

第3章 大環状キノリンオリゴアミドの合成と立体構造解析

3.1. 背景

共同研究者である Huc らは、1 章でも紹介したように、ピリジン環やキノリン環などを主鎖骨格とする芳香族アミドオリゴマーを用いてフォルダマーを構築し、分子認識に関する挙動を明らかにしてきた¹⁰⁸⁾。例えば、8-アミノ-2-キノリンカルボン酸のオリゴマーは、アミドプロトンと隣接するキノリンの窒素原子間の水素結合ネットワークおよび、分子内芳香環スタッキングにより、2.5 ユニットで 1 巻きする安定ならせん構造を形成する(Figure III-1)¹⁰⁸⁾。このらせん構造は、DMSO 中 120°C においても保たれており、NMR より CHCl₃ 中室温での 8mer のらせん反転は 2.5 時間の半減期と見積もられている¹⁰⁹⁾。らせん構造の安定性から、らせんの巻き方向の光学分割も達成されており、らせん反転速度は鎖長に依存し、5mer は反転が速く分割できないが、6mer は 0°C のキラルカラム中で、8mer 以上は室温でも光学分割が可能であった¹¹⁰⁾。またらせん構造の安定性は溶媒に依存し、水中では相互変換は非常に遅いことが分かっている¹¹¹⁾。

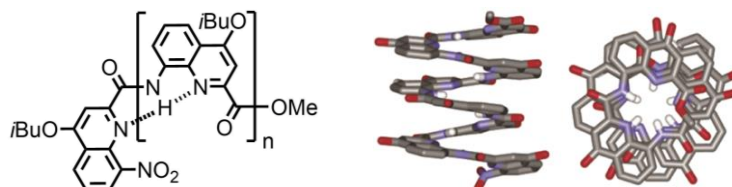
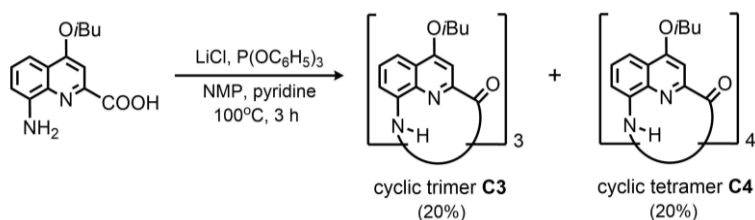


Figure III-1. 8-amino-2-quinolinecarboxylic acid oligomer.

Huc らは、キノリンのポリマーを得るため、キノリンモノアミノ酸の重合を試みたところ、偶然にも環状トリマーとテトラマーが比較的高い収率で得られた¹¹²⁾(Scheme III-1)。Figure III-2 に示すように、環状トリマーは平面構造をとり、グアニン四重鎖(G-quadruplexes, G4)のリガンドとなることが報告されている¹¹³⁾。G4 はグアニンに富む塩基配列に見られる構造で、ヒトテロメアにも存在する。G4 に結合し、その四重鎖構造を安定化する選択的なリガンドはがん細胞のテロメア再生機能を破綻させ、抗癌剤になり得ることが期待される¹¹⁴⁾。一方、環状テトラマーは 2 種類の異なるサイズのキャビティーを有するサドル型の構造をとっていた。また、ゲスト分子として *p*-トルエンスルホン酸を添加したところ、環状テトラマーと 1:2 の複合体を形成し、アロステリックな包接挙動を示した。



Scheme III-1. Syntheses of cyclic trimer **C3** and tetramer **C4**.

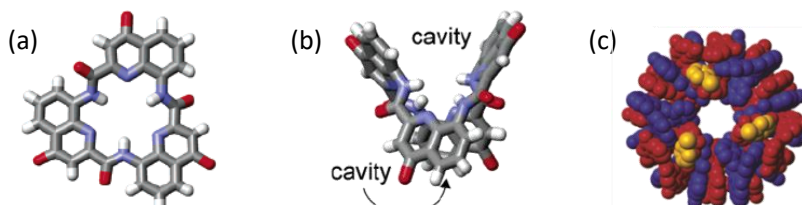


Figure III-2. Crystal structures of (a) cyclic trimer, (b) cyclic tetramer and (c) its packing structure.

これらの知見より、さらに大きな環状キノリンオリゴアミドの創製に関心がもたれた。しかしながら、テトラマー以上の大環状分子を合成するために、第二級アミド結合のみからなるらせんオリゴマーを縮合に用いた結果、環状化合物は得られず、鎖状らせんが伸長するのみであった。

3.2. 本研究のコンセプトとキノリンオリゴアミド前駆体のデザイン

そこで本研究では、当研究グループが見出した芳香族 *N*-アルキル化アミドのシス型優先性という立体特性^{88, 90)}を利用して、第三級アミド結合をらせんオリゴアミドに導入することで、らせん構造に折れ曲がりを与え、大環状キノリンオリゴマーの創製を目指した(Figure III-3)。

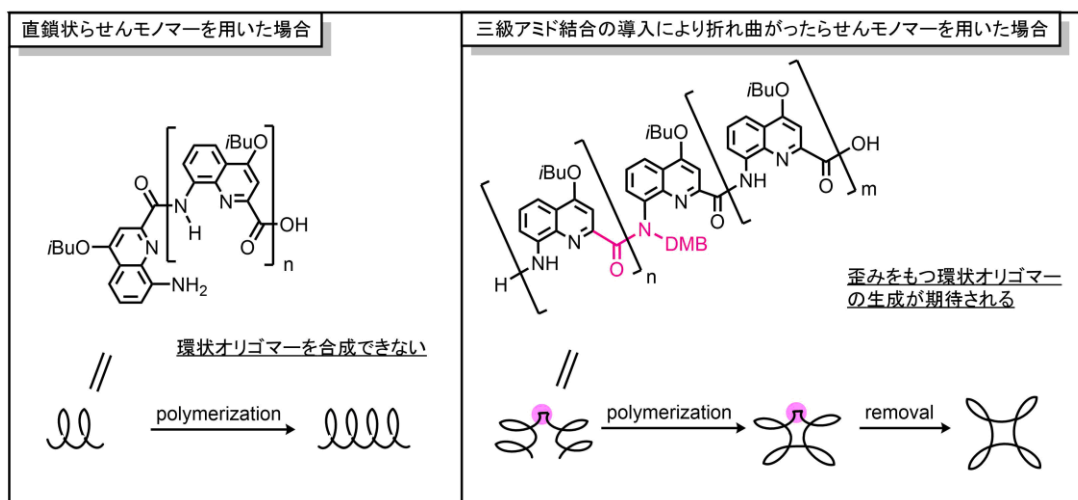


Figure III-3 Schematic concept of this study.

これまでも第三級アミド結合は、その立体特性を活かして反応補助基として活用されてきた(Figure III-4)。例えば、Bing Gong らは、長鎖らせんオリゴマーを合成することを目的として、らせんの立体障害を解消し反応性を向上するために、第三級アミド結合を導入している¹¹⁵⁾(Figure III-4 (a))。また Kilbinger らは、棒状の芳香族第二級アミドオリゴマーの凝集を抑制することを目的として利用している¹¹⁶⁾(Figure III-4 (b))。さらに Smythe らは、テトラペプチドの *N* 端および中央に第三級アミド結合を導入することで、歪みが大きく合成が困難な環状ペプチドの合成を達成したことを報告している¹¹⁷⁾(Figure III-4 (c))。これら全てにおいて、第三級アミド結合はあくまでも反応補助基として導入されているため、窒素原子上の置換基には、除去が可能な 2,4- dimethoxybenzyl (DMB)基、4-methoxybenzyl (PMB)基、2-hydroxy-6-nitrobenzyl (HnB)基が用いられている。

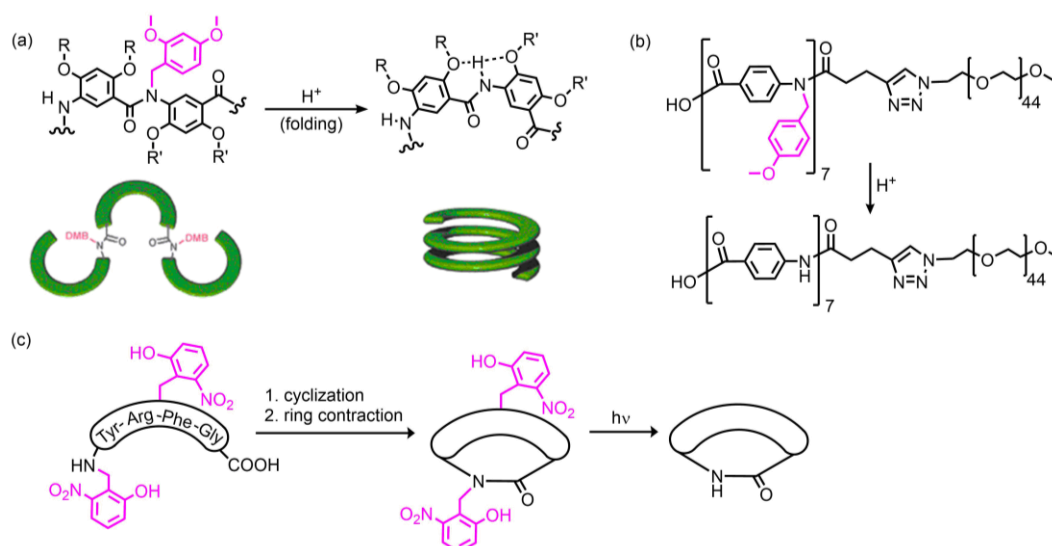


Figure III-4. Application examples of tertiary amide.

本研究においても、環化後に除去し、第二級アミド結合へと変換するために、第三級アミド結合の窒素原子上の置換基に DMB 基を選択した。導入する第三級アミド結合の位置・数を検討するため、Figure III-5 に示す種々のキノリンオリゴアミドを設計、合成した。具体的には、環化前駆体として、鎖状のダイマーIII-1、テトラマーとして C 末端もしくは N 末端に DMB 基を 1 カ所導入した III-2, III-3、ペンタマーは C 末端に 1 カ所もしくは連続した 2 カ所に導入した III-4, III-5、ヘキサマーは C 末端に 1 カ所導入した III-6、2 カ所導入した III-7, III-8, III-9、ヘプタマーは中央に 1 カ所導入した III-10、2 カ所導入した III-11、3 カ所導入した III-12 を合成した。なお、環化前駆体の設計に関しては、短鎖オリゴアミドの環化縮合の結果と結晶構造を基に、簡易的なモデルを構築し、両末端の配向を考慮して、合成する前駆体を設計した。設計の詳細については、各節で述べる。

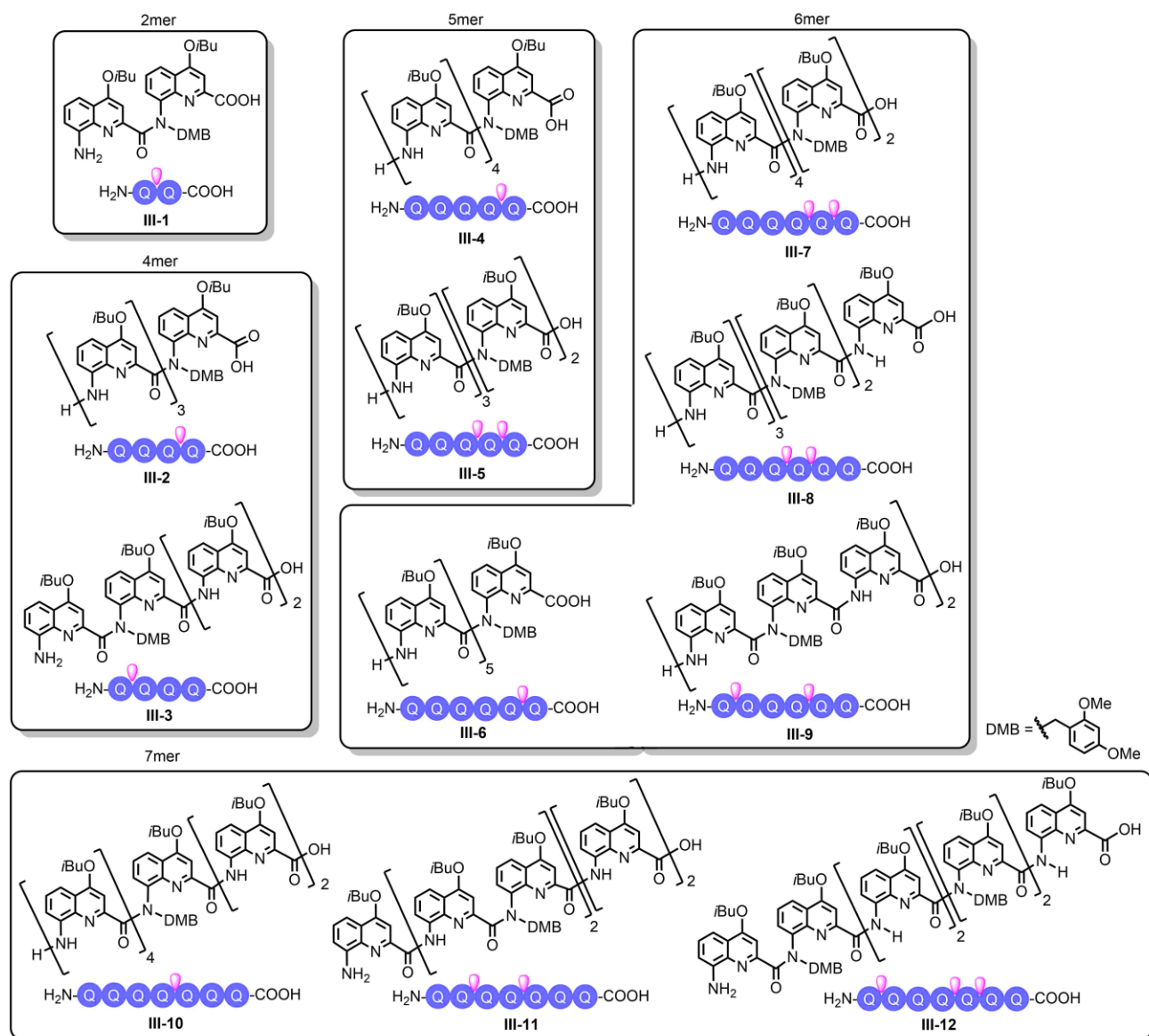


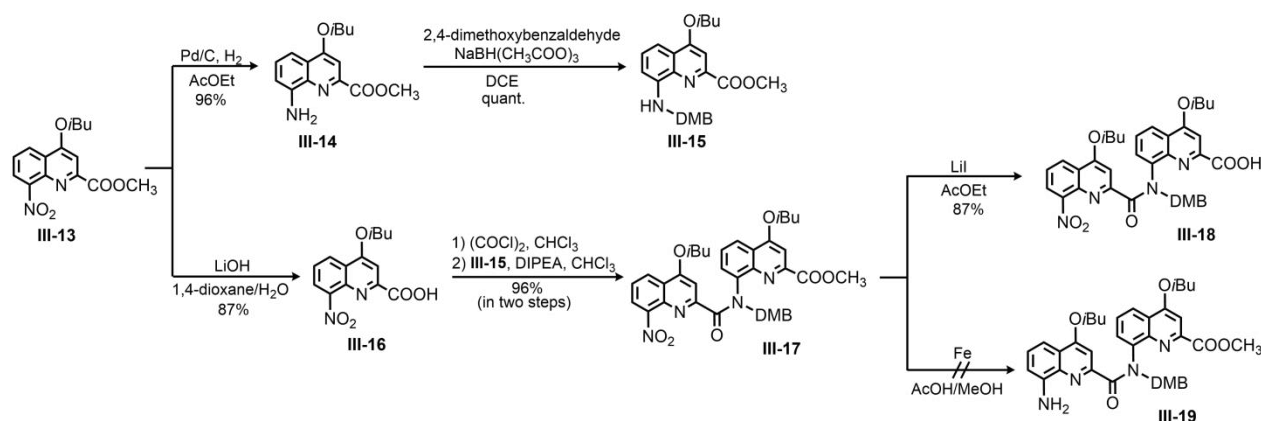
Figure III-5. Precursors of quinoline macrocycles.

3.3. キノリンダイマーの環化縮合

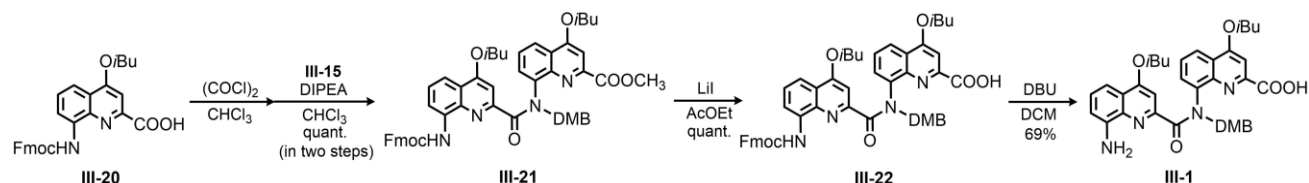
まずは第三級アミド結合をもつ最小のオリゴアミドであるダイマーを合成し、最適な環化縮合条件を検討した。

3.3.1 キノリンダイマーIII-1の合成

Huc 研より提供されたニトロ基とメチルエステル基をもつキノリンモノマーIII-13を用いて、当初以下の Scheme III-2 によりオリゴマーの伸長を検討した。ニトロ基の還元とエステルの加水分解によりそれぞれ得た、アミンとカルボン酸を縮合することにより伸長していければ、最短ルートで合成できると考えた。しかしながら、DMB 基は酸性条件、還元で弱く、化合物 III-17 の Fe を用いた還元では DMB 基が外れてしまい、化合物 III-19 を合成することができなかった。そこで、アミノ基を Fmoc 基で保護した Scheme III-3 に変更した¹¹⁸⁾。



Scheme III-2. Synthesis of compounds III-18 and III-19.



Scheme III-3. Synthesis of compound III-1.

3.3.2 前駆体 III-17 の立体構造解析

前駆体 III-17 の単結晶を NMR チューブ中、CHCl₃/*n*-hexane の液-液拡散法により得た。以下、結晶化は全て NMR チューブを用いた同様の方法により行っている。結晶構造を Figure III-6 に、結晶データを Table III-1 に示した。第三級アミド結合は *cis* 型で存在し、2 つのキノリン環の二面角は 76° と大きく捻じれていた。

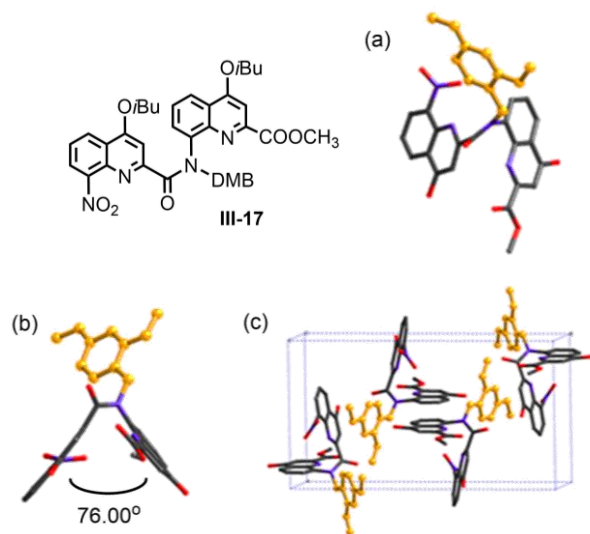
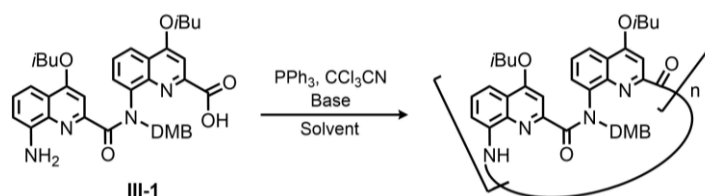


Table III-1. Crystal structural data of III-17.			
Solvents	CHCl ₃ / <i>n</i> -hexane	<i>a</i> (Å)	12.4000(12)
Formula	C ₃₈ H ₄₀ N ₄ O ₉	<i>b</i> (Å)	21.935(2)
Crystal system	Monoclinic	<i>c</i> (Å)	12.9987(18)
Space group	<i>P</i> 2 ₁ / <i>n</i>	α (°)	90
<i>Z</i>	4	β (°)	91.177(4)
<i>R</i> ₁ [<i>I</i> > 2 σ (<i>I</i>)]	0.0329	γ (°)	90
<i>wR</i> ₂ [<i>I</i> > 2 σ (<i>I</i>)]	0.0844	<i>V</i> (Å ³)	3507.9(7)

Figure III-6. Crystal structure of compound III-17. (a) Top view, (b) side view and (c) unit cell. Hydrogen atoms, isobutoxy side chains have been removed for clarity.

3.3.3 キノリンダイマーの環化縮合反応



Scheme III-4. Cyclocondensation of precursor III-1.

Table III-2. Reaction condition of diamide.

Entry	III-1	PPh ₃	CCl ₃ CN	Base	Solvent	Time	Temp.	Result
1	20 mg	11 eq.	8.7 eq.	Collidine (8.7 eq.)	THF (0.03 M)	16 h	30°C	nd.
2	20 mg	11 eq.	8.7 eq.	Collidine (8.7 eq.)	THF (0.12 M)	1 h	30°C	nd.
3	50 mg	2.0 eq.	2.0 eq.	DIPEA (3.0 eq.)	CHCl ₃ (77 mM)	21 h	30°C	trace
4	50 mg	2.0 eq.	2.0 eq.	Collidine (3.0 eq.)	THF (77 mM)	21 h	30°C	nd.
5 ^{a)}	10 mg	11 eq.	8.7 eq.	Collidine (8.7 eq.)	THF (10 mM)	15 min	50°C	nd
6 ^{a)}	50 mg	11 eq.	8.7 eq.	Collidine (8.7 eq.)	THF (15 mM)	15 min	50°C	nd.
7 ^{a)}	50 mg	11 eq.	8.7 eq.	Collidine (8.7 eq.)	THF (15 mM)	1 h	50°C	nd.

a) The reaction was carried out using microwave (50 W).

環化縮合は、DMB 基の耐酸性を考慮して、PPh₃, CCl₃CN を用いて系中で酸塩化物に活性化させる方法を選択した¹¹⁹⁾。PPh₃ を用いた縮合は、室温下の温和な条件で反応が進行し、P(OPh)₃ を用いたときより酸無水物の生成が起こりにくいことが知られている。

PPh₃, CCl₃CN の当量、塩基、溶媒等を検討した結果を Table III-2 に示す。Entry 3 でのみ、質量分析で非環状 6, 8, 10 量体、環状 4, 6, 8 量体が検出されたが、極微量であり単離は不可能であった(Figure III-7)。ダイマーの環化では、+2 ずつ拡張された非環状、環状オリゴマーが生成してしまい、その反応制御は難しく、また GPC での分離も困難であった。

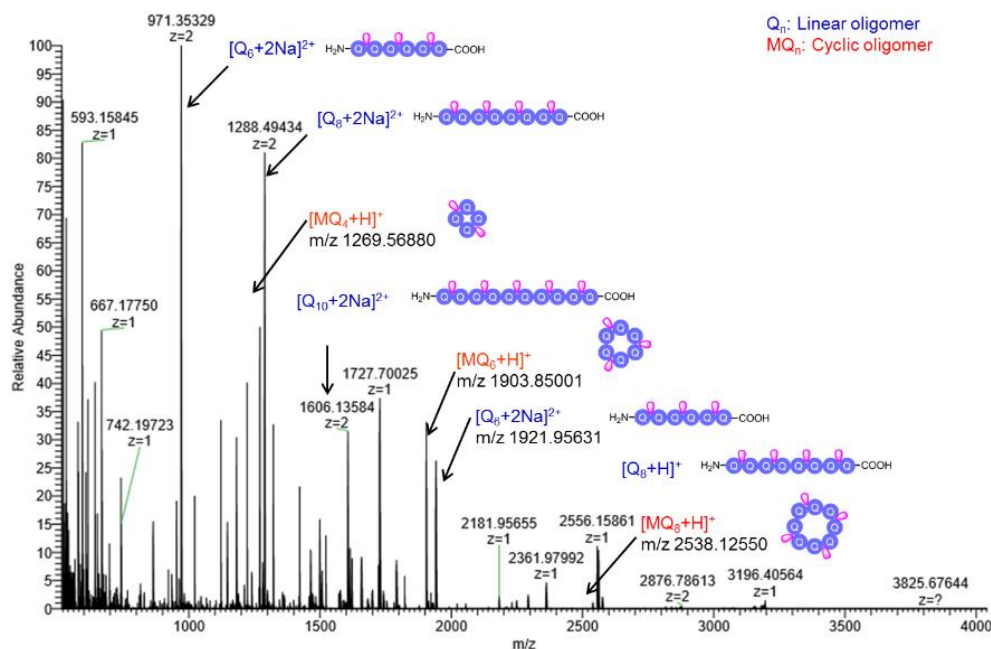


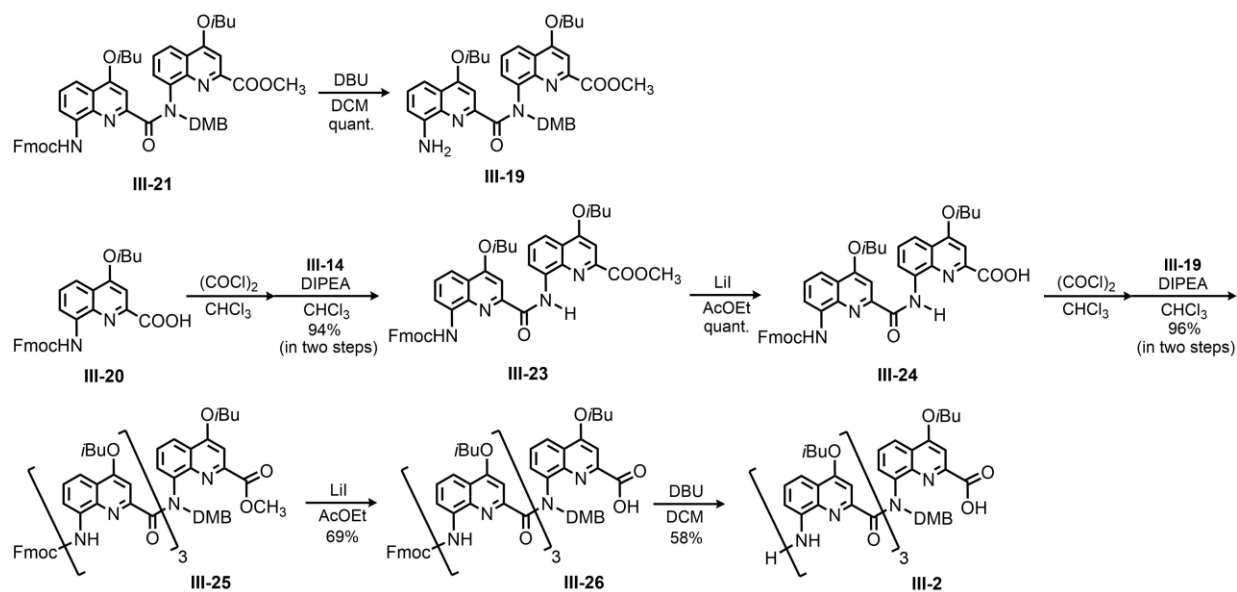
Figure III-7. Mass spectra in the reaction of entry 3.

3.4 キノリントトラマーの環化縮合

次に、より長鎖のアミノ酸を縮合反応に用いれば、生成したオリゴマー間の分子量の差も大きくなり、GPCによる精製が容易になると考え、まずテトラマーの環化縮合を検討した。

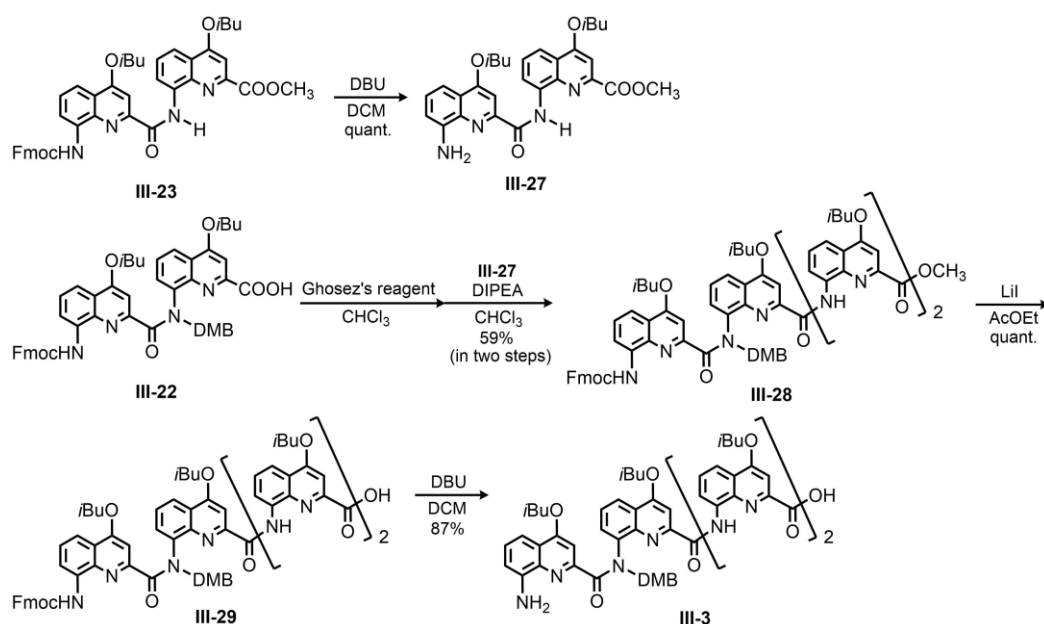
3.4.1 キノリントトラマーIII-2, III-3の合成

末端の反応性を向上させるため、第三級アミド結合をC末端もしくはN末端に1つ導入したテトラマーIII-2, III-3を設計し、以下のScheme III-5, III-6に従い合成した。テトラマーIII-2は、ダイマーIII-24とIII-19の縮合により得た。



Scheme III-5. Synthesis of compound III-2.

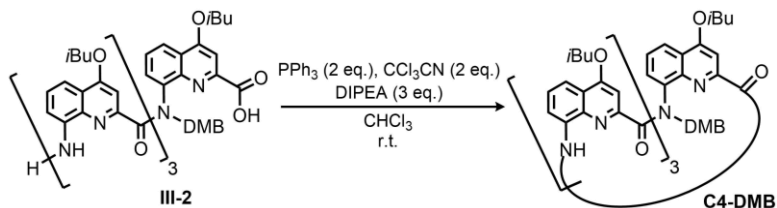
またテトラマーIII-3は、ダイマーIII-22とIII-27の縮合により得たが、III-22は酸に弱いDMB基をもつため、酸塩化物の生成には塩酸の発生を伴う oxalyl chloride ではなく、Ghosez 試薬 (1-chloro-*N,N*,2-trimethyl-1-propenylamine)を用いた。Ghosez 試薬は、厳密な中性条件下でカルボン酸から酸塩化物への変換を可能にする¹²⁰⁾。



Scheme III-6. Synthesis of compound III-3.

3.4.2 キノリントトラマーの環化縮合反応

キノリンダイマーの縮合条件を検討した結果、Entry 3 で環化体の生成が確認された。そのため、テトラマーIII-2 の場合も同様の条件を用いて縮合を行った。



Scheme III-7. Cyclocondensation of precursor III-2.

Table III-3. Reaction condition of tetramide III-2.

Entry	Concentration	Time	Yield of C4-DMB
1	0.1 M	23 h	4.3 mg (9%)
2	0.018 M	15 h	13 mg (27%)

反応濃度を検討した結果を Table III-3 に、反応後の NMR スペクトルを Figure III-8 に示す。Entry 1 の crude の NMR を見ると、複数のアミド NH シグナルが観察された(Figure III-8 (b))。そのため、まず GPC で精製を行った。GPC の精製は、ダイマーの場合と比較すると、生成物の分子量の差が大きいために容易であった。しかしながら、化合物を単離することはできなかったため、続くカラムクロマトグラフィーにより精製した。環状オリゴアミドは、反応物のアミノ酸より低極性であるため、大きな R_f 値にスポットが現れると考えられる。最も大きな R_f 値をもつスポットを単離し、質量分析を測定した結果、それは環状テトラマーであることが示唆された。その他の生成物は、質量分析より環状オリゴアミドではなく、直鎖オリゴアミドであると考えられた。Entry 1 で分子内環化反応が進行したことから、Entry 2 では分子内環

化反応を促進させるために、低濃度で縮合反応を行った。その結果、環状テトラマーの収率は 27%に向上した。

環状テトラマー**C4-DMB** の NMR スペクトルを見ると、3 本のアミド NH シグナルが観察され、高磁場シフトしていた(Figure III-8 (d))。このことより、水素結合が環化により弱められ、直鎖オリゴアミドのらせん性が崩壊していることが示唆された。

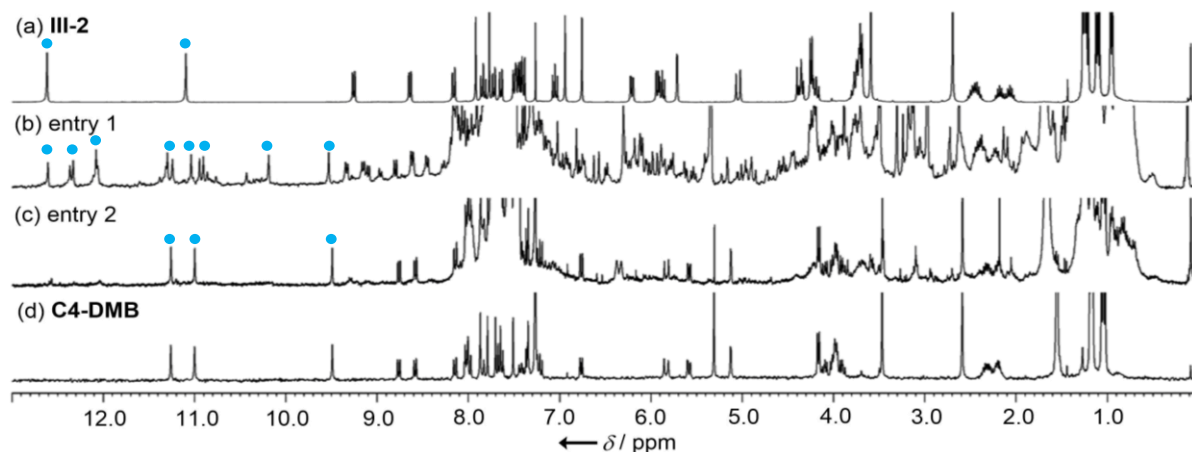
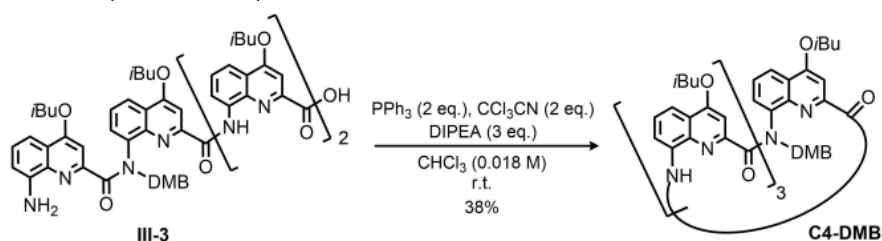


Figure III-8. NMR spectra after the cyclocondensation of precursor **III-2** in CDCl_3 .

テトラマー**III-3** の場合も同様に、0.018 M の低濃度で環化縮合を行うことにより、38%の収率で環化テトラマー**C4-DMB** を得た(Scheme III-8)。



Scheme III-8. Cyclocondensation of precursor **III-3**.

3.4.3 前駆体の立体構造解析に基づく環化縮合反応の考察

テトラマー**III-2**, **III-3** の分子内環化縮合が進行した原因を、鎖状前駆体の結晶構造を基に考察する。それぞれのテトラマーについて、Fmoc およびメチルエステル保護された前駆体 **III-25**, **III-28** の単結晶が得られた。**III-25** の結晶構造と結晶データを Figure III-9, Table III-4 に、**III-28** を Figure III-10, Table III-5 に示す。どちらの化合物においても、第三級アミド結合は *cis* 型で存在していたが、二面角は前駆体 **III-25** で 50.78° , 前駆体 **III-28** で 70.28° と大きく異なっていた。これは、**III-28** では DMB 基が C 端のキノリン環と π - π 相互作用($d = 3.46 \text{ \AA}$)を形成し、DMB 基を固定化していることが原因だと考えられる。

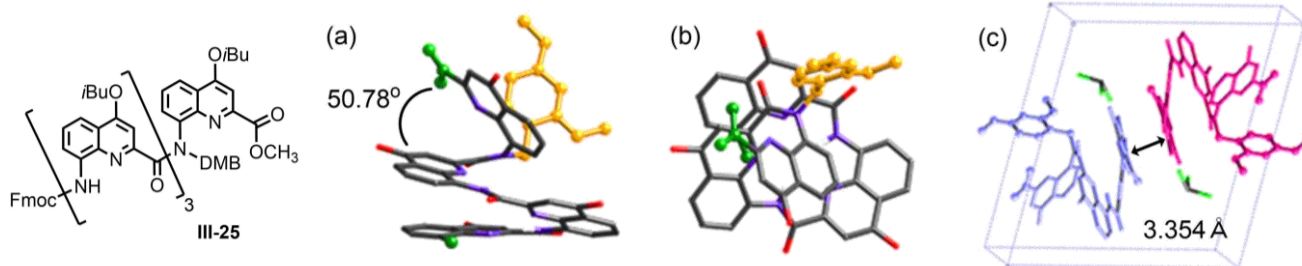


Figure III-9. Crystal structure of compound **III-25**. (a) Side view, (b) top view and (c) unit cell. Hydrogen atoms other than NH, ester and Fmoc groups, and isobutoxy side chains have been removed for clarity.

Table III-4. Crystal structural data of III-25 .			
Solvents	CHCl ₃ /CH ₃ OH	<i>a</i> (Å)	14.027(6)
Formula	C ₈₁ H ₈₀ N ₈ O ₁₃ · CHCl ₃	<i>b</i> (Å)	17.201(7)
Crystal system	Triclinic	<i>c</i> (Å)	18.706(7)
Space group	<i>P</i> -1	<i>α</i> (°)	102.307(7)
<i>Z</i>	2	<i>β</i> (°)	102.373(10)
<i>R</i> ₁ [<i>I</i> > 2σ(<i>I</i>)]	0.0497	<i>γ</i> (°)	107.917(10)
<i>wR</i> ₂ [<i>I</i> > 2σ(<i>I</i>)]	0.1350	<i>V</i> (Å ³)	4001(3)

また、前駆体 **III-28** については片方のエナンチオマーのみからなるキラル結晶が得られた(Figure III-10 (c))。

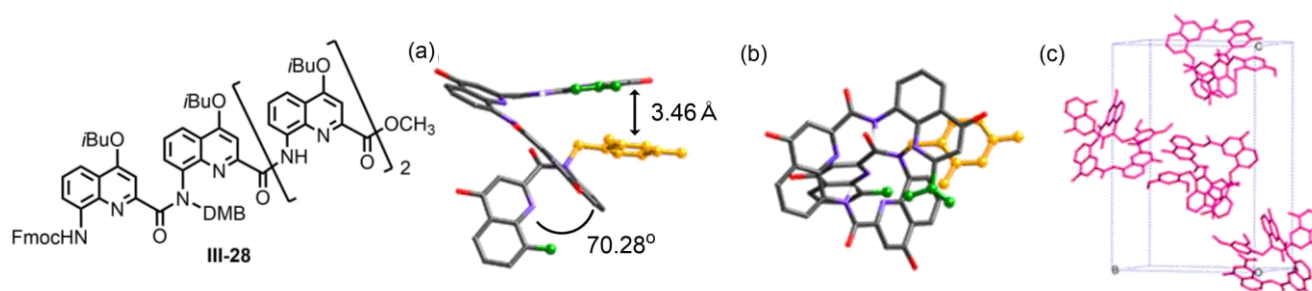


Figure III-10. Crystal structure of compound **III-28**. (a) Side view, (b) top view and (c) unit cell. Hydrogen atoms other than NH, ester and Fmoc groups, and isobutoxy side chains have been removed for clarity.

Table III-5. Crystal structural data of III-28 .			
Solvents	CHCl ₃ / <i>n</i> -hexane	<i>a</i> (Å)	13.6177(15)
Formula	C ₈₁ H ₈₀ N ₈ O ₁₃	<i>b</i> (Å)	18.7279(18)
Crystal system	Orthorhombic	<i>c</i> (Å)	27.868(3)
Space group	<i>P</i> 2 ₁ 2 ₁ 2 ₁	<i>α</i> (°)	90
<i>Z</i>	4	<i>β</i> (°)	90
<i>R</i> ₁ [<i>I</i> > 2σ(<i>I</i>)]	0.0335	<i>γ</i> (°)	90
<i>wR</i> ₂ [<i>I</i> > 2σ(<i>I</i>)]	0.0985	<i>V</i> (Å ³)	7106.6(12)

ここで、DMB 基をもたない第二級アミド結合のみからなるテトラマーの構造(Figure III-11)と比較すると、緑色のボールで示した両末端は、テトラマー**III-2**、**III-3** では同方向に位置しているのに対し、DMB 基をもたないテトラマーは離れて位置している。DMB 基を導入したことによりアミド結合は折れ曲がった *cis* 型になり、両末端の配向が一致することによって、分子内環化反応がより促進されたのではないかと考えられた。

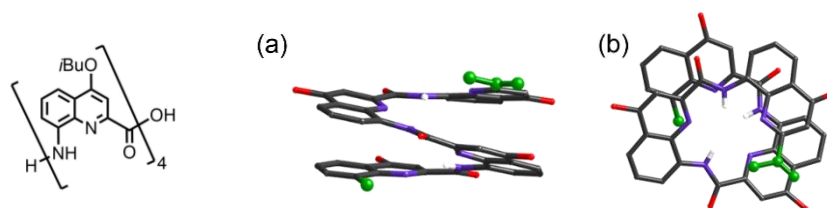
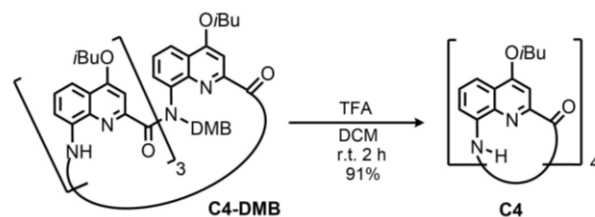


Figure III-11. A part of crystal structure of tetramer. (a) Side view, (b) top view and (c) unit cell.

3. 4. 4 環状テトラマーC4-DMB の *N*-アルキル基の除去



Scheme III-9. DMB removal of cyclic tetramer **C4-DMB**.

得られた環状テトラマー**C4-DMB**は、続いて TFA を用いて DCM 中、室温で 2 時間攪拌することで DMB 基を除去した(Scheme III-9)。反応後、NMR スペクトルは 1 本のアミド NH シグナルを与え、4 つのキノリン環は等価であった(Figure III-12 (b))。これより、DMB 除去後の環状テトラマーは対称性の高い構造をとっていることが示唆された。

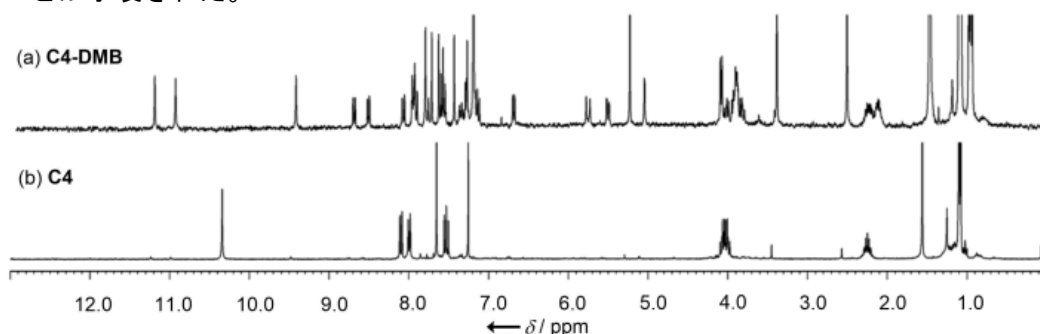


Figure III-12. ^1H NMR spectra of (a) **C4-DMB** and (b) **C4**.

3. 4. 5 環状テトラマーC4 の立体構造解析

環状テトラマー**C4-DMB**の単結晶は $\text{CHCl}_3/\text{CH}_3\text{OH}$ から得られた。結晶が小さかったため、SPring-8 での測定を試みたが、欠面性双晶のため解析が困難であった。環状テトラマー**C4**の単結晶も同様に $\text{CHCl}_3/\text{CH}_3\text{OH}$ から得られた。X 線結晶構造解析の結果を Table III-6 と Figure III-13 に示す。得られた結晶は、溶媒分子を含まず、溶媒分子である chlorobenzene を含んでいた既報の結晶¹¹²⁾の疑似結晶多形であった。4 つの全ての第二級アミド結合は trans 型で存在し、そのコンフォメーションは calix-4-arene の 1,3-alternate 型に類似していた。また、キノリン環の二面角は $50.50^\circ \sim 76.35^\circ$ であり、このことは共役が部分的に失われていることを示唆していた。パッキング構造について着目すると、1 分子のキャビティー内に別の分子のキノリン環が挿入され、 π - π 相互作用が 2 カ所で見られた。この相互作用様式が伸長することにより、全体では Figure III-13 (d)に示すようなロゼッタ型のパッキング構造をとっていた。

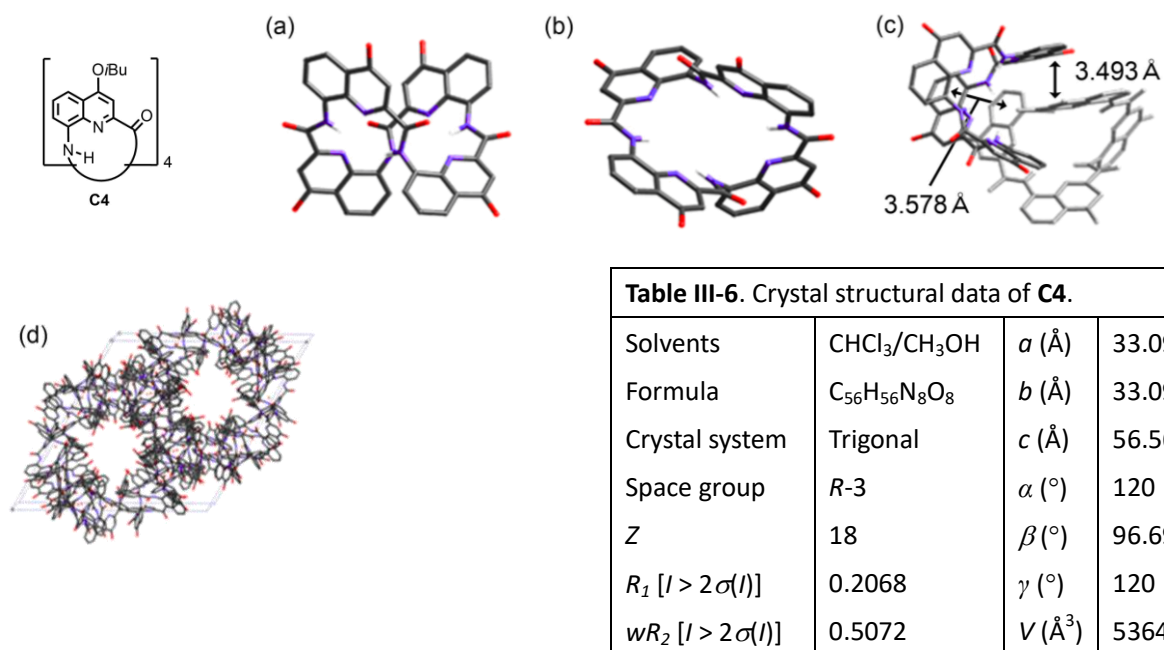


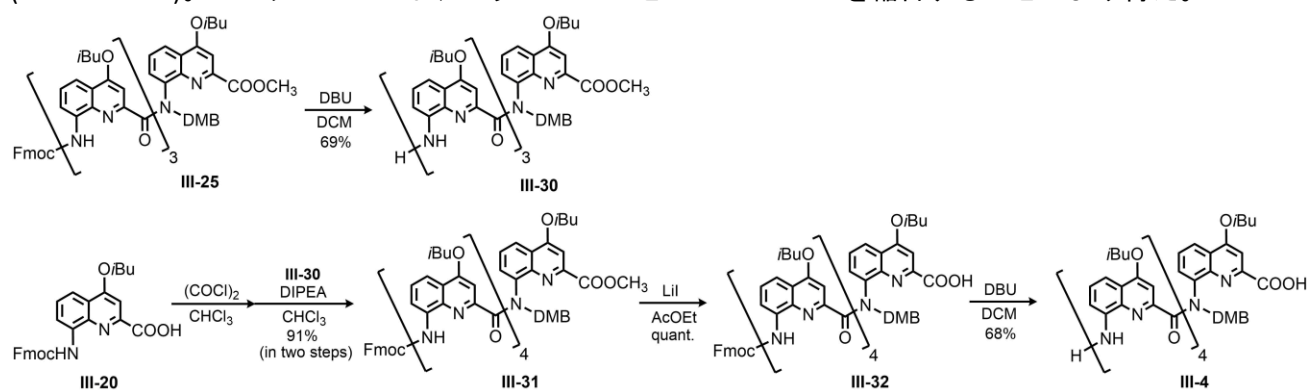
Figure III-13. Crystal structure of compound **C4**. (a) Side view, (b) top view, (c) packing structure between two molecules and (d) unit cell. Hydrogen atoms other than NH and isobutoxy side chains have been removed for clarity.

3.5. キノリンペンタマーの環化縮合¹²¹⁾

テトラマーの環化縮合が分子内で進行した結果を踏まえ、分子内環化により新規環化体である環状ペンタマーを得ることを目的として、キノリンペンタマーの環化を検討した。

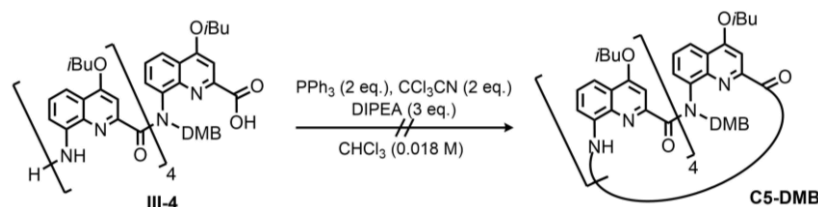
3.5.1. キノリンペンタマーIII-4の合成と環化縮合反応

まず、在庫から数ステップで容易に合成できる、C 端に 1 つ DMB 基をもつペンタマーIII-4 を合成した (Scheme III-10)。ペンタマーIII-4 はテトラマーIII-30 とモノマーIII-20 を縮合することにより得た。



Scheme III-10. Synthesis of compound III-4.

続いて、ペンタマーIII-4の環化縮合反応を検討した(Scheme III-11)。



Scheme III-11. Cyclocondensation of precursor III-4.

Table III-7. Reaction condition of pentamide III-4.

Entry	III-4	Temp.	Time	Product
1	24 mg	r. t.	22 h	16 mg
2	22 mg	50	44 h	18 mg

0.018 M の濃度条件下、Table III-7 に示すように温度、反応時間を変えて 2 回反応を行ったが、質量分析の結果より環状ペンタマーC5-DMB は得られなかったことが確認された。反応後の NMR スペクトルを見ても、分子内環化が進行したテトラマーの場合には、環化によるらせん性の崩壊に伴い、第二級アミド結合の水素結合が切断されることにより、アミド NH シグナルの高磁場シフトが観察されたが、前駆体 III-4 の反応後のシグナルの変化はほとんど見られなかった(Figure III-14)。これら、MS スペクトルの結果と化学シフトの変化より、環化反応は進行しておらず、PPh₃ が III-4 のカルボキシ基に付加した段階で止まっている可能性が考えられた(Figure III-15)。

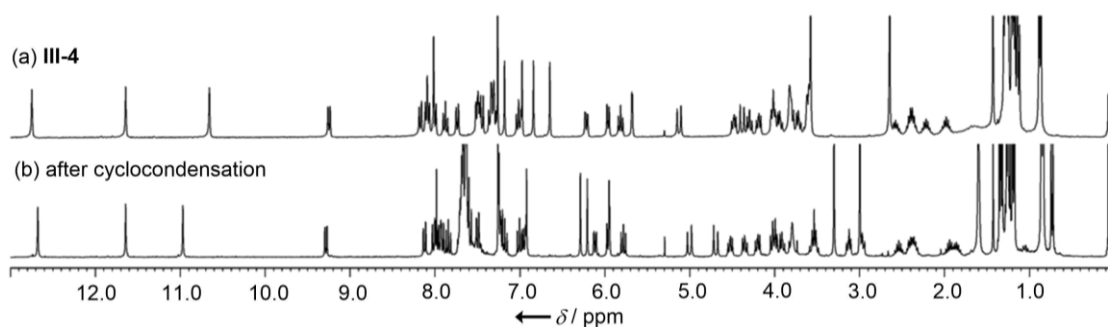


Figure III-14. ^1H NMR spectra of (a) III-4 and (b) after the cyclocondensation in CDCl_3 .

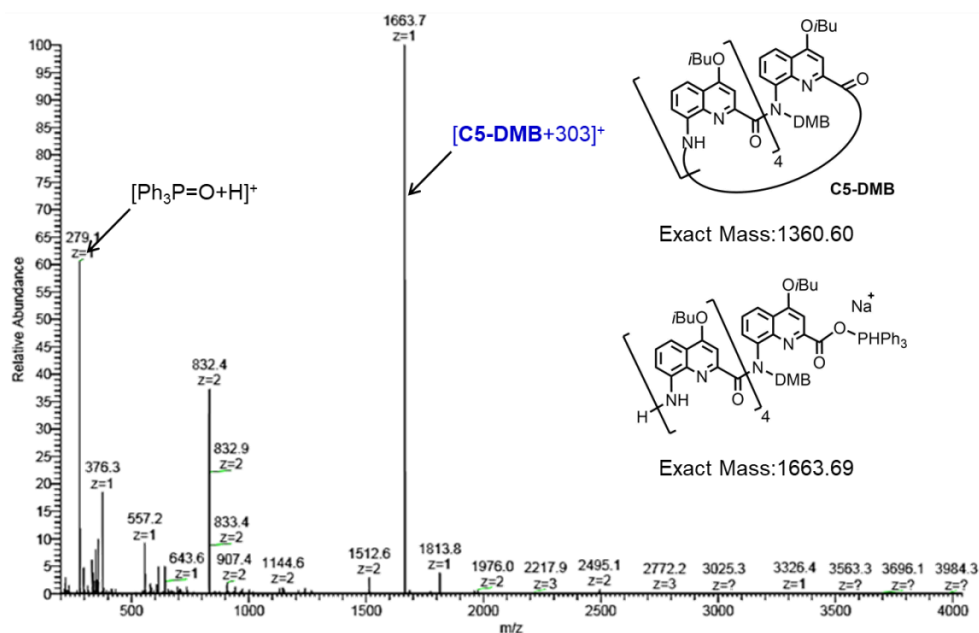


Figure III-15. Mass spectrum after the cyclocondensation of precursor III-4.

試薬を加える順番に問題があるのではないかと考え、これまで Figure III-16 Method 1 のようにアミノ酸と PPh_3 をクロロホルム中で攪拌したところに、 CCl_3CN , DIPEA を加えていたが、Method 2 のように PPh_3 と CCl_3CN を攪拌したところに、DIPEA とアミノ酸を最後に加えるという方法も試みた。しかし今度は反応が進まないという結果になった(Figure III-16)。

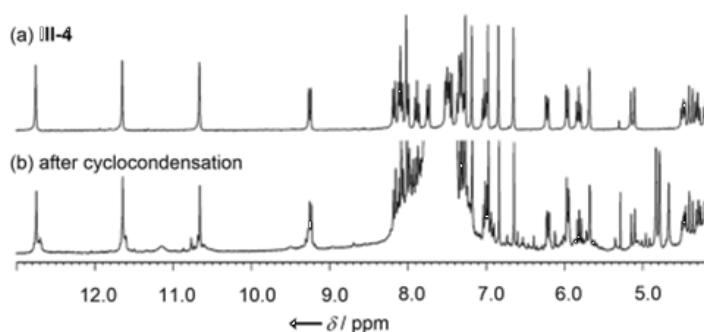
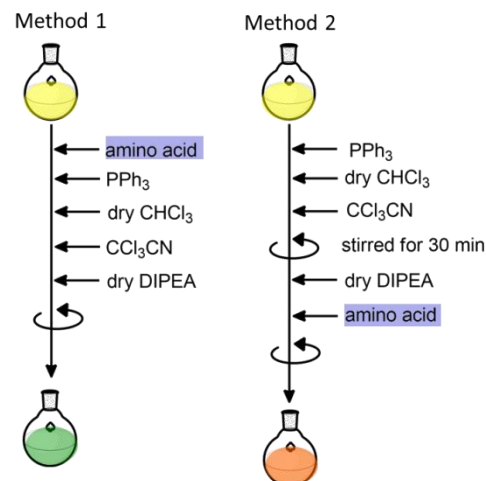
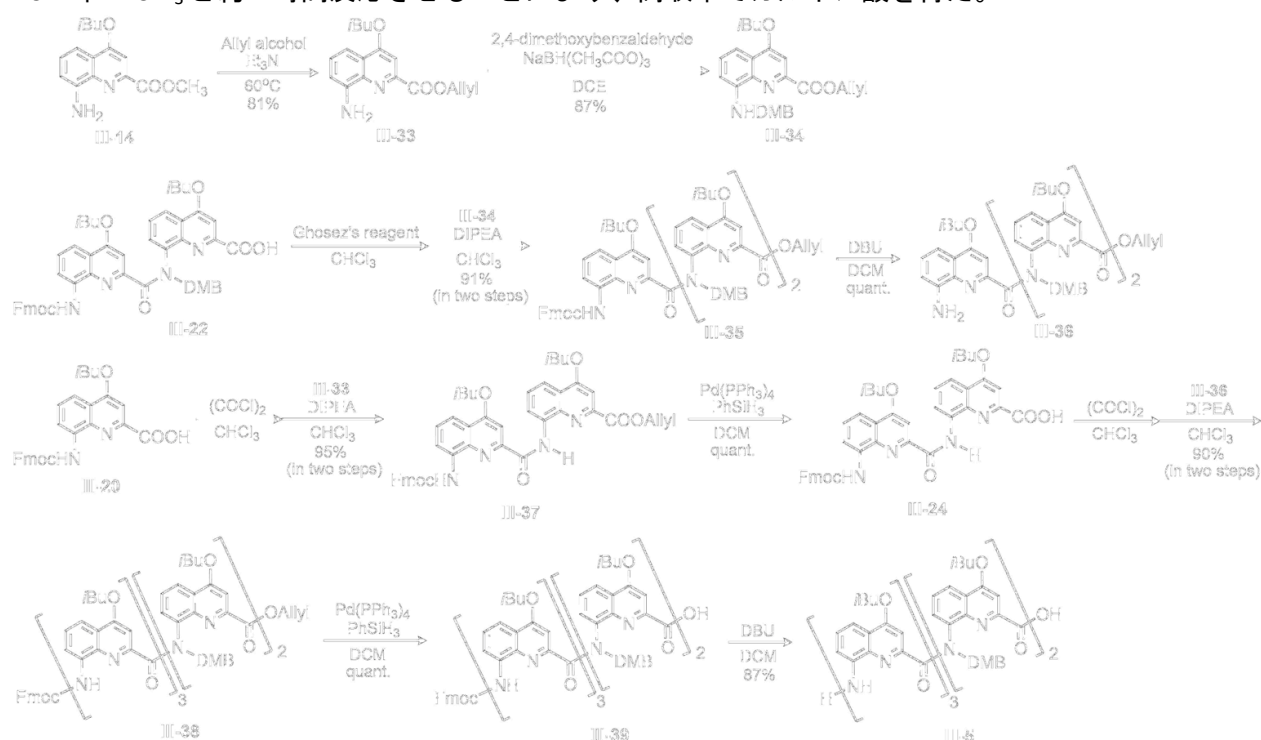


Figure III-16. ^1H NMR spectra in CDCl_3 in method 2.



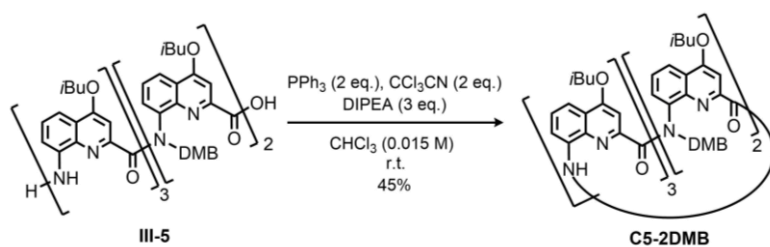
3.5.2. キノリンペンタマーIII-5の合成と環化縮合反応

C 端に 1 つ DMB 基をもつペンタマーIII-4 では、環状化合物を得ることができなかったため、次に C 端の柔軟性を向上させ、両末端の官能基の配向を揃えるために、DMB 基を連続して 2 つ導入したペンタマーIII-5 を合成した(Scheme III-12)。ペンタマーIII-5 は、トリマーIII-36 とダイマーIII-24 の縮合により得た。これまでの合成においては、カルボン酸はメチルエステルにより保護していた。しかし、LiI による脱保護の際、アルキル性条件下 80°C で反応させているためか、副生成物として Fmoc 基が外れてしまうことがあった。また、反応時間についても、第三級アミド結合をもつオリゴアミドは、1 晩で反応が完結するのにに対し、第二級アミド結合のみからなるオリゴアミドは、最長 3 日間と長いということもあり、より容易に脱保護を行えるアリルエステル保護に変更した。メチルエステル体 III-14 に対し、allyl alcohol, Et₃N を 60°C で 5 日間反応させることにより、収率 81% でアリルエステル体 III-33 へと変換した。続く、DMB 基の導入、縮合反応は以前と同様に行い、アリル基の脱保護(III-37→III-24)は、Ph(PPh₃)₄ を触媒に用いて、DCM 中 PhSiH₃ と約 1 時間反応させることにより、高収率でカルボン酸を得た。



Scheme III-12. Synthesis of compound III-5.

次に、ペンタマーIII-5の環化縮合の結果を以下に説明する。0.015 M で同様の縮合条件により反応を行ったところ、環状ペンタマーC5-2DMB が 45% という比較的高収率で得られた(Scheme III-13)。他の生成物について、NMR, MS スペクトルによる同定を試みたが、より大きな環状化合物は得られておらず、直鎖 10 量体などが得られていると考えられた。



Scheme III-13. Cyclocondensation of precursor III-5.

3.5.3. 前駆体の立体構造解析に基づく環化縮合反応の考察

ペンタマーIII-4, III-5 で環化縮合反応の結果が異なった原因を、それぞれのオリゴアミドの立体構造を解析することで考察した。まず溶液中の挙動について調べるため、それぞれの ^1H NMR スペクトルを CDCl_3 中、室温下で測定した(Figure III-17)。

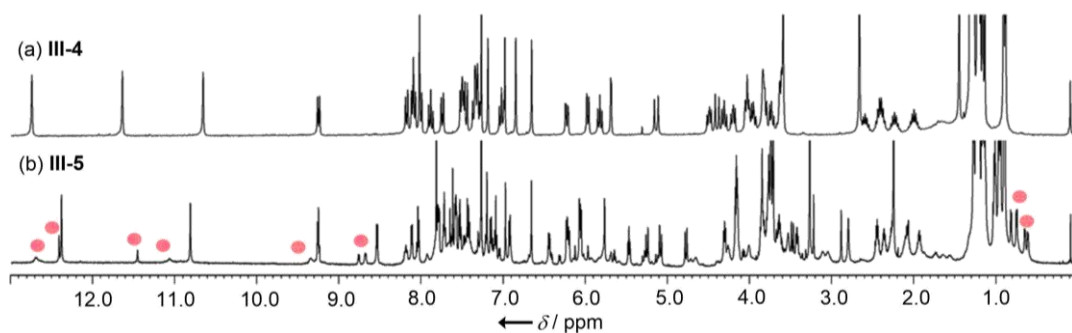


Figure III-17. ^1H NMR spectra of (a) precursor III-4 and (b) III-5 in CDCl_3 at room temperature.

DMB 基を 1 つもつペンタマーIII-4 は、3 つの第二級アミド結合をもち、3 本のシャープなアミド NH シグナルを示す。その他のシグナルについても 1 セットのシグナルを与えることより、ペンタマーIII-4 は溶液中 1 種類のコンフォメーションで存在することが示唆された。

一方、DMB 基を 2 つもつペンタマーIII-5 は、2 つの第二級アミド結合をもつが、アミド NH シグナルはメジャーな 2 本以外に、マイナーシグナルも複数確認された。このことより III-5 は 2 つの第三級アミド結合をもつため、構造の柔軟性が大きく、溶液中では複数のコンフォメーションをとることが示唆された。

その挙動をより詳細に調べるため、ペンタマーIII-5 について温度可変 NMR 測定を行った(Figure III-18)。

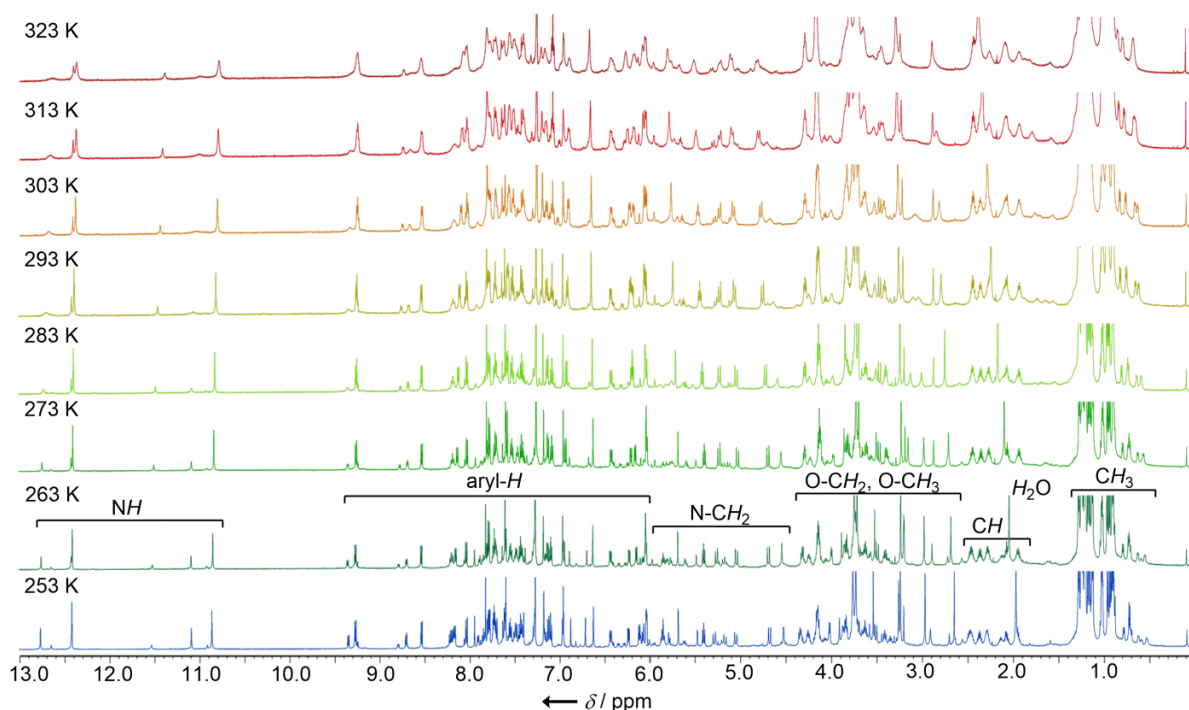


Figure III-18. Variable temperature (323 to 253 K) ^1H NMR (600 MHz) spectra of **III-5** (2.6 mM) in CDCl_3 .

253 K において主に 4 種類のコンフォーマーが 10 : 3 : 20 : 4 の比で観察され、323 K まで昇温しても融合することはなかった。このことから、コンフォーマー間の相互変換は非常に遅いことが示された。

また、**III-5** については ^1H - ^1H ROESY スペクトルを CDCl_3 中、最もシャープなシグナルが得られた 263 K で測定した(Figure III-19)。

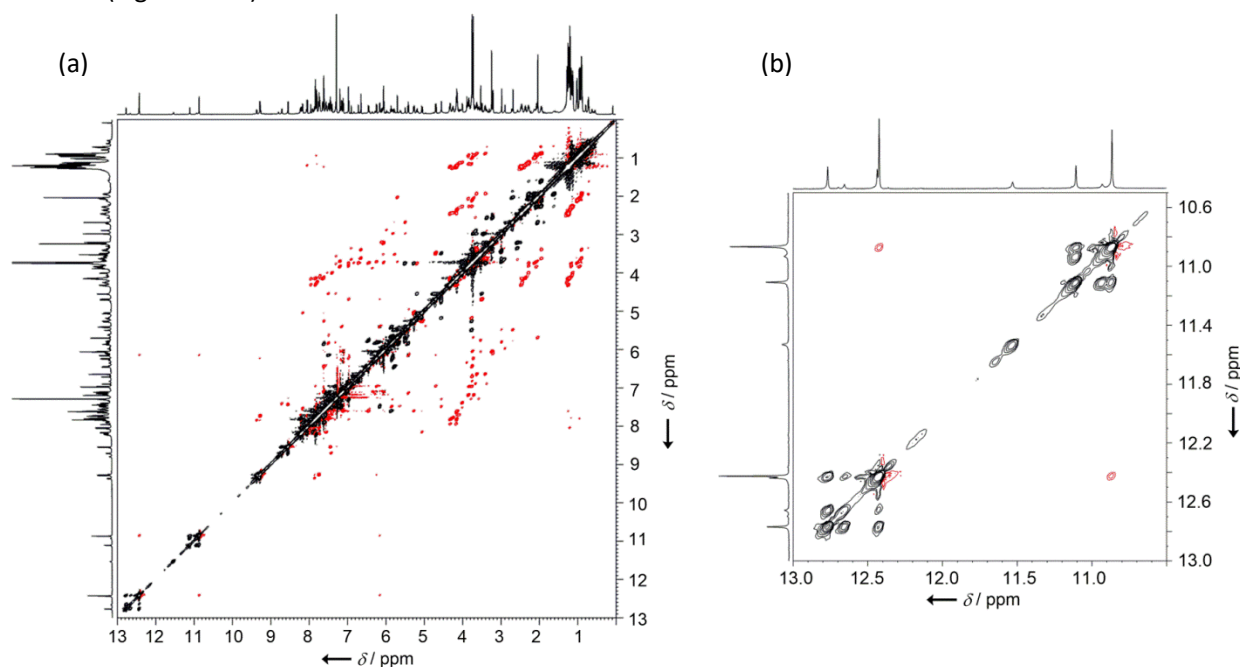


Figure III-19. ^1H - ^1H ROESY NMR (600 MHz) spectra of **III-5** (10.4 mM) at 263 K in CDCl_3 (mixing time: 0.3 s). The diagonal and chemical exchange signals are plotted in positive (black cross peaks) and the NOE signals are plotted in negative (red cross peaks). Top: overall region (13 - 0 ppm). Bottom: amide region (13 - 10.5 ppm).

Figure III-19 (b)のアミド NH 領域の拡大図を見ると、全てのアミド NH シグナル間で黒色のクロスピークが観察されることから、4 種類のコンフォーマー間では遅いながらも化学交換が起きていることが示唆された。

また、どちらのペンタマーについても、その前駆体 **III-31** と **III-38** の単結晶を得ることができた。**III-31** の結晶構造とデータを Figure III-20, Table III-8 に、**III-38** を Figure III-21, Table III-9 に示す。

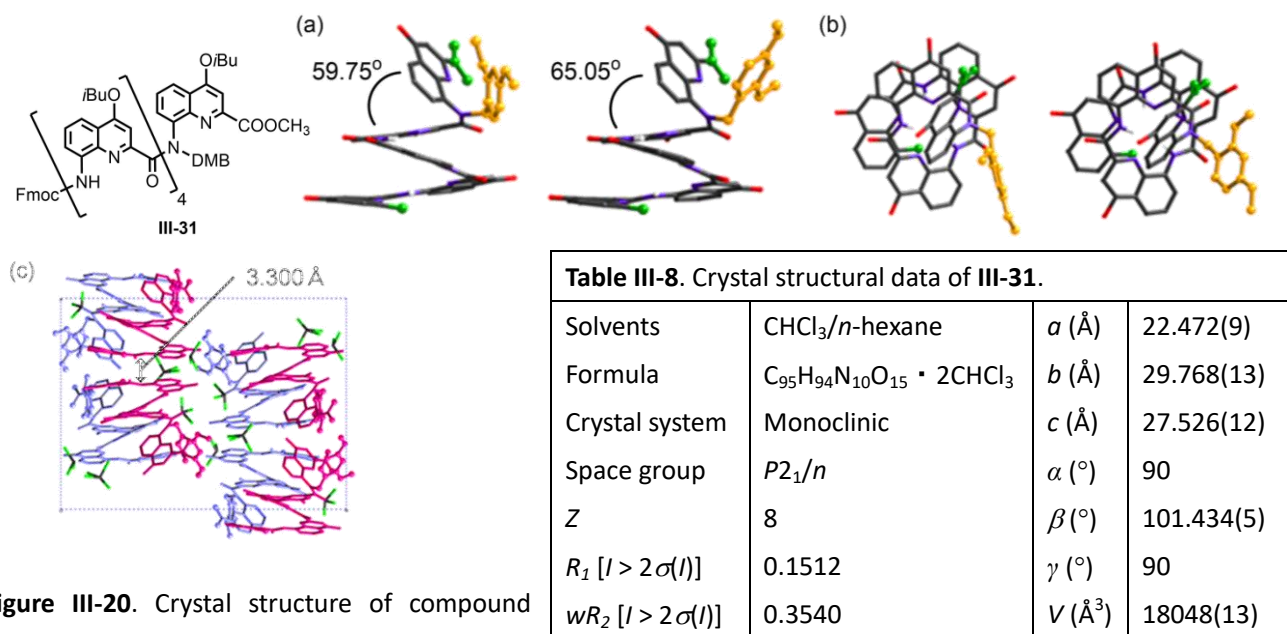


Figure III-20. Crystal structure of compound **III-31**. (a) Side view, (b) top view, (c) unit cell.

There are two independent molecules in asymmetric unit. Hydrogen atoms other than NH, ester and Fmoc groups, and isobutoxy side chains have been removed for clarity.

III-31 の結晶は、二分子独立であり、非対称単位に DMB 基の向きが異なる 2 種類のコンフォーマーが存在した。第三級アミド結合は *trans* 型をとり、二面角はそれぞれ 59.75°, 65.05°であった。環化反応に重要であると考えられる末端の配向については、離れて位置していた。また、独立な 2 分子同士が head-to-head 型で π - π 相互作用をし、カラムナー構造を形成していた。

一方、連続する 2 つの DMB 基を導入した前駆体 **III-38** についても、アリル基のコンフォメーションが異なる二分子独立結晶であった。*cis* 型をとる第三級アミド結合は、C 末端側が 82.74°, 83.15°、続いて 63.21°, 63.34°であった。結果として、C 末端側の 2 つのキノリン環はらせん軸にほぼ平行になっており、両末端は互いに接近してはいないが、同じ方向に面していた。パッキング構造に着目すると、異なるエナンチオマーである独立な 2 分子のらせん側面には π - π 相互作用が見られ(*a* 軸方向)、同一のエナンチオマー同士にも head-to-head 型の π - π 相互作用が見られた(*c* 軸方向)。

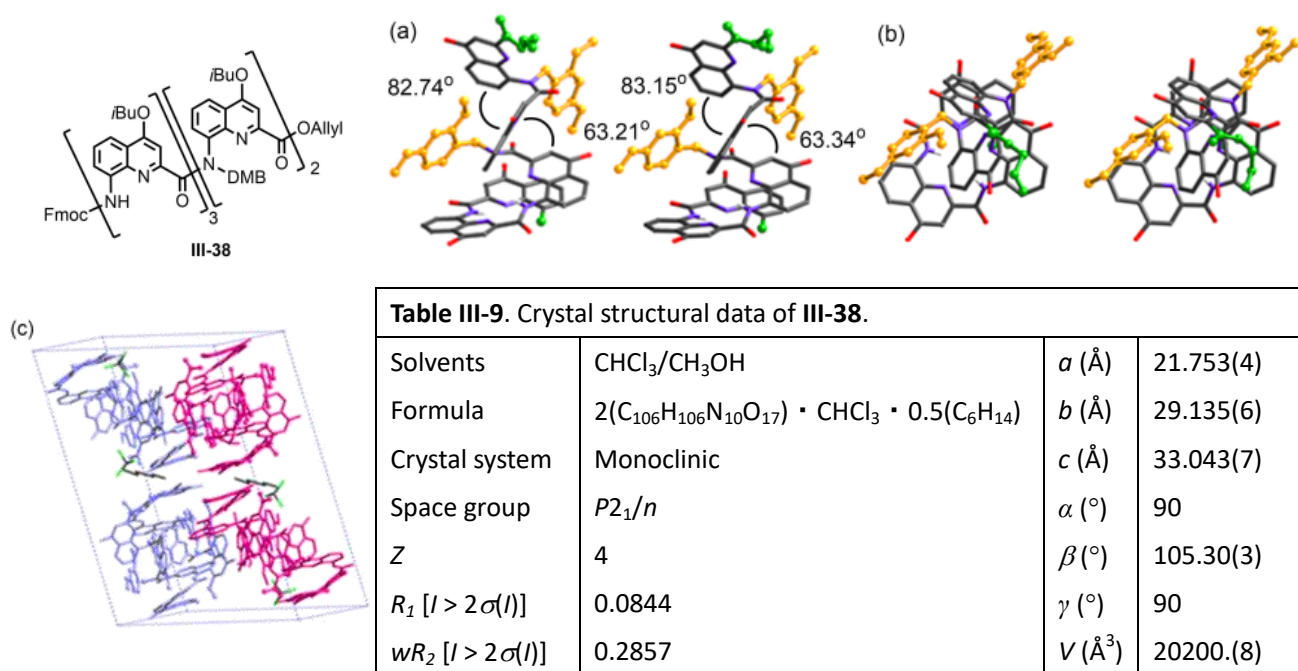
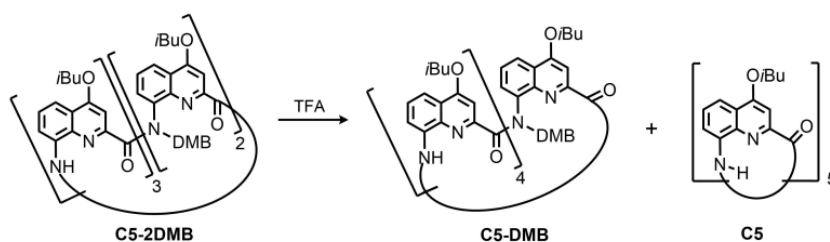


Figure III-21. Crystal structure of compound **III-38**. (a) Side view, (b) top view, (c) unit cell. There are two independent molecules in asymmetric unit. Hydrogen atoms other than NH, ester and Fmoc groups, and isobutoxy side chains have been removed for clarity.

以上よりペンタマー**III-4**は溶液中、1種類のコンフォメーションしかとらず、構造の柔軟性が低いこと、および結晶構造から明らかになったように末端の配向が異なっていることが、環化反応が進行しなかった原因ではないかと示唆された。

3.5.4. 環状ペンタマー**C5-2DMB**の*N*-アルキル基の除去



Scheme III-14. Removal of DMB groups of **C5-2DMB**.

Table III-10. Reaction condition of tetramide **III-4**.

Entry	Solvent	Temp.	Time	C5-DMB	C5
1	DCM	r. t.	30 h	42%	31%
2	neat	60	2 h	0%	quant.

得られた環状ペンタマー**C5-2DMB**に対し、まず TFA を用いて DCM 中室温で反応を行った(Scheme III-14, Table III-10 Entry 1)。環状テトラマー**C4-DMB**の場合には、2 時間後に反応が完結していたのに対し、環状ペンタマー**C5-2DMB**は 2 時間後も原料が残っていた(Figure III-22 (b))。そのため、反応系中の NMR スペク

トルを測定しながら反応を追跡した。9 時間後には、原料はほとんど消失していたが、アミド NH と思われるシグナルが 4 本観察された(Figure III-22 (c))。30 時間後、スペクトルにほとんど変化が見られなかったが、原料が完全に消費されていたので、反応を終了した(Figure III-22 (d))。単離後、MS スペクトルを測定することで、主生成物は DMB 基が 1 つ外れた **C5-DMB** であることが明らかとなった。また、DMB 基が 2 つ外れた目的物 **C5** も 31%の収率で得られていた。

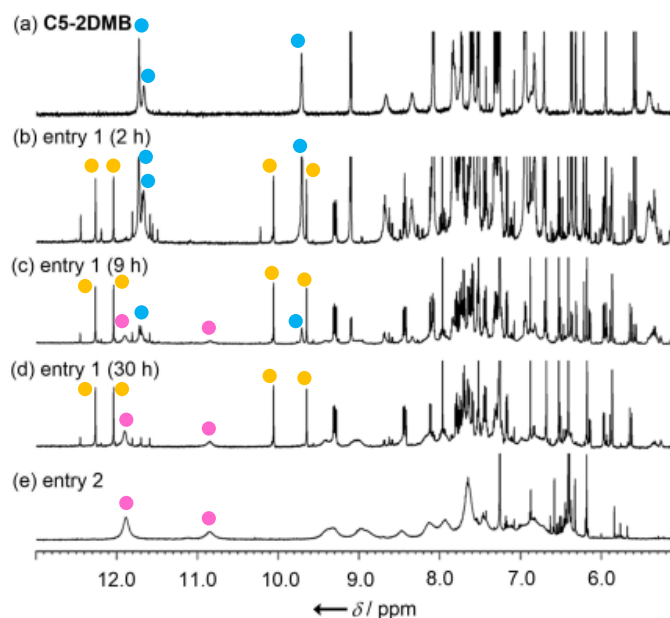


Figure III-22. ^1H NMR spectra in CDCl_3 of (a) **C5-2DMB**, (b) reaction mixture of entry 1 after 2 h, (c) 9 h, (d) 30 h and (e) entry 2. Amide NH signals of **C5-2DMB**, **C5-DMB** and **C5** are marked with blue, orange and pink, respectively.

以上の結果より環状ペンタマーでは DMB 基が外れにくいことが分かったため、entry 2 では neat で 60°C の熱をかけて反応を行った。その結果、2 時間後には反応が終了し、目的物 **C5** を定量的に得ることができた。

3.5.5 環状ペンタマー**C5-2DMB**, **C5** の立体構造解析

まず得られた環状ペンタマー**C5-2DMB**, **C5** の結晶中の構造について考察する。それぞれの単結晶は $\text{CHCl}_3/n\text{-hexane}$ or CH_3OH から得られた。**C5-2DMB** の結晶構造、結晶データを Figure III-23, Table III-11 に、**C5** は Figure III-24, Table III-12 に示した。環状ペンタマー**C5-2DMB** は、環状テトラマー**C4** の結晶構造に類似した Folding 構造をとっていた。2 つの第三級アミド結合はいずれも cis 型をとっており、またその二面角は、 62.06 , 62.79 であった。DMB 基のうち 1 つは、キノリン環と $\pi\text{-}\pi$ 相互作用を形成しており、第三級アミド結合のカルボニル酸素と、第二級アミド結合の NH の間に水素結合が見られた。これらの分子内相互作用により **C5-2DMB** の Folding 構造が安定化されていると考えられる。また、前項 3.5.4 で説明したように、環状ペンタマーの DMB 基の除去は室温ではなかなか進行せず、1 つだけ除去された化合物 **C5-DMB** がメジャーで得られたが、これも DMB 基が $\pi\text{-}\pi$ 相互作用により、環の内側に位置しているため、除去が困難であったのだと考えられた。

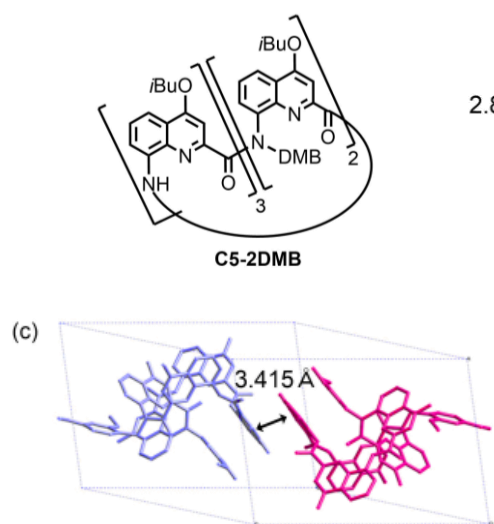


Figure III-23. Crystal structure of compound **III-38**. (a) Side view, (b) top view and (c) unit cell.

Hydrogen atoms other than NH and isobutoxy side chains have been removed for clarity.

Table III-11. Crystal structural data of C5-2DMB .			
Solvents	CHCl ₃ / <i>n</i> -hexane	<i>a</i> (Å)	13.2665(15)
Formula	C ₈₈ H ₃₀ N ₁₀ O ₁₄ · 3CHCl ₃	<i>b</i> (Å)	19.254(2)
Crystal system	Triclinic	<i>c</i> (Å)	20.173(2)
Space group	<i>P</i> -1	α (°)	67.8772(18)
<i>Z</i>	2	β (°)	86.1256(18)
<i>R</i> ₁ [<i>I</i> > 2 σ (<i>I</i>)]	0.0735	γ (°)	70.748(2)
<i>wR</i> ₂ [<i>I</i> > 2 σ (<i>I</i>)]	0.1766	<i>V</i> (Å ³)	4497.1(9)

次に、DMB 基除去後の環状ペントマー**C5**の結晶構造について説明する。**C5**は結晶中、8の字型構造をとっており、同じ巻き方向の2つの短いらせん部分を組み合わせた平面に近い構造であった。2つのらせん部分をつなぐ連結部には、2つの局所的ならせん性の崩壊が見られた。1つは、Figure III-24 に緑色の球で示した trans 型第二級アミド結合である。キノリンオリゴアミドの第二級アミド結合は trans 型をとり、3.1 節で述べたようにキノリン窒素とアミド NH で水素結合を形成する Q-(anti)-NHCO-(anti)Q 配座が最も安定である。しかし **C5** 中では、カルボニル酸素側のキノリン環が 180° 反転し、Q-(anti)-NHCO-(syn)Q 配座をとっていた。また、もう1つはピンク色で示した cis 型第二級アミド結合である。第二級アミド結合はほとんどの場合、trans 型で存在するが、唯一 1 か所だけが cis 型構造をとっていた。分子内相互作用としては、キノリン環同士の間で π - π 相互作用が観察された。

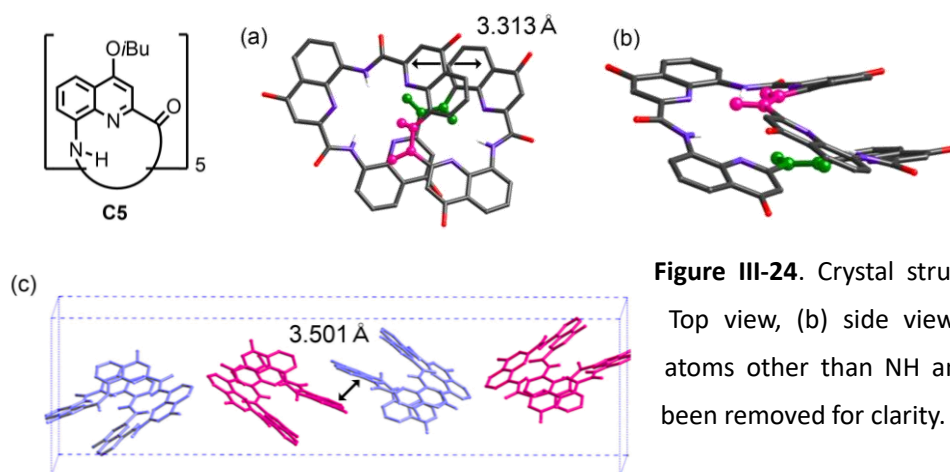


Figure III-24. Crystal structure of compound **III-38**. (a) Top view, (b) side view and (c) unit cell. Hydrogen atoms other than NH and isobutoxy side chains have been removed for clarity.

Table III-12. Crystal structural data of C5 .			
Solvents	CHCl ₃ /CH ₃ OH	<i>a</i> (Å)	14.5024(8)
Formula	C ₇₀ H ₇₀ N ₁₀ O ₁₀ · 0.5(CHCl ₃)	<i>b</i> (Å)	52.491(3)
Crystal system	Monoclinic	<i>c</i> (Å)	8.9069(5)
Space group	<i>P</i> 2 ₁ / <i>c</i>	<i>α</i> (°)	90
<i>Z</i>	4	<i>β</i> (°)	102.2195(12)
<i>R</i> ₁ [<i>I</i> > 2σ(<i>I</i>)]	0.0717	<i>γ</i> (°)	90
<i>wR</i> ₂ [<i>I</i> > 2σ(<i>I</i>)]	0.1743	<i>V</i> (Å ³)	6626.7(6)

次に、得られた環状ペンタマーの溶液中のコンフォメーションについて考察する。**C5-DMB**, **C5** の CDCl₃ 中の ¹H NMR スペクトルを前駆体 **III-5** と比較して Figure III-25 に示した。

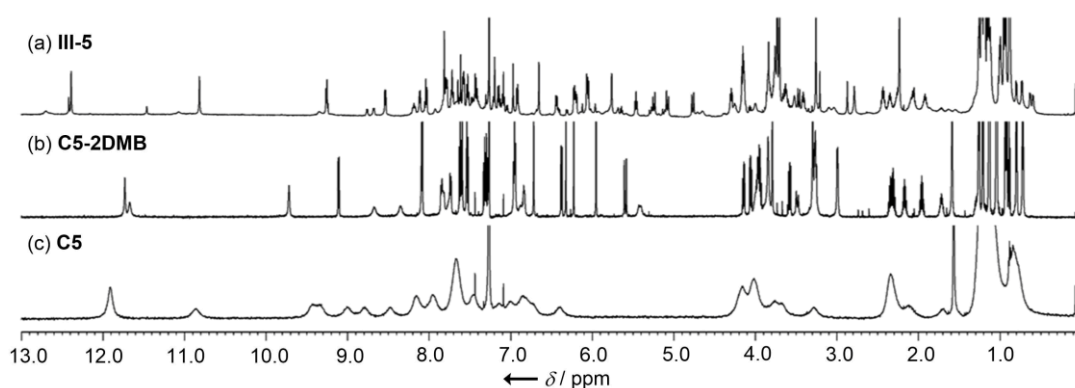


Figure III-25. ¹H NMR spectra of (a) **III-5**, (b) **C5-2DMB** and (c) **C5** in CDCl₃ at 293 K.

環状ペンタマー**C5-2DMB**のアミド NH シグナルは、前駆体 **III-5** と比較して高磁場シフトしていたことから、環化により水素結合が弱められていることが示唆された。一方、環状ペンタマー**C5** のスペクトルは室温では激しくブロードしていた。そのため、CDCl₃ 中および DMSO-*d*₆ 中で温度可変 NMR スペクトル測定を行った(Figure III-26, 27)。

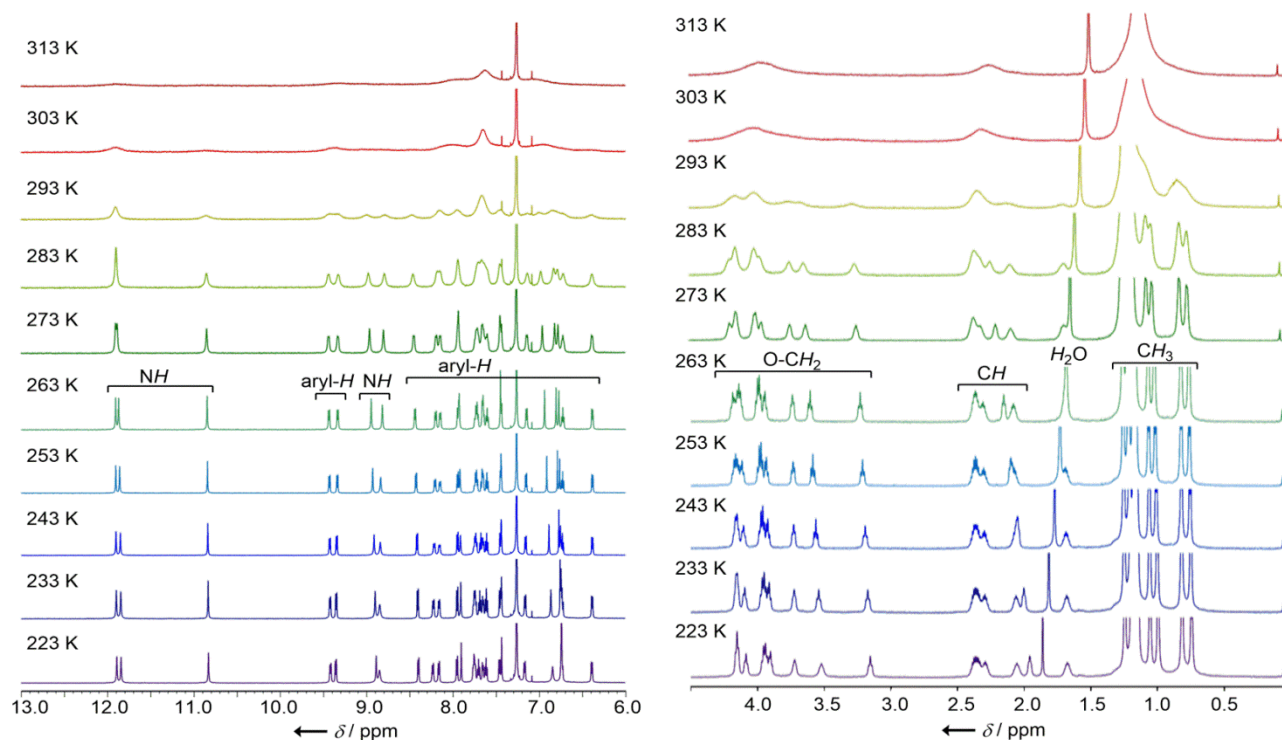


Figure III-26. Variable temperature (313 to 223 K) ^1H NMR (600 MHz) spectra of **C5** (3.3 mM) in CDCl_3 . Left: aryl and amide resonances. Right: aliphatic region.

温度を下げるに従い、シグナルはシャープになり、263 Kにおいて最もシャープなシグナルを与えた。そのスペクトルを見ると、5つのキノリン環は全て非等価に現われており、シグナルは広範囲に渡って観察された。例えば、2つのアミド NH は、水素結合の消失により 8.95 および 8.82 ppm の高磁場に見られ、1つは 10.85 ppm、残り2つは 11.91 および 11.87 ppm の低磁場側で観察された。同様に、キノリン6位のプロトン(H6)シグナルのうち、4つは 7.6 ppm 付近に集まり、6.72 ppm に1つ存在する。これらはそれぞれ、環の外周に位置する4つの H6 プロトン、および中央で芳香族スタッキングに関与する H6 プロトンに割り当てられた。一方、H3 プロトンのシグナルは 1ppm 以上に及んでおり、分子内芳香族スタッキングに起因する環電流効果の影響を受け、うち3つのプロトンは 6.94, 6.80 および 6.77 ppm に高磁場シフトしていた。

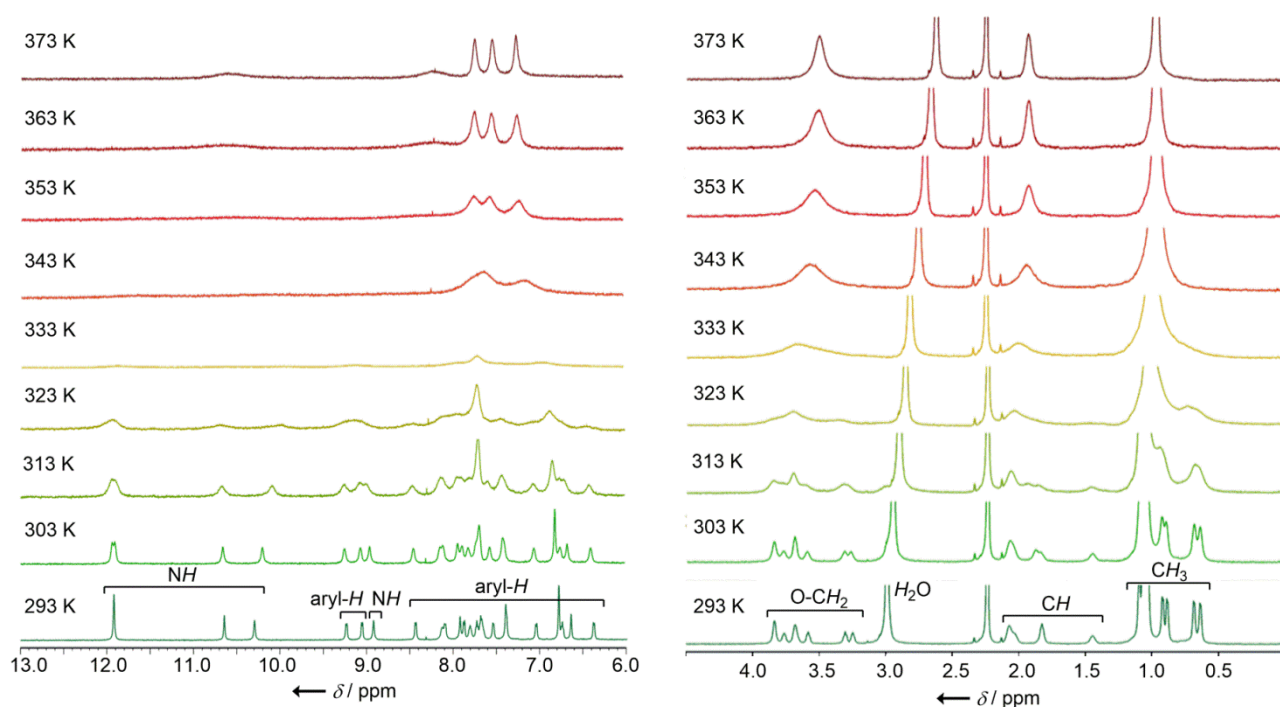


Figure III-27. Variable temperature (313 to 223 K) ^1H NMR (600 MHz) spectra of **C5** (3.3 mM) in CDCl_3 . Left: aryl and amide resonances. Right: aliphatic region.

温度を 313 K まで昇温させると、シグナルがブロード化したことから、何らかの交換が起きていることが示唆された。DMSO- d_6 中では、333 K において融合が起こり、373 K において、全ての環が平均化されて等価になったシンプルでシャープなシグナルが得られた。これより、環状ペンタマー**C5** のらせん性の崩壊は環に沿って循環し、ゆえに溶液中では可動的な挙動を示すことが実証された。また、ジアステレオトピックな側鎖の CH_2 プロトンの非等価なシグナルが高温で融合したことから、右巻き(*P*)と左巻き(*M*)の平衡にあることが示唆された。

環状ペンタマー**C5** のように可動性を示す大環状分子には、他に Toyota らの環状アントラセンジアセチレンなどが知られている¹²²⁾(Figure III-28)。また 8 の字型構造をとる分子には、Osuka らの拡張型ポルフィリンなどがある¹²³⁾(Figure III-29)。これらの骨格は、芳香族環状オリゴアミドとはかけ離れており、3.1 節で述べたように、ほとんどの芳香族環状オリゴアミドは安定化された平面構造を形成する。8 の字型という立体的な構造をもち、溶液中では動的挙動を示す芳香族環状オリゴアミドは、本環状キノリンオリゴアミドが初めてである。

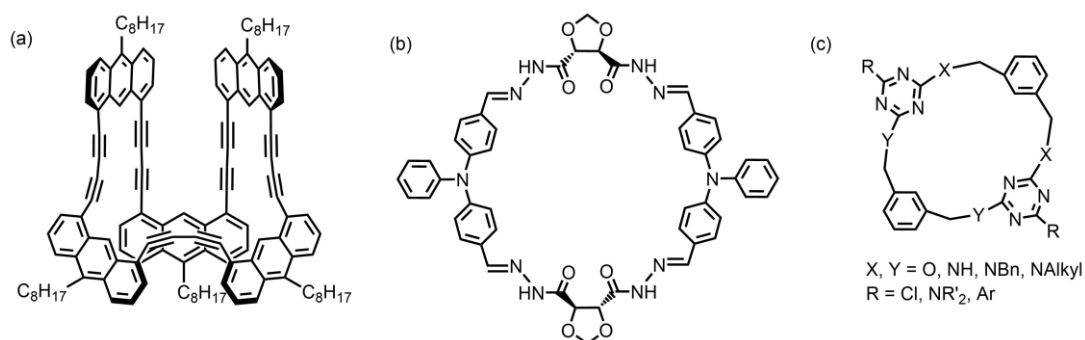


Figure III-28. A few examples of fluxional molecules.

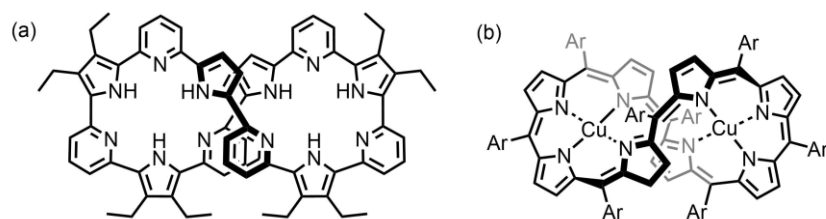


Figure III-29. Example of eight-shaped molecules.

3.5.6 環状ペンタマーC5のMDシミュレーション

共同研究者のサイエンス大学 Vojislava Pophristic 教授、Zhiwei Liu 博士により、MD シミュレーションを行っていただいた。シミュレーションには、ねじれ角を改善した general AMBER force field (GAFF)を用いた。50 Å³の基本セル内に、1200 個の CHCl₃ 分子に溶媒和された環状ペンタマーC5を設定した。まず、等温定圧アンサンブル(300 K, 1 atm)において 500 ps の平衡化を行い、その後、シミュレーティドアニーリング、メタダイナミクスシミュレーションを行った。シミュレーティドアニーリングは、800 K への昇温と 300 K への降温を複数サイクル行った。平衡化とアニーリングは AMBER 16 を用いて行い、メタダイナミクスシミュレーションは、NAMD を用いた。cis 型アミドが 5 つのキノリン環のうち、どの 2 位に結合しているか、らせんの巻き方向が右巻き(P)、左巻き(M)かによって 10 個の縮重したコンフォメーションが考えられる。シミュレーションの結果、結晶構造と同様のコンフォメーションがエネルギー最小構造であることが確認された。またより高いエネルギーをもつコンフォメーションとして、Figure III-30 のような、緑色で示した trans 型アミド結合が結晶構造とは 180° 反転し、Q(syn)-NHCO-(anti)Q 配座になった構造も中間体構造として存在することが明らかとなった。以上より、計算からも結晶構造が最安定であることが支持され、温度可変測定の結果も併せて考えると、溶液中でも結晶構造と同じ 8 の字型コンフォメーションをとっていることが示唆された。

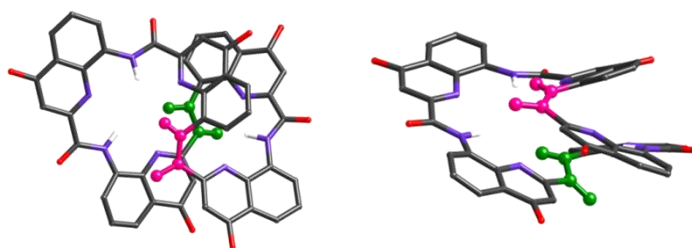


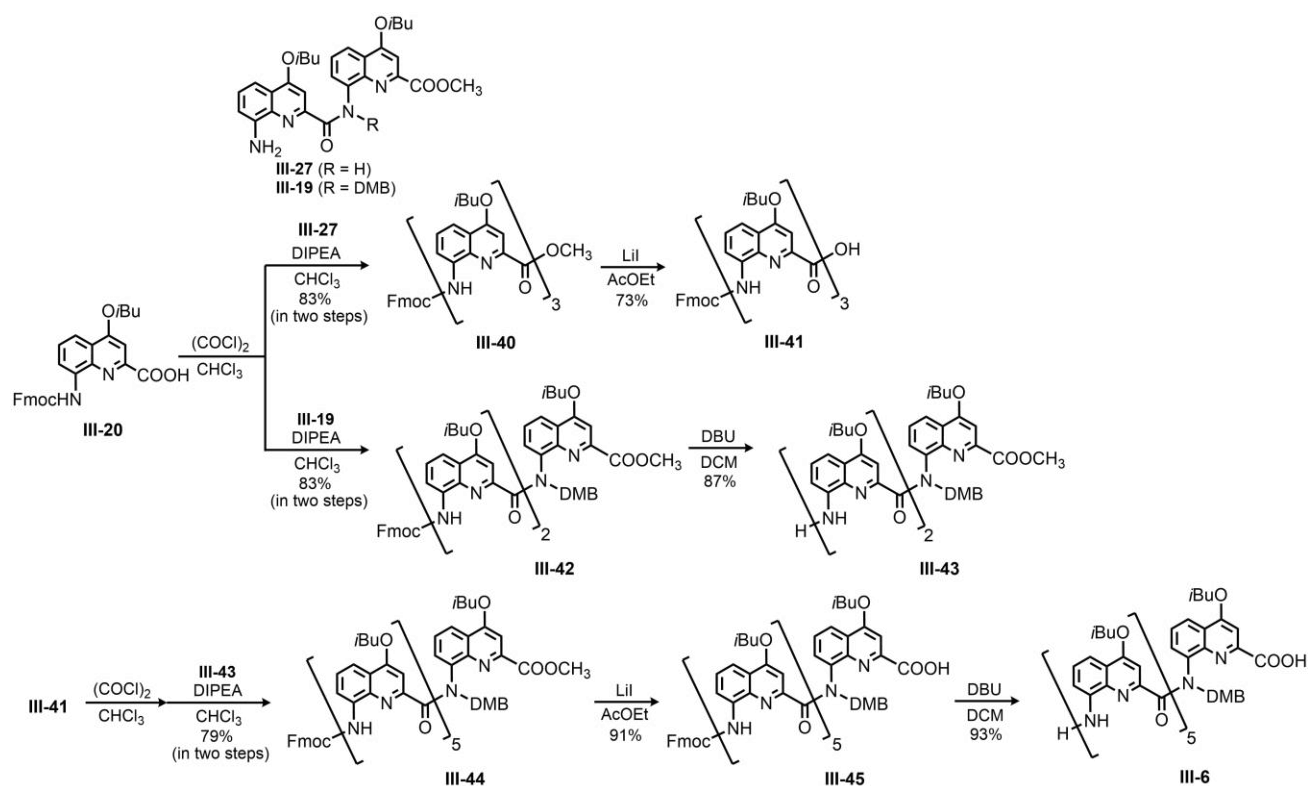
Figure III-30. Snapshot of a higher-energy intermediate found in molecular dynamics simulations of C7.

3.6. キノリンヘキサマーの環化縮合

次に、環状ヘキサマーを得ることを目的として、4 種類の前駆体について縮合反応を検討した。

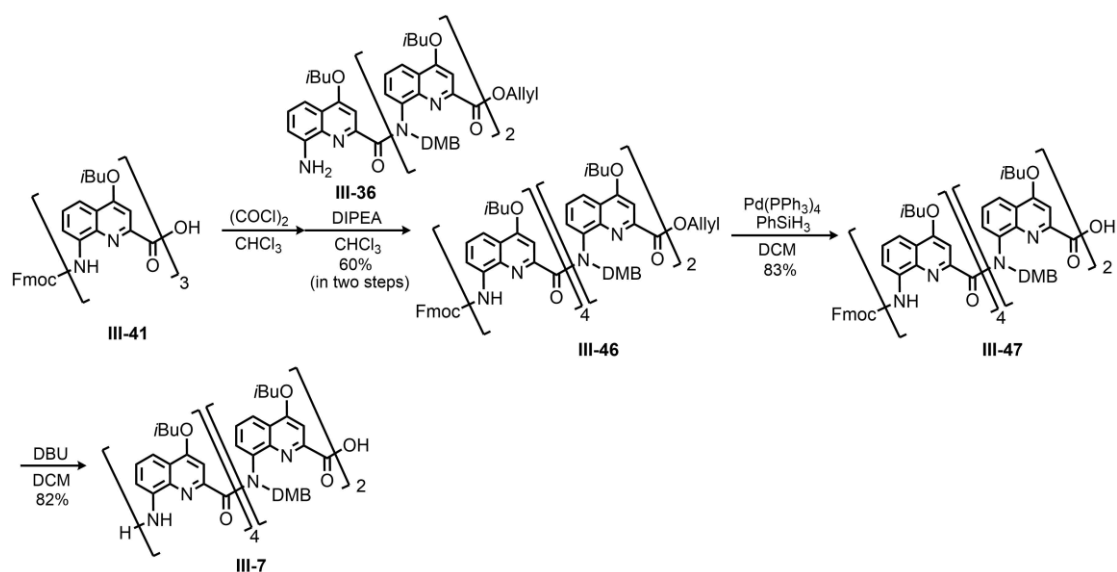
3.6.1. キノリンヘキサマーIII-6, III-7 の合成

これまでの結果より前駆体のらせんオリゴアミドの末端の配向が重要であることが分かっている。C 末端に DMB 基を 1 カ所もつペンタマーの前駆体 III-4 の場合には、末端が異なる方向を向いており、環化反応は進行しなかった。そこで、N 端側にキノリン環を 1 つ伸長すれば、両末端が同方向に位置すると考え、C 端に 1 つだけ第三級アミド結合を導入したヘキサマーIII-6 を Scheme III-15 に従い合成した。III-6 は、トリマーIII-41 と III-43 の縮合により得た。



Scheme III-15. Synthesis of compound III-6.

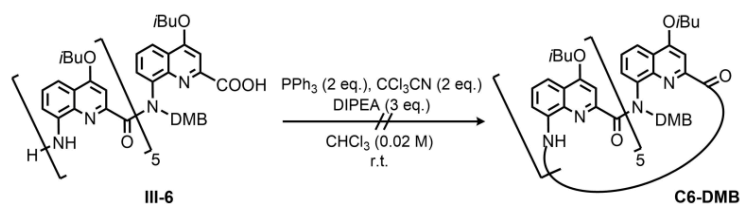
また、第三級アミド結合を複数導入することで、前駆体の構造柔軟性が向上し、環化反応の進行が促進され则认为、C 端に連続する 2 つの第三級アミド結合を導入したヘキサマーIII-7 を設計した。III-7 は Scheme III-16 に従い、トリマーIII-41 と III-36 の縮合により得た。



Scheme III-16. Synthesis of compound III-7.

3.6.2. キノリンヘキサマーIII-6, III-7 の環化縮合反応

まず、前駆体 III-6 の環化縮合について説明する(Scheme III-17)。



Scheme III-17. Cyclocondensation of precursor III-6.

環化反応後、アミド NH シグナルは複数見られた(Figure III-31 (b))。GPC で精製した後、MS 測定を行ったが、環状ヘキサマーのピークは検出されなかった。前駆体 III-6 では、末端の配向が一致するが、第二級キノリンオリゴアミドが形成する 2 巻きらせん構造が剛直であるため、末端同士の接近が妨げられ、1 つの第三級アミド結合の導入では折れ曲がり不十分である可能性が示唆された。

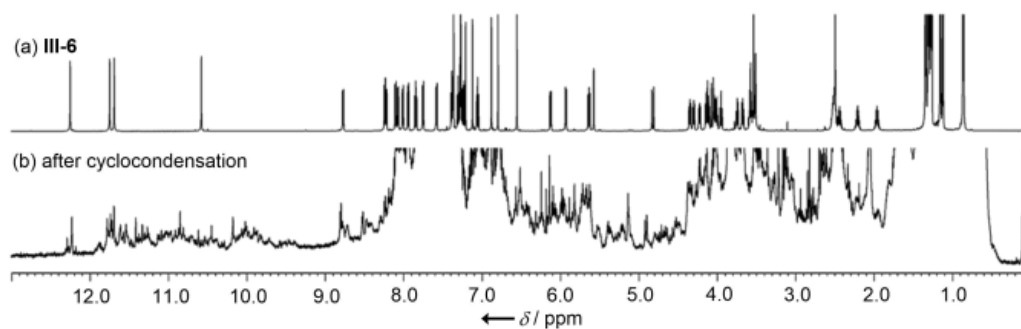
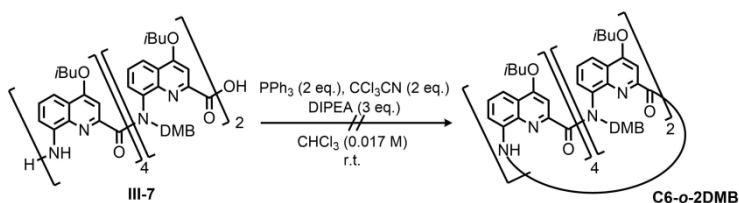


Figure III-31. ^1H NMR spectra in CDCl_3 after the cyclocondensation of precursor III-6.

次に、前駆体 III-7 の環化縮合を行った(Scheme III-18)。



Scheme III-18. Cyclocondensation of precursor III-7.

環化反応後、アミド NH 領域にはシグナルが主に 3 本見られたが、前駆体の III-7 と比較して若干ではあるが、低磁場シフトしていた(Figure III-32)。この結果は、3. 5. 1 項のペンタマーIII-4 の環化反応前後の NMR スペクトルと類似しており、MS スペクトルからも反応が PPh₃ の付加で止まってしまった可能性が考えられた。

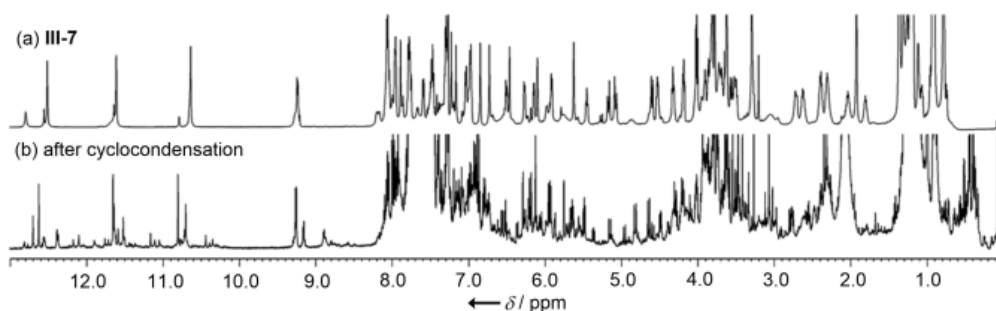


Figure III-32. ¹H NMR spectra in CDCl₃ after the cyclocondensation of precursor III-7.

以上、前駆体 III-6, 7 の環化縮合では環状ヘキサマーを得ることができなかった。

3. 6. 3. キノリンヘキサマーIII-8, III-9 の設計と合成

以降の前駆体の設計は、既に得られている前駆体の結晶構造を基に構築したモデルを考慮することにした。まず、DMB 基の導入位置と数について、考えられる様々な前駆体の構造を Figure III-33 のように予想した。

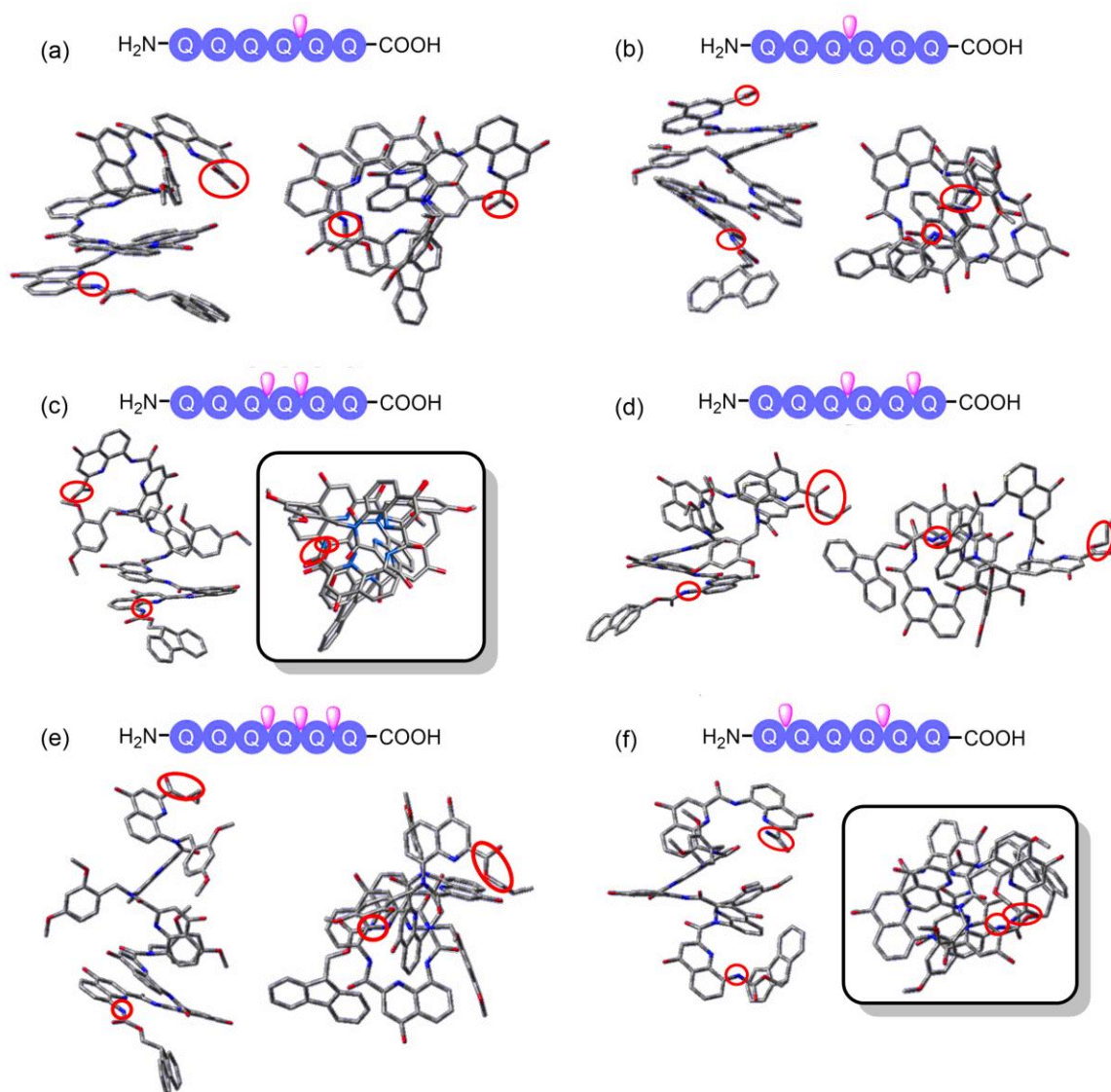
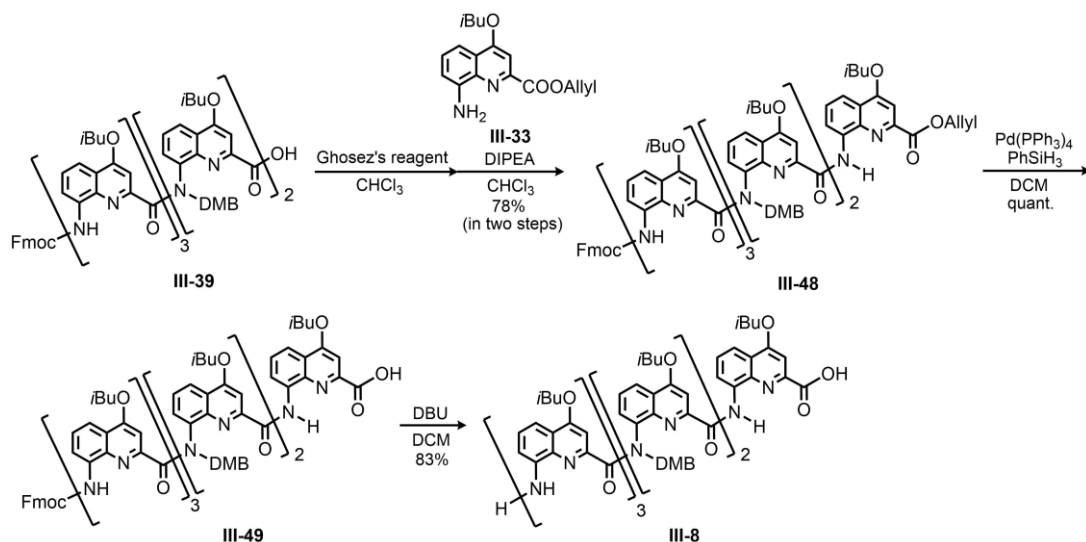


Figure III-33. Models of quinoline hexamers based on other crystal structures.

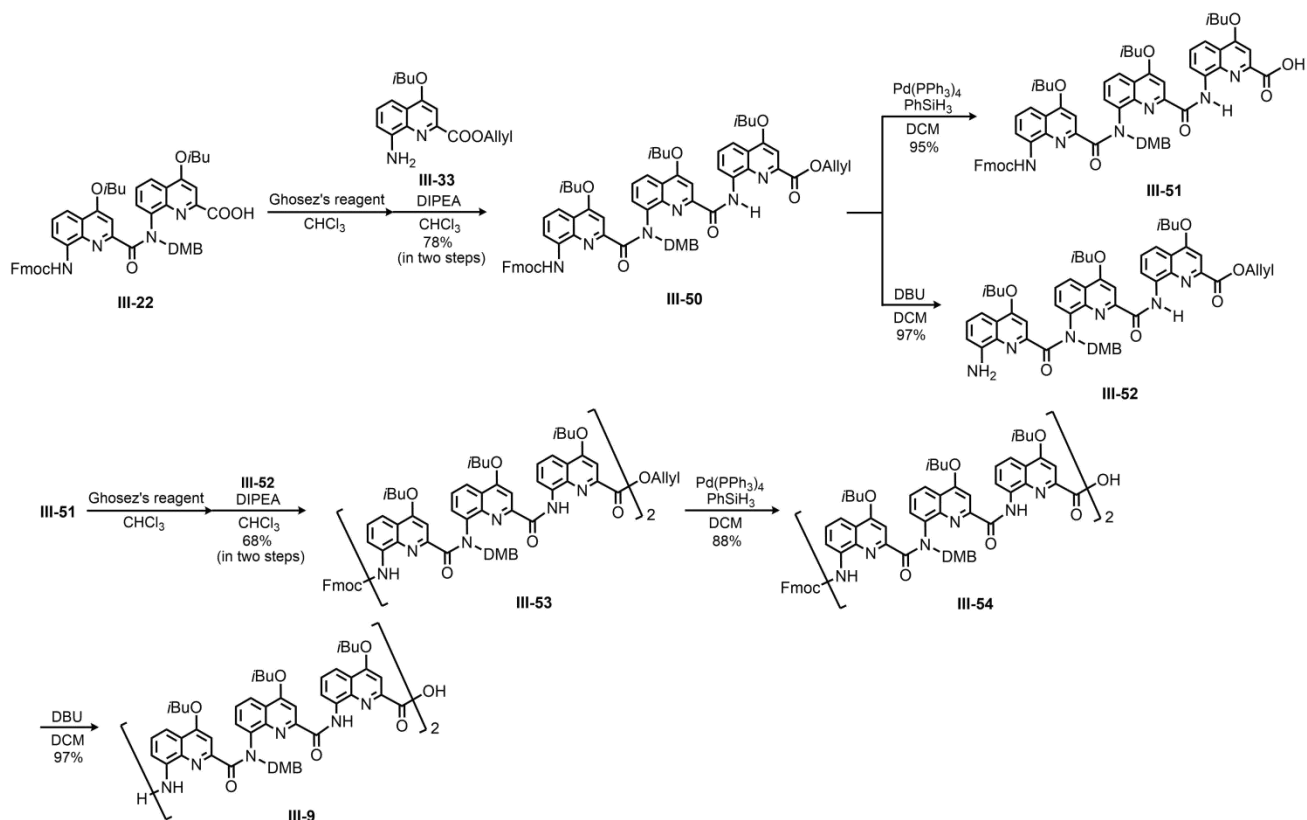
環化反応の進行には前駆体の末端の配向性と構造の柔軟性が重要であることが示唆されている。よって、両末端が同一方向に位置し、またらせん構造も柔軟だと考えられる Figure III-33 (c) (前駆体 III-8)、(f) (前駆体 III-9)を合成することにした。

前駆体 III-8 は、C 側寄りの中央に連続する 2 つ DMB 基をもち、Scheme III-19 のように、ペンタマー III-39 にモノマーを縮合させることで得た。



Scheme III-19. Synthesis of compound III-8.

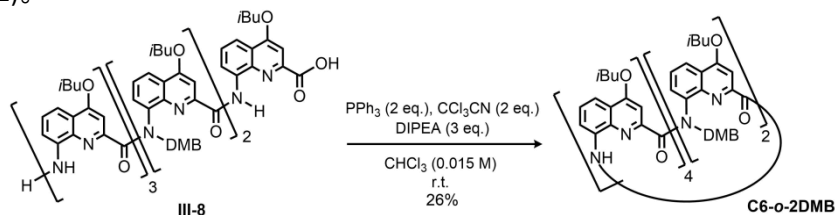
前駆体 III-9 は、キノリン環 3 つ分離れた位置に DMB 基をもち、Scheme III-20 のように、トリマー III-51、52 の縮合により得た。



Scheme III-20. Synthesis of compound III-9.

3. 6. 4. キノリンヘキサマーIII-8, III-9 の環化縮合反応

前駆体 III-8, 9 の環化縮合により、環状ヘキサマーC6-*o*-2DMB と C6-*p*-2DMB を得ることに成功した (Scheme III-21, III-22)。



Scheme III-21. Cyclocondensation of precursor III-8.

前駆体 III-8 の第二級アミド結合は3本であるのに対し、環化反応後、アミド NH シグナルは主に4本観察された (Figure III-34)。このことより環化体の生成が推測された。GPC による精製後、MS 分析により C6-*o*-2DMB であると確認され、収率 26%で得ることができた。

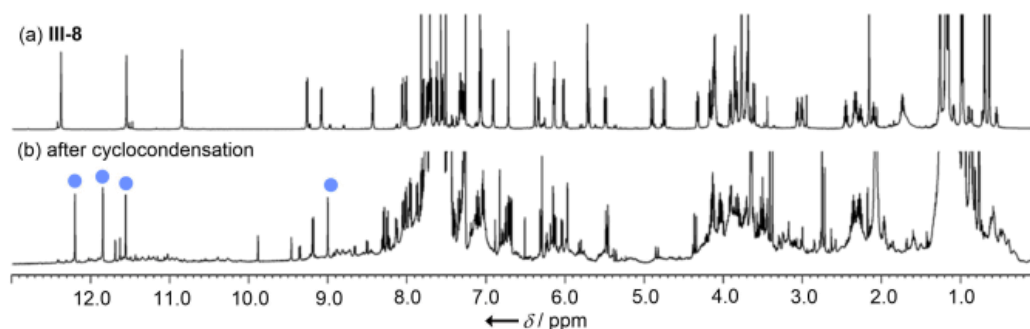
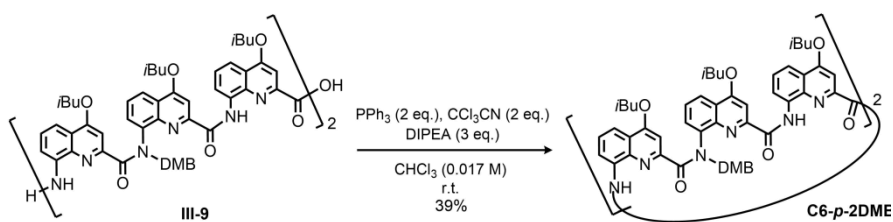


Figure III-34. ^1H NMR spectra in CDCl_3 after the cyclocondensation of precursor III-8.

前駆体 III-9 については、同様の条件で環化縮合を行った結果 (Scheme III-22)、縮合前には3本観察されたアミド NH シグナルが2本になっていた (Figure III-35)。GPC による精製後、MS 分析で C6-*p*-2DMB であることを確認した。収率は39%であった。



Scheme III-22. Cyclocondensation of precursor III-9.

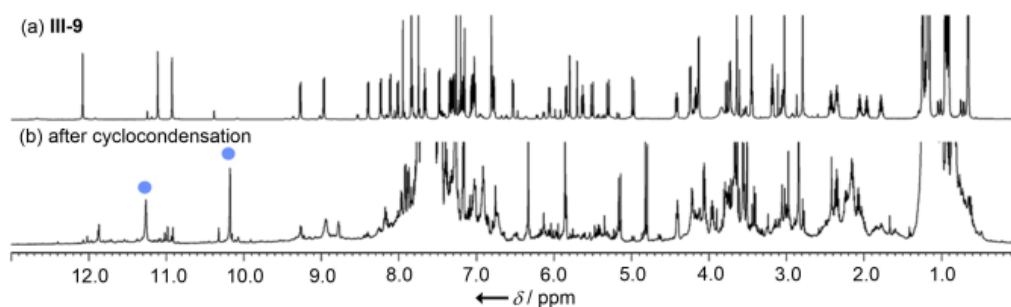


Figure III-35. ^1H NMR spectra in CDCl_3 after the cyclocondensation of precursor III-9.

3.6.5. 前駆体の立体構造解析に基づく環化縮合反応の考察

ヘキサマーについても、III-6, III-7 と III-8, III-9 で環化縮合反応の結果が異なった原因を、それぞれのオリゴアミドの立体構造を解析することで考察した。

まず、それぞれの溶液中での立体挙動について考察する。 CDCl_3 中、室温にて測定したそれぞれの ^1H NMR スペクトルを Figure III-36 に示した。前駆体 III-6 は第三級アミド結合を 1 つ、それ以外の前駆体は第三級アミド結合を 2 つ有するが、ペントマーの場合と同じく、第三級アミド結合 1 つではアミドの cis/trans 異性体由来のマイナーピークは観察されないが、第三級アミド結合が 2 つ導入されるとコンフォメーションの柔軟性が向上し、前駆体 III-7, 8, 9 のいずれにおいてもマイナーピークが観察された。特に、C 末端に 2 つの第三級アミド結合が連続する前駆体 III-7 では 5 本以上のマイナーピークが観察されたことより、マイナーコンフォマーが 2 種類以上存在することが示唆された (Figure III-36 (b))。末端に第三級アミド結合を導入する方が、内部に導入するよりも、構造の自由度をより高める可能性があると考えられた。これは、内部に第三級アミド結合を導入した場合、DMB 基が隣接するキノリン環と π - π 相互作用を形成し固定化され、構造が安定化されるためではないかと推測した。

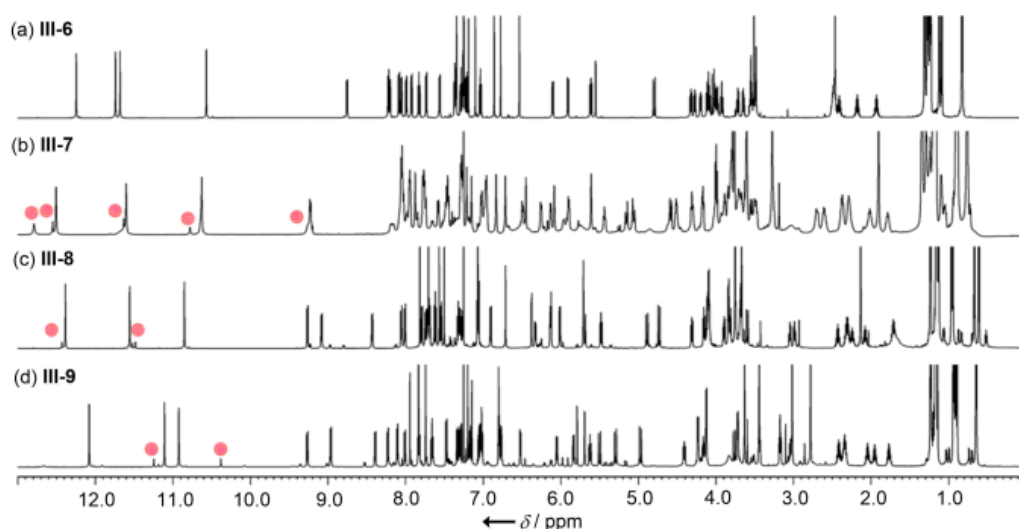


Figure III-36. ^1H NMR spectra of (a) III-6, (b) III-7, (c) III-8 and (d) III-9 in CDCl_3 at room temperature.

前駆体の単結晶は、C 端に 1 つ DMB 基をもつ化合物 **III-44** (**III-6** の中間体)と C 端に連続する 2 つの DMB 基をもつ化合物 **III-46** (**III-7** の中間体)についてのみ得られた。**III-44** の結晶構造と結晶データを Figure III-37, Table III-13 に、**III-46** を Figure III-38, Table III-14 に示す。化合物 **III-44** 中の N 側の 5 つのキノリン環は、2 巻きらせんを形成し、第三級アミド結合は 66.61° の二面角で *cis* 型をとっていた。また予想通り、末端は同方向を向いていた。

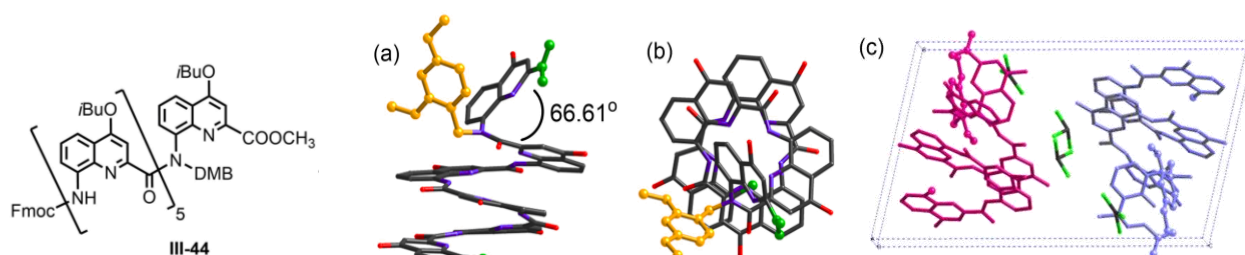


Figure III-37. Crystal structure of compound **III-44**.

(a) Side view, (b) top view, (c) unit cell. Hydrogen atoms other than NH, ester and Fmoc groups, and isobutoxy side chains have been removed for clarity.

Table III-13. Crystal structural data of **III-44**.

Solvents	CHCl ₃ / <i>n</i> -hexane	<i>a</i> (Å)	14.934(9)
Formula	C ₁₀₉ H ₁₀₈ ClN ₁₂ O ₁₇	<i>b</i> (Å)	16.394(10)
Crystal system	Triclinic	<i>c</i> (Å)	26.486(16)
Space group	<i>P</i> -1	α (°)	73.068(8)
<i>Z</i>	2	β (°)	80.235(9)
<i>R</i> ₁ [<i>I</i> > 2 σ (<i>I</i>)]	0.2650	γ (°)	66.046(8)
<i>wR</i> ₂ [<i>I</i> > 2 σ (<i>I</i>)]	0.5272	<i>V</i> (Å ³)	5660(6)

化合物 **III-46** 中では 2 つの第三級アミド結合は *cis* 型をとっており、その二面角は C 末端側が 70.19° 、続いて 60.93° であった。両末端は異なる方向を向いていた。**III-44**, **46** ともに、パッキング構造には、特筆すべき相互作用は見られなかった。

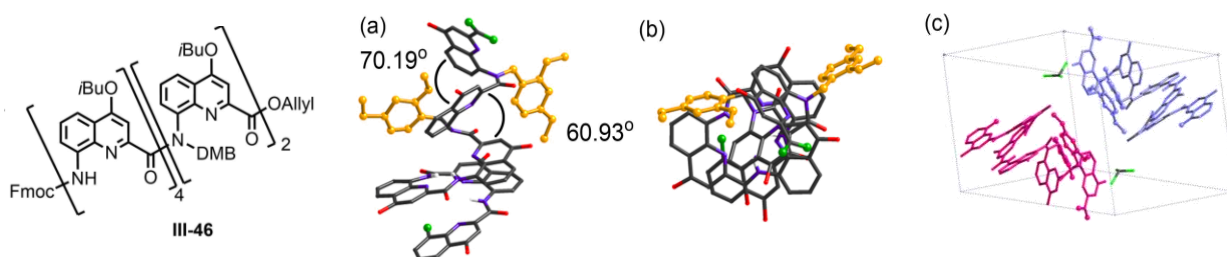


Figure III-38. Crystal structure of compound **III-46**.

(a) Side view, (b) top view, (c) unit cell. Hydrogen atoms other than NH, ester and Fmoc groups, and isobutoxy side chains have been removed for clarity.

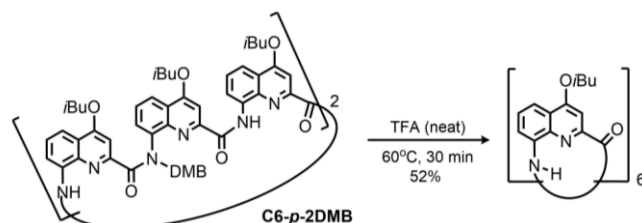
Table III-14. Crystal structural data of **III-46**.

Solvents	CHCl ₃ / <i>n</i> -hexane	<i>a</i> (Å)	17.4294(14)
Formula	C ₁₂₀ H ₁₂₀ N ₁₂ O ₁₉ · CHCl ₃	<i>b</i> (Å)	18.2425(14)
Crystal system	Triclinic	<i>c</i> (Å)	20.1864(16)
Space group	<i>P</i> -1	α (°)	111.6320(10)
<i>Z</i>	2	β (°)	90.1380(10)
<i>R</i> ₁ [<i>I</i> > 2 σ (<i>I</i>)]	0.1713	γ (°)	105.4890(10)
<i>wR</i> ₂ [<i>I</i> > 2 σ (<i>I</i>)]	0.4680	<i>V</i> (Å ³)	5713.1(8)

以上より、ヘキサマーIII-7はNMRスペクトルより構造の自由度は4種類のヘキサマーの中で最も大きかったが、結晶構造より末端の配向が一致していないことが、環化反応が進行しない原因であると示された。

3. 6. 6. 環状ヘキサマーC6-*o*-2DMB, C6-*p*-2DMBの*N*-アルキル基の除去

環状ヘキサマーC6-*o*-2DMB, C6-*p*-2DMBともにTFA (neat)を用い、60°Cで30分撹拌することにより、環状ヘキサマーC6を収率52%で得た(Scheme III-23)。



Scheme III-23. Removal of DMB groups of C6-*p*-2DMB.

3. 6. 7. 環状ヘキサマーC6, C6-*o*-2DMB, C6-*p*-2DMBの立体構造解析

まず、3種の環状ヘキサマーの溶液中のコンフォメーションについて、考察する。Figure III-39に環状ヘキサマーC6-*o*-2DMB, C6-*p*-2DMB, C6の¹H NMRスペクトルを示した。環状ヘキサマーC6-*o*-2DMBのみマイナーピークを与え、その比は2 : 1であった。アミドNHシグナルに着目すると、C6-*o*-2DMBは4つの第二級アミド結合をもつが、うち3つは12.20, 11.86, 11.56 ppmの低磁場側にピークを示したが、残り1つは9.01 ppmの高磁場側に観察された(Figure III-39 (a))。これより、低磁場側に観察されたアミドNHシグナルは水素結合を形成していると考えられ、C6-*o*-2DMBはらせん構造を含んでいることが推測された。また環状ヘキサマーC6-*p*-2DMBについては、非等価な2種類のアミドNHシグナルを示したことから(Figure III-39 (b))、C2対称性をもつことが分かった。一方で環状ヘキサマーC6は、4つのアミドNHシグナルを12.49 ppmに示し、2つは9.83 ppmに見られた(Figure III-39 (c))。これより点対称性をもつことが示唆された。

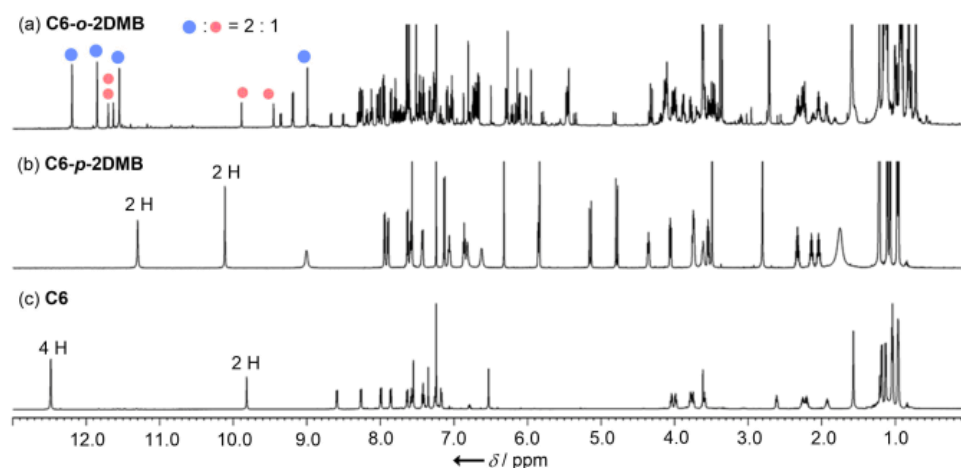


Figure III-39. ¹H NMR spectra of (a) C6-*o*-2DMB, (b) C6-*p*-2DMB and (c) C6 in CDCl₃ at room temperature.

次に、いずれの環状ヘキサマーC6-*o*-2DMB, C6-*p*-2DMB, C6 についても単結晶を得ることに成功し、X線結晶構造解析を行った。C6-*o*-2DMB の結晶構造、結晶データを Figure III-40, Table III-15 に、C6-*p*-2DMB を Figure III-41, Table III-16 に、C6 を Figure III-42, Table III-17 に示す。

C6-*o*-2DMB の結晶は CHCl₃/CH₃OH より得られたが、非常に小さな結晶であったため、SPring-8 で測定を行った。C6-*o*-2DMB の 3 つの第二級アミド結合で連結されたキノリン環が 1 巻きのらせん構造を形成していた。2 つの第三級アミド結合は、一方が *cis* 型をとり、その DMB 基がらせん中のキノリン環と π - π 相互作用していたが、もう一方の Figure III-40 中にピンク色で示した第三級アミド結合は *trans* 型をとっており、二面角はそれぞれ 61.56°, 68.87°であった。*cis* 型第三級アミド結合の DMB 基が π - π 相互作用で固定されているため、もう一方は立体障害と歪みを軽減するために、*trans* 型を取らざるを得なかったと思われる。また、緑色で示した *trans* 型第二級アミド結合は Q(*syn*)-CONH-(*anti*)Q 配座をとっていた。

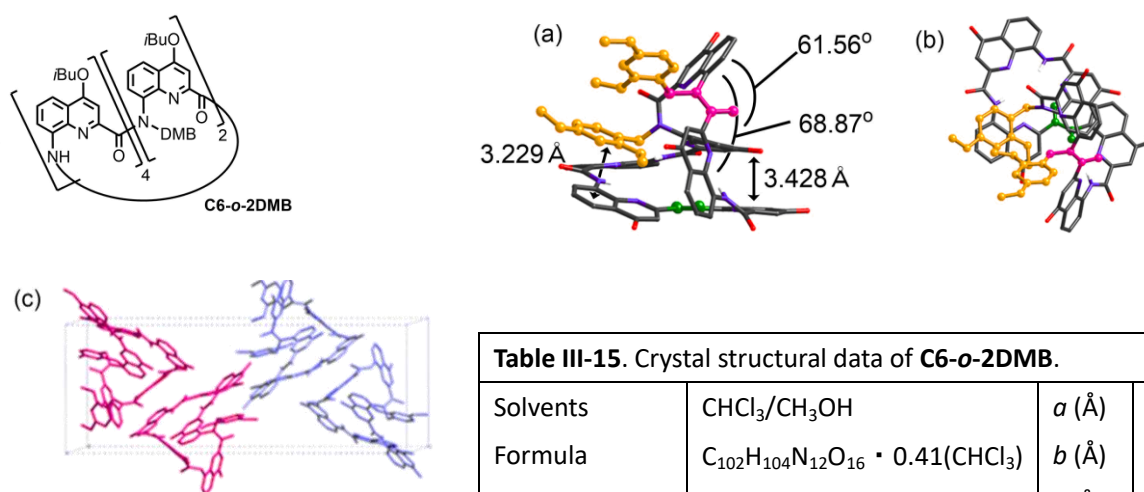


Figure III-40. Crystal structure of C6-*o*-2DMB. (a) Side view, (b) top view, (c) unit cell. Hydrogen atoms other than NH and isobutoxy side chains have been removed for clarity.

Table III-15. Crystal structural data of C6- <i>o</i> -2DMB.			
Solvents	CHCl ₃ /CH ₃ OH	<i>a</i> (Å)	17.678(4)
Formula	C ₁₀₂ H ₁₀₄ N ₁₂ O ₁₆ · 0.41(CHCl ₃)	<i>b</i> (Å)	14.216(3)
Crystal system	Monoclinic	<i>c</i> (Å)	37.768(8)
Space group	<i>P</i> 2 ₁ / <i>c</i>	α (°)	90
<i>Z</i>	4	β (°)	96.69(3)
<i>R</i> ₁ [<i>I</i> > 2 σ (<i>I</i>)]	0.1144	γ (°)	90
<i>wR</i> ₂ [<i>I</i> > 2 σ (<i>I</i>)]	0.2901	<i>V</i> (Å ³)	9427(3)

一方、環状ヘキサマーC6-*p*-2DMB は結晶性が良く、CHCl₃ / CH₃OH より 1mm の大きな単結晶が得られた。C6-*p*-2DMB の構造は、C₂ 対称性をもち、二重らせん構造をとっていた。2 つの第三級アミド結合は *cis* 型をとり、二面角は 57.91°と標準的な値をとるのに対し、第二級アミド結合の二面角は、83.64°, 48.26°と中央部分はほぼ直交していた。そのため、緑色で示した中央の第二級アミド結合は、C 側は *anti* 配座をとるが N 側は *syn* でも *anti* でもなく直交していた。また、キノリン環同士の間で 2 カ所の π - π 相互作用が観察された。結晶中には再結晶溶媒である CH₃OH 分子を含み、第二級アミド結合と水素結合を形成し、キノリン環とは CH- π 相互作用をしていた。

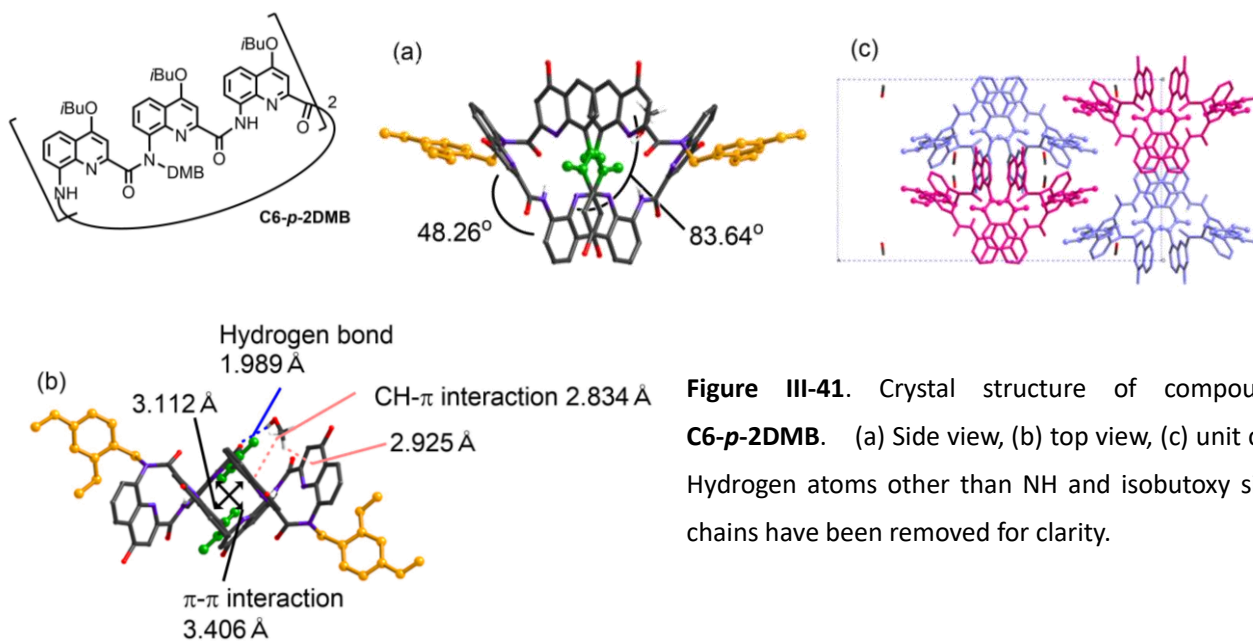


Table III-16. Crystal structural data of **C6-p-2DMB**.

Solvents	CHCl ₃ /CH ₃ OH	<i>a</i> (Å)	32.719(6)
Formula	C ₁₀₂ H ₁₀₄ N ₁₂ O ₁₆ · CH ₃ OH	<i>b</i> (Å)	17.980(4)
Crystal system	Monoclinic	<i>c</i> (Å)	16.476(3)
Space group	<i>C2/c</i>	α (°)	90
<i>Z</i>	4	β (°)	101.043(3)
<i>R</i> ₁ [<i>I</i> > 2σ(<i>I</i>)]	0.0717	γ (°)	90
<i>wR</i> ₂ [<i>I</i> > 2σ(<i>I</i>)]	0.1945	<i>V</i> (Å ³)	9513.(3)

環状ヘキサマー**C6**はCHCl₃/CH₃OHより針状結晶で得られた。二重にねじれた構造をとり、中心対称性をもつため、2つのらせん部分は反対の巻き方向をとっていた。環状ペンタマー**C5**がキラル構造をとっていたのに対し、**C6**はアキラルであった。Figure III-42に緑色で示した第二級アミド結合はQ(syn)-CONH-(anti)Q配座をとっており、反転することで芳香環同士のスタック面積を拡張していた。

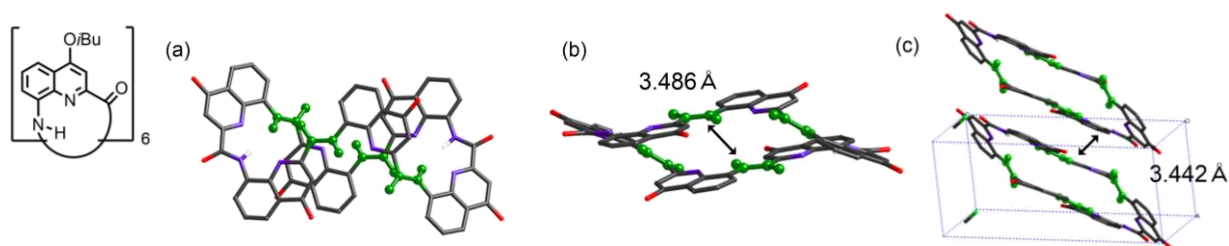


Figure III-42. Crystal structure of compound **C6**. (a) Side view, (b) top view, (c) unit cell. Hydrogen atoms other than NH and isobutoxy side chains have been removed for clarity.

Table III-17. Crystal structural data of C6.			
Solvents	CHCl ₃ /CH ₃ OH	<i>a</i> (Å)	8.602(4)
Formula	C ₈₄ H ₈₄ N ₁₂ O ₁₂ • CHCl ₃	<i>b</i> (Å)	12.502(6)
Crystal system	Triclinic	<i>c</i> (Å)	18.968(9)
Space group	<i>P</i> -1	α (°)	93.218(8)
<i>Z</i>	1	β (°)	91.180(7)
<i>R</i> ₁ [<i>I</i> > 2 σ (<i>I</i>)]	0.1133	γ (°)	103.516(9)
<i>wR</i> ₂ [<i>I</i> > 2 σ (<i>I</i>)]	0.3010	<i>V</i> (Å ³)	1979.0(16)

結晶構造では、緑色で示した4つの第二級アミド結合が反転しており、これらのアミドNHプロトンは、隣接する1つのキノリン環としか水素結合をしないため、より高磁場側にシグナルを示すと考えられる。そのため、溶液中でも結晶構造と同じコンフォメーションをとる場合、NMR スペクトルは低磁場側に2プロトン、高磁場側に4プロトン観察される。しかしながら、Figure III-39 に示した実測のスペクトルは異なっていたことより、溶液中では異なるコンフォメーションをとると示唆された。

3.6.8. 環状ヘキサマーC6のMDシミュレーション

溶液中のコンフォメーションを予測するため、環状ヘキサマーC6についてもMDシミュレーションを行った。異なる7つの初期配座を用い、溶媒にはクロロホルムを用いた。それぞれの初期構造に対し、160 nsのアニーリング、300 Kで80 nsのサンプリングをし、合計560 nsのデータを得た。そのうち70%がFigure III-43に示すコンフォメーションに収束し、他の重要なコンフォメーションは見られなかった。この構造では、結晶構造とは異なり、緑色で示した2つの第二級アミド結合が反転し、2カ所で π - π 相互作用が観察されるものの、全体の平面性は失われている。また、結晶構造は中心対称性をもちアキラルであったのに対し、計算より得られた構造はキラリティーをもっていた。

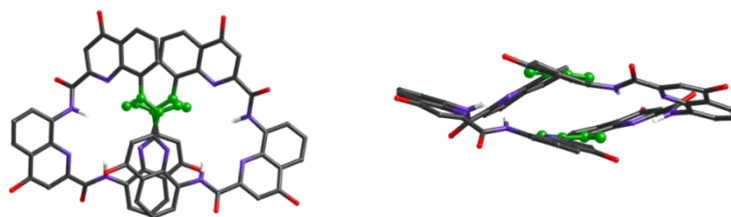


Figure III-43. Snapshot of a higher-energy intermediate found in molecular dynamics simulations of C6.

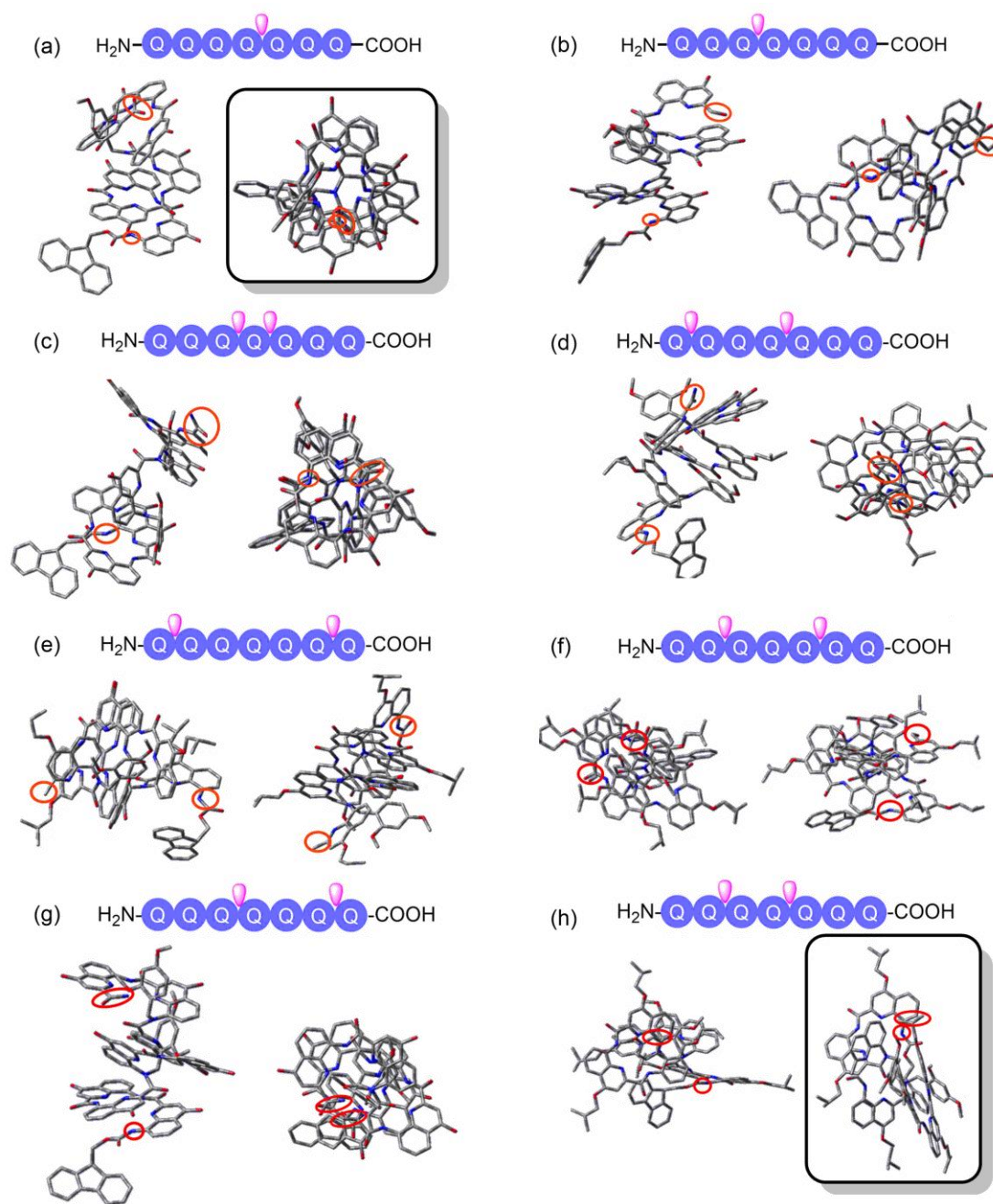
上記の計算結果も踏まえると、溶液中での安定構造はFigure III-43に示すような構造であり、NMR スペクトルはFigure III-43の構造と一致するのではないかと考えた。結晶中では、より密にパッキングするために、平面的なコンフォメーションが好まれ、Figure III-42の結晶構造が得られたのではないかと考えた。

3.7. キノリンヘプタマーの環化縮合

分子内環化反応により環状ペンタマー、ヘキサマーが得られたことから、環状ヘプタマーを得ることを目的として、ヘプタマーの環化縮合を検討した。

3.7.1. キノリンヘプタマーIII-10, III-11, III-12 の設計と合成

ヘキサマーの設計において、結晶構造を基にしたモデル構築により、分子内環化反応に最適な鎖状オリゴアミドを選択することができた。したがって、ヘプタマーにおいても Figure III-44 のように 10 種類の鎖状ヘプタマーに対し、モデルを作成した。



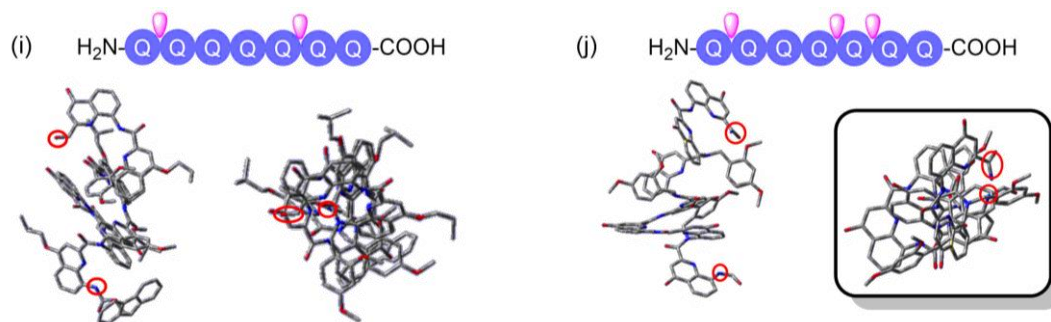
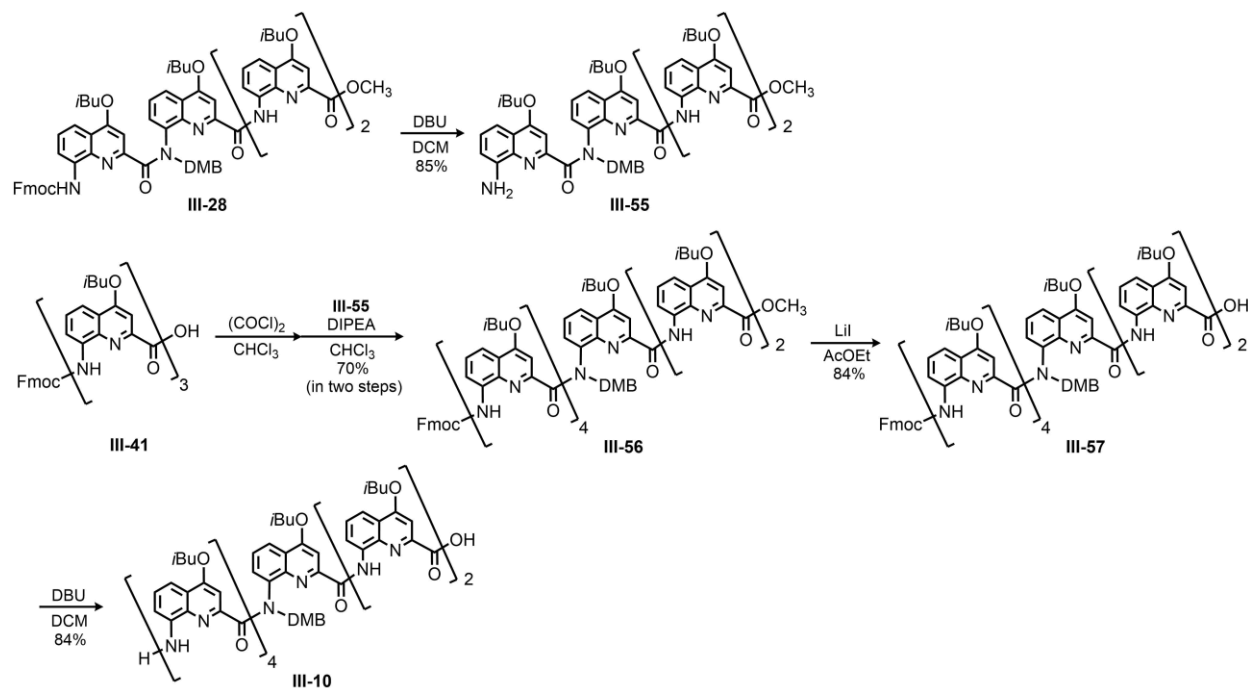


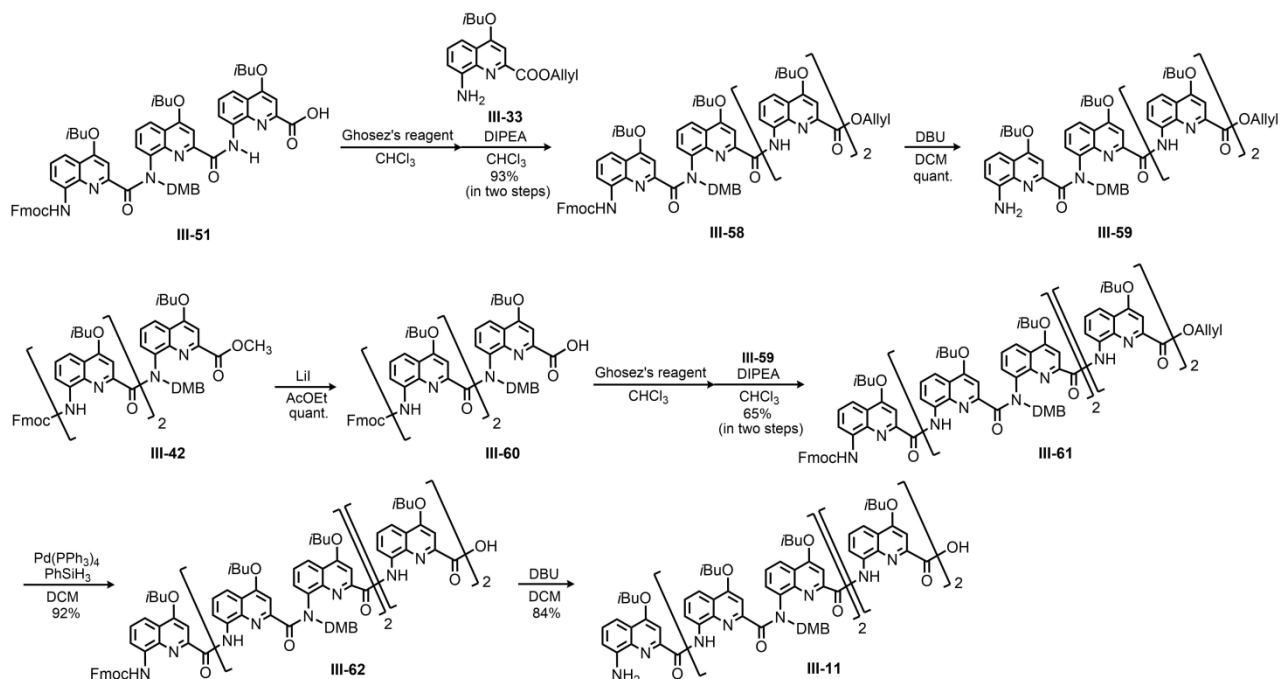
Figure III-44. Models of quinoline heptamers based on other crystal structures.

その結果、上図から見たときに、両末端が同方向を向いている Figure III-44 (a) (前駆体 **III-10**)、(h) (前駆体 **III-11**)、(j) (前駆体 **III-12**)を合成することにした。前駆体 **III-10** は、中央に第三級アミド結合を 1 つ有する。ペンタマー、ヘキサマーの環化縮合において、導入する第三級アミド結合が 1 つでは、構造の柔軟性に十分でないことが示唆されたが、オリゴアミドの中央に導入することで、1 つでも機能するか検討するために選択した。Scheme III-24 に示すように、トリマー**III-41** とテトラマー**III-55** の縮合により得た。



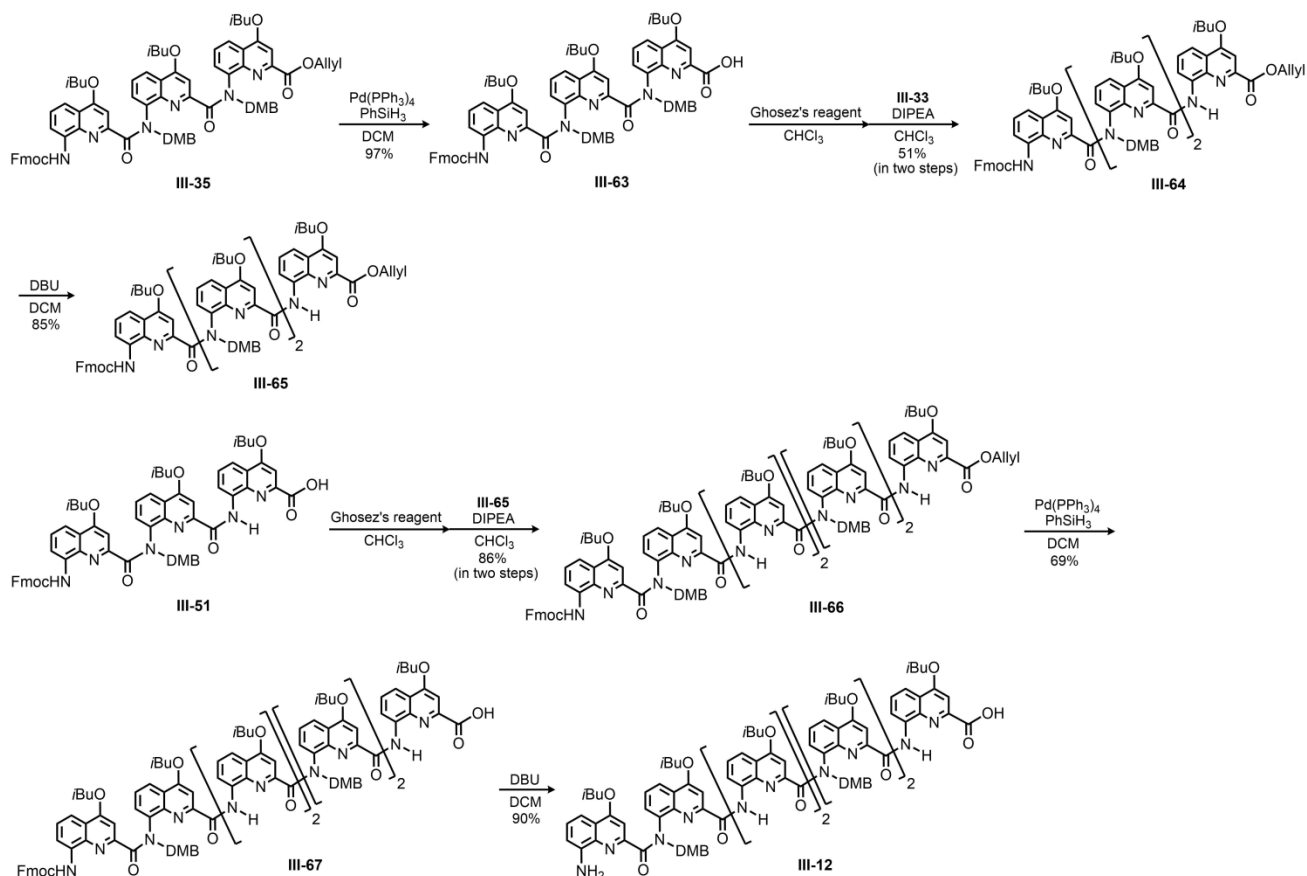
Scheme III-24. Synthesis of compound **III-10**.

前駆体 **III-11** は、2 つの離れた第三級アミド結合をもち、トリマー**III-60** とテトラマー**II-59** の縮合により得た(Scheme III-25)。



Scheme III-25. Synthesis of compound III-11.

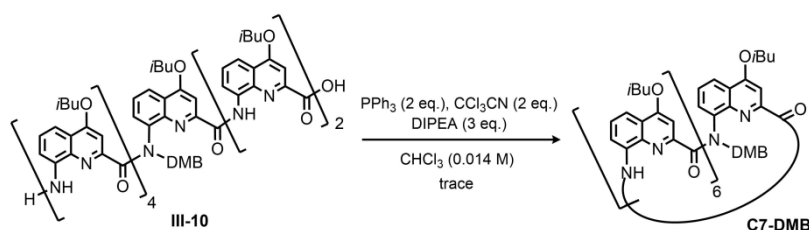
前駆体 III-12 は 3 つの第三級アミド結合をもち、うち 2 つは隣接して位置に導入した。トリマー III-51 と テトラマー III-65 の縮合により得た (Scheme III-26)。



Scheme III-26. Synthesis of compound III-12.

3.7.2. キノリンヘプタマーの環化縮合反応

まず、前駆体 **III-10** の環化縮合について説明する(Scheme III-27)。0.014 M の低濃度で反応を行ったところ、反応後の NMR スペクトルにはアミド NH シグナルが主に 5 本見られた(Figure III-45)。GPC で精製した後、PLC により精製し、質量分析を行った結果、主生成物は **III-10** に PPh_3 が付加した直鎖ヘプタマーであり、反応がほとんど進行していないことが分かった。PLC で精製後の 2.6 mg のスポットの MS スペクトルに目的物 **C7-DMB** が検出されたが、単離は困難であった。



Scheme III-27. Cyclocondensation of precursor **III-10**.

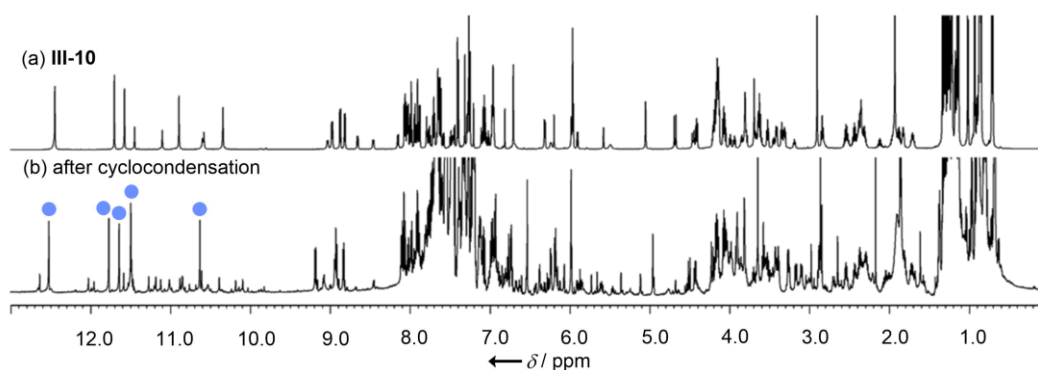
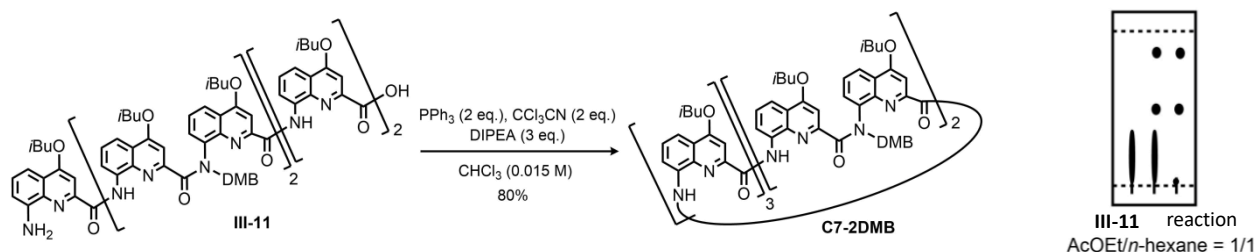


Figure III-45. ^1H NMR spectra in CDCl_3 after the cyclocondensation of precursor **III-10**.

次に前駆体 **III-11** の環化縮合を行ったところ(Scheme III-28)、反応後、高磁場シフトした複数のアミド NH シグナルが見られた(Figure III-46)。また、TLC 上では前駆体 **III-11** より低極性の、 R_f 値 0.45, 0.80 のスポットが 2 つ観察された。



Scheme III-28. Cyclocondensation of precursor **III-11**.

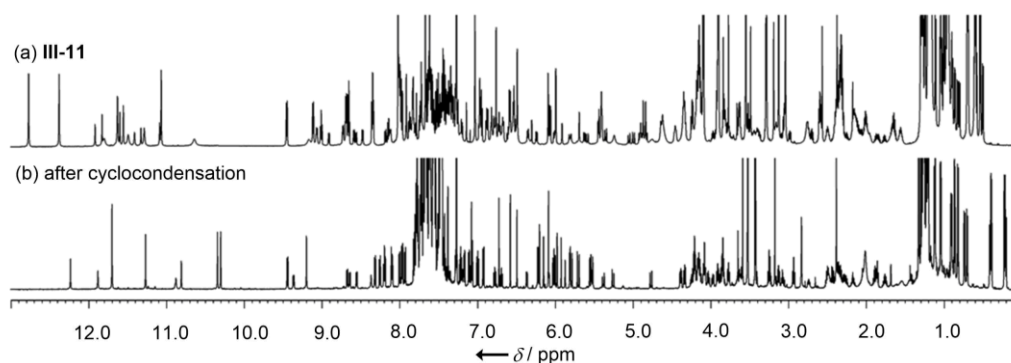
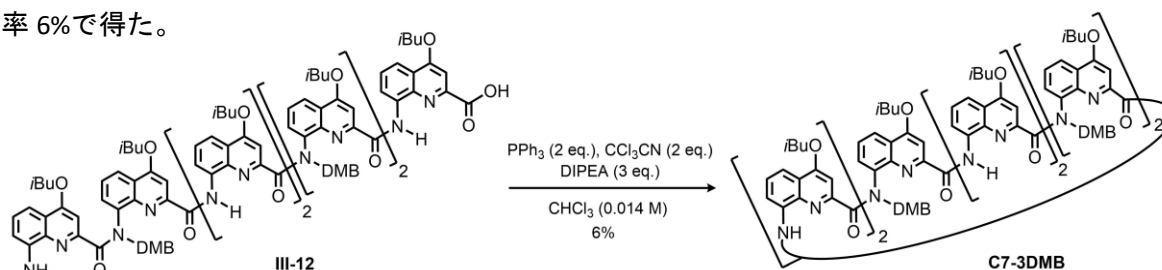


Figure III-46. ^1H NMR spectra in CDCl_3 after the cyclocondensation of precursor III-11.

GPC, PLC による精製を試みたが、2つのスポットは R_f 値が離れているにも関わらず、PLC ではテーリングしてしまい、単離することが困難であった。また、2つのスポットを同程度の濃さで示す生成物の MS スペクトルを測定したところ、目的物 **C7-2DMB** のピークを与え、それと同等の強度で検出される他のピークは観察されなかった。このことより、環状ヘプタマー **C7-2DMB** は溶液中、異なる2種類のコンフォメーションをとり、コンフォメーションの違いによって TLC 上でスポットが2つ見られるのではないかと考えた。なおこの仮定を検証するため、濃度、溶媒依存および温度可変 NMR スペクトルを測定したが、詳細は 3.7.5 項で述べる。

次に、前駆体 III-12 の環化縮合について説明する (Scheme III-29)。反応後、NMR スペクトルは著しくブロードしていた (Figure III-47)。また TLC では III-12 より低極性側に薄いスポットが確認されたが、ほとんどが原点落ちてしまった。これより、ポリマー化が起き凝集したためにブロード化しているのではないかと推測した。粗生成物の質量分析より、**C7-3DMB** が検出されたため、精製を行ったところ、**C7-3DMB** を収率 6% で得た。



Scheme III-29. Cyclocondensation of precursor III-12.

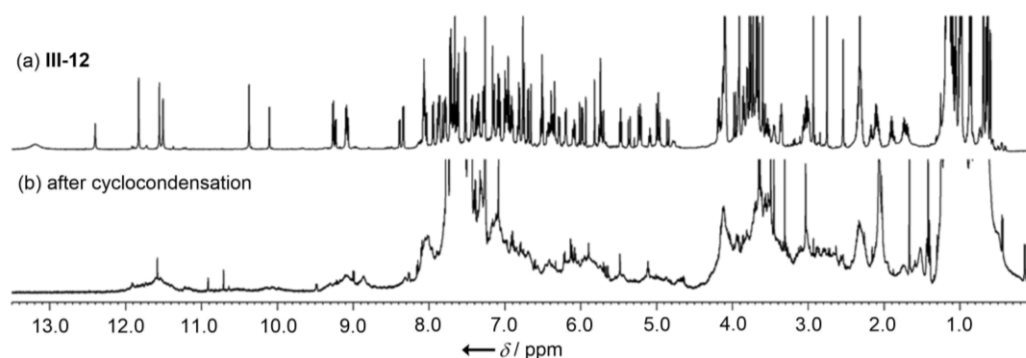


Figure III-47. ^1H NMR spectra in CDCl_3 after the cyclocondensation of precursor III-12.

3.7.3. 前駆体の立体構造解析に基づく環化縮合反応の考察

3 種の前駆体の単結晶は得ることができなかった。長鎖になるほど、分子量が大きくなるため、結晶化が難しくなり、また第三級アミド結合が増加すると溶解性が向上し、結晶性が低下した。

溶液中の立体挙動については、それぞれの ^1H NMR スペクトルを Figure III-48 に示した。

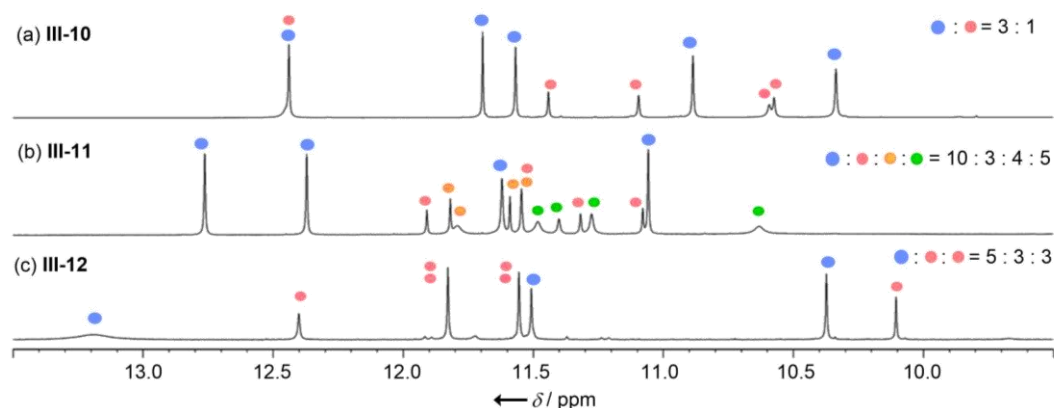
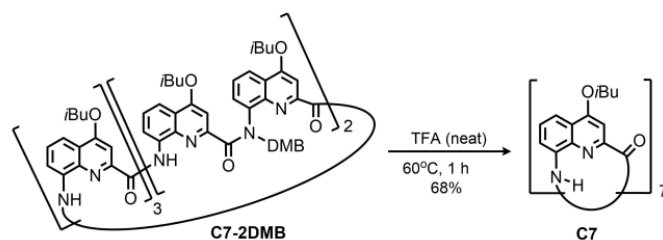


Figure III-48. ^1H NMR spectra of (a) III-10, (b) III-11 and (c) III-12 in CDCl_3 at room temperature.

中央に第三級アミド結合を 1 つ導入した前駆体 III-10 は、アミドの cis/trans 異性体に基づくと考えられる 2 種類のコンフォーマーが 3 : 1 の比率で存在していた。一方、2 つの第三級アミド結合を離して導入した III-11 は 4 種類のコンフォーマーが観察され、その比は 10 : 3 : 4 : 5 であった。3 つ第三級アミド結合を導入した III-12 は 3 種類のコンフォーマーが存在すると考えられたが、メジャーコンフォーマーの 3 つのアミド NH のうち 1 本は 13.20 ppm の低磁場側でブロードしていた。またその他の 2 種類のコンフォーマーについては比率が等しく、帰属ができなかった。これらの結果より、第三級アミド結合も C 末端に 1 つ導入した場合は、その他の第二級アミド結合からならせんオリゴアミドのコンフォメーションに影響を及ぼさない、すなわちコンフォメーションは 1 種類しか取り得ないが(前節 3.6.2 参照)、中央に 1 つ導入した場合は、第三級アミド結合の折れ曲がり方がオリゴアミド全体のコンフォメーションに影響することが示された。また、第三級アミド結合を 2 つもつ III-11 の方が、3 つもつ III-12 よりも取り得るコンフォメーションが多いことから、必ずしも第三級アミド結合の数が多いほど、オリゴマーの自由度が大きくなるのではなく、導入する間隔も重要であることが分かった。以上より、NMR スペクトルの情報のみからは溶液中の主コンフォメーションは推測できないため、末端の配向については議論できないが、前駆体の構造自由度が大きいほど分子内環化反応が進行しやすいことが示唆された。

3.7.4. 環状ヘプタマーC7-2DMB の *N*-アルキル基の除去

環状ヘプタマーC7-3DMB は収量が 1.8 mg と僅かであったため、C7-2DMB のみ続く *N*-アルキル基の除去を行った(Scheme III-30)。



反応前 TLC 上で 2 スポットを示していた **C7-2DMB** は、反応後 1 スポットになった。しかし、NMR スペクトルは依然として複数のアミド NH シグナルを示した(Figure III-49)。GPC で 16 サイクル回して精製後も、ピークが分離することはなく、MS 分析でも目的物 **C7** のピークのみ観察されたことから、単一の化合物であると考えられた。

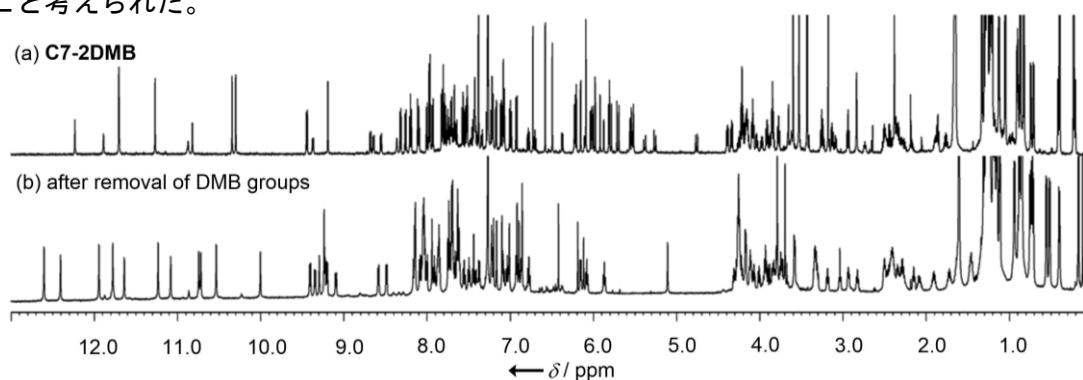


Figure III-49. ^1H NMR spectra in CDCl_3 after the removal of DMB groups of **C7-2DMB**.

3.7.5 環状ヘプタマーC7-2DMB, C7 の立体構造解析

次に、環状ヘプタマー**C7-2DMB** と **C7** の溶液中でのコンフォメーションについて考察する。どちらの環化体についても濃度、溶媒依存および温度可変 NMR 測定を行った。まず、**C7-2DMB** の濃度依存 NMR 測定の結果を Figure III-50 に示す。

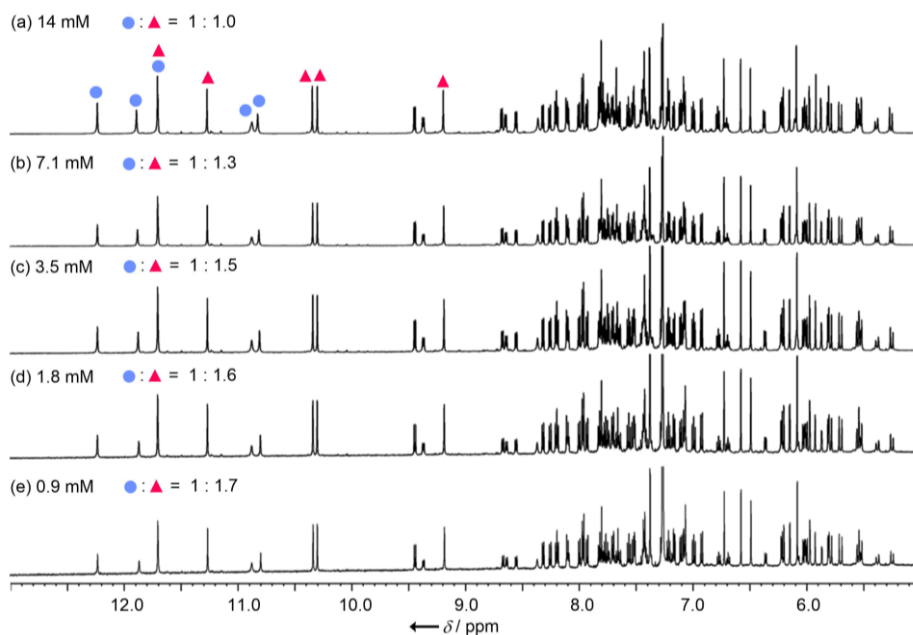


Figure III-50. Concentration dependent NMR spectra of **C7-2DMB** in CDCl_3 at 293 K.

3. 7. 2 項で述べたように、環状ヘプタマー**C7-2DMB**はTLC上で2つのスポットを示すが、質量分析では分子イオンピークのみが観察されたため、2つのコンフォメーションの平衡状態にあると考えていたが、2種のピーク比は濃度依存的に変化した。14 mMでは2種の比が1:1であるのに対し、低濃度になるに従い、赤い三角で示したピークの比率が増加した。これより、2種のピークは会合状態が異なる可能性が考えられた。

次に、293 Kにおいて CHCl_3 , CD_2Cl_2 , CD_3OD , $\text{DMSO}-d_6$ の各溶媒中で **C7-2DMB** を測定した結果を Figure III-51 に示す。

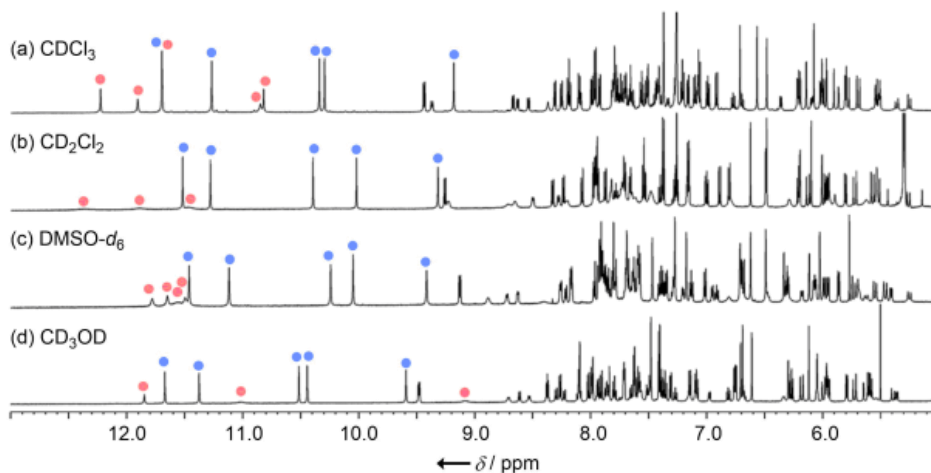


Figure III-51. ^1H NMR spectra of **C7-2DMB** at 293 K in various solvents. (a) (b) (d) 2.8 mM, (c) 1.1 mM.

溶媒によって多少の化学シフトの変化があるものの、5本のアミドNHのメジャーピークの化学シフトは類似していたことから、いずれの溶媒中においてもメジャーな状態は同様の会合状態(またはコンフォメーション)をとっていることが示唆された。また、どの溶媒中においてもマイナーピークは観察されたが、 CDCl_3 以外の溶媒ではマイナーピークはブロードであり、はっきりと確認することができなかった。そこで、それぞれの溶媒中での温度可変NMRを測定した(CDCl_3 : Figure III-52, CD_2Cl_2 : Figure III-53, $\text{DMSO}-d_6$: Figure

III-54)。なお、 CD_3OD 中では測定中にアミド NH と CD_3OD の重水素交換が起きてしまい、シグナルが観察されなくなってしまう。 CDCl_3 中では、温度を 263 K まで下げても新たなマイナーシグナルは見られなかったが、低温になるほどマイナーシグナルはブロード化した。

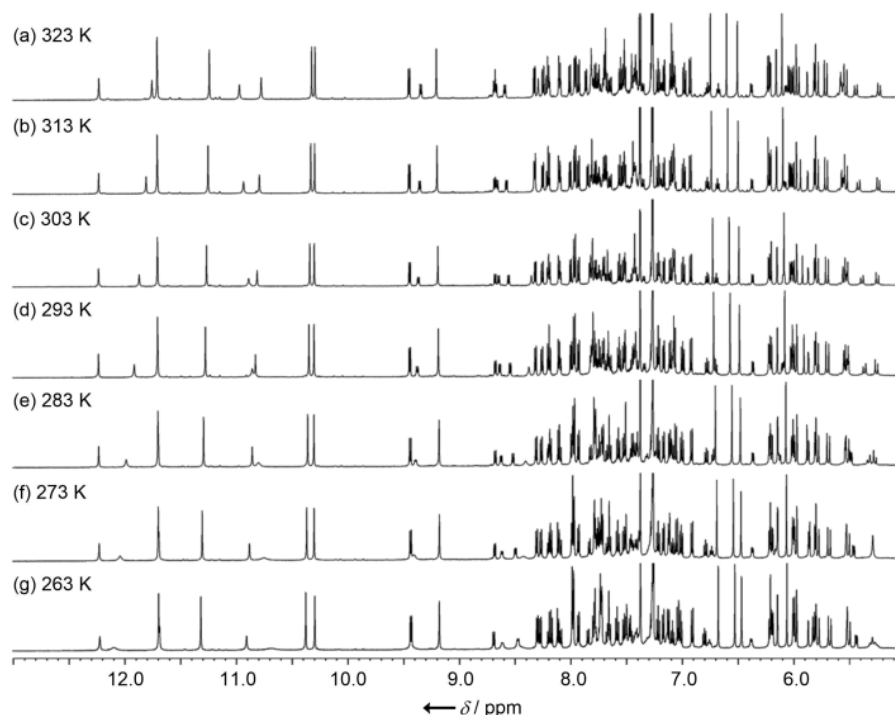


Figure III-52. Variable temperature (323 to 263 K) ^1H NMR spectra of **C7-2DMB** (2.8 mM) in CDCl_3 .

一方、 CD_2Cl_2 中では 263 K において、アミド NH 領域に 7 本以上のマイナーピークが見られたことから、マイナー種は 2 種類以上存在することが分かった。 $\text{DMSO}-d_6$ 中では、昇温とともにシグナルはシャープになり、333 K では 1 組のマイナーピークが観察されたことから、 CDCl_3 中のマイナー種と同一かは定かではないが、2 種類の会合状態(またはコンフォメーション)で存在すると考えられた。

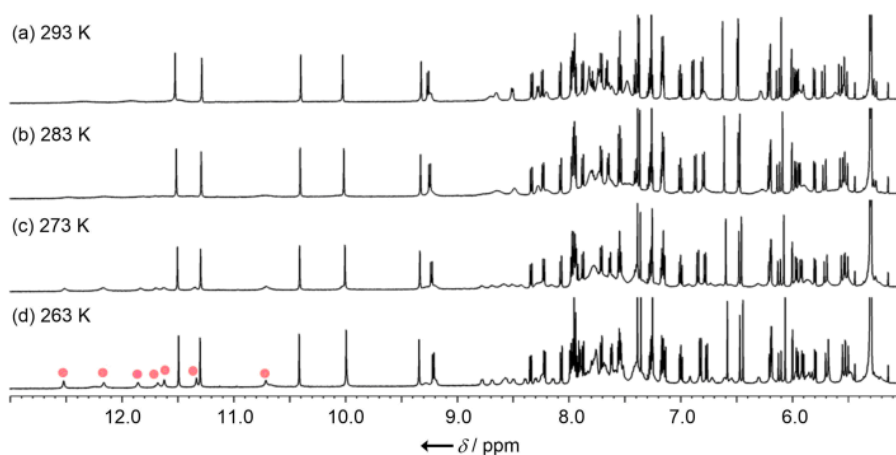


Figure III-53. Variable temperature (293 to 263 K) ^1H NMR spectra of **C7-2DMB** (2.8 mM) in CD_2Cl_2 .

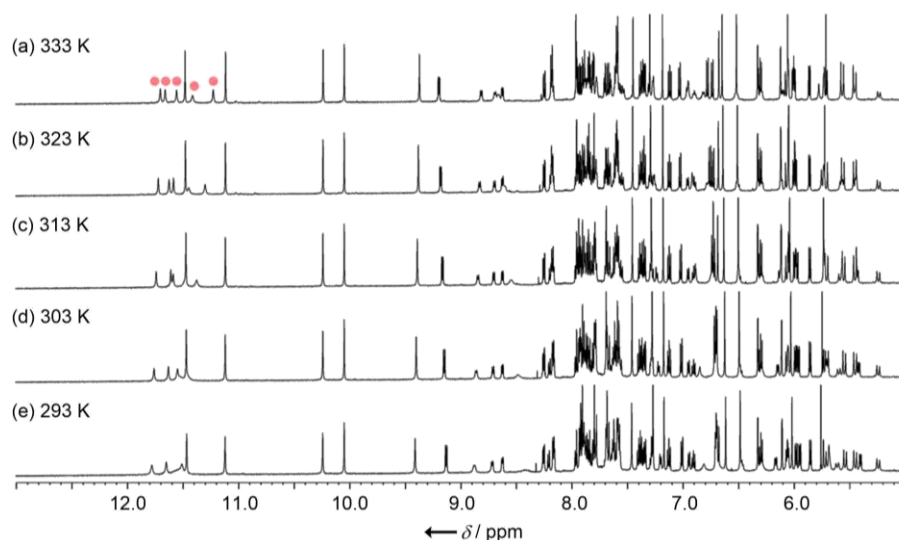


Figure III-54. Variable temperature (293 to 263 K) ^1H NMR spectra of **C7-2DMB** (1.1 mM) in $\text{DMSO}-d_6$.

環状ヘプタマー**C7**についても同様に濃度、溶媒、温度依存性を確認した。濃度依存 NMR 測定の結果を Figure III-55 に示す。

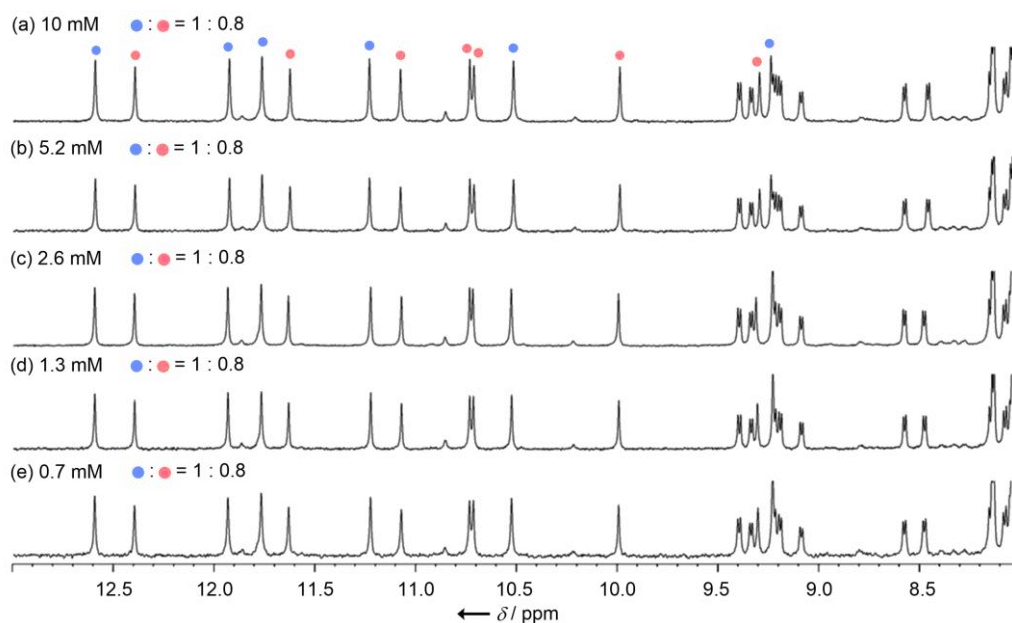


Figure III-55. Concentration dependent NMR spectra of **C7** in CDCl_3 at 293 K.

環状ヘプタマー**C7** は濃度を変化させても 2 種のシグナルの積分比に変化は見られなかった。これより、**C7** の 2 種類のシグナルは会合状態の違いによるものではなく、コンフォメーションの違いによるものである可能性が示唆された。

溶媒依存性については Figure III-56 に示す。なお、**C7** は CD_3OD に不溶であった。

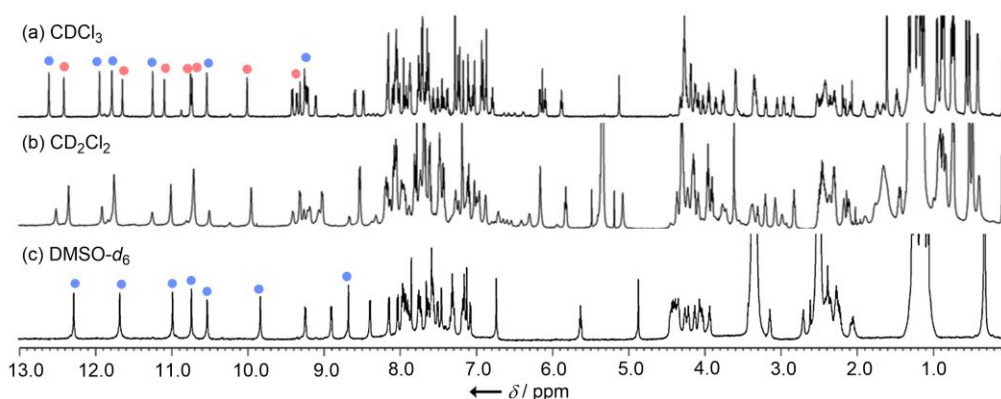


Figure III-56. ^1H NMR spectra of **C7** at 293 K in various solvents. (a) (b) 2.5 mM, (c) 1.5 mM.

CD_2Cl_2 中でも複数のアミド NH シグナルが観察されたが、ややブロードであり、重なっているピークも多く、コンフォマーの識別は困難であった。一方、 $\text{DMSO}-d_6$ 中では 1 組のシグナルのみ観察された。このことから、環状ヘプタマー**C7** の純度の確認ができ、また CDCl_3 や CD_2Cl_2 中で存在する複数のコンフォマーは水素結合様式の異なるコンフォメーション由来である可能性が示唆された。**C7-2DMB** が $\text{DMSO}-d_6$ 中でもマイナーシグナルを示したのは、第三級アミドの cis/trans 異性体が存在するためだと思われる。

それぞれの溶媒中での温度可変 NMR スペクトルを Figure III-57, 58, 59 に示す。**C7-2DMB** 同様、**C7** も 253 K においても 2 種類のシグナルのみ観察されたことから、 CDCl_3 中では 2 種のコンフォマーのみが存在することが分かる。

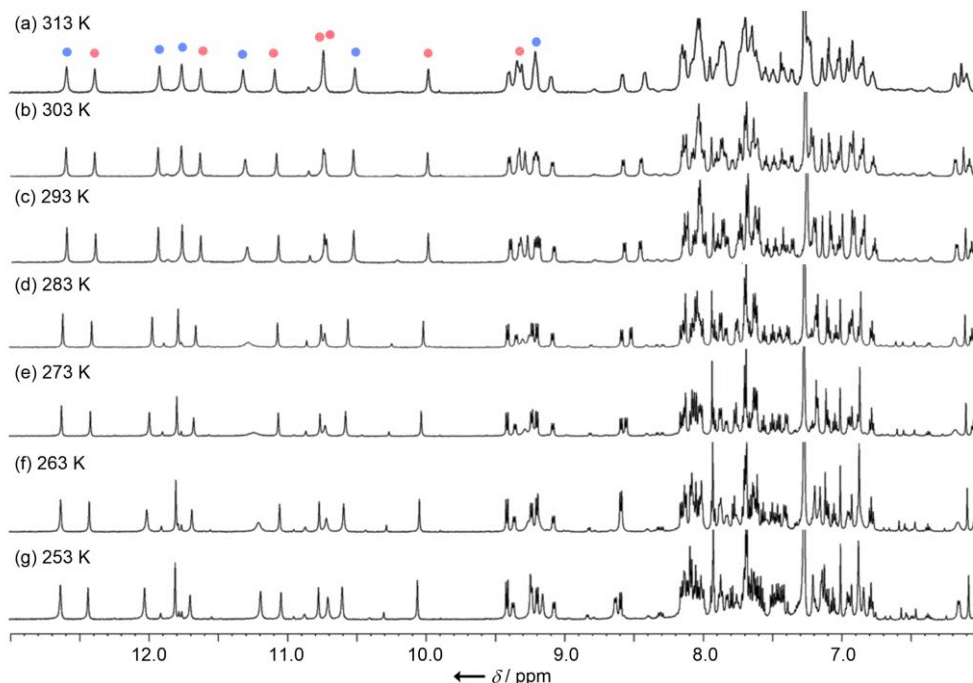


Figure III-57. Variable temperature (313 to 253 K) ^1H NMR spectra of **C7** (2.5 mM) in CDCl_3 .

CD_2Cl_2 は 293 K において 2 種類のコンフォーマーの平衡にあるように思われたが、253 K まで温度を下げると、アミド NH シグナルはさらに分裂した。DMSO- d_6 中においては、353 K まで昇温しても **C7** は非等価な 1 組のシグナルを示した。このことより、DMSO- d_6 中におけるコンフォメーションは剛直であり、3.5.5 項で示した **C5** のように環内でらせんが伝搬するような可動性をもっていないことが示唆された。

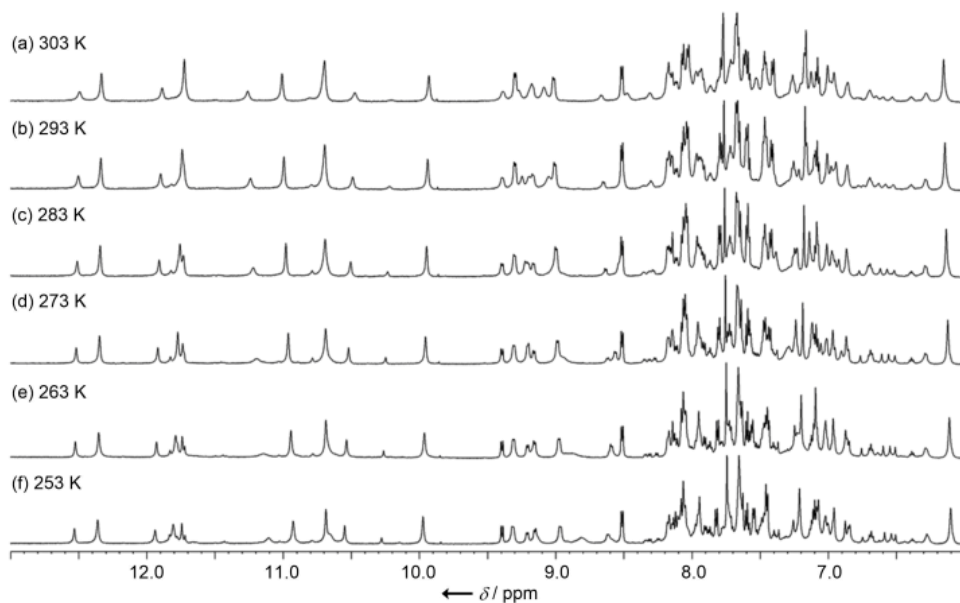


Figure III-58. Variable temperature (303 to 253 K) ^1H NMR spectra of **C7** (2.5 mM) in CD_2Cl_2 .

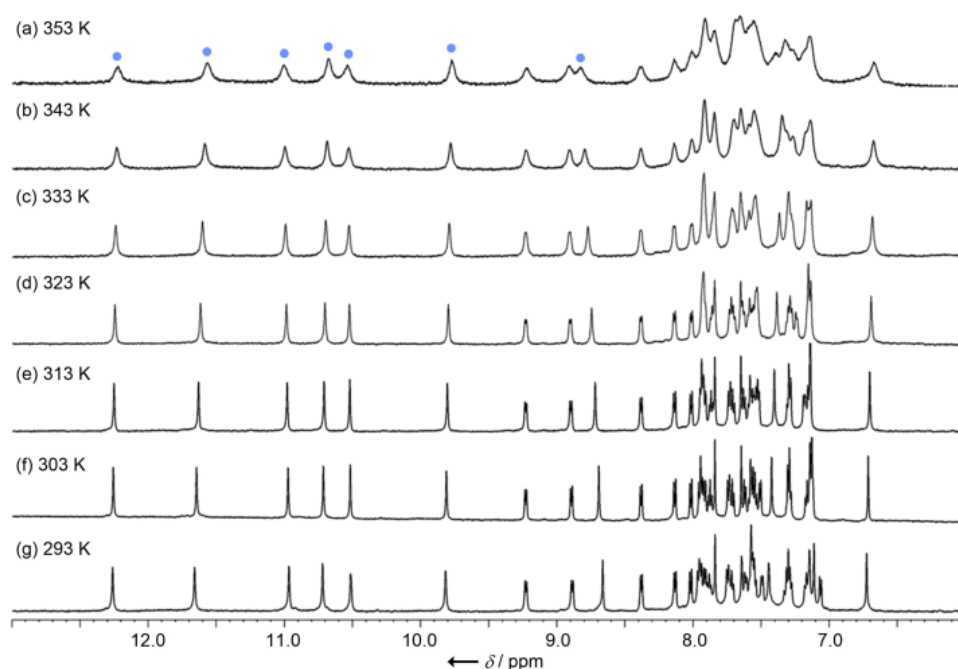


Figure III-59. Variable temperature (293 to 353 K) ^1H NMR spectra of **C7** (1.5 mM) in DMSO- d_6 .

次に、環状ヘプタマーの結晶中のコンフォメーションについて考察する。どちらの環化体についても単結晶が得られた。また **C7** については $\text{CHCl}_3/\text{CH}_3\text{OH}$ (結晶 A) および $\text{DMSO-}d_6$ (結晶 B) から得られた 2 種類の結晶について構造解析を行った。なお、**C7-2DMB** についても結晶解析に成功した $\text{CHCl}_3/\text{CH}_3\text{CN}/\text{CH}_3\text{OH}$ から得られた結晶だけでなく、 $\text{DMSO-}d_6/\text{CH}_3\text{OH}$ から結晶は得られたが、双晶であり解析が困難であった。結晶の外形を比較すると、**C7-2DMB** では $\text{CHCl}_3/\text{CH}_3\text{CN}/\text{CH}_3\text{OH}$ から得られた結晶が黄色四角柱状であり、 $\text{DMSO-}d_6/\text{CH}_3\text{OH}$ から得られた結晶は無色針状と異なっていた。一方、**C7** ではどちらの結晶も無色針状であった(Figure III-60, 写真は偏光板を通して撮影)。

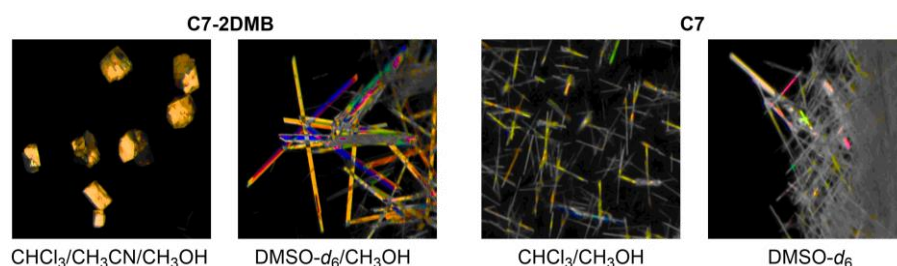


Figure III-60. Crystal habits of **C7-2DMB** and **C7**.

まず、**C7-2DMB** の結晶構造と結晶データを Figure III-61, Table III-18 に示す。

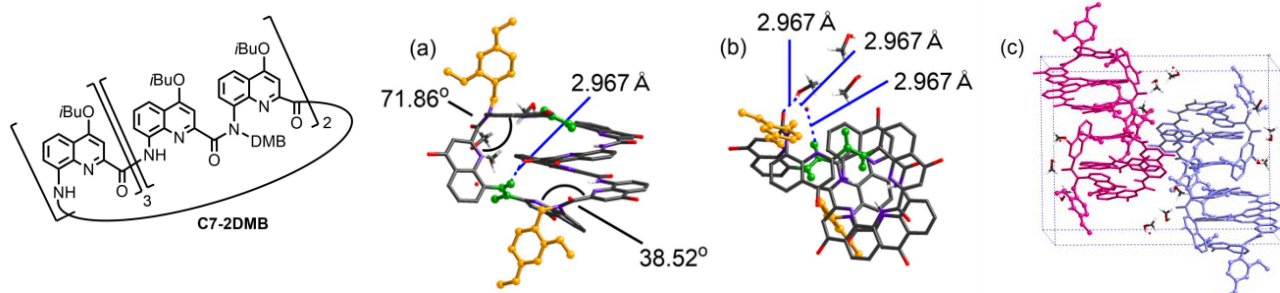


Table III-18. Crystal structural data of **C7-2DMB**.

Solvents	$\text{CHCl}_3/\text{CH}_3\text{CN}/\text{CH}_3\text{OH}$	a (Å)	18.1053(11)
Formula	$\text{C}_{116}\text{H}_{118}\text{N}_{14}\text{O}_{18} \cdot 3(\text{CH}_3\text{OH}) \cdot (\text{H}_2\text{O})$	b (Å)	21.5495(14)
Crystal system	Monoclinic	c (Å)	28.1674(18)
Space group	$P2_1/c$	α (°)	90
Z	4	β (°)	98.8050(10)
$R_1 [I > 2\sigma(I)]$	0.0939	γ (°)	90
$wR_2 [I > 2\sigma(I)]$	0.2338	V (Å ³)	10860.3(12)

Figure III-61. Crystal structure of **C7-2DMB**.

(a) Side view, (b) top view, (c) unit cell. Hydrogen atoms other than NH and isobutoxy side chains have been removed for clarity.

C7-2DMB では、2 つの第三級アミド結合は cis 型をとっており、二面角は 71.86°と 38.52°であった。片方の二面角が極端に小さいのは、両側のキノリン環が π スタッキングをしてらせん構造の形成に関与しているためだと考えられる。環構造中には、2 巻きのらせん構造が含まれ、緑色で示した両端の第二級アミド結合は反転し、その片方がらせん中央のキノリン環の *i*-BuO 基の酸素原子と水素結合を形成していた。また、単位格子中に 3 分子の CH_3OH と 1 分子の H_2O を含み、それらと **C7-2DMB** のアミド結合のカルボニル酸素原子との間で水素結合ネットワークが見られた。

次に、**C7** の 2 つの結晶について述べる。結晶 B は液—液拡散法ではなく、NMR 測定に用いたサンプルから単結晶が得られた。結晶 A については、SPring-8 にて X 線結晶構造解析を行った。結晶 A の結晶構造と結晶データを Figure III-62, Table III-19 に、結晶 B の結晶構造と結晶データを Figure III-63, Table III-20 に示す。結晶 A において、環状ヘプタマー**C7** は C7-2DMB と類似した構造をとっており、2 巻きのらせん構造を含み、その両端の第二級アミド結合が反転することで、らせんの両端を連結していた。また、らせん外部の第二級アミド結合の NH とらせん中央のカルボニル酸素の間に水素結合が見られ、この相互作用が構造を安定化に寄与していると考えられた。単位格子中のパッキングに着目すると、それぞれのエナンチオマー同士が 2_1 軸に沿ってスタックし、カラムナー構造を形成していた(Figure III-62 (c))。

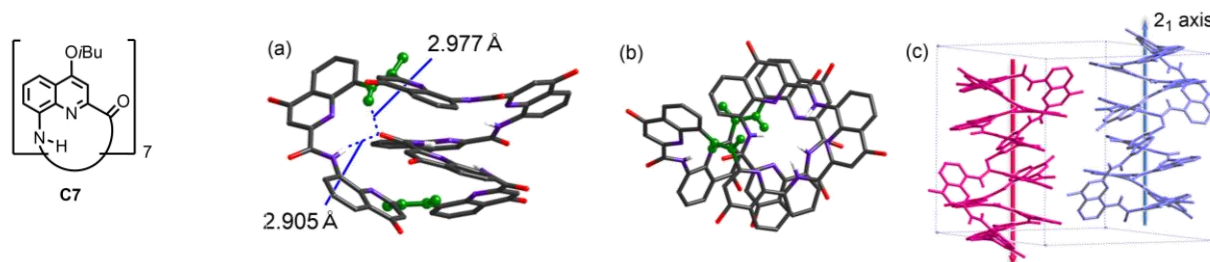
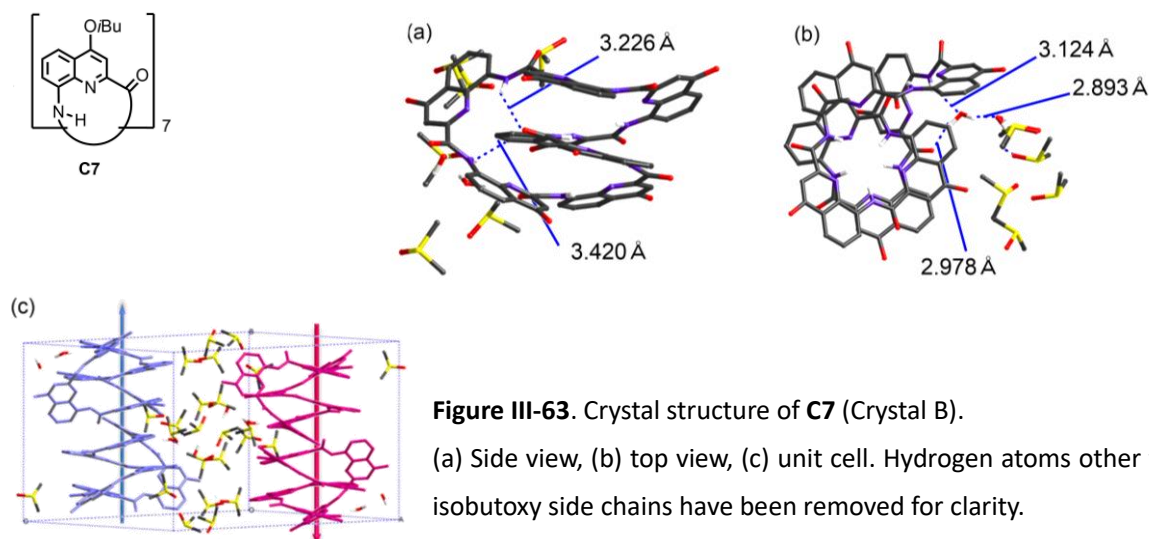


Figure III-62. Crystal structure of **C7** (Crystal A). (a) Side view, (b) top view, (c) unit cell. Hydrogen atoms other than NH and isobutoxy side chains have been removed for clarity.

Table III-19. Crystal structural data of C7 .			
Solvents	CHCl ₃ /CH ₃ OH	<i>a</i> (Å)	19.856(4)
Formula	C ₉₈ H ₉₈ N ₁₄ O ₁₄	<i>b</i> (Å)	18.444(4)
Crystal system	Monoclinic	<i>c</i> (Å)	24.271(5)
Space group	<i>P</i> 2 ₁ / <i>n</i>	α (°)	90
<i>Z</i>	4	β (°)	96.39(3)
<i>R</i> ₁ [<i>I</i> > 2 σ (<i>I</i>)]	0.1313	γ (°)	90
<i>wR</i> ₂ [<i>I</i> > 2 σ (<i>I</i>)]	0.3666	<i>V</i> (Å ³)	8833(3)

Table III-20. Crystal structural data of C7 .			
Solvents	DMSO- <i>d</i> ₆	<i>a</i> (Å)	21.3798(14)
Formula	C ₉₈ H ₉₈ N ₁₄ O ₁₄ · 6(C ₂ H ₆ SO) · 2(H ₂ O)	<i>b</i> (Å)	17.9932(12)
Crystal system	Monoclinic	<i>c</i> (Å)	29.2144(19)
Space group	<i>P</i> 2 ₁ / <i>n</i>	α (°)	90
<i>Z</i>	4	β (°)	96.6490(10)
<i>R</i> ₁ [<i>I</i> > 2 σ (<i>I</i>)]	0.0742	γ (°)	90
<i>wR</i> ₂ [<i>I</i> > 2 σ (<i>I</i>)]	0.1980	<i>V</i> (Å ³)	11162.9(13)

結晶 B においても、結晶 A と同様のコンフォメーションをとっていた。結晶 A が溶媒分子を含まないのに対し、結晶 B は再結晶溶媒である DMSO を 6 分子と水を 2 分子含んでおり、結晶 A の疑似結晶多形であった。しかし、結晶 B では、らせん外部の第二級アミド結合の NH とらせん中央のカルボニル酸素の間の距離が長く、結晶 A に比べ水素結合は弱かった。また、らせん外部のアミド基 C=O および NH は H₂O 分子と水素結合し、その H₂O 分子が別の H₂O 分子を介して DMSO2 分子と水素結合を形成していた。DMSO 分子間および DMSO-**C7** 間では弱い CH-O 相互作用が見られた。DMSO 分子は **C7** が形成するカラムナー構造の隙間を埋めるように存在していた。先に述べた NMR スペクトルの結果では、DMSO-*d*₆ 中において 1 組のシグナルが観察されたが、それは結晶構造中の 2 巻きらせん構造に対応していると考えられた。



C7-2DMB と **C7** の結晶構造を比較すると、**C7-2DMB** では第三級アミド結合が *cis* 型をとることで、6つのキノリン環がらせん構造形成に関与しており、より安定なコンフォメーションをとっていると考えられる。一方で、**C7** も類似したらせん構造を含むものの、**C7-2DMB** と比較すると歪みが大きい。結晶構造からも、第三級アミドの折れ曲がりがヘプタマーの環化を補助していることが示された。

3.7.6. 環状ヘプタマーC7のMDシミュレーション

環状ヘプタマー**C7** についても MD シミュレーションを行った。異なる 8 つの初期配座で計算し、溶媒にはクロロホルムを用いた。それぞれの初期構造に対し、160 ns のアニーリング、300 K で 40 ns のサンプリングをし、合計 320 ns のデータを得た。そのうち 65%が Figure III-64 に示すコンフォメーションに収束し、他の重要なコンフォメーションは見られなかった。結晶構造とも一致しており、環状ヘプタマー**C7** はらせん 2 巻きを形成したコンフォメーションが最安定であることが示唆された。

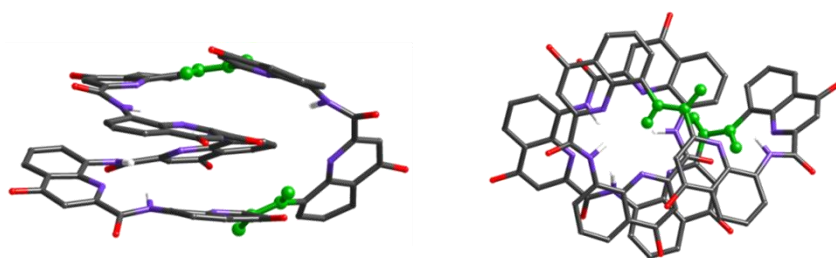
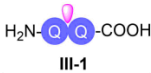
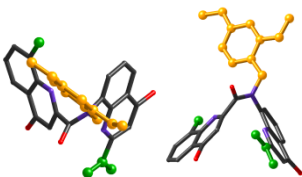

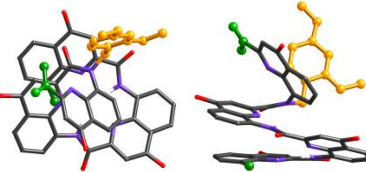

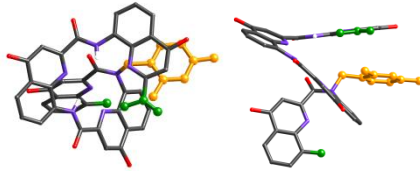




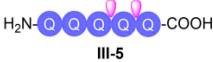
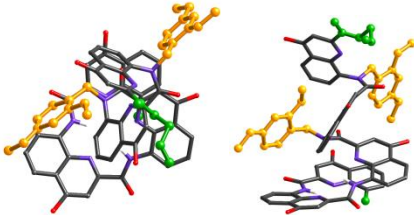

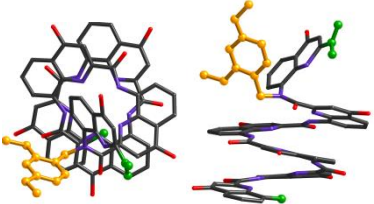

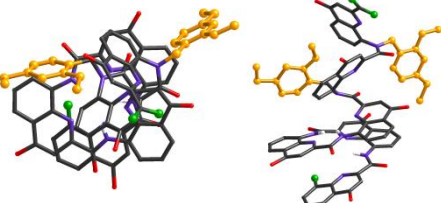
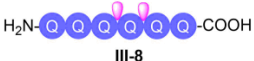




Figure III-64. Snapshot of a higher-energy intermediate found in molecular dynamics simulations of **C7**.

3.8. 環化反応のまとめと環状オリゴアミドの比較

まず、本研究において鎖長の異なる 12 種類のキノリンオリゴアミドを合成し、環化反応を試行した結果を Table III-21 にまとめた。前駆体の結晶構造については、鎖長が短いオリゴアミドは単結晶が得られやすいが、鎖長が長くなるに従い、また導入する DMB 基の数が増加すると、化合物の溶解性が向上するため、オイルアウトしやすく単結晶を得ることが困難であった。前駆体 III-8 - III-12 の単結晶が得られていないため、溶液中のメジャーコンフォメーションを NMR スペクトルの結果のみから予想することは難しく、全ての前駆体に対して一概に言えないが、分子内環化反応には鎖状前駆体の両末端の配向が一致しており、かつ第二級アミド結合が 4 つ以上連続しないことが重要であると考えられる。第二級アミド結合が 4 つ以上連続する、すなわち 1.6 巻き以上のらせん構造を含むと、構造の柔軟性が失われ、環化しにくいと推察される。

今回、前駆体 III-8 の分子設計から、結晶構造を基に構築したモデルを参考にしたが、その結果分子内環化に最適な鎖状オリゴアミドを選択することができた。これより、前駆体の構造を精度よく予測することが重要であると考えられた。

Table III-21. The results of each quinoline oligoamides.			
鎖状オリゴアミド	前駆体の結晶構造	環化反応の結果	
 III-1		×	環状 4, 6, 8 量体の生成が質量分析により確認されたが、極微量であった。
 III-2	 末端の配向は一致。	○	環状 4 量体を得られた(収率 27%)。
 III-3	 末端の配向は一致。	○	環状 4 量体を得られた(収率 38%)。
 III-4	 末端の配向は不一致。	×	環化体は得られず。PPh ₃ の付加で反応が止まった可能性あり。

 III-5	 末端の配向は一致。	○	環状 5 量体を得られた(収率 45%)。
 III-6	 末端の配向は一致。	×	環化体は得られず。
 III-7	 末端の配向は不一致。	×	環化体は得られず。PPh ₃ の付加で反応が止まった可能性あり。
 III-8		○	環状 6 量体を得られた(収率 26%)。
 III-9		○	環状 6 量体を得られた(収率 39%)。
 III-10		×	環化体も検出されるが、主生成物は PPh ₃ 付加体。
 III-11		○	環状 7 量体を得られた(収率 80%)。
 III-12		△	環状 7 量体を得られた(収率 6%)。 ほとんどがポリマー化の可能性。

次に、環状オリゴアミド **C3** - **C7** の NMR スペクトルを比較した。293 K 下、CDCl₃ 中のそれぞれの NMR スペクトルを Figure III-65 に示した。

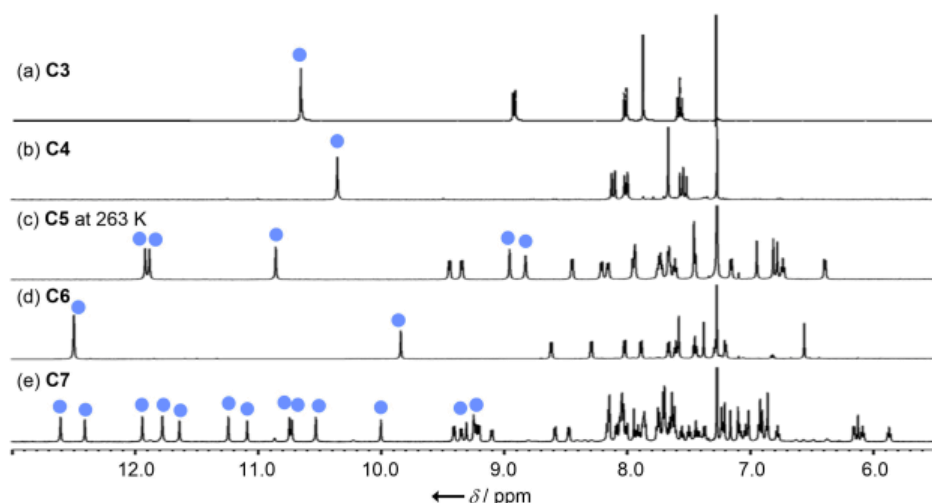


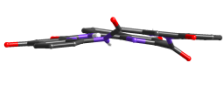
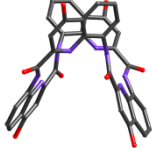
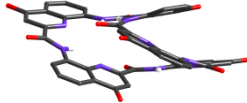
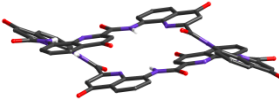
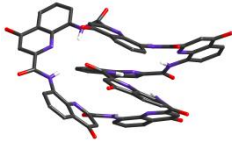
Figure III-65. ^1H NMR spectra of (a) **C3**, (b) **C4**, (c) **C5**, (d) **C6** and (e) **C7** in CDCl_3 at 293 K except for **C5**.

キノリンオリゴアミドのらせん構造は、2.5 ユニットで 1 巻きを形成する。そのため環化体の場合には、らせん構造を形成するのに少なくとも 5 つのキノリン環が必要であると考えられる。NMR スペクトルを見ると、環状トリマー**C3** からテトラマー**C4** になるにつれ、アミド NH シグナルは高磁場シフトし、歪みがより大きくなったことが分かる。それに対し、環状ペンタマー**C5** は 2 本のアミド NH シグナルはさらに高磁場側に現れるが、残りの 3 本は水素結合形成により低磁場側に見られ、NMR スペクトルからもらせん性が回復されたことが見てとれる。環状ヘキサマー**C6** は **C5** に比べてより低磁場側にアミド NH シグナルを示したことから、水素結合がより強められていると示唆された。環状ヘプタマー**C7** は CDCl_3 中では 2 種のシグナルが存在するが、それらは 12.6 - 9.2 ppm の広範囲に渡って観察された。

溶液中の動的挙動に関しては、環状ペンタマー**C5** が可動性をもち、8 の字型構造内でらせん性が伝搬されているのに対し、環状ヘキサマー**C6** はそのような挙動を示さず、単一のコンフォメーションのみ存在した。また環状ヘプタマー**C7** は溶媒によってコンフォマー数が増減し、 CDCl_3 中では 2 種類、 CD_2Cl_2 中では 3 種類以上、 $\text{DMSO}-d_6$ 中では 1 種類のコンフォメーションで存在した。これらのコンフォマーは水素結合様式が異なると考えられた。

次に、それぞれの環状化合物の結晶構造における二面角を測り、構造の歪みを比較した (Table III-22)。環状トリマー**C3** は二面角の平均値が 9.44° と平面性が高いのに対し、環状テトラマー**C4** は平均 69.35° であり、歪みが大きいことが分かる。そして環状ペンタマー**C5** になると、平均 26° になり歪みが解消され、環構造は **C4** より安定になると示唆された。環構造に束縛されない鎖状のキノリンオリゴアミドの二面角は $15.90 \sim 26.17^\circ$ で、平均値は 20.72° であり、約 20° の二面角が最も安定であると考えられる。環状ヘキサマー**C6** は平均 23.11° 、環状ヘプタマー**C7** は 41.47° であり、全体構造を考えれば、**C6** が最も歪みが小さいといえる。**C7** もらせん部分は二面角が約 20° であるが、らせん上下をつなぐリンカー部分が捻じれていた。

Table III-22. The dihedral angles of each macrocycles.

C3	C4	C5	C6	C7
				
6.72° 9.25° 12.34° (9.44°)	59.58° 66.14° 69.77° 81.91° (69.35°)	12.91° 27.45° 30.85° 32.77° 36.47° (26.00°)	5.69° 29.67° 33.96° (23.11°)	22.85° 24.38° 32.57° 48.34° 50.63° 54.86° 56.70° (41.47°)

()内は平均値

さらに結晶構造を比較すると、**C5**のみが唯一、1つの第二級アミド結合が *cis* 型をとっていた。またコンフォメーションのキラリティーに着目すると、**C5**、**C7**はキラルであるのに対し、**C6**は点対称中心をもちアキラルであった。また、**C5**は溶液中でも同様のコンフォメーションをとり、**C7**も主コンフォメーションは結晶構造と同一であるのに対し、**C6**は溶液中では異なるコンフォメーションをとっていることがMDシミュレーションより示唆された。

次に、環状オリゴアミド **C5**、**C6**、**C7**のUVスペクトルを CHCl_3 、DMSO 中で測定した(Figure III-66)。

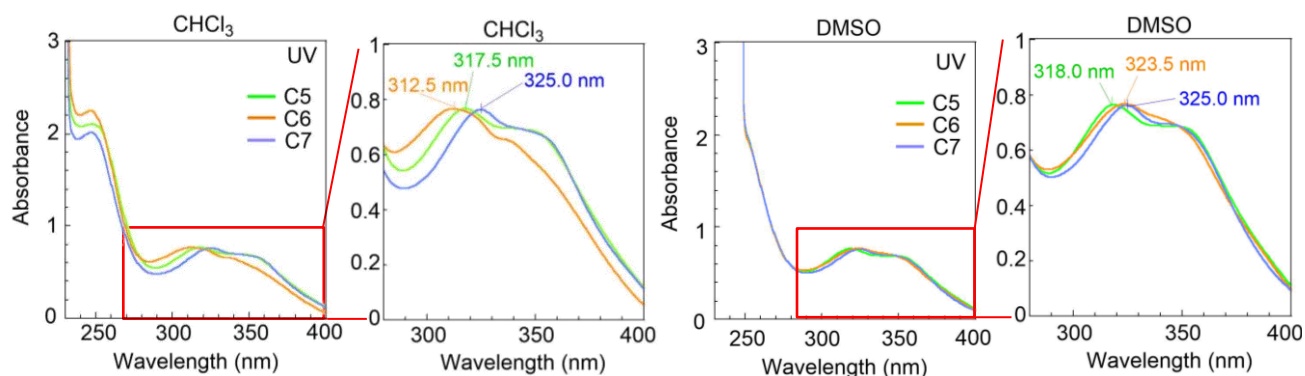


Figure III-66. UV spectra of **C5** (green), **C6** (orange) and **C7** (blue) in (a) CHCl_3 and (b) DMSO at 20°C. [**C5**] in CHCl_3 = 1.06×10^{-4} M, [**C6**] in CHCl_3 = 1.18×10^{-4} M, [**C7**] in CHCl_3 = 6.77×10^{-5} M. [**C5**] in DMSO = 2.4×10^{-4} M, [**C6**] in DMSO = 2.3×10^{-4} M, [**C7**] in DMSO = 1.4×10^{-4} M.

CHCl₃ 中、C5 と C7 のスペクトルは類似しており、それぞれ 317.5 nm, 325.0 nm に極大吸収を示し、350 nm に吸収肩が見られた。C6 はより短波長側の 312.5 nm に極大を示し、340 nm に小さな吸収肩が見られた。一方、DMSO 中では、C6 も C5, C7 と類似したスペクトルの形状をしていた。比較のため、環状オリゴアミド毎のスペクトルを Figure III-67 に示す。

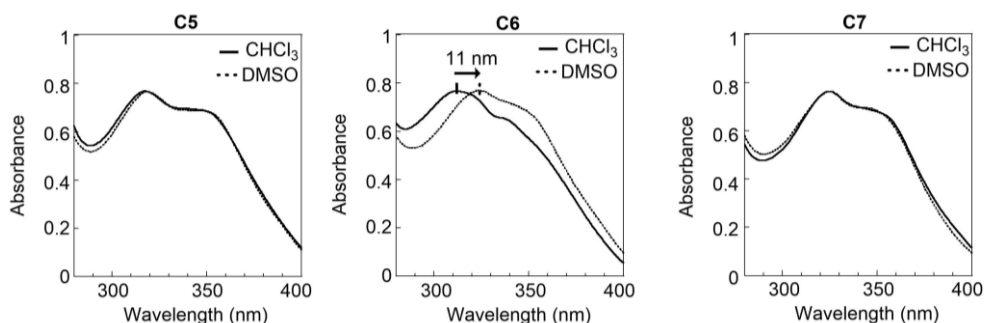


Figure III-67. UV spectra of each cyclic oligoamide in CHCl₃ and DMSO at 20°C

C5, C7 は CHCl₃, DMSO 中でスペクトルに変化は全く見られなかったが、C6 は DMSO 中で極大吸収波長が 11 nm 長波長シフトしていた。UV 測定濃度と NMR 測定濃度は異なるので、一概に議論はできないが、計算結果等も考慮すると、C5, C7 は溶媒に依存せず結晶構造が最安定構造であるが、C6 は溶媒によってコンフォメーションが柔軟に変化することが UV スペクトルからも示唆された。

3.9. 小括

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、新たに環状ペンタマーC5、ヘキサマーC6、ヘプタマーC7の創製に成功した。予想通り、cis型を優先する第三級アミド結合は、らせん構造に歪みを与え、オリゴアミドの末端同士の配向を制御していることが環化前駆体の結晶構造より確認された。環化反応は第三級アミド結合の導入によって促進され、室温下の温和な縮合条件で環化体を得ることができた。しかしながら、合成した12種類の鎖状キノリンオリゴアミドのうち、ペンタマーIII-4、ヘキサマーIII-6, III-7、ヘプタマーIII-10の4種類については環化反応が進行しなかった。III-4, III-6, III-10は第三級アミド結合を1つしか持たないため、らせん構造の剛直性が高く、またIII-7は両末端が異なる方向を向いていることが示唆されている。この結果より、第三級アミド結合を適切な位置に導入し、らせん状オリゴマーの構造柔軟性および末端の同方向に位置させることが分子内環化反応の進行には重要であることが分かった。

得られた環状キノリンオリゴアミドの立体構造は、結晶構造解析により明らかとなった。当初は、環拡張された環状キノリンオリゴアミドは、環状テトラマーのように包接空間をもつのではないかと予想していたが、実際はC5 - C7のいずれもらせん構造の形成を優先し、内部空間はもっていなかった。キノリンオリゴアミドがらせん構造を形成しやすく、また安定であることが、環状キノリンオリゴアミドの構造からも改めて示唆された。また結晶構造とMDシミュレーションの結果がよい一致をみせたことより、環状キノリンオリゴアミドの構造は計算より予測可能であることが示された。環状キノリンオリゴアミドC5 - C7を比較すると、C5, C7は結晶中のコンフォメーションがキラルであるのに対し、C6はアキ

ラルであった。また溶液中の挙動に関しても、C5 は環内でらせんが伝搬し可動性をもつのに対し、C6, C7 は溶媒に依存して複数のコンフォメーションをとる可能性が示唆された。構成キノリン環の偶奇性、環状化合物の大きさによって、その構造・性質は大きく異なることが予想され、さらに拡張した環状キノリンオリゴアミドについても非常に興味をもたれる。

またその中間体である第三級アミド結合をもつ環化体 C5-2DMB, C6-*o*-2DMB, C6-*p*-2DMB, C7-2DMB についても、第三級アミドの *cis* 型配座と N 原子上の DMB 基とキノリン環との芳香族スタッキングのために、ユニークな立体構造をとっており、第三級アミド結合を利用することでフォルダマーの構造多様性が広がることが期待された。