

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

令和元年6月11日現在

機関番号：14401

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2016～2018

課題番号：16H04185

研究課題名(和文) 環状オリゴ糖の超精密分子集積化による革新的吸着材料の創出

研究課題名(英文) Creation of Innovative Adsorption Materials by Precise Molecular Accumulation of Cyclic Oligosaccharides

研究代表者

木田 敏之 (Kida, Toshiyuki)

大阪大学・工学研究科 教授

研究者番号：20234297

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 14,100,000円

研究成果の概要(和文)：6位の水酸基をtert-ブチルジメチルシリル(TBDMS)基で修飾した $\alpha$ -あるいは $\beta$ -シクロデキストリン(CD)とm-キシリレンジブロマイドとの反応により、 $\alpha$ -あるいは $\beta$ -CD二分子が6つあるいは7つのリンカーで連結された、マルチリンカー型CD二量体を合成することに成功した。また、これらのCD二量体からすべてのTBDMS基が脱離した6位未修飾CD二量体あるいは片側のCD環上のTBDMS基のみが脱離したヤヌス型CD二量体を選択的に作り分けることに成功した。これらの二量体のうち、 $\beta$ -CDからなる二量体はトランス脂肪酸エステルに対して選択的な包接能を示した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

従来の1つあるいは2つのリンカーで連結されたシクロデキストリン二量体よりも剛直な骨格を持ち、より高い包接選択性が期待できる、マルチリンカー型CD二量体を初めて合成することに成功した。このCD二量体は、新しいホスト分子として、ホスト-ゲスト化学のみならず超分子化学の発展に貢献するものと考えられる。また、これらのCD二量体のうち、 $\beta$ -CDとm-キシリレンリンカーの組み合わせからなるCD二量体を用いることで、トランス脂肪酸選択的な包接能が発現した。食用油中の有害脂肪酸エステルを除去できる革新的吸着材料としての利用が期待できる。

研究成果の概要(英文)：We succeeded in the synthesis of new  $\alpha$ - and  $\beta$ -cyclodextrin (CD) dimers in which two  $\alpha$ - and  $\beta$ -CD molecules are connected with six and seven m-xylylene linkers, respectively, by the reaction of 6-O-tert-butyl dimethylsilylated  $\alpha$ - and  $\beta$ -CD (TBDMS- $\alpha$ - and  $\beta$ -CD) with m-xylylene dibromide. We also synthesized Janus CD dimers by the selective elimination of TBDMS groups on one CD ring from the TBDMS- $\alpha$ - and  $\beta$ -CD dimers. We found that the  $\beta$ -CD dimer showed selective inclusion ability toward trans-fatty acid esters.

研究分野：超分子化学

キーワード：環状オリゴ糖 分子集積化 分子認識 吸着材料 長鎖脂肪酸エステル

様式 C-19、F-19-1、Z-19、CK-19 (共通)

## 1. 研究開始当初の背景

分子の集積化により構築される高次の分子集積体は、元の分子を凌駕する物性や元の分子では発現し得ない新しい機能を示すことが知られている。研究代表者はこの分子集積化技術を、分子認識能をもつ宿主分子に適用して高次の分子認識空間をもつ分子集積体とすることで、飛躍的な分子認識能の向上のみならず、新機能の発現につながると考え、これまで研究に取り組んできた。特に、研究代表者が宿主分子

として注目したのは、‘シクロデキストリン (CD)’ と呼ばれる、植物を原料とする環状オリゴ糖である。CD はバケツの底を抜いたような形をしていて、内径 0.5~0.9 nm の空孔を持ち (図 1)、この空孔の形と大きさに適合する分子を選択的に取り込む性質 (包接能) がある。CD の包接能は酵素モデルや分子センサー等として学術的に研究されるとともに、その高い生体適合性と環境適合性から食品、化粧品、医薬品など工業的にも広く利用されてきた。しかし、CD による分子の包接のほとんどはこれまで水中や一部の極性溶媒中に限られており、非極性溶媒や油の中での包接は困難と考えられ、全く実現されていなかった。ところが最近、研究代表者らにより、CD ならびに CD 誘導体の分子集積化により形成される

チャンネル型集積体やカプセル型集積体が、オイルならびに非極性溶媒中に溶解した芳香族化合物と効果的に包接錯体を形成することが初めて見出され (図 2)、この包接現象を用いることで、従来の CD では発現できなかった、オイル中からの塩素化芳香族化合物の除去

(*Anal. Chem.* **2008**, *80*, 317; *Org. Lett.* **2009**, *11*, 5282) や高度キラル認識が実現された (*J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 3371)。また、CD を適切な芳香族スパーサーで連結させた分子集積体が、オイル中に混入したポリ塩化ビフェニル (PCB) を高選択的に包接除去できることを明らかにした (*Environ. Sci. Technol.* **2014**, *48*, 8094)。さらに、ここで形成された包接錯体を有機溶剤で洗浄するだけで、除去した PCB を回収できることも見出した。一方、CD 誘導体が head-to-tail 型に配列した分子集積体を用いれば、CD 分子単独では困難とされていた、非極性溶媒中のシス型不飽和脂肪酸エステルとトランス型不飽和脂肪酸エステルの高度識別が可能となり、この識別能を用いることで植物油中のトランス脂肪酸エステルの選択的除去に成功した (特願 2009-205977; PCT/JP2010/065235)。このように、CD 分子の集積化により構築される高次包接空間を、CD 空孔サイズや CD 分子間の配列様式を変化させて分子レベルで精密制御することで、単独の CD 分子を用いた従来の技術では困難とされていた、オイル中に混入した様々な有害物質の除去が可能になることを明らかにした。

(*Anal. Chem.* **2008**, *80*, 317; *Org. Lett.* **2009**, *11*, 5282) や高度キラル認識が実

現された (*J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 3371)。また、CD を適切な芳香族スパーサーで連結させた分子集積体が、オイル中に混入したポリ塩化ビフェニル (PCB) を高選択的に包接除去できることを明らかにした (*Environ. Sci. Technol.* **2014**, *48*, 8094)。さらに、ここで形成された包接錯体を有機溶剤で洗浄するだけで、除去した PCB を回収できることも見出した。一方、CD 誘導体が head-to-tail 型に配列した分子集積体を用いれば、CD 分子単独では困難とされていた、非極性溶媒中のシス型不飽和脂肪酸エステルとトランス型不飽和脂肪酸エステルの高度識別が可能となり、この識別能を用いることで植物油中のトランス脂肪酸エステルの選択的除去に成功した (特願 2009-205977; PCT/JP2010/065235)。このように、CD 分子の集積化により構築される高次包接空間を、CD 空孔サイズや CD 分子間の配列様式を変化させて分子レベルで精密制御することで、単独の CD 分子を用いた従来の技術では困難とされていた、オイル中に混入した様々な有害物質の除去が可能になることを明らかにした。

食用油中のトランス脂肪酸やグリシドール脂肪酸エステルなど、オイル中に混入した有害物質の除去は、安全・安心な社会を形成する為に早急に解決されねばならない課題である。食品として広く利用されている植物油を加工、精製、調理する時に生成するトランス型の脂肪酸 (トランス脂肪酸) がヒトの健康に深刻な影響を及ぼすことが世界規模で問題となっている。トラ

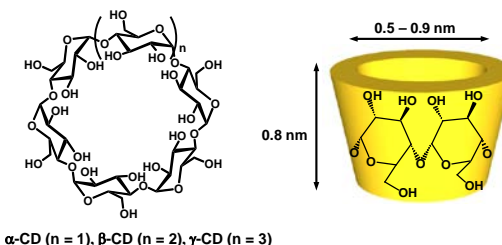


図 1. シクロデキストリンの化学構造と模式図

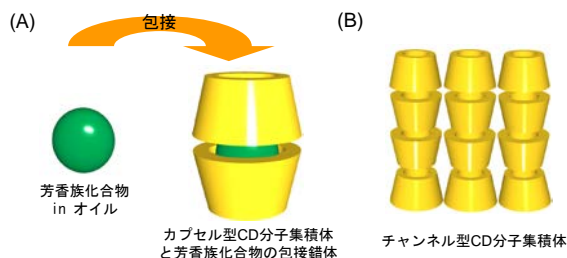


図 2. (A) カプセル型 CD 分子集積体によるオイル中の芳香族化合物の包接 (吸着) の模式図. (B) チャンネル型 CD 分子集積体の模式図.

ンス脂肪酸は LDL コレステロール（悪玉コレステロール）を増加させ、HDL コレステロール（善玉コレステロール）を減少させる作用があり、多量に摂取し続けた場合には動脈硬化などによる虚血性心疾患のリスクを高めることが知られている。このようなことから、トランス脂肪酸を含む製品の使用を規制する国が増えており、我が国でも、健康に対する意識の高まりとともに食品中のトランス脂肪酸低減に対する取り組みが活発に行われている。

## 2. 研究の目的

シクロデキストリンならびにシクロデキストリン誘導体の分子集積化により構築される高次分子認識空間を精密制御することで、オイル中のトランス脂肪酸等の人体に有害な物質の高効率除去・回収を実現できる革新的植物性吸着材料を創出することを目的とする。

## 3. 研究の方法

すでにオイル中で包接能を示すことを見出しているシクロデキストリン (CD) 分子集積体の構造をもとに、オイル中の有害物質に対し、より効率的な包接除去が期待できる新規な CD 集積体を設計・合成し、トランス型脂肪酸等の長鎖脂肪酸エステルに対する包接能について検討する。ここで、CD 分子集積体構築のための出発物質として、6 位を *tert*-ブチルジメチルシリル基で修飾した CD を主に用いる。さらに、合成した CD 分子集積体とゲスト分子間で形成される包接錯体の構造ならびに包接錯体形成のメカニズムについて解明する。得られた結果を CD 分子集積体の分子設計にフィードバックさせることにより、オイル中のトランス型脂肪酸等の有害物質を高効率除去・回収できる革新的吸着材料を創出する。

## 4. 研究成果

まず、シクロデキストリン (CD) 分子集積体として、非極性溶媒中で高いゲスト分子包接能を示すことを見出している、6 位を *tert*-ブチルジメチルシリル基で修飾した  $\beta$ -CD (TBDMS- $\beta$ -CD) を、*m*-キシリレンリンカーあるいは *p*-キシリレンリンカーを用いて二量化した  $\beta$ -CD ダイマーを設計・合成した (図 3)。この  $\beta$ -CD ダイマーは、非極性溶媒中のみならず THF 等の極性溶媒中でも効果的に芳香族ゲスト分子を包接できることを明らかにした。また、TBDMS- $\beta$ -CD と 5 当量のキシリレンジブROMAID を反応させることで、6 位修飾  $\beta$ -CD の 2 位の水酸基すべてにリンカーが結合した、マルチリンカー型の  $\beta$ -CD ダイマー (図 4) を初めて合成することに成功した。このマルチリンカー型  $\beta$ -CD ダイマーからの TBDMS 基の脱シリル化反応を検討したところ、テトラメチルアンモニウムフルオリドを脱シリル化剤に用いた時、ダイマーの片側の CD 環上の TBDMS 基 7 個が選択的に脱離した生成物 (Janus  $\beta$ -CD

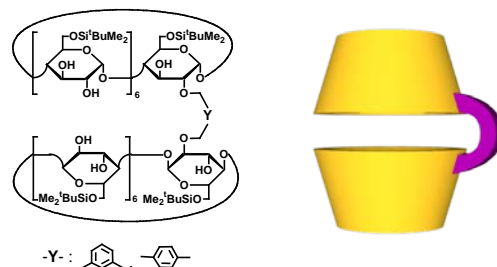


図 3. モノリンカーで連結された $\beta$ -CD ダイマーの化学構造と模式図

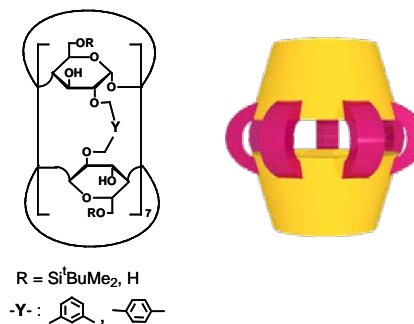


図 4. マルチリンカーで連結された $\beta$ -CD ダイマーの化学構造と模式図

ダイマー) が収率良く得られることがわかった。一方、三フッ化ホウ素ジエチルエーテル錯体を用いて脱シリル化反応を行った時はすべての TBDMS 基が脱離した  $\beta$ -CD ダイマーが得られた。次に、これらのマルチリンカー型  $\beta$ -CD ダイマーの長鎖脂肪酸エステルに対する包接能について検討した。マルチリンカー型  $\beta$ -CD ダイマーは、種々の長鎖脂肪酸エステルと包接錯体を形成し、より長い炭素鎖をもつ脂肪酸エステルに対しより高い包接能を示すことがわかった。また、飽和脂肪酸エステルやトランス型不飽和脂肪酸エステルよりもシス型不飽和脂肪酸エステルに対して高い包接能を示すことも明らかになった。分子モデリングにより見積もった各包接錯体の構造より、シス型脂肪酸エステルの折れ曲がり構造がマルチリンカー型  $\beta$ -CD ダイマーの空孔の形により適合しており、シス体選択的な包接能が発現したと考えられる。これらの結果をもとに、トランス型脂肪酸エステルに対して選択的な包接能を示す CD ダイマーとして、 $\beta$ -CD よりも環サイズの小さな  $\alpha$ -CD 二分子を複数のリンカーで連結させた、マルチリンカー型  $\alpha$ -CD ダイマーを新たに設計・合成した。TBDMS- $\alpha$ -CD と 5 等量の *m*-キシリレンジブロマイドを 1,4-ジオキサン中、80°C で 48 時間させることで、TBDMS- $\alpha$ -CD 二分子が 6 つの *m*-キシリレンリンカーで連結されたマルチリンカー型 TBDMS- $\alpha$ -CD ダイマーを比較的良好な収率で得た。また、ここからの TBDMS 基の脱シリル化反応の条件を制御することにより、すべての TBDMS 基が脱離したマルチリンカー型  $\alpha$ -CD ダイマーあるいは TBDMS- $\alpha$ -CD ダイマーの片側の CD 環上の TBDMS 基 (6 個) のみが脱離したヤヌス型  $\alpha$ -CD ダイマーを選択的に作り分けることに成功した。前者のマルチリンカー型  $\alpha$ -CD ダイマーをホストに用いて、長鎖脂肪酸エステルに対する包接能を検討したところ、飽和ならびにシス脂肪酸エステルよりもトランス脂肪酸エステルに対して選択的な包接能を示すことがわかった。例えば、パルミチン酸メチルやオレイン酸メチルよりもエライジン酸メチルに対して高い包接能を示した。このように、 $\alpha$ -CD を構成ユニットとするマルチリンカー型 CD ダイマーを用いることでトランス脂肪酸選択的な包接能が発現することがわかった。食用油中のトランス脂肪酸を効果的に除去できる革新的吸着材料としての利用が期待できる。

また、上記のマルチリンカー型  $\alpha$ -CD ダイマーの合成法をもとに、 $\alpha$ -CD 二分子が複数のピリジンリンカーで連結された  $\alpha$ -CD ダイマーの合成と包接能についても検討した。TBDMS- $\alpha$ -CD と 6 等量の 2,6-ビス(クロロメチル)ピリジンを 1,4-ジオキサン中、100°C で 24 時間させることで、TBDMS- $\alpha$ -CD 二分子を 6 つのピリジンリンカーで連結させたマルチリンカー型 TBDMS- $\alpha$ -CD ダイマーを合成することに成功した。さらに、ここからのすべての TBDMS 基の脱離により、6 つのピリジンリンカーをもつマルチリンカー型  $\alpha$ -CD ダイマーを合成した。この  $\alpha$ -CD ダイマーをホストに用いて、種々の長鎖脂肪酸エステルに対する包接能を検討したところ、脂肪鎖中に水素結合性基をもつ長鎖脂肪酸メチルエステルに対して選択的な包接能を示すことがわかった。例えば、オレイン酸メチルよりも 12 位炭素上に水酸基をもつリシノール酸メチルに対して高い包接能を示した。一方、*m*-キシリレンリンカーをもつ  $\alpha$ -CD ダイマーはこれとは逆の包接選択性を示したことから、リンカーの種類を変えることで、長鎖脂肪酸エステルに対する包接選択性を制御できることがわかった。

## 5. 主な発表論文等

[雑誌論文] (計 12 件)

1. Naoki Morita, Eiji Umemoto, Setsuko Fujita, Akio Hayashi, Junichi Kikuta, Ikuro Kimura, Takeshi Haneda, Toshio Imai, Asuka Inoue, Hitomi Mimuro, Yuichi Maeda, Hisako Kayama, Ryu Okumura, Junken Aoki, Nobuhiko Okada, [Toshiyuki Kida](#), Masaru Ishii, Ryusuke Nabeshima, Kiyoshi Takeda, GPR31-dependent Dendrite Protrusion of Intestinal CX3CR1<sup>+</sup> Cells by Bacterial Metabolites, *Nature*, 2019, 566,

110-114, 査読有. DOI: 10.1038/s41586-019-0884-1

2. Hiroaki Yoshida, Ken Kikuta, Toshiyuki Kida, Fabrication of Supramolecular Cyclodextrin-Fullerene Nonwovens by Electrospinning, *Beilstein J. Org. Chem.*, 2019, 15, 89-95, 査読有. DOI: 10.3762/bjoc.15.10
3. Chizuru Asahara, Takuya Iwamoto, Mitsuru Akashi, Hajime Shigemitsu, Toshiyuki Kida, Effective Guest Inclusion by a 6-*O*-Modified  $\beta$ -Cyclodextrin Dimer in Organic Solvents, *ChemPlusChem*, 2018, 83, 868-873, 査読有. DOI: 10.1002/cplu.201800348
4. Hajime Shigemitsu, Toshiyuki Kida, Preparation of Nano- and Microstructures through Molecular Assembly of Cyclic Oligosaccharides, *Polymer J.*, 2018, 50, 541-550, 査読有. DOI: 10.1038/s41428-018-0040-z
5. Toshiyuki Kida, Shin-ichiro Sato, Mitsuru Akashi, Supramolecular Cyclodextrin Microstructures as Novel Templates to Fabricate Hollow Polymer Cubes, *Chem. Lett.*, 2017, 46, 1616-1619, 査読有. DOI: 10.1246/cl.170715
6. Shogo Ito, Chizuru Kogame, Mitsuru Akashi, Toshiyuki Kida, Facile Synthesis of Novel Cyclodextrin Dimer Capsules and Their Inclusion Ability towards Aromatic Guests in a Nonpolar Solvent, *Tetrahedron Lett.*, 2016, 57, 5243-5245, 査読有. DOI: 10.1016/j.tetlet.2016.10.039

他6件

〔学会発表〕（計 6 件）

- ① 1. 風間 愛、井口ひとみ、重光 孟、木田敏之、マルチリンカーをもつ種々の $\alpha$ -シクロデキストリン二量体の合成と不飽和脂肪酸エステルに対する包接能の検討、日本化学会第 99 春季年会、2019 年
- ② 北河瑞紀、重光 孟、木田敏之、メチル化 $\alpha$ -シクロデキストリンの自己集合を利用した種々の超分子構造体の作製、日本化学会第 98 春季年会、2019 年
- ③ 紀平 諒、重光 孟、木田敏之、キシロオリゴ糖からなる新規環状ホスト分子の合成と包接能の検討、日本化学会第 98 春季年会、2019 年
- ④ 紀平 諒、重光 孟、木田敏之、メチル化キシランからの新規環状ホスト分子の合成、日本油化学会第 57 回年会、神戸学院大学（有瀬キャンパス）、2018 年
- ⑤ 北河瑞紀、重光 孟、木田敏之、メチル化 $\alpha$ -シクロデキストリンの自己集合を利用した超分子構造体の作製、日本油化学会第 57 回年会、2018 年
- ⑥ 風間 愛、井口ひとみ、重光 孟、木田敏之、マルチリンカーをもつ $\alpha$ -シクロデキストリン二量体の合成と長鎖脂肪酸エステルに対する包接能の検討、第 35 回シクロデキストリンシンポジウム、2018 年
- ⑦ 井口ひとみ、伊藤清悟、重光 孟、木田敏之、マルチリンカーをもつ Janus 型 $\beta$ -シクロデキストリン二量体の合成と包接能、第 35 回シクロデキストリンシンポジウム、2018 年
- ⑧ 紀平 諒、重光 孟、木田敏之、キシロオリゴ糖からなる新規環状ホスト分子の合成、第 2 回オレオマテリアル学術交流会、2018 年
- ⑨ 風間 愛、井口ひとみ、重光 孟、木田敏之、マルチリンカーをもつ $\alpha$ -シクロデキストリン二量体の合成と長鎖脂肪酸エステルに対する包接能の検討、第 2 回オレオマテリアル学術交流会、2018 年
- ⑩ 紀平 諒、重光 孟、木田敏之、キシロオリゴ糖からなる新規環状ホスト分子の合成、第 64 回高分子研究発表会（神戸）、2018 年
- ⑪ 北河瑞紀、重光 孟、木田敏之、メチル化 $\alpha$ -シクロデキストリンからなる超分子構造体の

作製、第16回ホスト-ゲスト・超分子化学シンポジウム、2018年

- ⑫ 井口ひとみ、伊藤清悟、重光 孟、木田敏之、マルチリンカーをもつヤヌス型シクロデキストリン二量体の合成と種々の脂肪酸エステルに対する包接能、第16回ホスト-ゲスト・超分子化学シンポジウム、2018年
- ⑬ 風間 愛、重光 孟、木田敏之、マルチリンカーをもつ $\alpha$ -シクロデキストリン二量体の合成と包接能、第16回ホスト-ゲスト・超分子化学シンポジウム、2018年
- ⑭ 井口ひとみ、伊藤清悟、重光 孟、木田敏之、マルチリンカーをもつシクロデキストリン二量体と脂肪酸エステルとの包接錯体形成挙動、日本化学会第98春季年会、2018年

他52件

[図書] (計1件)

木田敏之、シーエムシー出版、高分子カプセルの一次元融合を利用した新規高分子チューブの作製、「元素ブロック材料の創出と応用展開」(監修：中條善樹)、2016、225-233.

[産業財産権]

○出願状況 (計3件)

名称：円偏光発光材料

発明者：重光 孟、木田敏之

権利者：大阪大学

種類：特許

番号：特願 2019- 56572

出願年：2019年

国内外の別：国内

名称：光線力学療法用光増感剤

発明者：重光 孟、木田敏之

権利者：大阪大学

種類：特許

番号：特願 2019-39598

出願年：2019年

国内外の別：国内

名称：環状オリゴ糖及びその製造方法

発明者：木田敏之、西浦聖人

権利者：大阪大学、第一工業製薬株式会社

種類：特許

番号：特願 2018-194580

出願年：2018年

国内外の別：国内

○取得状況 (計0件)

[その他]

ホームページ：<http://www.chem.eng.osaka-u.ac.jp/~kida-lab/>

## 6. 研究組織

### 1. 研究協力者

研究協力者氏名：川野 真太郎

ローマ字氏名：KAWANO, Shintaro

研究協力者氏名：中野 武

ローマ字氏名：NAKANO, Takeshi