

氏名	ふる た たくみ 古 田 巧
学位(専攻分野)	博 士 (薬 学)
学位記番号	薬 博 第 418 号
学位授与の日付	平 成 10 年 5 月 25 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 薬 品 作 用 制 御 シ ス テ ム 専 攻
学位論文題目	軸不斉に基づく新規光学活性螺旋分子の合成と機能開発

(主査)

論文調査委員 教授 富士 薫 教授 井深俊郎 教授 富岡 清

論 文 内 容 の 要 旨

有機化合物が形成するhelixは、構造的な美しさに加え、DNAなどに見られる特異な機能の発現も期待される非常に魅力的な構造である。このため、現在までに種々の螺旋分子が合成、報告されて来ている。しかし、その機能化にまで踏み込んだ研究はほとんど行われていない。螺旋というダイナミックな不斉要素を生かし、機能化に結び付けるには、光学的に純粋な螺旋の合成、その後の化学修飾を可能にする安定性、適当な官能基の存在が要求されるが、そのようなhelixの合成は困難なためである。以上のような背景を踏まえ、著者は光学的に純粋で化学的に安定であり、官能基を有し化学修飾も可能な螺旋分子として光学活性polyhydroxypolynaphthaleneをデザインした。本分子はその軸不斉に基づき、ナフチル部分および水酸基が軸まわりに螺旋状に配置するユニークな螺旋分子である。また、互いの π 面は直交しているため、それぞれの π スタッキングは全く期待されない。これはDNAなどの π 面が相互に重なり合って生じる螺旋とは種類の異なるものであり、これまでにない新しい機能を有する化合物の創製につながる可能性もある。そこで筆者は、その合成と機能開発研究を行った。

CuCl_2 、 α -phenylethylamineを用いる酸化的カップリングを鍵反応とし、光学的に純粋な(S)-tetrahydroxybinaphthalene誘導体から、軸不斉がSに統一された光学活性ter-, quater-, sexi-, octinaphthalene誘導体を合成した。このカップリングにおいてR軸を含むジアステレオマーも得られて来たが、それらは容易に分離可能であった。軸不斉が全てSのquaternaphthalene誘導体のX線結晶構造解析の結果、これらはその軸不斉を反映して、ナフチル部分、及び置換基が右巻螺旋を描きながら配置する美しい螺旋構造を持つことを明らかにした。

これらのスペクトル的な立体構造解析を目的として、CDスペクトルを取り上げ検討した。置換基が全てメトキシ基で、軸不斉もSに統一されたbi~octinaphthalene誘導体のCDスペクトルを測定したところ、そのスペクトルは、各軸Sの絶対構造を明瞭に反映し、第一コットン効果が正の分裂型コットン効果を示した。またナフチルユニットが増加するにつれてコットン効果も増大し、その振幅の大きさには加成性が成り立つことがわかった。軸不斉がSに統一されたものの方が、R軸を含むものより、より大きなコットン効果を示す事実も考え合わせ、これらpolynaphthaleneの絶対構造は、CDスペクトルから推定可能であることも論じた。

次に、螺旋状のquaternaphthalene誘導体の機能について検討したところ、これはクラスレートホストとしての機能を有しており、アルコール、エステル等の種々の有機小分子をゲストとして包接し結晶化した。包接結晶のX線結晶構造解析から、それらゲストはホスト間に出来た空洞内に閉じ込められており、さらにホストとの水素結合で結び付けられていることを明らかにした。

また、その包接結晶の性質について検討したところ、結晶中のゲストは交換可能であることも判明した。さらにその結晶からゲスト分子を除去したapohostは、液体あるいは気体のゲストを再度取り込める性質を有していた。この性質は材料化学の分野で注目を集めているzeoliteに類似のものであり、本apohostはzeolite様機能を有していることを明らかにした。

さらに、*R*軸を含むquaternaphthalene誘導体についてはHPLCのキラル固定相としての機能検討を行った。その結果、本化合物はTröger's baseおよびbenzoinのエナンチオマーをシャープに識別し、不斉識別素子として有効に働くことを明らかにすることが出来た。

以上、筆者は光学活性polyhydroxypolynaphthaleneという新規螺旋構造を創製し、その機能開発研究を行った。その結果、本分子の美しい螺旋構造を明かにするとともに、上述のような種々の機能を開発することが出来た。

論文審査の結果の要旨

有機化合物が形成するhelixは、構造的な美しさに加え、DNAなどに見られる特異な機能の発現も期待される非常に魅力的な構造である。このため、現在までに種々の螺旋分子が合成、報告されて来ている。しかし、その機能化にまで踏み込んだ研究はほとんど行われていない。螺旋というダイナミックな不斉要素を生かし、機能化に結び付けるには、光学的に純粋な螺旋の合成、その後の化学修飾を可能にする安定性、適当な官能基の存在が要求されるが、そのようなhelixの合成は極めて困難なためである。以上のような背景を踏まえ、本論文は光学的に純粋で化学的に安定であり、官能基を有し化学修飾も可能な螺旋分子として光学活性polyhydroxypolynaphthaleneをとりあげその合成と機能開発研究を取り扱ったものである。

Polyhydroxypolynaphthaleneはその軸不斉に基づき、ナフチル部分および水酸基が軸まわりに螺旋状に配置するユニークな螺旋分子である。また、互いの π 面は直交しているため、それぞれの π スタッキングは全く期待されない。これはDNAなどの π 面が相互に重なり合って生じる螺旋とは種類の異なるものであり、これまでにない新しい機能を有する化合物の創製につながる可能性もある。

筆者はまずCuCl₂、 α -phenylethylamineを用いる酸化的カップリングを鍵反応とし、光学的に純粋な(*S*)-tetrahydroxybinaphthalene誘導体から、軸不斉が*S*に統一された光学活性ter-, quater-, sexi-, octinaphthalene誘導体を合成した。このカップリングにおいて*R*軸を含むジアステレオマーも得られてきたが、それらは容易に分離可能であった。軸不斉が全て*S*のquaternaphthalene誘導体のX線結晶構造解析の結果、これらはその軸不斉を反映して、ナフチル部分、及び置換基が右巻螺旋を描きながら配置する美しい螺旋構造を持つことを明らかにした。

これらのスペクトル的な立体構造解析を目的として、CDスペクトルを取り上げ検討した。置換基が全てメトキシ基で、軸不斉も*S*に統一されたbi-からoctinaphthalene誘導体のCDスペクトルを測定したところ、そのスペクトルは、各軸*S*の絶対構造を明瞭に反映し、第一コットン効果が正の分裂型コットン効果を示した。またナフチルユニットが増加するにつれてコットン効果も増大し、その振幅の大きさには加成性が成り立つことがわかった。軸不斉が*S*に統一されたものの方が、*R*軸を含むものより、より大きなコットン効果を示す事実も考え合わせ、これらpolynaphthaleneの絶対構造は、CDスペクトルから推定可能であることも論じた。

次に、螺旋状のquaternaphthalene誘導体の機能について検討しクラスレートホストとしての機能を有していることを明らかにした。このものはアルコール、エステル等の種々の有機小分子をゲストとして包接し結晶化した。包接結晶のX線結晶構造解析から、それらゲストはホスト間に出来た空洞内に閉じ込められており、さらにホストとの水素結合で結び付けられていることを明らかにした。また、結晶中のゲストは交換可能であることも判明した。さらにその結晶からゲスト分子を除去したapohostは、液体あるいは気体のゲストを再度取り込める性質を有していた。この性質は材料化学の分野で注目を集めているzeoliteに類似のものであり、本apohostはzeolite様機能を有していることを明らかにした。さらに、*R*軸を含むquaternaphthalene誘導体についてはHPLCのキラル固定相としての機能検討を行った。その結果、本化合物はTröger's baseおよびbenzoinのエナンチオマーをシャープに識別し、不斉識別素子として有効に働くことを明らかにすることが出来た。

以上、本論文は光学活性polyhydroxypolynaphthaleneという新規螺旋構造を創製し、その美しい螺旋構造を明かにするとともに、上述のような種々の機能を解明したものである。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10年5月6日論文内容とそれに関連した口頭試問を行った結果合格と認めた。