



Title	Study on Stereoselective Glycosylation : Anomeric Stereocontrol by New Molecular Clamp Method
Author(s)	若尾, 雅広
Citation	大阪大学, 2001, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/42481
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、大阪大学の博士論文につい てをご参照ください。

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

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

The University of Osaka

氏 名	わか お まさ ひろ 若 尾 雅 広
博士の専攻分野の名称	博 士 (理 学)
学 位 記 番 号	第 1 5 9 7 1 号
学 位 授 与 年 月 日	平成 13 年 3 月 23 日
学 位 授 与 の 要 件	学位規則第 4 条第 1 項該当 理学研究科化学専攻
学 位 論 文 名	Study on Stereoselective Glycosylation: Anomeric Stereocontrol by New Molecular Clamp Method (立体選択的グリコシル化反応に関する研究：分子クランプ法による アノマー配置の制御)
論 文 審 査 委 員	(主査) 教 授 楠 本 正 一 (副査) 教 授 相 本 三 郎 教 授 笹 井 宏 明 助教授 深 瀬 浩 一

論 文 内 容 の 要 旨

近年、糖鎖が様々な生物学的現象に深く関わっていることが明らかになってきている。糖鎖機能を精密に解明するためには構造の均一な糖鎖が必要とされるが、天然糖鎖の多くは微量にしか存在せず、また不均一であるため、その充分量の入手は容易ではない。そのため糖鎖合成は、糖鎖機能の解明に大きな役割を果たしてきており、様々な糖鎖機能に注目が集まる中で糖鎖合成の重要性はさらに増してきている。合成の鍵となるグリコシル化反応は、これまでも活発に研究されており、様々な天然糖鎖の合成に応用されている。しかしながら、1,2-*cis*- α -グルコシドや1,2-*cis*- β -マンノシドのような1,2-*cis*-グリコシドの立体選択的な構築は現在でも困難で、糖鎖合成における重要な課題の一つである。

本研究では簡便かつ立体選択的なグリコシル化反応の開発を目指して、分子クランプ法による立体選択的グリコシル化について検討した。分子クランプ法は糖供与体と糖受容体の間に適当なリンカーで繋ぎ、グリコシル化反応の収率向上と立体選択性の制御を計る方法である。私は新規な架橋法を見出し1,2-*cis*- α -グルコシドと1,2-*cis*- β -マンノシドの立体選択的な構築に成功した(第2章、第3章)。さらにこの方法を環状糖であるシクロデキストリンの合成に適用し、糖鎖延長ならびに環化のすべてのグリコシル化反応を立体選択的に行うことができた。(第4章)。

まず、構築するグリコシドとして立体選択的合成が難しいGlc(1 \rightarrow 4)Glcを選んだ。糖供与体と糖受容体の架橋位置としては結合の形成が容易な6位を選び、リンカーの種類によって立体選択性を制御することを検討した。その結果、リンカーとしてフタロイル基を用いた場合は高い α -選択性で、またシリル基を用いた場合は高い β -選択性で目的の二糖が得られることがわかった。

続いて、最も立体選択的な形成が困難である β -マンノシル化反応に分子クランプ法を適用した。構築するグリコシドとしてはMan(1 \rightarrow 4)Glcを選択し、分子内グリコシル化反応において β -選択性を与えたシリルアセタール架橋を用いて検討を行った。その結果、反応条件を選択することにより目的のマンノシドが β -選択的に得られた。

次に、分子クランプ法を応用したシクロデキストリン類の合成について検討した。シクロデキストリン(CD)はグルコースが α (1 \rightarrow 4)結合で繋がった環状糖である。前述したフタロイル基の効果を利用して環状糖鎖の簡便な構築法を確立するために、まずグルコース6残基からなる α -CDの合成を行った。出発化合物に α (1 \rightarrow 4)結合を持つグルコース2残基からなるマルトースを選択し、マルトースから効率よく誘導した共通の二糖体からそれぞれ供与体成分、受容体成分に誘導した後、これら二糖の間をフタロイル基で架橋させた。この架橋体の分子内グリコシル化を行っ

たところ収率良く完全な α -選択性で目的の四糖体が得られた。この四糖体に二糖の供与体成分を再び架橋結合させた後、分子内グリコシル化を行うと目的の鎖状六糖は完全な α -選択性で得られた。最終段階の環化グリコシル化反応は、この六糖の還元末端糖と非還元末端糖の間をフタロイル架橋した後、グリコシル化を行うことによって立体選択的に達成された。その後すべての保護基を除去し α -CDの合成を達成した。

上記と同様にして、環化がきわめて難しいグルコース9残基から成る δ -CDの合成について検討した。出発化合物としてグルコース3残基からなるマルトトリオースを選択した。分子クランプ法による鎖状六糖、鎖状九糖の構築はいずれも α -選択的に行うことができた。糖環化反応は α -CDの合成のときと遜色なく好収率で目的の δ -CDを与えた。このようにして δ -CDの化学合成に初めて成功した。

また本研究では、グリコシル化反応の簡便な手法を求め、新規な脱水縮合的グリコシル化反応について検討した。1-ヒドロキシ糖を糖供与体として用いる脱水縮合的グリコシル化法は、1位に脱離基を導入する必要があることから合成経路の短縮と操作性の向上が期待できる。グリコシル化の検討を行った結果、ルイス酸として過塩素酸トリメチルシリルを用い、無水トリクロロ酢酸あるいは無水トリフルオロ酢酸を脱水剤として作用させると効率のよいグリコシル化反応が行えることがわかった。この過程で供与体の6位に立体的に嵩高い*tert*-ブチルジフェニルシリル(TBDPS)基を導入することによって α -選択性が向上することを見出し、高い選択性で目的の α -グリコシドが得られた。

以上のように本研究では、分子クランプ法による立体選択的なグリコシル化と新規な脱水縮合的グリコシル化に取り組んで、どちらも一般性の高い糖鎖合成法としての価値を有していることを示した。分子クランプ法によるアノマー位の立体化学の制御は特に優れていた。また、分子クランプ法は糖フラグメント間の縮合を高収率で行うことができ、特に複雑なオリゴ糖合成に有効であると期待される。

論文審査の結果の要旨

本論文は糖鎖合成の鍵反応であるグリコシル化において、縮合する糖成分をあらかじめ別の架橋分子で結合させておくことによって反応の効率と選択性の向上を目指した研究について述べたものである。架橋分子の選択によってほぼ完全な α/β 選択性を達成し、オリゴ糖の縮合、環化反応にも有効であることを環状九糖である δ -シクロデキストリンの初めての化学合成に展開して示した成果は、今後の糖鎖の合成研究に寄与するもので、博士(理学)の学位論文として十分価値あるものと認める。