

平成 21 年 4 月 30 日現在

研究種目：若手研究 (B)
 研究期間：2006～2008
 課題番号：18750120
 研究課題名 (和文) 分子認識における新規結合サイト：シクロアリン、シクロマンニンとその誘導体創製
 研究課題名 (英文) Preparation of cycloallin, cyclomannin and their derivatives: novel binding sites on molecular recognition
 研究代表者
 福留 誠 (FUKUDOME MAKOTO)
 長崎大学・医歯(薬)学総合研究科・助教
 研究者番号：00336182

研究成果の概要：2,3-エピチオアロースにより構成された環状オリゴ糖の構成糖残基全てを、2,3-ジデヒドロキシグルコースへとほぼ定量的に変換し、続くオスミウム酸化により、構成糖残基をすべてマンースに変換した β -シクロマンニンを合成することに成功した。また、 β -シクロマンニンの構造及び機能を検討し、その高い水溶性とゲスト分子包接機能を明らかにした。

交付額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2006 年度	2,700,000	0	2,700,000
2007 年度	500,000	0	500,000
2008 年度	600,000	180,000	780,000
年度			
年度			
総計	3,800,000	180,000	3,980,000

研究分野：化学

科研費の分科・細目：複合科目・機能物質化学

キーワード：分子認識、環状糖質

1. 研究開始当初の背景

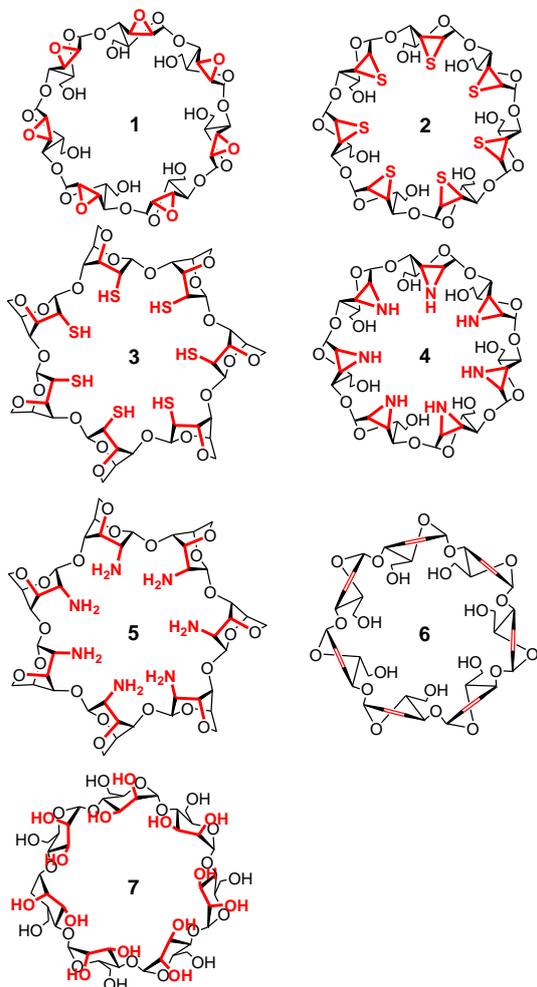
グルコースから構成された環状オリゴ糖シクロデキストリン (以下 CD と略) 及び化学修飾された CD は、ホストとしてゲスト分子を平衡的に捕捉・解放するという機能、捕捉による液体ゲスト分子の固体化、固体ゲスト分子の水溶化などの特異な諸性質、加えて食品として認可をうけた安全性から、医薬品、食品、化粧品などの分野で実用され、さらなる応用研究も活発に行われている。他方、CD は、基礎研究においては生体模倣化学の絶好の素材であり、その研究は広汎かつ深くなされてきた。こうしたことを背景に、CD とは性格の異なった新しい環状オリゴ糖の合成、構

造、機能への関心が高まってきている。しかし、その合成に関する従来の研究は十分とはいえないものである。従来の合成戦略は次の 2 つに大別される。第一は、酵素を用いて天然の高分子糖を切断・環化する方法であり、第二は、単糖を原料としてその水酸基の活性化、保護、脱保護を繰り返しながら糖鎖を延長し環化する純合成的な方法である。第一の戦略では、原料と酵素の種類及びその入手が限定される結果、合成できる環状オリゴ糖の種類が限定されるということのほか、環の員数が一定のものを必ずしも選択的に入手できるとはいえず、その精製に多大の努力を要するといった欠点がある。第二の戦略は、合

成の自由度、生成物の多様性については第一の戦略をはるかに凌駕する長所をもつが、多段階合成に附随するすべての欠点を持ち、目的の最終生成物の全収率は極めて低い。このように、純化学的に合成された非グルコース環状オリゴ糖およびその化学修飾体の合成と、それらの構造・機能に関する調査は、ほぼ不可能といわざるを得ない状況である。

2. 研究の目的

本申請では、従来の戦略に属さない新たな戦略として、安価で大量に入手できる CD を原料として、その構成糖であるグルコースすべてを他糖に変換することによって、新しい非グルコース環状オリゴ糖を合成する第三の戦略を採用する。すなわち、以下に図示する化合物 1~7 のような官能化・非グルコース環状オリゴ糖及び新規・非グルコース環状オリゴ糖を合成し、それらの分子認識機能を検討しようと計画した。



3. 研究の方法

申請者は、CD 及びその修飾体の分子認識が基本的にはその空洞の形によって決定されることに着目し、その形を変化させることに

よって分子認識を制御しようと考え、CD を構成するグルコースを複数個、他の糖に変換する方法の開発に取り組んできた。その結果、mono-エピチオ体、及び mono-アロエピイミノ体の合成に成功していた。また、申請者らは、エピチオ体を経由して、CD 構成糖の 1-3 個をマンノースに変換することに成功していた。申請者は、これらの独自成果を摘要することにより、目的化合物を調製しようと試みた。また、調製に成功した新規環状オリゴ糖の分子認識機能等について検討した。

4. 研究成果

合成を計画していた 1~7 の内、3~5 に関しては合成法の確立に至らなかったものの、 β -CD から 4 段階の反応により得られるシクロアリン誘導体 2 を出発原料とし、6 をほぼ定量的に合成することに成功した。また、6 の 2,3-二重結合をオスミウム酸化することにより、構成糖をすべてマンノースに変換した β -シクロマンニン (β -CM: 7) の合成に成功 (収率 64%) し、その構造及び機能を検討することができた。

新規に得られた知見

(1) 6 の 2,3-二重結合をもつ糖残基と隣接糖残基間の α -1,4 グルコシル結合は、容易に酸加水分解される。これは、CD を出発原料とする糖鎖合成において有用な知見である。

(2) 6 のオスミウム酸化による 2,3-二重結合への水酸基のシン付加では、選択的にマンノースが生成し、2,3-二重結合の反対側から水酸基が付加したアロースは生成しない。

(3) NMR スペクトルから、7 は C_7 対称な環構造を持ち、構成マンノースの立体配座は 4C_1 型であることが分かった。また、7 の構成糖残基の二級水酸基同士は分子内で水素結合しないことが分かった。

(4) β -CM (7) は、 β -CD と比較して非常に高い水溶性 (150 倍以上) を示した。

(5) 7 はメチルオレンジ (MO) に対して、 β -CD と同程度の結合力を示した。7 は β -CD と比較して、環構造の剛直性が低い分、基質結合力が低下するが、一方で、2-OH が空洞の外側に配向し疎水空洞が広がる分、基質結合力が亢進される。これらの正負の要因が打ち消しあって 7 は β -CD と同程度の基質結合力を示すと考えられる。

(6) β -CM \cdot MO 錯体と β -CD \cdot MO 錯体の円偏光二色性スペクトルは、相互に有意の差異を示し、 β -CM (7) と β -CD が異なるキラリティを基質 MO に誘起する事がわかった。

(7) 新規・非グルコース環状オリゴ糖の合成条件を再検討する過程において、CD の一つの糖残基を 2,3-dihydroxyglucose (あるいは 2,3-epithioallose) に変換すると、その変換された糖残基の α -1,4 結合は、弱酸性条件の水

(あるいはエチレングリコール) 中において容易に加溶媒分解されることが明らかとなった。この知見と、研究代表者らが近年発見した $2^A, 2^B-O, O$ -di(mesitylenesulfonyl)- β -CDのモノエポキシモノスルホナートへの選択的変換法を利用し、A糖にアルトロース(あるいはマンノース)を持ち、B糖に2,3-didehydroxy glucose(あるいは2,3-epithioallose)を持つCD誘導体を合成し、これを弱酸性条件下、加溶媒分解することにより、非還元末端にアルトロース(あるいはマンノース)を持つ鎖状オリゴ糖を合成することができた。

一連の非グルコース環状(および鎖状)オリゴ糖の新規合成法は、それらの機能性研究に必要な量と純度のサンプルを供給することが可能であり、今後の環状(及び鎖状)オリゴ糖の機能性研究に寄与すると期待される。特に、水溶性が充分ではないために液剤への応用が難しいとされる β -CDと比較して、非常に高い水溶性を示す β -CMは、医薬・食品など幅広い分野において、 β -CDを凌駕する高機能性を発揮すると期待されるため、現在、その合成経路のさらなる効率化を検討中である。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計 14 件)

1. Yuan D.-Q., Fukudome M., Fujita K., New Methodologies for Regioselective Modification of Cyclodextrins. *The 14th International Cyclodextrins Symposium proceedings*, 54-59, **2008**. 査読無
2. Yamamoto, Y., Koga, K., Fukudome, M., Yuan, D.-Q. Fujita, K., The Self-Inclusion and Molecular Sensing Behavior of 6-(8-Sulfo-2-Dibenzofuransulfamido)- β -Cyclodextrin. *The 14th International Cyclodextrins Symposium proceedings*, 193-196, **2008**. 査読無
3. Fukudome M., Shimosaki K., Koga K., Yuan D.-Q., Fujita K., Selective synthesis and ester cleavage property of $3^A, 2^B$ -anhydro- 3^B -deoxy- 3^B -thio- β -cyclodextrin. *Tetrahedron Lett.*, 48 (42), 7493-7497, **2007**. 査読有
4. Fukudome M., Onizuka T., Kawamura S., Yuan D.-Q., Fujita K., Selective functionalization of β -cyclodextrin, efficient conversions of 2,3-alloepoxyranosides to 2,3-mannoepithiopyranosides, *Tetrahedron Lett.*, 48 (38), 6665-6668, **2007**. 査読有
5. Fukudome M., Yoshikawa K., Koga K., Yuan D.-Q., Fujita K., Selective modification of β -cyclodextrin, An unexpected tandem reaction enables the cross-linking of $C2^A$ and $C2^B$ via a sulfur atom. *Chem. Commun.*, (30), 3157-3159, **2007**. 査読有
6. Yuan D.-Q., Kitagawa Y., Aoyama K., Douke T., Fukudome M., Fujita K., Imidazolyl cyclodextrins: Artificial serine proteases enabling regiospecific reactions, *Angew. Chem. Int. Ed.* 46 (26), 5024-5027, **2007**. 査読有
7. Yuan D.-Q., Izuka A., Fukudome M., Rekharsky MV., Inoue Y., Fujita K., Heptakis(6-deoxy-6-guanidino)- β -cyclodextrin: an artificial model for mitochondrial ADP/ATP carrier, *Tetrahedron Lett.*, 48 (19), 3479-3483, **2007**. 査読有
8. Yuan D.-Q., Zhao Y., Fukudome M., Fujita K., Coumarin-conjugated cyclodextrins: Remarkable enhancement of the chemical-to-light energy transfer efficiency, *J. Incl. Phenom. Macrocycl. Chem.*, 57 (1-4), 125-129, **2007**. 査読有
9. Yuan D.-Q., Koga K., Kouno I., Fujioka T., Fukudome M., Fujita K., The first topologically controlled synthesis of doubly bridged β -cyclodextrin dimers, *Chem. Commun.*, (8), 828-830, **2007**. 査読有
10. Yuan D.-Q., Kitagawa Y., Fukudome M., Fujita K., A Vector-Selective Reaction Enables Efficient Construction of Specific Topology upon Primary Side of β -Cyclodextrin. *Org. Lett.*, 9(22), 4591-4594, **2007**. 査読有
11. Fukudome M., Shiratani T., Nogami Y., Yuan D.-Q., Fujita K., A shortcut synthesis of β -cyclomannin from β -cyclodextrin, *Org. Lett.*, 8(25), 5733-5736, **2006**. 査読有
12. Yu H., Teramoto A., Fukudome M., Xie R.-G., Yuan D.-Q., Fujita K., A facile sulfonylation method enabling direct syntheses of

per(2-*O*-sulfonyl)- β -cyclodextrins, *Tetrahedron Lett.*, 47(50), 8837-8840, **2006**. 査読有

13. Yu H., Yuan D.-Q., Makino Y., Fukudome M., Xie R.-G., Fujita K., Clockwise-counterclockwise differentiation on the upper rim of monofunctional γ -cyclodextrin: efficient topological control in the syntheses of capped cyclodextrins, *Chem. Commun.*, 48, 5057-5059, **2006**. 査読有

14. Fukudome M., Matsushima A., Yuan D.-Q., Fujita K., Hetero-bifunctionalization of the secondary face of β -cyclodextrin: selective 3^G-sulfonylation and subsequent 2^G, 3^G-epoxidation of 3^A-azido-3^A-deoxy-*altro*- β -cyclodextrin, *Tetrahedron Lett.*, 47(37), 6599-6602, **2006**. 査読有

[学会発表] (計 28 件)

1. 福留誠、河村聡志、袁徳其、藤田佳平衛、光化学反応によるアジ化シクロデキストリンからのマルトオリゴ糖合成、日本薬学会第 129 年会、2009 年 3 月 27 日、京都

2. 田中夏美、道家利彦、吉川一規、福留誠、袁徳其、藤田佳平衛、 α -シクロマンニンの合成戦略、日本薬学会第 129 年会、2009 年 3 月 27 日、京都

3. 福留誠、分子認識における新規結合サイト：シクロアリン、シクロマンニンとその誘導体創製、第 25 回日本薬学会九州支部大会、2008 年 12 月 6 日、延岡

4. 福留誠、河村聡志、袁徳其、藤田佳平衛、UV 照射による糖鎖生成：3A-アジド-モノアルトロ- β -CD の開環、第 25 回日本薬学会九州支部大会、2008 年 12 月 7 日、延岡

5. Makoto Fukudome, Jun Naito, De-Qi Yuan, and Kahee Fujita, Regioselective One-Site Cleavage of the α -1,4-Linkages of Cyclodextrins Modified on the Secondary Hydroxyl Side, 14th International Cyclodextrins Symposium, 2008 年 5 月 9 日、京都

6. Yoshio Yamamoto, Kazutaka Koga, Makoto Fukudome, De-Qi Yuan, and Kahee Fujita, The Self-Inclusion and Molecular Sensing Behaviors of

6-(8-Sulfo-2-Dibenzofuransulfamido)- β -Cyclodextrin, 14th International Cyclodextrins Symposium, 2008 年 5 月 9 日、京都

7. De-Qi Yuan, Makoto Fukudome and Kahee Fujita, New Methodologies for Regioselective Modification of Cyclodextrins, 14th International Cyclodextrins Symposium, 2008 年 5 月 10 日、京都

8. 福留誠、吉川一規、古賀和隆、袁徳其、藤田佳平衛、歪んだ空洞をもつ β -CD 合成：タンデム反応による 2A 及び 2B 炭素の S 架橋、日本薬学会第 128 年会、2008 年 3 月 26 日、横浜

9. 河村聡志、鬼塚俊行、福留誠、袁徳其、藤田佳平衛、ヘテロ三員環の開環反応を利用したヘテロ二官能化 CD の合成、第 24 回日本薬学会九州支部大会、2007 年 12 月 9 日、福岡

10. 下崎香、福留誠、袁徳其、藤田佳平衛、変形空洞を持つチオ- β -シクロデキストリンの選択的合成およびニトロフェニルアセテート分解における m / p 選択性、第 24 回日本薬学会九州支部大会、2007 年 12 月 9 日、福岡

11. 内藤潤、福留誠、袁徳其、藤田佳平衛、シクロデキストリン誘導体を原料とした直鎖糖の合成： α -1,4-結合の位置特異的 1ヶ所開裂、第 24 回日本薬学会九州支部大会、2007 年 12 月 9 日、福岡

12. 道家利彦、吉川一規、福留誠、袁徳其、藤田佳平衛、シクロデキストリンの新規 2-スルホニル化法によるパーマンノエポキシ体の one-pot 合成、第 24 回日本薬学会九州支部大会、2007 年 12 月 9 日、福岡

13. 福留誠、吉川一規、古賀和隆、袁徳其、藤田佳平衛、選択的 β -CD 修飾：分子内タンデム反応による 2A 及び 2B 炭素の S 架橋、第 24 回日本薬学会九州支部大会、2007 年 12 月 9 日、福岡

14. 福留誠、白谷智宣、野上靖純、袁徳其、藤田佳平衛、シクロデキストリンからのシクロマンニン合成、第 33 回反応と合成の進歩シンポジウム、2007 年 11 月 5 日、長崎

15. 下崎香、福留誠、袁徳其、藤田佳平衛、変形空洞を持つチオ- β -シクロデキストリン：合成・構造決定およびニトロフェニル

ルアセテート分解活性の m / p 選択性、第 25 回シクロデキストリンシンポジウム、2007 年 9 月 11 日、鳥取

16. 河村聡志、鬼塚俊行、福留誠、袁徳其、藤田佳平衛、ヘテロ三員環を合成原料としたヘテロ二官能化 CD の合成、第 25 回シクロデキストリンシンポジウム、2007 年 9 月 11 日、鳥取

17. 道家利彦、吉川一規、福留誠、袁徳其、藤田佳平衛、パーマンノエポキシシクロデキストリンの効率的 one-pot 合成法の開発、第 25 回シクロデキストリンシンポジウム、2007 年 9 月 11 日、鳥取

18. 内藤潤、福留誠、袁徳其、藤田佳平衛、修飾シクロデキストリンの α -1、4-結合の位置特異的な 1ヶ所開裂、第 25 回シクロデキストリンシンポジウム、2007 年 9 月 11 日、鳥取

19. 福留誠、吉川一規、杉本佑士、袁徳其、藤田佳平衛、CD-2-O-ジスルホナートの選択的モノエポキシ化を用いた CD 二級水酸基側ヘテロ官能化、第 25 回シクロデキストリンシンポジウム、2007 年 9 月 11 日、鳥取

20. 福留誠、松島綾、袁徳其、藤田佳平衛、 β -シクロデキストリン二級水酸基側ヘテロ三官能化： $2^G, 3^G$ -mannoepithio- 3^A-N_3 - 3^A -deoxy-altro- β -CD の合成、日本薬学会第 127 年会、2007 年 3 月 30 日、富山

21. 内藤潤、吉川一規、杉本祐士、福留誠、袁徳其、藤田佳平衛、シクロデキストリンの α -1、4-結合の位置特異的な 1ヶ所開裂、日本薬学会第 127 年会、2007 年 3 月 30 日、富山

22. 福留誠、白谷智宣、野上靖純、袁徳其、藤田佳平衛、シクロデキストリンからのシクロマンニン合成とその構造及びゲスト包接、第 23 回日本薬学会九州支部大会、2006 年 12 月 9 日、熊本

23. 吉川一規、杉本佑士、福留誠、袁徳其、藤田佳平衛、モノエポキシモノスルホナートを原料とする二級水酸基側ヘテロニ官能化 β -シクロデキストリンの合成、第 23 回日本薬学会九州支部大会、2006 年 12 月 9 日、熊本

24. 下崎香、福留誠、袁徳其、藤田佳平衛、基質配向制御可能な非対称空洞を持つチオ- β -シクロデキストリンのフェニルエステル分解活性、第 23 回日本薬学会九州支部大会、

2006 年 12 月 9 日、熊本

25. 福留誠、白谷智宣、野上靖純、袁徳其、藤田佳平衛、シクロデキストリンからのシクロマンニン合成とそのゲスト包接機能、第 24 回シクロデキストリンシンポジウム、2006 年 10 月 13 日、東京

26. 吉川一規、杉本佑士、福留誠、袁徳其、藤田佳平衛、CD 二級水酸基側のヘテロニ官能化：CD-2-O-ジスルホナートからモノエポキシモノスルホナートへの変換、第 24 回シクロデキストリンシンポジウム、2006 年 10 月 13 日、東京

27. 河村聡志、鬼塚俊行、福留誠、袁徳其、藤田佳平衛、2A-thio-3A-amino-mono-altro- β -CD の合成と応用、第 24 回シクロデキストリンシンポジウム、2006 年 10 月 13 日、東京

28. 下崎香、福留誠、袁徳其、藤田佳平衛、非対称空洞をもつチオ- β -シクロデキストリンのエステル分解活性、第 24 回シクロデキストリンシンポジウム、2006 年 10 月 13 日、東京

〔その他〕

日本薬学会九州支部・学術奨励賞受賞、2008 年 12 月 6 日

6. 研究組織

(1) 研究代表者

福留 誠 (FUKUDOME MAKOTO)

長崎大学・大学院医歯薬学総合研究科・助教
研究者番号：00336182