

博士論文(要約)

ポリマー鎖とシクロデキストリンの
包接錯体形成

高橋 様子

目次

1. 序論	2
1.1. 集合体とポリロタキサン	2
1.2. ポリロタキサンの種類	3
1.3. シクロデキストリンと包接錯体	4
1.4. PEG と α -CD の包接錯体形成	6
1.5. 本研究の目的	15

1. 序論

1.1. 集合体とポリロタキサン

我々の身の回りには様々な物体が存在し、多彩な機能を発現している。これらの物体は多くの場合、複数の種類の物質の組み合わせで構成されている。複数のものが集合し構造化することにより、単体では実現できなかった特性を得ることが出来る。原子によって構成される分子や、分子が作る結晶構造、低分子が連結してできる高分子、細胞、機械など例を挙げればきりがなく、構成成分が同じ場合でもその構造化の様式によって異なる特性を実現できる。例えば、炭素原子を構成成分とする物質にダイヤモンド、グラフェン、ナノチューブ、フラーレンなどが挙げられるが、それぞれが異なる伝導特性、力学強度、光学特性を示す¹。他にも、同じ化学種のモノマーが連結してできる重合体(ポリマー)でも、その重合度や分岐の仕方によって、ポリマーの拡散係数や粘度が異なる。さらに、ポリマーの連結性の違いにより、形成する高次構造が異なり、密度や物質透過性、力学物性などの差が生まれる。極めて特徴的な例の1つにたんぱく質のフォールディングが挙げられる。タンパク質はアミノ酸がつながった重合体であるが、そのシーケンスの違いにより、折り畳み構造に違いが生まれ、生体内での働きが異なる。折り畳み構造の誤りは機能の違いに帰結し、疾患の原因にもなりうる²。

このような、分子同士の集合、構造化によって他にはない特徴を発現する物質の一つにポリロタキサンが挙げられる(Figure 1.1)。ポリロタキサンは複数の環状分子に線状の高分子が貫通し、高分子末端が嵩高い置換基で封鎖された構造を持つ分子である³。ポリロタキサンの環状分子同士を架橋することで架橋点が可動な高分子ネットワーク材料である環動高分子材料が合成される⁴。ポリロタキサンや環動高分子材料は環状分子が軸上を動くことが出来る構造を持つ特徴があり、この自由度に起因する特異な物性を示すことが知られている。例えば、環動高分子材料の一つである環動ゲルは、溶媒中でポリロタキサンの環状分子同士を架橋することで合成されるが、架橋点の可動性のためにネットワーク構造の不均一性が小さく、高い膨潤率を示すことが知られている⁵。また、環動ゲルを変形させた場合、固定架橋点のゲルとは異なる形状の応力ひずみ曲線を示し⁶、変形によるゲル内部の高分子鎖の配向も緩和されることが知られている^{7,8,9}。そして、環動ゲル中の未架橋の環状分子も、架橋点としては働かないが、環のエントロピー由来の弾性を発現しているということが明らかになってきた^{10,11,12}。



Figure 1.1 ポリロタキサンの模式図。複数の環状分子に軸となる高分子が貫通し、嵩高い置換基によって軸高分子の末端が止められた構造を示す。

1.2. ポリロタキサンの種類

ポリロタキサンや環動高分子材料は、分子内に可動部位を持つという特異な構造に起因する様々な物性を示すが、これまで化学構造の異なるポリロタキサンを合成することでその特性を多様化させる試みが行われてきた。環状分子の化学種^{13,14,15}、軸高分子の化学種、末端封止材の化学種¹⁶、異なる軸高分子の分子量¹⁷などである。同じポリエチレングリコール(PEG)を軸高分子とするポリロタキサンでも、径の異なる環状分子を用いた場合には、電氣的応答や力学応答が異なるという報告がある¹⁸。また、PEGと α -シクロデキストリン(α -CD)からなるポリロタキサンにおいては、 α -CDのヒドロキシル基をメチル基で修飾した上で合成された環動ゲルは、温度に応じて環状分子の凝集と解離が起り、透明な状態と不透明な状態を温度によって可逆的な変化を実現できることが明らかになっている^{19,20,21}。

ポリロタキサンの構造を決定する要因の一つに包接率がある(**Figure 1.2**)。包接率とは軸高分子を環状分子がどれだけ覆っているかを示す指標であり、軸高分子全体が環状分子に密に覆われた場合に包接率 100%と定義され、PEGと α -CDの組み合わせの場合は、PEGモノマー二つに対して α -CDが1分子の状態である²²。包接率の高いポリロタキサンは軸上の環動分子可動域が狭く、低包接率ポリロタキサンは軸上の環状分子可動域が広い。ここから、包接率はポリロタキサンの環状分子可動性をコントロールするための有力なパラメーターであると期待される。

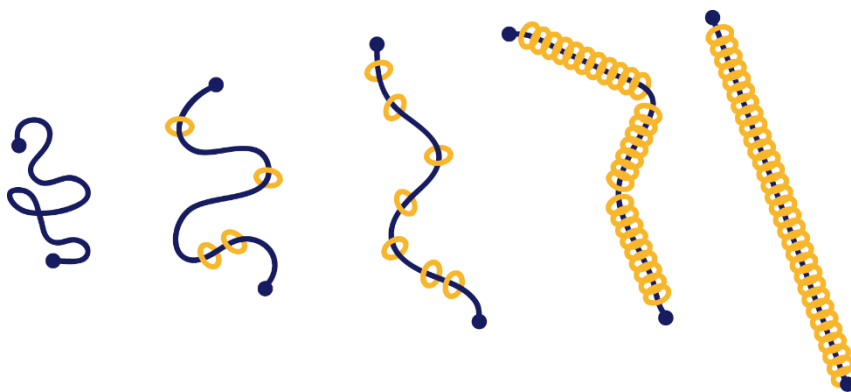


Figure 1.2: 包接率の異なるポリロタキサンの模式図。左から右に行くにしたがって包接率が高い。左端は末端に嵩高い置換基が存在する包接率 0 のただのポリマーの場合。包接率

の違いによって環状分子の軸上可動域の広さや、ポリロタキサン分子全体の剛直性が変化する。

多様な包接率を実現することために、様々な合成法が検討されてきた。最も広く研究されている PEG と環状分子 α -CD からなるポリロタキサンの場合、Figure 1.3 のように、PEG が α -CD に貫通した錯体である包接錯体の合成を行い、次に包接錯体の PEG 軸末端に高高い置換基を連結することにより行われている²³。包接率制御は、包接錯体形成過程の制御によるものと末端封鎖過程の制御によるものに大別される。これまでに、錯体形成時の温度を段階的に変化させることで、包接率が制御可能であることが報告されている²⁴。末端封鎖過程制御によるものとしては、包接錯体末端の封鎖時の溶媒を極性溶媒にすることで、錯体を形成している α -CD を部分的に脱包接させ、低包接率のポリロタキサン合成する方法が報告されている²⁵。しかしながら、これまでの手法において得られる包接率は限られたものであり、任意の分子量の PEG を主軸とするポリロタキサンを任意の包接率で合成できるまでには至っていない。また、高効率な合成法によれば、分子量 35,000 の PEG と α -CD から包接率 25%のポリロタキサンが 95%を超える収率で得られているが²³、包接温度を変化させた合成の場合や、脱包接を利用した合成の場合では収率が低い。この点もポリロタキサンを材料として展開していく上で問題となる。

限定的な包接率しか実現されていない原因は、包接錯体形成反応が十分に理解されていない為である。溶液中で包接率、すなわち分子量を測定する手法としては、光散乱などの多くの手法が知られており、包接錯体形成反応は、PEG 分子量、PEG 濃度、 α -CD 濃度、反応温度、流れなどによって支配され、最終的な包接率はそれらのパラメーターによってある程度の制御が実現されている。しかしながら、包接錯体形成中に、CD と PEG の混合溶液から、包接錯体溶液を経て、包接錯体の凝集・沈殿・物理ゲル化まで大きく変化するが、この凝集、沈殿、ゲル化のために、錯形成の初期から後期までの経時変化を追跡することは困難であった。

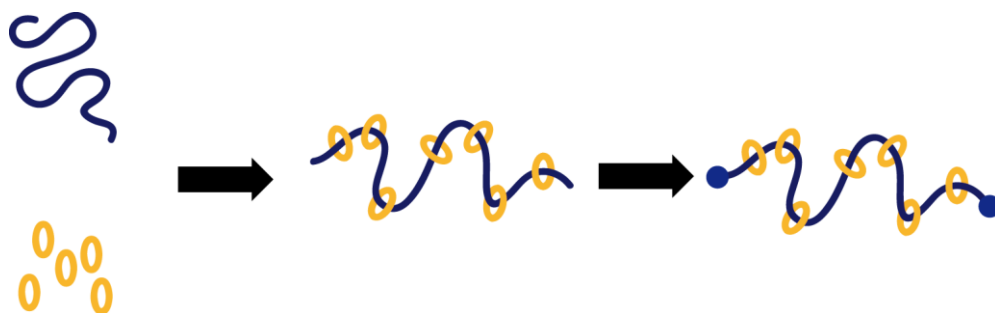


Figure 1.3: ポリロタキサン合成の模式図。軸となる高分子を環状分子に貫通させ、包接錯体を合成した上で、包接錯体の末端を高高い置換基で封鎖することにより合成される。

1.3. シクロデキストリンと包接錯体

シクロデキストリン(CD)はグルコース単位が α -1,4グリコシド結合により環状に連結された分子である(Figure 1.4)。グルコース単位の数によって α -CD(6量体)、 β -CD(7量体)、 γ -CD(8量体)と呼ばれる。開口部の一方には6位の炭素に接続した1級水酸基が並んでおり、もう一方には2位の炭素と3位の炭素に接続した2級水酸基が並んでいる。1級水酸基の側をtail、2級水酸基の側をheadと称する²⁶。これらの水酸基は円筒状のCDの外側を向いているため、CDの外側は親水性であるが、内側はCH基で覆われた疎水性空間である。そのため、CDの疎水性の孔内には様々なゲストとなる化合物が取り込まれて包接錯体が形成されることが知られている。包接錯体形成は、ゲスト分子の大きさや相互作用など様々な要因により決まると考えられる。同じゲスト化合物に対して、CDの種類によって選択的な包接が起こることが知られ、CDの種類により包接錯体中のゲストの向きが異なることも報告されている²⁶。また、CDは分子のカイラリティーを認識することが出来ることも知られている²⁶。低分子とCDの包接錯体形成については、錯体の安定度を示す解離定数や、包接反応によるエンタルピー、エントロピー、自由エネルギーの変化量の決定、相互作用部位の同定など熱力学的な理解が進んでいる²⁶。

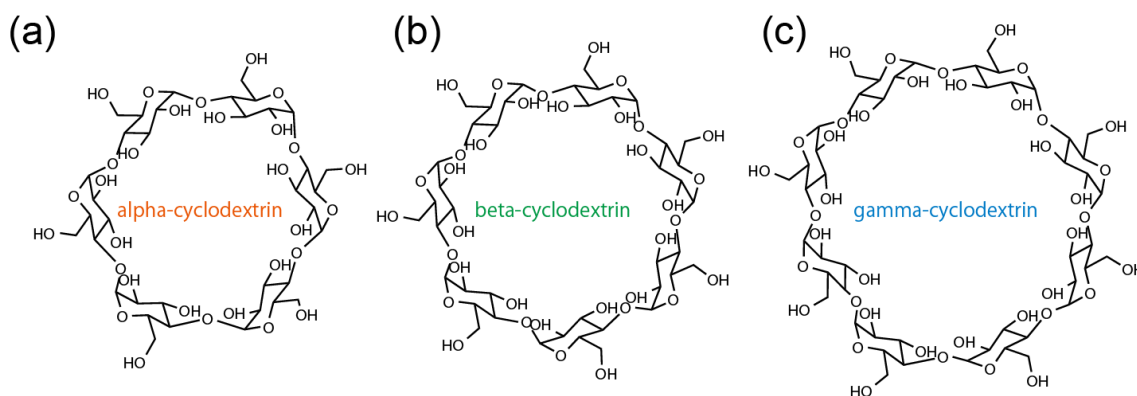


Figure 1.4: CDの化学構造。OH基が環の外側を向いているため外面は親水的であるが、環の内側はCH基が向いているため疎水的。グルコース単位の数の違いにより、6量体は α -CD (a)、7量体は β -CD (b)、8量体は γ -CD (c)と呼ばれる。

また、形成された包接錯体同士がさらに集合することで包接錯体の結晶が形成され、その形態は包接される側の分子(ゲスト分子)により異なることが知られている。例えば、通常 α -CDは水和された状態で存在しているが、この時 α -CDのとり結晶形態はFigure 1.5に示したようなかご型と呼ばれる形態である。しかし包接錯体を形成した α -CDはその他に、層状、筒形の結晶構造を形成することが知られている²⁷。

CDはこれらの錯形成の特性を活かして、化合物の分離材や水に不溶な化合物を水溶させる助剤などとして、化学、薬学、農学をはじめとした広い分野で用いられている²⁶。

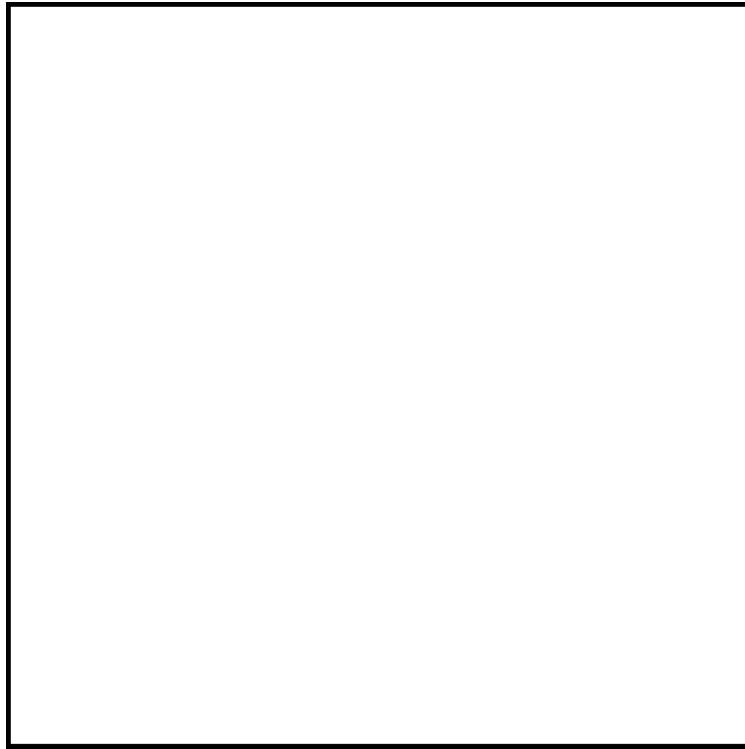


Figure 1.5 結晶中での CD のパッキング²⁷。台形は CD を回転軸に対して横から見た図。台形の平行に向かい合った 2 辺のうち短い辺は 1 級水酸基の存在する tail の側、長い辺は 2 級水酸基が 2 つ存在する head の側を表す。(A) Fish bone タイプのかご型、(B) Brick タイプのかご型、(C) head-to-head で並んだ場合の筒形。Journal of inclusion phenomena, Crystal packing patterns of cyclodextrin inclusion complexes, 2, 1984, pp. 445-454, Wolfram Saenger, © D. Reidel Publishing Company 1984 With permission of Springer.

1.4. PEG と α -CD の包接錯体形成

1990 年に原田らは環状分子 α -CD と軸分子 PEG を水中で混合することで、包接錯体を合成することに成功した²⁸。 α -CD 水溶液と PEG 水溶液を混合した場合は沈殿が得られたが、PEG 末端に嵩高い置換基を導入したものと α -CD を水中で混合しても沈殿は得られなかったことから、沈殿が包接錯体であることを証明した。この沈殿を分離し、X 線回折実験を行ったところ、筒形の包接錯体結晶の存在を示すパターンが得られた。その後、PEG と α -CD の水中での混合により得られた沈殿に対して、PEG 末端に嵩高い置換基を付加することで、複数の α -CD が直鎖状の PEG を包接したポリロタキサンが初めて合成された²⁹。

これまで行われてきた PEG と α -CD の包接錯体形成の研究について、以下に述べる。

高分子種と CD 種の組み合わせと包接錯体形成

α -CD と PEG の自己集合による包接錯体形成が報告されて以来、様々な化学種の高分子と、CD の間の包接錯体形成が研究されてきた (Table 1.1)。同じ高分子でも CD 種によって錯形成が起こるものと起こらないものが存在しており、選択的な包接が高分子と CD の包接錯体においても起こっていることがわかる。高分子鎖の断面積と CD の内径により、相互作用が変化するためといわれている。例えば PEG は、 $(-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}-)$ の繰り返しをもち、高分子鎖が側鎖を持たない為断面積が小さい。孔の内径が小さい α -CD と PEG は水中で包接錯体形成による沈殿を生成するが、 α -CD よりも大きな内径を持つ 7 つのグルコースからなる β -CD と PEG の組み合わせは包接錯体を形成せず²⁸、さらに大きな内径の孔を持つ 8 つのグルコースからなる γ -CD との組み合わせでは 2 本の PEG 鎖が γ -CD 内に包接された錯体を形成するという報告がある³⁰。一方でポリプロピレングリコール (PPG) は、PEG の繰り返し単位中の 4 つの H 原子のうちの 1 つが CH_3 基に置き換わった構造を持つため PEG より断面積が大きい。 α -CD と PPG は包接錯体を形成せず、 β -CD、 γ -CD と PPG は包接錯体を形成する³¹。PEG と PPG を化学的に結合した構造のブロックコポリマーと CD を水中で混合した場合でも、同様に選択的な包接が起こることが知られている。PEG-PPG-PEG の配列を持つトリブロックコポリマーは β -CD が中央の PPG ブロックを選択的に覆った錯体を³²、PPG-PEG-PPG トリブロックコポリマーは α -CD が中央の PEG ブロックを選択的に覆った錯体の沈殿を生成することが報告されている³³。ここで、中央のブロックを覆った包接錯体沈殿が形成されているということは、両端に伸びたブロックを乗り越えて錯体形成が進行したことを示している。したがって、当初錯体形成を起ささないといわれていた PEG と β -CD、PPG と α -CD の組み合わせでも、環の中に高分子鎖が貫通することは起こっているといえる。さらに、PEG と β -CD の組み合わせでも 70°C の高温で、PEG が過剰に存在する状態で 1 か月という長期間にわたって反応させると、 β -CD の中に PEG が貫通した錯体が得られることが明らかになっている³⁴。この時得られた錯体は、室温で数時間は安定であるが、 β -CD の筒形中での PEG の存在位置はいくつかの配置をとり得るなど、不安定な錯体である。しかしながら、条件によって錯形成の有無や形成される錯体の形状が変化することの例となっている。

Table 1.1 包接錯体形成が確認された高分子と CD の組み合わせ³⁵。Adapted from Ref 35 with permission of The Royal Society of Chemistry.

Polymer	CD type	Molecular weight of included polymer	Molar ratio of CD to polymer repeating unit	Ref.
PEG (PEO)	α	$<10^4$	1 : 2	66-69
	α	$>10^4$	1 : 2	84
	β, γ	Not described	1 : 3 (with β -CD)	30
	γ	~ 2300	1 : 4 (double-stranded inclusion)	60
PPG (PPO)	β	400-4000	1 : 2	31-34
Polytetrahydrofuran	α (methylated)	$<10^6$ (1400)	1 : 1 to 1 : 1.5 (dimethyl CD), 1 : 2 to 1 : 2.5 (trimethyl CD)	35, 82
Poly- ϵ -caprolactone	α	$\sim 3.0 \times 10^3$	1 : 1	36
	α	$4-6.5 \times 10^4$	Assumed as 1 : 1	37, 38
	α, γ	Star polymer	1 : 1 (with α), 1 : 2 (with γ , double stranded)	39
Poly(L-lactic acid)	α	2.85×10^5	Assumed as 1 : 2	38
Poly(vinyl alcohol)	γ	94 000	Not determined	38, 40
Poly(vinyl acetate)	γ	12 800, 1.67×10^5	1 : 3	41-43
Polycarbonate	γ	28 800	1 : 0.66	41-43
PMMA	γ	15 000	1 : 3	41-43
Polyethylene telephatele	γ	1.80×10^4	Approximately 3 : 2	44, 45
Polyisobutylene	β, γ	$\sim 10^3$ (with β), $1.0-3.0 \times 10^3$	1 : 3 (with γ -CD)	46, 47
Polybutadiene	α, β, γ	$2.0 \times 10^3-3.1 \times 10^4$	1 : 2.2 to 1 : 12.3	48
Polydimethyl siloxane	γ (β)	$\sim 160\ 000$ (3200)	2 : 3 (with γ -CD)	49, 50
Polylysine	α	4090	1 : 1	51
Silk fibroin	γ	Not described	Not determined	52
Nylon 6	—	Approximately 1.2×10^4	1 : 1	53
Poly(bola-amphiphiles)	α	2.8×10^3 and 3.5×10^4	1 : 1	54
Polyaniline	β	6.2×10^4	Not determined (inclusion ratio is 100%)	55, 56
PEG-PPG-PEG block copolymer	α	1100 ~ 13 300		57
	β	10 650		58, 59
PEG-PPG-PEG random copolymer	α	2500	1 : 2 (with EG unit)	60, 79
PEG-PEI-PEG block copolymer	α	4100	Not determined (14.2 CDs)	61, 62
PEG-octanedicarboxylic acid polyester	α, β , hydroxy-propylated α	14 400 and 11 700	1 : 1 (with octamethylene unit)	63

溶液状態から包接錯体状態への変化

包接錯体の形成に伴い、反応系の様子が大きく変化する。 α -CD と PEG のそれぞれの水溶液を混合することで、包接錯体形成が自発的に起こり、最終的には包接錯体の結晶が沈殿することが知られている。また、PEG 分子量、溶液の濃度、温度などの条件次第では、包接錯体の沈殿ではなく系全体の物理ゲル化が起こることが明らかになっている³⁶。

包接錯体中の環状分子の配向と結晶構造

錯体内部で α -CD が形成する構造について研究がおこなわれている。

環状分子 CD は回転軸方向に異方性があることを先に述べた。したがって、高分子鎖を包接し、1次元に配列した場合、隣接した CD の向きの組み合わせには **head-to-tail** と **head-to-head**、**tail-to-tail** が存在することになる。これらの組み合わせでは、水素結合の強さが異なることが明らかになっている。ポリロタキサンを合成し、基板上にキャストし、STM で隣接した α -CD の向きの組み合わせを観察した研究では、**head-to-head**、**head-to-tail** の両方が観測され、その比は 4:1 であった³⁷。**head-to-head** と **head-to-tail** の比率は、末端基の種類などの錯体形成時の条件によって変化しうる。主軸の末端基の種類によって、 α -CD が主軸を包接するときの向きを制御した報告がなされている³⁸。

head-to-head や **head-to-tail** など、 α -CD の向きの配列は包接錯体の結晶構造にも影響を与える。高分子鎖と包接錯体を形成した CD も結晶構造を形成する。結晶中での CD の配向は、単純な場合を考えると、**head-to-head** および **tail-to-tail** のみからなる結晶と

head-to-tailのみからなる結晶の2種類の状態が考えられる。これらの筒形の結晶構造はその単位格子や回折を起こす面が異なることが明らかになっている(Figure 1.6、Table 1.2)³⁹。

Chart 1. Schematic Representation of the Arrangement of CD Molecules in Two Channel Crystalline Modifications (Forms I and II) with Hexagonal Lattices: (a,c) Top Views; (b,d) Side Views

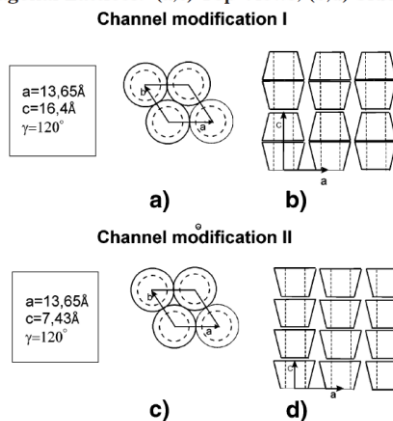


Figure 1.6 head-to-head型(modification I)、head-to-tail型(modification II)の筒形結晶の構造³⁹。a軸、b軸方向の周期性に違いはないが、c軸方向の周期性が異なる。Adapted with permission from *Langmuir*, 2004, 20 (21), pp 9036–9043. Copyright 2004 American Chemical Society.

Table 1.2 head-to-head型(modification I)、head-to-tail型(modification II)の筒形からの回折ピーク位置³⁹。Adapted with permission from *Langmuir*, 2004, 20 (21), pp 9036–9043. Copyright 2004 American Chemical Society.

Table 1. Crystallographic Characteristics of PEG- α -CD Channel Structures

modification I ^a				modification II ^b			
$2(\theta)_{\text{exp}}$	$d_{\text{exp}}, \text{\AA}$	hkl	$d_{\text{calc}}, \text{\AA}$	$2(\theta)_{\text{exp}}$	$d_{\text{exp}}, \text{\AA}$	hkl	$d_{\text{calc}}, \text{\AA}$
5.3	16.67	001	16.4	11.89	7.43	001	7.43
10.9	8.11	002	8.2				
9.24	9.57	101	9.59	13.92	6.35	101	6.29
13.92	6.35	111	6.3	25.3	3.52	102	3.54
16.08	5.51	201	5.56	27.96	3.19	112	3.26
16.95	5.23	112	5.19				
18.78	4.725	202	4.79				
25.3	3.52	114	3.51				
27.96	3.19	303	3.19				
7.41	11.93	100	11.82	7.41	11.93	100	11.82
12.8	6.91	110	6.82	12.8	6.91	110	6.83
19.67	4.51	210	4.49	19.67	4.51	210	19.85
22.41	3.96	300	3.94	22.41	3.96	300	3.94
27.26	3.27	310	3.28	27.26	3.27	310	3.28

^a Calculated by assumption of a hexagonal lattice with unit cell parameters $a = b = 13.65 \text{ \AA}$ and $c = 16.4 \text{ \AA}$. ^b Calculated by assumption of a hexagonal lattice with unit cell parameters $a = b = 13.65 \text{ \AA}$ and $c = 7.36 \text{ \AA}$.

溶媒の種類と温度

溶液中で錯体形成反応を行う場合、反応時の溶媒の種類や反応系の温度が錯形成に影響を与えると考えられる。M. Ceccato らは PEG (M.W. =3350) を用いて、溶媒と温度を変えた場合の α -CD と PEG の錯形成速度について研究を行った。先に述べたように、錯体結晶の形成により沈殿形成やゲル化が起こり、系が白濁する。波長 400 nm の光を用いて、包接錯体形成溶液の透過光強度を測定することで、錯形成の進行の速度を得た。Rayleigh 散乱は入射光の波長 λ とした場合、 $\lambda/20$ 以上の大きさの粒子が支配的である。400 nm の光をプローブとして用いているため、400 nm/20=20 nm 以上の大きさの粒子が形成されたことが検出される。包接錯体形成自体は検出されず、 α -CD の凝集体が形成された後の凝集体の成長が観察されることになる。水素結合能力の異なる 4 つの溶媒中で錯形成を行った場合、水素結合力の強い $D_2O > (D_2O + H_2O) > H_2O >$ 尿素水溶液の順に錯形成速度が増加し、温度が高いほど錯形成速度が低下した (Figure 1.7)。この結果から、M. Ceccato らは、包接錯体形成に至るまでに存在すると考えられる 5 つの段階

- (1) PEG 末端と α -CD が溶液中で拡散して出会う
- (2) PEG 末端と α -CD 孔の相互作用により包接が起こる
- (3) PEG を包接した α -CD が PEG 上をスライドして次の α -CD が包接する隙間ができる
- (4) PEG を包接していた α -CD が脱包接して溶媒中に戻る
- (5) 包接錯体同士が凝集体を作る

のうち、高温条件もしくは水素結合性の低い溶媒中で起こりやすい(1)の段階は、包接錯体形成に対して支配的ではないと結論付けた。

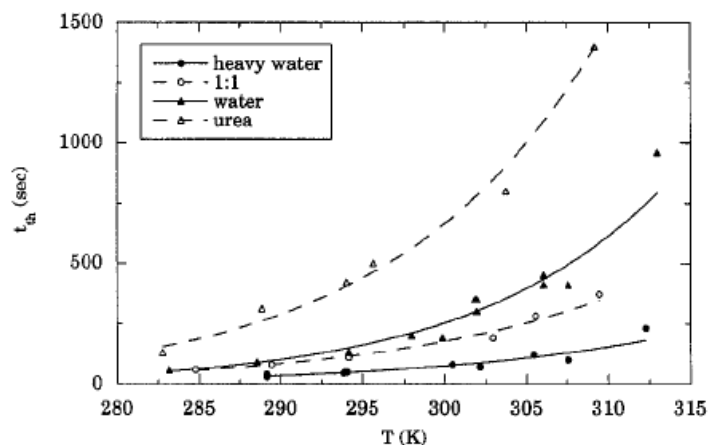


Figure 3. Effect of temperature and solvent on the threading process.

Figure 1.7 錯形成時の温度と溶媒を変えた場合の錯形成速度⁴⁰。縦軸の値(t_{th})は PEG 溶液と α -CD 溶液を混合してから、混合液の吸光度に変化が見られるまでの時間。Adapted with permission from *Langmuir*, 1997, 13 (9), pp 2436–2439. Copyright 1997 American Chemical Society.

包接錯体中の高次構造

溶液中で高分子と CD の包接錯体形成反応を起こすと、包接錯体は凝集・沈殿・物理ゲル化などを伴うことは既に述べた。 α -CD と PEG の包接錯体の場合、PEG の分子量が小さいと包接錯体は沈殿を形成するが、分子量が大きい PEG の場合、系全体が物理ゲル化する傾向が見られる³⁶。この沈殿形成やゲル化には、 α -CD の凝集体が関与していると考えられる。包接錯体が形成する高次構造についても研究が行われている。

α -CD と分子量 22,000 の PEG を重水中で混合し、錯形成させた場合の時間発展を中性子散乱で追跡した報告がある。この報告では、 $q_{\max}=4.96 \times 10^{-1} \text{ nm}^{-1}$ の位置に現れたピークが時間の経過に伴って強度を増すという結果になっている。ここから、包接錯体形成に伴って形成される α -CD の凝集体は、初めに小さい凝集体が出来て、それが無限に成長してゆくのではなく、決まった大きさの凝集体が形成された後は、反応の進行に伴って凝集体の量が増えていくのであることがわかる。モデルフィッティングの結果から、Travlet らは α -CD が PEG を包接した筒形が凝集した塊が、ガウス分布している Figure 1.8 の構造が形成されていると結論付けた。また、この凝集体の形成にしたがって、ゲル化が起こり、弾性率の変化が観測された。

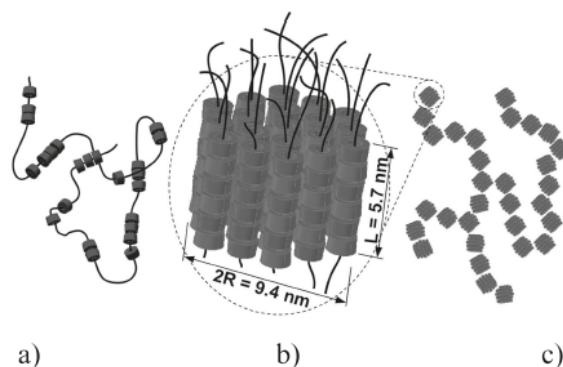


Figure 5. Schematic representation of: (a) a PPR molecule showing α -CD rodlike tubes and naked PEO segments, (b) a threaded α -CD-based nanocylinder (at a higher length scale), and (c) threaded α -CD-based nanocylinders associated in a Gaussian way (for clarity reasons, free α -CDs and naked PEO segments, which connect the nanocylinders, are not shown in this view).

Figure 1.8 PEG (M.W.=22,000) と α -CD の重水中での包接錯体中に存在する凝集体の模式図⁴¹。a) PEG 鎖を α -CD が部分的に覆い、筒形の凝集体を作っている模式図。b) PEG 鎖と α -CD の包接錯体が凝集して形成されるシリンダー状の塊の図。c) b) の塊がガウス分布している様子(塊同士を連結している露出した PEG 鎖は描かれていない)。Adapted with permission from *Langmuir*, 2009, 25 (15), pp 8723–8734. Copyright 2009 American Chemical Society.

分子量の異なる PEG と α -CD の包接錯体

PEG 分子量による包接錯体形成能の違いについての報告がある。700 nm の光の透過強度を測定することで錯形成の速度を追跡している。700 nm の光を用いた場合は $\lambda/20=35$ nm であり、 α -CD の大きさが 1 nm 程度であることから、包接錯体形成自体は検出されず、 α -CD の凝集体が形成された後の凝集体の成長が観察されることになる。これによると、PEG 分子量によって包接錯体形成に伴う凝集体形成速度に差が現れ、分子量 1,000 に極大が表れている²⁸(Figure 1.9)。 α -CD は PEG 末端から進入して錯形成を起こすため、PEG 末端濃度の影響も予想される。この実験は PEG の重量濃度がそろえられており、末端の濃度は分子量とともに減少し、包接錯体形成も遅くなることが予想されるが、観察された分子量依存性は、分子量に反比例する末端濃度の効果よりもはるかに大きい。

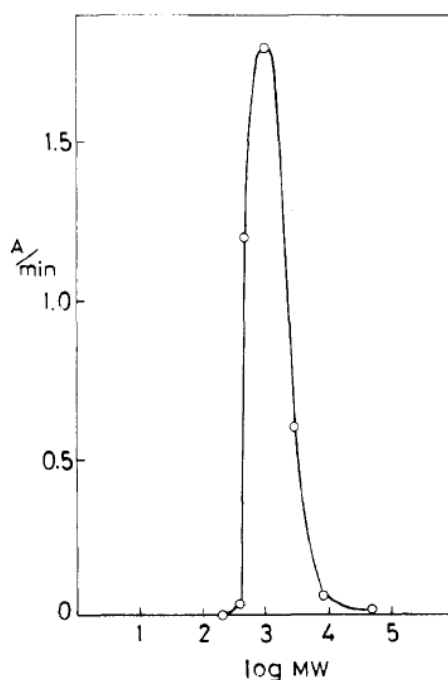


Figure 1. Rate of turbidity development after mixing the saturated α -CD solution and PEG solution. α -CD solution 2 mL, 10 mg of PEG/0.1 mL of H₂O, monitored at 700 nm.

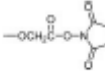
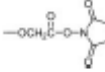
Figure 1.9 2 mL の α -CD 溶液と PEG 10 mg を 0.1 mL の軽水に溶かした溶液を混合した際の濁度変化を追跡した結果²⁸。縦軸は濁度変化の速度、横軸は用いた PEG の分子量。分子量 1,000 の PEG を用いた場合に極大が見られる。Adapted with permission from *Macromolecules*, 1990, 23 (10), pp 2821–2823. Copyright 1990 American Chemical Society.

PEG 末端基の種類と包接錯体形成

末端基による包接速度の違いについても報告がなされている。 α -CD と PEG の場合、PEG の末端が 3,5- dinitrobenzoyl 基や 2,4-dinitrophenyl 基などの嵩高い置換基の場合、 α -CD

は末端基を乗り越えることが出来ず、包接錯体は形成されない²⁸。 α -CDが乗り越えることのできる基がPEG末端に結合していた場合、最終的に得られる錯体の結晶構造に大きな違いはないが、錯形成の速度や錯形成率に差が現れる。末端基が異なる分子量2,000のPEGを用いて α -CDと錯形成反応を起こした場合、種類に応じて錯形成速度が 10^3 倍程度まで変化することが明らかになった⁴²(Figure 1.10)。末端基が疎水的であるほど錯形成が速く、末端基が嵩高いほど錯形成が遅いという傾向が得られている。これを利用して同じ分子量のPEGで異なる末端基を持つものの混合物を分離することにも成功している^{43,44}。末端基の種類は錯体結晶構造に大きな影響は与えないが、包接率には影響を与える。PEG2,000の場合、PEGと α -CDを水中で混合して得られた沈殿を分離、洗浄したものについて組成を調べると、末端基の種類に応じてPEGと α -CDの比率が異なることが明らかになった⁴²。また、分子量35,000のPEGでは、末端がCOOH基のPEGから包接錯体を形成させ、ポリロタキサンを合成した場合には25%の包接率の物が得られる一方で、末端がCOOH基よりも嵩高い $\text{CO-CH}_2\text{-C}(\text{CH}_3)_2\text{-COOH}$ 基の場合は包接率5%のポリロタキサンが得られる⁴⁵。包接錯体形成の速度によって、 α -CDとPEGの筒形同士の凝集形態が変化し、包接率や高次構造が変化していることが考えられる。

(a) Table 1. PEG Derivatives with Different End Groups

PEG derivative	R
PEG2k-OH	—OH
PEG2k-C2	$-\text{OC}(=\text{O})-\text{CH}_3$
PEG2k-C3	$-\text{OC}(=\text{O})-\text{CH}_2\text{CH}_3$
PEG2k-C6	$-\text{OC}(=\text{O})-(\text{CH}_2)_5\text{CH}_3$
PEG2k-C16	$-\text{OC}(=\text{O})-(\text{CH}_2)_{15}\text{CH}_3$
PEG6k-OH	—OH
PEG6k-COOH	$-\text{OCH}_2\text{C}(=\text{O})\text{OH}$
PEG6k-Su	
PEG2k-COOH	$-\text{OCH}_2\text{C}(=\text{O})\text{OH}$
PEG2k-Su	

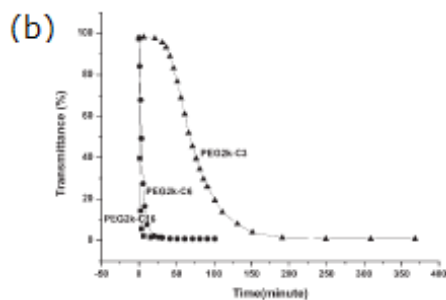


Figure 4. Rate of turbidity development after mixing the α -CD solution with PEG2k-C16, PEG2k-C6, and PEG2k-C3 solution without stirring.

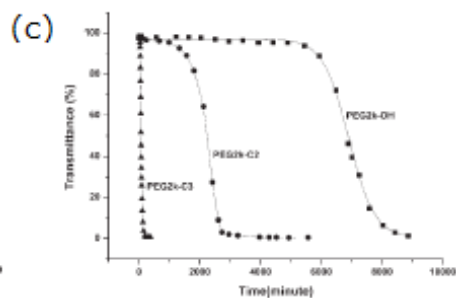


Figure 5. Rate of turbidity development after mixing the α -CD solution with PEG2k-C3, PEG2k-C2, and PEG2k-OH solution without stirring.

Figure 1.10 末端基の種類が異なる PEG(分子量2,000)を α -CD と軽水中で混合した場合の濁度変化⁴²。a)PEG 末端の構造。b), c)混合後の静置時間と濁度変化。Journal of Polymer Science Part B: Polymer Physics, Effect of end groups on complexation kinetics between cyclodextrins and guest polymers, Jie Xue, Liang Chen, Li Zhou, Zhifeng Jia, Yanping Wang, Xinyuan Zhu, Deyue Yan, With permission of John Wiley and Sons. Copyright © 2006 Wiley Periodicals, Inc.

沈殿が形成されない場合の錯体形成

ここまで、錯体が凝集し、沈殿形成やゲル化を起こす系について述べたが、沈殿が形成されないということがそのまま、包接錯体が形成されていないということを示すわけではない。溶液状態での錯形成について行われた研究を紹介する。

PEG とエステル共重合体を α -CD と水中で混合した場合、低い高分子濃度では沈殿形成やゲル化は起こらず、高い高分子濃度では沈殿形成は起こらないもののゲル化が起こっ

た⁴⁶。溶液の¹H-NMR スペクトルでは、ポリエステル部分のピークがブロードになり、低磁場側にシフトしていた。ピークのブロードニングはポリエステル部分の運動性が水中と比較して低下していることを示しており、ピーク位置のシフトは α -CD に包接されていることを示している。NMR の結果から Weickenmeier らは α -CD は PEG 部分よりもポリエステル部分を包接し、共重合体全体としてみると部分的に包接されているために沈殿の生成が起こらなかったと結論付けた。

CD の水酸基を修飾することで水に対する溶解性を増加させることが出来る。ヒドロキシプロピル基で修飾した α -CD(HP- α -CD)もしくは β -CD(HP- β -CD)と PEG を水中で混合した場合、沈殿形成は起こらない。Horsky は HP- α -CD、HP- β -CD のそれぞれを水中で PEG と混合した場合について粘度を測定した⁴⁷。その結果、PEG と HP- α -CD の組み合わせでは粘度が顕著に上昇したが、PEG と HP- β -CD の組み合わせでは粘度上昇がなかった。この結果は修飾されていない CD と PEG の錯形成の傾向と一致していることから、粘度上昇が錯形成を示唆していると結論付けている。

固定された PEG の包接錯体形成

表面上に高分子鎖を固定したうえで包接錯体形成反応を研究した例が存在する。溶液中のシリカ微粒子上に固定された PEG と α -CD の包接錯体構造を中性子散乱で観察した報告では、錯体の形成によってシリカ上に固定された PEG が未包接時よりも伸長した構造となっていることがわかった^{48,49}。また、平らな金蒸着基板上に PEG をグラフトし、水晶振動子マイクロバランス法と表面プラズモン共鳴によって α -CD との錯体形成過程を追跡した結果が報告されている⁵⁰。その結果、長い PEG 程厚く、硬い錯体層を作ること、また、錯形成を起こす CD 溶液の濃度に閾値が存在することが明らかになっているが、その形成過程を明らかにするまでは至っていない。

1.5. 本研究の目的

以上のように、CD と PEG の包接錯体形成について非常に多くの研究がなされてきた。しかしながらこれまで広く利用されてきた、沈殿形成や系の白濁によって錯形成を追跡する方法では、錯体が一定以上の大きさの凝集体を形成しないと観測できないため、包接錯体そのものの形成を検出することはできない。また、NMR では比較的短距離の相互作用を明らかにすることは出来るが、ポリロタキサン分子全体の構造変化やその高次構造を見ることはできない。また、X 線、中性子、光散乱などの 1 分子を観察する手法、あるいは NMR、動的散乱など拡散係数を調べる場合は、包接錯体が均一に分散している場合には有効であるが、沈殿やゲル化が起こる領域では現象が複雑で解析できない。さらに、PEG を固定して錯体形成を研究した例もあるが、構造の詳細を明らかにするには至っていない。従っ

て、これまでの研究では、 α -CD による PEG の包接と α -CD 同士の凝集が順に起こるのか、両者同時に起こるのか明らかにすることはできなかった。

そこで本研究では、基板の上に PEG 分子を固定することにより、錯体同士の凝集・沈殿を防いだ状態で包接錯体形成反応を観察し、詳細な包接錯体形成のダイナミクスを理解することを目的とした（第 3 章、Figure 1.11）。PEG 分子を基板の上に固定して PEG ブラシを作成し、 α -CD 溶液を PEG ブラシに接触させることで、包接錯体形成反応を起こし、その過程を追跡した。本研究では、溶液中での包接錯体層の構造観察には中性子反射率測定を、錯体層中の分子の配向性の観察には斜入射広角 X 線散乱測定を、包接錯体形成過程の観察には表面プラズモン共鳴測定と時分割中性子反射率測定を用いた。調製する PEG ブラシの分子量や面密度、 α -CD 溶液の濃度の錯形成への依存性を調べた。

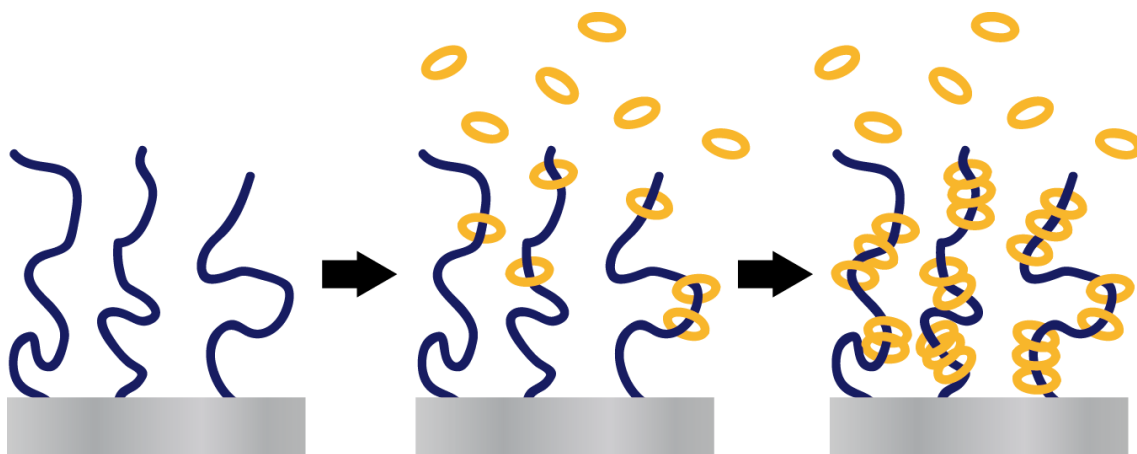


Figure 1.11: 高分子鎖を平面上に固定することにより、包接錯体形成時に錯体同士が無限に凝集することを防いだ状態で錯体構造を観察することができる。

また、4 章では平面系で得られた包接錯体形成についての知見が、バルクの錯形成においても有効か判断するために、実際にポリロタキサンを合成する実験も行った。3 章の結果から、包接錯体形成は核形成と成長の様式で進行し、包接初期段階で PEG 鎖の凝縮が起こっていることがわかった。そこで、バルクでの錯形成において、低分子量の PEG を核形成剤として用いることで包接反応の核形成成長様式を変化させ、ポリロタキサンの包接率を変化させることを試みた。