

審査報告書

令和 4 年 2 月 10 日

薬学研究科長
福島 昭二 殿

論文審査委員会

主査 教授 津田 裕子



副査 教授 稲垣 冬彦



副査 教授 袁 徳其



副査 准教授 日置 和人



本学学位規則第8条の規定により論文審査の結果の要旨および学位の授与に関し下記のとおり報告致します。

記

論文題目	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

論文審査の結果の要旨

シクロデキストリン (Cyclodextrin, CD) は D-グルコースが $\alpha(1, 4)$ グルコシド結合により連結した環状オリゴ糖である。CD は疎水性の空洞の大きさに応じたゲスト化合物と包接錯体を形成することから、酵素モデルを作り出す骨格として汎用されている。CD 誘導体が合成され、官能基の導入によりその触媒様活性が著しく加速されることが示されてきた。しかし多くの研究者の膨大な努力にもかかわらず、2 個もしくはそれ以上の官能基を位置選択的に CD に導入することは大きな課題として残っている。

この課題に対して、著者はまず第 1 章において、CD 誘導体のスルホニル化を詳細に検討した。指向基として 1-methylimidazole-2-thiol (MIS) 基または imidazolyl (Im) 基 1 個を CD に導入した 6-MIS- α -CD, 6-MIS- β -CD, 6-MIS- γ -CD, 6-Im- β -CD を基質として用い、スルホニル化剤とし *p*-toluene sulfonyl chloride (TsCl), 2-naphthalene sulfonyl chloride (NSCl), 2-mesitylene sulfonyl chloride (MessCl) を使用した。生成物の構造を NMR, MS で解析し、さらに TAKA-Diastase 反応後、生成物の糖鎖の構造解析を行った。結果、以下の知見を得た：1) 6-MIS- β -CD のスルホニル化は、TsCl および NSCl のいずれを用いても良好な収率で 6C-スルホナートのみを与え、6C-OH に位置選択的であった；2) 一方、6-Im- β -CD のスルホニル化は 6D-スルホナートのみを与え、6D-OH に位置選択的であった；3) 1), 2) はスルホニル化が指向基によって選択的に制御されることを示し、触媒分子の選択により反応サイトを制御できる可能性を示唆した；4) 嵩高いスルホニル化剤である MessCl によるスルホニル化は低収率で位置選択性に乏しかった；5) 6-MIS- α -CD のスルホニル化はほとんど進行せず、6-MIS- γ -CD のスルホニル化は低収率であった；6) 4) および 5) は、本反応では CD の疎水性空洞にスルホニル化剤が包接することが必須であることを示唆した；7) 6-MIS- β -CD, 6-MIS- γ -CD いずれを基質としても、得られたモノスホナートは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。非還元末端方向の同じ距離にある 6G-OH (6-MIS- β -CD では 6F-OH) には反応しなかったことから、MIS-CD により触媒される酵素様反応は、距離選択性と方位選択性を合わせもっていることが示唆された。

次に第 2 章では、2 個もしくはそれ以上の官能基の位置選択的 CD への導入を、6A,6X-bis (MIS)- β -CD (X = B, C, D) と TsCl を用いて検討した。2 つのイミダゾール分子のうち片方だけが求核的な触媒として作用すると仮定すると、6A,6D-bis (MIS)- β -CD から 6C-OH および 6F-OH のスルホニル体が等量生成すると予測された。しかし実際には 60% の高収率で 6C-OH のスルホニル体のみが得られ、6F-OH のスルホニル体は HPLC 上では検知できなかった。このことは、1 つのイミダゾール分子が求核的に機能する一方、片方のイミダゾール分子が塩基として作用し、役割分担をしたうえ協働した結果、効率的に、かつ選択的に反応が進行したと推測された。これにより、従来型より洗練された酵素モデルとして bis (MIS)- β -CD を提示することができた。

著者は、分光学的手法および酵素学的手法との組み合わせにより CD 誘導体の構造を決定した。その構造に基づいて、指向基の選択により CD に位置選択的 (距離, 方向) に官能基を導入することが可能であることを明らかにし、新規酵素モデルを提案した。以上、本論文は確実なデータにより構築されており、新規知見を含むことから、博士 (薬学) の学位を授与するにふさわしい、と審査委員会は認めた。