

研究種目：若手研究 (B)

研究期間：2007～2008

課題番号：19750137

研究課題名 (和文) キラル分子ナットの応用開発：水中における糖の認識・合成場

研究課題名 (英文) Development of a "chiral nut" : a saccharide receptor in water

研究代表者

阿部 肇 (HAJIME ABE)

富山大学・大学院医学薬学研究部・助教

研究者番号：10324055

研究成果の概要：

糖質をテンプレートとして共有結合により結びつけたエチニルピリジンポリマーを各種合成した。これらのエチニルピリジンポリマーは分子内水素結合によりらせん型高次構造の生成を示す強い円二色性をあらわした。続いてアルケンメタセシスによる側鎖の架橋およびらせん型の固定を目指した。グラブス触媒を作用させて得られた生成物の解析から、メタノールを加えた溶液中でもらせん型高次構造が固定化できることが分かった。

交付額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2007年度	1,600,000	0	1,600,000
2008年度	1,700,000	510,000	2,210,000
年度			
年度			
年度			
総計	3,300,000	510,000	3,810,000

研究分野：化学

科研費の分科・細目：複合化学・生体関連化学

キーワード：分子認識、水素結合、糖、らせん、メタセシス反応、人工ホスト高分子

1. 研究開始当初の背景

糖質や糖鎖の構造には、不斉炭素から単糖、そしてグリコシド結合による糖鎖までの一次構造、さらに、高次構造へと続く一連の流れがあり、生体内での機能と密接に関係している。そして、ホスト・ゲスト化学や有機合成化学にとって、糖質や糖鎖の構造を効果的に認識、合成、制御することは大きな研究目

標であった。その目的に必要な道具は、ミクロな不斉構造からマクロな高次構造まで、各スケールにおける糖の立体的な特徴に対応することが望ましい。また、そのようなテンプレート分子でなければ、生体分子による糖の制御の域にはたどり着けない。本研究の開始時点まで申請者は、糖を認識する人工高分子、*meta*-エチニルピリジンポリマーの開発を行ってきた。この *meta*-エチニルピリジン

ポリマー（構造は研究の方法欄、図1に示す）は、ミクロ的には各ピリジン環と糖のヒドロキシ基との水素結合、マクロ的にはポリマーが糖を取り巻くらせん型の形成により糖を捕捉することが、本研究開始時点までの研究代表者の研究で明らかとなっていた。

2. 研究の目的

本研究課題では *meta*-エチニルピリジンポリマーの化学を発展させた応用研究として、糖質や糖鎖の構造をより効果的に認識、合成、制御する系の構築を目指した。

研究代表者のグループによる *meta*-エチニルピリジンポリマーの研究開発の中で、初期に手がけたプトキシ体 (**1**, R = C₄H₉O-) では、塩化メチレン中において各種オクチルグリコシドと会合し、らせん型の錯体を作ることが分かった(Inouye, M.; Waki, M.; Abe, H. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 2022–2027)。この時、糖のキラリティがらせんの巻く方向のキラリティへと転写され、円二色性 (CD) が観測された。その成果をもとに、糖を認識できるより強固ならせん型ポリマーを得て、その中空が糖質の制御場として活用できるようにしたいと考えた。

そこで、上述した糖認識系について、らせん構造を固定する系とを融合するために必要な分子設計と合成法の確立と高次構造の評価を試みた。さらに、水系への展開を目指した検討を行った。らせん構造を固定するための側鎖としてアルケンを、そしてエチニルピリジンポリマーの末端に、共有結合によるスパーサーを介して糖質を導入した構造 **2** を設計した（分子ナット前駆体。構造は研究の方法欄の図2に示す）。**2** が糖を分子内認識しながら作るらせん型高次構造は、側鎖をメタセシス反応で架橋して固定化できる。この際、テンプレートとなった糖の形やサイズ（単糖、二糖～オリゴ糖、糖鎖）により、固定されたらせん型の形やサイズを調製できると期待した。

続いて、テンプレートの糖をつなぎとめていた結合を切断すると、糖がかつて納まっていた場所が、らせん状の中空として残る。このポリマー **3** の形は、中空を持つらせん構造となるため、「分子ナット」となぞらえることができよう（研究の方法欄の図3。）。この「分子ナット」は、テンプレートと同じ種類の糖質を外部から加えた場合に、特異的に安定な錯体を与えるだろう。本研究ではこのような概念による「分子ナット」の合成法を確立した後、以下のような研究に取り組んだ。

i) さまざまな糖質の選択的なセンシング

上のような手法で作られたさまざまな形の「分子ナット」**3** には、合成の際テンプレートとして用いられた種類の糖質との選択的な強い会合が期待できる。その会合を分析化学的な手法で検出できれば、糖質センサーの出発点となる。一連のプロセスをさまざまな糖質に対して一般に適用できるようになったならば、この系は、単糖からオリゴ糖、糖鎖に至るまで、測定したい糖質に応じたセンサーを欲しいときに構築できる一般的な方法となるものと期待した。

ii) 糖質の選択的な合成場

今回開発を目指した「分子ナット」がホスト分子として糖の構造を選ぶ形でホスト・ゲスト錯体を安定化できるならば、そこから糖の構造選択的な *one-pot* 合成法が構築できる可能性がある。ホルムアルデヒドを作用させて重合させるホルモース反応について、生成系をホスト・ゲスト間の会合で安定化させ D-あるいは L-グルコースが優位に得られる効果を期待した。

3. 研究の方法

I. 前駆体の分子設計

図2に挙げた水溶性分子ナット前駆体 **2** について、分子モデリングなども活用しながら分子設計を行った。**2** の基本ポリマー骨格上にアルケンを側鎖として導入するにあたり、側鎖自体の長さ、その側鎖を持つピリジン環の数を考慮した。テンプレートとする糖の形に合わせ、アルケンメタセシスで作られる分子ナット構造 **3**（図3）がホスト・ゲスト錯形成にふさわしい形をとるために相応しい値を得るため、まず $x = 3, 6, 10, 14, 20$; $y = 0$; $z = 1$ の組み合わせを試みた。アルケンのみであるためこの段階のエチニルピリジンポリマーは脂溶性である。

II. 前駆体の合成

設計した前駆体 **2** の構造を具現化するため、合成経路の選定と合成の作業を行った。ポリマー鎖の部分は菌頭反応により構築した。ポリマーから糖までは短いアルキル鎖をはさみ、グリコシド結合により末端に糖部位を結びつけた。具体的に合成した一連の前駆体の構造式は、研究成果の欄に示す。

III. らせんの固定化

前駆体 **2** は分子内の水素結合によりらせん型をとるのだが、その形や強度は溶媒、温度や添加物など、周りの条件の影響を受ける。CD スペクトルから、らせん型のおおよその

性質を見積もり、もっともらせん強度が高くなる条件を探した。その条件下でグラブス触媒を作用させてらせんのピッチ間に架橋し、高次構造の固定化を図った。最後にグリコシド結合を切断してテンプレートの糖を除去し、中空を持つ水溶性分子ナットとするべく検討を行った。

IV. 分子ナットの評価

合成した水溶性分子ナットについて、分析化学的手法によりポリマー骨格の構造について解析を行った。

図

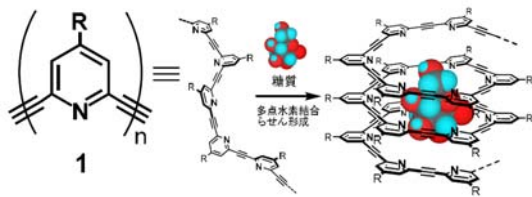


図1 *meta*-エチニルピリジンポリマーによる糖認識とらせん形成

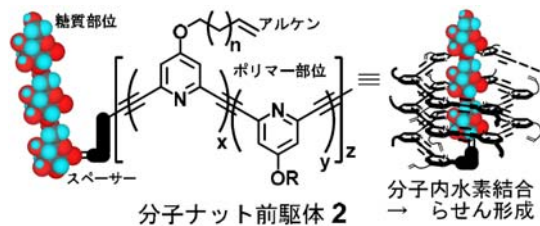


図2 分子ナット前駆体の分子設計

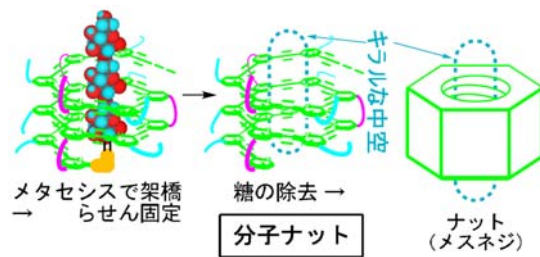
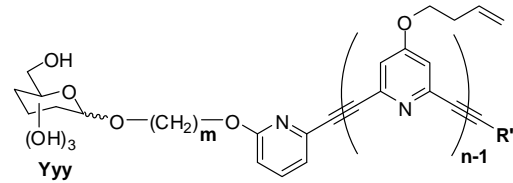


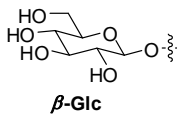
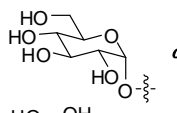
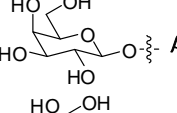
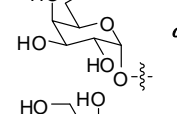
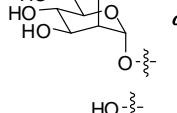
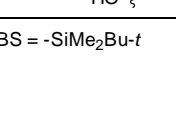
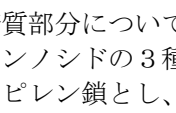
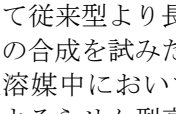
図3 前駆体から「分子ナット」まで

4. 研究成果

「分子ナット」と名付けた、スペーサー部位を介した共有結合で分子内に糖テンプレートを結合させた *meta*-エチニルピリジンポリマーについて、分子設計と合成法の確立、そしてそのらせん型高次構造の評価について研究を行った。「分子ナット」の合成では Fischer 法と Sonogashira 反応を利用し、エ

チニルピリジン部位の構造、スペーサー部位の構造、糖テンプレートの種類が異なる「分子ナット」前駆体を多種類合成した。一連の前駆体を次の表に示す。



Yyy	oligomer Yyy-m-n-R'
 β -Glc	β -Glc-3-3-TBS
	β -Glc-3-6-TBS
	β -Glc-3-10-TBS
	β -Glc-3-10-H
	β -Glc-6-10-TBS
 α -Glc	β -Glc-12-10-TBS
	β -Glc-3-14-TBS
	α -Glc-3-6-TBS
 β -Gal	α -Glc-3-10-TBS
	α -Glc-3-10-H
	α -Glc-3-14-TBS
 α -Gal	β -Gal-3-6-TBS
	β -Gal-3-10-TBS
	β -Gal-3-10-H
 α -Man	β -Gal-3-14-TBS
	α -Gal-3-6-TBS
	α -Gal-3-10-TBS
 α -Man	α -Gal-3-10-H
	α -Gal-3-14-TBS
	α -Man-3-6-TBS
 HO	α -Man-3-10-TBS
	α -Man-3-10-H
 HO	α -Man-3-14-TBS
	α -Man-3-20-TBS
HO	HO-3-10-TBS

TBS = -SiMe₂Bu-t

糖質部分についてグリコシド、ガラクトシド、マンノシドの3種類、共有結合リンカーはプロピレン鎖とし、エチニルピリジン部位について従来型より長い鎖長(20量体まで)のもの合成を試みた。これらの前駆体は、非極性溶媒中において分子内の水素結合とそれによるらせん型高次構造の形成により、オリゴマー骨格にキラリティと円二色性が誘起される。そこで本研究では、らせん型高次構造の評価には主に円二色性スペクトルを用い、テンプレートのキラリティがポリマー部位に転写されている様子を調べた。そして、一連のポリマー群において糖テンプレートとピリジンオリゴマー部位の分子内水素結合によりらせん型高次構造が効果的に安定化されていることを確認した(例:図4)。ピリジン環ひとつあたりの円二色性は環が10あるいは14個までは増大したが、さらに

鎖長が長くなると逆に低下していった。このように糖テンプレートの効果とらせん形成の効率が距離依存性を持つことが分かった。また、らせん構造の強度が紫外可視吸収スペクトル上の淡色効果の度合いと相関があることも見出された。

さらに、テンプレートとオリゴマーを結ぶスペーサー部分として剛直かつ短い構造のオルトフェニレン基を用いると、普通は水素結合が阻害されて高次構造が崩壊してしまうメタノール溶液中でさえもらせん型高次構造を維持できることが分かった。このオルトフェニレン結合型ポリマーについて塩化メチレン溶液中でメタセシス反応を施したところ、側鎖間の架橋によりらせん構造がさらに強固となることが確かめられた。

前駆体についてモンテカルロ法と分子力場計算から想定された高次構造からは、糖テンプレートがらせんの空孔に対し縦の方向に納まり、ヒドロキシ基とピリジン窒素間の多点水素結合によりピッチ間を内側から架橋していることが伺えた。

次に、距離依存性の検討から、らせん型高次構造を効率良く形成することが分かったマンノシド連結14量体を用い、アルケンメタセシスによる側鎖の架橋およびらせん型の固定を目指した実験を行った。マンノシド連結14量体を塩化メチレンに溶かし、過剰量の第二世代グラブス触媒を加えて終夜攪拌した。生成物について分析化学的手法により高次構造を評価した。攪拌前の基質はメタノールにより水素結合を阻害するとらせん型高次構造が解消されてしまう一方、グラブス触媒と攪拌して得られる生成物ではメタノールを加えた溶液中でもらせん型高次構造が保持された。また、この生成物は基質から6個のエチレン分子が架橋により失われていることが質量分析により見いだされた。これらの結果から、マンノシド連結14量体が持つアルケン側鎖はアルケンメタセシスにより架橋を受けらせん型高次構造が固定化できることが分てキララならせん構造が固定化されることが分かった。

本研究期間では固定化されたらせん構造体の精製が効率よく進まず、応用へ進めるだけの生成物の量を得ることができなかった。今後はらせんの固定から精製、糖テンプレートの切り離しに至る一連の手法を改良、確立し、「分子ナット」の水中展開を図る。

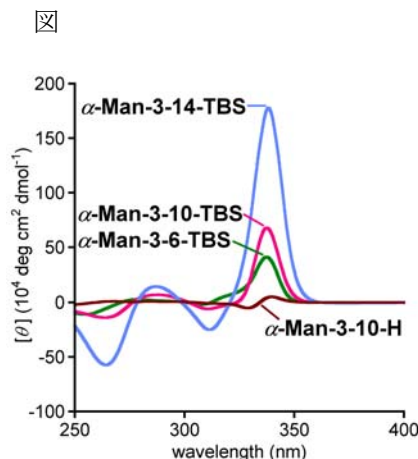


図4 マンノース連結型オリゴマーの円二色性

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3件)

① Abe, H.; Murayama, D.; Kayamori, F.; Inouye, M.
Saccharide-Linked Ethynylpyridine Oligomers: Primary Structures Encode Chiral Helices
Macromolecules 誌, 41 巻, 6903-6909 ページ, 2008 年 (査読あり)

② Abe, H.; Horii, A.; Matsumoto, S.; Shiro, M.; Inouye, M.
*D*_{3h}-Symmetrical Hydrogen-Bonding Unit as a Saccharide Recognition and Self-Assembling Module
Organic Letters 誌, 10 巻, 2685-2688 ページ, 2008 年 (査読あり)

③ Waki, M.; Abe, H.; Inouye, M.
Translation of Mutarotation into Induced CD Signals Based on Helix Inversion of Host Polymers
Angewandte Chemie International Edition 誌, 46 巻, 3059-3061 ページ, 2007 年 (査読あり)

[学会発表] (計1件)

栢森 史浩、村山 大輔、阿部 肇、井上 将彦
「糖連結エチニルピリジンオリゴマーの誘起らせん構造」
第19回基礎有機化学討論会、2008年10月3～5日、大阪

6. 研究組織

(1) 研究代表者

阿部 肇(HAJIME ABE)

富山大学・大学院医学薬学研究部・助教

研究者番号：10324055

(2) 研究分担者

なし

(3) 連携研究者

なし