

## 学位論文題名

Studies on Novel Terephthalamide Hosts  
for Dynamic Molecular Recognition

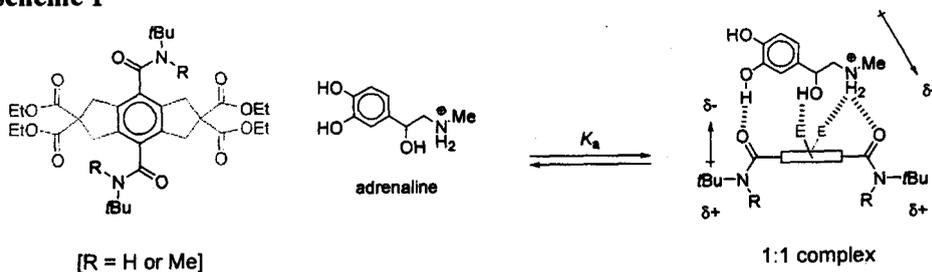
(動的分子認識能を持つテレフタルアミド型ホスト分子の研究)

## 学位論文内容の要旨

様々な非共有結合的相互作用を用いて錯体を形成するホスト-ゲスト現象は化学だけでなく生化学の領域においても広く観察される現象である。生体内において錯形成は多くの機能発現の引金となる重要な過程の一つである。例えば、酵素反応ではタンパクに基質が結合することでタンパク自身の構造変化が引き起こされ、酵素活性が発現する。タンパクが正しい機能を発現するためにはある基質を不斉点を含めて特異的に認識する過程が重要である。認識と構造変化を特徴とする動的分子認識機構の詳細な解明には、タンパクそのものを研究するとともに、より単純な有機分子をモデルとして検討することが有効であると考えられる。また、そのような機構の解明は様々な機能を付与した人工ホスト分子の創出へ重要な情報を提供する。本研究は以下に示すテレフタルアミドの構造的特徴をホスト分子の設計に利用し、動的分子認識機構の解明とその機構に基づく新規ホスト分子の開発を目的として行われた。テレフタルアミドは水素結合可能な二つのアミド基と剛直な芳香環が連結された構造を持つ。無置換のテレフタルアミドは平面分子であるが、中央の芳香環やアミドの窒素原子に適切な置換基を導入することで二つのアミド基は中央のベンゼン環に対しねじれた構造となる。このときアミド基の相対的な向きの違いにより二つの配向異性体が存在し、これらはアミド基の回転により相互変換可能である。本ホストはアミド基との水素結合を通して分子面の上下でゲスト分子との会合が起こる。本論文は量論比 1:1 の会合とそれに伴う構造変化に注目した研究を行った結果を以下の四章にまとめたものである。

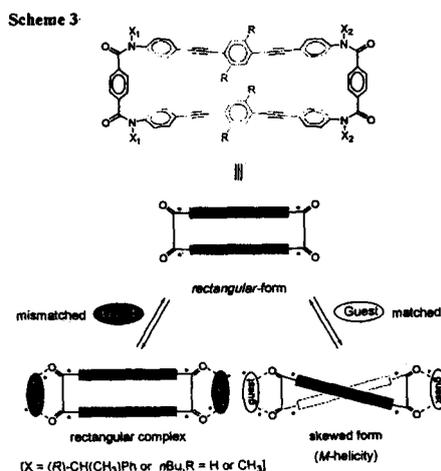
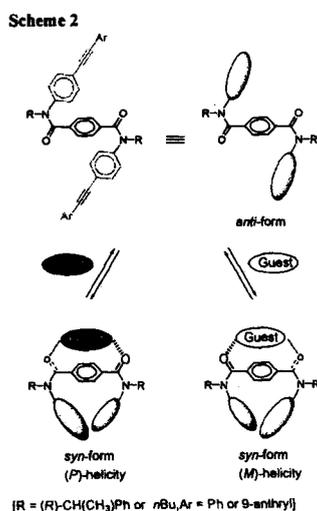
第一章では、テレフタルアミドの中央の芳香環の両端に、エステル基を持った五員環を縮環させることにより、よく定義された位置における三次元的な官能基配列の可能な分子をモチーフとした。このような高度に官能基化されたホスト分子は、協同的な多点水素結合により、ある基質を特異的に認識することが可能になると考えられる (Scheme 1)。ゲスト分子としてはアンモニウム基とカテコール環を含む複数の水素結合性の官能基を持ったカテコールアミン類を選択した。中でもアドレナリンやドーパミンは生体内での神経伝達に関わる重要なホルモンである。一連のゲストに対する検討からアドレナリンに類似した官能基配列を有する分子と特異的に錯形成すること、また会合に際して、ホストの構造が安定なアンチ配座からシン配座へ変化することを見出した。その動的分子認識には、水素結合形成に伴うダイポールの反転が重要であることを示した。

Scheme 1



第二章では、動的分子認識機構に基づき、ゲスト分子との会合に際しホストの構造がアンチからシンへと変化したことに伴うホストの物性値の変化を出力として取り出す応答系（シグナリングホスト）を構築した。テレフタルアミドの窒素原子に導入した置換基が十分に大きく、剛直な場合、会合状態のシン配座において(*P*)-または(*M*)-のヘリシティが生じる (Scheme 2)。不斉なゲスト分子を用いた場合、そのヘリシティはゲストのもつ不斉点に支配され、どちらか一方が優先することで非常に大きな円二色性 (CD) 出力を与える。本来ゲスト分子はごく小さなキロプティカル特性しか示さないがホストと会合することにより、ホストの構造変化に基づく長波長側での大きく強調された CD 出力として与えられるため、より低濃度での検出が可能になった。さらに、ホストに不斉点を導入した系においては、会合に伴うホストの構造変化に基づく CD スペクトルの変化を用いて、ドーパミンのような不斉を持たないアキラルなゲスト分子の CD での検出も可能となった。

第三章では、先に示した分子設計指針の汎用性を確かめる目的で二つのテレフタルアミド部分をマクロサイクル骨格に組み込んだ長方形ホスト分子を設計した。このものはシン型に固定された四つのアミド基を持ち、ゲスト分子との会合に際し、ホストの構造が長方形からねじれ型へと変形する。キラルなゲスト分子を作用させた場合に観測されたゲストのキロプティカル特性の強調はこの系においても見出され、ホストの構造が一方のねじれを優先したことに対応する誘起 CD を長波長側に大きな出力として取り出した。その際、一分子目の会合により、二分子目の会合が促進される正の協同性が認められ、ゲストのキロプティカル出力の非線形的な増幅が可能となった。さらに、マクロサイクルホストに不斉点を導入し、キラルなゲスト分子に対する不斉識別へと応用したところ、鏡像異性体のうち一方のみが長方形からねじれ型への変形を誘起し、その対掌体はホスト分子と会合は起こるものの、長方形構造は維持されたままであることが示された (Scheme 3)。これにより、長方形ホストが立体特異的構造変化を示しながら不斉識別を行っていることが明らかになった。



第四章では、テレフタルアミドの置換基同士を炭素鎖で連結することで、架橋部分に会合部位をもつシクロファン型ホストとし、シクロファン骨格の持つ特異な性質への摂動を会合に伴う出力に利用できる系の検討を行った。そのようなシクロファン型ホスト分子を動的シクロファンと呼ぶことを提案し、[10]パラシクロファン型プロトタイプの簡便な合成と錯形成能を調査した。

## 学位論文審査の要旨

主査	教授	鈴木孝紀
副査	教授	澤村正也
副査	教授	辻康之
副査	教授	稲辺保
副査	助教授	藤原憲秀

学位論文題名

### Studies on Novel Terephthalamide Hosts for Dynamic Molecular Recognition

(動的分子認識能を持つテレフタルアミド型ホスト分子の研究)

本論文は、生体内での酵素反応などでも重要な役割をはたしている動的分子認識能の機能解明、およびその人工ホスト分子への適用を目的とした研究に関するものである。テレフタルアミドは水素結合可能な二つのアミド基と剛直な芳香環が連結された構造を持つ。無置換のテレフタルアミドは平面構造を好むが、中央の芳香環やアミドの窒素原子上に適切な置換基を導入することで、二つのアミド基は中央のベンゼン環に対しねじれた構造となる。このときアミド基の相対的な向きの違いにより、シンおよびアンチという二つの配向異性体が存在し、これらはアミド基の回転により相互変換可能である。著者が本論文中で検討した新規テレフタルアミド型ホストは、水素結合を通してダイトピックなゲスト分子と1対1量論比で会合する。双極子相互作用の為に一般にはアンチ配向が安定であるが、会合に伴いシン配向へとホスト構造が変化することとなる。著者は会合に伴う構造変化及びそれに伴う性値変化という観点で、本モチーフが動的分子認識の研究に適したものと考えて研究を行った。その結果、1) アンチ配向異性体への一点での水素結合によって新たな双極子相互作用が生じ、架橋型会合に適したシン配向異性体への構造変化が起こること、2) ゲストおよびホスト上の点不斉によって、シン配向異性体においてヘリシティ優先性を誘導できること、3) 構造変化に伴う物性値変化を出力とすることで、アドレナリンやドーパミン等の生体関連物質の検出が可能であること、などを含む数多くの興味ある成果を得ている。本論文の内容は、人工ホスト分子研究に於ける大きな進展であるとともに、物性有機化学分野の発展に寄与し、かつ広く材料科学や機能物質科学分野の発展に貢献するところ大なるものがある。よって著者は、北海道大学博士(理学)の学位を授与される資格あるものと認める。