

シクロデキストリン包接錯体の分光学研究

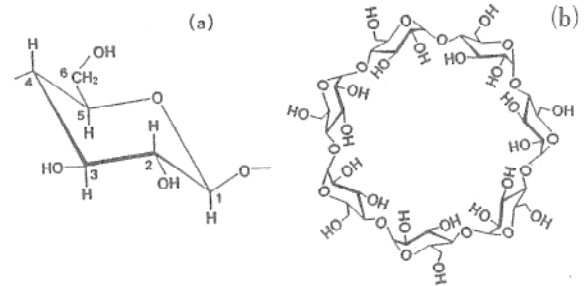


研究ノート

鈴木 美代子*

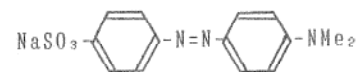
1. はじめに

1987年度のノーベル化学賞は分子認識をおこなう化合物の合成と反応の開発に寄与のあった C.J. Pedersen 博士, D.J. Cram 教授, J.-M. Lehn 教授の 3 氏に贈られた。3 氏の業績はクラウンエーテルと呼ばれている環状エーテルが環の大きさによって陽イオンの大きさを選びわけながら取り込むことをみいだしたこと, 分子の形までをみわけながら化学反応をすることのできる誘導体を合成したこと, 更に陰イオンの取り込み選択性の高い類縁物を合成したことである。このような包接化合物の生成にみられるホスト-ゲスト現象はカギとカギ穴にたとえられる酵素を典型とする生体反応とも関連するため化学とライフサイエンスの接点としても重要な役割を演じ, 生体のもつ機能を手本として化学的に分子レベルでシミュレーションしようとする研究が展開されるに至っている。上記クラウンエーテルは純人工的有機ホストであるが天然の有機ホストとしてはシクロデキストリン (CD) がある。CD は D (+)-グルコピラノースよりなる環状オリゴ糖でバケツの底を抜いたような構造をしている。構成単位が 6, 7, 8 の α -, β -, γ -CDs が一般的で内径は 6, 8, 10 Å, 深さは約 8 Å である。無毒のホスト分子として有機分子, 無機イオンや希ガスまでとりこむ広い包接能に加えて最近澱粉よりの工業的製法が確立したこともあって, 薬剤, 食物, 殺虫剤, 化学工業, 分析, 医療方面への用途は拡大するばかりである。溶媒への溶解性の改良, 酵素類似の触媒作用の発見を目的とした CD の修飾も盛んである。又 CD を架橋すると真珠状のビードをうる。この

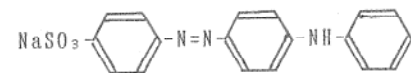


(c) Azo Dyes Used

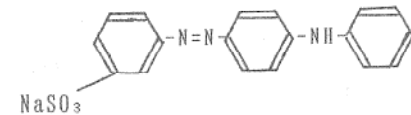
Methyl orange



tropaeolin (II)



metanil yellow



azo benzene

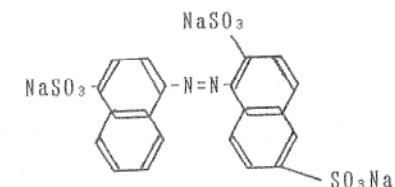
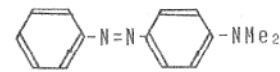
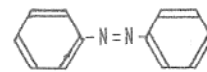


図1 β -シクロデキストリンと用いたアゾ色素
 a) D-グルコース単位
 b) β -CD
 c) アゾ色素

ポリマーは CD 本来の包接能と高分子特有の物性を備えているためクロマトグラフ担体としてラセミ体の分割, 異性体の分離, 更にすべり易

*鈴木美代子 (Miyoko SUZUKI), 大阪大学薬学部製薬化学科, 助手, 薬学博士, 核磁気共鳴

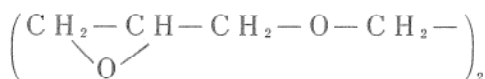
い形状のため化粧品の基剤、錠剤の崩壊促進剤にまで利用されている。

本稿では水に難溶な物質の可溶化剤として合成した水溶性CDsを含めた9種類のCDsに長さの異なるアゾ色素を包接させて生成した錯体の立体的な適合性を誘起円偏光二色性スペクトル^{1a, 2a, 3)}より、分子各部の運動状態等については核磁気共鳴(NMR)スペクトル^{1b, 2b, 2c)}より観察する。

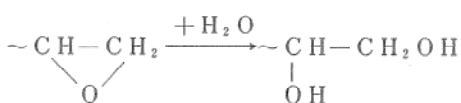
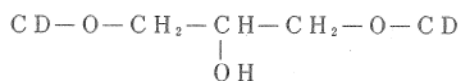
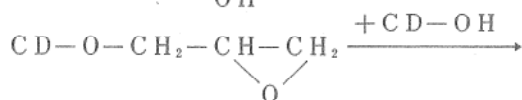
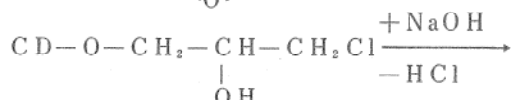
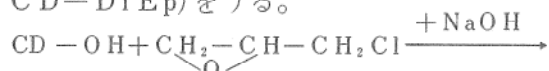
2. シクロデキストリン誘導体の合成

用途は広いが水に難溶であるβ-CDの可溶化を中心に誘導体の合成を試みる。

a. 架橋剤エピクロロヒドリン, エチレンジグリコールビスエポキシプロピルエーテル



等をNaOHの存在下反応させると反応条件によって異なる重合度のポリマー(CD-Ep, CD-DiEp)をうる^{1a)}。



α-, β-, γ-CDsの反応体について重合度の低い水溶性部分をゲルクロマト分取し分子質量2,000程度のeluteを分取する。

¹³C NMRの測定結果よりこの部分の置換度は1グルコース当り1~2ケの置換基がC-6, C-2, C-3の順で置換している。この系は人体に無害である。

b. メチル化体⁴⁾

2,6及び2,3,6位のヒドロキシ基を完全にメチル化した2,6-ジメチルβ-CD(DMB), 2,3,6-トリメチルβ-CD(TMB)の合成は文献4)によった。これらの水溶液は界面活性であ

るため溶血作用をひき起す。

3. 誘起円偏光二色性スペクトル

CD及びアゾ色素は単体では円二色性スペク

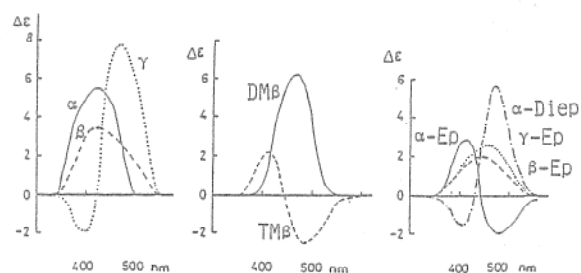


図2a トロペオリン錯体の円偏光二色性スペクトル

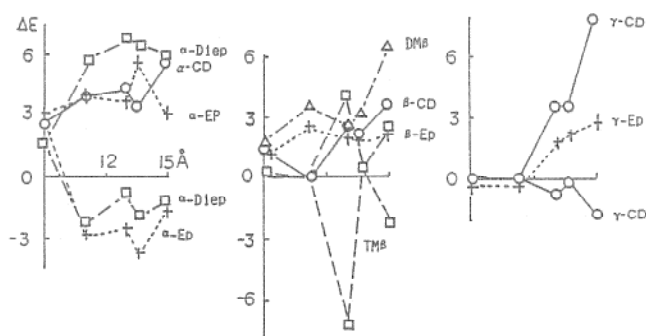


図2b ゲスト分子の長さとの分子円偏光二色性係数

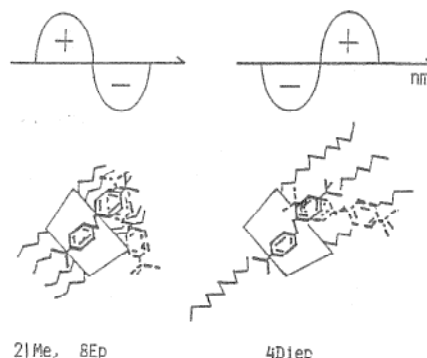


図2c エクシトンキラリティ法による円偏光二色性スペクトルの符号の説明

トルを生じないが包接化により光学不活性化化合物にも円偏光二色性が新たに誘起される。9種のCDs(α-,β-及びγ-CDs, DMB, TMB, α-,β-及びγ-Ep, α-DiEp)とトロペオリン(II)錯体^{*1}の円偏光二色性スペクトルは図2aに示すように単一ピークと分裂ピークを生じる。単一ピークの分子円偏光二色性係数(Δε)はDMB>α-CD>β-CD>γ-Ep>β-Epの順でありDMB錯体はβ-CD錯体に比し約2倍のΔεを有する。空洞の長さがメ[*¹可視吸収スペクトルのジョブプロットはγ-錯体を徐いで1:1組成比。]

チル化により 8 \AA から 11 \AA にまでのびたためとみられる。TMB 錯体ではピークが分裂している。これは 3 位のメチル基が空洞内につき出て包接パターンを変えたためである。更に α -CD の水酸基に短い置換基 (Ep) がついた時は低波長側の符号がプラス, 長い置換基 (DiEp) がついた時はマイナス符号の分裂が現れる。アゾ基の両側に単環系芳香環をもつ 5 種のゲスト色素の長さ各 CD 錯体の $\Delta \epsilon$ との関係を図 2 b に示す。この色素系では α -CD シリーズが最も良く適合している。又 CD への置換基の導入はスペクトル分裂を起しやすい。特に大きな分裂を生じる TMB-メタニルイエロー錯体のジョブプロットは 1 : 2 錯体の混在を高感度に拾っている。ピークの分裂はエキシトンスプリティング現象と呼ばれ図 2 c に示すように置換基のついた CD に 1 : 1 で包接された色素に対しフリーの色素が符号により鋭角又は鈍角にからまり合っていることを指す。アゾベンゼンはいずれの CD ともエキシトンスプリティング現象を生じないがこれは包接されたアゾベンゼンの空洞外部にフリーのものがからまるには短かすぎるためであろう。ホストの空洞内径が Π に対してルーズである DMB, β -Ep についても同様である。縮合環を含むアゾ色素が関与すると

γ -CD シリーズが分裂を始めるが $\Delta \epsilon$ 値は縮合環への置換基の導入を微妙に反映しホスト-ゲスト相互間のベストフィット条件を如実に提示する。

4. NMR スペクトル

NMR スペクトルは原子単位の情報を与えるためケミカルシフト, カップリングコンスタントより分子の詳細な構造を, 磁気緩和より運動状態を知ることができる。

CD が芳香環をもつゲスト分子を包接すると CD の空洞内部につきでている H-3, H-5 のピークが芳香環の環電流効果をうけて高磁場側にシフトする。現在検討中のアゾ色素錯体の場合バケツの底側にあたる H-5 のピークのシフトが H-3 のそれより大きく Johnson-Bovey の図から判断するとこの位置ではホスト, ゲストはファンデャワールス半径内で相互作用しておりアゾ色素は CD 内を貫通している。アゾ色素の包接シフトは ^1H , ^{13}C NMR いずれの場合も疎水性置換基のついた側が大きく, 包接方向を示唆する。

磁性をもつ核に電磁波を与える時, 共鳴により吸収されたエネルギーの多くは核の周囲に分

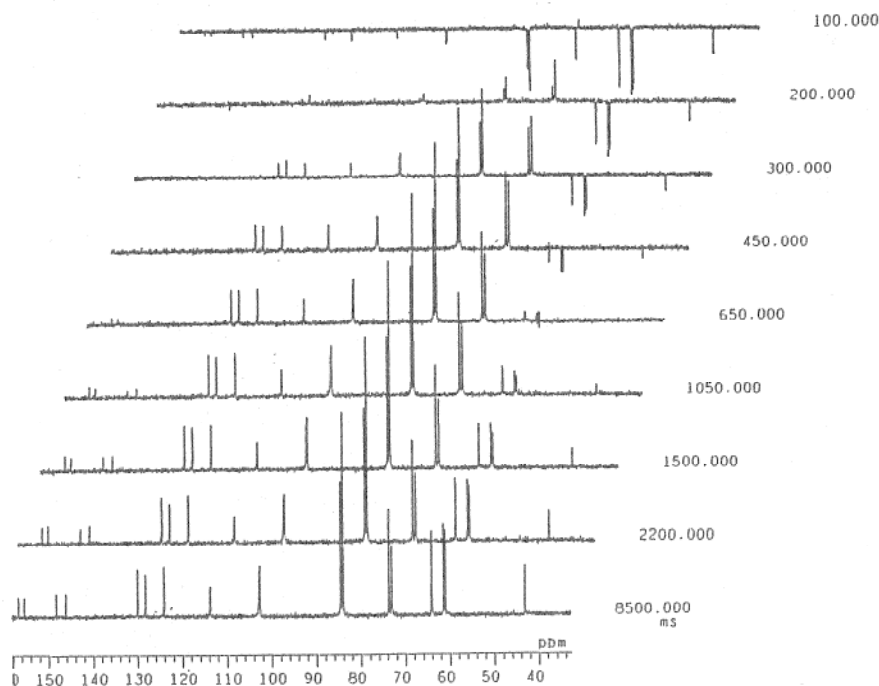


図 3 a 反転回復法による TMB-メチルオレンジ錯体の ^{13}C -T₁ 測定 (125MHz, D₂O 溶媒)

散されるがこの過程を縦緩和といい、縦緩和に要する時間を縦緩和時間 (T_1) という。直接 ^1H がついている ^{13}C の T_1 は $^1\text{H}-^{13}\text{C}$ 間の距離の6乗に比例、測定している分子の回転相関時間 (τ) に反比例する。図3aに反転回復法による T_1 の測定例を示す。測定された10種類のCD錯体の全回転相関時間 (τ_{eff})^{*2} は $10^{-10} \sim 10^{-11}$ 秒のオーダーでありホスト分子側は等方性運動を行っているがアゾ色素側には異方性が認められる。ホスト分子に対するゲスト分子の τ_{eff} の比は0.5~1.1の値を示し、ゲスト分子はホスト分子中最高2倍の速度で回転していることがわかる。図3aの中、反転回復時間の長い信号は分子内で自由回転を行っているものであり[*²分子全体が1ラジアン回転するに要する時間をいう。数値が大きい程回転は遅い。]

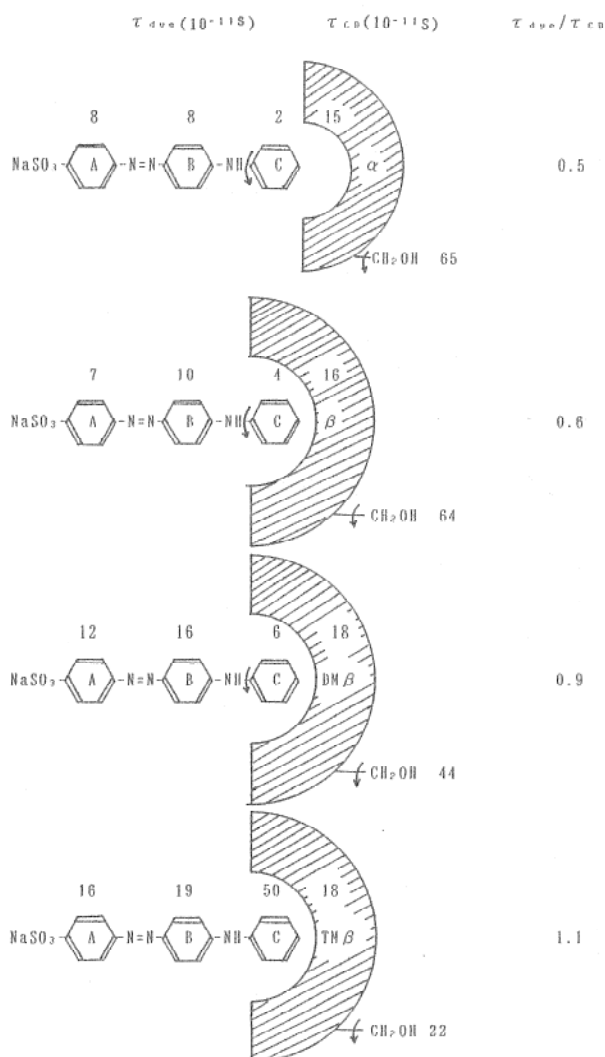


図3b CD_s-トロペオリン錯体の回転相関時間とCDに対するトロペオリンの全回転相関時間の比

CDのC-6H₂OH, メチル基, アゾ色素のフェニル, N, N-ジメチル基の分子内回転相関時間 (τ_G) を求めることもできる。アゾ色素の構成芳香環は異なる T_1 値を示すためCD内での包接位置を示唆する。図3bに包接されたIIの各環の T_1 値より計算した $\tau_{\text{eff}}, \tau_G$ を示す^{*3} II- α -CD錯体中, IIのA, B環は同じ τ 値を示すがC環の τ_G 値は早いので α -CDはA, B環側にかたよっている。 β -CD錯体中ではIIはB環を中心にC環側にもルーズフィットしている。DMB, TMB錯体中のIIの回転速度は β -CD錯体中でのそれと比べて遅くなっている。DMB錯体中, IIのC環は内部回転を残しているが測定温度を下げるとC環のみならずII, DMB総てが同じ τ 値となり錯体は単一分子の挙動を示す。TMB錯体は部分包接の傾向を示している。

ホスト-ゲストの結合の強さは通常包接形成定数, 熱力学諸量で論議されるがホスト, ゲストの τ_{eff} の比より錯体の動的結合の強さを求めることができる。図3bに示すようにIIの構成芳香環中, 分子内自由回転の寄与が最少であるB環の τ_{eff} に対するCDのその比はCD_sのハイドロキシ基がメチル化されると極立って増大する。CD_sの空洞が長くなると共にメチル化に伴う粘度の増大が影響している。CD_sの空洞の内径は短いゲスト分子にはストレートな影響を与えるが, 変形可能なアゾ色素の場合には必ずしも第一因子となっていない。

5. おわりに

昨今, 固体NMRスペクトルの測定技術の進歩により溶液, ゲル, 固体のNMRによる連続研究が可能となった。特に各相における分子の運動状態の情報が得られるのは大きい。CDと架橋剤との生成物は重合度の増大と共に溶液より二次元, 三次元のネットワークを作ることによりゲル, ビード状固体へと変化する。アゾ色素のあるものは配向性をもって自己会合するため錯体形成時より τ_{eff} が遅くなる。他のあるも[*³フリーのIIは水に不溶。ケミカルシフトよりみてC環側から包接されている。]

のはCD, ポリビニルアルコールとコロイド,
ゲルを生成する。これら諸相の固体NMRによ
る研究が今後の課題である。

参 考 文 献

- 1) M. SUZUKI, E. FENYVESI, M. SZILASI,
J. SZEJTLI, M. KAJTAR, B. ZSADON,
and Y. SASAKI, *J. Incl. Phenom.*,
a) 2 (1984) 715-724.
b) 5 (1987) 459-468.
- 2) M. SUZUKI, J. SZEJTLI, and L. SZENTE,
Carbohydr. Res.,
a) in preparation,
b) 192 (1989) 61-68.
c) (1989) in press.
- 3) M. SUZUKI and Y. SASAKI, *Chem. Pharm.
Bull.*, 32 (1984) 832-838.
- 4) A. LIPTAK, P. FUGEDI, Z. SZURMAI, J.
IMRE, P. NANASI, and J. SZEJTLI, "Proc.
1st Sympos. Cyclodextrins," Budapest, 1981,
p. 275.

