

## 《ミニノート》

# シクロデキストリンの機能化；二級水酸基へポルフィリンの選択的導入

Functionalization of Cyclodextrin; Introduce Porphyrin to a Secondly Hydroxyl Group

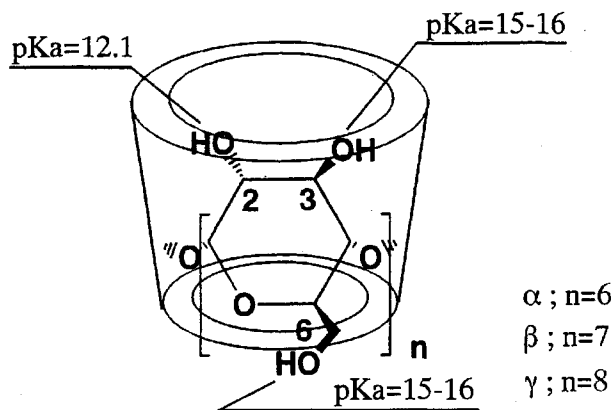
工学部 機能材料工学科 石丸 雄 大

Department of Functional Materials Science, Faculty of Engineering

Yoshihiro Ishimaru

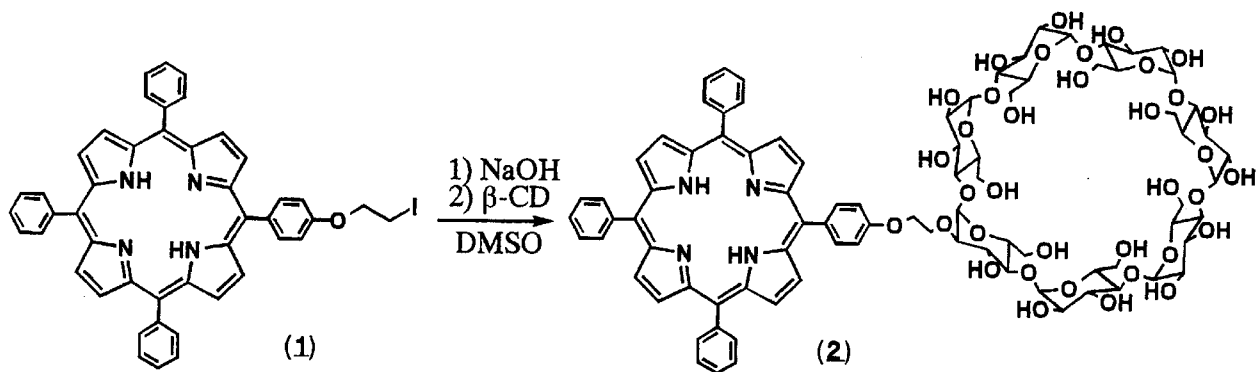
A novel synthetic method of cyclodextrin with porphyrin was established. This method was applicable to  $\alpha$ -,  $\beta$ -cyclodextrins. The carbon NMR spectrum has provided a evidence in confirmation of appending porphyrin to the 2-position of secondary hydroxy group of a cyclodextrin.

シクロデキストリン (CD) はグルコピラノースが  $\alpha$ -1,4結合した環状オリゴ糖であり、一分子に含まれるグルコース単位により  $\alpha$ - (6量体)、 $\beta$ - (7量体)、 $\gamma$ - (8量体) CDと呼ばれている。その包接作用が Pringsheim<sup>1)</sup>らにより初めて発見されて以来、常にhost-guest chemistryの一翼を担ってきた魅力ある化合物である。現在までに、その特異な包接能及び不斉環境を利用した触媒作用に関する研究が盛んに行われている<sup>2)</sup>。この包接錯体形成能は、基本的には空孔内の疎水性によるためであり、錯形成能を高めるために種々の修飾CDが開発されてきた。しかし、CDの基本単位であるグルコピラノースには一級水酸基一個、二級水酸基二個、合計三個の水酸基があり、それぞれのCDあたり  $\alpha$ -CD18個、 $\beta$ -CD21個、 $\gamma$ -CD24個もの水酸基を有していることになる。



Scheme 1 Structural Properties of Cyclodextrins

そのため、特定の水酸基一個を選択的に修飾するのは非常に困難であったが、Melton<sup>3)</sup>らによりその困難が克服されてからは様々な一点修飾法が開発されている。一般には、水酸基のトシル化がキー反応であるが、CDの大きさにあったトシル化剤を用いることなどが必要であり、収率もおよそ15~30%前後である。本稿では、末端にハロゲン化アルキル基を持つポルフィリンによるCDの二位二級水酸基の選択的一点修飾方法を開発することができたので報告する。



$\beta$ -CDをAr気流下Dry DMSOを溶媒とし過剰のNaOHを加え55℃で30分攪拌する。この溶液に対応する5-(4'-ヒドロキシフェニル)-10,15,20-トリフェニルポルフィリン<sup>4)</sup>から三段階で合成した化合物(1)をDry DMSOに溶解して加え、55℃に保ったまま反応を一晩行う。初めは赤紫色だった溶液が緑色に変わるので、中和、水洗、分液、抽出、乾燥後溶液を留去した後、中圧カラムクロマトグラム（展開溶媒はクロロホルム-メタノール 7 : 3）で精製を行い、化合物(2)を収率は39%で単離した。この化合物は蒸留クロロホルム（エタノールフリー）、メタノール、水には溶けず、メタノール含有クロロホルムに溶解する。これは本来親水的なCDに同程度の分子量を持つ脂油性の高いポルフィリンが導入されたため発現した新たな物性である。 $\alpha$ -CDを用いた場合は18%の収率であり、この方法はCDの大きさに関係なく利用できることがわかった。得られた化合物(2)の3ppmから6ppmの範囲の<sup>1</sup>H-NMRスペクトルをFig.1に示す。

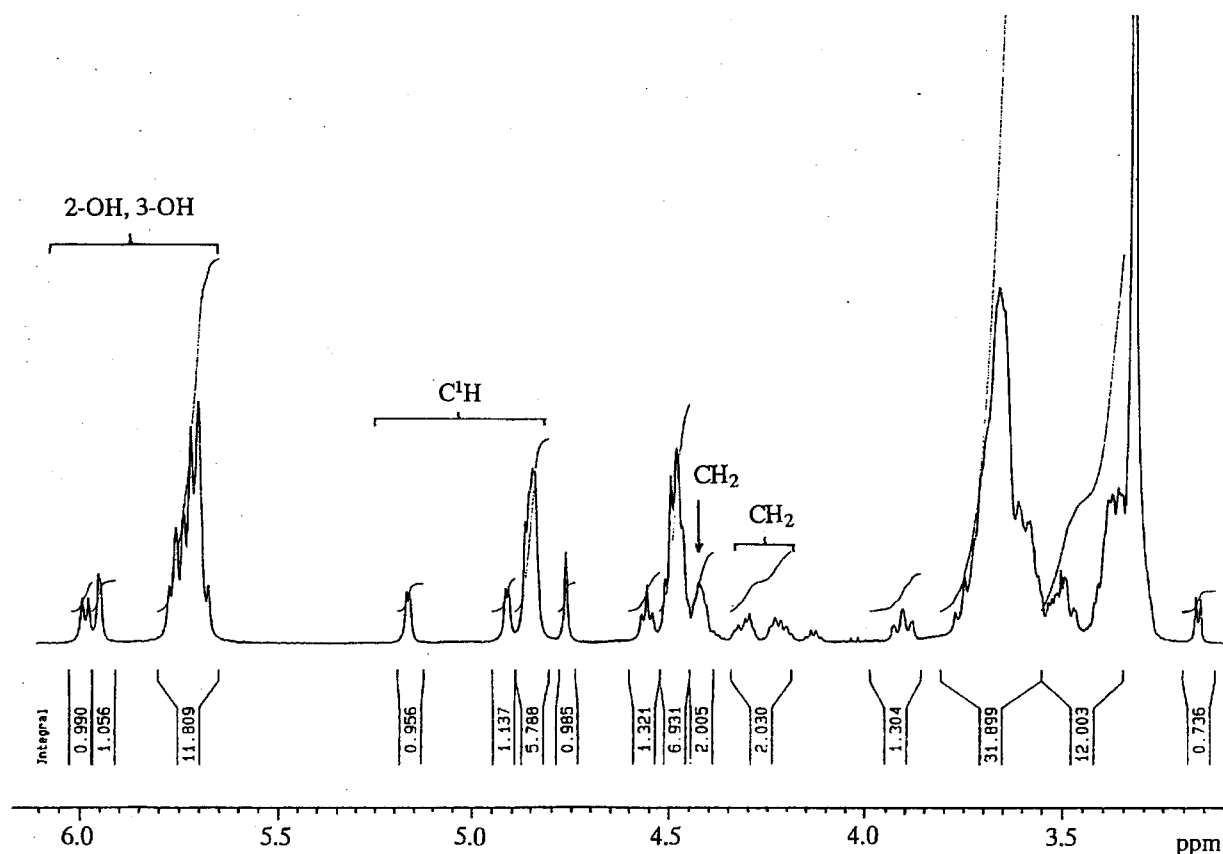


Fig. 1 400MHz <sup>1</sup>H NMR spectra of **2** in DMSO-d<sub>6</sub>

修飾された水酸基をもつグルコピラノース周辺のプロトンはポルフィリン環の非遮蔽領域に入り低磁場シフトして観測される。CDとポルフィリンを結ぶエチル基のプロトンが各々4.26ppm、4.42ppmにブロードに観測（H-H及びC-H Cosyで確認）された。しかし、400MHzの<sup>1</sup>H-NMRではピークの分離が十分でなく残念ながら置換位置を特定することができなかつたので、<sup>13</sup>C-NMRにより置換位置の特定を行った。2の<sup>13</sup>C-NMR（Fig. 2）において置換されたグルコピラノース環のC1'ピークは1.6ppm高磁場シフトし、C2'ピークは9.8ppm低磁場シフトしている。ただしC'3のピークは他のピークと重なっているためアサインできなかった。一般に糖类の水酸基がアルコキシル基に置換されると、そのα-炭素は10ppmほど低磁場シフトし、β-炭素は10ppmほど高磁場シフトすることが知られている<sup>5)</sup>。これよりこの反応における置換位置はCDの2位二級水酸基であると考えている。しかし、さらにはっきりと置換位置の確認を行うために、現在化合物2の加水分解を検討している。

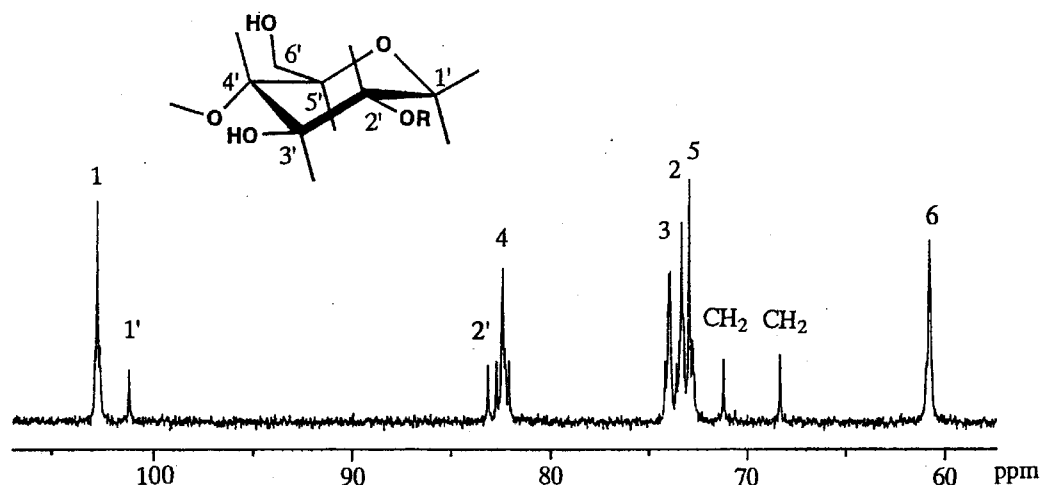


Fig. 2 100MHz <sup>13</sup>C NMR spectra of 2 in DMSO-d<sub>6</sub>

反応機構としては系中で生成したシクロデキストリンのモノオキシアニオンがハロゲン化アルキルを求核置換しているものと考えている。CDの各水酸基のpKaのおよその値をScheme 1に示してあるが、分子内水素結合により酸性になった（pKa=12.1）2位水酸基はNaOHでも十分に引き抜くことが可能である。また、NaOHを使うことによりシクロデキストリンの段階的なオキシアニオン化が押さえられ、二置換体や三置換体が生成しないと考えている。V. D' Souza<sup>6)</sup>らは塩基としてKOHを用いた場合ハロゲン化アルキルによるモノアルキル化は起きなかつたと報告しており、彼らとは異なった実験手順を用いることにより、効率よくCDの一点修飾ができたと考えており、現在種々のハロゲン化アルキルを用いた実験を行っている。この化合物は先に述べたように、水には溶けず、メタノール含有クロロホルムや、DMSOに溶解するためシクロデキストリンに特有な包接能は示さなかつた。そこで現在ポルフィリンの周辺基にN-メチルピリジニウム基を導入して水溶化の検討を行っており、その詳細については第71回日本化学会秋季年会で発表予定である。

#### 文献

- 1) H. Pringsheim, *Chemistry of Saccharides*, McGraw-Hill, Yew York (1932)
- 2) F. Toda, *Cyclodextrin*, Sannyoutosho, Japan, (1995)
- 3) L.D. Melton, K.N. Slessor, *Carbohydrate Research*, **18**, 29, (1971)
- 4) R. G. Little, J. A. Anton, P. A. Loach, J. A. Ibers, *J. Heterocyclic Chem.*, **12**, 343, (1975)
- 5) A. Ueno, R. Breslow, *Tetrahedron Lett.*, **23**, 3451, (1982)
- 6) D. Rong, V. D' Souza, *Tetrahedron Lett.*, **30**, 4275, (1990)