

論文の内容の要旨

論文題目 リン原子修飾 α -糖 1-リン酸誘導体の立体選択的合成

氏 名 野呂 美穂子

【 背景 】

糖のアノマー位 (C1 位) に α 結合したリン酸部位を有する「 α -糖 1-リン酸誘導体」は、様々な生体分子中に繰り返し構造として存在する (Fig. 1)。例として、髄膜炎菌や肺炎球菌等の病原性細菌の莢膜多糖や、寄生性原虫リーシュマニアの糖衣・分泌タンパクを構成するリン酸多糖類が挙げられる。これらの多くは、宿主への感染・免疫応答等、様々な生命現象に関与していると考えられており、このため、そのメカニズムの解明や、ワクチン、酵素阻害剤等の医薬品開発への応用を目的とした研究が行われている。

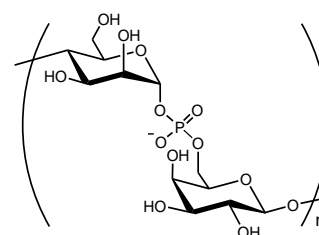


Fig. 1 α -Glycosyl Phosphates

このような研究において、これまでに種々の非天然型アナログが報告されているが、本研究では特に、リン原子に化学修飾を施した誘導体 (Fig. 2)に着目した。糖 1-リン酸誘導体のリン酸ジエステル部位は、その化学的・生物学的性質を決定する重要な役割を担うため、この部位に化学修飾を施したアナログは、人工生体分子としての有用性が期待できる。

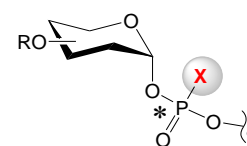


Fig. 2 P-Modified Analogs

このような「リン原子修飾型アナログ」には、不斉リン原子の立体制御という合成上の課題が存在する。一般に、生体分子の生理活性を決定する因子として、不斉原子の絶対立体配置は極めて重要であるため、立体化学的に純粋なアナログの入手は必要不可欠である。しかし、この課題を克服した合成例は未だ報告されていない。このため、立体化学的に純粋なリン原子修飾糖 1-リン酸誘導体の効率的入手法の開発が望まれる。

【 目的・合成戦略 】

本研究では、核酸誘導体と糖 1-リン酸誘導体との構造上の類似性から、リン原子修飾核酸の合成手法に着眼した。具体的には、核酸化学の分野で用いられる不斉リン原子の立体制御法である「オキサザホスホリジン法」の原理を基盤とし、糖リン酸鎖合成の知見との融合を図ることにより、リン原子立体選択的の化学修飾を施した α -糖 1-リン酸誘導体の合成法の開発を目指す。そして、その繰り返し構造の効率的な構築手法の確立と、それらの人工生体分子の生理活性評価を目的とする。

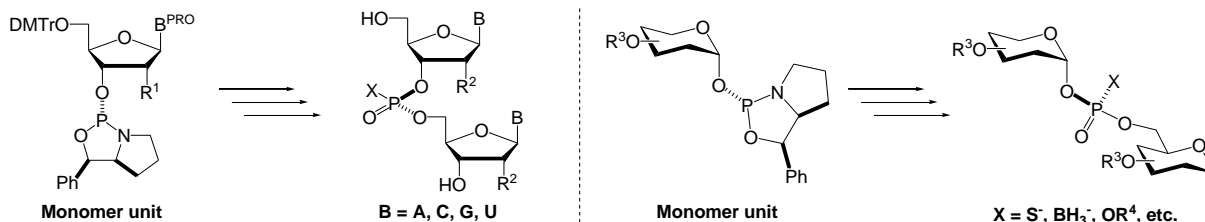


Fig. 3 Oxazaphospholidine Approach (left: Previous works, right: This work)

【 現在までの研究結果 】

1) モノマーユニットの立体選択的合成手法の確立

モノマーユニットの合成では、不斉リン原子・糖アノマー位の両方の立体化学を制御することが課題となる。これを目的として、*H*-ホスホネート誘導体をホスフィチル化剤とし、ヨウ化糖の α 選択的ホスフィチル化反応を適用することによりモノマーユニットを合成する手法 (Scheme 1; Route 1, 2)、クロロオキサザホスホリジン誘導体を用い、 α ヒドロキシ体を過剰に含む糖誘導体をホスフィチル化することによりモノマーユニットを合成する手法 (Scheme 1; Route 3) を試みた。

その結果、Route 1, 2 ではいずれも中間体の不安定性や生成物の立体化学的純度の低さが問題となり、目的物を効率的に得ることができなかったのに対し、Route 3 では目的とするモノマーユニットを高い立体化学的純度で効率的に合成することができたため、これをモノマーユニットの合成手法として確立した。(Table 1)。

Scheme 1 Synthetic Strategy of Monomer Units

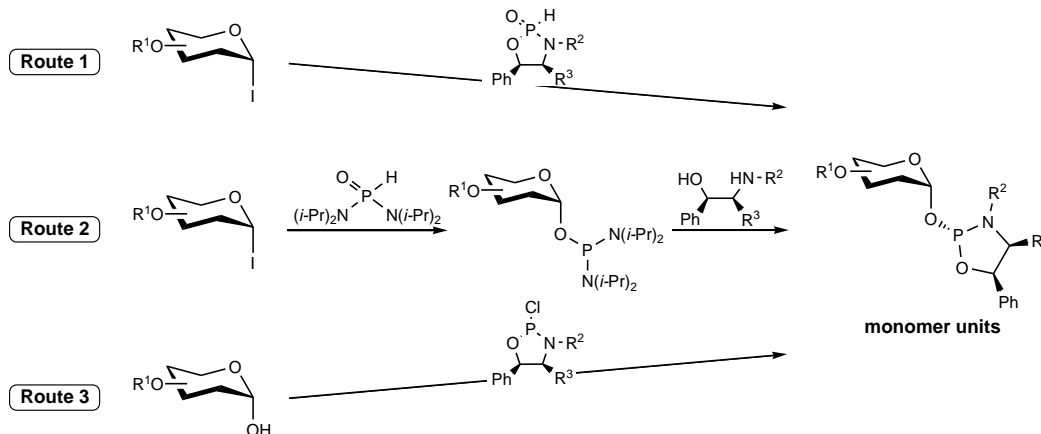
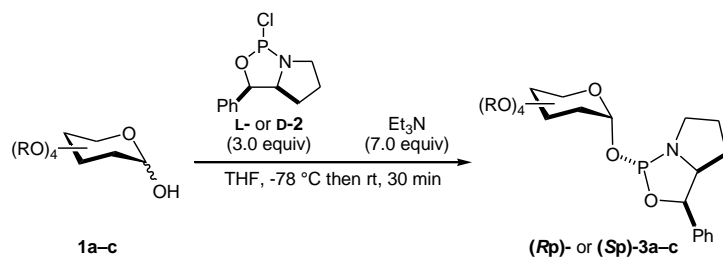


Table 1 Preparation of Monomer Units



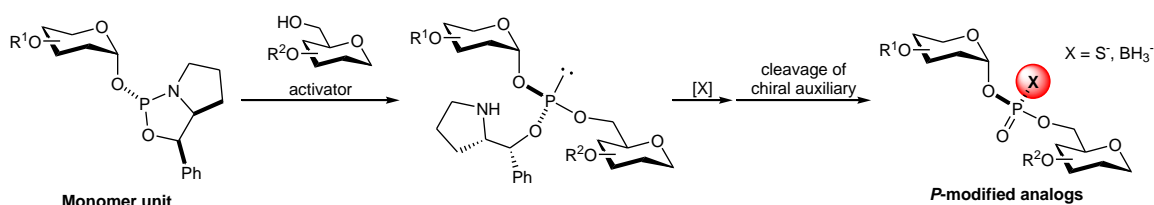
entry	2	product	R	Man/ Glc	yield (%)	diastereo ratio ^a	
						<i>trans</i> : <i>cis</i>	α : β ^b
1	L	(<i>Rp</i>)-3a	Bn	Man	quant	>99:1	>99:1
2	D	(<i>Sp</i>)-3a	Bn	Man	74	>99:1	>99:1
3	L	(<i>Rp</i>)-3b	Bz	Man	90	>99:1	>99:1
4	D	(<i>Sp</i>)-3b	Bz	Man	83	>99:1	>99:1
5	L	(<i>Rp</i>)-3c	Bz	Glc	82	>99:1	95:5
6	D	(<i>Sp</i>)-3c	Bz	Glc	65	>99:1	>99:1

^aEstimated by ³¹P NMR. ^bFor isolated product.

2) 複数種類のリン原子修飾型アナログの高効率かつ高立体選択的合成

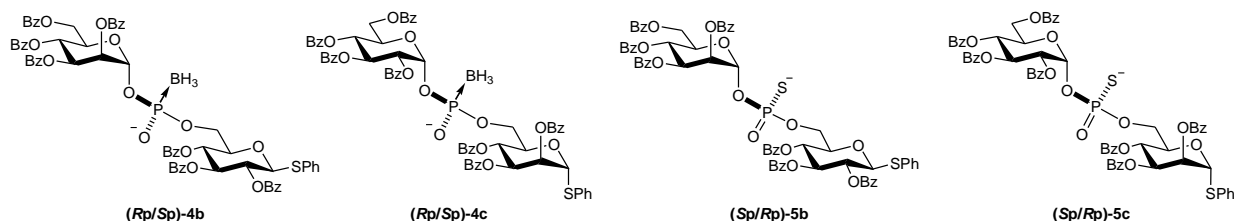
得られた立体化学的に純粋なモノマーユニットを用い、リン原子に硫黄、ホウ素を導入した誘導体である、「グリコシルホスホロチオエート 2 量体」、「グリコシルボラノホスフェート 2 量体」の合成を検討した。具体的には、モノマーユニットと他の糖誘導体との縮合、リン原子への化学修飾種の導入、不斉補助基の除去の各段階に関して、反応条件を最適化した結果、Table 2 に示す、計 8 種類のリン原子修飾型アナログが、いずれも高収率かつ高立体選択的に得られた。

Table 2 Stereocontrolled Synthesis of Dimers of Glycosyl Boranophosphate and Phosphorothioate Derivatives



entry	target compounds	yield	diastereo ratio ^a	
			(<i>Rp</i>):(<i>Sp</i>)	
1	(<i>Rp</i>)-Man-PB-Glc ((Rp) -4b	79%	>99:1	
2	(<i>Sp</i>)-Man-PB-Glc ((Sp) -4b	76%	>1:99	
3	(<i>Rp</i>)-Glc-PB-Man ((Rp) -4c	77%	>99:1	
4	(<i>Sp</i>)-Glc-PB-Man ((Sp) -4c	96%	>1:99	
5	(<i>Rp</i>)-Man-PS-Glc ((Rp) -5b	82%	>99:1	
6	(<i>Sp</i>)-Man-PS-Glc ((Sp) -5b	80%	>1:99	
7	(<i>Rp</i>)-Glc-PS-Man ((Rp) -5c	77%	>99:1	
8	(<i>Sp</i>)-Glc-PS-Man ((Sp) -5c	73%	>1:99	

^aEstimated by ¹H, ³¹P NMR.



【 結論 】

本研究では、グルコース骨格、マンノース骨格を有する立体化学的純度の高いモノマーユニットの合成を達成し、それらを用いて、グリコシルホスホロチオエート 2 量体、グリコシルボラノホスフェート2量体の合成を行った。その結果、いずれも高収率かつ高立体選択的なリン原子修飾アナログの合成が達成された。

この結果は、本手法が、これまでに課題となっていた、リン原子修飾糖-1-リン酸誘導体の立体選択的合成に極めて有効であること、さらに、用いる糖の骨格の種類、及び、リン原子に導入する官能基の種類に依存せず、汎用性の高いものであることが示唆するものである。本研究で確立された手法を応用することにより、ワクチン活性や酵素阻害活性を有する医薬品候補分子の、より効率的な探索が可能となることが期待される。