

学 位 論 文 題 名

立体選択的アノメリックラジカル反応：
C-グリコシド型アデノホスチン A の合成
及びアノマー効果に基づく立体抑制とその解析

学位論文内容の要旨

C-グリコシド結合は、化学的及び酵素的に安定であることから、天然の O-グリコシド結合の安定等価体としての機能を果たすことが期待され、その利用が注目されている。著者は、このように興味深い C-グリコシド結合のラジカル反応による立体選択的構築について研究を行った。C-グリコシド類の合成法は種々報告されているが、アノマー位ラジカル反応を経る C-グリコシル化は中性条件下行なえることや比較的保護基の制限がない等の利点がある。加えて、他の方法による合成の困難な α -C-グリコシド型ジサッカライドを選択的に合成できる利点がある。

本論文では、まず第1部でシリルケタールを用いる分子内ラジカル反応を鍵段階とする C-グリコシド型アデノホスチン A の合成について述べる。続いて、第2部で分子間アノマー位ラジカル反応におけるアノマー効果に基づく α -及び β -選択的な C-グリコシル化について述べる。

I. C-グリコシド型アデノホスチン A の合成

細胞内セカンドメッセンジャーである IP_3 は、細胞内 Ca^{2+} 放出物質として重要であるが、1993 年高橋らにより単離されたアデノホスチン A は、 IP_3 の約 10~100 倍強い活性を示し、その構造と活性に興味をもたれている。当研究室では、その構造活性相関を探る目的で、これまでに数種の IP_3 レセプターリガンドを設計し、合成してきた。その結果から、次のことが示唆された。1) α -D-グルコース構造は、 IP_3 の *myo*-イノシトール部の良い *mimic* となる。2) アデニン塩基が活性を増強する。3) O-グリコシド結合を C-グリコシド結合に変換しても活性は保持される。今回、著者は、これまでの知見を基にアデノホスチン A の安定等価体となることが期待されるアデノホスチン A C-グリコシド型アナログ (4) 及びそのウラシル類縁体 (5) を設計し、その合成を計画した。

目的とする 4 は (3' α ,1'' α)-C-グリコシド結合を有し、その結合の立体選択的な構築が合成上の鍵となると考えられた。著者は、目的とする 4 を、グルコースユニットとフラノースユニットをシリルケタールテザーで結合させた化合物 51 の分子内ラジカル環化反応による立体選択的な C-グリコシドの構築後、Vorbrüggen 法によるアデニン塩基の導入、リン酸化を経て合成できると考えた。

グルコースユニットを BuLi 存在下、まずジメチルジクロロシランと、続いてフラノースユニットと反応させることにより 51 を合成した。そのものを単離せず、 $Bu_3SnH/AIBN$ によるラジカル反応に付した後シリル基を除去したところ、予想したように望みとする (3' α ,1'' α)-C-グリコシド体を主生成物として収率 50%で得ることができた。続いて、Vorbrüggen 法により、アデニン塩基、あるいはウラシル塩基を導入し、ホスホロアミダイト法によるトリス垂リン酸化を経て、目的とする 4 及び 5 を合成することができた。

アデノホスチン A、 IP_3 、合成した 4 及び 5 の IP_3 レセプターに対する IP_3 結合阻害活性 (IC_{50}) 及び Ca^{2+} 放出活性 (EC_{50}) を評価した。4 及び 5 の IC_{50} 値はそれぞれ 4.9 nM, 10.9 nM となり、4 及び 5 はアデノホスチン A ($\text{IC}_{50} = 1.3$ nM) より低いものの IP_3 ($\text{IC}_{50} = 16$ nM) よりも高い IP_3 レセプター親和性を示した。また、4 及び 5 の EC_{50} はそれぞれ 77 nM, 378 nM となり、特に 4 はアデノホスチン A ($\text{EC}_{50} = 14.7$ nM) より低いものの IP_3 ($\text{EC}_{50} = 177$ nM) より高い Ca^{2+} 放出活性を示した。C-グリコシド型アデノホスチン A (4) は、 IP_3 よりも高い Ca^{2+} 放出活性を保持し、且つアデノホスチン A よりも化学的或は生物学的に安定と考えられることから、アデノホスチン A の安定等価体として機能することが期待できる。

II. ラジカルアノマー効果に基づく立体制御とその解析

ラジカル C-グリコシル化の立体選択性は、アノマー効果の影響を受けると考えられる。上述の分子内ラジカル環化反応では、目的とする α -C-グリコシドが主生成物であったものの β -C-グリコシドも副生した。このように立体制御が不完全であったのは、アノマー効果が期待したように十分有効に作用しなかったのが一因と推論した。このような経緯から、著者は、アノメリックラジカル反応におけるアノマー効果の制御について興味を持ち、ピラノースラジカル中間体の配座を ${}^1\text{C}_4$ や ${}^4\text{C}_1$ 型に制御することにより、アノマー効果が増強するとともに作用する方向が規定され、従来にない高立体選択的なアノメリックラジカル反応を行なえるのではないかと考え検討することにした。

著者は、まず、この考えをキシロース誘導体を基質として実験的に検証した。則ち、配座制御していない 67、環状ケタールで ${}^4\text{C}_1$ 型に制御した 69 及び 70、フェニルホウ酸エステルで ${}^1\text{C}_4$ 型に制御した 71、及び嵩高い TIPS 基を導入し ${}^1\text{C}_4$ 型に制御した 72 を各々基質として用いて、 Bu_3SnD によるラジカル重水素化反応を行い、各々重水素体を得た。配座制御していない 67 の重水素化の選択性は α/β 比 65:35 となったのに対し、 ${}^4\text{C}_1$ 型基質 69 及び 70 はそれぞれ α/β 比 97:3 と高い α -選択性を示した。一方、 ${}^1\text{C}_4$ 型基質 71 及び 72 の重水素化は、その選択性が完全に逆転し、それぞれ α/β 比 1:99 と高い β -選択性を示した。以上のように、 ${}^4\text{C}_1$ 型及び ${}^1\text{C}_4$ 型配座に制御することにより、アノメリックラジカル反応の立体選択性が劇的に変化し高い α -及び β -選択性を示した。

ラジカル基質 69 及び 71 から生じるアノメリックラジカル中間体の配座を、*ab initio* 計算 (UHF/3-21G) により解析したところ、69 及び 71 のラジカル中間体は、それぞれ ${}^4\text{C}_1$ 型配座 IV 及び ${}^1\text{C}_4$ 型配座 VI をとることが示唆された。

以上の実験結果及び計算結果から、いずれの配座においてもアキシアル攻撃が優先されるのは、アキシアル方向の p 性の酸素孤立電子対と新しく形成される結合の反結合性軌道 (σ^*) が振動すること (速度論的アノマー効果) が可能になることから理解できる。つまり、本反応を支配する要因は種々の立体的要因ではなく、アノマー効果であると考えられる。

この配座制御法を $\text{Bu}_3\text{SnCH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$ を用いるキシロースのラジカル C-グリコシル化に応用したところ、 ${}^4\text{C}_1$ 型基質 69, 70 及び ${}^1\text{C}_4$ 型基質 71, 72 において、各々 α/β 比 91.9~85.15 及び 1.99 と高い α -及び β -選択性を示した。アノマー位でのこのような立体選択的なラジカル反応は従来報告されておらず、本法は有用な C-グリコシル化法としての利用が期待される。

さらに、この配座制御法を用いてグルコース類のラジカル重水素化を検討した。 ${}^4\text{C}_1$ 型基質 81, 82 は、 ${}^4\text{C}_1$ 型キシロースと同様に、それぞれ α/β 比 98:2 と高い α -選択性を示した。しかし、嵩高い TIPS 基を導入し ${}^1\text{C}_4$ 型に制御した 83 及び 85 は、2 位 TIPS 基からの分子内水素引き抜きが進行し、アノマー位で直接重水素化されなかった。一方、TIPS 基を導入し ${}^1\text{C}_4$ 型に制御し、且つ 5 位にホルミル基を有する 87 は、重水素化が進行し α/β 比 0:100 と高い β -選択性を示した。 ${}^1\text{C}_4$ 型グルコースにおいては、 sp^3 型の 5 位メチレン基 83, 84 を sp^2 型のホルミル基 87 に変換することにより、1,5-ジアキシアル反発が緩和され、アノマー効果から有利なアキシアル攻撃が進行したものと考えられる。

学位論文審査の要旨

主査	教授	松田	彰
副査	教授	橋本	俊一
副査	助教授	中島	誠
副査	助教授	周東	智

学位論文題名

立体選択的アノメリックラジカル反応： C-グリコシド型アデノホスチンAの合成 及びアノマー効果に基づく立体抑制とその解析

C-グリコシド結合は化学的及び酵素的に安定であることから、天然の O-グリコシド結合の安定等価体としての機能を果たすことが期待され、その利用が注目されている。阿部 洋は、このように興味深い C-グリコシド結合のラジカル反応による立体選択的構築について以下のような研究を行った。

I. C-グリコシド型アデノホスチン A の合成

細胞内セカンドメッセンジャーである IP_3 は、細胞内 Ca^{2+} 放出物質として重要であるが、1993 年高橋らにより単離されたアデノホスチン A は、 IP_3 の約 10~100 倍強い Ca^{2+} 放出活性を示し、その構造と活性に興味をもたれている。アデノホスチン A の安定等価体となることが期待されるアデノホスチン A の C-グリコシド型アナログ及びそのウラシル類縁体を設計し、その合成を計画した。

目的物は (3'α,1''α)-C-グリコシド結合を有し、その結合の立体選択的な構築が合成上の鍵となると考えられた。種々検討の結果、グルコースユニットとフラノースユニットをシリルケタールテザーで結合させた化合物の分子内ラジカル環化反応による立体選択的な(3'α,1''α)-C-グリコシド結合の構築に成功した。さらに、Vorbrüggen 法によるアデニン塩基の導入、リン酸化を経てアデノホスチン A の C-グリコシド型アナログの合成を達成した。同様の方法にてウラシル類縁体の合成にも成功した。

これら合成化合物の IP_3 レセプターに対する IP_3 結合阻害活性 (IC_{50}) 及び Ca^{2+} 放出活性 (EC_{50}) を評価した。アデノホスチン A の C-グリコシド型アナログ及びその

ウラシル類縁体の IC_{50} 値はそれぞれ 4.9 nM, 10.9 nM となり、 IP_3 ($IC_{50} = 16$ nM) よりも高い IP_3 レセプター親和性を示した。また Ca^{2+} 放出の EC_{50} はそれぞれ 77 nM, 378 nM となり、特にアデノホスチン A C-グリコシド型アナログは IP_3 ($EC_{50} = 177$ nM) より高い Ca^{2+} 放出活性を示した。

以上の結果は、C-グリコシド型アデノホスチン A (4) は、アデノホスチン A の安定等価体として機能することを示唆する。

II. ラジカルアノマー効果に基づく立体制御とその解析

ラジカル C-グリコシル化の立体選択性は、アノマー効果の影響を受けると考えられる。上述の分子内ラジカル環化反応では、目的とする α -C-グリコシドが主生成物であったものの β -C-グリコシドも副生した。このように立体制御が不完全であったのは、アノマー効果が期待したように十分有効に作用しなかったのが一因と推論した。このような経緯から、アノメリックラジカル反応におけるアノマー効果の制御について興味を持ち、ピラノースラジカル中間体の配座を 1C_4 や 4C_1 型に制御することにより、アノマー効果が増強するとともに作用する方向が規定され、従来にない高立体選択的なアノメリックラジカル反応を行なえるのではないかと考え検討した。

まず、配座制御したキシロース誘導体を基質として用いるアノマー位のラジカル重水素化反応を行い、上記の推論を実験的に検証した。その結果、予想したように 4C_1 型及び 1C_4 型配座に制御することにより、アノメリックラジカル反応の立体選択性が逆転し、高選択的に α -あるいは β -側からの重水素化が進行することが分かった。この結果を *ab initio* 計算 (UHF/3-21G) により解析した。 4C_1 型及び 1C_4 型いずれの配座においても、アキシアル方向の p 性の環内酸素孤立電子対と新しく形成される結合の反結合性軌道 (σ^*) が摂動すること (速度論的アノマー効果) が可能なために、遷移状態が有利となるアキシアル攻撃が進行するが示唆された。つまり、本反応の選択性を支配する要因は種々の立体的要因ではなく、アノマー効果であると考えられる。

$Bu_3SnCH_2CH=CH_2$ を用いるキシロースのラジカル C-グリコシル化に応用したところ、従来報告にない高立体選択的な C-グリコシル化法を開発することに成功した。

さらにグルコース類を基質とした場合でも、配座制御することにより、アノマー位での高立体選択的重水素化及び C-グリコシル化が可能であることを明らかにした。

以上の成果は、糖化学及び IP_3 関連の医薬化学に大いに寄与するもので、薬学博士の学位を授与するに値するものと判断した。