

論文審査の結果の要旨

氏名 佐藤 一樹

本論文は、グリコシルボラノホスフェートの立体選択的な合成とこれを用いたグリコシルホスフェート誘導体の立体特異的な合成、及びグリコシルボラノホスホジエステル体の新規変換反応について述べたものであり、序論及び三章からなる本論より構成されている。

序論では、生体内に存在するグリコシルホスフェート構造とその免疫学的、生化学的な重要性について概観し、グリコシルホスフェート構造を有する生体分子やそのリン原子修飾体の化学合成が、医薬品開発や生体プロセス解明につながるなど、当該分野の研究の発展に貢献できることを明確にしている。さらに、先行研究で行われてきたグリコシルホスフェート誘導体の合成法とその問題点について概観した上で、本研究で新たに考案したグリコシルボラノホスホジエステル体を鍵中間体とする合成法が、従来法の問題点を解決可能な手法であることを明確にしている。この新たな合成法を用いて立体特異的にグリコシルボラノホスフェートを合成することの重要性を説明し、本研究の目的、意義、位置づけを述べている。

第一章では、グリコシルアイオダイドを出発原料とするグリコシルボラノホスフェートの立体選択的な合成について検討した結果を述べている。まず、グルコース誘導体を用いて、糖水酸基の保護基の検討を行った結果、芳香族環を有するアシル型の保護基を用いると、良好な収率、及び高い β 選択性で反応が進行することを明らかにした。また、グルコース誘導体を用いた検討で最適化された反応条件を用いて、その他の4種類の糖誘導体にも本反応を適用し、用いたすべての糖骨格について高い立体選択性で目的物を得ることに成功している。さらに、本反応で発現した高い立体選択性は、すべての糖誘導体で1,2-トランス選択的に進行していることから、2位のアシル基の隣接基関与によるものであることを述べている。

第二章では、第一章で立体選択的に合成されたグリコシルボラノホスフェートを用いて、糖鎖間にグリコシルホスホジエステル結合を有する2糖の立体特異的な合成について検討した結果を述べている。まず、 β -グルコシルホスホジエステル結合で連結した2糖の合成を検討している。グルコシルボラノホスホジエステル体と6位に遊離の水酸基を有するグルコース誘導体との縮合反応では、当初反応が定量的に進行しなかったが、より求電子性の強い縮合剤を用いることで、この問題を解決できることを明らかにしている。最後にボラノホスホジエステル体からの変換反応を行い、目的とする2糖をアノマー位の立体化学純度をほとんど損なうことなく得ている。次に、リーシュマニア原虫の糖衣リポホスホグリカンに見られる繰り返し単位であり、免疫学的に重要な構造である、 α -マンノシルホスホジエステル結合を有する2糖の合成を試みている。 β -グルコース誘導体合成と同様の手法を用いて反応を行ったところ、目的とする2糖をここでも立体特異的に得ている。

第三章では、グリコシルボラノホスホジエステル体の新規変換反応について述べてい

る。第二章までに確立したグリコシルボラノホスホジエステル体を鍵中間体とするグリコシルホスフェート誘導体の合成法は、最終段階である変換反応に改善の余地があり、穏和な塩基性条件下、ワンポットで変換可能な新手法を開発する必要性と、その戦略について詳細に述べている。一般に、リン-ホウ素結合はリン原子上の電子密度が低いほど、またリン原子の周りに嵩高い置換基が存在するほど不安定化することが知られていることから、グリコシルボラノホスホジエステル体と硫化剤のピリジン溶液に、電子求引性基や嵩高い置換基を有する求電子剤を加えることでホスホロチオエートの合成を試みたところ、ピバロイルクロライドを用いることで効率的に脱ボラノ化反応が進行し、リン原子上に修飾を施すことができることを見出している。³¹P NMR による反応追跡の結果、本反応の鍵中間体はアシルホスファイトであることを示唆している。このアシルホスファイトから出発して、グリコシルホスホジエステル体やそのリン原子修飾体への変換を試み、各種誘導体を効率的に合成することに成功している。さらに、各誘導体への変換反応の詳細な機構を ³¹P NMR による反応追跡により解析し、リン化合物が有する特徴的な反応性を明らかにしている。

以上のように、グリコシルアイオダイドを用いて、グリコシルボラノホスフェートを効率的、かつ高い立体選択性で合成する手法を開発し、これを用いて糖鎖間にグリコシルボラノホスホジエステル結合を有する2糖を立体特異的に合成可能な手法を確立した。また、得られたグリコシルボラノホスホジエステル体を穏和な条件下で効率的にグリコシルホスフェートやそのリン原子修飾誘導体に変換可能な合成法を確立した。

これらの成果は、有機合成化学、糖質化学、医学、薬学などの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。