



Title	$\alpha$ -D-グルコシダーゼ阻害作用を有する擬似アミノ糖およびそのN-置換誘導体の合成研究
Author(s)	深瀬, 洸
Citation	大阪大学, 1989, 博士論文
Version Type	
URL	<a href="https://hdl.handle.net/11094/36968">https://hdl.handle.net/11094/36968</a>
rights	
Note	著者からインターネット公開の許諾が得られていないため、論文の要旨のみを公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、 <a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed">https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed</a> 大阪大学の博士論文について <a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed">https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed</a> をご参照ください。

*The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA*

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

The University of Osaka

氏名・(本籍)	深瀬 決
学位の種類	理学博士
学位記番号	第 8864 号
学位授与の日付	平成元年10月5日
学位授与の要件	学位規則第5条第2項該当
学位論文題目	$\alpha$ -D-グルコシダーゼ阻害作用を有する擬似アミノ糖およびその N-置換誘導体の合成研究
論文審査委員	(主査) 教授 楠本 正一 (副査) 教授 乾 利成 教授 小田 雅司 教授 植田 育男

### 論文内容の要旨

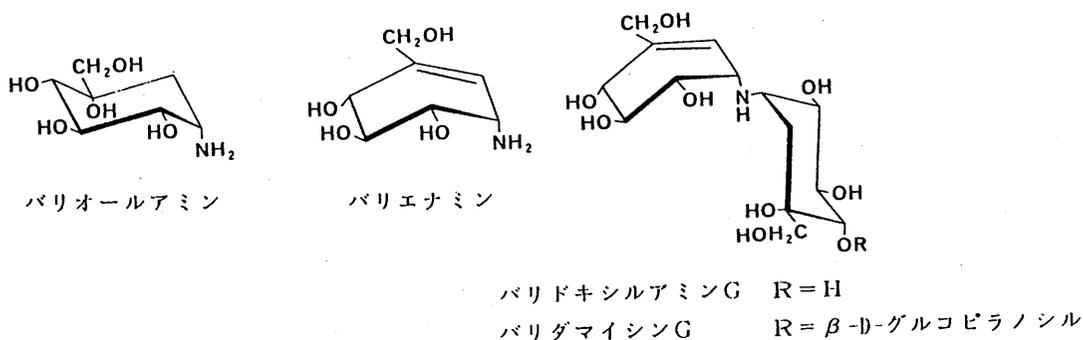
環状糖の環内酸素原子を炭素原子に置き換えた構造の分枝シクリトールを一般に擬似糖と呼び、1-アミノ-1-デオキシ- $\alpha$ -D-グルコピラノースの擬似糖アナログが、主に、天然擬似オリゴ糖類の構成成分として発見されている。これらの天然擬似アミノ糖は $\alpha$ -D-グルコシダーゼに対して阻害作用を示すが、最近発見された擬似アミノ糖、バリオールアミンはスクラーゼおよびマルターゼに対して、天然擬似オリゴ糖系 $\alpha$ -D-グルコシダーゼ阻害剤の構成擬似アミノ糖であるバリエナミンより強い阻害活性を示し、この新しい擬似アミノ糖の構造と酵素阻害活性の関心に興味もたれた。

本研究はまず、構造解明と量的供給を目的としたバリオールアミンの合成を行い、続いて、バリエナミンとバリオールアミンの酵素阻害活性の関心に着目し、バリエナミンのアミノ基にオリゴ糖が結合している天然 $\alpha$ -D-グルコシダーゼ阻害剤の構造と活性の関係をj知る目的でN-置換-擬似アミノ糖類の合成を試みた。

バリオールアミンの合成研究においては、バリエナミンを立体選択的にバリオールアミンへ変換してバリオールアミンの構造を解明するとともに、糖から擬似アミノ糖の新しい合成法を見出した。すなわち、D-グルコースから導いた7炭糖、1-デオキシ-2,6-ヘプトジウロース誘導体を分子内アルドール反応に付して分枝イノソース誘導体(1S)-(1(OH), 2, 4/1, 3)-1-C-(ヒドロキシメチル)-5-オキソ-1, 2, 3, 4-シクロヘキサントロールとした後、5位のカルボニル基を還元的にアミノ化する合成経路で高立体選択的にバリオールアミンを得た。また、分子内アルドール反応の代わりに分子内Wittig反応による閉環法を用いることによって、バリエナミンも立体選択的に合成した。これらは擬似アミノ糖の量的供給が可能な実用的合成法である。

*N*-置換-擬似アミノ糖類の合成は主に、擬似アミノ糖にカルボニル化合物を還元的にカップリングさせる方法を用いたが、とりわけ、擬似オリゴ糖類の合成にはこの還元的*N*-アルキル化法が簡便な方法であった。得られた化合物のスクラーゼおよびマルターゼに対する阻害活性から、天然 $\alpha$ -D-グルコシダーゼ阻害剤のバリエナミン部分をバリオールアミンに変換すると活性が増強されること、また、天然 $\alpha$ -D-グルコシダーゼ阻害剤の糖鎖部分を簡単な構造の置換基に置き換えても強い阻害活性を示すことを見出した。

さらに、本研究により確立した天然擬似アミノ糖およびその*N*-置換誘導体の合成法を応用して、新規擬似オリゴ糖系抗生物質、バリドキシルアミンGおよびバリダマイシンGを合成し、これらの合成法が天然擬似オリゴ糖類の合成に有用であることを明らかにした。



### 論文の審査結果の要旨

糖の環内酸素原子がメチレン炭素で置換された構造を有する擬似糖は、糖との構造の類似性からその化学的性質ならびに生理活性に興味を持たれる。深瀬氏は抗生物質や酵素阻害剤の成分として天然に見出されている擬似アミノ糖およびその擬似オリゴ糖に着目し、それらのすぐれた合成法を見出すとともに、構造と活性の関係の研究にも成果をあげた。

深瀬氏はまず構造既知の擬似アミノ糖の化学的性質を利用する巧妙な立体選択的変換反応を考案して、 $\alpha$ -D-グルコシダーゼの特異的阻害剤として最近発見されたバリオールアミンの合成にはじめて成功し、その立体構造を明らかにした。続いて同氏はD-グルコースをキラルな合成原料とするバリオールアミンの合成を完成させた。これは糖の1位への炭素1原子単位の導入と分子内アルドール縮合を鍵反応とする全く新しい発想に基づくもので、同氏はヘテロ原子の効果を要所に活用することによってこの考えを実現し、好収率と高い立体選択性を達成した。さらにここで注目すべきであるのは、この合成法が糖から擬似糖、擬似アミノ糖を合成する一般的方法として広く応用し得るすぐれたものと言える点である。

深瀬氏はさらに還元アミノ化反応を巧みに用いて、擬似アミノ糖のN置換体および擬似オリゴ糖を合成する方法を確立した。そして合成した多数の化合物を用いて、構造とスクラーゼ、マルターゼ阻害活性との関係についてはじめて詳細に検討し、いくつかの重要な知見を得ている。また同氏の合成法によって、これまで非常に困難であった擬似オリゴ糖バリダマイシン群抗生物質が効率よく合成できることも実証している。

以上のように、本研究は従来満足すべき方法のなかった擬似アミノ糖およびこれを含む擬似オリゴ糖の合成研究の分野において、独自の考えによる卓抜した成果をあげて関連化合物の化学的、生物学的研究に大きく寄与するものであり、理学博士の学位論文として、十分価値あるものと認める。