

人工受容体を活用した新しい糖合成プロセスの開発

A New Approach to Selective Sugar Synthesis Based on the Artificial Receptor

研究代表者 富山医科薬科大学薬学部 助手

阿部 肇

Faculty of Pharmaceutical Sciences, Toyama Medical and Pharmaceutical University,
Assistant Professor, Hajime ABE

和文アブトラクト

糖質を分子認識する人工ホスト分子 **1** が、均一系、あるいは固 - 液不均一系において、糖の化学反応に作用する添加効果を調べた。重クロロホルムにほぼ不溶である数種の単糖が、系中に加えた **1** によって溶媒中に抽出されることが観測された。続いて、有機溶媒に可溶なオクチル - グルコシドおよびガラクトシドを基質として低温下にベンゾイル化反応を施し、均一系中で **1** の有無が与える影響を観察したところ、基質の消費速度に大きな差が現れ、前者の基質の場合では **1** は阻害剤として、後者では逆に促進剤として働いた。さらに、固 - 液不均一系中での **1** の挙動を調べた。メチル-β-D-グルコシドの塩化メチレン懸濁液に、**1** とベンゾイル化剤を加え、室温で超音波照射を施した結果を対照実験と比較したところ、**1** 無しでは 6 - モノベンゾイル体と 3, 6 - ジベンゾイル体がほぼ同モル量生成したのに対し、**1** を共存させると前者の比率が向上することが分かった。

Abstract

The artificial host molecule **1** for saccharides have been studied its additive effect upon the extraction and benzylation of glycosides. Several kinds of saccharides of poor solubility for chloroform were observed to be extracted with the treatment of **1**. The addition of **1** also affected on the kinetic tendency of benzylation of *O*-octyl glucoside and galactoside in homogeneous conditions. The product ratio changed in heterogeneous benzylation of *O*-methyl glucoside, depending on the presence of **1**.

1. 研究目的

生体は様々な有機化合物を常に代謝し続けているが、その反応過程を分子レベルで眺めると、そこには必ず「分子認識」が関わっている。端的に言えば、酵素、抗体などが、特定の種類の標的化合物をより分け、選択的に取り込む作用ということになる。DNA 鎖が相補鎖とハイブリッドして二重らせんを形成するのもやは

り分子認識である。有機化学で「分子認識」を扱う領域が「分子認識化学」であり、近年、特に Pedersen らによるクラウンエーテルの開発以来、注目を集めてきた。その目標の一つとして、長い歴史を経て生体分子が獲得した高度な分子認識を有機化学上での再現、そして生体にはなし得ない新しい機能の実現が挙げられる。本研究では、分子認識化学がもたらし得る

その新たな機能として、有機合成反応への寄与を想定し、糖質を分子認識する人工ホスト分子 (=人工受容体)が、糖質の化学反応系でどのような作用を及ぼすか、検討を行った。分子認識において、認識する側をホスト、される側をゲストと通常呼ぶが、ホスト - ゲスト間で錯体を形成することは、その会合エネルギーの分だけ系を安定化することに等しい。また、ゲストを取り巻く立体的環境も錯体形成により変化することが予想される。その、ホストを加えたことによる微妙な変化が合成反応系の基質選択性、あるいは生成物の選択性の変化につながるかどうか、という点に注目した。

糖質は生物界に広く分布し、地球上でもっとも多量に存在する有機化合物群である。人類にとって糖質は、栄養源、工業製品、また種々の医薬品などとして広汎な関わりを持つ。そのため、糖質の合成法の進歩がもたらすメリットは非常に大きい。分子認識化学が糖質合成化学に働きかけることは果たして可能だろうか？

図 1 に示す、グルコースを認識する人工ホスト分子 1 は、アセチレン結合で結ばれたトリピリジン骨格を水素結合の受容体として活用し、人工ホスト分子としてはきわめて高い糖認識能を実現することができた(Inouye, M. et al. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 8170.)。このトリピリジン骨格の立体的な特長は、共役平面上で窒素原子が同じ方向を向いた構造において、各窒素原子の孤立電子対と糖の持つ水酸基群が都合の良い位置関係で水素結合を形成できる、という点にある。本研究課題においては具体的に、この 1 が均一系、あるいは固 - 液不均一系における糖の化学反応に対し示す添加効果について調べた。

2 . 研究経過

2 - 1 . 抽出作用の検討

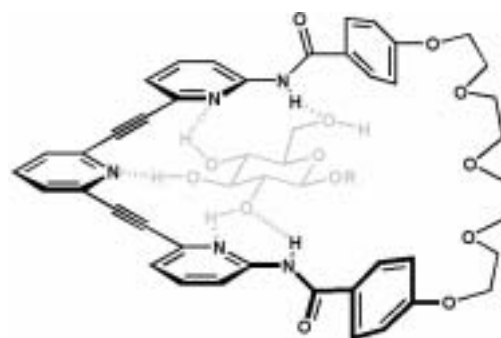


図 1 人工糖受容体ホスト分子 1 と糖の錯体形成

まず、様々な単糖を重クロロホルム中に懸濁液とし、超音波を一定時間照射後にメンブランフィルターを通して不溶物を除いた後に NMR 測定を行い、主要なヘキソースおよびそのメチルグリコシド、そしてリポースについて、重クロロホルムにほぼ不溶であることを確かめた。引き続き、人工ホスト分子 1 を系中に共存させ、他は同じ条件で実験を行った。その結果、いくつかの糖、グリコシドについて 1 による抽出作用が観測された (表 1)。

表 1 人工ホスト分子 1 による抽出実験

sugar	solvated sugar ^a	
	without 1	with 1 [mol% to 1]
glucose	ND	ND
galactose	ND	ND
mannose	ND	ND
OMe- α -Glc	trace	18
OMe- β -Glc	trace	33
OMe- α -Gal	trace	40
OMe- β -Gal	trace	35
OMe- α -Man	ND	12
fructose	ND	7
ribose	trace	24

a) ND = Not detected.

2 - 2 . 均一系におけるホスト分子 **1** の効果
 続いて、**1** が糖の化学反応に及ぼす影響を、まず均一系を用いて調べた。有機溶媒に可溶性なオクチル - - グルコシドおよびガラクトシドを基質として低温下に無水安息香酸および触媒 (D M A P) と作用させ、ベンゾイル化反応に **1** が与える影響を観察した。その結果、基質の消費速度が **1** の有無により大きく異なっており、興味深いことにオクチル - - グルコシドのベンゾイル化の場合では **1** は阻害剤として、オクチル - - ガラクトシドの場合では逆に促進剤として働くことが分かった(表 2)。

表 2 均一系ベンゾイル化における **1** の効果

OOct-β-Glc or OOct-β-Gal	with or without 1 Bz ₂ O, DMAP CH ₂ Cl ₂ , -80°C	基質消費速度 を解析
sugar	1	result
OOct-β-Glc	Yes	>50% remained after 180 min
	No	almost consumed within 30 min
OOct-β-Gal	Yes	almost consumed within 120 min
	No	almost unreacted after 180 min

糖の種類により得られた効果が逆転した理由については、糖の 4 位の水酸基の立体の影響か、あるいは、糖が形成している逆ミセルの性質の違いによるものと考えている。

2 - 3 . 固 - 液複相系における **1** の効果

ここまでの結果を踏まえ、固 - 液複相系におけるメチルグリコシドのベンゾイル化反応についてホスト分子 **1** の関与の可能性を調べた。ここで期待するのは図 2 に示すような複相反応系である。ホスト分子 **1** が表 1 で得た結果のように固相から不溶性の糖を液相中に抽出し、さらに反応剤が作用するまでその糖を保持

し続けることで、均一系の場合とは異なる選択性を出そうとするものである。

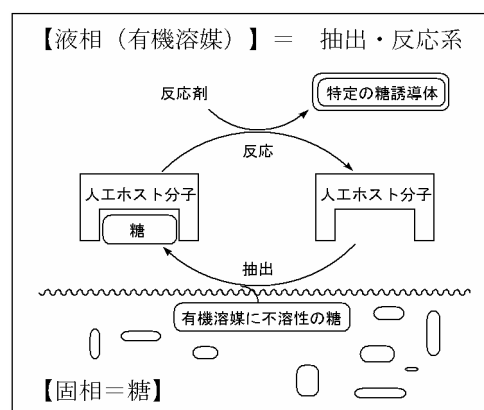
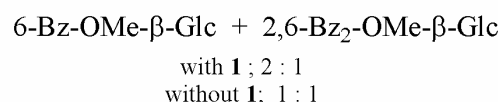
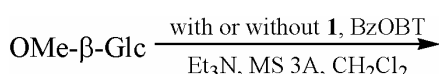


図 2 人工ホスト分子が関与する固 - 液複相反応プロセス

糖を塩化メチレン中に加え懸濁液として、**1** とベンゾイル化剤 (1 - ベンゾイロキシベンゾトリアゾール : BzOBT)、モレキュラーシーブスに加え、室温で一定時間超音波照射を施した後ろ過し、生成物の分析を行った。これを **1** を加えない対照実験と比較した。メチル - - グルコシドを基質とした場合、**1** を加えなければ 6 - モノベンゾイル体と 3 , 6 - ジベンゾイル体をほぼ同モル量生成したのに対し、**1** を共存させると 6 - モノベンゾイル体の比率を向上させられることが分かった。



ここでは、**1** を加えない場合には反応そのものが起こらないことが理想であったため、まだ結果としては途上段階であるが、今後、人工ホスト分子の設計図を再検討することで選択性をより高めていけるものと考えている。

3. 研究成果

分子認識化学から創製された人工ホスト分子 **1** が、そのゲスト分子である糖質に対し、固-液抽出能、および官能基変換反応への添加効果を示し、反応速度、反応生成物の選択性に少なからず影響を与えることが示された。

4. 今後の課題と発展

今回の研究では用いる人工ホスト分子を **1** に固定してきたが、一方でホスト分子に関するノウハウが蓄積された現在、本テーマは人工ホスト分子を化学触媒反応に適した形に再設計することでより高いレベルの成果を望めるのではないかと考えられる。

ホスト分子 **1** において水素結合により糖を認識する部位は各ピリジン環である。一方で、DMA P など、ピリジン環を基本骨格に持つ反応触媒は数多く知られる。それらを合わせて考えると、複数のピリジン環を適当な間隔で連結させた分子が、各ピリジン環が認識部位と触媒部位を兼ねた形で作用する可能性がある(図3)。この分子は高度な対称性を有するため、糖と錯体を形成した時のエントロピー項の損失が軽減される点も、有利に働くであろう。

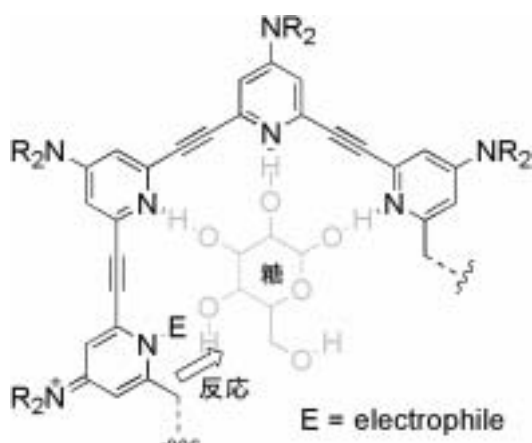


図3 オリゴエチニルピリジンによる糖の効果的認識・反応

現在、図3の分子の合成法を確立し、反応触媒としての能力を調べるべく研究を進めている段階である。この分子の能力を評価する際、本報告中の実験手法が役立つものと考えている。

天然の分子認識が重要な鍵となっている有機合成の反応系として酵素反応が挙げられるが、一方、人工の分子認識化学は未だに合成化学に対して充分貢献しているとは言い難い。本研究を通して、合成プロセスの進化に対して、分子認識化学を役立たせる方向性が見いだせればと思っている。

5. 学会発表リスト

1. 脇 稔, 阿部肇, 井上将彦

エチニルピリジンオリゴマーおよびポリマーの合成と糖認識能

日本化学会第83春季年会, 2003年3月(大阪)

2. 阿部肇, 森川智幸, 井上将彦

人工糖レセプターが水酸基のアシル化反応に与える影響

第17回生体機能関連化学シンポジウム, 2002年9月(大阪)

3. 脇 稔, 阿部肇, 井上将彦

エチニルピリジン骨格を有する新規人工レセプターの開発

第8回機能性ホスト・ゲスト化学研究会サマナーセミナー, 2002年8月(仙台)