

論文内容の要旨

論文題目 α -グリコシルボラノホスフェート誘導体を経由する ホスホグリカンの新規合成法

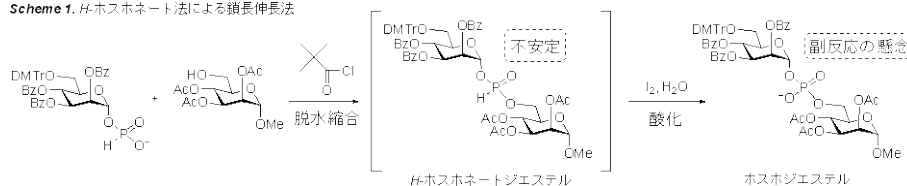
氏名 藤田 正一

【序論】

糖 1-リン酸構造を繰り返すユニットとして有するホスホグリカンは、病原性細菌の莢膜多糖や、寄生性原虫の糖衣、分泌糖タンパク質などの構成成分として知られ、その多くは免疫学的性質を決定する部位を構成していると考えられている。このことから、これらの生体分子の機能解明や医薬品開発などへの応用のためには、その効率的な化学合成法の確立が求められる。

従来、このようなホスホグリカンの合成は、主として *Scheme 1* に示す *H*-ホスホネート法という合成法が用いられてきた。この合成法では、鎖長伸長ステップにおける脱水縮合反応により生じる *H*-ホスホネートジエステル中間体が加水分解され易く、不安定であるために、速やかに酸化し、安定なホスホジエステルに変換する必要がある。しかし、遊離のホスホジエステル結合は、続く縮合反応の際、副反応を起こすため、鎖長が長くなるほどこの副反応が顕著となり、目的物の精製を困難にし、著しい収率の低下を招く。このため、この合成法では複数の糖 1-リン酸ユニットを有する長鎖のホスホグリカンの合成は困難である。

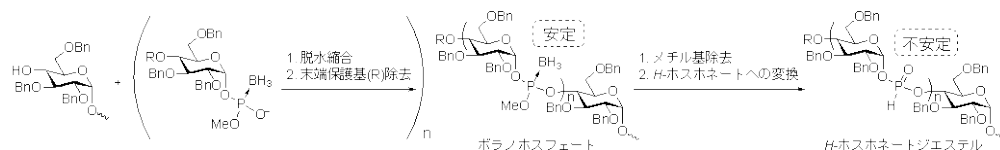
Scheme 1. *H*-ホスホネート法による鎖長伸長法



本研究ではこのような背景を踏まえ、長鎖あるいは複数の糖 1-リン酸ユニットを含むホスホグリカンの合成により適した糖 1-リン酸ユニットとして、*Scheme 2* に示すボラノホスフェート誘

導体に着目した。リン原子に結合する非架橋酸素原子の一つをボラノ基 (BH₃) で置換したボラノホスフェートは化学的に高い安定性を示し、続く縮合反応の際にも、副反応はほとんど起こらないことが知られている。また、ボラノホスフェートは、トリチルカチオン (Ph₃C⁺) と反応させることで *H*-ホスホネートジエステルへと変換が可能であることから、ボラノホスフェートは不安定な *H*-ホスホネートの保護体とみなすことができ、各伸長ステップにおいて、ホスホジエステルのような副反応の懸念が少なく、複数の糖 1-リン酸ユニットを有するホスホグリカンの、効率的な合成を可能にすると考えられる。本研究では、このようなコンセプトに基づいたホスホグリカンの新規合成法の開発を目的とした。

Scheme 2. グリコシルボラノホスフェートを経由する鎖長伸長法



【本論】

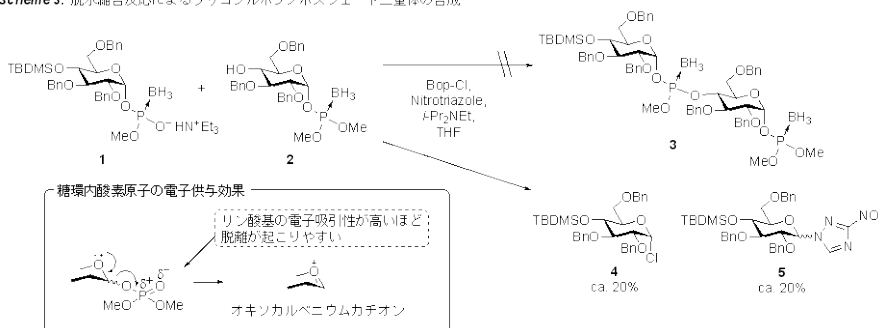
1. 脱水縮合反応によるグリコシルボラノホスフェート二量体の合成

初めに、Scheme 3に示す脱水縮合反応によるグリコシルボラノホスフェート二量体の合成を試みた。糖供与体、受容体としてそれぞれ共通の前駆体から誘導した **1** と **2** を用いて脱水縮合反応を種々検討したが、いかなる条件においても目的とするグリコシルボラノホスフェート二量体 **3** は得られず、主生成物としてグリコシルクロライド **4**、グリコシルアゾリド **5** が得られた。この結果は、縮合剤や活性化剤により活性化された **1** のリン酸部位が電子的に強く求引され、糖環内酸素原子のアノマー炭素への電子供与効果により脱離し、生成したアノマー位のオキソカルベニウムカチオンに対し、系中に存在する求核種が付加したことを示している。

また、一方で、糖水酸基の保護基としてベンジル (Bn) 基ではなく、より電子求引性の高いベンゾイル (Bz) 基を用いた場合には、オキソカルベニウムカチオンが不安定化されるために、リン酸基の脱離は起こりにくく、同様の縮合反応が効率よく進行することが確認されている。これらの結果から、糖水酸基の保護基がリン酸基の脱離に大きく寄与していることが示唆される。

以上の結果から、**1** および **2** を基質とした場合、脱水縮合によるグリコシルボラノホスフェート二量体の合成は困難であることがわかった。

Scheme 3. 脱水縮合反応によるグリコシルボラノホスフェート二量体の合成

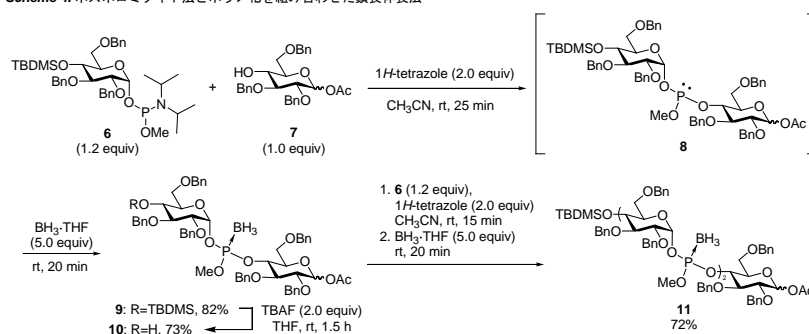


2. ホスホロアミダイト法とボラノ化を組み合わせた鎖長伸長法

そこで、ボラノホスフェートへと誘導が可能であり、リン酸基の分極が小さく、脱離反応が起こりにくい、活性中間体を経由すること、中間体の化学的安定性などを考慮し、ホスホロアミダイト法を用いた合成を試みることにした (Scheme 4)。通常のホスホロアミダイト法では、*1H*-

テトラゾールを用いた縮合の後に生じるホスファイト中間体を酸化し、ホスホトリエステルとする。しかし、このホスホトリエステルはリン酸部位に電荷を有さないために電子求引性が高く、リン酸基の脱離が起こり易いという欠点があり、糖1-リン酸誘導体の合成例は少ない。そこで、本研究では、酸化を行う代わりにボラノ化を行うことでボランをリン原子に結合させ、安定なボラノホスフェートへと誘導する合成法を考えた。そこで、グリコシルホスホロアミダイト **6** と 4-ヒドロキシ体 **7** を *1H*-テトラゾールを用いて縮合した後に、ボラノ化を行った結果、リン酸基の脱離もなく、高収率でグリコシルボラノホスフェート二量体 **9** を合成することができた。さらに、二量体の末端保護基をテトラブチルアンモニウムフルオリド (TBAF) により選択的に除去し、これを受容体として同様に伸長を繰り返すことで、グリコシルボラノホスフェート三量体 **11** もまた、同様に良好な収率で合成することができた。

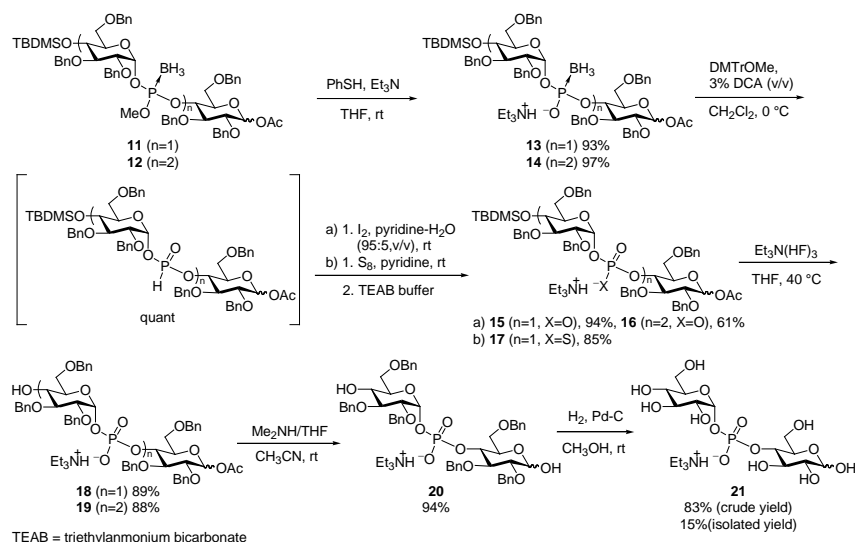
Scheme 4. ホスホロアミダイトとボラノ化を組み合わせた鎖長伸長法



3. ホスホジエステルへの変換・保護基の選択的除去

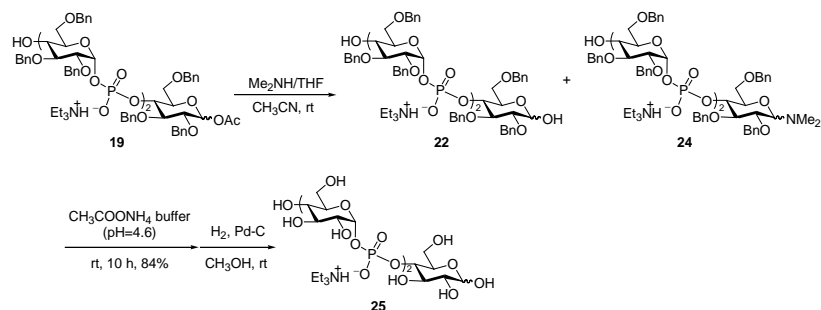
グリコシルボラノホスフェート二量体、三量体のホスホジエステルへの変換および保護基の選択的除去を試みた (Scheme 5)。始めにボラノホスフェート上のメチル基を PhSH と Et₃N を用いて除去し、DMTrOMe (トリチルカチオン源) と DCA (ジクロロ酢酸) を用いた *H*-ホスホネートジエステルへの変換、I₂, H₂O を用いた酸化を順次行った。いずれの反応も良好な収率で進行し、*H*-ホスホネートジエステル中間体から **S**₈ を用いた硫化を行うことにより、天然型のホスホジエステルだけではなく、リン酸アナログであるホスホロチオエートもまた良好な収率で合成することができた。次に、糖水酸基の保護基である TBDMS 基、Ac 基、Bn 基の選択的な除去を試みたところ、二量体については、いずれの反応も良好な収率で進行した。

Scheme 5. *H*-ホスホネートへの変換および保護基の選択的除去



三量体では、Ac 基の除去の際に副反応としてグリコシルアミン **24** の生成が確認された。そこで、酢酸アンモニウム緩衝液 (pH=4.6) を用いて加水分解を試み、目的とする **22** を良好な収率で合成した。さらに、ベンジル基を除去して完全脱保護体 **25** を得た。

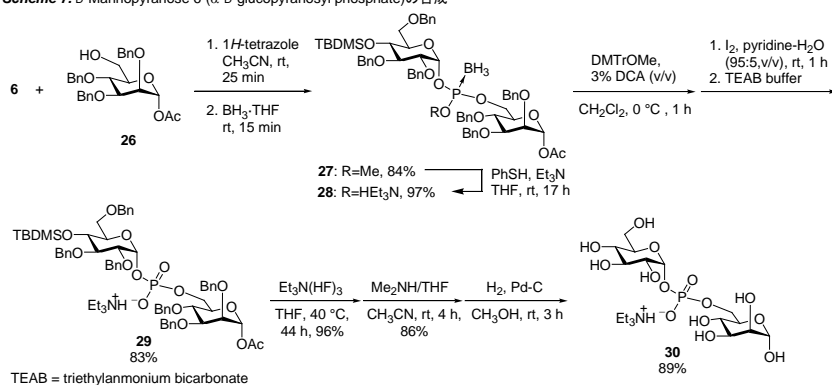
Scheme 6. グリコシルアミンの加水分解およびベンジル基の除去



4. D-Mannopyranose 6-(α -D-glucopyranosyl phosphate)の合成

D-Mannopyranose 6-(α -D-glucopyranosyl phosphate) **30** はリーシュマニア原虫の糖衣を構成している糖 1-リン酸二量体であり、本合成法の応用として、その合成を試みた (Scheme 7)。D-Glucopyranose 4-(α -D-glucopyranosyl phosphate) **21** の合成と同様に、いずれの反応も良好な収率で **30** を合成することができた。

Scheme 7. D-Mannopyranose 6-(α -D-glucopyranosyl phosphate)の合成



【総括】

本研究では、ホスホロアミダイト法とボラノ化を組み合わせた合成法を用いることにより、グリコシルボラノホスフェートを繰り返しユニットとして有する糖 1-リン酸誘導体の効率的な合成法を確立した。また、ボラノホスフェートからホスホジエステルへの変換、保護基の選択的除去などその基本的な合成法を確立した。今後、本合成法が複数の糖 1-リン酸ユニットを有する複雑なホスホグリカンのための有用な合成法となることが期待される。