

論文内容の要旨

論文題目 グリコシルホスフェート誘導体の合成と性質

氏名 松村 史子

(序論) グリコシルホスフェートは、病原性細菌を含む細菌の細胞壁に含まれるリポ多糖や、夾膜中に存在する多糖類の構成要素であり、多くの場合抗原として働く。また、リウマチ原虫の糖衣を構成するリポ多糖、及び分泌糖タンパク質の繰り返し配列にも見られる。このような多糖類や糖タンパク質はそれぞれの生物に固有なものであることが多く、その構造や機能、及び生合成経路の解明は、ワクチンや副作用の小さい医薬品の開発につながる極めて重要なテーマである。そのため、グリコシルホスフェートやそれを構成要素とするホスホグリカン、及びそれらの化学修飾アナログは、生体分子の構造や機能を解明するためのプローブや、医薬品候補分子として現在注目されている。しかし、これらグリコシルホスフェート誘導体の化学合成は、一般的に不安定な化学種を中間体として用いなければならないために困難である。そこで本研究では、グリコシルホスフェート誘導体のより効率的な合成法の確立を目指すとともに、得られたグリコシルホスフェート誘導体の生物学的及び化学的性質について解析することを目的とした。

1. グリコシルボラノホスフェートの合成法の確立、及びリン原子化学修飾アナログ合成への応用

(背景) 本研究の目的を達成するための鍵となる化学種として、ボラノホスフェートに着目した。ボラノホスフェートは、ホスフェートのリン原子に結合する非架橋酸素原子の一つを BH_3 基 (ボラノ基) に置き換えたホスフェート誘導体の一つであり、従来核酸化学分野において含リン酸化合物の脂溶性や酵素耐性の向上を志向して用いられてきた。加えて、ボラノホスフェート誘導体は、リン原子上に様々な化学修飾を有するホスフェート誘導体の合成前駆体である *H*-ホスホネート

へと変換される合成化学的に有用な化合物である。一方、この修飾様式をグリコシルホスフェートへ導入した場合に特徴的な効果として、糖アノマー位とリン酸部位との結合の安定化が期待される。グリコシルホスフェートやグリコシル *H*-ホスホネートでは、極めて高い電子求引性を有するホスフェート及び *H*-ホスホネート部位が、糖環内酸素原子からの電子供与効果によってアノマー位から容易に脱離するという性質を有するが、グリコシルボラノホスフェートの P→BH₃ 結合は P=O 結合と比較して電子求引効果が小さいために、この脱離反応を抑制できるものと考えられるためである。

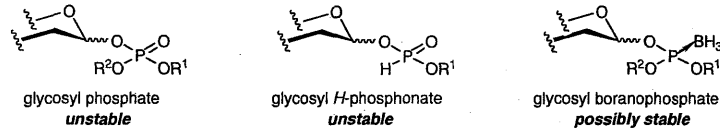
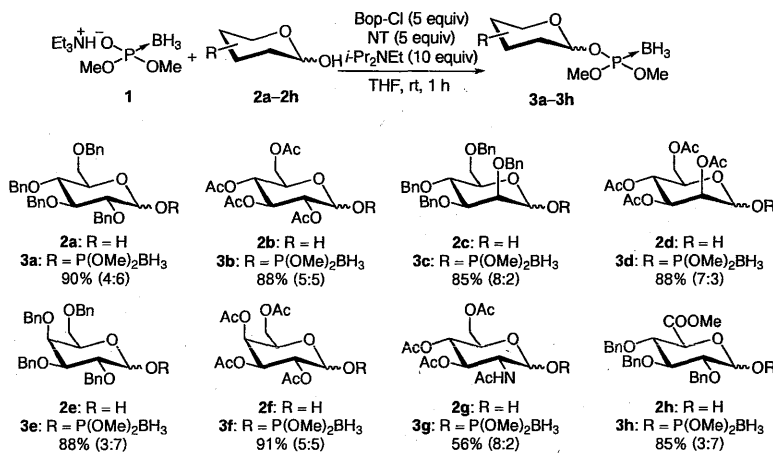


Figure 1. Glycosyl phosphate derivatives

(グリコシルボラノホスフェートの合成)

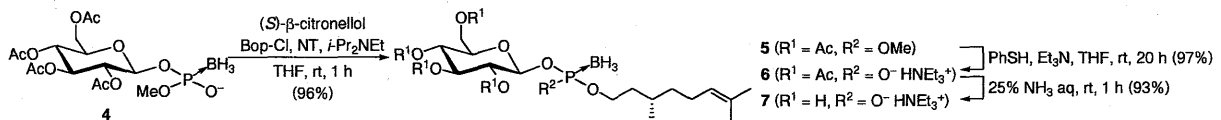
Scheme 1. Boranophosphorylation of reducing sugars.



まず、還元糖 2a-2h と 1 との脱水縮合反応を、ビス(2-オキソ-3-オキサゾリジニル)ホスフィン酸塩化物 (Bop-Cl) を縮合剤、3-ニトロ-1,2,4-トリアゾール (NT) を求核触媒として用いて行い、良好な収率で 3a-3h を得た (Scheme 1)。グリコシルボラノホスフェート 3a-3h は、精製操作において、対応するグリコシルホスフェートと比較して化学的に安定であった。

そこで、3b より誘導した 4 と (S)-β-citroneroll との脱水縮合反応及びそれに続く保護基の除去反応を試み、真核生物の糖リン脂質のモデル化合物である 7 を良好な収率で合成した (Scheme 2)。

Scheme 2. Synthesis of Glc-PB-Cit 7.

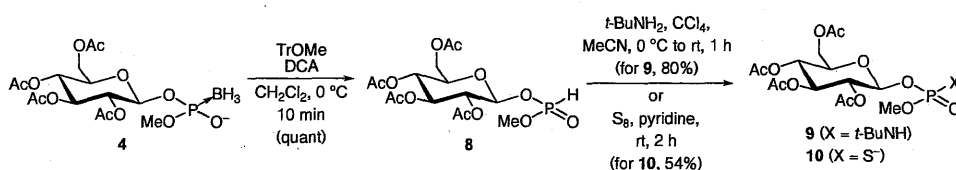


(*H*-ホスホネートへの変換反応、及び様々なグリコシルホスフェート誘導体合成への応用) ボラノホスフェートジエステルは、トリチルカチオン (Tr⁺) を作用させると、リン原子上に置換基を有する様々なリン酸類縁体の合成前駆体である *H*-ホスホネートジエステルへと定量的に変換できることが報告されている。この変換反応がグリコシルボラノホスフェート誘導体に対して適用されれば、① まずグリコシルボラノホスフェートを、対応する *H*-ホスホネートのより安定な保護体として用いてホスホグリカン骨格を構築し、② 合成の最終段階で、対応する *H*-ホスホネート

を経て様々なリン原子部位修飾アナログへと誘導する、という合成戦略が可能となる。つまり、従来合成することが困難であった、複雑なホスホグリカンの化学修飾アナログの有用な合成手法となりうる。

そこでこの変換反応について検討したところ、目的とするグリコシル *H*-ホスホネートジエステル **8** 特有の副反応として、*H*-ホスホネート部位のアノマー位からの脱離が見られたが、検討の結果 TrOMe とジクロロ酢酸 (DCA) とを用いて反応系中に発生させた Tr⁺ と、**4** とを反応させることで、グリコシル *H*-ホスホネートジエステル **8** が定量的に得られることを見出した。また、**8** はグリコシルホスホロアミダイト **9** やグリコシルホスホロチオエート **10** に容易に変換された (Scheme 3)。

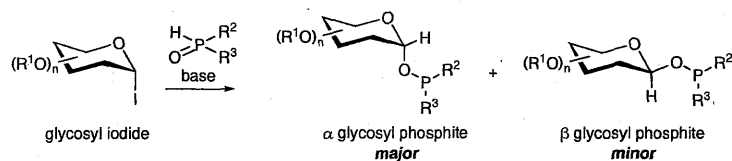
Scheme 3. Synthesis of glycosyl phosphate analogs **9,10** via *H*-phosphonate **8**.



2. α 選択的なグリコシルホスフェート誘導体の合成反応の開発

(背景) 一般に、糖リン酸の化学合成において困難であるのは、アノマー異性体 (α 体と β 体) の立体選択的合成である。その中でも、天然に存在するホスホグリカンの多くは α グリコシド結合を有することから、 α 体選択的なグリコシルホスフェート誘導体の合成法の開発が特に望まれている。しかし、前述の脱水縮合によるグリコシルボラノホスフェートの合成法では、 α 体を優先的に得ることは本質的に困難である。ここで、本研究では当初予期しない反応として、ヨウ化糖とジアルキルホスホネートとが塩基性条件下反応し、 α 選択的にグリコシルホスファイトへと変換される新規反応を見出した。

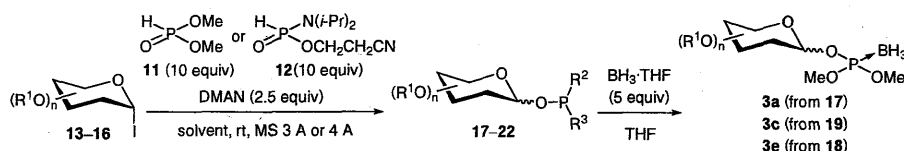
Scheme 4. Unexpected formation of α glycosyl phosphites from glycosyl iodides



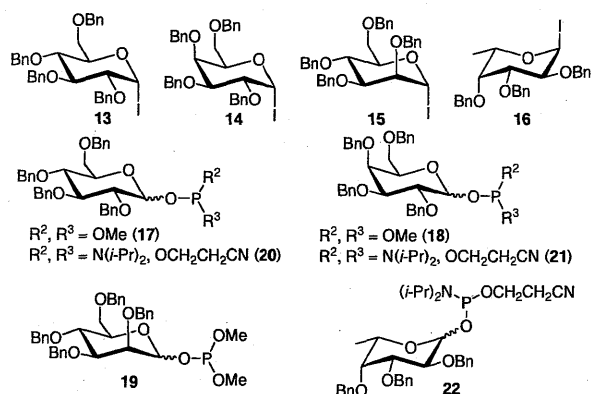
そこで、この反応の反応機構について詳細な解析を行うとともに、これを α 選択的なグリコシルホスフェート誘導体の新規合成手法として応用することとした。

(反応条件及び反応機構の検討) ヨウ化糖 **13** とジメチルホスホネート **11** との反応の α 選択性及び酸素原子選択性について検討した結果、ジイソプロピルエチルアミンもしくは *N,N,N,N*-ビスジメチルアミノナフタレン (DMAN) などが共存する塩基として適当であり、弱塩基を用いた場合には反応の α 及び酸素原子選択性が共に著しく低下することが見出された。また、 CH_2Cl_2 、トルエン、1,4-ジオキサン、 CH_3CN 、DMF などの広範な溶媒中で良好な α 及び酸素原子選択性で反応が進行した。非極性溶媒中であるトルエン中では反応速度が低下したが、最も高い α 選択性 ($\alpha:\beta = 98:2$; Table 1, entry 1) が達成された。

Table 1. Synthesis of glycosyl phosphites 17–19 and phosphoramidites 20–22.^a



Entry	Starting materials and conditions	Ratio of 17–22 (α : β) ^b	Product ^c (yield, α : β)
1	13 + 11 toluene, 65 h	98:2	3a (83%)
2	13 + 11 CH ₃ CN, 2 h	93:7	3a (82%)
3	14 + 11 CH ₃ CN, 2 h	91:9	3e (78%)
4	15 + 11 CH ₃ CN, 24 h	75:25	3c (62%)
5	13 + 12 toluene, 48 h	97:3	20 (73%, 99:1)
6	14 + 12 toluene, 48 h	90:10	21 (82%, 97:3)
7	16 + 12 toluene, 18 h	87:13	22 (82%, 92:8)



^a MS 3A was used for MeCN. MS 4A was used for other solvents.
^b Anomeric ratios of 17–22 determined by ³¹P NMR. ^c Isolated yields and anomeric ratios (α : β , determined by ³¹P NMR) of 20–22 and 3a, 3c, 3e derived from 17–19, respectively.

(α 選択的なグリコシルボラノホスフェート及びアミダイトの合成) 見出された反応条件をもとに、ヨウ化糖 13–15 と 11 との反応を試みたところ、対応するグリコシルホスファイト 17–19 を高 α 選択的に得た (Table 1, entries 1–4)。これらグリコシルホスファイトは、ボラノ化を経て既述のグリコシルボラノホスフェートへと定量的に変換可能であった。さらに、ヨウ化糖 13、14、16 とホスホンアミデート 12 との反応も同様に進行し、対応するグリコシルホスホロアミダイト 20–22 を高 α 選択的に得た (Table 1, entries 5–7)。

(総括) 本研究では、還元糖の脱水縮合反応によるグリコシルボラノホスフェートの効率的な合成を達成した。また、得られたグリコシルボラノホスフェートを、様々なリン原子部位修飾アナログの合成前駆体である *H*ホスホネートジエステルへと定量的に変換する反応条件を見出した。グリコシルボラノホスフェートは、グリコシルホスフェートの化学修飾アナログの一つとして興味深いだけでなく、その安定性や多くのリン酸部位修飾アナログへと誘導可能である点から、ホスホグリカンやその化学修飾アナログの合成においても極めて有用であるといえる。

また、ヨウ化糖とジアルキル *H*ホスホネート及びホスホンアミデートとの反応により、グリコシルホスファイト、グリコシルボラノホスフェート及びホスホロアミダイトを α 選択的に合成する新規な手法を見出した。グリコシルボラノホスフェートとグリコシルホスホロアミダイトはホスホグリカンの有用な合成中間体であるが、これらの α 選択的な合成を達成した例は極めて少ない。本手法は、従来立体選択的に合成することが困難であった、 α グリコシルボラノホスフェート及びアミダイトの一般的な合成手法となり得るものである。