

配座制御に基づく立体選択的 C-グリコシド合成法の開発： イノシトール 1, 4, 5-トリスリン酸受容体リガンドへの展開

学位論文内容の要旨

C-グリコシドは、O-グリコシドと同様の配座を有し、酸や酵素による分解を受けないため、生物活性を有する炭水化物の安定な等価体として機能することが期待できる。筆者の研究室ではこれまでに、細胞内 Ca^{2+} 動員情報伝達系において重要な役割を果たすイノシトール 1,4,5-トリスリン酸 (IP_3) 受容体を標的タンパクとして、構造活性相関研究を行ってきた。これまでの研究から IP_3 受容体は、C-グリコシドをリガンドとして認識することが期待される。単純な C-グリコシドの IP_3 受容体リガンドとしての資質を検討することで、そのバイオロジカルツールとしての有効性を確認できると考え、研究に着手した。

これまでに、多くの C-グリコシド合成法が報告されているが、立体選択的な合成法、特に β -C-グリコシドの立体選択的な合成法には限りがあり、必ずしも効率的な合成が行えるとは限らない。筆者は、C-グリコシド合成法の立体選択性は、遷移状態ピラノース環配座に支配されるという考えを基に、配座制御法による立体選択的 C-グリコシド合成法の開発を検討した。ピラノース環配座を制御する方法は、保護基によりトランスデカリン様の二環構造とすることで ${}^4\text{C}_1$ 配座制御する方法と、嵩高い保護基を隣接トランス水酸基に導入することで ${}^1\text{C}_4$ 配座制御する方法が知られ、グルコースの水酸基の配向は、 ${}^4\text{C}_1$ 配座制御ではエクアトリアル、 ${}^1\text{C}_4$ 配座制御ではアキシャルとなる。配座制御によるこのような立体効果の変化は、グリコシル化反応の立体選択性を反転させることに利用できると考えられる。筆者は、 ${}^4\text{C}_1$ 配座制御および ${}^1\text{C}_4$ 配座制御を積極的に利用することで、立体選択的な C-グリコシド合成法を開発した。

まず分子間ラジカル C-グリコシル化反応に配座制御法を適用し、臭化糖およびフェニルセレノ糖を基質に、シアノエチル化またはアリル化を検討した。その結果、 ${}^4\text{C}_1$ 配座制御基質で、高 α -選択的に反応が進行した。 ${}^1\text{C}_4$ 配座制御基質では、高 β -選択的な C-グリコシル化反応が進行したが、その収率は低いものとなった (< 10%)¹。この結果は、配座制御法が、反応の立体選択性を規制するために有効であることを示唆したが、C-グリコシドの実用的な合成法としては問題を残した。

一般に、分子内反応は分子間反応に比べ、収率および立体選択性の向上が期待できる。そこで、分子内ラジカル環化を経る C-グリコシル化反応に配座制御法を適用し、アリルシリル基をピラノース環 2 位に有するフェニルセレノ糖を基質に検討を行った。配座制御しない基質での反応は、トランス環化を経由した β -C-グリコシドとシス環化を経由した α -C-グリコシドを約 4:1 の比で与えた。 ${}^4\text{C}_1$ 配座制御基質では、 β -選択性が約 8:1 まで向上し、 ${}^1\text{C}_4$ 配座制御基質では、立体選択性が逆転し、高 α -選択的となった²。理論計算からは ${}^4\text{C}_1$ 様配座基質から、 α -C-グリコシドは舟形配座の *cis* 環化遷移状態を、 β -C-グリコシドはいす形配座の *trans* 環化遷移状態を経由して生成することが示唆され、 ${}^4\text{C}_1$ 配座制御により、 β -選択性が向上すると考えた。一方、 ${}^1\text{C}_4$ 配座基質からは、いす形配座の *cis* 環化遷移状態を経由して、 α -C-グリコシドのみを与えたと考えられる。この結果から、分子内ラジカル反応においても、遷移状態のピラノース環配座が反応の立体選

択性を支配することが示唆された。

次に、6位にアリルシリル基またはビニルシリル基を有する¹C₄配座制御フェニルセレノ糖を基質に、ラジカル環化反応を検討した。配座制御しない基質では、環化反応はほとんど進行しなかったが、¹C₄配座制御基質では、アリルシリル基を有する基質の場合には72%と効率よく、ビニルシリル基を有する基質の場合にも40%の収率で、*cis*環化体のみを与えた。これらが、通常環化し難い9-*endo*環化および8-*endo*環化反応であることから、基質配座を遷移状態類似の¹C₄配座に制御することで、効率的に環化反応が進行したものと考えられる。

ところで、β-C-グリコシドの有効な合成法の一つに、岸らにより報告された、アノマー位に炭素置換基を有するラクツールをトリアルキルシランにより還元する方法（シラン還元）がある。しかし、反応条件により十分なβ-選択性を得られない場合がある。そこで筆者は、配座制御法の適用によるシラン還元β-選択性の改善を検討した。アノマー位にメチル基、フェニル基またはアリル基を有するグルコ型およびマンノ型ラクツールを、CH₂Cl₂中TMSOTf存在下Et₃SiHと-78℃で処理することでシラン還元反応を行った。グルコ型基質は、β-選択的な還元反応が進行することが知られており、配座制御の有無にかかわらず、β-C-グリコシドを選択的に与えた。一方、マンノ型基質では、配座制御しない基質の還元反応のβ-選択性は低く、¹C₁配座制御基質による明確なβ-選択性の向上が認められた³。

以上のように、配座制御法を従来のC-グリコシド合成法に適用することで、高立体選択的にC-グリコシド合成が行えることを明らかにした。また、理論計算による考察から、反応の立体選択性は遷移状態におけるピラノース環配座に支配されることが示唆され、本配座制御法が、普遍的な立体選択的C-グリコシド合成法となりうる可能性を示した。

C-グリコシドのバイオロジカルツールとしての適用を検討するため、C-グリコシド型IP₃受容体リガンドの設計・合成およびそのCa²⁺放出活性を検討した。IP₃受容体に対し、IP₃の約10倍強いCa²⁺放出活性を示す天然物アデノホスチンAをリード化合物に、その構造を単純化した化合物として、グルコースアノマー位にヒドロキシプロピル基またはヒドロキシエチル基を有するC-グリコシドトリスリン酸を設計した。分子内ラジカル環化反応、またはシラン還元反応により得られたα-およびβ-C-グリコシドを中間体に、種々官能基変換し、その側鎖水酸基とグルコース3,4-トランスビシナル水酸基を位置選択的にリン酸化することで、目的のC-グリコシドトリスリン酸を合成した。この合成に際し、炭素-ケイ素結合を酸化的に開裂する新たな経路を確立し、Fleming酸化における芳香環上電子供与性基の影響に関する知見を得た。Ca²⁺放出活性を検討し、α-グリコシド結合を有する化合物がIP₃と同程度のCa²⁺放出活性を示し、β-グリコシド結合を有する化合物はCa²⁺放出活性を著しく減弱することを明らかとした。さらに最近報告されたIP₃受容体結晶構造とのドッキング実験を行うことで、IP₃受容体の基質認識機構を考察した。これらの結果はC-グリコシドが*myo*-イノシトールのミミックとして利用可能であることを示唆する。

C-グリコシドの*myo*-イノシトールのミミックとしての適用範囲拡大を検討するために、細胞内情報伝達経路においてIP₃の上流に位置するイノシトールリン脂質(PIs)を標的として、そのアナログの設計・合成を検討した。PIsを基質とするタンパク質の共通した基質結合部位から、いす形六員環構造が必須構造であると推定し、C-グリコシドとジアシルグリセロールがリン酸を介して縮合した化合物を設計した。これらのリン脂質は、当研究室で開発したPLDPを用いたリン脂質転移反応を用いて簡便に合成可能であった。本研究では、その生物活性を評価するには至らなかったが、このようなリン脂質体は、PI3Kをはじめとする機能性タンパク質との結合が期待できる。

1. Abe, H.; Terauchi, M.; Matsuda, A.; Shuto, S. *J. Org. Chem.* 2003, 68, 7439-7447.

2. Shuto, S.; Terauchi, M.; Yahiro, Y.; Abe, H.; Ichikawa, S.; Matsuda, A. *Tetrahedron Lett.* 2000, 41, 4151-4155.

3. Terauchi, M.; Abe, H.; Matsuda, A.; Shuto, S. *Org. Lett.* 2004, 6, 3751-3754.

学位論文審査の要旨

主査	助教授	周東	智
副査	教授	松田	彰
副査	教授	橋本	俊一
副査	助教授	中村	精一

学位論文題名

配座制御に基づく立体選択的 C-グリコシド合成法の開発： イノシトール 1, 4, 5-トリスリン酸受容体リガンドへの展開

C-グリコシドは、O-グリコシドの安定な等価体として機能することが期待できる。細胞内 Ca^{2+} 動員情報伝達系において重要なイノシトール 1,4,5-トリスリン酸 (IP_3) は、C-グリコシド型トリスリン酸をリガンドとして認識することが期待される。寺内 健は、以下のように、新しい C-グリコシドの合成法を開発し、また、単純な C-グリコシドの IP_3 受容体リガンドとしての有効性を明らかにした。

多くの C-グリコシド合成法が報告されているが、立体選択的な合成法には限りがある。C-グリコシド合成の立体選択性は、遷移状態ピラノース環配座に支配されるという考えを基に、配座制御法による立体選択的 C-グリコシド合成法の開発を検討した。例えばグルコースの水酸基の配向は、 ${}^4\text{C}_1$ 配座制御ではエクアトリアル、 ${}^1\text{C}_4$ 配座制御ではアキシアルとなる。配座制御によるこのような立体効果の変化は、グリコシル化反応の立体選択性を反転させることに利用できると考え、 ${}^4\text{C}_1$ 配座制御および ${}^1\text{C}_4$ 配座制御を積極的に利用することで、立体選択的な C-グリコシド合成法を開発した。

まず、分子内ラジカル環化を経る C-グリコシル化反応に配座制御法を適用し、アリルシリル基をピラノース環 2 位に有するフェニルセレン糖を基質に検討を行った。 ${}^4\text{C}_1$ 配座制御基質では、 β -選択性が約 8:1 まで向上し、 ${}^1\text{C}_4$ 配座制御基質では、立体選択性が逆転し、高 α -選択的となった。

次に、6 位にアリルシリル基またはビニルシリル基を有する ${}^1\text{C}_4$ 配座制御フェニルセレン糖を基質に、ラジカル環化反応を検討した結果、配座制御しない基質では、環化反応はほとんど進行しなかったが、 ${}^1\text{C}_4$ 配座制御基質では、通常環化し難い 9-endo 環化および 8-endo 環化反応であるにも関わらず、環化体がよい収率で得られた。

β -C-グリコシドの有効な合成法の一つに、アノマー位に炭素置換基を有するラクトールをトリアルキルシランにより還元する方法（シラン還元）がある。しかし、糖の種類により十分な β -選択性を得られない場合がある。配座制御法の適用によるシラン還元 β -選択性の改善に成功した。特に、マンノ型基質では、配座制御しない基質の還元反応の β -選択性はほとんどないにも関わらず、 ${}^4\text{C}_1$ 配座制御基質では高い β -選択性が認められた。

以上のように、配座制御法を C-グリコシド合成法に適用することで、高立体選択的に C-グリコシド合成が行えることを明らかにした。また、理論計算による考察から、反応の立体選択性は遷移状態におけるピラノース環配座に支配されることが示唆され、本配座制御法が、普遍的な立体選択的 C-グリコシド合成法となりうる可能性を示した。

C-グリコシド型 IP₃ 受容体リガンドの設計・合成およびその Ca²⁺放出活性を検討した。強力な Ca²⁺放出活性を示す天然物アデノホスチン A の構造を単純化した化合物として、種々の C-グリコシドトリスリン酸を設計した。分子内ラジカル環化反応、またはシラン還元反応により得られた α -および β -C-グリコシドを鍵中間体に、種々官能基変換を経て、目的の C-グリコシドトリスリン酸を合成した。この合成に際し、炭素—ケイ素結合を酸化的に開裂する新たな経路を確立し、Fleming 酸化における芳香環上電子供与性基の影響に関する知見を得た。

Ca²⁺放出活性を検討し、 α -グリコシド結合を有する化合物が IP₃ と同程度の Ca²⁺放出活性を示し、 β -グリコシド結合を有する化合物は Ca²⁺放出活性が著しく減弱することを明らかとした。さらに IP₃ 受容体結晶構造とのドッキング実験を行うことで、IP₃ 受容体の基質認識機構を考察した。これらの結果は C-グリコシドが *myo*-イノシトールのミミックとして利用可能であることを示唆する。

C-グリコシドの *myo*-イノシトールのミミックとしての適用範囲拡大を検討するために、細胞内情報伝達経路において IP₃ の上流に位置するイノシトールリン脂質 (PIs) 等価体の設計・合成を検討した。PIs を基質とするタンパク質の共通した基質結合部位から、いす形六員環構造が認識必須構造であると推定し、C-グリコシドとジアシルグリセロールがリン酸を介して縮合した疑似リン脂質を設計した。これらのリン脂質は、PLDP を用いたリン脂質転移反応を用いて簡便に合成可能であった。これらリン脂質体は、PI3K をはじめとする機能性タンパク質に対する生物活性が期待できる。

以上の成果について審査の結果、本研究は、有機合成化学及び医薬化学の進展に大いに寄与するもので、薬学博士の学位を授与するに十分に値するとの結論に達した。