

## 学位論文審査の結果の要旨

氏名	竹澤 圭太
審査委員	<p>主査 山本 達之 (印)</p> <p>副査 赤壁 善彦 (印)</p> <p>副査 一柳 剛 (印)</p> <p>副査 地阪 光生 (印)</p> <p>副査 吉清 恵介 (印)</p>
題目	A Thermodynamic Study on the Inclusion Equilibria of Guanidino Modified Cyclodextrins with <i>p</i> -Nitrophenolate Ion (グアニジノ基修飾シクロデキストリン誘導体と <i>p</i> -ニトロフェノレートイオンの包接平衡に関する熱力学的研究)
<p style="text-align: center;">審査結果の要旨 (2,000字以内)</p> <p>本研究は、環状オリゴ糖であるシクロデキストリン(CD)の分子認識能に与える、グアニジノ基の導入、及びその化学修飾に伴い生じるマクロ間の歪みの影響を、物理化学的研究により明らかにしたものである。</p> <p>CDは、<math>\alpha</math>-D-グルコピラノースが環状に<math>\alpha</math>-1,4-グリコシド結合した円筒形のオリゴ糖である。CDの空洞内部は疎水性であり、空洞に適合する様々な分子やイオンを包接する特性を持つ。未修飾CDは、活性な官能基として水酸基のみを有するために中性の分子であり、その包接能には限界がある。そこで、CDの一級水酸基もしくは二級水酸基を様々な官能基で置換することにより、包接能を向上させる研究が多く報告されている。電荷を有する官能基のCDへの導入は、それと反対の電荷を持つゲスト分子との結合力が大幅に増加することから、しばしば包接能の大幅な向上を可能にする。アルギニンの側鎖であるグアニジノ基は、幅広いpHにおいて正電荷を帯びる官能基であり、CDの一級水酸基をグアニジノ基で置換した誘導体が、これまでに報告されている。しかしながら、負電荷を帯びたゲスト分子との包接錯体形成に関する熱力学的研究や、CDの二級水酸基を同基で置換した誘導体の包接平衡に関する研究は、極めて少ない。</p> <p>本研究では、グアニジノ基を有する3種のCD誘導体を合成し、負電荷を持つ <i>p</i>-ニトロフェノレートイオン(<i>p</i>-NP<sup>-</sup>)との包接平衡に及ぼす修飾位置の影響を調べた。また、それらCD誘導体のうち、歪んだマクロ環を有する誘導体と <i>p</i>-NP<sup>-</sup>との包接錯体に関して、包接平衡の熱力学的パラメータと、一次元及び二次元核磁気共鳴法(NMR法)による研究結果から、包接錯体の構造を明らかにした。</p>	

グアニジノ基修飾 CD による  $p$ -NP<sup>-</sup> の包接において、置換基の修飾位置が及ぼすゲスト包接能への影響を調べるために、 $\alpha$ -CD の一級もしくは二級水酸基の一つをグアニジノ基で置換したグアニジノ修飾 $\alpha$ -CD 誘導体を 3 種類合成し、それらと負電荷を有する  $p$ -NP<sup>-</sup> との結合定数( $K_a$ ) を様々なイオン強度の溶媒中で紫外可視分光法により測定した。その結果、グアニジノ基を一級水酸基側に持つ誘導体が最も強く  $p$ -NP<sup>-</sup> を包接する事が分かった。一方で、グアニジノ基を二級水酸基側に持つ 2 種類の誘導体と  $p$ -NP<sup>-</sup> との相互作用は、未修飾 $\alpha$ -CD のそれよりも弱かった。3 種類の CD 誘導体と  $p$ -NP<sup>-</sup> との  $K_a$  は、測定に用いた溶媒のイオン強度の低下とともに増加した。このことから、全ての誘導体において、包接錯体の安定化に静電的相互作用が強く寄与していることが示された。グアニジノ修飾 CD 類と  $p$ -NP<sup>-</sup> との 2D ROESY スペクトル測定の結果から、3 種類の誘導体すべてにおいて、 $p$ -NP<sup>-</sup> はニトロ基を CD の一級水酸基側に向けて包接されていることが示唆された。

以上の結果から、一級水酸基側にグアニジノ基を持つ誘導体は、 $\alpha$ -CD が本来持つ双極子モーメントをグアニジノ基により強化することで、負電荷を持つゲストをより強く包接し、二級側を修飾した 2 種の誘導体は、双極子モーメントを弱める位置に置換基が修飾されていることから、 $p$ -NP<sup>-</sup> との相互作用が弱まったと考えられた。

次に、平面状のゲスト分子の包接に与える CD マクロ環の歪みの影響を調べるために、 $\alpha$ -CD を構成する 6 個のグルコースのうちの 1 個が、アルトローズ型に変化した誘導体と  $p$ -NP<sup>-</sup> との包接平衡の熱力学的パラメータを NMR 法により求め、マクロ環に歪みのない対照化合物のそれと比較した。その結果、歪んだマクロ環を持つ誘導体の包接平衡のエントロピー変化、エンタルピー変化は、対照化合物のそれと比較して小さいことが分かった。これにより、歪んだマクロ環の中で  $p$ -NP<sup>-</sup> の分子運動の自由度が減少することが示唆された。

1D 及び 2D NMR 法を用いて包接錯体の構造を調べた結果、歪んだマクロ環に包接された  $p$ -NP<sup>-</sup> は、ゲストに対して特定の配置で包接されていることが明らかになった。このことは、包接されたゲストの分子回転が空洞内で制限されていることを示唆し、熱力学的パラメータの情報から得られた結果と一致した。

本研究において、シクロデキストリンの水酸基の一つをグアニジノ基で置換した 3 種類の誘導体を合成し、それらと負電荷を持つ  $p$ -NP<sup>-</sup> との包接平衡の  $K_a$  を調べることで、CD の本来持つ双極子モーメントを強化する位置への荷電官能基の導入が、対電荷を持つゲストの包接に重要であることが明らかになった。また、歪んだマクロ環を持つ CD 誘導体と  $p$ -NP<sup>-</sup> との包接平衡の研究から、歪んだマクロ環に包接された  $p$ -NP<sup>-</sup> の分子回転が抑制されることが明らかになった。上記の成果は、学術上重要であり、一連の研究手法及び結果が明確に示されていることから、本研究は学位論文として十分な価値を有すると判断した。