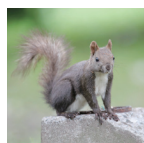


シクロデキストリンを用いた高機能材料の創製と応用



研究室紹介

木田 敏之*

Development and Applications of Advanced Functional Materials Based on Cyclodextrins

Key Words: Cyclic Oligosaccharide, Molecular Recognition, Supramolecular Assembly

はじめに

我々の研究室では、有機合成化学と超分子化学をベースとして、人と環境にやさしく、環境保全や医療に役立つ高機能材料の開発に取り組んでいる。出発物質として対象にしているのが、生体・環境適合性に優れ、かつカーボンニュートラルな植物由来資源から得られるオリゴ糖や多糖類である。なかでも、環状オリゴ糖であるシクロデキストリン (Cyclodextrin: CD) を基盤とした高機能材料の創製と応用展開に焦点を当てて研究を進めている。

CDはデンプンに酵素を作用させて得られる環状オリゴ糖で、D-グルコース(ブドウ糖)が環状に連結した構造をもつ(図1a)。代表的なものとして、グルコースが6個、7個、8個連結した α -、 β -、 γ -CDが知られている。これらのCDはサブナノメートルサイズのドーナツ状の空孔(穴)を有しており、その大きさと形状に適合する分子を選択的に取り込む「包接」能を示す(図1b)。CDの包接能は酵素モデルやセンサーなど学術的に利用されるとともに、食品・化粧品・医薬品といった産業分野でも広く活用されてきた。例として、チューブ入りわさびの中の辛み成分であるアリルイソチオシアネートの揮発防止(安定化)、水に溶けにくいコエンザイムQ10の水への可溶化、さらに空中に漂う悪臭物質の除去などが挙げられる。

また、CDの包接能の制御ならびに高性能化を目的として、数多くのCD誘導体が開発されてきた。

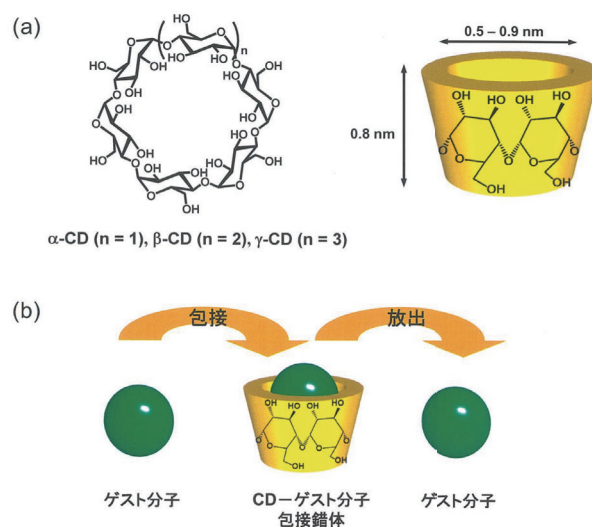


図1 (a) シクロデキストリン(CD)の化学構造と模式図
(b) CDによるゲスト分子の包接と放出の模式図

しかし、従来のCDおよびCD誘導体による包接の多くは水中に限定されており、有機溶媒、特に非極性溶媒や油の中での効果的なゲスト分子包接は困難とされてきた。我々はこの未解決課題に着目し検討を進めた結果、有機溶媒や油の中でも効果的にゲスト分子を包接できるCD誘導体の開発に成功した。さらに、これらを用いることで有機溶媒中での高度なキラル分子認識や、油中に混入した有害な塩素化芳香族化合物の選択的除去を実現した¹⁻⁶⁾。また、CD分子の規則的な集合により形成される超分子構造体にも着目し、それらが示すオイルゲル化能や有機溶媒中でのゲスト分子包接能など多様な機能を明らかにしてきた⁷⁻¹²⁾。本稿では、CD誘導体およびCD集合体を用いた有機溶媒中での機能発現を中心に、我々が進めてきた研究内容を紹介する。

有機溶媒中でのCD誘導体による分子認識

前述のように、CDによる包接はこれまでほとん



* Toshiyuki KIDA

1967年1月生まれ

大阪大学大学院 工学研究科 応用化学専攻
博士前期課程修了(1991年)

現在、大阪大学大学院 工学研究科 応用化学専攻 教授 博士(工学) 超分子化学

TEL : 06-6879-7920

E-mail: kida@chem.eng.osaka-u.ac.jp

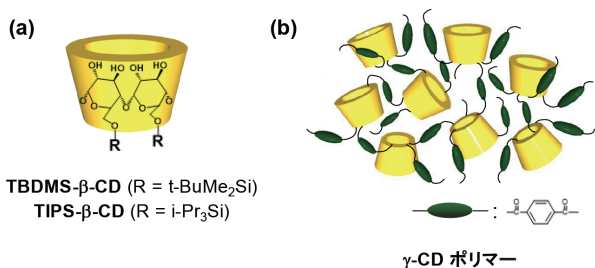


図2 (a) 6位修飾 β -CDと (b) γ -CDポリマーの模式図

どの場合が水中で行われ、油中を含めた有機溶媒中での包接はほとんど実現されていなかった。これは包接錯体形成の駆動力が主に疎水性相互作用やファンデルワールス相互作用であり、有機溶媒中では多量に存在する溶媒分子が包接競合種となってしまうためである。我々は、 β -CDの6位水酸基をtert-ブチルジメチルシリル基(TBDMS)またはトリイソプロピルシリル基(TIPS)で化学修飾した誘導体(TBDMS- β -CDまたはTIPS- β -CD、図2a)が、非極性溶媒中に溶解した塩素化芳香族化合物やピレン、ナフタレン誘導体と効果的に包接錯体を形成することを見出した。さらに、用いる非極性溶媒の種類によりゲスト選択性が変化することも明らかにした。例えば、TBDMS- β -CDはベンゼン中では1,2-ジクロロベンゼンより1,3-ジクロロベンゼンに対し高い包接選択性を示したのに対し、シクロヘキサン中では逆に1,2-ジクロロベンゼンを優先的に包接した。また、1,2,4-トリクロロベンゼンに対しては、ベンゼン中とシクロヘキサン中でCD空孔内での包接モードが異なり、結果としてベンゼン中ではシクロヘキサン中よりも会合定数が1オーダー高くなることがわかった¹⁾。さらに、TIPS- β -CDはベンゼンあるいはシクロヘキサン中でピレンと2:1の包接錯体を形成し、その会合定数は水中に比べて2オーダー高い値となった²⁾。ベンゼン中で形成されたTIPS- β -CDとピレンの2:1

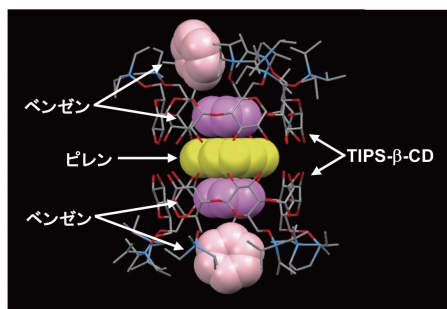


図3 TIPS- β -CD-ピレン包接錯体の結晶構造

包接錯体の結晶構造(図3)から、二分子のTIPS- β -CDが形成する空孔中央にベンゼン分子2つに挟まれたピレン分子が取り込まれていることが確認され、非極性溶媒中でのCDによる包接にはゲスト分子と溶媒との相互作用も関与していることが示唆された。また、6位を化学修飾した β -CDは非極性溶媒中で、キラルなナフタレン誘導体に対して高度なキラル識別能を示すことも明らかにした。特に、TIPS- β -CDはシクロヘキサン中で、1-(1-ナフチル)エチルアミンに対して40倍以上という極めて高いキラル選択性を示した³⁾。従来のCDによる水中でのキラル選択性は数倍程度に留まっていたことから、CD分子のみで高いキラル識別を実現できることを示した本成果は、CD化学のブレイクスルーとなるものである。非極性溶媒中では、CD空孔内への包接に加えて、CD水酸基とキラル分子の極性基との間に水素結合が形成され、水中よりも多点でのホスト-ゲスト相互作用が可能となることから、高度なキラル識別が発現したと考えられる。このCDによるキラル識別を利用してのエナンチオ選択的反応にも成功し、有機溶媒中でのCDによる分子認識現象を合成化学分野へ応用できることも示した。また、この包接現象を用いることで油中から塩素化芳香族化合物を選択的に除去できることも明らかにし、 γ -CDをテレフタロイル基で適切に架橋させて得られたポリマー(図2b)を吸着剤に用いることで、絶縁油中に混入したポリ塩化ビフェニル(PCB)の選択的除去・回収にも成功した⁴⁾。

複数のリンカーをもつCD二量体の開発と利用

CDの機能をさらに引き出し、包接できるゲスト分子の種類を広げるために、CD二分子を共有結合性リンカーで連結した「CD二量体」の研究が行われてきた。特に、CD二分子を1本の共有結合性リンカーで連結した「モノリンカー型CD二量体」が数多く開発されており、CD単量体の空孔よりも大きなサイズのゲスト分子を安定に包接できることが示されている。その一方で、CD二分子を複数の共有結合性リンカーで連結した、いわゆる「マルチリンカー型CD二量体」については、その剛直な包接空間に基づく高精度の分子認識が期待できるにもかかわらず、合成の困難さからほとんど報告されていなかった。我々は、TBDMS- β -CD二分子を7つの*m*-キシリレンリンカーで連結した、マルチリンカー型 β -CD二量体を簡便に合成

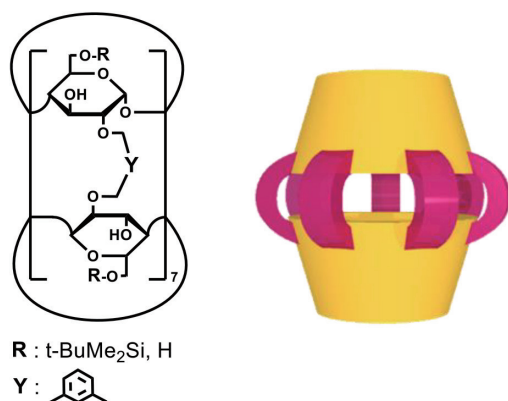


図4 複数のリンカーをもつCD二量体の構造と模式図

することに成功した⁵⁾(図4)。また、この β -CD二量体からTBDMS基を脱保護する際に、用いる試薬を変えることで、全てのTBDMS基が脱離した β -CD二量体と、二つのCD環のうち的一方からのみTBDMS基が脱離した「ヤヌス型TBDMS- β -CD二量体」を作り分けることに成功した⁶⁾。これらの β -CD二量体は有機溶媒中でトランス型および飽和の長鎖脂肪酸エステルよりもシス型の長鎖脂肪酸エステルに対して選択的な包接能を示すことが明らかになった。特に、ヤヌス型TBDMS- β -CD二量体はドコサヘキサエン酸(DHA)メチルに対して 10^5 オーダーという非常に高い会合定数を示した。標的ゲスト分子の構造に合わせて、CDの種類、リンカーの構造や数、末端置換基を適切に選択してCD二量体を設計することで、従来のホスト分子では到達できない超精密な分子認識が実現可能になると考えられる。

CDの自己集合による超分子構造体の創製と利用

CDは結晶中で、かご型、チャンネル(筒)型、層状型という3種類の集合様式をとることが知られている(図5)。このうち、CD分子が互いの水酸基間の水素結合を介して一直線状に配列し円筒構造を形成するチャンネル型集合体は、分子コンテナや薬物キャ



図5 結晶中でのCDの集合様式

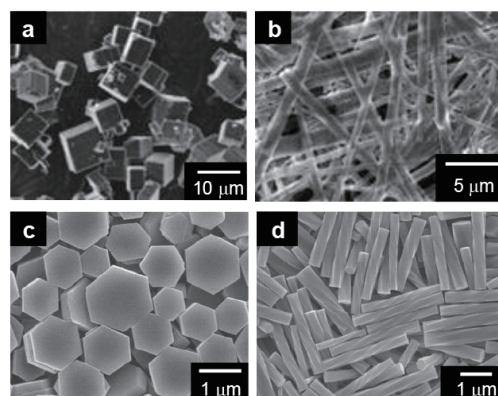


図6 CD超分子構造体の走査型電子顕微鏡 (SEM) 写真

リヤなどとしての利用が期待されている。我々は、CDの水溶液または1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロ-2-プロパノール(HFIP)溶液を炭素数3~5のアルコール(貧溶媒)中に滴下することで、CD集合体からなる様々な形態のナノおよびマイクロ構造体を作製することに成功した⁷⁾。例えば、 γ -CD水溶液を2-プロパノール中に滴下することで、 γ -CDのチャンネル型集合体からなる1辺数 μm のキューブ状構造体を作製した⁸⁾(図6a)。このマイクロキューブは室温で油や有機溶媒をゲル化する機能を示し、さらにそのチャンネル型ナノ空孔を利用することで、CD単分子では困難とされていた、油中でのゲスト分子包接を実現した⁹⁾。また、 γ -CDキューブのサイズは作製条件により制御可能であり、 γ -CDの空孔内にあらかじめ無機イオンを包接させておくと、生成する構造体の形態がロッド状に変化することも明らかにした¹⁰⁾。すなわち、ホスト-ゲスト包接錯体形成を利用してボトムアップ型にマイクロ構造体の形態を制御することに成功した。

一方、 α -CDのHFIP溶液を室温で1-プロパノール中あるいは2-プロパノール中に滴下することにより、 α -CDのチャンネル型集合体からなるワイヤ状構造体(図6b)や六角形プレート状構造体(図6c)がそれぞれ沈殿として得られた¹¹⁾。このワイヤ状構造体を1-プロパノール中で60°Cに加熱すると、六角形プレート状構造体へ形態が変化することも分かった。準安定なワイヤ状構造体が、加熱により熱力学的に安定な六角形プレート状構造体へ変化したと考えられる。また、 α -CDのHFIP溶液と2-ペンタノールとの混合により得られた六角柱状ナノ構造体を高湿度下で静置すると左巻きのらせん状マイクロロッド

(図6d)へと形態が変化する現象も見出した¹²⁾。2級水酸基間の水素結合を介してチャンネル型に配列している α -CD分子間に水分子が挿入することで、チャンネル型から層状型への配列転換が起こり、結果としてらせん状構造体が生成したと推測している。このようにCD間相互作用あるいはホスト-ゲスト相互作用を巧みに利用することで、様々な形態の超分子構造体を作製することに成功した。現在は、これらの超分子構造体を用いた高選択的物質分離への応用研究を進めている。

分子認識能を有する高輝度円偏光発光分子の開発と利用

CDは分子認識能とキラリティを兼ね備えた分子であり、これらの特徴を光機能材料へ応用する試みも行っている。 α -CDの6位に複数のピレン分子を化学修飾することによって、回転しながら進む特殊な光である円偏光発光(Circularly Polarized Luminescence: CPL)を発する分子の創出に成功した¹³⁾(図7)。CPLは、発光が右回りと左回りのらせん性を示す点に特徴があり、光学材料やバイオセンシング領域で注目されている現象である。我々は、ピレン以外にも様々な発光団(色素)をCDに導入することで、CPL発光分子へ変換できることを明らかにしている。さらにCDの分子認識能とキラリティを組み合わせることで、特定の生体分子やキラル分子をCPLで検出する新しいCPLバイオセンシングおよびイメージング技術の実現を目指している。

おわりに

我々は、CDの高性能化と利用範囲の拡大を目指し、有機溶媒や油中においても高い包接能を示すCD誘導体の開発を進めるとともに、CD分子の規則的な集合によって形成される多様な超分子構造体を構築し、その包接能やゲル化能といった機能を明ら

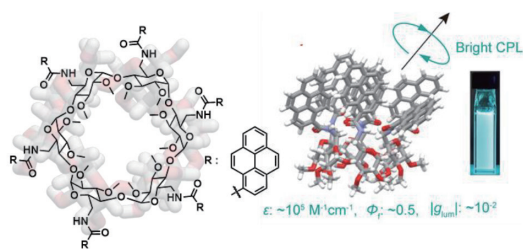


図7 ピレン修飾CDの構造と円偏光発光特性

かにしてきた。一連の研究は、「包接は水中で起こる」というCD化学における従来の定説に疑問を投げかけることから始まったものであり、結果として、CD化学の適用範囲を水系から有機媒体へと大きく拡張することに成功した。

今後は、CDのみならず多様なホスト分子へと対象を広げ、超分子相互作用が創出する新機能の探求を通じて、分子認識化学および超分子化学のさらなる発展と、高性能超分子材料の創出に貢献したいと考えている。

参考文献

- 1) T. Kida, Y. Fujino, K. Miyawaki, E. Kato, M. Akashi, *Org. Lett.*, 11, 5282-5285 (2009).
- 2) T. Kida, T. Iwamoto, Y. Fujino, N. Tohnai, M. Miyata, M. Akashi, *Org. Lett.*, 13, 4570-4573 (2011).
- 3) T. Kida, T. Iwamoto, H. Asahara, T. Hinoue, M. Akashi, *J. Am. Chem. Soc.*, 135, 3371-3374 (2013).
- 4) S. Kawano, T. Kida, K. Miyawaki, Y. Noguchi, E. Kato, T. Nakano, M. Akashi, *Environ. Sci. Technol.*, 48, 8094-8100 (2014).
- 5) S. Ito, C. Kogame, M. Akashi, T. Kida, *Tetrahedron Lett.*, 57, 5243-5245 (2016).
- 6) C. Kogame-Asahara, S. Ito, H. Iguchi, A. Kazama, H. Shigemitsu, T. Kida, *Chem. Commun.*, 56, 1353-1356 (2020).
- 7) H. Shigemitsu, T. Kida, *Polym. J.*, 50, 541-550 (2018).
- 8) T. Kida, Y. Marui, K. Miyawaki, E. Kato, M. Akashi, *Chem. Commun.*, 3889-3891 (2009).
- 9) T. Kida, T. Nakano, Y. Fujino, C. Matsumura, K. Miyawaki, E. Kato, M. Akashi, *Anal. Chem.*, 80, 317-320 (2008).
- 10) Y. Marui, T. Kida, M. Akashi, *Chem. Mater.*, 22, 282-284 (2010).
- 11) T. Kida, A. Teragaki, J. M. Kalaw, H. Shigemitsu, *Chem. Commun.*, 56, 7581-7584 (2020).
- 12) T. Kida, A. Teragaki, H. Ishida, S. Sonoda, M. Miyasaka, H. Shigemitsu, *RSC Adv.*, 13, 34366-34370 (2023).

13) H. Shigemitsu, K. Kawakami, Y. Nagata, R. Kajiwara, S. Yamada, T. Mori, T. Kida, *Angew.*

Chem. Int. Ed., 61, e202114700 (2022).

