

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 29 年 6 月 5 日現在

機関番号：34408

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2015～2016

課題番号：15K20495

研究課題名(和文) 環動部位を有する新奇有機 無機ハイブリッドマテリアルの開発

研究課題名(英文) Development of Novel Organic-Inorganic Hybrid Materials Bearing Sliding Unit Segments

研究代表者

津田 進 (TSUDA, Susumu)

大阪歯科大学・歯学部・助教

研究者番号：50581021

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,100,000円

研究成果の概要(和文)：環状化合物としてネイティブシクロデキストリンを、貫通化合物としてポリ乳酸、ポリグリコール、ポリカプロラク톤を選択し、湿式法を適用して水系混合溶媒中で有機-無機ハイブリッドマテリアルの基盤となるポリロタキサンを形成させた。ポリロタキサンの形成は核磁気共鳴法、質量分析、液体クロマトグラフィー、元素分析等を駆使して確認した。また、材料として適度な強度が必要となることから、ポリロタキサンを構成する環状化合物に架橋可能な連結部位を導入することを検討した。イミダゾリウム塩もしくはシクロペンタジエンを導入したCD誘導体の合成に成功し、架橋点として機能することも確かめた。

研究成果の概要(英文)：The polyrotaxanes for organic-inorganic hybrid materials were formed from cyclodextrins (as macrocyclic compounds) and bioabsorbable polymers (as backbone strings), such as polylactic acid (PLC), polyglycol acid (PGA) and polycaprolactone (PCL), by a standard wetting method in aqueous mixed solvents. The formations of polyrotaxanes were confirmed by NMR measurements, MALDI-TOF MS spectroscopy, HPLC analysis and element analysis. Next, The crosslinkable connecting units were introduced in the macrocyclic parts composed of the polyrotaxane for development of organic-inorganic hybrid materials having moderate strength. The new cyclodextrin derivatives bearing imidazolium salts or cyclopentadiene were synthesized and it is confirmed that the CD derivatives acted as crosslinking units.

研究分野：超分子化学

キーワード：ポリロタキサン シクロデキストリン 生体吸収性材料

1. 研究開始当初の背景

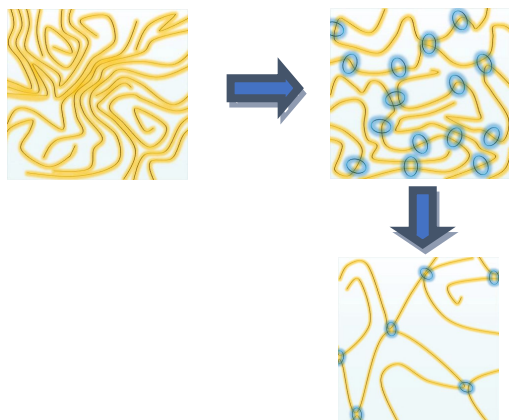
現在、再生医療分野において、組織再生のための人工足場材に関する研究が盛んに行われている。このような足場材に対して、生体と置き換わり最終的には完全消滅する生体吸収性の物質の開発が強く要求される。既存の生体吸収材料は、ポリグリコール酸(PGA)やポリ乳酸(PLA)、ポリカプロラクトン(PCL)を基盤とした生分解性、生体吸収性を有し生体適合性に優れた有機高分子が代表的な物質として挙げることができる。

ただ、これらの単一物質では、高分子鎖間で比較的強く相互作用するため高結晶性となり優れた剛性を有する反面、脆いといった欠点がある。

そこで、従来は他のモノマーと共重合しアモルファス化させて、問題点をカバーする手法が用いられるが、共重合における再現性は容易ではなく、足場材としての要求に応えうる物質の開発は困難を伴う。また、このような高分子材料中の部分的な結晶組織は分解速度が極めて遅く、長期に残存するなどの問題点もあり、その制御は大変困難である。

2. 研究の目的

上記の背景から、本研究では、ナノスケールの視点から環動部位を有した高分子を精密に設計するという従来の高分子化学とは一線を画したアイデアで新しい生体吸収性有機材料の開発を行うことを最終目的とする。まず、従来用いられてきた生体吸収性有機高分子の脆性や生分解性を改善するため、環状化合物を用いて、これら有機高分子をナノスケールで修飾し、環動部位を有した生分解性有機材料を開発する。環動部位を導入することにより高分子鎖同士の凝集の防止とバルクにおける展延性の向上が期待される。つまり、高分子鎖を CD で修飾することにより各高分子鎖間の相互作用をナノスケールで制御し、その結果、高分子材料のアモルファス化が達成できると考えられる。これにより脆性・生分解性が改善されると期待できる。また、環動部位を有する高分子のもう一つの特徴的な現象として、高分子鎖を環状化合物がスライドする滑車効果が見込まれることから、展延性は飛躍的に向上すると考えられる。



3. 研究の方法

(1) ポリロタキサンの形成

環状化合物として生分解性の高いネイティブ CD(α-、β-、およびγ-CD)を選択し、貫通化合物として生体吸収性材料に用いられているポリ乳酸(PLA)、ポリグリコール(PGA)、ポリカプロラクトン(PCL)を選択して、ネックレス状の超分子構造体(ポリロタキサン)の形成を検討した。湿式法により、水および水系混合溶媒中において検討し、核磁気共鳴法(NMR)、質量分析(MALDI-TOF MS)、液体クロマトグラフィー(HPLC)、元素分析を使って解析した。

(2) 新規 CD 誘導体の開発

ポリロタキサンを実際に材料として用いる場合には、材料として適度な強度が必要となる。適切な強度を得るため、ポリロタキサン同士の連結を検討することとした。まず、ポリロタキサンを構成する環状化合物の CD に修飾可能部位を導入し、ポリロタキサン同士の架橋部位として機能できないか検討した。ネイティブ CD のモノトシル体を出発物質として各イミダゾール誘導体と反応させ、各種 CD イミダゾリウム塩誘導体を得た。また、メチル化 CD (PMCD) のモノトシル体を出発物質として、シクロペンタジエニルリチウムと反応させることにより、PMCD-シクロペンタジエン(CpH)誘導体を得た。

(3) 新規 CD 誘導体を用いた錯体形成の検討

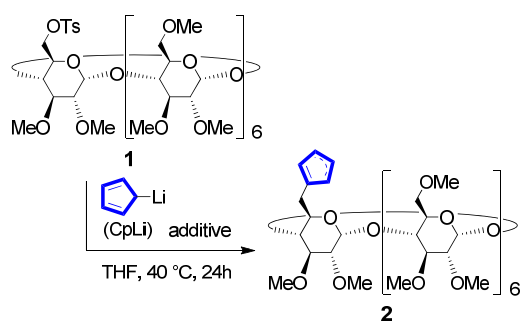
ポリロタキサン同士の架橋を検討する前に、新規誘導体同士で連結できるかどうかを検討した。ここでは、PMCD-CpH 誘導体を用いてルテニウム、ロジウム、鉄との金属錯体形成により、金属を介した架橋を検討した。

4. 研究成果

(1) 生体吸収性ポリマーの DMF、DMSO および Dioxane 溶液に CD 水溶液を滴下し、室温から 70 °C で攪拌混合することにより、白色固体としてポリロタキサンを得た。NMR、HPLC、MALDI-TOF MS などを駆使して、ポリロタキサンの形成を確認した。

(2) Scheme 1 に示すように、モノトシル化 PMβ-CD(1)を原料として、THF 中、シクロペンタジエニルリチウム(CpLi)10 等量を用いて求核置換反応した。室温では、原料が 18%消費されただけに留まり、望まれる PMβ-CD を有するシクロペンタジエン(2)を得ることはできなかった(entry 1)。次に 40 °C もしくは 60 °C に加温して反応促進させた(entry 2, 3)。その結果、目的生成物(2)がそれぞれ 25%および 47%で得られたが、いずれの条件でも原料のモノトシル体(1)が残存していた。シリカゲルカラムにて目的生成物(2)の単離を試みたが、原料のモノトシル体(1)およびその他の副生成物との溶出時間が極めて近かったため、分離は困難であった。そこで、リチウム塩、ナトリウム塩、カリウム塩を添加剤として用いて条件検討したところ、各種ヨウ化物において原料が消失し、目的生成物を高

Scheme 1.



Entry	CpLi (x/equiv)	Additive (y/equiv)	Conversion (%)	Yield of 2 (%)
1	10	—	18	n.d.
2	10	—	51	25
3	10	—	90	47
4	10	LiI (1)	>99	92
5	10	NaI (1)	>99	88
6	10	KI (1)	>99	84
7	10	LiBr (1)	85	11
8	10	LiCl (1)	60	35
9	7	LiI (1)	>99	88

収率に単離することができた。(entry 4-8)。その結果、添加剤としてヨウ化リチウムを加えたときに効果的に反応し、単離収率 92%で生成物(2)を得ることができた(entry 4)。なお、用いる CpLi の量を 7 等量に減らすと収率が低下した(entry 9)。この条件を用いて PM α -CD あるいは PM γ -CD を有するシクロペンタジエン類もそれぞれ 74%、71%で合成した。MALDI-TOF MS 測定では、得られた 2 がナトリウム付加体 (1485.71) として 1485.85 に検出された。また、 ^1H NMR 測定のアルケン領域のピークから、位置異性体である 1 位置換体および 2 位置換体の 4 : 5 混合物として得られたことがわかった。同様に、PM α -CD および PM γ -CD が連結したシクロペンタジエン類も MALDI-TOF-MS 測定によって、それぞれナトリウム付加体 (2: 1281.60, ($[\text{M}+\text{Na}]^+$, calcd. 1281.61); 2: 1689.81, ($[\text{M}+\text{Na}]^+$, calcd. 1689.81)) として検出された。また、 ^1H NMR 測定によって、いずれも異性体比は 1 位/2 位の 4 : 5 混合物として得られた。

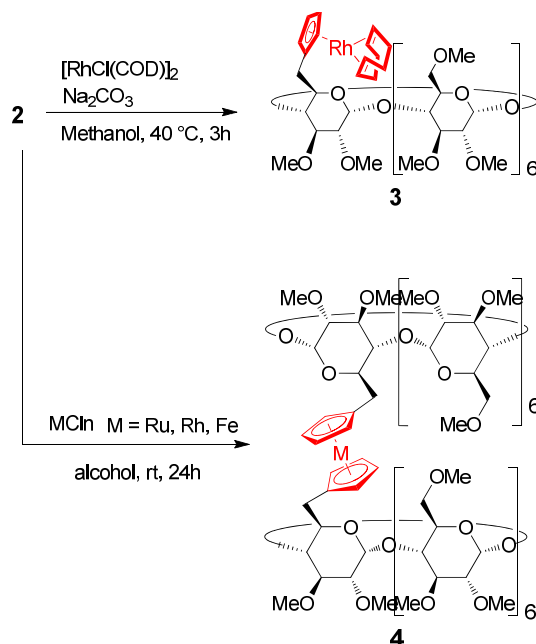
なお、PMCD モノトシル体と各種イミダゾール誘導体を DMF 中 90 °C で反応させることにより定量的に各種 PMCD イミダゾリウム塩も得られた。

(3) PM β -CD-Cp(2)を用いて金属錯体が形成できることを確かめるため、CpRhCOD 錯体の合成を検討した。メタノール中、炭酸ナトリウム存在下、得られた PM β -CD 誘導体(2)をロジウム(III)シクロオクタジエンダイマーで処理すると、PM β -CD を有するハーフサンドイッチ型ロジウム錯体の COD 付加物(3)が収率 92%と効率よく得られた(Scheme 2)。Rh 錯体(3)は空気、水に対して安定であり、簡単にシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製することが出来た。MALDI-TOF MS に

より目的の Rh 錯体の生成が確認でき、 ^1H NMR から Cp-CD 配位子と COD が 1 : 1 で存在しており、一方、 ^{13}C NMR から Cp 由来の 5 つの炭素および COD 由来の 2 つのビニル炭素とロジウム間にカップリング (Rh-C of Cp: $J = 2.9\text{-}3.8$ Hz; Rh-C of COD: $J = 14.3$ Hz) が観測され、上記ロジウム錯体の構造が裏付けられた。

これにより、合成した新規 CD 誘導体が金属を介して架橋点として機能することが可能と考え、次に各種金属塩化物(RhCl₃, RuCl₃, FeCl₂)反応させた。その結果、図に示すサンドイッチ型の金属錯体(4)が形成されたことが示された。一例として鉄錯体の合成について述べると 1,2-dimethoxyethane(DME)/DMSO 混合溶媒中、水酸化カリウム存在下、室温で、PM β -CD 誘導体(2)を塩化鉄(III)水和物で処理すると、PM β -CD をそれぞれの Cp に有するカチオン性の鉄錯体(4)を収率 50%で得ることができた(Scheme 2)。

Scheme 2.



以上、新規 CD 誘導体をポリロタキサン形成に応用すれば、ポリロタキサン同士の架橋を形成でき、材料としての強度が得られると考える。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[学会発表](計 3 件)

- (1) 津田 進, 山内大樹, 岩崎孝紀, 藤原真一, 国安 均, 神戸宜明, シクロペンタジエン部位を有するメチル化シクロデキストリン誘導体の合成とその金属錯体, 第 33 回シクロデキストリンシンポジウム, 2016 年 9 月 8 日, かがわ国際会議場 (香川県、高松市)

- (2) Susumu Tsuda, Kaoru Asahi, Takanori Iwasaki, Shin-ichi Fujiwara, Hitoshi Kuniyasu, Nobuaki Kambe, Enantioselective Rh-catalyzed addition of arylboronic acids to aldehydes using NHC ligands bearing a cyclodextrin, The 2015 International Chemical Congress of Pacific Basin Societies (Pacifichem 2015), 2015年12月17日 Honolulu, USA.
- (3) Hiroki Yamauchi, Susumu Tsuda Takanori Iwasaki, Shinichi Fujiwara, Hitoshi Kuniyasu, Nobaki Kambe, Synthesis of cyclopentadienyl rhodium complexes bearing a cyclodextrin and their application to catalytic reactions, The 2015 International Chemical Congress of Pacific Basin Societies (Pacifichem 2015), 2015年12月17日 Honolulu, USA.

〔その他〕

ホームページ等

<http://www.osaka-dent.ac.jp/study/course/kagaku>

6. 研究組織

(1) 研究代表者

津田 進 (TSUDA, Susumu)

大阪歯科大学・歯学部・助教

研究者番号：50581021