



Title	4-Azido-3-chlorobenzyl group for selective protection of hydroxy functions, and its application to effective purification and solid-phase synthesis of oligosaccharides
Author(s)	江草, 健司
Citation	大阪大学, 2003, 博士論文
Version Type	
URL	<a href="https://hdl.handle.net/11094/44715">https://hdl.handle.net/11094/44715</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">ご参照ください</a> 。

*The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA*

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

The University of Osaka

氏名	江 草 健 司
博士の専攻分野の名称	博 士 (理 学)
学位記番号	第 18138 号
学位授与年月日	平成 15 年 9 月 30 日
学位授与の要件	学位規則第 4 条第 2 項該当
学位論文名	4-Azido-3-chlorobenzyl group for selective protection of hydroxy functions, and its application to effective purification and solid-phase synthesis of oligosaccharides (和訳) 4-アジド-3-クロロベンジル基による水酸基の選択的保護並びにオリゴ糖の効率的精製と固相合成へのその応用
論文審査委員	(主査) 教授 楠本 正一  (副査) 教授 長谷 純宏 教授 相本 三郎 助教授 深瀬 浩一

#### 論 文 内 容 の 要 旨

本論文は、水酸基の保護基として 4-アジド-3-クロロベンジル (ClAzb) 基を新たに考案し、その性質を検討するとともに、これがオリゴ糖合成、特に固相合成に極めて有用であることを示したものである。

多数の水酸基を有するオリゴ糖の効率的な合成には、多数の水酸基の適切な保護が必要である。糖鎖を伸長してゆく位置の水酸基に導入する一時的保護基は、グリコシル化反応の条件下には安定であるが、他の保護基の存在下に選択的に脱保護できるという特性が必要とされる。また、固相合成に適用するためには、溶媒に可溶性試薬によって脱保護できなければならない。既存の保護基のうち、4-メトキシベンジル基、4-アジドベンジル基などがその候補として挙げられるが、これらの保護基は、グリコシル化反応のための酸性条件下の安定性が十分ではない。そこで酸に対する安定性を向上させるため、4-アジドベンジル基のベンゼン環に電子吸引性の塩素原子を導入した ClAzb 基を合成し、水酸基の保護基としての特性について検討を行った。

その結果、ClAzb 基は 4-アジド-3-クロロベンジルプロミドと水素化ナトリウムを用いることによって容易に水酸基に導入でき、ホスフィンを用いて 4-アジド基をイミノホスホランに変換後、2,3-ジクロロ-5,6-ジシアノベンゾキノンを作用させることによって速やかに脱保護できることが分かった。また、4-メトキシベンジル基、4-アジドベンジル基より酸に対して安定で、オリゴ糖の液相または固相合成における一時的保護基として使用できるものと考えられた。

次に、ClAzb 基を水酸基の一時的保護に用いるオリゴ糖の固相合成を実現するため、これと組み合わせて用いる担体樹脂、糖鎖を樹脂に結合させるリンカー、立体選択的グリコシル化の反応条件の検討を行った。その結果、担体としては多孔質ポリスチレン樹脂を用いて、アルカリ処理によって切断できるエステル型リンカーを介して糖の還元末端を担体に結合させ、糖供与体には一時的保護基として ClAzb 基を導入したチオグリコシドを用いて、還元末端側から糖鎖を伸長してゆく固相合成法を確立した。糖供与体の 2 位の置換基、活性化剤、溶媒を適切に選択することによって固相上での立体選択的グリコシル化も達成できた。

また、ClAzb 基は、ホスフィンを担持させたポリスチレン樹脂と組み合わせて用いると、迅速かつ簡便に非クロマトグラフ的に反応生成物の精製に利用できることを見出した。すなわち、目的物、副生成物、触媒などのうち、目的物のみが ClAzb 基を持つような反応混合物に、ホスフィンを担持させたポリスチレン樹脂を加えると、アジド基とホ

スフィンの中のイミノホスホラン形成反応によって目的物だけを選択的に樹脂に結合させることができる。ろ過によって他の可溶性化合物を除去したのち、2,3-ジクロロ-5,6 ジシアノベンゾキノンで処理して樹脂から切り出して目的物を高い純度で単離するという手法である。この精製法は、オリゴ糖の液相および固相合成に適用することができた。

最後に、ClAzb 基を用いる固相合成法とホスフィン樹脂による選択的精製法を組み合わせることで、イネいもち病原菌に対するファイトアレキシンエリター活性を持つオリゴ糖  $\text{Glc-}\beta\text{-(1}\rightarrow\text{3)-Glc-}\beta\text{(1}\rightarrow\text{3)-[Glc-}\beta\text{(1}\rightarrow\text{6)]-Glc-}\beta\text{(1}\rightarrow\text{3)-Glc}$  を全合成し、これらの手法の有用性を証明した。

### 論文審査の結果の要旨

江草氏はこの論文において、既知の p-置換ベンジル型保護基の性質の検討に基づいて 4-アジト-3-クロロベンジル (ClAzb) 基を新たに考案し、これが液相、固相を問わず水酸基の一時的保護に極めてすぐれたものであることを示した。つづいてこの保護基と組み合わせて用いる固相担体とリンカーを検討して、固相担体上の立体選択的グリコシル化反応によってオリゴ糖を迅速に合成する手法を示した。さらにアジド基の反応性を利用して、混合物中から ClAzb 基を有する化合物だけをホスフィン担持樹脂に結合させることにも成功し、固相合成の最終段階における目的物の効率的な分離方法を提案した。そしてこれらの成果を総合して、実際に生物活性糖鎖が迅速に合成できることを示した。この研究は官能基の化学的性質を巧みに利用して糖鎖合成上の問題を解決する道を示した独創的なもので、関連分野に大きく貢献する優れた成果である。

よって本論文は博士 {理学} の学位論文として十分に価値のあるものと認める。