

## 科学研究費助成事業（学術研究助成基金助成金）研究成果報告書

平成 25 年 5 月 27 日現在

機関番号：11301

研究種目：若手研究（B）

研究期間：2011～2012

課題番号：23790003

研究課題名（和文）含イオウヘリセン分子を用いる酵素表面・固体表面機能制御

研究課題名（英文）Functionality-control on Enzyme and Solid by Chiral Helicenedithiol Derivatives.

 研究代表者 重野 真徳 (SHIGENO MASANORI)  
 東北大学・大学院薬学研究科・助教  
 研究者番号：30571921

研究成果の概要（和文）：含イオウ光学活性ヘリセン分子を合成し、固体表面機能制御および溶液中での三次元規則的構造制御を行った。(1)光学活性ヘリセンジチオールを表面に固定化した金電極素子が外部電場印加に応じてショットキーダイオード特性を示した。(2)スルホンアミドヘリセンオリゴマーが溶液中加熱・冷却によって二重ラセンランダムコイル間の可逆的構造制御が可能であること、その構造変化において熱的ヒステリシスを発現することを示した。(3)光学活性アミノヒドロキシヘリセン誘導体が二つの有機溶媒系から有機ゲル-有機ゾルの二層系システムを与えることを示した。

研究成果の概要（英文）：I found that electronic devices possessing gold electrodes modified by chiral helicenedithiol showed Shottoky-diode characteristics after an application of high voltages, and that the polarity of the diode characteristics could be reversed by the polarity of the applied high voltages. I also found that tetramer of optically active sulfonamidohelicene oligomers showed the structural change between a helix dimer and a random coil during heating and cooling, and that the molecular thermal hysteresis was revealed during those structural changes. Organic gel/liquid two-layer systems were constructed by two-liquid/ultrasonication/diffusion-controlled gelation using a chiral aminohydroxyhelicene derivative

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
交付決定額	3,400,000	1,020,000	4,420,000

研究分野：有機化学

科研費の分科・細目：薬学・化学系薬学

キーワード：イオウ・ヘリセン・二重ラセン・固体表面・キラリティー・熱的ヒステリシス

(1) 中心不斉と軸不斉を有する有機化合物の研究が進歩している。一方で、中心軸に対する右巻きおよび左巻き方向に基づいて立体化学が *P* 体および *M* 体と決められるラセン不斉有機化合物の研究は進んでいない。これは、光学的に純粋な人工ラセン化合物を効率的かつ大量に合成することが困難であったためである。申請者の研究室では、光学的に純粋なヘリセンジカルボン酸を簡便かつ大

量に合成する手法を確立し、有機ラセン化合物の系統的な研究を行っている (*Chem, Rec.*, **2008**, 8,116)。現在までに、キラルなカルボン酸、アミンおよびアセチレン誘導体が合成され様々な興味深い性質が明らかにされている。分子の三次元的規則構想制御に関する研究も進めており、例えば、ヘリセンをアミド、アセチレンで連結した鎖状のアミドヘリセンオリゴマーおよびエチニルヘリセンオリ

ゴマーは条件によってランダムコイル状態とキラル二重ラセン構造を取る。

(2) イオウを含む化合物は様々な機能を有する。生体では、タンパク質中のシステインに見られ、三次元構造制御、酵素活性などに関わる。スルホン酸アンモニウム塩は有機蛍光材料に利用され、金属塩は界面活性剤に利用される。チオールは金属表面に単分子膜を形成して電子デバイスに利用される。キラルイオウ分子はこれまで知られているが、ラセン不斉イオウ分子の研究は進んでいない。

## 2. 研究の目的

含イオウ光学活性ヘリセンを各種合成し、構造、反応性と性質を調べる。イオウ元素の特徴として(1)幅広い酸化度を取るソフトで大きな原子であること、(2)イオウ置換基が多様な水素結合性官能基を与えることに着目する。次にイオウ置換ヘリセンオリゴマーを合成して、規則的な三次元構造、特にホモおよびヘテロ二重ラセン形成を行う。これらの含イオウ光学活性ラセン化合物を酵素あるいは無機固体表面に結合させて新しいキラル表面を構築し、二重ラセンランダムコイル間の構造変化を利用し、酵素活性あるいは固体表面あるいは固体物性を制御する。

## 3. 研究の方法

(1) 含イオウヘリセンによる無機固体表面の制御を行なう。金表面でのヘリセンチオールの自己組織化について調べる目的で、*p*-型半導体を金電極で挟んだ素子の電気的特性を調べる。ヘリセンの立体化学がヘリセン分子の固体表面における自己組織化に与える影響、および OFET 特性を明らかにする。

キラリティーが物性に与える影響は分かっていない。固体表面の配列を考えると、光学純度と物性は非線形的な関係になると予想した。具体的には、分子集合体として表面に形成するキラル自己組織化形態には様々なパターンがある。例えば、ラセミ体のとき、*M*体と*P*体の列がそれぞれ隣り合う、*M*体と*P*体が交互に並ぶ場合がある。**A**と**B**のクラスター形成も考えられる。*M*体が 60% ee(*M*:*P*=80:20)のときはより複雑になる。このような固体表面上での分子配列によって機能が異なるはずである。光学純度の変化に基づく分子配列の多様性が機能性に及ぼす影響を系統的に調べた研究はない。

(2)スルホンアミドオリゴマーを合成し、それらの会合体の安定性を評価する。スルホンアミド基はアミノ基と水素結合するので、アミノメチレン基でヘリセンと *m*-フェニレンを連結したアミノメチレンヘリセンオリゴマーを合成し、スルホンアミドおよびアミノメチレンオリゴマーがヘテロ二重ラセン形成するか調べる。CD,VPO,DLS を用い分子の

会合状態、会合した分子のサイズを調べる。

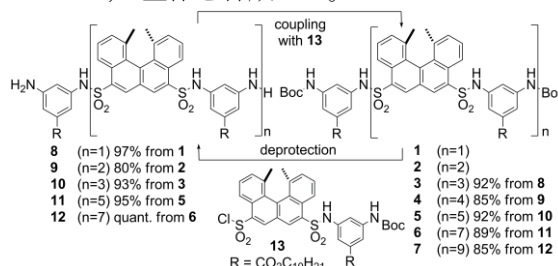
スルホンアミドオリゴマーが形成する二重ラセンの性質を調べる。スルホンアミド基はアミド基と比べて水素結合が弱く、柔軟な官能基であるため、スルホンアミドオリゴマーはアミドオリゴマーと比較してより温度変化に鋭敏に応答して構造制御可能と予想した。

## 4. 研究成果

### (1)2011 年度

①固体表面機能制御：金表面にヘリセンチオール自己組織化単分子膜を形成し、その電気的特性を評価した。表面をヘリセンチオールで修飾した二つの金電極間に *p*-型半導体のルブレン単結晶を挟んだ電気素子について調べた。この電気素子が電場によってスイッチするショットキーダイオードであることがわかった。ここで得られた知見はこれまで観察された例がなく、今後の材料科学発展に寄与すると考えている。

②溶液中での二重ラセン形成：ヘリセンオリゴマーが溶液中で形成する二重ラセンの研究を進めた。光学活性スルホンアミドオリゴマー2-7,9 量体を合成した。

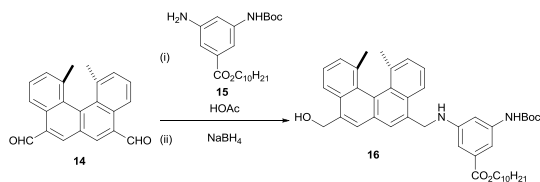


これらの中で4量体のみが鎖長特異的に溶液中で二重ラセン形成することを示した。3量体ではエンタルピー的に二重ラセン形成が不利、5量体以上のオリゴマーではエンタルピー的に二重ラセン形成し難いものと考察した。

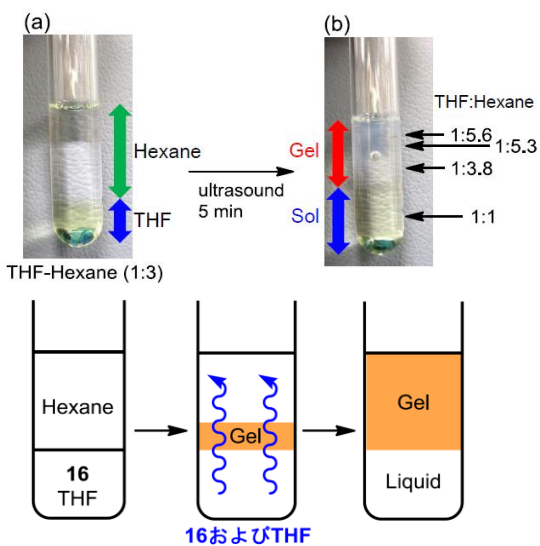
アミノメチレン基で連結した光学活性アミノメチレンヘリセンオリゴマーを合成し、それが溶液中ラセン二量体会合すること、トルエンやクロロホルムをゲル化することを見出した。スルホンアミドヘリセンオリゴマーとはヘテロ会合形成しなかったものの、アミノメチレンオリゴマーの擬鏡像異性体間でヘテロ会合することを見出した。加えて、CD スペクトル測定によりタンパク質のインシュリンとアミノメチレンオリゴマーが相互作用することも見出した。この知見はヘリセンオリゴマー二重ラセンによる酵素機能制御の足がかりとなる結果である。

③アミノヒドロキシヘリセン誘導体による有機ゲル-有機ゾル二層系構築：アミノメチレンオリゴマーの合成の過程で得たアミノヒドロキシヘリセン誘導体 16 が 2 つの異なる有機溶媒から有機ゲル-有機ゾルの二層

系を与えることを見出した。(1)二つの異なる溶媒を用いること、(2)超音波照射、(3)ヘリセン誘導体 16 および溶媒の拡散によって有機ゲル-有機ゾルが形成される。



次の方法で二層系を構築できることを示した。ヘリセン誘導体 16 (4.1 mg) の THF 溶液 (0.45 mL) の上にヘキサンをゆっくりと乗せた (a)。これを 5 分間超音波照射 (28.0 kHz, 0.34 Wcm<sup>-2</sup>) すると、上層はゲル化し、下層は液体状態を保持した (b)。ガラス管を逆さ向けても有機ゲル-有機ゾルは混じり合わず、この有機ゲル-有機溶液のシステムは機械的強度が高い。ゲル中の THF およびヘキサンの存在比を <sup>1</sup>H-NMR スペクトル測定によって調べたところ、ゲルの下部ほど THF の割合が高い。これは、はじめのヘキサン-THF 層の状態に超音波照射することで、16 および THF が下から上方向に拡散することでゲル化が進行することを示す。



一般に混じり易い二つの有機溶媒から、有機二層系システムを与える化合物を見出した。このような有機ゲル-有機ゾルの層状物質系はこれまで知られておらず、今後物質の移動、分割への応用が考えられる。

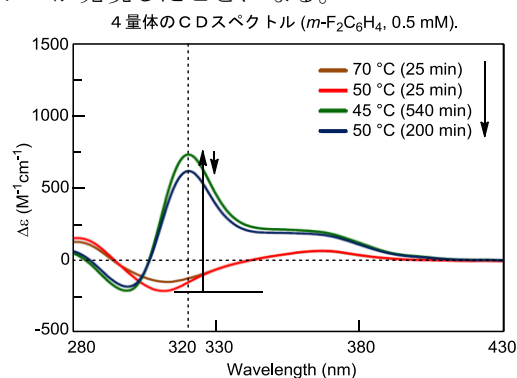
(2) 2012 年度

①ヘリセンジチオールの金表面自己組織化単分子膜(SAM)解析: 2011 年度ヘリセンジチオールを固定化させた金電極素子が高压電場の印加の向きに応じてダイオード特性を可逆的にスイッチすることを示した。当該年度において、金表面の SAM を IRRAS 測定してピークが検出でき、金表面にヘリセンジチオールが吸着されていることを示した。高压電場の印加によって SAM 分子が構造変化

することにより電極注入障壁、即ち、電極の仕事関数が増加する。これによりプッシュバック効果の強度が増加し、可逆的スイッチング機能が実現したものと考えた。

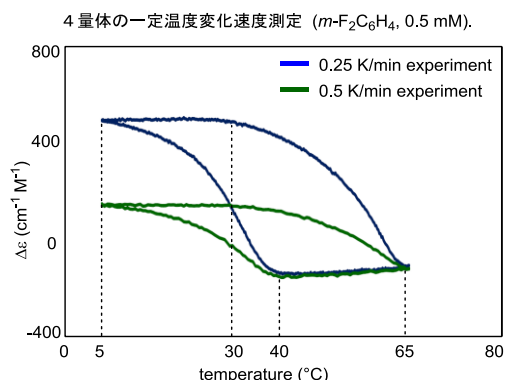
②スルホンアミドヘリセンオリゴマーの二重ラセン-ランダムコイル間の構造制御: 二重ラセン-ランダムコイル間の構造変化の温度効果を調べたところ、4 量体オリゴマーは加熱によってランダムコイルに解離し、冷却によって再びラセン二量体会合した。

4 量体の構造変化において、熱的ヒステリシス (TH) を発現することも見出した。TH とは、温度上昇・下降過程で異なる現象を示すものである。スルホンアミドオリゴマーは冷却過程ではランダムコイル状態、加熱過程では二重ラセンで存在することを示した。具体的には、4 量体の *m*-ジフルオロベンゼン (0.5 mM) 溶液を 70 °C で 25 分間加熱した後 50 °C まで冷却して 25 分間放置した。いずれの温度でも 4 量体はランダムコイルであり、10 分後および 20 分後の CD スペクトルは変化せず、経時変化は認められなかった。この溶液を 45 °C まで冷却すると CD スペクトルの形状は変化し、540 分で定常状態に至った。これはラセン二量体の CD スペクトルの形状と一致した。この溶液を再び 50 °C まで加熱して 200 分間放置しても CD スペクトルの経時変化は認められなかった。以上より、70 °C から冷却して得た 50 °C 溶液中の CD スペクトルと 45 °C から加熱して得た 50 °C 溶液中の CD スペクトルは一致しないことがわかった。このことは加熱・冷却過程で二つの異なる CD スペクトルが得られることを示しており、4 量体の構造変化において熱的ヒステリシスが発現したことになる。



一定速度温度変化条件での TH 発現について調べた。波長 320 nm における  $\Delta\epsilon$  値と温度変化の関係を調べた。0.25 K/min で 4 量体の *m*-ジフルオロベンゼン溶液 (0.5 mM) を 65 °C から 5 °C まで冷却し、再び 65 °C まで加熱した。65 °C から 40 °C まで一定の  $\Delta\epsilon$  -140 M<sup>-1</sup>cm<sup>-1</sup> 値を示し、ランダムコイルであった。40 °C 以下に冷却すると  $\Delta\epsilon$  値が増加し始め、5 °C で 490 M<sup>-1</sup>cm<sup>-1</sup> に至った。この溶液を 5 °C から 30 °C まで加熱すると、 $\Delta\epsilon$  値は一定値 490 M<sup>-1</sup>cm<sup>-1</sup> を保った。30 °C 以上で  $\Delta\epsilon$  値は減少し

始め、65 °C で  $\Delta\epsilon$ -140 M<sup>-1</sup>cm<sup>-1</sup> 値を示し、初期状態に戻った。このように、一定速度温度変化条件でヒステリシス曲線が得られた。



本研究で、非極性有機溶媒中で分子レベルの TH を示す分子を初めて見出した。この分子は外的温度の上昇・下降といった温度変化履歴を識別できるので、朝/夕あるいは春/夏の違いを認識して機能発現する物質システム構築への応用が考えられる。

2011 年度に合成したアミノメチレンオリゴマーに関する研究も進めた。アミノメチレンオリゴマーが酸・塩基によって二重ラセン/ランダムコイル間で構造変化すること、アミノメチレンオリゴマーが自己組織化して形成するゲルも酸・塩基の添加でゾルゲル転移することを示した。生体中での pH に応じて機能 on/off する物質への応用が考えられる。

#### 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 5 件)

- ① M. Shigeno, Y. Kushida, M. Yamaguchi, *Chemistry-A European Journal*, 査読有, 2013 年, accepted, DOI: 10.1002/chem.201204556.
- ② Wataru Ichinose, Masanori Shigeno, Masahiko Yamaguchi, Multiple States of Dimeric Aggregates Formed by (Amido-ethynyl-amido)helicene Tridomain Compound, *Chemistry-A European Journal*, 査読有, 18 巻, 2012 年, 12644-12654. DOI: 10.1002/chem.201201929
- ③ Nozomi Saito, Masanori Shigeno, Masahiko Yamaguchi, Two-Component Fibers/Gels and Vesicles Formed from Hetero-Double-Helices of Pseudoenantiomeric Ethynylhelicene Oligomers with Branched Side chains, *Chemistry-A European Journal*, 査読有, 18 巻, 2012 年, 8994-9004. DOI: 10.1002/chem.201200280

- ④ Masanori Shigeno, Masahiko Yamaguchi, Formation of Organic Gel-Liquid Systems using Diffusion-Controlled Gelation with a Helicene Derivative, *Chemical Communications*, 査読有, 48 巻, 2012 年, 6139-6141.

DOI: 10.1039/C2CC31977B.

- ⑤ Nozomi Saito, Ryo Terakawa, Masanori Shigeno, Ryo Amemiya, Masahiko Yamaguchi, Side Chain Effect on the Double Helix Formation of Ethynylhelicene Oligomers, *The Journal of Organic Chemistry*, 査読有, 76 巻, 2011 年, 4841-4858.

DOI: 10.1021/jo200658q.

[学会発表] (計 9 件)

- ① 野内 亮・重野 真徳・山田 直・谷本敬明・三苫 伸彦・谷垣 勝己・山口 雅彦; 電極表面修飾単分子層の構造変化に伴う電荷注入障壁の可逆的変調の機構; 日本物理学会第 68 回年次大会; 2013 年 3 月 26 日; 広島
- ② 野内 亮・重野 真徳・山田 直・谷垣勝己・山口 雅彦; 光学活性ヘリセンジチオールを用いた電荷注入障壁の可逆的スイッチング; 日本化学会第 93 春季年会; 2013 年 3 月 22 日; 滋賀
- ③ 重野 真徳・串田 陽・山口 雅彦; スルホンアミドヘリセンオリゴマーの二重ラセン/ランダムコイル構造変化における熱的ヒステリシス; 日本化学会第 93 春季年会; 2013 年 3 月 22 日; 滋賀
- ④ 重野 真徳・串田 陽・山口 雅彦; Molecular Thermal Hysteresis in the Helix-dimer/random-coil Structural Change of Sulfonamidohelicene Oligomers in Solution; IFOC-7; 2012 年 11 月 18 日; 東京
- ⑤ 重野 真徳・串田 陽・山口 雅彦; 光学活性スルホンアミドヘリセンオリゴマーの合成と二量体会合形成; 第 102 回有機合成シンポジウム 2012 年[秋]; 2012 年 11 月 8 日; 東京
- ⑥ 重野 真徳・山口 雅彦; 光学活性アミノヒドロキシメチルヘリセン誘導体を用いる二溶媒系ゲル形成; 日本化学会第 92 春季年会; 2012 年 3 月 26 日; 慶應義塾大学
- ⑦ 重野 真徳・串田 陽・佐藤 雅彦・山口 雅彦; 擬鏡像異性体アミノメチルヘリセンオリゴマーのヘテロ会合; 日本化学会第 92 春季年会; 2012 年 3 月 26 日; 慶應義塾大学
- ⑧ 重野 真徳; 第 26 回若手研究者の仙台セミナー; ラセン有機分子の合成・集合

体形成と機能; 2011年12月3日; 東北  
大学

- ⑨ Masanori Shigeno; Enantio-Controlled  
Reversible Switching of Charge  
Injection Barriers on Helicenedithiol  
Modified Electrodes; TATESHINA  
CONFERENCE ON ORGANIC  
CHEMISTRY 2011; 2011年11月12日;  
薬科フォーラム  
〔図書〕 (計0件)

〔産業財産権〕

- 出願状況 (計0件)

〔その他〕

ホームページ等

[http://www.pharm.tohoku.ac.jp/~sekkei/y  
akan-home.html](http://www.pharm.tohoku.ac.jp/~sekkei/y<br/>akan-home.html)

## 6. 研究組織

### (1) 研究代表者

重野 真徳 (SHIGENO MASANORI)

東北大学・大学院薬学研究科・助教

研究者番号: 30571921