

論文内容要旨 (和文)

2016 年度入学 大学院博士後期課程

バイオ工学 専攻 バイオ化学 分野

氏 名 大澤 康平



論 文 題 目 Anion Recognition by Biaryl Bisurea Derivatives
(ビアリーール骨格を有するビス尿素誘導体のアニオン認識)

アニオンは環境中や生体内で重要な役割を果たす一方、疾病や公害の原因にもなる。このため、アニオンのセンシング、輸送、除去は環境・医療・化学工業など様々な局面で非常に重要である。本論文では、2つの尿素基を認識部位として有するビアリーール誘導体のアニオン認識挙動について検討を行った。博士論文は以下に示す全四章から構成される。

第1章「緒言」

アニオンの認識は重要な課題であり、これまで多彩な人工アニオンレセプターが開発されてきた。この中でも、我々が開発した環状ビナフタレン誘導体1および非環状ビナフタレン誘導体2は、協同的な水素結合を介して塩化物イオン (Cl^-) や酢酸イオン (AcO^-) を強く会合する。加えて、単結晶X線回析の結果、1は Cl^- と会合することで歪んだ D_2 対称をとり、2つのナフチル基は捻れて配置している。そのため、会合体は溶液中では2通りの配座異性体 (エナンチオマー) どちらの平衡混合物として存在している。一方で、1がキラルなアニオンと会合した場合には、1の捻れおよびキラルアニオンの不斉中心に由来する2つの不斉が存在することになるため、会合体には2種のジアステレオマーが生成する。このジアステレオマー間にエネルギー差があれば、1は一方の配座の状態でキラルアニオンと優先的に会合し、1の不斉が誘起される。1がビナフチル基を発色団として有することから、不斉誘起の挙動は円二色性 (CD) 測定により検出可能であり、これを用いることで1をステレオダイナミックなキラルプローブとして利用できることが期待できる。アニオン認識による不斉誘起の報告は、配位結合を利用したものが報告されているが、1、2のような可逆性に優れた水素結合のみを介したキラルアニオン認識によって不斉誘起を行った例はこれまでにほとんどない。

実用的なアニオンセンシングを行う上で、特定のアニオンに対する高い選択性および、naked-eye検出による簡便さを兼ね備えたセンサーを開発することは重要である。アニオンのnaked-eyeセンシングの中には、水素結合ドナー系の認識部位を有するレセプター分子を用いたものがある。しかしながら、これらレセプターの多くは塩基性の高いフッ化物イオン (F^-) や AcO^- に対してのみ選択性を示し、このとき水素結合ドナーの脱プロトン化を伴う。すなわち、脱プロトン化を伴わないニュートラルなレセプターによる、塩基性の低いアニオンのnaked-eye検出は殆ど達成されていない。我々はこれまで、2による Cl^- や AcO^- との強力な会合に加え、ビナフタレン誘導体の π 共役系を拡張したビアントラセン誘導体によってカチオンのnaked-eye検出を達成している。以上のことから、ウレア基を有するビアントラセン誘導体 (3) によって、脱プロトン化を伴わないnaked-eyeでの選択的なアニオン認識が期待できることを期待した。一方で、アニオンに対する親和性は用いる溶媒にも依存する。水素結合系レセプターとアニオンの会合における溶媒効果の検討は、混合溶媒や数種の溶媒を用いた例が報告されている。しかしながら、広範な溶媒を用いた検討は環状のトリアゾロファンやバンプスウリルを用いたも

のみであり、非環状レセプターについての報告はない。さらに、これら環状レセプターのCl⁻に対する会合定数が、異なる溶媒パラメータに対して相関を示すことから、水素結合系レセプターのアニオン認識における溶媒効果に対しては未だ統一的な見解が得られていない。

第2章 「2,2'-ビナフタレン誘導体の誘起円二色性の測定」

第2章では、キラルアニオン認識に伴う2,2'-ビナフタレン誘導体の不斉誘起について記述する。

キラルアニオンに対する1および2の認識能を評価するために、種々のカルボキシレート (*N*-acetyl Ala, Val, Leu, Phe) のテトラブチルアンモニウム (TBA) 塩を添加した際のUV-vis測定を行った。この結果、1の1:1会合における会合定数 (K_{11}) は2よりも2-5倍程度が大きいことがわかった。特に、Leuに対する K_{11} は10⁶オーダーであり最も大きい値を示した。2当量のカルボキシレートを添加した際のCDスペクトルを比較すると、2の誘起CDの形状がカルボキシレートの側鎖に依存して変化したのに対して、1のCDの形状はいずれの側鎖に対しても強度は異なるものの、同様なCotton効果を示した。さらに、1のCD強度は2のそれと比べて10倍程度大きかった。中でもLeu添加時の1の誘起CD強度は最も大きく、UV-visにより算出した会合定数と同様に特異的な結果が得られた。*N*-Acetyl Leuと1を用いた¹H NMR測定を行うと、1の当量増加に伴いLeu側鎖中のメチルプロトンのシグナルが高磁場シフトしたことから、1とLeuのメチル基間でCH- π 相互作用が生じていることが示唆された。すなわち、会合定数およびCD測定において観測されたLeu特有の結果は、CH- π 相互作用に起因して生じていたことが明らかとなった。1とLeuの両エナンチオマーとのDFT計算を行った結果、より安定なジアステレオマーに由来するCDは実験結果と同一の傾向を示し、さらにLeu側鎖とナフチル基間にCH- π 相互作用が示唆された。1に対してエナンチオマー過剰率 (*ee*) の異なるLeu (2当量) を添加し、そのCD測定を行うと1のCD強度と*ee*が高い直線関係を示した。この結果から1が*ee*決定を行うためのステレオダイナミックなキラルプローブとして有用であることがわかった。

第3章 「2,2'-ビアントラセン誘導体のアニオン認識挙動と光物性の関係」

第3章では、選択性と簡便さを兼ね備えたアニオンセンサーである3の合成および、アニオン認識に伴う吸光度・蛍光変化について記述する。

ブロモベンゼンを出発物質とした7段階の反応により3の合成に成功した。UV-vis測定をもとに K_{11} を算出すると、Cl⁻に対する3の K_{11} はアセトニトリル (MeCN) 中では2よりも61倍小さかったが、THF中ではMeCN中よりも100倍以上向上した。AcO⁻についてもTHFによる K_{11} の向上が確認され、その値はCl⁻に匹敵した。さらに、AcO⁻による3の消光が視認できたことから、脱プロトン化を伴わないAcO⁻のnaked-eye検出が3によって可能であることが明らかとなった。種々の溶媒中 (アセトン、酢酸エチル、ベンゼン、*N,N*-ジメチルホルムアミド、1,4-ジオキサン、ジクロロメタン、クロロホルム) のUV-vis測定によって得られたCl⁻およびAcO⁻に対する K_{11} は、アクセプターナンバー (*AN*) など溶媒の酸性度と最も高い相関性を示した。さらに、MeCNとTHF中でのvan't Hoffプロットの結果を比較すると、THF中の会合はエントロピー的には不利である一方でエンタルピー的には著しく有利であることがわかった。これらの結果から、THFのような酸性度の低い溶媒中ではアニオンは弱く溶媒和され、レセプターとの会合が有利となるため、会合定数が大きく向上したと考えられる。溶媒効果に関する検討から、アニオンの高選択的なnaked-eye検出を可能とする水素結合系レセプターの開発を達成する上で有益な基礎的知見が得られた。

第4章 「結言」

第4章では、本研究で得られた知見を総括する。

論文内容要旨 (英文)

2016 年度入学 大学院博士後期課程

バイオ工学 専攻 バイオ化学 分野

氏 名 大澤 康平



論 文 題 目 Anion Recognition by Biaryl Bisurea Derivatives

In this thesis, I investigated anion recognition behavior of biaryl derivatives having two urea moieties as recognition sites for anion. The thesis consists of 4 parts as shown below.

Chapter 1: Introduction

We have prepared cyclic (**1**) and acyclic binaphthalene (**2**) derivatives showing high binding affinity for Cl^- by cooperative hydrogen bonds. Distorted D_2 symmetry of the **1**- Cl^- complex in the both solid state and solution has been shown. Although the complex is expected to exist as equilibrium mixtures of the enantiomers, the energetically lower diastereomer should be dominantly produced by complexation with chiral anions, which leads to chiral induction of **1**. Moreover, we have reported naked-eye detection of Ba^{2+} by a 2,2'-bianthracene derivative. By applying this to **2** and expanding its π -conjugated system from naphthalene to anthracene, selective naked-eye anion detection without deprotonation of the urea group could be achieved.

Chapter 2: Induced circular dichroism measurement of 2,2'-binaphthalene derivatives

Chiral induction of **1** was confirmed by measuring circular dichroism (CD) in the presence of chiral carboxylates. Especially, amplitude of the CD induced by *N*-Ac-Leu was stronger than those by Ala, Val, and Phe. Proton NMR titrations and DFT calculations revealed formation of CH- π interaction between **1** and the isobutyl methyl of Leu. The CD amplitude had a good linear relationship to enantiomeric excess (*ee*) of Leu, suggesting **1** could be utilized as a stereodynamic chiral probe for *ee* determination of chiral anions.

Chapter 3: Relationship between anion recognition behavior and optical properties of 2,2'-bianthracene derivatives.

A 2,2'-bianthracene derivative (**3**) was successfully prepared. Although the association constant (K_{11}) of **3** for Cl^- in acetonitrile (MeCN) obtained from UV-vis titrations was 61-fold smaller than that of **2**, it was dramatically enhanced in THF. The correlation of the K_{11} with *AN* and Swain acidity of the solvents and van't Hoff plots revealed that enthalpy driven complexation by weakly solvated anions. Moreover, significant fluorescent intensity changes of **2** by the addition of TBAAcO indicates **2** can be utilized as a naked-eye anionic sensor.

Chapter 4: Conclusion

Results obtained in the chapters 2 and 3 were summarized.

学位論文の審査及び最終試験の結果の要旨

令和 2年 2月 7日

理工学研究科長 殿

課程博士論文審査委員会

主査 多賀谷 英幸

副査 佐藤 力哉

副査 近藤 慎一

副査 鳴海 敦

副査



学位論文の審査及び最終試験の結果を下記のとおり報告します。

記

論文申請者	バイオ工学専攻・バイオ化学分野			氏名	大澤 康平
論文題目	Anion Recognition by Biaryl Bisurea Derivatives (ビアリアル骨格を有するビス尿素誘導体のアニオン認識)				
学位論文審査結果	合格	論文審査年月日	令和 2年 1月 21日～		
			令和 2年 2月 6日		
論文公聴会	令和 2年 2月 6日	場 所	工学部3号館3-2307教室		
最終試験結果	合格	最終試験年月日	令和 2年 2月 6日		

学位論文の審査結果の要旨 (1,000字程度)

アニオンは環境中や生体内で重要な役割を果たしているが、自然界や産業界の多様なプロセスにおいてアニオン認識能が重要な要素となっており、プロセスが果たす機能発現の一端を担っている。本論文では、アニオン認識部位として2つの尿素基を有するビアリアル誘導体の合成を行い、特性解析とその評価からキラルプローブ剤としての機能を明らかにしている。

第1章は緒言であり、アニオン認識化学、キラリティー、分子認識における溶媒効果について国内外での研究状況を紹介しつつ詳細に解説している。さらに直接の研究背景となる2,2'-ビナフタレン誘導体のアニオン認識能を紹介し、本研究の位置付け・目的が述べられている。

第2章では、2,2'-ビナフタレン誘導体を合成し、協同的な水素結合を介したキラルアニオン認識による誘起円二色性(CD)を測定した。特に、環状構造を有する2,2'-ビナフタレン誘導体については、キラルアニオン認識時のコンホメーションを決定し、キラルアニオンのエナンチオマー過剰率(ee)決定を行うキラルプローブとしての有用性を明らかにした。

第3章では、第2章で明らかになった2,2'-ビナフタレン誘導体の機能を基に2,2'-ビナフタレン誘導体よりも高感度で簡便なアニオンセンシングが期待できる2,2'-ビアントラセン類似体の合成を行い、そのアニオン認識挙動と光物性との関係を明らかにした。その際アニオンに対する認識能や選択性、センシングの簡便さについて、紫外可視分光(UV-vis)測定および目視を含む蛍光測定により評価が行えることを明らかにした。

第4章は総括であり、得られた知見と課題とともに、それらの克服手段と研究の有用性を明らかにした。

以上の内容から、本論文は博士論文として実験方法・内容、結果・考察および新規性が十分であると評価できる。本研究の成果は2報の学術論文(英語)に掲載され、当該専攻の審査基準を満たしている。以上を総合的に判断し、博士(工学)の学位論文として合格と判定した。

なお本論文は、研究倫理又は利益相反等に係る学内規則に基づく手続きは必要ありません。

最終試験の結果の要旨

最終試験は学位論文の内容と関連ある事項について口頭発表および質疑応答により実施された。学位論文の内容を要約した約40分の口頭発表においては高度な専門的知識に基づき、研究の背景・目的に続き実験方法・結果・考察が論理的に展開され、明確な説明がなされた。約30分の質疑応答においては的確で丁寧な回答があった。以上から学位論文の内容ならびに関連分野に関する理解度は十分であり、博士として必要とされる専門知識および研究遂行能力を十分に備えているものと判断し、合格と判定した。