

機関番号：13201

研究種目：若手研究 (B)

研究期間：2009~2010

課題番号：21750139

研究課題名 (和文) ロタキサン形成をトリガーとする糖認識ポリマーの高次構造・機能制御

研究課題名 (英文) Structural and Functional Regulation of Saccharide-Recognizing Polymers by Rotaxane Formation

研究代表者

阿部 肇 (ABE HAJIME)

富山大学・大学院医学薬学研究部 (薬学)・准教授

研究者番号：10324055

研究成果の概要 (和文)：

糖を認識する「エチニルピリジンポリマー」にホスト機能を持つ側鎖を持たせ、高次構造や糖認識能を、化学種の添加で制御できる系を構築した。

アザクラウン、非環式アザエーテル部位を側鎖に有するエチニルピリジンポリマーの合成にそれぞれ成功した。前者に対し、ロタキサンの軸分子としてオリゴアンモニウムを作用させると、らせん型高次構造の安定化、糖認識能の向上が観測された。後者に対し、糖と銅(II)イオンを加えたところ、主鎖のらせん型がキレーションで安定化され、糖のキラリティによる円二色性が強く誘起された。

研究成果の概要 (英文)：

Our group has developed ethynylpyridine polymers as saccharide recognizing host polymers. In this study, new types of ethynylpyridine polymers bearing side chains with host ability were developed in order to regulate the higher-order helical structure and saccharide recognition ability of the polymers.

Two classes of ethynylpyridine polymers could be prepared, one is polymer with azacrown side chains and the other is polymer with acyclic azaether side chains. Azacrown-introduced polymers showed helix stabilization and positive allosterism for saccharide recognition by the addition of oligoammonium additives as axles of rotaxane. Azaether-introduced polymers also showed helix stabilization by the addition of Cu(II) cations which coordinate with the chelating side chains.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2009年度	1,700,000	510,000	2,210,000
2010年度	1,700,000	510,000	2,210,000
年度			
年度			
年度			
総計	3,400,000	1,020,000	4,420,000

研究分野：ホスト・ゲスト化学、超分子化学

科研費の分科・細目：複合化学・機能物質化学

キーワード：らせん、円二色性、糖認識、ロタキサン、協同効果

## 1. 研究開始当初の背景

超分子の性質や機能は、その構造と密接な繋がりを持つ。そして分野の進歩にともない、超分子の構造や構築法、機能は多岐にわたるようになった。その中で分子認識化学の分野に着目すると、古典的なホスト分子であるクラウンエーテルやシクロデキストリンにはさまざまな大きさのものが知られ、空孔のサイズに応じたゲストを選択的に認識してホスト・ゲスト錯体を作る。そこでもしも空孔の大きさを利用者が任意に調整することができたならば、さまざまなゲスト分子に応じた分子認識機能が要請に応じて任意に得られることとなる。しかし、クラウンエーテルやシクロデキストリンはその構造が共有結合により規定されているため、そのような制御はかなわない。そこで本研究では人工ホスト分子の分子認識機能を高度に制御する系の構築を目指し、超分子化学の手法を利用することを考えた。

申請者はこれまで、らせん型高次構造により糖を認識する人工ホスト分子として「エチニルピリジンポリマー」の開発に取り組んできた。「エチニルピリジンポリマー」は、多数のピリジン環の2,6位をアセチレン結合で連ねた構造を持つ。そして、ピリジン窒素による多点水素結合により水素結合性の生体分子を認識し取り込むことができる。このときポリマーがらせん型の高次構造をとり、キラルな生体分子、例えば糖質を取り込むと、らせんの巻く向きが左右のいずれかに片寄り特徴的な円二色性 (CD) を示す (図1)。

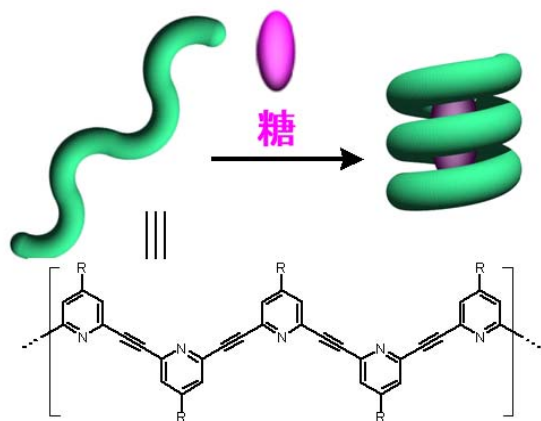


図1 エチニルピリジンポリマーによる糖認識

しかし、糖質に対する選択性や会合能はいまだ不十分であり、高度な糖認識を実現するために構造を制御するための機構が必要であると考えていた。

## 2. 研究の目的

ロタキサンの超分子化学を利用し、分子認識機能の制御を目指した。申請者が開発してきた、糖を認識する人工ホスト分子「エチニルピリジンポリマー」に新たにリング部位を導入した **1** の合成を試みた (図2)。合成後はそこへ軸分子を加えてロタキサン構造を形成させ、エチニルピリジンポリマー主鎖のらせん型高次構造について安定化を試みた。ロタキサン構造の変化により主鎖のらせん型高次構造を制御し、その空孔内で起こる分子認識機能を調整できる可能性を探った (図3)。さらに、アロステリズムについて、金属イオンをトリガー因子とした系を新たに試みた。

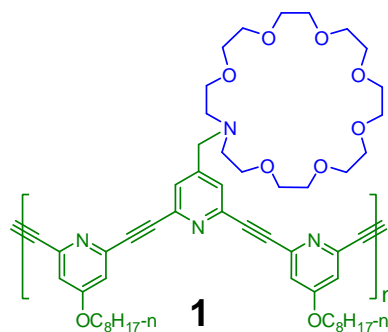


図2 クラウンエーテル環を導入したエチニルピリジンポリマー**1**

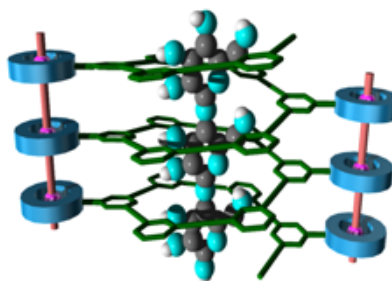


図3 模式図：ロタキサン形成によるらせんの安定化と糖認識

## 3. 研究の方法

ポリマー **1** (図2) の分子設計を土台として、その合成およびホスト・ゲスト分子認識系の調査と改良を行った。このポリマーに対して作用させる軸分子、ゲストの糖分子をさまざまに探索することで、図3のように効率的にらせん型高次構造が安定化される系、糖認識能が高い系へと迫った。高次構造の評価は CD や紫外可視吸収スペクトルなどの分光法を主に利用し、適宜計算化学を併用した。糖認識能については滴定実験により定量的な評価を行った。

研究の後半では非環式アザエーテル部位をキレート配位性側鎖として導入したポリマーの設計・合成も行い、金属イオンの代表例として銅(II)イオンの添加による高次構造制御・糖認識能制御を調べた。

#### 4. 研究成果

図2のように設計した **1** を合成するために、2,6-ジブロモピリジンから出発して多段階合成によりピリジン環が3個並んだビルディングブロックを得た。この3量体は中央のピリジン環上にアザクラウン環を有し、菌頭反応により重合させ、ピリジン環3個ごとにアザクラウン環1個を持つアザクラウン誘導ポリマーを得ることができた。このポリマーの塩化メチレン溶液に対してオリゴアンモニウムを軸分子として加えたところ、ロタキサン構造の形成により、エチニルピリジンポリマー主鎖のらせん型高次構造が安定化されることが紫外吸収スペクトル上の淡色効果により示された。この状態へ糖質をゲストとして加えると、らせん型高次構造にキラリティーが誘起されて特徴的な円二色性が現れた(図4)。これは、ポリマーと会合した糖のキラリティーがらせん構造のキラリティーへ転写されたことを示す。会合作用を定量的に評価するために滴定実験を行い、軸分子の添加によって糖との会合定数が格段に向上していることを見出した。すなわち、ロタキサンの形成が糖質の分子認識について正のアロステリズムをもたらすことが確認された。

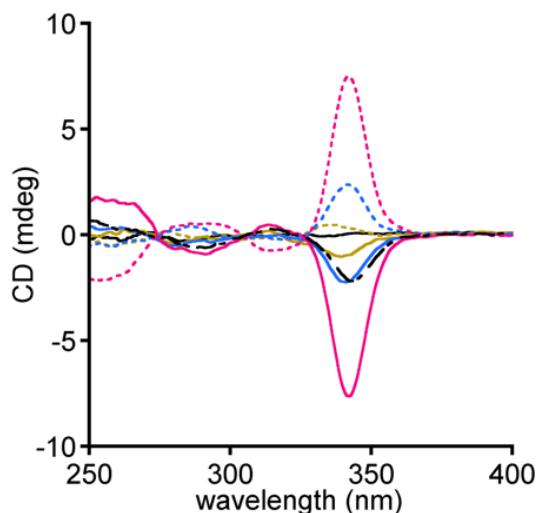
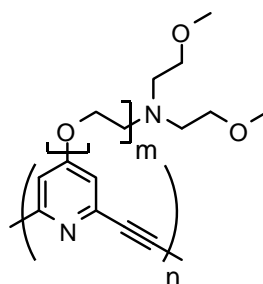


図4 ポリマー **1** に D,L-グリコシド(ゲスト分子)、オリゴアンモニウム(軸分子)を加えたときに誘起された円二色性。赤実線はD体、赤破線はL体の糖をゲストとし、それ

ぞれ軸分子添加後のもの。軸分子を入れる前(他の色の線)よりも円二色性が增強されている。

さらに、上記のアザクラウン誘導ポリマーでの知見から、研究期間の後半はその展開および一般化を進めた。その中で、非環式アザエーテル部位を側鎖に有するポリマー **2-4** の合成に成功した(図5)。このポリマーの塩化メチレン溶液に対して糖質とともに銅(II)イオンを加えたところ、エチニルピリジンポリマー主鎖のらせん型高次構造がキラレーションにより安定化され、糖に誘起されたキラリティーによる特徴的な円二色性が、従前のエチニルピリジンポリマーの場合に比べ非常に強く現れた。すなわち、ロタキサンの形成と同様に、金属イオンによるキラレーションによっても糖質の分子認識とらせんのキラリティー誘起について正のアロステリズムが観測された。



**2** :  $m = 1$

**3** :  $m = 2$

**4** :  $m = 3$

図5 側鎖に非環式アザエーテル部位を持つオリゴマー **2-4**

#### 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. Takashima, S.; Abe, H.; Inouye, M. Copper(II)-mediated chiral helicity amplification and inversion of meta-ethynylpyridine polymers with metal coordination sites *Chem. Commun.* **2011**, 47, in press. DOI: 10.1039/C1CC12358K, 査読有り

2. \*Abe, H.; Chida, Y.; Kurokawa, H.; \*Inouye, M. Selective Binding of  $D_{2h}$ -Symmetrical,

Acetylene-Linked Pyridine/Pyridone  
Macrocycles to Maltoside  
*J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 3366–3371, 査読有り

3. \*Inouye, M.; Doi, Y.; Azuchi, J.; Shirato, W.; Chiba, J.; Abe, H.  
Hexamethyldisilazane-Promoted Sonogashira  
Reaction of Polyfunctionalized N-Containing  
Heterocycles  
*Heterocycles* **2011**, *82*, 1137–1141, 査読有り

4. \*Abe, H.; Kurokawa, H.; Chida, Y.; \*Inouye, M.  
Preparation of Ethynylpyridine Macrocycles by  
Oxidative Coupling of an Ethynylpyridine Trimer  
with Terminal Acetylenes  
*J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 309–311, 査読有り

5. 阿部肇、井上将彦、糖質を認識する高分子「エチニルピリジンポリマー」の開発、有機合成化学協会誌、2010、68 巻、112–123、査読有り

〔学会発表〕(計 3 2 件)

1. 高嶋俊輔・阿部肇・井上将彦  
銅配位性側鎖を有するエチニルピリジンポリマーの合成と糖認識  
日本化学会第91春季年会、2011年3月11日、  
日本化学会第91春季年会(2011)講演予稿集

2. 阿部肇  
糖質を認識する人工高分子の開発  
名古屋大学グローバルCOE プログラム第4回  
物質科学フロンティアセミナー  
2010年11月19–20日 名古屋大学(招待講演)

3. 高嶋 俊輔・阿部 肇・井上 将彦  
銅イオン添加によるエチニルピリジンポリマーの糖認識制御  
第21回基礎有機化学討論会、2010年9月9–11日、名古屋

4. H. Abe, F. Kayamori, M. Inouye  
Fixation of Chiral Helical Structure of  
Saccharide-Recognizing Polymer  
22nd International Symposium on Chirality  
(Chirality 2010; ISCD-22)、2010年7月12–15日、札幌

5. S. Takashima, H. Abe, M. Inouye  
Saccharide Recognition of  
Poly(meta-ethynylpyridine)s with Cyclic Host  
Moieties at Their Side Chains  
第6回ホスト・ゲスト化学シンポジウム  
Post-ISM5C5、2010年6月11–12日、大阪

6. H. Abe, Y. Chida, M. Inouye  
Construction and Host Ability of Pyridine- and  
Pyridone-Containing Macrocycles  
5th International Symposium on Macrocyclic and  
Supramolecular Chemistry、The ISMSC 2010、  
2010年6月6–10日、奈良

7. S. Takashima, H. Abe, M. Inouye  
Saccharide Recognition of  
Poly(meta-ethynylpyridine)s Regulated by  
Pseudorotaxane Formation  
5th International Symposium on Macrocyclic and  
Supramolecular Chemistry、The ISMSC 2010、  
2010年6月6–10日、奈良 (ポスター賞)

8. F. Kayamori, H. Abe, M. Inouye  
"Molecular Nut" Based on Ethynylpyridine  
Oligomers  
5th International Symposium on Macrocyclic and  
Supramolecular Chemistry、The ISMSC 2010、  
2010年6月6–10日、奈良

9. 高嶋俊輔・阿部肇・井上将彦  
側鎖にシクロデキストリン部位を有するエチニルピリジン分子の開発  
日本化学会第90春季年会、2010年3月  
26–29日、東大阪

10. 高嶋俊輔・阿部肇・井上将彦  
擬ロタキサン形成によるエチニルピリジン  
ポリマーの糖認識能制御  
第20回基礎有機化学討論会、2009年9月  
28–30日、群馬

11. 阿部 肇・高嶋俊輔・井上将彦  
アザクラウン環を導入したエチニルピリジン  
ポリマーによる糖認識と協同効果  
第5回ホスト・ゲスト化学シンポジウム、  
2009年5月30–31日、宇都宮

12. 高嶋 俊輔・阿部 肇・井上 将彦  
側鎖に環状ホスト分子を加えたエチニルピ  
リジンポリマーの合成と糖認識作用  
モレキュラー・キラリティー2009、2009年5  
月12–13日、大阪

6. 研究組織

(1) 研究代表者

阿部 肇 (ABE HAJIME)

富山大学・大学院医学薬学研究部 (薬学)・  
准教授

研究者番号：10324055

(2) 研究分担者：なし

(3) 連携研究者：なし