

論文審査の結果の要旨

氏名 松村 史子

本論文は、グリコシルボラノホスフェートを安定な合成中間体として用いたホスホグリカン及びその類縁体の新規合成法の開発と、糖アノマー位の立体を制御したグリコシルホスフェート誘導体の新規合成反応の確立、及びグリコシルホスフェート誘導体をグリコシルドナーとしたグリコシル化反応の開発と応用について述べたものであり、序論、本論の3章、総括、及びスペクトルデータを含む実験項により構成されている。

序論では、天然に存在するグリコシルホスフェート構造を有する化合物の役割、及び化学合成によって得られたこれらのフラグメントや類縁体の利用法（生体分子の機能や構造を解明するためのプローブやワクチンなど）について列挙して述べるとともに、グリコシルホスフェート誘導体の化学合成法の問題点及び本研究の目的と意義を述べている。

第一章では、グリコシルホスフェート構造を複数点有する化合物（オリゴグリコシルホスフェート誘導体）の合成中間体としての、グリコシルボラノホスフェートの化学的性質について述べている。まず、研究背景の既述では、オリゴグリコシルホスフェート誘導体の合成 **building block** としてグリコシルホスホロアミダイト及び *H*-ホスホネートモノエステルを挙げ、これらを用いた場合には合成中間体の化学的不安定性が問題となることを述べている。具体的な研究内容では、まず還元糖の脱水縮合反応によるグリコシルボラノホスホトリエステルの効率的な合成について述べ、これらに対応するジステル体及びモノエステル体へ誘導する反応例を示した。次いで、グリコシルボラノホスフェートの反応性に関する検討として、グリコシルボラノホスホジエステルとアルコールとの脱水縮合反応が良好な収率で進行すること、及びグリコシルボラノホスホトリエステルが対応するホスホトリエステル及びホスファイトと比較して化学的に安定であることを述べている。これらの反応性より、グリコシルボラノホスフェートを **building block** とし、安定な合成中間体を経由した、オリゴグリコシルホスフェート誘導体の合成戦略の妥当性を示している。また、グリコシルボラノホスフェートを、リン原子部位に種々の化学修飾を施したホスフェート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する反応条件の検討について述べ、実際にこの変換反応を用いてグリコシルホスホロチオエート及びホスホロアミデートの合成例を示した。これにより、グリコシルボラノホスフェートは、リン原子部位に化学修飾を施したオリゴグリコシルホスフェート誘導体の合成中間体としても極めて有用であると示している。

第二章には、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反応が述べられている。研究背景として、天然のグリコシルホスフェート構造のほとんどが α 結合を有すること、及びオリゴグリコシルホスフェート誘導体の **building block** として利用できる化合物を、 α 選択的に入手する手法は一部の糖基質に限られていることが述べられている。実際の研究内容では、まずヨウ化糖の

グリコシル化を検討する過程で、予期しない反応として α 選択的なグリコシルホスファイト生成反応を見出したことについて NMR 解析の結果を示して述べ、本反応が糖アノマー位において α 選択的である点、及び *H*-ホスホネートジエステルの *O*-選択的な付加反応である点で新規性が高いことについて述べている。次に、見出した反応の反応機構の考察や一般化を目的として、反応に用いる塩基の種類、試薬の当量、反応温度、及び反応溶媒などの検討を行った結果を示し、特に、反応に適する塩基として 1,8-ビス(ジメチルアミノ)ナフタレン及びジイソプロピルエチルアミンを、反応の α 選択性を向上させる反応溶媒としてトルエンを見出している。更に本反応の反応機構の考察を行い、反応系の塩基性が十分高い場合、反応の α 選択性は、速度論的支配による β ヨウ化糖への *H*-ホスホネート化合物の反応によって発現すること、及び *O*-選択性はヨウ化糖のアノマー位炭素原子が正電荷の局在するハードな求電子種であることに起因することを提唱している。また、反応の一般的な応用を目指して、まず種々のハロゲン化糖を反応に適用し、ヨウ化糖より反応性の低い臭化糖でも反応が進行することや糖水酸基の保護基によって反応効率に違いが生じることを示し、次にグリコシルホスファイトのボラノ化による α -グリコシルボラノホスフェートの合成、及びジアルキル *H*-ホスホネートの代替としてホスホンアミデートを用いた α -グリコシルホスホロアミダイトの合成を達成した。これらは、本手法が従来立体選択的に合成することが困難であった、 α -グリコシルホスフェート誘導体の一般的な合成手法となり得ることを示すものである。

第三章では、第一章及び第二章で述べた、リンオキシグリコシド結合の生成反応やリン原子の修飾反応について検討する過程で、副反応として見られたリンオキシグリコシド結合の切断反応を、糖鎖の連結反応(グリコシル化)につながる素反応ととらえ、グリコシルホスフェート誘導体をグリコシルドナーとするグリコシル化反応の開発を行っている。まず、グリコシルホスファイトの極めて穏和なプロトン酸性活性化剤として第三級アミンのトリフルオロメタンスルホン酸塩を見出し、DMTr 基を有する酸性条件下不安定な基質に対しても十分適用可能なでかつ迅速なグリコシル化反応を達成している。すなわち、本グリコシル化反応は、穏和な活性化剤を用いても迅速に進行する点で、従来糖鎖の合成戦略の幅を広げる有意義なものであることが示されている。また、第一章でホスホグリカンの合成 **building block** 候補分子として見出されたグリコシルボラノホスフェートを、糖鎖合成においてグリコシルドナーの安定な等価体として利用する手法の可能性についても検討している。その結果見出された反応として、酸化剤を用いたグリコシルボラノホスホトリエステルの活性グリコシルドナーへの変換反応、及びカルボカチオンを用いたグリコシルボラノホスフェートの直接的な活性化によるグリコシル化反応、が述べられている。

総括では、本論文で述べたグリコシルホスフェート誘導体の合成と性質についての有用性を示し、生理活性を有するオリゴグリコシルホスフェート誘導体の合成への応用など、今後の展望について述べている。

本論文で提唱されたグリコシルボラノホスフェートの化学的性質の利用法、 α 選択的なグリコシルホスフェート誘導体の新規な合成法、及び新規なグリコシル化反応は、有機化学、糖科学、医科学の発展に貢献するものである。

よって本論文は、博士(生命科学)の学位請求論文として合格と認められる。