

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 27 年 6 月 11 日現在

機関番号：13201

研究種目：挑戦的萌芽研究

研究期間：2013～2014

課題番号：25620129

研究課題名(和文)自己構造化と複製能力をもつ人工オリゴマーの創出とリボザイム型分子触媒への展開

研究課題名(英文)Development of Synthetic Oligomers Forming Higher-Order Structures by Self- and Molecular-Recognition Striving for Promotion of Chemical Reactions

研究代表者

井上 将彦 (Inouye, Masahiko)

富山大学・大学院医学薬学研究部(薬学)・教授

研究者番号：60211752

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,200,000円

研究成果の概要(和文)：ピリジン環とフェノール環とをアセチレン結合を介して連ねた「ピリジン/フェノールオリゴマー」を開発した。適宜に菌頭反応を繰り返して、12、6量体のオリゴマーを得た。これらのオリゴマーの濃度を変えたNMRから自己会合定数を求めたところ、12、6量体でそれぞれ350、34M⁻¹と求められた。

DCE中、12量体へオクタリル-D-グルコシドを滴定したところ、キラルならせんを示すCDが誘起され会合定数は2.4x10⁻¹であった。鎖長が長い12量体で自己会合と糖認識ともに強かった。ピリジンとフェノールがpush-pullの形式でOH基を挟み込むことが、モデル化合物のX線結晶構造解析で確認された。

研究成果の概要(英文)：We have developed "pyridine/phenol oligomer"s consisted of pyridine and phenol units linked at their 2,6-positions with acetylene bonds. The pyridine/phenol alternating 12- and 6-meric oligomers were prepared by Sonogashira reactions and their self-association and saccharide recognition were investigated.

In CD, concentration dependence on ¹H NMR spectra revealed that those oligomers show self-association of moderate strength. The *K*_{dim} were 350 and 34 M⁻¹ for the 12- and 6-mer, respectively. The 12-mer exhibited much strong saccharide recognition ability. When octyl beta-D-glucopyranoside was added to a DCE solution of the 12-mer, a strong negative CD band was induced, and the *K*_a was 2.4 x 10⁻¹ M⁻¹. While, the shorter substrate 6-mer showed weaker saccharide recognition, showing a CD band of opposite sign. These association are based on multipoint hydrogen bonding in a push-pull fashion, which was supported by the X-ray structure of a model compound binding with methanol.

研究分野：生体関連化学

キーワード：ピリジン フェノール らせん構造 水素結合 自己会合 糖認識

1. 研究開始当初の背景

らせん構造は、水素結合を基に DNA やタンパク質が作る二次構造である。それらの高次構造は、生体高分子がさまざまな生体機能を発揮し、ひいては生命が維持される基盤となっている。申請者の研究グループが生体機能関連化学の分野で培ってきた人工 DNA、修飾 DNA についての知見と、超分子化学の分野で重ねてきた水素結合性人工ホスト分子についての知見の蓄積を、新しいらせん型構造体の創成へと結びつける研究を目指した。

2. 研究の目的

RNA や DNA に倣い、シンプルな水素結合性ユニットの配列により機能を示す人工オリゴマー「ピリジン/フェノールオリゴマー」を目的化合物とした。このオリゴマーには、相補的な配列どうしで二重らせん高次構造をとる性質が予想された(図1)。

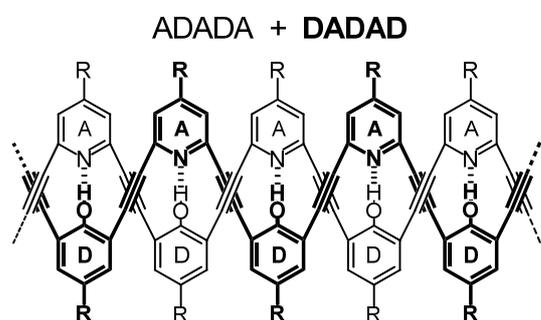


図1 ピリジン/フェノールオリゴマーの二重らせん高次構造

併せて、オリゴマーの多点水素結合性を活かし、有機化合物を水素結合によって捕らえ、活性化させる配列を探した。水素結合ドナーおよびアクセプターとなる官能基を一定の間隔をおいて配置すると、その間に OH 基をはさみ込む会合部位となる。ここでの二点の水素結合は push-pull の形式で起こり、一点だけの水素結合に比べ強い。そのように、ピリジンの 2,6-位とフェノールの 2,6-位とをアセチレン結合を介して隣り合うように連ねた構造を、会合部位として積極的に利用することとした。

3. 研究の方法

以下の方法により、研究を遂行した。ホスト分子としての機能が強く見出されたため、研究期間の後半は糖認識機能の開発に比重をおいた。

(1) オリゴマーの分子設計と合成

分子設計については上述の通り。合成は菌頭反応と保護・脱保護の手法を適宜繰り返し、図2に後述するピリジン/フェノールオリゴマーを得た。

(2) 相補的二重らせん形成の評価

合成したオリゴマーについて、¹H NMR スペクトル上の化学シフトの濃度依存性から、相補的な自己会合の強さを評価した。

(3) 糖を認識、捕捉する機能の評価

合成したオリゴマーに対して、さまざまな種類の糖質を作用させ、認識機能の評価を行った。UV-vis, CD, 蛍光スペクトル上での測定実験によった。

4. 研究成果

本研究期間において開発したピリジン/フェノールオリゴマーは具体的に、ピリジンとフェノールがそれぞれ6個ずつ、あるいは3個ずつが交互に並んだ12量体(1)、6量体(2)のオリゴマーである(図2)。

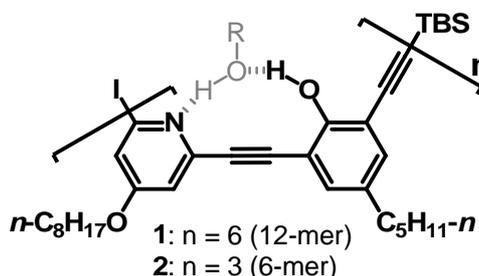


図2 ピリジン/フェノールオリゴマー 1,2

それらの合成では 2,6-dibromo-4-(octyloxy)pyridine および 1,3-diiodo-2-(methoxymethoxy)-5-pentylbenzene をビルディングブロックとし、適宜に菌頭反応を繰り返して標的化合物を得た。合成したオリゴマーについて、自己相補的な構造から期待される二重らせんの形成能力、および単らせんの中空構造から期待されるゲスト分子との会合能力を調べた。

重クロロホルム中、12量体(1)、6量体(2)のそれぞれについて、濃度を変えて¹H NMR を測定したところ、自己会合による化学シフトの変化がみられた。自己会合定数を求めたところ、1では $K_{dim} = 350 \text{ M}^{-1}$ 、2の場合は $K_{dim} = 34 \text{ M}^{-1}$ 、と求められ、相補的な水素結合がはたらいっていることが示唆された。

らせん型高次構造の特長は、単らせん構造についてより強くあらわれた。1,2-ジクロロエタン(DCE)を溶媒として、1へ octyl β -D-glucopyranoside を滴定していったところ、オリゴマーの吸収領域にらせん型会合体の形成を示す負の誘起 CD が現れ、このとき

の会合定数は $2.4 \times 10^7 \text{ M}^{-1}$ と求められた。いっぽうで、鎖長の短い **2** を同じグルコシドと作用させた場合、興味深いことに逆符号の誘起 CD が現れ、会合定数は落ち $4.2 \times 10^3 \text{ M}^{-1}$ と求められた。オリゴマーの鎖長が長いほうが、自己会合と糖認識ともに強くあらわれた。誘起 CD スペクトルを以下の図 3 に示す。

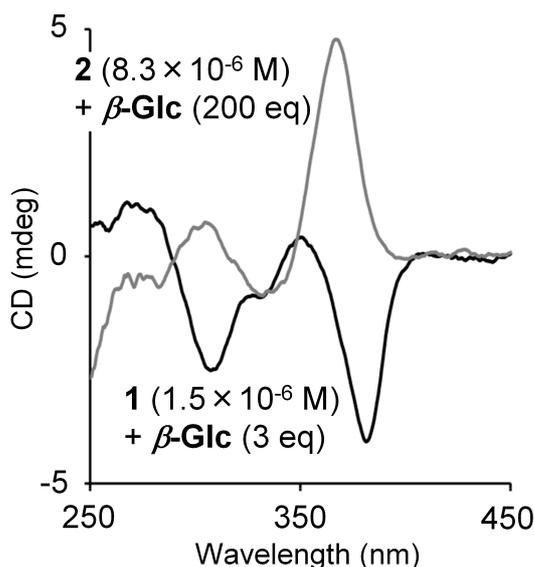


図 3 ピリジン/フェノールオリゴマーが octyl β -D-glucopyranoside (β -Glc) に誘起された CD

octyl β -D-glucopyranoside 以外の基質についても、さまざまなグリコシドが **1** に取り込まれることが分かった。

これらの会合は、ピリジンをアクセプター、フェノールをドナーとし、push-pull の形式で OH 基をはさみ込む多点水素結合によるものである。実際、ピリジン環とフェノール環を 1 個ずつ持つモデル化合物は、メタノールと push-pull 形式で会合体を作ることが X 線結晶構造解析によっても確認された。

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 1 件)

(1) Ohishi, Y.; *Abe, H.; *Inouye, M.
A New Class of Structurally Simple and Highly Emissive Fluorophores with a Pyridine-Acetylene-Phenol Conjugate Heterocycles, **2015**, *90*, 515-528. 査読あり
DOI: 10.3987/COM-14-S(K)51

〔学会発表〕(計 9 件)

(1) 大石雄基・阿部肇・井上将彦
キラルならせん構造を形成するピリジン-フェノール交互形オリゴマーを用いた天然糖の固液抽出と液膜輸送
シンポジウム モレキュラー・キラリティ 2015、2015 年 6 月 12-13 日、東京

(2) 米田哲大・大石雄基・阿部肇・井上将彦
ピリジン-エチニレン-フェノール骨格を有する D_{3h} 対称性大環状ホスト分子によるグルコースの高効率個液抽出
第 13 回 ホスト・ゲスト化学シンポジウム、2015 年 6 月 6-7 日、仙台

(3) 大石雄基・阿部肇・井上将彦
糖との強い相互作用を示すピリジン-フェノール交互型鎖状オリゴマーの開発
第 13 回 ホスト・ゲスト化学シンポジウム、2015 年 6 月 6-7 日、仙台

(4) 米田哲大・大石雄基・阿部肇・井上将彦
push-pull 型水素結合ネットワークにより糖を強く認識する D_{3h} 対称性ピリジン-フェノール交互型大環状ホスト分子
日本化学会第 95 春季年会 2015 年 3 月 26-29 日、船橋

(5) 大石雄基・阿部肇・井上将彦
水素結合アクセプターであるピリジンとドナーであるフェノールが交互に連結したオリゴマーの糖認識と糖の固液抽出
日本化学会第 95 春季年会 2015 年 3 月 26-29 日、船橋

(6) 米田哲大・大石雄基・阿部肇・井上将彦
 D_{3h} 対称性ピリジン-フェノール交互型大環状ホスト分子による強力な糖認識
第 25 回基礎有機化学討論会、2014 年 9 月 7-9 日、仙台

(7) 大石雄基・阿部肇・井上将彦
水素結合アクセプター性のピリジンとドナー性のフェノールを交互に有すアセチレン連結オリゴマーの糖認識
第 25 回基礎有機化学討論会、2014 年 9 月 7-9 日、仙台

(8) Yuki Ohishi, Ryuta Yumoto, Hajime Abe, Masahiko Inouye
Development of Hydrogen-Bonding Pyridine-Phenol or -Benzyl Alcohol Alternating Oligomers Linked with Acetylene bonds
the 9th International Symposium on Macrocyclic and Supramolecular Chemistry (9-ISMSC), 2014 年 6 月 7-14, 上海

(9) 大石雄基・湯元隆太・阿部肇・井上将彦
水素結合アクセプターとドナーを交互に持

つアセチレン連結オリゴマーの自己会合と
糖認識
第 12 回ホスト・ゲスト化学シンポジウム、
2014 年 5 月 31 日-6 月 1 日、東京

6 . 研究組織

(1)研究代表者

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：60211752

(2)研究分担者

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

(3)連携研究者:なし