

氏名(本籍) 福 島 充

学位の種類 薬 学 博 士

学位記番号 薬 博 第 201 号

学位授与年月日 平 成 3 年 3 月 28 日

学位授与の要件 学位規則第5条第1項該当

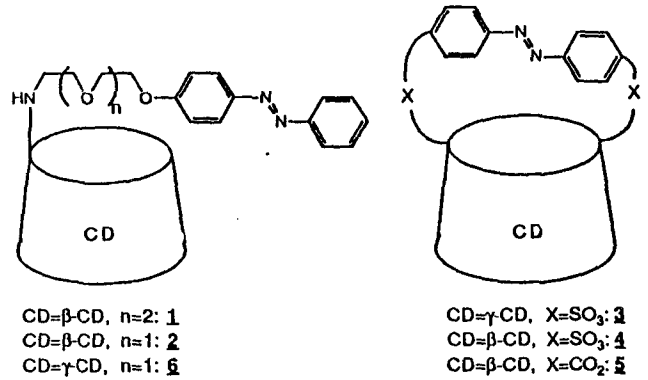
研究科専門課程 東北大学大学院薬学研究科  
(博士課程)製薬化学専攻

学位論文題目 Host-guest Chemistry of Azobenzene-modified  
Cyclodextrins as Photoexcitable Hosts (光感応  
性ホストとしてのアゾベンゼン修飾シクロデキス  
トリンのホスト-ゲスト化学)

(主 査)  
論文審査委員 教授 長 哲 郎 教授 原 田 一 誠  
教授 鈴 木 康 男

# 論文内容要旨

1) シクロデキストリン (CD) はその疎水性の空孔内に様々なゲスト分子を取り込み、ホスト分子として機能する。また、適当な修飾残基の導入は、CDの機能性ホストへの転換を可能にする。著者らの研究室では、これまで様々な機能性CDに関する研究を行ってきた。アゾベンゼン残基を持つCD誘導体は、そのトランス-シス光異性化により、光照射前後でのゲスト捕捉能



スキーム-1

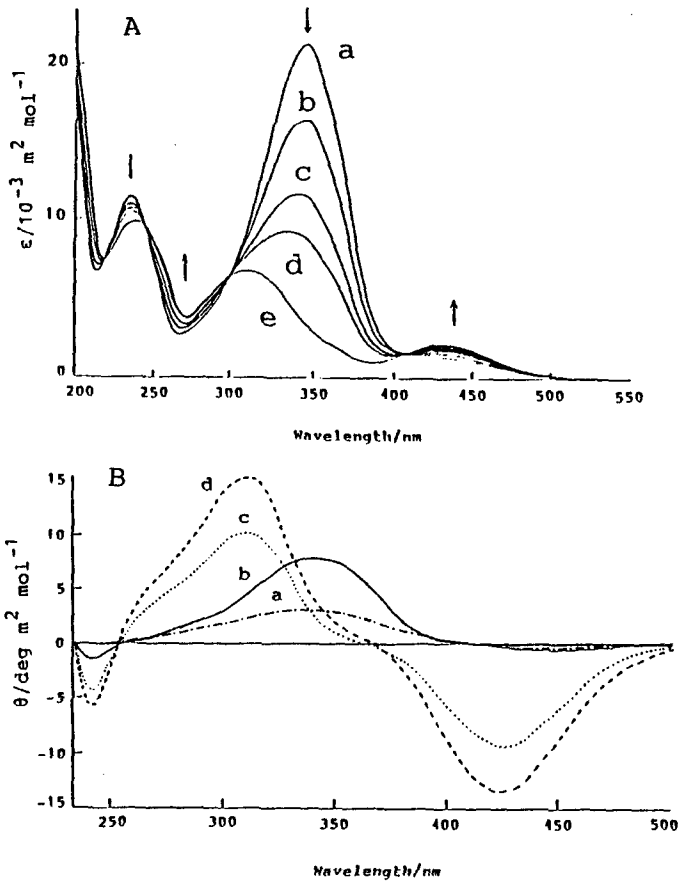
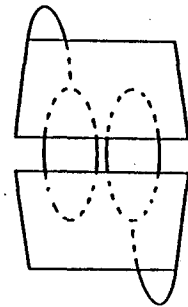


図-1 A. 1の紫外可視吸収スペクトル (約 $5 \times 10^{-5}$  M). 紫外光照射0(a), 30(b), 60(c), 100(d), 240(e)秒.  
 B. 1の紫外光照射前(a,b)と照射後(c,d)の二色性スペクトル. 1のみ(b,d, 約 $5 \times 10^{-5}$  M), 1+1-アダマンタンカルボン酸(a,c, 約 $8 \times 10^{-4}$  M).

を変化させることが示されてきた。研究を拡張する目的で、著者はスキーム-1に示す各種アゾベンゼン修飾CDを用い、分子内あるいは分子間での光応答性コンプレックス形成挙動について調べ、さらに分子認識センサーへの応用を検討した。

2) 化合物1は $\beta$ -CDの一級水酸基側に、アミノ結合を介してフレキシブルな側鎖のアゾベンゼン残基を導入した誘導体である。一般に $\beta$ -CDは $\alpha$ -および $\gamma$ -CDよりも水溶性に乏しいが、1はアミノ結合を有するため、水溶性は良好であった。図-1に1の紫外可視吸収スペク



スキーム-2

トルおよび円偏光二色性スペクトルを示した。暗所放置した溶液(トランス-1)は345 nm付近および400 nm以上の波長領域にそれぞれアゾベンゼン残基の $\pi$ - $\pi^*$ および $n$ - $\pi^*$ 遷移に基づく吸収を示した。紫外光照射により345 nmの吸収は顕著に減少し、トランス-シス光異性化が確認された。光定常状態でのシス体の含量は83-89%と推定された。またそれぞれの遷移領域に誘起円偏光二色性が観察され、アゾベンゼン残基がCD空孔内に包接された、分子内コンプレックスの形成が示された。

二色性の強度は1の濃度に依存して変化し、1は光照射前後とも二級水酸基側で会合体を形成していることが示唆された(スキーム-2)。この仮定は、1のpH 12.9水溶液中では、二色性強度の濃度依存性が見られないことから指示された。すなわちアルカリ条件下ではCDの二級水酸基は解離しており、静電的反発により会合は起こりにくいと考えられる。

図-1Bには、ゲストとして1-アグマンタンカルボン酸を添加したときの二色性スペクトルを示した。光照射前後ともゲスト存在下では二色性強度が減少し、修飾残基が空孔外へ押し出され、分子間コンプレックス形成が起こっていることが示唆された。数種のゲスト化合物に対し、二色性スペクトル変化をシミュレーション法により解析した結果、1:1のホスト-ゲストコンプレックスとして結合定数を求めることができた。結合定数より、以下のことが推察された。  
①1のゲスト捕捉能は天然の $\beta$ -CDよりも小さい。これは分子内コンプレックスが強固であることを示していると考えられる。  
②シス体よりもトランス体の結合定数大きい。平面型のトランス-アゾベンゼン残基は非平面型のシス体よりも、より疎水性の高いキャップとして機能していると考えられる。  
③ゲスト捕捉能は1の荷電状態によっても異なる。pH 10付近では最もゲスト捕捉能が小さいが、その理由は1が無荷電となり分子内コンプレックスが最も強固になるためと考えられる。

以上より、トランス-1はシス-1よりもゲスト捕捉能が大きく、かつ1によりゲスト包接の光コントロールが可能であることが示された。

3) 1は紫外光照射前後とも会合二量体を形成していたが、適当な分子デザインにより、会合体

形成の光コントロールも可能であることが予想された。そこで著者は、2の光応答性挙動について検討した。図-2には、2の、pH6.7での異なる濃度における二色性スペクトルを示した。トランス-2の二色性強度は濃度に大きく影響されたが、シス-2では影響は全く無かった。またpH13.1水溶液中では光照射前後とも二色性強度の濃度依存性は無かった。これらの結果から、1と同様、トランス-2はpH6.7の高濃度溶液中では2級水酸基側で会合体を形成していることが明らかとなった。すなわち、図-2のaは会合体に、bは単量体にそれぞれ特徴的なスペクトルパターンであると考えられ、紫外光照射によりいずれもcのスペクトルパターンを示すことから、いかなる濃度においてもシス-2は単量体で存在していると考えられる。また、シス-2の高濃度溶液(c)は、可視光照射により再びaのパターンを示し会合二量体形成は光照射により可逆的にコントロールされることが判明した。

4) 著者らの研究室では、アゾベンゼン・キャップ化 $\beta$ -CD(5)の、紫外光照射前後でのホスト-ゲストコンプレックスに関する報告を行なっている。シス-5はトランス-5よりも大きなゲスト捕捉能を示し、このことはアゾベンゼン残基のトランス-シス異性化によるホストの疎水環境の拡大によるものと説明された。著者はアゾベンゼン・キャップ化 $\gamma$ -CD誘導体(3)が、5とは異なる光応答挙動を示すことを見出した。図-3は3のゲスト添加前後での二色性スペクトルを示した。トランス-3はシス-3に比較し、ゲスト添加による二色性変化は小さかった。各種ゲストとの結合定数はトランス-3がシス-3より大きな値を示し、5およびアゾベンゼン・

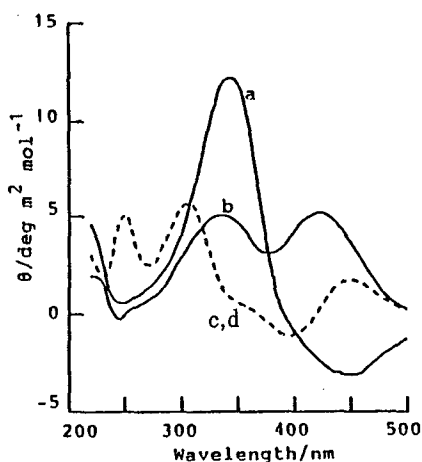


図-2 2のpH6.7水溶液中での二色性スペクトル; (a):トランス, 約 $5 \times 10^{-3}$ M; (b):トランス, 約 $2 \times 10^{-5}$ M; (c):シス, 約 $5 \times 10^{-3}$ M; (d):シス, 約 $2 \times 10^{-5}$ M.

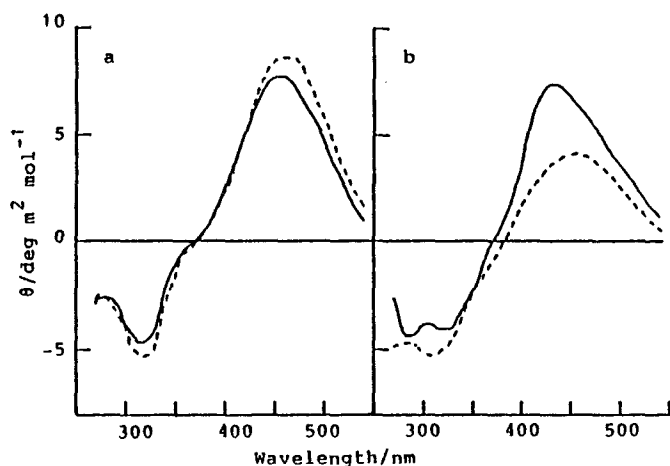


図-3 3の紫外光照射前(a)と照射後(b)の二色性スペクトル (約 $5 \times 10^{-5}$ M). 3のみ(—), 3+1-アダマンタンカルボン酸(約 $5 \times 10^{-4}$ M), (-----).

キャップ化 $\beta$ -CD誘導体(4)のいずれとも逆の傾向を示した。 $\gamma$ -CDは $\beta$ -CDよりも空孔サイズが大きく、また骨格がよりフレキシブルであると考えられ、アゾベンゼン残基のトランス-シス光異性化により、 $\gamma$ -CD骨格は大きく歪むと思われる。また、ゲスト包接時には、トランス-アゾベンゼン残基は疎水性のキャップとして機能するのに対し、シス-アゾベンゼン残基は空孔内に潜り込み、インヒビターとして機能すると考えられる。

5) 著者らの研究室ではこれまで、ピレン、ダンシルグリシン、ナフタレンなどの誘導体を有する修飾CDの、分子認識センサーへの応用を検討してきた。いずれも、ゲスト存在時の蛍光スペクトルがゲスト不在時のそれと異なることに着目したものである。アゾベンゼン修飾CDの場合、1分子でありながら2つの異なる分子種(トランス体、シス体)が存在し、またそれぞれが2つの吸収帯( $n-\pi^*$ ,  $\pi-\pi^*$ )をもつことから、ゲスト分子に対し、ホストのスペクトルから複数の情報を得ることができると期待される。そこで著者は、化合物6と2の分子認識センサーへの応用を検討した。

トランス-6は、添加されたゲストの種類により、パターンの異なる二色性スペクトル変化が観察された(図4 A, B)。これら二色性スペクトル変化のパターンは、トランス-6がゲストを包接するときに、アゾベンゼン残基がキャップ、あるいはスペーサーとして機能していることを示唆している。これに対し、シス-6および2では、ゲスト添加による二色性スペクトル変化は、それぞれの宿主種で1つのパターンを与えるのみであった。

ゲスト添加により変化した二色性強度差を、ゲスト不在時の二色性強度で

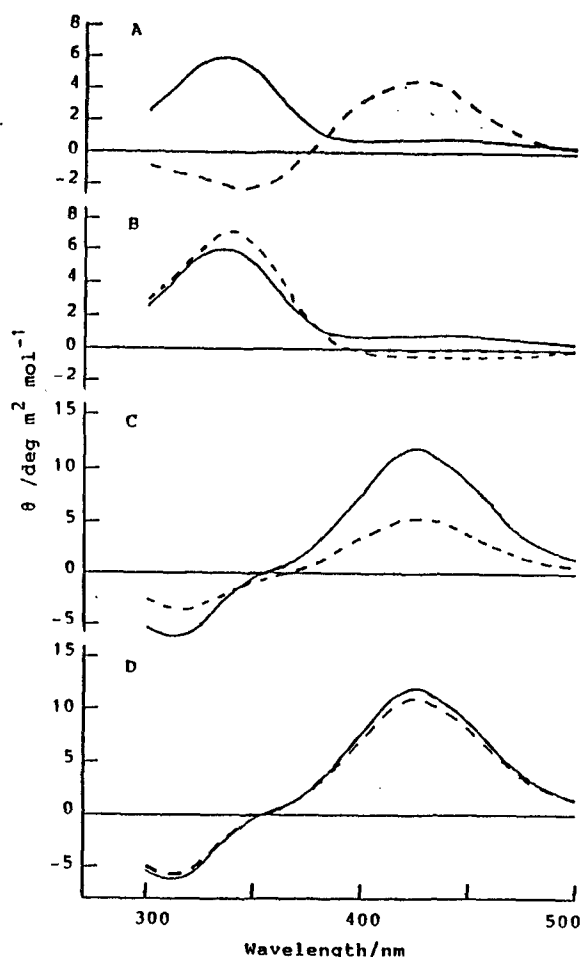


図-4 6の紫外光照射前(A,B)と照射後(C,D)の二色性スペクトル(約 $5 \times 10^{-5} \text{M}$ ). 6のみ(—), 6+ゲスト(-----; リトコール酸, A, C, 0.1mM; 1-メントール, B, D, 2mM)

規格化したものをゲスト分子認識のパラメータとして用いた。トランス-6では $n-\pi^*$ 、 $\pi-\pi^*$ 両吸収帯でのパラメータを、シス-6および化合物2ではいずれかの一方の吸収帯でのパラメータを用い、9種類のゲストに対し検討を行なった。トランス-6では、メントールの2種の光学異性体間、およびケノデオキシコール酸とウルソデオキシコール酸の幾何異性体間で、パラメータの示すパターンが異なることがわかった。ここで使われた6および2の各吸収帯でのパラメータは、いずれもステロイド化合物に対しては大きな値を示した。特にトランス-6がゲスト種の微妙な差異を認識するのに有利であった。ここでは $\gamma$ -CDの大きな空孔サイズが、ゲスト認識に対し重要な役割を果たしていると考えられる。トランス-シス異性体間では、6および2ともパラメータの値に若干の違いが見られた。以上より、特に化合物6をホストとした場合、トランス-シス異性体および $n-\pi^*$ 、 $\pi-\pi^*$ 吸収帯からそれぞれ得られる情報を基に、複数のパラメータの示すパターンとしてゲスト分子種を認識可能であることが示された。

6) 以上述べてきたように、著者は、各種アゾベンゼン修飾CDの光照射によって引き起こされる挙動、特にコンプレックス形成に関して明らかにしてきた。トランス-シス異性化に伴うコンプレックス形成能力の変化は、触媒反応などの光コントロールに応用可能であろう。また、1つのホストから複数の情報を得る、マルチレスポンスの概念を新たに提起し、CDを用いた分子認識センサーの今後の開発に関しても重要な示唆を与えた。

## 審査結果の要旨

本論文は最近著しく発展している修飾シクロデキストリン (CyD) の研究分野のうち、アゾベンゼン (AzB) 残基の1点および2点修飾 CyD の光感応性ホストを用い、紫外光照射によるホスト-ゲスト包接挙動に関するものである。

合成された6種のホストは、6-deoxy-6-[8-(4-phenylazophenoxy)-3,6-dioxaoctylamino]- $\beta$ -CyD(1), 6-deoxy-6-[5-(4-phenylazophenoxy)-3-oxapentylamino]- $\beta$ -CyD(2), 同- $\gamma$ -CyD(6), trans-azobenzene-4,4'-disulfoxyl- $\beta$ -CyD(3), 同- $\gamma$ -CyD(4), trans-azobenzene-4,4'-dicarboxyl- $\beta$ -CyD(5) である。1点修飾 CyD 1, 2, 6 については、AzB 残基と CyD 間の連結鎖の長さや CyD の空孔の大きさの差異による紫外光照射前後の分子会合ないしは包接挙動を、種々の pH 水溶液における吸収および円偏光二色性スペクトルの測定結果から検討した。AzB 残基のシストランス構造、pH 約12以上の水溶液での CyD の二級水酸基の解離、酸性水溶液中での二級アミノ基の陽イオン化、CyD の濃度を考慮して、これらの挙動を説明できた。2点修飾 CyD 3~5 についても同様の手法を用いて検討し、実験した5種のゲストの包接定数は3では光照射前の方が大、4では小の結果が得られ、AzB 残基の配置、CyD の空孔の大きさの差異から説明された。なお既報告の5のゲスト包接能との差異についても考察している。

2および6 (AzB 残基鎖は同じで  $\beta$ -と  $\gamma$ -CyD の差) の水溶液における9種の生体関連物質のゲストに対する紫外光照射前後の円偏光二色性スペクトルの  $n-\pi^*$  および  $\pi-\pi^*$  吸収の強度変化を整理し、光多点応答性ゲスト認識センサーシステムを提唱した。このスペクトルパターンの変化から特定のゲストの認識が可能であることが示され、6種のステロイドでは、ウルソデオキシコール酸、リトコール酸に対する著しい認識能が認められた。

上述のように、本研究はアゾベンゼン修飾シクロデキストリンの分子会合、ゲスト包接挙動、またこれらの紫外光照射による変化の基礎的解明を試み、光スイッチとしての機能を明らかにするとともに、さらに光多点応答性センサーシステムによるゲスト認識パターンの分野を開拓したものであり、学位論文として十分な内容を有するものと認める。