

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 28 年 6 月 30 日現在

機関番号：72801

研究種目：挑戦的萌芽研究

研究期間：2014～2015

課題番号：26670009

研究課題名(和文) プログラムドハイブリダイゼーションによる分子アンサンブルの化学反応制御

研究課題名(英文) Strategic regulation of molecular ensembles via programmed hybridization of smart catalysts

研究代表者

熊谷 直哉 (KUMAGAI, Naoya)

公益財団法人微生物化学研究会・微生物化学研究所・主席研究員

研究者番号：40431887

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,900,000円

研究成果の概要(和文)：相補的3連水素結合ユニットを両サイドに有するアゾベンゼン型分子の設計・合成を行った。まずは適時構造変化ユニットとしての分子機能に特化し、触媒素子を持たない構造変化操作を可能にする分子の創製を目指した。各種リンカーを介してF4-アゾベンゼンと3連水素結合ユニットを連結し、cis/trans異性化における構造特性の変化を精査した結果、trans体では濃度依存的に分子間水素結合が緩く見られる一方、cis体においては非濃度依存的に分子間水素結合によるフォールディングした構造を取る事を確認した。本現象は、リンカー部にキラリティーを導入することでエナント選択的に進行する事も見出している。

研究成果の概要(英文)：Azobenzene derivatives bearing complementary triple hydrogen bonding units on both sides have been designed and synthesized. UV irradiation of trans-compounds induced photoisomerization to cis-compounds, whose structure was characterized by folded globular conformation owing to intramolecular hydrogen bonding interactions. The folded structure was evident by 2D-NMR and size-exclusion chromatography. Structure and length of the linker connecting the azobenzene and the hydrogen bonding units are determinants for successful folding and unfolding. Intriguingly, introduction of a stereogenic center on the linker rendered the folding process enantioselective, leveraging chiroptical property of the photoresponsive compounds.

研究分野：医歯薬学

キーワード：有機化学 ハイブリダイゼーション 触媒 分子アンサンブル 水素結合 アゾベンゼン フォールディング 光異性化

## 1. 研究開始当初の背景

人工化学反応は、1 反応コンパートメント中におけるごく限定された精製分子種の単純混合を起点とする比較的単純な混合状態を解析対象とし、反応条件をデザイン・最適化するスタンスをとる。一方、生命化学現象は多コンパートメントにおける圧倒的多数の分子アンサンブル中における、精密な空間・時間分解能で制御された分子間反応の挙動であり、多様な分子変換・時空間情報をアウトプットする複雑系である。ポストゲノムの時代において、生体内の化学反応挙動を分子レベルで解明していくことが極めて重要であるが、現在の生命現象追求の研究動向が非常に細分化・分類化・モデル化したタンパク質群の関与・分類・関連パターンの各論に終始しているのは、時間・空間分解能の制御を志向した多成分系の化学反応を精密に解析する研究手法が欠落しているためと考えられる。現代において、化学の担う役割を「機能分子生産」と「生命現象の化学結合メタセシス的理解」の両軸であると捉えると、後者を推し進めるには、前者と研究手法と同様に限られた数の分子種を夾雑物のない純粋メディア中で取り扱う「理想時空間の化学反応論」を基盤とする方法論は役不足である。実在する多成分複雑開放系である「生命現象の化学結合メタセシス的理解」へボトムアップ型アプローチで迫るためには、多成分系を精密に取り扱う解析モデル系が必要である。

## 2. 研究の目的

自然界は多成分複雑開放系の多成分分子アンサンブル中における最小エネルギー要求性の連続的分子構築・エネルギー創出システムを構築

し、必須分子デバイスの連続的合成・再生をシームレスに行っている。一方で、我々の分子変換・合成システムは、単一反応場での単一分子変換、すなわち多様性を極小化した単純分子種系しか扱うことができず、さらにその分子変換の多くが高エネルギー要求型となっている。本研究では、この人工の分子変換技術の既成概念(ごく限定された種類の精製された分子種の単純混合)から脱却し、多成分分子アンサンブルの精密な化学変換制御を可能にする分子変換・合成システムを構築し、その分子変換挙動を精密に解析することを目的とする。

## 3. 研究の方法

本研究の主眼は、動的反応制御素子のデザイン・開発を機軸として、多成分分子アンサンブル中での精密化学反応制御を可能にする方法論を確立し、最終的には多成分複雑開放系である生命化学現象の化学反応的理解を目指すものである。従来型の化学反応研究が扱っていない研究対象であるため、メカニズムの異なる化学反応を時空間分解しながら縦横に随意発現させる機構として、制御シグナルを介した配列特異的ハイブリダイゼーションにより機能制御された触媒素子を提案し、各機能を適時随意発動させることで高精度な適時反応統制を可能にする系の構築を目指す。

## 4. 研究成果

相補的3連水素結合ユニットを両サイドに有するアゾベンゼン型分子の設計・合成を行った。まずは適時構造変化ユニットとしての分子機能に特化し、触媒素子を持たない構造変

化操作を可能にする分子の創製を目指した。アゾベンゼンユニットとして、単純アゾ化合物では *cis* 体の *trans* 体への異性化に関する熱的安定性に問題があることが判明したため、フッ素原子を 4 つ導入した F<sub>4</sub>-アゾベンゼンとすることで有意な *cis* 体の半減期増大を確認した。続いて、各種リンカーを介して F<sub>4</sub>-アゾベンゼンと 3 連水素結合ユニットを連結し、*cis/trans* 異性化における構造特性の変化を精査した。その結果、*trans* 体では濃度依存的に分子間水素結合が緩く見られる一方、*cis* 体においては非濃度依存的に分子間水素結合によるフォールディングした構造を取る事を 2 次元 NMR により確認した。F<sub>4</sub>-アゾベンゼンにより *cis* 体の安定性も高く、サイズ排除クロマトグラフィーによる有意な保持時間の差も見られており、分子の全体構造に大きな違いがあることがわかった。本フォールディング現象は、リンカー部にキラリティーを導入することでエナンチオ選択的に進行する事も見出しており、極めて興味深い適時構造変化型分子として機能する。今後、本分子に触媒機能性ユニットを導入することで、複数のメカニズムの異なる反応を適時発現するスマート触媒分子の創製が可能となり、多成分分子アンサンブル中での精密化学反応制御とその解析研究に大きく寄与すると考えられる。

## 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 1 件)

なし。

[学会発表] (計 1 件)

Christopher Roderick Opie, 熊谷直哉, 柴崎正勝

“Development of an On-Off Dynamic Catalyst via Photoisomeriation, Incorporating a Novel Intramolecular Hydrogen Bond Array”

日本薬学会第135年会

2015 年 03 月 27 日

デザイン・クリエイティブセンター神戸

1F KITOホール (神戸)

[産業財産権]

○出願状況 (計 3 件)

名称：光学活性  $\alpha$ -トリフルオロメチル- $\beta$ -アミノ酸誘導体の製造方法

発明者：柴崎正勝、熊谷直哉、Liang Yin

権利者：公益財団法人微生物化学研究会

種類：特許

番号：2014-193476

出願年月日：2014 年 09 月 24 日

国内外の別：国内

名称：化合物、及びその製造方法、並びにポリコナゾールの製造方法

発明者：柴崎正勝、熊谷直哉、田村圭司

権利者：公益財団法人微生物化学研究会

種類：特許

番号：PCT/JP2014/074117

出願年月日：2014 年 09 月 11 日

国内外の別：国内

名称：反応容器、並びに光学活性アンチ-1,2-ニトロアルカノール化合物の製造方法、及び製造装置

発明者：柴崎正勝、熊谷直哉

権利者：公益財団法人微生物化学研究会

種類：特許

番号：2014-092452

出願年月日：2014年04月28日

国内外の別：国内

〔その他〕

ホームページ等

<http://www.bikaken.or.jp/research/group/shibasaki/shibasaki-lab/index.html>

## 6. 研究組織

### (1)研究代表者

熊谷 直哉 (KUMAGAI Naoya)

公益財団法人微生物化学研究会・

微生物化学研究所・主席研究員

研究者番号：40431887