

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 28 年 6 月 11 日現在

機関番号：13201

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2012～2015

課題番号：24350066

研究課題名(和文) 糖認識環状ホストを部品とするカプセル型高次構造とアロステリックな分子認識系の創製

研究課題名(英文) Construction of capsule-like cooperative molecular recognizing structures from saccharide-recognizing host molecules

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) 14,000,000円

研究成果の概要(和文)：申請者が開発してきた人工ホスト分子を部品として利用し、カプセル型や繊維状構造などの高次構造を構築した。トリフェノール人工ホスト分子のオルト位に配位性部位を導入して三座配位子を得た。これに Pd(II) 前駆体を作用させ、M3L2 カプセル型錯体を構築した。これらの錯体にはホスト機能が見出された。2,6-ピリジレン環と 3,5-ピリジレン環を交互に配列させた大環状ホスト分子は、スタッキングによる積層構造と、それらが束になった繊維状高次構造を形成することが分かった。トリカチオン性分子に誘導したところ、メラミンの取り込みをトリガーとしながら水中で積層し、綿状の構造体を示した。

研究成果の概要(英文)：By applying artificial host molecules as parts, higher-order structures such as capsule-like and fibril structures have been built. Coordinative groups were introduced on the ortho positions of triphenolic host molecules, and the product tridentates were treated with a Pd(II) precursor to give M3L2-type capsule-like complex, which showed host ability. Macrocyclic host molecules consisted of 2,6- and 3,6-pyridylene rings were observed to self-associate by pi-stacking, and AFM images showed fibril structures. Tricationic derivative incorporated melamine with self-aggregate into cotton-like structure.

研究分野：ホスト・ゲスト化学

キーワード：糖認識 ホスト分子 カプセル型分子 集積構造 フェノール ピリジン 繊維状構造

1. 研究開始当初の背景

糖質は天然に存在する最も重要な有機化合物群のひとつである。そして、糖質を標的とする分子認識の作用は、代謝、免疫系、細胞接着など、生命を維持する上で欠かせない分子の機能である。糖認識作用を人工的に模倣する試みは超分子化学、特にその中でもホスト・ゲスト化学の分野におけるチャレンジングな課題として、Davis らを始めとする多くの研究グループにより取り組まれてきた。

これまで、応募者はホスト・ゲスト化学の分野において、糖質を認識する人工ホスト高分子の開発に取り組んできた。その中で有用な基本骨格として、多数のピリジン環の 2,6-位をアセチレン結合を介して鎖状に連結させた「エチニルピリジンポリマー」(図 1)を開発・利用してきた。

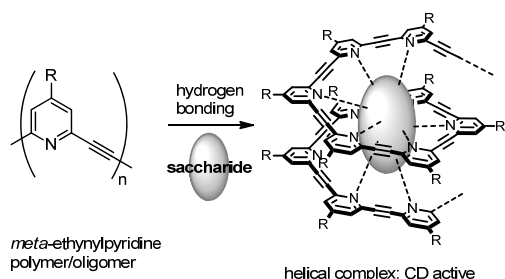


図 1 エチニルピリジンポリマー・オリゴマー

エチニルピリジン鎖は、糖質などの水素結合性ゲスト分子を作用させると多点で水素結合を作り、円二色性 (CD) 活性を持つキラルならせん型会合体を形成する (阿部、大石、井上、有機合成化学協会誌、2016 年、74 巻、254-265、阿部、井上、有機合成化学協会誌、2010 年、68 巻、112-123.)。その研究経過の中で、分子設計と合成法の改良を通じてエチニルピリジン鎖を大環状に連ねたホスト分子の合成に成功し、その空孔のサイズに合う糖質分子と強く会合する分子認識能を見出した (図 2、Abe, H. et al. *J. Org. Chem.* **2011**, 76, 3366-3371; Abe, H. et al. *J. Org. Chem.* **2011**, 76, 309-311.)。

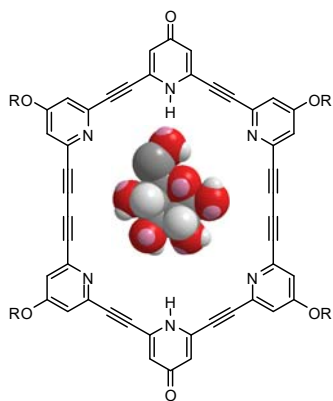


図 2 大環状ホスト分子の例

一方で申請者は、糖を認識するホスト分子として、3 個のフェノール環を有する C_{3v} 対称性分子 **1** (図 3)を開発していた (Abe, H.; Aoyagi, Y.; Inouye, M. *Org. Lett.*, **2005**, 7, 59-61.)。以上の人工ホスト分子の新たな展開として、さらに高次の分子構造により高次の分子認識能を実現しようと考え、本研究の立案に至った。

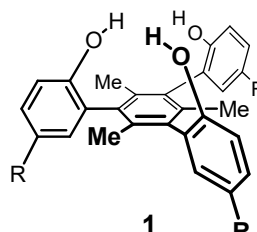


図 3 トリフェノールホスト分子 **1**

2. 研究の目的

環の内側で糖質を分子認識でき、さらに外側に橋頭堡となる結合性部位を持つ人工ホスト分子をパーツとして自己組織化によりカプセル状に組み立て、その構造の特性およびカプセル内部に生じる空間の分子認識能を調べることが目的であった。申請の段階では、パーツとなる人工ホスト分子は大環状エチニルピリジン分子 **2** を想定していた。

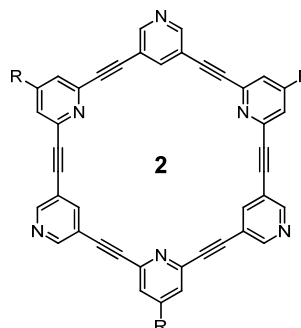


図 4 大環状エチニルピリジン分子 **2**

本研究を進める中で、**2** はむしろスタッキングによる高次構造形成に適していることと、トリフェノール分子 **1** を三座配位子へ誘導化することでカプセル型構造へと導けることが分かってきたため、それらに合わせ研究の目標とする高次構造を修正した。そして構築された高次構造のそれぞれについて、糖質などに対する分子認識と、それに誘起される性質の変化について調べた。

3. 研究の方法

(1) トリフェノール分子 **1** を用いた高次構造形成と分子認識機能

① 分子設計

トリフェノール分子 **1** から、本研究で構築を狙うカプセル型分子のパーツとなり得る三座配位子 **1a** (図5) へと化学誘導を行った。この **1a** には、分子認識の機能に加え、ピリジン環を3個持ち三座配位子としての振る舞いを期待した。

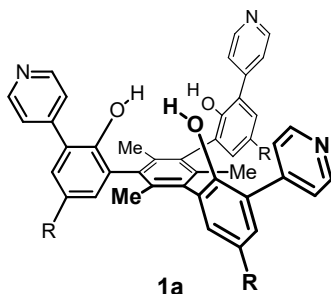


図5 三座配位子 **1a**

1a からカプセル型分子を合成できる手法がある程度確立したことを踏まえ、次の段階として、カプセルの形状にひねりのキラリティを加えるべく、ピリジン環に代えてキノリン環を導入した **3** (図6) も合成した。

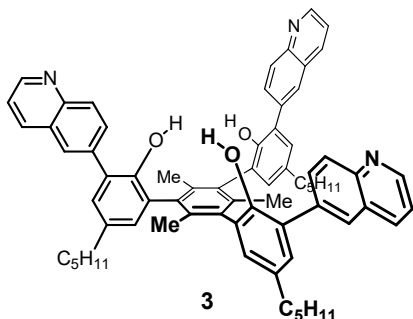


図6 三座配位子 **3**

② 合成と機能評価

有機合成により **1a**, **3** を得た後、Pd(II) の前駆体を加えて自己組織化させカプセル型分子を構築した。高次構造の評価は NMR や UV-vis、質量分析のほか、高次構造のサイズを知るための DOSY-NMR を利用した。カプセルの内側の三次元的な空間に糖質を会合させたとき、カプセル内部の三次元的な空間における分子認識機能に及ぶ影響を、特に円二色性の変化に着目して調べた。

(2) 大環状エチニルピリジン分子 **2** を用いた高次構造形成と分子認識機能

① 分子設計

大環状ホスト分子 **2** の分子設計では、ピリジン環で、窒素原子が外側を向くものと内側を向くものを互い違いに並べた (図4)。この配列は合成の過程で意味を持ち、それぞれのピリジン環が局所的に持つ双極子モーメントが同じ方向へ揃った場合に生じてしまう静電的反発を避け、環化に必要なシソイド配座を安定化させる意味があった。内側を向いた窒素原子は空孔内に糖質などのゲスト分子を取り込むための水素結合部位となる。一方、外側を向いた窒素には金属元素との配位結合を利用して別の大環状分子と架橋させる意味があったが、試みは難航している。

② 合成と機能評価

大環状ホスト分子 **2** を有機合成し、分子認識機能および高次構造を調べた。NMR など有機化学的方法に加え、AFM, TEM, SEM といった顕微法や、DLS など高分子を測定する手法を利用した。

4. 研究成果

(1) トリフェノール分子 **1** を用いた高次構造形成と分子認識機能

図5の分子設計にしたがい、**1** の3個のフェノール環のオルト位にそれぞれ配位性部位を導入して三座配位子 **1a**, **3** を得た。これに Pd(II) 前駆体を作用させたところ、 M_3L_2 カプセル型錯体 **4**, **5** を構築できた (図7)。これらの錯体はそれぞれ D_{3h} もしくは D_3 対称性を持つとともに、**1** に由来したホスト機能が見出された。

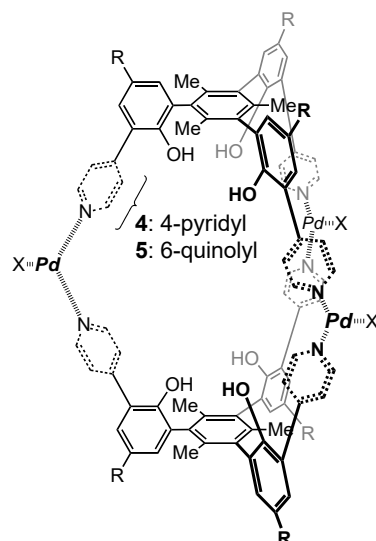


図7 カプセル型分子 **4**, **5**

1a については側鎖 R を変え、アルキル鎖を持つ脂溶性のもの (R = methyl, pentyl) と、オリゴエチレングリコール鎖を持つ両親媒性ものを調製し、それぞれ有機溶媒中、水中

にてカプセル型へと導いた。芳香環どうしの連結では鈴木カップリングの手法を用いた。三座配位子のそれぞれに対して Pd(II)(dppp)(OTf)₂ もしくは Pd(II)(en)(NO₃)₂ を加え、¹H NMR スペクトル上で変化を観察したところ、配位子と前駆体のモル比を 2:3 としたときに L₂M₃ カプセル型錯体への収束を観察できた (図 8)。

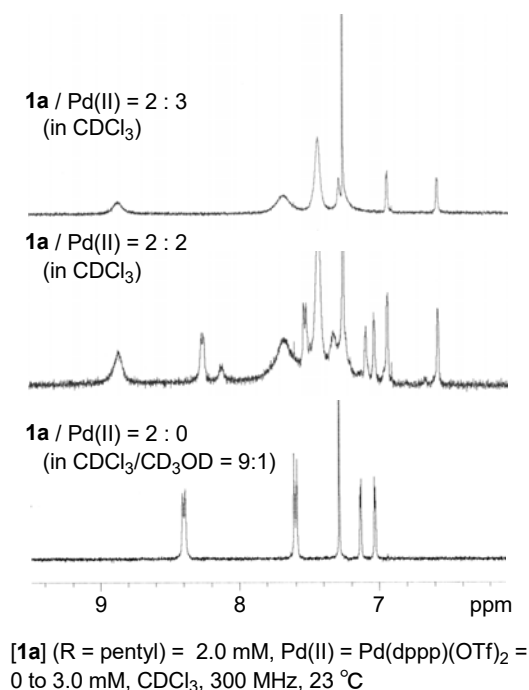


図 8 カプセル型分子の形成にともなう ¹H NMR スペクトルの変化

DOSY スペクトルから得た錯体の流体力学半径や、ESI-TOF-MS 測定の結果も、カプセル型錯体の形成を支持した。

カプセル型錯体 **4**, **5** は、その内側へ向けて 6 個のヒドロキシ基を持ち、糖質など水素結合性ゲスト分子に対する分子認識能が期待された。CD、UV-vis スペクトルの測定により各種ゲスト分子の添加効果を検討したところ、ゲストのキラリティによりカプセル型錯体へ不斉が誘導されることが分かった。

(2) 大環状エチニルピリジン分子 **2** を用いた高次構造形成と分子認識機能

図 4 に示した、2,6-ピリジレン環と 3,5-ピリジレン環を交互に配列させた大環状分子 **2** は、適切な保護基の使用のもと、菌頭反応を繰り返して合成できた。

前述したように、この **2** を用いたカプセル型高次構造の形成は難航している。しかしその検討の中で、**2** はπスタッキングによる積層構造と、それらが束になった繊維状高次構造を形成することが分かった。

Shape-Persistent Macrocycles (SPM) の挙動として興味深く、そちらの方面へ研究を振り下げることにした。

下の図 9 は、マイカ基板の上にキャストした **3** (R = *n*-octyl) が π スタッキングにより積層し、さらにバンドルしてできた繊維状の高次構造を AFM で観察したものである。

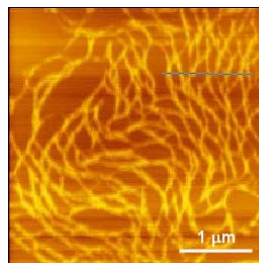


図 9 **3** がマイカ上で作る繊維状高次構造の AFM 画像

トリカチオン性の **6** は、**3** (R = *tert*-butyl) に Me₃O⁺BF₄⁻ を作用させて合成できた。この **6** は、メラミンの取り込みをトリガーとしながら水中で積層し、綿状の構造体を示した (図 10)。

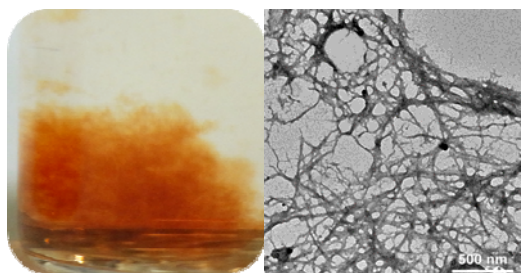
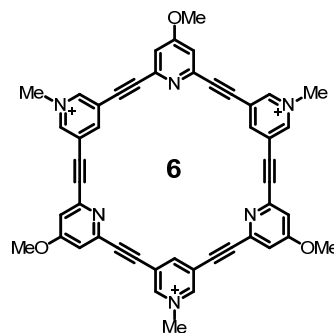


図 10 (上) トリカチオン性大環状分子 **6** (下) **6** とメラミンの会合体が水中で作る綿状の構造体。左はサンプル瓶中の様子、右は TEM 画像。

以上のように、人工ホスト分子がさらに高次構造を作る興味深い系を創った。カプセル型構造の形成やπスタッキングには一般性が見受けられたことから、現在は続く展開を進めているところである。

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 12 件)

① *meta*-エチニルピリジンポリマー・オリゴマーの機能化によるらせん構造の安定化

*阿部肇, 大石雄基, *井上将彦
有機合成化学協会誌 **2016**, *74*, 254–265. (総合論文、査読あり)

② Discrete Molecular Recognition Induced Higher-Order Structures: Fibrous Formation Triggered by Melamine Recognition with a Cationic Ethynylpyridine Macrocyclic Host
Suzuki, D.; *Abe, H.; *Inouye, M.
Organic Letters, **2016**, *18*, 320–323. (論文、査読あり)

DOI: 10.1021/acs.orglett.5b03502

③ Glycosyl-Templated Chiral Helix Stapling of Ethynylpyridine Oligomers by Alkene Metathesis between Inter-Pitch Side Chains

*Abe, H.; Kayamori, F.; *Inouye, M.
Chemistry European Journal, **2015**, *21*, 9405–9413. (論文、査読あり)

DOI: 10.1002/chem.201501102

④ Highly Efficient Stabilisation of *meta*-Ethynylpyridine Polymers with Amide Side Chains in Water by Coordination of Rare-Earth Metals

Makida, H.; *Abe, H.; *Inouye, M.
Organic & Biomolecular Chemistry, **2015**, *13*, 1700–1707. (論文、査読あり、invited)

DOI: 10.1039/C4OB02129K

⑤ 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.
Organic Letters, **2014**, *16*, 828–831. (論文、査読あり)

DOI: 10.1021/ol403579e

⑥ Preparation and Spectroscopic Study of Alternate *meta*-Ethynylpyridine 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. (論文、査読あり、invited)

DOI: 10.3987/COM-13-S(S)78

[学会発表] (計 24 件)

① トリフェノール性ホスト分子を誘導化した三座配位子を重ねるかご状錯体の合成と分子認識機能

○阿部肇・橋川大介・増田賢太郎・井上将彦
第 14 回ホスト・ゲスト化学シンポジウム
2016/6/4-5, 高知城ホール (高知県・高知市)

② 配位部位としてピリジル基を用いた疎水性ならびに親水性かご型金属錯体 M_3L_2 の

合成と糖認識能評価

○橋川大介・増田賢太郎・阿部肇・井上将彦
日本化学会第 96 春季年会

2016/3/24-27, 同志社京田辺キャンパス (京都府・京田辺市)

③ キノリル基を配位部位にもつねじれかご型錯体 M_3L_2 の合成と糖認識による円二色性の誘起

○増田賢太郎・橋川大介・阿部肇・井上将彦
日本化学会第 96 春季年会

2016/3/24-27, 同志社京田辺キャンパス (京都府・京田辺市)

④ D_{3h} -Symmetric Cage Complexes with Inward-Directing Six Phenol Rings

○Hajime Abe, Daisuke Hashikawa, Kohei Ohtani, Kentaro Masuda, Masahiko Inouye

The International Kyoto Conference on New Aspects of Organic Chemistry (IKCOC-13)

2015/11/9-13, リーガロイヤルホテル京都 (京都府・京都市) (国際学会)

⑤ Synthesis and π -Stacking Self-Assembly of Ethynylpyridine Macrocycles with D_{3h} Symmetry

○Daiki Suzuki, Hajime Abe, Masahiko Inouye

The International Kyoto Conference on New Aspects of Organic Chemistry (IKCOC-13)

2015/11/9-13, リーガロイヤルホテル京都 (京都府・京都市) (国際学会)

⑥ π -スタッキングと双極子-双極子相互作用により自己集合する平板上ピリジレンエチニレン大環状分子

○鈴木大貴・阿部肇・井上将彦
第 13 回ホスト・ゲスト化学シンポジウム、

2015/6/6-7, 東北大学川内キャンパス (宮城県・仙台市)

⑦ 平面型エチニルピリジン大環状オリゴマーの合成と π -スタッキング相互作用による高次構造形成

○鈴木大貴・阿部肇・井上将彦
日本化学会第 95 春季年会 (2015)

2015/3/26-29, 日本大学船橋キャンパス (千葉県・船橋市)

⑧ 剛直な平面骨格を有する大環状エチニルピリジンオリゴマーの自己集合

○鈴木大貴・阿部肇・井上将彦
第 15 回リング・チューブ超分子研究会シン

ポジウム
2014/10/27-28, 東京工業大学大岡山キャン

パス (東京都)

⑨ 剛直・高対称な大環状有機分子による分子認識と超分子形成

阿部肇
平成 26 年度生命融合科学教育部シンポジ

ウム
2014/10/23, 富山大学五福キャンパス (富山

県・富山市)

⑩ ピリジレンエチニレン骨格を主調とする大環状ホスト分子の開発

○阿部肇・鈴木大貴・湯元隆太・米田哲大・井上将彦
第 44 回複素環化学討論会

2014/9/10-12, 札幌市民ホール (北海道・札幌市)
⑪ 水素結合性エチニルピリジン大環状分子の分子認識と π -スタッキングによる集合体形成
○鈴木大貴・阿部肇・井上将彦
第 25 回基礎有機化学討論会
2014/9/7-9/9, 東北大学川内キャンパス (宮城県・仙台市)
⑫ トリフェノール性ホスト分子を基本構造とするかご型錯体の開発
○阿部肇・橋川大介・大谷航平・井上将彦
第 25 回基礎有機化学討論会
2014/9/7-9/9, 東北大学川内キャンパス (宮城県・仙台市)
⑬ Development of 2,6- and 3,5-Pyridylene-Ethynylene Alternating Macrocycles
○Hajime Abe, Daiki Suzuki, Yuta Shimada, Shinya Matsumoto, Masahiko Inouye
The 9th International Symposium on Macrocyclic and Supramolecular Chemistry (9-ISMSC).
2014/6/7-11, 上海 (中国) (国際学会)
⑭ 6 個のヒドロキシ基を内側に持つ配位性カプセル分子の合成とホスト特性
○大谷航平・阿部肇・井上将彦
日本化学会第 94 春季年会(2014)
2014/3/27-30, 名古屋大学 (愛知県・名古屋市)
⑮ 空孔内での分子認識をトリガーとして分子集合体を形成するトリピリジニウム大環状ホスト分子
○鈴木大貴・大谷航平・阿部肇・井上将彦
日本化学会第 94 春季年会(2014)
2014/3/27-30, 名古屋大学 (愛知県・名古屋市)
⑯ 2,6-/3,5-交互置換ピリジン大環状オリゴマーの分子認識に連動する分子集合体の形成
○鈴木大貴・大谷航平・島田裕太・松本真哉・阿部肇・井上将彦
第 24 回基礎有機化学討論会
2013/9/5-7, 学習院大学 (東京都)
⑰ 対称性トリフェノール分子を部品としたカプセル型分子の開発
○大谷航平・阿部肇・井上将彦
第 24 回基礎有機化学討論会
2013/9/5-7, 学習院大学 (東京都)
⑱ 2,6-/3,5-交互置換型エチニルピリジン大環状分子の合成とその自己集合
○鈴木大貴・大谷航平・島田裕太・松本真哉・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, 和歌山大学 (和歌山県・和歌山市)
⑲ D_{3h} 対称性を有する大環状エチニルピリジンオリゴマーの合成とその物性評価
○大谷航平・鈴木大貴・島田裕太・松本真哉・阿部肇・井上将彦
日本化学会第 93 春季年会
2013/3/22-25, 立命館大学びわこくさつキャンパス (滋賀県・草津市)

⑳ D_{3h} 対称性を有する大環状エチニルピリジンオリゴマーの合成と機能開発
○大谷航平・鈴木大貴・島田裕太・松本真哉・阿部肇・井上将彦
第 23 回基礎有機化学討論会
2012/9/19-21, 京都テルサ (京都府・京都市)
㉑ 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
2012/8/2-4, 定山溪万世閣ホテルミリオーネ (北海道・札幌市) (招待講演)

[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 (薬学)・
准教授
研究者番号 : 1 0 3 2 4 0 5 5

(2) 研究分担者

()

研究者番号 :

(3) 連携研究者

井上 将彦 (INOUE, Masahiko)
富山大学・大学院医学薬学研究部 (薬学)・
教授
研究者番号 : 6 0 2 1 1 7 5 2