

## 環状イソマルトースの全ベンジル化

藤原 章司<sup>\*1</sup> 高橋 圭子<sup>\*2</sup>Preparation of perbenzyl-cyclo-(1, 6)- $\alpha$ -glucopyranosidesShoji Fujiwara<sup>\*1</sup> Keiko Takahashi<sup>\*2</sup>

Cyclodextrins (CIs) are naturally occurring  $\alpha$ -(1,6)-linked cyclic isomaltooligosaccharides, consisting of seven to seventeen glucopyranosyl residues. Three secondary hydroxy groups are situated on one of the edges of the ring, whereas no hydroxy group is placed on the other edge. Treatment with benzyl bromide and NaH in DMF gave perbenzyl-*O*-cycloisoseptaose (**Bn<sub>21</sub>CI-7**), octaose (**Bn<sub>24</sub>CI-8**), and nonaose (**Bn<sub>27</sub>CI-9**) confirmed by NMR and MALDI TOF-MS spectra.

## 諸言

シクロデキストリン (Cyclodextrin; CyD) は、中央に疎水性空洞を有する環状オリゴ糖で、構成グルコース数が6~8個のものが、それぞれ $\alpha$ -、 $\beta$ -、 $\gamma$ -CyDとして知られている<sup>1)</sup>。その空洞の大きさに応じた分子をゲスト分子として包接するが、ゲスト分子の安定化や水溶化をもたらす、食品、医薬品から機能性材料に至るまで、多様な分野で応用展開されている<sup>2)</sup>。天然 CyD および糖分岐 CyD は酵素法で工業生産されているが、これ以外にもさまざまな誘導体が、有機合成化学を駆使して合成されている。

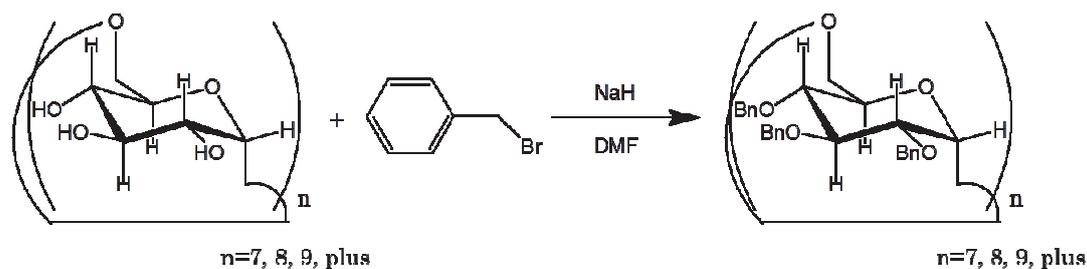
一方、CyD 同様にグルコースを構成単位とする環状イソマルトオリゴ糖 (cycloisomaltooligosaccharide; CI) はシクロデキストラン (cyclodextran) とも呼ばれ CyD 同様機能発現が期待されている<sup>4,5)</sup>。しかしながら、グルコースの2位から分岐を有する分岐シクロデキストランが酵素を用いて合成<sup>6)</sup>されているだけで、化学修飾の報告はない。上記分岐 CI はフラーレン包接作用を有することが報告されており、CI 化学修飾は CI 化学進展に寄与すると考えられる。また、化学修飾により有機溶媒可溶化や発色団の導入による分離精製法開発の可能性もある。

当研究室では、これまで種々の化学修飾 CyD を合成してきた<sup>7-17)</sup>。本論文では CI が二級水酸基のみ有する点に着目し、グルコース残基 7~9 の CI (CI-7, CI-8, CI-9) および 7~17 の混合物である CI-plus について一般的水酸基保護基である全ベンジル化を行った (Scheme, Figure 1)。さらに、NMR を基にした構造解析結果を CyD と比較し報告する。

## 実験および方法

**試薬** 溶媒、試薬は特級またはそれに準ずるものを使用した。CI は株式会社シー・アイ・バイオ製を使用した。CI-7、CI-8、CI-9、CI-10 は純度 95% 以上 (HPLC) である。CI-plus の NMR スペクトルと MALDI TOF-MS スペクトルをそれぞれ Figure 3 および Figure 4 に示した。

**機器** NMR は JEOL NM-LA500 を用いて 5 mm 試料管で測定した。標準的には約 5 mg の CI を重水 (ALDRICH 99.9 atom%) 0.75 ml に溶かし、30.0°C で測定した。生成物は重クロロホルム <sup>1</sup>H 核では 32 回、<sup>13</sup>C 核では 4400 回積算した。MALDI TOF-MS は Applied Biosystem 社製 Voyager DE Pro-T を用いて、2,5-dihydroxybenzoic acid (DHB) をマトリックスとし測定した。



Scheme. Reaction between CI and benzyl bromide.

<sup>\*1</sup> 東京工芸大学大学院博士課程後期大学院生、現在上智大学理工学部特別研究員 <sup>\*2</sup> 東京工芸大学工学部生命環境化学科教授  
2015年9月28日 受理

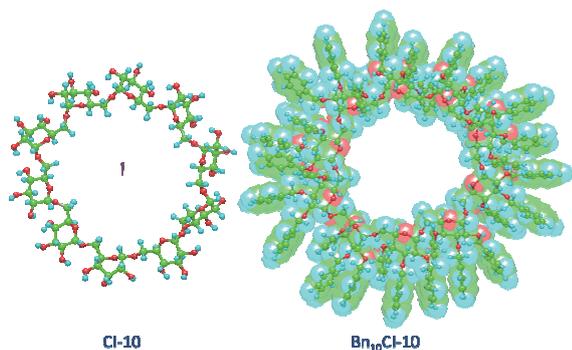
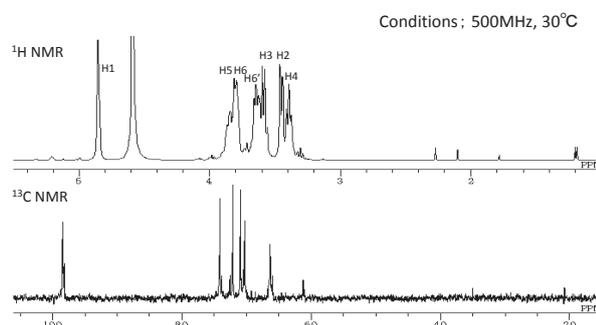
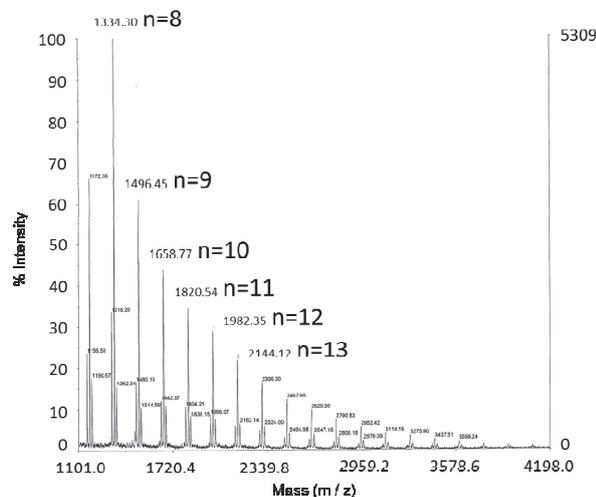
Figure 1. Molecular structures of CI-10 and Bn<sub>30</sub>CI-10.Figure 2. <sup>1</sup>H and <sup>13</sup>C NMR spectra of CI-plus in D<sub>2</sub>O.

Figure 3. MALDI TOF-MS of CI-plus.

## 合成

### Bn<sub>21</sub>CI-7

CI-7 (15.0 mg/0.013 mmol)を乾燥 *N,N*-ジメチルホルムアミド (DMF) 1 ml に溶解し、水素化ナトリウム (NaH; 28.0 mg/1.16 mmol) 存在下、ベンジルブロミドを加え、3 日間反応させた。MALDI TOF-MS で生成物のピークの存在を確認したのち、メタノールを添加し反応を停止させた。酢

酸エチルで抽出し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させた。Merck 製分取用シリカゲル 60 F<sub>254</sub> にて、ヘキサン：酢酸エチル=2:1 v/v を展開溶媒として常法に従い精製し、油状物 Bn<sub>21</sub>CI-7 (10.4 mg, 収率 26%) を得た。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>, ppm): δ 3.28 (*dd*, 7H, H<sub>2</sub>), δ 3.60-3.72 (*m*, 28H, H<sub>5</sub>, H<sub>6</sub>, H<sub>4</sub>, H<sub>6'</sub>), δ 3.87 (*t*, 7H, H<sub>3</sub>), δ 4.45 (*q*, 14H, CH<sub>2</sub>Ph), δ 4.64 (*q*, 14H, CH<sub>2</sub>Ph), δ 4.79 (*d*, 14H, CH<sub>2</sub>Ph), δ 4.90 (*d*, 7H, H<sub>1</sub>), δ 7.08-7.20 (*m*, 105H, Ph), MALDI TOF-MS: m/z Calcd. for C<sub>189</sub>H<sub>196</sub>O<sub>35</sub>Na<sup>+</sup>: 3048.34; Found 3046.46.

### Bn<sub>24</sub>CI-8

CI-8 (15.0 mg/0.012 mmol)を乾燥 DMF 1 ml に溶解し、NaH (27.0 mg/1.12 mmol) 存在下、ベンジルブロミドを加え、Bn<sub>21</sub>CI-7 と同様にして反応、精製をし、油状物 Bn<sub>24</sub>CI-8 (12.4 mg, 収率 31%) を得た。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>, ppm): δ 3.26 (*dd*, 8H, H<sub>2</sub>), δ 3.55-3.74 (*m*, 32H, H<sub>5</sub>, H<sub>6</sub>, H<sub>4</sub>, H<sub>6'</sub>), δ 3.86 (*t*, 8H, H<sub>3</sub>), δ 4.42 (*q*, 17H, CH<sub>2</sub>Ph), δ 4.66 (*q*, 17H, CH<sub>2</sub>Ph), δ 4.83 (*q*, 17H, CH<sub>2</sub>Ph), δ 4.87 (*d*, 8H, H<sub>1</sub>), δ 7.04-7.23 (*m*, 122H, Ph), MALDI TOF-MS: m/z Calcd. for C<sub>216</sub>H<sub>224</sub>O<sub>40</sub>Na<sup>+</sup>: 3480.54; Found 3476.69.

### Bn<sub>27</sub>CI-9

CI-9 (15.0 mg/0.010 mmol) を乾燥 DMF 1 ml に溶解し、NaH (27.2 mg/1.13 mmol) 存在下、Bn<sub>21</sub>CI-7、Bn<sub>24</sub>CI-8 と同様にして反応、精製をし、油状物 Bn<sub>27</sub>CI-9 (19.4 mg, 収率 48%) を得た。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>, ppm): δ 3.25 (*dd*, 9H, H<sub>2</sub>), δ 3.59 (*d*, 9H, H<sub>6</sub>) δ 3.64-3.76 (*m*, 27H, H<sub>5</sub>, H<sub>4</sub>, H<sub>6'</sub>), δ 3.86 (*t*, 9H, H<sub>3</sub>), δ 4.41 (*q*, 19H, CH<sub>2</sub>Ph), δ 4.63 (*q*, 19H, CH<sub>2</sub>Ph), δ 4.82 (*q*, 19H, CH<sub>2</sub>Ph), δ 4.89 (*d*, 9H, H<sub>1</sub>), δ 7.05-7.20 (*m*, 136H, Ph), MALDI TOF-MS: m/z Calcd. for C<sub>243</sub>H<sub>252</sub>O<sub>45</sub>Na<sup>+</sup>: 3912.73; Found 3908.03.

## 結果と考察

CI-7、CI-8、CI-9 をそれぞれ乾燥 DMF に溶解し、氷浴中、NaH 存在下、ベンジルブロミドと室温で 3 日反応させ、収率 26, 31, 48% で目的の化合物を得た。MALDI TOF-MS によると、それぞれ 3046.46, 3476.69, 3908.03 のピークを観測し、これはそれぞれの理論値に Na<sup>+</sup>を加えた分子量 [M+Na<sup>+</sup>]=3048.34, 3480.54, 3912.73 とほぼ一致した。さらに、<sup>1</sup>H NMR において、芳香族プロトン、メチレン基由来のシグナルが、7.0-7.25 および 4.3-4.2 ppm に、5:2 の積分比で、3.4-4.0, 5.0 ppm に CI 構成グルコース残基由来のシグナルが観測され、積分比よりグルコース残基とベンジル基の比は 1:3 であることが確認された (Figure 2)。以上より、構成グルコースの 2, 3, 4 位水酸基がすべてベンジル化した CI、すなわち Bn<sub>21</sub>CI-7、Bn<sub>24</sub>CI-8、Bn<sub>27</sub>CI-9 の合成が達成された。生成物はすべて油状であった。CI-10 に関しては、試料が少なく、合成実験を行うことができなかった。構成グルコース数 7-17 の CI および直鎖オリゴイソマルトースの混合物である CI-plus を用い、同様に処理した。反応は進行したが全ての水酸基をベンジル化することはできなかった。混在している直鎖状イソマルトースのアノメリック位置の水酸基の反応性が異なるので、この水酸基が残存

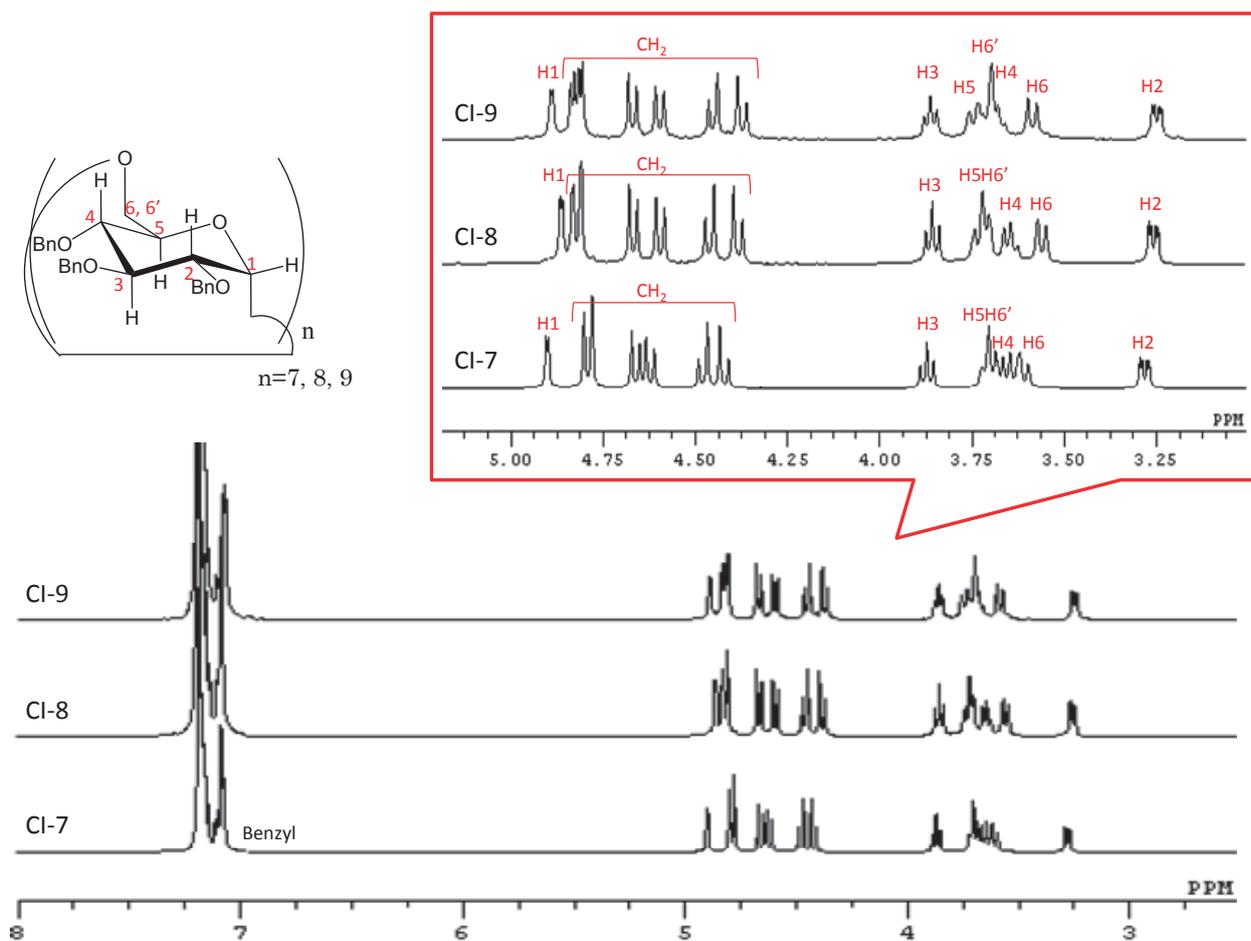


Figure 4. 500MHz NMR spectra of Bn<sub>21</sub>CI-7, Bn<sub>24</sub>CI-8, and Bn<sub>27</sub>CI-9 in CDCl<sub>3</sub>; A part of glucopyranoside unit are indicated upper side with assignments.

し、精製分離も不可能であったと推測している。CI-plusの全ベンジル化および分離精製法についてはさらなる検討が必要であり、研究を進めている。

## 謝辞

本研究の機会を与えていただきました日新精糖株式会社に深く感謝いたします。

## 参考文献

- 1) M. L. Bender, M. Komiyama, *Cyclodextrin Chemistry*, Springer-Verlag, New York, **1978**.
- 2) ナノマテリアルシクロデキストリン, 日本シクロデキストリン学会 編, 米田出版 **2005**.
- 3) 舟根和美「シクロデキストラン」p205-210 早川幸男、中久喜輝夫編「オリゴ糖の製法開発と食品への応用」シーエムシー出版 東京 **2012**.
- 4) C.-Y. Jina, D.-D. Zhang, T. Oguma, S.-X. Qian, *J. Incl. Phenom. Macrocy. Chem.*, **1996**, 24, 301-310.
- 5) K. Funane, K. Terasawa, Y. Mizuno, H. Ono, S. Gibu, T. Tokashiki, Y. Kawabata, Y. M. Kim, A. Kimura, M. Kobayashi, *Biosci. Biotechnol. Biochem.*, **2008**, 72, 3277-3280.
- 6) T. Oguma, H. Kawamoto, *Trends Glycosci. Glycotechnol.*, **15**, 91-99, **2003**.
- 7) K. Takahashi, K. Hattori, F. Toda, *Tetrahedron Lett.*, **25**, 3331-3334, **1984**.
- 8) K. Takahashi, K. Hattori, *J. Incl. Phenom.*, **2**, 661-667 **1984**.
- 9) K. Takahashi, Y. Ohtsuka, S. Nakada, K. Hattori, *J. Incl. Phenom.*, **10**, 63-68 **1991**.
- 10) M. Akiyama, A. Kato, J. Kato, K. Takahashi, K. Hattori, *Chem. Lett.*, **1991**, 1189-1192.
- 11) K. Takahashi, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **66**, 540-544, **1993**.
- 12) M. A. Hossain, K. Hamasaki, K. Takahashi, H. Mihara, A. Ueno, *J. Am. Chem. Soc.* **123**, 7435-7436 **2001**.
- 13) I. Suzuki, Y. Kato, Y. Egawa, J. Anzai, M. Wadamori, H. Yokomizo, K. Takahashi, *J. Mol. Struct.*, **602-603**, 223-231, **2002**.
- 14) K. Takahashi, H. Narita, M. Oh-hashii, A. Yokoyama and T. Yokozawa, *J. Incl. Phenom, Macrocy. Chem.*, **50**, 121-127, **2004**.
- 15) T. Yamanoi, N. Kobayashi, K. Takahashi, K. Hattori, *Lett. Drug Design & Discovery*, **3**, 188-191 **2006**.
- 16) Y. Oda, N. Kobayashi, T. Yamanoi, K. Katsuraya, K. Takahashi, K. Hattori, *Medicinal Chem.*, **4**, 244-245, **2008**.
- 17) S. Fujiwara, K. Takahashi, *Supramol. Chem.*, **23**, 156-159, **2011**.