

# 東邦大学学術リポジトリ

Toho University Academic Repository

タイトル	様々な金属イオンに対する環状配位子の錯形成挙動
作成者（著者）	堀田, 拓希
公開者	東邦大学
発行日	2024.03.13
掲載情報	東邦大学大学院理学研究科 博士論文 内容の要旨及び審査結果の要旨.
資料種別	学位論文
内容記述	主査: 渡邊総一郎
著者版フラグ	none
報告番号	32661甲第1114号
学位記番号	甲第174号
学位授与年月日	2024.03.13
学位授与機関	東邦大学
メタデータのURL	<a href="https://mylibrary.toho u.ac.jp/webopac/TD28225097">https://mylibrary.toho u.ac.jp/webopac/TD28225097</a>

# 論文要旨

氏名 堀田 拓希 (印)

## 論文題目

様々な金属イオンに対する環状配位子の錯形成挙動

## 論文要旨

環状配位子であるサイクレンは様々な金属イオンに配位することができ、これまでに多くの錯体や超分子構造が報告されている。本論文ではサイクレンをベースとした配位子およびそれらを合成する途中で得られた予期せぬ副生成物など環状配位子に着目して金属イオンに対する錯体形成挙動についてまとめた。

第一章では、超分子化学やサイクレンに関する背景や概要について述べ、これまで様々な研究がなされておりサイクレンが有用な配位子であることを示した。第二章では、サイクレン誘導体を合成する過程において偶然得られた副生成物である二酸化炭素が挿入された大環状分子について述べた。X線結晶構造解析から二酸化炭素が挿入されていることを明らかにし、二酸化炭素が混入した経路を調査した。また、主生成物として得られる合成経路を確立し、14員環および17員環の大環状分子を合成した。これらのアルカリ金属イオンに対する錯形成能を検討したところ、環の大きさにかかわらずLi<sup>+</sup>に対して選択性をもつことが明らかとなった。第三章では、これまでに報告がない新たなCH- $\pi$ 相互作用によってアセトニトリルを包接するサイクレン誘導体について述べた。従来のアセトニトリル包接錯体における相互作用は、例えば、アセトニトリルのCH<sub>3</sub>と芳香環の $\pi$ 電子との間に働くものであった。本研究により、芳香環のCHとアセトニトリルの $\pi$ 電子との間の相互作用が初めて観測された。第四章では、サイクレンを複数個連結した配位子の合成およびAg<sup>+</sup>錯体形成挙動について述べた。ESI-MSスペクトルによってこれらの配位子はAg<sup>+</sup>に対して段階的に配位することがわかった。第五章では、芳香環側鎖の電子密度によってAg<sup>+</sup>に対して位置選択的な配位を起こす機能性分子について述べた。異なる電子密度の芳香環側鎖を有するサイクレンを連結することで、芳香環側鎖の電子密度に応じてAg<sup>+</sup>に配位する部位をコントロールし、かつ、NMRからその部位を簡易的に決定できることを示した。

## 論文審査の要旨及び審査結果の要旨

2021 年入学	研究分野 化学	氏名 堀田 拓希
審査委員	(主査) 渡邊 総一郎 (副査) 齋藤 良太 (副査) 平山 直紀 (副査) 桑原 俊介 (副査) 李 心星 (副査) 幅田 揚一	
(論文題目) 様々な金属イオンに対する環状配位子の錯形成挙動		
(論文審査の要旨及び審査結果の要旨) 超分子化学は、静電相互作用、水素結合、ファンデルワールス力などの弱い相互作用を介した複雑な分子集合体（超分子）の形成、およびその集合体の機能発現に焦点を当てた化学分野である。最近では、医薬品から有機材料まで幅広い分野での応用が可能であることが知られるようになり、さらなる高機能化・多機能化が期待されている。このような背景のもと、堀田氏は、環状テトラアミンであるサイクレン（銀食い分子）とその誘導体、および、予期せぬ副生成物を用いて、新規環状配位子の錯体形成挙動や、金属イオンの配位位置を制御できる多座配位子について新しい知見を得た。 本論文は 5 章から構成されており、第 1 章は序論、第 2 章は予期せぬ副生成物の構造決定と機能性について、第 3 章は 2 種類の芳香環側鎖を持つ銀食い分子の $\text{Ag}^+$ 錯体における $\text{C}(\text{sp}^2)\text{-H}\cdots\pi(\text{C}\equiv\text{N})$ 相互作用、第 4 章はトリスおよびペンタキス（テトラアームドサイクレン）の合成とそれらの $\text{Ag}^+$ 錯体について、そして第 5 章はテトラアームドサイクレンの芳香環の電子密度差を利用した位置選択的配位についてまとめた。以下第 2 章から第 5 章までの要旨を示す。 第 2 章は予期せぬ大環状副生成物の構造決定、その生成機構、およびそれらの金属イオンとの錯形成特性をまとめ、特にカルバメートを含む大環状化合物に焦点を当てた。カルバメート ( $-\text{N}(\text{C}=\text{O})\text{O}-$ ) はウレタンとして知られる高分子に含まれる官能基で、 <i>tert</i> -ブトキシカルボニル (Boc-) や 9-フルオレニルメチルオキシカルボニル (Fmoc-) などの第一級および第二級アミンの保護基として使われている。カルバミン酸塩を含む医薬品としては、筋筋膜性疼痛障害治療薬、骨格筋痙攣弛緩薬、重症筋無力症治療薬などがあり、特にカルバミン酸塩を含む大環状化合物は、ヒト脳内メマプシン 2 の阻害剤や C 型肝炎ウイルス		

NS3/4A プロテアーゼ阻害剤として作用することから、近年注目を集めている。当研究室ではこれまで、芳香族側鎖を 2 個から 4 個持つアームドサイクレンとそれらの  $\text{Ag}^+$  錯体の合成に焦点を当ててきた。これらの化合物の主要な出発原料である 4-ベンジル-1,4,7,10-テトラアザシクロドデカン-2,6-ジオン (**2a**) とその二量体である **2b** を分離した後、褐色の残渣を集めて室温で約 1 年間保存していたところ、サイコロ状の結晶が析出していた。本章では、副生成物として得られた「カルバメート」、「アミド」、「アミン」を環内に有する 14 員環化合物 (**3**) の構造を決定し、**3** がどの段階で生成したのか、および **3** の誘導体の金属イオンに対する錯形成能についてまとめた。

第 3 章ではベンジル基とスチリルメチル基を 2 個ずつもつテトラアームドサイクレンの  $\text{Ag}^+$  錯体によるアセトニトリル包接錯体における  $\text{C}(\text{sp}^2)\text{-H}\cdots\pi(\text{C}\equiv\text{N})$  相互作用に焦点を当てた。これまで当研究室では、ベンジル基を持つテトラアームドサイクレンの  $\text{Ag}^+$  錯体は疑似空孔を形成しないのに対し、スチリルメチル基を導入したテトラアームドサイクレンの  $\text{Ag}^+$  錯体は疑似空孔内に配位性有機分子を包接することを報告してきた。そこでそれら両方の側鎖を 2 個ずつ導入したテトラアームドサイクレンを合成し、その  $\text{Ag}^+$  錯体の X 線結晶構造解析を行ったところ、疑似空孔内にアセトニトリルを取り込んだ包接錯体であることがわかった。その結晶構造を詳細に検討するとともに DFT 計算を行い、これまでに例がない芳香環の水素とアセトニトリルの N 原子の間で  $\text{C}(\text{sp}^2)\text{-H}\cdots\pi(\text{C}\equiv\text{N})$  相互作用があることを明らかにした。

第 4 章では、3 個のサイクレンを直線状に連結したトリス (テトラアームドサイクレン) (**1a**) と 5 個のサイクレンを十字型連結したペンタ (テトラアームドサイクレン) (**1b**) の合成とその  $\text{Ag}^+$  との形成について検討した。**1a** は **5** から 3 段階で、**1b** はサイクレンから 5 段階で合成した。それらが  $\text{Ag}^+$  錯体を形成すると、テトラアームドサイクレンと同様に芳香環側鎖が  $\text{Ag}^+$  を包み込むようにコンホメーション変化することが  $^1\text{H}$  NMR 滴定実験によって明らかになった。しかしながら、どのサイクレンから  $\text{Ag}^+$  と錯形成するかは不明であったが、CSI-MS から **1a** は 3 個の  $\text{Ag}^+$  を、**1b** は 5 個の  $\text{Ag}^+$  を包接することを示唆する結果が得られた。

第 5 章では連結したサイクレンの芳香環側鎖の電子密度差を利用した  $\text{Ag}^+$  に対する位置選択的な配位についてまとめた。有機化学では位置選択的な反応は一般的であるが、複数の配位部位を持つ分子で金属イオンを位置選択的に配位させるためには、異なる種類の配位部位を導入し、それらを異なる種類の金属イオンに配位させることが必要である。そのため、従来の方法では一種類の金属イオンを位置選択的に配位させることが難しかった。堀田氏は、銀食い分子の

芳香環側鎖の電子密度を変えることでサイクレン自身の金属イオンに対する配位能力を制御できることを見出した。本章では 4 種類のビスおよびトリス（テトラアームドサイクレン）を合成した。すなわち、**2MF** は側鎖として電子供与基である 4-メトキシベンジル基を 3 つ有するサイクレンと電子求引基である 3,5-ジフルオロベンジル基を 3 つ有するサイクレンを 4,4'-ジメチル-1,1'-ビフェニルで架橋したビス（テトラアームドサイクレン）である。**3MFM** は 3 つのサイクレンを直線状に連結し、4-メトキシベンジル基と 3,5-ジフルオロベンジル基がそれぞれ両端と中央のサイクレンに取り付けられたトリス（テトラアームドサイクレン）である。**4MFM** は **3MFM** の V 字型類似体として合成した。**3FMF** は **3MFM** の両端と中央の芳香環側鎖を入れ替えたような構造のトリス（テトラアームドサイクレン）である。これらの配位子に  $\text{Ag}^+$  を添加しながら  $^1\text{H NMR}$  と  $^{19}\text{F NMR}$  を測定したところ、いずれも、最初  $\text{Ag}^+$  に配位するのは 4-メトキシベンジル基を持つサイクレン部位であり、ついで 3,5-ジフルオロベンジル基を持つサイクレン部位が  $\text{Ag}^+$  と錯形成した。これとは別に、それぞれ、4-メトキシベンジル基を 4 個持つサイクレン (**1M**) と 3,5-ジフルオロベンジル基を 4 個持つサイクレン (**1F**) を合成し、それらの  $\text{Ag}^+$  に対する安定度定数を測定したところ、電子供与性基である MeO を導入した **1M** の  $\log K$  が 7.2 であるのに対し、電子吸引性基であるフルオロ基を導入した **1F** の  $\log K$  は 6.8 であり、側鎖に導入した置換基の性質によって  $\text{Ag}^+$  に対する安定度定数が異なることが明らかになった。以上の結果は、テトラアームドサイクレンが  $\text{Ag}^+$  と錯形成するときには芳香環側鎖と  $\text{Ag}^+$  の間に  $\text{Ag}^+ \cdots \pi$  相互作用が働いていることによるものである。複数の配位部位を持つ配位子が一種類の金属イオンを位置選択的に錯形成する例はこれまでになく、「銀食い分子」の特徴を最大限生かした分子であると考えられる。

以上は堀田拓希氏が大学院博士後期課程の 3 年間に行った研究である。これらの研究を含め堀田氏は 3 年間の間に 12 報の論文に著者として名を連ね（第一著者は 4 報）、国内の学会で 31 件、国際シンポジウムで 4 件（1 件は海外）、堀田氏自身で発表した。また、堀田氏は国内の学会（日本分析化学会第 72 年会、2023 年 9 月 14 日）で優秀ポスター賞を受賞しており、研究の優れた成果を示している。

このように堀田拓希氏は自らの研究の方向性を定め、推進していく知識と技術を習得し、さらには国内外の研究者とも議論を行うことができるだけの専門分野の知識ならびに語学力を有している点でも博士（理学）の学位を受けるに十分な資格があるものと認める。

## 最終審査の結果の要旨

2021 年入学	研究分野 化学	氏名 堀田 拓希
審査委員	(主査) 渡邊 総一郎 (副査) 齋藤 良太 (副査) 平山 直紀 (副査) 桑原 俊介 (副査) 李 心星 (副査) 幅田 揚一	
成績 合格		
(最終試験結果の要旨)  上記の審査員 6 名は論文提出者に対して、2024 年 2 月 15 日に博士学位論文の内容および関連事項に関して最終試験を行った。その結果、審査委員は堀田拓希氏が博士（理学）の学位を受けるに十分な学識を有するものと判断し、最終試験の結果を合格と判定することに意見が一致した。		