

# 論文内容要旨 (和文)

平成 26 年度入学 大学院博士後期課程

地球共生圏科学 専攻 物質生命化学 分野

氏 名 佐竹 徳



論 文 題 目 Synthesis and Evaluation of Chloride Ion Selective Receptors

( 塩化物イオンを選択的に認識するレセプターの合成と評価 )

生体や環境中には塩化物イオンのようなハロゲン化物イオン、硫酸イオン等の無機アニオンやカルボキシル基、リン酸基等を含むアニオン性基質が多数存在する。これらのアニオン及びアニオン性基質は、アミノ酸、DNA を始めとする多くの生体基質の構成成分であるばかりでなく、エネルギー代謝、膜輸送、細胞内外における浸透圧調整などの生体中における生命活動、窒素系肥料に由来する土壤汚染、河川、湖沼の富栄養化、酸性雨などの環境汚染において重要な役割を果たしている。従って、アニオン及びアニオン性基質の認識と評価、また分析法や除去法として、人工アニオンレセプターの研究が進められている。その中でも塩化物イオンは、環境中においては主として海水中に大量に存在し、河川や湖沼の他、雨、岩石などのいたるところに存在しているイオンであり、特に河川や湖沼の場合は、塩化物イオンの濃度は環境汚濁や生活環境の変化の指標の1つとして検査されている。また、生体内においては、細胞内外や胃酸などに高い比率で存在しており、殺菌や消化、浸透圧調整による細胞容積の調整、細胞分裂や細胞死誘導にまで関係する非常に重要な役割を果たしているアニオンでもある。従って、様々な病状によって変化するパラメータの1つであり、血液検査で分析される項目の1つにもなっている。しかしながら、塩化物イオンは、酢酸イオンやフッ化物イオン、リン酸二水素イオンなどのアニオンと比べて塩基性が低く、電荷が分散しているため、選択的な捕捉が困難である。そのため、その強力かつ選択的な認識による塩化物イオンの定量が切望されている。

そのため本論文では、塩化物イオンを強力かつ選択的に認識することが可能な人工レセプターの合成とアニオンとの会合能の評価を目的とし、次の2つのテーマについてまとめた。

- 1) 環状ビス尿素誘導体に対する置換基の導入による溶解度の向上と応用の検討
- 2) 2,2'-ビナフタレン骨格を用いた3次元的な結合部位の構築

本論文の構成と内容は以下のとおりとした。

本論文は、全5章から構成される。

第1章では、本研究の背景および目的を述べている。

第2章では、以前合成された環状のビス尿素誘導体の溶解度の向上を目的としたかさ高い置換基である *tert*-ブチル基の導入と、脂溶性官能基としてメトキシ基およびオクチルオキシ基を導入、対称性を下げることによる溶解度の向上を目的とした非対称官能基の導入について、それぞれ合成と各種アニオンとの会合能の評価について述べた。その結果、以下のことが判明した。1) *tert*-ブチル基を導入した環状ビス尿素誘導体において、以前合成された非環状のビス尿素誘導体と比べて各種アニオンとの会合能がすべて向上し、塩化物イオンに対して非常に高い会合能を持つことが判明した。また、溶解度も *tert*-ブチル基を導入したことで大きく向上し、5% H<sub>2</sub>O/MeCN (v/v)におけるUV-vis吸収スペクトルの変化を用いたアニオンの滴定実験が可能となり、測定の結果、塩化物イオンに対する高い選択性を発現することに成功した。2) メトキシ基とオクチルオキシ基を導入したものは、環状化前においては溶解度の向上を確認することができたが、環化後の溶解度が非常に低く、各種測定が困難であった。3) 対称性を下げるために *tert*-ブチル基とオクチルオキシ基を導入した非対称置換基を有する環状ビス尿素誘導体は、4% DMSO/MeCN (v/v)におけるUV-vis吸収スペクトルの変化を用いたアニオンの滴定実験が可能であったが、*tert*-ブチル基を導入した対称的な環状レセプターと比べて、溶解度と会合能共にわずかに減少していることが判明した。従って、溶解度の向上のためには、より立体的に大きな官能基を導入することやオクチルオキシ基よりも長い側鎖を有する官能基の導入が必要であることが考えられる。

第3章では、塩化物イオンをらせん状に巻き付くように捕捉することが予想される、4つの尿素基を有する2,2'-ビナフタレントリマーの合成と各種アニオンとの会合能の評価について述べた。各種アニオンとのUV-vis吸収滴定実験およびDMSO-*d*<sub>6</sub>中における<sup>1</sup>H NMR滴定実験から、ビナフタレントリマーは、比較的小さなアニオンであるフッ化物イオンや塩化物イオン、酢酸イオンとhost:guest = 1:2の複合体を形成し、大きなアニオンである臭化物イオンやヨウ化物イオン、硫酸水素イオン、リン酸二水素イオンとhost:guest = 1:1の複合体を形成することが判明した。会合能は、以前合成した非環状ビス尿素誘導体と環状ビス尿素誘導体の中間程度であることが判明した。また、B3LYP/6-31Gを基底関数として用いた密度汎関数(DFT)計算と<sup>1</sup>H NMR滴定実験の結果から、アニオンとの複合体の最適化構造について、アニオンとのらせん状の会合構造を推測することができた。

第4章では、本研究で得られた研究成果をまとめた。

第5章では、本研究における実験項をまとめた。

学位論文の審査及び最終試験の結果の要旨

平成29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 近藤 慎一 印  
 副査 栗原 正人 印  
 副査 栗山 恭直 印  
 副査 横山 潤 印  
 副査 印

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	専攻・分野名 地球共生圏科学専攻・物質生命化学分野 氏名 佐竹 徳		
論文題目	Synthesis and Evaluation of Chloride Ion Selective Receptors (塩化物イオンを選択的に認識するレセプターの合成と評価)		
学位論文審査結果	合格	論文審査年月日	29年 1月25日～ 平成29年2月7日
論文公聴会	平成29年2月7日	場 所	理学部 A405 AL3 教室
最終試験結果	合格	最終試験年月日	平成29年2月7日

学位論文の審査結果の要旨 (1,000字程度)

本学位論文は、生体内や環境中で重要な役割を果たしている塩化物イオンを選択的かつ強力で捕捉することが可能な、新規アニオンレセプターとして、2,2'-ビナフタレンをスペーサーとして有する環状ビス尿素誘導体と2,2'-ビナフタレントリマー（非環状テトラキス尿素誘導体）を設計、合成し、それらの塩化物イオンを中心としたアニオン認識能について分光学的手法によって明らかとした。本学位論文は5章から構成されている。第1章では序論として、一般的な分子認識の基本的な概念から近年のアニオン認識について論じている。第2章において、環状ビス尿素誘導体の設計と合成経路について述べ、さらにアニオン認識能について述べている。嵩高い置換基として4つのtert-ブチル基を導入することで、環状ビス尿素誘導体の溶解度を向上させることに成功し、X線結晶構造解析、UV-vis スペクトル滴定、<sup>1</sup>H NMR 滴定によって、このレセプターが塩化物イオンを強力で捕捉することを見出した。また、会合におけるアニオン選択性の向上と、実サンプルの測定を目的として、含水有機溶媒中でのアニオン認識についても検討し、特に5%含水-アセトニトリル中において、高い塩化物イオン選択性が発現することを見出した。また、同系においてカウンターカチオンをテトラブチルアンモニウムからアルカリ金属イオンに変更してもその会合能に違いがなく、実サンプルの測定に適していることを報告している。さらに、アルコキシ基を導入した環状ビス尿素誘導体を合成し、その溶解度とアニオン認識能について議論をおこなっている。第3章では2,2'-ビナフタレントリマーの設計と合成について述べ、特に塩化物イオンの会合についてUV-vis ならびに<sup>1</sup>H NMR 滴定を用いた詳細な議論を行っている。第4章ではこれまでの結果を総括し、第5章は実験項である。

本論文の一部は、申請者を筆頭著者とする英文論文として、The Journal of Organic Chemistry (81巻、9848-9857ページ、2016年)に掲載されている。本論文は審査委員全員が閲覧し、審査員全員の一致で、学位論文の構成についても適切であり、さらに体裁も整っていることに加え、その記述も論理的かつ設定した研究テーマに沿って明確な結論が述べられていると判断した。以上のことから、博士學位論文に値すると判断したため、合格と判定する。

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の必要はない。

最終試験の結果の要旨

最終試験は公聴会として、学位論文を中心とし関連ある分野について、約40分間の口頭発表と約45分の質疑応答によって実施した。研究テーマに新規性・独自性があり、自らの研究を計画・遂行するための専門的知識を基に、研究背景と目的が正しく述べられていることを確認した。また、質疑応答においても適切に解答していた。よって最終試験を合格と判断した。