

研究種目：基盤研究 (C)

研究期間：2007～2008

課題番号：19550140

研究課題名 (和文) π - π 相互作用による面認識を駆動させたキラル識別の精密探索研究課題名 (英文) Study of Chiral Discrimination by recognition π - π interaction

研究代表者

山村 初雄 (YAMAMURA HATSUO)

名古屋工業大学 大学院工学研究科・教授

研究者番号：80220440

研究成果の概要 (和文)：芳香族間 π - π 相互作用および疎水性相互作用が機能する分子認識を探究するために、ゲスト分子として芳香族官能基であるインドール環および疎水性基としてアルキル基を有するトリプトファン誘導体を認識対象とした。これらの部分構造を識別してそれぞれと特異的に相互作用する部分を兼ね備えるホストとして、電子不足な芳香族基であるナフタルイミド基を分子上に配置したシクロデキストリン誘導体を用いて研究した。

研究成果の概要 (英文)：Molecular recognition of tryptophan derivatives possessing an indole group and an alkyl group was studied. As a host molecule to complex the amino acid novel cyclodextrin derivatives modified with naphthalimido group(s) were prepared. Their complexation was studied by UV/Vis, fluorescence, ESI-MS, and NMR spectrometric analyses.

交付決定額

(金額単位：円)

| | 直接経費 | 間接経費 | 合計 |
|--------|-----------|-----------|-----------|
| 2007年度 | 2,900,000 | 870,000 | 3,770,000 |
| 2008年度 | 800,000 | 240,000 | 1,040,000 |
| 年度 | | | |
| 年度 | | | |
| 年度 | | | |
| 総計 | 3,700,000 | 1,110,000 | 4,810,000 |

研究分野：有機化学

科研費の分科・細目：複合化学・機能物質化学

キーワード：分子認識

1. 研究開始当初の背景

生物が生命を保ち、次世代へと引き継ぐために、40億年にもわたる進化を経て獲得した生体分子は、人の手による機能性物質を創造するためのこの上ない模範である。この生体分子を解明するための有効な手法の一つとして、対象となる構造・機能を概念的に抽出して合目的に再構築したモデル分子を取り扱う手法がある。これは

人工機能性物質の実現に至る近道でもある。ここで、ほぼ水から成る生体での現象を再現するには、水中でホストとして働く環状糖質であるシクロデキストリンが有効な材料となる。

しかし、合目的モデル研究にはシクロデキストリンをそのまま用いるのは不十分であり、研究対象とする相互作用を果たす適切な官能基を備え付けることが必須で

ある。さらに、目的とする機能を発現するために「なぜ、その官能基が、そこになければ、うまく働かないのか？」を理解するには、官能基の配置がナノメートル以下の単位で異なるものを系統的に用意する必要がある。この種の研究の重要性は皆が理解できるものの、実際にサンプルを用意するのはこれまで決して容易ではなかった。そこで、研究代表者は、シクロデキストリン分子上に配置された水酸基を利用した官能基変換により合目的な化学修飾を施して精緻なモデルを構築するために一般的に利用できる画期的手法を探求・確立した。

さらに、これまでは苦労してモデル合成しても、その分子認識機構を十分詳細に解析しているとはいえない状況であった。そこで、研究代表者は対象となる相互作用を行う官能基を備えたホストを用いて、高分解能NMR構造解析と精密カロリメトリーによる熱力学的研究の融合によりゲストとの間の分子間相互作用の本質を探究するという新規な方法論を築き上げて、この分野の先駆となる画期的成果をあげてきた。これまでにゲストとの間でシクロデキストリン本来の疎水性相互作用に加えて静電相互作用できる新規誘導体合成に成功してキラル識別を含む高度な分子認識を達成し、同時にそのメカニズムの詳細な解析に成功した。さらに、シクロデキストリンおよびその誘導体研究がペプチドゲスト中の不斉と二つの芳香族基のわずかな違いを認識して識別できることを見出した。

2. 研究の目的

ここでは、分子が織り成す種々の分子間相互作用、すなわち芳香族間 π - π 相互作用、疎水性相互作用、等が、分子認識においてそれぞれどのように働き、かつどのように協調しているかを、アミノ酸の認識を標的として合目的に構築したモデル系で明らかにする。ここでは特に π - π 相互作用を機軸とした多点相互作用性認識に着目する。比較的”電子豊富”なインドール環は、2つのアミド基によって”電子不足”であるナフタレン環（ナフタルイミド基）と強く π - π 相互作用する。この”面”的相互作用は、”点”による相互作用よりもはるかに合目的な固定・認識を可能にする。そして、疎水性基である t -ブチル基は、シクロデキストリン空洞に取り込まれる。加えて、ゲストとホストの間にはアミド結合間水素結合、双極子/双極子相互作用も生じうる。これらの合理的な多点相互作用の結果、ゲスト分子は「鍵と鍵穴」機構によりホストによって厳密に認識される。そこで、ゲス

トの錯安定度には著しい違いを生じ、分子認識が達成されると期待した。さらに上記の成果を踏まえて分子認識空間を有するホスト分子による認識研究を行う。ゲスト分子としては、同様にトリプトファン誘導体を対象とする。二つのナフタルイミド基が互いに電子不足であるがゆえに自己スタッキングを回避して形成した合目的な認識空間にゲストのインドール基を π - π 相互作用によって固定させる。その上で t -ブチル基がシクロデキストリン空洞と相互作用することで多点相互作用による精密認識が達成されると期待した。

3. 研究の方法

芳香族間 π - π 相互作用および疎水性相互作用が同時に機能するモデルにおけるゲスト分子として、芳香族官能基としてインドール環および疎水性基として t -ブチル基を有するトリプトファン誘導体を設計した。これら部分構造を識別してそれぞれと特異的に相互作用する部分を兼ね備えるホストとして、ナフタルイミド基によって化学修飾されたシクロデキストリン誘導体をデザインした。これらは、7個のグルコースからなる β シクロデキストリンを原料として、そのC6ヒドロキシ基をトシル化し、これをアジド基に置換した後に還元によってアミノ基に変換した後、無水ナフタレンジカルボン酸を反応させて合成した。その精製はカラムクロマトグラフィーによって行った。一方、ナフチルアミド基を有する誘導体もまた、ナフタレン環の電子密度を減少させた比較対照として合成した。さらに二つのナフタルイミド基の距離を0.4、0.7、および1.0 nmに調整した3種の二置換誘導体を合成した。これには、あらかじめトシル化によって位置特異的に反応活性にした中間体を合成し、これをアジドによる置換、引き続き還元によって調製したジアミノ誘導体を原料とし、先のモノ置換体と同様に無水ナフタレンジカルボン酸を反応させて合成した。これらの純度と構造は高速液体クロマトグラフィー、核磁気共鳴法ならびに元素分析によって決定した。それらの分子認識現象については、紫外-可視分光分析、蛍光分光分析、核磁気共鳴法、質量分析、および動的な光散乱によって解析した。

4. 研究成果

芳香族間 π - π 相互作用および疎水性相互作用が同時に機能するモデルにおけるゲスト分子として、芳香族官能基としてインドール環および疎水性基として t -ブチル基を有するトリプトファン誘導体 (Boc-Trp) を採用した。これら部分構造を識別してそれ

ぞれと特異的に相互作用する部分を兼ね備えるホストとして、電子不足な芳香族基であるナフタリイミド基を有機化学的手法によって分子上に配置したシクロデキストリン誘導体を、有機化学的手法によって合成した。

そこでの錯体構造と分子間相互作用を、紫外—可視分光分析、蛍光分光分析、核磁気共鳴法および質量分析を駆使して解析した。まず紫外—可視分光分析において。ここでは疎水性相互作用の効果を調査するためにトリプトファン誘導体の ϵ -ブチル基をベンジルオキシカルボニル基およびアセチル基に置換したゲスト分子も採用した。ホスト分子としてナフタリイミド基を有するシクロデキストリンと Boc-Trp の組み合わせでは、ゲスト分子 D 異性体によって 240—290 nm での吸光度の減少が、L-異性体ではさらに長波長に及ぶ吸光度の減少が観測された。また、二つのナフタリイミド基を有するホスト分子位置異性体もそれぞれ特異な挙動を示した。一方、ナフチルアミド基を有する誘導体はこのトリプトファン誘導体を用いても吸光度変化はほとんど観測されなかった。これらの結果はゲスト分子の構造がホストによって認識され、かつナフタリイミド基のナフタレン環とインドール環の有効な相互作用が存在することを示唆する。しかし吸光度変化が小さいため分子間相互作用を詳細に議論するのは困難であることが分かった。次に、よりゲスト認識による鋭敏な信号発信を示すことを期待して蛍光分光分析を行った。しかし、ここでも顕著なキラリ識別は観察できなかった。これらの結果からホスト 1 分子とゲスト 1 分子の間での相互作用が比較的大きくないことが推定された。ここで分子間相互作用をより詳細に検討するために、質量分析によって混合溶液中の錯体種について調査した。二つのナフタリイミド基を有するホスト分子と Boc-Trp の混合試料を分析した結果、予想したホスト分子：ゲスト分子 = 1：1 錯体に加えて、2：1 錯体、1：2 錯体が観測された (図 1)。

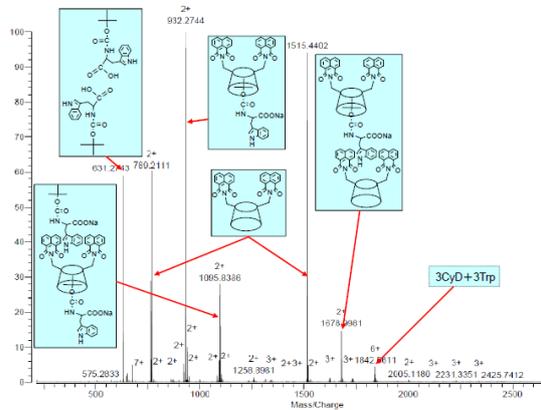


図 1 Boc-Trp 系の質量分析

これは、1：1 錯体での相互作用を増幅してみかけの相互作用とそれにより生じる認識能力を増大させるために、超分子形成が利用できる可能性を示唆している。そこで芳香族間 π - π 相互作用、疎水性相互作用、および静電相互作用を駆使した系を設計した。ナフタリイミド基を持つホスト分子、アダマンタナミン、アセチル基を有するトリプトファン誘導体 (Ac-Trp) の混合系では、シクロデキストリンへのアダマンチル部の疎水性包接、アダマンタナミンのアミノ基とトリプトファンのカルボキシ基の間の静電相互作用、トリプトファンのインドール基とシクロデキストリン誘導体のナフタレンの芳香族間相互作用により超分子を形成する。これら混合溶液を質量分析した結果、主成分としてシクロデキストリン—アダマンタン錯体種が現れた一方、それにトリプトファンの結合した三元錯体、さらには 3 分子のシクロデキストリンで構成された超分子錯体種も観測された (図 2)。観測された錯体種の強度からその存在比について議論すると、先の Boc-Trp 系よりも、このアダマンタナミン系のほうが、錯形成していないシクロデキストリンの強度が四分の一に減少しており、より効果的に錯形成されていることが分かった。また、ナフタリイミド基の数に注目すると、①で示されるシクロデキストリン 1 分子を含む錯体種と②で示されるシクロデキストリン 2 分子以上を含む錯体種の比がモノ置換体の場合には 1：0.75、ジ置換体では 1：0.30 となり、大きな違いが現れた (図 3)。これは、超分子形成において 2 つのナフタリイミド基の立体障害がインドールとの相互作用に勝ったためと推測した。

超分子形成には 1 置換体を用いるの方が好ましいとの結果に基づき、相互作用についてさらに情報を得るために、ROESY スペクトルを測定した。そこではシクロデキストリンとアダマンタンとの間に明瞭な NOE が見られ、アダマンタンの包接が確認できた。しかし、インドール基とナフタレン環との間に NOE は観測されなかった。

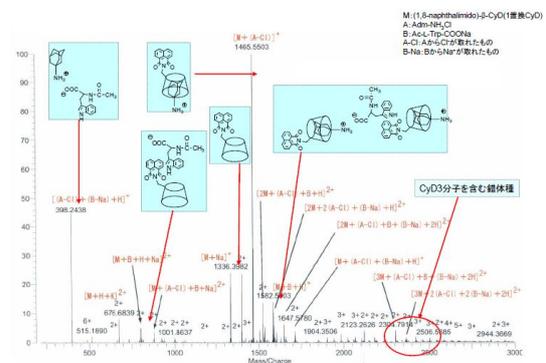


図 2 アダマンタナミン系の質量スペクトル

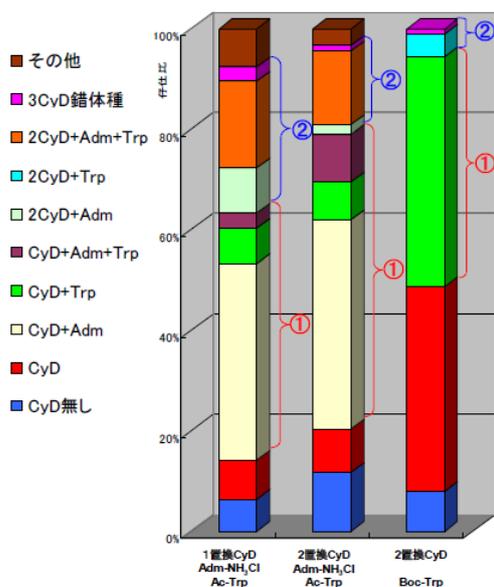


図3 錯体種の分布

そこで、溶液濃度とシグナル変化の関係について精査したところ、高濃度にすると、ナフタレン環、インドール基とシクロデキストリンの H5, 6 位のプロトンに高磁場シフトが観測された。これは、インドール基とナフタレンとの芳香族間相互作用と、先の質量分析で観察された超分子形成を示唆している。そこで、動的光散乱測定によってこの混合溶液中に生じている錯体の分子サイズを検討した。0.75–7.5 mM の範囲内において、直径約 2 nm の錯体が観測され、4 nm を超える大きな錯体はこの濃度範囲では形成されていないことが示唆された。この結果は、先の質量分析で観察された結果を支持する。

以上、芳香族間 π - π 相互作用、疎水性相互作用、および静電相互作用を駆使した系を設計し、高分解能質量分析、核磁気共鳴法および動的光散乱によって、ゲストとホストの構造ならびに濃度依存的に特徴のあるオリゴメリックな錯体（超分子）を形成することを明らかにした。実現できた超分子形成がキラル識別をどのように可能にするかについて発展的に調査研究を行う予定である。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 (計 0 件)

〔学会発表〕 (計 1 件)

水野 秀哉・山村 初雄、ナフタルイミド基を有するシクロデキストリン誘導体の研究、2007年11月10日、第38回中部化学関係学協会支部連合(中化連)秋季大会(三重、津)

〔図書〕 (計 0 件)

〔産業財産権〕

○出願状況 (計 0 件)

○取得状況 (計 0 件)

〔その他〕

6. 研究組織

(1) 研究代表者

山村 初雄 (YAMAMURA HATSUO)
名古屋工業大学・大学院工学研究科・
教授
研究者番号：80220440

(2) 研究分担者

なし ()

(3) 連携研究者

なし ()