

総 説

蛍光性キャップドシクロデキストリン Fluorophore-capped Cyclodextrins

古賀 和隆^{*a}, 袁 德其^b, 藤田 佳平衛^c

Kazutaka Koga^{*a}, De-Qi Yuan^b, Kahee Fujita^c

^a 第一薬科大学薬学部, ^b 神戸学院大学薬学部, ^c 長崎大学大学院医歯薬学総合研究科
*^a Faculty of Pharmaceutical Sciences, Daiichi University of Pharmacy, ^b Faculty of
Pharmaceutical Sciences, Kobe Gakuin University, ^c Graduate School of Biomedical
Sciences, Nagasaki University*

一級ヒドロキシ基を特定二箇所では修飾したシクロデキストリン(CD)を、*p*-クレゾールとベンゾイミダゾール 2 個で構成されるキャップにて渡環修飾し直すという新規の方法で蛍光性キャップド α 、 β 及び γ -CD を合成した。これらの蛍光性キャップド CD は、キャップ中央部の *p*-クレゾールをメチル基側から CD の空洞へ部分的に挿入し、3つの芳香環の間に2つの異なる二面角をとった新たな不斉環境を形成し、CD の種類や渡環位置によって *p*-クレゾールの挿入する深さや2つの二面角が異なる。蛍光性キャップド α -CD は、それまでの CD 誘導体ではできなかった ¹H-NMR スペクトルの CD 部分の完全帰属に初めて成功した化合物である。蛍光性キャップド β -CD は渡環位置によって包接錯体形成能が異なり、蛍光性キャップド α -CD と γ -CD はゲスト分子の化学反応で発生する化学エネルギーを取得し、光エネルギーへ変換するという興味深い性質を示した。この総説では、我々が論文¹⁻³⁾で発表した蛍光性キャップド CD の合成と性質等に関する内容を簡潔にまとめて報告する。

*E-mail: k-koga@daiichi-cps.ac.jp

緒言

シクロデキストリン(CD)は、D-グルコピラノースが $\alpha(1\rightarrow4)$ 結合で連結した環状オリゴ糖であり、一般的に構成グルコピラノースが6、7及び8個のものが知られ、それぞれ α 、 β 及び γ -CDと呼んでいる。CDは疎水性空洞をもつ底が抜けたバケツ様の構造をしており、狭い口側に一級ヒドロキシ基(6位)、広い口側に二級ヒドロキシ基(2,3位)を配置している(Fig. 1)。

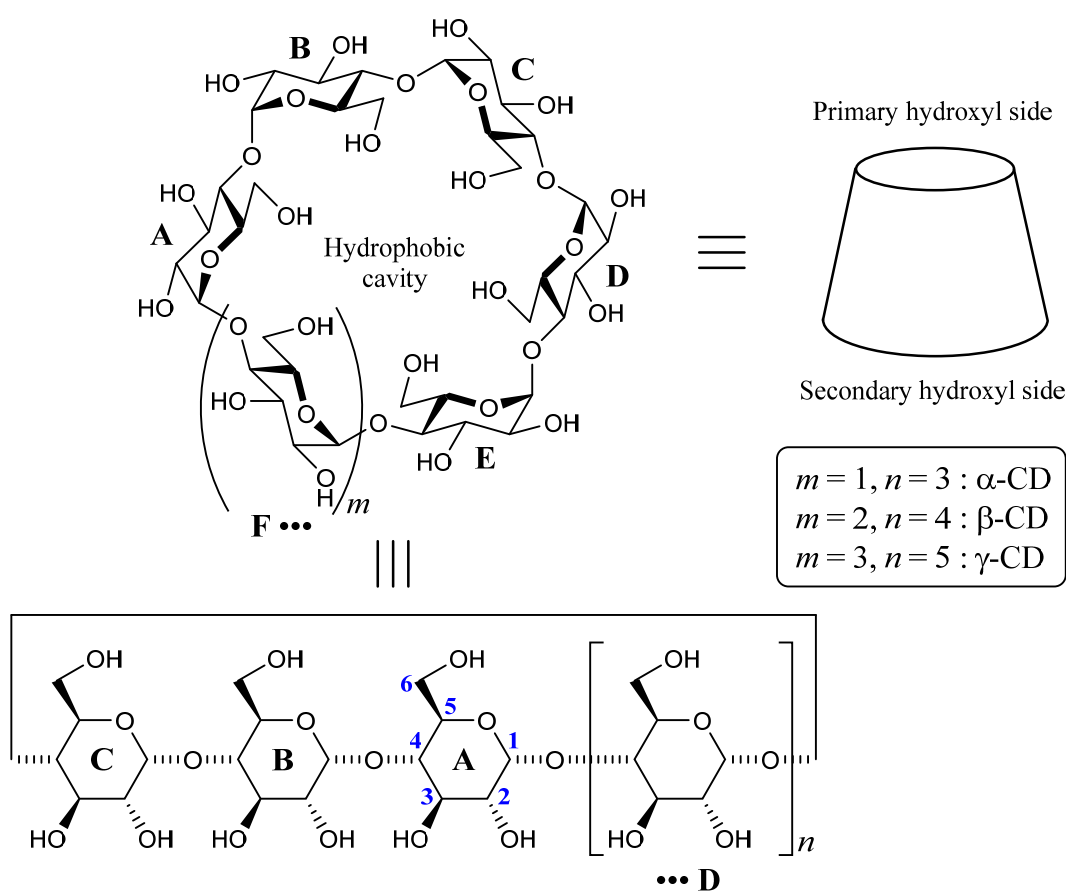
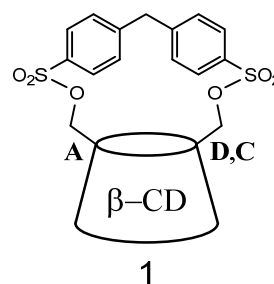


Fig. 1. Structure of CDs and numbering for D-glucopyranose units.

CD自身は水溶性であるとともに疎水性空洞をもつため、主に水溶液中でゲスト分子として適当な疎水性分子を包接する能力を有しており、空洞のサイズにフィットするゲスト分子であるほど包接錯体を形成する能力が高くなる特徴がある。このような分子認識素子として知られているCDを基材として、機能性ホストを構築する研究が多くの分野で盛んに行われている。田伏らは、 β -CDの一級ヒドロキシ基を

渡環ジスルホニル化して合成したジフェニルメタンキャップド β -CD **1** が精密な分子認識力を示すことを報告し⁴⁾、藤田らはそれを基にした高度な酵素類似のアシル基転移反応を実現した⁵⁾。この一連の報告から、キャップド CD が機能性ホストとなる可能性が示唆され、多くの注目を集めた⁶⁻¹⁶⁾。しかし、それまでに報告されたキャ



ップド CD は、芳香族ジスルホニルクロリドまたはジカルボニルクロリドをキャップ試薬として、CD の一級ヒドロキシ基を渡環架橋することで合成されたものであり、合成法も合成できるキャップド CD の種類も限られてしまう。より多彩多様なキャップド CD をホスト分子として構築するため、新たな合成法の確立が求められる。また、CD 誘導体のゲスト認識等に関する解析や検討では、CD に導入した機能性基だけでなく、CD 部分がゲスト分子に及ぼす構造因子等の影響を解明することが重要である。その解明に用いる最も重要なツールの 1 つとして NMR 分析法があるが、それまでに報告された CD 誘導体では、CD 部分のほとんどのピークは重なり合うために帰属できず、特徴的にシフトして観測される修飾糖に由来するピーク等を部分的に帰属できるだけであった¹⁷⁻¹⁹⁾。CD 誘導体とゲスト分子のホスト-ゲスト化学において、構造因子等の影響を NMR 分析法によって詳細に解明するには、CD 誘導体の糖ユニットのピークを完全に帰属することが必要となる。そこで、我々は、それまでにない新規な合成法によって、明解な NMR スペクトルを与える機能性キャップド CD の合成を目指した。

【新規渡環架橋法の確立】

我々は、CD の特定二箇所を官能化し、次に適切な反応剤によりキャップ構造を構築する合成法を考案した。Fig. 2 に示すように、 α -CD の A 及び C のグルコピラノースの一級ヒドロキシ基をスルホニル化した化合物 **2** に二行程の反応を行うことで、蛍光性キャップド α -CD **4** (AC 体) を 34% の収率で合成した¹⁾。この方法では、原料として用いる CD のジスルホナートによって、合成する蛍光性キャップド CD の渡環位置と CD の種類を意図的に選択し、キャップ構造を構築することができる。そこで、**4** と同様の方法を用いて渡環位置が異なる蛍光性キャップド β -CD の AC 体

(6) 及び AD 体 (8)²⁾、 γ -CD の AD 体 (10)³⁾ をすべて高収率で合成した (Fig. 3)。

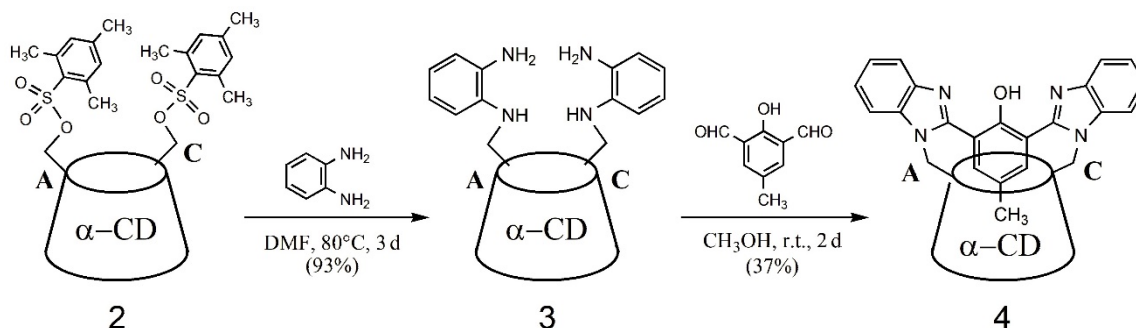


Fig. 2. Synthesis and structure of fluorophore-capped α -CD 4.

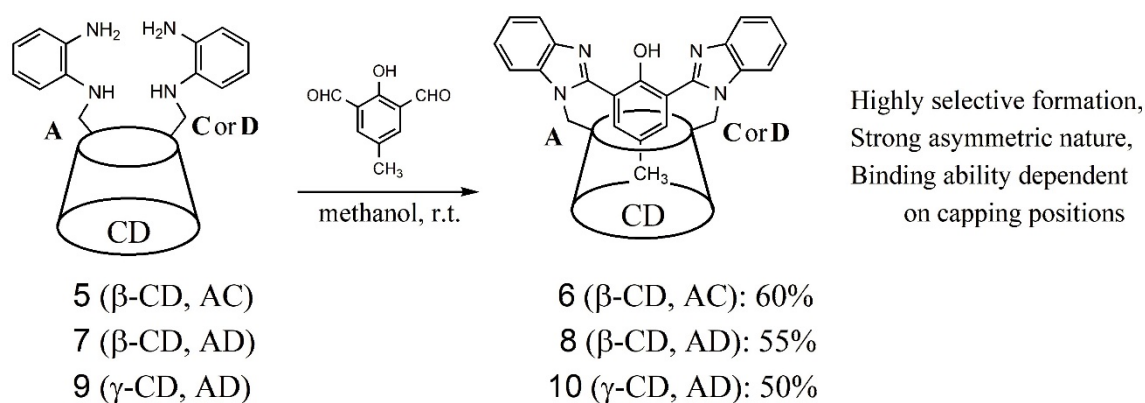


Fig. 3. Syntheses of fluorophore-capped β - and γ -CDs.

¹H-NMR スペクトルにおいて 6、8 及び 10 の CD 部分と芳香族部分の完全帰属を行うとともに、渡環位置によってアダマンタン-1-カルボン酸 11 に対して包接錯体を形成する能力が異なることを明らかとした²⁾。

【蛍光性キャップド CD の構造】

同じ部分構造で α -CD、 β -CD、 γ -CD 全種類のあらゆる位置を渡環架橋するのは類の見ないことであり、それによって合成された一連のキャップド CD は構造-性質を検討するためのホスト分子と極めて興味深い。そこで、NMR 構造解析法によりこれらの蛍光性キャップド CD の構造を解析した。蛍光性キャップド α -CD 4 は、DMSO-*d*₆ 溶液の ¹H-NMR スペクトルにおいて CD 部分の完全帰属に初めて成功した CD 誘導体となり、渡環修飾基である芳香族のプロトンピークについても完全に帰

属した¹⁾。この結果により、キャップは中央部の *p*-クレゾールをメチル基側から α -CD の空洞へ部分的に挿入し、2 つのベンゾイミダゾールをそれぞれ B 環と F 環に向かって配置した不斉構造を形成していることが示唆された。空間充填 (CPK) モデル解析より、4 のキャップ部は、*p*-クレゾールが 6C のベンゾイミダゾールとほぼ同一平面上にあるが、6A のベンゾイミダゾールと大きな二面角を形成した剛直な構造であることがわかった (Fig. 4)。このような 3 つの芳香族環の独特な立体的配置が、CD 部を強く非対称な電場または誘導場に置き、構成糖を磁氣的に大別させることで、¹H-NMR スペクトルにおいて CD 部分のプロトンピークの完全帰属が可能になったと考えられる。

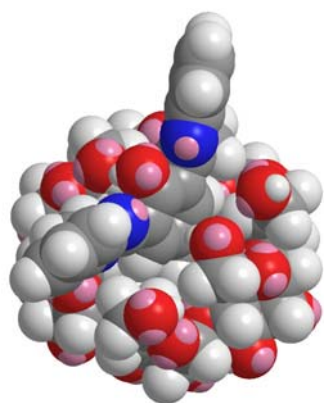


Fig. 4. CPK model of fluorophore-capped α -CD 4

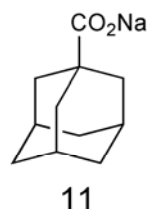


Table I. Binding ability of 6 and 8 with 11.

Host	K_a for 1:1 binding
6 (β -CD, AC)	$5 \times 10^4 \text{ M}^{-1}$
8 (β -CD, AD)	not detectable

β -CD、 γ -CD 類縁体 6, 8, 10 は 4 と同様な構造的特徴をもち、それぞれ CD 部分と芳香族部分のプロトンピークが完全帰属できる。その一方、渡環位置が異なることで、6 と 8 ではキャップを構成する 3 個の芳香環の間の二面角が変化し、中央の *p*-クレゾールが挿入する深さ等が異なる。この構造の違いに起因して、AC 体 6 が 11 を強く結合するのに対して、AD 体 8 と 11 の間に明白な錯体形成が検出されないという、選択的な分子認識力の構築ができた (Table I)。これは、同じキャップでも、その渡環位置を変えることで、包接錯体形成能に劇的な影響を与えられることを示した興味深い結果である。このように、我々が合成法を開発した蛍光性キャップド CD は、容易に合成することができるだけでなく、独特なスペクトル挙動、強化された非対称性の特徴、そして包接錯体形成能を有するため、ホスト-ゲスト相互作用

ならびにキラル認識の研究にとって、魅力的な候補の1つになると期待される。

【化学エネルギーの変換】

CD はさまざまなゲスト分子と包接錯体を形成することで、光物理学的及び光化学的な影響を与えることが知られており²⁰⁻²¹⁾、蛍光団を付加した CD 誘導体等が報告されている。また、蛍光性 CD 誘導体と色素ゲスト分子間のエネルギー移動(FRET や蛍光消光など)について広く研究されている^{7, 22-25)}。しかし、蛍光性 CD 誘導体を用いて化学反応で生じるエネルギーを捕捉する例はなかった。Bis(2,4,6-trichlorophenyl) oxalate (TCPO) のようなシュウ酸エステルは H_2O_2 と反応すると高エネルギーの過酸化中間体を生成し、これが二酸化炭素に分解する際、エネルギーを放出し、近くにある蛍光団を励起し、発光させることが知られている (Fig. 5)²⁶⁾。

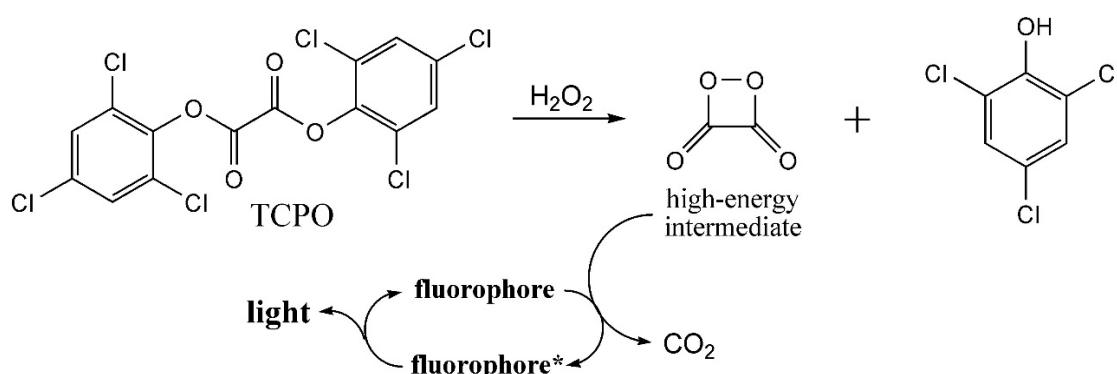


Fig. 5. The reaction and chemiluminescence of TCPO.

しかし、この化学発光では、化学反応とエネルギー移動はいずれも分子間で行うこととなり、化学反応で生じたエネルギーは、絶えず熱エネルギーなどとして消費されるので、色素を励起し発光させる効率が極めて低い。そこで、我々が超分子発光という新しい概念を提唱し、基質結合能を有する蛍光団を用い、化学反応とエネルギー移動の両方を一つの超分子内で行うことで、化学発光の効率化を図った (Fig. 6)。蛍光性キャップド α -CD **4** (AC 体) 及び蛍光性キャップド γ -CD **10** (AD 体) は、いずれも水溶液中において 490 nm 付近に強い蛍光 (320 nm で励起) を示す³⁾。化合物 **4** 及び **10** を用いて、TCPO の化学発光反応を行った結果、**4** 及び **10** は、いずれも高い

発光効率を示した³⁾。同様の条件下では、**4** はフルオレセインより約 100 倍も強く発光した。化合物 **4** の蛍光量子収率はフルオレセインの 14% しかないことを考慮すれば、**4** はフルオレセインより約 700 倍も効率よく化学エネルギーを捕捉していると思われる。**4** 及び **10** は、超分子を形成することで TCPO の化学反応で生じる励起エネルギーを非常に効率的に捕捉できることを初めて実証したものとなった。しかし、**4** 及び **10** は化学変換を大幅に加速する触媒機能が欠けているため、空洞を有する蛍光団として最高のものというわけではなく、基質結合機能及び触媒機能の両方を兼ね持つ蛍光団を開発すればより優れた化学エネルギー変化機能が期待できるであろう。

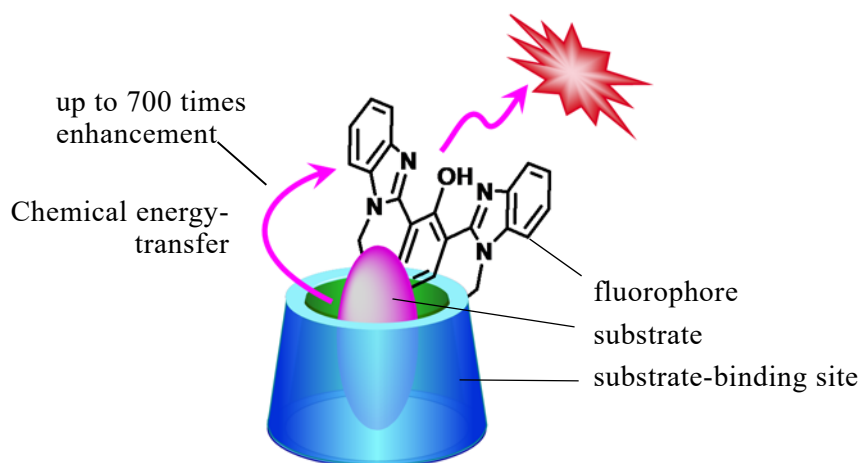


Fig. 6. Supramolecular chemiluminescence of fluorophore-capped CDs **4 and **10**.**

結語

我々は、CD の一級ヒドロキシ基をジスルホニル化したものに渡環修飾し直すという新たな発想で、蛍光性キャップド CD を合成することに成功した。CD のジスルホナートをキャップで修飾し直すという方法は、合成するキャップド CD の渡環位置や CD の種類を任意に設計することができ、糖などの化合物をキャップとして CD に位置選択的に導入できるという利点がある²⁷⁾。合成した蛍光性キャップド CD は、¹H-NMR スペクトルにおいて CD 部分の完全帰属に初めて成功したもの、渡環位置によって異なる分子認識力を示すもの、包接した化合物が化学反応で発生するエネルギーを取得するなどの興味深い性質を示した。

REFERENCES

- 1) Yuan D.-Q., Koga K., Yamaguchi M., Fujita K., *Chem. Commun.*, 1943-1944 (1996).
- 2) Yuan D.-Q., Koga K., Fujita K., Yamaguchi M., *Tetrahedron Lett.*, **38**, 7593-7596 (1997).
- 3) Yuan D.-Q., Kishikawa N., Yang C., Koga K., Kuroda N., Fujita K., *Chem. Commun.*, 416-417 (2003).
- 4) Tabushi I., Shimokawa K., Shimizu N., Shirakata H., Fujita K., *J. Am. Chem. Soc.*, **98**, 7855-7856 (1976).
- 5) Fujita K., Shinoda A., Imoto T., *J. Am. Chem. Soc.*, **102**, 1161-1163 (1980).
- 6) Tabushi I., Shimokawa K., Fujita K., *Tetrahedron Lett.*, **18**, 1527-1530 (1977).
- 7) Tabushi I., Fujita K., Yuan L.-C., *Tetrahedron Lett.*, **18**, 2503-2506 (1977).
- 8) Ueno A., Yoshimura H., Saka R., Osa T., *J. Am. Chem. Soc.*, **101**, 2779-2780 (1979).
- 9) Tabushi I., Kuroda Y., Yokota K., Yuan L.-C., *J. Am. Chem. Soc.*, **103**, 711-712 (1981).
- 10) Tabushi I., Yuan L.-C., *J. Am. Chem. Soc.*, **103**, 3574-3575 (1981).
- 11) Ueno A., Takahashi K., Osa T., *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 94-96 (1981).
- 12) Tabushi I., Yamamura K., Nabeshima T., *J. Am. Chem. Soc.*, **106**, 5267-5270 (1984).
- 13) Tabushi I., Nabeshima T., Fujita K., Matsunaga A., Imoto T., *J. Org. Chem.*, **50**, 2638-2643 (1985).
- 14) Ueno A., Moriwaki F., Osa T., Hamada F., Murai K., *J. Am. Chem. Soc.*, **110**, 4323-4328 (1988).
- 15) Breslow R., Canary J. W., Verney M., Waddel S. T., Yang D., *J. Am. Chem. Soc.*, **112**, 5212-5219 (1990).
- 16) Koga K., Yuan D.-Q., Fujita K., *Tetrahedron Lett.*, **41**, 6855-6857 (2000).
- 17) Ikeda H., Du Y., Nakamura A., Toda F., *Chem. Lett.*, 1495-1498 (1991).
- 18) Nakamura A., Okutsu S., Oda Y., Ueno A., Toda F., *Tetrahedron Lett.*, **35**, 7241-7244 (1994).
- 19) Cucinotta V., D'Alessandro F., Impellizzeri G., Vecchio G., *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 1743-1745 (1992).
- 20) Bortolus P., Marconi G., Monti S., Mayer B., Köhler G., Grabner G., *Chem. Eur. J.*, **6**, 1578-1591 (2000).

- 21) Ramamurthy V., Eaton D. F., *Acc. Chem. Res.*, **21**, 300-306 (1988).
- 22) Lehn J.-M., *Supramolecular chemistry*, VCH, Weinheim (1995).
- 23) Tamura M., Gao D., Ueno A., *Chem. Eur. J.*, **7**, 1390-1397 (2001).
- 24) Berberan-Santos M. N., Choppinet P., Fedorov A., Jullien L., Valeur B., *J. Am. Chem. Soc.*, **122**, 11876-11886 (2000).
- 25) Takakusa H., Kikuchi K., Urano Y., Higuchi T., Nagano T., *Anal. Chem.*, **73**, 939-942 (2001).
- 26) Hadd A. G., Lehmpuhl D. W., Kuck L. R., Birks J. W., Mell G. P., *J. Chem. Educ.*, **76**, 1237-1240 (1999).
- 27) Koga K., Ishida K., Yamada T., Yuan D.-Q., Fujita K., *Tetrahedron Lett.*, **40**, 923-926 (1999).

総説「蛍光性キャップドシクロデキストリン」
古賀 和隆ら, 第一薬科大学研究年報 **40** (2024) 15-24