ナフタレン置換型アミノ化シクロデキストリンによる ゲスト応答性蛍光検出と分子認識に関する研究

学位論文内容の要旨

現在、地球環境科学的な問題として、その水圏、地圏及び大気圏で環境汚染物質による深刻な被害が取りざたされている。特に環境ホルモン、発ガン性物質、催奇性物質などにより人間を始め、生態系への汚染は深刻で大きな社会問題になっている。この環境汚染を解決するために化学的観点からの研究・技術開発が急速に進められている。その中で分子認識場を利用した環境汚染化学物質の除去、あるいは分子認識を利用し分光学的手法を用いた汚染物質の検知という方法は多く考案され、現在では「超分子化学」あるいは「センサー化学」の分野で多く研究が行われている。認識分子の一つとして、シクロデキストリン (CDx) が挙げられる。CDx の最大の特徴は、水溶液中において微弱な相互作用 (van der Waals 相互作用、疎水性相互作用等) を利用して有機分子やイオンをその空洞の中に捕捉することである。また CDx の製法は *Bacillus macerans* のアミラーゼでデンプンを酵素分解することで得られ、その環状構造は全て D(+)-グルコースで構成されていることから、非常に生体に無害な分子として考えられる。さらに CDx 水酸基への置換基あるいは蛍光性部位の導入は容易であり、その選択性を用途に合わせて変化させることが可能である。ゲスト分子に対する認識・光情報伝達能を向上させた光化学的センサーを開発する目的で、様々な蛍光基を有する CDx 誘導体は多く研究され、現在様々な応用が期待されている。しかしながら、その多くは極性有機溶媒を含む系で行われている。そこで本研究では水溶性を向上させるため、スパーサーにポリアミンを用いた蛍光性 CDx 誘導体設計・合成し、その水溶液内挙動や超分子的構造、ゲスト分子に対する高感度な光化学的検出について検討を行った。

本論文は、全 10 章からなり、第 1 章で序論として本研究の目的及び研究の背景を述べ、第 10 章を結論として本研究を統括した。

第 2 章では、それぞれの蛍光性アミノ化シクロデキストリンの合成法について記述した。

第 3 章では、ゲスト分子として無機アニオン (ClO_4^- , CF_3SO_3^- , PF_6^- , H_2PO_4^-) を選び、包接挙動ならびに検出メカニズムについて検討した。CDx は疎水性無機アニオンを捕捉することが知られているが、この包接挙動を光化学的に検出するシステムは現在のところ皆無である。新規蛍光性アミノ化 CDx (CDxdiennap-1) 系は、無機アニオンの濃度上昇に伴い蛍光強度の著しい上昇が見られた。これはゲスト包接に伴ったナフタレン蛍光部位の周囲の疎水的環境変化が示唆され、またナフタレン環の 2 位にアミド結合を持つ CDxdiennap-2 では同様の蛍光応答が確認されなかった。CDxdiennap-2 はそのナフタレン部位を CDx 空洞に強く包接しているため、ゲスト包接を阻害しているものと考えられる。

第 4 章から第 6 章において、この CDxdiennap-1 を利用し、環状・非環状アルコール、界面活性剤、三

次元骨格分子（アダマンタンカルボキシラート、アダマンタノール）を有機ゲスト分子として選び、その光応答的検出能ならびに、包接の際のホスト分子のコンフォメーション変化、熱力学的な考察を行った。アルコールをゲスト分子として用いた系では、ゲストの型あるいはその疎水性により、結合力に変化が見られた。特に三次元骨格分子（アダマンタノール） > 二次元（シクロヘキサノール、シクロヘプタノール） > 一次元（ペンタノール、ヘキサノール、ヘプタノール）の順で結合能に違いが見られ、CDxdiennap-1 は高選択的に包接及び蛍光検出がなされていることが示された。また陽・陰イオン、中性界面活性剤をゲスト分子として取り上げた系では、アルコール系と同様に側鎖のアルキル基の長さに対して、包接能に違いが見られ、選択的認識を可能にした。また特筆する点は、蛍光変化にて臨界ミセル濃度（CMC）を検出した点である。この CMC 決定は陰イオン界面活性剤のみで検出されたため、ホストのアミン鎖-ゲストのスルホナート間の静電相互作用の寄与が考えられる。CMC 決定には通常、表面張力法、光散乱法等が知られているが、本研究での蛍光法にて簡便に決定されたことは有効な手段であると示唆される。またホスト-界面活性剤包接錯体形成に関する熱力学的な考察では、標準エンタルピー変化 (ΔH°) がほぼ 0、エントロピー変化 (ΔS°) が大きな正の値となり、エントロピー駆動型の包接挙動が示された。このエントロピーのみで駆動する包接錯体形成は、超分子ホストを用いた研究では極めて珍しい例である。

第 7 章において、アミン側鎖を分岐させナフタレンプローブを 2 つ持たせた蛍光性 CDx を合成し、ゲスト（コール酸類）存在下での光応答性について研究した。ゲスト濃度上昇に伴い波長 430 nm の蛍光の増大が見られた。これはゲスト包接に伴い、プローブ間の分子内エキシマー錯体が形成されたことに由来する。UV 照射実験にて、ホスト溶液のみでは無蛍光であったのに対し、ゲスト存在下では著しい水色の蛍光が観察された。このことから On-Off シグナリング機能を有する蛍光指示薬としての有用性が示された。

また、第 8 章では CDxdiennap-2 で見られた超分子的構造をアミド-ナフタレン間にメチレンスペーサーを導入したホスト分子を合成し、その詳細について議論した。CDxdiennap-2 では $^1\text{H-NMR}$ での濃度条件において、特に低温（ $\sim 30^\circ\text{C}$ ）で face-to-face 型のダイマーの形成が示唆されたが、プローブ間のスタッキングによるエキシマー発光が確認されなかった。しかしながらメチレン基を導入したホスト系では、高濃度条件において強いエキシマー蛍光が見られた。このエキシマー蛍光は温度、濃度依存性を持ち、ホスト間の face-to-face 型のダイマー形成に由来するものと確認された。またそれぞれのホストにて低濃度条件下でも、モノマー蛍光に強い温度依存性、pH 依存性があることを見いだした。これはそれぞれアミド（電子ドナー）-ナフタレン（電子アクセプター）間のねじれ型分子内電荷移動（TICT）挙動、及びアミンスペーサーのプロトン化-脱プロトン化によるものである。

次に第 9 章ではホストの CDx 環サイズ効果を検討するため、 α -CDx 型のホスト分子を合成し蛍光検出について検討した。 α -CDx 型ではナフタレン部位が CDx 空洞に入る余地がなく、ゲストセンシング能が β -CDx 型に比べ格段に落ちることを見いだした。このことから、ゲスト包接を蛍光強度を増大させて認識するには、1) 1 位ナフタレン-アミド結合 2) スペーサーの中心に位置した 2 級アミン、及び 3) β -CDx 環の存在が必要不可欠であり、CDxdiennap-1 は非常に優れた蛍光センサーであることを証明した。

以上のように、本研究を通じ、様々な蛍光性アミノ化シクロデキストリンを合成し、その様々な無機、有機分子に対する蛍光センシング能及び包接メカニズムを解明した。更に溶液内における超分子的会合挙動を温度、濃度、溶媒等の外部環境変化にて制御可能なメカニズムを解明した。

学位論文審査の要旨

主査	助教授	吉田	登
副査	教授	中村	博
副査	教授	田中	俊逸
副査	教授	中村	貴義

学位論文題名

ナフタレン置換型アミノ化シクロデキストリンによる ゲスト応答性蛍光検出と分子認識に関する研究

地球上の水圏、地圏及び大気圏では、化学物質による様々な環境汚染問題が起きている。我々の身の周りにおいても食品添加物、内分泌攪乱物質、発ガン性物質及び催奇形性物質などによる人間を始め、生態系への汚染が起き深刻な社会問題となっている。これらを解決するために化学的な観点から様々な研究・技術開発が急速に進められている。その中で、ホスト・ゲスト化学を利用した環境汚染物質の無害化・除去や分子認識を利用した分光学的手法による汚染分子の検出という方法が数多く考案され、「超分子化学」あるいは「センサー化学」として発展している。ホスト分子の一つにシクロデキストリン (CDx) がある。CDx の特徴は、水溶媒系において微弱な力や相互作用 (van der Waals 力、水素結合、疎水性相互作用) を用いて様々な有機分子やイオンを疎水性空洞に捕捉することである。また CDx はデンプンから工業的に大量に合成され生体毒性はない。さらに CDx の水酸基への置換基あるいは蛍光団の導入は容易であり、ゲスト選択応答性にあわせて分子設計が可能である。ゲスト分子に対する認識・光情報伝達機能を向上させた光学センサーの開発を目的とした様々な蛍光団により化学修飾された CDx は数多く合成されているが、その多くは有機溶媒を含む系で行われておりセンサー感度も不十分である。本研究では水溶性と感度を向上させるためにスペーサーにポリアミンを導入した各種蛍光性 CDx を設計・合成し、それらの水溶液内認識現象・超分子構造、ゲスト分子に対する高感度・高選択的なセンシング法の開発を目指した。

まず β -CDx の一級水酸基の一つにナフタレン環を導入した新規な2つの蛍光性アミノ化 CDx (CDxdiennap-1 と CDxdiennap-2) を合成した。ゲスト分子としては ClO_4^- 、 CF_3SO_3^- 、 PF_6^- 、 H_2PO_4^- などの無機アニオンを選び、CDxdiennap-1 と CDxdiennap-2 による包接挙動およびにゲスト蛍光検出メカニズムについて検討した。CDx は、疎水性無機アニオンを包接することが知られているが分光学的な検出は不可能である。CDxdiennap-1 においては、蛍光増大を伴った検出が可能であったが、ナフタレン環の2位にアミド結合を有する CDxdiennap-2 では蛍光応答が全く観察されなかった。後者においては、ナフタレン部位が CDx 空洞に強く捕りこまれているために、ゲスト包接が抑制されたものと思われる。

次に CDxdiennap-1 による環状・非環状アルコールと界面活性剤のセンシングの研究を

行った。アルコールの包接化反応においては、用いた分子の形や疎水性部位の広がりに対応した安定度定数の相関が見いだされた。すなわち、3次元（アダマンタノール）、2次元（シクロヘキサノール、シクロヘプタノール）、1次元（ペンタノール、ヘキサノール、ヘプタノール）骨格の分子の順で安定性が低下した。比較的選択性の高いセンシングが可能となった。陽イオン、陰イオン、中性界面活性剤のセンシングにおいては、アルコール系と同様にアルキル鎖の長さで生成する包接錯体の安定性に相関があった。検出も疎水性の高い中性界面活性剤が選択性が高かった。また陰イオン界面活性剤の系において CDxdiennap-1 の蛍光強度のゲスト濃度依存性から臨界ミセル濃度（CMC）を捉えることが可能となった。CMC の検出は表面張力法や光散乱法が知られているが、本法のような簡便な系で可能となったことは特筆に値する。熱力学的な観点からは、様々な重要な結果が得られた。まず、反応の標準エンタルピー変化 (ΔH) と標準エントロピー変化 (ΔS) に補償関係、特にエントロピーのみで反応が進むエントロピー駆動型の包接か反応が初めて見出された。

アミン側鎖を分岐させ、ナフタレンプローブを2つ導入した蛍光性 CDx も合成し、コール酸センシングを試みた。コール酸の添加により、430nm の構造性のない幅広い蛍光スペクトルが得られた。ゲスト包接に伴うナフタレンプローブ間のエキシマー形成によるものと思われる。ゲスト分子が存在すると、UV 照射下により水色蛍光が著しく増大し、目視で検出が可能となった。オン-オフ機能の蛍光指示薬として期待される。

CDxdiennap-2 においては溶液内においては Face-to-Face ダイマーと思われる化学種が $^1\text{H-NMR}$ 法により見出されたが、その特徴とされるエキシマー蛍光は見出されなかった。そこで CDxdiennap-2 のアミドナフタレン間にメチレン鎖を導入したホスト分子を導入したホスト分子を合成した。高濃度、低温条件下で予想通りエキシマー蛍光が確認された。以上、本研究で合成されたナフタレン置換型アミノ化シクロデキストリンは、選択的なゲスト応答性センシングとして有用であることが示された。

審査員一同は、これらの成果を高く評価し、また研究者として誠実かつ熱心であり、大学院課程における研鑽や取得単位なども併せ、申請者が博士（地球環境科学）の学位を受けるのに十分な資格を有するものと判定した。