

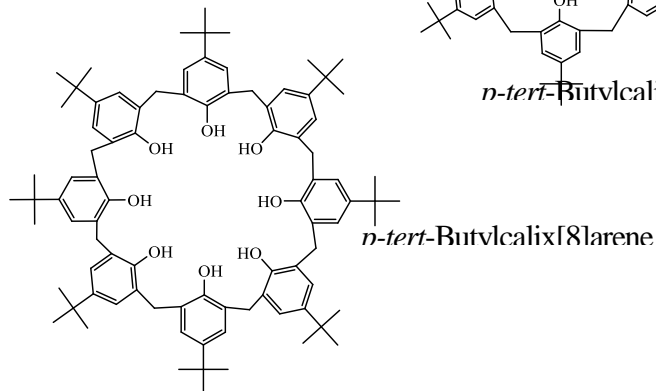
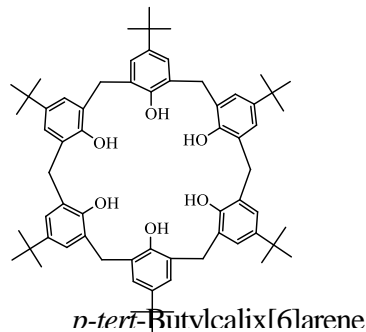
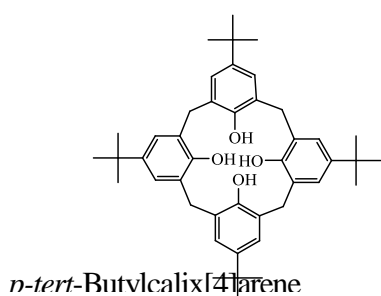
氏名（本籍）	高垣 昌史（和歌山県）
学位の種類	博士（工学）
学位授与番号	甲第29号
学位授与日付	平成21年3月25日
専攻	システム工学専攻
学位論文題目	Syntheses of Calixarene Derivatives with High Functionality and Consideration of Their Metal Ion Recognition 【邦題】機能性カリックスアレーン誘導体の合成と金属イオン認識に関する考察
学位論文審査委員	(主査) 教授 木村 恵一 (副査) 准教授 桶矢 成智 准教授 矢嶋 摂子

論文内容の要旨

カリックスアレーンは、フェノール単位で複数個の芳香環がメチレン鎖で結合した環状オリゴマーである。その名前は分子構造がカップの型に類することから、ギリシア語で「杯」を意味する「calix」と芳香族化合物を意味する「arene」を組み合わせて「カリックス[n]アレーン」と名付けられた。特徴としては、主に $n = 4, 6, 8$ の化合物が知られており、環サイズに依存した空孔径を持つことから、金属イオンや有機分子を選択的に取り込む性質を有する。また、フェノール性ヒドロキシル基および芳香環部位に化学修飾を行なうことで、より高次の機能化を行なうことも可能であり、多くの誘導体がすでに報告されている。

カリックスアレーンの有用性については、様々な分野から応用の可能性が数多く示されているが、現在までに実用化に関する報告例は少ない。この要因の一つとして、従来の合成法では、環骨格を形成させる際に非常に高温の加熱が必要であり、また夾雑物が混在するため精製処理が煩雑であることから、コストが高く産業界への供給が十分でないことが挙げられる。低コストで高効率のカリックスアレーンの合成法を開発することで、機能性カリックスアレーンに関する研究が促進されると考えられ、この分野の発展に大きく貢献できるであろう。

以上のことを鑑み、本研究では、環境への負荷を低減し、迅速な合成を可能とするカリックスアレーン合成法の開発を行なった。また得られたカリックスアレーンに、アミノ酸およびジペプチドを導入し、それらの金属イオン認識能に関する評価を行った。



第一章では、マイクロ波加熱を用いることにより、迅速かつ簡便なカリックスアレーンの合成法を確立した。一般的な *p-tert*-ブチルカリックス[4]アレーンの合成においては、環骨格を形成させる際、ジフェニルエーテル中、数時間の高温加熱 (250 °C) が必要である。一方で、マイクロ波エネルギーを用いて *p-tert*-ブチルカリックスアレーンの合成について検討を行った結果、短時間で、高純度の目的物を得ることができた。

原料である *p-tert*-ブチルフェノールおよびホルマリン水溶液をナスフラスコに入れ、少量の水酸化ナトリウム水溶液を添加し、反応溶媒にジフェニルエーテルとトリエチレングリコールの混合溶液を用いて、マイクロ波照射を約 15 分行うことで、*p-tert*-ブチルカリックス[4]アレーンを合成できた。精製は、アセトンを加え未反応物を溶解し、ろ過するだけで、乾燥後に白色粉末として高純度のものが収率 56% で得られた。また、塩基の種類、溶媒、マイクロ波出力の設定を変更することで、*p-tert*-ブチルカリックス[6]アレーンや *p-tert*-ブチルカリックス[8]アレーンを合成することも可能であった。

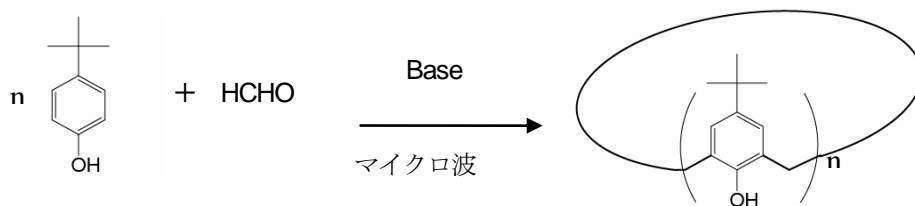


図1 マイクロ波加熱によるカリックスアレーンの合成

第二章では、硫酸化ジルコニアを固体超強酸触媒として用い、*p-tert*-ブチルカリックス[4]アレーンからの脱 *tert*-ブチル化について検討した。*p-tert*-ブチルカリックスアレーンから *tert*-ブチル基を除去して、その位置に機能性基を導入することで、期待する性質をデザインできる。*p-tert*-カリックスアレーンの脱ブチル化は、トルエン中で塩化アルミニウムを触媒として用いて行う方法が一般的である。ただしこの反応では、精製操作において夾雑物除去のための煩雑な処理が必要となる。本研究では、*p-tert*-ブチルカリックス[4]アレーンの脱ブチル化反応を、固体超強酸である硫酸化ジルコニアを酸触媒として用いて行った。固体超強酸触媒は、環境に優しい反応プロセスの構築のための有力な手段であり、数多くの有機反応に用いられている。

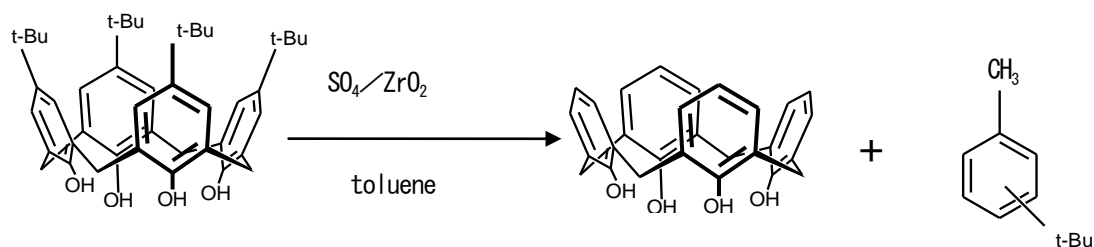
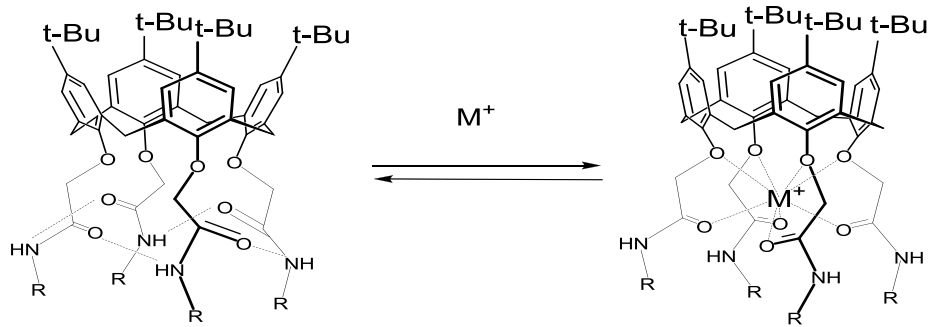


図2 *p-tert*-ブチルカリックス[4]アレーンの脱 *tert*-ブチル化

原料である *p-tert*-ブチルカリックス[4]アレーンおよび硫酸化ジルコニアをナスフラスコに入れ、トルエンを加えて、還流下 6 時間反応させた。冷却後、反応液をろ過濃縮し、メタノールを加えて固体を析出させた。ろ過して得られた固体は純度の高い脱ブチル化カリックス[4]アレーン (収率 76%) であった。反応後の硫酸化ジルコニア触媒は、再活性化することで繰り返しの使用が可能であった。Nafion SAC13 を用いても同じように脱ブチル化カリックスアレーンが得られたが (収率 60~70%)、Nafion SAC13 では劣化が速く、繰り返しの使用はできなかった。

第三章では、カリックスアレーンへのアミノ酸の導入とその物性評価を行った。まず、カリックスアレーンのフェノール性ヒドロキシル基にクロロホルミルメチル基を導入し、そこにベンジル (Bn) 基で保護したグリシン (Gly)、アラニン (Ala)、フェニルアラニン (Phe)、バリン (Val) のアミノ酸を結合させて各種誘導体を合成し、金属イオンの取り込みにおける置換基効果について検討した。

水およびジクロロメタンの二相系でカリックスアレーンを用いた金属イオンの有機溶媒抽出能を検討した結果、 Na^+ および Ag^+ に選択性を示すとともに、かさ高い置換基を有するカリックスアレーンほど抽出能が大きくなることが示された。金属イオンの取り込みには、カリックスアレーンのアミノ酸部位のコンホメーションと大きな関連があり、アミド結合部位間での分子内水素結合が大きく関与していることが明らかとなった。すなわち、これらの誘導体では、分子内水素結合がアルカリ金属イオンと錯形成することによって切断され、それに伴うコンホメーション変化が抽出能に重要な影響を与えていた。



Gly : $R=CH_2COOBn$

Ala : $R=CH(CH_3)COOBn$

Phe : $R=CH(CH_2C_6H_5)COOBn$

図3 アミノ酸修飾カリックス[4]アレーンの金属イオンの取り込み

第四章では、第三章で得られた知見をもとに、ベンジル基で保護したジペプチドをカリックスアレーンに導入して各種誘導体を合成した。これらの誘導体では2カ所で金属イオンを配位することが可能であると考えられ、例えば、一つの金属イオンを取り込むことによりさらに別の金属イオンを取り込む性質を生み出す、一種のアロステリック効果が期待できる。

金属イオンの取り込みについて、 ^1H-NMR および $ESI-TOF/MS$ から検討した結果、重アセトン中、Gly 部位をカリックスアレーン骨格に近い位置に有するジペプチド体 (Gly-Gly, Gly-Ala および Gly-Val) では Na^+ と 1:2 の錯体を強く形成し、他のジペプチド体は Na^+ と 1:1 で錯体を強く形成することがわかった。また、 Na^+ と 1:2 の錯体を形成したジペプチド体に Ca^{2+} を添加した場合には、一カ所の Na^+ が Ca^{2+} に入れ替わった $[calixarene+Ca+Na]^{3+}$ のピークが観測された。以上のことより、Gly 部位をカリックスアレーン骨格に近い位置に有するジペプチド体では、 Na^+ を同一分子内に二つ取り込むことができ、また Ca^{2+} の添加によって、 $calixarene : Ca^{2+} : Na^+ = 1 : 1 : 1$ の錯体も形成しうることが示された。

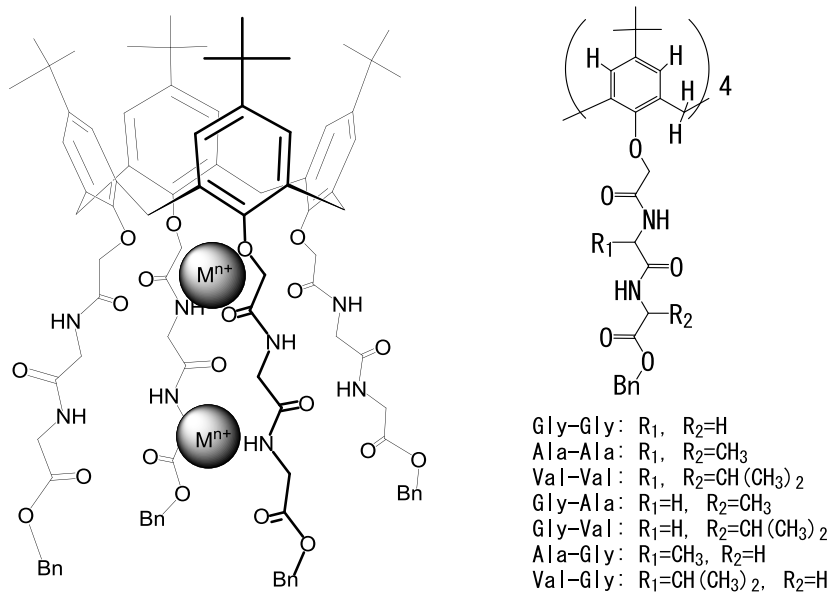


図4 ジペプチド修飾カリックス[4]アレーンの金属イオンの取り込み

以上より、本研究ではマイクロ波加熱を用いた *p-tert*-ブチルカリックス[n]アレーン ($n=4, 6, 8$) の合成法と硫酸化ジルコニアを用いた *p-tert*-ブチルカリックス[4]アレーンからの脱 *tert*-ブチル化の方法を確立した。これらの合成法は環境調和型の手法であり、早期の実用化が期待できる。機能性カリックスアレーンの

合成では、各種アミノ酸、ジペプチドをカリックス[4]アレーンに収率よく導入できた。機能性の評価では、各種カリックスアレーンの金属イオン選択性と錯体形成のメカニズムを解明した。ジペプチド誘導体は、 Ca^{2+} 、 Na^{+} を選択的に取り込み、ジペプチド部位のアミノ酸の種類と順列の調整により、同一分子内に二つの金属イオンを取り込むことも可能であった。これらの性質を利用することで、分離試薬、センサー材料への応用が期待される。

論文審査の結果の要旨

本研究では、環境への負荷を低減し、迅速な合成を可能とするカリックスアレーン合成法の開発を行なった。また得られたカリックスアレーンに、アミノ酸およびジペプチドを導入し、それらの金属イオン認識能に関する評価を行った。

第一章では、マイクロ波加熱を用いることにより、迅速でかつ簡便なカリックスアレーンの合成法を確立した。第二章では、硫酸化ジルコニアを固体超強酸触媒として用い、*p-tert*-ブチルカリックス[4]アレーンからの脱 *tert*-ブチル化について検討した。第三章では、カリックスアレーンへのアミノ酸の導入とその物性評価を行った。第四章では、第三章で得られた知見をもとに、ベンジル基で保護したジペプチドをカリックスアレーンに導入して各種誘導体を合成した。

当該論文は新しい研究成果を含んでおり、優れた研究であることが認められた。このことは、権威ある学会誌に研究論文として公表され、また、国内外の学会においても数多くの口頭発表がなされていることから明らかである。さらに、予備審査の結果を受けて、新たな研究結果を得た上、論文を加筆修正したことが確認された。

以上の結果および博士論文公聴会（平成 21 年 2 月 4 日開催）を含む審査委員会の審査により本論文は博士論文として価値あるものと認める。

最終試験の結果の要旨

平成 21 年 2 月 4 日全審査員出席のもとに学位申請者に対し、論文内容およびこれに関する事項について試問を行い、最終試験に合格と判定した。