マルチ機能人工レセプターの分子設計と合成戦略： 最近の研究を中心として

井上 将彦*・三宅 利往*・古庄 勝**

Molecular Design and Synthetic Strategy for Multifunctional Artificial Receptors: Recent Examples

Masahiko INOUE*, Toshiyuki MIYAKE* and Masaru FURUSHO**

Artificial ribofuranoside receptors represent the molecular design and the synthetic strategy for our multifunctional artificial receptors. The design of the polypyridine-macrocyclic ribofuranoside receptors was based on the multipoint hydrogen bond complementarity between the receptors and methyl β -(D)-ribofuranoside. The binding affinity of the receptors for the ribofuranoside in CDCl_3 was very high (up to $K_a = 5.2 \times 10^3 \text{ M}^{-1}$), so that even native ribose was extracted by them into such nonpolar solvents. Selective extraction of ribose by the receptors was observed. The selectivity is governed by the OH direction and the whole size of the sugars as well as their shapes. Furthermore, fluorescence emission of the receptors was largely enhanced in the presence of methyl β -(D)-ribofuranoside or ribose.

Key words : Molecular recognition, Artificial receptor, Ribofuranose, Hydrogen bond, Molecular sensor, *ab-initio* MO, Induced-fit.

1. はじめに

有機化学は、もともと生体の器官(Organ)を意味する化学であった。それがいつのまにか、おそらくは Wöhler のブレイクスルーより、炭素化合物を扱う化学と再定義されてきたようである。その有機化学がこの一世紀半の間に蓄えた官能基レベルでの考察を武器に、再び生体の機能に挑もうとしている¹⁾。

生体の機能が本質的には分子と分子の選択的な相互認識に還元されることを、我々は既に知っている。生命の属性は遺伝と代謝に極言される。前者は DNA の複製に始まり、後者は酵素作用の結果である。どちらの過程も

機能発現の初期段階において選択的分子間相互作用(分子認識)を含んでいる。そしてその認識の情報は、認識の結果必然的に引き起こされる分子構造の変化として伝達される。機械的な分子構造の変化は、さらにそれに伴う分子の物理的(電気的、磁氣的)諸性質の変化を生み、カスケード的に情報が伝達される。生体ではこの動的機能を、タンパク質、さらにはタンパクサブユニット集合体という巨大分子が主に担っており、現在の分析技術を駆使しても、原子の三次元座標の変化を基に考察することは困難である²⁾。

著者らは、上述の“分子認識に共役した機能”を非ペプチド系人工レセプターを用いて再現することを狙った。しかもその動的過程を有機化学レベルで詳細に解析するため、人工レセプターの分子量の上限を約 2000 に設定し、分子設計と合成を行ってきた³⁾。

本総合論文においては、マルチ機能人工レセプターの分子設計と合成戦略を中心課題に据え、最近的研究成果である人工リボフラノースレセプターを基に紹介したい⁴⁾。

* 大阪府立大学工学部機能物質科学科 ( )

** 住友電気工業株式会社システムエレクトロニクス研究開発センター ( )

* Department of Applied Materials Science, University of Osaka Prefecture ( )

** Systems and Electronics R&D Center, Sumitomo Electric Industry Co. ( )

2. 研究の背景と流れ

我々の研究はクラウンエーテルを利用することから始まった。既に膨大なデータが蓄積されており、認識の予測も、また合成経路の確立も容易であると考えたためである⁵⁾。金属カチオンの認識の情報を、分子の光学的性質の変化として自己発信できる概念的に新しい人工レセ

Fig.1 Crowned spirobenzopyrans and a spiropyridopyran so far synthesized.

プターを検討した。こうして誕生したのがクラウン化スピロベンゾピランである⁶⁾。これらのクラウン化スピロベンゾピランは、金属カチオンの認識に誘起されてスピロピラン構造からメロシアン構造への異性化が進行する。異性化の結果、レセプター自身が可視部に吸収を有することになり、off→on型の情報発信(センシング)が可能となる。分子認識に連動した構造変化と情報発信を非ペプチド系の合成低分子構造で実現することができ、マルチ機能人工レセプターと名づけた(図1)。続いて、スピロベンゾピランのベンゼン環をアミドピリジンに変えることによりスピロピリドピランを合成し、核酸塩基(グアニン)に対するマルチ機能人工レセプターへと展開した⁷⁾。

さらに、情報発信型人工アセチルコリンレセプターや⁸⁾、アロステリック機能を有する人工核酸塩基レセプターへも研究の手を伸ばした(図2)⁹⁾。

Fig.2 Artificial-signaling acetylcholine receptors and artificial-allosteric nucleobase receptors.

3. 人工ボフラノースレセプター

1962年のPedersenによるクラウンエーテルの発見

以来、合成低分子を用いる分子間相互作用の詳細な検討が行われてきた。現在では、分子間相互作用に関わる各種半経験力場を導入した理論的な取り扱いも種々検討されている。このような状況の中、金属あるいはアンモニウムカチオン等の等方性(擬)球状分子や、核酸塩基等の二次元ベクトルのみを有する基質の認識においては、既に種々の優れた人工レセプター骨格が準備されている¹⁾。したがって新たな報告を見ても“類似の新ホスト”の感が否めない。一方、非対称三次元方向に広がった被認識部位を有する基質を厳密に識別することは、人工レセプターの分子設計の点からも、また合成戦略を立てる上でも極めて困難である。セレンディピティーを感じさせない“狙った研究”は、現在まで限られた例しか報告されていない。この種の代表的な生体基質分子として糖質があげられる¹⁰⁻¹³⁾。

2.「研究の背景と流れ」で述べたように、筆者らは核酸塩基に対する情報発信型人工レセプターとしてスピロピリドピランを合成した。この研究を native ヌクレオシド・ヌクレオチドへ展開するため(スキーム1)、 β -D-リボフラノシド認識部位を過去の研究より検索した。しかしながら満足のいく骨格は見つけることができなかった。そこで人工リボフラノスレセプターの開発から行うことに決定した。

3.1. 人工リボフラノスレセプターの設計

3.1.1. 基本骨格の決定

リボフラノスに対する人工レセプターを設計していくにあたり、我々は認識の主要な相互作用として方向性を持つ水素結合を選んだ。というのも合成の限界上、人

工糖レセプターでは天然のタンパク質ほどは、糖分子との van der Waals 接触(分子の形の識別に重要である)を大きく稼ぐことができないと判断したためである。そのため等方性の強い静電相互作用を用いてしまうと、水素結合を用いた場合に比べ認識力が上がる反面、分子の“大きさ”や“形”に基づく選択性が下がってしまうことが考えられる。これは糖分子のように、非常に似通った同族体と異性体が存在する場合、致命的な欠点となる。

多点水素結合による人工リボフラノスレセプターの設計は、①強い OH $\cdots$ N 水素結合の利用、②リボフラノス水酸基の方向性、③エントロピー損失をできるかぎり低減し、かつリボフラノスの柔軟性に適可能な適度の rigidity、④そして将来的に必要とされる情報発信のための π -電子構造の組み込み、等を考慮して行った。

Scheme 2

その結果、3つのピリジン骨格を2-2', 6'-2'' 部位で直線的に連結した2を基本骨格として選んだ(スキーム2)。

レセプター2におけるピリジン環間の最適距離を決定するため、まず有機溶媒に可溶性β-D-リボフラノシド誘導体として、メチルβ-D-リボフラノシド(1)を用いNMR滴定法により2a~2cの相対的な評価を行った。その結果1の2位水酸基のプロトンのシフト幅、ならびにシフトの飽和度合から2cが最も強い結合力を有していると判断した(図3)。

Fig. 3 Complexation-induced shifts (positive value indicates a downfield shift) for 1-H⁺ as a function of [2a-c]/[1]=12 mM in CDCl₃ at 23°C.

3.1.2. 基本骨格の修飾—より高い会合定数をめざして—

3.1.1. の結果を基に、2cに付加的な水素結合部位を組み込んだ3を合成した。これは2cの両側のピリジン環の6,6'' 位にアミド基を組み込んだものである。この

アミドプロトンは、1の水酸基との水素結合において酸素原子に対するプロトンドナーとして働くことが期待される¹¹⁾。実際、1の重クロロホルム溶液中にレセプター3を加えていく過程を¹H NMRにより追跡したところ、1の3つの水酸基のみならず3のアミドプロトンの低磁場シフトも観測され、アミドプロトンがプロトンドナーとして働いていることが確認された。このレセプター3と1との錯形成時における組成比をJob's plotにより求めたところ、1:1の比であることが判明した。また、3と1との会合定数をBenesi-Hildebrand法により算出したところ、 $K_a \approx 30 \text{ M}^{-1}$ という値を示した(表1)。

人工リボフラノースレセプター3においてはピリジン環は自由に回転しており、熱力学的に最も安定なコンフォメーションは、両側のピリジン環が外側を向いた構造であることが予測される(図4)。実際、両側のピリジン環が外側を向いた構造3_{anti}と、内側を向いた構造3_{syn}のエネルギー差を*ab-initio* MO法により計算すると、3_{anti}の方が2.44 kcal/mol安定であることがわかった。この値は、半経験的分子軌道計算(MOPAC 93)から得られた値ともほぼ一致した^{*1}。このことより、3においては、はじめ3_{anti}のコンフォメーションであったのが、1が接近するにつれてピリジン環が回転し、3_{syn}になった後、多点水素結合により1と相互作用していると考えられる。このピリジン環の反転によるエネルギー損失2.44 kcal/molは、分子間相互作用による安定化で補填する

*1計算方法

ab-initio 計算

計算機: IBM RS/6000 3AT, プログラム: IBM Mulliken, 構造最適化: 3-21G, エネルギー計算: 6-31Gの一点計算。

半経験的分子軌道計算

計算機: IBM RS/6000 220, プログラム: MOPAC 93²⁰⁾, パラメータ: PM3。

分子力学計算

計算機: IBM RS/6000 220, プログラム: MM3。

分子動力学計算

計算機: Power Macintosh 8100/100AV, プログラム: Cache Dynamics。

Table 1 Association constants and thermodynamic parameters determined for the binding of 1 to the receptors in CDCl₃ at 23°C. δ_{NH} Values indicate the chemical shifts for the receptor-NH in CDCl₃ at 23°C under same concentrations for determination of K_a values.

Receptor	$K_a (\text{M}^{-1})$	$\delta_{\text{NH}} (\text{ppm})$	$\Delta G (\text{kcal/mol})$	$\Delta H (\text{kcal/mol})$	$T\Delta S (\text{kcal/mol})$
3	$3.0 \pm 0.4 \times 10^1$	7.90	---	---	---
4	$5.0 \pm 0.4 \times 10^1$	9.00	-2.3	-5.7	-3.4
5	$6.0 \pm 0.4 \times 10^1$	9.53	---	---	---
6	$2.4 \pm 0.2 \times 10^3$	7.55	-4.6	-10.0	-5.4
7	$2.5 \pm 0.2 \times 10^3$	7.65	---	---	---
8	$5.2 \pm 0.3 \times 10^3$	7.74	---	---	---

Fig. 4 Structures for 3_{syn} and 3_{anti} . The amide substituents were omitted for simplification of the *ab-initio* calculations.

にはかなり大きく、2つの分子が相互作用する際の大きな障壁となっていることが予想される。

そこでより効率的に1と相互作用させるには、レセプターの基本骨格両端を環状につなげ、なおかつ、ある程度の柔軟性を持たせることが必要であると考えた。またその橋かけ部位の選択にあたっては、予想されうるレセプターのコンフォメーションにおいて、多少なりとも大きさと形の選択性が発現するよう、1との van der Waals 接触を可能にすることも念頭にいれることが望まれる。以上のことを考慮したうえで、3をビスフェノール由来のジカルボン酸で橋かけをした環状化合物4を設計、合成した。候補の選択にあたっては、残念ながら計算機の出番はなかった。柔構造の導入により、検索すべきジオメトリーがあまりにも広がりすぎていて、有意義な時間内での有効な比較が困難なためである。筆者らの右脳が生み出したこの4もまた、1と1:1の比で錯形成することは示されたが、会合定数は $K_a \approx 50 \text{ M}^{-1}$ と我々の予想に反してあまり増大しなかった。

この原因を考えるにあたり、レセプター4のアミドプロトンのケミカルシフトが、濃度に依存せず9.0 ppmに現れることに着目した(表1)。3のアミドプロトンは濃度依存性があり、高希釈下においては7.9 ppmと、4に比べかなり高磁場にあることから、我々はレセプター4の分子内水素結合の可能性を考えた。レセプター4のアミドプロトンは、分子内のビスフェノール由来の酸素原子と分子内水素結合をしているため(スキーム3)、1

Scheme 3

との水素結合においてプロトンドナー性が下がり、我々が期待した橋かけによる会合時の有利さをかなりの分帳消しにしたのではないかと推測した。

そこでレセプター4におけるこの酸素原子を、よりプロトンアクセプター性の弱い硫黄原子に置き換えた5、さらにはメチレンに置き換えた6および7を合成した。1との会合定数を測定したところ、レセプター5においては $K_a \approx 60 \text{ M}^{-1}$ と4に比べ僅かな増加しか示さなかったものの、レセプター6および7においては $K_a \approx 2500 \text{ M}^{-1}$ と4に比べ約50倍もの増加を示した。さらに我々は、レセプター7のピリジン環の窒素原子のプロトンアクセプター性を向上させるため、電子供与性基であるアルコキシ基を導入したレセプター8を合成した¹⁴⁾。このレセプター8を用いて1との会合定数を測定したところ、 $K_a \approx 5200 \text{ M}^{-1}$ と多点水素結合による人工糖レセプターとしてこれまでに類をみない高い値を示した。

3.2. 人工糖レセプターの合成

レセプター8の合成は、水素結合部位であるトリピリジン誘導体9と橋掛け部位であるビスフェノール由来のジカルボン酸10との環化を最終段階に配置した(スキーム4)。

Scheme 4

3.2.1. 水素結合部位の合成

9の中央ピリジン環に誘導される4-*n*-ブトキシ-2,6-ジプロモピリジン(11)の合成を検討した。我々は当初、ケリダム酸(12)を出発物質とし *n*-ブタノールとの脱水縮合を行い、Curtius 転位、加水分解を経て得られる2,6-ジアミノピリジン誘導体13を Sandmeyer 反応によりプロモ化することを考えた(スキーム5)。しかしながらここで得られたものは目的とする11ではなく、ピリジン環の3,5位が核プロモ化されたものであった。そこで我々は、次にカルボン酸から銀塩を経てラジカル的にプロモ化できる Hunsdiecker 反応を検討したが、銀塩

Scheme 5

からのプロモ化が進行しなかった。次に検討したのが *N*-ヒドロキシピリジンチオンを用いた Barton-modified Hunsdiecker 反応である¹⁵⁾。この場合も脱水縮合により得られるビス(*N*-ヒドロキシチオピリドン)エステル

Scheme 6

収率が低く、また単離精製も困難であった。しかしながら、エステル化に続くラジカル的なプロモ化を one-pot で行ったところ、目的とする **11** がますますの収率で得られた。

こうして合成した 11 と、エピクロロヒドリンより 2 段階で誘導した 2-アミノ-6-ブロモピリジン (14) とを菌頭反応を用いて連結し¹⁶⁾、水素結合部位 9 を得た (スキーム 6)。

3.2.2. 橋かけ部位の合成

橋かけ部位 10 の合成における key-step は、フェノール性水酸基の位置での C-O $\rightarrow$ C-C 変換である。試行錯誤の結果、フェノール性水酸基をトリフラートへと換え、Heck 系のオレフィン化を行い C-C 結合を形成した¹⁷⁾。その後二重結合の水添、エステル結合を加水分解することにより、目的とする橋掛け部位 10 へと導いた(スキーム 7)。

3.2.3. 環化反応

最終段階である環化は、高希釈条件下での向山脱水縮合

Scheme 7

Scheme 8

反応を用いたが、収率は10%弱と必ずしも満足できるものではなかった(スキーム4)¹⁸⁾。他に DCC を用いた縮合反応や、活性エステルによる反応等を試みたが、いずれも環化生成物は得られなかった(スキーム8)。収率が低い原因として、トリピリジン誘導体の溶解性の悪さ、ピリジンの α 位にあるアミノ基の求核性の低さ等が挙

げられる。さらには3.1.2. で述べた *ab-initio* 計算から、隣接しあうピリジン環同士のダイポール反発により、トリピリジン化合物の両端のアミノ基が環化に都合のよい方向に向いていないため、縮合反応が進行しても望むべき環化が起こらないことも重要な要因の1つであろう。そこで現在は、環化の効率を上げるため鑄型合成の検討を行っている(スキーム9)。

Scheme 9

3.3. レセプターとゲストとの錯形成時における考察

3.3.1. 溶液中での錯体の構造

図5に1と6の錯形成時の¹H NMR チャートを示す。これによると錯形成時においては、先ほど示した水素結合による1の水酸基およびレセプター6のアミドプロト

Fig. 5 ¹H NMR spectra (500 MHz) of (a) 1, (b) 1·6, and (c) 6 in CDCl₃ at 23°C.

ンの低磁場シフトの他に、1の5位のメチレンおよびメトキシ基のプロトンの高磁場シフトもまた確認された。これらのC-Hプロトンは、錯形成時においてレセプターの橋かけ部位であるビスフェノール由来のベンゼン環の方向に存在することが予想される。したがって観測された高磁場シフトは、これらのプロトンがベンゼン環により環電流効果を受ける距離まで接近していることを示唆している。以上の結果より1と6の錯体は、スキーム10のような状態をとっている可能性がある。

Scheme 10

3.3.2. 錯形成時の熱力学的考察

レセプター4と6とでビスフェノール由来の酸素原子をメチレンに変えたことにより、会合定数が急激に増加した。当初我々は、この理由を4における分子内水素結合に求めたが、より詳細に検討するために4と6との錯形成時における熱力学的考察を行った。図6に1との錯形成における $-\Delta G$ 、 $-\Delta H$ 、 $T\Delta S$ をグラフに示す。錯形成時、レセプター6は4に比べエントロピー的に損をしているが、それを補ってあまりあるエンタルピー的な得のために結果として $-\Delta G$ が4に比べ約2倍増大して

Fig. 6 Thermodynamic parameters determined for the binding of 1 to 4 and 6 in CDCl_3 at 23°C .

いることがわかる。

この実験結果を考察するにあたり我々は、先に述べた分子内水素結合を起点に考えた。レセプター4は分子内水素結合がある分、ある程度環構造が剛直である。それゆえ錯形成時もレセプターの構造が大きく変わらず、エントロピー変化は小さい。しかしながらこのことは、アミドプロトンのドナー性の低下と、錯形成時での種々の相互作用に対する最適構造の適用には不利であり、エンタルピー項に由来する安定化を稼ぎさせていない。一方レセプター6においては分子内水素結合がない分、環構造が柔軟であるためエントロピー的に不利であるものの、アミドプロトンのドナー性が4に比べ大きく、かつ induced-fit により各種相互作用に対して最適のジオメトリーを得ることができる¹⁹。結果、エンタルピーの有利分がエントロピーの不利分以上であり、全体としてより大きな安定化が得られているものと結論した。6の induced-fit による錯形成は、 ^1H NMR から支持されている。すなわちレセプター6では1との錯形成時、水素結合に関わるプロトン以外においても種々のレセプターピークの変化を示し、これは4には見られなかった特徴である。

3.3.3. 相互作用の詳細に関する計算

実際に溶液中でレセプターと1が、どのような構造で相互作用しているのかを分子力場法(MM3)で探ってみた。レセプター4、6および1をそれぞれを単独に構造最適化した後、レセプターに様々な向きで1を挿入し、構造最適化により妥当な錯体の構造を検討した。得られた構造のうち、1と6との間で最も安定な構造を図7に示す。この構造では1の3位の水酸基と、レセプター6の中央のピリジン環の窒素との間に強い水素結合がみられ、他の部位の水素では比較的に弱い水素結合しかみられない。同時にすべてのピリジン環の窒素が、1の水酸基と強い水素結合しているような構造を見つけることはできなかった。また、レセプター4および6の間で、相互作用様式に強い相違はみられず、会合定数が大きく違うという実験結果を理論的な見地から解析するにはいたっていない。これまで行ってきたシミュレーションでは、静的な構造についてのみ検討を行っている。時間によるゆらぎの効果を無視しているため、実際に起こっている現象を十分に再現していない可能性がある。おそらくレセプター6と1の相互作用は、静的な計算手法でだけで説明しきれものではなく、時間とともに分子の構造が刻々と変化していきながら、全体として最も安定な構造となっていくものと考えられる。今後動的な過程について検討していくために、分子動力学法などを取り入れて

Fig. 7 The dominant binding structure for 1·6 obtained by varying weight point coordinates and dihedral angles for three O-H bonds of 1 manually.

行く予定である。

今まで述べた計算は、大環状のレセプター分子の空孔に1が入っていくという仮定の下に進めてきた。ところがMOPAC 93により、レセプター6単独時の様々なコンフォメーションについて生成熱を求めたところ、内部に空孔のあいた構造 6_{open} とベンゼン環が空孔をふさぐようにへこんだ構造 6_{closed} との生成エンタルピーがほぼ同じという結果になった(図8, 6_{open} : $\Delta H=145.49$ kcal/mol, 6_{closed} : $\Delta H=145.13$ kcal/mol)。したがって計算上は、レセプターの構造として 6_{open} も 6_{closed} も存在しうることになり、 6_{closed} のレセプターが1との相互作用に伴い 6_{open} に変化し、1を取り込むというダイナミックな構造変化が起こっている可能性が示唆される。

Fig. 8 Geometry optimization for 6 carried out by using PM3 level approximation on MOPAC 93 with EF PRECISE key words.

このことは、6の錯形成時における顕著な ^1H NMRスペクトルの変化を説明するのにも非常に都合がいい仮定である。ただし分子動力学計算では、 6_{open} から 6_{closed} 、あるいはその逆の過程は中間状態のエネルギー障壁が大きく、容易には起こらないことが判明した。今後レセプターのX線構造解析などにより、レセプターや錯体の構造に関する知見が得られればこれらの仮定の真偽も確かめられるだろう。

3.4. 人工レセプターを用いるリボースの固液抽出

我々はこのメチル β -D-リボフラノシド(1)に対して高い会合定数を示した人工レセプター6~8を用いれば、本来有機溶媒に不溶なりボースそのものが非プロトン性溶媒中に抽出されるのではないかと期待した。レセプター6の重クロロホルム溶液中にリボースを固体で加え超音波攪拌を2時間行った後、ろ過をして ^1H NMRを測定した(図9)。それによると、明らかにレセプター6が存在するときにリボースに由来するピークが現れており、有機溶媒に不溶のはずのリボースが、レセプター6により重クロロホルム溶液中に抽出されていることがわかる。

さらに我々はこの結果を基に、他の単糖についても同様に抽出実験を行い、その選択性について検討した(図10)。それによると我々の調べた単糖の中では、六単糖(グルコース、マンノース、ガラクトース)は全くとっていいほど抽出されず、五単糖においてはリボースが最もよく抽出されることがわかった。糖の人工レセプターによる認識の研究において、“狙って”サイズと形の選択性を持たせることができた数少ない例である。さらに注目

Fig. 9 ^1H NMR spectra (500 MHz) of (a) **6** (5.0 mM), and (b) **6**·D-Ribose in CDCl_3 at 23°C.

Fig. 10 Extractabilities of various sugars with **8**.

すべき点は、この糖レセプターはリボースを、サイズと形はほぼ同じでより疎水性の大きいデオキシリボースよりもよく抽出する点である。これはレセプターによる糖のとりこみにおいて、水素結合もまた重要な役割を果たしていることを示している。

3.5. 人工リボフラノースレセプターのセンシング機能

最後に、我々の研究室で行っている情報発信型人工レセプターの開発へと展開していくことを踏まえ、糖の取

Fig. 11 Fluorescence emission spectra of CH_2Cl_2 solutions of **8** in the presence of various sugars. The excitation wavelength was 333 nm.

り込みによるレセプター 8 の蛍光強度の変化を追跡した (図 11)。8 は糖を取り込むことにより、蛍光強度が増大し、またその度合いは先ほどの ^1H NMR による抽出実験の傾向とはほぼ一致していることがわかる。したがってこのレセプターにおいては、糖の取り込みを蛍光という“情報”により追跡することができ、リボースセンシングシステムの構築が可能となる。現在は、この糖の取り込みによる蛍光強度の増大についてより詳細な検討を行っている。

4. まとめと今後の展望

単純な球状のカチオンを識別し、その情報を発信するクラウン化スピロベンゾピランから我々の研究は始まった。次々に生体にとって重要であると思われる基質をターゲットとして選んできた。人工リボフラノースレセプターに関する研究は、核酸塩基認識部位の連結による、“native”なヌクレオシドやヌクレオチドに対する人工レセプターへと現在展開中である。合成した各人工レセプターは、確かに概念的に新規なものと自負している。しかし、「診断薬に使える可能性がある」などを書いてはみても、実際問題としては我々自身が懐疑的である。では、なぜこのような研究を行っているのか？生体の複雑な機能を我々なりに素因子まで分解してみると、そこにあるのは“分子認識に連動した動的機能”と結論される。そこに分子レベルでの生命の起源を感じさせる何かがあるからである。

およそ起源を論じることは、自然科学の根源に関わる問題であり、容易な解決は望むよしもない。しかしながら起源の問題はさけては通ることができない。なぜならば、「ものの起源を知るとき、初めてものの本質に触れることができ、我々の精神活動にきわめて大きな影響を及ぼすからである」(Aristoteles)。確かにそうだと思う。自然科学の一般向け縦書きベストセラーで、化学者の書いたものを見たことがない。

地球という与えられた環境の中で生命は生まれた。遺伝子として核酸を使用したことも、機能素子としてアミノ酸重合体を選んだのも化学進化の必然である。その場でのベストチョイスは、制約条件のない実験室で評価すれば最善でなくても不思議ではない。“我々生命の起源は分子間相互作用にあり、地球環境下における必然という偶然である”。ペプチドワールドを用いることなく、石油化学産物より出発し、生体の機能を模倣し、もし可能なら凌駕しようとする研究の意味がそこにある。分子認識の研究を通してサイエンティフィックな夢を見続けたい。

本研究に関わる研究費の一部は、文部省科学研究費補助金ならびに日産学術研究助成金より支出した。

(平成 7 年 12 月 8 日受理)

文 献

- 1) 最近の総説：“*Advances in Supramolecular Chemistry*”, Vol.1,2, and 3, ed. by G.W. Gokel, JAI, Greenwich, 1990, 1992, and 1993; F. Vögtle, “*Supramolecular Chemistry*”, John Wiley & Sons, Chichester, 1991; “*Frontiers in Supramolecular Organic Chemistry and Photochemistry*”, eds. by H.-J. Schneider, H. Dürr, VCH, Weinheim, 1991; V. Balzani, F. Scandola, “*Supramolecular Photochemistry*”, Ellis Horwood, Chichester, 1991; 黒田裕久, 西谷孝子, “バイオミメティックス概論”, コロナ社, 1994
- 2) 最近の総説：R.J.P. Williams, *Chem. Soc. Rev.*, 1980, 281; A. Fersht, “*Enzyme Structure and Mechanism*, 2nd ed.”, W.H. Freeman, New York, 1985; B. Alberts, D. Bray, J. Lewis, M. Raff, K. Roberts, J.D. Watson, “*Molecular Biology of the Cell*, 2nd ed.”, Garland Publishing, New York, 1989, Chapters 12 and 19; M.F. Perutz, “*Mechanisms of Cooperativity and Allosteric Regulation in Proteins*”, Cambridge University Press, Cambridge, 1989; H. Dugas, “*Bioorganic Chemistry — A Chemical Approach to Enzyme Action*, 2nd Ed.”, Springer-Verlag, New York, 1989
- 3) 総説：井上将彦, 化学と工業, 46, 214 (1993); 井上将彦, 染料と薬品, 38, 202 (1993); 井上将彦, 染料と薬品, in press; M. Inouye, *Coord. Chem. Rev.*, in press; M. Inouye, “*Photochromic and Thermochromic Compounds*”, eds. by R. Guglielmetti, J.C. Crano, Plenum Press, New York, in press
- 4) M. Inouye, T. Miyake, M. Furusyo, H. Nakazumi, *J. Am. Chem. Soc.*, 117, 12416 (1995)
- 5) 最近の総説：“*Crown Compounds: Toward Future Applications*”, ed. by S.R. Cooper, VCH, New York, 1992
- 6) M. Inouye, M. Ueno, T. Kitao, K. Tsuchiya, *J. Am. Chem. Soc.*, 112, 8977 (1990); M. Inouye, M. Ueno, T. Kitao, *J. Org. Chem.*, 57, 1639 (1992); M. Inouye, M. Ueno, K. Tsuchiya, N. Nakayama, T. Konishi, T. Kitao, *ibid.*, 57, 5377 (1992); M. Inouye, Y. Noguchi, K. Isagawa, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, 33, 1163 (1994)
- 7) M. Inouye, K. Kim, T. Kitao, *J. Am. Chem. Soc.*, 114, 778 (1992)
- 8) M. Inouye, K. Hashimoto, K. Isagawa, *J. Am. Chem. Soc.*, 116, 5517 (1994); 我々のセンシングシステムは、短時間内でのアセチルコリンの検出

- には効果的であるが、長時間にわたる場合は化合物の分解が徐々に進行する。最近、この問題に対する改善が新海らによって報告された。K.N. Koh, K. Araki, A. Ikeda, H. Otsuka, S. Shinkai, *J. Am. Chem. Soc.*, **118**, 755 (1996)
- 9) M. Inouye, T. Konishi, K. Isagawa, *J. Am. Chem. Soc.*, **115**, 8091 (1993)
  - 10) R.P. Bonar-Law, A.P. Davis, B.A. Murray, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, **29**, 1407 (1990); K.M. Bhattarai, R.P. Bonar-Law, A.P. Davis, B.A. Murray, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1992**, 752; R. Liu, W.C. Still, *Tetrahedron Lett.*, **34**, 2573 (1993); J.M. Coterón, C. Vicent, C. Bosso, S. Penades, *J. Am. Chem. Soc.*, **115**, 10066 (1993); P.B. Savage, S.H. Gellman, *ibid.*, **115**, 10448 (1993); G. Das, A. D. Hamilton, *ibid.*, **116**, 11139 (1994); T. Mizutani, T. Murakami, N. Matsumi, T. Kurahashi, H. Ogoshi, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1995**, 1257
  - 11) C.-Y. Huang, L.A. Cabell, V. Lynch, E.V. Anslyn, *J. Am. Chem. Soc.*, **114**, 1900 (1992); C.-Y. Huang, L.A. Cabell, E.V. Anslyn, *ibid.*, **116**, 2778 (1994)
  - 12) Y. Aoyama, Y. Tanaka, H. Toi, H. Ogoshi, *J. Am. Chem. Soc.*, **110**, 634 (1988); Y. Aoyama, Y. Tanaka, S. Sugahara, *ibid.*, **111**, 5397 (1989); Y. Tanaka, Y. Ubukata, Y. Aoyama, *Chem. Lett.*, **1989**, 1905; K. Kurihara, K. Ohto, Y. Tanaka, Y. Aoyama, T. Kunitake, *J. Am. Chem. Soc.*, **113**, 444 (1991); Y. Kikuchi, Y. Kato, Y. Tanaka, H. Toi, Y. Aoyama, *ibid.*, **113**, 1349 (1991); Y. Kikuchi, Y. Tanaka, S. Sutarto, K. Kobayashi, H. Toi, Y. Aoyama, *ibid.*, **114**, 10302 (1992); K. Kobayashi, Y. Asakawa, Y. Kato, Y. Aoyama, *ibid.*, **114**, 10307 (1992); Y. Aoyama, Y. Nagai, J. Otsuki, K. Kobayashi, H. Toi, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, **31**, 745 (1992)
  - 13) S. Shinkai, K. Tsukagoshi, Y. Ishikawa, T. Kunitake, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1991**, 1039; K. Tsukagoshi, S. Shinkai, *J. Org. Chem.*, **56**, 4089 (1991); K. Kondo, Y. Shiomi, M. Saisho, T. Harada, S. Shinkai, *Tetrahedron*, **48**, 8239 (1992); J. Yoon, A.W. Czarnik, *J. Am. Chem. Soc.*, **114**, 5874 (1992); Y. Shiomi, M. Saisho, K. Tsukagoshi, S. Shinkai, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1993**, 2111; R. Ludwig, K. Ariga, S. Shinkai, *Chem. Lett.*, **1993**, 1413; T.D. James, T. Harada, S. Shinkai, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1993**, 857; L.K. Mohler, A.W. Czarnik, *J. Am. Chem. Soc.*, **115**, 2998 (1993); T.D. James, K. Murata, T. Harada, K. Ueda, S. Shinkai, *Chem. Lett.*, **1994**, 273; R. Ludwig, T. Harada, K. Ueda, T. D. James, S. Shinkai, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, **1994**, 697; T.D. James, K.R.A. Samankumara Sandanayake, S. Shinkai, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1994**, 477; *idem*, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, **33**, 2207 (1994); G. Deng, T.D. James, S. Shinkai, *J. Am. Chem. Soc.*, **116**, 4567 (1994); J.C. Norrild, H. Eggert, *ibid.*, **117**, 1479 (1995)
  - 14) A.D. Hamilton, D.Little, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1990**, 297
  - 15) D.H.R. Barton, D. Crich, W.B. Motherwell, *Tetrahedron*, **41**, 3901 (1985)
  - 16) S. Takahashi, Y. Kuroyama, K. Sonogashira, N. Hagihara, *Synthesis*, **1980**, 627
  - 17) W.J. Scott, M.R. Peña, K. Swärd, S.J. Stoessel, J.K. Stille, *J. Org. Chem.*, **50**, 2302 (1985)
  - 18) E. Bald, K. Saigo, T. Mukaiyama, *Chem. Lett.*, **1975**, 1163
  - 19) J. Rebek, Jr., B. Askew, P. Ballester, B.S. Jones, D. Nemeth, K. Williams, *J. Am. Chem. Soc.*, **109**, 5033 (1987); A.D. Hamilton, D. Van Engen, *ibid.*, **109**, 5035 (1987); A.D. Hamilton, N. Pant, A. Muehldorf, *Pure Appl. Chem.*, **60**, 533 (1988); S. Goswami, A.D. Hamilton, D. Van Engen, *J. Am. Chem. Soc.*, **111**, 3425 (1989); T. Tjivikua, G. Deslongchamps, J. Rebek, Jr., *ibid.*, **112**, 8408 (1990)
  - 20) Fujitu, Ltd., J.J.P. Stewart, *Quant. Chem. Prog. Exch.*, **13**, 40 (1993)