

予備審査の学位論文の要旨  
(又は、学位論文の要旨)

No.....1

論文題名 シクロデキストリンのヘテロ多官能化を目指したベクトル選択的遠隔修飾法の開発	
氏名 富永 達朗	学籍番号若しくは 9417101 所属機関名
主論文 T. Tominaga, K. Fukuda, K. Koga, M. Fukudome, D.-Q. Yuan, Three-in-one: Miniature Models of Natural Acyl-transfer Systems Enable Vector-selective Reaction on the Primary Side of Cyclodextrins, <i>Chem. Eur. J.</i> , (in press. First published online on 10 Dec. 2021: <a href="https://doi.10.1002/chem.202103940">https://doi.10.1002/chem.202103940</a> )	
要旨	
<p>1. 緒言</p> <p>シクロデキストリン (Cyclodextrin, CD) の二箇所を任意の異なる官能基へ変換したヘテロ二官能基化 CD は、キラルな分子に対する認識素子や不斉触媒の開発を含む多くの研究分野において強く望まれている<sup>1-5)</sup>。しかし、CD の複雑な構造のため、特定の異なる官能基を望まれる二箇所に導入することは困難を極め、効率的な合成手法が未だに開発されていない<sup>6-11)</sup>。</p> <p>本研究では、近年革新的有機合成手法として注目を集める「遠隔官能基化」反応<sup>12,13)</sup>を CD に応用し、CD 一級水酸基側の特定二または複数箇所を異なる修飾する方法の確立を図った。</p>	
<p>2. 実験</p> <p>当研究室の手法を用いて、「指向基」としてイミダゾリル基 1 個、または 2 個を<math>\alpha</math>-、<math>\beta</math>-および<math>\gamma</math>-CD の特定箇所に導入し、複数のイミダゾリル CD 誘導体を調整した。分離精製した各々のイミダゾリル CD 誘導体をリン酸緩衝液/DMF 混合溶媒中、スルホニル化剤と反応させた。反応は TLC および HPLC によって追跡された。得られた化合物の構造は、その誘導体の各種 NMR と質量分析により決定された。すなわち、得られたヘテロ二または三官能化 CD から酵素反応を含む種々の化学的変換により誘導された鎖式オリゴ糖について、NMR と質量分析を行い、詳細な糖配列を明らかにした<sup>14-16)</sup>。</p>	
<p>3. 結果と考察</p> <p>6-イミダゾリル<math>\beta</math>-CD のモノスルホニル化は、CD の 6D-OH で位置選択的に起こり、一種類のヘテロ二官能化 CD を与えた。一方、6-((<i>N</i>-methylimidazol-2-yl)thio)-<math>\beta</math>-CD のモノスルホニル化は、CD の 6C-OH で位置選択的に起こった。以上の 2 反応は、<math>\beta</math>-CD に対する新規な「遠隔官能基化」である。また、これらの遠隔官能基化では、「指向基」の種類を選別することによって修飾位置の精密制御が可能であることが示唆された。</p> <p>6-((<i>N</i>-methylimidazol-2-yl)thio)-<math>\beta</math>-CD の 2-ナフタレンスルホニルクロリドおよび <i>p</i>-トルエンスルホニルクロリドによるモノスルホニル化反応を各々検討した結果、いずれも良好な収率で 6C-スルホナートのみを与えた。しかし、嵩高いメチシレンスルホニルクロリドによるモノスルホニル化は、HPLC にて三種類の生成物を確認でき、選択性が低いことが分かった。更に、<math>\beta</math>-CD 誘導体の知見を基に、6-((<i>N</i>-methylimidazol-2-yl) thio)-<math>\alpha</math> (or <math>\gamma</math>)-CD 誘導体の種々のスルホニル化剤によるモノスルホニル化を検討した。<math>\alpha</math>-CD 誘導体は検討されたスルホニル化剤のいずれともほとんど反応しなかった。<math>\gamma</math>-CD 誘導体は、低収率であったが、位置選択的にモノスルホナートを与えた。これらの結果より本反応では、CD 疎水性空洞にスルホニル化剤の包接が必要であり、スルホニル化剤と CD 空洞が形状的にマッチしなければ、反応が進まないか、または高い選択性が得られないことが示唆された。</p>	

$\gamma$ -CD 誘導体由来するモノスルホナートの構造を解析した結果、 $\beta$ -CD 誘導体と同様に指向基から還元末端方向へ数えて2つ目のグルコース残基の6C-OHのみがスルホニル化されたと判明した。興味深いことに、非還元末端方向の同距離(結合数)にある6G-OH( $\beta$ -CDでは6F-OH)は反応しなかった。このことから、本研究で確立したCDの遠隔官能基化は、指向基からの距離のみならず、方位的選択性も有すると考えられる。そこで、このような方位的選択性と位置選択性を兼ねもつ反応をベクトル選択的反応と呼ぶこととした。

以上の知見を基に、6A,6X-di(*N*-methylimidazol-2-yl)thio- $\beta$ -CD (X = B, C, D)を用いて $\beta$ -CDの三官能化を試みたところ、二つのイミダゾリル基(MIS)が指向基として働く方に有意な差が見られた。AC体では、予想通り6C-MISの指向により6E位が主にモノスルホニル化された。AB体では、6C:6D = 1:3の比率でモノスルホニル化生成物が得られた。AB体では、予想通り6A-MISの指向により6C-OHが、6B-MISの指向により6D-OHが反応するものの、6B-MISが指向基としてより効果的に働くことが分かった。一方、AD体では、6Cおよび6F位が反応すると予想されたが、6C-OHがスルホニル化されたヘテロ三官能基化 $\beta$ -CDが、これまでに検討されたスルホニル化反応よりはるかに高い収率(60%)で得られたにもかかわらず、6F位スルホニル化体は得られなかった。これは、6A-MISが指向基として、6D-MISが塩基として効果的に機能した結果と考えられる。これらの結果は、予めCDに導入した複数の官能基がそれぞれ、後続のスルホニル化反応において明白な役割分担を演じ、位置選択的反応を引き起こしたことを強く示唆する。

指向基としてのイミダゾリル基は、距離によってヒドロキシ基を認識するだけでなく、ヒドロキシ基の位置を時計回り-反時計回りの関係で区別している事が分かった。また、指向基の構造は反応部位の選択に影響を与えることが明らかとなった。以上の結果から、予めCDに導入した複数の官能基にそれぞれ、指向基としての役割、または触媒基としての役割を分担させることができれば、より精密に修飾したCD誘導体の合成が可能になると期待できる。

#### 文 献

- 1) A. R. Khan, P. Forgo, K. J. Stine, and V. T. D'Souza, "Methods for Selective Modifications of Cyclodextrins" *Chem. Rev.* **1998**, 98, 1977-1996
- 2) J.-M. Yan, M. Atsumi, D.-Q. Yuan, K. Fujita, *Tetrahedron Lett.* **2000**, 41(11), 1825-1828.
- 3) G. V. Dubacheva, M. Galibert, L. Coche-Guerente, P. Dumy, D. Boturyn, P. Labbe, *Chem. Commun.* **2011**, 47(12). 3565-3567
- 4) D.-Q. Yuan, J. Lu, M. Atsumi, A. Izuka, M. Kai, K. Fujita, *Chem. Commun.* **2002**, 730-731.
- 5) 寺尾啓二, 池田幸 "シクロデキストリンの科学と技術", シーエムシー出版, 東京(2020).
- 6) B. Wang, E. Zaborova, S. Guieu, M. Petrillo, M. Guitet, Y. Blériot, M. Ménand, Y. Zhang, M. Sollogoub, *Nature Commun.* **2014**, 5, 5354.
- 7) H. Fumio, M. Shingo, O. Tetsuo, U. Akihiko, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1997**, 70, 1339-1346.
- 8) M. Atsumi, M. Izumida, D.-Q. Yuan, K. Fujita, *Tetrahedron Lett.*, **2000**, 41, 8117-8120.
- 9) M. Narita, F. Hamada, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, **2000**, 823-832.
- 10) M. Sollogoub, *Eur. J. Org. Chem.* **2009**, 9, 1295-1303.
- 11) G. Benkovics, M. Balint, E. Fenyvesi, E. Varga, S. Beni, K. Yannakopoulou, M. Malanga, *Beilstein J. Org. Chem.* **2019**, 15, 710-720.
- 12) J. Liu, B. Wang, C. Przybylski, O. Bistri-Aslanoff, M. Menand, Y. Zhang, M. Sollogoub, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2021**, 60(21), 12090-12096.
- 13) D.-Q. Yuan, Y. Kitagawa, K. Aoyama, T. Douke, M. Fukudome, K. Fujita, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, 46, 5024-5027.
- 14) K. Fujita, T. Ishizu, K. Oshiro, K. Obe, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1989**, 62, 2960-2962.
- 15) K. Fujita, T. Tahara, T. Koga, T. Imoto, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1989**, 62, 3150-3154.
- 16) K. Fujita, T. Tahara, T. Koga, *Chem. Lett.* **1989**, 18, 821-824.