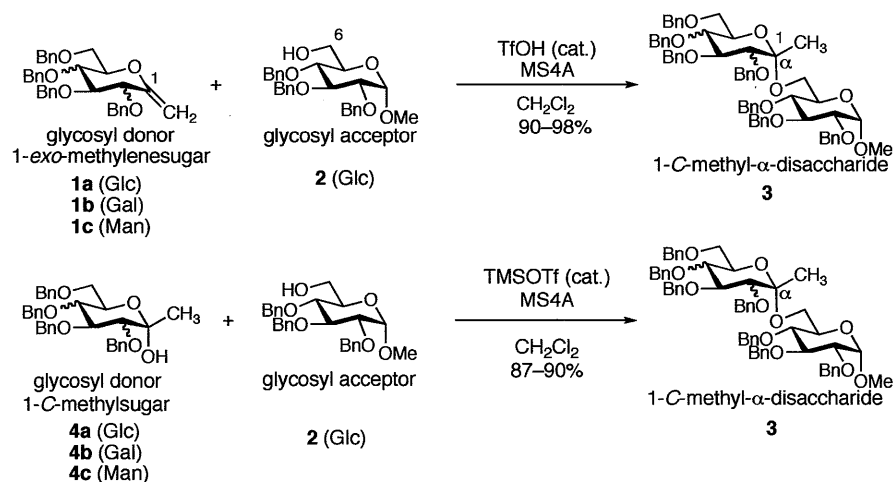


論文の内容の要旨

論文題目 1-C-メチルサッカライドの合成研究

氏名 南目 梨江

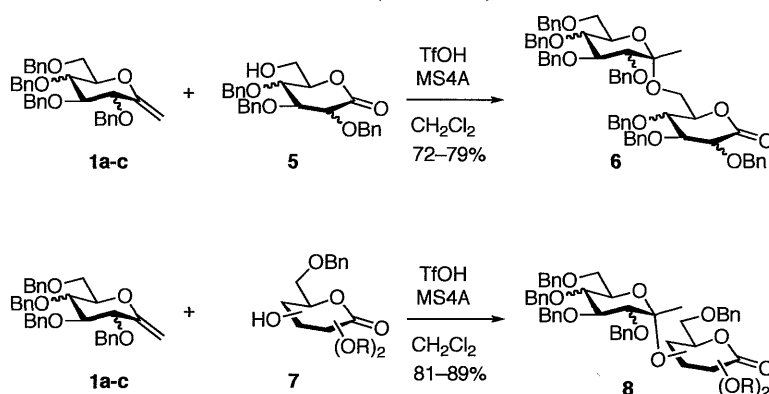
前池上四郎教授研究室（帝京大学薬学部）では、糖鎖研究の一環として立体選択性の高いグリコシル化反応の開発を行うと共に、新規なグリコシド化合物の合成を行ってきた。そして、極めて容易にケトシド型 α -グリコシドを合成する方法を開発した(Scheme 1)。exo-メチレン糖 **1a-c** をグリコシルドナーとして、酸触媒を用いてアルコール **2** と反応させると、1-C-メチル- α -グリコシド **3** が高い立体選択性で生成する。また、1-C-メチル糖 **4a-c** の酸触媒によるグリコシド化反応の開発も行い、同様に 1-C-メチル- α -グリコシド **3** を与えることを見出している。両反応によって得られる 1-C-メチル- α -ジサッカライドはアノマー位にメチル基を有するケトシド型のグリコシドであり、通常のアルドシド結合とは異なっている。しかしながら、非常に高い α 立体選択性が実現されることから、有用な α -グリコシド類縁体の合成手段と成りうる。そこで、本反応を利用した 1-C-メチル- α -グリコシド糖鎖合成の可能性を探るべく、本研究を遂行した。



Scheme 1. Acid-catalyzed glycosidation of *exo*-methylenesugars and 1-C-methylsugars

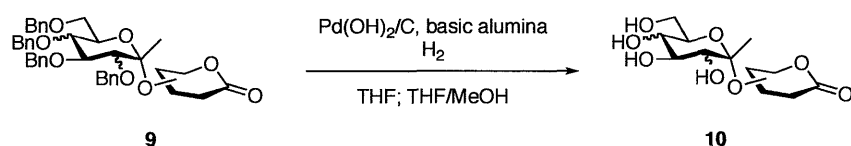
1. *exo*-メチレン糖のグリコシド化反応による 1-*C*-メチルジサッカライドの合成

グルコース、ガラクトース、マンノース由来の *exo*-メチレン糖 **1a-c** と種々の糖アルコール体とのグリコシド化反応を試み、本反応の汎用性を検討した。フリーの水酸基を持つメチルピラノシドをグリコシルアクセプターとしてグリコシド化反応を行い、一級水酸基、二級エクアトリアル水酸基はいずれも高い収率で対応する 1-*C*-メチル- α -ジサッカライドを与えることを確認した。なお、アキシアル水酸基はグリコシル化に対する反応性が低く、二糖の生成は低収率であった。さらにグリコノ-1,5-ラクトンを経由してグリコシルアクセプターとして *exo*-メチレン糖のグリコシド化反応を行ったところ、一級水酸基、二級水酸基のいずれを用いた場合も効率良く 1-*C*-メチル- α -ジサッカライドが得られた(Scheme 2)。



Scheme 2. Glycosidation of *exo*-methylene sugars **1a-c**

続いて、1-*C*-メチル- α -グリコシドのベンジル基の除去を、二糖 **38**、**40** を用いて検討した (Table 3)。パラジウム触媒による加水素分解あるいは Birch 還元などの方法でベンジル基の除去を試みたが、ケトシド結合の切断が同時に進行し、反応条件の検討が必要であった。種々検討を行った結果、塩基性アルミナを添加してパラジウム触媒による加水素分解を行うことで、触媒活性を損なうことなくベンジル基の除去を達成するとともに、グリコシド結合を維持することができた(Scheme 3)。



Scheme 3. Removal of benzyl groups.

2. PI-88 の 1-*C*-メチルアナログの合成研究

ホスホペンタマンノース硫酸(PI-88, Figure 1)は、強いヘパラーゼ阻害活性を有しており、癌の転移阻害剤としての臨床開発が進められている。PI-88 を構成する五分子のマンノースは α -グリコシド結合で連結されており、1-*C*-メチルアナログの合成が可能ではないかと考えた。そこで *exo*-メチレン糖の *O*-グリコシド化反応を利用した PI-88 類縁体の合成を試みることにした。D-マンノースに *p*-メトキシベンジル(PMB)基およびベンジル基を選択的に導入して合成したメチレン糖 **12**、**19** とマンノノラクトン **11** を用いてグリコシド化反応を検討した。PMB 基を持つ *exo*-メチレン糖のグリ

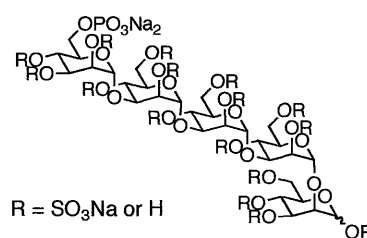
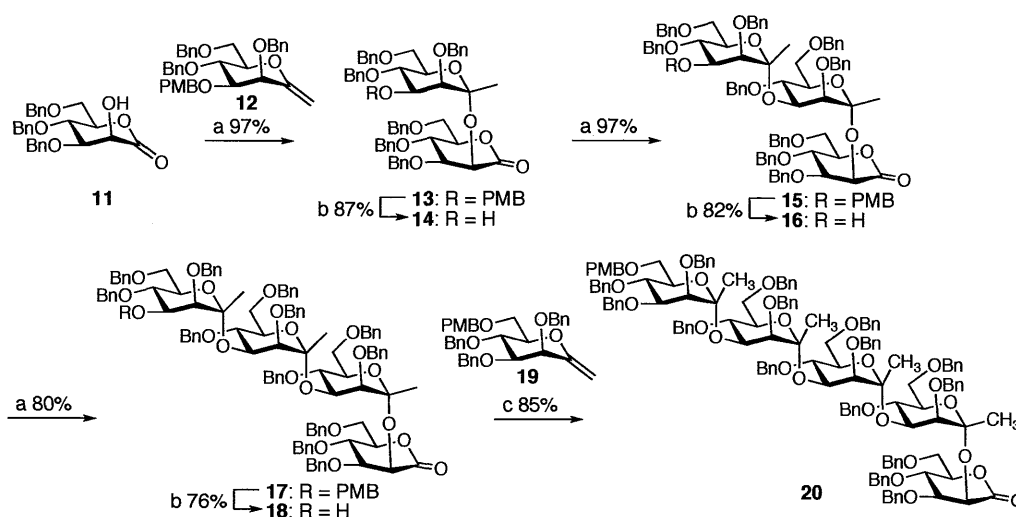


Figure 1. Structure of PI-88

コシド化反応では、TfOH のように強い酸を用いた場合、PMB 基の除去が進行することが分かった。検討の結果、メタンサルホン酸 (MsOH) を酸触媒として用いたときに PMB エーテルの開裂が抑えられ、かつ望みのグリコシド化が進行することを見いだした。また、得られた二糖 **13** は α -グリコシドのみであり、 β -グリ

コシドの生成は認められなかった。本グリコシド化反応では、グリコシルアクセプターは二糖以上連結していても効率良く反応が進行するが、二糖以上のメチレン糖はグリコシド化反応に対する反応性が著しく低下することが示唆され、単糖 *exo*-メチレン糖をグリコシルドナーとしてグリコシド化反応を繰り返すことにより総収率が向上することが分かった。そこで、より総収率のよい合成を目指し、単糖+オリゴマーのグリコシド化を繰り返した五糖の合成を検討した。メチレン糖 **12** とヒドロキシラクトン **11** のグリコシド化を MsOH 存在下で行ったところ、97%収率でグリコシド化が進行した。続いて、PMB 基を除去してグリコシルアクセプター **14** とし、小過剰のメチレン糖 **12** とのグリコシド化を行った。その結果、対応する三糖 **15** が 97%収率で単一の化合物として得られた。さらに脱保護、グリコシド化を繰り返し、7工程、総収率 35%で PI-88 類縁体の五糖ベンジル保護体 **20** を合成することができた(Scheme 4)。

続いて、塩基性アルミナ共存下での接触水素化による脱保護法を五糖 **20** に適用したが、様々な混合物を与え、目的の脱保護体を単離することはできなかった。なお、PI-88 類縁体の五糖ベンジル保護体の脱保護および硫酸エステルへの変換は、更なる検討が必要である。



Scheme 4. Synthesis of pentasaccharide. *Reagents and Conditions:* a) **12** (1.5 eq), MsOH, MS4A, CH₂Cl₂, -78°C; b) DDQ, CH₂Cl₂, H₂O, 0°C; c) **19** (1.5 eq), MsOH, MS4A, CH₂Cl₂, -78°C.

3. 1-C-メチルトレハロースの合成

トレハロースは二分子のD-グルコースがアノマー位で $\alpha(1\rightarrow1)\alpha$ 結合した、非還元糖である。トレハロースの $\alpha(1\rightarrow1)\alpha$ 結合は通常のグリコシド結合と比較して安定であることや高い保水効果を持つことが報告されており、食品や化粧品などの分野で利用されている。このアノマー位炭素間の α -グリコシド結合糖のケトシド類縁体を構築可能にするために検討を加えた。

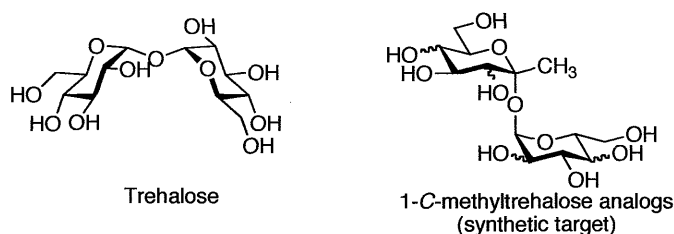
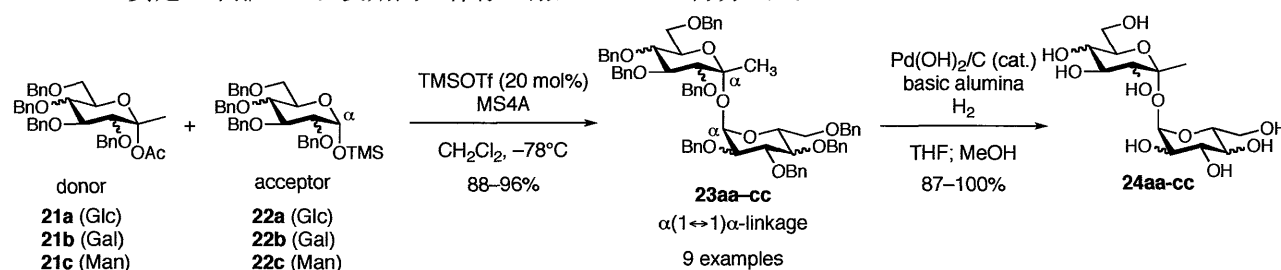


Figure 2. Structure of trehalose and its 1-C-methyl analogs

$\alpha(1\rightarrow1)\alpha$ 結合糖をグリコシル化により合成する際には、隣接する二つのグリコシド結合の立体化学を制

御する必要があった。ケトシド結合は1-C-メチル糖の α 選択的O-グリコシド化反応によって立体選択的な構築を試みた。また、アルドシド結合は、ヘミアセタールをシリル基で固定した α -アルドシド **22a-c** をグリコシルアクセプターとして立体を保持できると予想した。検討の結果、1-O-アセチル-1-C-メチル糖 **21a-c** をグリコシルドナーとし、トリメチルシリルトリフルオロメタンスルホネート (TMSOTf) を反応促進剤として用いることで最も良い収率、選択性で目的の $\alpha(1\leftrightarrow 1)\alpha$ 結合糖 **23** を得ることができた。本反応条件を用いてD-グルコース、D-ガラクトース、D-マンノースの1-O-アセチル-1-C-メチル糖とシリル α -グリコシドを用いて種々の $\alpha(1\leftrightarrow 1)\alpha$ 結合糖の合成を行った。その結果、Glc-Glcの合成においては僅かながら $\alpha(1\leftrightarrow 1)\beta$ 結合糖が生成したものの $\alpha(1\leftrightarrow 1)\alpha$ 結合糖を優先的に与えた。また、他の基質ではアルドシドの異性化は認められず $\alpha(1\leftrightarrow 1)\alpha$ 結合糖のみを選択的に合成することができた (Scheme 5)。

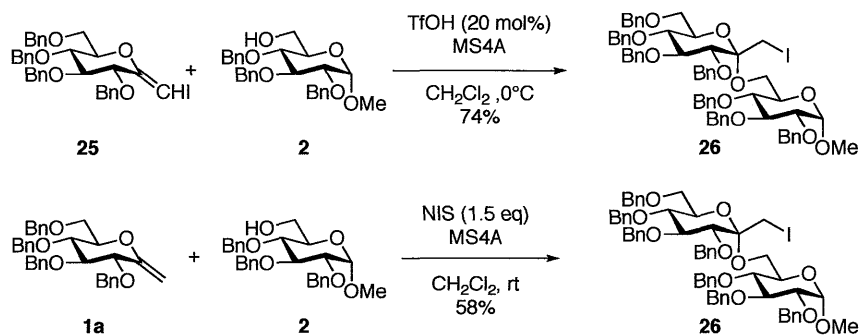
生成した1-C-メチル($1\leftrightarrow 1$)結合糖 **23aa-cc** のベンジル基の除去は、塩基性アルミナ存在下、パラジウム触媒による接触水素化を行うことにより達成された。一部の基質において塩基性アルミナを添加しない条件でベンジル基の除去を試みたところ、グリコシド結合の開裂は見られず、望みの二糖脱保護体が生成し、1-C-メチルトレハロース類縁体は比較的安定であることが示唆された。また、得られた1-C-メチル($1\leftrightarrow 1$)結合糖 **24aa-cc** は安定に単離でき、長期間の保存に耐えることが判明した。



Scheme 5. Stereoselective synthesis of 1-C-methyl-trehalose analogs

4. 1-C-ハロメチル糖の合成

メチル基に電子求引基を導入することでケトシド結合の安定性が向上すると予想し、ハロゲンを導入した1-C-ハロメチルグリコシドの合成を検討した(Scheme 6)。1-ハロメチリデン糖をグリコシルドナーとして用い、1-C-ハロメチルジサッカライドの合成を試みた。ヨード体をグリコシルドナーとして、TfOHを酸触媒としてグリコシド化反応を行ったところ、予想通り電子求引基を導入したことで反応性が低下し、 $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ ではヨード体 **25** のグリコシド化反応は進行しなかった。そこで反応温度を $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ としたところグリコシド化反応が進行し、74%収率で対応する1-C-ヨードメチルジサッカライド **26** が生成した。また、別法として*exo*-メチレン糖 **1a** とメチルグリコシド **2** とのグリコシド化反応を*N*-ヨードコハク酸イミドを反応促進剤として行ったところ、対応する二糖 **26** を得ることができた。オリゴ糖合成へと展開するためには改善する必要があるものの、安定なケトシド結合を構築する方法と成りうると思われる。



Scheme 6. Synthesis of 1-C-iodomethyl- α -disaccharide