

学位論文題名

含リン脱離基を基盤とするシアリルルイスXおよびシアリルルイスXガングリオシドの合成研究

学位論文内容の要旨

糖質は生物組織に遍在し、細胞の発生、分化、がん化、炎症、免疫反応、細菌やウイルスの感染など様々な生理的現象に関わっており、その役割の解明に必要な不可欠である糖質の効率的な合成法の確立は重要な課題の一つである。当研究室では、糖供与体の脱離基がグリコシル化反応の成否に支配的な役割を果たすという考えのもとに、種々の含リン脱離基を開発し、様々な結合様式のグリコシドを高収率かつ高立体選択的に構築してきた。私はその一環として含リン脱離基を基盤とするシアリルルイス X (sLe^x) および sLe^x ガングリオシドの合成を行った。

当研究室では、ジフェニルホスファート糖供与体は反応剤として TMSOTf を用いるとアルコールだけでなくシリルエーテルもグリコシル化可能であるのに対し、ジエチルホスファイト糖供与体は $BF_3 \cdot OEt_2$ を用いたグリコシル化においてシリルエーテルとは反応しないことを見出している。このことは、糖供与体の種類によって、水酸基の保護基であるシリルエーテルを糖受容体として利用できることを示している。これまでに本知見を利用することで直鎖型および分岐型三糖を保護基の着脱工程を最小限に抑えて効率的に合成可能であることが分かっている。

私は本戦略を基盤とする sLe^x の合成を行った。 sLe^x はルイス X のガラクトース 3 位水酸基にシアル酸が α -結合した四糖であり、血管内皮細胞、白血球、血小板などに発現する細胞接着因子セレクチンにより特異的に認識される糖鎖リガンドとして知られている。その相互認識作用は、炎症時の白血球の血管外脱出、リンパ球のホーミング、悪性細胞の浸潤、転移に関与している。

はじめに 4 位水酸基を TBS 基で保護したグルコサミン糖受容体と 2 位水酸基を *p*-クロロベンジル基、3,4 位水酸基をベンゾイル基で保護したフコシルホスファイトとのカップリングを行った。反応剤として $BF_3 \cdot OEt_2$ を用いたが、副反応が優先し低収率となった。そこで反応剤のスクリーニングを行ったところ、TMSOTf、 $Sn(OTf)_2$ 、 $Hf(OTf)_4$ を用いた場合には複雑な混合物を与えたが、 $Cu(OTf)_2$ を用いた場合に二糖が収率 72% で得られた。さらに溶媒検討の結果、トルエン中で反応を行うと収率が 93% に向上することを見出した。続いて当研究室で GM₃ 合成に用いたシアリルガラクトース糖供与体を用いて二糖の TBS エーテルのグリコシル化を行ったが四糖は得られなかった。本反応ではフコース部の立体障害が問題であったため、ガラクトース部の保護基をベンゾイル基からアセチル基に切り替えて反応を行うことで収率 64% で四糖が得られた。最後

に四糖の脱保護を行うことで sLe^x の合成を達成した。

次に含リン脱離基を基盤として sLe^x にラクトシルセラミドが結合した sLe^x ガングリオシドの合成を試みた。種々カップリング順序の検討を行った結果、シアリルガラクトース糖供与体を用いてグルコサミン-3,4-ジオールのグリコシル化を行うと、反応が 4 位水酸基で優先的に進行することを見出した。そこで私は本知見に基づく sLe^x ガングリオシドの合成を行った。

はじめに当研究室で開発したホスファイト法を機軸とする 2-アセトアミド-2-デオキシ- β -グリコシドの直接的構築法を用いてテトライソプロピルジシロキサニリデン (TIPDS) またはブタン-2,3-ジアセタール (BDA) 保護したグルコサミン糖供与体と、ガラクトース-2,3-ジオールのグリコシル化を行った。1 位水酸基をアシル基で保護した糖受容体を用いた場合は望みでない 2 位水酸基と反応した副生成物が生じたが、アノマー位にフェニルチオ基を組み込んだジオールを糖受容体とした場合は位置選択性が向上し、良好な収率で目的の二糖が得られた。

続いて二糖に対して 2 位水酸基のベンゾイル化、フェニルチオ基の除去、脱離基の導入を行い、ホスホロジアミダート糖供与体に変換した。次に二糖の糖供与体とグルコシルセラミドとのカップリングを行った。本反応はグルコシルセラミドの溶解性の問題により 0 °C で行う必要があるため、TIPDS 保護した糖供与体は速やかに活性化を受ける。活性化された糖供与体は 0 °C で不安定なために自己分解が競争し、収率 54% でしか三糖が得られなかった。一方、BDA 保護した糖供与体では自己分解はほとんど起こらず収率 94% で三糖が得られた。

三糖の BDA の加水分解を行いジオールに変換し、シアリルガラクトース糖供与体を用いたグリコシル化を行うと、反応は 4 位水酸基で優先的に進行し、目的の五糖が合成できた。次のフコシル化ではフコース糖供与体と五糖の反応性のミスマッチが問題となったが、ホスホロジアミダート糖供与体を用いて 3 位水酸基のグリコシル化を行うことで良好な収率で六糖を得ることができた。最後に脱保護を行い sLe^x ガングリオシドの合成を達成した。

以上私は、シリルエーテルに対する糖供与体の反応性の差に着目した糖鎖合成戦略に基づき sLe^x 四糖の合成を達成した。本合成戦略を用いることで、保護基の着脱工程を最小限に抑えた効率的な合成が可能となった。本合成ではシアリル化反応を最後に行う従来の合成法と異なり、シアリルガラクトースユニットを用いた収束型合成を達成した。

また、グルコサミン-3,4-ジオールに対する位置選択的なグリコシル化反応を機軸として sLe^x ガングリオシドの合成を行った。本合成では五糖の反応性の低さやグルコシルセラミドの溶解性に起因する糖供与体との反応性のミスマッチが問題となったが、脱離基としてホスホロジアミダート、保護基としてブタン-2,3-ジアセタールを用いて糖供与体の反応性を制御することで解決した。本合成は収束型合成を採用しており、各フラグメントを合成した後の工程数を低減することができた。これらの結果は、オリゴ糖鎖合成における含リン脱離基の有用性を示すものである。

本研究が効率的糖鎖合成法の開発に貢献するとともに、糖質化学の発展の一助になることを期待する。

学位論文審査の要旨

主査	教授	橋本俊一
副査	教授	周東智
副査	准教授	穴田仁洋
副査	准教授	有澤光弘

学位論文題名

含リン脱離基を基盤とするシアリルルイスXおよびシアリルルイスXガングリオシドの合成研究

糖質は生物組織に遍在し、細胞の発生、分化、がん化、炎症、免疫反応、細菌やウイルスの感染など様々な生理的現象に関わっており、その役割の解明に必要不可欠である糖質の効率的な合成法の確立は重要な課題の一つである。筆者の所属する研究室では、糖供与体の脱離基がグリコシル化反応の成否に支配的な役割を果たすという考えのもとに、種々の含リン脱離基を開発し、様々な結合様式のグリコシドを高収率かつ高立体選択的に構築してきた。筆者はその一環として含リン脱離基を基盤とするシアリルルイス X (sLe^x) および sLe^x ガングリオシドの合成を行った。

筆者の所属する研究室では、ジフェニルホスファート糖供与体は反応剤として TMSOTf を用いるとアルコールだけでなくシリルエーテルもグリコシル化可能であるのに対し、ジエチルホスファイト糖供与体は $BF_3 \cdot OEt_2$ を用いたグリコシル化においてシリルエーテルとは反応しないことを見出しており、これまでに本知見を利用することで直鎖型および分岐型三糖を保護基の着脱工程を最小限に抑えて効率的に合成可能であることが分かっている。

筆者は本戦略を基盤とする sLe^x の合成を行った。 sLe^x はルイス X のガラクトース 3 位水酸基にシアリ酸が α -結合した四糖であり、血管内皮細胞、白血球、血小板などに発現する細胞接着因子セレクチンにより特異的に認識される糖鎖リガンドとして知られている。

はじめに 4 位水酸基を TBS 基で保護したグルコサミン糖受容体と 2 位水酸基を *p*-クロロベンジル基、3,4 位水酸基をベンゾイル基で保護したフコシルホスファイト

トとのカップリングをトルエン中、反応剤として $\text{Cu}(\text{OTf})_2$ を用いて行うことで良好な収率で目的の二糖が得られた。続いて筆者の所属する研究室で GM_3 合成に用いたシアリルガラクトース糖供与体を用いて二糖の TBS エーテルのグリコシル化を行ったが四糖は得られなかった。本反応ではフコース部の立体障害が問題であったため、ガラクトース部の保護基をベンゾイル基からアセチル基に切り替えて反応を行うことで 64% の収率で四糖が得られた。最後に四糖の脱保護を行うことで sLe^x の合成を達成した。

次に含リン脱離基を基盤として sLe^x にラクトシルセラミドが結合した sLe^x ガングリオシドの合成を試みた。種々カップリング順序の検討を行った結果、シアリルガラクトース糖供与体を用いてグルコサミン-3,4-ジオールのグリコシル化を行うと、反応が 4 位水酸基で優先的に進行することを見出した。そこで筆者は本知見に基づく sLe^x ガングリオシドの合成を行った。

はじめに筆者の所属する研究室で開発したホスファイト法を機軸とする 2-アセトアミド-2-デオキシ- β -グリコシドの直接的構築法を用いてブタン-2,3-ジアセタール保護したグルコサミン糖供与体とアノマー位にフェニルチオ基を組み込んだガラクトース-2,3-ジオールとのカップリングを行い、位置選択的に目的の二糖を得た。続いて二糖に対して 2 位水酸基のベンゾイル化、フェニルチオ基の除去、脱離基の導入を行い、ホスホロジアミダート糖供与体に変換した。次に二糖の糖供与体を用いたグリコシルセラミドのグリコシル化を行うことで、94% の収率で対応する三糖に導いた。本反応ではグリコシルセラミドの溶解性の問題から 0°C で反応を行う必要があるため、糖供与体の自己分解が問題となったが、糖供与体の保護基をブタン-2,3-ジアセタールを用いることで良好な結果が得られた。三糖のブタン-2,3-ジアセタールの加水分解を行いジオールに変換し、シアリルガラクトース糖供与体を用いたグリコシル化を行うと、反応は 4 位水酸基で優先的に進行し、目的の五糖が合成できた。次のフコシル化ではフコース糖供与体と五糖の反応性のミスマッチが問題となったが、ホスホロジアミダート糖供与体を用いて 3 位水酸基のグリコシル化を行うことで良好な収率で六糖を得ることができた。最後に脱保護を行い sLe^x ガングリオシドの合成を達成した。

以上筆者は、シリルエーテルに対する糖供与体の反応性の差に着目した糖鎖合成戦略に基づき sLe^x 四糖の合成を達成した。本合成戦略を用いることで、保護基の着脱工程を最小限に抑えた効率的な合成が可能となった。本合成ではシアリル化反応を最後に行わないシアリルガラクトースユニットを用いた収束型合成を達成した。また、グルコサミン-3,4-ジオールに対する位置選択的なグリコシル化反応を機軸として sLe^x ガングリオシドの合成を行った。本合成は収束型合成を基盤としており、各フラグメントを合成した後の工程数を低減することができた。

これらの結果は、糖鎖合成における含リン脱離基の有用性を示すものであり、効率的糖鎖合成法の開発、ひいては糖質化学の発展に貢献するものと考えられる。

よって筆者は、北海道大学博士（生命科学）の学位を授与される資格あるものと認める。