

論文審査の結果の要旨

氏名 藤田 正一

本論文は、複数の糖 1-リン酸構造を有するホスホグリカンの有用な合成中間体となる、 α -グリコシルボラノホスフェートの繰り返し構造を構築するための新規合成手法を開発したこと、及びこの合成法を用いたホスホグリカンの合成について述べたものであり、序論及び五章からなる本論より構成されている。

序論では、ホスホグリカン合成に用いられる、既存の糖 1-リン酸構造の構築法について概観し、複数の糖 1-リン酸構造を効率的に構築する上で考慮すべき留意点を明確にした上で、本研究で用いる α -グリコシルボラノホスフェート誘導体の特長及びホスホグリカン合成への適用について述べることで本研究の目的と意義を述べている。

第一章では、ボラノホスホトリエステル法を用いた α -グリコシルボラノホスフェート二量体の合成について検討した結果について述べている。まず、 α 選択的に合成した α -グリコシルボラノホスフェートジエステルを糖供与体とし、4位水酸基を有する糖を受容体として用いた脱水縮合反応を試みた結果、この合成法では、ボラノホスホリル基が脱離する副反応が、糖受容体との縮合よりも優先して起こることを明らかにしている。そして、この結果を、水酸基の保護基が異なる糖 1-リン酸供与体の結果と比較することにより、使用する糖 1-リン酸供与体の、糖水酸基の保護基の電子的性質がボラノホスホリル基の脱離に大きな影響を与えていることを明らかにしている。

第二章では、 α -グリコシルボラノホスフェートの繰り返し構造を構築するための新規合成手法の開発について述べている。第一章の結果を受け、活性中間体の安定性を考慮し、ホスホロアミダイト法とボラノ化を組み合わせたグリコシルボラノホスフェート構造を構築する合成法を新たに考案した。 α 選択的に合成した α -グリコシルホスホロアミダイトを糖水酸基と縮合し、生成したグリコシルホスファイト中間体を、ボラノ化することにより、 α -グリコシルボラノホスフェート二量体を合成した。さらに、二量体の末端保護基を除去し、これを糖受容体として縮合、ボラノ化を繰り返すことにより三量体の合成を達成した。

第三章では、第二章で合成した α -グリコシルボラノホスフェート誘導体の天然型のリン酸ジエステル及びホスホロチオエートへの変換反応について述べている。 α -グリコシルボラノホスフェート二量体だけではなく、三量体についても同様に、天然型のリン酸ジエステルへの変換を達成し、グリコシルボラノホスフェートの安定な合成中間体としての有用性を示している。さらに、 α -グリコシルボラノホスフェート二量体のホスホロチオエートへの変換を達成し、非天然型リン酸アナログへの応用の可能性も示している。

第四章では、第三章で合成した α -グリコシルホスフェート誘導体の保護基の選択的除去について述べている。TBDMS 基、Ac 基、Bn 基の選択的な除去を試みた結果、二量体では、いずれの保護基も選択的かつ効率的な除去を達成した。三量体については TBDMS 基、Bn 基の除去は二量体と同様の結果が得られたが、 Me_2NH を用いた Ac 基

の除去反応では、副生成物として、目的物との分離が困難であるグリコシルアミンが生成した。しかし、条件検討の結果、適切な pH に調製した加水分解反応により、純粋な目的物を得ることに成功している。

第五章では、応用として、*Leishmania* 原虫の糖衣リポ多糖に含まれる部分構造の合成について述べている。第四章までの検討の結果確立された合成法を用いて、受容体の糖骨格が異なる α -グリコシルホスフェート二量体の合成を試みた結果、 α -グリコシルボラノホスフェート二量体の合成、リン酸ジエステルへの変換、保護基の選択的除去などいずれの反応も効率的な合成を達成した。この結果により、使用する糖骨格の異なる、生体分子の部分構造に対しても本合成法が有用であることを示している。

以上のように、 α -グリコシルボラノホスフェートの繰り返し構造を構築するための新規合成手法を開発し、リン酸ジエステルへの変換、保護基の選択的除去など、オリゴ (α -グリコシルホスフェート) の基本的な合成法を確立し、生体分子の部分構造合成への応用も可能であることを示した。これらの成果は、有機合成化学、糖質化学、糖鎖生物学、医学、薬学など諸分野の発展に大きく寄与することが期待される。

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。