

平成 27 年 5 月 13 日現在

機関番号：13101

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2012～2014

課題番号：24550043

研究課題名(和文) 超微細構造認識能を発現する人工レセプターを利用した分子間相互作用評価法の確立

研究課題名(英文) Evaluation of intermolecular interaction within artificial receptors showing highly shape-selective guest encapsulation

研究代表者

岩本 啓 (Iwamoto, Hajime)

新潟大学・自然科学系・准教授

研究者番号：80304393

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 4,300,000円

研究成果の概要(和文)：カリックスアレーンとポルフィリンをリンカーで結合した人工レセプターを合成した。温度可変NMR、紫外可視分光法を用いて、得られた人工レセプターと有機小分子との錯形成における会合定数、およびエントロピー、エンタルピーの熱力学パラメーターを得た。得られた熱力学パラメーターから、包接空間内に存在する水分子が、人工レセプターの基質特異性・選択性に大きな影響をおよぼすことが明らかとなった。人工レセプターと有機小分子との包接錯体を、NMRと我々が開発した化学シフト計算プログラムを用い、その構造を明らかにした。その結果、基質の微細構造認識能に重要な役割を果たしているCH-π相互作用の定量的な知見が得られた。

研究成果の概要(英文)：We synthesized artificial receptors which have a cavity formed from a calixarene and a metal porphyrin. We examined their guest binding behavior by means of variable-temperature proton NMR spectroscopy and UV-Vis spectroscopy. We have found that our synthetic receptors distinguish the slight structural differences in their guests due to stabilized H₂O molecules in their cavities. Their complex structures were determined by assistance of our developed chemical shift calculation program. CH-π interaction have played a major role in the complexation.

研究分野：有機化学

キーワード：分子認識 ポルフィリン人工レセプター 基質特異性 分子間相互作用

1. 研究開始当初の背景

生体内での反応において、分子認識は最も基本的かつ重要なプロセスである。例えば、酵素は特定の基質と配位結合、水素結合、CH- π 相互作用、van der Waals 相互作用などの分子認識により活性化部位で結合する。この過程における基質選択性は非常に高い。分子間相互作用の解明を目指し、これまでに数多くの人工レセプター分子が合成されている。しかし、酵素のシステムと同等の基質特異性・選択性を示す人工レセプターの報告例は少ない。そのため、特に弱い分子間相互作用である CH- π 相互作用、van der Waals 相互作用の実験に基づく系統的な評価は確立していない。このような背景のもと、申請者は生体機能の解明に向けた超分子複合系の構築を行ってきた。その中で、カリックスアレン-ポルフィリン複合分子システムにおいて、酵素と同等の特異的、かつ選択的な分子認識能が発現することを見いだした。

さらに弱い分子間相互作用を評価する上で問題となるのが、人工レセプターと基質との複合体の溶液中における構造情報が得られ難いことである。溶液中における構造解析には、NMR の結合定数の二面角依存性や、NOE を用いる解析が多用されてきた。しかしホストゲスト複合体のように溶液中において配座が複数混ざっている場合には、観測された NOE がどの配座に起因するものかを特定することは困難であり、距離情報を制限条件に用いた解析は、時として重要な配座を見逃す心配のあることが繰り返し警告されてきている。この問題の解決法として、申請者は化学シフトを用いて立体配座を解析する手法を開発してきた。この方法はフレキシブルな化合物の配座解析や超分子化合物の溶液中の構造解析に有効であることを示してきた。

そこでこの構造解析法を、微細構造を認識するカリックスアレン-ポルフィリン複合分子システムと基質との複合体の構造解析に利用し、弱い分子間相互作用の評価を計画した。

2. 研究の目的

微細構造を認識し、高い基質特異性・選択性を示すカリックスアレン-ポルフィリン複合分子システムと、申請者の開発した化学シフト計算プログラムに基づく構造解析法を組み合わせ、弱い分子間相互作用の詳細評価を行う。また簡便に、そして専門的知識が無くても化学シフト計算プログラムを使えるように、プログラムのグラフィカルユーザーインターフェース化を行う。

3. 研究の方法

(1) 微細構造認識能を示す人工レセプター分子の合成：弱い分子間相互作用を詳細に評価していくためには、数多くの高い基質特異性・選択性を示すレセプター分子を用意し、

包接錯体の形成を試みる必要がある。申請者のこれまでの研究から、できるだけ硬い構造(モジュール)を硬いリンカーで繋いで包接空間を構築する、基質の出入り口をできるだけ小さくし、基質がかろうじて通れるサイズにする、ことが高い基質特異性、選択性発現に必須であることが明らかとなっている。また弱い相互作用を評価するには、拮抗する溶媒分子の包接を阻害する構造体を構築する必要がある。そこで、カリックスアレン、ポルフィリンなどのモジュールを硬いリンカーで結合した人工レセプターを種々合成し、高い基質特異性・選択性を発現するかどうかをスクリーニングしていく。

(2) 包接錯体の構造解析と相互作用評価：合成した人工レセプターと基質との包接錯体の構造解析を行う。レセプターと軸配位性基質との包接錯体は、方向性のある強い配位結合により、包接構造の特定が容易に行える。そこでまずレセプターと軸配位性基質との包接錯体の構造解析を行い、包接構造で働く弱い相互作用(CH- π 相互作用、van der Waals 相互作用)の評価を行う。相互作用の評価は、温度可変 NMR、紫外可視分光法を用いて、錯形成における会合定数、およびエントロピー、エンタルピーの熱力学パラメーターを得、これらの値を比較して行う。

次に弱い相互作用だけで包接される包接錯体の構造解析を行う。弱い相互作用だけでレセプターの空孔内に包接されており、空孔内での位置の特定、構造解析が難しい。化学シフト計算プログラムの支援のもと、包接構造の解析をおこす。得られた解析結果を基に、ゲスト分子と人工レセプターの空孔内で働く弱い相互作用を評価する。

(3) 化学シフト計算プログラムの開発：コマンドラインユーザーインターフェース(CUI)で開発済の化学シフト計算プログラムのグラフィカルユーザーインターフェース(GUI)化を行う(図5)。Windows、Mac、Linux のいずれでも動かすことができるように、プラットフォームに依存しない JAVA 言語で開発する。

4. 研究成果

本研究では、微細構造を認識し、高い基質特異性・選択性を示すカリックスアレン-ポルフィリン複合分子システムと、申請者の開発した化学シフト計算プログラムに基づく構造解析法を組み合わせ、弱い分子間相互作用の評価を行った。本研究において得られた成果は以下の通りである。

(1) 微細構造認識能を示す人工レセプター分子の合成を行った。カリックス[4]アレン、およびカリックス[5]アレンのジアミン体を3種類合成した。次に硬いリンカーとなる置換芳香族部位を有するポルフィリンを4種類合成した。最後に、カリックスアレンジアミン体とポルフィリン誘導体の両者をアミド化することで、人工レセプターを新たに

4 種類合成した。

(2) 得られた人工レセプター分子の基質特異性・選択性を、軸配位性基質を用い、NMR、紫外-可視分光分析により解析した。その結果、2 種類の基質特異的・選択的人工レセプターを見出した。また包接空間内に存在する水分子の安定性が、基質特異性・選択性に大きな影響をおよぼすことが明らかとなった。

(3) 微細構造認識能を示す人工レセプター分子と軸配位性基質との包接錯体の構造解析、およびレセプターと基質間に働く相互作用の評価を行った。まず人工レセプターと基質との包接錯体を、NMR と、我々が開発した化学シフト計算プログラムを用いて、その構造を明らかにした。次に温度可変 NMR、紫外可視分光法を用いて、錯形成における会合定数、およびエントロピー、エンタルピーの熱力学パラメーターを得た。得られた熱力学パラメーターから、包接構造で働く弱い相互作用(CH- 相互作用、van der Waals 相互作用)の評価を行った。微細構造認識能に重要な役割を果たしている CH- 相互作用の定量的な知見が得られた。

(4) 弱い相互作用だけで包接される包接錯体の構造解析を行った。弱い相互作用だけで空孔内に包接される小分子は、空孔内での位置の特定、構造解析が難しい。そこで我々が開発した化学シフト計算プログラムの支援のもと、包接構造の解析を行った。得られた解析結果を基に、ゲスト分子と人工レセプターの空孔内で働く弱い相互作用を評価した。同様に新しく合成した人工レセプター分子を用いて、包接錯体の構造解析、そこで働く弱い相互作用の評価を行った。

(5) 化学シフト計算プログラムの改良を行った。コマンドラインユーザーインターフェース (CUI) で開発済の化学シフト計算プログラムのグラフィカルユーザーインターフェース (GUI) 化を行った。開発には、Windows、Mac、Linux のいずれでも動かすことができるように、プラットフォームに依存しない JAVA 言語を用いた。入力配座情報に汎用性を持たせるため、Gaussian 出力ファイル、Chem3D 出力ファイルなど、普及している配座計算プログラムの出力ファイルを入力はいざ情報として読み込むことを可能にした。また複数の配座情報からボルツマン分布に基づく化学シフトの予測値を計算するルーチンを実装した。

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 14 件)

Metal-Free, One-Pot, Sequential Protocol for Transforming α,β -Epoxy Ketones to β -Hydroxy Ketones and α -Methylene Ketones. (Eietsu

Hasegawa, Saki Arai, Eiji Tayama and Hajime Iwamoto, *Journal of Organic Chemistry*, **2015**, 査読有, 80, 1593-1600.)

A photo-reagent system of benzimidazoline and Ru(bpy)(3)Cl₂ to promote hexenyl radical cyclization and Dowd-Beckwith ringexpansion of α -halomethyl-substituted benzocyclic 1-alkanones. (Eietsu Hasegawa, Minami Tateyama, Tsuneaki Hoshi, Taku Ohta, Eiji Tayama, Hajime Iwamoto, Shin-ya Takizawa and S. Murata, *Tetrahedron*, **2014**, 査読有, 70, 2776-2783.)

Copper(II)-acid catalyzed cyclopropanation of 1,3-dienamides by electrophilic activation of α -aryl diazoesters. (Eiji Tayama, Kouki Horikawa, Hajime Iwamoto and Eietsu Hasegawa, *Tetrahedron Letters*, **2014**, 査読有, 55, 3041-3044.) Double axial chirality promoted asymmetric 2,3 Stevens rearrangement of N-cinnamyl L-alanine amide-derived ammonium ylides. (Eiji Tayama, Noriko Naganuma, Hajime Iwamoto and Eietsu Hasegawa, *Chemical Communications*, **2014**, 査読有, 50, 6860-6862.)

AN EFFECTIVE PROCEDURE TO PROMOTE Copper(II)-salt-promoted oxidative ring-opening reactions of bicyclic cyclopropanol derivatives via radical pathways. (Eietsu Hasegawa, Minami Tateyama, R. Nagumo, Eiji Tayama and Hajime Iwamoto, *Beilstein Journal of Organic Chemistry*, **2013**, 査読有, 9, 1397-1406.)

Carbon-carbon bond formation via benzoyl umpolung attained by photoinduced electron-transfer with benzimidazolines. (Tomohito Igarashi, Eiji Tayama, Hajime Iwamoto and Eietsu Hasegawa, *Tetrahedron Letters*, **2013**, 査読有, 54, 6874-6877.)

Selective Synthesis of 2 - and 3 Catenane Tuned by Ring Size and Concentration. (Hajime Iwamoto, Wataru Takizawa, Koji Itoh, Tatsuya Hagiwara, Eiji Tayama, Eietsu Hasegawa and Takeharu Haino, *Journal of Organic Chemistry*, **2013**, 査読有, 78, 5205-5217.)

1,4-Elimination/Bronsted acid catalyzed aza-Ferrier reaction sequence as an entry to

beta-amino-beta,gamma-unsaturated aldehydes. (Eiji Tayama, Kouki Horikawa, Hajime Iwamoto and Eietsu Hasegawa, *Tetrahedron*, **2013**, 査読有, 69, 2745-2752.)

A UNIQUE AND SIMPLE PREPARATIVE METHOD FOR alpha-ARYLPIPECOLINIC ACID ESTERS VIA BASE-INDUCED SOMMELET-HAUSER REARRANGEMENT. (Eiji Tayama, Ryota Sato, M. Ito, Hajime Iwamoto and Eietsu Hasegawa, *Heterocycles*, **2013**, 査読有, 87, 381-388.)

AZA-PRINS CYCLIZATION REACTIONS EMPLOYING A COMBINATION OF FERRIC CHLORIDE AND AN IMIDAZOLIUM SALT IN BENZOTRIFLUORIDE. (C. Osawa, Minami Tateyama, K. Miura, Eiji Tayama, Hajime Iwamoto and Eietsu Hasegawa, *Heterocycles*, **2012**, 査読有, 86, 1211-1226.)

Asymmetric alpha-2-tosylethenylation of N,N-dialkyl-L-amino acid esters via the formation of non-racemic ammonium enolates. (Eiji Tayama, Tomohito Igarashi, Hajime Iwamoto and Eietsu Hasegawa, *Organic & Biomolecular Chemistry*, **2012**, 査読有, 10, 339-345.)

Copper(II)-acid co-catalyzed A formal method for the de-N,N-dialkylation of Sommelet-Hauser rearrangement products. (Eiji Tayama, Ryota Sato, Keisuke Takedachi, Hajime Iwamoto and Eietsu Hasegawa, *Tetrahedron*, **2012**, 査読有, 68, 4710-4718.)

intermolecular substitution of electron-rich aromatics with diazoesters. (Eiji Tayama, Moe Ishikawa, Hajime Iwamoto and Eietsu Hasegawa, *Tetrahedron Letters*, **2012**, 査読有, 53, 5159-5161.)

1,2-Dimethoxy-4,5-dimethylene: a new protecting group for acyclic amino acid derivatives prepared by Stevens rearrangement. (Eiji Tayama, Keisuke Takedachi, Hajime Iwamoto and Eietsu Hasegawa, *Tetrahedron Lett.*, **2012**, 査読有, 53, 1373-1375.)

[学会発表](計15件)

佐藤優香, 岩本啓, キラルジアミン認識能を有する[3]ロタキサンの合成と分光学的解析, 第68回有機合成化学協会関東支部シンポジウム(新潟シンポジウム), 2014/11/29-30, 新潟市.

安部宙明, 岩本啓, [2]カテナンの回転運動に及ぼす環状分子のサイズと置換基の影響, 第68回有機合成化学協会関東支部シンポジウム(新潟シンポジウム), 2014/11/29-30, 新潟市.

佐藤優香, 岩本啓, キラルジアミン検出機能を有する[3]ロタキサンの合成と会合挙動の分光学的解析, 第12回ホスト・ゲスト化学シンポジウム, 2014/5/31-6/1, 目黒区.

駒形大樹, 岩本啓, 両端に異なるストップパーを有する非対称[2]ロタキサンの合成とシャトリング挙動, 第12回ホスト・ゲスト化学シンポジウム, 2014/5/31-6/1, 目黒区.

駒形大樹, 岩本啓, [2]ロタキサンのクラウンエーテル-アンモニウムカチオン相互作用におよぼすストップパーの影響, 第7回有機 π 電子系シンポジウム, 2013/12/13-14, 高崎市.

田中悠平, 岩本啓, 蛍光発色団BODIPY、ピレンを導入した[2]ロタキサンの合成と分光学的性質の解析, 第7回有機 π 電子系シンポジウム, 2013/12/13-14, 高崎市.

片桐航, 岩本啓, オレフィンメタセシス反応を用いた[2]カテナンから直鎖状[5]カテナンの合成, 第7回有機 π 電子系シンポジウム, 2013/12/13-14, 高崎市.

安部宙明, 萩原達也, 岩本啓, [2]カテナンにおける環状アンモニウム分子の環サイズがクラウンエーテルの回転運動におよぼす影響, 第7回有機 π 電子系シンポジウム, 2013/12/13-14, 高崎市.

佐藤優香, 岩本啓, 環状分子にカルボキシル基を有する[3]ロタキサンの合成とキラルアミンとの会合挙動の分光学的解析, 第7回有機 π 電子系シンポジウム, 2013/12/13-14, 高崎市.

坂口俊輔, 岩本啓, カリックス[4]アレーンを架橋した亜鉛ポルフィリンカプセル分子の特異な分子認識能とその包接挙動, 第7回有機 π 電子系シンポジウム, 2013/12/13-14, 高崎市.

田中悠平, 岩本啓, Pyrene と BODIPY を有する[2]ロタキサンの合成と分光学的解析, 第24回基礎有機化学討論会, 2013/9/5-7, 東京.

坂口俊輔, 的場宏樹, 岩本啓, カリックス[4]アレーンを架橋した亜鉛ポルフィリンカプセル分子の特異な分子認識能とその包接挙動の解明, 第10回ホスト・ゲスト化学シンポジウム, 2013/5/25-26, 和歌山市.

駒形大樹, 岩本啓, クロスオレフィンメタセシスを用いた非対称[2]ロタキサンの合成, 第65回有機合成化学協会関東支部シンポジウム(新潟シンポジウム), 2013/5/18, 新津市.

滝沢涉, 岩本啓, エグリントンカップリングおよびフイスゲン環化反応を用いた[n]カテナン合成: カテナン構成環数の濃度依存性, 第64回有機合成化学協会関東支部シンポジウム(新潟(長岡)シンポジウム), 2012/12/1-2, 長岡市.

田中悠平, 岩本啓, 蛍光発色団BODIPY、ピレンを導入した[2]ロタキサンの合成と分光学的解析, 第64回有機合成化学協会関東支部シンポジウム(新潟(長岡)シンポジウム), 2012/12/1-2, 長岡市.

6. 研究組織

(1) 研究代表者

岩本 啓 (IWAMOTO HAJIME)

新潟大学・自然科学系・准教授

研究者番号: 80304393