

機関番号：11301
 研究種目：基盤研究（C）
 研究期間：2008～2010
 課題番号：20550030
 研究課題名（和文） 新規ビス(2-エチニル-3-チエニル)アレーン系スペーサーの開発と相互作用研究
 研究課題名（英文） STUDIES ON DEVELOPMENT OF NOVEL SPACERS OF BIS(2-ETHYNYL-3-THIENYL)ARENE TYPE AND THEIR INTERACTIONS
 研究代表者
 豊田 耕三 (TOYOTA KOZO)
 東北大学・大学院理学研究科・准教授
 研究者番号：50217569

研究成果の概要（和文）：タンパク質類は生命の万能素材と呼ばれるほど多種多様であり、しかもそれぞれのタンパク質が生命にとって重要な役割を果たしています。これらタンパク質は、基本的には1本の主鎖と、主鎖から伸びる多様な側鎖とから全体あるいは集合体の形が作られて様々な機能を発揮します。この主鎖と側鎖の関係にヒントを得た人工の分子系を構築すれば、それらは新たな素材となると考えられます。本研究では、主鎖に炭素・水素・硫黄原子の5員環・6員環の結合系を持ち、側鎖に炭素の三重結合を持つ独自の分子システムを開発することができました。このシステムの組み合わせにより新たな素材が開発されることが期待されます。

研究成果の概要（英文）：Proteins, composed from a main chain and various side chains, exhibit specific functionality. Mimicking the main chain and the side chains by artificial molecule is important area of research. We developed a novel molecular system including thienylarene main chain and various ethynyl side chains. This system is promising for development of new materials and catalysts.

交付決定額

(金額単位：円)

| | 直接経費 | 間接経費 | 合計 |
|--------|-----------|-----------|-----------|
| 2008年度 | 1,000,000 | 300,000 | 1,300,000 |
| 2009年度 | 1,800,000 | 540,000 | 2,340,000 |
| 2010年度 | 900,000 | 270,000 | 1,170,000 |
| 年度 | | | |
| 年度 | | | |
| 総計 | 3,700,000 | 1,110,000 | 4,810,000 |

研究分野：有機化学

科研費の分科・細目：4602

キーワード：分子建築・人工酵素・スペーサー・配位子・金属錯体・高分子・典型元素化合物

1. 研究開始当初の背景

近年の構造生物学の進歩により、タンパク質の機能が、 α ヘリックスやループなどの動的あるいは静的な構造との関連から理解されるようになってきた。一方で、人工の分子系においては、連結型 π 系高分子量化合物や、金属錯体・触媒が注目を集めている。なかでも構造制御されたオリゴマー型錯体触媒に

おいては、人工酵素などタンパク質模倣系としての展開が期待できる。本研究代表者は、連結用の汎用スペーサーとして、硫黄の特性を利用した1,4-ビス(2-エチニル-3-チエニル)ベンゼン(ETBスペーサーと略す)を着想した。本研究代表者がETB誘導体を合成するまで、この骨格を有する化合物は皆無であり、全くの未開拓分野であった。本研究課題は、このETBスペーサーを連結し、タンパク質模

倣系(特に α ヘリックス倣系)として利用しようとするものであるが、このような5員環と6員環の組み合わせが α ヘリックス倣系に向いているという考え方は、本研究代表者によるETB誘導体の合成とコンセプト発表と同時期にHamiltonやRebek Jr.からも報告され、3人の視点が似ていることが確認された。

2. 研究の目的

本研究課題の目的は、タンパク質にヒントを得た人工の大規模分子の設計・合成を可能にする、新たな方法論を開発することである。本目的の詳細と意義について以下に述べる。

タンパク質は、生命の万能素材と呼ばれるように、生体系において種々の重要な機能を担っている。タンパク質の構造と機能は千差万別であるが、これらはわずかに20種類のアミノ酸から合成される。このアミノ酸の配列がタンパク質の構造と機能を決定するという考え方が、アンフィンゼンのドグマとして知られているものである。

それではアミノ酸配列が変わる、人工のビルディングブロック配列を開発することはできないものであろうか。アミノ酸各部の取り得る配座(コンフォメーション)は自由度が大きい。このため、一般にアミノ酸配列からタンパク質全体の構造を予測することは容易ではなく、フォールディング問題という研究対象となっている。しかし、取り易い配座を制限した人工のビルディングブロックであれば、比較的容易に全体構造をデザインできると期待される。

本研究課題では、タンパク質の α ヘリックス構造にヒントを得た、堅固な主軸と π 共役による良好な共平面性により取り易い配座を制限した、人工のビルディングブロックシステムを開発する。それぞれのビルディングブロックには多様な側鎖を導入できるものとし、それら側鎖を有するビルディングブロック間の配列制御連結により、大規模分子を構築する方法論を開発する。さらに側鎖-側鎖間あるいは側鎖-主鎖間相互作用について知見を得る。

本研究が達成されれば、主鎖に沿って側鎖置換基や官能基を自在に配置することが可能になる。側鎖置換基の種類と順序を制御して配置できるということは、与えられた環境において大規模分子全体の形(取り得る配座)により相互作用エネルギーに差が生じるということである。即ち、いわゆるランダムコイル型ではなく特定の形に折り畳まれた(フォールディングした)状態を安定化することができ、人工酵素や触媒・材料科学研究

への応用が期待される。

3. 研究の方法

上記の目的のために、以下に示す幾つかの要求を満たすビルディングブロックを研究・開発する。なお、側鎖の空間位置関係を調整するという意味から、本研究で開発されるビルディングブロックを「スペーサー」とも呼称することとする。

- (1) 主鎖連結部分と側鎖とを持ったスペーサーであること。側鎖間距離もある程度制御できること。
- (2) 側鎖置換基は多様化できること。
- (3) 側鎖の種類と順序(側鎖配列)を制御しながらスペーサー間を連結できること。
- (4) 側鎖の向き(側鎖配向)は、ある程度制御できること。
- (5) 適切な方法により分子構造や配座に関する知見が得られること。

これらの条件を踏まえて、基本的なスペーサーとして前述のETBスペーサーを用いることとし、さらに幾つかの補助スペーサーを開発することとした。連結方法にはクロスカップリングを用いることとし、側鎖配向制御の方法として立体障害や電子対間の反発を利用することを考えた。さらに、分子全体の構造制御のために、疎水性ユニットと極性ユニットを連結する両親媒性型を考えた。以下に詳しく述べる。

「スペーサーの開発」:

既に基本となるETBユニットを開発しているが、さらにチオフェン間の距離を調整したり、側鎖配向や電子的な効果に摂動を与えて、ファインチューニングを可能とするような新規スペーサーを開発する。

「側鎖置換基の多様化」:

側鎖に種々の芳香族性置換基や複素環置換基を導入したユニットを合成し、その構造やスペクトルに関する知見を得る。即ち、この段階で各ユニット毎のスペクトルを確認しておき、連結後の参考とする。

「側鎖配列制御連結」:

合成したETBユニットの連結について検討し、その構造やスペクトルに関する知見を得る。さらに、非対称置換ETBユニットの開発について検討し、配列制御の基本的手法とする。

「側鎖配向制御」:

主鎖の取る配座(コンフォメーション)は固定せず、ある程度の自由度を持たせるが、側鎖の向きについては、インデューストフィットにより、ある程度制御できるような方法に

について検討する。

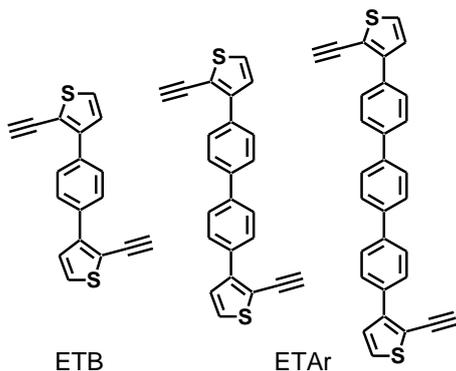
「構造解析」:

以上で合成した、単一あるいは連結した ETB ユニットの結晶構造解析では、スペーサーの取りうるコンホメーションに関する知見が得られると期待され、それをオリゴマー間相互作用を考えるヒントとする。これによりオリゴマーのフォールディングや他の高分子量誘導体との相互作用についても研究できるようになると期待される。即ち、結晶内での側鎖部分の相互作用状況を確認し、オリゴマー間相互作用デザインのヒントとする。また、合成した両親媒性型 ETB オリゴマーを水系あるいは界面活性剤の存在する水系に持ち込んで、その挙動について観測する。有機溶媒中とは異なる挙動をすることが期待される。

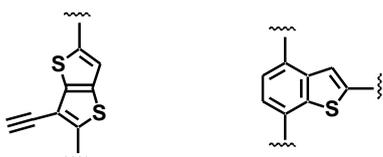
4. 研究成果

(1) ETB 関連スペーサーの開発

① 基本ユニットの開発: チエニル基間をビフェニルあるいはターフェニルで繋いだ誘導体を合成し、その性質について比較検討した。これらスペーサーにより、側鎖間の距離を調整できることが期待される。



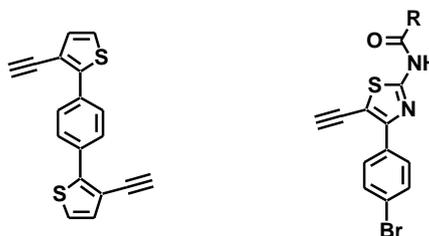
② 主軸延長用補助スペーサーの開発: 主軸を延長しながら側鎖を追加する補助スペーサーとして、3-エチニルチエノ[3,2-b]チオフェン型補助スペーサーとベンゾ[b]チオフェン型補助スペーサーをデザインし、それぞれの開発・導入に成功した。



後者のスペーサーの原料である 4,7-ジブromoベンゾ[b]チオフェンは、これが初めての合成例である。また、前者のスペーサーの原料化合物には効率的な合成法がなく高価

であった。そこで後者の合成法を応用して、新たなブロモチエノチオフェン合成法を開発した。

③ 類似ユニットの開発: さらに多様なシステムの構築を目指して、類似スペーサーユニット、即ち側鎖の置換位置の異なる 3-エチニル-2-チエニル型ユニット、およびチアゾール型ユニットの原料化合物も合成した。これらは他のユニットとの配列制御連結に用いることができる。



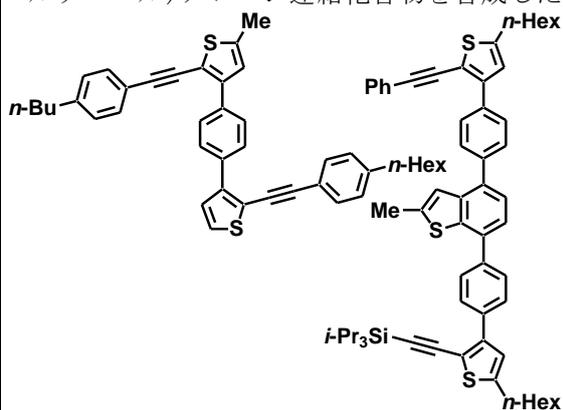
(2) 側鎖置換基の多様化

① 種々の側鎖の導入: 側鎖にナフチル基やアズレニル基、メタノアヌレン、*p*-置換フェニル基、ベンジル基等を導入した誘導体を合成し、その性質について検討した。

② 側鎖の変換: 側鎖上での官能基変換についても検討し、トリイソプロピルシリルエチニル基をフェニルエチニル基やホスフィニルエチニル基に変換した誘導体を合成した (下記、項目(3)-④参照)。

(3) 側鎖配列制御連結

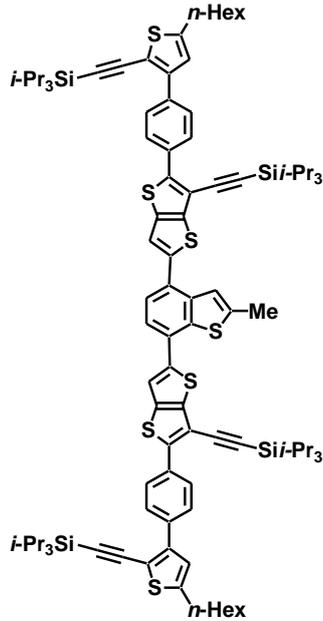
① 非対称誘導体の合成: 異なる置換基を有する非対称置換 ETB ユニットを合成した。次に主軸延長用補助スペーサーを利用して、3種の異なる側鎖 (即ち、フェニルエチニル基、メチル基、トリイソプロピルシリルエチニル基) を、この順序の配列で持つ (エチニルチエニル) アレーン連結化合物を合成した。



② 主軸の延長: さらに主軸の延長について検討し、項目(1)-②で開発した補助スペーサーを利用して、5つの側鎖の配列制御可能な経路で新たな (エチニルチエニル) アレーン系連結化合物を合成した。この化合物の主軸部分は 3 nm であり、生体膜の疎水性コア

を貫通できる長さである。これにより膜貫通タンパク質（膜貫通 α ヘリックスの疎水性部分は 3 nm とされる）を模倣した側鎖配列制御連結分子系の構築が期待される。

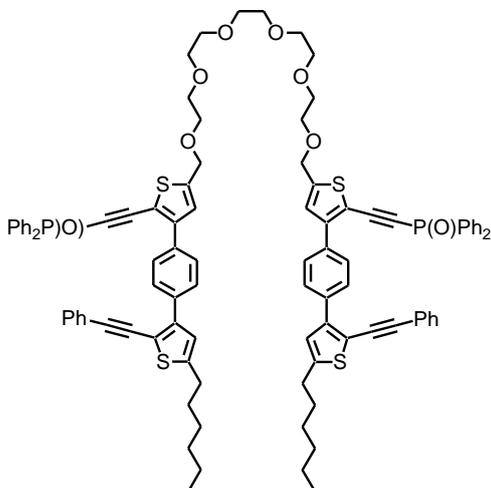
③ 主鎖官能基の導入：主鎖中に官能基を導入するために、チオフェン環の硫黄の α 位をリチオ化し、種々の試薬と反応させた。この反応を足掛かりにして主鎖中にイミンやオリゴ(エチレングリコール)鎖を導入できることになる。(次項目参照)



④ 大規模分子系の構築：主鎖の構成要素となる極性リンカーと、側鎖置換基の配列を制御した形の誘導体を合成した。即ち、側鎖置換基として疎水性部分の側鎖にフェニル基、親水性ループ近傍の側鎖にホスフィニル基を導入した誘導体等を合成した。また水および界面活性剤を加えた場合の挙動についても検討した。

(4) 側鎖配向制御の検討

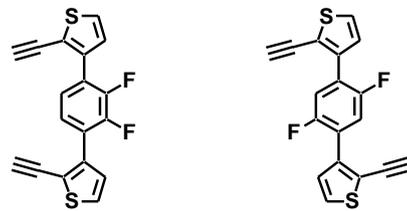
さらに、ETB スペーサーの中央ベンゼン環に、



フッ素原子を 2 個導入した、ETB(F2syn) スペーサーおよび ETB(F2anti) スペーサーを開発した。導入したフッ素原子がエチニル側鎖の配置に対して立体的・電子的に擾動を与えることが期待される。

(5) 構造解析

1-ナフチル置換体の単結晶を得ることに成功し、X線結晶構造解析により ETB 誘導体として初めて結晶構造に関する知見を得ることができた。また、3-エチニル-2-チエニル型ユニットと前述の 3-エチニルチエノ[3,2-b]チオフェン型補助スペーサーを連結した化合物の X線結晶構造解析にも成功し、結晶中で連続する 2 つの側鎖が同じ方向に出ていることを確認した。さらに多くの化合物の結晶構造解析を行い、近傍の側鎖間の位置関係や側鎖と主鎖の位置関係に関する知見を得た。これらの知見は分子折り畳みのデザインにも役立つものであると考えられる。



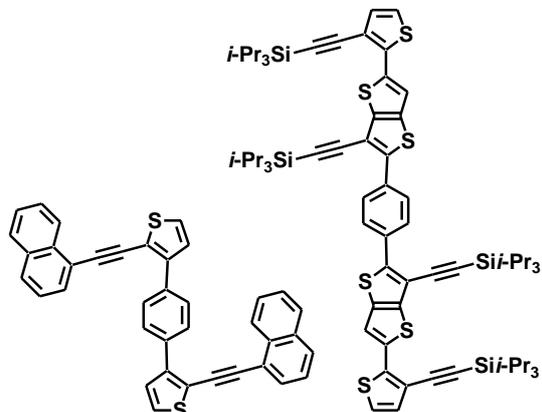
ETB(F2syn)

ETB(F2anti)

(6) まとめ

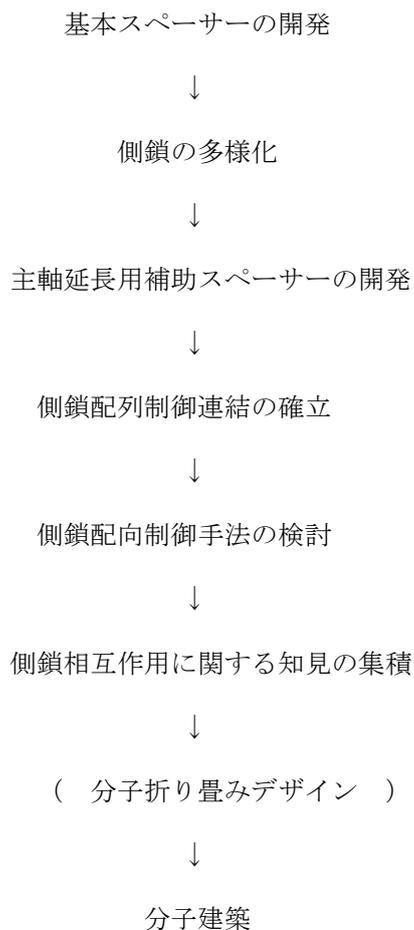
本研究では、独自のスペーサーである 1,4-ビス(2-エチニル-3-チエニル)ベンゼン (ETB スペーサー) の開発に始まり、次ページに示すような計画的かつ段階的な研究展開により大規模・多様な分子系の構築に至った。本研究で合成した重要な原料のほとんどが新規化合物であり、類縁スペーサーを含めて、ユニークな分子系となっていることがわかる。

研究開始当初の背景欄にも書いたように、このような 5 員環と 6 員環の組み合わせが α ヘリックス模倣系に向いているという考え方は、研究着手時はあまり理解されなかつ



たが、結果的には本研究代表者による ETB 誘導体の合成結果とコンセプト発表と時同じくして **Hamilton** や **Rebek Jr.**からも同様の概念とそれを支持する結果が報告された。ETB スペーサーの独自性は保たれつつ、コンセプトは支持された形である。ETB スペーサーをさらに延ばした、本研究の連結系による知見を集積すれば、分子折り畳みのデザインへの研究展開が期待される。

本研究の経過と展開 (まとめ)



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 8 件)

- ① K. Toyota, H. Katsuta, T. Iwamoto, and N. Morita, Preparation of 1,4-Bis(2-ethynyl-3-thienyl)benzene Derivatives Linked by Oligo(ethyleneglycol) Chain, *Heteroatom Chemistry*, 査読有、Vol. 22, 2011、印刷中
- ② T. Yamamoto, K. Toyota, N. Morita, An Efficient and Regioselective Iodination

of Electron-rich Aromatic Compounds Using N-Chlorosuccinimide and Sodium Iodide, *Tetrahedron Letters*, 査読有、Vol. 51, No. 10, 2010, pp.1364–1366

③ K. Toyota, Y. Tsuji, and N. Morita, Chemistry of Bis(2-ethynyl-3-thienyl)arene and Related Systems. Part 5: Preparation of an Unsymmetrical 4,4'-Di(3-thienyl)biphenyl Derivative Containing a 2-[2-(Diphenylphosphino)ethynyl]-3-thienyl Moiety, *Phosphorus, Sulfur, Silicon and the Related Elements*, 査読有、Vol. 185, No. 5–6, 2010, 983–991

④ K. Toyota, H. Katsuta, Y. Tsuji, T. Iwamoto, N. Morita, Preparation of 1,4-Bis(3-ethynylthieno-[3,2-b]thiophene-2-yl)benzene Derivatives As Peptide-inspired Molecules, *Heterocycles*, 査読有、Vol. 78, No. 12, 2009, 3037–3051

⑤ K. Toyota, Y. Tsuji, N. Morita, Preparation of 1,4-Bis(2-ethynyl-3-thienyl)benzene Derivatives Containing Fluorine Atoms at the 2,3- or 2,5-Positions of the Benzene Ring, *Journal of Sulfur Chemistry*, 査読有、Vol. 30, No. 3–4, 2009, 351–359

⑥ K. Toyota, Y. Tsuji, K. Okada, N. Morita, Preparation of Unsymmetrical 1,4-Bis[2-ethynyl-3-thienyl]benzene Derivative, *Heterocycles*, 査読有、Vol. 78, No. 1, 2009, 127–138

⑦ K. Toyota, K. Okada, H. Katsuta, Y. Tsuji, N. Morita, Preparation of 1,4-Bis[2-{2-(1-methyl-1H-imidazol-5-yl)ethynyl}-3-thienyl]benzene and Related Compounds, *Heterocycles*, 査読有、Vol. 77, No. 2, 2009, 1057–1064

⑧ K. Toyota, K. Okada, H. Katsuta, N. Morita, Preparations of Bis[2-(2-arylethynyl)-3-thienyl]arenes and Bis[2-{2-(trimethylsilyl)ethynyl}-3-thienyl]arenes, *Tetrahedron*, 査読有、Vol. 65, No. 1, 2009, 145–151

[学会発表] (計 5 件)

- ① 豊田耕三・辻 恭朋・山本拓也・勝田弘・中村和宏・岩本武明・森田 昇、エチニルチエニルアレーン誘導体の合成、構造、及び分子建築への応用、第 37 回有機典型元素化学討論会、2010 年 11 月 25 日、室蘭市民会館 (北海道)
- ② 豊田耕三・山本拓也・辻 恭朋・勝田

弘・中村和宏・谷本大樹・岩本武明・森田 昇、側鎖を有するチオフェン系、チエノチオフェン系、ベンゾチオフェン系、およびチアゾール系分子建築材料の開発とその配列制御連結、第40回複素環化学討論会、2010年10月14日、仙台市民会館（宮城県）

③ 豊田耕三・山本拓也・辻 恭朋・勝田弘・中村和宏・岩本武明・森田 昇・黒田重靖、生体模倣系を指向したエチニルチエニルアレーン連結系の拡張、日本化学会第90春季年会、2010年3月28日、近畿大学本部キャンパス（大阪府）

④ 豊田耕三・勝田 弘・辻 恭朋・岩本武明・森田 昇、生体模倣系を指向した、ビス（エチニル）チエニルアレーン連結系の構築と展開、第20回基礎有機化学討論会、2009年9月28日、群馬大学工学部（群馬県）

⑤ 豊田耕三・辻 恭朋・勝田 弘・岡田和之・森田 昇、生体模倣系を指向したビス（2-エチニル-3-チエニル）アレーン型スペーサーの開発と配列制御型連結の研究、第38回複素環化学討論会、2008年11月22日、広島県民文化センターふくやま（広島県）

〔その他〕

ホームページ等

http://www.chem.tohoku.ac.jp/lab/organic/synthetic_and_structural_organic_chemistry_j.html

6. 研究組織

(1) 研究代表者

豊田 耕三 (TOYOTA KOZO)

東北大学・大学院理学研究科・准教授

研究者番号：50217569

(2) 研究分担者

()

研究者番号：

(3) 連携研究者

()

研究者番号：