

学 位 論 文 題 名

多環式大環状アニオンレセプターの設計・合成

および包接能に関する研究

学位論文内容の要旨

分子認識は、生体内における選択的な輸送や高い触媒活性の発現、更には機能分子の分子設計・機能発現において重要な役割を果たしている。その起源は、非共有結合性相互作用の動的、協同的な働きによるものである。特に、生体内においては、特異的な分子間相互作用による高度な分子認識が生じている。このような分子認識現象は、化合物間の相互作用、反応性にも大きく関与しており、その現象にもとづく様々な研究がなされてきている。これまで、アニオン基質認識能の模倣のため、非環状や大環状そして多環式大環状レセプターの研究・開発がなされてきている。これまでの、プロトン化された大環状アミンによる有機アニオンは、大環状アミン表面でのエキソ認識している。このため、特定の形状や大きさのアニオン基質を選択的に認識することができない。一方、多環式大環状レセプターは環次数を増やして分子内空孔の形状や寸法をより高度に調整することができ、特定の形状や寸法のアニオン基質を分子内空孔で脱溶媒和を伴って選択的にエンド認識することができる。本研究では、ハライドイオンや、寸法がより大きい芳香環を有する有機アニオンを包接する多環式大環状アニオンレセプターを構築し、溶液中における包接能の発現を目的としている。

レセプターの設計において、(1) 臭化物イオンを選択的に包接するレセプター、(2) 有機アニオンを包接する内孔寸法の大きいレセプターを構築することを指針し、各頂点が四つの第四級アンモニウムイオン、各辺が炭素鎖からなるマクロトリサイクリックアンモニウムイオンRMQA⁴⁺を合成した。(1)の目的のために炭素鎖が5からなる二つの辺と6からなる四つの辺から構成した[566]RMQA⁴⁺、(2)に対しては全ての炭素鎖が11からなる[11]RMQA⁴⁺を合成した。対象となる有機アニオンには、平面構造である1-ナフタレンスルホン酸(1-NS⁻)、2-ナフタレンスルホン酸(2-NS⁻)、1,5-ナフタレンスルジホン酸(1,5-NDS²⁻)、2,6-ナフタレンジスルホン酸(2,6-NS²⁻)を、そして四面体構造であるテトラフェニルボレート(TPB⁻)、テトラキス(4-クロロ)フェニルボレート(TCPB⁻)を用いた。また、各有機アニオンは、負電荷の状態、置換基およびその位置が異なり、各々の影響について検討を行った。合成は、主に三段階の環化反応によりマクロトリサイクリックアミンMAを合成、その後メチルおよびベンジル基を導入し、陰イオン交換カラムにより目的のメチル基やベンジル基を導入した[566]MeMQA⁴⁺と[566]BnMQA⁴⁺そして、メチル基導入の[11]MeMQA⁴⁺を得た。

マクロトリサイクリックアミン[566]MAとベンジル基を修飾したBr⁻C[566]BnMQA⁴⁺包接錯体の構造はX線結晶構造解析より決定された。[566]MAは歪んだ分子内空孔を示す。

ハライドイオンに対する[566]MeMQA⁴⁺の包接能は¹H-NMR測定および、分子力学計算により検討を行った。¹H-NMR測定より、Cl⁻およびBr⁻濃度の増加にともない

[566]MeMQA⁴⁺の骨格を示す α -CH₂の低磁場シフトが観測された。この低磁場シフトは、ハライドイオン包接錯体形成のときに働く静電相互作用により生じた。一方、F⁻やI⁻濃度の増加に伴った α -CH₂のシフトは観測されなかった。この結果から、[566]MeMQA⁴⁺とハライドイオンは、1:1包接錯体を形成すると仮定し非線形最少自乗法によりそれぞれの錯形成定数を算出した。このときの錯形成定数は、Cl⁻に対し110 M⁻¹、Br⁻に対しては990 M⁻¹と求まった。また、Cl⁻、Br⁻共存下においては、[566]MeMQA⁴⁺はBr⁻に対し高い選択能を有することが明らかになった。分子力学計算(MM2)より、錯形成に伴ったエネルギー変化には、ハライドイオンを完全に包接した状態と、部分的に包接したことを示す二つの極小点が生じることが明らかになった。また、ハライドイオンを包接するときに大きな障壁が存在することが明らかになった。このように¹H-NMR測定および分子力学計算の結果から、Br⁻に対する[566]MeMQA⁴⁺の高い選択能は適切な内孔寸法、有効なエネルギー障壁により制御されたと思われる。

有機アニオンに対する[11]MeMQA⁴⁺の包接能もまた、¹H-NMR測定および分子力学・動力学計算により検討を行った。¹H-NMR測定より、芳香環を有する有機アニオン濃度の増加にともない[11]MeMQA⁴⁺の骨格を示す α - ζ -CH₂の高磁場シフトが観測された。この高磁場シフトは有機アニオンの芳香環の環電流効果により生じた。[566]MeMQA⁴⁺の場合、静電相互作用により α , β -CH₂は低磁場シフトを示すが、[11]MeMQA⁴⁺においては静電相互作用と環電流効果が協同的に働いており、主に環電流効果が大きく作用しているために高磁場シフトを示したと思われる。前者は α -CH₂、後者は β -CH₂からのNMR滴定の結果から、[11]MeMQA⁴⁺と有機アニオンは、1:1包接錯体を形成すると仮定してそれぞれの錯形成定数を算出した。[11]MeMQA⁴⁺は平面構造であるNS⁻やNDS²⁻、四面体構造であるTPB⁻やTCPB⁻に対し錯形成能を示した。平面構造であるNS⁻において、1-NS⁻および2-NS⁻の錯形成定数に差はなく、スルホン基の置換位置による影響はみられなかった(K_{1-NS} = 70 M⁻¹, K_{2-NS} = 60 M⁻¹)。これは、NS⁻の寸法に比べて[11]MeMQA⁴⁺の内孔寸法が大きいため、スルホン基の位置が包接化に影響を与えなかったと思われる。一方、二個のスルホン基を持つNDS²⁻の場合、NS⁻に比べて5~7倍の高い錯形成能を示した(K_{1,5-NDS} = 370 M⁻¹, K_{2,6-NDS} = 470 M⁻¹)。これは、[11]MeMQA⁴⁺によるNDS²⁻の二つのスルホン基への二点の認識により生じたと思われる。また、NDS²⁻系においてはスルホン基の位置が1,5位のクランク状NDS²⁻に比べ、2,6位の線状NDS²⁻の方に対し高い錯形成能を示した。この差は、分子内空孔に対するNDS²⁻構造の適合性に関連している。四面体構造を持つTPB⁻とパラ位に-Clが置換されたTCPB⁻において、錯形成における置換基の効果は見られなかった。柔軟な構造である[11]MeMQA⁴⁺が、有機アニオンを分子内空孔に包接しているかを明らかにするため、錯形成に伴った有機アニオンのケミカルシフト値の変化からそのアニオンの包接状態について検討を行った。錯形成に伴い1,5-NDS²⁻の4,8-Hの低磁場シフト、そして2,6-NDS²⁻の1,3,4,5,7,8-H、特に1,5-Hの高磁場シフトが観測された。1,5-NDS²⁻の場合、スルホン基がMQA⁴⁺の二つのN⁺-N⁺間に位置する。そして、スルホン基と4,8-HはMQA⁴⁺の炭素鎖の近くに位置し、シフトを示さない他のHは(11)面の開いた部分に位置している。このときの低磁場シフトは、炭素鎖と4,8-H間のvan der Waals deshielding effectにより生じた。一方、2,6-NDS²⁻において、スルホン基は三つのN⁺から形成される(11)面の中心に位置して、このときの高磁場シフトは[11]MeMQA⁴⁺骨格のC-C磁気異方性により生じたものと思われる。このように、[11]MeMQA⁴⁺包接錯体は有機アニオンを分子内空孔に包接した構造を示していると考えられる。そして、直線状にスルホン基が位置する2,6-NDS²⁻は、クランク状に位置する1,5-NDS²⁻に比べて、[11]MeMQA⁴⁺分子内空孔に適した構造であるために安定な包接錯体を形成したと考えられる。

以上、本研究で得られた知見は、環境問題を引き起こすハライドイオンや芳香環を有す

る有機アニオンを、高感度で高選択的に検出・除去するレセプター設計の指針になると期待される。

学位論文審査の要旨

主 査 教 授 市 川 和 彦

副 査 教 授 中 村 博

副 査 教 授 中 村 貴 義

副 査 教 授 片 岡 正 光 (小樽商科大学)

学 位 論 文 題 名

多環式大環状アニオンレセプターの設計・合成

および包接能に関する研究

アニオン基質は化学や生物学において重要な役割を果たしており、近年、このようなアニオン基質に対する様々な研究がなされてきている。これまで報告されてきたプロトン化された大環状アミンによる有機アニオン認識は、大環状アミン表面でのエキソ認識である。このため、特定の形状や大きさのアニオン基質を選択的認識することが困難である。本研究ではハライドイオンおよび、芳香環を有する有機アニオンを、分子内空孔でエンド認識する多環式大環状アニオンレセプターを構築し、溶液中における包接能を発現させることを目的としている。

本論文は七章からなり、第一章では、人工レセプターによるアニオン性基質の認識について集録・言及した。第二章では、アニオンレセプターの分子設計と合成を行った。アニオンレセプターの分子設計においては、(1) 臭化物イオンを選択的に包接すること、(2) 芳香環を有する有機アニオンを包接することを指針とし、ハライドイオンレセプター[566]MeMQA⁴⁺および[566]BnMQA⁴⁺ (Me = CH₃, Bn = CH₂C₆H₅)と有機アニオンレセプター[11]MeMQA⁴⁺を合成した。括弧内の数値は辺を構成する炭素鎖数を現わしている。

第三章では、多環式大環状アミン[566]MAとベンジル基を修飾した包接錯体Br⁻[566]BnMQA⁴⁺の構造をX線結晶構造解析より決定した。アミンの分子内空孔は歪んだ形状を示した。一方の包接錯体は分子内空孔の中心にBr⁻を包接し、分子内空孔の歪みが解消された構造を示した。

第四章では、ハライドイオンに対する[566]MeMQA⁴⁺の包接能を¹H-NMR測定および、分子力学計算により検討を行った。(566)面からな[566]MeMQA⁴⁺は、Cl⁻とBr⁻に対して1:1包接錯体の形成し、特にBr⁻に対して高い錯形成能を示すことを明らかにした(錯形成定数K_{Cl} = 110 M⁻¹, K_{Br} = 990 M⁻¹)。Cl⁻およびBr⁻を各々加えた時、Br⁻[566]MeMQA⁴⁺包接錯体のケミカルシフト値は、Cl⁻

[566]MeMQA⁴⁺包接錯体の値に比べて、低磁場側で観測された。一方、Cl⁻, Br⁻共存下においては、Br⁻と[566]MeMQA⁴⁺包接錯体と同じケミカルシフト値が観測され、このことから、[566]MeMQA⁴⁺はBr⁻への高い選択能を有することを明らかにした。分子力学計算(MM2)より、ハライドイオンが包接されるときに大きなエネルギー障壁が存在し、Br⁻選択能は、アニオンとの静電相互作用が強く働くための適切な内孔寸法と、有効なエネルギー障壁によって制御されると結論づけた。

第五章では、有機アニオンに対する[11]MeMQA⁴⁺の包接能を¹H-NMR測定および分子力学-動力学計算により検討を行った。[11]MeMQA⁴⁺は全ての辺が11の炭素鎖から構成されるため、柔軟な分子内空孔を有している。[11]MeMQA⁴⁺は平面的ナフタレンスルホン酸(NS⁻)、ナフタレンジスルホン酸(NDS²⁻)および、テトラフェニルボレート(TPB⁻)に対し1:1包接錯体形成することを明らかにした。[11]MeMQA⁴⁺によるNDS²⁻の二つのスルホン基への二点の認識により、NS⁻に比べてNDS²⁻の錯形成定数は5~7倍増加した。有機アニオンの包接状態について、錯形成に伴った有機アニオンのケミカルシフト値の変化から検討を行った。錯形成に伴い、1,5位のクランク状のNDS²⁻の4,8-Hの低磁場シフト、そして2,6位の直線状のNDS²⁻の1,4,5,8-Hの高磁場シフトが観測された。1,5-NDS²⁻の-SO₃⁻基は二つのN⁺-N⁺間に、及び2,6-NDS²⁻の-SO₃⁻基は一つのN⁺-N⁺-N⁺面の中央に位置し、いずれも静電相互作用による多重認識により安定な錯体を形成している。前者の4,8-Hの低磁場シフトは、[11]MeMQA⁴⁺の炭素鎖とのvan der Waals deshielding effectにより生じた。後者の1,4,5,8-Hの高磁場シフトは、[11]MeMQA⁴⁺骨格のC-C磁気異方性により生じたものと思われる。以上より、[11]MeMQA⁴⁺包接錯体は有機アニオンを分子内空孔に包接した構造を示すことを明らかにした。

第六章では、[566]BnMQA⁴⁺の一次配列自己集合化におけるベンジルアルコールの役割をX線結晶構造解析より検討した。[566S]BnMQA⁴⁺はベンジルアルコールの付加により、深さ2.81~3.52Åの三つのBn基から構成された円筒形のキャビティーを構築し、残りのBn基がキャビティーにおさまって、一次配列の自己集合化が生じることを明らかにした。

第七章では、以上の結果から(1)[566]MeMQA⁴⁺は臭化物イオンに対し高い錯形成能と選択能を示し、(2)柔軟で大きなキャビティーを有する[11]MeMQA⁴⁺は芳香環を有する有機アニオンに対し錯形成能を示すと結論づけた。

以上、本研究で得られた知見は、環境問題を引き起こすハライドイオンや芳香環を有する有機アニオンを、高感度で高選択的に検出・除去するレセプター設計の指針になると期待される。

審査委員一同はこれらの成果を評価し、大学院課程における取得単位なども併せて申請者が博士(地球環境科学)の学位を受けるに十分な資格を有するものと判定した。