

Modification of Cyclodextrins: Construction of Distorted Cavities and Introduction of Sulfur or Nitrogen-Containing Functionalities onto the Secondary Hydroxyl Side

氏名 福留 誠

対称な硬い環状空洞を持つシクロデキストリン (CD と略) に抱接されたゲスト分子は、空洞の中心軸回りに回転することができる。これに対し、モノアルトロ-β-CD は、平板状ゲストの包接により誘起適合的に空洞構造を楕円形に変形させ、ゲストの回転を抑制する。また、CD は、塩基性条件下 (pH 10.5 ~)、フェニルエステルの分解反応を加速する。これは、CD 空洞がフェニル基を包接し、分子内水素結合により活性化された CD 二級水酸基にエステル部位が近づくためと考えられる。

これらの知見から、非対称な空洞構造を持つ CD 誘導体の適切な位置に活性な官能基を導入すれば、基質配向を制限しかつ触媒能を発揮する人工酵素の創製が可能であると考えられる。しかしながら、対称空洞を持つ CD が 3 種類の水酸基しか持たないのに対し、非対称空洞を持つ CD 誘導体、例えばモノアルトロ-β-CD は、21 個もの異なる水酸基を持つため、その特定水酸基のみを置換することは、難易度が高い。著者は、本研究において、モノアルトロ-β-CD が平板状ゲストの配向を制限する特性を利用することにより、モノアルトロ-β-CD の特定水酸基を選択的にスルホニル化できることを示した。この結果は、非対称空洞を持つ CD 誘導体の特定位置に触媒基を導入するための有用な知見である (Figure 1)。

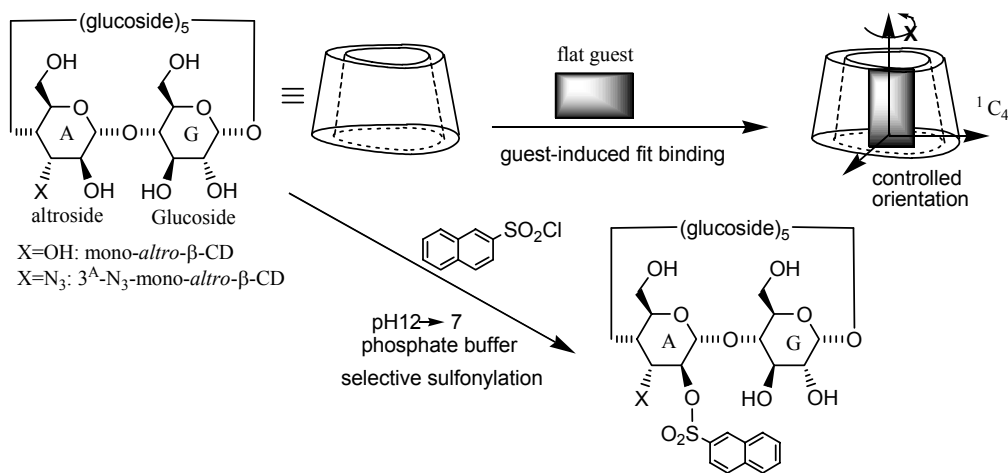


Figure 1 Selective sulfonylation of mono-altro-β-CD

CD に触媒基を導入する多くの試みにおいて、一級水酸基の置換は、水酸基のトシル化またはヨード化を経て求核反応により達成され、他方、二級水酸基の置換は、エポキシ化を経る求核反応によりなされている。従来用いられてきた上記置換法による一級側への官能基導入では、置換基の三次元的位置関係は変化しない。すなわち、

糖残基はグルコシドのままである。これに対し、二級側への官能基の導入では、エポキシへの求核反応によりグルコシド型とアルトロシド型の両方が生じうる。このように、変形空洞を持つ、すなわち一つまたは複数個の CD 糖残基の基本骨格をグルコシド以外に変え、かつ官能基を導入しようとするとき、二級水酸基側の化学修飾は、有用な手段の一つである。しかしながら、エポキシへの求核反応では、生成する糖残基において、常に水酸基が導入した置換基に隣接する。すなわち、エポキシへの求核反応では、一つの糖残基の 2 位及び 3 位の二級水酸基を同時に水酸基以外の官能基に置換することが不可能である。著者は、本研究において、エポキシをアジリジンやエピチオ基に変換することに成功した。さらにエピチオ化については、合成法の改良により、全ての糖残基の変換にも成功した。これらは、2 位及び 3 位の二級水酸基を同時に水酸基以外の官能基に置換するうえで有用な合成中間体である (Figure 2)。

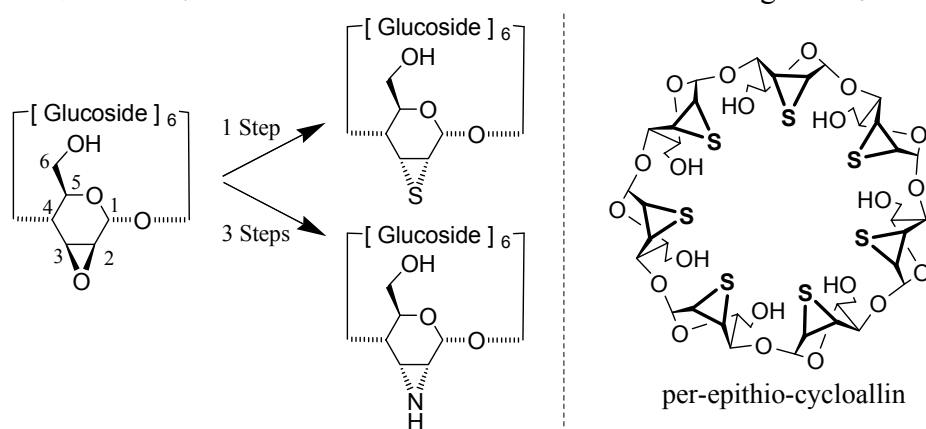


Figure 2

著者は、さらに、二級水酸基側にチオールを導入したチオ CD が、中性付近でフェニルエステルの分解反応を加速することを発見した。このチオ CD の活性は、分子内水素結合等により活性化されたチオール ($pK_a = \text{ca. } 8.0$) が、中性付近でも高い求核性を持つためであると考えられる (Figure 3)。

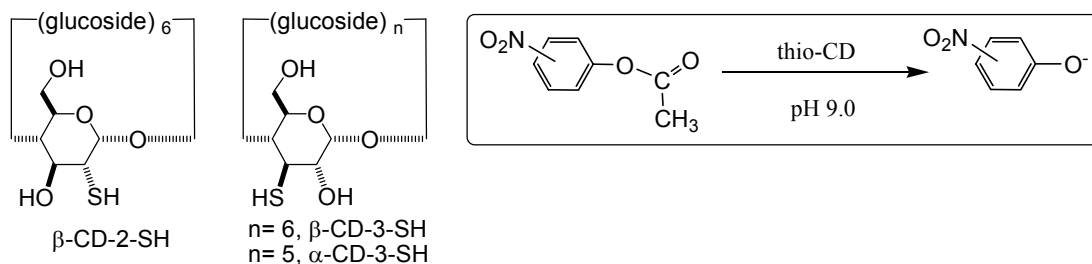


Figure 3

著者は、基質配向を制限できる非対称空洞を持ち、かつ活性な触媒基を有する CD 誘導体を創製するために、1)変形空洞を持つ CD 誘導体水酸基の位置選択的活性化、2)複数の官能基を導入するうえで有用な中間化合物の合成、及び 3)二級水酸基側に導入した官能基の活性測定という、3 つのアプローチを行ない、それぞれに有用な知見を得た。