

氏 名	なる い しのぶ 成 井 忍
学位(専攻分野)	博 士 (薬 学)
学 位 記 番 号	薬 博 第 477 号
学位授与の日付	平成 14 年 3 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 創 薬 科 学 専 攻
学 位 論 文 題 目	水素結合直鎖の構築と分子設計

論文調査委員 (主 査) 教授 富 岡 清 教授 竹 本 佳 司 教授 富 士 薫

論 文 内 容 の 要 旨

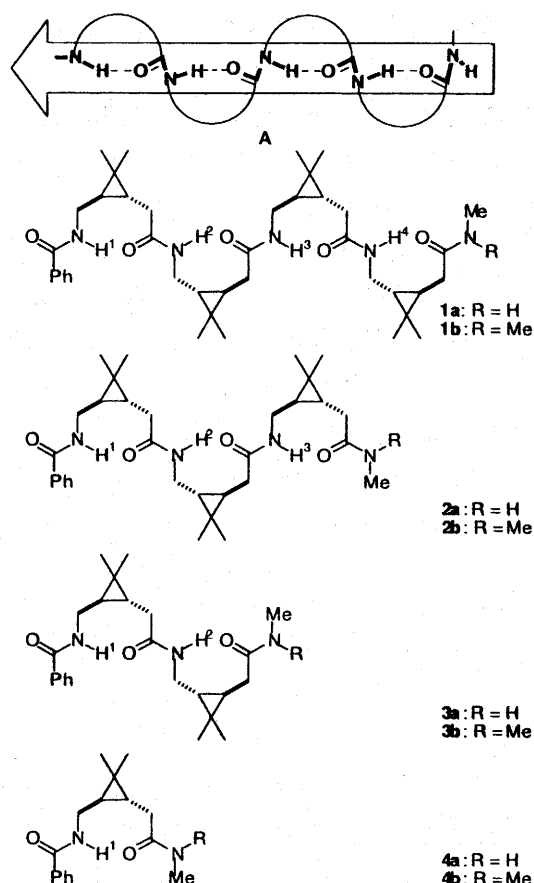
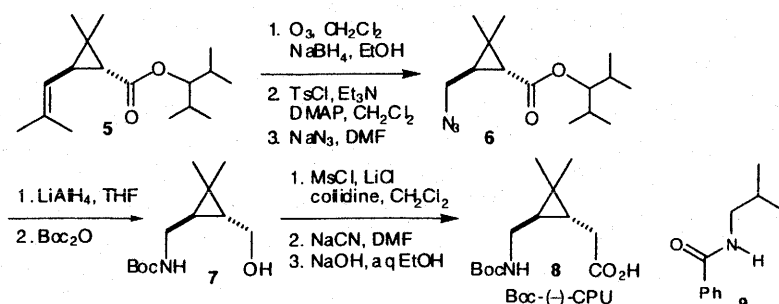
水素結合直鎖を可能とする分子の設計

水素結合は分子構造を固定する有力な手段の一つである。直列に並んだ水素結合を可能とする分子の設計は極めて基本的で重要な分子科学である。本研究では、水素結合直鎖 A を構築できる実際の分子として 1a-4a を設計した。1a-4a はシクロプロパン環を含む δ -アミノ酸 (CPU と略す) のオリゴマーである。CPU のジアミド誘導体 4b はシクロプロパン環による配座規制によって、2つのアミド結合が分子内水素結合が可能なように同一平面上に乗った水素結合単位を構成すると期待できる。

1a-4a を合成し、FT-IR, NMR, X-ray によってその立体化学と水素結合について解析を行った結果、(1)1a-4a は水素結合単位 4b で規定されるターン構造の繰り返しからなっている、(2)水素結合鎖が長くなるほど、個々の水素結合が強められる、(3)2つの水素結合で挟まれた水素結合の方が強い、(4)C 末端に電子供与性の NMe_2 を導入して隣接するカルボニル基の水素結合能を高めると (1b-4b)、その効果が C 末端から 3 組の水素結合にまで波及することを明らかにした。(2)~(4)は水素結合系の協同的特性 (Cooperativity) を示している。すなわち、1a の個々の水素結合は互いに相互作用をすることが可能な空間的配置をとっていることがわかった。以上の結果から、1a-4a はその水素結合が同一平面上に方向を定めて配列した水素結合直鎖であることを明らかにした。

CPU およびそのオリゴマーの合成

CPU は正宗らの方法で得た (1R)-*trans*-菊酸エステル 5 から官能基変換によって 8 工程 49 % 収率で合成できた。CPU のジアミド誘導体 4a, 4b およびオリゴマー 1a-3a, 1b-3b はアミンとカルボン酸を EDC または DEPC を用いて縮合した。モノアミド 9 はトリエチルアミン存在下ベンゾイルクロリドとアミンを反応させて合成した。



CPU のジアミド 4b (水素結合単位) の立体構造

ジアミド 4b は X-線結晶構造解析の結果、2つのアミド結合が同一平面上に乗った期待通りの分子内水素結合をすることがわかった。分子間相互作用の無視できる 10mM クロロホルム溶液中で 4b の FT-IR を測定した結果、 3308cm^{-1} に水素結合性 N-H 伸縮の吸収を持ち、非水素結合性 N-H 伸縮の吸収は 3449cm^{-1} にわずかに見られるだけだった。これにより、4b が強力に分子内水素結合 (90% 水素結合率) をしていることが分かった。さらに、10mM で ^1H -NMR を測定すると、アミド NH のケミカルシフトはジアミド 4b が 8.74ppm 、モノアミド 9 が 6.14ppm を示した。この低磁場シフト 2.6ppm が 90% 水素結合率に相当するとし、オリゴマーの水素結合率算出の基準とした。

CPU のオリゴマーの立体構造

オリゴマー 1a-3a, 1b-3b の FT-IR はいずれも 4b と同様 3300cm^{-1} 付近に顕著な水素結合性 N-H 伸縮の吸収を示した。1a-4a の 3450cm^{-1} 付近の鋭い吸収は分子内水素結合に関与しない末端のメチルアミド N-H に由来する。この結果から、1a-3a, 1b-3b が 4b と同様の 8 員環分子内水素結合の繰返しによって構成されることがわかった。

次に、1a-4a, 1b-3b の各残基の水素結合率をアミド NH のケミカルシフトの低磁場シフトの大きさに基づいて算出した。1a-4a において (Table 1), 水素結合鎖が長くなるほど、水素結合性アミド NH1 つあたりの平均水素結合率 (average %) は増加することがわかった。

また、Entry 3, 4 は、同一分子内では両末端よりも中心部の方が水素結合が強いことを示している。これらの結果は最近報告された Cooperative effect に関する計算化学の結果と良く一致した。C 末端のアミドをジメチルアミドとした 1b-3b では (Table 2), NMe_2 基の電子供与効果により、隣接するアミドカルボニル基の分極が増大し、C 末端の水素結合が強められた。さらに興味深いことに、 NMe_2 基の効果は 1 残基ないしは 2 残基離れた水素結合まで伝わることをわかった。

これらの結果は水素結合系の協同的特性 (Cooperativity) を示している。すなわち、オリゴマーの個々の水素結合は互いに相互作用をし合うことが可能な空間的配置をとっていることがわかった。

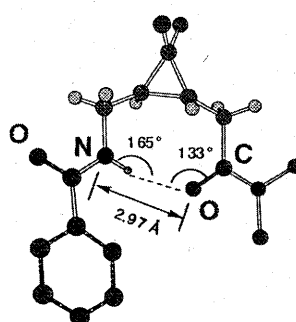
以上、CPU のオリゴマーは水素結合直鎖であることを明らかにした。

以上本研究では、直列に並んだ水素結合を可能とする実際の分子としてシクロプロパン環を含む δ -アミノ酸 CPU のオリゴマーを設計、合成し、IR, NMR, X 線結晶構造解析から水素結合直鎖が実現できることを示した。

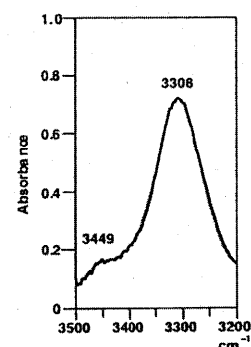
論文審査の結果の要旨

水素結合は分子構造を固定する基本的な力の一つである。直列に並んだ水素結合を構築する分子を設計し、その水素結合

X-ray structure of 4b



FT-IR of 4b



FT-IR of CPU Oligomers (1a-4a, 1b-4b)

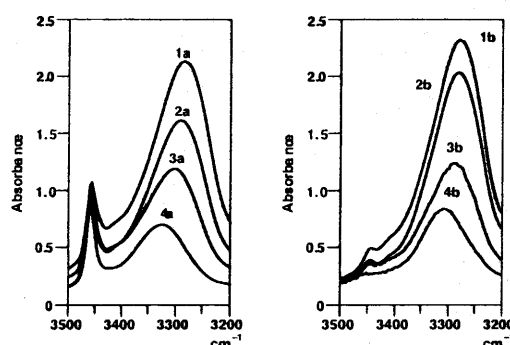


Table 1. Percentage of H-bonding in Bz-(CPU)_n-NHMe (n=1-4)

entry	compound	n	average%	NH ¹	NH ²	NH ³	NH ⁴	NHMe
1	4a	1	65	65				<1
2	3a	2	71	72	70			<1
3	2a	3	76	75	79	73		<1
4	1a	4	81	79	83	82	78	<1

Table 2. Percentage of H-bonding in Bz-(CPU)_n-NMe₂ (n=2-4)

entry	compound	n	average%	NH ¹	NH ²	NH ³	NH ⁴
1	3b	2	83	75	91		
2	2b	3	87	79	82	96	
3	1b	4	88	79	83	86	99

直鎖の性質を調べることは極めて基本的で重要な分子科学である。本論文では、直列水素結合直鎖を構築することが期待される実際の分子を設計合成して直列水素結合直鎖の構築に成功した。更に水素結合直鎖の基本的な性質を物理化学的測定手段を用いて実験的に初めて明らかにした。

シクロプロパン環を組込んだ d-アミノ酸の設計

直列水素結合を形成する分子素子としてシクロプロパン環を組込んだ d-アミノ酸 (CPU と略す) を考案した。その設計指針として、シクロプロパン環による配座規制を取り上げた。規制によって、アミノ基とカルボニル基が同一平面上に乗った構造をとると期待した。

CPU 単位を不斉構築と水素結合分子の合成

ジェンの不斉シクロプロパン化反応を開始反応として光学活性シクロプロパン体を合成し、ついでシクロプロパン側鎖の増炭と官能基変換により CPU 単位を不斉構築した。ペプチド合成の手法を取り入れ、2 個の CPU 結合、3 個の CPU 結合、更には 4 個の CPU 結合をもつ化合物を、末端が NH 及び N-alkyl 体の 2 種、都合 8 化合物を合成した。また、水素結合を定性的及び定量的に比較評価するための数種の基準アミド化合物も設計合成した。

CPU 一単位の水素結合の評価

FT-IR と NMR による物理化学的測定は、一つの水素結合を形成する可能性のある CPU 一単位が、期待通りに分子内水素結合をきちんと形成することを示した。その分子内水素結合形成分子種の割合はプロトン供与基であるアミノ基のカルボニル基の性質に依存した。すなわち、Boc 基とベンゾイル基を比較すると電子吸引性の高いベンゾイル基の方がプロトン供与能が高い。分子内水素結合形成率は 90% にも達するほどであった。

分子の構造を直接に観測できる結晶の生成にも成功した。すなわち、ベンゾイル基を持つ CPU 分子の X-ray による結晶構造解析の結果も期待通りの構造であることを明確に示した。

直鎖水素結合系の評価

CPU が 2 から 4 単位連続に結合し、直列分子内水素結合を 2—4 個持つ化合物の水素結合形成能を評価した。FT-IR と NMR による物理化学的測定の結果、(1)これら分子が実際に直列した分子内水素結合系を形成していること、(2)水素結合鎖が長くなるほど、個々の水素結合が強められること、(3)2 つの水素結合で挟まれた中側の水素結合の方が強くなること、言い換えると、水素結合を形成している分子の割合が増えること、(4)C 末端に電子供与性のジメチルアミノ基を導入すると隣接するカルボニル基の水素結合能が高まること、(5)その効果が C 末端から 3 組の水素結合にまで波及することが明らかとなった。

これらは、分子内水素結合に付いて極めて基本的な知見を提供している。

よって本研究は、有機合成化学、創薬化学に重要で新規な知見を提供するものであり、本論文は博士 (薬学) の論文として価値あるものと認める。

さらに、平成 14 年 2 月 28 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。