

論文の内容の要旨

論文題目 グリコシルボラノホスホジエステル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

氏名 佐藤 一樹

<緒言> グリコシルホスフェート (Figure 1,1) は感染性細菌の莢膜の構成要素であり、抗原として認識される部分である。また、グリコシルホスフェートは生体内において糖供与体として働く。そのため、化学合成されたオリゴグリコシルホスフェート、及びリン原子修飾グリコシルホスフェート誘導体は、これら細菌に対するワクチンとしての利用や、酵素の阻害剤、または生体プロセス解明のためのプローブとしての応用が期待される。

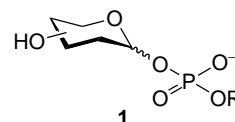
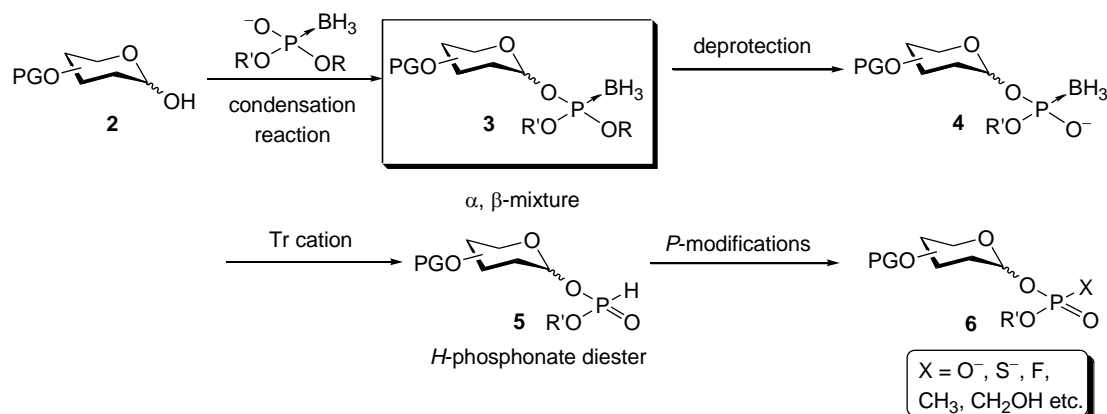


Figure 1.

これまでグリコシルホスフェート誘導体の化学合成は *H*-ホスホネート法と呼ばれる手法により合成されてきた。しかしこの手法では、反応中間体が不安定であること、この中間体から誘導されるホスホジエステル結合が縮合剤と反応する副反応が進行するため、長鎖のオリゴマーを効率的に合成できないという欠点がある。

こうした背景を踏まえ、当研究室ではグリコシルボラノホスフェートを鍵中間体とする合成法に注目している。グリコシルボラノホスフェートはホスフェートの非架橋酸素原子の一つをボラノ基に置換した化合物である。当研究室では、Scheme 1 に示すような縮合反応により、グリコシルボラノホスフェート **3** を合成し、これが化学的に安定であること、そのジエステル誘導体である **4** が *H*-ホスホネート体を経由してグリコシルホスフェートやそのリン原子誘導体へと効率よく変換されることを見出している。そのため、化学的に安定なボラノホスホトリエステル結合を形成しながら糖鎖を延長し、目的の長さに達した後に変換反応を行うことで、オリゴグリコシルホスフェートやそのリン原子修飾体を効率よく合成可能になると期待される。しかし、縮合反応による **3** の合成は、アノマー位の立体選択性が低いという欠点がある。そこで、本研究ではグリコシルボラノホスフェートの立体選択的な合成法の開発を目指すこととした。

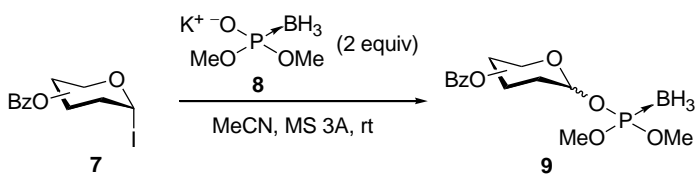
Scheme 1.



<計画> 当研究室では α 選択的なグリコシルボラノホスフェートの合成法を開発したが、適用可能な糖骨格に限られるという欠点がある。一方、 β 選択的な合成法として、 α 体のグリコシルブロマイドに対して求核置換反応を行った例が報告されている。しかし、当研究室で追試を行った結果、グリコシルブロマイドは反応性が低く、反応完結までに長時間を要することが明らかとなった。そこで、優れた反応性を有するグリコシルアイオダイドを用いて、効率的で多くの糖骨格に適用可能な立体選択的合成法の開発を目指すこととした。

<実験結果> まず、グリコシルアイオダイドの糖水酸基の保護基が反応性や、立体選択性に与える影響を調査した。グリコシルアイオダイドをアセトニトリル中、ボラノホスホジエステルカリウム塩 **8** と反応させたところ、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と高い β 選択性で反応が進行することが明らかとなった。続いて、反応条件の最適化を試みた結果、カリウム塩の求核性を向上させることで知られる **18-クラウン-6** を添加することにより、反応時間が大幅に短縮されることが分かった。そこで、本反応をグルコース以外の骨格についても適用したところ、用いたすべての基質において良好な収率、立体選択性でグリコシルボラノホスフェートが得られた (Table 1)。このとき、すべて **1,2-トランス** 選択的に反応が進行したことから、本反応がグリコシルアイオダイドに対する S_N2 反応ではなく、2位のアシル基の隣接関与を経て進行していることが示唆された。

Table 1.

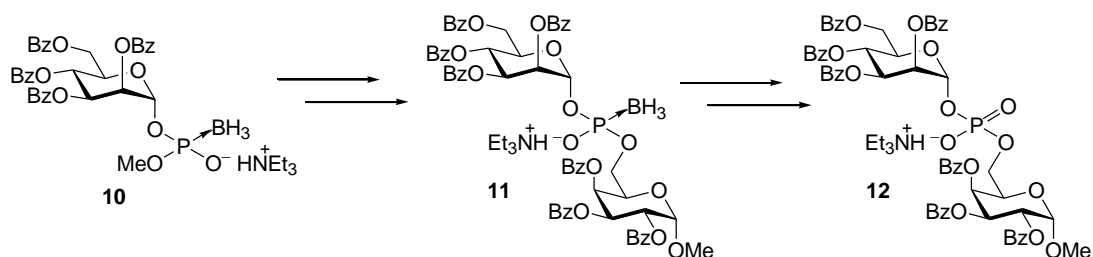


Entry	Glycosyl iodide	Equiv of 18-crown-6	Time (h)	Yield (%) ^a
1	Glc	–	8.5	73 (1:99)
2	Glc	2	1.5	71 (3:97)
3	Gal	–	3	83 (12:88)
4	Gal	2	0.5	91 (8:92)
5	Man	–	48	74 (98:2)
6	Man	2	6	84 (93:7)
7	Fuc	–	0.5	82 (7:93)

^a α : β ratios of isolated **9** were given in parentheses.

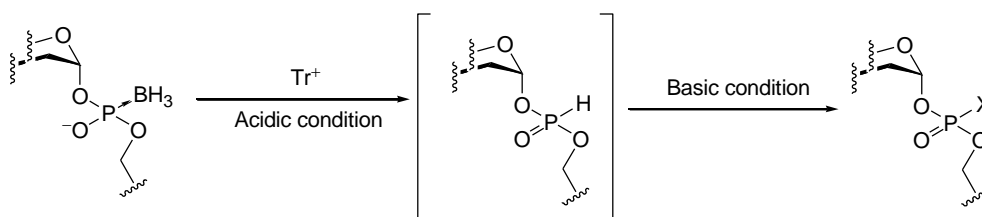
立体選択的に合成されたグリコシルボラノホスフェートを用いて、グリコシルホスホジエステル結合により連結した2糖の合成を試みた。2つの糖を連結させる縮合反応、及びボラノホスホジエステルの *H*-ホスホネートを経由した変換反応の条件を確立し、アノマー位の立体化学純度をほとんど損なうことなく2糖 **12** を立体選択的に合成することに成功した (Scheme 2)。

Scheme 2.



しかし、この手法では、グリコシルボラノホスホジエステル体を酸性条件下 *H*-ホスホネートジエステル体へと誘導し、その後の変換反応を塩基性条件下で行う (Scheme 3)。そのため、不安定な中間体である *H*-ホスホネートジエステル体の状態で抽出操作による粗精製を行う必要があり、反応ステップ数が多く操作が煩雑になるという欠点があった。

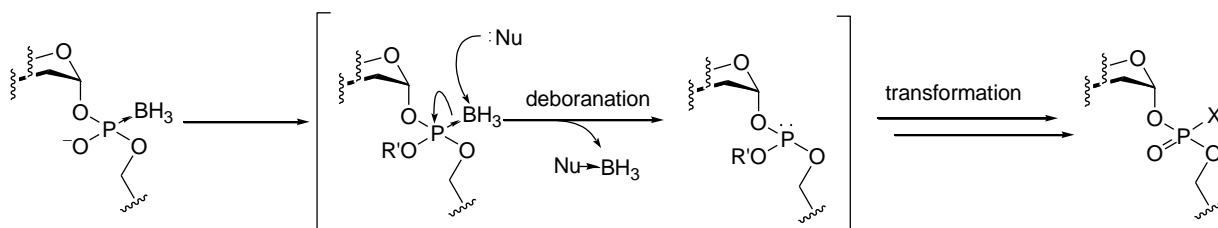
Scheme 3.



そこで本研究では、穏和な塩基性条件下、グリコシルボラノホスフェートをワンポットでグリコシルホスフェート誘導体へと変換する手法の開発を目指した。

<計画> 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、またリン原子の周辺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。そこで、ボラノホスホジエステル体に電子求引性基や嵩高い置換基を導入することでボラノホスホトリエステル体へと誘導し、求核種による脱ボラノ化を経てホスファイトトリエステル型の中間体を生成させる。その後リン原子上に修飾を行うことによってホスホジエステル体やそのリン原子修飾体を得る、という戦略を立てた(Scheme 4)。

Scheme 4.

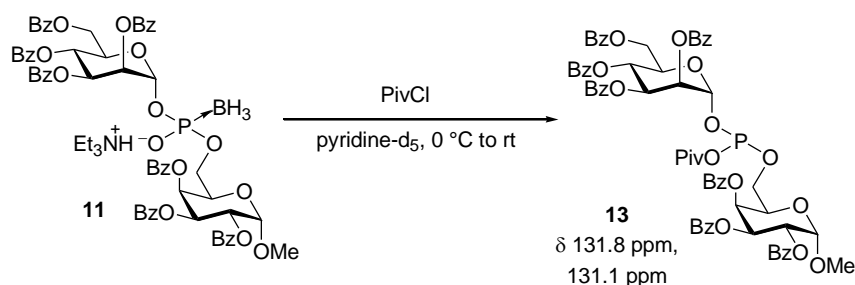


<実験結果> ボラノホスホジエステル体 **11** をピリジン溶媒中、求電子剤、硫化剤と反応させることによりホスホロチオエートの合成を試みた。種々の求電子剤を検討した結果、ピバロイルクロライドを用いると脱ボラノ化反応が効率的に進行することが分かった。収率の向上を目指し硫化剤の検討を行った結果、環状構造を有する 3-フェニル 1,2-ジチアゾリン 5-オンを用いると、ほぼ定量的に反応が進行し、高収率で目的物を単離できることが明らかとなった。

本反応の機構を解明するために、³¹P NMR による反応追跡を行った。ボラノホスホジエステル体の重ピリジン溶液にピバロイルクロライドを加えたところ、³¹P NMR 上で 131.8, 131.1 ppm に

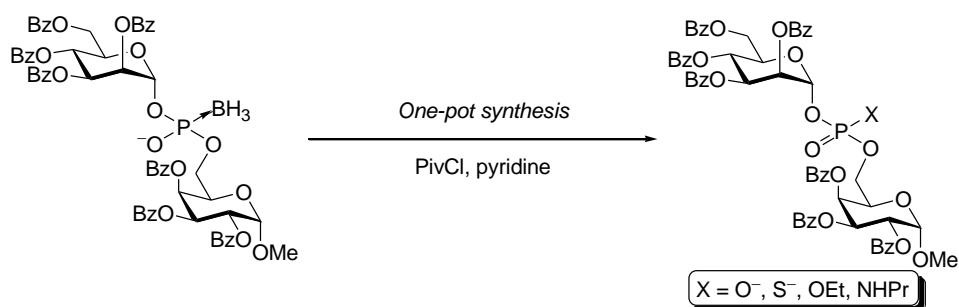
2本のシグナルが観測された。このケミカルシフトから、これはアシルホスファイト **13** の2つのジアステレオマーに由来するシグナルであると考えられる (Scheme 5)。

Scheme 5.



この中間体 **13** を経由した変換反応を試みたところ、ホスホロチオエート以外にも、ホスホジエステル、ホスホロアミデート、ホスホトリエステルの合成に成功した (Scheme 6)。

Scheme 6.



<総括> 本研究では、グリコシルホスフェート誘導体の効率的な合成法の開発を目指し、グリコシルボラノホスフェートを合成前駆体とする合成法の検討を行った。まず、アノマー位の立体化学を制御した合成法の開発を目指し、グリコシルアイオダイドを原料とし、隣接基関与を利用することにより 1,2-トランス選択的にグリコシルボラノホスフェートを合成することに成功した。また、得られたグリコシルボラノホスフェートを用いて糖鎖間にリン酸ジエステル結合を有する2糖を立体選択的に合成した。さらに、グリコシルボラノホスホジエステル体からホスホジエステル体やそのリン原子修飾誘導体への新たな変換反応の開発を目指した結果、穏和な塩基性条件下、アシルホスファイト中間体を経由したワンポット変換反応を見出した。なお、アシルホスファイトはジアルキル *H*-ホスホネートジエステルからは生成しないことが知られており¹、ボラノホスフェートから生成することは非常に興味深い結果であるといえる。これらの手法の開発により、グリコシルボラノホスホジエステル体を合成前駆体とするグリコシルホスフェート誘導体の効率的な合成が可能になると期待される。

<参考文献> 1) Garegg, P. J.; Regberg, T.; Stawinski, J.; Strömberg, R. *Nucleosides Nucleotides* **1987**, *6*, 655–662.