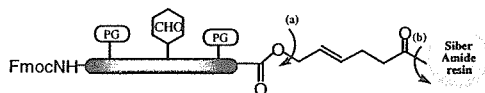


P207

アリルリンカーを用いる糖ペプチドの固相合成研究

理研 ○中原悠子、安東純江、伊藤幸成
東海大工 北條裕信、中原義昭

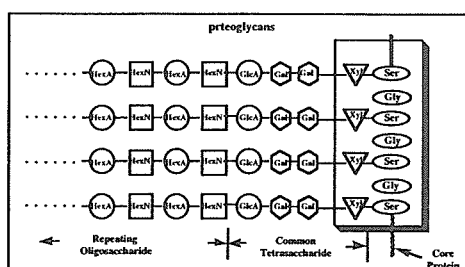
〔目的〕複雑な糖ペプチドを効率良く化学合成するためには、標的分子をいくつかのセグメントに分けて合成し、その各々を縮合するセグメント合成法が有効な手段となる。また各セグメントはその側鎖の官能基を保護したままで得ることが必要である。当研究チームでは糖ペプチドオリゴマーを保護したままで切り出すために温和な条件でレジンより切断可能なアリル型リンカーを設計しこれを樹脂上に導入した。さらにアリル型リンカーと弱酸性(2%TFA)処理によりアミノ酸のC端を



アミドとして得られる市販のSiber Amide resinを組み合わせることで樹脂からの切り出しポイントを2箇所導入した。

本年度はプロテオグリカンの基本骨格Ser-Gly配列をモデルとする糖ペプチド合成を行った。

〔方法と結果〕市販のSiber Amide resinを用い、先ずアリル型リンカーに結合したグリシンをHBTU/HOBt/DIEAを用いてカップリングした。次にアセチル基で保護されたxyloseを結合したFmoc-セリンを同様の条件でカップリングを行った。樹脂の一部について、Pd(0)触媒、dimedoneの存在下樹脂よりの切り出しを行い繰り返し構造単位であるFmoc-Ser(Xyl)-Gly-OHを得た。切り出した糖ペプチドは直接はbiobeadsカラム上に載せ酢酸エチルを用いて展開することにより容易に精製することが出来た。次に残りの樹脂をピペリジンで処理しFmoc基を除去した物とのブロックカップリングを行い、tetrapeptideを得た。この一部を同様に樹脂から切り出し精製した後、更に残りの糖ペプチドレジンと上記の条件でカップリングを行い糖ペプチド鎖の伸長を行った。この操作を繰り返すことによりプロテオグリカン基本骨格Ser-Gly配列である octa-xylosyl hexadecapeptide が簡便に効率良く合成できることが明らかになった。また、樹脂より切り出した糖ペプチドブロックを用いた溶液中での縮合反応も同様の条件を用いて行い tetra-xylosyl octapeptide、及び octa-xylosyl hexadecapeptide を合成した。



により容易に精製することが出来た。次に残りの樹脂をピペリジンで処理しFmoc基を除去した物とのブロックカップリングを行い、tetrapeptideを得た。この一部を同様に樹脂から切り出し精製した後、更に残りの糖ペプチドレジンと上記の条件でカップリングを行い糖ペプチド鎖の伸長を行った。この操作を繰り返すことによりプロテオグリカン基本骨格Ser-Gly配列である octa-xylosyl hexadecapeptide が簡便に効率良く合成できることが明らかになった。また、樹脂より切り出した糖ペプチドブロックを用いた溶液中での縮合反応も同様の条件を用いて行い tetra-xylosyl octapeptide、及び octa-xylosyl hexadecapeptide を合成した。

P208

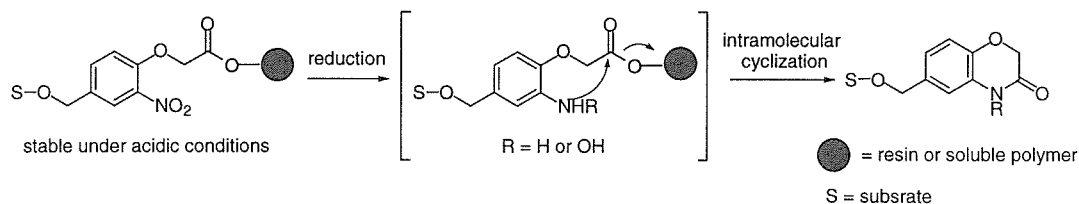
糖鎖固相合成を指向したリンカーの開発

理研 ○眞鍋史乃・中原義昭・伊藤幸成

〔目的〕固相糖鎖合成は糖鎖自動合成、また、コンビナトリアル・ケミストリーへ発展可能であり、糖鎖を効率よく合成する手段として注目されている。固相糖鎖合成には最低限 i) ルイス酸性条件で行われるグリコシル化反応、ii) 塩基性条件での一時的な保護基であるアシル基の脱保護反応が必要である。固相ペプチド合成で汎用されるリンカーは酸性条件にて切り出しを行うことを目的として開発されているため、糖鎖合成に必須であるグリコシル化反応における安定性に問題がある。ここでは固相糖鎖合成に適したリンカーを開発することを目的とする。

〔実験・結果〕Wang タイプのリンカー(*p*-methoxybenzyl ether) に非常に強い電子吸引性基であるニトロ基を導入して酸に対する安定性を増すこととした。リンカーは酸に対して安定であり、糖供与体としてイミデート、チオグリコシド、フッ化糖を用いることができた。また、糖受容体、糖供与体のいずれもリンカーを介して、レジンまたは可溶性高分子担体に結合し、またグリコシル化することが可能であった。ニトロ基を Sn(SPh)₂-PhSH-Et₃N で還元すると分子内環化反応により切り出しがなされる。切り出しの条件で糖鎖合成に汎用されるアシル基、ベンジル基、アセタール基、フタルイミド基は安定であった。

このリンカーを用いて糖タンパク質糖鎖の一部を高分子担体上で合成することに成功した。



〔文献〕 1) S. Manabe, Y. Nakahara, Y. Ito, *Synlett*, in press.