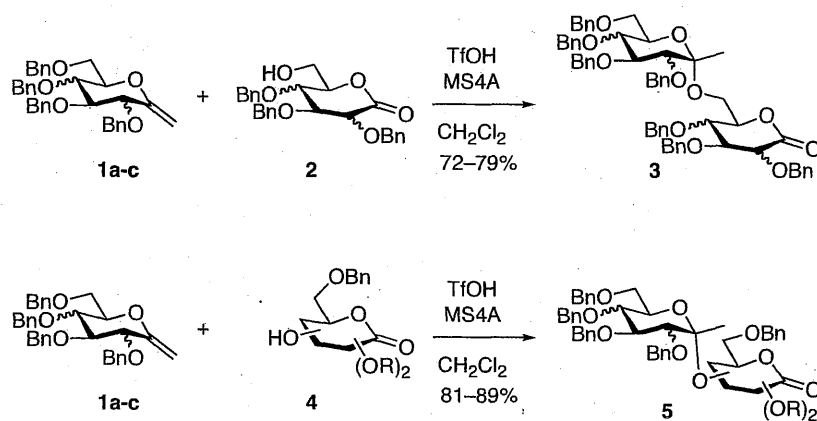


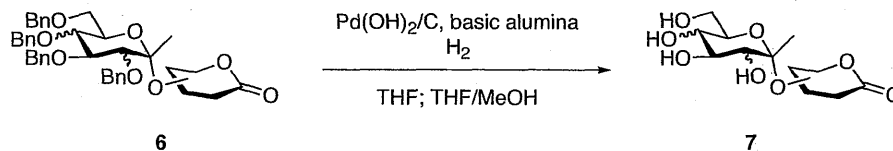
氏名 南目 梨江

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- $\alpha$ -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톤を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- $\alpha$ -ジサッカライドが得られた(Scheme 1)。

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

続いて、1-C-メチル- $\alpha$ -グリコシドのベンジル基の除去を、二糖を用いて検討した。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 2)。



Scheme 2. 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 $\alpha$ -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とした。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

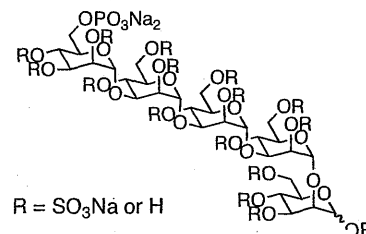
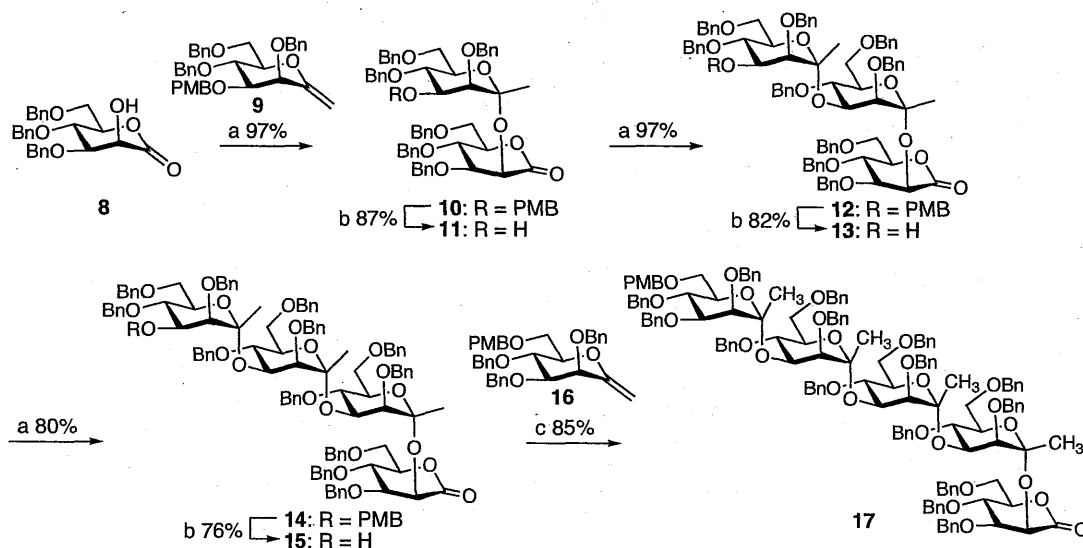


Figure 1. Structure of PI-88

メチレン糖 **9**、**16** とマンノノラクトン **8** 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、メタンスルホン酸 (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 **10** は  $\alpha$ -グリコシドのみであり、 $\beta$ -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 **9** とヒドロキシラクトン **8** 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 **11** とし、小過剰のメチレン糖 **9** とのグリコシド化を行った。その結果、対応する三糖 **12** 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 **17** を合成することができた (Schem3)。

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 **17** 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 3.** Synthesis of pentasaccharide. *Reagents and Conditions:* a) **12** (1.5 eq), MsOH, MS4A, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, -78°C; b) DDQ, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, H<sub>2</sub>O, 0°C; c) **19** (1.5 eq), MsOH, MS4A, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, -78°C.

この他 1-C-メチルトレハロースの合成、1-C-ハロメチル糖の合成にも成功している。

以上の研究成果は、今後の医薬開発において重要な貢献をされると考えられ、博士 (薬学) に値すると判断した。