The University of Osaka
Institutional Knowledge Archive

Title	糖質を素材とする生物活性擬似糖，擬似ヌクレオシドおよび免疫抑制活性物質myriocin類の合成研究
Author(s)	横川，佳浩
Citation	大阪大学，1996，博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/40357
rights	
Note	著者からインターネット公開の許諾が得られていないため、論文の要旨のみを公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、大阪大学の博士論文についてをご参照ください。

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

https://ir.library.osaka-u.ac.jp/

The University of Osaka

【 2 】

氏　　名	横　川　佳　浩（よこかわ　よしひろ）
博士の専攻分野の名称	博　　士（薬　　学）
学 位 記 番 号	第　12621　号
学位授与年月日	平成 8 年 5 月 9 日
学位授与の要件	学位規則第 4 条第 2 項該当
学 位 論 文 名	**糖質を素材とする生物活性擬似糖，擬似ヌクレオシドおよび免疫抑制活性物質 myriocin 類の合成研究**
論 文 審 査 委 員	（主査） 教 授 北　泰行 （副査） 教 授 大森　秀信　教 授 今西　武　教 授 岩田　宙造

論 文 内 容 の 要 旨

糖類は，天然に極めて豊富に存在し，多くの不斉炭素を有する安価な光学活性物質であるため，糖質を素材とする生物活性物質の合成は重要な合成化学的手法と考えられる。著者は糖質を出発物質として，様々な生物活性を有する擬似糖，擬似ヌクレオシドおよび免疫抑制活性物質 myriocin 類の合成研究を行った。

糖質におけるピラノースまたはフラノース環の構成酸素原子がメチレン基に置換された化学構造を有する分枝シクリトールは擬似糖（*pseudo*-sugar または *carba*-sugar）と総称される。また，ヌクレオシドにおける糖部分が擬似糖に置換された化合物は擬似ヌクレオシド（*pseudo*-nucleoside，ヌクレオシド炭素環同族体）と総称される。

菌の代謝産物として抗菌性物質 *pseudo*-α-D-galactopyranose が見いだされて以来，これまでに様々な生物活性を示す擬似糖や擬似ヌクレオシドが報告されている。また，擬似糖類は酸や配糖体結合切断酵素に対して安定性が向上するため，ヌクレオシドなどの生物活性配糖体において，糖部分を擬似糖に変換することにより活性の増強が期待される。

著者は，糖質を素材とする生物活性化合物の合成を目的として，D-glucose および D-arabinose 型擬似糖および擬似ヌクレオシドの立体選択的合成法の開発を検討した。その結果，D-glucuronolactone から誘導されるケトラクトンに対する立体選択的ニトロメタン付加反応およびニトロ基の β 位の水酸基の立体選択的除去反応を鍵反応として，ニトロシクリトールを経て，glucokinase 阻害活性を有する擬似糖 *pseudo*-α-および β-D-glucopyranose を従来の合成法よりも好収率（α 体：11.7%，β 体：5.2%）で合成することに成功した。また，合成中間体にアンモニアの Michael 型付加反応を行い，β-glucosidase 阻害活性および抗菌活性を有する擬似アミノ糖 validamine を6.3%の収率で合成することに成功した。

次に著者は，6 員環ケトンに対するニトロメタン付加の立体選択性を利用して，擬似糖 *pseudo*-α-D-arabinofuranose およびこれを構成単位とする擬似ヌクレオシドの立体選択的合成に成功した。即ち，D-arabinose から誘導される 6 員環ケトンに対して立体選択的ニトロメタン付加反応を行い，ついで，ニトロ基の β 位の水酸基を選択的に除去し，ニトロシクリトールを経て，従来の合成法よりも好収率（14.0%）で *pseudo*-α-D-arabinofuranose を合成するこ

とに成功した。また，その合成中間体から容易に誘導されるニトロシクロペンテンに対して N^6-benzoyladenine の立体選択的 Michael 型付加反応を行い，脱ニトロ化および脱保護を経て，抗腫瘍活性および抗ウイルス活性を有する擬似ヌクレオシド (+)-cyclaradine を従来の方法よりも好収率 (3.6%) で合成した。同様に，ニトロシクロペンテンに対する uracil のシリル体の立体選択的 Michael 型付加反応を行い，抗ウイルス活性を有する pyrimidine 型擬似ヌクレオシド (+)-C-Ara-U の初めての合成に成功した。

Myriocin (thermozymocidine) は好熱性菌 (*Myriococcum albomyces* や *Mycelia sterilia*) から抗菌活性成分として単離・構造決定された化合物である。また，最近，漢薬［冬虫夏草］の基原子嚢菌の一種 *Isaria sinclairii* から免疫抑制活性物質として単離され，その活性は *in vivo* および *in vitro* の免疫抑制活性試験において，広く臨床で用いられている免疫抑制剤 cyclosporin A よりも10-100倍強いことが報告されたことから，その合成が注目されている。Myriocin の全合成に関しては，D-fructose を出発物質とする方法が知られているが，α，α-ジ置換アミノ酸構造の構築において立体選択性が無く，極めて低い通算収率であった。

著者は myriocin が分子内に連続した 3 個の不斉炭素を有し，その内 2 個の不斉炭素は水酸基を置換基とすることから糖類を出発物質として検討した。その結果，2-deoxy-D-glucose から誘導される 6 員環ケトンに対するジクロロメチルリチウムの立体選択的付加反応を鍵反応として，アジド化等の官能基変換，Wittig 反応，光異性化反応および保護基の除去を行い，myriocin を好収率 (5.1%) で合成することに成功した。

また，より有効な免疫抑制活性物質の探索を目的として，myriocin 類縁体の合成について検討し，myriocin 合成時の Wittig 反応において優先的に得られる *Z*-オレフィン体から *Z*-myriocin を収率4.0%で合成した。さらに，前述の myriocin の合成中間体から異なる官能基変換を行い，Wittig 反応，光異性化反応を経て，2-*epi*-myriocin を収率11.0%で合成することに成功した。また，最近 myriocin のデオキソ体である14-deoxomyriocin が myriocin より約10倍強い活性を有することが報告されたことから，myriocin の合成中間体と，鎖長の異なる各種アルキルホスホニウム塩とを縮合させ，14-deoxomyriocin をはじめ *Z*-14-deoxomyriocin や種々の nor 型 deoxomyriocin の合成を行った。

また，以上の合成 myriocin および類縁体について，マウスリンパ球混合培養反応による免疫抑制活性試験を行い，新規類縁体 *Z*-14-deoxomyriocin に最も強い活性を見いだした他，アミノ酸部分に結合したメチレン鎖の長さや幾何異性構造が活性に大きく影響する等，構造と活性に関する興味深い知見を得ることができた。

論文審査の結果の要旨

多くの不斉炭素を有し安価な光学活性物質である糖質を素材とする生物活性物質の合成は重要な合成化学的手法である。

横川君は D-glucuronolactone から誘導されるケトラクトンに対する立体選択的ニトロメタン付加反応を鍵反応として，glucokinase 阻害活性を有する擬似糖 *pseudo*-α-および β-D-glucopyranose，並びに β-glucosidase 阻害活性および抗菌活性を有する擬似アミノ糖 validamine を収率良く合成した。同様に D-arabinofuranose から (+)-cyclaradine および(+)-C-ara-U を合成した。また，2-deoxy-D-glucose から誘導される 6 員環ケトンに対するジクロロメチルリチウムの立体選択的付加反応を鍵反応として，免疫抑制活性物質 myriocin を合成した。次いで myriocin 類縁体を合成し，それらの免疫抑制活性と構造の相関関係を検討し，この中から *Z*-14-deoxymyriocin に最も強い免疫抑制活性を有することを見出した。これらの研究成果は博士（薬学）の学位論文に値するものと認める。