

2 位にジフルオロメチレン基を有するグルコース誘導体の合成研究

(九大院薬) ○古城真夏、寄立麻琴、平井剛

Synthetic study of Glucose derivatives bearing a difluoromethylene group at the 2-position

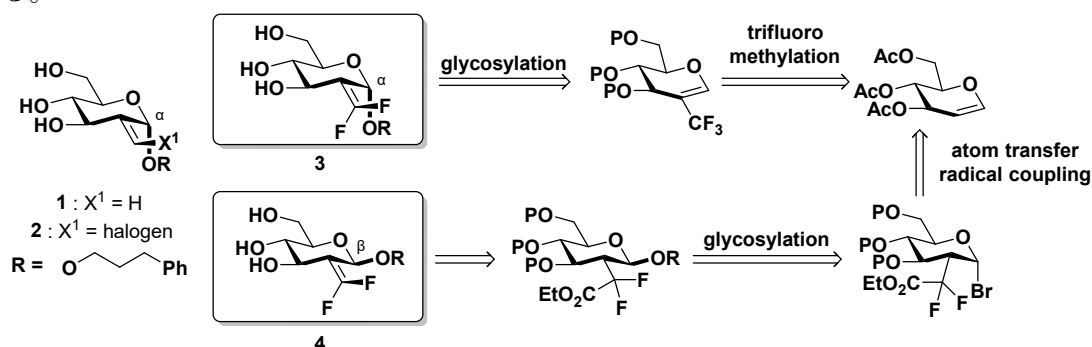
(Graduate School of Pharmaceutical sciences, Kyushu University) ○Manatsu Kojo, Makoto Yoritake, Go Hirai

We have been working on the development of novel mechanism-based inhibitors for sugar hydrolysis enzymes, and have developed α -glucoside **1**, in which the 2-OH is replaced by an exo-methylene group, as a mechanism-based inhibitor for α -glucosidase.¹⁾ We have also found that **2**, in which a halogen is introduced into the exo-methylene terminus, has enhanced inhibitory activity compared to **1**. In this study, we attempted to synthesize compounds with two fluorine atoms at the exo-methylene ends to further improve the activity of these molecules and to clarify the difference in activity.

Keywords : carbohydrates, mechanism-based inhibitor, fluorine atom, α -glucosidase

当研究室では、糖加水分解酵素に対する新規 mechanism-based inhibitor の開発に取り組んでおり、これまでに、 α -グルコシダーゼの mechanism-based inhibitor として、2 位水酸基をエキソメチレン基に置換した α -グルコシド **1** を開発した¹⁾。また、エキソメチレン末端にハロゲンを導入した **2** は、**1** に比べ阻害活性が向上することも見出している。今回、これら分子のさらなる活性向上を期待し、エキソメチレン末端の 2 つの水素原子をフッ素原子に置換した新規 α -グルコシド **3** および **4** を設計し、活性の差異を明らかにすることを計画した。

Ye らの報告²⁾をもとに glucal の 2 位にトリフルオロメチル基を導入し、2' 位フッ素を活性化しグリコシル化することにより α -グルコシド **3** は合成できると考えた。一方で、 β -グルコシド **4** は 2 位にジフルオロ酢酸ユニットを導入し、エステル基の隣接基関与を利用して合成することとした。本会では、これらの合成研究の詳細を報告する。



1) 平井 剛、森田昌樹、木室佑亮 特願 2019-052106; 2) Wang, B.; Xiong, D.-C.; Ye, X.-S. *Org. Lett.* **2015**, *17*, 5698; 3) Oshima, K; Fujimoto, H. *et al. J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 7776.