

|          |  |
|----------|--|
| 氏名       | おおつき ひでき<br>大槻英希   |
| 学位の種類    | 博士(農学)   |
| 学位記番号    | 甲第376号   |
| 学位授与年月日  | 平成17年 3月15日  |
| 学位授与の要件  | 学位規則第4条第1項該当   |
| 学位論文題目   | Nuclear Magnetic Resonance Spectroscopy on Cyclodextrin Inclusion Complexes<br>(核磁気共鳴分光法によるシクロデキストリン包接錯体の研究) |
| 学位論文審査委員 | (主査) 柴田 均<br>(副査) 松井佳久 木村靖夫 梶原忠彦<br>山本達之   |

## 学位論文の内容の要旨

シクロデキストリン (CD) は、 $\alpha$ -D-グルコピラノース基から成る環状オリゴ糖で、重合度が6個のものを $\alpha$ -CD、7個のものを $\beta$ -CD、8個のものを $\gamma$ -CDと呼んでいる。CDは分子中央に疎水性の空洞を有し、空洞の大きさに応じて様々な分子やイオンを包接する。さらに、分子内に多数存在する水酸基を別の官能基に置換することで、この包接錯体形成能を高めることもできる。CDおよび、CD包接錯体の研究は、様々な手法を用いて行われているが、なかでも、核磁気共鳴分光法 (NMR 分光法) は優れた手法である。本研究は、この NMR 分光法を用いて得られる多くの情報をもとに、未解明の興味深い CD 包接現象について明らかにすることを目的とした。本論文は以下の2章から成る。

### 1) Anisotropic Ring Current Effect of *p*-Nitrophenolate Ion Inclusion on the $^1\text{H}$ NMR Signals of the Pyridinio Derivatives of $\alpha$ -Cyclodextrin

〔ピリジニオ修飾 $\alpha$ -シクロデキストリンの $^1\text{H}$  NMR シグナルに対する  
*p*-ニトロフェノレートイオンの異方性環電流効果〕

A,D-ジピリジニオ修飾 $\alpha$ -CD (A,D- $\alpha$ -CDpy<sub>2</sub>) が、包接した *p*-ニトロフェノレートイオン (*p*NP) の分子回転を抑制するという現象が報告されている。本研究では、種々のピリジニオ修飾 CD およびゲスト分子を用いて、この *p*NP の分子回転抑制に寄与している分子間相互作用を解明しようとした。

$\alpha$ -CD、 $\beta$ -CD の各種ピリジニオ修飾体とそれらの  $pNP^-$ 包接錯体の全  $^1H$  NMR シグナルを、2次元 NMR などを駆使して帰属し、錯体形成前と後の NMR シグナルを比較した。 $\alpha$ -CD のピリジニオ修飾体では、CD の C5-H のシグナルが、 $pNP^-$ 包接に伴い、グルコピラノース残基ごとに異なる方向にシフトした。この異方性環電流効果は、 $pNP^-$ の CD 空洞内での分子回転が、静電的相互作用によって抑制されたことを示している。一方、 $\beta$ -CD のピリジニオ修飾体では、このような異方性は観察されなかった。このことは、CD 空洞内での  $pNP^-$ の分子回転抑制には静電的相互作用だけでなく、van der Waals 相互作用も協同的に寄与していることを示している。

また、A,D- $\alpha$ -CDpy<sub>2</sub> の C<sub>5</sub>-C<sub>6</sub> 結合まわりの回転異性体について、これらのスピン-スピンカップリング定数から、その存在比を求め、 $pNP^-$ 包接に伴う存在比の変化を算出した。その結果、 $pNP^-$ 包接に伴いピリジニオ基が静電的に引きつけられて、CD 空洞内を向くことが明らかになった。

## 2) $^{13}C$ NMR Spectroscopy on the Complexation of $\alpha$ -Cyclodextrin with 1-Alkanols and 1-Alkanolate ions

〔  $^{13}C$  NMR 分光法による $\alpha$ -シクロデキストリンと直鎖アルコール  
および直鎖カルボン酸の包接錯体の研究 〕

CD 包接錯体の結合定数 ( $K_1$ ) を求める際、 $^1H$  NMR 分光法がよく用いられる。しかしながら、比較的長い炭素鎖を有する直鎖アルコールや直鎖カルボン酸などの  $^1H$  NMR スペクトルは、そのメチレン基のシグナルが重なってしまい、結合定数決定に用いることのできるシグナルの数が制限される。その点、このような分子の  $^{13}C$  NMR スペクトルはシャープで単純であり、全ての炭素のシグナルを観測することができる。この利点を生かし、 $^{13}C$  NMR 分光法を用いて、これらのゲスト分子と $\alpha$ -CD の包接錯体の化学量論と結合定数の決定を行った。

$\alpha$ -CD 添加に伴う、ゲスト分子の  $^{13}C$  NMR シグナルの化学シフト変化から、1:1 型包接錯体が形成されていると仮定し、カーブフィッティング法を用いて炭素ごとに結合定数を決定した。比較的炭素鎖の短い直鎖アルコールや直鎖カルボン酸では、炭素ごとに求められた結合定数の値のバラツキは小さかった。しかし、比較的長い炭素鎖を有する直鎖アルコールや直鎖カルボン酸では、各炭素の結合定数の値に大きなバラツキが生じた。そこで、1:1 型包接錯体だけでなく、2:1 (ホスト:ゲスト) 型包接錯体も形成されると仮定して解析すると、各炭素の結合定数の値のバラツキは小さくなった。この結果は、1:1 型包接錯体につづいて、2:1 型包接錯体も形成されるとする仮定が妥当であることを示している。この研究により、従来 1:1 型包接錯体のみが形成されるとされてきた、比較的長い炭素鎖を有する直鎖アルコールおよび直鎖カルボン酸と $\alpha$ -CD の包接錯体は、1:1 型包接錯体だけでなく、2:1 型包接錯体も形成することが明らかになった。

以上に述べたように、本研究では、ROESY 法や HOHAHA 法などの 2次元 NMR 法を用いて、ピリジニオ修飾 CD の複雑な  $^1H$  NMR シグナルの帰属を行った。さらに、ゲスト分子の包接に伴う、ホストプロトンのシフトの方向を調べることにより、CD 空洞内におけるゲスト分子の運動状態を解明することができることを明らかにした。また、 $^{13}C$  NMR 法が、複雑な化学量論から成る

包接錯体系の解析に有効であることを示した。

## 論文審査の結果の要旨

シクロデキストリン (CD) は、 $\alpha$ -D-グルコピラノース基から成る環状オリゴ糖で、重合度が 6 個のものを $\alpha$ -CD、7 個のものを $\beta$ -CD、8 個のものを $\gamma$ -CD と呼んでいる。CD は分子中央に疎水性の空洞を有し、空洞の大きさに応じて様々な分子やイオンを包接する。さらに、分子内に多数存在する水酸基を別の官能基に置換することで、この包接錯体形成能を高めることもできる。CD および、CD 包接錯体の研究は、様々な手法を用いて行われているが、なかでも、核磁気共鳴分光法 (NMR 分光法) は優れた手法である。本研究は、この NMR 分光法を用いて得られる多くの情報をもとに、未解明の興味深い CD 包接現象について明らかにした。本論文の概要を以下に記す。

本論文の第 1 章は、ピリジニオ修飾 $\alpha$ -シクロデキストリンの  $^1\text{H}$  NMR シグナルに対する *p*-ニトロフェノレートイオンの異方性環電流効果を扱っている。A,D-ジピリジニオ修飾- $\alpha$ -CD (A,D- $\alpha$ -CDpy<sub>2</sub>) が、包接した *p*-ニトロフェノレートイオン (*p*NP) の分子回転を抑制するという現象が報告されている。本研究では、種々のピリジニオ修飾 CD およびゲスト分子を用いて、この *p*NP の分子回転抑制に寄与している分子間相互作用を解明しようとした。

$\alpha$ -CD、 $\beta$ -CD の各種ピリジニオ修飾体とそれらの *p*NP 包接錯体の全  $^1\text{H}$  NMR シグナルを、2 次元 NMR などを駆使して帰属し、錯体形成前と後の NMR シグナルを比較した。 $\alpha$ -CD のピリジニオ修飾体では、CD の C5-H のシグナルが、*p*NP 包接に伴い、グルコピラノース残基ごとに異なる方向にシフトした。この結果、*p*NP の CD 空洞内での分子回転が、静電的相互作用によって抑制されたことが明らかになった。一方、 $\beta$ -CD の修飾体ではこのような異方性が観察されなかったことから、CD 空洞内での *p*NP の分子回転抑制には静電的相互作用だけでなく、van der Waals 相互作用も協同的に寄与していることが明らかになった。

また、A,D- $\alpha$ -CDpy<sub>2</sub> の C<sub>5</sub>-C<sub>6</sub> 結合まわりの回転異性体の存在比を、これらのスピン-スピンカップリング定数から求め、*p*NP 包接に伴う存在比の変化を算出した。その結果、*p*NP 包接に伴いピリジニオ基が静電的に引きつけられて、CD 空洞内を向くことが明らかになった。

続く第 2 章では、 $^{13}\text{C}$  NMR 分光法による $\alpha$ -シクロデキストリンと直鎖アルコールおよび直鎖カルボン酸の包接錯体を扱っている。CD 包接錯体の結合定数 ( $K_1$ ) を求める際、 $^1\text{H}$  NMR 分光法がよく用いられるが、比較的長い炭素鎖を有する直鎖アルコールや直鎖カルボン酸などの  $^1\text{H}$  NMR スペクトルは、そのメチレン基シグナルが重なってしまうため、結合定数決定に用いることのできるシグナルの数が制限される。これに対し、 $^{13}\text{C}$  NMR スペクトルのシグナルはシャープで単純であり、全ての炭素のシグナルを観測することができる。この利点を生かし、 $^{13}\text{C}$  NMR 分光法を用いて、これらのゲスト分子と $\alpha$ -CD の包接錯体の化学量論と結合定数の決定を行った。

$\alpha$ -CD 添加に伴う、ゲスト分子の  $^{13}\text{C}$  NMR シグナルの化学シフト変化から、1:1 型包接錯体が形

成されていると仮定し、カーブフィッティング法を用いて炭素ごとに結合定数を決定した。比較的炭素鎖の短い直鎖アルコールや直鎖カルボン酸では、炭素ごとに求められた結合定数の値のバラツキは小さかった。しかし、比較的長い炭素鎖を有する直鎖アルコールや直鎖カルボン酸では、各炭素の結合定数の値に大きなバラツキが生じた。そこで、1:1 型包接錯体だけでなく、2:1 (ホスト:ゲスト) 型包接錯体も形成されると仮定して解析すると、各炭素の結合定数の値のバラツキは小さくなった。この結果は、1:1 型包接錯体につづいて、2:1 型包接錯体も形成されるとする仮定が妥当であることを示している。以上に述べたように、比較的長い炭素鎖を有する直鎖アルコールおよび直鎖カルボン酸と $\alpha$ -CD の包接錯体は、従来は 1:1 型包接錯体のみが形成されるとされてきたが、2:1 型包接錯体も形成することが明らかになった。

以上の通り、本研究では、ROESY 法や HOHAHA 法などの 2 次元 NMR 法を用いて、ピリジニオ修飾 CD の複雑な  $^1\text{H}$  NMR シグナルの帰属を行ない、ゲスト分子の包接に伴う、ホストプロトンのシフト方向から、CD 空洞内におけるゲスト分子の運動状態を解明することができることを示した。さらに、 $^{13}\text{C}$  NMR 法が、複雑な化学量論から成る包接錯体系の解析に有効であることを示しており、学位論文として十分に評価できる内容であると判定する。