

ヨードベンゾイル- β - シクロデキストリンによる 特異的遊離基ハロゲン化反応

文 重

ABSTRACT

Based upon the solid structure of steroid, R. Breslow fixed a side chain to it, and the designed side chain, as a template, can relay a halogen free radical to a specific position of the steroid molecule. It is very different what it used as usual chemical method to be, but as its origin, it only comes into effect of the steroid chemistry.

In consideration of the biomimic chemistry viewpoint, if using β -dextrin instead of steroid molecule, and to link a side chain carried a photochemical active free radical with it, a new type of artificial enzyme could be expected. A simplest model experiment was designed, using iodo-benzoyl- β -dextrin as the template, and cyclohexanone as the substrate, the ideal of specific radical-relay chlorination was realized.

1 はじめに

実験室での有機化学反応の仕組みと生体での生化学反応の仕組みは同じではない。一般的に言うと、有機化学反応の位置反応性とは、反応物のある部位の反応性によるものであり、或は立体障害によって試薬がある方向に攻撃できないためによるものである。これに対し、生化学反応は酵素によるもので、酵素

が反応物(基質)を三次元的に包接(inclusion)して、“酵素-基質複合体”がつくられる。それゆえに、酵素触媒の反応は、反応物の非活性部位に選択的に反応することもでき、有機化学ではできない位置選択性、不斉選択性、特にアキラル(achiral)体から光学活性体への転換が出来る。言うまでもなく、後者の特色に倣った反応系の確立は、合成化学者の永年の夢でもある。

人工酵素は生化学の機能を化学的に実現することを目指したもので、そのキープポイントは2つある。第1ステップは反応物の取り込み(inclusion)であり、第2ステップは酵素の活性部位に倣った分子の設計と合成である。米コロネビア大学の R. Breslow は、このような人工酵素のシステムをバイオミメティックケミストリー(biomimetic chemistry)と名付け⁽¹⁾、次の3つの分野を開拓した。即ち(1)“ミセル触媒”(catalysis in micellar system)、(2)“シクロデキストリン触媒”(cyclodextrin catalysis)及び(3)“型板誘導によるフリーラジカル中継ハロゲン化反応”(radical-relay halogenation directed by a template)である。

ミセル触媒⁽²⁾

セッケンや合成洗剤は表面活性剤といわれるものであって、いずれも水中でミセル(micelle)という球状のかたまりをつくって分散している⁽³⁾。セッケンや合成洗剤は一般に極性末端(親水性)と長い炭素鎖からなる非極性末端(疎水性)をもつ。非極性末端はミセルの中心に集まることになり、疎水場を形成し、極性末端は極性溶媒、即ち水の中に突き出していて、直径約 10~30Å

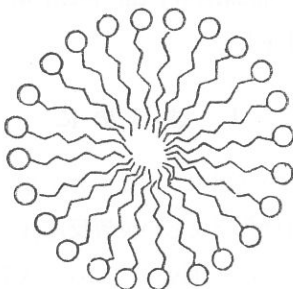


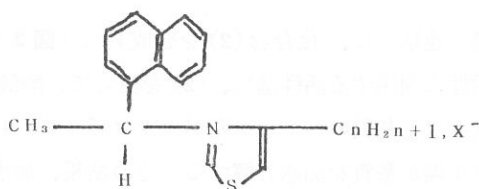
図 1

ヨードベンゾイル- β -シクロデキストリンによる特異的遊離基ハロゲン化反応 (文)

の球状 (図 1) になるのである。

ミセルは極性の水の中に非極性のマイクロ環境を提供し、それは酵素の結合部位と似通っていて、基質を取り込む (inclusion) ことが出来る。もし、何かの触媒官能基、例えばイミダゾール基、スルフヒドリル基など、補酵素分子とミセル形成能を有する分子を結合させれば、活性部位になるわけで、そのようなミセルは、人工酵素になることが出来る。

われわれは、かつて次のような化合物 (1) を設計し、また合成した。



(1) *R*(-)-3- α -(1-ナフチル)-4-アルキル-チアゾールハロゲン塩

この化合物は、炭化水素鎖を有し、また光学活性のキラル (chiral) 側鎖をもつので不斉場をもつミセルを形成する。さらにチアゾール塩をもつので、ベンゾイン縮合を触媒することが出来る。

上記の化合物を触媒として、ベンゾイン縮合を実験した結果 $n=7$ 、 $X=\text{Br}$ のときに得られたベンゾインの光学純度は57%で、試験管での不斉合成が実現した⁽⁴⁾。

シクロデキストリン触媒⁽⁵⁾

シクロデキストリン分子はタイヤの形をとり、その外側の枠は親水性で、内側の穴 (cavity) は疎水性である。もし、穴の大きさにフィットした疎水性の分子とぶつかると、分子は穴に取り込まれ、1:1 の特異的な包接物が出来あがる。シクロデキストリン分子の水酸基か、或は水酸基と連がっている活性基のいずれかが包接された分子と反応する。そのプロセスは酵素反応と似通っている。

例えば、キモトリプシンを模倣して、シクロデキストリン分子にヒスチジン

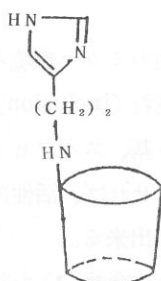


図2 化合物(2)

のイミダゾール環が連結して、化合物(2)を合成した(図2)。ヒスチジンはキモトリプシン活性に関係する活性基で、(2)を使って、酢酸 p-ニトロフェニルの加水分解を試みた。基質のベンゼン基がシクロデキストリンの穴に取り込まれ、イミダゾール環が基質を加水分解する。その結果、加水分解の速度は普通より2万倍以上もの効果が見られた。

型板誘導によるフリーラジカル中継ハロゲン化反応

ステロイドのハロゲン化反応はただ官能基が活性化したある特定の位置で行われる。例えば、二重結合のあるところで、ハロゲン化反応は求電子付加反応をすることになる。

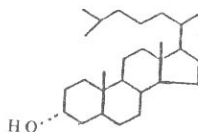


図3 化合物(3)

Breslow は、3- α -コレスタノール(3)を使って、ベンゾフェノン基をカルボン酸エステル結合で連結させて、次のような化合物(4)を合成した⁽⁸⁾⁽⁹⁾。化合物(4)が光照射されると二重結合(化合物(5))が得られ、出来た二重結合の位置は、官能基-OH から遠く離れたところである。

分子模型から見ると、剛性のステロイド分子に結合しているベンゾフェノン鎖は曲がるのが出来、その励起状態のカルボニル基酸素はちょうど C-14 に

ヨードベンゾイル- β -シクロデキストリンによる特異的遊離基ハロゲン化反応 (文)

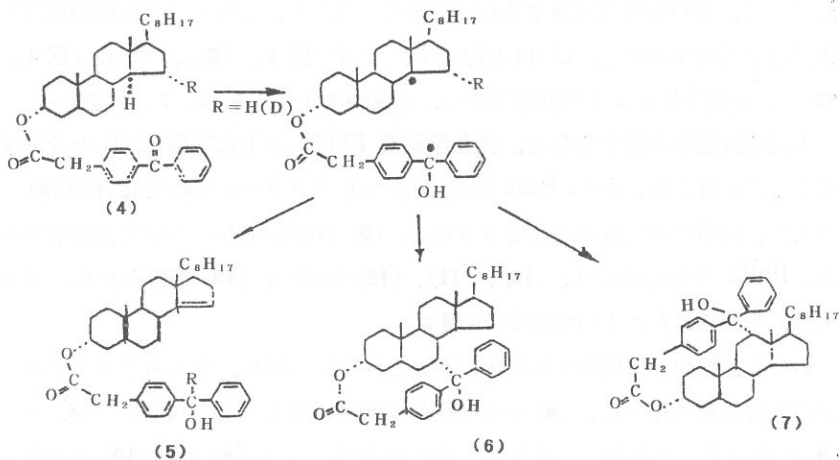


図 4

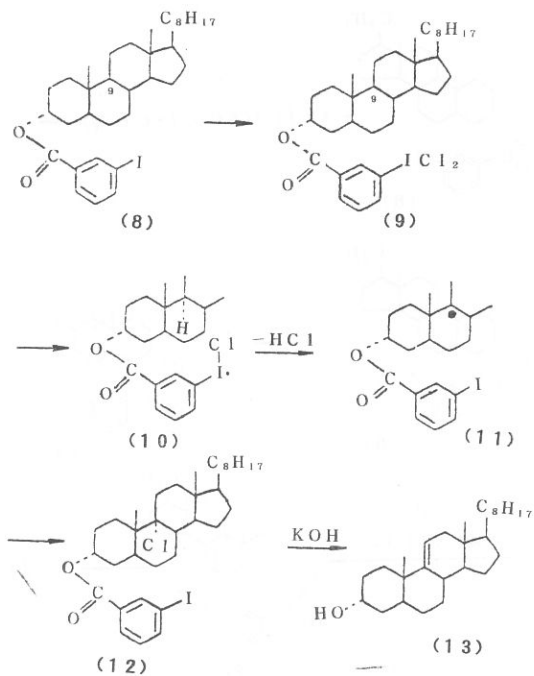


図 5

近づいて、その位置に攻撃するわけである。ただし、このような反応の位置選択性は特異的ではなく、C-14を除いて、C-7 (図4、(6))、C-12 (図4、(7)) も攻撃されることが出来るので、生成物は3つ (5, 6, 7) もある。

上記の反応を改善するため、光化学試薬 PhICl は主に三級 C-H を攻撃することが注目され、A.K. Bose らは 3-α-コレスタノール (3) を化合物 (8) にかえて、真暗の中で塩素と反応させると、(9) が得られる。ついで光照射すると、PhICl の反応により、(10)、(11)、(12) を経て、(13) が得られた。この場合、生成物はただ1つである⁽¹⁰⁾(図5)。

しかし、Bose の実験はまだ不十分な点がある。即ち、もしステロイド分子が活性官能基を持つと、(8) から (9) への変換は難しくなり、また (8) から (9) へのステップも必要ではないと考えられる。もし (8) から (10) に直接変換できれば、この実験の不備の点を克服できるはずである。

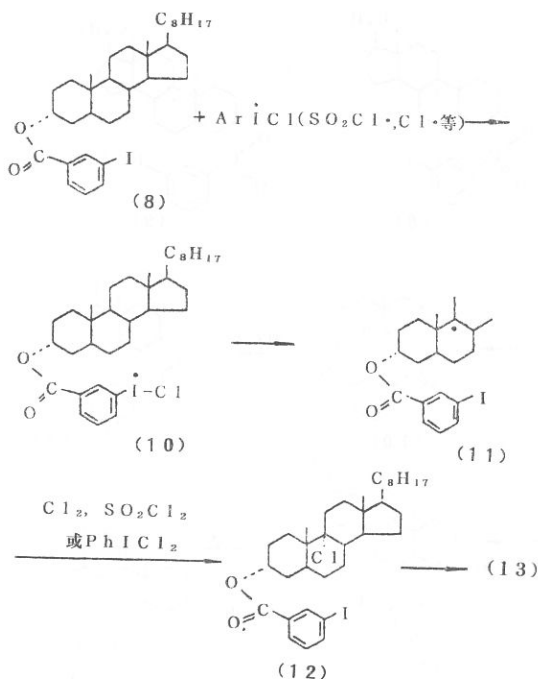


図 6

ヨードベンゾイル- β -シクロデキストリンによる特異的遊離基ハロゲン化反応 (文)

Breslow は、ハロゲンラジカル供与体 (donor)、例えば PhI^+Cl^- を使って (8) に反応させ、(10) を得た。ついで、塩素原子は基質の特異的な位置への中継ぎをすることになるのである (12)。このように、(8) のヨード安息香酸エステル基の役割は、ただ外部の供与体から与えた塩素ラジカルの攻撃の方向を誘導するにすぎない。即ち、試薬の役割ではなく、型板 (template) の役割にすぎない。Breslow は、このようなプロセスをラジカル-リレーメカニズム (radical-relay mechanism) と名付けた⁽¹¹⁾⁽¹²⁾(図 6)。

2 ヨードベンゾイル- β -シクロデキストリン による特異的遊離基塩素化反応

“型板誘導によるフリーラジカル中継ハロゲン化反応”の成り立ちは、ステロイドの剛性分子構造に由来していたために、このタイプの人工酵素の研究はただステロイドに限られて来た。われわれは、剛性分子構造とは、その役割から見れば、基質のある特定な位置関係を保持することと同じ意味と考え、次のような発想を持つに至った。即ち、もしシクロデキストリン分子に1個の光化学反応により生成したラジカルが存在すれば、一つの新型の特異的ラジカルハロゲン化反応の人工酵素が出来るものと予想した。

人工酵素をヨードベンゾイル- β -シクロデキストリン、基質としてシクロヘキサノンを選び、モデル実験を試みた。

反応設計の考えかたは次の通りである。

1. シクロヘキサノンは水の中に溶解度が大きいこと、かつ β -シクロデキストリンに取り込まれる (包接) こと。
2. シクロヘキサノンのハロゲン化生成物は、特異的な紫外線吸収スペクトルを有し、検出および同定がしやすいこと。
3. オルト-ヨードベンゾイル- β -シクロデキストリンは水に比較的溶解しやすく、反応を水の中で行えること。
4. 分子模型を組み立てて見ると、オルト-ヨードベンゾイル- β -シクロデキストリンの立体構造がシクロヘキサノンに対して、反応しやすい位置にあること。

ヨードベンズイル- β -シクロデキストリンによる特異的遊離基ハロゲン化反応 (文)

β -シクロデキストリンがシクロヘキサノンを包接することをたしかめるため、その包接物を調製した。分析の結果は次のようである。固体、白色結晶、IR : $1,700\text{cm}^{-1}$ (シクロヘキサノンのカルボニル基)、 $3,500\text{cm}^{-1}$ (β -シクロデキストリンの水酸基)、 $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , ppm) : 1.70、2.25 (シクロヘキサノン)、3.62、4.78 (β -シクロデキストリン)。

触媒反応は次のように行われた。

オルト-ヨードベンズイル- β -シクロデキストリンとシクロヘキサノンを混合させた。対照のため、オルト-ヨードベンズイル- β -シクロデキストリンと水とを混合させた。両者とも同じ条件下で、光照射の下で塩素ガスを通じた。対照実験の検出結果を比較値として用い、反応システムの紫外吸収スペクトル値を測定した。

反応システムを測定した結果、298nm のところではっきりした吸収ピークがあり、それはオルト-クロルシクロヘキサノンの吸収ピークと一致していた。反応物のシクロヘキサノンとオルト-ヨードベンズイル- β -シクロデキストリンともこの領域で吸収がないのである。このモデル実験の結果、オルト-ヨードベンズイル基はラジカルリレーを誘導する板型として、即ち活性部位として働くことが判明した。これによって、一つの新型の“特異的ラジカルハロゲン

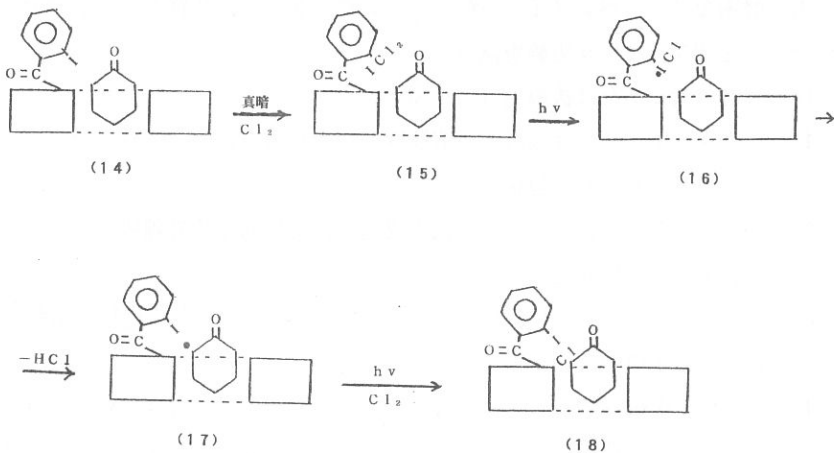


図 7

ヨードベンゾイル- β -シクロデキストリンによる特異的遊離基ハロゲン化反応 (文)

化反応”の人工酵素がつくられたことが証明された。

反応のメカニズムは図7のようであると考えられる。

シクロヘキサノンは水の中でヨードベンゾイル- β -シクロデキストリンの中に入って、“酵素-基質複合体”(14)になる。このときに、シクロヘキサノンのオルト位はちょうどヨード部分に接近した位置にある。真暗の中で塩素と反応すると、1分子の塩素が捉えられ(15)、光照射されるとラジカル- ICl が生成する(16)。- ICl ラジカルがシクロヘキサノンのオルト水素と反応して(17)になり、塩素ガスとつづいて反応するとオルト-クロルシクロヘキサノン(18)を与えると考えることができる。

3 実 験

3.1 “ β -シクロデキストリン-シクロヘキサノン”複合体

0.02M シクロヘキサノンの水溶液 10ml と、0.02M β -シクロデキストリン水溶液を混合し、25°Cで、3hr 攪拌し、ついで反応液を冷蔵庫の中に置くと、白色の薄片結晶が生成する。6hr たってから濾過して、乾燥する。目標“複合体”が得られた。m.p. 230°(d); IR(KBr, cm^{-1}): 3,400(OH), 1,700(C=O); ^1H NMR(CDCl_3 , ppm): 1.70, 2.25 (シクロヘキサノン)、3.62, 4.78 (β -シクロデキストリン)。

3.2 オルト-ヨードベンゾイル- β -シクロデキストリン

オルト-ヨード安息香酸12.4gmを塩化チオニル 80ml に溶解し、発生した塩化水素がなくなるまで還流する。ついで、塩化チオニルを留出すると塩化オルト-ヨードベンゾイル結晶 10.4gm が得られた。それをピリジン 40ml に溶解させ、保存する。

β -シクロデキストリン 4.96gm をピリジン 20ml に溶解し、上記の保存した塩化オルト-ヨードベンゾイル溶液の5分の1を使って滴下したのち、室温でひと晩攪拌する。ついで、アセトンに反応液に滴下すると、沈殿物が生成した。熱湯で再結晶し、目標化合物、オルト-ヨードベンゾイル- β -シクロデキストリン 2.42gm が得られた。m.p. 228~231°(d); IR(KBr, cm^{-1}): 1,720(C=O), 1,580 (ベンゼン環)、3,350 (OH); ^1H NMR(CDCl_3 , ppm): 7.5 (ベンゼン環)、3.49, 4.75, 5.55 (シクロデキストリン); $\text{UV}\lambda_{\text{max}}=274.5$ (DMSO)。

3.3 ハロゲン化反応

オルト-ヨードベンゾイル- β -シクロデキストリンの $1.00 \times 10^{-2}\text{M}$ 水溶液(A)を調製し、同じくシクロヘキサノンの $1.80 \times 10^{-2}\text{M}$ 水溶液(B)を調製する。

10ml (A)と 10ml (B)とを混合し、同じく 10ml (A)と 10ml 蒸留水とを混合する。

同じ条件下で、上記の2種類の混合液を、それぞれ真暗で、塩素ガスを25min通してから、光照射の下で、塩素ガスを3hr通す。

反応液と対照液とを紫外線吸収スペクトルで測定した。後者のデータを比較値として使った。反応液を測定した結果：UV λ_{\max} =298nm(H₂O)。

4 む す び

本論文の実験は、著者が中国北京大学で大学院の学生を指導して完成したものであり、これらの一連の実験結果を著者の現在の勤務地である大阪で整理したのである。

バイオミメティックケミストリーは1972年に発足し、最近に至って、有機化学、生化学研究領域のもっとも興味ある研究分野の一つであり、数多くの論文が相次ぎ発表されている。本論文は、一つの新型人工酵素を目指し、モデルを設計して実験を試みた。得られた結果は予想した通りであった。この実験結果がひとつの契機となってより多くの研究成果の生れることを期待するとともに、バイオミメティックケミストリーの一つの新しい分野になることを望んでいる次第である。

(1993年3月、大阪にて)

参 考 文 献

- (1) R. Breslow, *Chem. Soc. Rev.*, **1**, 553, 1972
- (2) 文 重、周晴中、*化学通報*, **5**, 21, 1987
- (3) C. Tanford, *Science*, **200**, 1012, 1978
- (4) 趙 晨、陳少林、吳佩強、文 重、*化学学報*, **46**, 784, 1988
- (5) 文 重、周晴中、*生物化学与生物物理進展*, **5**, 5, 1982
- (6) Y. Iwakuka et al., *J. Am. Chem. Soc.*, **97**, 4432, 1975
- (7) 文 重、黄保華、*有機化学*, **6**, 423, 1984
- (8) R. Breslow et al., *J. Am. Chem. Soc.*, **95**, 3251, 1973
- (9) R.L. Wife, D. Prejant and R. Breslow, *Tetrahedron Lett.*, **1976**, 517
- (10) A.K. Bose et al., *Tetrahedron Lett.*, **1973**, 1619
- (11) R. Breslow et al., *J. Am. Chem. Soc.*, **99**, 905, 1977
- (12) R. Breslow et al., *ibid.*, **96**, 791, 1974