

令和 2 年 6 月 24 日現在

機関番号：34521

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2017～2019

課題番号：17K05927

研究課題名(和文)糖認識らせん型オリゴマーの開発とキラリティーの固定化・機能強化

研究課題名(英文)Chirality Fixation and Improvement of Sugar-Recognizing Helical Oligomers

研究代表者

阿部 肇 (Abe, Hajime)

姫路獨協大学・薬学部・教授

研究者番号：10324055

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,600,000円

研究成果の概要(和文)：2017年度は富山大学にて、2018～2019年度は姫路獨協大学にて「ピリジン-フェノール交互型オリゴマー」「ジフルオロメチル含有オリゴマー」の開発に取り組んだ。それらの分子設計では、分子認識によるキララならせん型高次構造の形成と、その構造の安定化を狙った。実際に合成と機能評価を進める中で、「ピリジン-フェノール交互型オリゴマー」では、分子内で2架橋が可能なオリゴマーの合成に成功し、糖を作用させてキララならせんを作らせながらアルケンメタセシスによる固定化が観測された。「ジフルオロメチル含有オリゴマー」では、ビルディングブロックの合成法の確立と、一定の長さのオリゴマーまでの伸長まで進んだ。

研究成果の学術的意義や社会的意義

らせん型の構造は、核酸や蛋白質にも見られるなど、機能的な高次構造のひとつである。本研究では、官能基を持つ芳香環をアセチレン結合を介してつないでいったオリゴマーを設計、合成し、官能基による分子認識と、らせん型構造の形成、安定化を狙った。ピリジン環とフェノール環を交互につないだ「ピリジン-フェノール交互型オリゴマー」、官能基としてジフルオロメチル基を持たせた「ジフルオロメチル含有オリゴマー」を設計した。前者のオリゴマーでは、合成法の確立および糖質の添加によるキララならせん構造の構築、およびその安定化に成功した。後者では、ビルディングブロックの合成法の確立と、一定の鎖長のオリゴマーの合成まで進んだ。

研究成果の概要(英文)：We have worked on development of "pyridine-phenol alternating oligomer" and "difluoromethyl-containing oligomer" at Toyama University (in 2017) and at Himeji Dokkyo University (in 2018-2019). In their molecular design, we aimed to form a chiral helical higher-order structure by molecular recognition, followed by the structure stabilization. In the process of synthesis and evaluating the function, we succeeded to obtain "pyridine-phenol alternating oligomer" with alkenyl side chains, and while making a chiral helix with sugar, the higher-order structure could be stabilized by alkene metathesis. With regard to "difluoromethyl-containing oligomers", we have developed a synthetic procedure for building blocks and achieved the oligomers of a certain length.

研究分野：ホスト・ゲスト化学

キーワード：ピリジン フェノール ジフルオロメチル アリールアセチレンオリゴマー 水素結合 糖認識 らせん

様式 C-19、F-19-1、Z-19 (共通)

## 1. 研究開始当初の背景

超分子化学は、直近のノーベル化学賞で分子機械が受賞対象となるなど高い注目を集める分野である。水素結合性のユニット構造を配列させた鎖状分子には、超分子構造を形成しながら高度な分子機能をあらわす例がある。生体高分子では、アミノ酸やヌクレオチドをユニット構造とする共重合体がタンパク、核酸として多彩な機能をあらわす。それらの中で、ユニット構造どうしの距離や位置関係は二次構造の中で精密に定まっており、協同効果が新たな分子機能を生み出す。人工高分子においても、異なる機能を持つユニット構造どうしを、一定の距離や位置関係を保つように精密に配列させられれば、ユニット構造間の協同作用により新しい機能や特性を発揮させられる。

本申請課題で展開したピリジン-フェノール交互型コオリゴマー (図1) は、ピリジン環とフェノール環の2,6位をアセチレンを挟みながら交互に繋げてできるコオリゴマー **1** である。ピリジン環は水素結合のアクセプター、フェノール環はドナーとして振る舞うため、この **1** は水素結合ドナー・アクセプター・コオリゴマーである。剛直なアセチレン結合を挟み込ませたことで、ピリジン環とフェノール環の官能部位の間に一定の間隔を確保し、分子内水素結合による失活を防ぐ。そしてその間隔において、ゲストとなる水素結合性分子を取り込める (図2)。このときの水素結合は、通常の1点水素結合よりもずっと強力である。

応募者のグループでは当時、ピリジン環とフェノール環を6箇所繋げた **1** ( $n = 6$ ) の開発に成功していた。この **1** は実際に、オクチルグルコシドなどを有機溶媒中で非常に強く認識できた ( $K_a = 10,000,000 \text{ M}^{-1}$  以上) (Ohishi, Y.; Abe, H.; Inouye, M. *Chem. Eur. J.*, **2015**, *21*, 16504.)。会合体はキラルならせん構造をとりながら、図3に示す特徴的な CD スペクトルをあらわす。

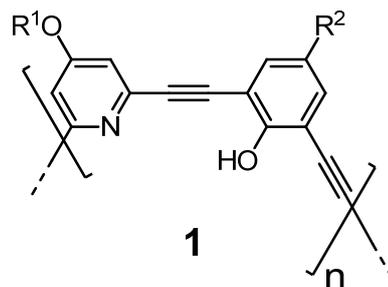


図1 ピリジン-フェノール交互型コオリゴマー **1**

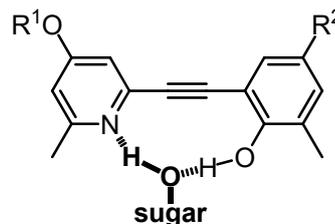


図2 push-pull 様式による糖質のヒドロキシ基の捕捉

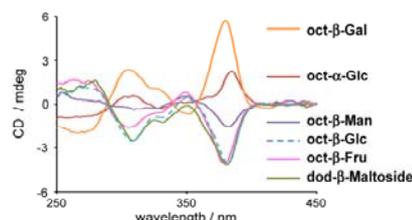


図3 糖認識によって **1** ( $n = 12$ ) 上に誘起された CD の例 条件: **1** ( $n = 12$ )  $1.5 \mu\text{M}$ , glycoside ( $4.5 \mu\text{M}$ ), DCE,  $25^\circ\text{C}$ , path = 10 mm.

## 2. 研究の目的

### (1) 糖質と会合する人工ホスト分子の開発

本研究では、前ページで述べたピリジン-フェノール交互型コオリゴマー **1** ( $n = 6$ ) を基に、鎖を伸長したオリゴマー・ポリマーや、官能基修飾を施した誘導体を合成し、特性 (ゲスト分子認識能、高次構造、溶解性、酸性・塩基性、光学的機能など) を調べた。

### (2) メタセシスによるらせん構造の固定化

本項目では、**1** が糖と会合して作るらせん構造の側鎖を繋ぐように、ピッチ間の架橋を施して固定化する。具体的には、ピリジン環上へ  $\omega$ -アルケニル側鎖を導入した **1a** ( $R^1 = \text{-CH}_2\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$ ) を合成し、そこへ鋳型となる糖質を作用させてらせん構造とする。続いて側鎖に Grubbs 触媒を作用させ、共有結合でピッチ間が架橋されたらせん構造を得る (図4)。これは、ケミカルバイオロジーにおいてらせんを固定する「ステープリング」の手法を踏まえている。また、我々の以前のオリゴマーでは同法によりらせん構造の固定化に成功している (Abe, H.; Kayamori, F.; Inouye, M. *Chem. Eur. J.*, **2015**, *21*, 9405.)。固定化したらせん分子について各種特性を調べ、固定化前の状態と比較した。

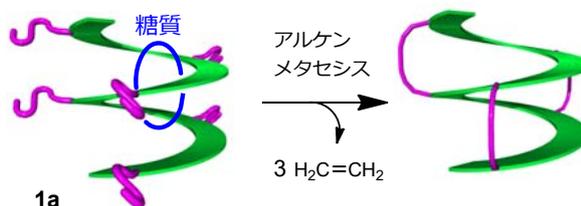


図4 側鎖のメタセシスによるらせん構造の固定化

### (3) ジフルオロメチル含有オリゴマーの開発

2018年度から、研究代表者が富山大学より姫路獨協大学へ異動したことを機に、新しいタイ

プのコオリゴマーとして「ジフルオロメチルフェニル」ユニットを含む人工ホスト分子の設計・開発を新たに始めた(図5)。近年、ジフルオロメチル基が弱い水素結合を示すことが知られてきており、その利用を考え、酸化環境にも強いコオリゴマーを狙ったものである。

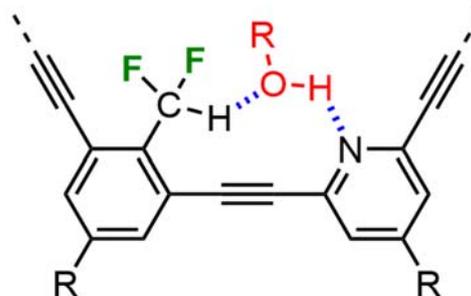


図5 ジフルオロメチル含有オリゴマー

### 3. 研究の方法

#### (1) 糖質と会合する人工ホスト分子の開発

ピリジン-アセチレン-フェノールをユニット構造としたコオリゴマー **1** について、ゲスト分子応答性、酸塩基応答性、光学特性など、機能性の評価を進めた。有機合成の手法により鎖の伸長や官能基の誘導を行った。

#### (2) メタセシスによるらせん構造の固定化

アルケンメタセシスを利用し、誘導体 **1a**(図4、 $R^1 = -CH_2CH_2CH=CH_2$ ) が作るらせん型高次構造のキラリティーの固定化を試みた。固定化されたらせん構造について、分子認識能、光学的特性を調べた。

#### (3) ジフルオロメチル含有オリゴマーの開発

「ジフルオロメチルフェニル」ユニットを持つオリゴマー(図5)を合成するために、ビルディングブロックの開発から始め、その合成法が確立したあとは、オリゴマー鎖の伸長を目指し、菌頭反応によって連結できる方法があるかどうか、探索と試行錯誤を行った。

### 4. 研究成果

#### (1) 糖質と会合する人工ホスト分子の開発・(2) メタセシスによるらせん構造の固定化

上記のように、当研究グループが開発を行ってきた「ピリジン-フェノール交互型コオリゴマー」は、糖質などのゲスト分子を強く取り込みながら、らせん型の高次構造を形成する。このとき、ゲスト分子のキラリティーがらせんのキラリティーへと転写される。本研究課題では、側鎖にアルケニル基を導入した「ピリジン-フェノール交互型コオリゴマー」**1**(図1)を設計・合成し、らせん型の高次構造をアルケンメタセシスにより架橋しながら安定化、さらに固定化が可能かどうか検討を行った(図4)。

まず分子設計と合成を進め、アルケン側鎖を持つピリジンユニットが4個、すなわち分子内で2架橋が可能なオリゴマーを得た。これはアルケンメタセシスを施される前の前駆体に相当し、この状態でも糖ゲストを加えらるとらせんのキラリティーが誘起されたが、そのときの分子間会合はメタノールなどの添加により簡単に阻害されてしまった。Grubbs 触媒を施したところ、エチレン2分子の遊離をともなうアルケンメタセシスが起り、らせん構造とそのキラリティーに架橋による一定の安定化効果が観測された(図6)。観測の手段は主にCDスペクトルを用い、キラルならせん構造が形成した際に現れる特徴的なシグナルの強度を判断基準とした。意外なことに、らせんのキラリティーには時間の経過によるCDの減衰、すなわちラセミ化が観測され、2架橋ではらせんの固定化までは及んでいないことが分かった。これらの結果は、一定の成果がまとまったところで、原著論文として発表した(Hajime Abe; Chihiro Sato; Yuki Ohishi; Masahiko Inouye, *Eur. J. Org. Chem.*, **2018**, 3131-3138.)。

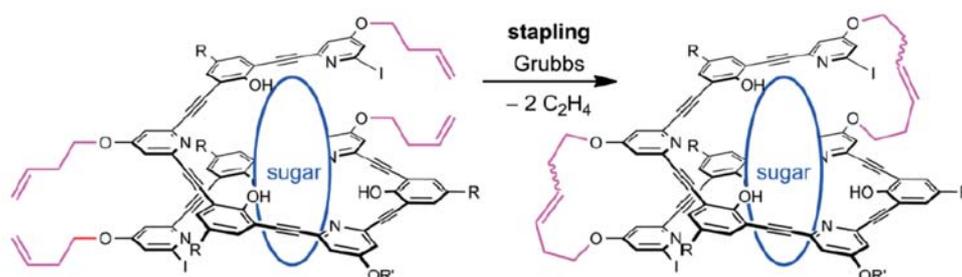


図6 ピリジン-フェノール交互型コオリゴマー **1a** のアルケンメタセシス

### (3) ジフルオロメチル含有オリゴマーの開発

2018年度の始めに研究代表者が異動したことを契機に、新しく「ジフルオロメチル含有オリゴマー」の分子設計を考え、研究を開始した。着目したのはジフルオロメチル基である。これはフッ素の高い電気陰性度により、図5（再掲）のように水素結合を作ることが近年知られており、超分子構造の構築にも有用ではないかと期待された。今回、2-(ジフルオロメチル)-5-アルキル-1,3-フェニレン (DFMP と略する) ユニットをアセチレン結合でつなげたオリゴマー (図7)、および、ピリジン環と交互につなげたコオリゴマー (図5) の合成を目指した。

オリゴマーの合成に必要となる、ビルディングブロックの合成をゼロから始める必要があった。まず 3,5-ジブロモトルエンを原料として、4位のホルミル化、引き続いて DAST で処理することで、DFMP ユニットのビルディングブロックとなる 1,3-ジブロモ-2-ジフルオロメチル-5-メチルベンゼン (図8) を得た。ここからブロモ基を反応点とする菌頭反応を行いながら、DFMP ユニットをアセチレン結合で連結して図7の構造を目指したが、ここの菌頭反応は残念ながら低収率にとどまった。

これは、DFMP 構造のブロモ基が、隣接するジ

フルオロメチル基のために反応性が奪われたためと予想された。また、通常は Pd とともに正触媒として働く Cu が、この系では添加により反応を阻害するなど、ピリジン-フェノール系では見られなかった障害にぶつかった。いっぽう、2,6-ピリジレン環をはさんだコオリゴマーを目指して、DFMP の 1,3-ジエチニル体 (図8) と、2,6-ジブロモピリジンとの菌頭反応を試みたところ、一定の収率で3量体は得られるようになり、再現性も確保できた。副生物として微量ではあるが5量体も得られ、合成法の効率が高くなれば目的オリゴマーの安定性には問題がないことが分かった。今後は引き続き合成の検討を続け、一定の鎖長のオリゴマーについて合成法が確立したならば、ホスト機能や高次構造形成機能を調べていく。

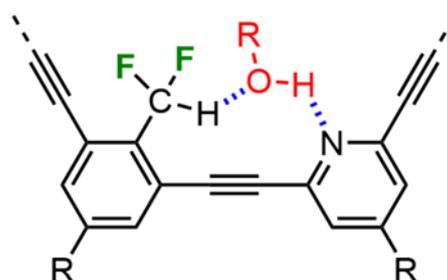


図5 (再掲) ジフルオロメチルフェニレン (DFMP) -ピリジンコオリゴマー

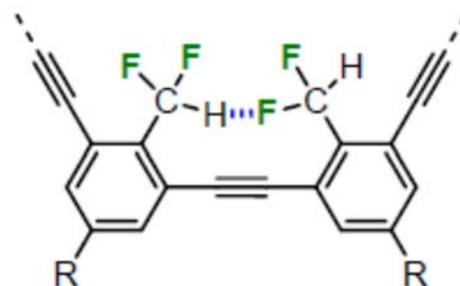


図7 DFMP オリゴマー

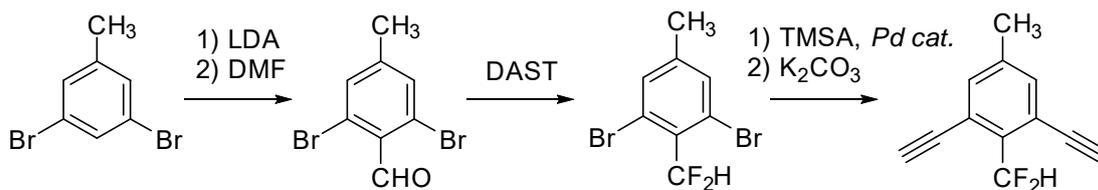


図8 DFMP ビルディングブロックの合成。ジブロモ体とジエチニル体

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計7件（うち査読付論文 5件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 1件）

1. 著者名 Abe Hajime	4. 巻 139
2. 論文標題 Aromatic Foldamers Recognizing Saccharides to Form Chiral Helices	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 YAKUGAKU ZASSHI	6. 最初と最後の頁 591 ~ 598
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1248/yakushi.18-00179-2	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Ohishi Yuki, Yamamoto Naoto, Abe Hajime, Inouye Masahiko	4. 巻 83
2. 論文標題 Nonplanar Macrocyclic Consisting of Four Pyridine and Phenol Units Connected with Acetylene Bonds Displaying Preferential Binding to Maltoside over Monosaccharides	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 The Journal of Organic Chemistry	6. 最初と最後の頁 5766 ~ 5770
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acs.joc.8b00062	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Abe Hajime, Sato Chihiro, Ohishi Yuki, Inouye Masahiko	4. 巻 2018
2. 論文標題 Metathesis-Based Stapling of a Pyridine-Acetylene-Phenol Oligomer Having Alkenyl Side Chains after Intermolecular Templatation by Native Saccharides	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 European Journal of Organic Chemistry	6. 最初と最後の頁 3131 ~ 3138
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/ejoc.201800531	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Daiki Suzuki; Hajime Abe; Takaya Minami; Shinya Matsumoto; Masahiko Inouye	4. 巻 46
2. 論文標題 Preparation and Higher-order Structures of 2,6-Pyridylene and 2,6-Pyrazylene Alternating Macrocyclic with the Inner Nitrogen Atoms in All the Aromatic Rings	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Chem. Lett.	6. 最初と最後の頁 1740-1742
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1246/cl.170815	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Yuki Ohishi; Hajime Abe; Masahiko Inouye	4. 巻 2017
2. 論文標題 Saccharide Recognition and Helix Formation in Water with an Amphiphilic Pyridine-Phenol Alternating Oligomer	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Eur. J. Org. Chem.	6. 最初と最後の頁 6975-6979
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/ejoc.201701522	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Hajime Abe; Daisuke Hashikawa; Takaya Minami; Kohei Ohtani; Kentaro Masuda; Shinya Matsumoto; Masahiko Inouye	4. 巻 83
2. 論文標題 Hexaphenolic Rigid Cages Prepared by Self-Organization of C3v Tridentates	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 J. Org. Chem.	6. 最初と最後の頁 3132-3141
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acs.joc.7b03111	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Ohishi, Y.; Murase, M.; Abe, H.; Inouye, M.	4. 巻 21
2. 論文標題 Enantioselective Solid-Liquid Extraction of Native Saccharides with Chiral BINOL-Based Pyridine-Phenol Type Macrocycles	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Org. Lett.	6. 最初と最後の頁 6202-6207
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acs.orglett.9b01980	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計3件 (うち招待講演 2件 / うち国際学会 2件)

1. 発表者名 Hajime Abe
2. 発表標題 Arylene Ethynylene Foldamers with Pyridine and/or Phenol Units
3. 学会等名 Workshop on Aromatic Foldamers (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Hajime Abe
2. 発表標題 Tridental Tetraarene Receptor for Hydroxy Guests
3. 学会等名 The Third International Symposium on Toyama-Asia-Africa Pharmaceutical Network (TAA) (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Chihiro Sato, Yuki Ohishi, Hajime Abe, and Masahiko Inouye
2. 発表標題 Development of Pyridine-Acetylene-Phenol Helical Oligomers Cross-Linked by Alkene Metathesis at Side Chains
3. 学会等名 29th International Symposium on Chirality (Chirality 2017; ISCD-29)
4. 発表年 2017年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考