

氏 名	やま だ たけ し 山 田 健 史
学位(専攻分野)	博 士 (工 学)
学 位 記 番 号	工 博 第 2682 号
学位授与の日付	平 成 18 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	A New Iterative Strategy of Oligosaccharide Synthesis Using Chalcogenoglycosides (カルコゲノグリコシドを用いた連続的なグリコシル化反応による新規オリ ゴ糖合成法の開発)
論文調査委員	(主 査) 教 授 吉 田 潤 一 教 授 村 上 正 浩 教 授 杉 野 目 道 紀

論 文 内 容 の 要 旨

近年、糖鎖化合物の生体内での重要性が明らかになるにつれて、自動合成を含めたオリゴ糖の一般的な合成法の開発が大きな注目を集めている。化学的なグリコシル化反応の開発は盛んに行われており、ひとつのグリコシド結合を形成する反応においては多いに成功を収めている。しかし、複数の単糖から成るオリゴ糖・糖鎖の合成においてははまだ確立した方法論はない。この点は他の生体内高分子であるペプチドやヌクレオシドの合成法が確立し、すでに自動化されている点と対照的である。オリゴペプチドおよびオリゴヌクレオシドは、同じ反応条件を繰り返すことでペプチド鎖、ヌクレオシド鎖を伸長できるのに対し、糖鎖においてはこのような方法がない点が一般的な合成法の確立を困難にしている。

本論文では、カルコゲノグリコシドによる連続的なグリコシル化反応を用いたオリゴ糖合成法およびそれを用いた効率的なオリゴ糖ライブラリー構築法について述べている。

第1章では、糖供与体、糖受容体共にセレノグリコシドを用いた連続的なグリコシル化反応について述べている。すなわち、セレノグリコシドに対し臭素を反応させる事で β -プロモグリコシドが選択的に生成し、これがグリコシルカチオン等価体として働くことを見出した。すなわち、 β -プロモグリコシドが強力な活性化剤を必要とする事なしにアルコール類と反応し、O-グリコシドが得られることを明らかにした。本反応の特徴は、糖受容体としてセレノグリコシドを用いてグリコシル化反応を行える点である。得られた二糖もセレノグリコシドであることから、同じ反応条件を繰り返すことでオリゴ糖を合成することができる。

第2章では第一章で述べた連続的なグリコシル化反応を用いた新しい糖鎖ライブラリー構築法について述べたものである。本方法では、出発基質の数を増やすことなく、構造の多様性を満足する糖鎖ライブラリーを構築することができる。すなわち、連続的なグリコシル化反応では、糖誘導体のアノマー位置換基の反応性が本質的に同じであることから、糖供与体と糖受容体の組み合わせを任意に選ぶことで、例えば二種の出発化合物から四種の生成物を得ることができると期待できる。さらに、得られた生成物のアノマー位置換基も同じ反応性であることから、出発化合物二種と生成物四種を組み合わせることで、構造の多様性を格段に増やすことが期待できる。実際、この方法を用いオリゴ糖ライブラリーの効率的な構築できることを明らかにした。

第3章では、糖供与体、糖受容体共にチオグリコシドを用いたグリコシル化反応について述べている。グリコシルカチオン中間体の対アニオンを換えることで反応性を向上できる可能性について検討を行った。その結果、対アニオンとしてヘキサフルオロアンチモネート、トリフラート、トリフルイミドを持つ中間体は反応性が高く、これらの中間体を用いることで、糖供与体、糖受容体チオグリコシドを用いてグリコシル化反応が行えることを明らかにした。

第4章では、連続的なグリコシル化反応に適した新しい立体配向性保護基について述べている。グリコシル化反応においてリン酸エステル基が立体配向性保護基として優れていることを見出した。また、リン酸エステル基を連続的なグリコシル化反応へ適用することで、連続的なグリコシル化反応の可能性を拡大できた。

第5章では、温和な条件で進行するスズエーテル合成法について述べている。アルコールをスズエーテルへと変換することでアルコールの求核性が増すことは知られている。しかし、従来法は反応条件が厳しいため、種々の糖受容体への適用が困難である。そこで、新しいスズエーテル合成法について検討を行った結果、各種アルコールに対しアリスズと触媒量の酸を作用させる新しい方法を見出した。本反応は、各種の保護基を持つ糖受容体の水酸基を、保護基を損なうことなくスズエーテルへと変換でき、糖受容体の反応性向上に有効である事が分かった。

論文審査の結果の要旨

本論文は、カルコゲノグリコシドを用いたオリゴ糖合成に適したグリコシル化反応およびそれを用いたオリゴ糖ライブラリー構築法について記載したものであり、得られた主な成果は以下のとおりである。

1. グリコシル化反応において、活性化とカップリングを分離することにより、糖供与体、糖受容体として、ともにセレノグリコシドあるいはチオグリコシドを用いグリコシル化反応を行なえることを示した。この方法により、同じ反応条件を繰り返すことで糖鎖を伸長できる“連続的なグリコシル化反応”を行なえることを明らかにした。また、グリコシル化反応の中間体であるグリコシルカチオンあるいはその等価体の反応性および安定性が、その対アニオンにより変化することも明らかにした。
2. “連続的なグリコシル化反応”を用いることで出発基質の数を増やすことなく、構造の多様性を満足するオリゴ糖ライブラリーの構築が行なえることを明らかにした。
3. グリコシル化反応においてリン酸エステル基が立体配向性を持つ保護基として働くことを明らかにした。さらにこの立体配向性保護基を“連続的なグリコシル化反応”に用いることで1, 2-トランスグリコシドを持つオリゴ糖を効率的に合成できることを明らかにした。
4. アリスズと触媒量の酸を用いることで温和な条件下でアルコールをスズエーテルへと変換できることを明らかにした。この反応は、酸あるいは塩基に弱い置換基（保護基）を損なうことなく進行することから糖アルコールの活性化に適している。

以上、要するに本論文は、カルコゲノグリコシドを用いた連続的なグリコシル化反応を開発するとともにそれを効率的なオリゴ糖ライブラリー構築法へと応用した研究をまとめたものであり、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あるものと認めた。また、平成18年2月18日、論文内容とそれに関連する事項について試問を行った結果、合格と認めた。