

ト20-19

早稲田大学大学院理工学研究科

## 博士論文概要

### 論文題目

天然生理活性カルボサイクル類の全合成

Total synthesis of bioactive natural carbocycles

申請者

高橋 正明

Masaaki

Takahashi

2000年10月

糖質の多様な性質を解明するための基礎研究の一つとして、1960年代初頭よりはじめられたピラノース環またはフラノース環の構成酸素原子を他の原子に置き換える研究は、数多くの合成化学者の興味を集めながら今日に至っている。カルボサイクル類の研究を広範にわたりおこなってきた McCasland により提唱された“pseudo-sugar”擬似糖と総称される化合物は、環状单糖の環酸素原子がメチレン基に置換された構造を有する。擬似糖は、本物の糖と区別し難く、相当する真の糖と間違われ生態系に取り込まれる結果、悪性細胞や病原細胞の増殖を阻止できるのではないかと推察されていた。実際、近年、抗菌活性、抗腫瘍活性、抗ウイルス活性やグリコシダーゼ阻害活性など、種々の興味深い生理活性物質を示す擬似糖や擬似糖を構成単位とする複合糖質が数多く見出されている。

一方、糖質の持つさまざま生化学的性質の発現が水酸基の立体配置に起因するものであれば、擬似糖をモデル化合物として活性一構造相関を究明することができる可能性がある。擬似糖は、糖のように  $\alpha$ -および  $\beta$ -アノマー間の相互変換が起こらないためそれを観察できるという大きな特徴も有している。

これらのことにより、短工程で一般性が高いカルボサイクル類の合成法の開発が望まれている。

本論文は、カルボサイクル類を有する生理活性物質の全合成研究に関するものである。ここでは、フェニルスルホニル基を持つフラノース環を一段階で開環した後、分子内アルドール縮合によりシクロヘキセノン骨格を構築する独自の手法を開発し、種々のカルボサイクル類を有する生理活性天然物の全合成を達成している。

第1章では、抗生素(-)-KD16-U1 ならびに glyoxalase I 阻害物質の全合成研究について述べている。本化合物は、弱い塩基性条件においても容易に芳香環化することより、合成が非常に困難とされていた。本章では、フェニルスルホニル基を持つフラノース環の開環反応、酸性条件下でのアルドール縮合反応により閉環し光学活性なシクロヘキセノン体を合成した後、必要な置換基を位置特異的に導入することで、(-)-KD16-U1 ならびに glyoxalase I 阻害物質の全合成研究を行っている。

第1節では、抗生素(-)-KD16-U1 ならびに glyoxalase I 阻害物質の構造決定と生理活性ならびに従来の合成研究について述べている。さらに、構造上の特徴を述べ、(-)-KD16-U1 ならびに glyoxalase I 阻害物質の全合成研究に研究意義を見いだしている。

第2節では、(-)-KD16-U1 ならびに glyoxalase I 阻害物質の合成計画について述べている。D-リボースを出発原料とし、フェニルスルホニル基を持つフラノース環の開環反応、酸性条件下でのアルドール縮合反応により閉環し光学活性なシクロヘキセノン骨格を構築し、全合成を行うことを計画している。

第3節では、(-)-KD16-U1 ならびに glyoxalase I 阻害物質の全合成について述べている。安価で入手容易な D-リボースを出発原料として用い、高収率でフェニル

スルホニル基を持つフラノース環の合成法を確立している。さらに一般的に困難といわれているフラノース環の開環を一段階でおこなった後、アルドール縮合により光学活性なシクロヘキセノン骨格を構築している。次に、フェニルスルホニル基を利用し、その  $\alpha$  位にヒドロキシメチル基を導入し、脱保護を行うことで、(-)-KD16-U1 を合成している。さらに、 $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$  存在下、クロトン酸と反応させ glyoxalase I 阻害物質の全合成を完成している。

第2章では、抗腫瘍ならびに抗菌活性を持つ、pyralomicin 1c ならびに pyralomicin 2c の全合成研究について述べている。pyralomicin 2c の合成は、グルコース誘導体と別途合成したアグリコン部分を効率良く縮合させる方法を見い出し、初の全合成を完成している。pyralomicin 1c では、(-)-KD16-U1 の全合成で用いた手法を応用して合成したカルボサイクル部分とアグリコン部分を縮合させ、初の全合成を完成している。

第1節では、pyralomicin 類の生理活性について述べている。さらに pyralomicin 類が、ベンゾピラノピロールを共通のアグリコンとし、その窒素原子に pyralomicin 1 類では擬似糖が、pyralomicin 2 類では糖が結合しているユニークな構造を有していることを述べ、pyralomicin 類の全合成研究に研究意義を見いだしている。

第2節では、pyralomicin 類の合成計画について述べている。Pyralomicin 1c では、(-)-KD16-U1 で用いた合成法を応用してカルボサイクル部分を合成し、また、pyralomicin 2c では、D-グルコース誘導体を合成しそれぞれアグリコンと N-グリコシル化反応を行うことで、pyralomicin 1c ならびに pyralomicin 2c の全合成をおこなうことを計画している。

第3節では、アグリコンの合成について述べている。アグリコン部分は、ピロール誘導体と 2,4-ジメトキシトルエン誘導体を縮合した後、選択的脱保護をおこない、塩基により閉環することにより合成している。

第4節では、pyralomicin 2c の全合成について述べている。前節で合成したアグリコンと D-グルコースより 6 工程で合成した誘導体が、光延反応の条件により縮合することを見いだし、pyralomicin 2c の最初の全合成を達成している。

第5節では、pyralomicin 1c の全合成について述べている。光学活性なシクロヘキセノン骨格は、L-アラビノースを出発原料として(-)-KD16-U1 を合成した手法を応用し構築している。さらに、立体選択的な還元をおこない、保護、脱保護をおこない、カルボサイクル部分を合成している。角田らの条件を応用してカルボサイクル部分とアグリコンの縮合をおこない、pyralomicin 1c の最初の全合成を達成している。

第3章では、グリコシダーゼ阻害物質でありアミノグリコシド抗生素の構成成分である(+)-valienamine および(+)-validamine の全合成研究について述べている。前章にて述べた手法を効果的に応用し光学活性シクロヘキセノン骨格を構築し、官能基変換を経て、擬似アミノ糖である光学活性な(+)-valienamine および(+)-

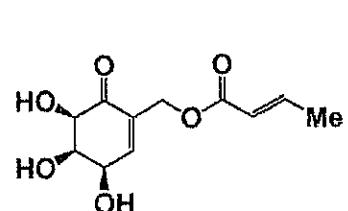
validamine を合成している。

第1節では、(+)-valienamine および(+)-validamine の所在、構造について述べている。さらに、(+)-valienamine および(+)-validamine が、グリコシダーゼ阻害作用をもち、化学修飾する事により、強力な阻害活性を持つ化合物に誘導されていることについて述べ、(+)-valienamine および(+)-validamine の全合成研究に研究意義を見いだしている。

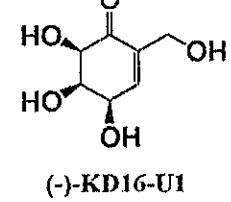
第2節では、(+)-valienamine および(+)-validamine の合成計画について述べている。本合成においても、フェニルスルホニル基を持つフラノース環の開環反応、酸性条件下でのアルドール縮合反応により閉環し光学活性なシクロヘセノン体を合成した後、必要な置換基を立体特異的に導入し、(+)-valienamine および(+)-validamine を合成することを計画している。

第3節では、(+)-valienamine の全合成について述べている。D-キシロースを出発原料とし、フェニルスルホニル基を持つフラノース環の開環反応、酸性条件下でのアルドール縮合反応により閉環し光学活性なシクロヘキセノン体を合成している。さらに、立体選択的な還元反応を行い、光延反応によりアジド基の導入、アジド基の還元反応をおこない、(+)-valienamine の全合成を完了している。

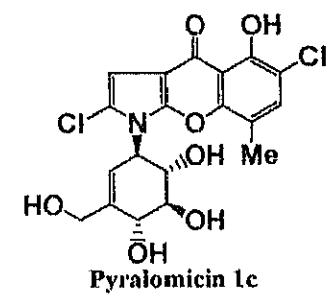
第4節では、(+)-validamine の全合成について述べている。イソプロピリデン基で水酸基を保護し立体配座を規制することで、アミノ基のアンカー効果を利用し、オレフィンを立体特異的かつ定量的に還元し、(+)-validamine の全合成を完了している。



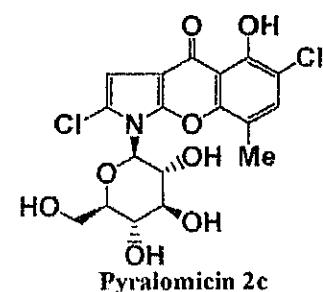
Glyoxalase I inhibitor



(-)-KD16-U1



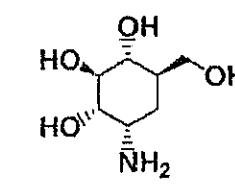
Pyralomicin 1c



Pyralomicin 2c



(+)-Valienamine



(+)-Validamine