

特徴的な異性化機構を示す光分子スイッチの開発に成功

～酸素原子を他の元素に置換することにより望む性質が引き出される～

ポイント

- ・複数の化学結合が同時に回転する光分子スイッチの開発に成功。
- ・アミドの酸素原子を他のカルコゲン元素に置き換える戦略を採用。
- ・熱的条件と光照射条件それぞれで異なる異性化が進行することを解明。

概要

北海道大学大学院薬学研究院及び国際連携研究教育局バイオサーフィス創薬グローバルステーション（以下、GI-CoRE GSD）の市川 聡教授、勝山 彬助教、同大学大学院先端生命科学研究院の門出健次教授、谷口 透准教授、同大学創成研究機構化学反応創成研究拠点（WPI-ICReDD）及び同大学大学院理学研究院の前田 理教授、原淵 祐特任准教授らの研究グループは、光照射によって炭素-炭素結合と炭素-窒素結合の両方が同時に回転するという、独特の異性化機構を示すチオアミド分子の創生に成功しました。

光分子スイッチは、光の照射により特定の化学結合が異性化^{*1}し、その性質が変化する分子群で、調光レンズのような機能性分子や薬効の制御など、様々な分野での応用が期待されています。人工の光分子スイッチは、一つの化学結合が異性化するものがほとんどですが、生物の視覚を司る光受容体であるロドプシン中では、光刺激により複数の化学結合が同時に回転するという特徴的な異性化機構の存在が知られています。このような光分子スイッチは、剛直な炭素骨格から構築された数例の骨格を持つものの報告にとどまり、構造改変による応用が困難でした。

本研究では、ベンゼン環の2箇所のオルト位に置換基を有するベンズアミドに着目しました。ベンズアミド構造は、合成に用いるアミンと安息香酸の構造を変更することで、容易に構造を改変できます。この分子は炭素-炭素結合と炭素-窒素結合という二つの回転障壁が比較的高い結合を有しますが、このうち炭素-窒素結合の回転障壁は室温での回転を抑制するには不十分であるうえ、比較的長波長の紫外線や可視光での異性化が起こらないため、光分子スイッチへそのまま応用することは困難です。そこで、アミド結合の酸素原子を硫黄原子やセレン原子に置き換える「カルコゲン元素^{*2}置換」戦略により、この炭素-窒素結合の回転を抑制し、光感受性を付与することに成功しました。そして、このチオアミドに対して導入した二つの異なるオルト位置置換基をトレーサーとして、光照射下において炭素-炭素結合と炭素-窒素結合の両方が同時に回転することを証明しました。また、このチオアミド分子は、熱的条件では炭素-窒素結合のみが回転するため、光照射下と加熱条件で、異なる異性化モードを示すことが分かりました。本研究では、光照射下で炭素-炭素結合と炭素-窒素結合の両方が同時に回転する反応機構を量子化学計算^{*3}に基づいて解析し、励起状態からの無輻射失活^{*4}によりこの回転が起こることを明らかにしました。本研究で開発されたチオアミド分子は、13重原子で構築されたコンパクトな構造を特徴としており、今後様々な分野での応用が期待されます。

なお、本研究成果は、2024年2月28日（水）公開の *Nature Chemistry* 誌に掲載されました。

【背景】

熱や光といった外部刺激によって構造と各種性質が変化する分子スイッチのうち、光に応答して構造が変化する光分子スイッチは、分子の構造を高い時空間制御下で変化させることができるため、機能的分子や薬の効果を制御する目的で利用されています。既存の光分子スイッチはアゾベンゼン (図 1a) に代表されるように、一つの化学結合が異性化するものがほとんどでした。一方、生物の視覚を司る光受容体のロドプシンは、光に応答するレチナール分子を用いて光を受容します。ここでは、光刺激によりレチナール分子の複数の化学結合が同時に回転するという特徴的な異性化機構の存在が知られていました (図 1b)。このような光分子スイッチの合成が試みられてきたものの、従来報告されたものは剛直な炭素骨格から構築された数例の骨格を持つものにとどまっており、構造改変による応用が困難でした。

【研究手法】

本研究では、光による協奏的な結合回転を、窒素原子を含む一連の化学結合で実現することを目指しました。窒素原子を含む化合物は炭素-窒素結合の形成が容易であることから、構造修飾や骨格の変換を簡便に行うことができます。特に、ベンゼン環の 2 箇所のオルト位に置換基を有するベンズアミドに着目し、室温では容易に異性化してしまう炭素-窒素結合の回転障壁を上昇させつつ、光に対する感受性を付与する目的で、アミド結合の酸素原子を他のカルコゲン元素に置換する「カルコゲン元素置換」を行い、その熱的安定性と光照射下での異性化機構の解析を行いました (図 2)。

【研究成果】

まず、ベンゼン環の 2 箇所のオルト位に置換基を有するベンズアミドの熱的な結合回転が、カルコゲン元素置換により抑制されるかを NMR と HPLC を用いて調べました。その結果、酸素原子を硫黄原子、セレン原子とより高周期の元素に置換していくほど、ベンズアミドの炭素-窒素結合と炭素-炭素結合の回転障壁が上昇することが分かりました。また、硫黄原子が導入されたチオアミドやセレン原子が導入されたセレノアミドは、光照射により異性化することが分かったため、オルト位の二つの置換基が異なるベンズチオアミドを用いて、光照射下での異性化が炭素-炭素結合と炭素-窒素結合の同時回転によるものかを調べました。このベンズチオアミドの四つの異性体の立体化学を、VCD スペクトル^{*5}を用いて決定した後、一つの異性体 *E*-(*R*)-1-*S* からの異性化を調査しました。波長 390 nm の LED 光を照射すると、炭素-炭素結合と炭素-窒素結合が同時に回転した生成物である *Z*-(*S*)-1-*S* が選択的に生成されました。加熱条件での熱的な異性化ではこれとは対照的に、炭素-窒素結合のみが回転した *Z*-(*R*)-1-*S* が生成されたことから、このチオアミド分子は熱と光で異なる異性体を生成する特徴を有していることが分かりました (図 2)。波長 365 nm の光照射下での量子収率^{*6}の測定結果から、炭素-炭素結合と炭素-窒素結合の同時回転が他の回転と比べて選択的に進行することが分かりました。この異性化について、量子化学計算に基づく人工力誘起反応法 (AFIR 法)^{*7}を用いて反応機構を調べたところ、 S_1 励起状態において、チオアミドのチオカルボニル部分が回転し、チオカルボニル基とベンゼン環がほぼ同一平面となる構造に S_1 状態と S_0 状態の円錐交差^{*8}が存在することが分かりました。また、この円錐交差を通じた S_1 状態から S_0 状態への無輻射失活により、実験的に観測された炭素-炭素結合と炭素-窒素結合の同時回転が選択的に進行することが明らかとなりました。

【今後への期待】

本研究で開発されたチオアミド分子スイッチは、ベンズチオアミドの二箇所のオルト位に置換基を持つのみというコンパクトな構造を特徴とし、対応する合成前駆体であるカルボン酸とアミンの構造を変

更することで、様々な分子の中にこのチオアミド分子スイッチを組み込むことができます。光により、二つの結合が同時に回転することや、熱では炭素-窒素結合のみが回転するというこの分子の特徴を活用することで、今後様々な分野での応用が期待されます。

論文情報

論文名 Photoinduced Dual Bond Rotation of a Nitrogen-containing System Realized by Chalcogen Substitution (カルコゲン置換により実現した窒素を含む系での光誘起二重結合回転)
著者名 永見正太郎^{1,2}、家口凛太郎^{1,2}、赤羽泰知^{1,2}、原渕 祐^{3,4}、谷口 透⁵、門出健次⁵、前田 理^{3,4}、市川 聡^{1,2,6}、勝山 彬^{1,2,6} (1北海道大学大学院生命科学院、2北海道大学大学院薬学研究院、3北海道大学創成研究機構化学反応創成研究拠点 (WPI-ICReDD)、4北海道大学大学院理学研究院、5北海道大学大学院先端生命科学研究院、6GI-Core GSD)
雑誌名 *Nature Chemistry* (英国の化学論文雑誌)
DOI 10.1038/s41557-024-01461-9
公表日 2024年2月28日(水)(オンライン公開)

お問い合わせ先

北海道大学大学院薬学研究院 教授 市川 聡 (いちかわさとし)

T E L 011-706-3228 F A X 011-706-4980 メール ichikawa@pharm.hokudai.ac.jp

U R L <https://www.pharm.hokudai.ac.jp/gouseiyaku/>

北海道大学大学院薬学研究院 助教 勝山 彬 (かつやまあきら)

T E L 011-706-3763 F A X 011-706-4980 メール katsuyama@pharm.hokudai.ac.jp

U R L <https://www.pharm.hokudai.ac.jp/gouseiyaku/>

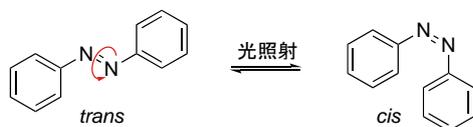
配信元

北海道大学社会共創部広報課 (〒060-0808 札幌市北区北8条西5丁目)

T E L 011-706-2610 F A X 011-706-2092 メール jp-press@general.hokudai.ac.jp

【参考図】

a. アゾベンゼンの光異性化



b. 光受容体ロドプシン中での光異性化

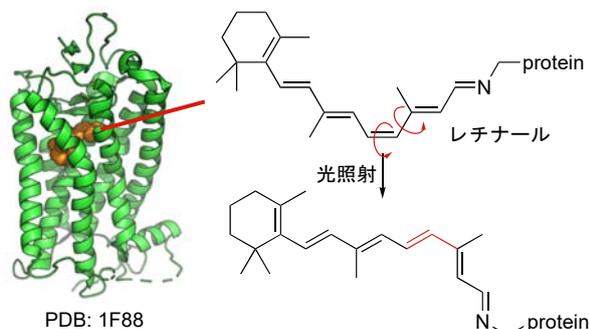
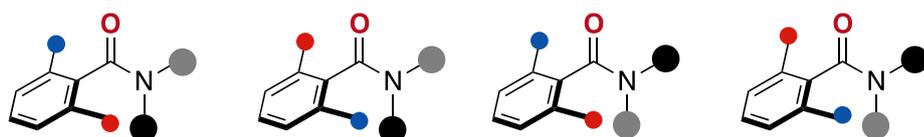
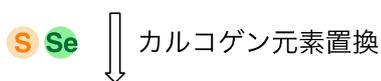


図 1. 光分子スイッチと光による複数結合の回転。



オルト二置換ベンズアミドは4つの異性体が存在



加熱条件: C-N結合が単独で回転

光照射条件: C-N結合とC-C結合が同時に回転

図 2. 本研究で実施した、オルト二置換ベンズアミドに対するカルコゲン元素置換。

【用語解説】

- *1 異性化 … ある分子が同じ種類・数の原子を有する別の分子へと変化する化学反応のこと。
- *2 カルコゲン元素 … 周期表の中で、酸素原子と同じ第 16 元素（硫黄、セレン、テルル等）の総称。
- *3 量子化学計算 … 分子の性質をコンピューターを用いてその電子状態から解析する手法。
- *4 無輻射失活 … 光によってエネルギーの高い状態となった分子が光を発することなく安定な状態へと遷移する過程。
- *5 VCD スペクトル … ある分子に対して、右回り及び左回りの赤外領域光の吸収率の差を測定したものの。分子のキラリティなどの構造に関する情報を得ることができる。
- *6 量子収率 … ある分子が吸収した光子が、着目する反応にどの程度の割合利用されたかを示す指標。
- *7 人工力誘起反応法 (AFIR 法) … 前田教授らが開発した量子化学計算に基づく反応経路探索法。分子内のフラグメント（原子集団）の間に人工的な力を加え、系統的に反応経路を探索する。
- *8 円錐交差 (CI) … 分子が光を吸収してエネルギーが高くなった状態（励起状態）と元の状態（基底状態）のエネルギーが同じとなる分子構造のこと。この構造を経由することで、分子は光を発することなく励起状態から基底状態へと無輻射失活することができる。