

論文内容の要旨

論文題目

機能性を有するキラルな超分子構造の構築

(Construction of functional chiral supramolecular structures)

福田 森彦

共有結合よりもはるかに弱い水素結合や配位結合が分子間で多数形成されることによって自発的に安定な化合物を形成する超分子化学は、近年目覚ましい発展を遂げてきており、通常の有機合成では入手困難な様々な構造が創製されてきた。DNAの2重らせん構造は特異な水素結合による超分子ともいえるし、タンパクの高次構造も多数の弱い結合によって構築されている。とりわけ、生体内物質との関連からキラルな超分子構造に関する注目度

は高い。そこで本研究では、本質的にキラルな構造であるらせん構造に着目し「金属錯体」と「ペプチド」の2つの異なった分子群について、機能性をもった超分子らせん構造を構築し、またその構造を制御することを目標とした。

金属錯体の研究では、構造と機能性の両面から重要な合成ターゲットである、らせん型金属錯体メタロヘリケートの創製を目指した。メタロヘリケートは本質的にキラルな構造をとるため、生体内のキラル環境を模するなどの展開が考えられ、魅力的な合成対象となっている。しかし、多くの報告例がある二重鎖・三重鎖メタロヘリケートとは異なり、四重鎖ヘリケートは合成が困難であるために報告例が少ない。それ自体ねじれた構造をとる二座架橋配位子 **L1-L4** と平面四配位型金属イオン Pd^{2+} とを自己集合させることで四重鎖メタロヘリケートの合成をめざした。立体反発によりねじれた構造をとるベンゾフェノンベースに、**L1** はアミド結合、**L2** はエステル結合、**L3** および **L4** はエーテル結合を持たせるようにした。 $^1\text{H NMR}$ さらに **L3** については単結晶 X 線構造解析から、配位子が C_2 対称性を持ち、かつ、*P*-体、*M*-体が素早く反転していることが示唆された。これらの配位子を金属イオンと自己集合させることで、単一の超分子、四重鎖メタロヘリケート、 $[\text{Pd}_2(\text{Ln})_4(\text{NO}_3)_4] = \text{Cn}$ が得られた。 $^1\text{H NMR}$ スペクトルのメチレン基由来のプロトンがシングレットであったことから、四重鎖 **C1-C4** を形成していても *P*-体と *M*-体との素早い反転によりラセミ体になっていることが示唆された。

これらの四重鎖錯体は正に帯電した Pd^{2+} を2個持つために、アニオンに対するレセプターであり、アニオンによって超分子構造を安定化するアニオンテンプレート効果を示すと予想された。**C1** は BF_4^- を取り込むが、2個がキャビティ内、2個は外側、 Pd^{2+} の近傍に位置する。さらに驚くべきことに、 $^1\text{H NMR}$ 、ESI MS および単結晶 X 線構造解析から **C2 - C4** の場合には、加熱条件下で2つの4重鎖ヘリケートがインターロックした、四重鎖錯体によっては前例のないインターロック型二量体2量体、 $\text{D} = [\text{M}_2\text{L}_4]_2$ を自発的に形成するとい

う画期的な結果をえた。さらに、この自己集合はアニオンの種類に大きく依存し、 NO_3^- ではインターロック型ヘリケートを形成するが PF_6^- , SbF_6^- , OTf^- , OTs^- を用いた場合は単量体 **C3** のままであり、 BF_4^- の場合は **C3** と **D3** との平衡状態にあった。 Pd^{2+} への結合の強さとキャビティー内に占めるアニオンの体積が鍵と考えられた。また、アニオンを添加することによりホストの構造を変換できることも示すことができた。キラルなアミノ酸を架橋配位子に導入することで二座架橋配位子のキラリティーを一方に傾けることに成功しており、これがメタロヘリケート全体のキラリティー制御に転写できる可能性が示唆された。

一方、らせんペプチドの研究では、人工オリゴペプチドの動的らせん（反転により右巻・左巻間を行き来する）の制御を試みた。たんぱく質を構成している L-型アミノ酸から成るペプチドらせんは、 α -らせん構造、一部は 3_{10} -らせん構造をとるが、そのキラリティーは常に右巻である。一方、非天然かつアキラルなアミノ酸の中には Aib (Aib = 2-アミノ酪酸) のようにらせん形成を促進するものが知られている。アキラルな非天然アミノ酸から成るらせんペプチドは、溶液中で左右の巻き方向を等しくとり、光学不活性で、通常、このような鏡像関係にあるらせんペプチドは素早い反転を起こしている。本研究では、このような光学不活性ならせんペプチドをターゲットとして、反転速度をらせんペプチドを多重に分子内架橋することで制御することを目指した。側鎖に配位部位としてピリジン環を 4 つ導入した 3_{10} -らせん構造のオリゴペプチド(**P1**) を金属イオンと自己集合させることで二重架橋されたらせんペプチド(**P2**)を合成した。温度変化 NMR スペクトルより、予想通り、らせんの反転速度が遅くなっていることを確認できた。アキラルなアミノ酸からなるらせんペプチドについて、多重架橋による反転制御の例はこれまでに報告されていない。

さらに、主鎖と側鎖で志向されるキラリティーが競合する場合に、ペプチド全体としてのキラリティーがどのように決定されるかを研究した。主鎖に D-アラニン を 1 個、それ以外はアキラルな非天然アミノ酸からなる 8 量体ペプチド (**P3**) をまず合成した。ペプチド

の CD(円二色性)スペクトル測定の常套手段である、N-端を pBrBZ 基に置換した P3 ペプチド誘導体 (pBrBZ-P3) を合成し、その CD スペクトルを測定すると、左巻に特徴的なパターンを示した。次に、P3 とは逆のキラリティーを誘導する L-システインを 2 個、側鎖に導入したペプチド (P4) を合成した。P4 は主鎖と側鎖のキラリティーが競合する。このペプチドも同様に N 端を pBrBZ 基に置換して CD スペクトルを測定すると、強度は弱い pBrBZ-P3 と同じ左巻のパターンを示した。主鎖のキラリティーが優先されたが、主鎖のキラリティーは側鎖と比べ、構造の自由度が小さいためと考えられる。しかし、P4 の側鎖間をジスルフィド結合により架橋した P5 ペプチドでは、状況は大きく変わり、完全に反転した CD スペクトルを示し、右巻きのらせんとなることが示された。さらに、NMR のジアステレオマーによるピークから、P3, P4 においては動的らせんであるが、ジスルフィド架橋された P5 は静的らせんであることもあきらかにできた。ジスルフィド架橋がたんぱく質構造に与える影響を、これらの短いペプチドで確認することができた。

このように、金属錯体とペプチドという二つのらせん構造におけるらせんの巻型制御、動的挙動の制御に成功した。どちらにも共通して、金属イオンや水素結合などの弱い相互作用による自己集合がキラル構造の形成やキラリティー制御にかかわっていた。今後、人工的ならせん構造によるアニオン識別、アミノ酸などのキラルなゲスト認識などの機能性分子の構築へ、さらに、天然のタンパク質等と比較することにより、生体物質の構造への理解へと展開してみたいと考えている。