

機関番号：14401

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2008～2010

課題番号：20550063

研究課題名(和文) 金属錯体骨格を持つ拡張型ポリ(α -アミノ酸)の合成と2次構造構築研究課題名(英文) Synthesis of expanded poly(α -amino acid)s having metal complex skeleton and construction of secondary structures

研究代表者

岡村 高明 (OKAMURA TAKA-AKI)

大阪大学・大学院理学研究科・講師

研究者番号：90252569

研究成果の概要(和文)： α -アミノ酸と金属錯体を連結させた高分子である拡張型ポリ(α -アミノ酸)を系統的に設計、合成し、溶液または結晶中での立体構造を決定した。拡張型ポリ(α -アミノ酸)の立体構造は、構成するアミノ酸の種類に大きく依存し、アミノ酸の側鎖を僅かに変化させるだけで様々ならせん構造や、ジグザク構造を形成できることが明らかとなった。また、連結部分を変えることで、らせんの向きを制御できることも明らかとなった。

研究成果の概要(英文)：A series of expanded poly(α -amino acid)s containing metal complexes was designed and synthesized. The molecular structures in solution and the crystal structures were determined. The conformation of the polymer depends finely on the component amino acids. Slight changes of the side chain of amino acid residues resulted in varieties of conformations, e.g., helical and zigzag structures. A suitable select of linkage could alter the handedness of the helix.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2008年度	1,400,000	420,000	1,820,000
2009年度	1,200,000	360,000	1,560,000
2010年度	1,200,000	360,000	1,560,000
年度			
年度			
総計	3,800,000	1,140,000	4,940,000

研究分野：化学

科研費の分科・細目：基礎化学・無機化学

キーワード：超分子化学、金属錯体、ペプチド、非天然型アミノ酸

1. 研究開始当初の背景

酵素や金属蛋白質の特異な反応性や機能は、それぞれを構成する蛋白質に特有の三次元的な構造により実現されると考えられる。例えば、錯体化学的には極めて不安定と考えられる酵素活性部位ですら、巧妙に設計された蛋白質の三次元構造の中では安定に存在でき、構造変化により反応性が精密に制御されている。即ち、正確な三次元構造の設計・構築は新しい機能へ繋がるものと期待できる。このように蛋白質に見られるような構造

可変な物質群は foldamer と呼ばれ、S. H. Gellman により提唱されて以来 (*Acc. Chem. Res.*, **1998**, *31*, 173) 様々な研究者により多くの物質群が報告され一つの研究領域となっている。

一方、複雑な三次元構造をとる蛋白質は主として α -アミノ酸から成るが、その2次構造は Ramachandran プロットに見られるように α -炭素と剛直なアミド平面との間の二つの二面角(ϕ 、 ψ)により決定されている。研究代表者は、この事実に着目し、光学活性

な α -アミノ酸と剛直なスペーサーを組み合わせた「拡張型アミノ酸」、「拡張型ポリ(α -アミノ酸)」という概念を提唱した(*J. Am. Chem. Soc.*, **2004**, *126*, 15972)。この分子はアミド平面と剛直なスペーサーが大きなアミド基の様(拡張型アミドと呼ぶ)になり、 α 炭素間を連結している。剛直なスペーサーとしてビス(ターピリジン)ルテニウム(II)錯体を用い、 α -アミノ酸として右巻きの α -ヘリックスを形成しやすいL-ロイシンを用いた場合には、らせんのピッチが57 Åもある右巻きの4₁らせんを形成する。また、らせん形成の容易さは鎖長の伸長により増加することが円二色(CD)スペクトルより示された。一般にペプチドの2次構造は水素結合により安定化されるが、この場合では α 炭素周りの二面角で決定される。剛直なスペーサー部分を単純化してパラフェニレン(アミノ安息香酸)に変えた場合でも拡張型ポリ(L-ロイシン)は右巻きのらせんを形成することが示された。また、側鎖にカルボキシル基を持つグルタミン酸を用いた場合でも、らせんを形成し、アニオンにしても、らせんは形成された。

2. 研究の目的

上記の研究背景を踏まえ、本研究では金属錯体骨格を有する拡張型ポリ(α -アミノ酸)の合成方法の確立と2次構造の構築方法を系統的に調べ、3次元構造を合理的に構築できる新たな物質群の創成を行う。金属錯体を用いる目的は以下の2点である。

(1) 金属錯体によるペプチドへの機能の導入

(2) 金属錯体の配位結合を利用したペプチドの伸長

光学活性な α -アミノ酸を用いることで分子や空間に方向性、キラリティーを導入し、新たな光学活性な反応場の合理的な設計指針とすることを目的とする。また、既に確立されている固相ペプチド合成法に応用することで拡張型ポリ(α -アミノ酸)を望みの配列で合成することも可能になると期待できる。

3. 研究の方法

(1) 側鎖に配位性官能基を持つ拡張型ポリ(α -アミノ酸)の合成

金属イオンを結合する配位能を有する官能基を導入するため、フェニルアラニン、チロシンなどのように側鎖にフェニル基を有するアミノ酸を用い、スペーサーとしてはアミノ安息香酸を使って拡張型ポリ(α -アミノ酸)を合成する。まず、金属を配位させない状態で2次構造の形成や構造を明らかとし、その知見をもとに金属イオンとの錯形成を行う。

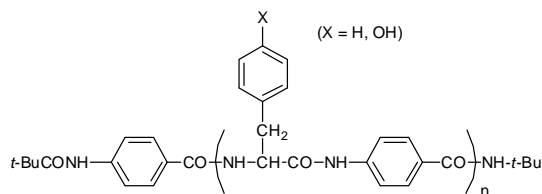
(2) 金属イオンの配位結合を用いた拡張型ポリ(α -アミノ酸)の合成

アミノ酸の末端に配位能を有する置換基を導入し、錯形成によりペプチド鎖の伸長を行う。剛直な錯体としては直線構造をとるビス(ピリジン)銀(I)錯体を用いる。銀(I)イオンとピリジンは比較的配位置換活性が高く、錯体が不定形な沈澱ではなく最安定構造の結晶を成長させ得る。

4. 研究成果

(1) 配位能を有する α -アミノ酸を持つ拡張型ポリ(α -アミノ酸)の合成

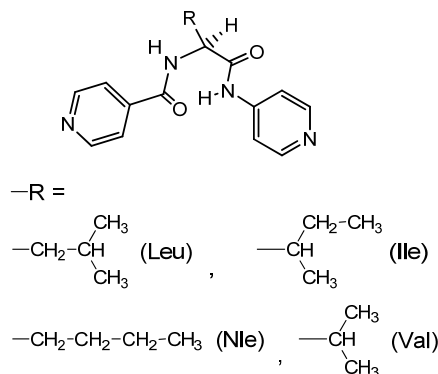
側鎖部分に金属錯体を結合させ、機能を導入しやすいようにフェニルアラニンやチロシンのように側鎖にベンゼン環を有するアミノ酸を用い、下図のような拡張型ポリ(α -アミノ酸)を合成した。通常のパペチド合成を行う条件で縮合反応を行うと、ラセミ化が容易に進行することが明らかとなった。これは、アミノ安息香酸とフェニルアラニン残基が共鳴構造をとることでC α プロトンの酸性度が増加したためだと解釈できる。



合成条件の検討によりラセミ化はある程度抑制でき、拡張型ポリ(L-フェニルアラニン)は、らせん構造の形成を示唆する結果を示したが、再現性や錯形成時のラセミ化などの問題があり、本手法による金属錯体の導入は困難であると結論した。

(2) 金属錯体の配位結合を用いた拡張型ポリ(α -アミノ酸)の合成

配位能を有する官能基としてピリジンを用いアミノ酸のN末端、C末端にアミド結合で導入した下図のアミノ酸型配位子を合成した。



このアミノ酸型配位子に硝酸銀や過塩素酸

銀を反応させ銀(I)錯体を単結晶として単離した。配位子と銀(I)錯体はそれぞれX線結晶構造解析により構造を明らかにした。

これまでの研究からパラフェニレン骨格を持つ拡張型ポリ(L-ロイシン)は右巻きの10/3らせんを溶液中で形成することがわかっているが、ビス(ピリジン)銀(I)骨格を持つ拡張型ポリ(L-ロイシン)は、結晶中、左巻きの6₁(6_s)らせんを形成することが明らかとなった。2面角 ϕ 、 ψ は両者であり大きな差は無く、アミド基の配向が異なることが主な原因であると考えられる。パラフェニレンの場合はアミド基の双極子が互いに打ち消し合うように逆向きになるのに対し、ビス(ピリジン)銀(I)錯体では銀-窒素結合の周りでねじれるためアミド基同士は同じ向きを向くように配向している(図1)。この結果は、スペーサー部分を変えるだけで、らせんの向きを制御できることを示している。

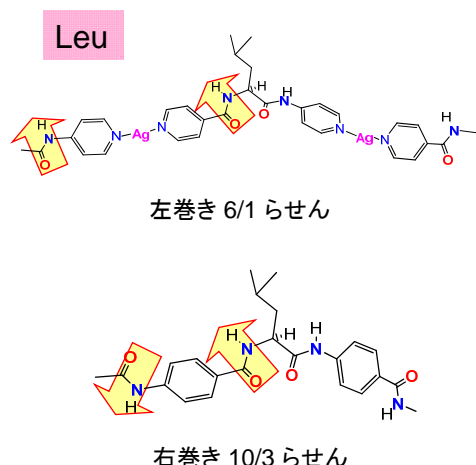


図1. ビスピリジン銀(I)とパラフェニレンの骨格を持つ拡張型ポリ(L-ロイシン)のアミド基の配向と2次構造の違い。

分子量が全く同じ異性体で側鎖の高さが異なるL-ロイシン(Leu)、L-ノルロイシン(Nle)で比較すると、 ϕ は $-60 \sim -70^\circ$ で大差は無いが、 ψ はLeuが約 145° 、Nleが -44° でC端側にアミド基がほぼ反転していた。銀(I)イオンが結合することで、前者は左巻きの6/1らせん、後者はジグザク(2/1らせん)を形成した(図2)。この結果は側鎖の僅かな違いで拡張型ポリペプチドの構造が制御可能であることを示している。

L-イソロイシン(Ile)、L-バリン(Val)の結果も含め、アミノ酸型配位子と銀錯体のそれぞれの2面角(ϕ 、 ψ)を図3にRamachandranプロットとしてまとめた。○が銀錯体、□が対応する配位子を示している。一般にL-アミノ酸残基が取り得る2面角の領域を水色で、代表的な二次構造を略号で示した。配位子(□)を見るとVal以外はポリプロリン(II)や

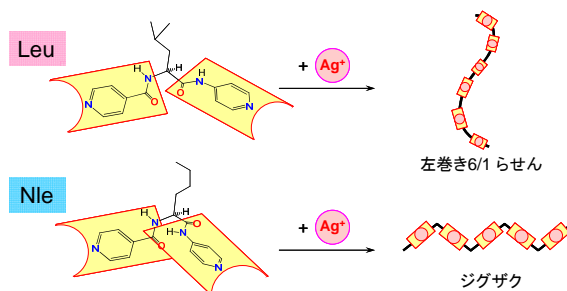


図2. ロイシンとノルロイシンの2面角 ψ の違いにより決定される拡張型ポリ(α -アミノ酸)の2次構造。

コラーゲン(C)に見られる2面角を取っていることがわかる。Valは平行 β シート($\uparrow\uparrow$)に対応している。銀(I)錯体になるとLeuだけ2面角はほぼそのまま大きな変化がなかったが、他の場合は ϕ が約 180° 変化し、右巻きの α -ヘリックス(α)に対応した2面角となっていた。結果的にこの領域は拡張型ポリ(α -アミノ酸)ではジグザク構造であった。

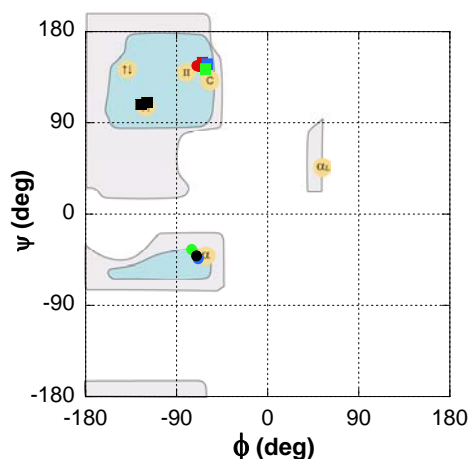


図3. ビスピリジン銀(I)錯体を骨格に持つ拡張型ポリ(α -アミノ酸)(○)と対応する配位子(□)のRamachandranプロット(赤-Leu、青-Nle、緑-Ile、黒-Val)。

さらに興味深いことに、L-バリンの場合はジグザク構造であったが、ラセミ体を用いると拡張型ポリ(DL-バリン)では4/1らせんを結晶中形成していることが明らかとなった。

また、カウンターアニオンを NO_3^- から ClO_4^- に変えると結晶化しないという結果も得られた。

以上の結果から、拡張型ポリ(α -アミノ酸)は、側鎖により ϕ 、 ψ が制限されるが、結晶中ではイオン間の相互作用などパッキングの影響を大きく受け、キラリティーやスペーサーを適当に選ぶことで様々な2次構造の構築が可能であることが示された。

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44件)

① M.-S. Chen, M. Chen, S. Takamizawa, T. Okamura, J. Fan, and W.-Y. Sun, Single-crystal-to-single-crystal transformations and selective adsorption of porous copper(II) frameworks, Chem. Commun., 査読有、47 巻、(2011)、3787-3789

② Z. Su, J. Fan, M. Chen, T. Okamura, and W.-Y. Sun, Syntheses, Characterization, and Properties of three-Dimensional Pillared Frameworks with Entanglement, Cryst. Growth Des., 査読有、11 巻、(2011)、1159-1169

③ Z. Su, M. Chen, T. Okamura, M.-S. Chen, S.-S. Chen, and W.-Y. Sun, Reversible Single-Crystal-to-Single-Crystal Transformation and Highly Selective Adsorption Property of Three-Dimensional Cobalt(II) Frameworks, Inorg. Chem., 査読有、50 巻、(2011)、985-991

④ G. Wu, X.-F. Wang, T. Okamura, M. Chen, W.-Y. Sun, and N. Ueyama, Syntheses, structures and properties of silver(I) complexes with flexible 1,3,5-tris(pyridylmethoxyl)benzene ligands, J. Solid State Chem., 査読有、183 巻、(2010)、2174-2182

⑤ Z. Su, J. Fan, T. Okamura, W.-Y. Sun, and N. Ueyama, Ligand-directed and pH-controlled assembly of chiral 3d-3d heterometallic metal-organic frameworks, Cryst. Growth Des., 査読有、10 巻、(2010)、3515-3521

⑥ T. Matsuhira, H. Yamamoto, and T. Okamura, Acidity control by on/off switching of an intramolecular NH...O hydrogen bond by E/Z photoisomerization of cinnamate framework, Chem. Lett., 査読有、38 巻、(2009)、666-667

⑦ K. Okamoto, N. Hamada, T. Sumi, T. Okamura, N. Ueyama, and H. Yamamoto, Investigation of the Effect of the NH...OC Hydrogen Bond from Cys69 to PYP Chromophore Using Novel Active-center Model Compound, Chem. Lett., 査読有、38 巻、(2009)、456-457

⑧ T. Matsuhira, H. Yamamoto, T. Okamura, and Norikazu Ueyama, Manipulation of an intramolecular NH...O hydrogen bond by photoswitching between stable E/Z isomers of the cinnamate framework, Org. Biomol. Chem., 査読有、6 巻、(2008)、1926-1933

⑨ K. Baba, T. Okamura, H. Yamamoto, T. Yamamoto, and N. Ueyama, Zinc, Cadmium, and Mercury 1,2-Benzenedithiolates with Intramolecular NH...S Hydrogen Bonds, Inorg. Chem., 査読有、47 巻、(2008)、2837-2848

⑩ Y.-Q. Huang, Z.-L. Shen, T. Okamura, Y. Wang, X.-F. Wang, W.-Y. Sun, J.-Q. Yu, and N. Ueyama, Silver(I) complexes with oxazoline-containing tripodal ligands: structure variation via counter anions and reaction conditions, Dalton Trans., 査読有、巻なし、(2008)、204-213

[学会発表] (計4件)

① T. Okamura, T. Matsumura, H. Yamamoto, K. Onitsuka, Crystal structures of expanded polypeptides having bis(pyridine)silver(I) moieties, Osaka University Macromolecular Symposium on Chemistry, Physics, and Biology in Macromolecular Science (OUMS'09)、2009.12.13、大阪大学

② 岡村高明、松村卓哉、山本 仁、鬼塚清孝、ビス(ピリジン)銀(I)骨格を持つポリペプチドの三次元構造構築、2009.9.26、第59 錯体化学討論会、長崎大学文教キャンパス

③ 松村卓哉、岡村高明、山本 仁、鬼塚清孝、ビス(ピリジン)銀(I)錯体を骨格に持つ拡張型ペプチドのらせん構造形成、日本化学会第89 春季年会、2009.3.29、日本大学工学部船橋キャンパス

④ 松村卓哉、岡村高明、山本 仁、拡張型オリゴ(L-チロシン)の合成と二次構造解析、第57 回高分子学会年次大会、2008.5.30、パシフィコ横浜

[図書] (計2件)

① T. Okamura, H. Yamamoto, and N. Ueyama, John Wiley & Sons Ltd., Hydrogen Bonding and Transfer in the Excited State, (2011), 609-626

6. 研究組織

(1) 研究代表者

岡村 高明 (OKAMURA TAKA-AKI)

大阪大学・大学院理学研究科・講師

研究者番号：90252569