

学 位 論 文 題 名

# Studies on the Efficient Carbohydrate Synthesis

– Selective protecting and transformation  
of sugars and their applications –

– 糖質の選択的保護・変換法の開発と応用 –

## 学位論文内容の要旨

細胞表層の糖鎖が生体内における情報伝達に関与し、種々の生理活性を示す重要な物質であることが近年明らかになってきており、糖鎖の詳細な機能解明のためには、構造が明確であり純度の高い試料を大量に入手することが必要不可欠である。糖鎖を合成するための様々な化学的または酵素的方法がすでに報告されているが、化学的に高選択的で効率の良いグリコシル化反応による糖鎖合成を達成するためには優れたグリコシド形成反応そのものの開発に加えて、糖供与体・糖受容体の簡単な調製を実現するための位置選択的の化学修飾反応の開発が重要な鍵となる。本研究の第1章では自然界における複合糖質の機能・役割について、第2章では糖鎖合成において有用な保護基、環状ジ-*t*-ブチルシリレンジイル基について述べている。糖質化合物は多数の水酸基を持っており、それらは皆似通った反応性のために位置選択的の修飾は困難である。そのため、糖の水酸基を保護する戦略として隣接する水酸基を反応性のみならず立体的な構造の差異によって同時に保護することは効果的・実用的であると考えられる。現在のところ、このような保護基としては、イソプロピリデン基、ベンジリデン基等がある。しかし、これらは酸処理や水素添加により脱保護されるが、より穏やかな条件でしかも選択的に取り扱うことのできる保護基の開発がさらに要求されている。一方、*t*-ブチルジメチルシリル(TBDMS)基や 1,1,3,3-テトライソプロポキシジシロキサニリデン(TIPS)基などのシリルエーテル型保護基はフッ素陰イオンにより選択的に脱保護することができるために実戦的な糖鎖合成にしばしば用いられているが、酸に対して不安定であったり、副生成物を形成することもしばしばあるためにその利用は一時的なものに限られている。ジ-*t*-ブチルシリレンジイル基(CDBS)は1,3-シスジオール構造と特異的に結合することが知られ、生理活性天然物やヌクレオチド誘導体等の合成研究に用いられている。しかしながら、この保護基を用いた糖鎖関連物質の合成例は皆無である。そこで本研究ではジ-*t*-ブチルシリレンジイル基の糖鎖合成における保護基としての安定性・有用性を検討することを第一の目的とした。メチル- $\beta$ -D-ガラクトピラノシドをはじめ種々の糖化合物をジ-*t*-ブチルジクロロシランと反応させたところ 2, 3-位、3, 4-位への結合は全く観察されず、4,6-位のみ CDBS 基が高選択的・高収率で導入された。続いて、この

保護基の安定性を確かめるために典型的な二種類のグリコシル化反応に適用した。合成したシリル化糖を糖受容体、フッ化糖を糖供与体とし、グリコシル化反応を行ったところ効率よく二糖誘導体を得ることができた。また、イミデート基を用いて活性化した糖を糖供与体とした時も同様の結果が得られた。一方、糖ペプチドの合成における有用性についても検討を行った。この際、CDBS 基はオルトゴナルな 2 糖合成にも対応できることおよびアミノ酸誘導体とのカップリング等にも応用できることが判明し、重要なムチン型 T 抗原構造を合成できた。いずれの場合も、CDBS 基に由来する分解物は全く観察されず、糖鎖・糖ペプチド合成において極めて安定な保護基であることが判明した。CDBS 基の脱保護はテトラ *n*-ブチルアンモニウムフロリド、またはトリエチルアミン三フッ化水素錯体で処理することにより選択的に高収率で達成された。すなわち、選択的にしかも高収率で保護・変換・脱保護でき、グリコシル化反応の条件下においても極めて安定な保護基であるこの CDBS 基は糖鎖合成化学において極めて有用であることが示唆された。

一方、第 3 章では L-フコース誘導体を設計するために有用な前駆体である L-ガラクトースの合成方法について述べている。L-フコースは生体膜の糖脂質や糖タンパク質に広く存在しており、重要な役割を担っている。例えば、L-フコースは、ヒト血液型を決定する因子、また、セレクトインファミリーの結合リガンドとして重要な役割を持つシアリル LeX エピトープの一部をなすものとしても知られている。それゆえ、L-フコースを含んだ生物学的に活性のあるオリゴ糖を設計するためには、簡単かつ効果的な合成ルートの開発が必要である。しかし、L-フコースは高価な単糖であり、さらには C-6 位がメチル基であるためにこの位置での化学的修飾が非常に困難である。一方、L-ガラクトースは C-6 位がヒドロキシメチル基であることを除けば、L-フコースと酷似した単糖であり、細胞表面にある糖鎖構造の機能を解明するためのマーカーとして L-ガラクトースから L-フコース類似体を合成した報告もなされている。しかしながら、L-ガラクトースもまた、化学合成に用いるには高価な糖である。そのため安価な原料から効率的に L-ガラクトースを合成することができれば、L-フコース含有糖鎖の構造・機能解明に大いに役立つと考えられる。そこで、容易に入手できる D-ガラクトースから L-ガラクトースを合成するための合成ルートを開発する事を第二の目的とした。D-ガラクトースを酸性条件化でエタンチオールと反応させることにより、鎖状のガラクトース構造へ変換した後、一級水酸基を TBDMS 基、二級水酸基をイソプロピリデン基で選択的に保護した。ついで、C-1 位の還元、C-6 位の酸化という二段階の鍵となる反応を経由して、脱保護の後、L-ガラクトースを非常に効率よく合成することに成功した。

最後に第 4 章では、第 2・3 章で考案した 2 つの手法を用いた実際の応用例について述べている。CDBS 基により選択的に保護された D-ガラクトース誘導体と蛍光物質でラベルした L-ガラクトース誘導体とを各々調製し、グリコシル化反応を行い、H 型血液型糖鎖類似体の合成に成功した。

以上の研究により、申請者は糖鎖合成をより効果的に実現する極めて有用な 2 つの新規方法論を考案した。汎用性に富む有用な糖鎖の合成のために大きく貢献するものと考えられる。

# 学位論文審査の要旨

主 査 教 授 西 村 紳一郎  
副 査 教 授 山 岸 皓 彦  
副 査 教 授 西 則 雄 (大学院地球環境科学研究科)  
副 査 教 授 坂 入 信 夫 (大学院地球環境科学研究科)  
副 査 助 教 授 出 村 誠

学 位 論 文 題 名

## Studies on the Efficient Carbohydrate Synthesis

– Selective protecting and transformation  
of sugars and their applications –

– 糖質の選択的保護・変換法の開発と応用 –

細胞表層の糖鎖が生体内における情報伝達に関与し、種々の生理活性を示す重要な物質であることが近年明らかになってきており、糖鎖の詳細な機能解明のためには、構造が明確であり純度の高い試料を大量に入手することが必要不可欠である。しかしながら、生体内に存在する糖鎖は極微量であり、その構造を損なわずに大量に抽出することは膨大な時間を要する作業である。一方、糖鎖を合成するための様々な化学的または酵素的方法がすでに報告されており、これらの方法は目的とする糖鎖を大量に得ることができ、蛍光プローブを導入したり、硫酸化をするなどして新たな機能を付加することも可能である。化学的に高選択的で効率の良いグリコシル化反応による糖鎖合成を達成するためには優れたグリコシド形成反応そのものの開発に加えて、糖供与体・糖受容体の簡単な調製を実現するための位置選択的の化学修飾反応の開発が重要な鍵となる。

このような背景にあって申請者は、効率的に糖鎖を構築する方法を研究するために、糖質の選択的保護法と変換法を開発した。本論文は5章からなりその内容は以下のように要約できる。

第1章では、自然界における複合糖質の機能・役割について述べている。

第2章では、糖鎖合成において有用な保護基について述べている。すなわち、隣接する水酸基を一度に保護でき、フッ素陰イオンにより選択的に除去することができる環状ジ- $\alpha$ -ブチルシリレンジル基(CDBS)を六員環の糖質の4, 6-位の

みに高選択的に、高収率で導入することに成功した。続いて、この保護基の安定性を確かめるためにグリコシル化反応に適用したところ、効率よく二糖誘導体を得ることができた。また、比較的嵩高いフタロイル基を持つ糖質を糖供与体とした時には、CDBS 基との間での立体障害が生じるため、位置選択的グリコシル化反応が達成された。一方、糖ペプチドの合成における有用性についても検討を行った。この際、CDBS 基はオルトゴナルな二糖合成にも対応できることおよびアミノ酸誘導体とのカップリング等にも応用できることが判明し、重要なムチン型 T 抗原構造を合成できた。いずれの場合も、CDBS 基に由来する分解物は全く観察されず、糖鎖・糖ペプチド合成において極めて安定な保護基であることが判明した。CDBS 基の脱保護はテトラ *n*-ブチルアンモニウムフロリド、またはトリエチルアミン三フッ化水素錯体で処理することにより選択的に高収率で達成された。すなわち、選択的にしかも高収率で保護・変換・脱保護でき、グリコシル化反応の条件下においても極めて安定な保護基であるこの CDBS 基は糖鎖合成化学において極めて有用であることが示唆された。

第3章では、L-フコース誘導体を設計するために有用な前駆体である L-ガラクトースの合成方法について述べている。L-フコースは高価な単糖であり、さらには C-6 位がメチル基であるためにこの位置での化学的修飾が非常に困難である。一方、L-ガラクトースは C-6 位がヒドロキシメチル基であることを除けば、L-フコースと酷似した単糖であり、細胞表層にある糖鎖構造の機能を解明するためのマーカーとして L-ガラクトースから L-フコース類似体を合成した報告もなされている。しかしながら、L-ガラクトースもまた、化学合成に用いるには高価な糖である。そこで、本研究では D-ガラクトースの C-1 位アルデヒド基の還元、C-6 位水酸基の酸化を選択的に行うことにより、L-ガラクトースを合成することに成功した。この合成法により、高価な L-ガラクトースを大量に得ることができ、それをを用いることにより、L-フコースの生体内で果たす役割を解明するための糖鎖分子合成に役立つと考えられる。

第4章では、第2・3章で考案した2つの手法を用いた実際の応用例について述べている。CDBS 基により選択的に保護された D-ガラクトース誘導体と蛍光物質でラベルした L-ガラクトース誘導体とを各々調製し、グリコシル化反応を行い、H 型血液型糖鎖類似体の合成に成功した。

第5章では、本文を総括している。

以上のように、申請者は糖鎖合成をより効果的に実現する極めて有用な2つの新規方法論を考案した。これらは汎用性に富む有用な糖鎖合成のために大きく貢献するものと考えられる。審査員一同はこれらの成果を高く評価し、申請者が博士（理学）の学位を受けるに十分な資格を有する者と認定した。