

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 27 年 5 月 26 日現在

機関番号：11301

研究種目：挑戦的萌芽研究

研究期間：2011～2014

課題番号：23655026

研究課題名(和文)独自の側鎖配列自在制御連結系による分子折りたたみの研究

研究課題名(英文) Research on Construction of Unique and Versatile 'Side Chain Sequence-defined Linked Oligoarene Systems' and Molecular Folding

研究代表者

豊田 耕三 (Toyota, Kozo)

東北大学・理学(系)研究科(研究院)・教授

研究者番号：50217569

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)：近年、人工酵素や分子足場、分子建築などの大規模でありながら緻密な構造の人工分子系を構築することに興味を持たれています。私たちはペプチドや蛋白質の構造にヒントを得た分子建築材料として、1,4-ビス(エチニルチエニル)アレーンや4,7-ジブロモベンゾ[b]チオフェンなどの化合物を開発してきました。これらの化合物は様々な側鎖と幾つかの主軸構造を持つ連結分子系の構築に利用されます。本課題研究では、1-アダマンタンチオールを用いた4,7-ジハロゲンベンゾ[b]チオフェン型ユニットの開発を研究し、それを利用して折り畳み構造を持つ蛋白質にヒントを得たオリゴアレーン型化合物を合成しました。

研究成果の概要(英文)：Artificial large and sophisticated molecular systems, such as artificial enzyme, artificial molecular scaffold, and artificial molecular architecture are of current interest. We have developed peptide/protein-inspired building blocks such as 1,4-bis(ethynylthienyl)arenes and 4,7-dibromobenzo[b]thiophene, for construction of linked molecular systems containing main axis and various side chains. In this research, a modified synthetic route to 4,7-dibromobenzo[b]thiophene, using 1-adamantanethiol, was developed and the dibromobenzo[b]thiophene was utilized for syntheses of oligoarenes, whose structures were inspired by folding of proteins.

研究分野：有機化学

キーワード：分子建築 分子足場 人工酵素 スペース 配位子 高分子 有機典型元素化合物 ベンゾチオフェン

### 1. 研究開始当初の背景

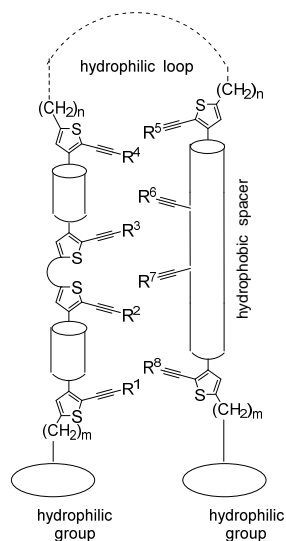
(1) 近年の構造生物学研究の発展により、蛋白質の機能がヘリックスやループ等の動的あるいは静的な構造と関連させて理解されるようになってきた。これら蛋白質の構造形成を考える上で重要なのは、分子折りたたみ(フォールディング)である。一本の鎖として合成された蛋白質は、翻訳後修飾等を受け活性構造へと折りたたまれる。これを参考にして、人工の柱状構造やループ構造を組み合わせて合成した一本鎖の折りたたみにより大規模分子を構築することには興味を持たれる。

(2) ここで、蛋白質が特定の構造に折りたたまれるために重要なのは、**側鎖配列**(シーケンス)が制御されていることである。これは「アンフィンゼンのドグマ」として知られる。これにより、いわゆる「ボタンの掛け違い」が回避される。ところがこれまでの人工の高分子は、異なる側鎖間の相互作用の設計や側鎖配列の自在制御が困難なものが多く、緻密な機能発現には向いていなかったと言える。

(3) 種々の機能の蛋白質(特に膜蛋白質)の構造とその協同性が明らかになってきた今や、緻密に構造制御された巨大分子の構築手法の開発とその機能制御手法の開発が期待される。この観点から、大規模分子を容易に構築すると共に適切な座標に自在に官能基を配置するための「分子足場」の研究が望まれた。

### 2. 研究の目的

(1) 申請者らは、疎水性主軸と極性ループを考え、主軸部分の構築にエチルチオフェン、ベンゾチオフェン、チエノチオフェンなどのユニットのクロスカップリング反応を利用した系について研究してきた。本研究は、構築容易で汎用性のある「分子足場」として、オリゴアレン主軸と、配列(シーケンス)制御された種々の側鎖を有する大規模分子系を利用することにより全体の構造を制御できる手法の開発を目的としている。



(2) 具体的には、側鎖の適用範囲をさらに拡大する有用なビルディングブロックを開発するとともに、それら側鎖ユニットを連結した化合物を合成し、分子折り畳みの研究に供することを目的とした。

### 3. 研究の方法

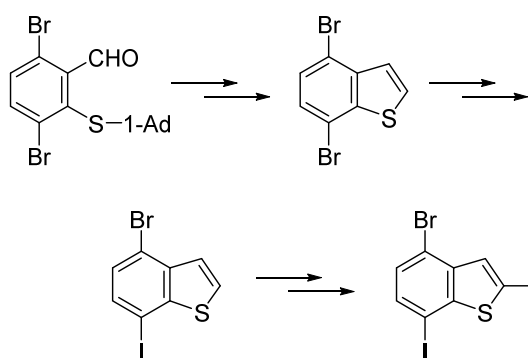
(1) 本研究では、「分子足場」として縦の軸にオリゴアレン主軸を用い、この軸に対してほぼ直交する方向に種々の側鎖を配置できる化合物として我々が開発した有用なビルディングブロックである 4,7-ジプロモベンゾ[b]チオフェンを含む連結系を構築する。

(2) まず、要となる 4,7-ジプロモベンゾ[b]チオフェンを環境に負荷をかけない改良法で合成し、そのビルディングブロックに種々の側鎖を導入する。続いて側鎖適用範囲の拡大について検討する。さらに、主軸の延長について検討し、主軸を延長すると共に、極性リンカーを合成し、それらユニットの連結により大規模分子を合成するものとする。

### 4. 研究成果

#### (1) 分子足場ユニット合成法の改良

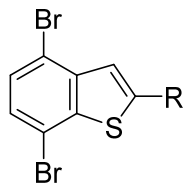
先に我々は 2-メチル-2-プロパンチオール(*t*-ブチルメルカプタン)を用いて新規化合物の 4,7-ジプロモベンゾ[b]チオフェンを合成した。これは効率のよい合成法ではあるが、2-メチル-2-プロパンチオールの臭気を抑えた合成法が開発されれば、より有用である。本研究では微香で環境負荷の少ない 1-アダマンタンチオールを用いる別途合成について検討したところ、アダマンチル基の置換したベンゾチオフェンが主生成物として得られたが、種々の条件検討により目的化合物の改良合成法の開発を達成することができた。



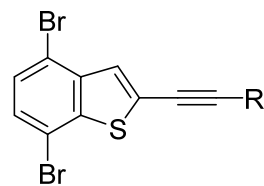
さらに、4-プロモ-2,7-ジヨードベンゾ[b]チオフェンを合成した。この化合物のクロスカップリング反応では 2-位の反応が優先した。これは 2-位に側鎖を導入した後、7-位、次いで 4-位に主鎖を導入できることを示しており、側鎖シーケンス制御連結に適していることがわかった。また、この化合物を用いると副反応を起こし易いアルキルリチウムを用いることなく段階的に連結することができ側鎖官能基の適用範囲が広がった。

## (2) 種々の側鎖の導入

これまでの知見に加えて上記の結果が得られたことにより、ベンゾチオフェンユニットに種々の側鎖を導入することができるようになった。合成中間体段階での例を以下に示す。

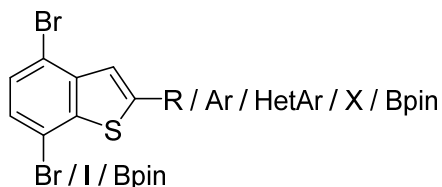


R = alkyl, aryl, HetAr, CHO, halogen, Bpin etc.



R = H, alkyl, aryl, silyl, ZnDPP etc.

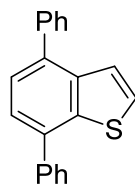
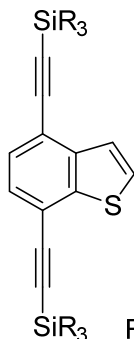
これらの合成中間体を基にして、4-プロモ-7-ヨード体など側鎖シーケンス制御連結用の種々のビルディングブロックを合成可能である。以下に一般式を示す。様々な官能基を導入できたことが分かる。



合成した化合物の幾つかについては結晶構造解析も行い、想定通りの位置選択的反応が起きていることを確認すると共に結合長や結合角など分子構造に関する知見を得た。

## (3) 主軸の延長

4-位および7-位に主軸となる置換基を導入した基本化合物の例を示す(2-位側鎖なし)。

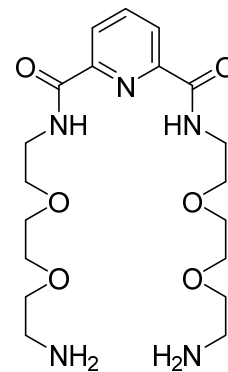


R = *i*-Pr

側鎖を導入した4-プロモ-7-ヨード体を利用した段階的な延長を行えば側鎖シーケンス制御連結が可能である。(実際に4-プロモ-7-ヨード体を利用して、さらに主軸を延長した例については後述する。)

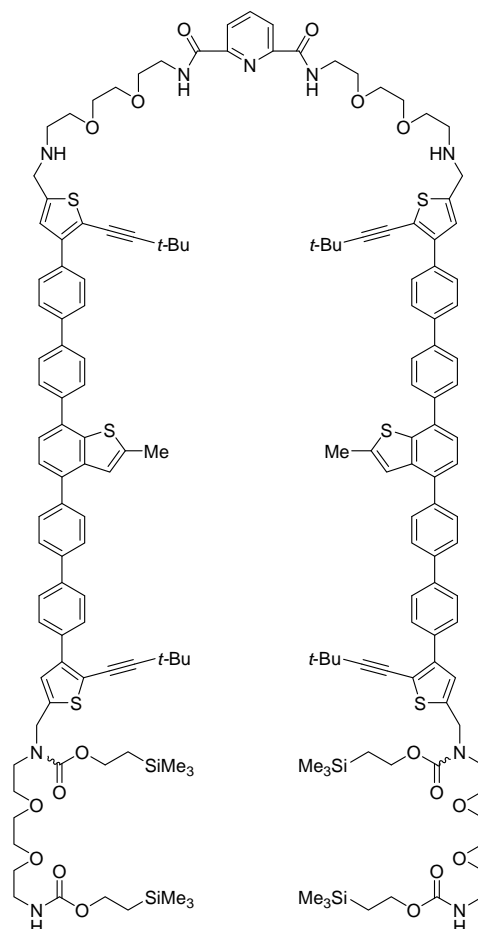
## (4) 極性リンカー部分の構築

主軸を延長したユニット間を連結する極性リンカーとして下記の化合物を合成した。ピリジン部分においてはアミド水素の水素結合的相互作用および窒素と酸素の孤立電子対間の反発によりカルボニル基が同じ方向を向く配座が有利になると期待される。



## (5) ユニット間連結と巨大分子の合成

本研究で合成した4,7-ジプロモベンゾ[*b*]チオフェンを原料として、段階的な側鎖およびオリゴアレーンの導入により延長した主軸部分と上記の極性リンカーを連結することにより、以下に示す大規模分子を合成した。



(6) まとめ

本研究の流れを以下に示す。

4,7-ジプロモベンゾチオフェンの改良合成

ビルディングブロックの適用拡大

種々の側鎖の導入

主軸部分の側鎖シーケンス制御連結

極性リンカーの構築

各ユニットの連結

大規模分子の合成

以上の結果は、本研究の手法が側鎖シーケンス制御型連結による大規模分子合成に関する汎用性を有していることを示しており、蛋白質の構造に関するアンフィンゼンのドグマを参考にした、大規模人工分子系構築に向けた基礎部分を実現した萌芽研究の成果であると言える。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計1件)

Taku Yamamoto, Hiroshi Katsuta, Kozo Toyota, Takeaki Iwamoto, Noboru Morita, Preparation of 4,7-Dibromobenzo[*b*]thiophene as a Versatile Building Block and Synthetic Application to a Bis(ethynylthienyl)oligoarene System, Bulletin of the Chemical Society of Japan, 査読有, Vol. 85, No. 5, 2012, pp. 613–623 DOI: 10.1246/bcsj.20100345

〔学会発表〕(計2件)

岸 大貴・佐々木欣宏・長沼大輔・豊田耕三、1-アダマンタンチオールを用いる4,7-ジプロモベンゾ[*b*]チオフェンの合成と応用、第41回有機典型元素化学討論会、2014年11月28日、宇部市文化会館文化ホール(山口県・宇部市)

佐々木欣宏・岸 大貴・豊田耕三、1-アダマンタンチオールを用いる4,7-ジプロモベンゾ[*b*]チオフェンの合成、日本化学会第94春季年会、2014年3月29日、名古屋大学東山キャンパス(愛知県・名古屋市)

豊田耕三、構造生物学に刺激される、構造有機化学の挑戦、第36回教師のための化学教育講座、2013年8月8日、金属鋳業研修技術センター(秋田県・小坂市) 長沼大輔・岩本武明・豊田耕三、極性官

能基を持つエチニルチオフェン誘導体の合成とその連結系の構築、日本化学会第93春季年会、2013年3月23日、立命館大学びわこ・くさつキャンパス(滋賀県・草津市)

長沼大輔・佐々木欣宏・武藤裕孝・岩本武明・豊田耕三、極性官能基を持つエチニルチオフェン誘導体の合成とその連結系の構築、第39回有機典型元素化学討論会、2012年12月7日、いわて県民情報交流センター(岩手県・盛岡市)

武藤裕孝・岩本武明・豊田耕三、両親媒体性ビス(2-エチニル-3-チエニル)オリゴアレーン誘導体の合成、第23回基礎有機化学討論会、2012年9月21日、京都テルサ(京都府・京都市)

武藤裕孝・岩本武明・豊田耕三、末端部に極性官能基を有するビス(2-エチニル-3-チエニル)オリゴアレーン誘導体の合成、平成24年度化学系学協会東北大会、2012年9月16日、秋田大学手形キャンパス(秋田県・秋田市)

Hiroataka Mutoh, Hiroshi Katsuta, Takeaki Iwamoto, Kozo Toyota, Syntheses of 4,7-Benzo[*b*]thiophenediyl Derivatives and Application to Artificial Molecular Architecture, The 10th International Conference on Heteroatom Chemistry, 2012年5月21日、京都大学宇治キャンパス(京都府・宇治市)

武藤裕孝・勝田 弘・谷本大樹・岩本武明・豊田耕三、4,7-ジプロモベンゾ[*b*]チオフェンおよびその誘導体の合成と性質、日本化学会第92春季年会、2012年3月25日、慶應義塾大学日吉・矢上キャンパス(神奈川県・横浜市)

武藤裕孝・勝田 弘・中村和宏・谷本大樹・岩本武明・豊田耕三、4,7-ジプロモベンゾ[*b*]チオフェンの合成と系スペーサーとしての応用、第38回有機典型元素化学討論会、2011年12月8日、石川県立音楽堂(石川県・金沢市)

豊田耕三・中村和宏・勝田 弘・谷本大樹・武藤裕孝・岩本武明、(3-エチニル-2-チエニル)アレーン連結系および関連する連結系の構築、第22回基礎有機化学討論会、2011年9月21日、つくば国際会議場(茨城県・つくば市)

豊田耕三・勝田 弘・中村和宏・谷本大樹・武藤裕孝・岩本武明、(2-エチニル-3-チエニル)アレーン連結系およびその類縁体の合成と性質、平成23年度化学系学協会東北大会、2011年9月18日、東北大学川内北キャンパス(宮城県・仙台市)

〔その他〕

ホームページ等

[http://www.chem.tohoku.ac.jp/lab/organic/fundamental\\_chemistry\\_j.html](http://www.chem.tohoku.ac.jp/lab/organic/fundamental_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・教授

研究者番号：50217569