

氏名(本籍)	すずき いわお 鈴 木 巖
学位の種類	薬 学 博 士
学位記番号	薬博第 190 号
学位授与年月日	平成2年 3月28日
学位授与の要件	学位規則第5条第1項該当
研究科専門課程	東北大学大学院薬学研究科 (博士課程)製薬化学専攻

学位論文題目	Host-Guest Chemistry of Pyrene-Appended γ -Cyclodextrins and Its Application to Molecular Sensing (ピレン修飾 γ -シクロデキストリンのホスト-ゲスト化学とセンシングシステムへの応用)
--------	--

	(主 査)		
論文審査委員	教授 長 哲 郎	教授 南 原 利 夫	
		教授 鈴 木 康 男	

論文内容要旨

著者らの研究室が γ -シクロデキストリンの二分子包接を明らかにして以来、その独特の挙動に基づく γ -シクロデキストリンの研究が広く行われている。ピレンあるいはその誘導体も γ -シクロデキストリンに二分子包接されることは、励起状態の会合二量体であるエキシマー由来の顕著な蛍光が観察されることから推測されているが、これには異論がある。すなわち一分子の γ -シクロデキストリンに対し二分子のピレン環が包接される三成分系と、二分子の γ -シクロデキ

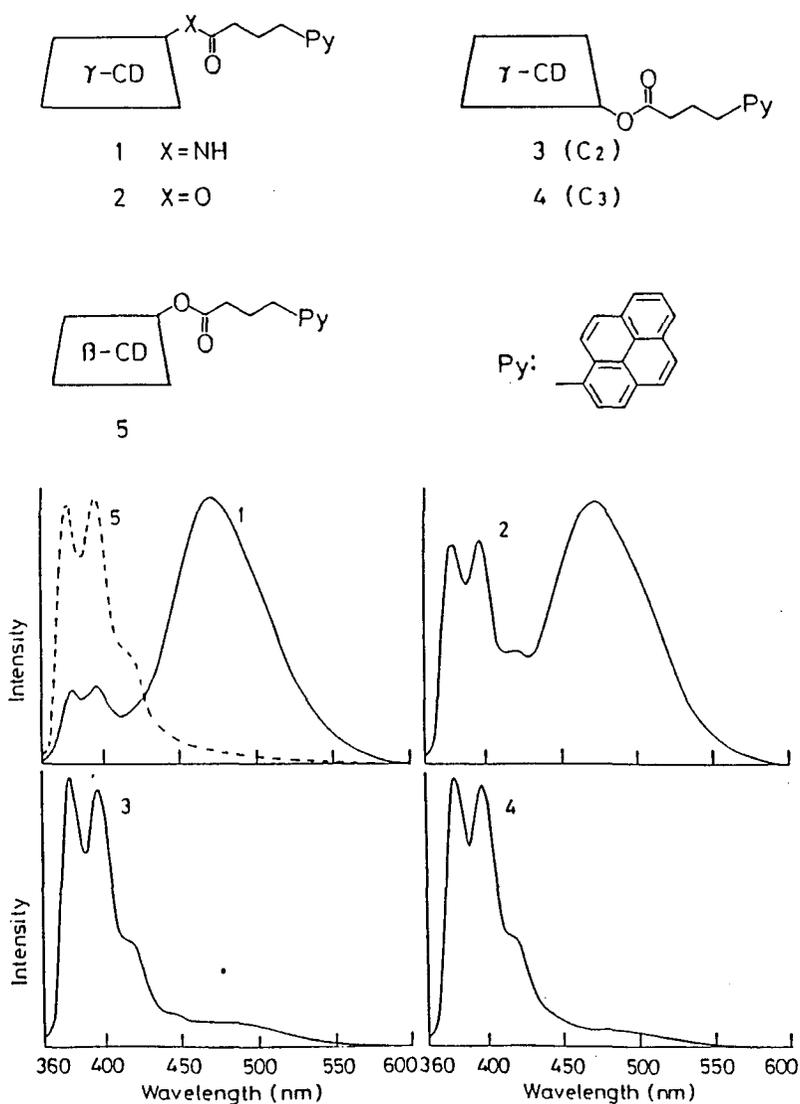
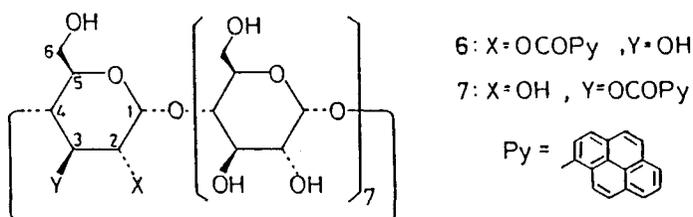


Fig. 1. 1-5の10%DMSO水溶液中(約 3×10^{-5})の蛍光スペクトル

ストリンに対し二分子のピレン環が包接される四成分系の二通りの報告がある。そこで著者は、この問題に対し適切な示唆を与える目的で、1-ピレンブタノイル基を有する四種類の γ -シクロデキストリン誘導体と一種類の β -シクロデキストリン誘導体を合成し、その二分子会合挙動を調べると共に、ゲスト包接に対するピレン修飾残基の役割を解明した。上記五種の化合物のうち、一級水酸基側にアミド結合を介して γ -シクロデキストリンにピレン残基を導入した化合物(1)とエステル結合にて結合させた化合物(2)では顕著なエキシマー蛍光が観察された(Fig. 1)。紫外可視吸収スペクトルおよび蛍光励起スペクトルのパターンは基底状態での会合二量体の存在を示唆しており、吸収スペクトルの濃度依存性より1, 2に関してそれぞれ $1.74 \times 10^6 \text{M}^{-1}$ 、 $1.53 \times 10^6 \text{M}^{-1}$ の会合定数(Ka)を得た。一方、 γ -シクロデキストリンを構成するグルコース残基の一つの2位水酸基及び3位水酸基をピレンブタノイル化した化合物である二級水酸基側修飾体(3および4)ではわずかなエキシマー蛍光しか観察されず(Fig. 1)、会合二量体の形成は1, 2に比べ著しく抑制されていた。さらに β -シクロデキストリン一級水酸基修飾体(5)では、エキシマー蛍光は全く観察されなかった(Fig. 1)。1の蛍光はpH変化を示した。すなわち、中性-弱アルカリ性領域ではエキシマー/モノマー蛍光強度比が大きかったが、約pH12を越えるアルカリ性領域ではその強度比が急激に減少し、pH13.4以上で一定値に達した。シクロデキストリンの二級水酸基のpKaは12.1とされており、上述の現象はシクロデキストリン環が互いに二級水酸基側を向い合わせて形成している会合二量体の空隙内に二個のピレン環が取り込まれており、これが強アルカリ側で解離したシクロデキストリンの二級水酸基間の静電反発により会合二量体を形成し得なくなったことを示している。2も1と同様の会合二量体を形成していることが推察された。この結果は未修飾シクロデキストリンとピレン誘導体との間の複合体形成の化学量論が、1:2でなく2:2であることを強く支持するものである。1-5のピレン環のシクロデキストリン空孔への包接状況は、円二色性スペクトル、およびでピレン蛍光の一重項消光剤であるトリエタノールアミン(TEA)の消光作用により解明された。円二色性スペクトルから、1, 2は会合二量体内でピレン環同士が捻れて存在していることが示唆された。3, 4ではピレン環が γ -シクロデキストリン部の二級水酸基側にふたをするような形で存在していることが示唆された。1, 2の場合ゲスト大過剰下の円二色性スペクトルは吸収スペクトルと対応できる形で得られなかったが、3, 4ではゲスト大過剰下でも二色性を有していたことと、二色性の符号の変化がみられなかったことから、ピレン環は空孔周辺で若干の位置の変化を伴いながらゲスト包接時に疎水性のキャップとして機能していることが示唆された。TEAは親水性のためシクロデキストリン空孔内には取り込まれ難く、ゆえにシクロデキストリン空孔外に存在しているピレン環由来の蛍光を選択的に消光することが可能である。TEAの消光作用の検討から、1, 2のピレン環のうち単量体由来の蛍光は3-5の蛍光よりもTEAにより消光され難く、単量体で存在し

ている1, 2のピレン環は各々の空孔に強く取り込まれているものと思われる。ゲスト存在時の消光速度定数 (k_q) はゲスト不在時に比べ大きくなっており、ピレン環は空孔外に若干排除されているようである。3, 4では逆にゲスト包接時の k_q が小さくなっており、ゲスト包接に伴いピレン環がより疎水的な環境下に置かれていることが示唆された。各種ゲスト分子との間の1:1包接体形成時の結合定数は種々のスペクトルパターンを解析することで得られた。一級位修飾に比べ二級位修飾の方がゲスト包接には有利に働くようであった。



二級位修飾体3, 4の間には顕著な違いがみられなかったが、この理由はピレン環と γ -シクロデキストリン間に存在するアルキル鎖によるものと考え、著者はピレンカルボニル修飾 γ -シクロデキストリン(6, 7)を合成し、その挙動について検討した。6は3と同様の2位修飾体であり、7は4と同様の3位修飾体である。6, 7の水溶液中での蛍光スペクトルは極めて異なるパターンを示した (Fig. 2)。6の場合、顕著なエキシマー蛍光が観察されたのに対し、7はほぼモノマー蛍光のみのパターンが観察された。6の蛍光パターンは温度上昇、ゲスト添加、そして有機溶媒混入により著しく変化し、モノマー蛍光が優位のパターンを示した。会合二量体を形成することが可能であった1, 2についても全く同様の変化が観察されたことから、6は会合二量体

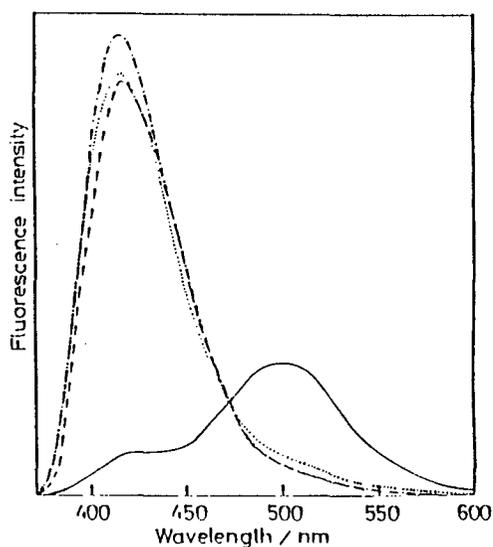


Fig. 2. 6, 7の水溶液中 (約 $3 \times 10^{-5} M$) の蛍光スペクトル。6のみ (—), 6 + L-ボルネオール ($2.0 \times 10^{-4} M$,), 7のみ (----), 7 + L-ボルネオール ($2.0 \times 10^{-4} M$, -·-·-)。

を形成しているものと判断し蛍光励起スペクトルの濃度依存性より $2.7 \times 10^6 \text{ M}^{-1}$ を K_a として得た。円二色性スペクトルにおいても6, 7の違いは際だっていた。7は吸収スペクトルによく対応する二色性スペクトルを示し、各バンドの符号により、 γ -シクロデキストリン空孔にピレン残基が、若干傾きながら軸包接されていることが示唆されたが、6では大きな強度を有する複雑なパターンを示し、二つのピレン環が空孔内で相互に干渉していることが示唆された。ゲスト過剰条件下でも二色性が観察され、ピレン環はゲスト包接時にゲスト分子と共に空孔内に取り込まれているものと思われる。そのときのピレン環の配向は6では軸包接型に近く7ではエクソリアル包接型に近いことが二色性の各バンドの符号により示唆された。ゲスト分子とは6, 7とも1:1のコンプレックスを形成し、その結合定数は各ゲストとも6の方が7に対するものよりも2~数倍大きな値であった。6, 7の構造上の違いは、結合しているピレン残基の位置のみであり、6ではピレン環は空孔内に、反対に7では空孔外に向かって配向している。この違いが上述のような大きな違いに反映していることは、修飾シクロデキストリンの分子デザインに重要な示唆を与えるものである。

これまでにクラウンエーテルなどを用いて、金属あるいは有機カチオンを検出する試みは数多くなされてきているが、シクロデキストリンを用いて何等かの物質を検出する試みはほとんど行われていない。そこで著者は1, 2の蛍光パターンがゲスト分子存在の有無によって大きく変化する (Fig. 3) ことに着目し、分子認識センサーとしての可能性について検討した。1, 2の蛍光パターンの変化は会合二量体がゲスト添加により解離し、ゲストとの1:1コンプレックスを形成することに基づく。各ゲスト分子添加により変化したエキシマー蛍光強度差をゲスト不在下のエキシマー強度で規格化したものをゲスト分子検知のパラメーターとして採用した。7種類

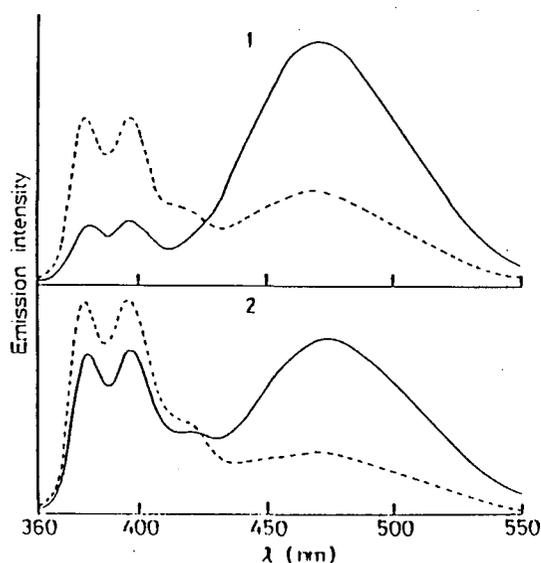


Fig. 3. 1, 2の10%DMSO水溶液中 (約 $3.0 \times 10^{-5} \text{ M}$) の蛍光スペクトル。実線はホストのみ、点線はL-ボルネオール $3.33 \times 10^{-3} \text{ M}$ 存在下のスペクトル。

のモノテルペン化合物に関してはピシクロ構造を有する化合物が、直鎖状あるいは単環式の化合物に比べ高感度で検出することができた。またより高分子量の化合物としてステロイド構造を有する化合物に関して検討したところ、20-ケトステロイド群よりもコール酸誘導体の方が一般に高感度で検出することが可能であった。特にウルソデオキシコール酸やリトコール酸では 10^{-5} – $10M^{-6}$ 程度の量までに検知可能であった。この他にも数多くの物質について検討した結果、(1). ゲスト分子との結合定数が大きい1よりも2の方が各種分子の検知に有利であった。(2). 1, 2ともコール酸誘導体を最も高感度で検出することができた。(3). 単にゲスト分子の疎水性だけでなく、大きさや形状によって感度が変化する。ことが明らかとなった。このセンサー系では、モノテルペン類やコール酸群のように吸収を有しない化合物を高感度で、しかも低分子量の挾雑物が相当量混入しても検知できる。このことは、このタイプの分子認識センサーの開発に関して意義深いことである。

以上述べてきたように、著者は各種ピレン修飾 γ -シクロデキストリンを合成しその基礎的な挙動、特に分子会合について明らかにしてきた。そして、修飾残基を導入する結合の違いやシクロデキストリン上での結合位置の違いによる効果を明確にし、高次機能化 γ -シクロデキストリンの分子デザインに関する重要な示唆を与えた。また応用として行った分子認識センサーの研究では、それ自体分光学的に不活性な化合物をピレン蛍光の変化に変換して検出できることを見だし、修飾シクロデキストリンの化学に新しい展望を開いた。

審査結果の要旨

シクロデキストリンの化学修飾による高次機能の研究は広く関心を持たれている。本論文提出者は結合位置や結合様式の異なるピレン修飾 γ -シクロデキストリンを合成し、それらの含水溶液中での挙動を分光学的手法を駆使して明らかにした。一級水酸基側にピレンブタノイル基を有する化合物では、空孔内にピレン残基を取り込んだ分子種が二分子会合していることを確認した。この会合体は、 γ -シクロデキストリンの二級水酸基側同士が対面した形をしており、その中に2個のピレン残基が取り込まれている。一方、二級水酸基側修飾体では、シクロデキストリンとピレンをつないでいるアルキル鎖の有無により、その挙動が異なった。アルキル鎖の存在するものでは、2位水酸基修飾体と3位水酸基修飾体間の違いはほとんど観察されなかったが、アルキル鎖のないもののうち、2位修飾体では、アルキル鎖を有する一級水酸基側修飾体と同様の会合二量体を形成するが、3位修飾体では単量体でのみ存在している、という大きな差異となっていた。これらの安定な会合二量体の存在は、異論のある未修飾 γ -シクロデキストリンとピレンとのコンプレックス形成が、2 : 2の化学量論を有するという結果を強く支持するものである。またゲスト包接能力の点では、二級水酸基側修飾体の方が一級水酸基側修飾体よりも優れていたことも明らかにした。会合二量体の形成はゲスト分子の存在により大きく阻害され、このことがエキシマー蛍光の減少とモノマー蛍光の増大になって観察し得たことより、一級水酸基側修飾体を用いたホスト-ゲストセンサー系という観点からも検討した。このセンサー系は、ゲスト分子がシクロデキストリン空孔内に取り込まれることに基づくエキシマー蛍光とモノマー蛍光の強度変化によって定量できる可能性を有しており、分光学的に不活性な化合物、特にコール酸類を誘導体化することなしに直接検出することが可能であった。また応答はゲスト分子との結合の強弱によって変化し、ゲスト分子の形状や官能基が応答に与える重要な因子であることも判明した。

以上のように、ピレンの包接挙動を修飾 γ -シクロデキストリンを用いて解明するとともに、この成果を用いてストロイド類を定量するための新しい原理に基づく分子認識センサーへの利用の可能性を与えたものであり、学位論文として価値ある内容と認める。