

# 論文内容要旨 (和文)

平成26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 \_\_\_\_\_ 王 鑫 \_\_\_\_\_



論 文 題 目 \_\_\_\_\_ レドックス活性を有するフェロセン修飾両親媒性分子  
\_\_\_\_\_ による分子集合体の合成研究 \_\_\_\_\_

本論文では、新しい刺激応答性両親媒性分子として、レドックス活性を有する機能性分子集合体の合成と会合挙動に関する研究を検討した。1つの分子構造の中に親水性の部分（親水基）と親油性の部分（疎水基）を有し、水-油両方に親和性を持つ界面活性剤に代表される両親媒性分子は、固有の濃度を超えると、疎水基が水を避けるように集まりミセル、ベシクル、液晶など様々な分子集合体を形成する。このような両親媒性物質は印刷や紡績、洗剤、エマルジョン（クリーム、乳液）などの化粧品、塗料、医薬品など多岐にわたる分野において利用されている。特にベシクルは、生体膜と同様に疎水部が両側から親水部に挟み込まれる構造を取るためミセルとは異なり、球状の集合体の内側に水相を有し、この水相を利用した薬物送達システム（Drug Delivery System DDS）のキャリアー、マイクロカプセル、遺伝子導入の基材や微小反応場などへの応用が期待されている。近年、刺激応答性を有する両親媒性分子による自己組織化検討が盛んであり、温度、pH、光、磁場、電気化学的酸化還元のような適切な刺激を加えることによってミセルやベシクルシステム内の相互作用変化を誘発できることから、その潜在用途に高い注目が集まっている。本研究では、レドックス応答性を有するアルキルフェロセン末端の親水部にクラウンエーテル環（18C6骨格）を導入したモノ置換体：*N*-(7-Ferrocenylheptyl)-aza-18-crown-6-ether **17a**、*N*-(12-Ferrocenyl-dodecyl)-aza-18-crown-6-ether **17b**と1,1'-ビス置換体（bola型界面活性剤）：1,1'-ferrocene-bis(undecyl-aza-18-crown-6-ether) **20**を合成し、その水溶液中での界面物性、自己組織化能、電気化学的特性および会合挙動に対する金属カチオンに伴う分子集合体構造の影響を評価した。

以上の内容から本論文は、次の5つの章から構成・概説される。

第1章では、界面活性剤の応用、分子集合体の自己組織化、研究背景と評価、本研究の重要性、目的についてまとめ記述する。フェロセンは可逆的な酸化還元特性を有し、この性質を利用して長鎖のアルキルフェロセンの末端に臭化トリメチルアンモニウムを分子導入したフェロセン誘導体の電極反応によるミセル形成-崩壊がSajiらにより報告されている。また界面活性剤とフェロセン誘導体の混合溶液を利用した安定ベシクルの形成やアルキルフェロセンをベースとしたミセル・ベシクルの電極反応による可逆的な分子集合体形成-崩壊も報告されている。これまでに様々な刺激応答性界面活性剤が報告されているが、フェロセンの1,1'位への置換基導入により、anti-typeで集合体形成を行う場合、分子の両末端に親水性基が、分子の中央部に疎水性基が配置されるため、1分子膜でありながら、2分子膜によるベシクル様の構造（以下ベシクル）を採ることを提言した。フェロセンの酸化還元で、ベシクル形成と崩壊が制御できる新規な界面活性剤の検討は本研究が唯一であり、これまでに無い全く新しい界面活性剤の提案と言える。

第2章では、モノ置換の長鎖アルキルフェロセン誘導体**17a**, **17b**の合成と、これら化合物の電気化学的特性、界面活性剤としての物性評価、構造解析、集合体構造制御の評価についてまとめた。**17a**, **17b**は、それぞれ全収率16%および46%で合成することに成功した。臨界ミセル濃度(cmc)は、Young-Laplace法と分光光度法を用いて測定し、それぞれ0.7および0.2 mMであること、同時に分子集合体内部への水難溶性物質の溶解(可溶化)特性も明らかにした。さらにサイクリックボルタモグラム(CV)により電気化学的特性について評価し、界面活性剤の会合状態(モノマー状態および分子集合体形成)に起因する特有なCV曲線が得られ、集合体形成時の電気化学反応は、電極表面での吸着による酸化還元から溶液中での拡散支配による酸化還元になることを確認した。Cmc以上では、**17a**, **17b**が、8 nm および 11 nm 程度のミセルを形成し、電極における電気化学的な酸化還元により、集合体崩壊と再形成が可能であることを確認した。また分子集合体の崩壊-形成はフェロセンの酸化体、還元体に起因する色(極大吸光波長)の変化でも確認することができた。

第3章では、1,1'-ビス置換長鎖アルキルフェロセン誘導体(bola型界面活性剤)**20**の合成および電気化学的特性、界面活性剤としての物性評価、構造解析について記した。**20**は全収率34%で合成することに成功し、モノ置換体同様にYoung-Laplace法と分光光度法を用いて測定したcmcは、0.013 mMという非常に低い値となることを明らかにした。通常、1,1'-ビス置換体は安定なanti-type(バタフライ構造)で存在し、この構造を保ったまま自己組織化すると、両末端に親水性基であるクラウンエーテル環を、膜中央部にフェロセンを配置した160 nm程度のベシクル様構造を採ることが、動的光散乱法(DLS)、SEMおよびAFM観察から推察された。一方、金属カチオン存在下では、イオン半径の小さな $K^+$ 存在下では両末端のクラウンエーテル環にそれぞれ補足されたanti-typeの、イオン半径の大きな $Ce^{3+}$ 存在下では、2つのクラウンエーテル環にサンドウィッチされた構造のsyn-typeでの分子集合体(34 nm)を形成、それぞれレドックス活性により構造体の崩壊と再形成を制御できることも明らかにした。

第4章では、第2章、第3章で合成した**17a**, **17b**, **20**の単位反応および物性評価において測定に用いた試薬、装置、測定条件等について詳細を記した。化合物スペクトル等のデータ集は、付録として最後に詳述した。

第5章では、第1章から第4章までの結果を踏まえて、本研究の結言を次のようにまとめた。1,1'-ビス置換長鎖アルキルフェロセン誘導体は、その比較対象としたモノ置換体と比べても一ケタ以上小さいcmc値を示し、bola型界面活性剤特有の物性であった。1,1'-ビス置換体は安定なanti-type(バタフライ構造)で分子集合体を形成し、ベシクル様の内水相を持つ分子集合体であることが示唆され、DDSキャリアーとしての利用が期待できることが分かった。得られた分子集合体は、単分子膜であり、通常ので二分子膜から成るベシクルに比べて、熱力学的に安定である。本研究で得られた成果は、レドックス活性を有する単分子膜のベシクル構造体という画期的な機能性材料として提案できるものである。

# 論文内容要旨 (英文)

平成26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 王 鑫



論 文 題 目 Study on amphiphilic molecular-aggregation of  
ferrocene derivatives with redox-responsiveness

Amphiphilic compounds with both hydrophilic and hydrophobic groups in their molecule form in aqueous solutions various types of molecular assemblies, namely, micelles, hexagonal liquid crystal, and vesicles, depending on the balance between their hydrophilic and hydrophobic groups. In recent years, the ferrocene-modified surfactants have been the subject of significant attention because these surfactants have a unique ability of reversible formation-disruption of micro-aggregation (micelles or vesicles) and interfacial properties by controlled the oxidation state of ferrocene group.






In this study, novel non-ionic surfactants containing crown ether ring with alkyl ferrocene moieties, *N*-(7-ferrocenylheptyl)-aza-18-crown-6-ether **17a**, *N*-(12-ferrocenyldodecyl)-aza-18-crown-6-ether **17b** and bolas surfactant 1,1'-ferrocene-bis(undecyl-aza-18-crown-6-ether) **20** were first synthesized from 11-bromoundecanoic acid (or 6-bromohexanoic acid) through eight and four reaction steps. The compound of **20** displayed a good phase behavior have low critical micelle concentration (cmc) in aqueous solution. Spontaneous micelles and vesicle formation was observed in the aqueous solution of the reduced form **17a**, **17b** and **20** above the cmc. Moreover, compound of **20** can be transformed into syn- and anti- relationships between the alkyl chains meanwhile transformed the aggregation formation (vesicles and micelles) and sized due to complexation between macrocycles and cations. Aggregation states of **17a**, **17b** and **20** changed drastically by the oxidoreduction of ferrocene moieties. This reversible formation and disruption of micelles induced by the redox reaction were found to be brought about by drastic increase in hydrophilicity by the oxidation of a ferrocene moiety. The self-assembly behaviors, morphologies feature of these amphiphilic surfactants **17a**, **17b** and **20** in aqueous solution were observed by dynamic light scattering (DLS) measurements. Cyclic voltammograms (CV) of **17a**, **17b** and **20** solutions change with the concentration; below the cmc, the voltammetric shape is of a typical surface-confined species, while above the cmc the diffusion controlled waves are superimposed at the cathodic side of the surface wave, and far above the cmc the voltammetric shape is of a typical diffusion-controlled species. The behavior has been explained as the electrochemical reaction coupled with a preceding disassembled reaction of the micelles.

学位論文の審査及び最終試験の結果の要旨

平成29年 8月17日

理工学研究科長 殿

課程博士論文審査委員会

主査 ..... 木 島 龍 朗 .....   
 副査 ..... 野々村 美 宗 .....   
 副査 ..... 波多野 豊 平 .....   
 副査 .....   
 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	専攻・分野名 バイオ工学専攻・バイオ化学分野 氏名 王 鑫		
論文題目	レドックス活性を有するフェロセン修飾両親媒性分子による分子集合体の合成研究		
学位論文審査結果	合格	論文審査年月日	平成29年7月26日～ 平成29年8月7日
論文公聴会	平成29年8月7日	場 所	工学部3号館2307教室
最終試験結果	合格	最終試験年月日	平成29年8月7日

学位論文の審査結果の要旨 (1,000字程度)

本論文は、新しい刺激応答性両親媒性分子として、レドックス活性を有する機能性分子集合体の合成と会合挙動に関する研究成果をまとめたものである。レドックス応答性を有するアルキルフェロセン末端の親水部にクラウンエーテル環(18C6骨格)を導入したモノ置換体と1,1'-ビス置換体(bola型界面活性剤)を合成し、水溶液中での界面物性、自己組織化能、電気化学的特性および会合挙動に対する金属カチオンに伴う分子集合体構造の影響を評価した。

第1章では、研究背景から本研究の重要性、目的について述べ、これまでに無い全く新しい界面活性剤の可能性を提案した。第2章では、モノ置換体の合成と、それら化合物の電気化学的特性、界面活性剤としての物性評価、構造解析、集合体構造制御の評価についてまとめた。表面張力解析からプレミセル形成を明らかにし、電極での酸化還元により集合体の崩壊と再形成が可能であり、この変化はフェロセンの酸化体-還元体に起因する色(極大吸光波長)でも確認することができた。第3章では、1,1'-ビス置換体について検討し、モノ置換体に比べて1桁以上低いcmc値をとるなど、物性値が大きく異なることを明らかにした。ビス置換体は安定なanti-type(バタフライ構造)を採り、両末端に親水性基であるクラウンエーテル環を、膜中央部にフェロセンを配置したベシクル様構造の分子集合体を作ることが、動的光散乱法(DLS)、SEMおよびAFM観察から推察され、イオン半径の小さなK<sup>+</sup>存在下では両末端のクラウンエーテル環にそれぞれ補足されたanti-typeの、イオン半径の大きなCe<sup>3+</sup>存在下では、2つのクラウンエーテル環にサンドウィッチされた構造のsyn-typeでの分子集合体を形成するなど構造制御が可能であることも明らかにした。第4・5章では、以上の結果を踏まえて本研究の結言を述べ、今後の研究の方向性についてまとめた。

本論文で得られた研究成果は、材料技術研究協会誌 Materials Technology, Volume 35, Number 3 (2017), pp63-69に掲載された。また2編(英文)を国際会議で発表し、6編(和文)を国内学会で発表した。従って、本論文は学術的にも工学的にも価値があるものと認められ、審査基準を満たしているため、博士(工学)学位論文として合格と判定する。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は必要ありません。

最終試験の結果の要旨

質疑応答により審査を行い、研究の進め方、関連する知識、語学力、理解力など、博士(工学)として必要とされる能力を十分に備えていると認められたので、合格と判定する。