

Title	4分枝シリアルN-グリカンの効率合成
Author(s)	矢野, 君晟
Citation	大阪大学, 2024, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/96397
rights	
Note	やむを得ない事由があると学位審査研究科が承認したため、全文に代えてその内容の要約を公開しています。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"〉 大阪大学の博士論文について 〈/a〉 をご参照ください。

Osaka University Knowledge Archive : OUKA

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

Osaka University

論文内容の要旨

氏名 (矢野君晟)

論文題名

4分枝シアリルN-グリカンの効率合成

論文内容の要旨

アスパラギン結合型糖鎖 (N-グリカン) は、多様な構造を持ち、その構造に応じて機能を発揮する。中でも末端にシアリ酸を有する糖鎖は、自己・非自己の認識に深く関与し、感染症や免疫調節において重要な役割を果たす。本研究では、非還元末端に $\text{sia}\alpha(2,6)\text{gal}$ および $\text{sia}\alpha(2,3)\text{gal}$ の構造を有する4分枝シアリルN-グリカン1-3の合成を目的とした (Figure 1)。シアリル糖鎖の合成において、保護シアリ酸含有フラグメントは、有機溶媒中で溶解状態であっても凝集体を形成し、グリコシル化の反応性が低い。当研究室では、この問題に対し、アセトアミド基をジアセチルイミド基として保護することで、分子間水素結合の形成を阻害し、反応性を改善できることを報告している (ジアセチル戦略)。私は、この戦略に加え、 π - π スタッキングを阻害することで、基質の溶解性・反応性を改善する効果が報告されている保護基のTBBz基を組み合わせることにした。さらに、グローブボックスを用いた厳密な禁水条件で反応を実施することで、大きなシアリル糖鎖フラグメントの効率的な連結に成功した。

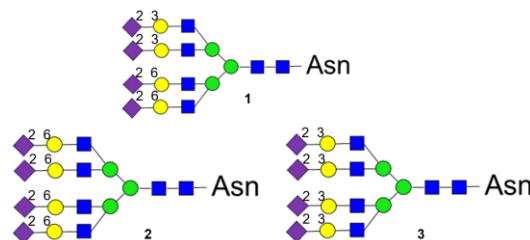


Figure 1. 4分枝シアリル糖鎖1-3

アセトアミド基をジアセチルイミド保護し、さらにTBBz基を保護基として導入した $\text{sia}\alpha(2,6)\text{gal}$ フラグメント2および $\text{sia}\alpha(2,3)\text{gal}$ フラグメント6を用い、非対称4分枝シアリルN-グリカン1を合成した (Figure 2)。まず、[2+2+3]グリコシル化により、7糖フラグメント5および8をそれぞれ合成した。さらに、5と3糖9との[7+3]グリコシル化により、10糖10を得、ベンジリデン基を除去した。続いて、得られた11と8の[7+10]グリコシル化を検討した。本グリコシル化において、脱水剤として加えているモレキュラーシーブスが反応を阻害していることを見出した。そこで、本反応をグローブボックス内で、モレキュラーシーブスを用いずに反応を行ったところ、高収率で17糖12を得ることに成功した。最後に12を脱保護し、目的の非対称4分枝シアリルN-グリカン1へと導いた。さらに、7糖フラグメント5、8を用いて、 $\text{sia}\alpha(2,6)\text{gal}$ のみ、または $\text{sia}\alpha(2,3)\text{gal}$ のみを有する対称4分枝シアリルN-グリカン2、3の合成にも成功した。本シアリル糖鎖合成のカギは、シアリ酸を多数含むフラグメントの凝集性・溶解性を改善し、基質の反応性を担保する保護基戦略と、モレキュラーシーブスを加えない系での触媒的で温和な“グローブボックスグリコシル化”による巨大フラグメントの効率的連結であった。

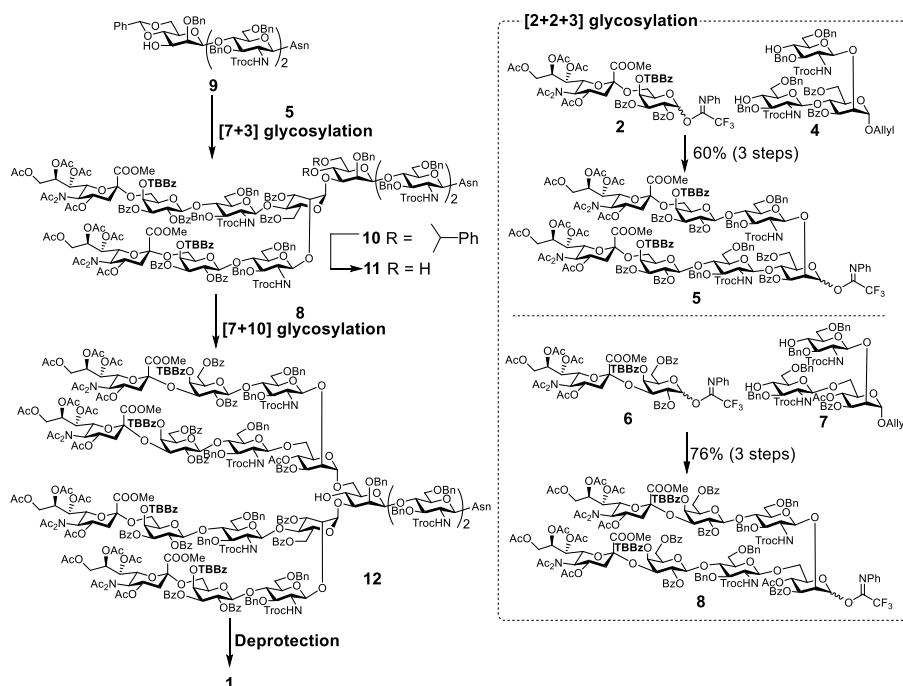


Figure 2. 非対称4分枝シアリルN-グリカンの合成

反応をグローブボックス内で、モレキュラーシーブスを用いずに反応を行ったところ、高収率で17糖12を得ることに成功した。最後に12を脱保護し、目的の非対称4分枝シアリルN-グリカン1へと導いた。さらに、7糖フラグメント5、8を用いて、 $\text{sia}\alpha(2,6)\text{gal}$ のみ、または $\text{sia}\alpha(2,3)\text{gal}$ のみを有する対称4分枝シアリルN-グリカン2、3の合成にも成功した。本シアリル糖鎖合成のカギは、シアリ酸を多数含むフラグメントの凝集性・溶解性を改善し、基質の反応性を担保する保護基戦略と、モレキュラーシーブスを加えない系での触媒的で温和な“グローブボックスグリコシル化”による巨大フラグメントの効率的連結であった。

論文内容の要旨

氏名 (矢野君晟)

論文題名

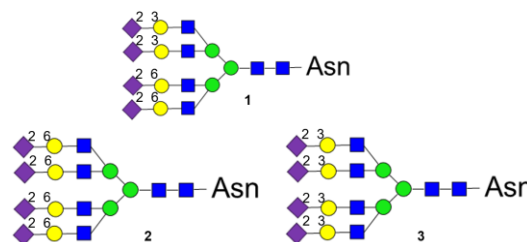
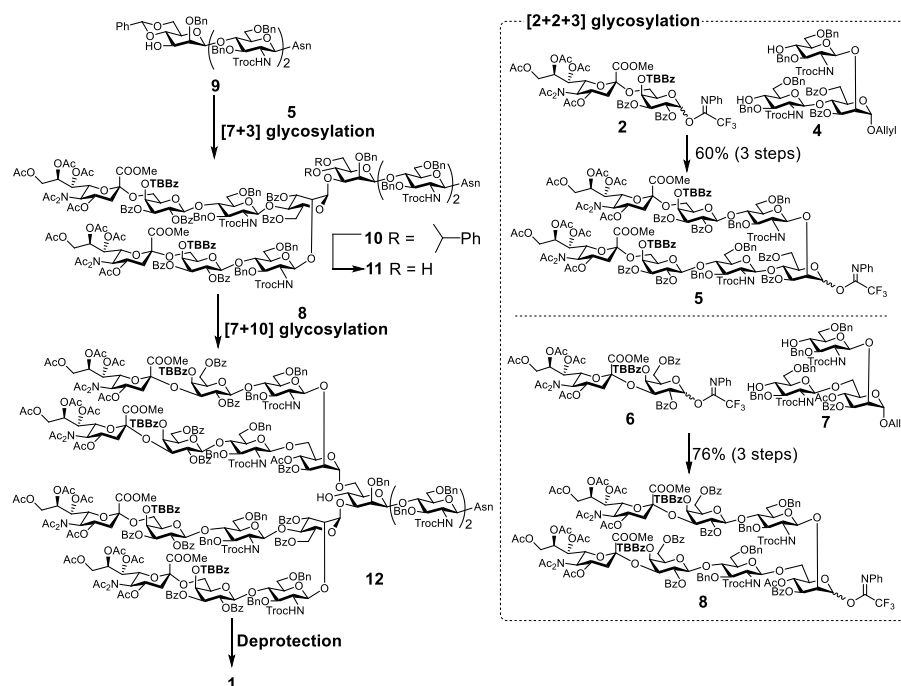
4分枝シリアルN-グリカンの効率合成

論文内容の要旨

Asparagine-linked glycans (*N*-glycans) have a variety of functions depending on their diverse structures. Among them, sialyl glycans are deeply involved in self- and nonself-recognition and play important roles in infectious diseases and immune regulation. The purpose of this study is synthesis of tetraantennary sialyl *N*-glycans **1-3** which have $\text{sia}\alpha(2,6)\text{gal}$ and $\text{sia}\alpha(2,3)\text{gal}$ structures at their non-reducing end (Figure 1). In the synthesis of sialyl glycans, protected sialyl fragments form clusters in organic solution mainly due to the intermolecular hydrogen bonds of the acetamide groups, exhibiting low reactivity in glycosylations. Our laboratory reported that the protection of the acetamide group as a diacetyl imide dramatically improved the reactivity (diacetyl strategy). Here, in addition to this strategy, I planned to employ the TBBz protective group, which has been reported to improve the solubility and reactivity of substrates by inhibiting π - π stacking. Furthermore, efficient glycosylations between big sialyl fragments were achieved under strict dehydration conditions in glovebox.

Asymmetric tetraantennary sialyl *N*-glycan **1** was synthesized using $\text{sia}\alpha(2,6)\text{gal}$ fragment **2** and $\text{sia}\alpha(2,3)\text{gal}$ fragment **6** which have diacetyl imide group and TBBz group (Figure 2). The heptasaccharide fragments **5** and **8** were synthesized via [2+2+3] glycosylation, respectively. [7+3] glycosylation between **5** and trisaccharide **9** gave decasaccharide **10**, following the benzylidene removal. [7+10] glycosylation between **11** and **8** was then investigated. In this glycosylation, I found that molecular sieves, dehydrating agent, inhibited the reaction. Therefore, the reaction was conducted without molecular sieves in a glovebox to afford heptadecasaccharide **12** in high yield. Finally, global deprotection of **12** gave the asymmetric tetraantennary sialyl *N*-glycan **1**. Furthermore, symmetric tetraantennary sialyl *N*-glycans **2** and **3** which have $\text{sia}\alpha(2,6)\text{gal}$ and $\text{sia}\alpha(2,3)\text{gal}$, respectively, were synthesized using the **5** and **8**. The keys of these syntheses were as follows;

i) protecting group strategy which improves reactivity of the sialyl fragments, and ii) glovebox glycosylation which realize catalytic and mild conditions by avoiding the addition of molecular sieves.

Figure 1. tetraantennary sialyl *N*-glycan **1-3**Figure 2. Synthesis of the asymmetric tetraantennary sialyl *N*-glycan **1**

論文審査の結果の要旨及び担当者

氏 名 (矢野 君晟)		
論文審査担当者	(職)	氏 名
	主 査	教授 深瀬 浩一
	副 査	教授 久保 孝史
	副 査	教授 鈴木 孝禎

論文審査の結果の要旨

アスパラギン結合型糖タンパク質糖鎖（N-グリカン）は多様な構造を有し、その構造に応じて機能を発揮する。その中でも末端にシアル酸を有する糖鎖は、自己・非自己の認識に深く関与し、感染症や免疫調節において重要な役割を果たす。矢野君晟氏は、非還元末端に $\text{sia}\alpha(2,6)\text{gal}$ および $\text{sia}\alpha(2,3)\text{gal}$ 構造を有する 3 種類の 4 分枝シアリル N-グリカンの合成に取り組んだ。

N-グリカンを含め天然にはアミド基(NHAc)を有する糖鎖が多数存在する。所属研究室では NHAc を含有する保護糖鎖合成中間体が有機溶媒中で分子間水素結合を形成して、グリコシル化の反応性を大きく下げることが見出されていた。なかでも本研究のように複数のシアル酸残基が分子中に存在する場合、保護フラグメントは、特に凝集構造を形成しやすく、反応性が大きく低下すると考えられる。所属研究室では、この問題に対してアセトアミド基をジアセチルイミド基として保護することで、分子間水素結合の形成を阻害し、反応性を改善できることが報告されている（ジアセチル戦略）。矢野氏は、この戦略に加え、 π - π スタッキングを阻害することで基質の溶解性・反応性を改善する効果が報告されている TBBz 基を組み合わせて用いて、4 分枝シアリル N-グリカン合成の効率化を検討した。

アセトアミド基をジアセチルイミド保護し、さらに TBBz 基を保護基として導入した $\text{sia}\alpha(2,6)\text{gal}$ フラグメントおよび $\text{sia}\alpha(2,3)\text{gal}$ フラグメントを用い、非対称 4 分枝シアリル N-グリカンを合成した。まず $\text{sia}\alpha(2,6)\text{gal}$ 含有 7 糖フラグメントおよび $\text{sia}\alpha(2,3)\text{gal}$ 含有 7 糖フラグメントをそれぞれ合成した。続いて $\text{sia}\alpha(2,6)\text{gal}$ 含有 7 糖フラグメントと Asn 残基を含有する 3 糖との[7+3]グリコシル化により、10 糖を得た後、ベンジリデン基を除去し得られた化合物と $\text{sia}\alpha(2,3)\text{gal}$ 含有 7 糖フラグメントの[7+10]グリコシル化を検討した。本グリコシル化において、通常のグリコシル化反応に汎用される乾燥剤モレキュラーシーブスが反応を阻害していることを見出した。そこで、本反応をグローブボックス内の高乾燥下で、モレキュラーシーブスを添加することなく反応を行ったところ、高収率で 17 糖を得ることに成功した。これは従来のグリコシル化反応の常識からは外れた新知見である。最後に得られた保護 17 糖を脱保護し、目的の非対称型 4 分枝シアリル N-グリカンへと導いた。さらに二つの 7 糖フラグメントを用いて、 $\text{sia}\alpha(2,6)\text{gal}$ のみまたは $\text{sia}\alpha(2,3)\text{gal}$ のみを有する対称型 4 分枝シアリル N-グリカンの合成にも成功した。

以上のように、基質の反応性を担保する保護基戦略により、シアル酸を多数含むフラグメントの凝集性・溶解性を改善し、グローブボックスを用いた厳密な禁水条件で反応を実施することで、巨大なシアリル糖鎖フラグメントの効率的な連結に成功した。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。