

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 26 年 6 月 25 日現在

機関番号：14301

研究種目：挑戦的萌芽研究

研究期間：2012～2013

課題番号：24659003

研究課題名(和文)酸化還元刺激に応答してマクロな運動出力ができる分子マシンの創製

研究課題名(英文)Development of Molecular Machine System Switched by Redox Stimulation

研究代表者

高須 清誠 (Kiyosei, Takasu)

京都大学・薬学研究科(研究院)・教授

研究者番号：10302168

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,000,000円、(間接経費) 900,000円

研究成果の概要(和文)：キノン/ヒドロキノン類は自然界に広く存在する化学種であり、生体内では電子伝達系において生命活動の維持に重要な役割を担っている。キノンおよびヒドロキノンは、それぞれ水素結合受容体および水素結合供与体として働きうるため、その水素結合様式の違いを利用して酸化還元刺激に応答して単結合の回転異性を制御しうる分子およびその集合体の開発を試みた。

合成品についてスペクトル解析した結果、モノマーでは予想通りキノン体とヒドロキノン体では単結合に関するトランス・シスの幾何異性が逆転していることが明らかになった。また、酸化還元で総合変換することも明らかになった。分子集合体の創製は研究中である。

研究成果の概要(英文)：Quinones and hydroquinones are ubiquitous components and play key roles of electron transport chain in living cells. We planned to develop a new molecular machine, whose conformation is switchable by the stimulation of redox potential, based on the difference of hydrogen-bonding network between quinones (hydrogen-bond acceptor) and hydroquinones (hydrogen-bond donor).

We designed and synthesized several quinones/hydroquinones possessing an amide side chain at 2-position. It was made clear that conversion of quinones and hydroquinones is reversible under the redox conditions. Moreover, it was proved that the conformation of each compound is very different by spectral analysis such as X-ray, NMR and IR. The preparation of molecular assembler and/or polymer is under investigation.

研究分野：薬学

科研費の分科・細目：化学系薬学

キーワード：分子マシン コンホメーション 可逆性 キノン ヒドロキノン 酸化還元

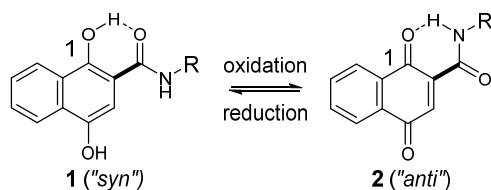
### 1. 研究開始当初の背景

外部刺激に可逆的に応答して異なる機能を発現する分子の開発において、分子の配座制御はその機能性の変化を区別するために重要である。そのため、これまでに様々な外部刺激に応じて分子の配座を制御する研究がなされてきた<sup>[1]</sup>。例えばアゾベンゼンは紫外線/可視光を作用させることで *cis* / *trans* の幾何異性を可逆的に制御できることが知られており、金属イオンを可逆的に捕捉する分子などに応用されている<sup>[2]</sup>。また、pH によって構造が大きく変化するロタキサンが開発されており、これは pH の変化に応じて無機塩を放出する超分子の開発に応用されている<sup>[3]</sup>。そこで私は新たな刺激応答性機能性分子開発のための基礎研究として、酸化還元刺激に応答して分子構造が大きく変化する分子の開発を目指し、研究に着手した。

### 2. 研究の目的

本研究では、キノンとヒドロキノンの酸化還元による相互変換に着目した。この相互変換を利用した配座制御の例として、岡本らのアミドが挙げられる<sup>[4]</sup>。この研究では、ヒドロキノンおよびキノンとアミド結合の双極子相互作用の相違を利用してアミド結合の幾何異性を制御している。一方、私はキノン・ヒドロキノンがそれぞれ水素結合受容体・水素結合供与体となりうることに注目した。ところで、アミド(ペプチド)結合はタンパク質の高次構造を規定するために重要な結合であり、アミド NH 基は水素結合供与体として、カルボニル基は受容体として働かう。Figure 1 に示すような芳香環の適切な位置にアミド結合を導入した分子では、キノン体 2 とヒドロキノン体 1 では異なる様式で分子内水素結合をすることを考えた。

Figure 1: concept



すなわち、ヒドロキノンでは水酸基とアミドカルボニル基が分子内水素結合をし、キノンではキノンカルボニル基とアミド NH 基が分子内水素結合してそれぞれアミドカルボニルとナフタレンにはさまれた単結合が固定されると期待した(Figure 1)。配座が固定された結果、1 の置換基 R はナフタレンの長軸と同じベクトルに、2 では 60 度をなす方向に配向すると考えられ、酸化還元によって分子全体の形が大きく変化すると期待できる。ここで 1 に示す様に 1 位炭素一酸素結合とアミドカルボニル基が同じ向きを向いた配座を *syn*、2 の様に 1 位カルボニル基とアミドカルボニル基が逆に向いた

配座を *anti* と呼ぶこととする。単結合の回転を可逆的に固定することが本研究の特徴である。

### 3. 研究の方法

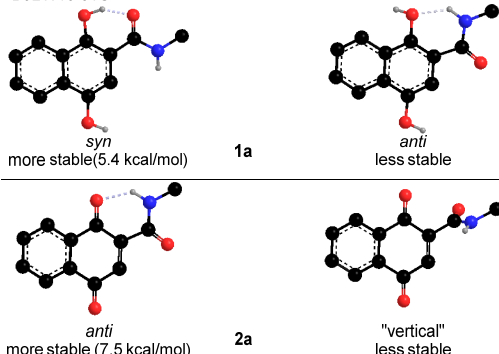
設計した化合物について合成法を確立しながら、いくつかの類縁化合物を調製した。なお、分子設計にあたって密度汎関数法を用いて基底状態の構造をシミュレーションした。合成化合物については、NMR、X 線結晶解析、IR などを用いて構造解析を行った。

### 4. 研究成果

基質 1a、2a (R = Me) について、密度汎関数法 (B3LYP/6-31G<sup>\*\*</sup>) を用いて最安定配座を予測した(Figure 2)。その結果、期待通りヒドロキノン 1a では *syn* 配座が *anti* 配座よりも 5.4 kcal/mol 安定であり、キノン 2a では *anti* 配座が最も安定であることが示唆された。二番目にエネルギーの低い配座 (+7.5 kcal/mol) はアミドとナフタレン環が直行した構造であり、これを *vertical* 配座と呼ぶこととする。なお、2a では *syn* 配座の安定構造は得られなかった。

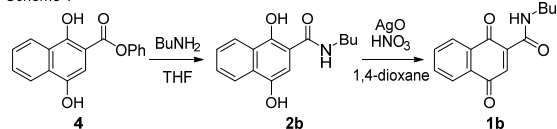
アミド窒素上に様々な置換基を持つキノン・ヒドロキノン類を合成し、その構造について調べた。ヒドロキノン 2b は既知の

Figure 2: estimated structures by DFT calculation B3LYP/6-31G<sup>\*\*</sup>



活性エステル 4 から合成し、キノン 1b は、2b の酸化によって合成した (Scheme 1)。しかし、求核性の低いアミンや水溶性の低いアミンとの反応には適用できなかったためフェニル基やドデシル基を持つキノン・ヒドロキノンから炭酸 5 から合成した (Scheme 2)。ヒドロキノン 1c、1d は 6c、6d の脱メチル化によって得た。キノン 2c、2d はジオキサン中、酸化銀と硝酸を作用させることによって合成した。また、キノンからヒドロキノンへはジエチルエーテル、水混合溶媒中で亜ジチオン酸ナトリウムを作用させることで変換できることが分かった。ヒドロキノン 2b、キノン 1b について、それぞれの溶液中での配座を解析した

Scheme 1



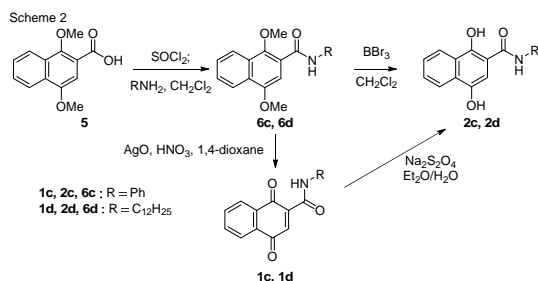
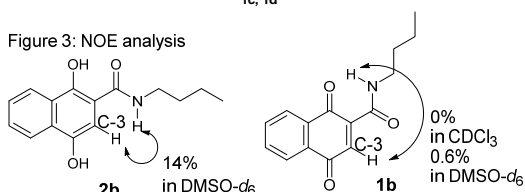


Figure 3: NOE analysis



(Figure 3)。ヒドロキノン **2b** においては DMSO-*d*<sub>6</sub> 中、3 位 CH とアミド NH の間に大きな NOE 相関がみられたことから、溶液中においてアミド NH と 3 位 CH が近傍に存在することが分かる。一方、キノン **1b** においては CDCl<sub>3</sub> 中で同様の相関が全くみられず、DMSO-*d*<sub>6</sub> 中で 0.6% の相関がみられた。このことからキノンは溶液中でほとんどが *anti* 配座をとっており、これは分子内水素結合によって安定化されているためだということが示唆される。分子内水素結合の有無を観測するには、溶液中の IR において XH 基 (X = O, N) や CO 基の吸収の濃度依存を調べる方法や、<sup>1</sup>H NMR で活性プロトンの化学シフト値の溶媒効果を調べる方法がある<sup>[5]</sup>。キノン **1b** について調べたところ、0.1 M および 0.01 M の CHCl<sub>3</sub> 溶液中で IR スペクトルを測定したところ、共に 3348 cm<sup>-1</sup> に NH 由来の吸収がみられた。濃度によって NH の吸収に変化がなかったことから、キノン **1b** のアミド NH は分子内水素結合をしていると考えられる。また、NH の化学シフトに対して溶媒効果が存在しなかったことから分子内水素結合を支持される。

一方、ヒドロキノン **2b** は溶解性の問題から溶液状態で水素結合を解析できなかったため、ヒドロキノン **2d** を用いて解析することとした。**2d** の OH および NH について、<sup>1</sup>H NMR での化学シフトの溶媒による変化を調べた (Table 1)。4 位 OH と NH は溶媒による影響を受けて化学シフトが大きく異なる一方、1 位 OH は溶媒による影響をほ

Figure 4: Spectra data of quinone **1b**

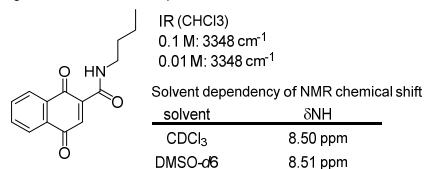
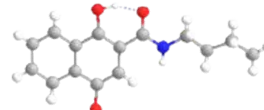


Table 1: Solvent dependency of OH and NH in hydroquinone **2d**

solvent	$\delta$ 1-OH	$\delta$ 4-OH	$\delta$ NH	
DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub>	13.8 ppm	9.49 ppm	8.77 ppm	
CDCl <sub>3</sub>	13.3 ppm	6.50 ppm	6.37 ppm	
	difference	0.5 ppm	2.99 ppm	2.40 ppm

とんど受けなかったことから、1 位 OH は分子内水素結合をしているといえる。また、ヒドロキノン **2b** は X 線結晶構造が得られ、結晶状態では 1 位 OH とアミドカルボニルとの距離が 1.6 Å であり、本基質は分子内水素結合をしていることが明らかとなった (Figure 5)。

Figure 5: X ray crystallography of hydroquinone **2b**



以上より、ヒドロキノン **2** は *syn* 配座、キノン **1** は *anti* 配座をとっていることが明らかとなった。同様に 3 位に塩素原子、アミノ基、フェニル基の置換した化合物についても構造解析を行った。

**相互変換** キノンからヒドロキノンへは亜ジチオン酸ナトリウムを用いた還元によって、ヒドロキノンからキノンへは酸化銀を用いた酸化によって変換できることが分かった。また、3 位にアミノ基を持つヒドロキノンには空気酸化により容易にキノンへと変換できることが分かった。

以上まとめると、2 - カルボニルアミノキノン・ヒドロキノンについて、3 位に置換基を持たないものやアミノ基を持つ基質について酸化還元によって *syn*、*anti* の配座を制御できることを明らかにした。また、3 位の置換基によって様々な配座をとり、3 位に塩素原子を持つキノンは *vertical* の配座を、フェニル基を持つキノンは *syn* の配座をとることを明らかにした。

## 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 2 件)

1. pH-sensitive DNA cleaving agents: in situ activation by ring contraction of benzo-fused cyclobutanols, Nagamoto, Y.; Hattori, A.; Kakeya, H.; Takemoto, Y.; Takasu, K. *Chem. Commun.* **2013**, 49, 2622-2624. DOI: 10.1039/c3cc39246e
2. Synthesis of Functionalized Polycyclic Aromatic Compounds via a Formal [2+2]-cycloaddition, Nagamoto, Y.; Yamaoka, Y.; Fujimura, S.; Takemoto, Y.; Takasu, K. *Org. Lett.* **2014**, 16(3), 1008-1011. DOI: 10.1021/ol403757e.

[学会発表](計 3 件)

1. 高須清誠、西野渉、山岡庸介、山田健一 「水素結合を利用するキノン/ヒドロキノン類の構造変化に関する研究」 日本薬学会第 133 年会 (横浜) 2013.3.27-30.
2. 高須清誠 「小員環の特性を活用する 刺激応答プロドラッグの創製」 アステラ

- 入病態代謝研究会 第 43 回研究報告会  
(東京) 2012.10.20.
3. 高須清誠 「小員環炭化水素化学の発掘」  
有機合成 2 月セミナー「有機合成のニユ  
ートレンド 2014」(大阪) 2014.2.4-5.

〔図書〕(計 0 件)

〔産業財産権〕  
出願状況(計 0 件)

名称：  
発明者：  
権利者：  
種類：  
番号：  
出願年月日：  
国内外の別：

取得状況(計 0 件)

名称：  
発明者：  
権利者：  
種類：  
番号：  
取得年月日：  
国内外の別：

〔その他〕  
ホームページ等 なし

#### 6. 研究組織

##### (1) 研究代表者

高須清誠 (TAKASU, Kiyosei)  
京都大学・大学院薬学研究科・教授

研究者番号：10302168

##### (2) 研究分担者

( )

研究者番号：

##### (3) 連携研究者

( )

研究者番号：