

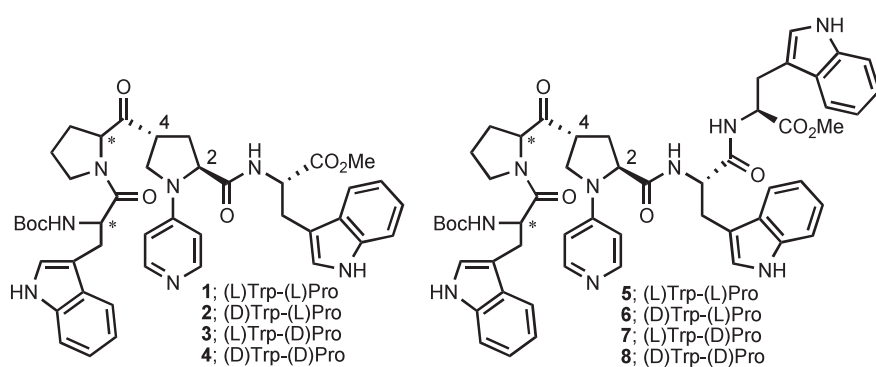
氏名 村松 渉
 学位(専攻分野) 博士(薬学)
 学位記番号 薬博第640号
 学位授与の日付 平成20年3月24日
 学位授与の要件 学位規則第4条第1項該当
 研究科・専攻 薬学研究科創薬科学専攻
 学位論文題目 求核触媒を用いる糖類の位置選択的アシル化に関する研究

論文調査委員 (主査) 教授 川端 猛夫 教授 竹本 佳司 教授 富岡 清

論文内容の要旨

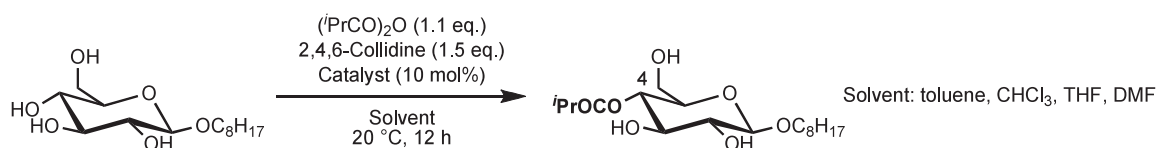
位置選択的に官能基化された糖類は、多糖類の合成や天然物の全合成、特異的コンビナトリアルライブラリー構築に必須の中間体で、通常は保護-脱保護操作を駆使して合成される。これまでに糖類への一段階での位置選択的アシル化の試みが数例報告されているが、一級水酸基である6位水酸基への位置選択的アシル化は酵素法によって容易に行えるものの、他の二級水酸基へのアシル化は位置選択性が極めて低く、またそのような精密官能基化は方法論すら存在しないのが現状である。申請者は、糖類の位置選択的アシル化を起こす触媒として、4-ピロリジノピリジン (PPY) を基本骨格とする様々な有機求核触媒を設計、合成し、この未解決課題に挑戦した。

1) ピロリジン環2,4位に官能基認識側鎖を有する求核触媒を用いる糖類の位置選択的アシル化



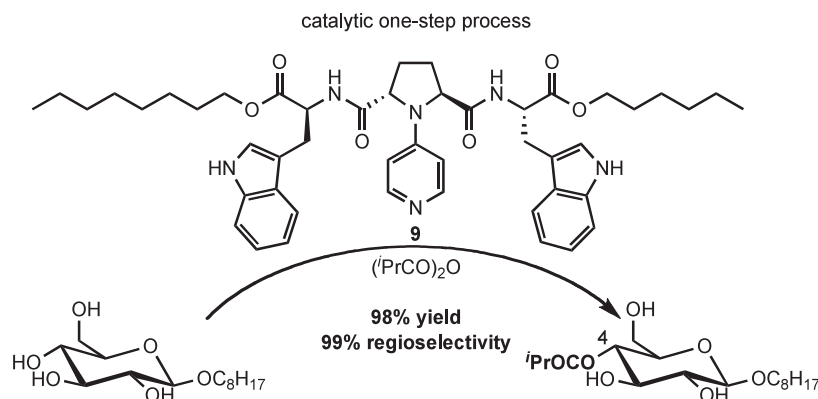
β -グルコシダーゼの糖認識部に2つのトリプトファン残基が高度に保存されていることにヒントを得、PPY側鎖に2つのトリプトファンを導入した触媒1-4及び3つのトリプトファンを導入した触媒5-8を設計した。これら触媒は2位または4位側鎖が官能基認識に関わるものと想定し、4位側鎖にプロリンを導入することで

β ターン構造を利用し、トリプトファン残基が反応点に接近することを期待した。Octyl β -D-glucopyranosideを基質とし、下図に記す条件のもと検討した。DMAP触媒下にはいずれの溶媒においてもランダムなアシル化が進行するのに対し、触媒1では低極性溶媒中(トルエン、クロロホルム)において顕著に高い4位選択性(59-61%)を示し、モノアシル化の収率が66-77%と改善の余地を残すものの、選択性はこれまでに報告されている値を大きく上回る結果を与えた。また、低配位性溶媒で良い選択性を与えたことから、選択性発現に水素結合が関与していることが示唆された。



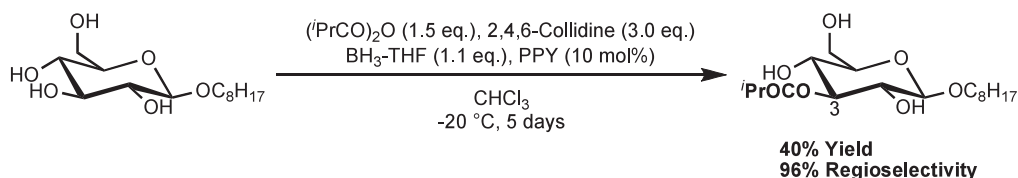
2) C_2 -対称不斉求核触媒を用いる糖類の位置選択性アシル化

1) で高い位置選択性を示す触媒を開発したが、依然有用な触媒とは言えず、その原因として官能基認識部である2つのトリプトファン残基が異なる環境に存在するため、一部が選択性を低下させている可能性が挙げられた。そこで2つのトリプトファン残基が全く同じ環境に存在する C_2 -対称性の触媒9を合成し、上記同様検討を行った結果、クロロホルム溶媒中、 -20° で反応を行うと、顕著に高い4位選択性を示し、4位モノアシル体が収率98% (99%の4位選択性)で得られた。



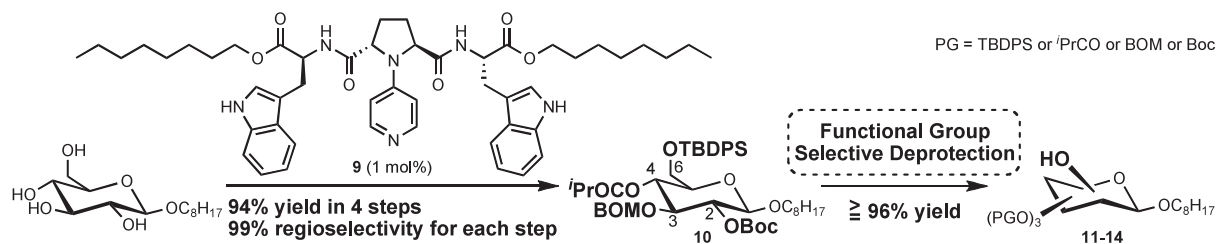
3) BH_3 /PPY系を用いるoctyl β -D-glucopyranosideの3位水酸基選択的アシル化

申請者は、2) で述べた位置選択的アシル化を行う過程で、6位水酸基をTBDMS基やMe基で保護したグルコース誘導体をアシル化が、高収率で高い3位選択性を伴って進行することを見出している。そこで、 BH_3 を *in situ*での6位保護に利用し、PPY触媒存在下、イソブチリル化を行ったところ、中程度の収率ではあるものの、非常に高い位置選択性でoctyl β -D-glucopyranosideの3位水酸基の直接的アシル化に成功した。



4) 糖類への効率的な位置選択的保護基導入法の開発

全て異なる保護基で保護された糖類は、配糖体天然物や多糖類の重要なビルディングブロックであると考えられるが、その合成には多段階の保護-脱保護を要し、これまでに位置選択的で高収率の合成法は報告されていない。そこで2) で述べた触媒反応を鍵反応とする効率的な合成法開発を行った。その結果、僅か4工程で総収率94%、全て99%以上の位置選択性で4つの水酸基に4つの異なる保護基を導入することに成功した。また、位置(官能基)選択的な脱保護を行うことで、位置選択的グリコシルアクセプターとなる4種のモノオール11-14へと全て96%以上の高収率で導くことにも成功した。



論文審査の結果の要旨

位置選択的に官能基化された糖類は、多糖類の合成や天然物の全合成、特異的コンビナトリアルライブラリー構築に必須の中間体で、通常は保護-脱保護操作を駆使して合成される。これまでに糖類への一段階での位置選択的アシル化の試みが数例報告されているが、一級水酸基である6位水酸基への位置選択的アシル化は酵素法によって容易に行えるものの、二級水酸基への直接的なアシル化は位置選択性が極めて低く、またそのような精密官能基化は方法論すら存在しないのが現状である。筆者は糖類の位置選択的アシル化を起こす触媒として、4-ピロリジノピリジン (PPY) を基本骨格とする様々な有機求核触媒を設計、合成し、この未解決課題に挑戦した。

1) ピロリジン環2,4位に官能基認識側鎖を有する求核触媒を用いる糖類の位置選択的アシル化

β -グルコシダーゼの糖認識部に2つのトリプトファン残基が高度に保存されていることにヒントを得、PPY側鎖に2つのトリプトファンを導入した触媒及び3つのトリプトファンを導入した触媒を設計した。これらの触媒は2位または4位側鎖が官能基認識に関わるものと想定し、4位側鎖に導入したプロリンによるbターン構造を利用してトリプトファン残基が反応点に接近することを期待した。Octyl β -D-glucopyranosideを基質とし位置選択的アシル化を検討した。DMAP触媒下にはいずれの溶媒においてもランダムなアシル化が進行する。一方、顕著に高い4位選択性(59-61%)を示す触媒を見いだした。モノアシル化の収率が66-77%と改善の余地を残すものの、選択性はこれまでに報告されている値を大きく上回る結果を与えた。また、低配位性溶媒で良い選択性を与えたことから、選択性発現に水素結合が関与していることが示唆された。

2) C_2 -対称不斉求核触媒を用いる糖類の位置選択性アシル化

2つのトリプトファン残基が全く同じ環境に存在する C_2 -対称性の求核触媒を合成し、Octyl β -D-glucopyranosideを基質として位置選択的アシル化を検討した結果、クロロホルム溶媒中、 -20° で反応を行うと、顕著に高い4位選択性を示し、4位モノアシル体が収率98%(99%の4位選択性)で得られた。

3) BH_3 /PPY系を用いる octyl β -D-glucopyranoside の3位水酸基選択的アシル化

申請者は、2)で述べた位置選択的アシル化を行う過程で、6位水酸基をTBDMS基やMe基で保護したグルコース誘導体のアシル化が高収率で高い3位選択的に進行することを見出している。そこで、 BH_3 を*in situ*での6位保護に利用し、PPY触媒存在下、イソブチリル化を行ったところ、中程度の収率ではあるものの、非常に高い位置選択性でoctyl β -D-glucopyranosideの3位水酸基の直接的アシル化に成功した。

4) 糖類への効率的な位置選択的保護基導入法の開発

全て異なる保護基で保護された糖類は、配糖体天然物や多糖類の重要なビルディングブロックであると考えられるが、その合成には多段階の保護-脱保護を要し、これまでに位置選択的で高収率の合成法は報告されていない。そこで2)で述べた触媒反応を鍵反応とする効率的な合成法開発を行った。その結果、僅か4工程で総収率94%、全て99%以上の位置選択性で4つの水酸基に4つの異なる保護基を導入することに成功した。また、位置(官能基)選択的な脱保護を行うことで、位置選択的グリコシルアクセプターとなる4種のモノオールへと何れの場合も96%以上の高収率で導くことに成功した。

以上のように本論文は糖類の位置選択的官能基化の先駆的な業績を提供し、有機合成化学における重要な知見を提供するものである。

よって本論文は博士(薬学)の学位論文として価値あるものと認める。

さらに、平成20年2月22日論文内容とそれに関連した口頭試問を行った結果、合格と認めた。