

シクロデキストリン誘導体の工業化について

はじめに

選択的分子認識材料には、酵素のように天然に存在するものから人工的なものまで様々なものがあり、古くから研究されてきています。これは、特定の分子を選択的に認識できる高い秩序を持った空間を提供する分子(ホスト)と、そこに受け入れられる分子(ゲスト)からなり、新たな分子認識能を示します。人工的なものでは、例えば、ホストとして、クラウンエーテル、シクロデキストリン、カリックスアレンなどの空孔をもった有機分子がよく知られていますが、無機分子にも結晶構造や層状構造中の空孔にゲスト分子を取り込むものが少なくありません。

このようにホスト-ゲスト化学は、生化学から発して、有機化学で定義付けられ、無機化学、物理化学、分析化学などを巻き込み、エレクトロニクス、材料、エネルギー、環境科学領域にまで広がっています。

このなかでシクロデキストリンは、ブドウ糖の重合体であるデンプンから酵素により合成される環状構造を有する化合物で、大量生産されています。環の大きさが異なる α 、 β 、 γ の3タイプがあり、環の外側は親水性の高い水酸基で覆われ、内側に疎水性の化合物を包接する機能があり、古くから脂肪摂取を抑えるサプリメントや食添、化粧品などに広く使用されてきています。シクロデキストリンは、天然由来で安全性が高く、様々な機能を様々な用途で展開できる可能性を有する、非常に有用な化合物であると言えます。

近年、シクロデキストリン誘導体を用い、ホスト-ゲスト相互作用に代表される非共有結合的相互作用を巧みに利用して、様々な機能性を付与した超分子材料の開発が盛んに行われています。例えば、自己修復性を有し、伸縮性に優れた高分子材料や、その原料となるシクロデキストリン誘導体をホスト基とするホスト基含有重合性単量体が提案されています。しかしながら、ほとんどの報告においてこれらホスト基含有重合性単量体は、製造段階でカラム精製や複雑な処理を必要とし、大量生産に向かずコストがかかり、社会実装の大きな足枷となっているのです。

当社はより高収率かつ高純度で、効率良く製造することができ、大量生産可能なシクロデキストリン含有重合性単量体および中間体を提供することを目的とした技術開発を進めています。

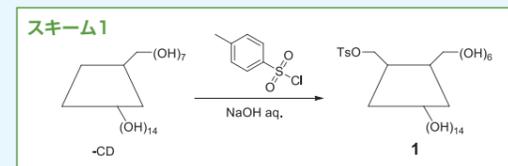
シクロデキストリン(CD)の種類と構造

	α -CD	β -CD	γ -CD
分子量	972	1135	1297
グルコースユニット数	6	7	8
空洞径 (Å)	4.7	6.0	7.5
空洞高 (Å)	7.9	7.9	7.9

β -シクロデキストリンモノマー前駆体(中間体1)の合成

3種類のシクロデキストリンのなかで、 β -シクロデキストリンは単官能体の合成が比較的容易なことが知られています。水中塩基性条件下で β -シクロデキストリンをトシルクロリドと反応させることで、選択的に6位の水酸基にトシル基が一つ導入された「モノ6-トシル化 β -シクロデキストリン(中間体1)」が得られる、ということがすでに報告されています(スキーム1、文献1)。

しかしながら、既報の論文の方法は実験室レベルの合成法であり、工業レベルにおける大量合成へ展開するためには様々な問題点が存在しました。



一般的な課題としては、目的物である中間体1以外に、原料や多置換体が混在するため、カラムによる分離を避けて高純度品を得るためには、手間がかかり工数を要します。

当社は文献記載の方法を種々トレースし、合成条件と処理条件の最適化検討を行い、実験室スケールから数kgまで安定して高純度、高収率な6-トシル体(中間体1)を得ることができる製法の技術確立を行いました。生成物の純度は ^1H NMRにより確認することができます。図1に合成した中間体1の ^1H NMRチャートを示しました。一般的にこの反応の副生成物としては原料の β -シクロデキストリンおよびトシル基が複数結合した多置換体が考えられ、これらの混入はシクロデキストリンのC1に結合したプロトンとトシル基のプロトンとの積分比で確認することができます。図1により副生成物の存在はほとんどなく、高純度な中間体1が得られました。

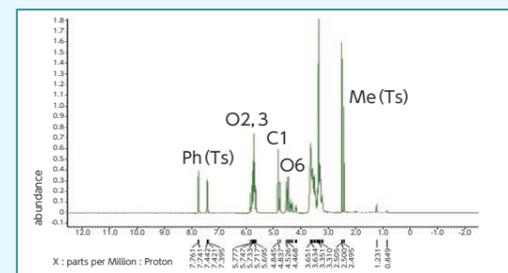


図1. 中間体1の重DMSO中の ^1H NMRスペクトル

中間体1を用いた誘導体の合成例

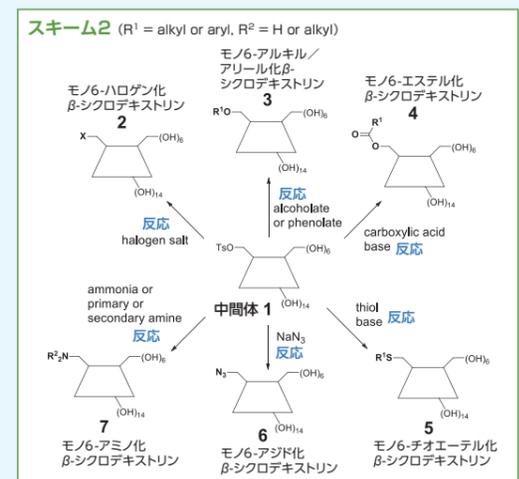
トシル基は脱離基として機能することが知られており、この中間体1を種々の求核剤と反応させることで、様々な誘導体

を合成することができます。その一例をスキーム2に示しました(文献2-7)。中間体1とハロゲン化物塩を反応させることで2が、塩基存在下でアルキル/アリールアルコールとの反応で3が、塩基存在下でカルボン酸とでは4が、塩基存在下でチオールとでは5が、アジ化ナトリウムでは6が、そして、一級および二級アミンを反応させると7が、それぞれ得られます。

なかでも2、6、および7は重要です。2は種々のカップリング反応を用いることで他の置換基を容易に導入可能です。6は末端アルキンと反応させることでヒュスゲン環化反応により容易に1, 2, 3-トリアゾールを得ることができ、こちらも種々の置換基を選択的に導入可能です。そして、7は酸クロリド、酸無水物、およびイソシアネート等と容易に反応し、置換基を導入することができます。

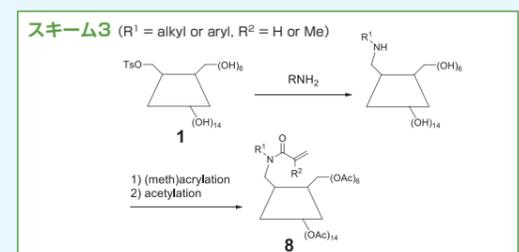
これら誘導体は、医薬中間体、DDS、特殊触媒、樹脂改質剤などの中間体として研究されています。

このように、中間体1は単官能シクロデキストリンの合成原料として非常に有用であると言えます。



β -シクロデキストリンビニルモノマー(誘導体8)の合成

上記の研究背景を踏まえ、量産化を目指した合成法によって得られた中間体1を用い、新規なビニル基含有モノマー(誘導体8)を合成しました(スキーム3)。特にシクロデキストリンの残りの水酸基を全て疎水化することで有機溶剤や他の有機化合物との溶解性を高めました。これらの反応は全てカラムを使用しないで精製することができ、既存のシクロデキストリンモノマーよりも安価かつ簡便に合成可能です。



このように、これまでは困難とされていた「カラム精製等の煩雑な精製を行わずにシクロデキストリン含有重合性単量体

の合成]を実験室スケールから数kgまで安定して高収率・高純度で行うことができました。

誘導体8を用いたUV硬化膜の作成とSSカーブ

合成した新規な β -シクロデキストリンモノマー(誘導体8)の効果の一部を確認するため、エポキシ樹脂オリゴマーをエチルアクリレートで混合した樹脂組成物に、ゲスト分子としてアダマンチル基を有するアクリルモノマーを配合したものと配合しないものに、それぞれ光重合開始剤を混合し、PETフィルムに塗布後UV照射を行って各薄膜を得ました。これらの引張試験を実施し、強度と伸び率のデータが得られました(図2)。この結果、ヤング率と破断エネルギーが向上し、ホスト-ゲストによる非共有結合の効果も認められました。すなわち、誘導体8がゲスト分子中のアダマンチル基と非常に強固にホスト-ゲスト相互作用で連結することで、これが架橋点となり薄膜全体の強度を高めたためであると考えられます。さらに、ゲスト分子には様々な構造のものを用いることが可能であり、ゲスト分子の構造を変えることにより薄膜の物性を分子レベルで制御することが可能です。これに加え、ホスト-ゲスト特有の機能が期待できます。

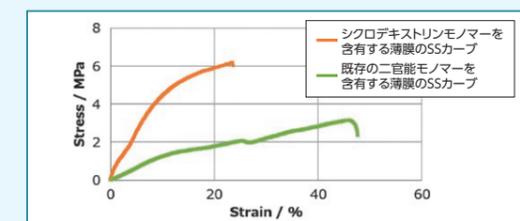


図2. シクロデキストリンモノマーを含有する薄膜のSSカーブと既存の二官能モノマーを含有する薄膜のSSカーブ

おわりに

これまで、 β および γ -シクロデキストリン重合性単量体の合成は、カラム精製工程を経る必要がありました。しかしながら、非常に煩雑なうえ時間を要し、物理的に提供可能な数量に限りがあり、一部の研究用しか提供できませんでした。今後の社会実装を実現するためには、量産可能な製法による製造技術確立が必須なため、まずは β -シクロデキストリンを出発原料とした中間体、およびこれを用いた重合性単量体の量産化を目指した技術について検討しました。

一般的な製法、つまりカラム精製を経て合成される既存のシクロデキストリンモノマーに比べて同等の力学特性を有するにもかかわらず、安価かつ簡便に合成することが可能となりました。さらにゲスト分子との組み合わせによって、既存の材料の力学特性を制御することが可能です。

今後は、更なるスケールアップに取り組んでいくとともに、 γ -シクロデキストリンを出発原料とした誘導体についても取り組みを進め、これらシクロデキストリン誘導体を活用した高機能材料の社会実装を目指し、安定した供給体制を整えていく方針でいきます。

このような安全性が高く、様々な用途で高機能化の可能性を有する材料を今後も提供し続けていくことで、環境に配慮し豊かで便利な社会生活に貢献していきたいと考えています。

(参考文献) 1(中間体1の合成) Brady, B.; Lynam, N.; O'Sullivan, T.; Ahern, C.; Darcy, R. *Org. Synth.* 2004, 10, 686.
 2(中間体1のハロゲン化) Ogoshi, T.; Takashima, Y.; Yamaguchi, H.; Harada, A. *Chem. Commun.* 2006, 35, 3702.
 3(中間体1とフェノールとの反応) Liu, Y.; Zhao, Y.-L.; Fan, Z.; Wen, G.-D.; Ding, F. *J. Phys. Chem. B* 2004, 108, 8836.
 4(中間体1とカルボン酸との反応) Yang, C.; Mori, T.; Wada, T.; Inoue, Y. *New J. Chem.* 2007, 31, 697.

5(中間体1とチオールとの反応) Ekberg, B.; Andersson, L. I.; Moosbach, K. *Carbohydr. Res.* 1989, 192, 111.
 6(中間体1とアジ化ナトリウムとの反応) Melton, L. D.; Slessor, K. N. *Carbohydr. Res.* 1971, 18, 29.
 7(中間体1とアミンとの反応) Gao, X.-M.; Tong, L.-H.; Inoue, Y.; Tai, A.; *Synth. Commun.* 1995, 25, 703.