

論文内容の要旨

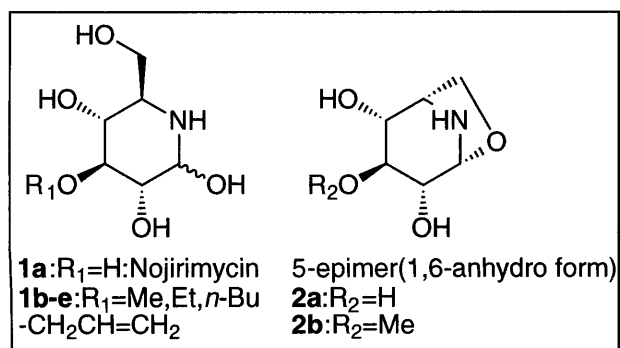
応用生命化学専攻
平成9年度進学 小越直人
指導教官 北原武 教授

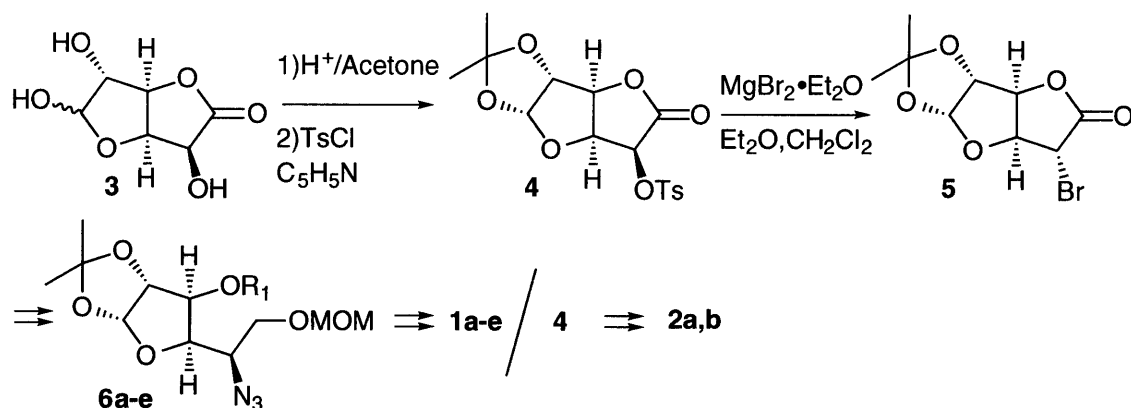
論文題目 グルコシダーゼ阻害活性を有する複素環化合物の合成研究

糖類似の構造を有する糖質加水分解酵素（グリコシダーゼ）阻害物質はNojirimycin, Castanospermine, Swainsonine, Kifunensineなど微生物・植物から多数単離されており，新規阻害剤の設計・合成の例も数多く知られている．これらの化合物には糖尿病・ウイルス感染症・ガンなどに対する医薬としての応用のみならず，オリゴ糖鎖の生体内での機能を研究するプローブとしての役割も重要視され，近年盛んに研究されている．筆者は糖蛋白質生合成に関わるプロセシンググルコシダーゼの阻害剤に焦点を合わせ，細胞レベルでも有効な新規阻害剤の創製を目的としてNojirimycin, Nojirimycinの5位エピマー，及びそれらのO-アルキル誘導体，Nectrisineの非天然立体異性体，さらにA-76202及び関連化合物を合成し，これらの生理活性を検討することとして以下の研究を行った．

第一章) Nojirimycin及びその誘導体類の合成

Nojirimycin **1a** はStreptomyces属放線菌より抗生物質として単離された化合物で，D-グルコピラノースのアナログ構造を有し， α -および β -グルコシダーゼの強力な阻害剤である．**1a**の合成例はこれまでに多数報告されているが，筆者は膜透過性の向上を期待して疎水性アルキル側鎖を導入した誘導体**1b-e**及び共通中間体から導かれる5位のエピマー**2a,b**も合成した．



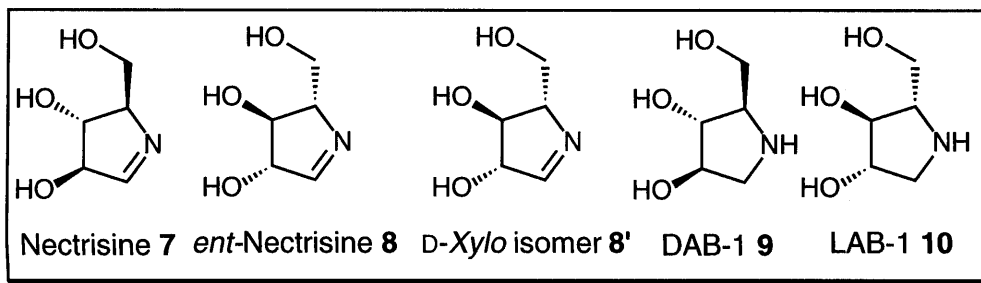


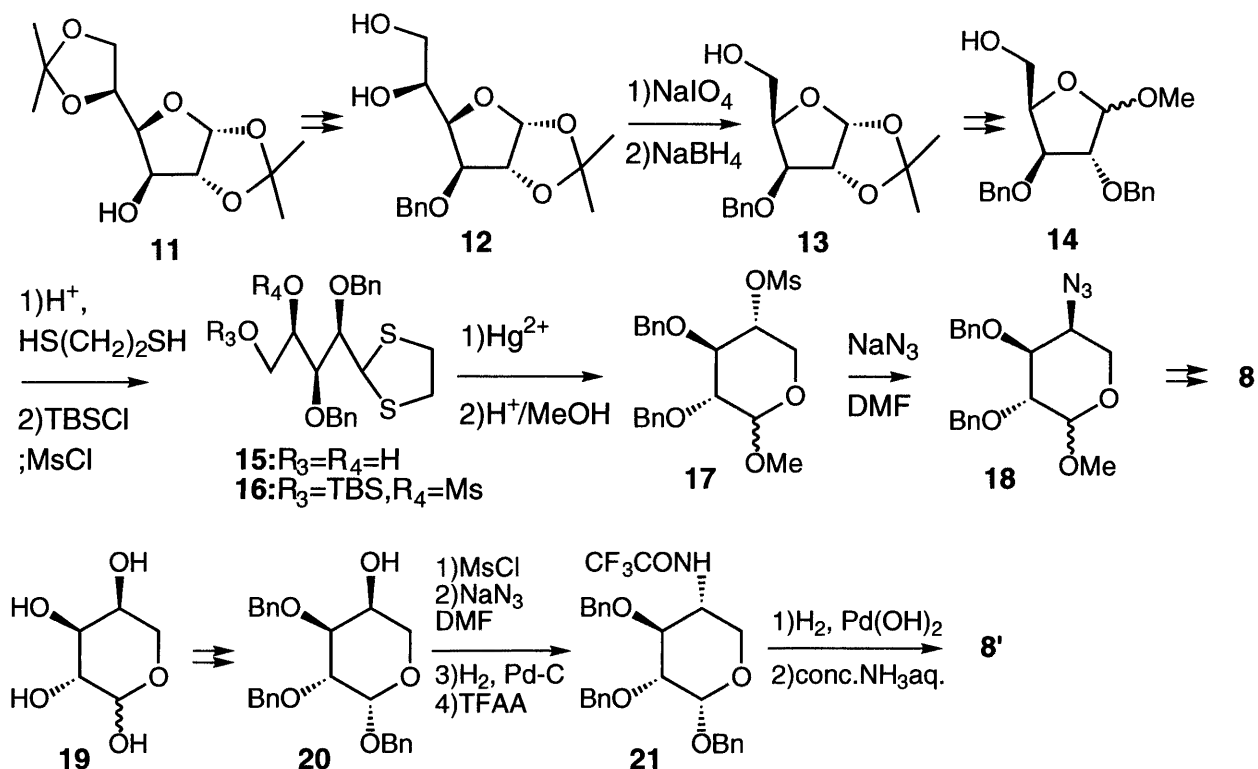
D-グルクロノ-6,3-ラクトン **3** を原料とし、5位水酸基に立体特異的に窒素置換基を導入して目的物に導くこととした。**3** をイソプロピリデン保護、5位水酸基をトシル化して**4** とし、臭化マグネシウムエーテラートを用いた置換反応により立体の反転したブロマイド**5** を定量的に得た。ラク톤を還元してジオールとした後、1級水酸基を選択的にメトキシメチル保護、ブロマイドをアジドで置換して**6a**、さらに残る水酸基をアルキルエーテル化して**6b-e**を得、**6a-e**のアジドの還元、酸触媒による水酸基の脱保護を経て**1a-e**を合成した。また**4**のラクトン部分をそのまま還元して同様の過程を経ることにより**1a,b**の5位エピマーすなわちL-ido-異性体を1,6-アンヒドロ体**2a,b**として得た。これら合成した化合物を生物活性試験に供してその阻害活性を明らかにした。

第二章) Nectrisineの非天然型立体異性体の合成

Nectrisine **7** は1988年に真菌類 *Nectria lucida* F-4490 より免疫活性物質として単離された α -グルコシダーゼ及び α -マンノシダーゼの強力な阻害剤である。**7** は細胞レベルでもプロセシンググルコシダーゼを強力に阻害する点で注目されるが、さらに酵素特異性を高めることができればより有用であると考えられる。筆者は**7**のイミノ結合が還元された構造を有するDAB-**19** 及び**9**の対掌体LAB-**110** が両者ともに**7**と比較して弱いながらもプロセシンググルコシダーゼ阻害活性を有し、かつ**10**が**9**と異なりマンノシダーゼを阻害しないことから**7**の立体異性体**8**, **8'**がいかなる活性を有するかに興味を持ち、その合成を行った。

ジアセトン-D-グルコース **11** を原料とし、1炭素減炭した**13**を調製した。さらに数工程でメチルフラノシド**14**とし、**14**を酸触媒でジチオアセタールとして開環しジオール**15**を得た。**15**の1級水酸基を選択的にシリル保護した後、塩化メシルを加えて**16**とした。**16**のシリル基・ジチオアセタールを脱保護してメチルピラノシド**17**とした後置換反応でアジド**18**に変換し、アジドの接触還元、ベンジルエーテルの脱保護、メチルグリコシド結合の開裂を経て**8**を合成した。

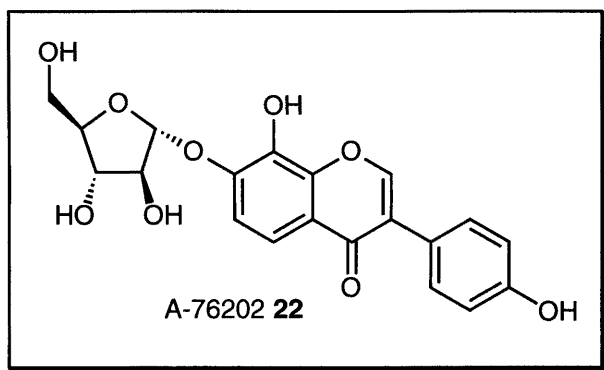


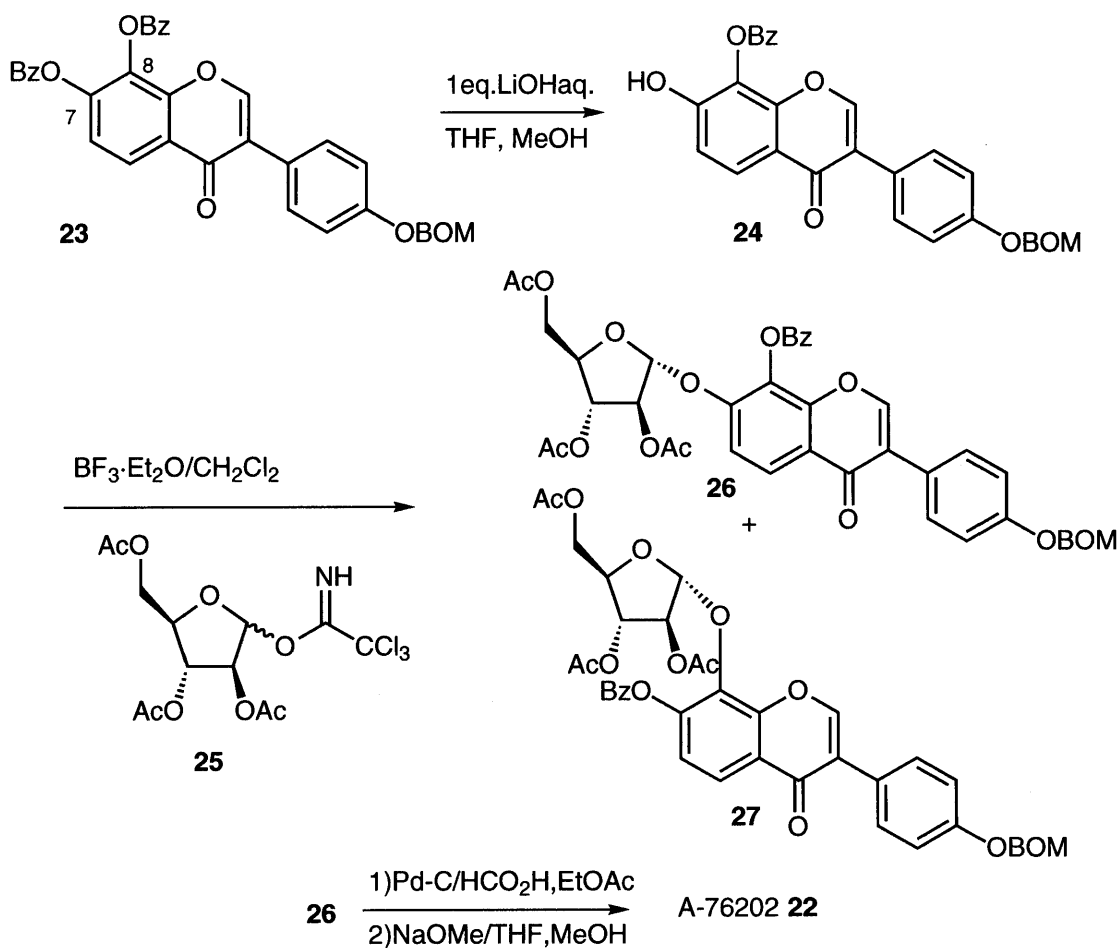


既知の方法を用いてL-アラビノース **19** からアルコール **20** を調製し $\text{S}_{\text{N}}2$ 置換反応で窒素官能基を導入して **21** とした。 **21** の脱保護により Nectrisine D-Xylo-異性体 **8'** を合成した。これら合成した化合物を生物活性試験に供してその阻害活性を明らかにした。

第三章) A-76202 及び関連化合物の合成

A-76202 **22** は1997年に放線菌より単離・構造決定されたプロセシンググルコシダーゼに対し選択性の高い阻害剤である。しかし酵素レベルでは高度な活性を有するものの細胞レベルでは活性が弱く、この点を改善するため構造類似化合物を各種合成し構造-活性相関を調べることにした。





既知の方法で得られるイソフラボン誘導体**23**を1当量の水酸化リチウムでケン化したところ、カルボニル基の電気吸引効果の為より電子密度の低い7位水酸基のエステルのみがだつ保護された**24**が選択的に得られた。**24**に対してグリコシルトリクロロアセトイミデートをグリコシル供与体としルイス酸を触媒に用いたグリコシル化反応を行ったところ、目的とする**26**及びベンゾイル基が転移した後にグリコシル化されたと思われる生成物**27**が収率よく得られた。

26の脱保護により目的とするA-76202 **22**を得た。

同様にしてA-76202の各種構造類縁体9種類を合成し、生物活性試験に供与した。

以上著者はより高活性なプロセシンググルコシダーゼ阻害剤の創製を目的として各種阻害剤の合成を行い生物活性試験に供与した。