

京都大学	博士 (工学)	氏名	藤江 峻也
論文題目	Kinetic and Thermodynamic Effects of Nonbonding Interaction of Small Molecules on Dynamically Helical Poly(quinoxaline-2,3-diyl)s (ポリキノキサリンの動的らせんに及ぼす低分子化合物との非結合性相互作用の速度論および熱力学的効果)		
(論文内容の要旨)			
<p>本論文は、低分子化合物との分子間相互作用に基づいたポリキノキサリン(PQX)のらせん反転挙動の解析とその応用について述べたものであり、序論と四章から構成されている。第一章では、キラル側鎖を有する PQX のらせんキラリティ制御における溶媒効果を評価するとともに、PQX と低分子化合物の非結合性分子相互作用について明らかにしている。第二章では、第一章で示した分子間相互作用に基づき、キラル PQX が NMR のキラルシフト試薬として様々なキラル化合物の不斉識別に利用できることを示している。第三章では、低分子化合物との相互作用が PQX のらせん反転速度に及ぼす影響について評価している。第四章では、第三章の検討において明らかになったらせん反転速度の重合度依存性について論じている。以下に学位論文の各章の研究概要を述べる。</p> <p>序論では、らせん高分子について概説するとともに、溶媒に依存してらせんキラリティが反転する動的らせん高分子の性質と利用が概観されており、本研究の位置づけと概要が述べられている。</p> <p>第一章では、(R)-2-オクタノール由来のキラルエーテル側鎖を有するキラル PQX のらせんキラリティ制御における溶媒効果の詳細な検討について述べている。右巻きおよび左巻きを誘起する二種類のアキラル溶媒の比率を変化させて混合し、右巻きと左巻きらせんが等量となる均衡点における溶媒比率を指標とすることで、キラル PQX に対する様々な溶媒のらせん誘起能の定量的評価を行なっている。これにより、アルカンやトルエン、テトラヒドロフランよりもクロロホルムが強く右巻きらせん構造を誘起することが示されている。また、右巻きらせん構造を弱く誘起するシクロヘキサンに 1,1,2-トリクロロエタンを含む特定のハロアルカンやニトリルを少量添加することで、効率的に左巻きらせん構造が誘起されることを明らかにしている。また、これら特定の溶媒が左巻き構造を効果的に誘起する分子機構の解明も行っている。等温滴定カロリメトリー (ITC)、DFT 計算および NMR と振動円二色性スペクトル (VCD) 測定に基づき、1,1,2-トリクロロエタンが分散力や静電相互作用などの非結合性相互作用により、PQX のらせん構造の間隙に形成される分子溝に部分的に包接されることを明らかにしている。</p> <p>第二章では、キラル PQX の NMR のキラルシフト試薬としての利用を述べており、キラル低分子化合物との分子間相互作用に基づいた不斉認識を行っている。測定温度や試料濃度、溶媒を調整することで鏡像異性体シグナルの分離度を制御することが可能であり、エポキシドやアルコールのみならず、ハロアルカンやカルボニル化合物の鏡像異性体を <math>^1\text{H}</math> NMR により識別可能であることを示している。さらに <math>^1\text{H}</math> NMR では分離が困難なアルケンやアルカンにおいても、<math>^{13}\text{C}</math> や <math>^{19}\text{F}</math> NMR の測定により鏡像異性体シグナルを分離することが可能であることを明らかにしている。また、高分子と低分子の NMR 緩和時間の違いを利用することで PQX 由来のシグナルを消去できることを示しており、従来のキラルシフト試薬において問題点となっていた、分析対象化合物とのシグナルの重なりを解決する方法を提示している。</p>			

京都大学	博士 (工学)	氏名	藤江 峻也
<p>第三章では、PQX のらせん反転速度における溶媒効果の詳細な検討について述べている。CD スペクトルによりキラル PQX のらせん反転速度を測定することで、らせん反転挙動を一次の反応速度式で近似することができ、溶媒によりらせん反転速度が大きく変化することを示している。PQX との相互作用が弱いヘキサンやシクロヘキサン中では迅速にらせん反転が進行するのに対し、PQX との相互作用が強いハロアルカン溶媒中においてはらせん反転速度が大幅に低下することを見出している。また、キラル低分子化合物との分子間相互作用に基づいたアキラル PQX のらせんキラリティ制御においても同様の溶媒依存性が観測され、キラル低分子との相互作用により誘起されたらせんキラリティを長期間保持できる可能性を示している。NMR 測定における化学シフトの変化から、PQX と特定のハロゲン溶媒との間にハロゲン結合が存在しており、らせん反転速度の溶媒依存性に特異的な分子相互作用が関与している可能性を述べている。</p> <p>第四章では、PQX のらせん反転速度の重合度依存性について述べている。キラル低分子化合物との分子間相互作用に基づいたアキラル PQX のらせんキラリティ制御において、らせんキラリティのラセミ化過程における半減期が重合度に比例して増加するのに対し、誘起過程における半減期は重合度が増加するに従いほぼ一定となることが示されている。このらせん反転速度の重合度依存性を解明するために、高分子末端で発生したらせん反転構造がもう一方の末端へと伝播することでらせん反転が進行するモデルを提唱し、その数値シミュレーションを行っている。この解析結果から、右巻きと左巻きのエネルギー差がないラセミ化条件下では、重合度が大きくなるに従ってらせん反転構造伝播の途中で巻き戻りが起こる確率が増大し、見かけのらせん反転速度が低下することが述べられている。</p>			

氏名	藤江 峻也
----	-------

(論文審査の結果の要旨)

本論文は、低分子化合物との分子間相互作用によりらせんキラリティを高度に制御できるポリ(キノキサリン-2,3-ジイル) (PQX) のらせん反転機構の解明とキラル識別材料としての利用について述べたものであり、その成果は以下の通りである。

(1) キラルエーテル側鎖を有する PQX に右巻きおよび左巻きを誘起する溶媒を系統的に混合することで、らせんキラリティ制御における溶媒効果を定量的に評価している。また、1,1,2-トリクロロエタンを含む特定の溶媒が PQX と特異的に相互作用することを見出し、滴定実験と DFT 計算により、PQX が有する分子溝に 1,1,2-トリクロロエタンが包接されることで分子間相互作用が効果的に働くことを明らかにしている。

(2) 上記で示した PQX との分子間相互作用に基づき、キラル PQX を NMR キラルシフト試薬として利用できることを示した。アルカンを含む様々なキラル化合物の鏡像異性体シグナルを分離することが可能であり、 $^1\text{H}$  や  $^{13}\text{C}$ 、 $^{19}\text{F}$  NMR による定量を実現した。さらに、高分子と低分子の緩和時間の違いを利用することで PQX 由来のシグナルを消去できることを示しており、従来のキラルシフト試薬において問題となっていた分析化合物とのシグナルの重なりを克服し、汎用性の高いキラルシフト試薬を開発した。

(3) キラル PQX のらせん反転速度の溶媒依存性について検討し、溶媒との分子間相互作用によりらせん反転速度が 500 倍以上変化することを見出した。また、キラル化合物との分子間相互作用よりアキラルな PQX に誘起されたらせんキラリティのラセミ化速度においても同様の溶媒効果が存在することを確認し、らせんキラリティを低分子化合物との特異的相互作用により記憶できる可能性を示した。

(4) PQX のらせん反転速度の重合度依存性の検討を行い、左右らせんが偏った状態から等量に変化するラセミ化過程では半減期が重合度に比例して増加するのに対し、左右らせんが一方に偏った状態に変化するらせん誘起過程では半減期が重合度によらずほぼ一定の値となることを見出した。高分子末端かららせん反転構造が発生し伝播するモデルに基づいて数値シミュレーションを行うことで、この重合度依存性と併せ、誘起過程がラセミ化過程よりも迅速に進行する現象の考証を行った。

これらの成果は、らせん高分子による分子認識を鍵としたキラル機能性材料のさらなる可能性を示すとともに、動的らせん構造の制御に対して新たな論理的な指針を与えるものであり、有機合成化学および高分子化学の今後の発展に寄与するところが大きいと認められる。予備検討の結果、出願者が博士後期課程学位取得基準を満たし、本論文が博士(工学)の学位審査の請求に値するものと認める。

また、令和5年2月18日、論文内容とそれに関連した事項について試問を行い、申請者が博士後期課程学位取得基準を満たしていることを確認し、合格と認めた。

なお、本論文は、京都大学学位規程第14条第2項に該当するものと判断し、公表に際しては、当該論文の全文に代えてその内容を要約したものとすることを認める。

要旨公開可能日： 2024年6月23日以降