

2P098

シクロデキストリンダイマー近傍における ラクトンの配位構造とその反応性

(名大院・情報科学*, CREST-JST**) ◦伊藤祥子*, 高柳昌芳**、長岡正隆**

Coordination structure and reactivity of lactone in the vicinity of cyclodextrin dimer

(Graduate School of Information Science, Nagoya University*, JST-CREST**)

◦Shoko Ito*, Masayoshi Takayanagi**, Masataka Nagaoka**

【序論】酵素は生体系の反応触媒であり、触媒作用機構は人工の合成触媒よりも巧妙に設計されており、高い特異性や立体規則性、分子認識能を持っている。一般に、人工の合成触媒を用いるよりも酵素を用いるほうが反応の活性化エネルギーは低い傾向がある。生体系で実現されている機能を人工的に実現させるために、人工酵素の研究が盛んになされている。その中でも複数のグルコース (GL) が環状に

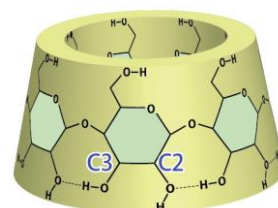


図 1. β -CD の模式図

連結したシクロデキストリン (CD) (GL が 6 個、7 個、8 個連結したものはそれぞれ α -CD、 β -CD (図 1)、 γ -CD と呼ばれる) はエステル加水分解反応などの触媒として働き代表的な人工酵素モデルとして盛んに研究されている。特に δ -バレロラクトン (δ -VL) 開環重合反応の触媒として β -CD は有望とされており、 β -CD 空孔にアダマンタン (Ad) を包接させると開環重合反応が抑制されるなど、様々な実験結果が報告されている[1]。2 つの CD をリンカー分子により連結した CD ダイマーを触媒とした開環重合反応では、一方の CD 上で開環重合反応が進行し、他方の CD は生成されたポリマー鎖を取り込み引き伸ばすことで、合成される高分子の絡まりを避け重合反応を促進すると考えられている[2]。この反応機構の詳細を分子レベルから明らかにすることができれば、人工酵素による高分子合成法へのアプローチが可能となる。そこで本研究では、 β -CD 単量体と CD ダイマーを対象とし、CD 自身の構造や CD 近傍の δ -VL の配位構造を解析し、CD の GL C2 位水酸基 (OH 基) で起こるとされている開環重合反応機構を分子シミュレーションによって分子レベルから解明することを目指す。

【計算方法】 β -CD 1 分子の周りに約 130 分子の δ -VL を周期境界条件ボックス内に任意に配置し初期構造を生成した。CD には GLYCAM 力場を用い、その他の分子には汎用 AMBER 力場 (GAFF) を用いた。AMBER12 プログラムを用いて、実験と同条件 (圧力 1 atm、温度 373 K) で CD 構造を拘束したまま分子動力学 (MD) 計算 10 ナノ秒 (ns) を実行し、 δ -VL の平衡分布を CD 周りに生成し、次いで同条件で 100 ns の平衡 MD 計算 (NPT アンサンブル) を実行した。同様の力場と手順で β -CD と Ad の包接錯体 (β -CD \supset Ad) と、リンカーであるテレフタルアミド (TPA) を α -CD と β -CD それぞれの GL の C2 位水酸基に結合させ連結したダイマー (α, β -TPA ダイマー) に対しても 100 ns の平衡 MD 計算を実行した。

【結果と考察】 まず、 β -CD 近傍の δ -VL カルボニル炭素の 3 次元密度分布 (図 2) を調べた。これは、 δ -VL カルボニル炭素への C2 位 OH 基の求核攻撃が開環重合反応の起点であると予想されて

いるためである。CD 中心の空孔に大きな分布が存在しており、これは包接された δ -VL 由来する。ただし、この包接錯体は 373 K の温度ではそれほど安定でなく、 δ -VL は数 ns ごとに入れ替わっていた。各 GLOH 基に着目すると、C2 位 OH 基近傍は C3 位 OH 基近傍と比べると高い濃度で δ -VL が分布している。これは、C2 位 OH 基が δ -VL のカルボニル酸素原子と水素結合を形成しているためと考えられる。C3 位 OH 基は隣の C2 位 OH 基と水素結合をしているため、 δ -VL と水素結合を形成する頻度が低くなり (図 2 右上) C3 位 OH 基近傍には δ -VL が分布しにくいと考えられる。また β -CD の構造はしばしば大きく歪み C3-C2 位 OH 基間の水素結合が切れることが分かった。

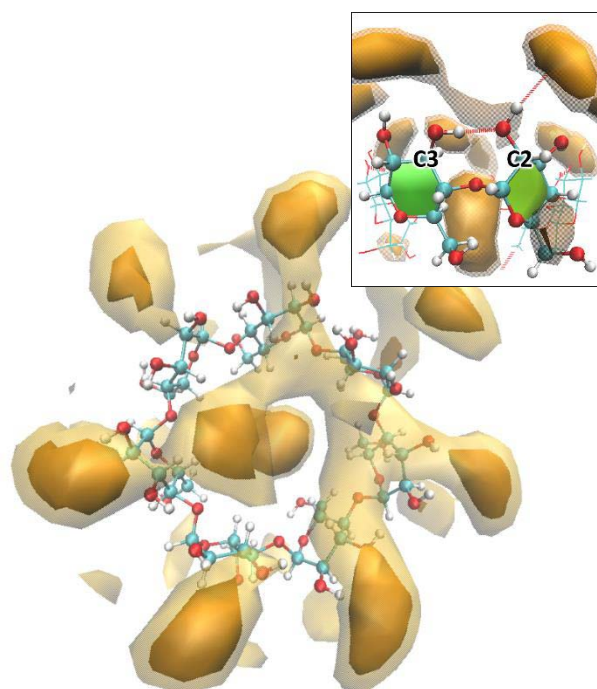


図 2. β -CD 近傍の δ -VL カルボニル炭素 3 次元密度分布。橙色が濃い部分ほど δ -VL の密度が高い。右上図は CD を側面側から見た図。

次に、 β -CD \supset Ad 系について述べる。Ad は β -CD と極めて安定に包接錯体を形成し、100 ns の間 CD 空孔内に安定に存在した。これは数 ns 毎に入れ替わる δ -VL とは異なる。 δ -VL の分布は Ad が包接されている CD 空孔部分を除いて β -CD 単体の場合とよく似ていたが、 β -CD 単体の場合と比べると β -CD の構造は安定に保たれ、C3-C2 位 OH 基間の水素結合も安定に保たれた。これは、 β -CD の構造では Ad が安定に包接されているためと推測される。

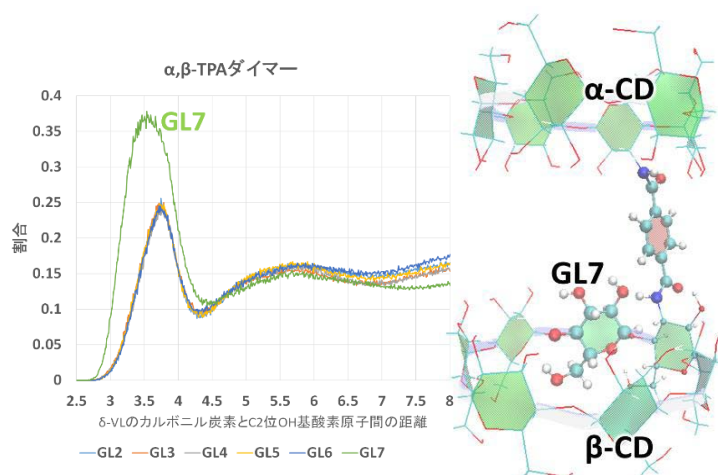


図 3. α,β -TPA ダイマーの β -CD (各 GL を GL1~GL7 と表記) の各 GLC2 位 OH 基と δ -VL のカルボニル炭素間の動径分布関数。リンカーは G1 に結合している。グラフ右は CD ダイマーの構造。

α,β -TPA ダイマーの β -CD 側の動径分布関数 (図 3) から、リンカーが結合している GL1 に隣接する GL7 C2 位 OH 基の周りに δ -VL が多く分布していることが示された。この結果から、開環重合反応はリンカーの隣に位置する GL7 C2 位 OH 基上から始まることが予想される。

当日は方法や結果についてより詳細な議論を行う予定である。

- 【参考文献】 [1] A. Harada, M. Osaki, Y. Takashima, H. Yamaguchi, *Acc. Chem. Res.* **2008**, 41(9), 1143-1152.
 [2] Y. Takashima, M. Osaki, Y. Ishimaru, H. Yamaguchi, A. Harada, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, 33, 7524-7528.