

# 競争的自己触媒化学反応系の開発と分子論理システム構築への展開

所属： 東北大学 薬学研究科

助成対象者： 齋藤 望

共同研究者： 山口 雅彦

## 概要

生物の自己触媒反応および正負のフィードバック機構にみられるように、複数の現象が競合して起こる境界領域ではゆらぎや増殖などの複合現象が起こり、系全体に大きい変化を与える。本研究は、ヘリセンオリゴマーを用いて自己触媒による増幅作用を含む競争化学反応の実験系を構築して性質を理解し、動的物質機能を開発することを目的としている。本研究期間には、オキシメチレンヘリセンオリゴマー鏡像異性体の混合物に機械的刺激を与えるとヘテロ二重ラセン形成を経て自己組織化を行うこと、この過程でキラル対称性の破れを示すことを見出した。自己触媒反応により不斉存在比のわずかなゆらぎが増幅されたと考えられる。化合物のラセミ化を伴わずにキラル対称性の破れを示した希少な例である。

## abstract

As exemplified by self-catalysis and positive/negative feedback in biological systems, complex phenomena such as fluctuation and amplification happen in the interdisciplinary field in which miscellaneous reactions are competing. Those phenomena give significant effect on the entire system. The aim of this study is to construct experimental systems and investigate competing reactions involving amplification phenomenon resulted from self-catalysis by

using helicene oligomers, and dynamic properties of which would also be developed. In this study, a racemic mixture of oxymethylene helicene oligomers was taken as the target. Mechanical stimuli induced self-assembly of the oligomers via the formation of hetero-double helices. Chiral symmetry breaking occurred in this process. It is considered that a slight fluctuation in the abundance ratio of the enantiomeric hetero-double helices was amplified by self-catalysis. We demonstrated one of rare examples of chiral symmetry breaking which was not accompanied by racemization of compounds.

## 研究内容

### 【背景と目的】

複数の現象が競い合って起こる境界領域は、自然界において重要である。このような境界ではゆらぎあるいは増殖といった特徴的な複合現象が起こり、系全体に大きな変化を与える。生物はこのような競争的な化学反応系を利用して環境変化に対して迅速で鋭敏な応答機能あるいは自己維持機能を発現していると考えられる。例えば、消化酵素ペプシンは食物が胃に入ってくると急激に増加する。これはペプシノゲンという前駆体の分解によって生じたペプシンがこの分解反応の触媒になる機構を含む。また、細胞応答においては自己リン酸化が利用される。これはリン酸化酵素が自分自身をリン酸化して酵素活性を飛躍的に向上する化学反応系である。これらは自己触媒反応と呼ばれ、生成物が化学反応の触媒となるので飛躍的な増殖が起こる。いずれも通常は機能しないが、環境変化に応じて急激に機能発現する。すなわち、正および負のフィードバック機構の競争的な化学反応系である。このような化学反応系は化学物質による情報処理系とみることができ、自在に設計・利用できれば、従来の物質応答では行えない生物のような柔軟で迅速な物質応答が可能となる。しかし、現状では自己触媒反応の実験系を構築できないので、数学的モデルの検討がなされているのにとどまっている。本研究は、増幅作用を有する自己触媒を含む競争化学反応の実験系を構築して「キラル対称性の破れ」「しきい値」「Time warp」「物質時間・記憶効果」など通常の化学反応では起こらないとされている化学現象の性質を理解し、増殖過程を含む動的物質機能を開発することを目的とする。本期間には特に、「キラル対称性の破れ」について研究を進めた。

## 【研究内容と結果】

申請者の研究室では、ベンゼン環が四つ縮環したテトラヘリセン（以下ヘリセンと称す）を連結したオリゴマーの合成と機能の研究を進めている．このヘリセンはメチル基の立体反発によってねじれた $\pi$ 面を有し，*(P)*-体と*(M)*-体の鏡像異性体が存在する．先に，ヘリセンをスルホンアミドで連結したオリゴマー *(M)*-**1**（図 1）が二重ラセンとランダムコイル間で加熱冷却によって可逆的に構造変化することが見出された．ここで二重ラセン形成が自己触媒反応であること，すなわち二重ラセン化合物がランダムコイルを二重ラセンに変換する触媒となることが示された．<sup>1)</sup> また，リンカー部の構造が異なるアミノメチレンヘリセンオリゴマー<sup>2)</sup> **2**（図 1）について，互いに鏡像異性体の関係にある *(P)*-**2** と *(M)*-**2** を混合すると，ヘテロ二重ラセン形成を経た自己組織化において自己触媒的に片方の不斉が増幅されることによりキラル対称性の破れが生じることを見出した．<sup>3)</sup>

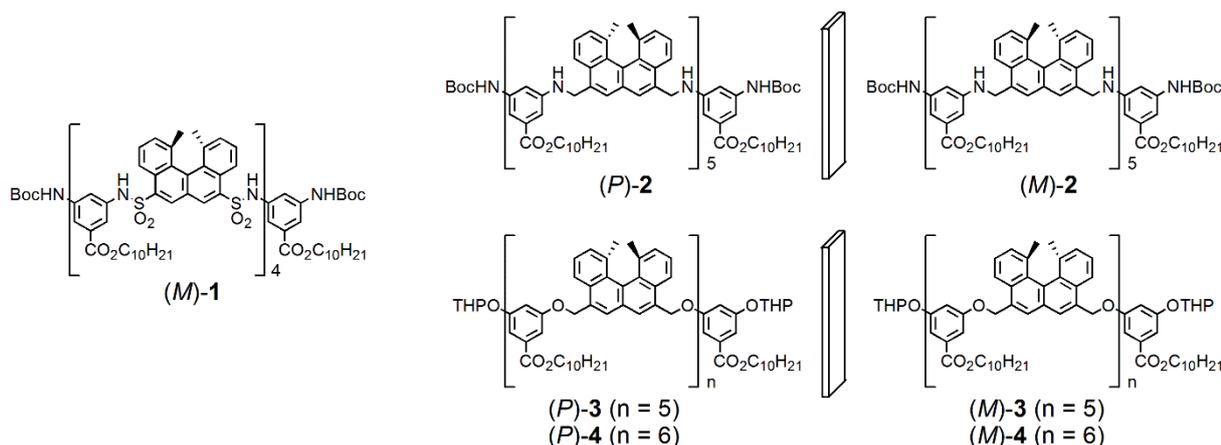


図 1 エチニルヘリセンオリゴマー

今回，オキシメチレンヘリセンオリゴマー<sup>4)</sup> 五量体 **3** および六量体 **4**（図 1）を取り上げた．*(P)*-**3** と *(M)*-**4** は鏡像ヘリセンから構成されるが，ヘリセン数が異なるため完全な鏡像ではなく，擬鏡像の関係にある．*(P)*-**3**/*(M)*-**4** の 1:1 混合物を溶液中で加熱したのち 5 °C で静置すると，ヘテロ二重ラセンを形成するとともに固体表面で自己組織化体を形成して繊維膜を与えることが示されていた．<sup>4)</sup> これに対し，*(P)*-**3**/*(M)*-**4** の 1:1 混合物を溶液中で加熱したのち 25 °C で長時間静置したが，自己組織化は起こらなかった．ヘテロ二重ラセン形成時に特徴的な円二色性 (CD) スペクトルにおける強度の増加および紫外可視吸収 (UV-Vis) スペクトルにおける最大吸収波長の長波長シフトを示さなかったことから，*(P)*-**3** および *(M)*-**4** はヘテロ二重ラセンを形成せずランダムコイル状態にあることが

わかった．一方で，攪拌子を用いて機械的に攪拌すると溶液が白濁し，CD 強度が増大した．原子間力顕微鏡 (AFM) を用いた観察から，繊維束が観察された．これらのことから，(P)-3 および (M)-4 は溶液中で機械的攪拌によってランダムコイルからヘテロ二重ラセンへと構造変化し，さらに自己組織化体を形成することがわかる．攪拌によって溶液の CD 強度は変化し，攪拌を止めると CD 値の変化も止まった．攪拌子と容器との間に生じる局所的で一時的な摩擦熱によって，ランダムコイルからヘテロ二重ラセンに構造変化するエネルギー障壁を越えと考えられる (図 2) ．従って，刺激を停止すると熱がなくなるため反応が停止する．超音波照射によっても，同様の結果が得られた．

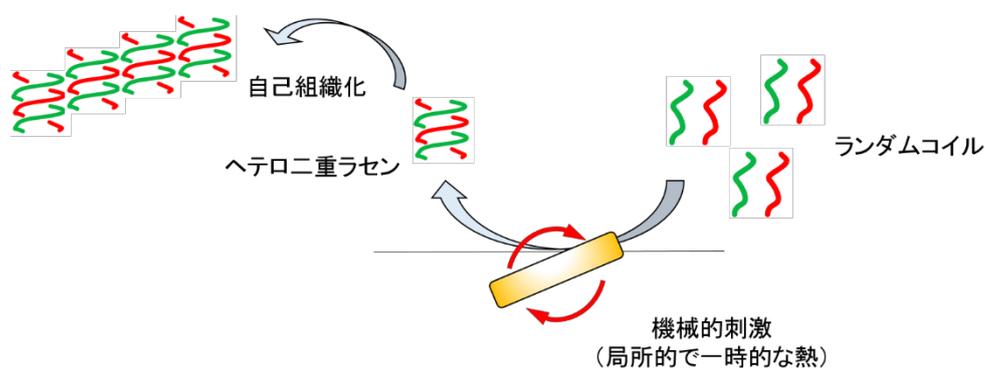


図 2 機械的刺激とランダムコイルからヘテロ二重ラセンへの構造変化

つづいて，同じ数のヘリセンを含む鏡像異性体の関係にあるオリゴマー (P)-4 と (M)-4 を 1:1 で混合し，ヘテロ二重ラセン形成と自己組織化およびキラル対称性の破れを調べた．(P)-4/(M)-4 混合物を攪拌せず静置した場合には白色の凝集体が生じたが，CD 強度は増加せず，UV-Vis 吸収の長波長シフトも観察されなかった．よって，ヘテロ二重ラセン形成は起こっておらずランダムコイルが凝集したと考えられる．また，対称性の破れが生じていないことがわかる．一方で (P)-4/(M)-4 混合物を攪拌した場合には，CD 強度の著しい増加および UV-Vis 吸収の長波長シフトが起こった．また，AFM 観察より繊維および繊維束の形成が確認できた．攪拌によってヘテロ二重ラセン形成および自己組織化が起こったことがわかる．ここで，(P)-4 と (M)-4 は鏡像異性体なので，これらがヘテロ二重ラセンを形成した場合には二種類のラセン不斉 (右巻きと左巻き) のヘテロ二重ラセンが同比率で存在するはずであり，CD 強度はゼロとなるはずである．CD 強度が著しく増加したことは片方のヘテロ二重ラセンが大過剰量形成されたことを意味しており，キラル対称性の破れが生じたことがわかる．攪拌の回転方向以外の条件が同一である場合，攪拌方向に関係なく

CD スペクトルは同じ符号を示したので、一定のラセン不斉を有するヘテロ二重ラセンが形成されたことになる。(P)-4 と (M)-4 の混合比を変えるとラセン不斉は変化し、1:1 付近で反転した。ラセン不斉は混合比が大きい方に支配されると考えているが、混合比とラセン不斉の詳細については現在検討中である。(P)-2/(M)-2 混合物を用いた時と同様に、わずかに余剰に存在するヘテロ二重ラセンおよびその自己組織化体によって自己触媒的に片方のラセン不斉が増幅され、キラル対称性の破れが生じたと考えている (図 3)。

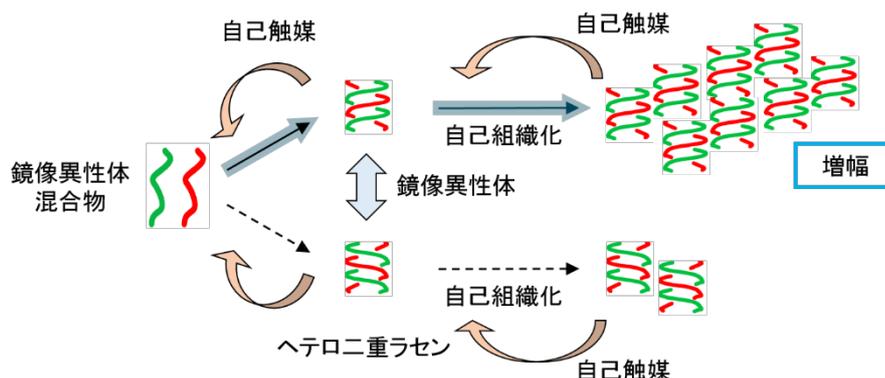


図 3 ヘテロ二重ラセン形成および自己組織化における自己触媒とキラル対称性の破れ

#### 【今後】

オキシメチレンヘリセンオリゴマーを用いたキラル対称性の破れについて、混合比 1:1 付近において増幅されるラセン不斉決定の確率と要因について詳細を検討する。また、アミノ酸などキラル小分子がラセン不斉反転に与える影響を検討する。加えて、「しきい値」「Time warp」「物質時間・記憶効果」など、自己触媒による増幅作用を含む競争化学反応についても実験系を構築して性質を調べるとともに、数学など他分野の研究者と共同研究を行い、非平衡現象を取り扱う理論的方法論を開発する。

#### 引用文献

- 1) (a) M. Shigeno, Y. Kushida, M. Yamaguchi, *Chem. Eur. J.* **2013**, *19*, 10226. (b) M. Shigeno, Y. Kushida, M. Yamaguchi, *Chem. Commun.* **2015**, *51*, 4040.
- 2) M. Shigeno, Y. Kushida, M. Yamaguchi, *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 7972.
- 3) Y. Kushida, T. Sawato, M. Shigeno, N. Saito, M. Yamaguchi, *Chem. Eur. J.* **2017**, *23*, 327.
- 4) M. Shigeno, T. Sawato, M. Yamaguchi, *Chem. Eur. J.* **2015**, *21*, 17676.

本助成に関わる成果物

[論文発表]

1) Tsukasa Sawato, Nozomi Saito, Masanori Shigeno, Masahiko Yamaguchi

“Mechanical Stirring Induces Heteroaggregate Formation and Self-assembly of Pseudoenantiomeric Oxymethylene Helicene Oligomers in Solution”  
*ChemistrySelect*, **2017**, 2, 2205–2211.

[口頭発表]

1) ○澤藤 司, 齋藤 望, 重野 真徳, 山口 雅彦

“オキシメチレンヘリセンオリゴマーの合成と擬鏡像異性体混合物による機械的刺激応答自己組織化” 第 111 回 有機合成シンポジウム, 岡山大学津島キャンパス (岡山県岡山市), 2017 年 6 月 9 日

2) ○澤藤 司, 齋藤 望, 山口 雅彦

“機械的刺激による擬鏡像異性体オキシメチレンヘリセンオリゴマーの構造変化と自己組織化体形成” 日本薬学会第 137 年会, 東北大学川内キャンパス (宮城県仙台市), 2017 年 3 月 27 日

3) ○澤藤 司, 齋藤 望, 山口 雅彦

“ラセミ体オキシメチレンヘリセンオリゴマーの機械的刺激応答凝集におけるキララ対称性の破れ” 日本化学会第 97 春季年会, 慶応義塾大学日吉キャンパス (神奈川県日吉市), 2017 年 3 月 18 日

[ポスター発表]

1) 串田 陽, ○澤藤 司, 重野 真徳, 齋藤 望, 山口 雅彦

“ラセミ体アミノメチレンヘリセンオリゴマーの自己触媒反応によるキララ対称性の破れ” 第 10 回有機触媒シンポジウム, 東北大学大学院理学研究科大講義室 (宮城県仙台市), 2017 年 11 月 30 日

[その他]

該当なし