

リサイクル型フルオラス担体を用いた糖鎖合成の研究

日大生産工(院) 佐藤 愛 日大生産工 清水 正一
(財)野口研 後藤 浩太郎 水野 真盛

1 緒言

糖鎖は細菌や毒素との接着，受精，ガン細胞の転位，血液型の決定など様々な生命現象に深く関わりを持つ。しかしながら，一般的に糖鎖の合成は難しく，ペプチドや核酸のような自動合成装置はいまだ市販されていない。そのため，迅速かつ簡便な糖鎖合成法の開発が期待されている。

フロリナート™FC-72($n\text{-C}_6\text{F}_{14}$)は水およびほとんどの有機溶媒と混ざらずに三層を形成する。この性質を利用し，Curranらによってフルオラス保護基を利用したフルオラス合成法が報告された¹。そこで，我々はフルオラス合成を用いた糖鎖の迅速合成の開発を行っている。現行のフルオラス合成法は，反応担体に合成ターゲットとなる化合物の種類に適した「リンカー」を結合させて反応を行っている。しかし一部のアシル型リンカー以外は，担体から化合物の切り出し工程においてリンカー部位が分解してしまい，もはや再生再利用が非常に困難，もしくは不可能となってしまう。従って一般的には反応後，これらの反応担体は廃棄せざるをえない。

本研究では簡便かつ効率的にリサイクルできるフルオラス合成用反応担体の開発を行う。すなわち，フルオラス担体とリンカー部位とが，比較的容易に切断できる結合様式（本研究ではエステル結合）を有している反応担体の開発を行い，さらに糖鎖合成に応用する(図 1)。

このようなフルオラス担体はリンカー部位と結合後糖に導入し，目的の化合物へと変換した後，糖鎖からリンカーと共に脱保護される。最

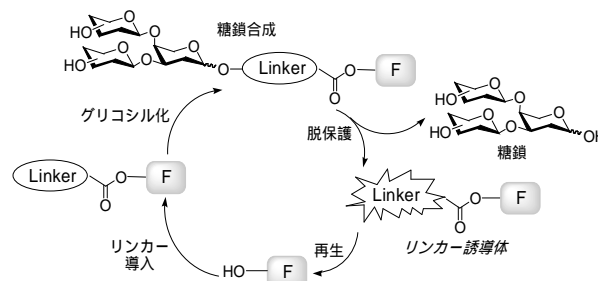


図 1 フルオラス担体の再生，再利用

後に，フルオラス担体はリンカー誘導体からの脱離によって回収される。以上の方法により，簡便な糖鎖合成と共に，目的とするフルオラス担体のリサイクルが可能となることが期待される。

2 実験

化合物 1 に PyBOP, DIEA を用いて Tfp 基を導入し，化合物 2 (リサイクル型タグ) を得た。次にリンカー部位を導入する。化合物 2 に DIC, DMAP を用いて Fmoc 基で保護したグリシンを導入し，化合物 3 を得た。化合物 3 の Fmoc 基を Piperidine で処理し，続けて化合物 5 と反応させベンジル型フルオラス担体を得た(図 2)。

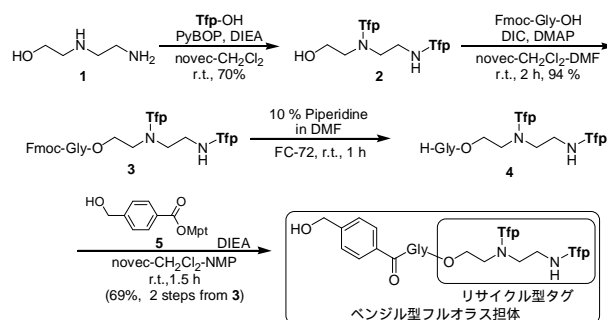


図 2 ベンジル型フルオラス担体の合成

合成したベンジル型フルオラス担体を用いて以下のような実験を行っている。

(1) リサイクル型タグの回収

リサイクル型タグが回収できることを証明するために、次のような実験を行った。ベンジル型フルオラス担体とガラクトースのイミデートとをグリコシル化して化合物 **6** を合成し、図 3 に示したようにリサイクル型タグ **2** の回収を行った。

始めに化合物 **6** の の部分で接触還元を行い、糖 **7** とリンカー誘導体 **8** とを分液操作によって分けた。次に化合物 **8** の の部分を NaOMe で処理し、分液操作によってリサイクル型タグの回収を行った。

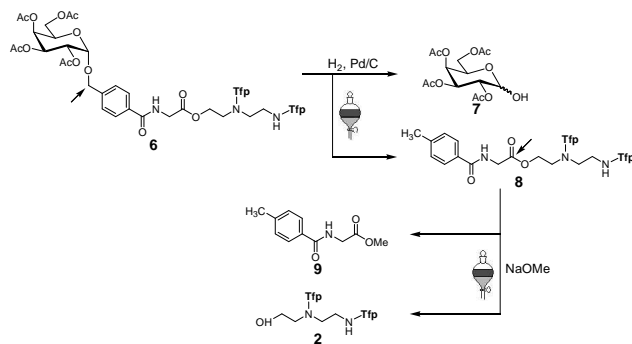


図 3 リサイクル型タグの回収

(2) ベンジル型フルオラス担体上でのグリコシル化の検討

あらかじめ合成したドナー **16** とベンジル型フルオラス担体とをグリコシル化し、これをアクセプターとしてベンジル型フルオラス担体上での二級水酸基との反応性を確認する。

まずドナー **16** の調製を行った(図 4)。

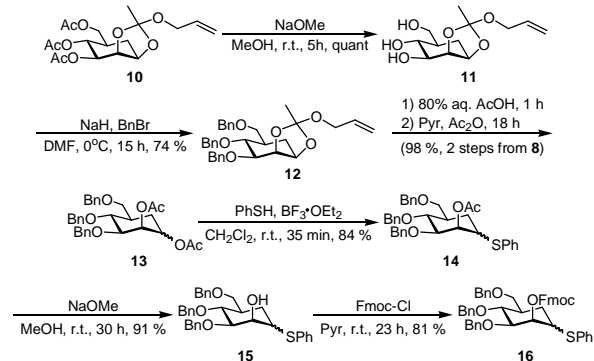


図 4 マンノースを用いたドナーの合成

化合物 **10** を出発原料とし、脱アセチル化、ベンジル化により化合物 **12** を得た。化合物 **12**

のオルソエステルを酢酸処理し、アセチル化、1位のチオグリコシド化を経て化合物 **14** を得た。最後に 2 位の脱アセチル化、Fmoc 化を行い、目的とするドナー **16** を得た。

次に化合物 **16** とベンジル型フルオラス担体とのグリコシル化を行い、化合物 **17** を得た(図 5)。さらに Fmoc 基の脱保護を行い、化合物 **18** を得た。

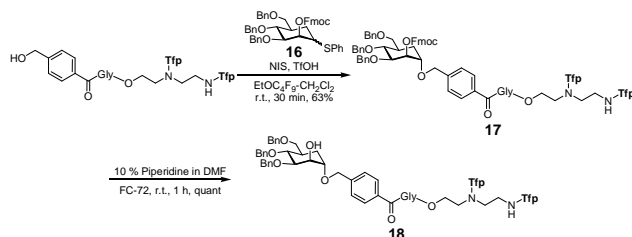


図 5 グリコシル化および脱保護

3 結果と考察

(1) 図 3 より、化合物 **6** の の部分で接触還元を行い、分液操作によって有機層から糖 **7**(収率 98%)、フルオラス層からリンカー誘導体 **8** を得た。さらに、化合物 **8** の の部分を NaOMe で処理し、分液操作によってフルオラス層からリサイクル型タグ **2** を収率 66%(2 steps from **6**)で回収することに成功した。(1)の実験から、図 1 に示した方法により、目的とするリサイクル型タグの回収は可能であることが証明された。

(2) ドナー **16** は化合物 **10** を出発物質として七段階の工程を経て得た。各工程において収率良く合成された。さらに合成した化合物 **16** とベンジル型フルオラス担体とをグリコシル化したところ収率 63%で化合物 **17** を得た。化合物 **17** は糖の 2 位に Fmoc 基を有しているため、ほとんどが結合である。次に Fmoc 基の脱保護を Piperidine を用いて行ったところ、定量的に化合物 **18** が得られた。

今後は化合物 **18** と化合物 **16** とをグリコシル化し、ベンジル型フルオラス担体上での二級水酸基との反応性をドナーの当量を最適化しながら検討する予定である。

4 参考文献

1) D. P. Curran, *et al.*, *Science*, **275**, 823 (1997).