

| | |
|----------|--|
| 氏名 | 倉橋拓也 |
| 学位(専攻分野) | 博士(工学) |
| 学位記番号 | 工博第1907号 |
| 学位授与の日付 | 平成12年3月23日 |
| 学位授与の要件 | 学位規則第4条第1項該当 |
| 研究科・専攻 | 工学研究科合成・生物化学専攻 |
| 学位論文題目 | Molecular Recognition and Regioselective Functionalization of Carbohydrates by Synthetic Host Molecules (合成ホスト分子による糖の分子認識と位置選択的の化学変換) |

論文調査委員 (主査) 教授 吉田潤一 教授 北川 進 教授 森島 績

論文内容の要旨

糖質は、医薬、材料など機能性分子の素材として大きな可能性を秘めており、機能発現のための精密な分子設計の指針と、多岐にわたる誘導体の迅速な合成方法の開拓が強く求められている。本論文は糖質を効果的に認識する人工レセプターと、糖質を認識して置換基を位置選択的に導入する触媒の開発を記述したもので、序論及び本論五章から構成されている。

第一章では、ポルフィリン亜鉛錯体を基本骨格に有する人工糖レセプターについて記述している。ポルフィリン亜鉛錯体を基本骨格に有する一連のホスト分子を系統的に設計・合成し、そのなかから非共有結合により糖質を効果的に識別する「糖レセプター」を見出した。酸性・塩基性の官能基から構成された人工レセプターはわずか二点の相互作用点でも糖質を効果的に識別するが、酸性の官能基のみからなる人工レセプターは親和性、選択性ともに大きく劣っていた。以上のような系統的な比較検討の結果、糖の分子認識における水素結合ネットワークの重要性を明らかにした。

第二章では、人工糖レセプターと糖質の相互作用の様子を、ポルフィリン発色団を分光学的プローブとして用いて明らかにした。NMRを用いた検討では、ポルフィリン環電流効果により人工レセプターに取り込まれた糖質の化学シフトがその位置に応じて大きく異なる影響を受けることを利用して、ホスト-ゲスト錯体の構造を明らかにした。特に水酸基の化学シフトの変化を比較検討することで分子間水素結合に関する知見を得て、人工レセプターが糖質に対して示した選択性がどういった分子間相互作用の違いによるものなのかを詳細に明らかにした。また糖質の結合に伴いポルフィリン亜鉛錯体に誘起されるCDスペクトルがホスト-ゲスト間の微妙な結合様式の違いを鋭敏に反映していることも見出した。

第三章では、ジメチルアミノピリジン(DMAP)に相互作用部位を導入して糖の水酸基のアシル化反応の位置選択性を制御することを念頭に、DMAPを触媒とする単糖類のアセチル化反応を検討した。従来は6位の一級水酸基が最も反応性が高いとされていたが、グルコースとマンノースについては3位と4位の二級水酸基により多くアセチル基が導入されることを見出した。3位と4位の水酸基がアセチル化を受けやすいことに関して、遷移状態で生じるカチオン種が分子内水素結合により非局在化し安定化するためであるとの仮説を提案した。加えて、糖水酸基のプロトンアフィニティーがDMAPを触媒とするアセチル化反応の選択性とよく一致することを分子軌道計算により示した。

第四章では、単糖類の6位の一級水酸基を位置選択的にアセチル化する求核触媒について記述している。位置選択性を制御する機構として新しく「プロトン移動触媒の制御」という概念を考案した。DMAPを触媒とするアシル化反応のプロトン移動を制御する目的で、DMAPにカルボン酸や硫酸エステル官能基を導入した求核触媒を設計・合成した。新たに開発した触媒のうちの一つを用いることで、触媒活性を全く低下させることなく高い位置選択性でグルコースの6位の一級水酸基をアセチル化することに成功した。またプロトン供与性の酸性官能基が必須であることを種々の参照実験により実証し、位置選択性制御の機構を明らかにした。

第五章では、極性の高い天然物等をよく溶解する極性溶媒中での、触媒的アシル化反応について記述している。新たに開

発した求核触媒を用いるアセチル化反応を種々の極性溶媒中で検討したが、アミルアルコールが良い結果を与えることを見出した。つづいて本方法論をいくつかのポリオールに適用し、比較的高い収率で選択的にアセチル化された生成物を得ることに成功した。

論文審査の結果の要旨

本論文は糖質を効果的に認識する人工レセプターと、糖質を認識して置換基を位置選択的に導入する触媒の開発を記述したもので、得られた主な結果は次の通りである。

(1) ポルフィリンを基本骨格に有する一連のホスト分子を合成し、その中から非共有結合により糖質を効果的に識別する「糖レセプター」を見出した。

(2) 糖とホスト分子の相互作用を、ホスト分子のポルフィリン発色団を分光学的プローブとして用いて詳細に検討した。その結果、糖の分子認識において、ホスト分子との間の水素結合ネットワークの重要性を明らかにした。

(3) DMAPに相互作用部位を導入することを念頭に、DMAPを触媒とする単糖類のアセチル化反応を検討した。二級水酸基が一級水酸基よりもアセチル化されやすいことを見出したが、系統的な比較検討の結果、糖質の隣り合う水酸基間の水素結合ネットワークがアセチル化反応の位置化学に大きな影響を及ぼしていることを明らかにした。

(4) DMAPにカルボン酸官能基を導入してアシル化反応のプロトン移動を制御することで、単糖類の位置選択性を制御する方法を提案した。詳細な参照実験により位置選択性制御の機構を明らかにするとともに、触媒活性を低下させることなく高い位置選択性で単糖類の一級水酸基をアセチル化することに成功した。

(5) 極性官能基を多く有する天然物をよく溶解する極性溶媒中で触媒的な選択的アシル化反応に成功し、新たに開発した求核触媒の実用性を著しく高めた。

以上、本論文は、糖の精密分子認識に確固たる指針を与えるとともに、多岐にわたる糖誘導体の簡便かつ経済的な合成方法論に道を開くものであり、学術上、實際上寄与するところが少なくない。よって本論文は博士(工学)の学位論文として価値のあるものと認める。また、平成12年1月21日、論文内容とそれに関連した事項について試問を行った結果、合格と認めた。