

氏名	おお 大 つば 坪 ただ 忠 むね 宗
学位(専攻分野)	博 士 (薬 学)
学位記番号	薬 博 第 508 号
学位授与の日付	平成 15 年 3 月 24 日
学位授与の要件	学位規則第 4 条第 1 項該当
研究科・専攻	薬学研究科創薬科学専攻
学位論文題目	ホモオキサリックス [3] アレーン誘導体の合成と機能開発に関する研究
論文調査委員	(主 査) 助教授 川 端 猛 夫 教授 富 岡 清 教授 藤 井 信 孝

論 文 内 容 の 要 旨

ホモオキサリックス [3] アレーンは、1983年に Gutsche 等によって合成法が報告された、ベンゼン環を 3 枚含む 18 員環ポリエーテルである。その後、複数の合成法が報告されているが、いずれも骨格合成が主であり、その機能に関する研究は殆どなされてこなかった。しかし、カリックスアレーンの剛直さとクラウンエーテルの柔軟性の中間的存在であるホモオキサリックス [3] アレーンは、ホスト・ゲスト化学の見地から極めて魅力的な母核である。そこでホモオキサリックス [3] アレーンの官能基変換法の開発と機能開発を目的として研究を行った。

ホモオキサリックス [3] アレーン合成の副生成物として、ホモオキサリックス [3] アレーンにホルマリンが挿入した、テトラオキサリックス [3] アレーンが得られた。この化合物も 20 員環ポリエーテルであり、その機能が期待できる。そこで、この化合物の選択的合成法と、金属イオン認識に関する研究を行った。その結果、クロロホルム中で、触媒量の過塩素酸存在下、トリオキサンと水を用いる条件でテトラオキサリックス [3] アレーンを最大 40% 収率で合成することが出来た。さらに、合成したテトラオキサリックス [3] アレーン及び、その誘導体を用いるアルカリ金属イオンの抽出実験において、母核であるホモオキサリックス [3] アレーン誘導体と比較して、異なるイオン半径の金属イオンを選択的に認識することを明らかとした。

ホモオキサリックス [3] アレーンのフェノール性水酸基を無保護のままアッパーリム上の官能基を変換する方法は報告されていない。しかし、アッパーリムの官能基変換法は、機能性ホモオキサリックス [3] アレーン誘導体の効率的合成を行うために必要不可欠である。アッパーリム官能基変換を施すに当たって鍵となる化合物はアッパーリム無置換のホモオキサリックス [3] アレーンである。しかし、このアッパーリム無置換体は従来法では合成困難であった。そこで、臭素化ホモオキサリックス [3] アレーンを合成し、臭素のみを選択的に除去する方法を開発し、さらに、この化合物を出発原料として、マンニツヒ反応を鍵反応とする種々の官能基をアッパーリムに導入する方法を開発した。

発色団であるニトロ基をもつホモオキサリックス [3] アレーンの効率的な合成法を開発した。さらに、ニトロホモオキサリックス [3] アレーンの分子内の 2 つのフェノール性水酸基を選択的にメチル化したニトロフェノール型ホストを合成した。

ニトロフェノール型ホストと *n*-ヘキシルアミンとの複合体の溶液中における構造を NMR を用いて詳しく検討した結果、コーン型をしたニトロフェノール型ホストのアッパーリム側からアミンゲストが接近していることを明らかとした。

この結果に基づき、ニトロフェノール型ホストの誘導体を合成しその機能を検討した。その結果、溶媒の種類によって色調の異なるソルバトクロミズムを示すこと、また、母核であるホモオキサリックス [3] アレーンのサイズ認識能力と色素部分が共同的に作用し、金属イオン半径と紫外可視吸収スペクトルの吸収極大波長の間に線形性が成り立つこと、さらに、各種アミンの置換様式を識別し発色の程度の差として視覚的に識別出来ることを明らかとした。

ホモオキサリックス [3] アレーンはアッパーリムに相異なる 3 種類の置換基を導入すると光学異性体として存在し得

る。まず、環反転を抑制するためにフェノール性水酸基をアルキル化したコーン型誘導体のモデル化合物を合成して、アンモニウムとの複合体の構造を、NMRを用いて詳しく調べた。その結果、アンモニウムはフェノール性酸素付近に補足されていることを明らかとした。そこで、アッパーリム上に *tert*-ブチル基、エチル基、水素を導入したコーン型誘導体を合成して、光学活性カラムを用いる HPLC による分取で光学分割した。光学分割したコーン型誘導体をホストとし、フェニルアラニンエチルエステル塩酸塩をゲストとして、NMR 滴定を行った結果、ジアステレオマー間で特にエチル基のオルト位の水素のシフトが異なることを明らかとした。このことから、光学活性コーン型ホストはアッパーリム上の 3 つの置換基と、接近するアンモニウムゲストの不斉炭素上の 3 つの置換基との間で“3 枚刃のギアの噛み合せ”の原理で、マッチ・ミスマッチが起こりアンモニウムゲストの不斉を識別していることが示唆された。

論文審査の結果の要旨

ホモオキサリックス [3] アレーンは、1983年に Gutsche らによって合成法が報告された 3 つのベンゼン環を含む 18 員環ポリエーテルである。その後、複数の合成法が報告されているが、いずれも骨格合成が主でありその機能に関する研究は殆ど成されて来なかった。しかしカリックスアレーンの剛直さとクラウンエーテルの柔軟性を併せ持つホモオキサリックス [3] アレーンはホスト-ゲスト化学の見地から極めて魅力的な母核である。本論文はホモオキサリックス [3] アレーンの官能基変換法の開発と機能開発に関するものである。

本研究を開始するに当りホモオキサリックス [3] アレーン合成を行なった際、副生成物としてホルマリンが挿入したテトラオキサリックス [3] アレーンが得られた。この化合物は新規の 20 員環ポリエーテルでありその機能に興味を持たれる。そこで先ず本化合物の選択的合成法と金属イオン認識に関する研究を行った。その結果、クロロホルム中触媒量の過塩素酸存在下トリオキサンと水を用いた時、標的物質を最大 40% 収率で得ることが出来た。得られたテトラオキサリックス [3] アレーン及びその誘導体を用いるアルカリ金属イオンの抽出実験では、母核であるホモオキサリックス [3] アレーン誘導体とは異なる金属イオン選択性が認められた。

次に無保護のフェノール性水酸基を持つホモオキサリックス [3] アレーンのアッパーリム上の官能基変換法を検討した。アッパーリム上の官能基変換は機能性ホモオキサリックス [3] アレーン誘導体合成に必要な不可欠である。本変換反応の鍵となる出発物質はアッパーリム無置換のホモオキサリックス [3] アレーンであるが、本無置換体の合成は従来法では困難であった。そこで先ず臭素化ホモオキサリックス [3] アレーンを合成し、臭素を選択的に除去し無置換体を得る方法を開発した。本無置換体を出発原料としマンニッヒ反応を鍵反応としたアッパーリム上の官能基導入法の開発に成功した。

また発色団として有用なニトロ基を有するホモオキサリックス [3] アレーンの効率的合成法を開発し、このニトロホモオキサリックス [3] アレーンの 2 つのフェノール性水酸基を選択的にメチル化したホスト化合物を合成した。このホストと *n*-ヘキシルアミンとの複合体の溶液中における構造解析を NMR 法により用いて詳細に検討した結果、コーン型ホストのアッパーリム側からゲストのアミンが接近することを明らかにした。これに基づきニトロフェノール型ホストの誘導体を合成しその機能を検討した。その結果、溶媒の種類によって色調の異なるソルバトクロミズムを示すこと、また母核であるホモオキサリックス [3] アレーンのサイズ認識能と色素部分が協同的に作用し、金属イオン半径と紫外可視吸収スペクトルの吸収極大波長の間に線形性が成り立つことを見出した。さらに各種アミンの置換様式を発色の程度の差として視覚的に識別することにも成功した。

ホモオキサリックス [3] アレーンはアッパーリムに相異なる 3 種類の置換基を導入すると光学異性体として存在し得る。環反転によるラセミ化を抑制するためフェノール性水酸基をアルキル化したコーン型誘導体のアッパーリム上に *tert*-ブチル基、エチル基、水素を導入したコーン型誘導体を合成しキラルカラムを用いる HPLC により光学分割した。得られた光学活性ホストにフェニルアラニンエチルエステル塩酸塩をゲストとして NMR 滴定を行った結果、ジアステレオマー間でエチル基のオルト位の水素のシフトが異なることがわかった。このことは光学活性コーン型ホストはアッパーリム上の 3 つの置換基と接近するアンモニウムゲストの不斉炭素上の 3 つの置換基との間で“3 枚刃のギアの噛み合せ”の原理でマッチ・ミスマッチが起こりアンモニウムゲストの不斉を識別していることを示している。

以上、本論文は分子認識研究で重要な位置を占めるホギオキサリックス [3] アレーンの化学に新しい展望を開いたものである。よって、本論文は博士（薬学）の論文として価値あるものと認める。

更に、平成15年2月27日論文内容とそれに関連した口頭試問を行なった結果合格と認めた。