

第1章 序論

1.1. らせん分子

1.1.1. らせん構造とキラリティー

らせん構造は、自然界の様々なところで観察することができる非常に身近な構造であり、例えば、ネジバナや巻貝などに見られる(Figure I-1 (a)-(c))。また、生体内においては、DNAの二重らせんやタンパク質の α -ヘリックス、多糖のアミロースなどに見られる、大変興味深い構造である(Figure I-1 (d)(e))。

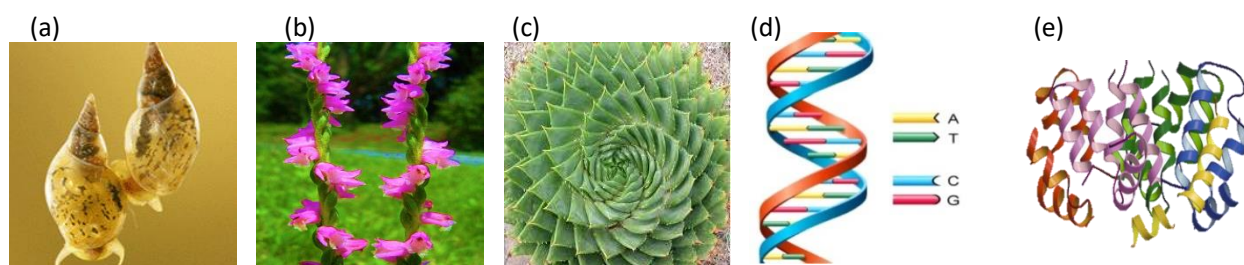


Figure I-1. Helical structures seen in nature and in body. (a) Conch, (b) lady's tresse, (c) cactus, (d) duplex DNA and (e) annexin.

らせん構造はその構造自体がキラルであり、右巻きと左巻きのらせんは、互いに重ね合わすことのできない鏡像体の関係になる。一方、らせん骨格以外に不斉の要素が導入されると、右巻きと左巻きのらせんは、鏡像体の関係ではなくなり、互いにジアステレオマーとなる(Figure I-2)。生体高分子では、キラルな糖やアミノ酸の一方のエナンチオマー(D体の糖やL体のアミノ酸)のみが連結しているため、右巻きと左巻きのらせん構造はジアステレオマーとなり、その結果、らせんを形成する際は、熱力学的により安定な右巻きのらせん構造を形成することが多い。また自然界に見られるらせん構造においては、ネジバナは右巻きと左巻きの比率が同じくらいと言われているが、巻貝の多くは右巻きをとっている。

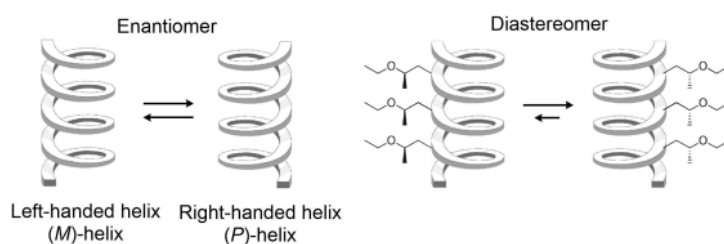


Figure I-2. Molecular chirality of helix.

生体高分子が示す分子認識能や触媒作用などの高度な機能発現には、らせん構造のキラリティーが密接に関わっていることが明らかになってきている。そのため、らせん構造の性質と機能発現の関係を解明し、新たな機能性分子の開発に応用することを目的として、人工らせん分子の創製が注目されてきた。

1. 1. 2. らせん分子の分類と性質

日本の研究者により、らせん高分子を始めとする人工らせん分子の研究が精力的に行われてきた。らせん高分子は、らせん反転障壁の大きさの観点から、「静的らせん分子」と「動的らせん分子」の2つに大別される。静的らせん分子は、右巻きと左巻きの反転障壁が非常に大きく、一方向巻きのらせん構造が安定に保持されているらせん分子を指し、ポリメタクリル酸トリフェニルメチル(PTrMA)¹⁾ やポリクロラル²⁾、ポリ(*t*-ブチルイソシアニド)³⁾などがある(Figure I-3)。

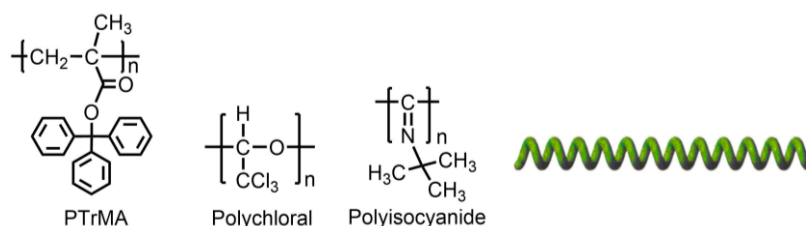


Figure I-3. Example of static helical polymers.

これらの高分子のほとんどは、側鎖にかさ高い置換基を有しており、その置換基間の立体障害のために反転障壁が大きくなり、コンフォメーションが規制されている。光学活性なモノマーの重合もしくは光学活性な開始剤や触媒を用いたアキラルなモノマーの重合により、一方向巻きのらせん分子を得ることができ⁴⁾、また右巻きと左巻きのらせんは光学分割することができる。代表的な静的らせん高分子 PTrMA は、1979 年に Okamoto らによって見出され、非常に高い不斉識別能を有していることから、HPLC 用のキラル固定相として市販されており、多くの医薬品を含む鏡像異性体の分離・分析に利用されている⁵⁾。

一方、らせん反転障壁が小さく、溶液中で極めて迅速な右巻きと左巻きのらせん反転を起こす高分子を動的らせん分子という。代表例として、ポリイソシアナートやポリアセチレン、ポリシラン⁶⁾などがある(Figure I-4)。

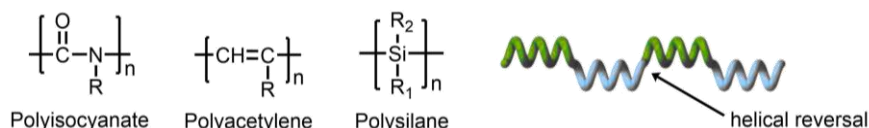


Figure I-4. Example of dynamic helical polymers.

これらの高分子は、適度に剛直な主鎖構造を有しており、少量の光学活性な部位を導入することによって、高分子鎖全体を一方向巻きのらせん構造に偏らせることができる。高分子では隣り合うモノマー単位が影響を及ぼし合い、キラル増幅を示すことが知られている⁷⁾。例えば、Green らは、少量の光学活性なイソシアナートとアキラルなイソシアナートとの共重合ポリマーは、光学活性側鎖がポリマー鎖の1%未満でもらせんの巻き方向が大きく偏ることを示した⁸⁾(Figure I-5 (a))。また鏡像体過剰率の低いキラルなイソシアナートの重合でも、一方向巻きのらせん構造を大きく優先させたポリイソシアナートが見出されている⁹⁾(Figure I-5 (b))。これら協同効果に基づく不斉増幅現象は、動的らせん高分子の非線形性現象として最大の特徴であり、それぞれ前者を Sergeants and Soldiers 則、後者を Majority 則と呼んでいる。

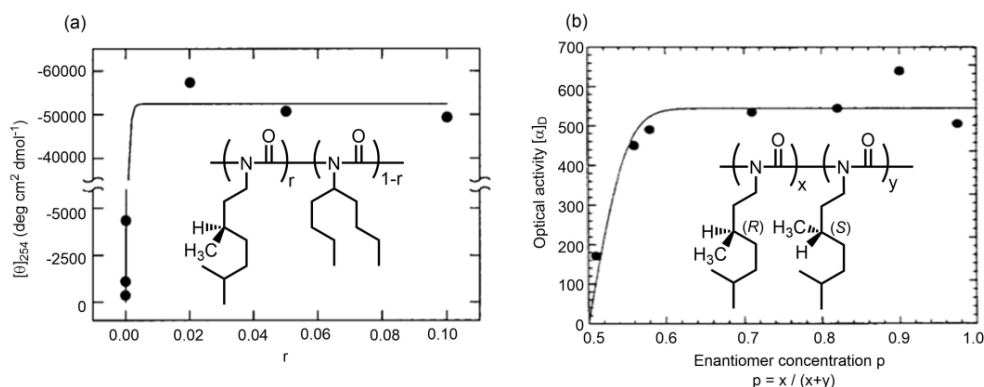


Figure I-5. (a) “Sergeants and soldiers” effect. Circular dichroism of chiral/achiral copolymers at 254 nm as a function of r , the fraction of chiral units. (b) Majority rule. Circular dichroism data for random copolymers of enantiomers. Fit of the theory from the random field Ising model to the data points for the optical activity versus the enantiomeric excess for random copolymers of enantiomers.

また動的らせん高分子は、らせん分子自身が光学不活性であっても、光学活性物質との非共有結合性相互作用により、らせんの巻き方向を偏らせることが可能である。Yashima らは側鎖にカルボキシ基を有するポリフェニルアセチレン(PPA)が光学活性アミンとの酸-塩基相互作用により一方巻きに偏ることを示し¹⁰⁾、光学活性アミンをアキラルなアミンと置換することにより、一度誘起された巻き方向が記憶されることを見出した¹¹⁾(Figure I-6 (a))。Yashima らは側鎖に導入する置換基をリン酸エステル¹²⁾、aza-18-crown-6 ether¹³⁾ や C_{60} 誘導体¹⁴⁾ などへ変換し、ゲスト分子の適応範囲を広げている。また、EOM 基のついたビフェニルにした場合は、らせんの巻き方向の誘起が起こるものの、温度や溶媒によってらせん反転が起こることが明らかとなった¹⁵⁾。PPA で見られたキラル記憶現象はポリフェニルイソシアニド誘導体¹⁶⁾ やシンジオタクチックなポリメタクリル酸メチル(st-PMMA)¹⁷⁾ においても可能である(Figure I-6 (b))。

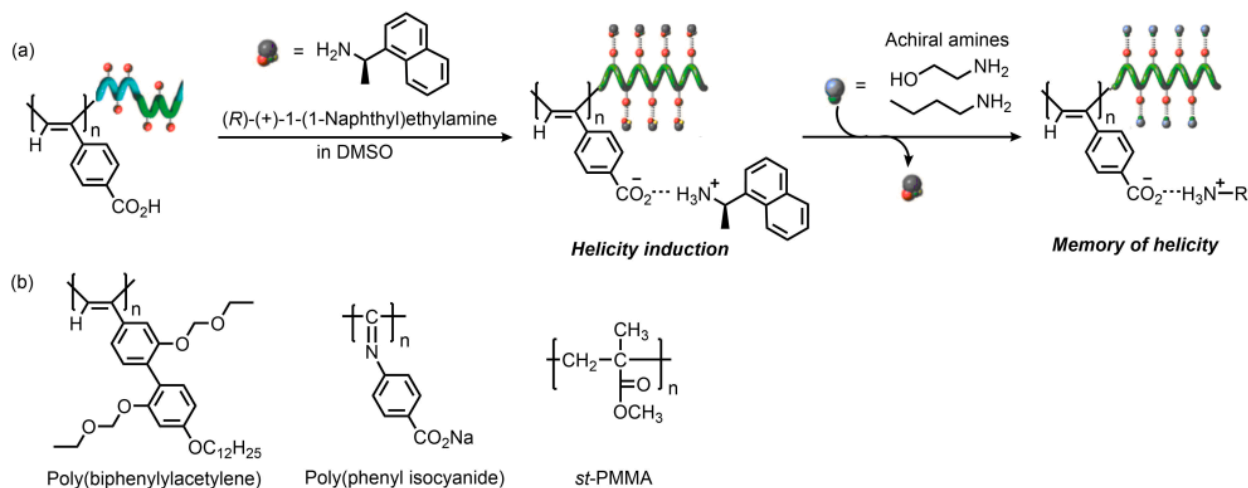


Figure I-6. (a) Schematic illustration of a preferred-handed helicity induction in PPA with carboxyl group upon complexation with chiral amine and subsequent memory of the helicity after replacement by achiral amines. (b) Chemical structures of poly(biphenylacetylene), poly(phenyl isocyanide) and st-PMMA.

Suginome らは Figure I-7 に示したポリ(キノキサリン-2,3-ジイル)(PQX)が開始剤にキラル有機基をもつ遷移金属錯体を用いることで不斉らせん誘起できることを見出し¹⁸⁾、側鎖にジアリールホスフィンを導入することにより、高いエナンチオ選択性を有するらせん高分子触媒として機能することを報告した¹⁹⁾。また、ポリ(キノキサリン-2,3-ジイル)は溶媒²⁰⁾、圧力²¹⁾依存的にらせん反転を起こすという性質がある。この現象を利用してエナンチオ選択性のスイッチングも達成されている²²⁾(Figure I-7 (c))。溶媒依存的な巻き方向の反転は、中性子小角散乱と理論計算によって明らかとなり、例えば Figure I-7(b)に示した側鎖の場合、THF 中のような良溶媒中では側鎖が溶媒和するためにはらせん外部に伸びて、右巻きらせん構造をとるが、1,1,2-TCE のような貧溶媒中では側鎖同士間の van der Waals 相互作用のために側鎖は縮まり、左巻きらせん構造をとることが示された²³⁾。

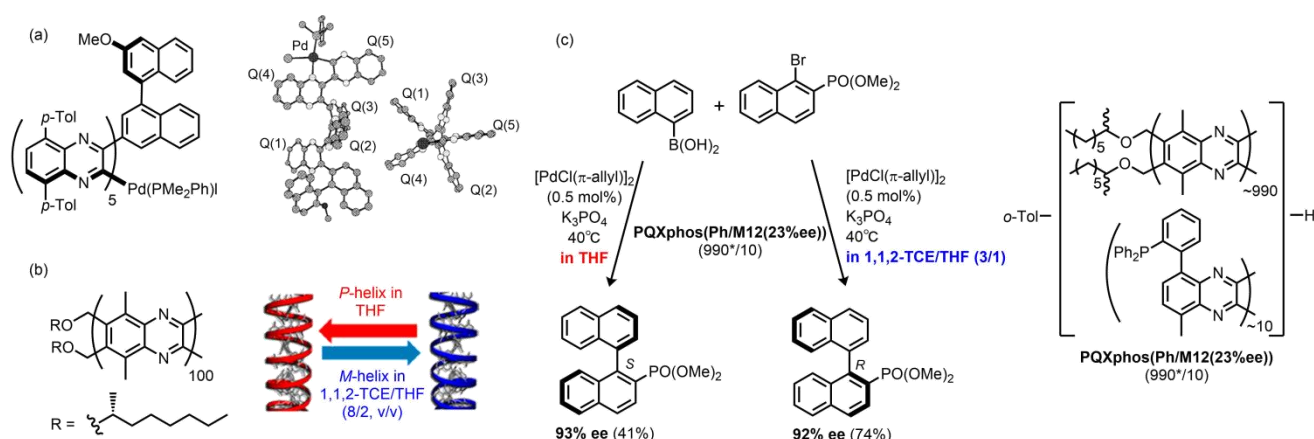


Figure I-7. (a) Crystal structure of PQX. (b) Solvent-dependent helical inversion of PQX with octyloxymethyl group. (c) Stereocomplementary asymmetric cross-coupling with PQXphos(Ph/M12) utilizing a solvent effect.

このような外部刺激によるらせんの反転は動的らせん分子の特徴であり、この特徴を利用することにより、溶出順序を自由にスイッチングできるキラル固定相²⁴⁾や巻き方向をスイッチングすることで、どちらの鏡像異性体も創り出すことができるらせん触媒へと応用できることから、動的らせん分子は有用であると言える。

ここまでらせん高分子について紹介してきたが、高分子は分子量が大きく、詳細な構造解析を行うのが困難という問題点もあり、近年は分子量数千~1 万程度以下の *m*-フェニレンエチニレンオリゴマー類縁体やアミドオリゴマーなどのらせんオリゴマーの研究が注目されている。詳しくは 1.2 節で紹介する。

1. 2. フォルダマー

1990 年以降、分子内あるいは分子間の弱い相互作用によって、秩序だった高次構造を形成する分子が数多く報告されるようになった。1998 年、Gellman らはこのように制御されたある特定のコンフォメーションに折りたたまれた(fold した)分子をフォルダマー(Foldamer)と名付けようと提唱した²⁵⁾。特定のコンフォメーションの多くはらせん構造であるが、Figure I-8 に示した様々な 2 次構造をもつフォルダマーが知られている。

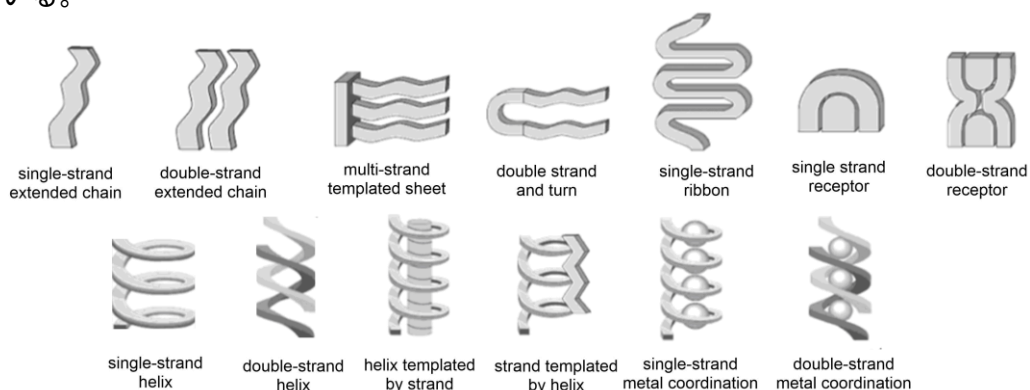


Figure I-8. Illustrations depicting the different types of foldamer secondary structures.

またらせん構造をとる DNA や α -helix 構造、 β -sheet 構造をとるタンパク質は天然のフォルダマーである。このような生体高分子の性質を深く考察し、自然界には見られない機能を有する新規ポリマーを創製するために、人工フォルダマーの研究が発展してきた。なお、folding は unfold する過程も伴う動的なプロセスである。したがって、Figure I-9 のような分子もらせん構造をとるが、分子内の結合や立体障害に基づく剛直なコンフォメーションであり、unfold は起こりにくいためフォルダマーには分類されない²⁶⁾。またらせん構造の分類については後に 1. 2. 2 項において述べるが、このような観点から、フォルダマーという言葉は静的らせん分子ではなく、動的らせん分子に対して用いられる。

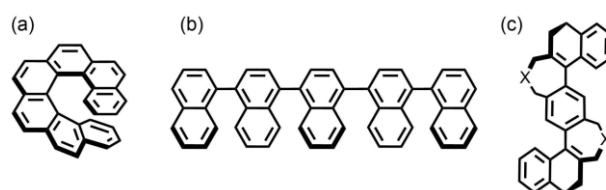


Figure I-9. Oligomers not classified as foldamers: (a) helicenes (b) oligo(naphthalene)s and (c) “geländer” molecules.

1.2.1. ペプチドミメティックフォルダマー

ペプチドはアミノ酸がペプチド結合によって連結した分子の総称であり、細胞間の情報伝達から生体の恒常性維持など多岐にわたる生理作用に寄与している。そのため生体内にあるペプチドをもとに医薬品をつくることができれば、安全性の高い医薬品の開発が期待できる。しかしながら、天然のペプチドはペプチド結合やアミノ酸の側鎖に由来する加水分解性や凝集性があり、医薬品へと直結できないという問題点がある²⁷⁾。そのため、ペプチドの構造や機能を模倣し、酵素のペプチド基質またはタンパク質受容体のペプチドリガンドとして利用する目的から、ペプチド等価体(ペプチドミメティック)フォルダマーが開発されている。ペプチドミメティックフォルダマーは、構成するアミノ酸の違いから、 α -, β -, γ -, δ -ペプチドの4種類に分類することができる。

代表的な α -ペプチドフォルダマーとしてペプトイドが挙げられる。ペプトイドとは、Zuckermannによって創製されたN-置換グリシンオリゴマーを指し、ペプチドはC α 炭素上に側鎖を持つのに対し、ペプトイドではアミドN上に側鎖をもつ²⁸⁾(Figure I-10)。そのため骨格自身は不斉要素を持たず、またアミドNHをもたないため、分子内水素結合が不可能となる。第三級アミド結合はcisおよびtransの両方が存在し、主鎖二面角の回転自由度が高いために、剛直な立体構造を形成することが困難である。一方で、ペプチドと比較して合成が容易であり、水と水素結合を形成しないため、生体膜透過性が高いという性質をもつことから、注目されている。

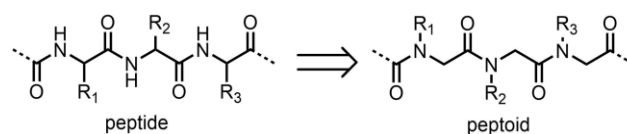


Figure I-10. General peptide and peptoid backbone.

また、天然のペプチドは構造の自由度が高く、必ずしも安定な一定の二次構造をとることができないという問題を解決するため、アミノ酸の α 水素をアルキル基で置換した α -, α -ジ置換アミノ酸からなるフォルダマーも報告されている²⁹⁾(Figure I-11)。 α -, α -ジ置換アミノ酸の最初の報告例は α -メチルアラニン、すなわちAibであり、 α -helixは3.6₁₃-helixを形成するのに対し、Aibホモペプチドは3₁₀-helixを形成する³⁰⁾(Figure I-11 (b))。Aibを有するペプチド系抗生物質も知られている³¹⁾。またTanakaらは α -, α -ジ置換アミノ酸オリゴマーの化学的安定性に着目し、DDSを志向した膜透過性ペプチドへと展開している³²⁾。

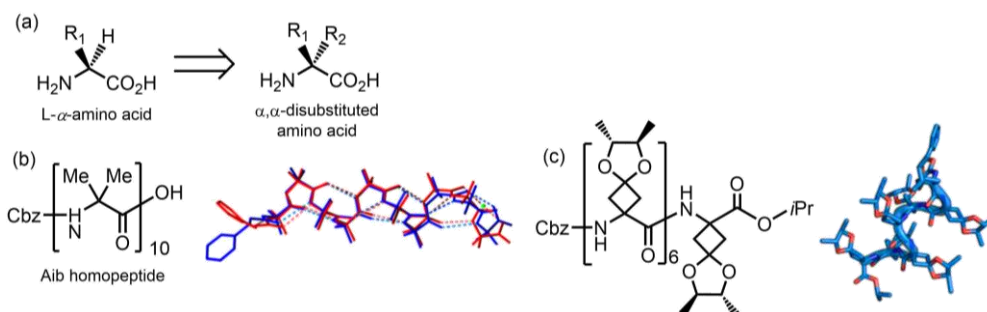


Figure I-11. (a) Structure of α -, α -disubstituted amino acid. (b) Aib homopeptide and its crystal structure. (c) (R,R)-Ac₄C^{3BD} homo-chiral peptide and its crystal structure.

β -ペプチドオリゴマーについては Seebach や Gellman により幅広く研究されている。Gellman は C_{α} - C_{β} 結合の回転を制限するため、環状炭素を組み込んだ *trans*-2-aminocyclohexanecarboxylic acid (*trans*-ACHC) や *trans*-2-aminocyclopentanecarboxylic acid (*trans*-ACPC) を合成し、*trans*-ACHC が 3_{14} -ヘリックス、*trans*-ACPC が 2.5_{12} -helix を形成することを見出した³³⁾ (Figure I-12 (a)(b))。また、Gellman、Seebach の両者は β -プロリンの類似体からなる β -peptide が非水素結合による 3_{10} -helix 構造をとると提唱した³⁴⁾ (Figure I-12 (c))。また β -ペプチドオリゴマーには、ペプチド結合をヒドラジド、スルホンアミド、スルフィンアミド、スルホキシミン結合に置き換えた類似体も存在する (Figure I-12 (d))。

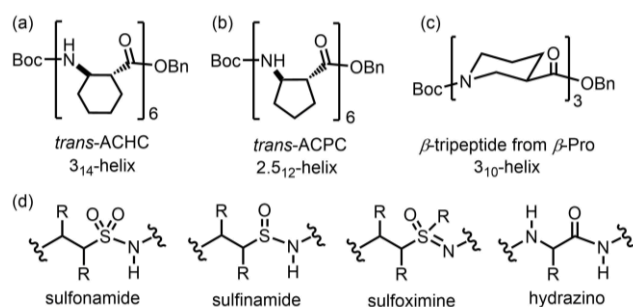


Figure I-12. Chemical structures of (a) *trans*-ACHC, (b) *trans*-ACPC and (c) β -tripeptide from β -Pro. (d) Collection of backbones that can be considered β -peptide analogues.

γ -ペプチドは β -ペプチドと比較して、ペプチド基間の炭素数が 1 つ異なるだけであるが、 β -ペプチドとはらせんの巻き方向が異なり、側鎖を導入する位置により特定の 2 次構造を形成しなくなるなどの特徴がある³⁵⁾ (Figure I-13 (a))。また γ -ペプチドには、ペプチド結合をウレア、カルバメート、ホスホジエステル結合で置き換えた類似体が存在する (Figure I-13 (b))。Guichard らはウレアオリゴマーが α -helix に類似した安定ならせん構造をとることに着目し、さらにチオウレア、グアニジン基へと展開することで、抗菌ペプチドへと展開している³⁶⁾。

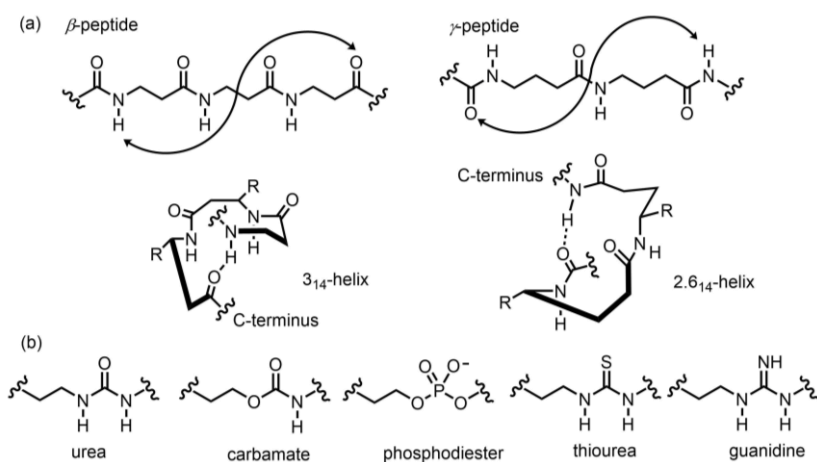


Figure I-13. (a) Comparison of helical conformations of β - and γ -peptides. (b) Collection of backbones that can be considered γ -peptide analogues.

δペプチドフォルダマーには、シアロオリゴマー³⁷⁾やテトラヒドロフランオリゴマー³⁸⁾などが知られている(Figure I-14 (a)(b))。また Akazome らは、2-aminophenoxyacetic acid からなるオリゴマーが 2_1 -helix をとることを結晶構造より明らかとしている³⁹⁾(Figure I-14 (c))。

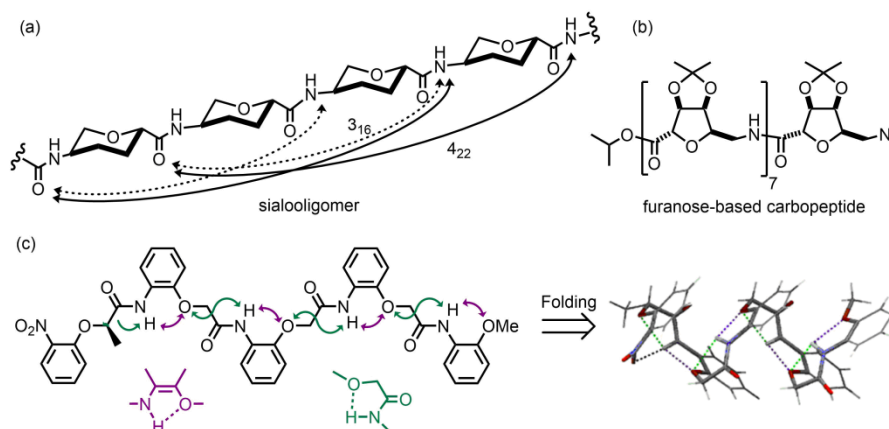


Figure I-14. Chemical structures of (a) sialooligomer, (b) furanose-based carbopeptide and (c) 2-(2-aminophenoxy)alkanoic acid oligomer and its crystal structure

1. 2. 2. 非天然フォルダマー

ペプチドミメティックフォルダマーは、折りたたみ構造をとると予測される主鎖の構造多様性を探究するという観点から、top-down 的な設計アプローチである。一方で、非天然で新規な骨格からなるフォルダマーの二次構造を解析するアプローチは bottom-up 的であると言える。このようなフォルダマーの多くは芳香環と回転自由度の高いリンカーをもち、様々な非共有結合性相互作用(π - π 相互作用、ドナーアクセプター相互作用、疎溶媒相互作用、水素結合など)を利用して折りたたみ構造をとる。例えば、bipyridine ユニットの *transoid* 優先性を利用して、Figure I-15 (b)(c)に示すピリジン—ピリダジン、ピリジン—ピリミジンオリゴマーが Lehn らにより創製され、X 線結晶構造解析よりらせん構造を形成することが確認されている⁴⁰⁾。

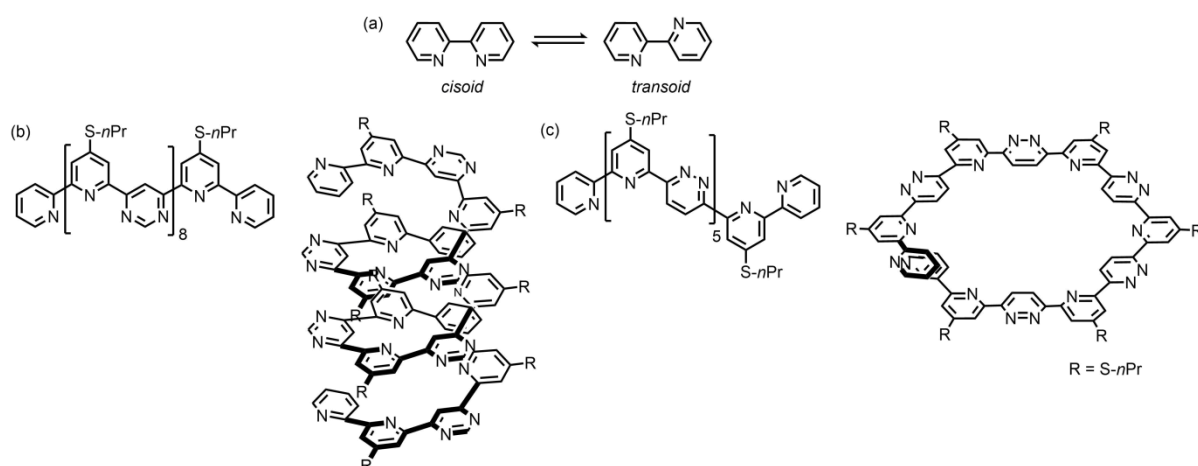


Figure I-15. (a) *Cisoid-transoid* equilibrium of 2,2'-bipyridine unit. Chemical structures of (b) pyridine-pyrimidines oligomer and (c) pyridine-pyridazines oligomer.

また、芳香環電子ドナーアクセプター相互作用によりスタックするオリゴマーは、アエダマー (aedamer=aromatic electron donor-acceptor) と呼ばれ、水溶液中でシート構造を形成する⁴¹⁾。例えば、Figure I-16 に示したジアルコキシナフタレンおよびナフタレンテトラカルボン酸ジイミドからなるオリゴマーなどが知られ、アエダマーは分子センサーの観点から高い応用性をもっている。

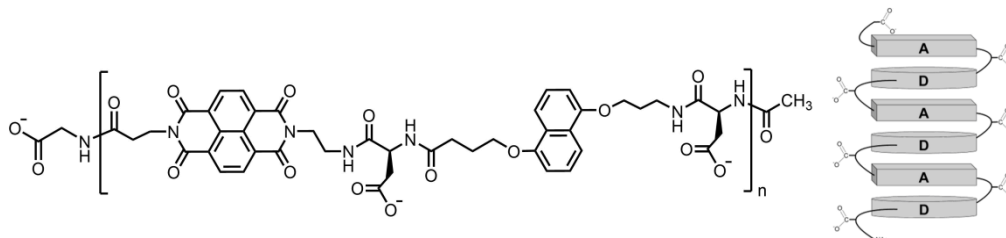


Figure I-16. Chemical structure of aedamer and general schematic representation of a secondary structural element based on donor-acceptor interactions.

疎溶媒相互作用を利用したフォルダマー、メタフェニレンエチニレンオリゴマー(*m*PE)に関しては数多くの研究がなされている。Moore らは、Figure I-17 に示す *m*PE-1 が、疎溶媒効果により、非極性溶媒である CHCl_3 中ではランダムコイル構造をとるが、極性溶媒の CH_3CN 中ではらせん構造をとることを見出した^{42a)}。

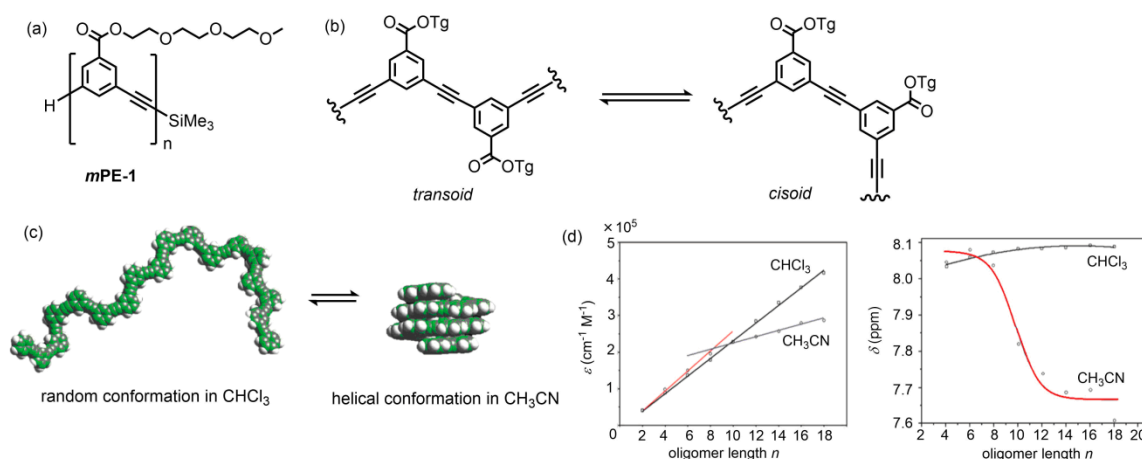


Figure I-17. *m*-Phenylene Ethynylene oligomers. (a) Chemical structure of *m*PE-1, (b) transoid-cisoid equilibrium, (c) Space-filling model showing the proposed folding reaction for *m*PE-1 ($n = 18$). Side chains have been omitted for clarity. (d) Molar extinction coefficient ϵ (303 nm) versus oligomer length n in CHCl_3 or CH_3CN (left). The average chemical shift δ versus chain length n for oligomer series in CHCl_3 or CH_3CN (right).

*m*PE のらせん構造は、芳香環同士の π - π スタッキングにより安定化されている。*m*PE はその構造の柔軟性から結晶を得ることが困難であるため、結晶構造解析によるらせん構造の証明は行われていないが、ダブルスピンラベル化した *m*PE-2 の ESR を測定することにより、6 モノマーユニットで 1 巻きであると証明されている^{42c)}(Figure I-18(a))。また *m*PE のらせん構造の driving force は疎溶媒効果であるため、TEG 鎖をアルキル鎖に置き換えた *m*PE-3 はヘプタン中でらせん構造を形成するようになる^{42d)}(Figure I-18(b))。ただし、クロロホルム中では依然としてランダムコイル構造をとり、van der Waals 相互作用と疎溶媒効果のどちらが優勢的な役割を果たしているかは明らかにはならなかった。

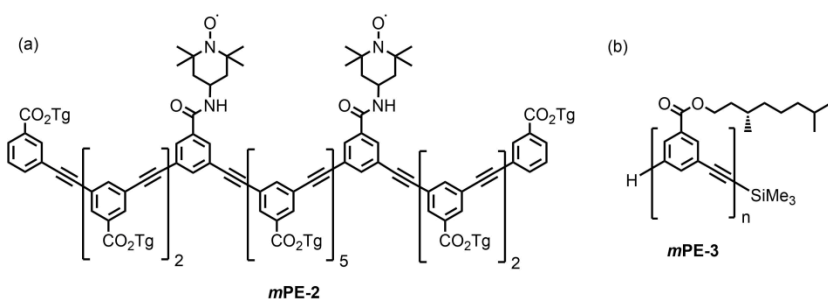


Figure I-18. Chemical structures of (a) *mPE-2* and (b) *mPE-3*.

Yashima らは、*mPE* の側鎖にキラルなエチレングリコール鎖をアミド結合を介して導入したポリマーを合成し、分子内水素結合形成により CHCl_3 中でも安定ならせん構造をとることを報告している (Figure I-19 (a)(b))。また、黒鉛基板上にらせん高分子を二次元結晶化させることで、AFM によりらせんの巻き方向を直接観察することに成功した⁴³⁾ (Figure I-19 (c))。

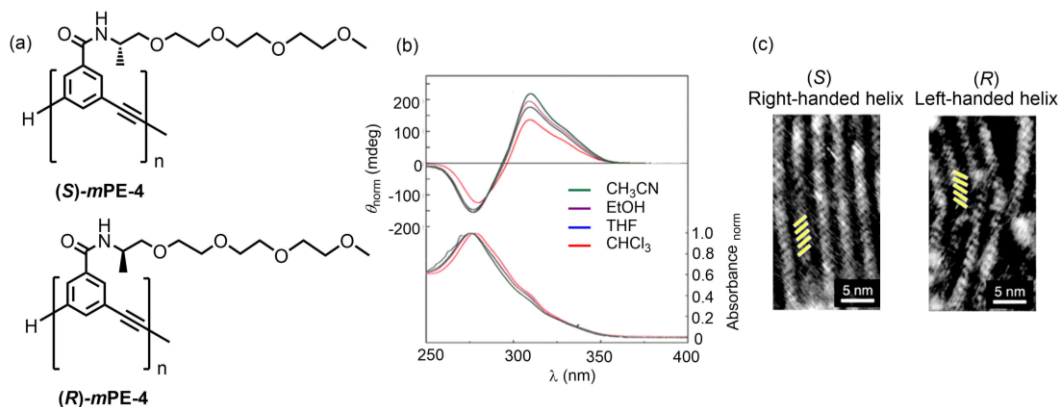


Figure I-19. (a) Chemical structures of *mPE-4*. (b) CD and absorption spectra of (*S*)-*mPE-4* in various solvents at 25°C. The spectra were normalized on the basis of the absorption maxima. (c) High-resolution AFM phase images of (*S*)- and (*R*)-*mPE-4*.

また Yamaguchi らは、*mPE* にヘリセンを組み込んだ Ethynylhelicene オリゴマーが側鎖の影響により、二重らせん構造を形成することを報告している^{44a)}。また、擬エナンチオなオリゴマー(鏡像ヘリセンを含み鎖長の異なるオリゴマー)を混合すると、ヘテロ二重らせんを形成すること (Figure I-20)、またヘテロ二重らせん複合体間に働く相互作用によって繊維やベシクルなどの高次集合体を形成することを報告している^{44b)}。

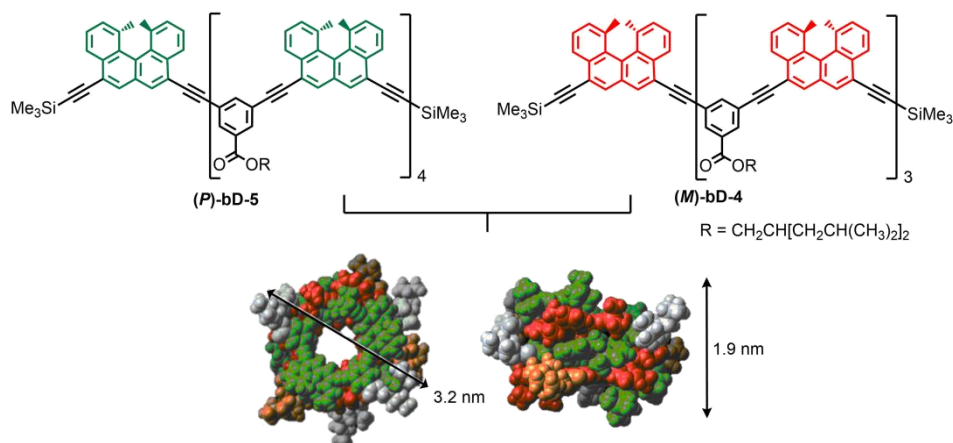


Figure I-20. Structure of pseudoenantiomeric ethynylhelicene oligomers and CPK models of their hetero-double-helix structure calculated by using MacroModel 8.6 in the MMFFs force field. The molecule is presented with green (main chain) and light blue (side-chains) for **(P)-bD-5**, and red (main chain) and orange (side-chains) for **(M)-bD-4**.

一方、Hecht らは、*m*PE にアゾベンゼンユニットを導入し、光照射によりらせん構造を制御できるオリゴマーを創製した⁴⁵⁾ (Figure I-21)。

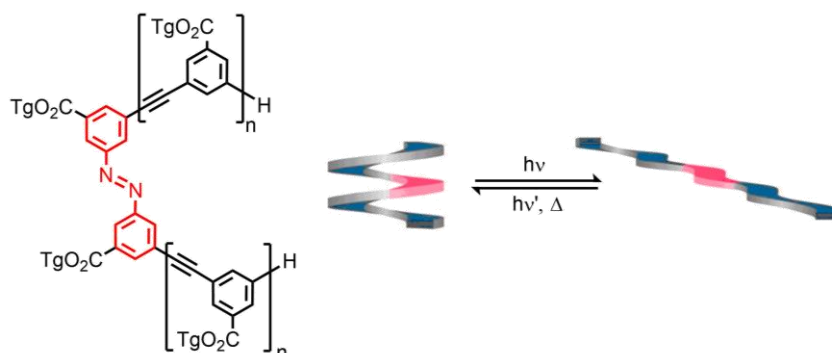


Figure I-21. *m*PE with meta-substituted trans-azobenzene chromophores and their photoresponsive behavior.

また、PE は *m* 位で連結したオリゴマーだけでなく、*o* 位と *p* 位で交互に連結したオリゴマー (*o*PE)-alt-(*p*PE) もらせん構造を取り得ることが明らかとなっている。Zhao らは、疎水性の長鎖アルキル基を側鎖に導入することにより、疎溶媒効果によりらせん構造を形成することを、UV 測定や蛍光測定により証明している⁴⁶⁾ (Figure I-22(a))。Yashima らは、側鎖にカルボキシ基やアミド基を導入し、キラルアミン添加によるらせんの巻き方向の制御を行い、添加するキラルアミンの当量に応じてらせんが反転することを見出した⁴⁷⁾ (Figure I-22 (b))。

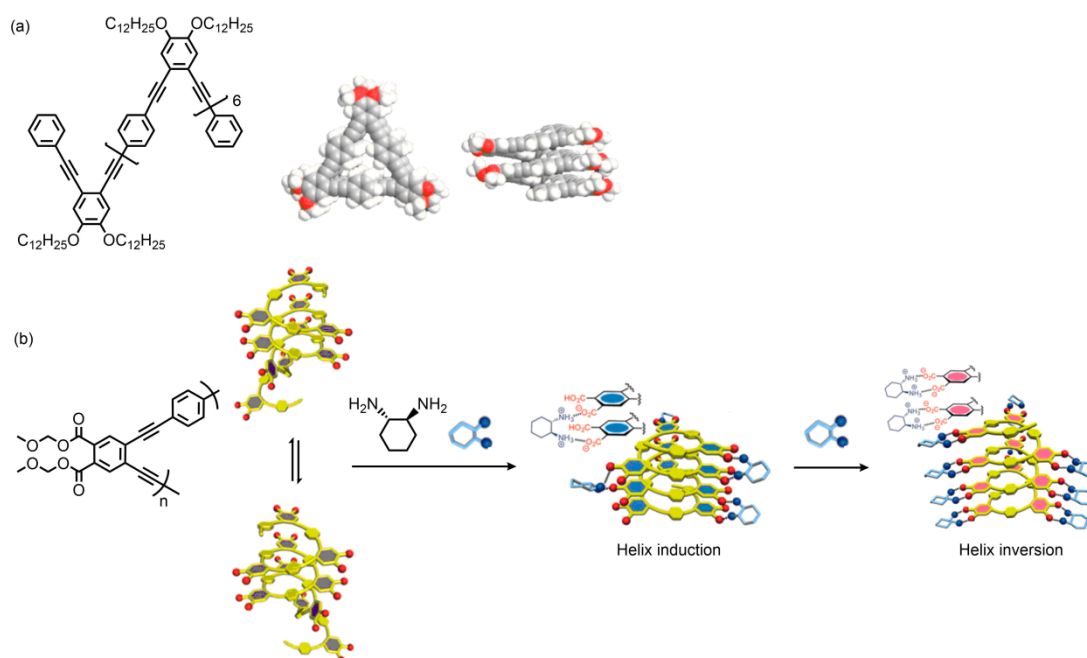


Figure I-22. (a) Chemical structure of (oPE)-alt-(pPE) and space-filling model in a helical conformation (side chains were omitted for clarity). (b) Chemical structure and schematic representation of a preferred-handed helicity induction in an optically inactive oligomer with a small amount of (S,S)-diaminocyclohexane.

また、分子内水素結合を形成するオリゴマーもフォルダマーを語る上で重要である。まず、芳香族第二級アミドの立体配座について説明する。1. 3. 1 項でも詳しく述べるが、アミド結合は部分二重結合性をもち、回転が束縛され、適度な堅固性と柔軟性とを兼ね備えた官能基として特徴づけられる。芳香族第二級アミド結合は一般に trans 型で存在するが、Figure I-23 (a)(e)に示すように、無置換の芳香環の場合、芳香環-アミド結合まわりは回転が可能である。しかしながら、芳香環のオルト位に水素結合ドナー、もしくはアクセプターが存在するとき、芳香環-アミド結合間の回転は制限を受け、syn/anti 配座のどちらか一方に平衡が偏る⁴⁸⁾。

まず、アミド結合のカルボニル側の芳香環(NHCO-Ar)の配座について考える。Figure I-23 (b)のように、芳香環のオルト位にメトキシ基が置換している場合や、ピリジン N-オキシド、キノリン環などがアミド結合と連結している場合、それらのヘテロ原子はアミド NH と 6 員環の水素結合形成が可能となり、その結果 anti 型配座を優先する。Figure I-23 (c)のようにピリジン環がアミド結合と連結している場合は、アミド NH との水素結合は 5 員環となり、6 員環型の水素結合よりは安定性が低下するものの、ピリジンの N 原子とアミドカルボニルとの反発のために、anti 型配座が優先される。一方、芳香環のオルト位に水素結合ドナーである OH 基、NH 基が置換している場合やピリジニウムがアミド結合と連結した場合、それらのヘテロ原子に結合した水素はアミドカルボニルと水素結合を形成し、syn 型を優先させる(Figure I-23(d))。OH 基、NH 基のときは anti 型配座でも水素結合形成は可能であるが、OH 基の場合は syn 型配座のときよりドナー、アクセプター能が弱く、また NH 基の場合は anti 型だと立体的に不安定になるため、syn 型が優先される。

アミド結合の NH 側の芳香環(CONH-Ar)の配座についても同様に、オルト位に水素結合アクセプターであるカルボニル基や 2-ピリジル基、アルコキシ、チオアルコキシ基などが置換する場合やピリジン N-オキシドとアミド結合が連結している場合、5 員環もしくは 6 員環の水素結合を形成し、anti 型を優先する (Figure I-23 (f))。またピリジン環が連結している場合には、N 原子とカルボニル酸素の反発のために、anti 型が優先されるが、Figure I-23 (g)のようにプロトン化を受けピリジニウムになるとピリジニウムプロトンとアミドカルボニル酸素の水素結合形成のために syn 型が優先される。

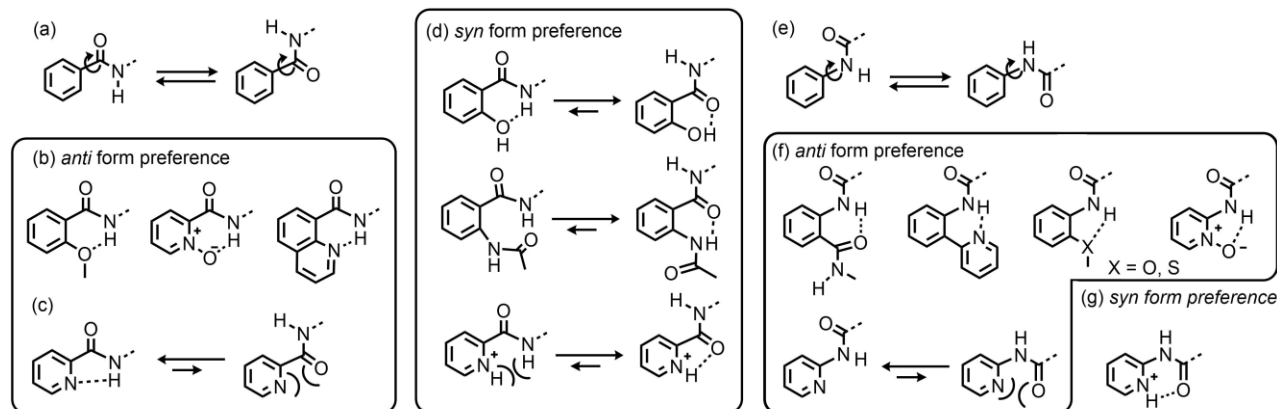


Figure I-23. Conformational preferences of various aryl-amide linkages.

このように芳香環上の置換基によって回転を制限し、配座を偏らせることができるため、芳香族アミド結合は様々な機能性分子のビルディングブロックとして、フォルダマーの構築にも用いられてきた。

Nowick らは β -strand が水素結合により二量化して β -sheet を形成することを見出している⁴⁹⁾(Figure I-24(a))。Nowick らのフォルダマーを発展させて、Bing Gong らはアルコキシ基導入した芳香族アミドオリゴマーで β -strand⁵⁰⁾ やらせん分子⁵¹⁾ を構築している (Figure I-24 (b)(c))。アルコキシ基は、アミド結合と 5 員環もしくは 6 員環水素結合を形成し、アミド結合の配座を固定する役割を担っている。

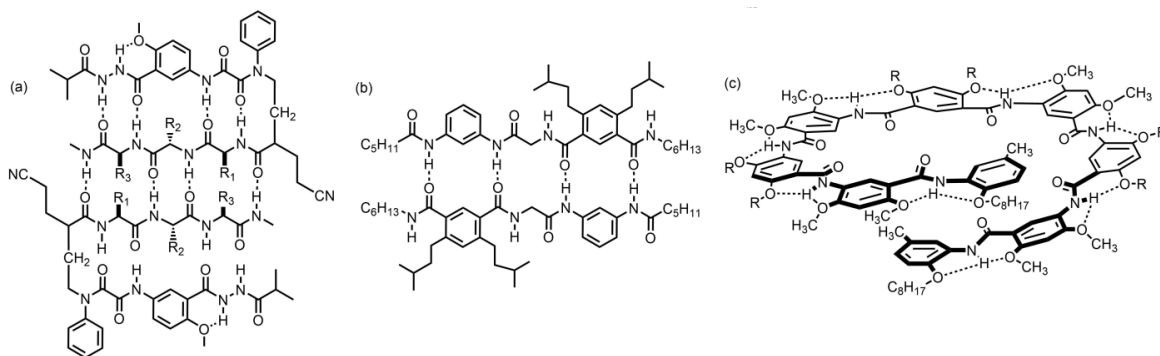


Figure I-24. (a) β -sheet dimer by Nowick. (b) Homostrand duplex and (c) helical aryl oligomer.

Hamilton らはアントラニルアミドと2,6-ピリジンカルボキサミドを組み合わせた Figure I-25 (a)の分子がらせん構造を形成することを報告している⁵²⁾。また Figure I-25 (b)のようなピリジンオリゴアミド **H-2** のアルコキシ基が α -helix のアミノ酸残基と同様の配向をしていることに着目し、オリゴアミドフォルダマーがタンパク質-タンパク質相互作用(PPI)を阻害するリガンドとして作用することを明らかにしている⁵³⁾。

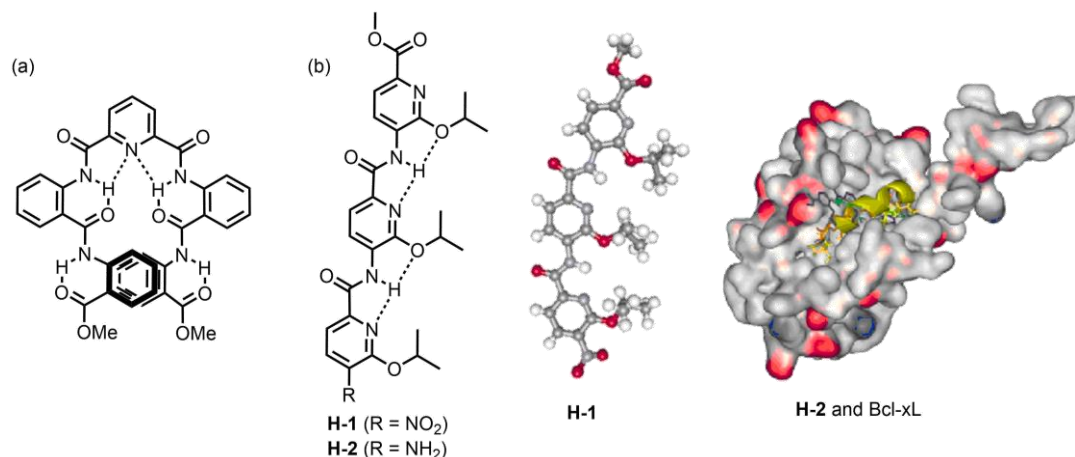


Figure I-25. (a) Anthranilamide derivative oligomer. (b) Chemical structure of pyridine oligoamides and the crystal structure of **H-1**. (c) the molecular-docking studies of **H-2** and Bcl-xL.

また、Lehn らは、4 位に置換基をもつピリジンオリゴアミドが一重らせんと二重らせんの平衡状態にあることを NMR より明らかにし、高極性溶媒からの再結晶で一重らせん、低極性溶媒からの再結晶で二重らせんの結晶構造を得た⁵⁴⁾(Figure I-26)。ピリジンをもつこのオリゴマーはプロトン化により unfolding 状態へと構造変換を起こすことも明らかとなっている⁵⁵⁾。

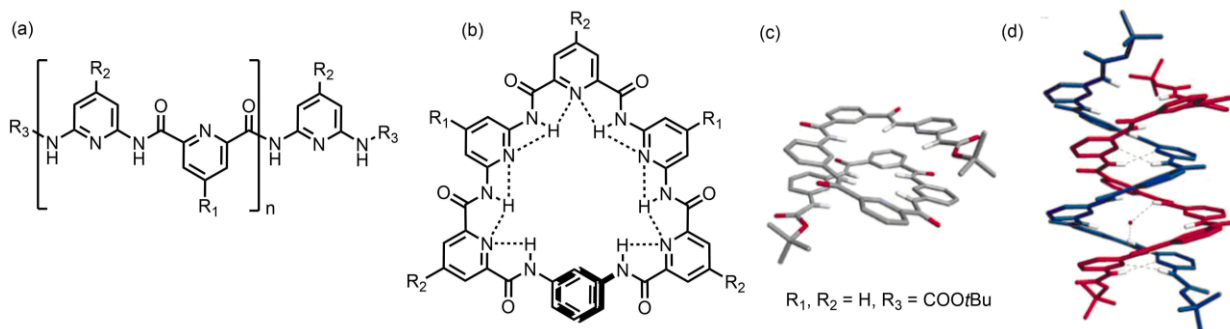


Figure I-26. (a) Chemical structure of pyridine oligoamide and (b) its intramolecular hydrogen bond formations. (c) Crystal structure recrystallized from polar solvent and (d) from less polar solvents.

Huc らはキノリンやナフチリジンなどの様々な複素環オリゴアミドへと展開し、2 重⁵⁶⁾、3 重⁵⁷⁾、4 重らせん⁵⁸⁾等の様々ならせんフォルダマー(Figure I-27 (a)(b)(c))や β -sheet フォルダマー⁵⁹⁾を創製している(Figure I-27 (d)(e))。これらの多重らせん構造はホモオリゴマーだけでなく、異なる複素環を組み合わせたヘテロオリゴマーでも形成されることが分かっており、ヘテロオリゴマーにすることでらせんの直径を調整し、カプセル型のらせん構造も構築することもできる。これについては 1. 2. 3 項で詳しく述べる。

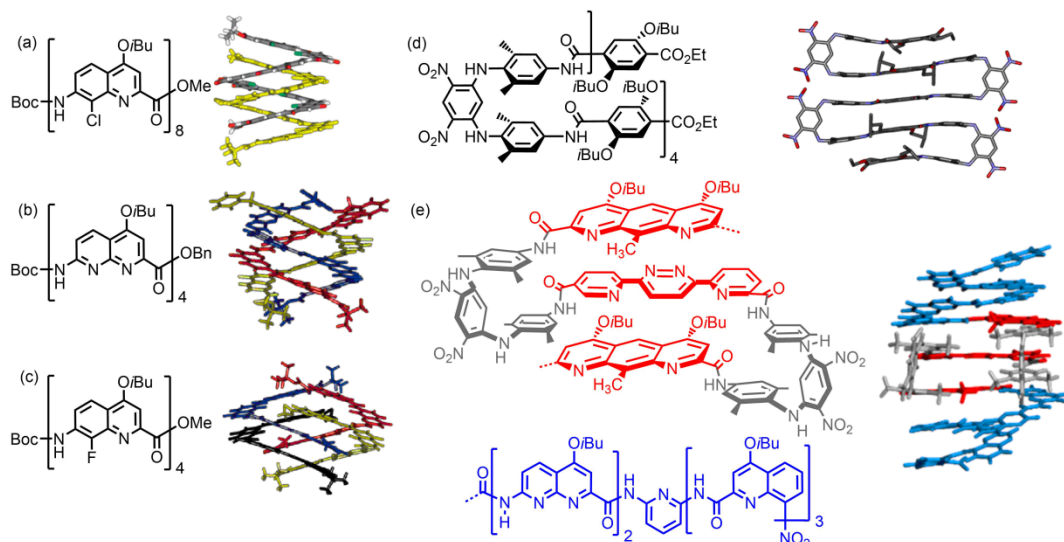


Figure I-27 (a) Double, (b) triple, (c) quadruple helix, (d) β -sheet and (e) helix-sheet-helix of aromatic oligoamides.

またらせんオリゴマーをリンカーで連結することにより 3 次構造を構築し、オリゴマー間でらせんの巻き方向の伝達が起こることを明らかにしている⁶⁰⁾(Figure I-28 (a))。またらせんオリゴマーの側鎖に OH 基などの水素結合形成可能な置換基を導入することにより、タンパク質のような高次構造の構築も行っている⁶¹⁾(Figure I-28 (b))。

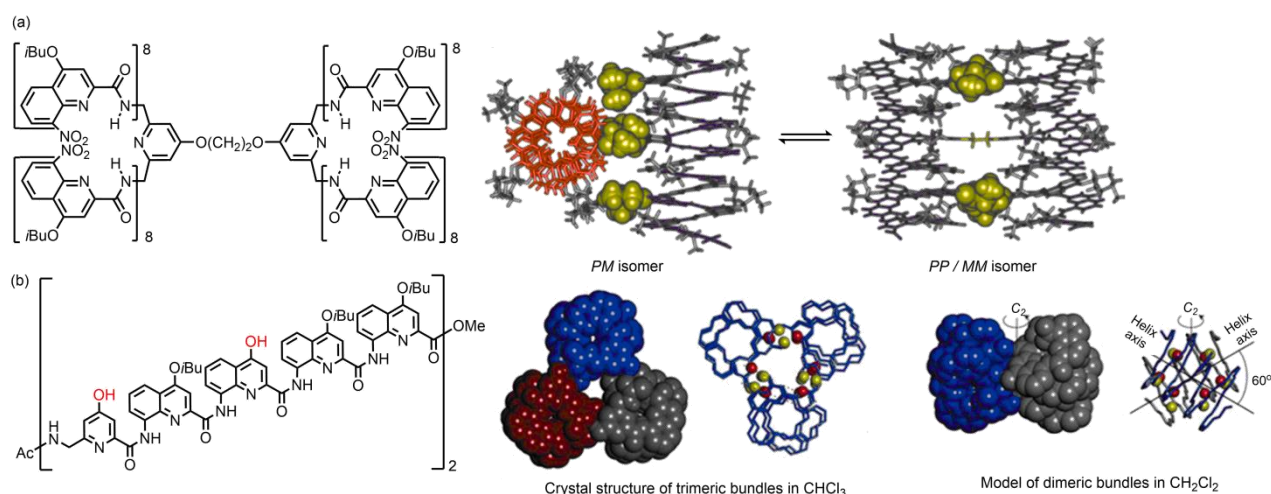


Figure I-28. (a) Two covalently bound aromatic oligoamide single helices and (b) multimolecular helix bundles.

またフォルダマーがタンパク質(ヒト炭酸脱水酵素)のリガンドとして作用し、2:3 もしくは 2:2:1 という比率でタンパク質との複合体を形成することを X 線結晶構造解析より明らかにしている⁶²⁾(Figure I-29)。

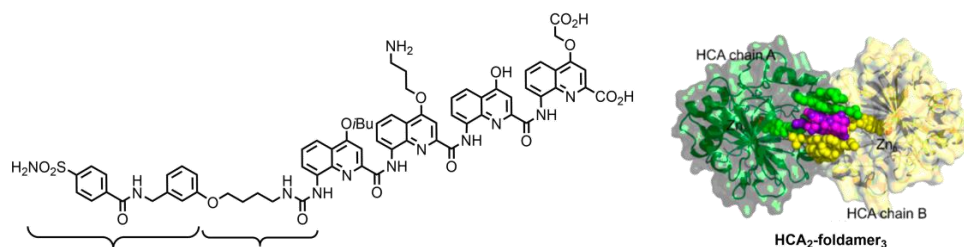


Figure I-29. Chemical structure of the foldamer and the crystal structure of protein–aromatic foldamer complexes.

1. 2. 3. らせん分子の内部空間と分子認識

初期の人工レセプターは大環状化合物のような比較的固い構造をもつ化合物に限られていた。しかし近年は、自己会合により内部空間を形成する超分子が新たなホスト分子として注目されている。その一つがフォルダマーであり、ホスト分子を包接することにより構造を柔軟に変化させるという特徴をもつ。芳香族フォルダマーは内部空間をもつらせん構造を形成し、その空間にゲスト分子を包接することができることから様々な研究が行われている。また、1. 2. 1 項で述べたようにらせん構造はその骨格自身にキラリティーをもつことから、キラルなゲスト分子を包接することにより、右巻きと左巻きのらせん分子はジアステレオマーの関係になり、どちらか一方の巻き方向に偏ることが期待される。

ホスト分子とゲスト分子それぞれの形状によって、包接現象は異なる平衡状態にある⁶³⁾。例えば、Figure I-30 (a)のように、ゲスト分子の包接によって、ホスト分子が unfold な状態から fold 状態へと誘導される場合、また(b)のようにゲスト分子不在の状態でもらせん構造が安定である場合、開いた状態の内部空間を通じたゲスト分子の包接と放出は速く起こる。一方、(c)のようにゲスト分子がダンベル型である場合、らせん構造は一旦 unfold の状態を経て、巻き直すことによりゲスト分子を包接する。また(d)のようにらせん構造の終端になるにつれて半径が短くなる、らせんカプセルのような形状をホスト分子がとる場合も一旦 fold 状態が一部解消されるため、包接現象は遅くなる。

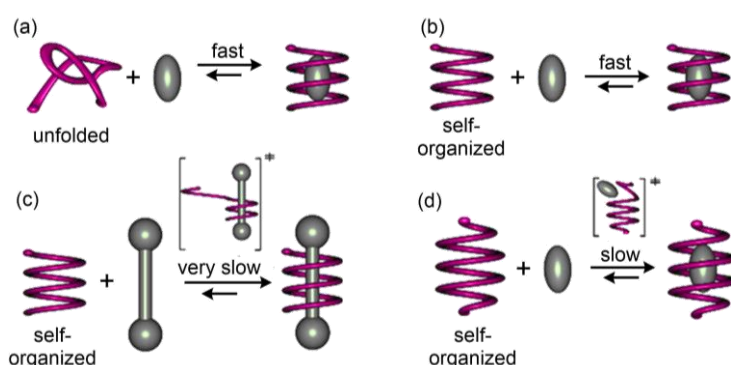


Figure I-30. Schematic representations of different recognition modes of a guest molecule by a helix: (a) Helical folding induced by the guest. (b) Guest recognition in the cavity of a preformed helix. (c) Unfolding and refolding of a preorganized helix around a dumbbell shaped guest. (d) Encapsulation of a substrate in a helix whose cavity is closed at both ends.

以下、それぞれの場合について例を紹介する。まず、構造変化を伴いゲスト分子を包接するフォルダマーとして、Lehn らはジアミノピリジンを含むアミドオリゴマーが 2 当量の一置換シアヌル酸メラミンと相互作用し、らせん構造を形成することを報告している⁶⁴⁾。このらせん構造は水素結合と芳香環スタッキングによって安定化される(Figure I-31)。

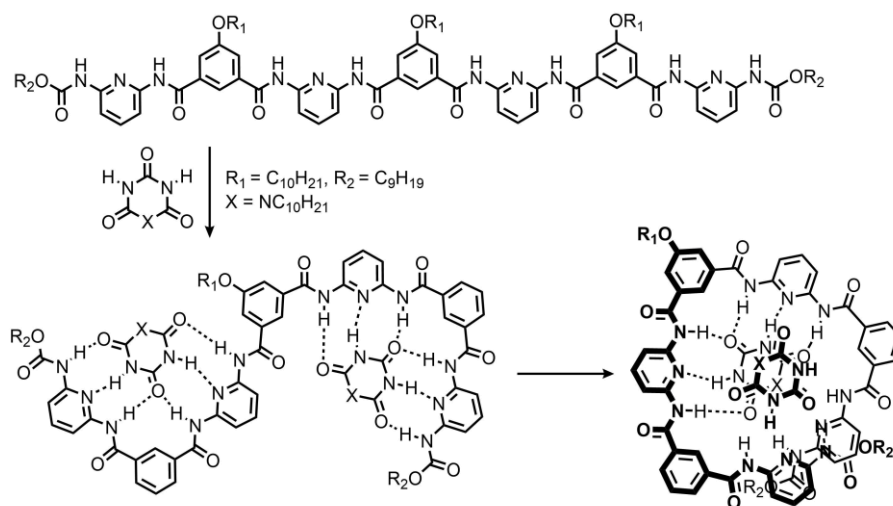


Figure I-31. Helical structure of cyanurate-binding oligo(diaminopyridine)s.

Moore らは *m*PE にシアノ基を導入した ***m*PE-5** は THF 中ではらせん構造を形成しないが、 Ag^+ を包接し錯形成することで、らせん構造を形成することを報告している(Figure I-32)⁶⁵⁾。

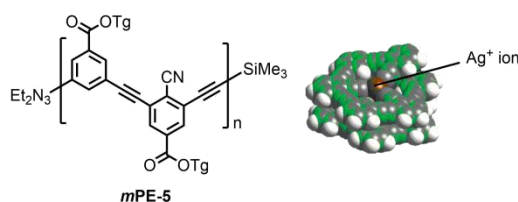


Figure I-32. Structure of ***m*PE-5** and a space-filling model coordinated to two Ag^+ ions. Side chains have been omitted for clarity.

Inouye らは Moore らが見出した *m*PE のベンゼン環をピリジン環で置き換えた oligo(*m*-ethynylpyridine)s が単独ではランダムコイル構造をとるが、様々な糖と会合し、らせん複合体を形成することを報告している^{66a)}。ピリジンの N 原子は水素結合アクセプターとしてゲストの糖の OH 基と多数の水素結合を形成し、らせん構造が誘起される。また糖のキラリティーにより、らせんの巻き方向を制御することができる(Figure I-33 (a))。また、ピリジン環のプロトン化により、オリゴマーのコンフォメーションおよび糖包接能を制御できることも明らかとなっている^{66b)}(Figure I-33 (b))。

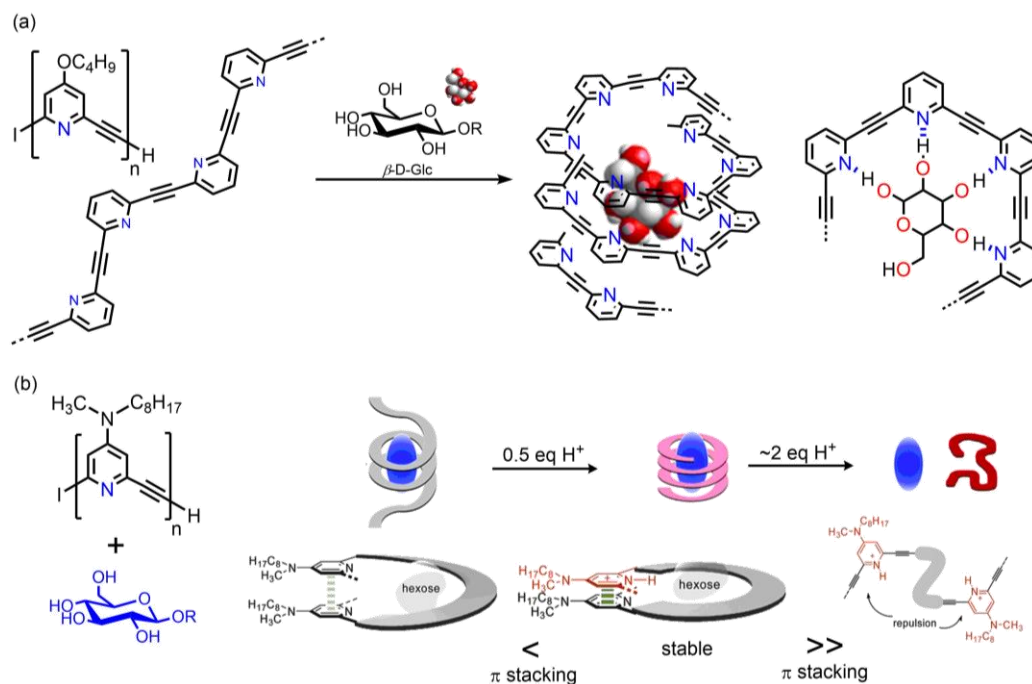


Figure I-33. (a) Structure of poly(*m*-ethynylpyridine) and its conformation change induced by complexation with a saccharide guest (butoxy groups were omitted). (b) Influences of protonation on the local conformation and the helical structure of basic poly(*m*-ethynylpyridine).

また K. -S. Jeong らは、インドカルバゾールなどの複素環やジフェニルウレア骨格をエチニル基で連結したオリゴマーがアニオンや水分子を包接し、らせん構造を形成することを X 線結晶構造解析により証明し、小分子の膜輸送を志向した研究を行っている⁶⁷⁾ (Figure I-34)。

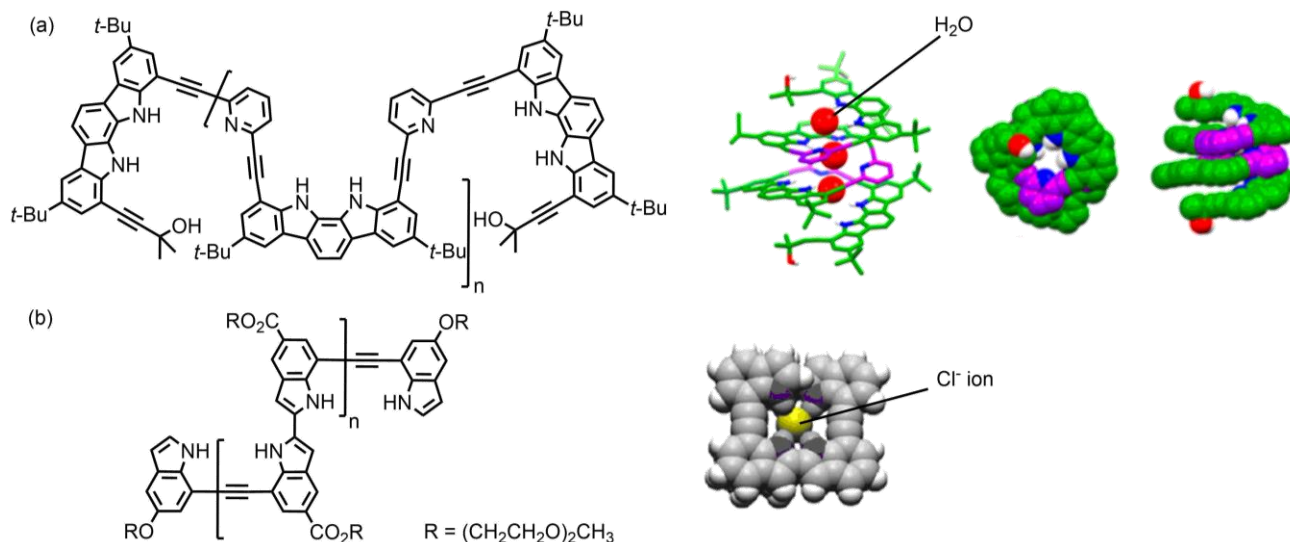


Figure I-34. (a) Chemical structure of indolocarbazole-pyridine oligomers and crystal structures of heptamer. Indolocarbazoles are shown in green and pyridines are shown in purple. (b) Oligoindole-based foldamers and the energy-minimized structure (MacroModel 7.1, Amber* force field), where side chains were replaced by hydrogens.

2 つ目に、フォルダマー単独でもらせん構造をとり、その開かれた状態の内部空間にゲスト分子を包接する例を紹介する。Z.-T. Li らは、分子内水素結合によりらせん構造をとるヒドラジドオリゴマーがゲスト分子として糖を認識することを示している⁶⁸⁾(Figure I-35)。

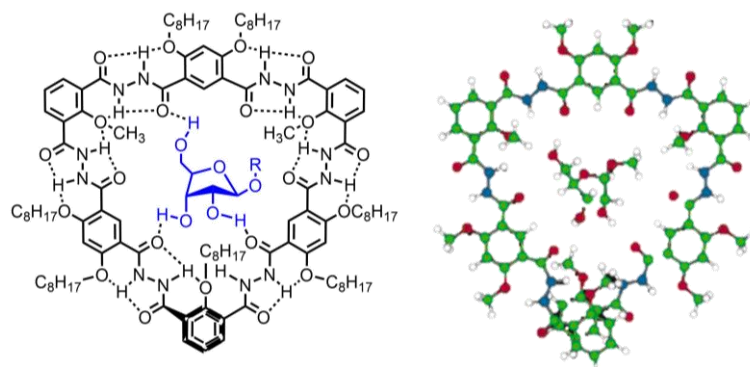


Figure I-35. Helical structure of sugar-binding oligo(diaminopyridine)s.

またらせん構造をとる *m*PE は疎水的なチューブ状の空孔をもち、そのサイズや形に適した疎水性のゲスト分子を包接する。例えば、キラルな(-)- α -pinene を用いた場合、極性溶媒中で *m*PE-1 は一方向巻きのらせん構造が優先する⁶⁹⁾(Figure I-36)。

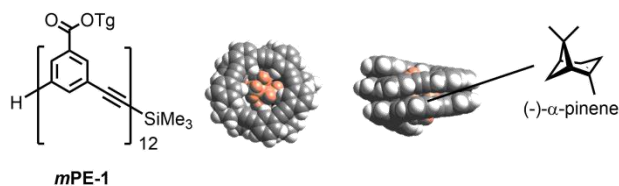


Figure I-36. Space-filling model of *m*PE-1 and (-)- α -pinene determined by Monte Carlo search.

3 つ目に、ダンベル型のゲスト分子を包接する例としても *m*PE が挙げられる。Figure I-37 に示す *m*PE-1 のらせん空孔の直径は 8.7 Å、ロッド型リガンドのピペラジンの直径は約 6.6 Å、ダンベル型リガンドのトリアリールメチル部分の直径は 10.2 Å と計算されたが、どちらの形状のリガンドも *m*PE-1 と会合した。また会合速度を調べることにより、ロッド型リガンドはらせん空孔に直接挿入されるのに対し、ダンベル型リガンドはらせんが一旦ランダムコイルとなり、巻き直しが起こるタイミングで包接される可能性があることが示された⁷⁰⁾(Figure I-37)。

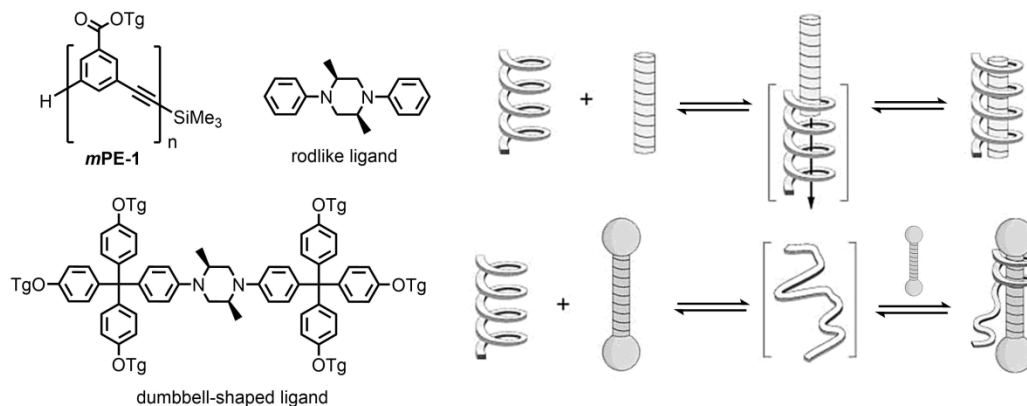
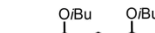


Figure I-37. Schematic diagram illustrating the binding of rodlike ligand and dumbbell-shaped ligand.

⁷²⁾(Figure I-40)。



helical capsules. Each monomer is associated with a letter and a color code.

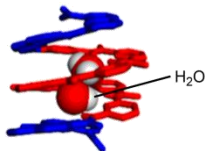
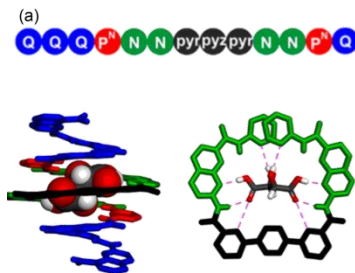


Figure I-39. Sequences of capsules and crystal structures of host-guest complexes.



Circular dichroism monitoring of the titration of capsule by *D*- (dark green) or *L*- (light green) tartaric acid. (b)

以上のように、内部空間をもつらせん分子は、分子認識能を有する機能性分子として幅広く研究されていることから、注目度の高さがうかがえる。

1. 3. 大環状分子

分子認識に関しては、らせん分子が注目される遥か以前から、大環状分子が中心的な役割を担ってきた。最初の単分子系大環状化合物であるシクロデキストリン⁷³⁾が見出されたのは、1950年代に遡る。シクロデキストリン(以後、CD)は、D-グルコースの1,4-グリコシド結合からなる環状オリゴ糖で、その重合度によって6量体を α -CD、7量体を β -CD、8量体を γ -CDという(Figure III-1 (a))。いずれも台形の筒状をしており、筒の内孔は疎水性を示し、外側は親水性を示す。CDは、分子認識、加水分解、触媒、高分子など幅広い分野において興味深い機能を発揮する。例えば Harada らは、Figure III-1 (b)に示すように、青色で示した α -CDで修飾されたカードランと橙色で示したアゾ基をもつポリアクリル酸ナトリウムは、 α -CDが *trans*-アゾ基を包接するため、水溶液中で超分子ヒドロゲルを形成する。しかし、UV照射により *cis*-アゾ基への光異性化が起こると、 α -CDと解離しゾルになるという可逆的なポリマーが創製されている⁷⁴⁾。

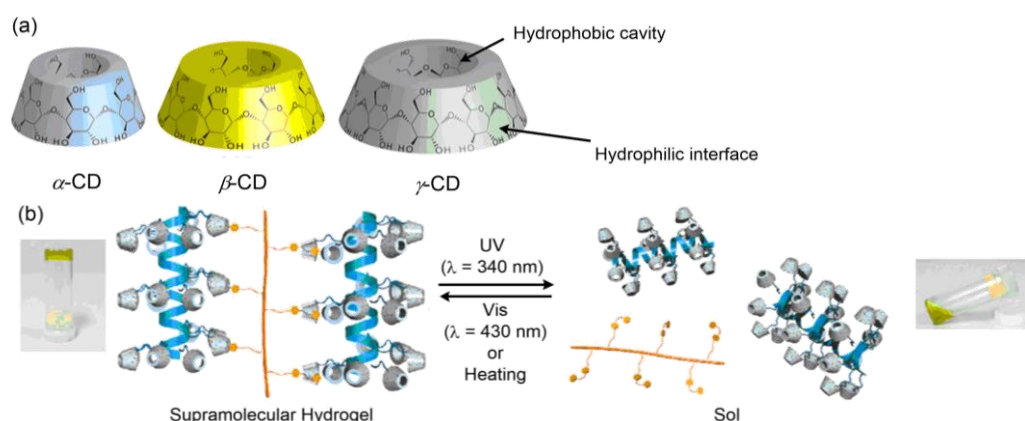


Figure III-1. (a) Three types of cyclodextrins, (b) application to photoresponsive material using CD polymer.

CDが見出されてから数年後の1967年、分子認識能をもつ人工的な環状化合物として Pedersen によりクラウンエーテルが発見された⁷⁵⁾。その他にも、カリックスアレーン⁷⁶⁾、カリックスレゾルシナレン⁷⁷⁾、ククルビットウリル⁷⁸⁾、シクロパラフェニレンエチニレン⁷⁹⁾、シクロパラフェニレン⁸⁰⁾、ピラーアレーン⁸¹⁾など数多くの大環状分子が創製され、分子認識化学において中心的な役割を果たしてきた(Figure III-2)。

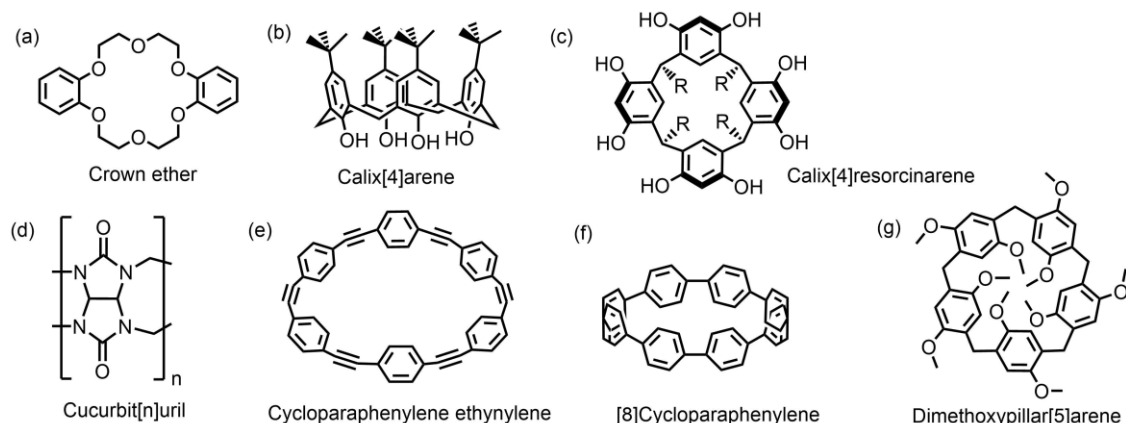


Figure III-2. Representative examples of host molecules.

同時に、オリゴアミドの大環状分子についても様々な研究が行われてきた。オリゴアミドの環状分子といえば、まず環状ペプチドが挙げられる。中分子医薬品においては、“特殊ペプチド”もしくは“特殊環状ペプチド”と呼ばれ、古典的ペプチド医薬品の弱点を克服できるとして期待されている。最も有名な特殊環状ペプチドとして、Figure III-3 (a)に示すシクロスポリンが知られている⁸²⁾。シクロスポリンは免疫抑制効果を発揮する薬剤であり、ペプチド骨格主鎖のアミド窒素の 7 カ所がメチル化されており、非天然型の側鎖を有するアミノ酸および D-体のアミノ酸が含まれるという古典的ペプチドとは異なる特徴を有している。このような特殊ペプチドを人工的に創り出すことを目的として、環状ペプチドの研究が進められてきた。例えば、Ghadiri らは D 体と L 体のアミノ酸を交互に結合させた環状ペプチドを合成し、アミド結合に由来する分子間水素結合を利用してペプチドナノチューブを形成することを見出している (Figure III-3 (b))⁸³⁾。

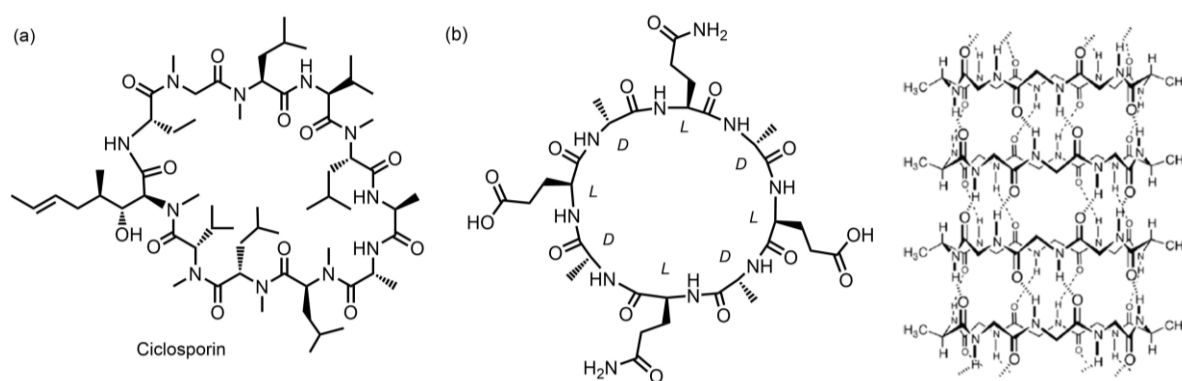


Figure III-3. (a) Chemical structure of cyclosporin and (b) example of artificial cyclic peptide.

一方、先に述べた芳香族第二級アミド結合の syn/anti 配座優先性を利用して、数々の芳香族環状オリゴアミドも創製されてきた。Figure III-4 に例を示すが、これらは、アミドプロトンと芳香環の置換基間で水素結合を形成し、その平面構造を安定化している。このように立体配座が平面構造に固定された環状分子は、“Shape-persistent macrocycles” と呼ばれている。例えば、Bing Gong らはアミド NH とアルコキシ側鎖の水素結合を利用することで環状ヘキサミドを創製している⁸⁴⁾。それらは酸素豊富なキャビティーを持ち、キャビティー内でビピリジニウムイオンと結合するという点において、クラウンエーテルと類似している。彼らはこのユニークな認識を利用し、[3]ロタキサンの形成も報告している。一方、Zhan-Ting Li らは、フルオロ基をもつ環状ヘキサマーを創製し、分子間 π スタッキング相互作用を通じてクロロホルム中、フラーレンと複合体を形成することを報告している⁸⁵⁾。また、Huaqiang Zeng らは、環状ピリジンペンタマーが、Cs や Ba イオンなどの金属イオンを認識することを報告している⁸⁶⁾。これら環状オリゴアミドは、Bing Gong らの環状ヘキサマーが一段階反応で合成されているのに対し、その他の 2 例は逐次的な縮合反応によって合成されている。一段階反応による多成分環化は、その簡便さと出発原料の単純さのために極めて魅力的な合成方法である。しかし、多くの一段階反応はエントロピー的に不利であり、様々な副生成物を生じ、低収率であることが多い。いかに生成物の安定性を向上し、生成を促進、収束させるかが重要であり、そのため生成物の緻密な設計が必要不可欠である。

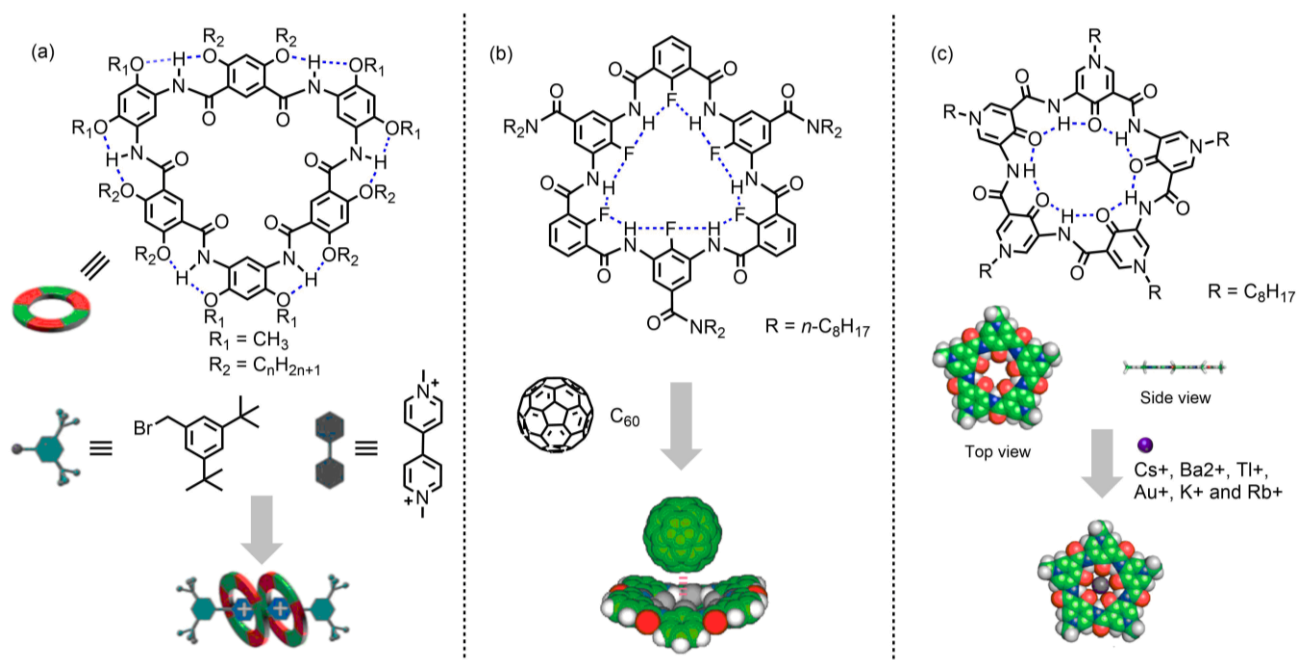


Figure III-4. Representative example of aromatic oligoamides.

Shape-persistent persistent macrocycles のその他の例としては、シクロメタフェニレンエチニレン(CMPE)が挙げられる(Figure III-5)。CMPE は、その平面構造ゆえに、溶液中で一次的に会合するとチューブ状の会合体を形成し、固体表面で二次元的に整列するとナノパターンを形成する。さらに三次元的に整列すると、多孔質膜や液晶として応用することができる⁸⁷⁾。Moore らは CMPE のアルキンメタセシス反応による合成法を開発し^{87a)}、一連の CMPE 類の会合挙動を明らかにしてきた^{87b)}(Figure III-5 (a))。その他にも Inouye らによりピリジンを組み込んだ環状分子^{87c)}(Figure III-5 (b))や Yamaguchi らによりキラルなジメチルフェナントレンを芳香族ユニットとする環状分子^{87d)}(Figure III-5 (c))が創製されている。

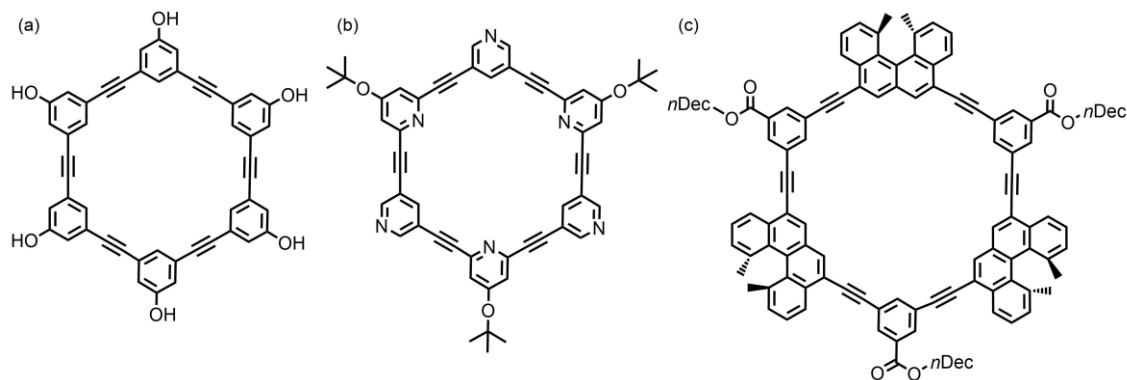


Figure III-5. Various kinds of CMPE derivatives.

1. 4. 芳香族アミド結合の立体特性

一方、我々の研究グループでは、芳香族第三級アミドの立体特性を利用したフォルダマーを創製してきた。以下、アミド結合の特徴から説明する。

1. 4. 1. アミド結合の特徴

アミド結合は、Figure I-41 に示した共鳴式により一般的には平面構造をとり、その C-N 結合が部分二重結合性をもつため、回転が束縛され、適度な堅固性と柔軟性とを兼ね備えた官能基として特徴づけられる。窒素原子上の置換基が異なる場合には *cis* / *trans* 異性体が存在するが、C-N 結合の回転障壁が 20 kcal/mol 程度と NMR 測定のタイムスケールに対して適度な大きさであることから、これらの幾何異性体は ^1H NMR による観測および解析が可能である⁸⁸⁾。



Figure I-41. Resonance structures and isomerization of amide bond.

1. 4. 2. 芳香族 *N* アルキル化アミドの *cis* 型優先性

芳香族第二級アミドであるベンズアニリドは、結晶中 *trans* 型をとることが Kashino らによって報告されている⁸⁹⁾。一方、所属研究室の共同研究グループでは、ベンズアニリドなどの芳香族第二級アミド結合の窒素原子上にメチル基を導入することによって、*cis* 型を優先するという現象を見出している⁹⁰⁾。*N*-メチルベンズアニリドの *cis* 型アミド結合の C-N 結合距離は 1.355 Å であり、また、窒素原子の周りの結合角が sp^2 の結合角に近いことから、*trans* 型をとる第二級アミド結合と同様、部分的な二重結合性をもっていた。また、アミド結合のねじれ角は 13.5° とわずかにねじれている程度で平面性をもち、一方、芳香環同士は約 60° の二面角で向かい合っていた(Figure I-42)。

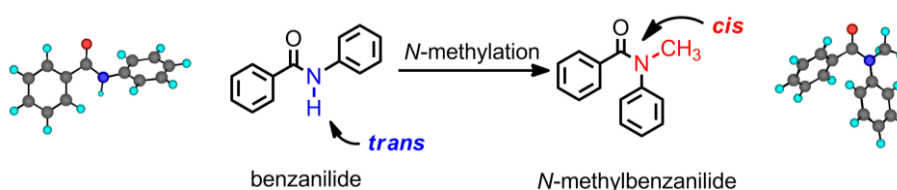


Figure I-42. Cis conformational preference of *N*-alkylated aromatic amide.

N-メチルベンズアニリドの *cis* 型構造は溶液中でも観測されている。Figure I-43 にベンズアニリドと *N*-メチルベンズアニリドの CDCl_3 中の ^1H NMR スペクトル(芳香族領域)を示す。

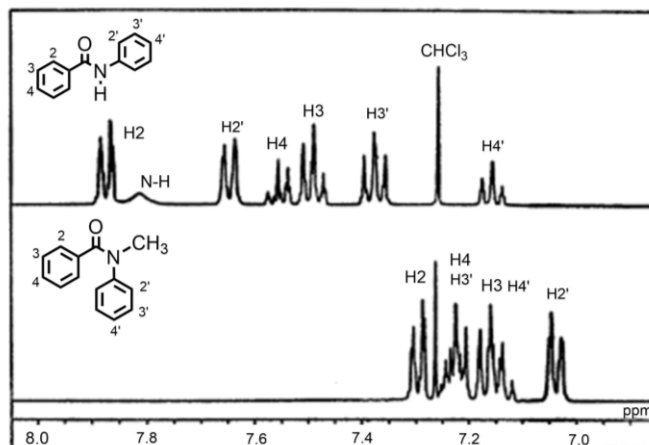


Figure I-43. ^1H NMR spectra (aromatic region) of benzanilide and *N*-methylbenzanilide in CDCl_3 at 293 K.

両者のスペクトルは大きく異なり、*N*-メチルベンズアニリドの芳香環プロトンの化学シフトはベンズアニリドに比べ高磁場側に偏り、最大で約 0.6 ppm の差がみられた。この原因は、*N*-メチルベンズアニリドが *cis* 型をとることで 2 つの芳香環が向き合った構造となり、互いの環電流効果を受けることに起因すると考えられる。この傾向は異なる溶媒中においても同様に見られた。*N*-メチルベンズアニリドの *cis* 型コンフォメーションを基に計算した化学シフトの値と実際の化学シフトがよく対応すること、また固体と溶液の ^{13}C NMR が類似することからも、*N*-メチルベンズアニリドが溶液中においても *cis* 型を優先していることが示唆された⁹¹⁾。

また、*N*-メチルベンズアニリドの温度可変 NMR により、低温下ではメジャーコンフォマー(*cis* 体)に加えて、マイナーコンフォマー(*trans* 体)が観測され、その比率は 193 K で 98.3 : 1.7 であった(Figure I-44)。この比率から、両コンフォマー間のエネルギー差 ΔG^0 は 1.6 kcal / mol (198 K) であり、また、温度可変 NMR による両コンフォマーの融合温度(233 K)と *N*-メチル基のケミカルシフト差から回転障壁 ΔG^\ddagger は 13.3 kcal / mol(233 K)と見積もられた。

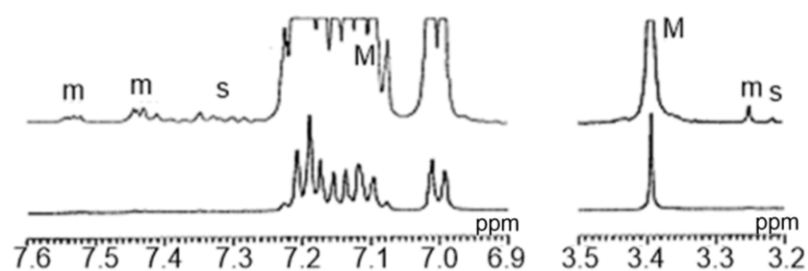


Figure I-44. ^1H NMR spectra (aromatic region) of *N*-methylbenzanilide in CD_2Cl_2 at 193 K. M: major peak, m: minor peak, s: ^{13}C satellite

さらに、芳香族アミドで見られた *cis* 型優先性は、芳香族ウレアや芳香族グアニジンなど Figure I-45 に示す化合物群において共通してみられる現象であることが明らかとされている⁸⁸⁾。

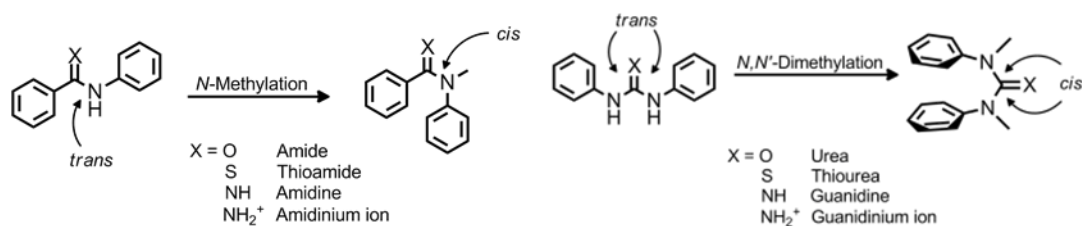


Figure I-45. Cis-conformational preference of aromatic amides and related compounds cause by *N*-methylation.

1. 4. 3. 芳香族アミドの立体特性を用いたフォルダマー

N-メチル化芳香族アミドの *cis* 型構造の特徴の 1 つは、柔軟性をもつことである。その結果、独特の立体挙動を示す芳香族分子を構築することができる。例えば、ベンゼン環の *para* 位を *N*-メチルアミド結合で連結したオリゴマーはらせん構造をとることが明らかとされている⁹²⁾。Figure I-46 にトリマー、テトラマー、ペンタマーの結晶構造を示す。トリマーは 2 つの *N*-メチルアミド結合が *cis* 型で存在しており、両末端のベンゼン環が中央のベンゼン環の面に対して同じ側に配置している *syn* 型のコンフォメーションをとっていた。テトラマー、ペンタマーも同様に、*syn* 型コンフォメーションが連続的に続くことによって、らせん形にフォールディングしていることがわかった。らせん構造は、3 モノマーユニットで 1 巻きを形成していた。

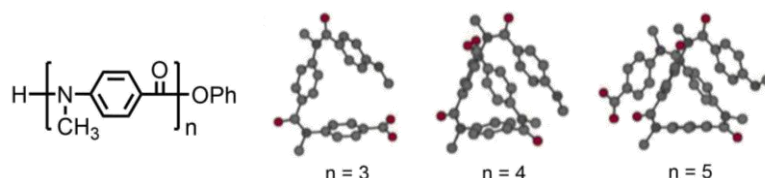


Figure I-46. Crystal structure of trimer, tetramer and pentamer. Terminal O-phenyl groups and hydrogen atoms are omitted for clarity.

同様にポリマーもらせん構造をとることが明らかとなっている⁹²⁾。*N*-Alkylated Poly(*p*-benzamide)s の N 原子上に光学活性側鎖を導入することにより、一方向巻きに偏ったらせんポリマーが創製された(Figure I-47)。このポリマーは温度依存的に CD 強度が変化し、鎖長増幅と CD 強度の間に非線形性が見られたことから、動的らせん分子であることが示唆された。またポリマーは分裂型の CD シグナルを与え、励起子カップリング法により(*S*)-TEG 側鎖を有するポリマーが右巻き(*P*-helix)らせん構造をとると帰属された。また CHCl₃, CH₃CN, CH₃OH などの溶媒ではらせん構造を形成しているが、明らかな溶媒依存性は見られなかった。

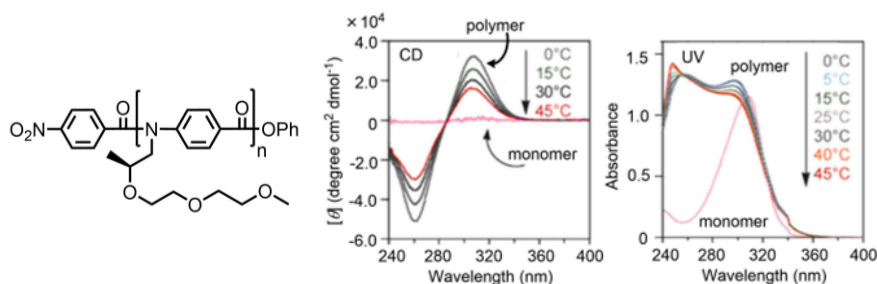


Figure I-47. Chemical structure of *N*-alkylated poly(*p*-benzamide)s and CD and UV spectra in CHCl_3 at various temperatures.

そこでベンゼン環をナフタレン環に変更したところ、 CH_3OH に H_2O 添加していくと、ポリマーの CD 強度が増加していった⁹³⁾(Figure I-48)。このことから、より疎水性の高いナフタレン環をもつため、らせん形成は疎溶媒効果がより効果的に働いて引き起こされることが示された。

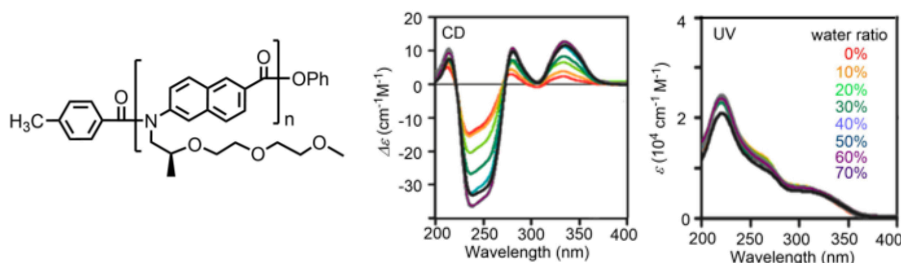


Figure I-48. Chemical structure of *N*-alkylated poly(2,6-naphthalenecarboxamide)s and CD and UV spectra in methanol-water of various ratios at 25 °C.

またベンゼン環とピロール環を交互に連結した Figure I-49 のオリゴマーもらせん構造を形成することが報告されている⁹⁴⁾。らせん形成は芳香族アミドの *cis* 型優先性によって引き起こされ、*N*-alkylated poly(*p*-benzamide)s や poly(*N*-alkylated 2,6-naphthalenecarboxamide)s とは異なり、 CH_3OH や CH_3CN 中では CD 強度が弱くなり、 H_2O では CD を示さなかったことから、全く異なる動的挙動を示すことが明らかとなった。

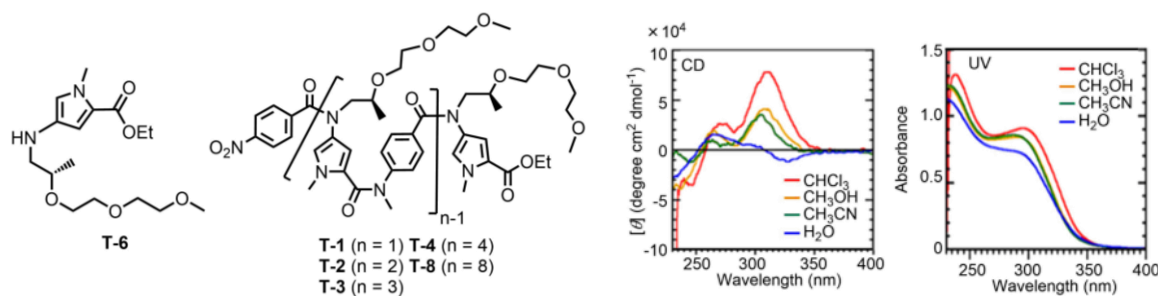


Figure I-49. Chemical structure of *N*-alkylated pyrrole-benzene hybrid oligomers T-1 - T-8 and CD and UV spectra in CH_3CN at 20°C.

1. 5. 本研究の目的

これまで芳香族第三級アミドの立体特性を活かして、1. 4. 3 節に説明したらせんフォルダマーが創製されてきたが、それらは内部空間が極めて狭く、既存の様々ならせん分子のように、分子認識や不斉誘導等へ応用することは困難であった。そこで、**本研究において初めて、リンカーを導入することにより内部空間を拡張したらせんオリゴマーを合成し、立体構造の解析および分子認識能の検討を行う。**

(第 2 章：内部空間を拡張したらせんオリゴマー)

また、1. 2. 2 項で紹介した共同研究者の Huc らはキノリンオリゴアミドのらせんフォルダマーを創製し、その分子認識に関する挙動を報告している。その一方で、環状キノリンオリゴアミドに関しては、環状トリマー、テトラマーのみが報告されており、第二級アミド結合のみからなるオリゴマーからは、より大きな環状化合物を得ることは困難であった。そこで、**らせん状のキノリンオリゴアミドに第三級アミド結合を導入することで、新規環状化合物を創製すること**を着想した。これまでにらせん状分子を用いて環状分子が創製された報告例はなく、本研究はその合成戦略からして新規である。創製した環状キノリンオリゴアミドは、NMR 解析や X 線結晶構造解析により、その立体構造を明らかとする。

(第 3 章：大環状キノリンアミドオリゴマー)

以上、芳香族第三級アミド結合の立体特性を利用することで、新規らせん状および環状フォルダマーを創製し、立体構造を解析することを目的とする。