

2-アジド-2-デオキシグリコシルホスファートを糖供与体とする立体選択的グリコシル化反応に関する研究

学位論文内容の要旨

化学合成におけるグリコシル化反応の成否は糖の種類に大きく影響されるだけでなく、糖供与体の脱離基および保護基、反応剤、溶媒などの要因が複合的に働くため予見することさえ困難な場合が多い。当研究室では、上記要因の中でも糖供与体の脱離基が支配的な役割を果たすという考えのもと、各種含リン脱離基の開発を行い、様々なグリコシド結合の高収率かつ高立体選択的な構築法を確立してきた。ところで、天然には2-アセトアミド糖を構成成分とする生物学的に重要な複合糖質が数多く存在している。そのため2-アセトアミド糖のグリコシド結合を立体選択的に構築することは、複合糖質オリゴ糖鎖部の効率的な合成に必要不可欠である。そこで筆者は、ジフェニルホスファートを脱離基として組み込んだ2-アジド-2-デオキシ糖供与体を用いる立体選択的グリコシル化反応の開発を目指し検討を行った。

1. 2-アジド-2-デオキシ- β -グリコシドの立体選択的構築

2-アセトアミド糖の β -グリコシド結合は、一般的に隣接基関与を伴うフタロイル基等で保護したアミノ糖誘導体のグリコシル化により構築される。しかし最近、フタロイル基を用いると複雑なオリゴ糖鎖合成、特にシアル酸を含む場合において除去の問題が指摘されている。そこで筆者は1工程で容易にアセトアミド基へと変換可能なアジド基に着目し、隣接基関与を伴わない2-アジド糖供与体を用いる β -グリコシドの立体選択的な構築法の開発を試みた。糖供与体として3,4,6位をベンジル基で保護した2-アジド-2-デオキシグルコシルジフェニルホスファートとそれに対応するホスホロジアミダートを合成し、これまでの当研究室での知見をもとに、プロピオニトリル中、TMSOTfを反応剤として用い6位グリコシドアルコールとの反応を行った。ジフェニルホスファートを糖供与体として用いた場合には -78°C で反応が進行し、 $\alpha:\beta=1:99$ というきわめて高い β -選択性で収率よく目的の二糖が得られることが分かった。この際、糖供与体のアノマー配置は立体選択性に影響を及ぼさないことも明らかとなった。一方、ホスホロジアミダートを用いた場合には、ホスファートに比べ反応性が若干低いため、反応の完結により長時間を要するものの、ホスファートと同程度の β -選択性を与えた。なお、本反応では糖供与体の種類によらず少量の α -イミダートが副生成物として得られることが分かった。 α -イミダートは糖供与体と糖受容体、および溶媒であるプロピオニトリルの三成分縮合体であり、本反応の中間体が α -ニトリリウムイオンであることを示している。なお、通常のグリコシル化反応において α -ニトリリウムイオン由来の化合物を単離、同定した

のは筆者の例がはじめてである。2-アジドグリコシルジフェニルホスファートを用いる β -選択的なグリコシル化反応の汎用性を示すために、最適化した条件下、反応性の異なる各種糖受容体との反応を行った。3,4,6位をベンジル基で保護した2-アジドグルコース糖供与体を用いた場合には、特にガラクトースの3位グリコシドアルコールとの反応で完璧な β -選択性を発現し、シアリルルイスXなどに見られる結合様式を効果的に構築できることが分かった。また3,4,6位をベンジル基で保護した2-アジドガラクトース糖供与体や、4,6位水酸基をベンジリデンアセタールで保護した2-アジドガラクトース糖供与体を用いた場合にも糖受容体の反応性によらずきわめて高い β -選択性で反応が進行した。以上のように、2-アジドグルコースおよび2-アジドガラクトースの β -選択的な反応に関しては、ジフェニルホスファートを糖供与体として使い、プロピオニトリル中、TMSOTfにより活性化を行った場合に糖受容体の反応性によらず、極めて高い β -選択性で目的の二糖が得られることを明らかにした。

2. 2-アジド-2-デオキシ- β -マンノシドの立体選択的構築

1,2-トランス- β -グリコシドを構築するために最適化した反応条件の適用系拡大をはかるべく、2-アジド-2-デオキシ- β -マンノシドの立体選択的な構築を試みた。3,4,6位をベンジル基で保護した2-アジド-2-デオキシマンノシルジフェニルホスファートを調製し、プロピオニトリル中、TMSOTfを反応剤として6位グリコシドアルコールとの反応を行ったが、この場合には良好な結果を得ることはできなかった。筆者らは以前、4,6位水酸基をベンジリデンアセタールで保護したマンノシルジエチルホスファイトを用いる β -選択的なグリコシル化反応を報告している。そこで、4,6位水酸基をベンジリデンアセタールとして保護した2-アジド2-デオキシマンノシルジフェニルホスファートを合成し、ホスファイト法を参考に、反応条件の検討を行った。その結果、モレキュラーシーブス4A存在下、塩化メチレン中、 -30°C でTMSOTfにより活性化した場合に、種々の受容体アルコールのグリコシル化を良好な β -選択性で収率よく達成できることを見いだした。

3. 2-アジド-2-デオキシ- α -グリコシドの立体選択的構築

2-アセトアミド糖の α -グリコシド結合は通常隣接基関与を伴わない2-アジド糖のグリコシル化により構築される。しかし、これまでの膨大な研究例にも拘らず立体選択性と収率を両立している例は少ないのが現状である。そこで筆者は2-アセトアミド糖の α -グリコシドとして天然に最も幅広く存在している2-アセトアミド-2-デオキシガラクトシルセリン(スレオニン)の立体選択的な構築法の開発を目的として、グリコシル化反応の検討を行った。種々のO-結合型糖鎖の合成に適用実績が多い保護様式である4,6位水酸基をベンジリデンアセタールとして保護した2-アジド-2-デオキシガラクトシルジフェニルホスファートを糖供与体として使い、セリン誘導体との反応を行った。種々検討を行った結果、モレキュラーシーブス5A共存下、THFとエーテル1:1の混合溶媒中、TMSClO₄を反応剤として用い -20°C にて反応を行った場合に、最も高い α -選択性で収率よく目的のガラクトシルセリンが得られることを見いだした。最適化した反応条件はスレオニン誘導体のグリコシル化にも有効であり、高い α -選択性でガラクトシルスレオニンを得ることができた。また、本反応条件を保護様式の異なる糖供与体のセリン誘導体とのカップリング反応に適用したところ、3,4,6位をベンジル基で保護した2-アジドガラクトース糖供与体にも有効なことが分かった。一方、3,4,6位をアセチル基で

保護した糖供与体の反応には適さないことも分かったが、この基質に関して反応条件の再検討を行ったところ、 TMSClO_4 を反応剤として用い、モレキュラーシーブス 5A 共存下、ジオキサン中室温にて反応を行うことで、目的とするガラクトシルセリンが高収率かつ高 α -選択的に得られることを明らかにした。

学位論文審査の要旨

主査 教授 橋本 俊一
副査 教授 松田 彰
副査 助教授 周東 智
副査 助教授 中村 精一

学位論文題名

2-アジド-2-デオキシグリコシルホスファートを糖供与体とする立体選択的グリコシル化反応に関する研究

化学合成におけるグリコシル化反応の成否は糖の種類に大きく影響されるだけでなく、糖供与体の脱離基および保護基、反応剤、溶媒などの要因が複合的に働くため予見することさえ困難な場合が多い。当研究室では、上記要因の中でも糖供与体の脱離基が支配的な役割を果たすという考えのもと、各種含リン脱離基の開発を行い、様々なグリコシド結合の高収率かつ高立体選択的な構築法を確立してきた。ところで、天然には2-アセトアミド糖を構成成分とする生物学的に重要な複合糖質が数多く存在している。そのため2-アセトアミド糖のグリコシド結合を立体選択的に構築することは、複合糖質オリゴ糖鎖部の効率的な合成に必要不可欠である。そこで著者は、ジフェニルホスファートを脱離基として組み込んだ2-アジド-2-デオキシ糖供与体を用いる立体選択的グリコシル化反応の開発を目指し検討を行った。

1. 2-アジド-2-デオキシ- β -グリコシドの立体選択的構築

2-アセトアミド糖の β -グリコシド結合は、一般的に隣接基関与を伴うフタロイル基等で保護したアミノ糖誘導体のグリコシル化により構築される。しかし最近、フタロイル基を用いると複雑なオリゴ糖鎖合成、特にシアル酸を含む場合において除去の問題が指摘されている。そこで著者は1工程で容易にアセトアミド基へと変換可能なアジド基に着目し、隣接基関与を伴わない2-アジド糖供与体を用いる β -グリコシドの立体選択的な構築法の開発を試みた。糖供与体として3,4,6位をベンジル基で保護した2-アジド-2-デオキシグルコシルジフェニルホスファートを合成し、これまでの当研究室での知見をもとに、プロピオニトリル中、TMSOTfを反応剤として用い6位グリコシドアルコールとの反応を行った。その結果、反応は -78°C で進行し、 $\alpha:\beta=1:99$ というきわめて高い β -選択性で収率よく目的の二糖が得られることが分かった。本反応では糖供与体の種類によらず少量の α -イミ

ダートが副生成物として得られた。 α -イミダートは糖供与体と糖受容体、および溶媒であるプロピオニトリルの三成分縮合体であり、本反応の中間体が α -ニトリリウムイオンであることを示している。なお、通常のグリコシル化反応において α -ニトリリウムイオン由来の化合物を単離、同定したのは著者がはじめてである。

2. 2-アジド-2-デオキシ- β -マンノシドの立体選択的構築

1,2-トランス- β -グリコシドを構築するために最適化した反応条件の適用系拡大をはかるべく、2-アジド-2-デオキシ- β -マンノシドの立体選択的な構築を試みた。3,4,6 位をベンジル基で保護した 2-アジド-2-デオキシマンノシルジフェニルホスファートを調製し、プロピオニトリル中、TMSOTf を反応剤として6位グリコシドアルコールとの反応を行ったが、この場合には良好な結果を得ることはできなかった。著者らは以前、4,6 位水酸基をベンジリデンアセタールで保護したマンノシルジエチルホスファイトを用いる β -選択的なグリコシル化反応を報告している。そこで、4,6 位水酸基をベンジリデンアセタールとして保護した 2-アジド-2-デオキシマンノシルジフェニルホスファートを合成し、ホスファイト法を参考に、反応条件の検討を行った。その結果、モレキュラーシーブス 4A 存在下、塩化メチレン中、 -30°C で TMSOTf により活性化した場合に、種々の受容体アルコールのグリコシル化を良好な β -選択性で収率よく達成できることを見いだした。

3. 2-アジド-2-デオキシ- α -グリコシドの立体選択的構築

2-アセトアミド糖の α -グリコシド結合は通常隣接基関与を伴わない 2-アジド糖のグリコシル化により構築される。しかし、これまでの膨大な研究例にも拘らず立体選択性と収率を両立している例は少ないのが現状である。そこで筆者は 2-アセトアミド糖の α -グリコシドとして天然に最も幅広く存在している 2-アセトアミド-2-デオキシガラクトシルセリン (スレオニン) の立体選択的な構築法の開発を目的として、グリコシル化反応の検討を行った。種々の O-結合型糖鎖の合成に適用実績が多い保護様式である 4,6 位水酸基をベンジリデンアセタールとして保護した 2-アジド-2-デオキシガラクトシルジフェニルホスファートを糖供与体として用い、セリン誘導体との反応を行った。種々検討を行った結果、モレキュラーシーブス 5A 共存下、THF とエーテル 1:1 の混合溶媒中、TMSClO₄ を反応剤として用い -20°C にて反応を行った場合に、最も高い α -選択性で収率よく目的のガラクトシルセリンが得られることを見いだした。

以上のように著者は 2-アジド-2-デオキシグリコシルジフェニルホスファートを糖供与体とする 3 種類のグリコシル化法を開発した。これらの結果はグリコシド結合形成反応におけるジフェニルホスファート法の更なる有用性を示すものである。

従って、審査委員会は津田敏史氏の論文が博士 (薬学) の学位を受けるのに十分値すると認めた。