
生体機能の解明に向けた 超分子複合系の構築と機能開発

(課題番号 10304053)

平成10年～12年度科学研究費補助金 (基盤研究(A)(2))

研究成果報告書

平成13年3月

研究代表者 深澤義正
(広島大学大学院理学研究科教授)

平成 10 年～12 年度科学研究費補助金基盤研究 (A) (2)

研 究 成 果 報 告 書

研究課題番号 10304053

研究課題 「生体機能の解明に向けた超分子複合系の構築
と機能開発」

研究代表者 深澤 義正

(広島大学大学院理学研究科 教授)

研究分担者 灰野 岳晴 (広島大学理学研究科 助教授)

岩本 啓 (広島大学理学研究科 助手)

研究経費	平成 10 年度	23,700 千円
	平成 11 年度	9,400 千円
	平成 12 年度	4,300 千円

計 37,400 千円

研 究 発 表

研究発表

(1) 学会誌等

1) Fullerenes Enclosed in Bridged Calix[5]arenes, T. Haino, M. Yanase, and Y. Fukazawa, *Angew. Chem. Int. Ed.* **37**, 997-998 (1998).

2) Conformational analysis of a fluorescent rotor, 6-(2,2-dicycnovinyl)-1-(2-hydroxyl)-1,2,3,4-tetrahydroquinoline, Y. Yamamoto, T. Okajima, Y. Fukazawa, T. Fujii, Y. Hata, and S. Sawada, *J. Chem. So., Perkin Trans 2*, 561-564 (1998).

3) Synthesis and Binding Behavior of an Artificial Receptor Based on "Upper Rim" Functionalized Calix[5]arene, T. Haino, K. Matsumura, T. Harano, K. Yamada, Y. Saijyo, and Y. Fukazawa, *Tetrahedron*, **54**, 12185-12196 (1998).

4) An Artificial Receptor Based on Monodeoxy Calix[4]arene, T. Haino, H. Akii, and Y. Fukazawa, *Synlett*, 1016-1018 (1998).

5) Conformational Analysis of Dioxo[2.2]orthocyclophane, H. Kurebayashi, T. Mine, K. Harada, S. Usui, T. Okajima, and Y. Fukazawa, *Tetrahedron*, **54**, 44, 13495-13504 (1998).

6) Allosteric Receptor Based on Monodeoxycalix[4]arene Crown Ether, T. Haino, Y. Katsutani, H. Akii, and Y. Fukazawa, *Tetrahedron Letters*, **39**, 8133-8136 (1998).

7) A Self-Assembling Molecular Container for Fullerenes, M. Yanase, T. Haino, and Y. Fukazawa, *Tetrahedron Letters*, **40**, 2781-2784 (1999).

8) Is the Magnetic Shielding Effect of a Lactone Group the Simple Sum of Those of a Ketone and Ether?, Y. Fukazawa, T. Haino, and Y. Kondoh, *Tetrahedron Letters*, **40**, 3591-3594 (1999).

9) Molecular Tweezer Based on Dioxo[2.2]orthocyclophane, H. Kurebayashi, M. Sakaguchi, T. Okajima, T. Haino, S. Usui, and Y. Fukazawa, *Tetrahedron Letters*, **40**,

5545-5548 (1999).

10) Synthesis of a Calix[5]arene Receptor Having Two Benzoic Acid Moieties, T. Haino, K. Nitta, Y. Saijo, K. Matsumura, M. Hirakata, and Y. Fukazawa, *Tetrahedron Letters*, **40**, 6301-6304 (1999).

11) Kinetically Stable Cavitands in Water, T. Haino, D. M. Rudkevich, and J. R. Rebek, Jr., *J. Am. Chem. Soc.*, **121**, 11253-11254 (1999).

12) Layered donor-acceptor-acceptor arrangement in complex of molecular tweezers based on dioxo[2.2]orthocyclophane, H. Kurebayashi, T. Haino, and Y. Fukazawa, *Tetrahedron Letters*, **41**, 477-480 (2000).

13) Thermodynamic study on supramolecular complex formation of fullerene with calix[5]arenes in organic solvents, M. Yanase, M. Matsuoka, Y. Tsumi, M. Suzuki, H. Iwamoto, and Y. Fukazawa, *Tetrahedron Letters*, **41**, 493-497 (2000).

14) Flexible Molecular Tweezers Based on a Dioxo[2.2]orthocyclophane Linked with Weak Electron Acceptor, H. Kurebayashi and Y. Fukazawa, *Chemistry Letters*, 530-531 (2000).

15) Non-directional forces drive guest affinity and discrimination in a calix[5]arene-based receptor, T. Haino, K. Nitta, and Y. Fukazawa, *Tetrahedron Letters*, **41**, 4139-4142 (2000).

16) Induced-Fit Molecular Recognition with Water-Soluble Cavitands, T. Haino, D. M. Rudkevich, A. Shivanyuk, K. Rissanen, and J. R. Rebek, Jr., *Chem. Eur. J.* **6**, 3797-3805 (2000).

17) A Polymer-Bound Cavitand, A. R. Far, D. M. Rudkevich, T. Haino, and J. R. Rebek, Jr., *Org. Lett.* **2**, 3465-3468 (2000).

18) Conformational analysis by chemical shift simulation: structure of 1,4,11,14-tetraoxa[4.4]metacyclophane, H. Iwamoto, Y. Yang, S. Usui, and Y. Fukazawa, *Tetrahedron Letters*, **42**, 49-51 (2001).

19) Intramolecular Complex Formation Between Flexible Molecular Tweezers and Weak Electron Acceptor, H. Kurebayashi and Y. Fukazawa, *Heterocycles*, **51**, 849-864 (2001).

20) Estimation of Magnetic Anisotropy in Polycyclic Aromatics, H. Iwamoto, T. Kawatani, and Y. Fukazawa, *Tetrahedron Letters*, **42**, 1551-1553 (2001).

21) Fullerene receptor based on calix[5]arene through metal-assisted self-assembly, T. Haino, H. Araki, Y. Yamanaka, and Y. Fukazawa, *Tetrahedron Letters*, **42**, in press.

口頭発表

日本化学会第74春季年会、京都、1998年3月

- (1) 内尾康人、灰野岳晴、深澤義正、河合弘行、名取威徳、伏谷伸宏
"海洋ジテルペン、ブリアランブテノライドの分子カ場計算法による立体配座解析とTubiporeinの立体化学"
日本化学会第74春季年会、1E529、京都、1998年3月
- (2) 瀬山淳、笛吹修治、深澤義正
"ニトロ化カリックス[4] アレン誘導体のpHによるイオン選択性"
日本化学会第74春季年会、3D401、京都、1998年3月
- (3) 新田晃司、西条義司、松村和美、灰野岳晴、深澤義正
"カリックス[5]アレンジアシル誘導体によるジケトピペラジン類の包接"
日本化学会第74春季年会、3D409、京都、1998年3月
- (4) 新田晃司、西条義司、松村和美、灰野岳晴、深澤義正
"カリックス[5]アレンジアシル体とジケトピペラジンとの包接錯体の化学シフト予測法を用いた構造解析"
日本化学会第74春季年会、3D410、京都、1998年3月
- (5) 平方昌記、西本幸治、吉村耕作、笛吹修治、深澤義正
"カリックス[4]アレン誘導体結晶を用いた有機小分子の包接"
日本化学会第74春季年会、3D411、京都、1998年3月
- (6) 柳瀬学、灰野岳晴、深澤義正
"カリックス[5]アレン2分子の自己会合体とC60、C70の超分子錯体"
日本化学会第74春季年会、3D412、京都、1998年3月
- (7) 近藤義顕、灰野岳晴、深澤義正
"アミン、エステル基の遮蔽効果の定量化"
日本化学会第74春季年会、3D438、京都、1998年3月

第15回フラーレン総合シンポジウム、仙台、1998年7月

- (8) 柳瀬学、灰野岳晴、松岡美穂、辰巳友規、深澤義正
"カリックス[5]アレンとフラーレン類との超分子形成における熱力学的考察"
第15回フラーレン総合シンポジウム、P1A15、仙台、1998年7月
- (9) 灰野岳晴、荒木洋己、深澤義正
"ピペリジンを持つカリックス[5]アレンとフラーレン類の包接"
第15回フラーレン総合シンポジウム、P1A16、宮城、1998年7月

9th international Symposium on Marine natural Products Symposium Proceedings, Townsville, australia, July 1998

- (10) Yasuto Uchio, Takeharu Haino, Yoshimasa Fukazawa
"Configuration and conformation of New Briaran Butenolides from a Japanese Soft Coral by X-Ray Crystallography and Molecular mechanics Calculations"
9th international Symposium on Marine natural Products symposium
Proceedings, P18, Townsville, australia, July 1998

ISNA、香港、1998年8月

- (11) Hirotaka Kurebayashi, Syuji Usui, Takeharu Haino, Toshiya Okajima, Yoshimasa Fukazawa
 "Molecular Tweezers Using Dioxo[2.2]Orthocyclophanes"
 The 9th International Symposium on Novel Aromatic Compounds,、香港、1998年8月
- (12) Manabu Yanase, Takeharu Haino, Yoshimasa Fukazawa
 "NEW SUPRAMOLECULAR COMPLEX OF C60 USING CALIX[5]ARENE"
 The 9th International Symposium on Novel Aromatic Compounds, pp121、香港、1998年8月、

日本化学会第75回秋季年会、愛媛、1998年9月

- (13) 内尾康人、灰野岳晴、深澤義正
 "分子力場計算法を用いたフレキシブルな海洋ジテルペンの構造解析"
 日本化学会第75回秋季年会、1B702、愛媛、1998年9月
- (14) 灰野岳晴
 "フラレンとカリックス[5]アレンの相互作用"
 日本化学会第75回秋季年会、1B702、愛媛、1998年9月

第42回香料、テルペンおよび精油化学に関する討論会、岐阜、1998年11月

- (15) 内尾康人、灰野岳晴、深澤義正
 "プリアラン型海洋ジテルペンの分子力場計算法による構造解析"
 第42回香料、テルペンおよび精油化学に関する討論会、p185-187、岐阜、1998年11月

第14回基礎有機化学連合討論会、広島、1998年11月

- (16) 森新悟、大浦暢也、灰野岳晴、深澤義正
 "カリックス[5]アレン誘導体とC60の反応"
 第14回基礎有機化学連合討論会、1P01、広島、1998年11月
- (17) 荒木洋己、灰野岳晴、深澤義正
 "ピピリジンを持つカリックス[5]アレンを用いたC60の光センサー"
 第14回基礎有機化学連合討論会、1P02、広島、1998年11月
- (18) 新田晃司、西条義司、松村和美、灰野岳晴、深澤義正
 "カリックス[5]アレンジアシル誘導体によるジケトピペラジン類の包接挙動"
 第14回基礎有機化学連合討論会、1P22、広島、1998年11月
- (19) 柳瀬学、灰野岳晴、松岡美穂、辰巳友規、深澤義正
 "カリックス[5]アレン誘導体とフラレンの相互作用"
 第14回基礎有機化学連合討論会、2A14、広島、1998年11月

第13回シクロファン談話会、滋賀、1998年11月

- (20) 柳瀬学、灰野岳晴、松岡美穂、辰巳友規、深澤義正
 "カリックス[5]アレン誘導体のC60に対する包接挙動の熱力学的考察"

第13回シクロファン談話会、P23、滋賀、1998年11月

- (21) 新田晃司、西条義司、松村和美、灰野岳晴、深澤義正
“種々の置換基を有するジケトピペラジンとカリックス[5]アレンホストの包接挙動”
第13回シクロファン談話会、P24、滋賀、1998年11月
- (22) 平方昌記、西本幸治、吉村耕作、笛吹修治、深澤義正
“カリックス[4]アレン誘導体結晶を用いた有機小分子の包接に関する研究”
第13回シクロファン談話会、P25、滋賀、1998年11月
- (23) 荒木洋己、灰野岳晴、深澤義正
“金属配位によって二量体化したカリックス[5]アレン誘導体とC60の包接挙動”
第13回シクロファン談話会、P26、滋賀、1998年11月
- (24) 中村正樹、加糖伸樹、灰野岳晴、深澤義正
“2つのウレア基をもつカリックス[4]アレンホスト分子の合成及びジカルボン酸との包接挙動”
第13回シクロファン談話会、P27、滋賀、1998年11月
- (25) 森新悟、大浦暢也、灰野岳晴、深澤義正
“反応部位をもつカリックス[5]アレン誘導体の合成及びC60との反応”
第13回シクロファン談話会、P28、滋賀、1998年11月
- (26) 紅林宏臣、峰高清、原田香苗、灰野岳晴、笛吹修治、深澤義正
“ジオキサ[2.2]オルトシクロファン類の官能基化による超分子構造の制御”
第13回シクロファン談話会、P29、滋賀、1998年11月
- (27) 瀬山淳、灰野岳晴、深澤義正、小松紘一、村田靖次郎
“フラーレン二量体を捕捉するホスト分子の合成”
第13回シクロファン談話会、P30、滋賀、1998年11月

日本化学会第76春季年会、神奈川、1999年3月

- (28) 紅林宏臣、灰野岳晴、笛吹修治、深澤義正
“ジオキサ[2.2]オルトシクロファンと電子受容体による超分子の構造制御”
日本化学会第76春季年会、3C609、神奈川、1999年3月
- (29) 新田晃司、灰野岳晴、深澤義正
“化学シフト予測法を用いたカリックス[5]アレンホストとジケトピペラジンとの包接錯体の構造解析”
日本化学会第76春季年会、3C634、神奈川、1999年3月
- (30) 中村正樹、加糖伸樹、灰野岳晴、深澤義正
“2つのウレア基をもつカリックス[4]アレンの合成とジカルボン酸ジアニオンとの包接挙動”
日本化学会第76春季年会、3C635、神奈川、1999年3月
- (31) 瀬山淳、灰野岳晴、深澤義正、小松紘一、村田靖次郎
“フラーレン二量体を捕捉するホスト分子の合成”
日本化学会第76春季年会、3C642、神奈川、1999年3月
- (32) 森新悟、大浦暢也、灰野岳晴、深澤義正
“官能基を導入したカリックス[5]アレン誘導体とC60の反応”
日本化学会第76春季年会、3C646、神奈川、1999年3月

- (33) 荒木洋己、灰野岳晴、深澤義正
"ピピリジンを持つカリックス [5] アレンとC60の超分子錯体"
日本化学会第76春季年会、3C647、神奈川、1999年3月
- (34) 荒木洋己、灰野岳晴、深澤義正、藤原好恒、谷本能文
"発色団を持つカリックス [5] アレンを用いたC60のセンシング"
日本化学会第76春季年会、3C648、神奈川、1999年3月
- (35) 岩本啓、秋津仁志、深澤義正
"2つのカリックス [5] アレンを直接連結したホスト分子の合成とその包接挙動"
日本化学会第76春季年会、4C605、神奈川、1999年3月

**THE 9TH TOHWA UNIVERSITY INTERNATIONAL SYMPOSIUM, FUKUOKA,
JUNE 8-10, 1999**

- (36) Hajime Iwamoto, Yoshiko Yukimasa, Yoshimasa Fukazawa
"Synthesis of 5,15-Bis(7-carboxy-1-naphthyl)-10,20-diphenylporphyrin"
THE 9TH TOHWA UNIVERSITY INTERNATIONAL SYMPOSIUM、P 32、福岡、1999年6月
- (37) Manabu Yanase, Yuki Tatsumi, Masataka Suzuki, Hajime Iwamoto, Takeharu Haino, Yoshimasa Fukazawa
"Thermodynamic Study on Supramolecular Complexes of Fullerene with Calix[5]arenes"
THE 9TH TOHWA UNIVERSITY INTERNATIONAL SYMPOSIUM、P 55、福岡、1999年6月
- (38) Hiromi Araki, Yuko Yamanaka, Takeharu Haino, Yoshimasa Fukazawa
"Metal-Assisted Self-Assembly of Fullerene Receptor based on Calix[5]arene"
THE 9TH TOHWA UNIVERSITY INTERNATIONAL SYMPOSIUM、P 59、福岡、1999年6月
- (39) Yoshimasa fukazawa, Takeharu haino, Yoshiaki Kondoh
"Is the Magnetic Shielding Effect of a Lactone Group the Simple Sum of Those of a Ketone and an Ether?"
THE 9TH TOHWA UNIVERSITY INTERNATIONAL SYMPOSIUM、P 63、福岡、1999年6月

第29回構造有機化学討論会、埼玉、1999年9月

- (40) 岩本啓、行政嘉子、深澤義正
"カリックス [5] アレンをもつポルフィンの合成研究"
第29回構造有機化学討論会、1P057、埼玉、1999年9月
- (41) 荒木洋己、山中裕子、灰野岳晴、深澤義正
"金属配位能をもつカリックス [5] アレンのC60に対する包接挙動"
第29回構造有機化学討論会、3B04、埼玉、1999年9月
- (42) 柳瀬学、瀬山淳、灰野岳晴、深澤義正、小松紘一、村田靖次郎
"カリックス [5] アレン二量体とフラレン二量体の相互作用"
第29回構造有機化学討論会、3P123、埼玉、1999年9月
- (43) 中村正樹、加糖伸樹、灰野岳晴、深澤義正

"カリックス [4] アレン環状ビスウレア体の合成とジカルボン酸類との錯体形成"
第29回構造有機化学討論会、3P124、埼玉、1999年9月

第43回香料、テルペンおよび精油化学に関する討論会、大分、1999年10月

- (44) 内尾康人、岩本啓、紅林宏臣、深澤義正
"沖縄宮古産ソフトコーラルの非センブラノイドジテルペン"
第43回香料、テルペンおよび精油化学に関する討論会、p246-266、大分、1999年10月

第14回シクロファン談話会、広島、1999年11月

- (45) 岩本啓、行政嘉子、深澤義正
"分子認識部位としてカリックス [5] アレンをもつポルフィリンの合成研究"
第14回シクロファン談話会、P4、広島、1999年11月
- (46) 柳瀬学、鈴木将峰、辰巳友規、松岡美穂、岩本啓、灰野岳晴、深澤義正
"カリックス [5] アレン誘導体とフラレンとの包接挙動についての熱力学的考察"
第14回シクロファン研究会、P17、1999年11月、広島
- (47) 中村正樹、加糖伸樹、灰野岳晴、深澤義正
"カリックス [4] アレン環状ジウレア体の合成とジカルボン酸との包接挙動"
第14回シクロファン談話会、P32、広島、1999年11月
- (48) 紅林宏臣、灰野岳晴、深澤義正
"D-A-A型の分子ピンセットの構築"
第14回シクロファン談話会、P39、広島、1999年11月
- (49) 柳瀬学、深澤義正
"架橋鎖でつながれたカリックス [5] アレンとC60との分子内相互作用"
第14回シクロファン談話会、P43、広島、1999年11月
- (50) 山中裕子、荒木洋己、灰野岳晴、深澤義正
"金属配位によって2量化したカリックス [5] アレンとC60の包接"
第14回シクロファン談話会、P44、広島、1999年11月

日本化学会第78春季年会、千葉、2000年3月

- (51) 岩本啓、深澤義正
"錯形成誘起シフトを用いる超分子錯体の構造解析"
日本化学会第78春季年会、2G517、千葉、2000年3月
- (52) 柳瀬学、深澤義正
"オキシエチレン鎖でつながれたカリックス [5] アレンとC60との分子内相互作用"
日本化学会第78春季年会、2G540、千葉、2000年3月
- (53) 平方昌記、勝谷芳生、吉村耕作、灰野岳晴、深澤義正
"モノデオキシカリックス [4] アレン誘導体ホストによる中性分子の包接"
日本化学会第78春季年会、2G541、千葉、2000年3月

- (54) 紅林宏臣、深澤義正
"柔軟な分子ピンセットによる自己会合系の構築"
日本化学会第78春季年会、3G546、千葉、2000年3月

219th ACS NATIONAL MEETING, SAN FRANCISCO, CA, MARCH 26-30, 2000

- (55) Takeharu Haino, Dmitry M. Rudkevich, Julius Rebek Jr.
"Kinetically stable caviplexes in water"
219th ACS NATIONAL MEETING, SAN FRANCISCO, CA, MARCH 26-30, 2000

XI International Symposiu on Supramolecular chemistry,、福岡、2000年7月

- (56) Yoshimasa Fukazawa
"binding fullerene with calixarene host"
XI International Symposiu on Supramolecular chemistry, I-16、福岡、2000年7月
- (57) Masaki Hirakata, Koji Nishimoto, Shuji Usui, Yoshimasa Fukazawa
"Inclusion Phenomena of Calix[4]arene with Small Organic Guests in Solid-gas Phase"
XI International Symposiu on Supramolecular chemistry, PA-11、福岡、2000年7月
- (58) Manabu Yanase, Yoshimasa Fukazawa
"Intramolecular Complex Formation of C60 Tethered to Calix[5]arene"
XI International Symposiu on Supramolecular chemistry, PA-20、福岡、2000年7月
- (59) Hiromi Araki, Yuko Yamanaka, Takeharu Haino, Yoshimasa Fukazawa
"Supramolecular Metal Complex based on Calix[5]arene for Fullerenes"
XI International Symposiu on Supramolecular chemistry, PA-21、福岡、2000年7月
- (60) Hajime Iwamoto, Yoshiko Yukimasa, Yoshimasa Fukazawa
"Synthesis of a calix[5]arene capped porphyrin"
XI International Symposiu on Supramolecular chemistry, PA-42、福岡、2000年7月
- (61) Takeharu Haino, Dmitry M. Rudkevich, Julius Rebek, Jr
"Induced-fit molecular recognition with water-soluble cavitand"
XI International Symposiu on Supramolecular chemistry, PA-75、福岡、2000年7月
- (62) Hirotaka Kurebayashi, Yoshimasa fukazawa
"Flexible molecular tweezer based on dioxo[2.2]orthocyclophane linked with weak electron acceptor"
XI International Symposiu on Supramolecular chemistry, PA-79、福岡、2000年7月

第15回基礎有機化学連合討論会、京都、2000年9月

- (63) 紅林宏臣、深澤義正
"ジオキサ[2.2]オルトシクロファンを用いた分子ピンセットと電子受容体との相互作用"
第15回基礎有機化学連合討論会、2A10、京都、2000年9月
- (64) 伊藤晃侍、岩本啓、深澤義正
"オレフィンメタセシスを用いた環状化合物の固相合成"

第15回基礎有機化学連合討論会、1P040、京都、2000年9月

- (65) 中村正樹、加糖伸樹、灰野岳晴、深澤義正
"二つのウレア基をもつカリックス [4] アレン誘導体の極性溶媒中における包接挙動"
第15回基礎有機化学連合討論会、1P058、2000年9月、京都
- (66) 森新悟、大浦暢也、灰野岳晴、深澤義正
"2カ所で架橋されたカリックス [5] アレン二量体の合成"
第15回基礎有機化学連合討論会、1P059、京都、2000年9月
- (67) 河谷武文、岩本啓、深澤義正
"多環式芳香族化合物における磁気異方性効果の定量化"
第15回基礎有機化学連合討論会、1P094、京都、2000年9月
- (68) 高橋伸明、紅林宏臣、岩本啓、深澤義正
"ナフタレンをもつ箱型シクロファン類の合成とその包接挙動"
第15回基礎有機化学連合討論会、1P095、京都、2000年9月

第44回香料、テルペンおよび精油化学に関する討論会、北海道、2000年9月

- (69) 内尾康人、岩本啓、深澤義正
"ミノウミウシが帰省する軟体サンゴのジテルペン"
第44回香料、テルペンおよび精油化学に関する討論会、p267-269、北海道、2000年9月

第15回シクロファン談話会、2000年11月、大分

- (70) 鈴木将峰、柳瀬学、岩本啓、深澤義正
"光電荷移動を指向したポルフィリン-カリックス [5] アレン-C60複合体の合成"
第15回シクロファン研究会、A15、大分、2000年11月
- (71) 山中裕子、荒木洋己、灰野岳晴、深澤義正
"架橋部に金属配位子を有するカリックス [5] アレン二量体の合成"
第15回シクロファン研究会、A16、大分、2001年11月
- (72) 伊藤晃侍、岩本啓、深澤義正
"オレフィンメタセシスを用いた環状化合物の固相合成"
第15回シクロファン研究会、A17、大分、2001年11月
- (73) 河谷武文、岩本啓、深澤義正
"ベンゼン環の磁気異方性パラメーターのナフタレン環への応用"
第15回シクロファン研究会、A18、大分、2001年11月
- (74) 森新悟、大浦暢也、灰野岳晴、深澤義正
"2カ所で架橋されたカリックス [5] アレン二量体の合成と包接挙動"
第15回シクロファン研究会、B15、大分、2000年11月
- (75) 岩本啓、行政嘉子、深澤義正
"分子認識部位としてカリックス [5] アレンをもつポルフィンの合成と性質"
第15回シクロファン談話会、B16、2000年11月、大分

- (76) 奥村友輔、岩本啓、深澤義正
"ジアザ [2. 2] オルトシクロファン骨格をもつホスト分子の合成と性質"
第15回シクロファン研究会、B17、大分、2001年11月
- (77) 高橋伸明、紅林宏臣、下芝菌智子、岩本啓、深澤義正
"ナフタレンを母骨格にもつシクロファンホストの合成とその包接挙動"
第15回シクロファン研究会、B18、大分、2001年11月

CHEMICAL CONGRESS OF PACIFIC BASIN SOCIETIES, HAWAII, DECEMBER 14-19, 2000

- (78) Masaki Hirakata, Kouji Nishimoto, Kousaku Yoshimura, Shuji Usui, Yoshimasa Fukazawa
"Inclusion phenomena of calix[4]arene with small organic guests in solid state"
INTERNATIONAL CHEMICAL CONGRESS OF PACIFIC BASIN SOCIETIES, ORGN 442、ハワイ、2000年12月
- (79) Hajime Iwamoto, Yoshiko Yukimasa, Yoshimasa Fukazawa
"Synthesis of calix[5]arene capped porphyrin"
INTERNATIONAL CHEMICAL CONGRESS OF PACIFIC BASIN SOCIETIES, ORGN 444、ハワイ、2000年12月
- (80) Takeharu Haino, Masaki Nakamura, Nobuki Kato, Yoshimasa Fukazawa
"Synthesis of calix[4]arene-based receptor for dicarboxylates"
INTERNATIONAL CHEMICAL CONGRESS OF PACIFIC BASIN SOCIETIES, ORGN 449、ハワイ、2000年12月
- (81) Hiromi Araki, Yuko Yamanaka, Takeharu Haino, Yoshimasa Fukazawa
"Supramolecular metal complex based on calix[5]arene for fullerenes"
INTERNATIONAL CHEMICAL CONGRESS OF PACIFIC BASIN SOCIETIES, ORGN 467、ハワイ、2000年12月

日本化学会第79回春季年会、兵庫、2001年3月

- (82) 岩本啓、行政嘉子、深澤義正
"カリックス [5] アレンをもつポルフィンの合成と性質"
日本化学会第79回春季年会、1B139、兵庫、2001年3月
- (83) 山中裕子、荒木洋美、灰野岳晴、深澤義正
"金属配位子をもつカリックス [5] アレン二量体のフラーレンに対するアロステリックな包接挙動"
日本化学会第79回春季年会、1B140、兵庫、2001年3月
- (84) 河谷武文、岩本啓、深澤義正
"スルフィドの磁気異方性効果の定量化"
日本化学会第79回春季年会、1B211、兵庫、2001年3月
- (85) 奥村友輔、紅林宏臣、岩本啓、深澤義正
"ジアザ [2. 2] オルトシクロファン骨格を用いたクレフト型分子の合成と性質"
日本化学会第79回春季年会、2B230、兵庫、2001年3月
- (86) 高橋伸明、紅林宏臣、岩本啓、深澤義正

"シクロファンにおける隣接基による構造制御"
日本化学会第79回春季年会、2B231、兵庫、2001年3月

- (87) 紅林宏臣、下之菌智子、高橋伸明、深澤義正
"柔軟な分子ピンセットと弱い電子受容体との分子内会合"
日本化学会第79回春季年会、3B105、兵庫、2001年3月
- (88) 中村正樹、加糖伸樹、灰野岳晴、深澤義正
"水素結合性間納期を有するカリックス[4]アレンホスト分子の極性溶媒中における包接挙動"
日本化学会第79回春季年会、3F217、兵庫、2001年3月
- (89) 伊藤晃侍、岩本啓、深澤義正
"オレフィンメタセシスを用いたカテナンの合成研究"
日本化学会第79回春季年会、4B114、兵庫、2001年3月

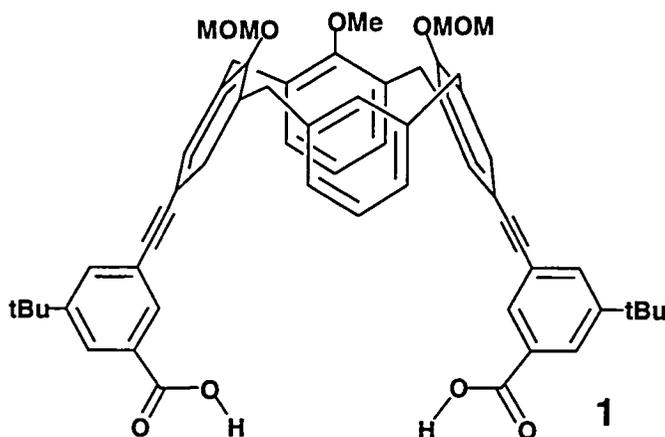
研 究 成 果

生命の維持に必須である情報伝達や物質変換の過程において、生物はさまざまな機能を全体の秩序を乱すことなく必要に応じて発現している。これらの機能を模倣し有効に利用するためには、生体機能の発現機構を分子レベルで考察し詳細に理解する必要がある。この目的のために、我々はカリクサレン類を利用した人工レセプターを開発し、機能性有機化学の領域において研究を展開してきた。ここではこれらの研究から得られた成果について報告する。

1. 極性相互作用を利用したカリクサレンホストの分子認識

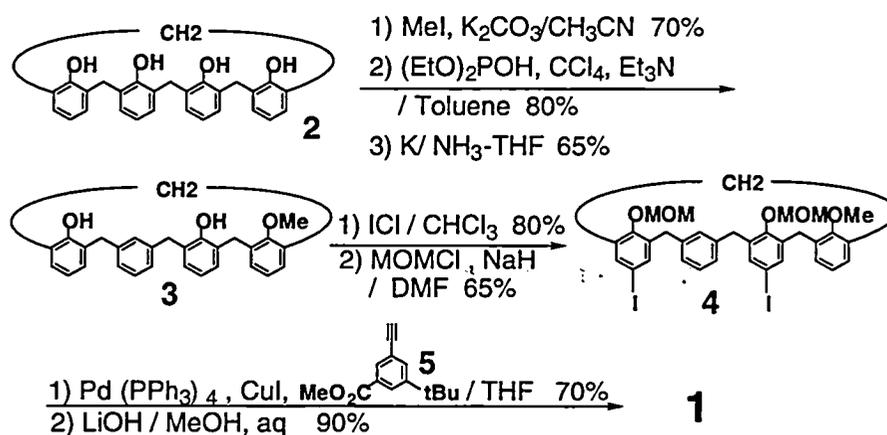
1-1 モノデオキシカリクサレン [4] アレンを用いた人工レセプターの合成

近年、構造分子生物学的な研究が注目され、生体機能が詳しい分子構造とともに議論され始めている。それに伴い非共有結合性相互作用（水素結合、ファンデアワールス、カチオン- π 相互作用など）が生体内のあらゆるレベルで基質認識に大きく関わっていることが明らかにされつつある。特に、水素結合は生体内でも非常に重要な相互作用であり、タンパク質や核酸の三次元構造の主要な相互作用である。そこで、水素結合がタンパク質の基質認識にいかに関わっているかをモデル化合物を用いて探るため、カリクサレン [4] アレンを官能基化した人工レセプターを設計した。



モノデオキシカリクサレン [4] アレンを基本骨格にもつレセプター 1 はフレキシブルであるため、二つのカルボキシル基の間にいろいろなゲスト分子を水素結合を駆動力に包接することが可能である。また、種々の構造の異なるゲスト分子と包接実験を行うことにより水素結合が包接挙動にいかに関与するかを理解することができる。レセプター 1 の合成は以下のようにして行った。既知化合物であるカリクサレン [4] アレン 2 をモノメチル化の後、リン酸化、引き続き還元反応により、モノデオキシカリクサレン [4] アレン 3 を合成した。フェノール水酸基のパラ位をヨウ素化した後、水酸基をメトキシメチル基で保護し

た。得られた化合物 4 と安息香酸誘導体 5 を園頭反応によりカップリングを行いエステル基を加水分解し、目的のホスト分子 1 を合成した。



Scheme 1

得られたホスト分子 1 を用いて種々のウレア系ゲスト分子と滴定実験を行った。このホスト分子 1 はプロピレンウレアと最も強く会合した。しかし、類似した構造をもつエチレンウレアの会合定数はプロピレンウレアのそれに比べ半分程度であった。一方、非環状ウレアであるエチレンウレアはプロピレンウレアと同程度の強さの会合を示した。



Figure 1. Binding constants of urea derivatives with receptor 1.

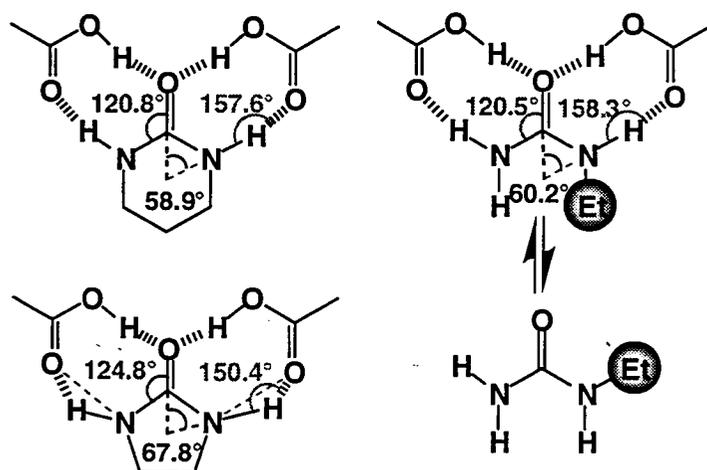


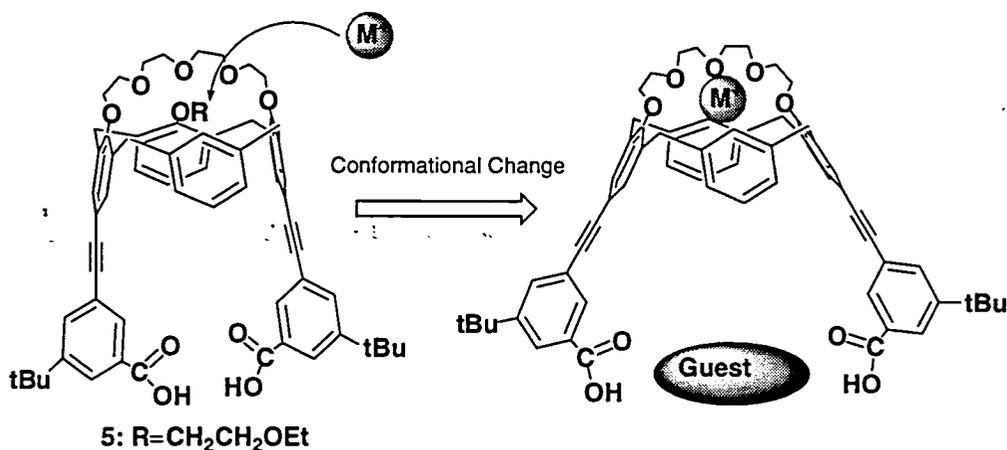
Figure 2. Schematic representation of the structures of the complex calculated by MacroModel.

これらの会合定数の違いを詳細に検討するため、MacroModel を用いて、包接錯体の構造を計算した。計算結果を図 2 に示した。得られた結果を詳細に検討したところ、ホスト分子のカルボキシル基とゲスト分子の間に形成される分子間水素結合の歪みに会合定数が大きく影響を受けていることが分かった。プロピレンウレアの包接構造では N-H-O の水素結合の結合角が 157.6 度であったのに対し、エチレンウレアのそれは 150.4 度とより大きく歪んでいた。この歪みによりエチレンウレアはプロピレンウレアにくらべホスト分子 1 に対する会合定数が小さくなったと考えられる。また、エチルウレアの包接錯体の構造計算から得られた N-H-O の分子間水素結合角は 158.3 度とプロピレンウレアのそれより大きかった。このことはエチルウレアがプロピレンウレアよりより強くホスト分子に包接されうることを示す。しかし、非環状ウレアであるエチルウレアは Z 型のコンホメーションが安定であるため、ホスト分子と包接するためには、E 型のコンホメーションに構造変化せねばならない。従って、プロピレンウレアより会合定数が小さくなったものと考えられる。

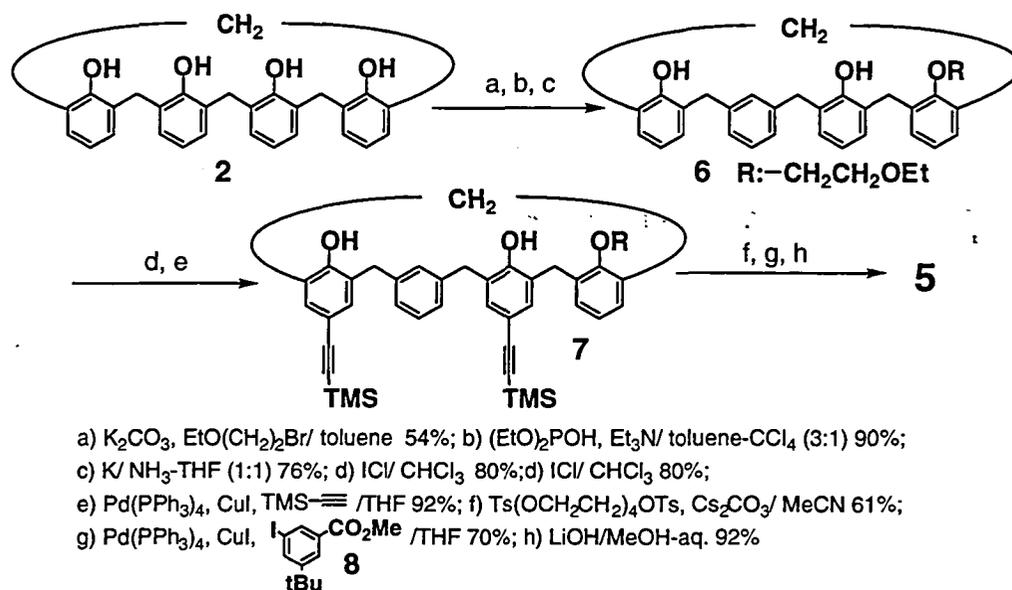
以上のように、我々は分子力学計算を用いてゲスト分子の会合しやすさを定性的に理解することに成功した。

1-2 アロステリックな包接挙動を示すモノデオキシカリックス [4] アレンレセプターの合成

生体内において良く見られるアロステリック効果は基質結合部位以外にエフェクターが結合することで、酵素のもつ基質に対する結合能が変化する現象である。近年、アロステリック効果を人工系で再現する試みが盛んに行われている。我々はカリックス [4] アレンを用いてアロステリックな包接挙動を有するレセプター 5 を設計した。レセプター 5 は二つのカルボキシル基とクラウンエーテル部を有している。



従って、アルカリ金属がクラウンエーテル部位に包接することにより二つのカルボキシル基の間の距離が変化しゲスト分子に対する包接能が変化するアロステリック効果が期待される。レセプターの合成は以下のように行った。



Scheme 2

カリックス [4] アレン **2** を常法に従いモノデオキシカリックス [4] アレン **6** に変換した後、フェノール性水酸基のパラ位をヨウ素化、トリメチルシリルアセチレンを導入し **7** を得た。クラウンエーテルを導入した後、安息香酸誘導体 **8** と反応させエステル誘導体を合成した。エステル基を加水分解することにより目的のレセプター **5** の合成を完了した。

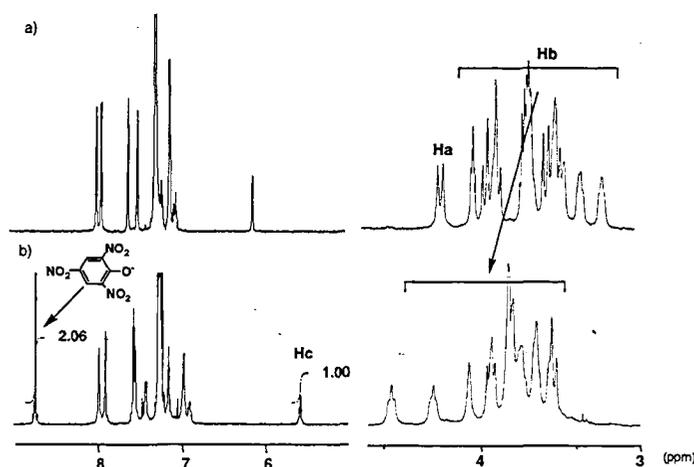


Figure 3. 1H -NMR spectra a) in the absence of potassium picrate and b) in the presence of 1 eq. potassium picrate.

まず、合成したレセプター5がアルカリ金属を包接するかどうかを検討するため、重クロロホルム中、ピクリン酸カリウムを添加して、 $^1\text{H-NMR}$ を測定した。(図3)レセプターのクラウン部分に由来するシグナルは低磁場にシフトし、ピクリン酸の芳香環に由来するシグナルがあらわれた。クラウン部分の低磁場シフトはカリウムがクラウン部分に結合したことを強く示唆した。また、積分強度から包接錯体は一分子のピクリン酸カリウムを包接していた。固液抽出による平行定数を求めたところ、ナトリウム場合は 8.9×10^4 、カリウム場合は $1.9 \times 10^5 (\text{M}^{-1})$ であった。

図4に示したゲスト分子についてカリウムとナトリウムイオンの存在下、滴定実験を行った。レセプター5はアルカリ金属イオンが存在するとすべてのゲスト分子に強く結合した。また、ウレア系ゲスト分子はイオン半径の小さなナトリウムイオンが存在する時、レセプター5と最も強く会合した。特に、レセプター5はエチルウレアとの会合で金属が無い状態にくらべて、ナトリウムイオンが存在すると約29倍の正のアロステリック効果を示した。

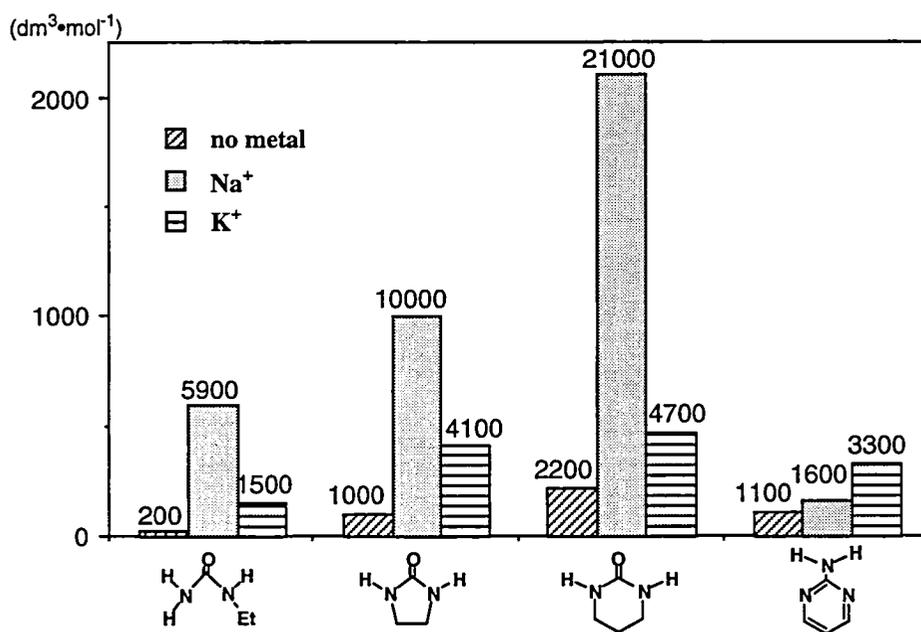


Figure 4. Association constants of 1 in the absence and presence of alkali metals in CDCl_3 at 27°C.

そこで、我々はレセプター5のアロステリック効果の発現機構を解明するため、分子力学計算を用いて包接錯体の構造を検討することにした。エチレンウレアを包接したレセプター5の計算結果を図5に示す。ナトリウムイオンが存在しない時、ゲスト結合部位である二つのカルボキシル基の間の距離は分子内水素結合のため、 4.31\AA と非常に接近していた。このため、ゲスト分子はカルボキシル基の間に入り込めず、二点水素結合で包接されてい

た。一方、ナトリウムイオンがクラウン部分に包接した錯体では、ナトリウムイオンの包接により、分子のコンホメーションに大きな変化が誘起されており、二つのカルボキシル基の間が 5.90\AA と非常に大きく離れていた。ゲスト分子はこの間に四点水素結合により包接されていた。このように、アルカリ金属がエフェクターとして働き、分子の構造変化を引き起こしたことにより、アロステリック効果が発現したことが明らかになった。

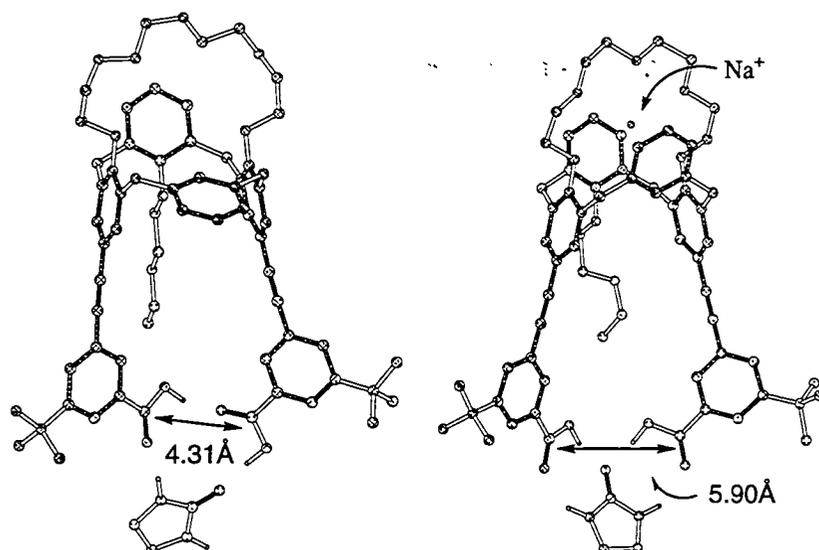
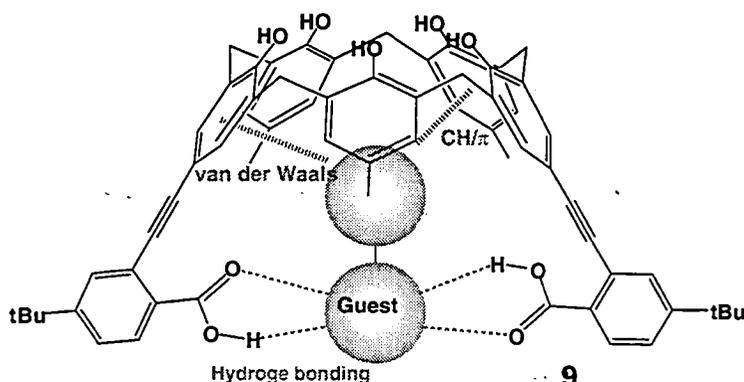
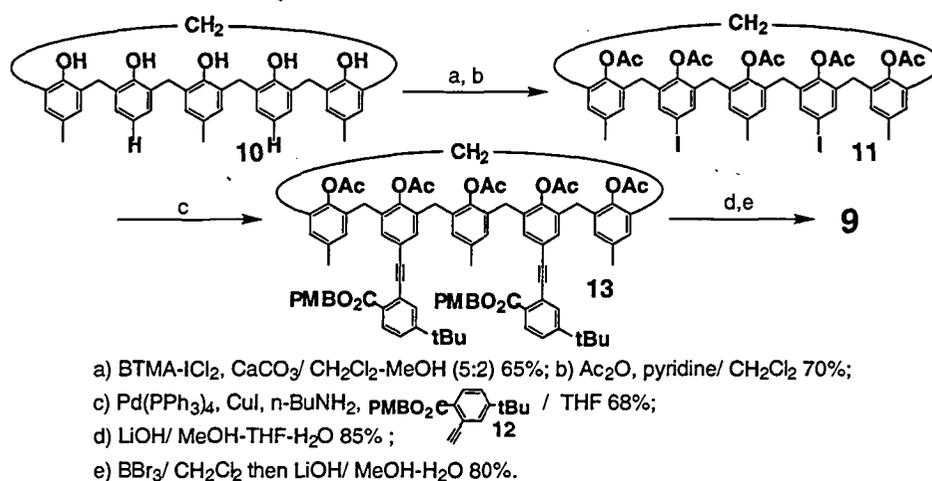


Figure 5. Calculated structures of the complexes in the absence and in the presence of the alkali metal.

1-3カリックス [5] アレンを基本骨格に用いる人工レセプターの合成と包接挙動
 一般に酵素の基質認識においては水素結合以外にも多くの非共有結合性相互作用が働いている。次に水素結合に加えてこれらの非共有結合性相互作用が重要な役割を果たす系として人工レセプター 9 を設計した。この分子は水素結合部位とカリックス [5] アレン由来する大きな空孔を有している。



従って、この分子は水素結合と非方向性の弱い相互作用を協同的に利用することにより、ゲスト分子を包接する事ができる。



Scheme 3

合成はスキーム 3 に従って行った。すでに報告したカリックス [5] アレン 10 を出発原料に使い、ヨウ素化、アセチル化反応を経て、カリックス [5] アレン誘導体 11 を合成した。11 と安息香酸誘導体 12 のカップリング反応は良好な収率で 13 を与えた。アセチル基の脱保護、エステル基の加水分解を経て目的のレセプター 9 の合成を完了した。得られたレセプター 9 を重クロロホルム中でプロトン NMR を測定したところ、4.65ppm に帰属不能なシグナルが観測された。重水の添加によりこのシグナルは消失したことより、このシグナルはレセプターに包接された水であることが分かった。積分強度より二分子の水が包接されていることが示唆された。このシグナルは -10 度まで冷却したところ、二つの非等価なシグナルに分裂した。この事実は二つの水分子が非等価な環境にあることを意味する。そこで、これらの水分子がどのようにレセプターに包接されているか検討するために、ROE 測定を行った。すると、カリックス [5] アレンのアップーリムのプロトンと安息香酸部分のプロトンに NOE が観測された。この結果から、レセプター 9 のもつ二つのカルボキシル基の間に二分子の水分子が包接されているのではないかと考えた。分子力学計算を用いて包接錯体の構造を検討した結果、NOE を最も満足すると思われる二つの構造が得られた。(図 7) 得られた二種類の包接錯体は非対称な構造 (a) と対称な構造 (b) であった。どちらの構造においても、より深く包接されている水分子はカリックス [5] アレンの芳香族プロトンに非常に接近していることから、ROE 測定より得られた結果を満足するものであった。

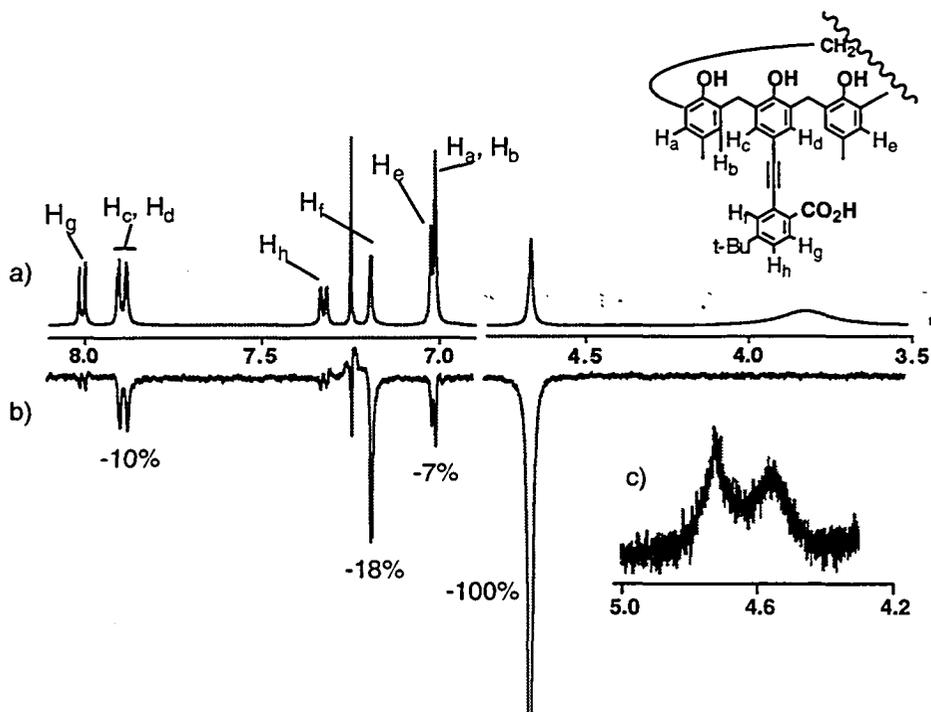


Figure 6. $^1\text{H-NMR}$ a) at R. T. b) ROE spectra of $9\cdot 2\text{H}_2\text{O}$ c) at -10°C .

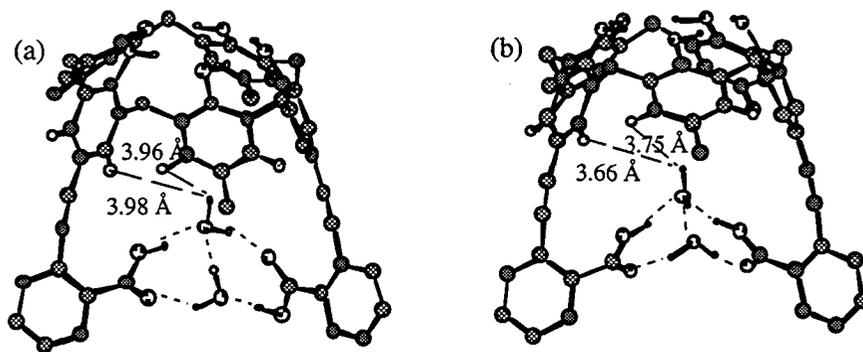


Figure 7. Calculated (a) asymmetric and (b) symmetric structures of $9\cdot 2\text{H}_2\text{O}$ complex.

次に、このレセプター分子を用いて 2-アミノピリミジンと滴定実験を行った。非線形最小二乗法により得られた会合定数は 8900M^{-1} であった。また、2-アミノピリミジンの芳香族プロトンに錯形成誘起シフト(H4: -2.36 , H5: -1.56 ppm)が観測されたことから、ゲスト分子の芳香環はレセプターの空孔の中に包接されていることが明らかとなった。この結果をもとに、化学シフト予測法を用いて包接錯体の構造解析を行うことにした。ゲスト分子は空孔の中で熱運動しているので、このゲスト分子の運動を評価するため、分子動力学計算を用いてこの運動を表現することを試みた。

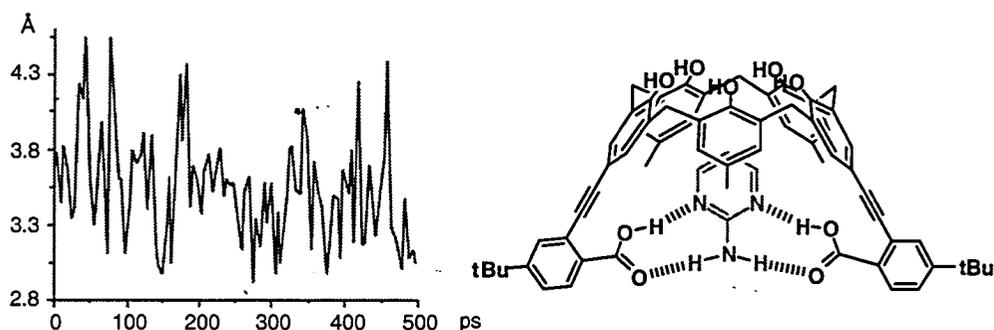


Figure 8. History of the distances between the centroid of the 5-membered ring composed of five phenolic oxygens of **9** and C5 of the guest.

AMBER力場により行われた300Kで500ピコ秒のシュミレーションの結果を図8に示す。シュミレーションを通して、5つの水酸基の中心とゲスト分子の5位の炭素の距離をモニターした結果、ゲスト分子は空孔内で激しく運動していた。5ピコ秒ごとにサンプリングした100個の構造について7枚のベンゼン環より受ける誘起シフトの値を見積もり、1000個の構造について単純平均を求めた。得られた誘起シフトは $\Delta\delta$: H4: -3.00; H5: -1.80 ppmであった。実測値がそれぞれH4: -2.36, H5: -1.56 ppmであったことから、計算値と実測値の間には良い一致が見られた。従って、実際の包接錯体でも計算結果と同様にゲスト分子がカリックス [5] アレンの空孔の中で速やかに運動していると考えられる。

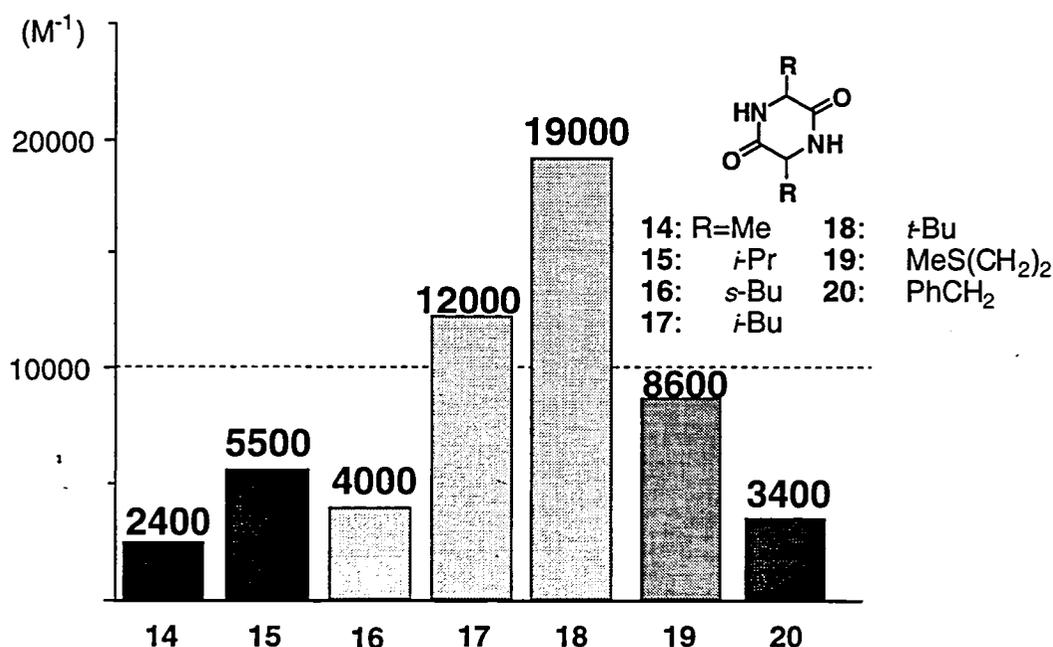


Figure 9. Association constants of the DKPs with the receptor **9**. All titrations were carried out in CDCl₃ at 25° C. Every standard deviation is less than 10%.

次に、我々はこのレセプター分子 **9** を用いてカリックス [5] アレンの空孔とアルキル置換基の間に働く非方向性の相互作用が基質認識にいかに関与するか検討する事にした。このレセプター分子 **9** は種々の置換基をもつジケトピペラジン (DKP) を水素結合の様式を変化させずに包接することができる。従って、レセプター **9** と種々の置換基をもつ DKP の会合定数を比較することにより、カリックス [5] アレンの空孔を形成する 5 枚の芳香環と DKP の置換基との間に働く種々の相互作用を定量的に見積もることができる。そこで、DKP **14** から **20** を合成し、レセプター **9** を用いて滴定実験を行った。重クロロホルム中で行った滴定実験により、すべての DKP をレセプター **9** が包接した。また、DKP の置換基に全て錯形成誘起シフトとして、高磁場シフトが観測された。このことから、DKP のアルキル置換基はレセプター **9** の空孔内に包接されていることがわかった。得られた会合定数を図 9 に示す。会合定数は大きな置換基を有する **18** がもっとも大きく、小さな置換基をもつ **14** がもっとも小さかった。このことから、会合定数は置換基の大きさに深く関係していることが分かった。

Table 1. The calculated volumes of the alkyl substituents (\AA^3).

Me	23	MeS(CH ₂) ₂	77
i-Pr	54	PhCH ₂	93
t-Bu	70		

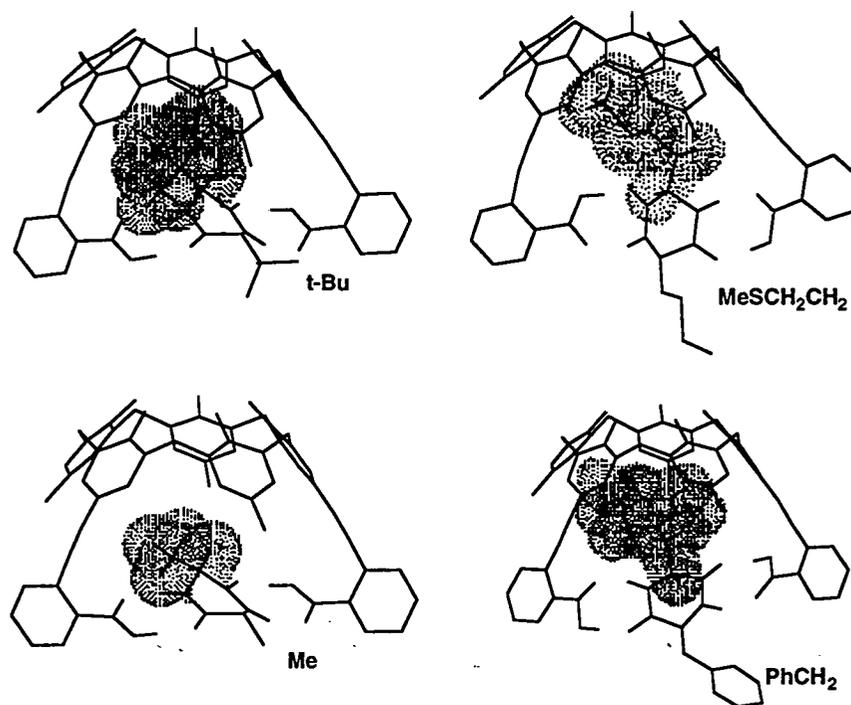


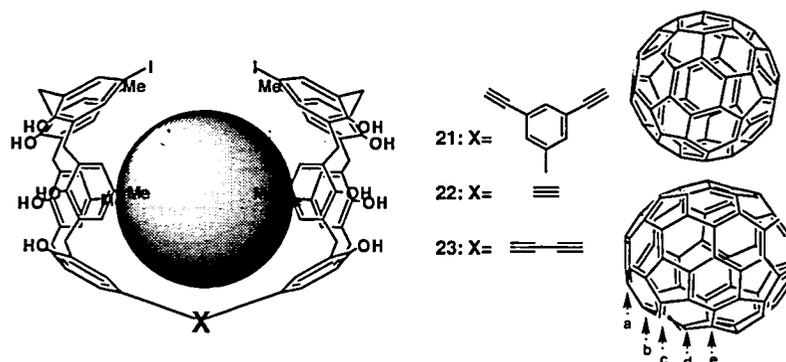
Figure 10. The calculated structures of the complexes. Van der Waals surface of the inner alkyl substituents is represented as dot surface.

従って、カリックス〔5〕アレンの空孔と置換基の間に働く弱い相互作用がゲストの選択性に重要な役割を果たしていることが明らかになった。そこで、ゲスト分子のもつ置換基とカリックス〔5〕アレンの空孔の大きさを比較することにより、得られた選択性を検討することにした。GRASP プログラムを用いてカリックス〔5〕アレンの空孔の大きさを見積もったところ、約 100\AA^3 であった。滴定に用いた DKP 14 から 20 のアルキル置換基の体積を GRASP プログラムを用いて見積もった。得られた結果を表 1 に示す。この結果から、カリックス〔5〕アレンの空孔の約 50–80% の大きさの置換基を有する DKP がレセプター 9 と比較的強く会合することが分かった。以上の結果を視覚的に示すため、図 10 に分子力学計算による包接錯体の計算結果を示す。メチル基はカリックス〔5〕アレンの空孔と相互作用するには小さすぎることが分かる。また、ブチル基やメチルチオエチル基はこの空孔をちょうど満たしており、空孔の大きさに比べベンジル基は大きすぎることが分かる。以上の結果から、レセプター 9 のゲスト選択性はカリックス〔5〕アレンの空孔とゲスト分子のアルキル置換基との間の非方向性相互作用（ファンデアワールス、CH- π 相互作用など）により発現していることが明らかになった。

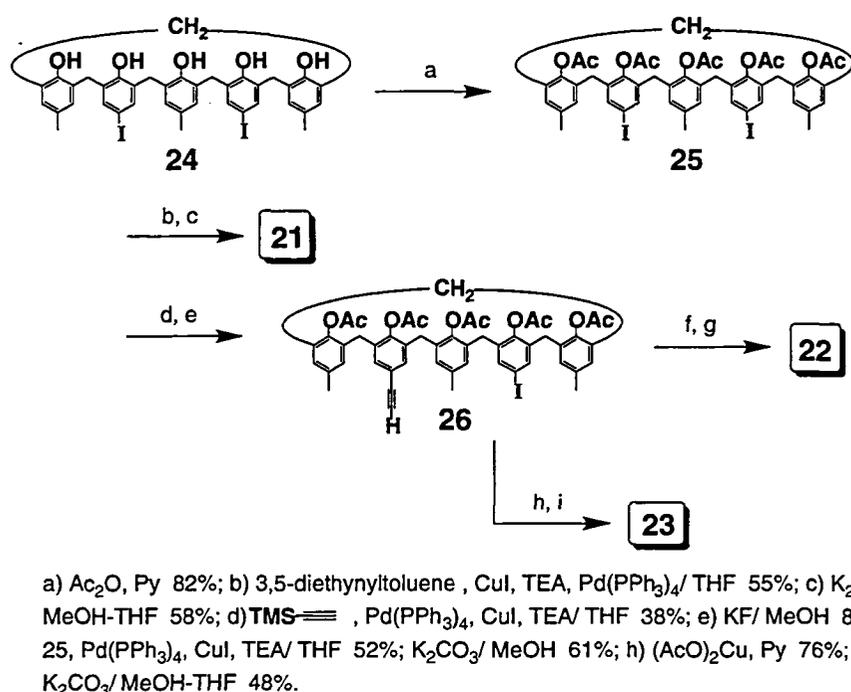
2. フラーレンレセプターの合成と包接挙動

フラーレン類は特異な構造と物性を有することから、これらの分子の誘導体や包接錯体の合成が盛んに行われるようになった。このような背景から、フラーレンを強力に包接するレセプター分子の探索を行った。フラーレンを含む超分子錯体を生成させようと考えた場合、これらが極性官能基をもたないことから極性相互作用を包接に利用することが出来ない。そこで、フラーレンを包み込む様な構造をもつレセプター分子を用いればファンデアワールス相互作用を効果的に利用してこれらの化合物を包接することができると考えられる。

2-1 カリックス〔5〕アレンを基盤としたフラーレンレセプターの合成と包接挙動



我々は既にカリックス [5] アレンそのものが C60 の良いレセプターとして挙動する事を報告している。そこで、二つのカリックス [5] アレンを共有結合で連結したフラレンレセプター 21, 22, 23 を設計した。これらの分子は二つのカリックス [5] アレンにより形成される非常に大きな空孔を有しており、この中にフラレン類を包接できると考えた。また、レセプター分子 21 から 23 はそれぞれ異なるリンカー部位を有しており、それぞれのレセプターが異なる空孔サイズを有している。従って、これらのレセプターはフラレン類に対してそれぞれ異なる包接挙動を示すことが期待される。



Scheme 4

既に合成を報告しているカリックス [5] アレン 24 を出発原料に用い、水酸基をアセチル基で保護することにより、25 を得た。得られた 25 と 27 をカップリングさせ、引き続き脱保護することでレセプター 21 を合成した。また、25 にトリメチルシリルアセチレンを導入し、トリメチルシリル基を除去し合成中間体 26 を合成した。26 と先ほど合成した 25 をカップリングさせ、脱保護することによりレセプター 22 を合成した。さらに、26 酸化的二量化反応により二量化の後、脱保護することでレセプター 23 の合成を完了した。

得られたレセプターについて C60 及び C70 をゲスト分子に用い、滴定実験を行った。滴定実験は UV-VIS スペクトルを用い、Benesi-Hildebrand 法および非線形解析法を用いて平行定数を求めた。各種溶媒におけるレセプター 21 から 23 の C60 及び C70 に対する会

合定数を表2に示した。全てのレセプターは C60 を極めて強く包接した。ここに示した全てのレセプターの C60 に対する会合定数はカリックス [5] アレン単体に比べて、飛躍的に増加していた。

Table 2. Association constants ($\text{dm}^3\cdot\text{mol}^{-1}$) of the complexes of 21-23 with fullerenes.

solvents		21	22	23
Toluene	C ₆₀	$(76\pm5)\times 10^3$	$(83\pm2)\times 10^2$	$(27\pm1)\times 10^2$
	C ₇₀	$(163\pm16)\times 10^3$	$(85\pm13)\times 10^3$	$(55\pm2)\times 10^2$
Benzene	C ₆₀	$(47\pm2)\times 10^3$	$(57\pm2)\times 10^2$	$(30\pm1)\times 10^2$
	C ₇₀	$(72\pm7)\times 10^3$	$(49\pm1)\times 10^3$	$(41\pm5)\times 10^2$
CS ₂	C ₆₀	$(54\pm8)\times 10^2$	$(15\pm1)\times 10^2$	$(67\pm1)\times 10$
	C ₇₀	$(96\pm3)\times 10^2$	$(66\pm2)\times 10^2$	$(103\pm4)\times 10$
o-dichlorobenzene	C ₆₀	$(30\pm2)\times 10^2$	$(12\pm1)\times 10^2$	$(44\pm5)\times 10$
	C ₇₀	$(41\pm1)\times 10^2$	$(190\pm2)\times 10$	$(49\pm2)\times 10$

また、これらのレセプターは C70 に対しても高い会合を示した。レセプター 2 1 は $163000 \text{ dm}^3/\text{mol}$ と極めて高い会合定数を C70 に対して示した。さらに、これらのレセプターは C60 より C70 に対して選択性を示した。特に、レセプター 2 2 はトルエン中で C70 に対して 10 倍の選択性を示した。カリックス [5] アレンが C60 に選択的に包接する事は我々が既に報告していることから、このたび合成したカリックス [5] アレンを二つ連結したレセプター 2 1 - 2 3 が C70 に選択性を示したことは極めて興味深いことである。さらに、これらのレセプターは C60 および C70 の会合に関して、高い溶媒依存性を示した。トルエンやベンゼンでは高い会合定数を示したのに対して、二硫化炭素やジクロロベンゼン中ではその会合定数は低下した。フラーレン類の溶解度を考慮し、検討したところ、フラーレン類の溶解度の低い溶媒ほど高い会合定数を得ることが分かった。

次に、我々は C70 がどのように空孔内に包接されているかについて検討した。C70 は磁気的に非等価な 5 つの炭素を有している。そこで、錯形成誘起シフトを C70 について測定した。レセプター 2 1 を C70 の溶液に加え、¹³C-NMR を測定したところ、全ての炭素のシグナルに高磁場シフトが観測された。高磁場シフトの程度は両極の炭素がもっとも大きく、赤道上の炭素がもっとも小さかった。(a: 1.77, b: 1.55, c: 1.16, d: 0.81, e: 0.69 ppm) 従って、C70 は両極の炭素を二つのカリックス [5] アレンの空孔深く包接されていることが分かった。次に、我々は包接錯体の構造に興味を持ち、先ほど得られた錯形成誘起シフトの値を基に錯体の構造を検討することにした。

フラーレン類はレセプターに非共有結合性相互作用で包接されているため、空孔内で堅固に固定されていないものと考えられる。実際、分子力学計算で得られた安定構造は非常に狭いエネルギー範囲の中に数多くの安定配座を含んでいた。図 11 に得られた最安定配座を示す。A の構造は最安定配座であり、C₇₀ の長軸とレセプター分子の二つのカリックス [5] アレンの擬 5 回軸とほぼ平行な構造をであった。非常にエネルギーが接近したところに B の構造が見いだされ、この構造は二つのカリックス [5] アレンの擬 5 回軸に対して C₇₀ の長軸が若干傾いたものであった。

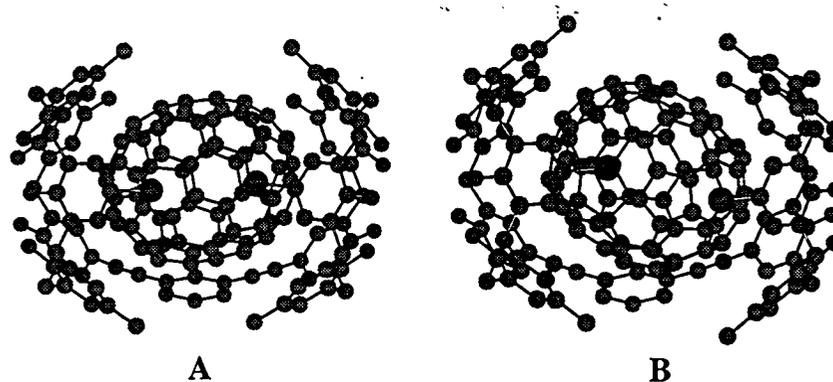


Figure 11. Assumed structures of supramolecular complex of 21 and C₇₀ which are used in the calculation of chemical shifts.

これらの構造について化学シフト予測法を用いて二つのカリックス [5] アレンから受ける誘起シフトを C₇₀ のそれぞれの炭素について求めた。A の構造より得られた誘起シフトは炭素 a がもっとも大きく炭素 e へと徐々にその値が減少していくものであった。この結果は実測と良い一致を示している。

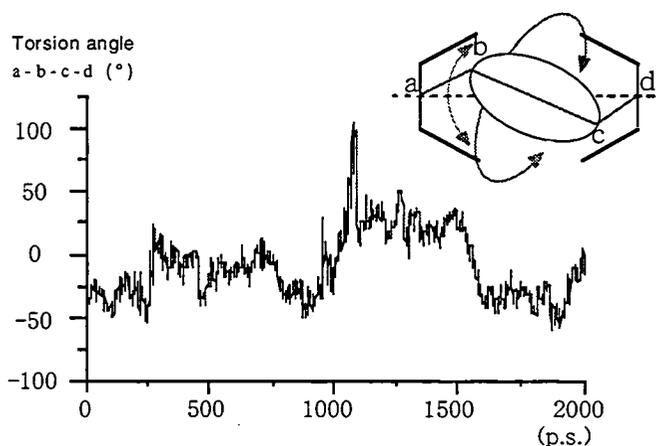
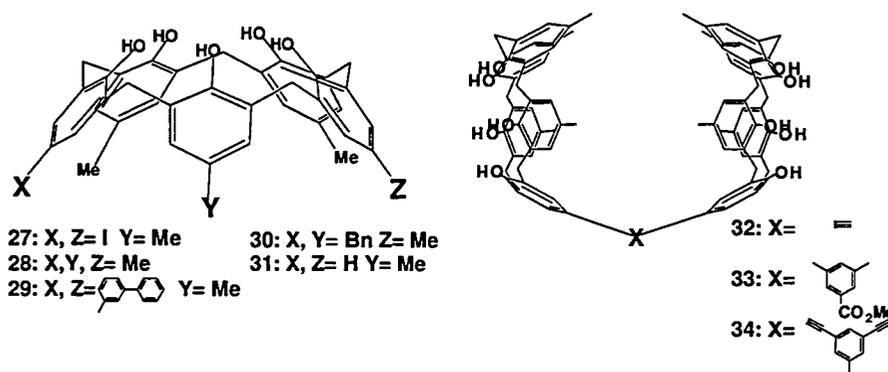


Figure 12. Molecular dynamics simulation of the complex of 21 with C₇₀ at 300K.

しかし、エネルギーの非常に接近している B の構造では計算により得られた誘起シフトの値は炭素 a, b, e が大きく実測の誘起シフトの傾向を示していなかった。そこで、分子動

力学計算を用いることにより、空孔内に包接された C70 の運動を考慮した。分子動力学計算の結果を図 1 2 に示す。C70 は空孔の中で速やかに動いていることが分かった。分子動力学計算で4ピコ秒ごとにサンプリングした500個の構造について、化学シフト予測法を用いて平均誘起シフトの値を示した。(a: 1.651, b: 1.376, c: 1.159, d: 0.920, e: 0.834 ppm) これらの値は実測値と非常によく相関があった。(R²=0.984) 従って、分子動力学計算で得られた分子運動のとおりカリックス [5] アレンの空孔の中で C70 は動きを拘束されているのではなく速やかに運動していることが分かった。

2-2 フラーレン類とカリックス [5] アレンの超分子形成における熱力学



先の報告で、カリックス [5] アレンレセプターのフルラーレンに対する包接挙動に溶媒効果がみられることを報告した。そこで、この包接挙動における詳細な情報を得るため、熱力学的考察を行うことにした。上に上げた各種のホスト分子について、会合定数を種々の溶媒で求めた。各溶媒における C60 の溶解度と求められた会合定数をプロットしたところ、非常に良い相関が得られた。(図 1 3) つまり、ホスト分子の会合が C60 の溶媒和と競争していることが分かった。

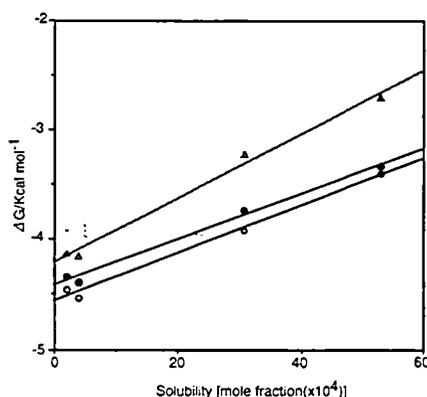


Figure 13. Correlation between binding free energy and guest solubility (○: 27 R²=0.989, ●: 28 R²=0.993, △: 31 R²=0.921). The value of the mole fraction; benzene: 2.1x10⁴, toluene: 4.0x10⁴, tetralin: 31x10⁴, 1,2-dichlorobenzene: 53x10⁴.

そこで、種々の温度で会合定数を求め、熱力学パラメータを決定することにした。トルエン中で、各種温度における会合定数から熱力学パラメータを決定した。レセプター27から34のC60に対する包接では、全てのエンタルピーは負の値を示した。このことはレセプターとC60の間にアトラクティブな相互作用が働いていることを示している。一方、レセプター27から32の包接挙動におけるエントロピー変化は正の値を示した。この事実はC60に対する溶媒和により説明される。C60がトルエンに溶解する時に、複数の溶媒分子がC60の分子表面に溶媒和する。このとき、C60に溶媒和する溶媒分子は運動の自由度を失うことになる。しかし、レセプター分子がC60を覆うように包接するため、これらの溶媒分子はC60に対する溶媒和から解放され、再び運動の自由度を得ることになる。従って、正のエントロピー変化を与えたと考えられる。

Table 3. Thermodynamic parameter of the complex formation for 27-34 with C₆₀ in toluene.

	27	28	29	30	31	32	33	34
ΔH (kcal·mol ⁻¹)	-3.8±0.1	-2.9±0.3	-1.8±0.4	-1.4±0.1	-2.7±0.1	-3.8±0.2	-5.7±0.4	-7.4±0.1
ΔS (cal·K ⁻¹ ·mol ⁻¹)	2.1±0.4	4.7±0.9	7.6±1.4	8.3±0.4	4.7±0.1	5.3±0.7	-2.7±1.4	-2.8±0.3

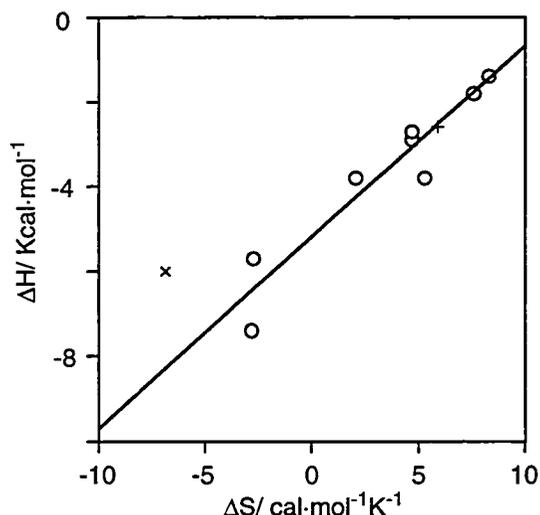


Figure 14. Plot of ΔH versus ΔS for the complexation of C₆₀ or 35 with the receptors. (x: 28 and 35 in CHCl₃, +: 28 and 35 in toluene.)

また、表3からも分かるように、最もエンタルピー変化が小さいホストのエントロピー変化が最低で最もエンタルピー変化が大きいものはエントロピー変化も最大であることから、両者間に相関があると思われて。そこで、エントロピー変化とエンタルピー変化をプロットしたところ、非常に良い直線関係が見られた。このことはエントロピー変化とエンタルピー変化の間に補償則が成立していることを示している。つまり、C60をより強く包接するレセプターにおいては形成した包接錯体全体の運動がより強く束縛される。従って、レ

セプターと C60 の包接挙動において、包接に伴う C60 の脱溶媒和と運動の自由度の束縛が非常に重要な役割を担っていることが明らかになった。

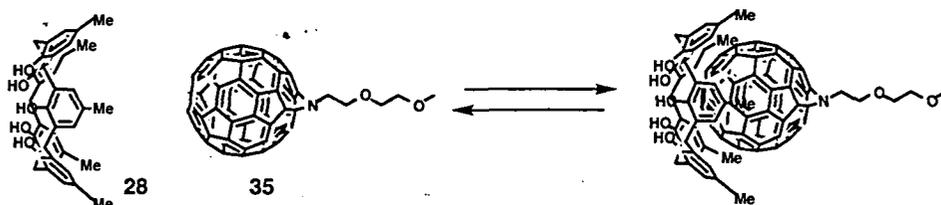


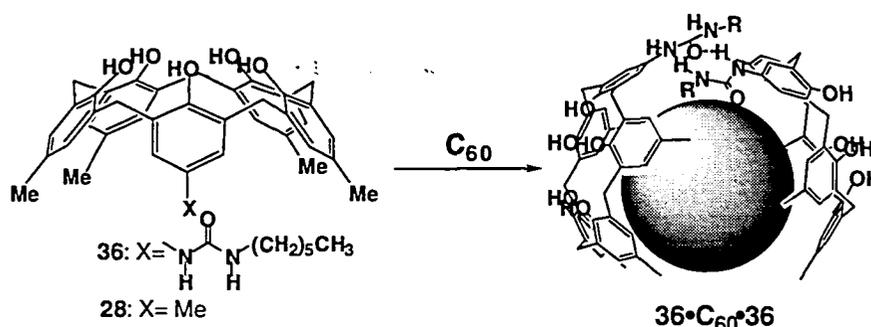
Table 4. Thermodynamic parameter of the complex formation between 28 and 35.

	CHCl ₃	Toluene
ΔH (kcal \cdot mol ⁻¹)	-5.9 \pm 0.2	-2.4 \pm 0.3
ΔS (cal \cdot K ⁻¹ mol ⁻¹)	-6.8 \pm 0.6	6.0 \pm 1.0

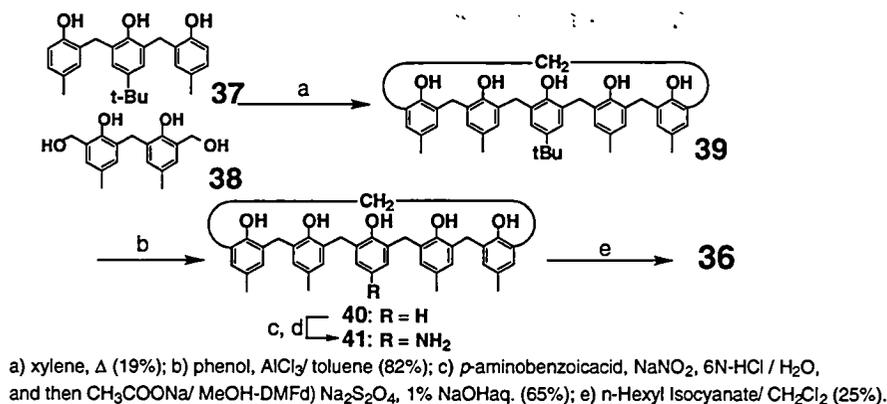
次に、一般的な脂溶性溶媒中での包接挙動を検討するため、オキシエチレン鎖をもつ C60 誘導体 35 について、レセプター 28 を用いて包接挙動を検討した。トルエンおよびクロロホルムを溶媒として用い、滴定実験を行った。トルエン中では正のエントロピーを示したことから、さらに得られたデータは前述の回帰直線上 (図 14) にあることから、C60 の脱溶媒和が重要な役割をしていることが分かる。一方、クロロホルムを用いた滴定実験より得られた熱力学データは大きな負のエントロピーを示し、このデータは前述の回帰直線上からかけ離れたものであった。C60 はクロロホルムに対して極めて難溶であるため、C60 はクロロホルムに溶けても、強く溶媒和されないと考えられる。一方、C60 誘導体 35 は容易にクロロホルムに溶解する。このことから、クロロホルム中では C60 の可溶化に用いられたオキシエチレン鎖の部分が強く溶媒和され、C60 周りはそれほど溶媒和されていないと考えられる。従って、包接に伴う脱溶媒和の寄与が小さくなり、負のエントロピーを示したと理解できる。

以上のように、我々はカリックス [5] アレン誘導体と C60 の包接挙動に脱溶媒和が非常に重要な役割を果たしていることを明らかにした。

2-3 水素結合を駆動力に用いる自己集合超分子フラーレンレセプターの構築



非共有結合による自己集合は生体内において頻繁にみられる現象である。近年、自己集合を用いて種々の機能を有する超分子集合体の研究が盛んに行われている。そこで、我々はウレア基を有するカリックス [5] アレン誘導体 **36** を用いてフラレンを包接することのできる超分子集合体の構築を試みることにした。**36** は脂溶性溶媒中で水素結合を駆動力に二量化することができる。この超分子二量体は二つのカリックス [5] アレンに由来する大きな空孔を有しているため、この中にフラレン類を包接することができる考えた。合成は以下のスキームに従って行った。



Scheme 5

フェノール性オリゴマーの **37** と **38** をキシレン中間環化反応を行い、カリックス [5] アレン誘導体 **39** を合成した。t-ブチル基を除去し、**40** を得た。フェノールのパラ位をアミノ化し **41** を得た後、ウレア基に変換し目的の分子 **36** を合成した。

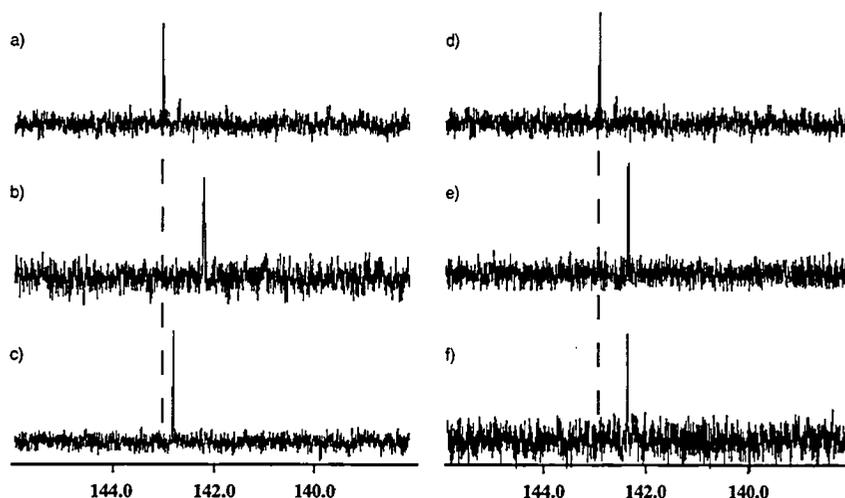


Figure 15. Complexation induced shifts of C_{60} . (a) C_{60} ($9.2 \times 10^{-4} \text{M}^{-1}$) in CHCl_3 - CS_2 (2:1 v/v); (b) C_{60} ($9.2 \times 10^{-4} \text{M}^{-1}$) in CHCl_3 - CS_2 (2:1 v/v) with 4 equivalents of **36** added; (c) C_{60} ($9.2 \times 10^{-4} \text{M}^{-1}$) in CHCl_3 - CS_2 (2:1 v/v) with 4 equivalents of **36** and 2 equivalents of TFA added; (d) C_{60} ($4.6 \times 10^{-4} \text{M}^{-1}$) in CHCl_3 - CS_2 (2:1 v/v); (e) C_{60} ($4.6 \times 10^{-4} \text{M}^{-1}$) in CHCl_3 - CS_2 (2:1 v/v) with 5 equivalents of **28** added; (f) C_{60} ($4.6 \times 10^{-4} \text{M}^{-1}$) in CHCl_3 - CS_2 (2:1 v/v) with 5 equivalents of **28** and 2 equivalents of TFA added.

得られた **36** のプロトンNMRは濃度依存性を示した。**36** の自己会合挙動を検討するため、濃度希釈しながらプロトンNMR測定を行い、自己会合定数を決定した。(Kdim: 32M⁻¹) 一方、C60 を 9.4x10⁻³ M 共存させて、同様の実験を行い、会合定数を求めたところ、(Kdim: 32M⁻¹) 約3倍に増加した。このことから、**36**・C60・**36** の生成が示唆された。そこで、この超分子錯体の生成を確認するため、C60 の 13C-NMR を測定することにした。得られた結果を図5に示す。C60 の 13C シグナルは 143 ppm 付近に観測された。この溶液にホスト分子 **36** を4等量加えたところ、シグナルは 0.82 ppm 高磁場にシフトした。さらに、水素結合を阻害するトリフルオロ酢酸を添加したところ、シフト値は 0.21 ppm に減少した。一方、5等量の **28** を C60 の溶液に添加した場合のシフト値は **36** を加えた場合に比較して小さく、酸の添加により全く変化しなかった。このことから、超分子錯体 **36**・C60・**36** の生成が強く支持された。我々はこの会合挙動の詳細な情報を得るため、C60 の 13C スペクトルを用いて、滴定実験を行うことにした。誘起シフトの値と濃度をプロットし、非線形解析法を用いて、会合定数を求めた。

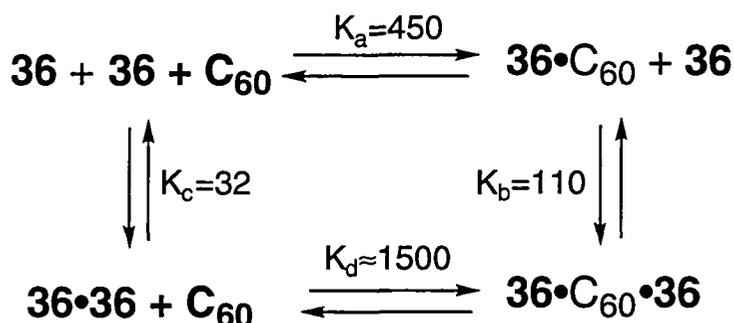


Figure 16. Schematic presentation of the association processes and association constants (dm³/mol).

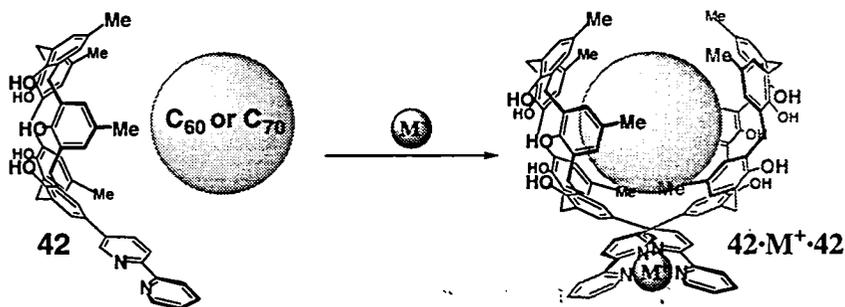
得られた結果を図16に示す。**36**・C60・**36** の生成における Ka と Kb はそれぞれ 450、110 dm³・mol⁻¹ となった。すでに、自己会合における会合定数 Kc は 32 dm³・mol⁻¹ と求まっているので、超分子二量体 **36**・**36** と C60 の会合定数は Kd = 1500 dm³・mol⁻¹ と算出された。この値は以前報告している共有結合で連結されたカリックス [5] アレン二量体の二硫化炭素中での会合定数 1500 dm³・mol⁻¹ と一致しているので、この解析は信頼できると考える。

以上のように、我々は水素結合を駆動力に用いる超分子フラーレンレセプターの合成に成功した。

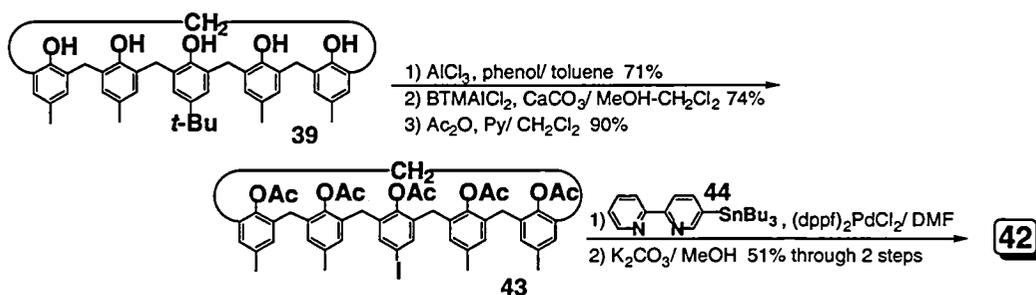
2-4 配位結合を駆動力に用いる自己集合超分子フラーレンレセプターの構築

次に、我々は遷移金属による配位結合を用いて自己集合超分子フラーレンレセプターを構築しようと考えた。そこで、金属配位部をもつカリックス [5] アレン **42** を設計した。

この分子は適当な金属イオンを添加することにより、自己集合し、大きな空孔を形成する。この空孔にフラレンを包接できると考えた。



配位子 4 2 の合成はスキーム 6 に従って行った。化合物 3 9 の *t*-ブチル基を除去した後、ヨウ素化、水酸基の保護を行い、中間体 4 3 を合成した。引き続き、ピピリジン誘導体 4 4 と 4 3 をパラジウムを用いたスティル反応でカップリングさせることによりピピリジンをもつカリックス [5] アレンを合成した。アセチル基を脱保護し目的物 4 2 の合成を完了した。



Scheme 6

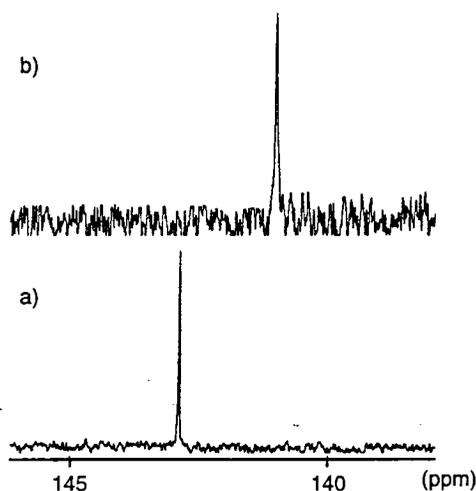


Figure 17. ¹³C NMR spectra at 125 MHz of a) C₆₀ (3.3 mmol/L) and b) C₆₀ with 4.1 eq. of the complex 42·Ag⁺·42 in CDCl₂CDCl₂.

二等量の **42** に対して一等量の銀トリフレートを作用させたところ、 $42 \cdot \text{Ag}^+ \cdot 42$ の黄色固体が得られた。この黄色固体を重テトラクロロエタンに溶解し、プロトンNMRを測定したところ、この錯体のシグナルは **42** のそれに比べ全てがブロードなものであった。また、このスペクトルは濃度依存性を示したことから、溶液中で二量体と単量体の平衡状態にあることが分かった。そこで、濃度を変えてプロトンNMRを測定し、自己会合の平行定数を求めた。(Kdim: 5700) 次に、この超分子錯体 $42 \cdot \text{Ag}^+ \cdot 42$ の C60 に対する包接能を検討する目的で、錯体のある場合と無い場合で C60 の ^{13}C -NMR を測定した。(図 17) 約 4 等量の $42 \cdot \text{Ag}^+ \cdot 42$ を C60 のテトラクロロエタン溶液に添加したところ、C60 のシグナルは約 1.8 ppm 高磁場にシフトした。このシフト値は先に合成した共有結合で結合してたカリックス [5] アレン二量体が C60 に包接したときに示す誘起シフトの値とほぼ同じであったことから、 $\text{C60} @ 42 \cdot \text{Ag}^+ \cdot 42$ の生成が支持された。

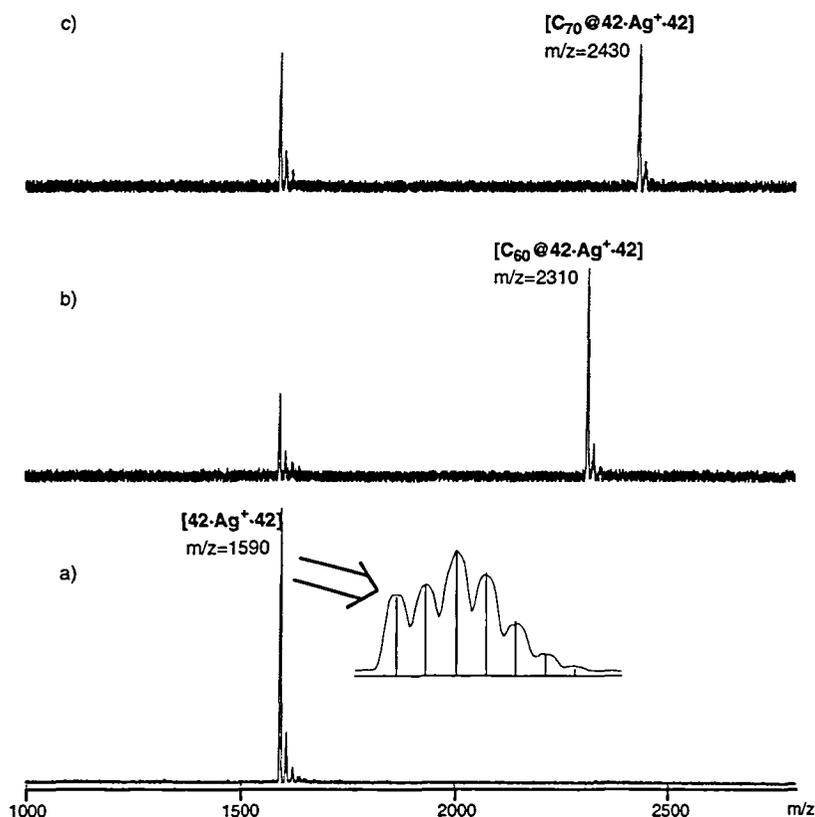


Figure 18. ESI mass spectra of $\text{CHCl}_2\text{CHCl}_2$ solution of a) $42 \cdot \text{Ag}^+ \cdot 42$ (5.0 mmol/L), b) $42 \cdot \text{Ag}^+ \cdot 42$ and C60 (10.0 mmol/L), c) $42 \cdot \text{Ag}^+ \cdot 42$ and C70 (10.0 mmol/L). The inset shows the calculated (straight lines) and experimental isotope pattern (curve).

次に、この錯体の生成の確認を行うため、ESIマスペクトルを測定することにした。 $42 \cdot \text{Ag}^+ \cdot 42$ 錯体をテトラクロロエタン中でESIマスペクトルを測定したところ、 $42 \cdot \text{Ag}^+ \cdot 42$ 錯体の分子量 1590 が観測された。また、このシグナルの同位体パターンは理論的に計算された同位体パターンと完全に一致した。このことから、目的の錯体の生成を確認した。

次に、この溶液に二等量の C60 を添加して、同様の測定を行ったところ、2310 のシグナルが観測された。このシグナルは 1590 から 720 増加しており、C60 が包接した C60@42·Ag⁺·42 の錯体の生成を確認した。また、C70 の添加によっても、超分子錯体 C70@42·Ag⁺·42 の生成が確認された。ここで、C60 および C70 を添加した場合に生成してくる C60@42·Ag⁺·42 のピーク強度と C70@42·Ag⁺·42 のそれを 42·Ag⁺·42 のピーク強度と比較してみたところ、[C60@42·Ag⁺·42]/[42·Ag⁺·42]の方が[C70@42·Ag⁺·42]/[42·Ag⁺·42]より大きかった。二つのカリックス [5] アレンを化学結合により連結したレセプターは C70 に選択性を示したことから、この超分子錯体の C60 に対する選択性は非常に興味深いものであった。そこで、分子力学計算により包接錯体の構造計算を行い、検討してみることにした。

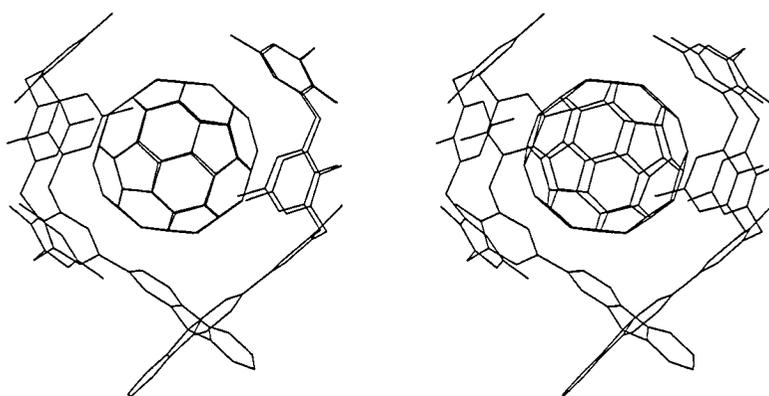


Figure 19. Stereoview of the complex structure C60@1·Ag⁺·1 based on molecular mechanics calculation.

分子力学計算により得られた包接錯体の構造を図 19 に示す。この超分子錯体は空孔の大きさが C60 にちょうど適していることが分かる。従って、今回合成した超分子フラーレンレセプターが C70 より C60 に選択性を示したことが分子力学計算によっても支持された。

以上のように、我々はカリクサレン類を官能基化することにより、種々の性質の異なる人工レセプターを合成し、機能を検討した。これらの検討により、水素結合や非方向性の弱い相互作用がレセプターの基質認識に非常に重要な役割を果たしていることを明らかにした。また、フラーレン類を包接する人工レセプターの研究において、レセプター類の包接挙動における溶媒効果の重要性を明らかにすることに成功した。これらの結果は実際の生体系における酵素やレセプター類の基質選択性を理解する一助となるものと思われる。

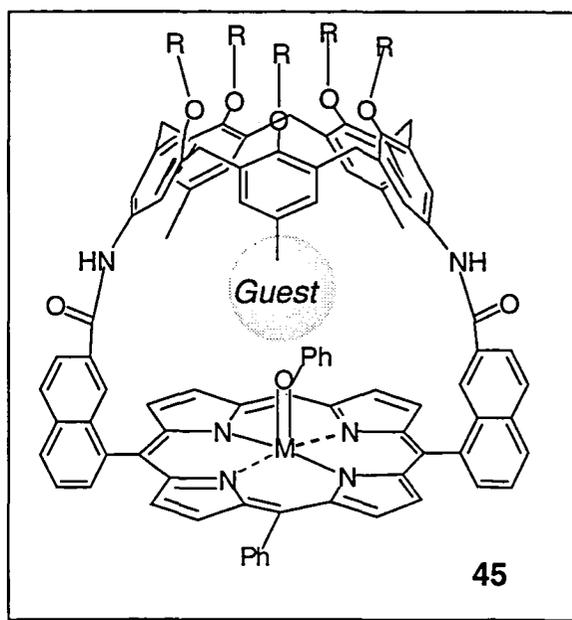
3. 生態系を模倣した、酸化触媒の合成研究

3-1 背景

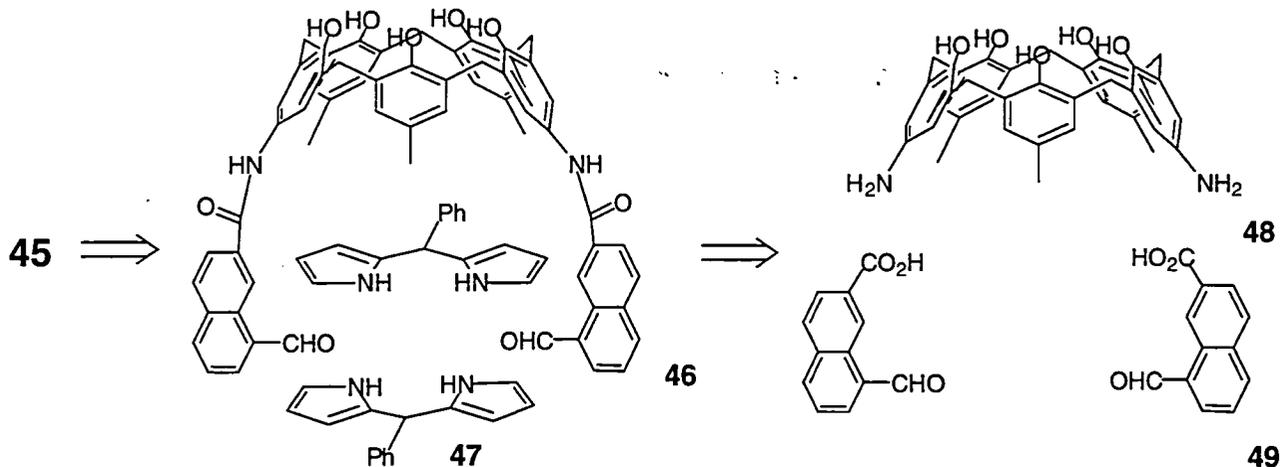
現在我々人類の豊かな生活は、エネルギーの大量消費によって支えられているといっても過言ではない。しかしエネルギー供給源である化石燃料は限られた資源であり、将来枯渇することは周知の事実である。そのためリスクをとまなう原子力エネルギーや、太陽光、風力など自然の力によるクリーンなエネルギーの利用が行われているが、リスク、コスト面から、これらのエネルギーの利用は限られたものとなっている。そのため新たなエネルギー供給源の確保が急務となっている。近年新規なエネルギー供給源として、天然ガス、またはハイドレートとして豊富に存在するメタンガスが注目を集めている。メタンガスを液体燃料メタノールに変換して利用することが可能となれば、貯蔵、輸送の利便性も加わり、エネルギー問題の解決に大きく前進すると考えられる。現在メタンのメタノールへの酸化は、①メタンモノオキシゲナーゼ (MMO) をもちいたフォト・バイオ技術による方法、②バイオミミッキングな金属錯体触媒を用いた方法などがあるが、いずれも効率的な酸化方法とは言えない。そこで本研究では、メタンの人工酸化触媒の構築を目指し、検討を行った。

3-2 人工酸化触媒の設計、および合成計画

酸化触媒を設計するにあたり、生体内の酸化触媒 P450 に注目した。P450 は分子認識部位を提供する酵素タンパク質と、反応部位であるポルフィリンが共同して機能することが知られている。P450 を人工的に模倣した分子として、45 を設計した。45 は、分子認識部位として適度な包接空間を持つカリックス [5] アレンを持ち、酸化触媒部位としてポルフィリンを有する。カリックス [5] アレンの空孔内にメタンを取り込み、ポルフィリンオキソ錯体により酸化することでメタノールに変換可能と考えた。またカリックス [5] アレンのローワーリムフェノール性水酸基に、親水性基を導入し水溶性とすれば、水溶液中における



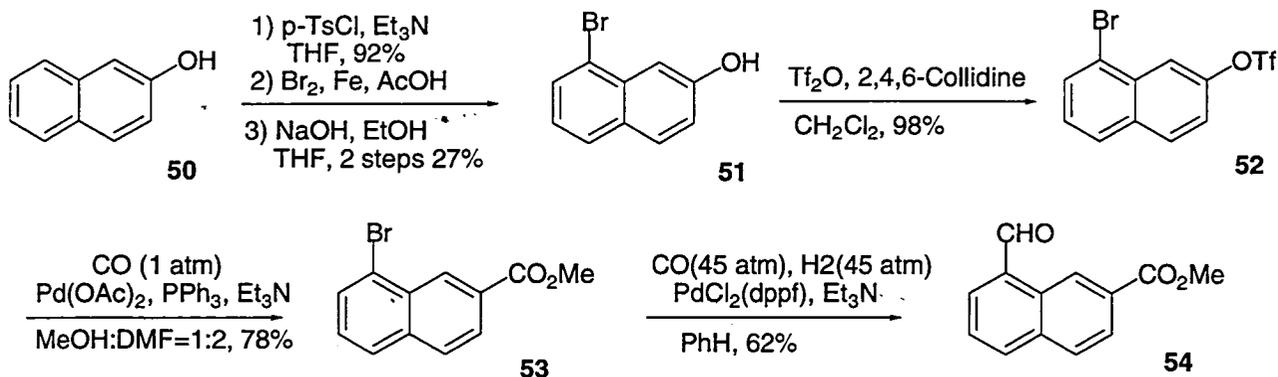
疎水性相互作用を利用したカリックス [5] アレン空孔内へのメタンガスの捕捉、酸化後のメタノールの遊離が効率的に起き、より効果的な酸化触媒分子になると考えられる。45 の合成計画を以下に示す(Scheme 7)。45 はカリックス [5] アレンに二つのナフタレン環をアミド結合で導入した 46 とジピロフェニルメタン 47 から合成できると考えた。46 はカリックス [5] アレンジアミン体 48 と、ナフタレンカルボン酸アルデヒド 49 から縮合により得られると考えた。



Scheme 7. Retro Synthesis of 45

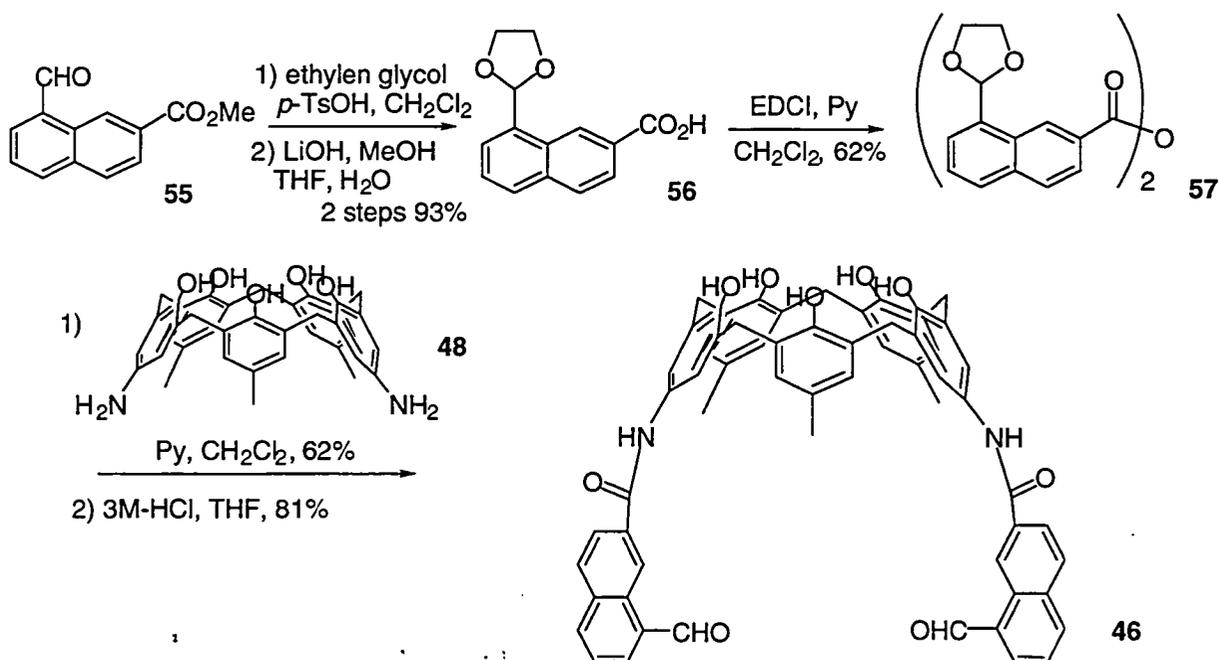
3-3 合成研究

まずナフタレン部位の合成を行った(Scheme 8)。2-ナフトール(50)のフェノール性水酸基をトシル基で保護した後、プロモ化、加水分解でトシル基を除去し1-ブロモ-7-ナフトール(51)を合成した。次に無水トリフルオロメタン sulfonic acid を作用させ、生じたフェノール性水酸基にトリフルオロメチル基を導入した。パラジウム触媒存在下、メタノール、ジメチルホルムアミド混合溶媒中、一酸化炭素ガス一気圧でカルボニル化を行った。その結果、トリフレート部位のみに選択的にカルボニル化が進行し、1-ブロモ-7-ナフタレンカルボン酸メチルエステル(53)が得られた。続いてパラジウム触媒存在下、ベンゼン溶媒中、一酸化炭素ガス4.5気圧、水素ガス4.5気圧でホルミル化を行い、1-ホルミル-7-ナフタレンカルボン酸メチルエステル(54)を合成した。



Scheme 8. Synthesis of Methyl 1-formyl-7-naphtoate (54)

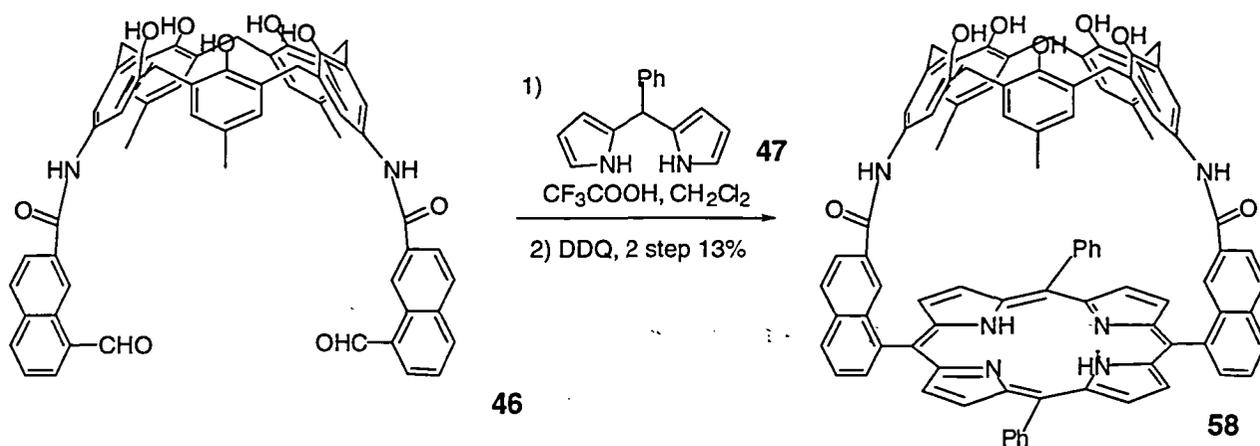
次にナフタレン部位と、カリックス [5] アレンとの縮合を検討した(Scheme 9)。ホルミル基を保護した後、エステル基を加水分解し、カルボン酸を遊離させた。次に塩化メチレン中 EDCI を作用させ、酸無水物 56 へと誘導した。得られた酸無水物 56 と、カリックス [5] アレンジアミン体 48 との反応により、アミド結合を生成、その後酸性条件下環状アセタールを除去し、カリックス [5] アレンにナフタレン部位をアミド基で導入した 2 を合成した。



Scheme 9. Synthesis of 46

得られた 46 を用い、カリックス [5] アレンキャップ型ポルフィリンの合成を行った(Scheme 10)。46 を塩化メチレン中、トリフルオロ酢酸を触媒としてジピロフェニルメタン 47 と脱水縮合し、その後ジクロロジシアノベンゾキノンで参加することにより、酸

化触媒前駆体となるキャップ型ポルフィリン **58** を得た。



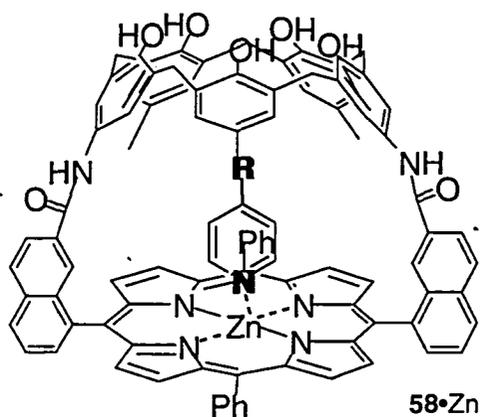
Scheme 10. Synthesis of **13**

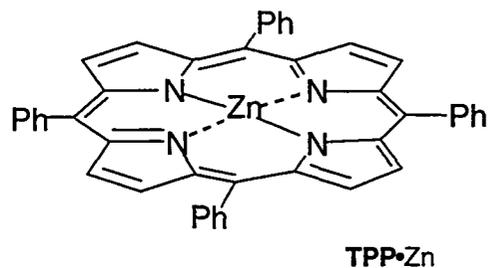
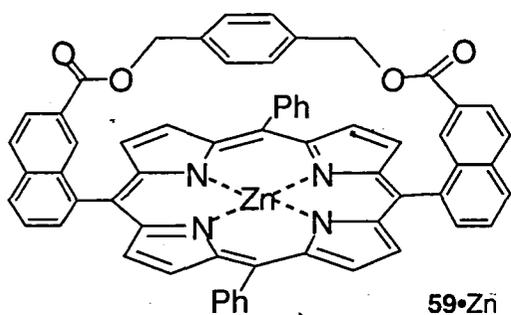
3-4 キャップ型分子の包接挙動

ポルフィリンと、カリックス [5] アレンとがなす空間の包接能について検討した。ポルフィリンを亜鉛錯体へと変換し、種々のピリジン誘導体との包接実験を行った。ピリジン誘導体の添加によるポルフィリンのソーレー吸収体の変化量から、非線形最小二乗法により会合定数、および錯形成自由エネルギーを求めた。また参照化合物として、ポルフィリンの片面を配位できないようにした **59** と、包接空間を持たないテトラフェニルポルフィリン(TPP)の亜鉛錯体を用い、同様に錯形成自由エネルギーを求めた(Table 1)。**58**•Zn、**59**•Zn、TPP•Zn とピリジン誘導体の錯形成自由エネルギーの比較から、カリックス [5] アレンキャップ型ポルフィリンは、ピリジン、4-メチルピリジン、4-tert-ブチルピリジンを空孔内に取りこむことがわかった。中でも 4-メチルピリジンは、カリックス [5] アレンとの間に働く C-H π 相互作用を含む分子間相互作用が大きく影響し、強く会合することを明らかになった。

Table 5. Binding Energy - ΔG (kJ/mol) with Porphyrin Derivatives and Pyridines in Toluene

	R = H	R = Me	R = <i>t</i> -Bu	R = Ph
58 •Zn	32.5	34.6	30.2	22.0
59 •Zn	21.7	23.4	23.7	23.1
TPP•Zn	21.1	23.1	23.9	23.4





3-5 まとめ

今回メタン人工酸化触媒の構築を目指して、前駆体となるカリックス [5] アレンキャップ型ポルフィリンを合成した。また、カリックス [5] アレンと、ポルフィリンが成す空間の包接能について検討し、包接挙動を明らかにした。引き続き、人工酸化触媒へと変換し、メタンガスのメタノールへの酸化を検討する予定である。

4. NMR化学シフトから構造を探る

4-1 はじめに

超分子は共有結合以外の弱い相互作用でつながれた分子集団と定義されているが、すべての原子が共有結合でつながれた通常分子とは異なる特異な性質を示す。超分子を構成する成分相互に分子認識が行われているのが常である。したがって、分子認識化学は、このような分子集団を取り扱う超分子化学と密接な関係をもっている。分子間相互作用による超分子構造体の形成は生体系においてよく知られており、生体内のあらゆる構造体が分子認識による超分子形成に基づいていると言っても過言でない。われわれが超分子構造体の機能を考える際にその詳しい構造を知ることが非常に重要である。超分子の形成には静電相互作用、水素結合、ファンデルワールス力、双極子-双極子相互作用、電荷移動相互作用、CH- π 、 π - π 相互作用、配位結合、疎水性相互作用などの弱い相互作用が協同的に働いていることが多いが、個々の超分子形成の支配的な因子を検討する場合にはその構造を詳細に知る必要がある。超分子の機能はその構造と密接に関係しているので、構造と機能の関連性を解明できれば、新しいより高次の機能をもった超分子構造を設計することが可能となる。このように構造の知見は機能の理解、予測、設計などに重要である。最近では生体内の現象や機能などを分子構造をもとに解析する構造生物学も盛んになってきており、詳細な分子構造の情報はますますその重要性を増大しつつある。しかし超分子の構造を精密に解析することは容易ではない。特に溶液中の構造が問題になる場合は、構成要素が共有結合でつながれていないという超分子の特性自身が構造解析の困難さを倍加させている。ではすべての原子が共有結合でつながれた通常分子では溶液中の構造を正確に求めることができるのであろうか？ここではこの問題を含めて、超分子の構造をNMRの化学シフトを用いて精密に解析する手法について述べる。

4-2 NMR化学シフト

化学の領域においてNMRが果たしてきた役割は著しく大きなものがある。特に、立体化学の議論や配座解析には結合定数の二面角依存性や、NOEを用いる解析が多用されてきた。NOEは問題とする核間の距離情報が得られることから、これを用いる構造解析は低分子量の化合物から生体高分子にいたるまで幅広く行われている。しかし強力な解析手段であるNOEにも欠点が多い。それらの内で最も重大なものは、問題とする核間距離が大きいとNOE情報が得られないことである。この事は非常にフレキシブルな化合物の解析で問題となる。このような化合物では溶液中において複数の配座が動的な平衡になってお

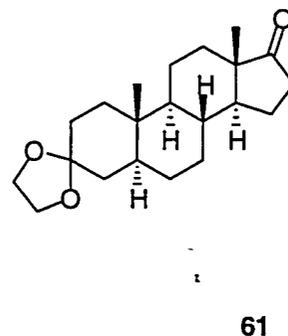
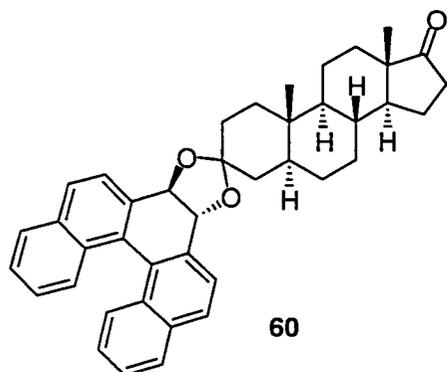
り、たとえ NOE が観測されたとしても、それがどの配座に起因するかを一義的に決定することが困難であることである。したがって、観測された NOE 情報に基づき距離情報を制限条件に用いて解析すると、時として重要な配座を見過ごす場合があることが繰り返し警告されている。これに対して NMR の最も基本的なデータである化学シフトは立体化学の議論や配座解析に用いられることは少ない。しかし、化学シフト値にも分子の三次元情報は豊富に含まれており、立体化学の議論や立体配座解析にこれを利用し得るはずである。ただ、現在までにこの豊富な情報を立体化学の議論や、立体配座解析に有効に利用する手法が開発されていなかっただけである。もし NMR 化学シフト計算法が確立され、任意の構造に対する理論的な化学シフト値が正しく求まれば、それを用いてフレキシブルな化合物の動的な配座平衡の解析が可能となる。

一般に複数の立体配座が速い動的な平衡にある場合の化学シフト値は、多数の配座の過重平均として観測される。観測された化学シフトは複数存在する立体配座の存在比を正確に反映することから、NOE で問題となった特定の配座の情報のみが偏重されるという問題は起こらない。このような立体配座解析の手法が成功するためには、動的平衡に関与する各々の構造に対する化学シフトの計算値が正確に求まらなければならない。すなわち化学シフトの構造依存性を正確に再現する必要がある。化学シフト値の構造依存性の計算は非経験的分子軌道計算法を用いて求めることも行われてはいるが、プロトンの化学シフトはまだ十分に精度よく求めることに成功しておらず、構造解析に利用することは現実的でない。しかし、分子内に存在する芳香環、多重結合やヘテロ原子を含む官能基などからの誘起遮蔽効果により化学シフトの値を求める手法は精度が高く実用的である。また多くの配座が動的な平衡状態にあるフレキシブルな化合物においては、それぞれの配座に基づく化学シフト値を分子力学計算により得られた構造を用いて容易に求めることが出来るため、実測の化学シフトと比較することにより、各配座の存在比を正確に決定出来るはずである。さらにこの化学シフトを構造解析に用いる手法は、超分子化合物の溶液中の構造を調べるのに非常に有効である。なぜなら、溶液中での超分子錯体の形成に際しては、それぞれの成分が会合体の形成により誘起シフトを示すのが一般的であり、その誘起シフトを用いて溶液中における超分子の精密な構造解析が可能になるからである。

4—3 官能基の誘起磁気遮蔽効果の評価

化学シフト値を用いて分子の三次元構造を求めるためには、化学シフト値の構造依存性を正確に再現する必要がある。化学シフト値は分子軌道計算法で求めることも可能ではあるが、構造解析への応用は信頼性の点からまだ現実的でない。そこで我々は、分子内に存在

する芳香環、多重結合やヘテロ原子を含む官能基などからの誘起遮蔽効果により化学シフトの値を求める手法を用いている。現在までにベンゼン環、カルボニル基、エーテル、ア



ミン、ラクタムなどの誘起磁気遮蔽効果の見積もりに成功している。ここではベンゼン環の環電流効果をナフタレン環に拡大した例を示す。

官能基に基づく誘起磁気遮蔽効果を評価するためには、その官能基と問題にしているプロトンとの間の幾何学的な構造と、その官能基による化学シフト変化を求める必要がある。さらに、前者の構造因子を求めるためには固体中と溶液中で構造が変化しない堅固な構造

Table 6. $^1\text{H-NMR}$ Chemical Shifts for Compound **60** and **61** together with their Observed and Calculated SIS Values (ppm)

position	60	61	Calc. SIS	Obs. SIS
1 α	1.47	1.20	0.27	0.23
1 β	1.76	1.67	0.09	0.11
4 α	1.59	1.39	0.20	0.21
4 β	1.81	1.56	0.25	0.23
5	1.70	1.42	0.28	0.29
6 β	1.33	1.26	0.07	0.09
7 α	1.07	0.99	0.08	0.10
8	1.61	1.53	0.08	0.07
9	0.90	0.77	0.13	0.15
11 α	1.73	1.66	0.07	0.08
11 β	1.34	1.30	0.04	0.07
12 α	1.30	1.24	0.06	0.08
12 β	1.86	1.79	0.07	0.04
14	1.33	1.25	0.08	0.09
15 α	1.96	1.93	0.03	0.04
15 β	1.52	1.48	0.04	0.04
16 α	2.10	2.06	0.04	0.05
16 β	2.47	2.43	0.04	0.03
18	0.89	0.85	0.04	0.04
19	0.93	0.83	0.10	0.12

をもつ化合物を用いる必要がある。そこでステロイド骨格をもつ化合物 **60** を合成した。次に **60** とその対照化合物 **61** のプロトンの化学シフト値を測定し、対応するプロトンの差を求めて、ビナフチル基の誘起磁気遮蔽効果の実測値を求めた (表 6)。

我々はすでに、多くの官能基の誘起遮蔽効果に加成性があることを示してきたが、縮合芳香環にもその加成性が成り立つかを調べた。我々はベンゼンの環電流の見積もりの際に炭素—炭素結合に電流を流す結合電流に基づく近似を用いているが、ビナフチル基に存在する 4 個のベンゼン環の磁気異方性効果の単純な和として **60** と **61** の化学シフト差を評価したところ、実測で求められた誘起遮蔽効果をほぼ正しく再現することに成功した (図 20)。このことは、二つのベンゼン環の単純な和でナフタレンの環電流を評価できることを示している。このような近似においてはナフタレンの縮合部の結合に流れる環電流は互いに相殺されてしまうので、ナフタレンの環電流は周辺 10π の結合電流で近似できることになる。

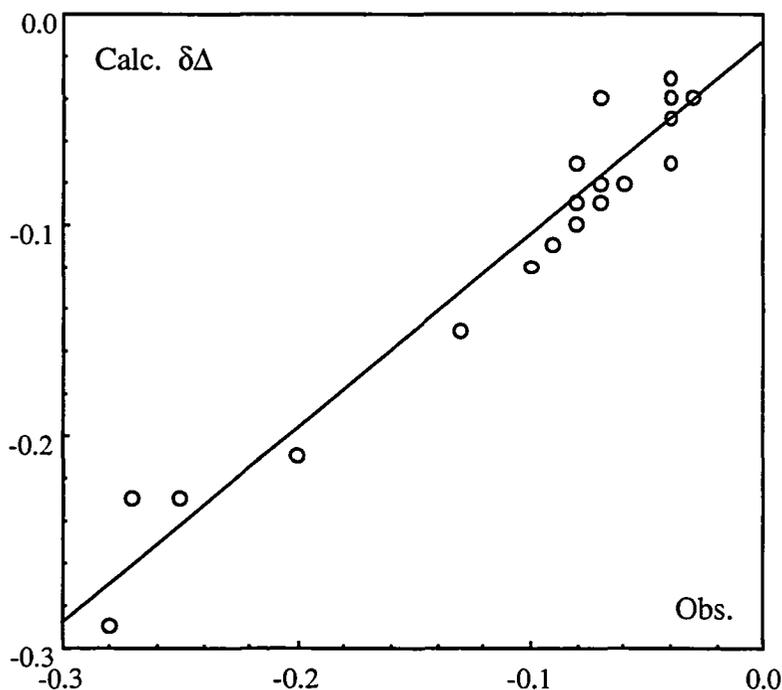
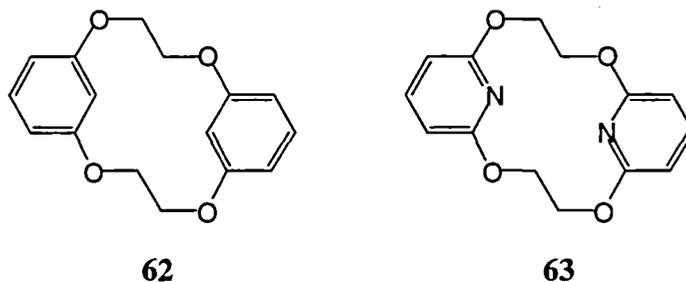


Figure 20. Observed and Calculated SIS Values of **60**

4—4 フレキシブルな分子

大環状化合物のようにフレキシブルな分子においては多くの立体配座が可能であり、溶液中ではそれらの配座の動的な平衡状態として存在している。溶液中の動的な配座平衡がその化合物の性質を支配している。特に大環状オレフィンに対するエポキシ化などの生成物の立体化学を予測するような場合には、その配座平衡の分布を知ることによって成功する機会が多いが、必ずしも一般的な配座解析手法が確立されているわけではない。著者らは芳香環

やカルボニルなどの極性な官能基の磁気異方性効果による誘起シフトの計算法を開発し、



化学シフトを利用して大環状化合物の動的な立体配座平衡の定量的解析の一般的な手法の確立に成功した。ここに、そのいくつかの例について述べる。芳香環を架橋鎖で連結したシクロファン **62** は結合定数や NOE からの情報が得られないことと、鏡像体への環反転があることから従来法ではまったく解析出来なかった。しかし芳香環の環電流による誘起シフトの計算と温度を変えて測定した NMR スペクトルの解析と分子力学計算法を併用して **62** には2種類の立体配座がほぼ等量ずつ存在し、そのうちの一方の構造で結晶化することを明らかにした。以下にその解析について述べる。

62 は架橋鎖にジオキシエチレンをもっているが、このピリジン誘導体である **63** は平面構造をもつことが知られている。**62** の構造を明らかにするため温度を変えて NMR スペクトルを測定した (図 21)。**62** の環内水素は温度を下げていくと次第に幅広くなり、消滅したのち更に低温にすると二本のシグナルに分裂する。このことは低温において二つの構造が存在することを示しているが、この二つ以外に対応するシグナルが存在しないことを磁化移動実験で確かめた。これらの構造に関する情報を得るため、分子力学計算を行ったところ、対称性の高い二つの構造が得られた。これらの構造のそれぞれの環内水素の理論的な化学シフト値を対面するベンゼン環の環電流に基づく磁気異方性効果と、隣接するエーテル基の磁気遮

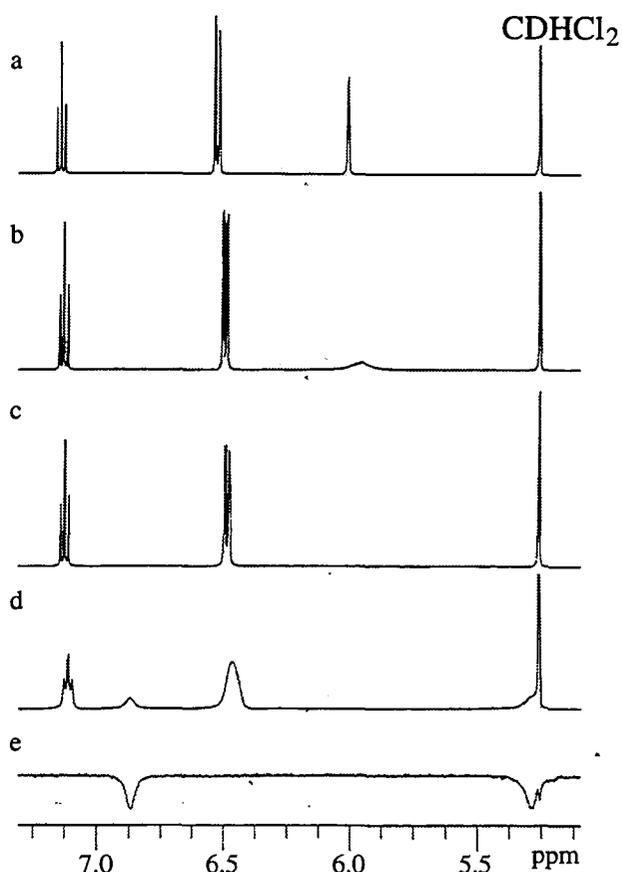
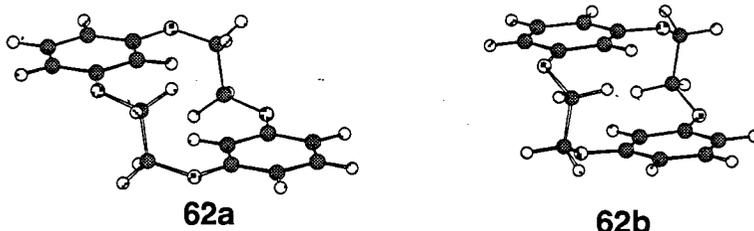
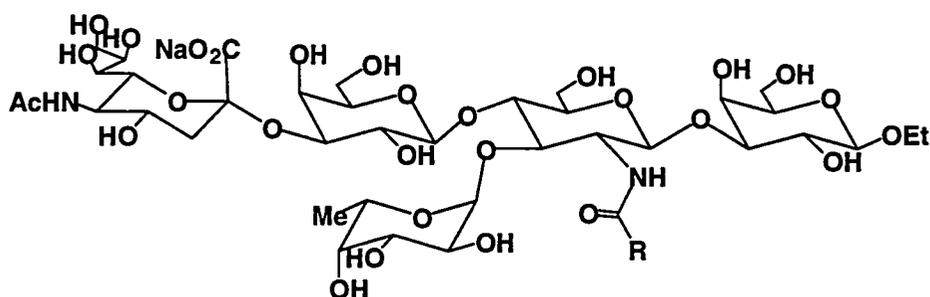


Figure 21. A part of proton NMR spectra at various temperatures, a) 25 °C, b) -40 °C, c) -60 °C, d) -90 °C, e) magnetization transfer experiment at -90 °C

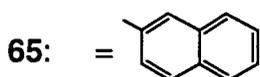
蔽効果とで見積もったところ、低磁場にシフトしたシグナルは **62a** に帰属され、高磁場にシフトしたシグナルは **62b** に帰属されることを明らかにすることができた。また、計算で得られた構造の妥当性を検証するため、**62** の結晶構造解析を行ったところ、結晶中では **62** は計算で得られた **62a** の構造と同一であることが明らかとなった。



芳香環のような大きな誘起シフトを与える官能基をもたない化合物の解析はこの方法では



64: R = Me



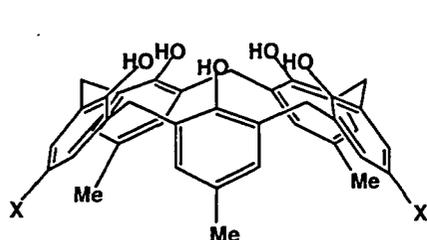
やや困難であるが、適当な位置に芳香環を導入することによって解析が可能になる。そのような例として抗炎症活性をもつオリゴ糖 (**64**, **65**) の動的な立体配座解析を行った。N-アセチル基をもつ **64** と N-ナフトイル基をもつ **65** の化学シフトの差はナフタレン環の磁気異方性効果に由来するはずであるので、この差を満足する構造を探すことにより、**64** および **65** に共通する部分の立体配座が求まる。分子力学、分子動力学計算を用いて解析したところ、観測された化学シフト差を満足する動的な構造が得られた。

4—5 超分子

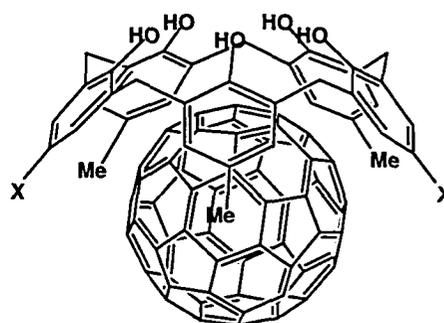
ホストとゲストの会合体において、ホスト空孔内でのゲストの運動を含め、その溶液中における動的な構造をどの程度正確に求めることが出来るのであろうか。この疑問に答えるため、カリクサレンをホストに用いた種々の超分子を用いた。超分子形成におけるゲストの誘起シフトを手がかりに、その構造解析をおこなった。その際ゲストの運動を考慮す

るため分子動力学計算を採用した。

ホストとゲストの間に水素結合やクーロン相互作用などの極性相互作用が期待出来ず、また分子サイズが溶媒より十分に大きいため非溶媒和空孔による取り込みも期待できないゲストとしてフラーレンがある。このように大きな非極性の分子を効率よく捕捉するためには弱い因子であるファンデルワールス相互作用を集積する必要がある。このような考えにより、ホストにカリックス[5]アレン **66** を用いて検討した結果、**66** は有機溶媒中で効率よくフラーレンを捕捉することができる事が明かとなった。その超分子 **67** の構造は会合体形成による誘起シフトを用いて、結晶中の構造と同一であることがわかった。

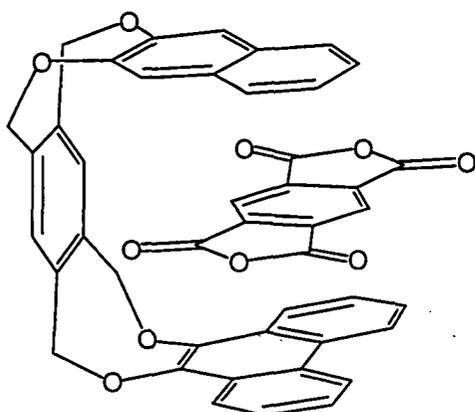


66

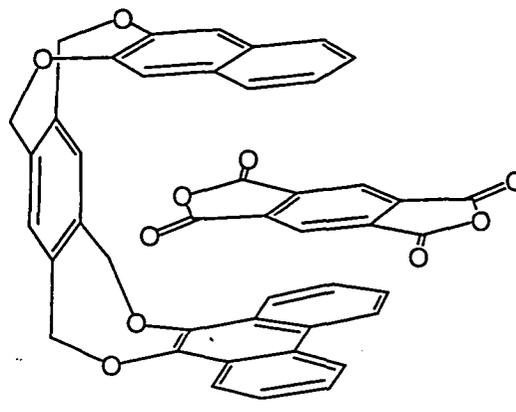


67

最後に溶液中の構造が溶媒の関与により結晶中の構造と異なることを化学シフトから解析した例として、電荷移動相互作用に基づく超分子の構造解析を示す。平面の π 電子系ゲストを捕捉するフレキシブルな分子ピンセットは無水ピロメリト酸と会合体を形成した。結晶中ではゲストがホストの二つの芳香環に上下からはさまれたサンドイッチ構造 **68** をもつ。この構造中のゲストはフェナントレンと最大限重なる配向をもっていたが、溶液中



68



69

ではゲストの配向は面内で 90° 回転したもの 69 であることが錯形成誘起シフトの値から結論された。この例は超分子錯体におけるゲストの配向が溶媒和の影響を強く受けるものであることを明確に示している。

以上のようにNMR化学シフト計算法は非常にフレキシブルな化合物の溶液中の動的な立体配座や超分子の溶液中における構造の解析に有効であり、さらに分子動力学計算法と組み合わせることにより、超分子錯体の溶液中における動的な構造の解析にもその威力を発揮することが示された。

水溶性キャビタンの合成と包接挙動

灰野 岳晴

背景

生体内の種々の化学変換や情報伝達は特定の鍵分子が対称となるレセプターや酵素に結合することにより発現している。これらの変換や伝達は主に水の中で起こっており、生体は疎水性相互作用やクーロン相互作用、水素結合などの非共有結合性相互作用を巧みに利用して、これらの化学変換や情報伝達を制御している。この様な生体のもつ特異な基質選択性や特異性の発現機構を解明するため、これまでに種々の機能を有する人工レセプターが開発されてきた。これらのレセプター類の多くは有機溶媒中で先に挙げた相互作用を巧みに利用してゲスト分子を包接している。

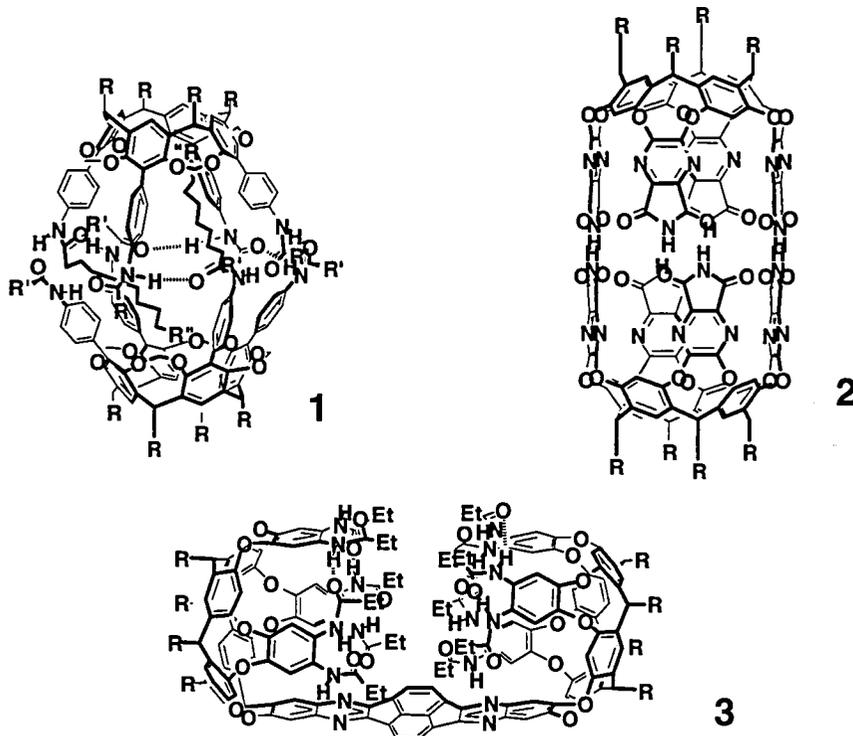


Figure 1. Supramolecular cavitands

例えば、超分子二量体 1 はアミド基の環状水素結合とアミド基の有する置換基とレゾルシンアレンの空孔の間に働くファンデアワールス相互作用により安定化される。アルキル基と空孔のファンデアワールス相互作用によりこの超分子自己集合現象が制御されることが明らかにされた。超分子二量体 2 は水素結合を駆動力に形成され、生じる空孔に種々の有機分子を包接した。キャビタン 3 はレゾルシンを基本骨格にもっており、12個のアミド基の環状水素結合により空孔をもつ。この空孔はステロイド類が包接できるほど大きく、実際、キャビタン 3 は非常に大きなアダマンタン誘導体を包接し速度論的に安定な錯体を形成した。また、この様に大きな空孔を有するキャビタン類はこれらのもつ空孔に由来す

る興味深い機能を有することから、近年盛んに研究対象にされている。我々はこれらキャビタンのもつ空孔の水溶液中における包接挙動に興味を持ち、水溶性キャビタンの合成を試みることにした。

水溶性官能基を有するキャビタン類の合成と機能

基本骨格であるレゾルシンアレンに4枚のベンゼン環を導入したキャビタン **4a** は有機溶媒中で8個のアミド基の環状水素結合により、あらかじめ組織化された空孔を有する。この空孔は高さ 8 Å 直径 10 Å と非常に大きく、その体積は 222 Å³ と極めて大きいものである。我々はキャビタン **4a** がアダマンタン誘導体などの比較的大きな有機分子をこの空孔内に包接することを報告した。また、特に注目すべきはこのキャビタン **4a** ゲスト分子と包接することにより、速度論的に安定な包接錯体を生じることを報告した。速度論的に安定な包接錯体の報告例は限られており、このキャビタン **4a** の有機溶媒中における包接挙動は極めて特異なものであった。

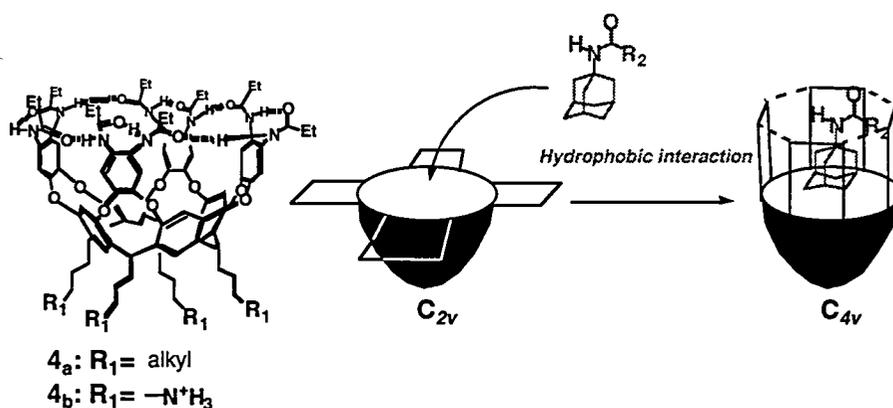
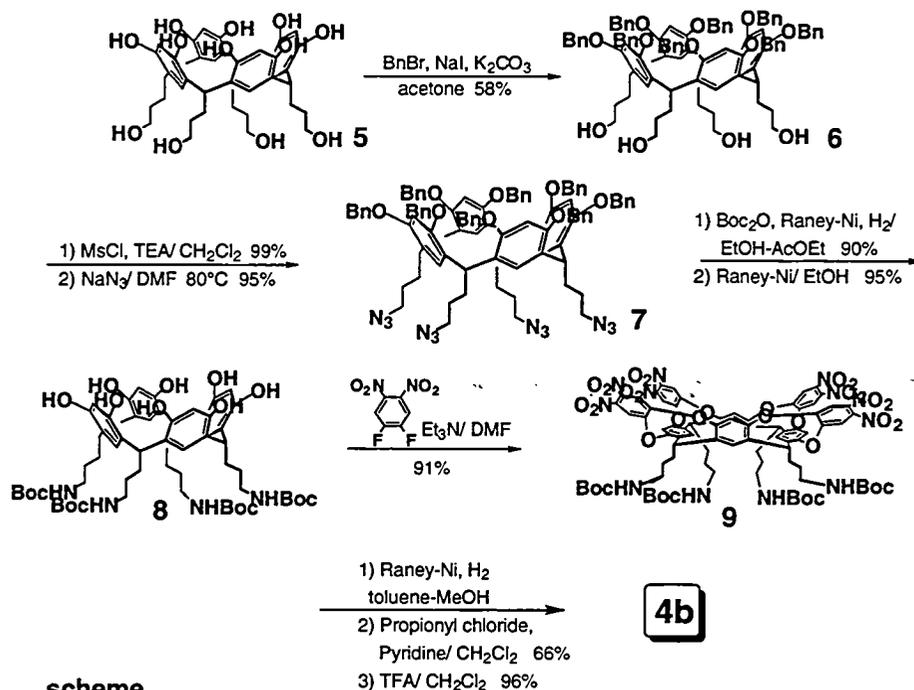


Figure 2. Schematic representation of the conformational change through guest binding.

次に、我々はキャビタン **4a** の水溶液中の包接挙動に興味を持った。このキャビタン **4** の空孔は水溶液中で疎水性相互作用によりゲスト分子を包接することができるのではないかと考えられる。また、水溶液中、アミド基の環状水素結合は水により阻害されるため、キャビタン **4** は有機溶媒中とは異なる包接挙動を示すと期待される。そこで、キャビタン **4a** を水溶化させるべくアンモニウム基を有するキャビタン **4b** を設計した。既に報告されているレゾルシンアレン誘導体 **5** を出発原料として用いることにした。化合物 **5** の有する12個の水酸基の内フェノール性水酸基をベンジル基で選択的に保護することにより、**6** を得た。化合物 **3** の一級水酸基をメシル化し、引き続きアジド化反応によりテトラアジド **4** を高収率で合成した。Boc₂O 存在下、ラネーニッケルによりアジド基を還元し同時に系中で Boc 無水物と反応させることによりテトラ Boc 誘導体に変換した。



引き続き、ベンジル基を除去することにより Boc により保護された4つのアミノ基を有するレゾルシンアレン **8** に変換した。ジニトロフェニル基を導入の後、ニトロ基を還元、プロピオニル基を導入し、Boc 基を除去することにより、目的物 **1b** の合成を完了した。

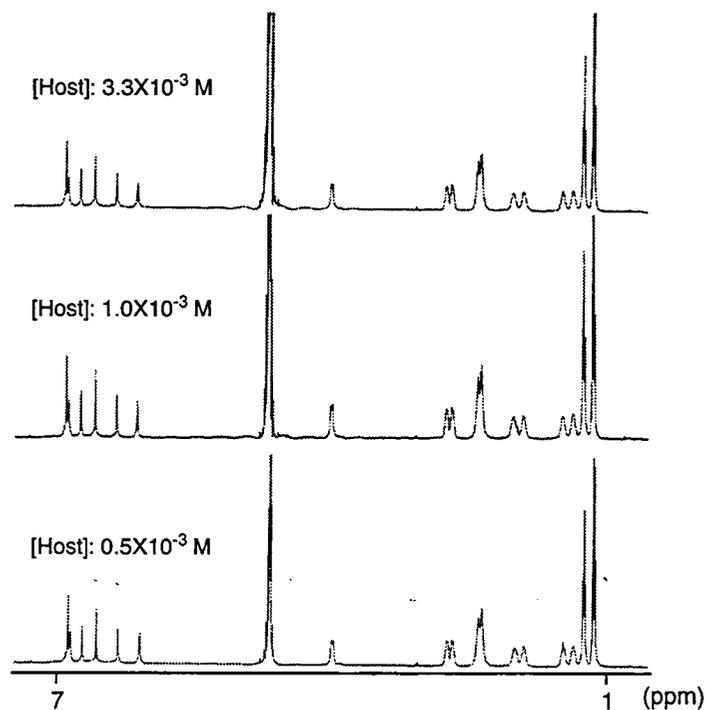


Figure 3. Variable Concentration $^1\text{H-NMR}$ Spectrum in Water.

得られた化合物 **1b** は水に良好な溶解度を示した。そこで、**4b** を重水に溶解し、 $^1\text{H NMR}$ を測定したところ、芳香族領域に6本のシャープなシグナルが現れた。キャピタ

ン4には二つの配座異性体が存在する。一つは大きな空孔を形成する C_{4v} 対称の配座であり、もう一つはカイト状の C_{2v} 対称の配座である。芳香族領域の6本のシグナルは C_{2v} 対称の配座に特徴的なものであることから、水溶液中の4bの立体配座は C_{2v} 対称の配座であると思われた。そこで、4bの詳細な配座情報を得るため、重水中と重メタノール中で温度可変 $^1\text{H-NMR}$ を測定した。

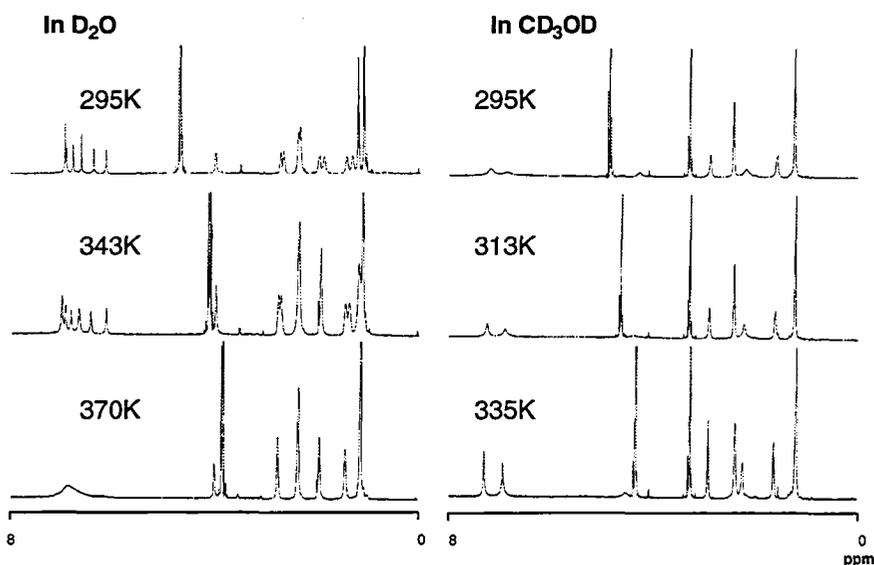


Figure 4. Variable Temperature $^1\text{H-NMR}$ in D_2O and in CD_3OD .

重水中の6本の芳香族シグナルは370Kまで加熱したところ、ブロードなシグナルとなった。一方、重メタノール中、室温で、4bの芳香族プロトンはブロードなシグナルを与えた。この溶液を335Kまで加熱したところ、2本のシャープなシグナルに変化した。

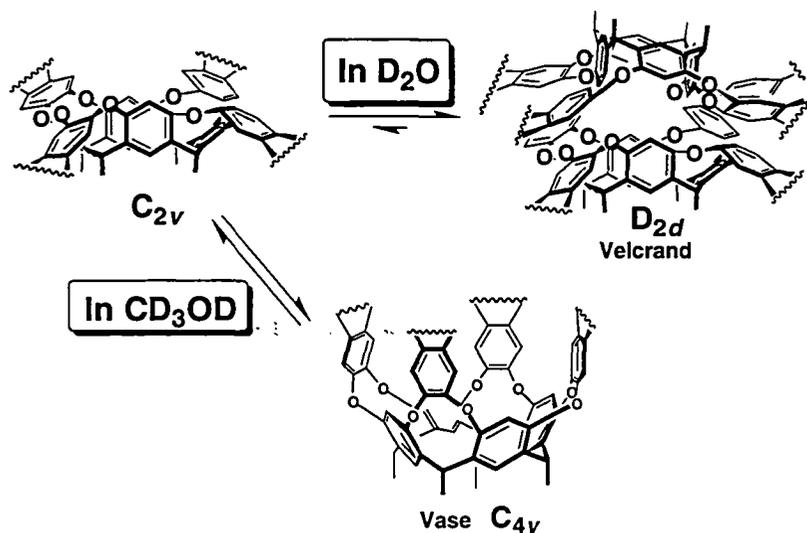


Figure 5. Conformational Properties of the Cavitand 4b.

この芳香族シグナルは C_{4v} 対称の配座に特徴的なものであるので、メタノール中では C_{4v} 対称の配座と C_{2v} 対称の配座の間の平衡状態にあることが分かった。しかし、重水中での

スペクトルの挙動は重メタノール中でのそれと大きく異なっている。そこで、重水中の配座異性体の情報を得るため、ESI MS を用いた検討を行った。得られた分子量は驚くべきことに 4 b の二倍の分子量 ($\{\text{avg. } m/z=3164\}$) であった。結果 4 b は水溶液中で D_{2d} 対称の二量体を形成していることが判明した。(図 5) つまり、水溶液中では二分子の 4 b は非常に強い疎水性相互作用により D_{2d} 対称のベルクランドを形成しており、この構造は熱的にも安定であった。しかし、メタノール中では D_{2d} 対称のベルクランド構造を維持するために疎メタノール相互作用が十分強くないことから、4 b は C_{4v} 対称の配座と C_{2v} 対称の配座を取ることが分かった。

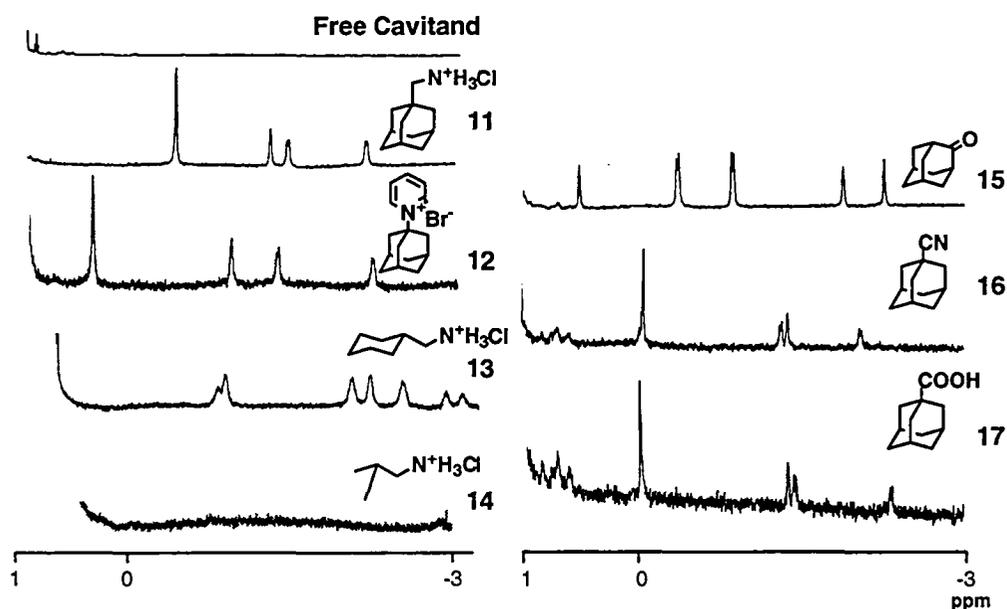


Figure 6. Binding study of 4b in water.

次に、4 b の包接挙動を検討するため、この水溶液にアダマンタンメチルアンモニウムクロリド 1 1 を添加した。すると、 ^1H NMR スペクトルは大きく変化した。中でも、芳香族領域の 6 本のシグナルは 3 本に減少した。このことは D_{2d} 対称の二量体の対称性が C_{4v} 対称に大きく構造変化したことを示している。さらに、0 ppm より高磁場に包接されたアダマンタン 1 1 に由来するのシグナルが観測された。包接されていない 1 1 のシグナルと包接された 1 1 のシグナルが独立に観測されたことから、水溶液中でも速度論的に安定な錯体の生成が確認された。水溶液中で速度論的に安定な錯体の生成例は極めて希なことから、4 b の包接挙動は極めて興味深いものである。さらに、ゲスト分子 1 2 から 1 7 についても包接挙動を検討した結果、体積の小さなゲスト分子 1 4 は速度論的に安定な錯体を形成しなかった。従って、速度論的に安定な錯体の生成はゲスト分子の大きさと形に支配されていることが分かった。つまり、ゲスト分子の疎水性部分の大きさにこの包接挙動が支配されているのではないかと考えた。そこで、4 b の C_{4v} 対称の配座について空孔の体積を見積もることにした。得られた体積は 222\AA^3 であった。また、ゲスト分子についても同様に分子の体積を計算した。速度論的に安定な錯体を形成したゲスト

分子は空孔の約55%以上の体積を有していることが分かった。包接錯体生成の駆動力が疎水性相互作用であることから、空孔と良くフィットするゲスト分子が安定な錯体を形成することは容易に理解される。

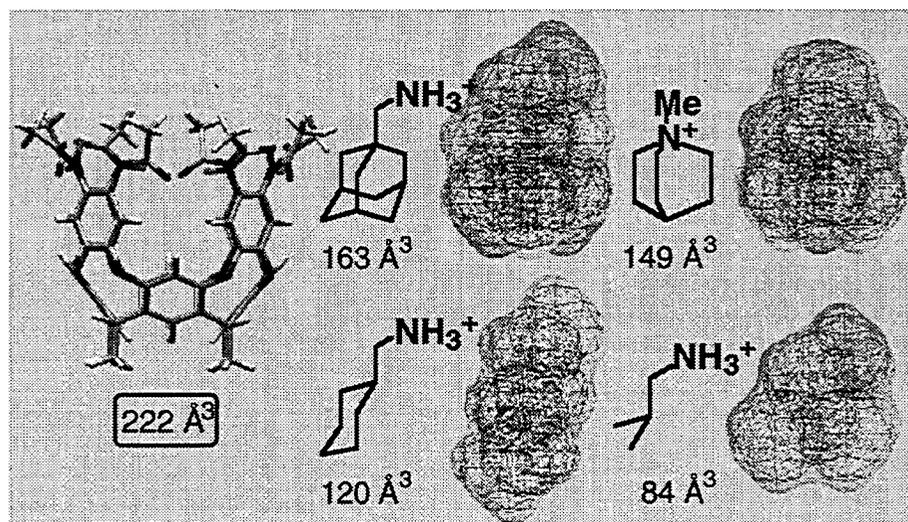


Figure 7. Molecular volume calculated by GRASP.

水溶液中での速度論的に安定な包接錯体の生成は非常に希であることから、キャビタン4bの包接挙動は非常に興味深いものであり、今後の展開に期待が持たれる。

謝辞：本研究は The Scripps Research Institute の Dr. Julius Rebek Jr. 教授と Dr. Dmitry M. Rudkevich 教授の指導のもとで行われた。また、研究費は全て The Skaggs Research Foundation より支給された。ここに、深く感謝する。

文献： *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 11253, Haino, T.; Rudkevich, D. M.; Rebek, Jr. J.

Chem. Eur. J. **2000** *in press*. Haino, T.; Rudkevich, D. M.; Shivanyuk, A.; Rissanen, K.; Rebek, Jr. J.