

氏 名 (本籍)	はま 濱	だ 田	ふみ 文	お 男
学 位 の 種 類	薬	学	博	士
学 位 記 番 号	薬	第	259	号
学位授与年月日	昭和61年 7月 9日			
学位授与の要件	学位規則第5条第2項該当			

学位論文題目	Studies on Induced-fit Type Complexation of Modified Cyclodextrins (修飾シクロデキストリンによるInduced-fit型包接化合物形成に関する研究)
--------	---

	(主 査)				
論文審査委員	教授 長	哲 郎	教授	南 原 利 夫	
			教授	野 副 重 男	

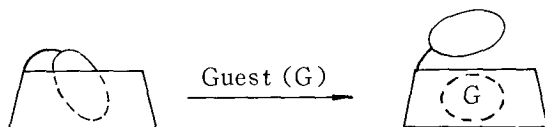
## 論文内容要旨

シクロデキストリンはグルコース単位が1,4-グリコシド結合により環状に連なりドーナツ形を呈した化合物であり、ホストとして自らの不斉空孔内に種々のゲスト分子（基質）を取り込み包接化合物を形成する。包接に際しては基質特異性を示し酵素モデルとして注目されている。

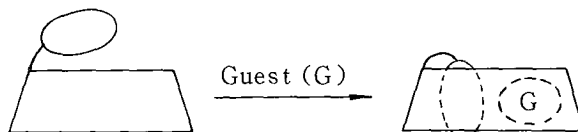
本研究では一置換、二置換修飾シクロデキストリンを合成し、それら修飾シクロデキストリンに特有のInduced-fit型包接化合物の形成および有機溶媒中における酸・塩基静電結合を介した包接現象について検討した。特に、誘起円偏光二色性スペクトルおよび蛍光スペクトルの分光学的手法を用い、その包接挙動およびメカニズムを明らかにした。

著者は本研究により示された修飾シクロデキストリンの包接様式をタイプⅠ、ⅡおよびⅢに分類した（図1）。修飾残基として用いた発色団フェロセンおよびナフタレン残基は、包接化合物形成の分光学的解析に有効なプローブとして機能した。

Type I



Type II



Type III

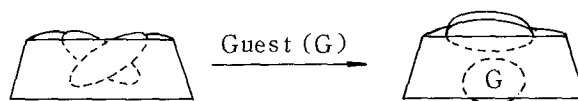
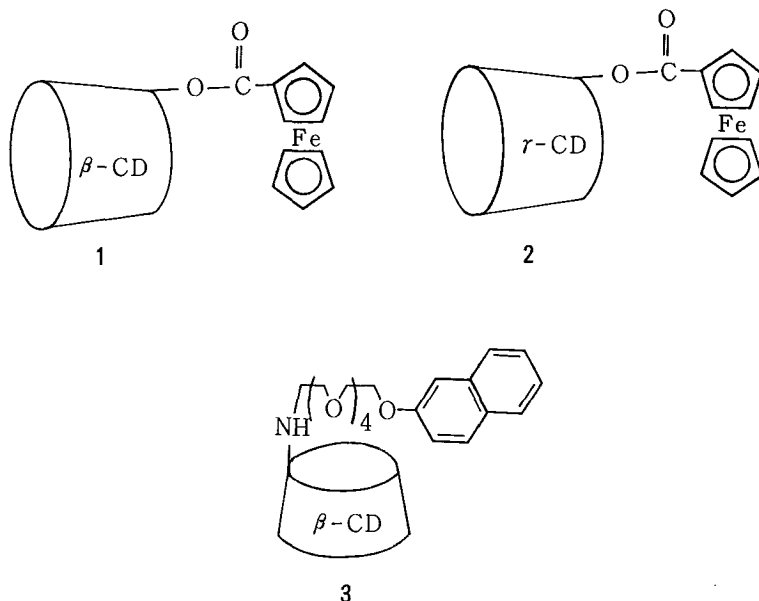


図 1

タイプⅠの系では、シクロデキストリン空孔に予め包接された修飾残基はゲスト分子取り込みの際、自からは空孔外部に放出され、ゲスト分子と入れ換わる。この時、修飾残基はゲストの包接を妨げることなく、むしろフレキシブルな疎水性キャップとして機能している。タイプⅠの包

接はフェロセン修飾 $\beta$ -シクロデキストリン (1), フェロセン修飾 $\gamma$ -シクロデキストリン (2) および2-ナフチルポリエーテル修飾 $\beta$ -シクロデキストリン (3) において観察された。

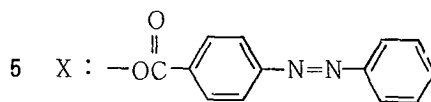
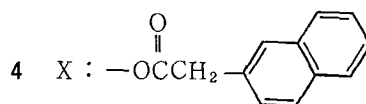
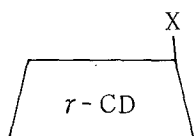


ゲスト分子とホストの結合定数はゲスト分子包接に伴う誘起円偏光二色性スペクトルの分子楕円率 $[\theta]$ の変化により決定された。水溶液中での1の数種のゲスト分子に対する結合定数はベンジルアルコール $<$ シクロヘキサノン $<$ シクロヘキサノール $<$ ネロール $<$ 1-ボルネオール $<$ の順に増大した。2の場合もほぼ同様の傾向を示したが、そのホスト能力は小さく1に比較し、3.2~9.1%にすぎなかった。

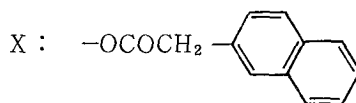
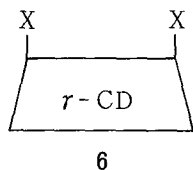
シクロデキストリンは通常水溶液中でのみゲスト分子を包接するが、タイプIのフェロセン修飾シクロデキストリンの包接は、有機溶媒中でも観察された。フェロセン修飾 $\beta$ -シクロデキストリンの場合、ホスト能力はジメチルスルホキシド $\leq$ リン酸トリメチル $<$ メタノール $<$ エチレングリコールの順に増大し、ホストの $[\theta]$ も上記の溶媒の順に増大した。このことは修飾残基が空孔内に入る傾向が強い溶媒ほどゲスト分子包接能が高いことを示すものである。有機溶媒中での包接形成の駆動力は未だ明確でない。2のエチレングリコール中での包接挙動は水溶液のそれと比較して興味ある挙動を示した。すなわち、1-ボルネオールをゲスト分子とした場合、エチレングリコール中でのホスト能力は1に比較して3倍大きいことが示された。水溶液中では逆に6.9%にしかすぎない。また、2の誘起円偏光二色性スペクトルのパターンはエチレングリコール中では水溶液中と著しく異なることが観察された。これらの結果から2ではフェロセン残基の空孔中で占める位置と配向が溶媒に依存し変化していると推定された。また、タイプIの包接を包接形成のアロステリック制御に応用した。3ではアルカリ金属イオン存在下、ナフチル残基と

アミノ基の励起状態相互作用に基づくエキサイプレックス発光が観察された。このことはナフタレン残基が金属イオンによりシクロデキストリン空孔内で微妙な位置の移動・配向の変化をおこなっている可能性を示すものである。さらにアルカリ金属によりゲスト分子捕捉能が上昇することが明らかとなり、修飾ナフチル残基が金属イオン共存下で有効な疎水性キャップとして機能していることが示唆された。

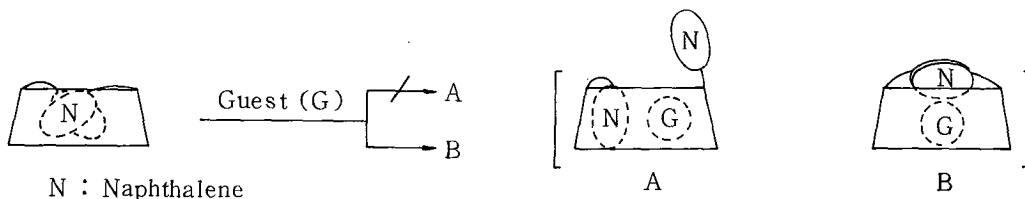
タイプIIの包接は一個のナフチル残基もしくはアゾベンゼン残基により修飾された $\gamma$ -シクロデキストリン(4, 5)において観察された。この包接メカニズムは修飾残基が通常の有機化合物では広過ぎる $\gamma$ -シクロデキストリン空孔を狭くするスペーサー分子として働き基質取り込みを増大するものであった。



タイプIIIの包接は二個のナフチル残基により修飾された $\gamma$ -シクロデキストリン(6)において示された。



6の誘起円偏光二色性スペクトルはゲスト包接に伴い著しい変化を示した。しかし、蛍光スペクトルはほとんど変化せず、二個のナフチル残基の励起状態での相互作用を反映するエキサイマー発光が包接化合物形成前後いずれにおいても顕著であった。このことによりゲスト分子包接後、二個のナフチル残基は空孔外に放出されるが互いに接近した位置にありフレキシブルな疎水性

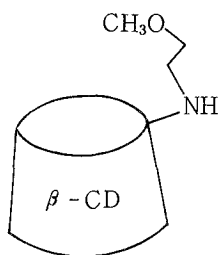


キャップとして相互作用していることが示唆され、タイプⅢの包接はAではなくBの形成をとると結論された。

6のゲスト分子に対する結合定数はシクロヘキサノール<1-メントール<アダマンタンカルボン酸<1-ボルネオール<シクロドデカノールの順に増加し、ゲスト分子のサイズが大きいものほど、大きい結合定数を示し、検討したゲストのうちシクロドデカノールが最良のゲストであった。また、1-ボルネオールをゲストとする時、6は20~25%ジメチルスルホキシド溶媒中で最も高いホスト能力を示した。水分含量の高い溶媒では二個のナフチル残基は空孔内に強く捕捉されゲスト包接を阻害していると推定される。一方、ジメチルスルホキシド含量がさらに高い場合エキサイマー発光が減少し通常蛍光が増大した。この事実は、二個のナフタレン残基が疎水性キャップとしての機能を消失し、空間的に離れることを示唆している。

本研究でのInduced-fit型包接形成のタイプⅠ、ⅡおよびⅢの確立により、従来の剛直な未修飾シクロデキストリンを前提としたシクロデキストリンの包接化学が修飾残基のフレキシブルな動きを伴う柔らかいシクロデキストリンの化学に転換できることが明らかとなった。このメカニズムを利用することで新しいシクロデキストリン触媒系の構築も可能と考えられる。

有機溶媒中における酸・塩基静電的結合を介した包接形成はホスト分子として6-デオキシエチルアミノ-β-シクロデキストリン(7)、ゲスト分子としてフェロセンカルボン酸を用いジメチルスルホキシド中で実現した。この系では有機溶媒中で減少したシクロデキストリンの疎水結合に基づくホスト能力が酸・塩基の静電的結合で補われ、フェロセンカルボン酸が強く包接されるというものである。



7

この現象は、天然酵素の活性部位近傍の疎水の雰囲気の中で酸・塩基結合が重要な役割を果たしているとする知見に関連して興味深い。かくして、1, 2の有機溶媒中でのタイプⅠ型包接化合物形成の事実とあわせて、従来のシクロデキストリンの化学が水溶液中に限定されていたその限界を本研究で突破することができた。

## 審査結果の要旨

シクロデキストリン (CD) はグリコースが1,4-グルコシド結合した環状化合物で、グルコースの構成単位が6,7,8個のものをそれぞれ $\alpha$ -、 $\beta$ -、 $\gamma$ -CDという。CDは不斉空孔を有し、主として疎水性相互作用により空孔のサイズに適した基質を取り込むが、空孔は剛直であり、未修飾CDでは構造変化を伴う包接挙動を期待することはできない。

本論文提出者は空孔の大きな $\beta$ -および $\gamma$ -CDの水酸基を一置換または二置換修飾し修飾CDに特有なinduced-fit型包接について、また有機溶媒中における酸・塩基静電結合を介した包接について研究した。測定には、特に誘起円偏光二色性スペクトルおよび蛍光スペクトルの分光学的手法を用いた。実現されたCDの包接様式は以下の3種である。

**タイプI** CD空孔に予じめ包接した修飾残基は基質取り込みに際し、自からは空孔外部へ放出され、基質と入れ変る。このとき、修飾残基は基質の包接を妨げることなく、むしろフレキシブルな疎水性キャップとして機能する。この系はフェロセン修飾 $\beta$ -および $\gamma$ -CD、2-ナフチルポリエーテル修飾 $\beta$ -CDで実現された。前者の基質の包接は有機溶媒中でも観察され、包接定数の決定、修飾残基の基質包接前後における配向状態の考察がなされた。後者においてはアルカリ金属イオンの添加による包接能の増大が考察された。

**タイプII** CDの修飾残基がスペーサーとなり基質取り込みを増大するもので、ナフチル残基またはアゾベンゼン残基修飾 $\gamma$ -CDにおいて実現された。

**タイプIII**  $\gamma$ -CDの空孔に予じめ包接された二個の修飾残基は基質の取り込みにより空孔外に放出されるが、互いに接近した位置にありフレキシブルな疎水性キャップとして作用する。これは二分子のナフチルを修飾した $\gamma$ -CDで実現された。有機溶媒、含水有機溶媒中での包接定数が求められ、溶媒と包接能の関係が考察された。

さらに、有機溶媒中における酸・塩基静電的結合を介した包接形成が、ジメチルスルホキシド中、6-デオキシエチルアミノ $\beta$ -CDとフェロセンカルボン酸の系で実現された。この系では有機溶媒中で減少したCDの疎水結合に基づく基質取り込み能力が静電的結合で補なわれた。

このように、本研究は化学修飾によりCDにinduced-fit型の包接機能および静電的相互作用の機能を賦与する成果を与え、CD化学を著しく発展させるとともに、この成果は酵素モデルの化学、薬物の包接化学などに利用されることが期待できる。よって学位論文に相応しい研究であると認める。