桐洋史, 大場好弘, 硫黄原子を含む非対称型フッ素化アセン類の合成, 日本化学会第90春期年会, 2010年3月26日, 東京
- 6) Katagiri, H., Synthesis of Phenol- and Aniline-Based Oligomers as a Flexible Scaffold for Biomimetic Architectures, The Sixth International Conference on Materials Engineering for Resources, 2009年10月22日, 秋田
- 7) 山本和弘, 片桐洋史, 大場好弘, 硫黄原子を含む非対称型フッ素化アセン類の合成, 平成21年度化学系学協会東北大会, 2009年9月20日, 郡山
- 8) 小林久美, 山本和弘, 片桐洋史, 大場好弘, スルホキシド架橋型アニリンオリゴマーの合成と構造制御, 日本化学会第89春期年会, 2009年3月29日, 千葉
- 9) 松本公貴, 片桐洋史, 大場好弘, 光学活性イミダゾリウムオリゴマーの合成, 日本化学会第89春期年会, 2009年3月29日, 千葉
- 10) 山本和弘, 片桐洋史, 大場好弘, ナフト [2, 3 b : 7, 6 b] ビスベンゾ

[b]チオフェンの合成と構造・物性, 日本化学会第89春期年会, 2009年3月27日, 千葉

- 11) 小林久美, 片桐洋史, 大場好弘, スルホキシド架橋型アニリンオリゴマーの合成と構造制御, 平成20年度化学系学協会東北大会, 2008年10月13日, 八戸
- 12) 山本和弘, 平船博紀, 片桐洋史, 大場好弘, 非対称型縮環化合物の合成と有機トランジスタへの応用, 平成20年度化学系学協会東北大会, 2008年10月13日, 八戸
- 13) 松本公貴, 片桐洋史, 大場好弘, イミダゾリウムオリゴマーの合成, 平成20年度化学系学協会東北大会, 2008年10月12日, 八戸

[産業財産権]
出願状況(計1件)

名称: 有機半導体材料
発明者: 宮田雅彦, 山田富生, 片桐洋史, 山本和弘, 橋ヶ谷浩史
権利者: 山形大学, 東海理化電機製作所
種類: 特願
番号: 2011-31156
出願年月日: 平成23年2月16日
国内外の別: 国内

取得状況(計0件)

[その他]
研究室ホームページ
http://bio.yz.yamagata-u.ac.jp/L_katagiri.html

6. 研究組織

(1) 研究代表者

片桐 洋史 (KATAGIRI HIROSHI)
山形大学・大学院理工学研究科・助教
研究者番号: 40447206