

Title	マイクロフロー系を活用した実用的な $\alpha$ -シアリル化反応の開発
Author(s)	内梨, 洋介
Citation	大阪大学, 2012, 博士論文
Version Type	
URL	<a href="https://hdl.handle.net/11094/60090">https://hdl.handle.net/11094/60090</a>
rights	
Note	著者からインターネット公開の許諾が得られていないため、論文の要旨のみを公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、 <a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed">〈a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed"〉</a> 大阪大学の博士論文について <a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed">〈/a〉</a> をご参照ください。

***Osaka University Knowledge Archive : OUKA***

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

Osaka University

[15]

氏名	うちなし 梨洋介
博士の専攻分野の名称	博士(理学)
学位記番号	第 25693 号
学位授与年月日	平成24年9月25日
学位授与の要件	学位規則第4条第1項該当
学位論文名	マイクロフロー系を活用した実用的な $\alpha$ -シアリル化反応の開発
論文審査委員	(主査) 教授 深瀬 浩一 (副査) 教授 梶原 康宏 教授 加藤 修雄 理研准主任研究員 田中 克典

論文内容の要旨

我々の研究室では、シアリル酸含有 N-結合型糖鎖の機能解明と量的供給を目的として、鍵反応である $\alpha$ -シアリル化反応の実用的な反応開発を行ってきた。これまでに効率的な混合と熱除去が可能なマイクロフロー系を反応に適用し、ガラクトース6位とのシアリル酸二糖の合成が定量的かつ高 $\alpha$ -選択的に達成された。しかしながら従来用いていた IMM マイクロミキサーは内部の流路幅が 40 $\mu\text{m}$  と非常に狭いため、-78 $^{\circ}\text{C}$  の低温下では溶液が詰まり易く、長時間・大量スケールでの反応には不向きであった。そこで申請者は流路幅が 500 $\mu\text{m}$  で、低温下でも溶液の詰まりがない Comet X-01 マイクロミキサーを用いて、量的供給を指向したより実用的な $\alpha$ -シアリル化反応の開発を試みた。

Comet X-01 マイクロミキサーを用いて、ガラクトース6位水酸基との $\alpha(2\rightarrow6)$ -シアリル化反応を検討した。5位アジド糖供与体 1 と糖受容体 2 の EtCN 溶液に対して、TMSOTf をルイス酸として用いて種々検討を行った(Figure 1)。その結果、糖受容体 2 に対して同量の TMSOTf を-78 $^{\circ}\text{C}$  で混合させたときに、定量的かつ高 $\alpha$ -選択的に二糖 3 を得た。期待したように広幅の経路の Comet X-01 マイクロミキサーでは、低温下でも溶液が詰まることなく反応が完了し、加えて IMM マイクロミキサーと遜色ない効率で「実用的な $\alpha$ -シアリル化反応」を実現した。さらに最適化した条件を他の様々な糖受容体との $\alpha$ -シアリル化反応にも適用し、高効率的に二糖 4-6 を得た。

また、より簡便で実用的な反応開発を目指して、N-アセトアミド糖供与体 7 を用いたシアリル化反応の再開拓をおこなった。糖供与体 7 はアジド糖供与体 1 よりも調製が容易であるが、反応性が低く、複製物が生成しやすいことや、 $\alpha$ : $\beta$ 選択性が 3:1 程度であることから、これまで糖供与体としてあまり注目されてこなかった。申請者はこの糖供与体 7 も反応温度を最適化し、速やかに除熱を行えば、効果的なシアリル化反応が実現できるのではないかと考え、改めてフラスコ系にて小スケールで反応を

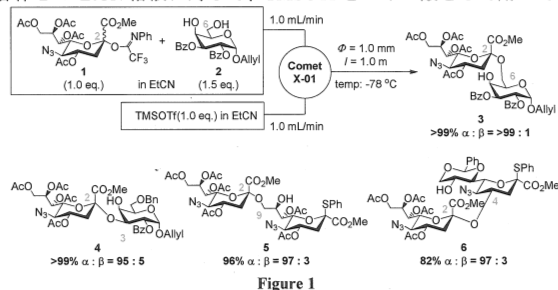


Figure 1

再検討した(Figure 2)。検討の結果、1当量の糖供与体 7 と 1.5 当量糖受与体 2 に対し、1 当量のルイス酸を-78 $^{\circ}\text{C}$  で作用させた後、6 時間反応させることで、80%以上の収率でほぼ $\alpha$ -選択的に二糖 8 を得ることができた。さらにこの条件をマイクロフロー系へと適用し、グラムスケールでのシアリル化反応を達成した。

これまでのマイクロフロー系反応での効率的な混合効果と熱拡散効果をもとに、新規なシアリル化反応の可能性に注目した。すなわち 1 つの分子内に水酸基と脱離基が共存する糖供与体 9 を調整し、このマイクロフロー系新規ポリシアリル酸重合反応への展開を行った。糖供与体 9 と TMSOTf をマイクロミキサー中、-78 $^{\circ}\text{C}$  で勢い良く混合した結果、一挙に $\alpha(2\rightarrow9)$ -結合が 5 つ連続したペンタポリシアリル酸 10 が生成していることが MALDI-TOF MASS にて確認できた(Figure 3)。

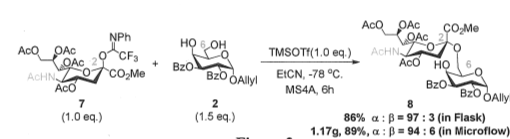


Figure 2

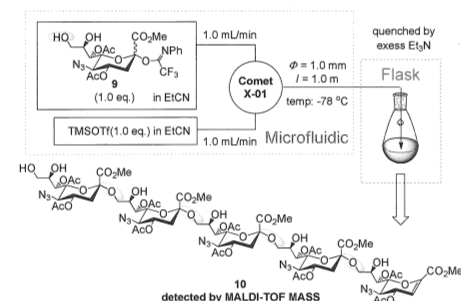


Figure 3

論文審査の結果の要旨

内梨洋介は“マイクロフロー系を活用した実用的な $\alpha$ -シアリル化反応の開発”という研究題目で以下の研究を実施した。

シアリル酸含有糖鎖は、糖タンパク質や糖脂質に存在し、感染、免疫抑制機構、ホルモンや毒素の受容、受精、細胞接着、細胞の分化・増殖、癌化、免疫応答、神経機能など様々な生体反応を調節している。糖鎖の化学合成は、均一な化学構造を有する糖鎖を供給することで、糖鎖の機能解明に大きな貢献をしてきた。シアリル酸含有糖鎖の合成においては、立体選択的にシアリル酸の $\alpha$ -グリコシド結合を形成させる $\alpha$ -シアリル化反応が鍵を握っており、効率的な手法の開発は現在の糖鎖合成化学の主要な課題の一つである。

当該研究室では先に 5-アジドシアリル酸誘導体を用いることで、高い選択性で $\alpha$ -シアリル化に成功していた。内梨は、量的供給を指向したより実用的な反応開発を目的として、5-アジドシアリル酸誘導体とマイクロミキサーを用いたマイクロフロー系 $\alpha$ -シアリル化反応の開発を行った。その結果、様々なシアリル酸含有二糖について、いずれも従来よりも高い選択性でかつ高収率で目的の糖鎖を得ることに成功した。

従来天然型の 5-アセトアミドシアリル酸誘導体を用いた場合、収率、選択性ともに芳しい結果を与えなかった。内梨はシアリル化反応における混合感受性と反応温度制御の重要性に注目し、5-アセトアミドシアリル酸誘導体を用いたシアリル化反応の再開拓を行った。厳密に温度制御が可能な小スケールの条件下で反応の詳細な再検討を行うことで、5-アセトアミドシアリル酸誘導体においても高 $\alpha$ -選択的にシアリル化が進行することを見出し、さらにマイクロフロー合成の特徴である厳密な反応温度制御と容易なスケールアップを利用することで実用的なシアリル化反応を実現した。

さらにシアリル化反応における最難関であるポリシアリル酸合成に対して、マイクロフロー系を活用した新規なシアリル化重合反応により、オリゴシアリル酸合成を行った。

以上のように、内梨洋介は実用的な $\alpha$ -シアリル化反応を開発し、糖鎖化学の発展に貢献した。よって、本論文は博士(理学)の学位論文として十分価値あるものと認める。