

平成 26 年 6 月 13 日現在

機関番号：13201

研究種目：挑戦的萌芽研究

研究期間：2011～2013

課題番号：23655124

研究課題名(和文)ホルマリリンからオリゴ糖へ：人工ホスト分子を活用した新規糖合成法の創成

研究課題名(英文)Development of Synthetic Host Molecule Aiming to Artificial Enzymes for Sugar Synthesis

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

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,800,000円、(間接経費) 840,000円

研究成果の概要(和文)：当初の計画では、糖質を強力に認識する分子から有機触媒の開発の方向への展開を予定していた。しかし、単糖を認識する人工ホスト分子として設計したピリジン/フェノール交互型大環状分子が、想定よりもはるかに強い糖認識能を有することが、初年度の成果や分子モデルのDFT計算から示唆されたことから、糖認識の障害となっていたホスト分子のみでの自己集合を阻害するべく、分子設計に改良を重ねていった。その結果、グルコシドとの間に、900,000 /M という非常に高い会合定数が得られた。その値はなお自己集合により減殺されたものであり、自己集合を完全に阻害できればレクチンにも匹敵する糖認識能を期待させるものであった。

研究成果の概要(英文)：Pyridine-phenol alternating macrocyclic oligomers, which were designed for strong saccharide recognition ability, have been developed in this research. The qualitative study on ¹H NMR and DFT calculation studies suggested that the saccharide recognition ability is much stronger than we expected before the project. However, the self-aggregation of the host was a serious problem for saccharide recognition. So the effect of steric hindrance was examined by introducing tert-butyl and 2,4,6-triisopropyl phenyl groups on the host macrocycle. Finally, it was found that the association constant between the host and octyl glucoside achieved up to 900,000 /M.

研究分野：複合化学

科研費の分科・細目：機能物性化学

キーワード：エチルピリジン 大環状化合物 ピリジン フェノール 糖 ホスト・ゲスト化学 菌頭反応

1. 研究開始当初の背景

ホスト・ゲスト化学の進歩を背景として、糖質を高度に分子認識できる人工ホスト分子は、申請者のグループによるエチニルピリジン型ホスト分子(阿部、井上、有機合成化学協会誌, 2010, 68, 112. など)や Davis らによる多環性ペプチド型ホスト分子(A.P.Davis, Science, 2007, 318, 619.)など、今世紀に入り会合能や選択性が格段に向上したものが報告されてきた。生体関連機能の中で分子認識と最も縁が深い化学作用のひとつに、酵素が行う化学反応が挙げられる。酵素反応では酵素の分子認識ポケットに基質が取り込まれる分子認識の作用が、基質の活性化や反応選択性に大きく寄与している。人工ホスト分子の化学を展開するにあたって、共通する原理を酵素反応のような選択的な有機合成へと結びつけられれば、その意義は本研究の当初のみならず、現在もお非常に大きいものである。

2. 研究の目的

研究目的(概要)

本研究では、有用な糖化合物を数多くの異性体に優先して高選択的に得るための人工酵素の開発へ向け、申請者が開発してきたエチニルピリジンホスト分子を叩き台とし、ホスト・ゲスト化学の新しい分子設計を目指した。人工ホスト分子を反応場として、グリコシル化反応やホルムス反応などを制御できる触媒反応系により、ホルムアルデヒドから直接マルトースを得られるような革新的な糖合成法の実現を目指した。

3. 研究の方法

マルトースとグルコースをそれぞれ二糖、単糖の合成ターゲットとして、用いるエチニルピリジン型人工ホスト分子の選定、ホスト分子が与える化学選択性への添加効果の調査と反応条件の最適化、と順を追って反応系の構築を進める計画を立てた。

(1) 人工ホスト分子の選定

標的とするマルトースやグルコースの制御に適する人工ホスト分子を、申請者が開発してきたエチニルピリジン型ホスト分子のレポーターを基とし、構造を選択した。まず、マルトースの制御については、 D_{2h} 対称型大環状分子 1 の利用を想定した。その分子の環構造は長軸と短軸の長さが異なり、ちょうどマルトースの鎖長に合う空孔を有する。グルコースの制御については、より対称性が高い正六角形構造を持つ環状分子 2 を想定した。ここは、当初はピリジン環のみからなる人工ホスト分子を想定していたが、水素結合のドナーと組み合わせたピリジン-フ

エノール交互型骨格を採用した(図1)。

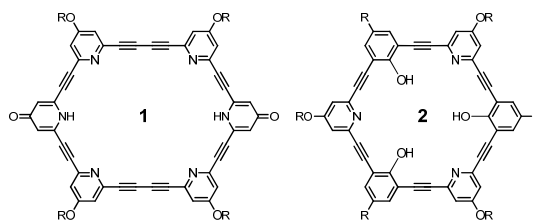


図1 人工ホスト分子 1, 2

(2) ホスト分子を添加した場合の有機反応への影響の調査

反応系中で現れるホスト分子の添加効果を、糖を基質とする有機反応の結果分析を通して検討した。2 のフェノール環がフィッシャー反応における酸触媒として働くことを期待し、グリコシド化反応を試みた。

4. 研究成果

(1) 人工大環状ホスト分子の再設計と合成

前述したように、グルコースを制御する人工ホスト分子として、当初はピリジンのみからなる大環状分子を想定していたが、本研究を開始してまもなく、ピリジン/フェノール交互型大環状分子へと分子設計を切り替えた。これは、ピリジン環のみを環状とした場合には局所的な双極子モーメントの向きが揃ってしまうことによる反発が合成上の問題となったことと、水素結合のアクセプターとなるピリジン環を、水素結合のドナーとなるフェノール環(あるいは 1 で用いた 1*H*-4-ピリドン環)と組み合わせると、push-pull 型の形式で糖質のヒドロキシ基を捕捉できることが分かってきたためである。

ピリジン/フェノール交互型大環状分子 2 と β -グルコースとの会合の強さについて、分子計算ソフトウェア Gaussian を用いた DFT 計算を行い、ホスト・ゲスト会合体における水素結合のネットワークの形成(図2)と、真空中における 10 の 70 乗を超える大きな会合定数が予想された。

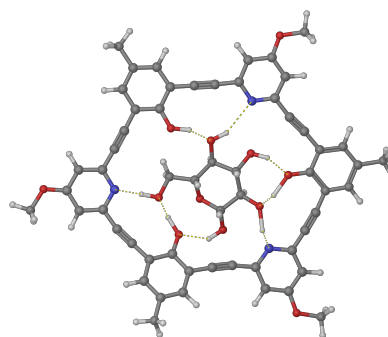


図2 DFT 計算で予想された 2 とグルコースとの会合体の構造

2 人工大環状ホスト分子の合成

上記のように分子設計を改良する方針に従い、実際の分子の合成を行った。特に、2 では新たにフェノール環を用いたため、まずビルディングブロックの合成法を確立する必要があった。ベンゾフランの望まない生成を防ぐためにフェノール環のヒドロキシ基に MOM 保護を施し、ビルディングブロックを得ることができた。それらと、従来我々が用いていた方法で得たピリジン環のビルディングブロックから、菌頭反応を利用して環化を行い、MOM 基の脱保護後、新しい人工大環状ホスト分子 **2a** (R = pentyl) を得ることができた。しかしこの分子は、精製や測定の取り扱いに困難をきたすほど自己会合が強いという問題点があったため、基本的な骨格はそのままに、側鎖に *tert*-ブチル基、そしてさらに嵩高い 2,4,6-トリイソプロピルフェニル基を導入して立体障害を持たせた **2b**, **2c** とし、自己会合を阻害することとした。

立体障害を導入する分子設計の方針に従い、R を変えたフェノール環部位の合成経路の開発をやり直した。菌頭反応を利用し、新しい目標化合物 **2b**, **2c** へと到達した(図3)。得られた人工大環状ホスト分子では、立体障害が大きくなるにつれ、当初の大環状分子と比べ ¹H NMR のブロードニングがおさまっており、特に 2,4,6-トリイソプロピルフェニル基を導入したホスト分子では自己会合をほぼ抑えられたことが分かった。

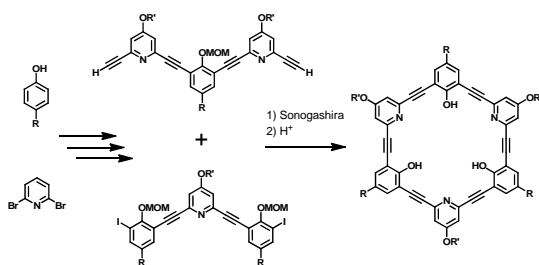


図3 **2b** (R = *t*-Bu, R' = octyl) の合成法の概要

(2) 人工大環状ホスト分子による糖分子の認識機能と反応への影響の調査

tert-ブチル基を導入したホスト分子について、糖質に対する分子認識機能を、添加実験や滴定実験を通して検討した。UV/vis、CD、NMR の各スペクトルの測定から解析したところ、水素結合により、大環状構造の内部に糖ゲスト分子が取り込まれ、その結果高次構造がキラルに歪むことが分かった。さらに、UV/vis スペクトルを用いた滴定実験により、オクチル- β -グルコシドに対する見かけ上の会合定数は約 900,000 /M と、非常に強い値が求まった。

有機反応として、4-ニトロフェニルグルコ

シドを基質としたフィッシャー合成反応への **2a** の添加効果を調べた。強い分子認識に加え、フェノール環が酸触媒として働くことが利点となるものと期待したが、有意の成果は現れなかった。これは **2a** の自己会合が問題であったと考えており、**2b**, **2c** を用いて再挑戦する予定である。

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10件)

1. Alternating 2,6-/3,5-Substituted Pyridine-Acetylene Macrocycles: π -Stacking Self-Assemblies Enhanced by Intermolecular Dipole-Dipole Interaction
Abe, H.; Ohtani, K.; Suzuki, D.; Chida, Y.; Shimada, Y.; Matsumoto, Y.; Inouye, M.
Org. Lett., **2014**, *16*, 828-831. DOI: 10.1021/ol403579e (査読有り)

2. Preparation and Spectroscopic Study of Alternate *meta*-Ethylnylpyridine Oligomer Involving 2,4,6-Trisubstituted and 3,5-Disubstituted Pyridine Rings
Abe, H.; Suzuki, D.; Shimizu, A.; Inouye, M.
Heterocycles, **2014**, *88*, 547-557. DOI: 10.3987/COM-13-S(S)78 (査読有り)

3. Unexpected chain length dependence on a chiral memory effect of "*meta*-ethylnylpyridine" oligomers
Takashima, S.; Abe, H.; Inouye, M.
Tetrahedron: Asymmetry, **2013**, *24*, 527-531. DOI: 10.1016/j.tetasy.2013.03.019 (査読有り)

4. Stabilization of Chiral Helices for Saccharide-Linked Ethylnylpyridine Oligomers Possessing a Conformationally Well-Defined Linkage
Kayamori, F.; Abe, H.; Inouye, M.
Eur. J. Org. Chem., **2013**, 1677-1682. DOI: 10.1002/ejoc.201201376 (査読有り)

5. Improvement of Helix-Forming Ability of Mannoside-Linked Ethylnylpyridine Oligomers Constructed by Convergent Synthesis
Abe, H.; Makida, H.; Inouye, M.
Heterocycles, **2012**, *86*, 955-963. DOI: 10.3987/COM-12-S(N)97 (査読有り)

6. Formation of Higher-Order Structures of Chiral Poly(ethylnylpyridine)s Depending on Size, Temperature, and Saccharide Recognition
Abe, H.; Okada, K.; Makida, H.; Inouye, M.
Org. Biomol. Chem., **2012**, *10*, 6930-6936. DOI: 10.1039/C2OB25816A (査読有り)

7. Concentration- and Time-Dependent Eccentric Changes in Circular Dichroism of Saccharide-Linked Ethynylpyridine Oligomer with Copper(II) Ions

Abe, H.; Ohishi, Y.; Inouye, M.

J. Org. Chem., **2012**, *77*, 5209-5214. DOI: 10.1021/jo300735j (査読有り)

8. Development of Convergent Synthetic Method for Saccharide-Linked Ethynylpyridine Foldamers by Huisgen Reaction

Abe, H.; Makida, H.; Inouye, M.

Tetrahedron, **2012**, *68*, 4353-4361. DOI: 10.1016/j.tet.2012.02.069 (査読有り)

9. Copper(II)/phenanthroline-mediated CD-enhancement and Chiral Memory Effect on *meta*-Ethynylpyridine Oligomer

Takashima, S.; Abe, H.; Inouye, M.

Chem. Commun., **2012**, *48*, 3330-3332. DOI: 10.1039/C2CC00063F (査読有り)

10. Palladium-Catalyzed Selective and Sequential Functionalization of 2,4,6-Trihalopyridine Rings: Synthesis of Ethynylpyridine Polymers Directly Joined with aza-Crown Ethers

Takashima, S.; Yamamoto, T.; Abe, H.; Inouye, M.

Heterocycles, **2012**, *84*, 355-360. DOI: 10.3987/COM-11-S(P)62 (査読有り)

[学会発表](計15件)

1. 多点水素結合能を有するピリジン-フェノール交互型オリゴマーの開発と自己会合評価

大石雄基・阿部肇・井上将彦

日本化学会第94春季年会(2014)
2014/3/27-30 名古屋

2. 最強のグルコース受容体を目指して“*de novo*”設計されたピリジン-フェノール交互マクロサイクルの開発

河津悠生・阿部肇・井上将彦

平成25年度有機合成化学北陸セミナー
2013/10/4-5 金沢

3. 自己相補的水素結合能を有するピリジン-フェノール交互型オリゴマーの二重らせん形成

○大石雄基・阿部肇・井上将彦

第24回基礎有機化学討論会、2013/9/5-7 東京

4. 多点水素結合能を有するピリジン-フェノール交互型オリゴマーの合成と性質

大石雄基・河津悠生・阿部肇・井上将彦
第10回ホスト・ゲスト化学シンポジウム、
2013/5/25-26 和歌山

5. アセチレン連結ピリジン-フェノール交互型オリゴマーの自己相補的水素結合能の評価

大石雄基・河津悠生・阿部肇・井上将彦

日本化学会第93春季年会(2013)
2013/3/22-25 滋賀・草津

6. ピリジン-フェノール交互型オリゴマーの合成と自己相補的水素結合能の評価

大石雄基・河津悠生・阿部肇・井上将彦

日本薬学会北陸支部第124回例会
2012/11/18 富山

7. Development of Alternating Cooligomers of Pyridine and Phenol Rings Linked with Acetylene Bonds

Ohishi, Y.; Kawasumi, H.; Abe, H.; Inouye, M.

The Twelfth International Kyoto Conference on New Aspect of Organic Chemistry (IKCOC-12)
2012/11/12-16 (Kyoto)

8. 自己相補的水素結合能を有するピリジン-フェノール交互型オリゴマーの合成と物性

大石雄基・河津悠生・阿部肇・井上将彦

平成24年度有機合成化学北陸セミナー
2012/10/5-6 富山

9. アセチレンを介してピリジンとフェノールが連結した交互オリゴマーの開発

大石雄基・河津悠生・阿部肇・井上将彦

第23回基礎有機化学討論会 2012/9/19-21
京都

10. 水素結合性エチニルピリジン分子とその糖認識作用

阿部肇

第44回構造有機化学若手の会 夏の学校(招待講演) 2012/8/2-4 札幌

11. 水素結合性大環状エチニルピリジンオリゴマーによる糖認識

阿部肇・河津悠生・大谷航平・井上将彦

第9回ホスト・ゲスト化学シンポジウム
2012/5/26-27 札幌

12. D_{3h} 対称性エチニルピリジンオリゴマーの合成と物性

大谷航平・阿部肇・井上将彦

日本化学会第92春季年会 2012/3/25-28 横浜

13. 芳香族-アセチレン骨格を連ねた水素結合性大環状ホスト分子の合成と糖認識能

阿部肇・河濟悠生・井上将彦
日本化学会第 92 春季年会 2012/3/25-28 慶
応大学矢上キャンパス 横浜市

14. 剛直かつ対称なエチニルピリジン大環状
分子の合成と糖認識機能

阿部肇・大谷航平・河濟悠生・千田祐資・
井上将彦

第 2 2 回基礎有機化学討論会 2011/9/21-23
つくば

15. 大環状エチニルピリジン分子による二糖
の選択的分子認識

阿部肇・千田祐資・井上将彦
モレキュラー・キラリテイー 2011
2011/5/20-21 東京

〔図書〕(計 0 件)

〔産業財産権〕
出願状況(計 0 件)

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
出願年月日：
国内外の別：

取得状況(計 0 件)

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
取得年月日：
国内外の別：

〔その他〕
ホームページ等

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・准教授
研究者番号： 10324055

(2) 研究分担者

なし ()

研究者番号：

(3) 連携研究者

井上 将彦 (INOUYE, Masahiko)
富山大学・大学院医学薬学研究部・教授
研究者番号： 60211752