

(様式第 13 号)

## 学 位 論 文 要 旨

氏名: 秋田 知己

題目: NMR spectroscopy on Inclusion Equilibria ;

Forming of 2:1 (host : guest) Cyclodextrin Inclusion Complexes

(NMR 分光法による包接平衡の研究 ; 2:1(ホスト:ゲスト)型シクロデキストリン包接錯体の形成)

シクロデキストリン(CD)は $\alpha$ -D-グルコピラノース残基が $\alpha 1 \rightarrow 4$ 結合で環状に連なったオリゴ糖である。その形状は中空の円錐台となっている。CDの最も重要な機能は、共有結合を介さずに様々なゲスト分子と包接錯体を形成することである。CD錯体の、結合定数( $K_a$ )や化学量論、分子配向といった性質は、pH や溶媒の種類、温度などの様々な条件の影響を受ける。特に化学量論はホスト:ゲストの濃度比に依存して変化するが、いくつかの論文では[ホスト] $\ll$ [ゲスト]条件での実験から 1:1 型包接錯体のみの性質について言及されている。これに対して、[ホスト] $\ll$ [ゲスト]、[ホスト] $\gg$ [ゲスト]の両条件での実験を行うことで、より確かな錯体の性質を知ることができると考えた。本研究は、NMR 分光法から得られる多くの情報をもとに、新たに発見された 2:1 型包接錯体が関連する興味深い CD 包接現象について明らかにすることを目的とした。本論文は次の 2 章から成る。

### 1) $^1\text{H}$ NMR 滴定法による D-, L-トリプトファンと 6-O- $\alpha$ -D-グルコシル- $\beta$ -シクロデキストリンとの結合定数の研究 ; 1:1 及び 2:1(ホスト:ゲスト)型錯体の形成

タンパクのトリプトファン残基が $\beta$ -CD に包接されることで、タンパクの性質の変化が引き起こされることが知られている。その機構について詳細を知るため、D-あるいは L-トリプトファンと 6-O- $\alpha$ -D-グルコシル- $\beta$ -CD (G1- $\beta$ -CD)との包接錯体について、[ホスト] $\ll$ [ゲスト]及び[ホスト] $\gg$ [ゲスト]両条件下での  $^1\text{H}$  NMR 滴定法によって結合定数を評価した。また、2D NMR (ROESY)法による分子配向の調査も行った。その結果、[ホスト] $\gg$ [ゲスト]条件下において、G1- $\beta$ -CD はトリプトファンと 2:1 (ホスト:ゲスト) 型包接錯体を形成することが明らかとなった。その包接平衡は二段階となっており、その強度は 2 つの結合定数、 $K_1$  及び  $K_2$  で表される。 $K_1$  で表される一段階目の包接はトリプトファ

ンのインドール環を包接するもので、 $K_1$ にはトリプトファンの光学異性体間でほとんど差が無かった。これは、トリプトファンのキラル中心から離れた位置での包接であることに起因すると考えられた。一方で、 $K_2$ には異性体間で有意な差が見られ、これは二段階目の包接がキラル中心の直接の包接であることを示唆していた。この推論は 2D NMR (ROESY)法によっても支持された。

## 2) $\alpha$ -CD とシクロアルカノール類との 1:1 及び 1:2 型ホスト-ゲスト包接錯体形成 ; $^1\text{H}$ 及び $^{13}\text{C}$ NMR 分光法による研究

以前の研究で、比較的長鎖の 1-アルカノールと 1-アルカノエートイオンがゲスト分子の場合に、 $\alpha$ -CD が 2:1 型包接錯体を形成することが明らかにされた。ゲスト分子サイズに依存して包接錯体の化学量論が変化することは興味深く、環状のシクロアルカノールでも同様の傾向が見られるか、NMR 滴定法によって調査した。その結果、 $\alpha$ -CD は少なくともシクロヘキサノールからシクロオクタノールまでの比較的大きなシクロアルカノール類と 2:1 型包接錯体を形成することがわかった。また、2:1 型包接錯体が形成されると水中で沈殿となることから、2分子の CD 環の水酸基間に水素結合が形成されることが親水性の低減の理由であると推測した。実際に、ホストとして二級水酸基の半数をメトキシ化した $\alpha$ -CD 誘導体を用いると、2:1 型包接錯体の形成は見られなくなった。一方で、一級水酸基のメトキシ化誘導体では、未修飾の $\alpha$ -CD と同様に、2:1 型包接錯体、沈殿の生成が確認された。これらのことから、 $\alpha$ -CD と比較的大きなシクロアルカノールとの 2:1 型包接錯体の形成において、2分子の $\alpha$ -CD の二級水酸基同士が向かい合って形成される水酸基同士の水素結合が重要な因子となっていることが示された。また、 $\alpha$ -CD とシクロアルカノール類との系において、ホスト:ゲスト濃度比が 1:1、あるいは 2.5:1 の場合のそれぞれで 2D NMR (ROESY)法を行った結果、上記、 $\alpha$ -CD が比較的大きなシクロアルカノール類との 2:1 型包接錯体の形成すること、その分子配向が 2分子の $\alpha$ -CD の二級水酸基同士が向かい合う tail-to-tail 型であることが支持された。

上記のように、本研究において、NMR 分光法が CD 錯体の研究において非常に有効な手法であることが示された。現在、CD 錯体について様々な報告がされているが、それらは 1:1 型包接錯体以外の化学量論の錯体について見落としている可能性がある。[ホスト] $\ll$ [ゲスト]及び[ホスト] $\ll$ [ゲスト]の両条件からの調査を行うことによって、この見落としを解消できるだろう。