

β -シクロデキストリンの一級水酸基の完全ハロゲン化

化学技術部 化学材料チーム 青木信義
東京工芸大学 工学部 服部憲治郎

包接化合物として知られるシクロデキストリンの位置選択的化学修飾の手段として重要な一級水酸基のハロゲン化について検討した。塩化メタンсульホニル、塩化チオニル、臭化チオニルをハロゲン化試薬として、4時間程度の反応を行うことにより、一級水酸基のみをハロゲン化したシクロデキストリン誘導体を得た。二級水酸基のハロゲン化合物は検出されず、他の糖類よりも一級水酸基に対する高い位置選択性が観察された。この高い選択性はシクロデキストリンの環構造に由来するものと推定した。

キーワード：シクロデキストリン、ハロゲン化、求核置換反応、位置選択性

1 はじめに

シクロデキストリン (CD) は、グルコースが α -1,4-結合により環状に連なったオリゴ糖であり、環を構成するグルコースの数が6から8個のものがそれぞれ α -、 β -、 γ -シクロデキストリンとしてよく知られている(図1)。CDの最大の特徴は、分子の中央に空洞を有し、この空洞の中に別の物質の分子を包み込んで、「包接錯体」と呼ばれる複合体を形成することである。CDに包接された物質は、揮発性の低下、耐分解性の向上、溶解性の向上といった様々な性質の変化を起こすことが知られており、現在、食品工業を中心にCDの包接現象の様々な応用が行われている¹⁾。

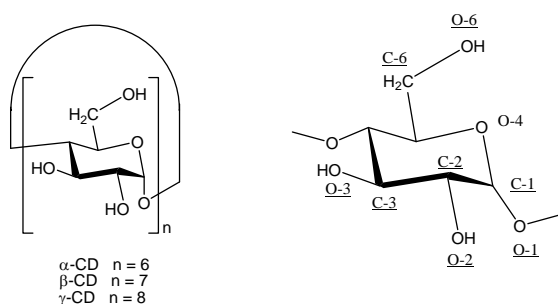


図1 CDの化学構造(左)とCDを構成する無水グルコース単位中の主な構成元素の略号(右)

CDの包接現象の起き易さは、相手分子の大きさや疎水性などによって異なり、一種の選択性を示す。この特徴から、CDは人工酵素やターゲティングドラッグデリバリーシステムなどにおける分子認識現象への応用が検討されてきた。こうした研究においては、CDの包接現象における新たな選択性を有するCD誘導体や、包接以外の機能を有するCD誘導体を合成することが研究されている。CD誘導体合成ルートとしてよく用いられているのは、CDのグ

ルコース単位の水酸基をトルエンスルホン酸エステル化(トシル化)などの求核置換反応に活性な官能基に変換した後、さらに種々の求核置換反応により新たな官能基を導入するというものである。トシル化は、CD 1分子当たり1つの一級水酸基(図1右、O-6を含む水酸基)を修飾するためには非常に有効であり、最も一般的に行われている²⁾。また類似の芳香族スルホン酸エステル化がCD 1分子当たり2個の一級水酸基を位置選択的に修飾する方法としても研究され、やはり成功を収めている³⁾。

一方、単糖類や多糖類の一級水酸基の位置選択的化学修飾においては、ハロゲンが芳香族スルホン酸エステル化反応と同様に求核置換反応における優れた脱離基であることから、塩素化、臭素化などのハロゲン化が重要な反応として研究されているが、CDについては検討例が少ない。CDの一級水酸基をハロゲン化できれば、CDの一級水酸基側に数多くの機能性官能基を導入するために利用できる。本稿では、 β -CDの一級水酸基の完全塩素化及び完全臭素化について報告し、特に他の単糖類や多糖類の相当する反応に対してCDの特徴について言及する。

2 実験

2.1 合成

ハロゲン化試薬として、塩化メタンсульホニル、塩化チオニル、臭化チオニルを用い、ハロゲン化反応を行った。例として塩化メタンсульホニルの場合の手順を以下に述べる。 β -CD 2gを溶解したN,N'-ジメチルホルムアミド(DMF)溶液20 mLを三ツロフラスコに入れ、窒素気流下、氷水浴で10℃以下に冷却しながら、塩化メタンсульホニル5 mLを滴下した。さらに三ツロフラスコをオイルバスに移し、窒素気流下70℃で4時間反応させた。ロータリーエバポレータで減圧下にDMFを留去した後、得られたシロップ状の生成物をメタノールに溶解し、ナトリウム

メトキシドで中和した。30分間攪拌した後、得られた白色の沈殿を濾別し、水で洗浄して生成物を得た。

2. 3 分析

生成物のC, H, Nの元素分析は、CHN-2400 Elemental Analyser (パーキンエルマー) を用いて測定した。ハロゲンとイオウの含有量は、酸素燃焼フラスコ法により定量した。¹H-及び¹³C-NMRはJEOL JNM-A400 Spectrometer (日本電子) を用いて測定した。FAB-MS測定は、マトリックスにグリセロールを用い、JEOL JMS-HX110 (日本電子) により測定した。

3 結果と考察

3. 1 β-シクロデキストリンの一級水酸基の完全ハロゲン化反応

他の糖類のハロゲン化反応に関する研究が非常に多いのに比べ、CDのハロゲン化反応はあまり盛んではなかったようであるが、既に1974年にはTakeoらによる完全臭素化反応が報告されている⁴⁾。この反応では、β-CDの6位の水酸基が完全に臭素化された目的の生成物であるパー6-ブロモパー6-デオキシ-β-CDが得られているが、反応時間が72時間と長いことや、臭素化試薬である臭化メタンスルホニルを合成しなくてはならないこと⁵⁾から煩雑な方法であった。多糖類を含む他の糖類では、相当するハロゲン化反応は数時間以内で行われていることを考慮すると、Takeoらの場合のような長時間の反応は必要でないことが推定されたので、種々のハロゲン化試薬を用いて、より短時間でのハロゲン化反応を試みた。図2に塩化メタンスルホニルを用いた場合の反応の進行を塩素含有量の時間変化として示した。反応開始直後の結果は、冷却しながら塩化メタンスルホニルを加えた直後に反応を停止して得た試料の分析結果であるが、既に塩素を含んでおり、速やかに塩素化が始まっていることがわかる。反応開始後4時間程度で塩素含有量は17%に達し、ほぼすべての一級水酸基が塩素化された場合の塩素含有量とほぼ一致した。Takeoらの実験条件に比べ、非常に短い反応時間で目的の生成物が得られた。塩化チオニルや臭化チオニルを用いた場合も同様に4時間程度で目的の一級水酸基がハロゲン化された生成物が得られた(表1)。こうして得られるハロ

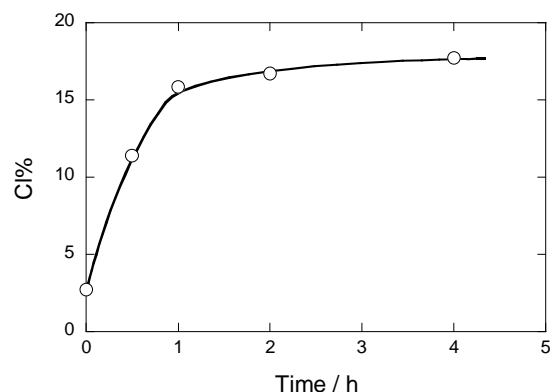


図2 β-CDの塩素化における生成物の塩素含有量の経時変化

ロゲン化β-CDは、アミンやチオールなどによる求核置換反応により新たな官能基の導入に用いることが可能な重要な誘導体である。

3. 2 ハロゲン化β-CDの分析

CDのようなグルコピラノースを構成単位とする糖類には、一級水酸基である6位、二級水酸基である2位及び3位の3種類の水酸基が存在する。この3種類の水酸基のうちどの水酸基がハロゲン化されたかを調べるため、本研究では、NMRおよびFAB-MS測定を行った。図3に¹³C-NMRスペクトルを示す。¹³C-NMRスペクトルでは、102.0, 83.5, 72.4, 71.9, 71.1, 44.9 ppmの6本のシグナルが観測され、2D-NMR測定により高磁場側から順番にそれぞれC-1, C-4, C-3, C-2, C-5, C-6に帰属された。特にC-6シグナルは水酸基が結合している場合の60 ppmから大きく低磁場シフトした。C-2やC-3の化学シフトはほとんど変わっておらず、水酸基が結合したままであった。これらのことから、塩素化反応は一級水酸基のみに位置選択的に起こったことが確認できた。臭素化反応も同様の選択性を示した。ハロゲン化試薬の量を増やし、他の糖類であれば3位のハロゲン化反応が起きる条件で反応を行っても3位のハロゲン化は観察されなかった。上述のグルコースを構成単位とするセルロースなどの他の糖類と比べると、この高い位置選択性は特徴的である。このことについては、後で考察する。

表1 種々のハロゲン化試薬によるハロゲン化β-CDの結果

ハロゲン化試薬	収率 [%]	組成式 ^a	元素分析値 (測定値)		元素分析値 (計算値) ^a	
			Cl%またはBr%	S%	Cl%またはBr%	S%
塩化メタンスルホニル	90	C ₄₂ H ₆₃ O ₂₈ Cl ₇ /7H ₂ O	17.20	0.34	17.85	0
塩化チオニル	80	C ₄₂ H ₆₃ O ₂₈ Cl ₇ /7H ₂ O	17.70	3.67	17.85	0
臭化チオニル	70	C ₄₂ H ₆₃ O ₂₈ Br ₇ /8H ₂ O	32.49	2.65	32.53	0

^a: CDには若干の水が包接されるため、これを考慮して元素分析値の計算値を求めた。

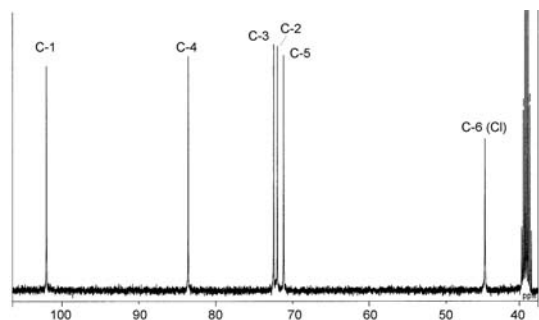


図3 パー6-クロロパー6-デオキシ-β-CDの¹³C-NMRスペクトル(略号の帰属は図1に示した)

生成物のFAB-MSスペクトルを図4に示した。一級水酸基がすべて塩素化された場合に相当する分子イオンが m/z 1261に、質量数が2ずつ異なるいくつかのピークを伴って観察された。この一連のピークのイオン強度の分布は、この生成物1分子あたり7個含まれるはずの塩素の安定同位体によって推定されるものとはほぼ一致した。さらに、分子イオンからグルコース単位が脱離して生成したフラグメントイオンが、グルコース単位数 n が1から6のすべてに相当する質量数に観測された。特に、 n が1から3の場合(m/z 181, 361, 541)には、塩素の同位体による質量数2ずつ異なるイオンの強度比はそれぞれ100 : 33, 100 : 67 : 12, 100 : 100 : 35 : 5になるはずであり、スペクトル上に見られるイオン強度の分布はこれらの推定比とよく一致していることから、質量スペクトルからも塩素の含有が確認できた。

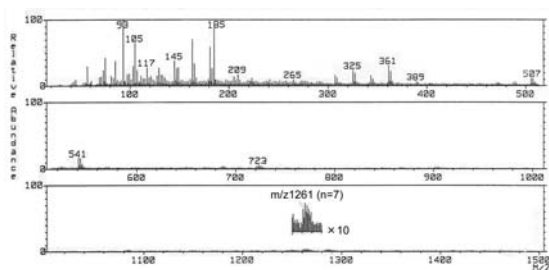


図4 β-CD 塩素化物のFAB-MSスペクトル

3.3 ハロゲン化におけるCDの水酸基の反応性

CDのハロゲン化の選択性について述べる前に、グルコピラノースを構成単位とする糖類の水酸基の求核置換反応について述べる。グルコピラノース単位の水酸基のハロゲン化反応の起き易さは、6位>3位>>2位=0の順であり、この反応性の違いは、例えばセルロースのハロゲン化において顕著に観察されている。すなわち、穏やかな反応条件においては6位のハロゲン化のみが観察され、反応条件が厳しくなってくると3位のハロゲン化が起き、最終的には塩素化で置換度1.9⁶⁾、臭素化で置換度1.6⁷⁾のセルロースハロゲン化物が生成する。置換度が1を大きく上回る場

合には、3位のハロゲン化糖単位が見つかるが、2位のハロゲン化糖単位は見出されていない。

こうした水酸基のハロゲン化反応の起き易さの違いは、これらの位置における求核置換反応の起こりやすさによって説明されている。Richardson⁸⁾によれば、グルコピラノース単位に存在する水酸基を二次の求核置換反応(S_N2反応)の起きやすいスルホン酸エステル化した場合、S_N2反応が最も起こりやすいのは、一級位である6位であり、次に3位の2級位であり、やはり2級位である2位のS_N2反応は起きにくい。Richardsonは、この反応性の違いを次のように説明している。すなわち、一級である6位に比べ、2級である2位と3位のS_N2反応は、グルコース環内の立体配置の反転を必要とするために起き難いのであるが、3位に比べて2位がS_N2反応に対して反応性が低いことはそれだけでは説明できない。2位の反応性の低さは、2位に隣接するC-1に結合したO-1, O-4の二つの酸素が作る双極子モーメントの静電的な反発により、S_N2反応に必要なWalden反転が起き難いためである⁸⁾。一般に水酸基のハロゲン化反応は、中間体の生成とハロゲン化物イオンを求核種とするS_N2反応の2段階反応として進行する。最初の中間体生成の反応は、立体配置の反転を必要とせず、2位においても比較的高い反応性を示すのに対して、上述の考察⁸⁾によれば2段階目の求核置換反応の反応性は6位>3位>>2位=0となる。最終的な水酸基のハロゲン化の反応性は2段階目の反応に支配され、前述のセルロースのように6位と3位のハロゲン化は起こるが2位では起こらないこと^{6),7)}が合理的に説明される。

¹³C-NMRの結果から明らかとなったβ-CDの3位の2級水酸基のハロゲン化に対する低い反応性は、上述の通常の単糖類や多糖類の場合と比較してCDに特異的である。これは、CDの環構造のために3位のS_N2反応に伴うWalden反転が起きにくくなっていることが原因の一つであると推定される。

4 まとめ

β-CDの位置選択的の化学修飾のための誘導体として重要な一級水酸基の完全ハロゲン化について検討した。塩化メタンスルホニル、塩化チオニル、臭化チオニルを用いた反応により、一級水酸基のみがすべて相当するハロゲンに置換された生成物をこれまで報告された方法より短時間の反応で得ることができた。他の糖類、特にセルロースとのハロゲン化と比較して、β-CDのハロゲン化は高い位置選択性を示し、この位置選択性について求核置換反応の起き易さの点から考察した。本研究で見出した簡便なβ-CDの一級水酸基の完全ハロゲン化反応は、さらにアミン類やチオール類との反応と組み合わせることにより、様々な官能

基を β -CDの一級水酸基側に導入する合成ルートに利用することができる。

参考

- 1) 例えば, 戸田不二緒監修, 上野明彦編集; “シクロデキストリン 基礎と応用”, 産業図書 (東京), (1995).
- 2) K. Takahashi, K. Hattori, and F. Toda; *Tetrahedron Lett.*, **25** (31), 3331 (1984).
- 3) I. Tabushi, K. Shimokawa, N. Shimizu, H. Shirakawa, and K. Fujita; *J. Am. Chem. Soc.*, **98**, 7854 (1976).
- 4) K. Takeo, T. Sumitomo, and T. Kuge; *Stärke*, **26**, 111 (1974).
- 5) 現在は試薬として購入可能.
- 6) K. Furuhata, H.-S. Chang, N. Aoki, and M. Sakamoto; *Carbohydr. Res.*, **230**, 151 (1992).
- 7) K. Furuhata, N. Aoki, S. Suzuki, M. Sakamoto, Y. Saegusa, and S. Nakamura; *Carbohydr. Polym.*, **26**, 25 (1995).
- 8) A. C. Richardson; *Carbohydr. Res.*, **10**, 395 (1969).

Per-Halogenation of Primary Hydroxyl Groups of β -Cyclodextrin

Nobuyoshi AOKI and Kenjiro HATTORI

Per-halogenation of primary hydroxyl groups of β -cyclodextrin (β -CD) was investigated as an important way for the regioselective modification of β -CD. The high regioselectivity in the halogenation was discussed in terms of the reactivity to the S_N2 reaction at each position on the anhydroglucopyranose unit. The reaction using halogenating reagent, such as, methanesulfonyl chloride, thionyl chloride, and thionyl bromide, yielded the corresponding *per*-6-chloro-*per*-6-deoxy- β -CD or *per*-6-bromo-*per*-6-deoxy- β -CD after several hours. The obtained product was halogenated only at C-6 and the halogenation at a secondary position was not observed. The reactivity at C-3 of β -CD was lower than the corresponding reaction of other saccharides, such as cellulose.