



# 岐阜大学機関リポジトリ

Gifu University Institutional Repository

## 基質制御による完全に $\alpha$ 選択的なKdoグリコシド化法の確立

メタデータ	言語: Japanese 出版者: 公開日: 2023-06-26 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: 濱島, 将伍 メールアドレス: 所属:
URL	<a href="http://hdl.handle.net/20.500.12099/00101282">http://hdl.handle.net/20.500.12099/00101282</a>

氏 名 (本 國 籍)	濱 島 将 伍 (愛 知 県)
学 位 の 種 類	博 士 (農 学)
学 位 記 番 号	農 博 甲 第 7 9 5 号
学 位 授 与 年 月 日	令 和 5 年 3 月 1 3 日
研 究 科 及 び 専 攻	連 合 農 学 研 究 科 生 物 資 源 科 学 専 攻
研 究 指 導 を 受 け た 大 学	岐 阜 大 学
学 位 論 文 題 目	基 質 制 御 に よ る 完 全 に $\alpha$ 選 択 的 な Kdo グリ コ シ ド 化 法 の 確 立
審 査 委 員 会	主 査 岐 阜 大 学 准 教 授 今 村 彰 宏 副 査 岐 阜 大 学 教 授 安 藤 弘 宗 副 査 産 総 研 教 授 亀 山 昭 彦 副 査 岐 阜 大 学 助 教 田 中 秀 則

## 論 文 の 内 容 の 要 旨

### 【研究背景・目的】

3-deoxy-D-manno-2-octulosonic acid (Kdo) は、哺乳類以外の生物が有するケトアルドン酸の一種である。この糖は、主にグラム陰性菌が有するリポ多糖の内部コア領域に存在し、この領域の糖鎖がもつ免疫学的な作用の観点などから近年注目されている。これらの Kdo 含有糖鎖の生理学的な機能の解明には、化学的合成による研究試料の安定的供給が肝要である。上述の内部コア領域に存在する Kdo グリコシドはそのほとんどが $\alpha$ グリコシドであるため、これまでに様々な $\alpha$ 選択的 Kdo グリコシド化法の開発が行われてきた。しかし、従来法には基質や反応条件により立体選択性にばらつきがあるという共通の課題が残されている。そこで本研究では、完全な $\alpha$ 選択的 Kdo グリコシド化法の開発を目的とした。

### 【二環性 Kdo 供与体による $\alpha$ 選択的グリコシド化の検証】

本研究では近年確立された「二環性シアル酸供与体」を用いる立体選択的グリコシド化法に着想を得て、「二環性 Kdo 供与体」によるグリコシド化反応の立体制御を検証した。Kdo の 1 位カルボキシル基と 5 位水酸基との間に炭素鎖長の異なるアルキル架橋を施した五種の二環性 Kdo 供与体のグリコシド化反応を検討した結果、全ての二環性供与体において、完全な立体選択性で $\alpha$ グリコシドのみが生成し、17 員環を有する供与体が最も高い反応収率を与えることが明らかとなった。さらに、供与体脱離基の検討により、エチルスルフェニル基を最適の脱離基として見出した。最適化した供与体による反応検証により、本反応は、幅広い基質に適用可能であることが確認され、反応する基質の構造や反応条件に影響を受けることなく、完全な立体選択性を発現できることが示された。さらに、本方法論を応用して病原性の細菌外膜の糖鎖に含まれる Kdo オリゴマーの合成に成功した。

## 【結論】

本研究では、Kdo の分子内に架橋構造を施した二環性 Kdo 供与体を利用し、原理的に立体異性体を生じない Kdo の $\alpha$ グリコシド化法を初めて確立した。本手法は様々な受容体水酸基とのグリコシド化反応において高収率で $\alpha$ グリコシドを与え、オルソゴナルに脱保護可能な保護基を供与体に施すことにより、効率的な糖鎖伸長を行うことが可能であった。本手法は、グラム陰性菌由来の Kdo 含有糖鎖の合成に有用であり、当該糖鎖の生物学的理解や新規ワクチン開発研究に資すると期待される。

## 審査結果の要旨

申請者は、細菌の生存、感染に広くかかわる細胞外膜の糖鎖の主要な構成単糖である 3-deoxy-D-manno-2-octulosonic acid (Kdo)の立体選択的なグリコシド化反応の開発研究を行った。本研究では、糖環に配置されているカルボキシル基と水酸基間を架橋した二環性の Kdo 誘導体を新たに開発した。本誘導体をグリコシル化反応に用いることで、グリコシド体の二つの立体異性体の内、片方の異性体 ( $\alpha$  体)のみを生成させることに成功した。この立体選択性は、反応条件、基質構造に影響されることなく発現されることを実証し、さらに本反応を応用して、病原性細菌の外膜に含まれる Kdo 三量体の合成を達成した。以上の知見は、糖鎖合成の発展に大きく寄与するものであり、学術的意義が極めて高いものと評することができる。

以上のことから、本論文は岐阜大学大学院連合農学研究科学学位論文として相応しい価値を有するものと認めた。

### 基礎となる学術論文

1. Hamajima, S.; Komura, N.; Tanaka, H.-N.; Imamura, A.; Ishida, H.; Noguchi, H.; Ichiyangi, T.; Ando, H. Full stereocontrol in  $\alpha$ -glycosidation of 3-deoxy-D-manno-2-octulosonic acid (Kdo) using macrobicyclic glycosyl donors. *Org. Lett.* **2022**, *24*, 8672–8676.
2. Hamajima, S.; Komura, N.; Tanaka, H.-N.; Imamura, A.; Ishida, H.; Ichiyangi, T.; Ando, H. Investigation of the protection of the C4 hydroxyl group in macrobicyclic Kdo donors. *Molecules* **2023**, *28*, 102.