



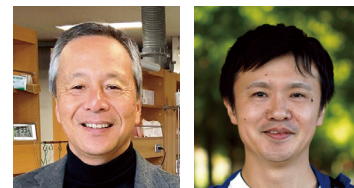
無保護硫酸基存在化での 新規グリコシル化反応の開発

理学研究科 化学専攻

教授 梶原 康宏

助教 真木 勇太

 Researchmap <https://researchmap.jp/read0048540>

 Researchmap <https://researchmap.jp/ymou>


研究の概要

本研究では、遊離の硫酸基を有した糖供与体を用いる、新規なグリコシル化反応を開発した。硫酸基は脱離などの副反応を引き起こす不安定な官能基である。本研究において、無保護の硫酸基の特性を種々検討したところ、 Na^+ や Li^+ を対カチオンとしたときに無保護の硫酸基が安定化されることを見出した。この無保護の硫酸基を有した糖供与体を金触媒によって温和に活性化したところ、目的の生成物を良好な収率で得ることに成功した。また、無保護の硫酸基が存在した条件においても、糖骨格の2位に導入したアシル系保護基が隣接基関与することで目的の β 選択性が発現することが明らかとなった。この新規なグリコシル化反応によって硫酸化糖鎖であるコンドロイチン硫酸 (CS) 4糖の合成に成功した。

研究の意義と将来展望

硫酸化糖鎖であるコンドロイチン硫酸 (CS) は、細胞分化や神経軸索成長などに関与する重要な生物活性分子である。天然では N-アセチルガラクトサミン (GalNAc) とグルクロン酸 (GlcA) の二糖が繰り返しており、ヒドロキシ基の硫酸化様式によって生物活性が変化する。従来の化学合成では、合成終盤での硫酸基の導入や硫酸基に対する保護基修飾が必要になるなど、工程数増加や合成戦略の制限が課題であった。本研究によって CS 糖鎖を柔軟な戦略で合成できるようになったため、合成した均一な糖鎖を用いて今後 CS 糖鎖の機能解明が大きく進展すると期待される。

研究の背景と結果

CS は二糖 (GalNAc と GlcA) の繰り返し構造を持っており、ヒドロキシ基の硫酸化修飾の有無や位置によって生理活性が変化する。これまでの合成では、長鎖の糖鎖骨格を構築した後に合成終盤で硫酸基を導入する戦略や、また原料となる単糖に保護基付きの硫酸基を導入して糖鎖伸長するという戦略が一般的であった。我々はより簡便な合成を目指し、市販の不均一な CS から単離調製できる二糖コンドロシン7を原料とし、さらに無保護の硫酸基が存在した中で、新たなグリコシル化を確立することで均一な CS を精密合成しようと考えた。

まず単糖を用いたモデル実験により、無保護硫酸基が存在した条件でグリコシル化が進行することを確認した。6位が硫酸化された Gal 誘導体 (**1,2**) を供与体とし、BnOH を受容体として種々の条件でグリコシル化を検討した。その結果、 CH_2Cl_2 溶媒中、金触媒を用いた温和な活性化条件によって目的物 (**3,4**) を良好な収率 (83%, 79%) で得ることに成功した (図1A)。また6位に硫酸アニオンが存在しても、2位に導入したアシル系保護基による隣接基効果 (図1B, B) が働いて望む β 体 (**6 β**) のみが得られることがわかった。想定される三つの中間体 (A, B, C) のエネルギー準位を ab initio 計算によって算出したところ、中間体 B が最も安定なことが明らかとなった。

さらに硫酸イオンの対カチオンを検討した結果、イオン半径の小さい Na^+ や Li^+ を用いた時に効率的にグリコシル化が進行することがわかった。これについても ab initio 計算を試したところ、イオン半径の大きい対カチオンと比べて、 Na^+ と Li^+ が供与体のエネルギー準位をより下げることがわかった。

単糖での実験結果を基に、4糖の CS 合成を検討した (図2)。単離調製した二糖7に保護基を導入することで中間体9とし、ここから糖供与体10と糖受容体11へと誘導した。確立した金触媒を用いた条件でグリコシル化を試したところ、良好な収率で4糖保護体を得ることに成功した。さらに保護基を除去することで、望む4糖 CS (**12**) の合成を達成した。また、硫酸基の位置や数を変えて種々の4糖 CS を半合成することにも成功しており、本合成戦略の有用性を実証した。

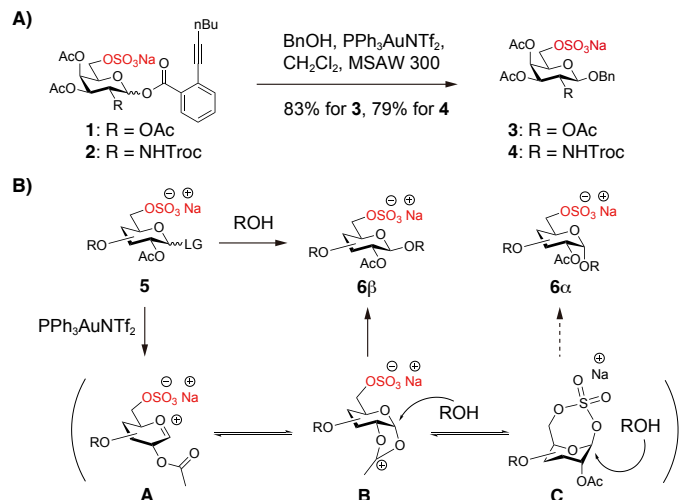


図1 無保護硫酸基を有した糖供与体を用いる新規グリコシル化反応

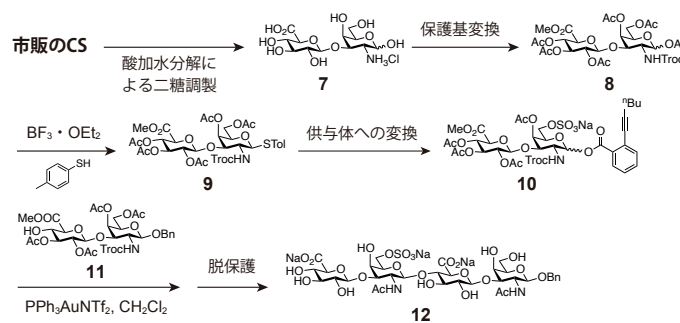


図2 コンドロイチン硫酸の半合成

特許

論文

参考URL

キーワード

Maki, Yuta; Manbo, Akihiro; Abe, Junpei; Kajihara, Yasuhiro et al. Harnessing free sulfate groups in glycosylation reactions. *Angew. Chem. Int. Ed.* 2025, 64, e202416743. doi: 10.1002/anie.202416743

https://www.chem.sci.osaka-u.ac.jp/lab/kajihara/J_web/index_J.html

糖、グリコシル化、硫酸基、コンドロイチン硫酸