

区画アプローチにもとづく含ホウ素ナノ組織体の創製とその刺激応答性

Development of boron-contained nano-organizations via compartment approach and its stimulus response capability

代表研究者 首都大学東京 久保 由治 Tokyo Metropolitan University Yuji KUBO
協同研究者 首都大学東京 西藪 隆平 Tokyo Metropolitan University Ryuhei NISHIYABU
協同研究者 ポーリンググリーン州立大学, ハンバークイーンズユニバーシティ オフ ボーリング グリーン State University
Pavel ANZENBACHER, Jr.

Hierarchical self-organization has emerged to be one of intriguing research subjects in supramolecular chemistry. In this context, compartment approach offers microenvironments to accumulate functions in nanosystems. With this in mind, we envisioned how boronate ester-derived polymers would produce unprecedented compartment, being based on our idea that boronic acids can rapidly and reversibly form cyclic boronate esters with diols or catechols; the resulting esters serve as intercomponent bonds of supramolecular architectures having not only dynamic covalent functionalities but also unique and versatile platforms. Our research spans three categories: 1) pyridine-assisted polymeric dehydration of benzene-1,4-diboronic acid **1** and 1,2,4,5-tetrahydroxybenzene **2** led to hierarchical molecular self-assembly, producing well-defined submicrospheres. Stimuli-responsive change in morphology was induced by a pH switch as well as a selective sugar binding; 2) flower-like microparticles were formed by the reaction of **1** with pentaerythritol **3**, wherein Au nanoclusters were successfully deposited on the surface. Catalytic activity of obtained **Au@1-3** was estimated; 3) a new type of boronate hydrogel with covalently bound dansyldiethylenetriamine as an indicator has been developed, emerging to be a simple and expedient tool for onsite monitoring of Cu^{2+} in environmental applications such as water analysis.

研究目的

生命体の階層構造に対する理解が深まるにともない、分子の自律的集合に基づいた高次階層構造の構築と創発機能の開拓が魅力ある研究テーマのひとつとなっている。物質科学において、下位の階層レベルにおける局所的相互作用（たとえば分子）が「ある環境」との関係のなかでマクロ的な秩序構造を構築する場合、その上位階層レベルで集積的かつ協働的な機能発現が期待される。区画アプローチは、「ある環境」を与えるツールとなる考え方で機能物質の高度化に有効な戦略となるが、ナノからミクロンレベルにおける階層構造の構築に寄与する「区画構造体」をもたなくてはならない。われわれは、ホウ素の

化学的性質に着目した分子組織体の創製研究をおこなっている。なかでもフェニルボロン酸は、*cis*-ジオール類やカテコール類と脱水縮合反応をおこして共有結合を形成する（ボロン酸エステル）。特徴として、交換反応をおこすばかりでなく、ルイス酸性ホウ素（ sp^2 trigonal構造体）はルイス塩基性物質と供与結合を形成して、ボロン酸エステル共有結合が動的にコントロールされる。本研究では、このようなソフト性をもつ含ホウ素分子系を「区画構造体」に適用することを試み、創発機能の発現を狙った自律組織体の開発をおこなった。

経過と考察

1. ボロン酸エステルからなる刺激応答性サブマイクロ粒子の創製

ベンゼン-1,4-ジボロン酸 (**1**) と 1,2,4,5-ジヒドロキシベンゼン (**2**) を用いた逐次的なボロン酸エステル化を検討したところ、テトラヒドロフラン (THF) 溶液中、ピリジンの添加が当該反応を進行させ、得られた析出物を電界放出型走査電子顕微鏡 (FE-SEM) で観察した結果、

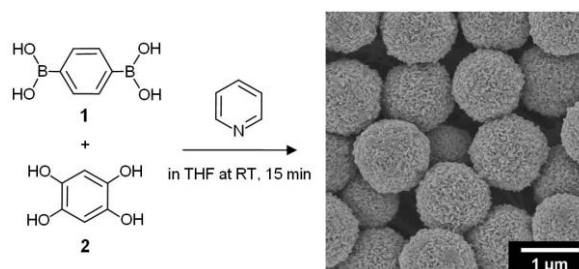


Figure 1. Formation of submicrospheres.

粒径が (870 ± 100) nm の球状粒子体 (**1-2**) が生成することを見出した (**Figure 1**)。その自律集合構造の粉末X線回折 (PXRD) 測定から、当該粒子がホウ素の空のp軌道とベンゼン環との π スタッキング相互作用に基づくラメラ構造を持つことが示唆され、約 10^9 のジオキサボロール単位からなる粒子体であることがわかった。しかし、興味深いことに、この粒子体にピリジンは存在せず、かつピリジン非存在下での反応では単分散性の粒子を形成しなかった。そこで、粒子体生成機構を考えるうえでピリジンの役割を明らかにすることは重要であると判断し、種々のピリジン類の存在下での粒子形成を調査した。その結果、ルイス塩基性が強くなるに従い、単分散性がなくなりランダムな会合をおこした。またブレンステッド塩基である Et_3N の添加でも規則性のある会合体を形成しなかった。集合構造形成が塩基に大きく依存したことから、**Figure 2**に示される反応機構を提案している。すなわち、THF中室温において、**1**と**2**の脱水縮合反応がピリジンによって開始される。ピリジンが配位したボロン酸エステルは sp^3 型tetrahedral構造を形成するが、重合反応の進行は、フェニル-ボロン-フェニルのスタッキング相互作用を駆動力とする積層化を導き、ピリジンの脱離と自己組織化をもたらす。粒子の成長は、使用している溶媒と粒子表面との界面自由エネルギーが最少になるところで決まるので、単分散性の粒子を形成する。

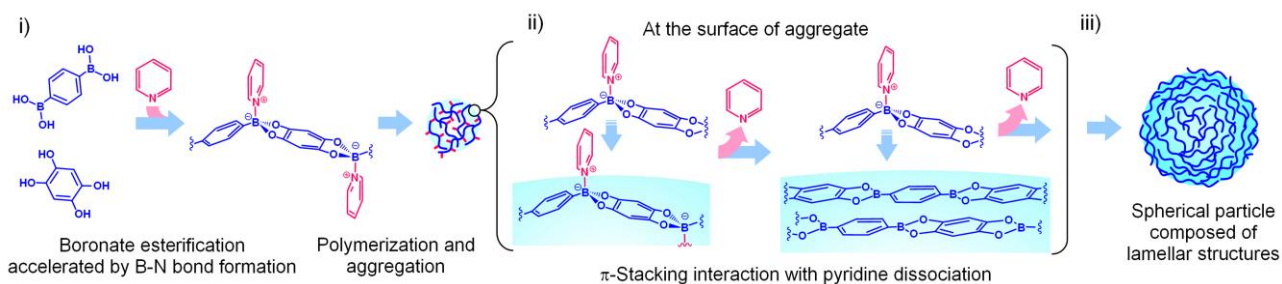


Figure 2. Schematic illustration of a plausible mechanism for the formation of the submicrospheres by reactive layer-by-layer assembly.

得られたサブマイクロ粒子の化学刺激応答性の調査として、ボロン酸エステル結合の pH 依存性に着目した。当該粒子の THF 懸濁溶液に濃塩酸を添加すると粒子は溶解した。それに硫酸ナトリウムによる中和とモレキュラーシーブ 4A による脱水を施した。この状態では、溶液にままであったが、そこにピリジンを添加すると再び粒子化した。ボロン酸エステルの動的共有結合性に起因した粒子体の分解・再形成が可逆的におこったことを示しており、ソフト粒子としての性質をもつものと思われる。その性質をさらに調査するために、糖質に対する応答性を調べた。これは、粒子形成に用いた **1** のボロン酸部位が糖質と結合できる点に着目したに基づく。そこで、粒子体分散溶液にフェニル- β -D-ガラクトピラノシド (**pGal**)、フェニル- β -D-グルコピラノシド (**pGlc**)、フェニル- β -D-キシロピラノシド (**pXyl**) を加え、その挙動を観察した。その結果、**pGal** 添加のときのみに球体から繊維状へと変化が生じ、選択的

な形態応答を示した (Figure 3)。 ^1H NMR による解析から、この変化は **1** と **pGal** との間でボロン酸エステル体の生成によるものである。また、**pGal** の添加時のみ、溶液は呈色し、この応答性を肉眼で検出することができた。このように、当該含ホウ素サブマイクロ粒子は、化学刺激応答性を有するソフト粒子であることがわかった。しかし、構成ポリマーが密に詰まった組織体 (比表面積: $24\text{ m}^2\text{g}^{-1}$) であったことから、区画成分としての機能発現を見出せなかった。つぎに、多価アルコールであるペンタエリスリトール (**3**) を用いる試みをおこなった。

2. 区画構造をもつ含ホウ素マイクロ粒子

室温にて **1** と **3** を THF に溶解させ静置したところ、ピリジンフリーで反応が進行した。生成した析出物を FE-SEM を用いて観察したところ、花卉状の形態をもつ単分散性微粒子 (**1-3**) が形成されていることがわかった (Figure 4a)。その平均粒径は $2.3\text{ }\mu\text{m}$ と観測され、先の粒子体 (**1-2**) と比較して、大きな自律組織体となった。当該粒子はボロン酸エステル型ポリマーの zigzag 型の積層構造から成り立っていることが、種々の機器分析から示唆されたが (Figure 4b)、区画構造が形成されている点に注目した。その機能化探求の一環として、粒子体を反応場として利用することを着想し、金ナノ粒子の担持を試みた。その手法として、固相混合法 (SG 法) と析出還元法 (DR 法) を採用した。SG 法では、微粒子 (**1-3**) に対して金が 2wt% となるように昇華性のジメチル金アセチルアセトナート錯体を加え、乳鉢を用いて混合後、水素フロー下、 $120\text{ }^\circ\text{C}$ で還元をおこなった。TEM 観察より粒径が $5.5 \pm 1.7\text{ nm}$ の金ナノ粒子が担持された (Figure 5a)。一方、DR 法では、アニオン性 AuCl_4^- を粒子表面に吸着させる必要があるため、微粒子体をポリエチレンジアミン (PEI) で前処理をおこなった。そのメタノール分散溶液に塩化金酸を共存させ、水素化ホウ素ナトリウムで還元したところ、粒径 $2.7 \pm 0.6\text{ nm}$ の金ナノ粒子を担持することができた (Figure 5b)。このようにして得られた複合体の触媒活性を評価した。その標的反応として、4-ニトロスチレンの水素化反応を選択した。本水素化反応によって得られる芳香族アミン類は、ファインケミカルの合成中間体として有用である。当該反応をおこなった結果を Table 1 にまとめる。DR 法で作成した複合体 ($\text{Au}@1-3$) を用いた場合、有用な芳香族アミン (**5**) を転化率 96%、収率 91% という高効率で得ることに成功した。ニトロスチレン類の高選択的水素化反応を実現した最初の

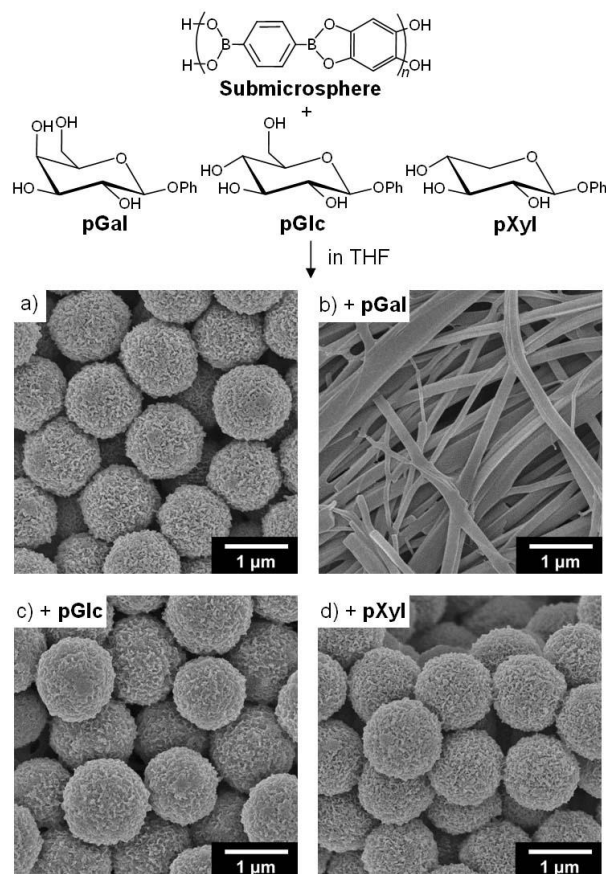


Figure 3. A selective saccharide-induced change in the submicrosphere morphology.

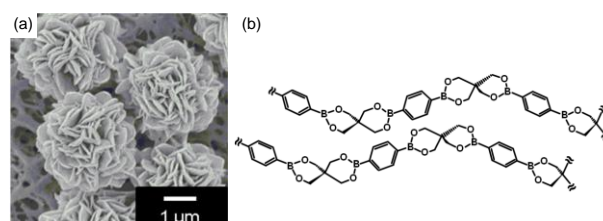


Figure 4. (a) FE-SEM image of the flower-like assemblies prepared from **1** and **3**. (b) A plausible stacking structure in the particle.

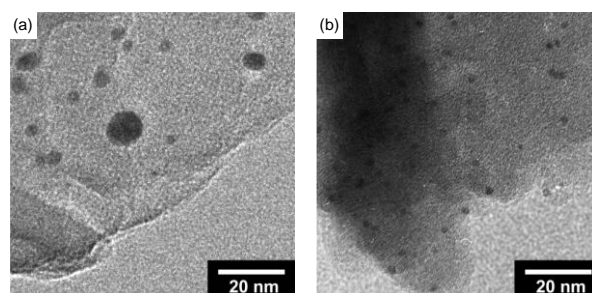
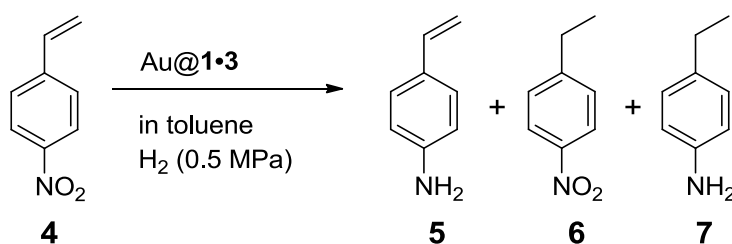


Figure 5. TEM images of $\text{Au}@1-3$ prepared by SG method (a) and DR method (b).

有機担体系金ナノクラスター触媒である。一方、SG法で得た複合体 (**Au@1-3**) は、転化率が低い結果となり、担持金のサイズが大きいことが低活性の原因のひとつと思われる。また、複合体 (**Au@1-2**) を用いた場合は、さらに活性が低く、選択性も低下した。担体表面の形状が当該反応性に影響を与えているものと思われ、花弁状の区画面の効果を示唆する結果である。今回得られた水素化反応の高選択性は、ポロネート担体上でのニトロ基と構成ホウ素との相互作用が重要な役割を果たしていることが、FT-IRATR (全反射) 法の測定から示唆された。

Table 1. Hydrogenation of 4-nitrostyrene (**4**) using H₂ in toluene at 100 °C for 22h.



Method	Catalysts	Mean diameter/nm	Conversion/ %	Yield/%		
				5	6	7
SG	Au@1-3	5.5 ± 1.7	33	24	0	0
DR	Au@1-3	2.7 ± 0.6	96	91	1	0
SG	Au@1-2	3.5 ± 2.9	21	2	3	0

Reaction conditions: **4** (0.5 mmol), catalyst (Au 1.2 mol%), toluene (3 mL).

3. ポロネート区画面型ゲルセンサー

ポリマーマトリックスを用いるゲルは、区画アプローチに基づく機能組織化に有効である。われわれは、ボロン酸エステル結合をゲル化誘導の駆動力に用いることを念頭に、ポリオール系高分子であるポリビニルアルコール (PVA) に架橋剤となるベンゼン-1,4-ジボロン酸 (**1**) を反応させ、安定なゲルマトリックスを調製した。この区画成分を用いて水溶液中の銅イオン (Cu²⁺) のセンシング機能をもつゲルフィルムの作成をおこなった。具体的には、**1** (6.0×10^{-2} M) と **8** (6.7×10^{-4} M, Figure 6a) の DMSO 溶液に、PVA (146,000 ~ 186,000, 4.0×10^{-1} M/unit) の DMSO 溶液を室温で加え、鋳型 (48 × 16 × 2 mm) にキャストした。それを水に浸漬させることで目的のヒドロゲルフィルムを得た (Figure 6b)。当該フィルムは 336 nm に吸収をもち、そのキセロゲルは、繊維状ネットワーク構造をもつ (Figure 6c)。フィルムは、Figure 6d に示される構造をもつものと思われ、ゲルに導入されたセンサー分子の物質量は $(3.8 \pm 0.3) \times 10^{-8}$ mol であった。

ポロネートゲルは、HEPES 水溶液中 (5 mM, pH = 7.0), 511 nm に発光極大を持つ緑色蛍光を示す ($\lambda_{\text{ex}} = 340$ nm)。まず、水溶液中に存在する Cu²⁺ の応答性を調査した。実験は、Cu²⁺ を含む HEPES 水溶液

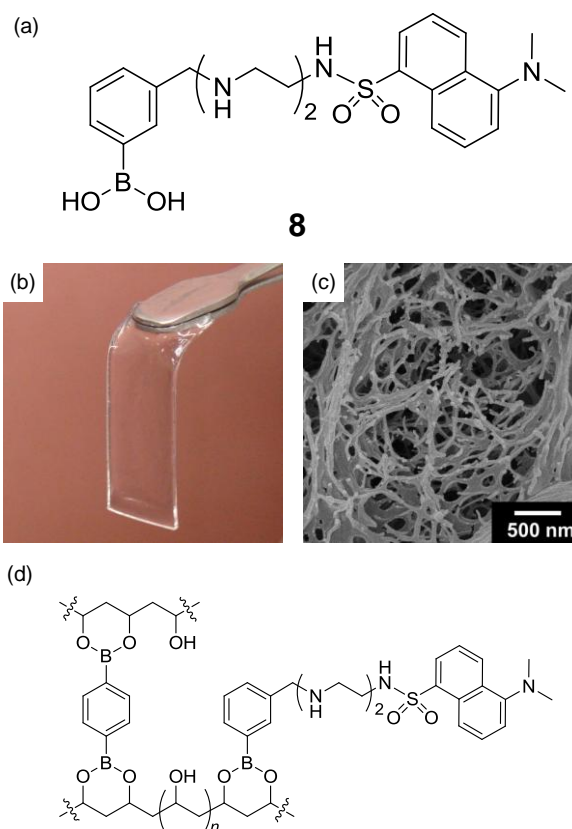


Figure 6. (a) Chemical structure of **8**, (b) Photograph of the boronate hydrogel film with dansyl moieties, (c) FE-SEM image of the xerogel, (d) Proposed structure of the hydrogel.

にフィルムを浸漬させ、30分間振とうした。Figure 7a にその結果を示す。Cu²⁺の添加量が増えるに従って、蛍光強度の減少が観測された。その関係を非線型最小二乗法で評価したところ、ゲル内のセンサーユニットと Cu²⁺との会合定数が $(3.74 \pm 1.02) \times 10^6 \text{ M}^{-1}$ となり、当該フィルムの検出限界は $8.83 \times 10^{-7} \text{ M}$ と算出された。当該ゲルの選択的応答性を評価する目的で、Cu²⁺のほか、Na⁺, K⁺, Mg²⁺, Ca²⁺, Fe³⁺, Co²⁺, Ni²⁺, Zn²⁺, Cd²⁺, Hg²⁺, Al³⁺, Pb²⁺を含む水溶液 ($1.25 \times 10^{-5} \text{ M}$) に、当該ゲルフィルムを浸漬させ、その蛍光スペクトルを測定した。興味深いことに、当該ゲルフィルムは Cu²⁺のみに応答することがわかった。さらに、ゲルのリサイクル使用について検討した。実験は、Cu²⁺を含む HEPES 水溶液ならびにエチレンジアミン四酢酸 (EDTA) を含む HEPES 水溶液に交互に浸漬させ、その蛍光スペクトルを測定した。リサイクル回数が増加するにつれて、発光強度が減少するが、EDTA の添加によりゲル内の Cu²⁺を回収することで、リサイクル使用が可能となった。以上の知見は、環境保全用オンサイトモニターゲルとしての有効性を示唆するものである。

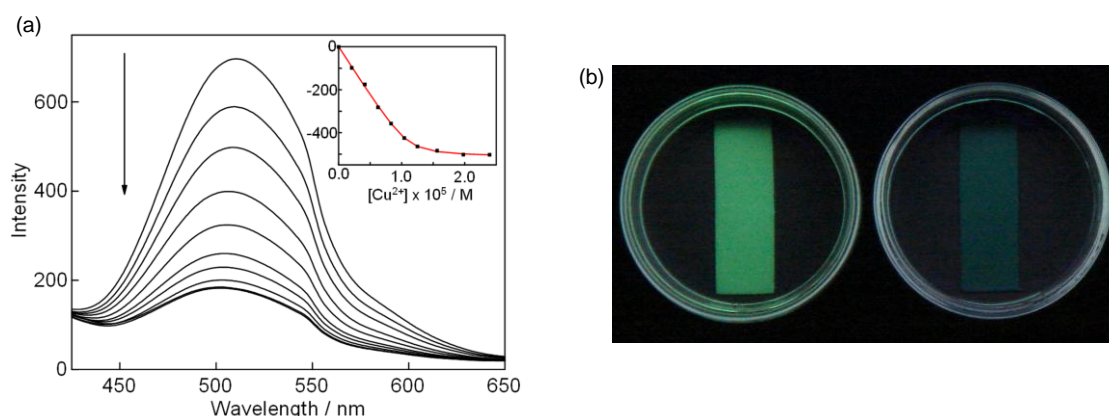


Figure 7. (a) Change in fluorescent spectra of gel film ($30 \times 10 \times 1 \text{ mm}$, $[\mathbf{8}] = 1.25 \times 10^{-5} \text{ M}$) after immersion in Cu²⁺ in HEPES aqueous solution (5 mM, pH = 7.0, 3.0 mL) for 30 min: $\lambda_{\text{ex}} = 340 \text{ nm}$. Inset: fluorescence intensities at 511 nm plotted as a function of incremental amounts of Cu²⁺. (b) Photograph of gel films under UV light (365 nm) after being immersed in HEPES aqueous solution (5 mM, pH = 7.0, 3.0 mL) for 30 min: (left) copper ion-free conditions; (right) in the presence of Cu²⁺ ($1.25 \times 10^{-5} \text{ M}$).

まとめ

単純な分子部品から階層横断的な自律組織構造を導く方法論の開拓は、ミクロンレベルの機能物質創製を導くものとして今後の発展が期待される分野である。本研究では、常温・常圧という温和な条件で進行する逐次的ボロン酸エステル化反応を駆使し、サブミクロン・ミクロンレベルの微粒子体を合成した。ホウ素の化学的性質を利用したソフト粒子の提案とともに、用いる分子部品の付け替えによって区画構造をもつミクロン粒子の調製に成功した。この粒子はクラスターサイズの金の担持を可能にし、新規な有機/無機複合型触媒として、ファインケミカル反応の高度化に資する性質を見出した。一方、ポリビニルアルコールにベンゼン-1,4-ジボロン酸を架橋剤として処理すると、安定なヒドロゲルを調製できた。このボロネートゲル区画を用いて、センサーゲルフィルムを作成した。分子部品として利用可能なボロン酸類や多価アルコール・カテコール類は豊富に存在するので、そのライブラリーから種々の組み合わせに基づく多彩な区画組織型含ホウ素組織体ができるものと考えられる。今後も検討を続けていく。

研究発表

口頭発表

1. 久保由治, 西藪隆平: リサイクル型機能スライムを用いた環境水浄化剤の開発, 都市科学連携機構 施策提案発表会, 2010年6月, 東京.
2. 久保由治: 含ホウ素分子システム: 機能発現から超分子創発へ, 早稲田大学理工学部/大学院理工学研究科講演会, 2010年8月, 東京.

3. 西藪隆平, 寺岡志緒梨, 久保由治: ボロネートエステル結合形成より構築されるサブマイクロ構造体, 第21回基礎有機化学討論会, 2010年9月, 名古屋
4. Yuji Kubo, Ryuhei Nishiyabu: Supramolecular architectures based on boron-containing dynamic covalent functionality, *Catalysis and Sensing for Health (CASH)*, Invited Lecture, 2011年2月, 英国.
5. 西藪隆平・小林寛康・伊藤克徳・久保由治: ボロン酸エステル結合を用いた自己組織ヒドロゲルの設計と機能展開, 第7回ホスト・ゲスト化学シンポジウム, 2011年5月, 東広島.
6. 久保由治: 水質浄化・モニター用分子組織スライム (含ホウ素高分子ゲル), JST 新技術発表会 (依頼), 2011年7月, 東京.
7. 西藪隆平, 松島由祐, 大江慧, 石田玉青, 春田正毅, 久保由治: ボロン酸エステルポリマーを担体とする金ナノ粒子の調製とその触媒活性, 第22回基礎有機化学討論会, 2011年9月, つくば.
8. 西藪隆平, 伊藤克徳, 小林寛康, 久保由治: ボロン酸エステル結合を利用した自己組織ヒドロゲルの調製と機能展開, 第60回高分子討論会, 2011年9月, 岡山.

論文発表

Ryuhei Nishiyabu, Shiori Teraoka, Yusuke Matsushima, and Yuji Kubo, Fabrication of Soft Submicrospheres by Sequential Boronate Esterification and Their Dynamic Behavior, *ChemPlusChem*, 2012, 77, 201–209.

Ryuhei Nishiyabu, Hiroyasu Kobayashi, and Yuji Kubo, Dansyl-containing boronate hydrogel films as fluorescent chemosensor of copper ions in water, *RSC Adv.* accepted for publication (DOI: 10.1039/C2RA20516E).