修飾シクロデキストリンの化学

池田 博*・戸田 不二緒*

Chemistry of Modified Cyclodextrins.

Hiroshi IKEDA* and Fujio TODA*

Cyclodextrins (CDs) are a series of cyclic and nonreducing oligosaccharides produced by CGTase. They can form inclusion complexes with many kinds of molecules, and fundamental and applied investigations about CD are made in the many fields. CDs are successfully used in various industries, e.g., food, pharmaceutical, cosmetic, and toiletry. By modification of CD, properties of CD can be changed and poly-functional host molecule can be made.

解 説

シクロデキストリン(CD)は、澱粉からCD合成酵素(CGTase)の作用により生成するグルコースが6個以上からなる環状オリゴ糖であり、天然物ホスト化合物である。CDは、有機化学、無機化学、分析化学、生化学、あるいはその境界領域において利用、研究されているばかりでなく、その包接作用は食料品、医薬品、化粧品をはじめ多くの商品に実際に利用されている。

1. はじめに

CDは、1891年に、Villiersにより初めて発見された¹⁾。1951年に、CramerらによりCDによる色素の安定化に関する報告があり²⁾、それ以来CDの包接現象に関する研究および、その包接現象を利用した研究が行われるようになり、そして近年いろいろな分野でCDおよびその誘導体を用いた研究が盛んに行われている。理化学研究所の堀越らのグループが、好アルカリ性微生物から β -CDを優先的に、しかも従来と比べて5倍以上の収率で産生するCGTaseを単離し、この酵素を用いて日本食品化工が初めて β -CDの量産化に成功したのをはじめ、量産化の技術があいついで日本で確立され安価にCDが得られるようになった。日本では法的にCDの安全性が確認されており、食品添加物をはじめ医薬品、化粧品などに幅広くCDが利用されている^{4g-k)}。CDそのものの

興味あるホスト化合物であるが、CDに修飾を加えることにより、いろいろな機能を付け加えることが出来る。本総説では、CDを修飾することによりCDの特性がどのように変化し、またどのような機能をCDに導入することが可能であるかを中心に紹介する。なお、すでに優れた成書³⁾、総説⁴⁾があるのでそちらも参照されたい。

2. 構造と性質

CDは、グルコースが、 α -1,4結合により環状に結合した環状オリゴ糖であり、特に、グルコース単位が6, 7, 8個の物を α -CD, β -CD, γ -CDと呼んでいる。

CDは図1に示すように円錐台形バケツ型の構造をしており、内部が空洞になっている。空洞径の小さい入り口にC-6位の一級水酸基が、大きい入り口にC-2およびC-3位の二級水酸基が位置している。空洞の内部は、C-3, C-5位の水素およびグリコシド酸素によって構成

Fig. 1

* 東京工業大学工学部生物工学科 ()

* Department of Bioengineering and Bioscience, Faculty of Engineering, Tokyo Institute of Technology ()

Table 1 Physical properties of the cyclodextrins.

	α -CD	β -CD	γ -CD
Number of glucose residues	6	7	8
Molecular weight	973	1,135	1,297
Diameter of cavity (Å)	5~6	7~8	9~10
Depth of cavity (Å)	7~8	7~8	7~8
Solubility (g/100 ml H ₂ O)	14.5	1.85	23.2

されており、疎水的である。CDの二級水酸基は隣接するグルコース間で水素結合をしている。CDの物理的性質を表1に示す。CDの有機溶媒に対する溶解性は低く、DMF、DMSOなどの極性の高い有機溶媒のみに可能である。

CDの安全性が初期のころ問題となっていたが、それは単離精製の際に用いた有機溶媒が残存していた為であり、現在の有機溶媒を用いない製法により製造されたCDは、無害であることが法的に確かめられている。なお日本においては局方外医薬品添加物として α -CD、 β -CDが収載され、食品としては全CD、CD液が天然添加物に、化粧品原料では汎用化粧品原料集に収録されている。

3. 未修飾CDの有機反応に対する作用

修飾CDについて紹介する前に未修飾CDの有機反応に対する作用について簡単にふれておく。CDの有機反応に対する作用は、次の二つに分類される^{3a)}。一つは、非共有結合的作用、即ち、CDの疎水の空洞が特異的な反応場を提供し基質の反応性を変化させる作用。もう一つは、共有結合的作用、即ちCDと基質とが共有結合により結合し反応中間体を生成して反応が進行し、生成物を生じる作用である。

3.1. 非共有結合的作用 誘電率の低い溶媒中で非常に速く進む反応、例えば、フェニルシアノ酢酸アニオンの脱炭酸反応や、 α -ヒドロキシケトンの α -ジケトンへの酸化反応などは、CDを添加することにより加速される⁵⁻⁶⁾。

1から3への分子内アシル基転移反応(スキーム1)は、

Scheme 1

α -CDにより6倍加速されるが、 β -CDにより5倍減速される。 α -CDの空洞内では2のコンホメーションで存在するのが、 β -CDの空洞内では1のコンホメーションで存在するのが基質として安定であり、そのために反応速度に差が生じたのであろう⁷⁾。

また、CDを添加することにより反応の位置選択性を変化させることが可能である。アルカリ水溶液中、銅粉末存在下フェノールと四塩化炭素とを反応させると、ヒドロキシ安息香酸が生成するが、オルト体とパラ体との比は、ほぼ1対1である。この反応系に β -CDを添加するとパラ体が99%の選択性で得られる。しかも収率が8.6%から59%へ向上する⁸⁾。この反応は、 β -CD、フェノール、および四塩化炭素から生じるトリクロロメチルカチオンより構成される三成分分子錯体を経由して進行すると考えられている(スキーム2)。アルカリ水溶液中

Scheme 2

では、フェノールは解離しておりスキーム2に示す方向からしかフェノールは β -CDに包接されない。そのために、パラ体が優先的に生成する。また、四塩化炭素の代わりにクロロホルムを用いると4-ヒドロキシベンズアルデヒドが、ほぼ100%の選択性で得られる⁹⁾。

水素化ホウ素ナトリウムを用いる還元反応においてCDを添加すると低いながら不斉誘起が起こる¹⁰⁾。また、Diels-Alder反応におけるエンド選択性がCDの添加により高まるなど¹¹⁾、CDによる様々な添加効果が報告されている。そして、相間移動触媒としてWacker反応へ利用した例など¹²⁾、いろいろな利用例が報告されている¹³⁾。

3.2. 共有結合的作用 CDの二級水酸基はアルカリ水溶液中でアルコキシアニオンになり、包接したエステ

ルを求核攻撃により分解する。この反応は、天然酵素 α -キモトリプシンによる反応と反応特性が類似していることから、酵素モデルとして詳細に検討されている¹⁴⁾。反応は、スキーム 3 に示すように進行する。

Scheme 3

ここで S は基質、 $CD \cdot S$ は包接複合体、 CD' はアシル化 CD、 P_1 はアルコール、 P_2 は酸である。この反応は、 CD' の脱アシル化反応が極めて遅く、ターンオーバーはしない。従って、反応は $[S] \ll [CD]$ の条件で行われ、種々のエステルを基質として速度論的に検討がなされ、基質特異性があることが知られている。CD による加速効果の基質特異性は、Hammett の置換基定数と相関関係が見られないことから、電子的要因によるものではない。むしろ、基質と CD との幾何学的要因に基づいている。例えば、酢酸ニトロフェニルの分解反応における加速効果が、メタ体の方がパラ体よりも約 90 倍大きいのは、カルボニル基とアルコキシアニオンとの距離の違いによって理解できる。

4. 修飾シクロデキストリン

CD を化学的に修飾することにより CD に新たな機能を持たせることが可能であり、CD の包接能を変化させたり、CD を基本骨格として人工酵素を構築したりすることが出来る。

4.1. スルホニル化 CD に官能基を導入する場合、まず CD をスルホニル化するのが一般的であり、条件を適当に選ぶことにより、多数ある水酸基のうち一個だけを位置選択的にスルホニル化することが可能である。ピリジン中パラトルエンスルホンクロリド (TsCl) と反応させることにより一級水酸基をトシル化することが出来る¹⁵⁾。二級水酸基を選択的にスルホニル化する為には、工夫が必要である。DMF とアルカリ緩衝液の混合溶媒中メタニトロフェニルトシレートを用いてトシル化を行うと C-2 位の水酸基が選択的にトシル化される¹⁶⁾。また、 Bu_3SnO を用いても C-2 位の水酸基をスルホニル化することができる¹⁷⁾。pH を 13 以上に保ったアルカリ水溶液中でトシル化を行うと β -CD は一級水酸基 (C-6 位) がトシル化される。一方、 α -CD は、C-2 位の水酸基がトシル化される¹⁸⁾。しかし、反応の進行に伴い pH がアルカリ性から酸性に変化する条件下でスルホニル化反応を行うと、C-2 位の水酸基がスルホニル化された修飾体のほかに、C-3 位あるいは C-6 位の水酸基がスルホニル化された修飾体も同時に得られてくる¹⁹⁾。また 2-ナフタレンスルホンクロリドを用いてアルカリ性の 30 % アセ

トニトリル水溶液中で β -CD をスルホニル化すると、C-3 位の水酸基がスルホニル化される²⁰⁾。

C-6 位の水酸基二個を位置選択的にスルホニル化する方法としてキャップ試薬が開発されている²¹⁾。 α -CD のグルコース単位を図 2 に示すように A, B, ..., F とすると、二置換体には、AB 体、AC 体、AD 体の三種類の位置異

Fig. 2

性体が存在するが、キャップ試薬を用いるといずれかが主に生成する。また、TsCl やメシチレンクロリドを用いて AB 体、AC 体、AD 体の混合物を合成した後に逆相カラムクロマトグラフにより分離精製する方法も報告されており、単離した修飾体の構造は *Taka amylase* 分解した後に、NMR や FABMS などにより決定されている²²⁾。そしてスルホニル化剤を使い分けることにより C-2 位あるいは C-3 位の二置換体の混合物を合成することができ分離精製されている。さらに三置換体以上の修飾体も同様な方法により合成されている²³⁾。

4.2. 人工酵素 さて、CD に官能基を導入するとどのような特性を CD に導入することが可能であろうか。まず、人工酵素について紹介する。

4.2.1. α -キモトリプシンモデル 天然加水分解酵素 α -キモトリプシンの反応中心は、Ser-195 の水酸基、His-57 のイミダゾール基、Asp-102 のカルボキシル基である。そこで、CD の加水分解反応に対する加速効果を改善するために、CD をヒスタミンで修飾することが行われている²⁴⁾。未修飾の CD は、高アルカリ条件下で

6 α -CD-His7 β -CD-His

ないと活性がなく、ターンオーバーもしない。CDをヒスタミンで修飾することにより中性条件下で高い活性を示すようになり、しかもターンオーバーもするようになる。また、酢酸ニトロフェニルの位置異性体に対する反応の位置選択性は未修飾のCDは α 、 β -CDいずれもがメタ選択性である¹⁴⁾。一方、 α -CDをヒスタミンで修飾した修飾体(6)はメタ選択性であるが、 β -CDをヒスタミンで修飾した修飾体(7)はパラ選択性であり、修飾体は空洞の大きさの違いにより選択性が異なる²⁴⁾。

また、 γ -CDにイミダゾール基を導入した修飾体が合

8 β -CD-Im9 γ -CD-Im

成されている²⁵⁾。 γ -CDは大きな空洞を有する為に、 α 、および β -CDとは異なった挙動を示す。反応系中に1-ナフタレンアセテートを添加すると、8による加水分解反応は阻害され反応速度が減少するが、9の場合は逆に増大する。これは、添加剤が前者の場合基質の包接を阻害するように働いたのに対して、後者の場合、図3に示

Fig. 3

すように大きな γ -CDの空洞を狭くするように働き、反応を進行しやすくしている。この効果はスパーサー効果と呼ばれており、他の γ -CD修飾体にも見られる現象である。また、8による加水分解反応は進行に伴い生成物阻害を受け反応速度が減少する。しかし、9の場合反応の進行に伴い反応速度は減少しない。これは、 γ -CDの空洞が阻害効果が無視出来るぐらい大きいことによるものであり、 γ -CD修飾体の特徴の一つである。

α -キモトリプシンの反応中心をすべてもった人工酵素(10)が、 β -CDの二級水酸基の修飾によって達成され

10

ている²⁶⁾。この人工酵素の触媒活性は、天然酵素と同程度である。 α -キモトリプシンは45°C付近で最大活性を示すが、55°C近で沈殿を生じ失活してしまう。一方、この人工酵素は80°Cでも安定で活性を保持しており、CDを修飾することにより天然酵素よりも優れた人工酵素を構築できる可能性を示している^{26b)}。

CDのC-2、C-6位の水酸基をすべてメチル化したジメチルシクロデキストリン(DMCD)はユニークな特性を持っている。 β -CDがほとんど有機溶媒に不溶なのに対して、 β -DMCDは各種有機溶媒に可溶である。また、 β -CDが、水100 mlに1.8 gしか溶解しないのに対して、 β -DMCDは55 gも溶解する。さらに、水に対する溶解度の温度依存性は、 β -CDと β -DMCDとでは正反対である(図4)。

Fig. 4 Temperature dependence of solubilities of β -cyclodextrin, dimethyl- β -cyclodextrin and trimethyl- β -cyclodextrin ;
 □ : β -cyclodextrin, ○ : dimethyl- β -cyclodextrin, △ : trimethyl- β -cyclodextrin

このユニークな性質に着目し β -DMCD を用いた人工加水分解酵素の構築が行われている²⁷⁾。 β -DMCD の C-3 位の水酸基は隣接するグルコース残基の MeO 基との間で水素結合をしており反応性に乏しくこれまでの方法では修飾することが出来ない。そこでまず NaH により活性化した後、エーテル化により官能基を導入することによって初めて修飾に成功している。得られた修飾体 (11) は、加水分解反応を非常に大きく加速する。例えば、

11

11 は酢酸パラニトロフェニルの加水分解反応を 921 倍も加速する能力を持っている。天然酵素 α -キモトリプシンの至適 pH である 8.0 付近において、この修飾体の k_{cat} は α -キモトリプシンの 2 倍以上である。また β -CD の修飾体と比べて k_{cat} , k_{cat}/K_m がともに 7-11 倍以上の値を示している (表 2)。なお、 k_{cat} は包接複合体内における反応の一次速度定数であり、 k_{cat}/K_m はオーバーオールの反応速度を反映する速度定数である。

4.2.2. NADH 補酵素モデル 1,4-ジヒドロニコチンアミドを CD に導入することにより NADH 補酵素モデルが合成されている²⁸⁾。NADH 補酵素モデルとして一般に用いられている *N*-アルキル-1,4-ジヒドロニコチンアミドは、水と反応してしまう為に、水中での均一反応に用いることが出来ない。一方、修飾体 (12) は、水和反応を受けにくく水中で安定であり、しかも、ニンヒドリンを NADH と比べて 50 倍速く還元することが出来る。

4.2.3. リボヌクレアーゼモデル リボヌクレアーゼは

12

RNA のホスホジエステル結合の開裂反応を触媒する酵素である。反応は二段階で進行し、まず RNA の 2' 位水酸基の分子内攻撃により環状リン酸エステルが生じ、その後、この環状リン酸エステルが位置選択的に開裂し反応は終了する (スキーム 4)。このリボヌクレアーゼの第二段階目の反応のモデル化 (スキーム 5) の試みとして、 β -CD の一級水酸基側に二個のイミダゾール基を導入した修飾体が合成されている²⁹⁾。この修飾体による加水分解反応の速度を pH に対してプロットすると、pH 7 付近で極大値を持つ Bell 型の曲線が得られる。このことは、

Scheme 4

Scheme 5

Table 2 Kinetic parameters for the hydrolysis of PNPA at pH 8.

Enzyme	k_{cat}	K_m	k_{cat}/K_m	k_{cat}/k_{un}
	$10^{-3} s^{-1}$	$10^{-3} M$	$M^{-1} s^{-1}$	—
6	0.50	2.81	0.18	17
7	2.32	2.02	1.15	80
11	26.7	2.90	9.20	921
α -Chymotrypsin	11	0.04	275	379

CDに導入された二個のイミダゾール基のうち一方が一般塩基触媒として働き、他方が一般酸触媒として働いていることを示しているものであり、この修飾体が天然酵素と同じ触媒機構で加水分解反応をしていることを示している。また、反応は位置選択的に進行し、イミダゾール基とCDとの距離の違いによりリン酸結合の開裂位置が異なってくる。これは、図5に示すように基質とイミダゾール基との位置関係の違いに基づくものである。

Fig. 5

4.2.4. アミノ基転移酵素モデル アミノ基転移酵素のモデル化合物として、ピリドキサミン基を有する β -CD修飾体(15)が合成されている³⁰⁾。ピルビン酸(17 a)からアラニン(18 a)、およびインドールピルビン酸(17 b)からトリプトファン(18 b)への反応をピリドキサミン(19)存在下で行うと、両者の生成速度に差は見られない。し

Scheme 6

かし、15存在下、トリプトファンの生成とアラニンの生成とを競争させると、前者が、後者に比べて50倍速く進行する^{31b)}。これは、インドール環が選択的に包接され、反応が加速されたことを示している。また、15は、19と比べてフェニルアラニンの合成を15倍、トリプトファンの合成を12倍加速する。

β -CDの二級水酸基側にピリドキサミン基を導入した修飾体(16)も合成されている³¹⁾。この修飾体は、ケト酸

から、フェニルアラニンおよびトリプトファンの合成を19と比べて20倍加速する。興味あることに、15と16とで生成物の立体選択性に違いが見られる。15を用いると、トリプトファン生成の際2:1、フェニルアラニン生成の際5:1の割合でL体を過剰に生成する。一方、16を用いると、トリプトファン生成の際1.8:1の割合でD体を過剰に生成するがフェニルアラニン生成の際選択性はなく、修飾位置の違いによりエナンチオ選択性に差がみられる。

このアミノ基転移反応における不斉誘起は、シッフ塩基がプロトン化される際におこる。従って、シッフ塩基の一方からしかプロトン化が起こらないように工夫すれば不斉収率が上がるはずである。このような発想の基に、20のような二点修飾体が合成されている³²⁾。隣接するグルコース単位に二種類の官能基を導入する場合、AB体、BA体の二種類の位置異性体が生成するが、目的とするAB体(20)は、カラムクロマトグラフィーにより単離精製された。20を用いると、フェニルピルビン酸から96% e.e.の選択率でL体のフェニルアラニンが得られる。同様に、90% e.e.の選択率でL体のトリプ

2 0

トファンが得られる。このような高い選択率を与える機構は、図6に示すように、反応中間体として生成するプロキラルなアゾメチン基の平面の一方がエチレンジアミン基の ω -アミノ基により固定されその状態でプロトン化が起こるためだと考えられている。

Fig. 6

4.3. 分子認識 CD を修飾することにより分子識別能を高めることが可能である。 β -CD の C-3 位をアセチルアミノ化した修飾体(21)を添加すると、アミノ酸の α -プロトンの NMR におけるケミカルシフトが変化する

2 1

が、D 体と L 体とはその変化量が異り、キラルシフト試薬としての機能をこの修飾体は有している(表3)³³⁾。この修飾体による変化量は未修飾の β -CD や C-6 位を修飾した修飾体よりも大きく、これは C-3 位を修飾する際にグルコース環の構造が変化し空洞が歪んだことによるものであろう。

4.4. 包接能の制御 CD をナフタレンやアントラセンで修飾することにより、包接挙動を変化させることが可能である³⁴⁻³⁶⁾。 γ -CD は空洞が大きいために安全な 1 : 1 コンプレックスを形成することが出来ず、1 : 2 コンプレックスを形成する。ところが、 γ -CD にナフタレン環を導入すると、ナフタレン環が γ -CD の空洞を狭くするスパーサーとして機能し、ゲストと安定な 1 : 1 コンプレックスを形成出来るようになる(図7)³⁴⁾。

Fig. 7

γ -CD の AE の位置に導入された二個のナフタレン環は、Induced-fit 型の機構により包接能を制御することが出来る³⁵⁾。ゲスト不在下では二個のナフタレン環は空

2 2

Table 3 Chemical shifts of methine proton of amino acids in the presence of host (D_2O , 360 MHz).

Guest \ Host	Mandelic acid		Methyl mandelate		N-Acetyl- α -phenylglycine	
	L	D	L	D	L	D
none	5.30		5.35		5.42	
β -CD	5.202	5.198	5.32		5.465	5.456
6-acethylamino-6-deoxy- β -CD	5.202	5.197	5.29		5.461	5.454
3-acethylamino-3-deoxy- β -CD	5.22	5.20	5.34	5.32	5.52	5.45

洞内で会合していることが円偏光二色性スペクトルにより調べられている。未修飾の γ -CD に二分子が包接されるシクロヘキサノールと修飾体 (22) とは安定な 1:1 コンプレックスを形成する。エキシマー蛍光がシクロヘキサノールの添加によりあまり変化しないことから、このナフタレン環はスパーサー機構ではなく、二個のナフタレン環が同時に動く Induced-fit 型の機構 (図 8) により包接能を制御していると考えられている。また、 β -CD をアントラセン環で一点修飾すると、図 9 に示すような Induced-fit 型の制御機構を持ったフレキシブルなキャップを持たせることが出来、包接能を高めることが

Fig. 8

Fig. 9

出来る³⁶⁾。

β -CD をアゾベンゼンでキャップすることにより包接能を光によって可逆的に制御することが出来る。アゾ基は、紫外光照射によりトランス体からシス体へ異性化する。また、シス体は熱または可視光照射によりトランス体へ戻る。23 のアゾ基がトランス体の時、空洞は浅くなり、シス体の時、逆に疎水的空洞は拡大され、二分子を包接出来るようになる (図 10)³⁷⁾。

CD の一級水酸基をすべて 2-ナフタレンスルホン化

23 a

23 b

Fig. 10

した修飾体は、水層から有機層への金属イオンの抽出能を有している³⁸⁾。この場合、二級水酸基をすべてアセチル化すると、その抽出能力は CD 環の大きさにより異なる。 α -、および β -CD 修飾体がほぼ 100 % の抽出能力を有しているのに対して、 γ -CD 修飾体の抽出能力は 25 % 以下である。一方、二級水酸基を修飾しないと、環の大きさによる差はほとんど見られない。これらの抽出能力は、ジベンゾ-18-クラウン-6 と比べても非常に大きい。CD の水酸基をすべてメタンスルホン化した修飾体がほとんど抽出能力がないことから、2-ナフタレン環が金属イオンの抽出に重要な働きをしていることがわかる。また、ジエチレントリアミンやトリエチレントラミンで修飾したり、アンモニウム基やピリジニウム基を導入すると、イオンの相互作用により金属やイオンのゲストと複合体を形成する能力が高まる³⁹⁾。

5. 包接の駆動力と包接複合体の構造

5.1. 包接の駆動力 ところで、CD はどのような駆動力によってゲストを包接するのだろうか？これはいまだに十分に解明されていない命題である。ゲストを包接する際、疎水的相互作用が重要であることは、水中で最も包接複合体を形成しやすいことからわかる。しかし、包接に伴う熱力学的パラメーターを求めてみると、 ΔS° 、 ΔH° が共にマイナスの場合が多い。酵素や抗体に見られるように疎水的相互作用とは、水分子の自由度の増大に伴う正のエントロピー変化 ($\Delta S^\circ > 0$) が駆動力となって起こる相互作用である。従って、包接の駆動力として疎水的相互作用以外の作用が存在することになる。そして、複数の相互作用が足し合わさった結果 ΔS° 、 ΔH° が共にマイナスになったのであろう。CD の包接に関与していると考えられている相互作用として次のようなものがある^{3,40)}。1) 疎水的相互作用、2) van der Waals 相互作用、3) ゲスト分子と CD の水酸基との間の水素結合、4) CD の空洞内に存在する高エネルギー水がゲスト分子の包接に伴い放出されることによる相互作用、5) CD のコンフォメーションの歪みがゲスト分子の包接により緩和されることによる相互作用。そして、これらの相互作用が協同的に作用することにより包接体が安定化される。構造活性相関を用いた検討により、駆動力として疎水的因子と立体的因子が特に重要であり、ゲストの種類によっては、電子的因子などがさらに関与しているという回帰式が得られている⁴¹⁾。また、ゲストが包接される際の熱力学パラメーターが数多くのゲストについて求められている⁴²⁾。さらに、CD の空洞の静電ポテンシャルが計算により求められており、CD の分子には、対称軸に

沿って大きな電荷分極が存在するという結論が報告されており、包接の駆動力の解明に役立つことが期待される⁴³⁾。

5.2. 包接複合体の構造 ゲスト化合物がCDに包接されているかどうかは、各種の分光学的方法などにより調べることが出来る。良質な単結晶が得られた包接複合体については、X線結晶解析により構造が決定されている⁴⁴⁾。CDの包接複合体の場合、結晶の構造と溶液中での構造が必ずしも等しくない。CDの有機反応に対する効果を理解するうえで溶液中での包接複合体の構造を明らかにする必要があるが、NMRや円偏光二色性スペクトルにより情報を得ることができる^{45,46)}。しかし、詳細な構造はまだ解明されておらず今後の研究を待たなければならない。特に、修飾CDに関しては、まだほとんど分かっていない。なお、ゲスト分子は、CDの空洞内においてもかなり自由に回転運動をしているようである。

6. おわりに

日本におけるCDの生産量は、CD換算年間700トン程度であり、毎年約30%の割合で伸びている。米国、欧州においても、日本からの技術導入による量産化計画が進行しており、CDの市場はますます拡大し、CDが我々の生活にますます密着した化合物になっていくであろう。

今回は、紹介しなかったが、CDを結合させたHPLCカラムがすでに市販されており異性体分離に威力を発揮している⁴⁷⁾。また、DMCDが百日咳菌用培地に有効な添加剤であるという報告もあり、ますますCDの応用分野が広がっていくであろう。

一方、CDを高次に修飾することにより、CDは単なる疎水的空洞から、高度な分子識別能、高活性な触媒能などを有する高機能性分子素子となることが期待される。その為には、ゲスト分子のCD空洞内での動的挙動の解明、包接能を自由に制御する方法の確立、そして任意の位置に官能基を導入することができる修飾法の開発などが望まれる。

(平成元年1月20日受理)

文 献

- 1) A. Villiers, *Compt. Rend.*, 112, 536 (1891)
- 2) F. Cramer, *Chem. Ber.*, 84, 851 (1951)
- 3a) M.L. Bender, M. Komiyama, “シクロデキストリンの化学”(平井英史, 小宮山真訳), 学会出版センター (1979)
- b) J. Szejtli, “*Cyclodextrins and Their Inclusion Complexes*”, Akademiai Kiado, Budapest (1982)
- c) D. Duchene, ed., “*Cyclodextrins and Their Industrial Uses*”, Sante, Paris (1987)
- d) J. Szejtli, “*Cyclodextrin Technology*”, Kluwer Academic Publishers, Dordrecht (1988)
- 4a) W. Saenger, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, 19, 344 (1980)
- b) A.P. Croft, R.A. Bartsch, *Tetrahedron*, 39, 1417 (1983)
- c) I. Tabushi, *Acc. Chem. Res.*, 15, 66 (1982)
- d) 戸田不二緒, 池田宰, フレグランスジャーナル, 63, 90 (1983)
- e) 上野昭彦, 長 哲郎, 化学工業, 1984, 1055
- f) 上野昭彦, “シクロデキストリン”, 戸田不二緒編, “人工酵素・生体膜デザイン”, CMC (1985) p. 53
- g) 御船 昭, 島 淳之, 有合化, 35, 116 (1977)
- h) 上釜兼人, 平山文俊, 科学と工業, 59, 443 (1985)
- i) 長友新治, 化学経済, 1985(8), 10
- j) 原 耕三, 橋本 仁, 澱粉化学, 33, 152 (1986)
- k) 中村信之, バイオインダストリー, 2, 261 (1985)
- 1) H. Bender, *Advances in Biotechnological Processes*, 6, 31
- 5) T.S. Straub, M.L. Bender, *J. Am. Chem. Soc.*, 94, 8875 (1972)
- 6) F. Cramer, *Chem. Ber.*, 86, 1576 (1953)
- 7a) D.W. Griffiths, M.L. Bender, *J. Am. Chem. Soc.*, 95, 1679 (1973)
- b) D.W. Griffiths, M.L. Bender, *Bioorg. Chem.*, 4, 84 (1975)
- 8) M. Komiyama, H. Hirai, *J. Am. Chem. Soc.*, 106, 174 (1984)
- 9) M. Komiyama, H. Hirai, *ibid.*, 105, 2018 (1983)
- 10) R. Fornasier, F. Reniero, P. Scrimin, U. Tonellato, *J. Org. Chem.*, 50, 3209 (1985)
- 11a) R. Breslow, T. Guo, *J. Am. Chem. Soc.*, 110, 5613 (1988)
- b) H-J. Schneider, N.K. Sangwan, *Ang. Chem. Int. Ed. Engl.*, 26, 896 (1987)
- 12a) H.A. Zahalka, K. Januszkiewicz, H. Alper, *J. Mol. Cat.*, 35, 249 (1986)
- b) A. Harada, Y. Hu, S. Takahashi, *Chem. Lett.*, 1986, 2083
- 13a) R. Fornasier, V. Lucchini, P. Scrimin, U. Tonellato, *J. Org. Chem.*, 51, 1769 (1986)
- b) V. Ramamurthy, D.F. Eaton, *Acc. Chem. Res.*, 21, 300 (1988)
- c) M. Komiyama, *Chem. Lett.*, 1988, 1121
- d) A.V. Veglia, R.H. De Rossi, *J. Org. Chem.*, 53, 5281 (1988)
- e) O.S. Tee, J.M. Bennett, *J. Am. Chem. Soc.*, 110, 269 (1988)
- 14a) R.L. VanEtten, J.F. Sebastian, G.A. Clowes, M.L. Bender, *J. Am. Chem. Soc.*, 89, 3242 (1967)
- b) R.L. VanEtten, G.A. Clowes, J.F. Sebastian,

- M.L. Bender, *ibid.*, 89, 3253 (1967)
- c) M. Komiyama, M.L. Bender, *ibid.*, 100, 4576 (1978)
- 15) L.D. Melton, K.N. Slessor, *Carbohydr. Res.*, 18, 29 (1971)
- 16) A. Ueno, R. Breslow, *Tetrahedron Lett.*, 34, 3451 (1982)
- 17) T. Murakami, K. Harata, S. Morimoto, *ibid.*, 28, 321 (1987)
- 18) K. Takahashi, K. Hattori, F. Toda, *ibid.*, 25, 3331 (1984)
- 19a) K. Fujita, S. Nagamura, T. Imoto, T. Tahara, T. Koga, *J. Am. Chem. Soc.*, 107, 3233 (1985)
- b) K. Fujita, T. Tahara, S. Nagamura, T. Imoto, T. Koga, *J. Org. Chem.*, 52, 636 (1987)
- 20) K. Fujita, T. Tahara, T. Imoto, T. Koga, *J. Am. Chem. Soc.*, 108, 2030 (1986)
- 21a) I. Tabushi, K. Shimokawa, N. Shimizu, H. Shirakata, K. Fujita, *ibid.*, 98, 7855 (1976)
- b) 西谷孝子, 田伏岩夫, 日化誌, 1987, 265
- c) F. Moriwaki, H. Kaneko, A. Ueno, T. Osa, F. Hamada, K. Murai, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, 60, 3619 (1987)
- 22a) K. Fujita, A. Matsunaga, T. Imoto, *J. Am. Chem. Soc.*, 106, 5740 (1984)
- b) K. Fujita, A. Matsunaga, T. Imoto, *Tetrahedron Lett.*, 25, 5533 (1984)
- c) K. Fujita, H. Yamamura, T. Imoto, T. Fujioka, K. Mihashi, *J. Org. Chem.*, 53, 1943 (1988)
- 23) K. Fujita, H. Yamamura, A. Matsunaga, T. Imoto, K. Mihashi, T. Fujioka, *J. Am. Chem. Soc.*, 108, 4509 (1986)
- 24a) T. Ikeda, R. Kojin, C-J. Yoon, H. Ikeda, M. Iijima, K. Hattori, F. Toda, *J. Inclusion Phenom.*, 2, 669 (1984)
- b) T. Ikeda, R. Kojin, C-J. Yoon, H. Ikeda, M. Iijima, F. Toda, *ibid.*, 5, 93 (1987)
- c) R. Kojin, Y. To, H. Ikeda, C-J. Yoon, M. Iijima, T. Ikeda, F. Toda, *ibid.*, in press
- 25) A. Ueno, F. Moriwaki, T. Osa, T. Ikeda, F. Toda, K. Hattori, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, 59, 3109 (1986)
- 26a) V.T. D'Souza, K. Hanabusa, T. O'Leary, R.C. Gadwood, M.L. Bender, *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 129, 727 (1985)
- b) V.T. D'Souza, M.L. Bender, *Acc. Chem. Res.*, 20, 146 (1987)
- 27a) H. Ikeda, R. Kojin, C-J. Yoon, T. Ikeda, F. Toda, *Chem. Lett.*, 1987, 1495
- b) H. Ikeda, R. Kojin, C-J. Yoon, T. Ikeda, F. Toda, *Tetrahedron Lett.*, 29, 311 (1988)
- c) H. Ikeda, R. Kojin, C-J. Yoon, T. Ikeda, F. Toda, *J. Inclusion Phenom.*, in press
- 28a) C-J. Yoon, H. Ikeda, R. Kojin, T. Ikeda, F. Toda, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 1986, 1080
- b) C-J. Yoon, H. Ikeda, R. Kojin, T. Ikeda, F. Toda, *J. Inclusion Phenom.*, 5, 85 (1987)
- 29a) R. Breslow, J.B. Doherty, G. Guillot, C. Lipsey, *J. Am. Chem. Soc.*, 100, 3227 (1978)
- b) R. Breslow, P. Bovy, C. Lipsey, *ibid.*, 102, 2115 (1980)
- 30) R. Breslow, M. Hammond, M. Lauer, *ibid.*, 102, 421 (1980)
- 31a) R. Breslow, A.W. Czarnik, *ibid.*, 105, 1390 (1983)
- b) R. Breslow, A.W. Czarnik, M. Lauer, R. Leppkes, J. Winkler, S. Zimmerman, *ibid.*, 108, 1969 (1986)
- 32) I. Tabushi, Y. Kuroda, M. Yamada, H. Higashimura, *ibid.*, 107, 5545 (1985)
- 33) T. Murakami, K. Harata, S. Morimoto, *Chem. Lett.*, 1988, 553
- 34) A. Ueno, Y. Tomita, T. Osa, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 1983, 976
- 35) A. Ueno, F. Moriwaki, T. Osa, F. Hamada, K. Murai, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, 59, 465 (1986)
- 36) A. Ueno, F. Moriwaki, T. Osa, F. Hamada, K. Murai, *J. Am. Chem. Soc.*, 110, 4323 (1988)
- 37a) A. Ueno, H. Yoshimura, R. Saka, T. Osa, *ibid.*, 101, 2779 (1979)
- b) A. Ueno, Y. Tomita, T. Osa, *Tetrahedron Lett.*, 24, 5245 (1983)
- 38) A. Ueno, H. Sasaki, M. Fukushima, S. Minato, T. Osa, *Chem. Lett.*, 1987, 581
- 39a) I. Tabushi, N. Shimizu, T. Sugimoto, M. Shiozuka, K. Yamamura, *J. Am. Chem. Soc.*, 99, 7100 (1977)
- b) J. Boger, D.G. Brenner, J.R. Knowles, *ibid.*, 101, 7630 (1979)
- 40) 松井佳久, 表面, 24, 332 (1986)
- 41a) Y. Matsui, T. Nishioka, T. Fujita, *Topics in Current Chem.*, 128, 61 (1985)
- b) C. Silipo, C. Hanch, *Bioorg. Chem.*, 8, 237 (1979)
- 42a) E.A. Lewis, L.D. Hansen, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. II*, 1973, 2081
- b) R.I. Gelb, L.M. Schwartz, M. Radeos, R.B. Edmonds, D.A. Laufer, *J. Am. Chem. Soc.*, 104, 6283 (1985)
- c) G. Barone, G. Castronuovo, V. Elia, M. Muscetta, *Thermochim. Acta*, 85, 443 (1985)
- d) 藤沢雅夫, 木村隆良, 高木定夫, 第7回シクロデキストリンシンポジウム予稿集, p.14 (1988)
- 43) M. Sakurai, M. Kitagawa, H. Hoshi, Y. Inoue, R. Chujo, *Chem. Lett.*, 1988, 895
- 44a) 原田一明, 澱粉科学, 26, 198 (1979)
- b) 藤原隆二, 日本結晶学会誌, 24, 54 (1982)

- c) K. Harata, K. Uekama, M. Otagiri, F. Hirayama, *J. Inclusion Phenom.*, **1**, 279 (1984)
- 45a) M. Komiyama, H. Hirai, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **54**, 828 (1981)
- b) Y. Inoue, H. Hoshi, M. Sakurai, R. Chujo, *J. Am. Chem. Soc.*, **107**, 2319 (1985)
- c) Y. Yamamoto, Y. Kanda, Y. Inoue, R. Chujo, S. Kobayashi, *Chem. Lett.*, 1988, 495
- 46a) M. Kajtar, Cs. Horvath-Toro, E. Kuthi, J. Szejtli, *Acta Chim. Acad. Hung.*, **110**, 327 (1982)
- b) G.M. Bonora, R. Fornasier, P. Scrimin, U. Tonellato, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. II*, 1985, 367
- 47a) 服部憲治郎, 高橋圭子, 高分子, **36**, 840 (1987)
- b) J. Szejtli, *Starch*, **39**, 357 (1987)

書 評

「有機金属の化学」

山崎博史・若槻康雄 共著

大日本図書 発行

B5版 216 ページ

定価 3,000 円

本書は日本化学会の企画による大学低学年学生を対象とした、新化学ライブラリー(全30巻)のうちの1巻である。しかし、本書の対象は著者らがまえがきで断っているように、むしろこれから化学を専攻しようとする大学学部学生、大学院学生、あるいは実社会で有機金属に関連した仕事を始めようとする研究者、技術者など既に一応の化学的知識をもった人々にとって、正に好書であるという印象を持った。

近年の有機合成化学において、種々の有機金属反応剤の進歩には目覚ましいものがあり、合成研究に携わる者で何の金属にも関係しないでは不可能と言っても過言ではあるまい。むしろ、周期率表の大半を占める種々の金属元素について、その特性を正しく理解して反応設計に利用していくことが今後の合成研究の一助となるはずである。

研究の開始にあたって、金属をどの程度理解している

のかを確かめてみたい時、本書を一読することをお勧めしたい。評者自身、本書を読んだ時、日頃経験をもとに何げなく行っている反応について、軌道の相互作用といった見地から反応機構が議論されているのに新鮮なショックを受けた。さらにその新しい視点から自分の反応に関する新しい発想が湧いてくるというような体験を、きっと読者諸氏にも味わっていただければと思う。

書名を取って「有機合成の化学」とした点や、巻頭の種々のカラー写真など、かなり平易な本を装ってはいるが、その実、原理的な反応の本質を読者に理解させるために必要な化学的背景が十分に記載されており、骨太な内容となっている。また、1988年の文献もかなり引用されており、さらに話題が工業的な応用例や生体、材料の分野におよんでいる点など、有機金属化学の分野における新しい入門書を作り上げようとする、著者らの熱意が強く感じられる好書である。 (富森浩二)