

# 博士論文概要

## 論文題目

グリコシル化を鍵反応とする数種の天然物の全合成  
Total Synthesis of Some Bioactive Products  
Using Glycosylation

申請者

氏名

小倉	尚
Takashi	Ogura

専攻・研究指導  
(課程内のみ)

生命理工学専攻 生理活性物質科学

2004年 11月

我々の日常生活には、数多くの生理活性物質(天然物)があふれている。身近な生理活性物質といえば医薬品であり、医薬品の多くは有機化合物である。今まで、天然から数多くの生理活性物質が単離構造決定されているが、それら多くの生理活性物質は光学活性な化合物である。それらの絶対構造を決定することは非常に困難を要する。そこで、確実に絶対構造を決定する手法の一つに、全合成が挙げられる。光学活性なユニットから合成を行うことで目的の化合物を作り上げ、構造および生理活性を確認するのである。有機合成化学の発展により、天然からわざわざにしか単離できない化合物でも、全合成により大量に作り出すことが可能であり、環境さえ伴えば誰でも全合成できる時代となってきている。それゆえ、効率の良い独創性ある合成法を開発することが求められている。

本論文は、グリコシル化を鍵反応とする数種の天然物の全合成に関するものである。有機化合物が持つ様々な官能基の中でもアセタールは、種々の生理活性物質や医薬品の鍵構造でもある。糖のアセタールである配糖体は自然界に広く存在し、生物学的に重要な非常に多くの分子がグリコシド結合を含んでいる。たとえば、アミノグリコシド系抗菌性抗生物質としてストレプトマイシンやカナマイシンなどがある。また、大環状ラクトンにジメチルアミノ糖やデオキシ糖がグリコシド結合した構造をもつマクロライド系抗生物質にはエリスロマイシンやジョサマイシンなどが挙げられる。それゆえ、グリコシル化法は、1901年のハロゲン化グリコシルを供与体とする Koenigs-Knorr 法に始まり、様々な手法が開発されている。したがって、独自のグリコシル化法を開発することは有機合成化学の分野において非常に重要なことであると同時に困難なことである。今回、筆者は独自のグリコシル化法によって、2種の全合成を行っている。

第1章では抗がん作用および抗 HIV 作用を有する 4-O-(4"-O-アセチル- $\alpha$ -L-ラムノピラノシル)-エラグ酸の全合成およびエラグ酸のグリコシド誘導体の合成法について述べている。筆者らの開発した手法をフェノール性水酸基のグリコシル化に用いることにより、4-O-(4"-O-アセチル- $\alpha$ -L-ラムノピラノシル)-エラグ酸の初の全合成を完成している。

第1節では、新規抗がん作用の探索の中、単離された 4-O-(4"-O-アセチル- $\alpha$ -L-ラムノピラノシル)-エラグ酸について述べ、さらに、エラグ酸のグリコシド誘導体の全合成の研究意義について述べている。

第2節では、4-O-(4"-O-アセチル- $\alpha$ -L-ラムノピラノシル)-エラグ酸の合成計画について述べている。エラグ酸と L-ラムノースとのグリコシル化により合成する。

第3節では、4-O-(4"-O-アセチル- $\alpha$ -L-ラムノピラノシル)-エラグ酸の全合成について述べている。グリコシル供与体を合成したのちに、エラグ酸とのグリコシル化を行ったが、エラグ酸がほとんどの溶媒に難溶であるために反応は進行しなかった。そこで、3位および 3'位のフェノール性水酸基をベンジル基で保護した

エラグ酸とグリコシル供与体とのグリコシル化を行った。一般的なグリコシル化では反応が進行せず、条件に *n*-トリブチルホスフィンと *N,N,N',N'*-テトラメチルアゾカルボキサミドを用いることにより 4-*O*-(4"-*O*-アセチル- $\alpha$ -*L*-ラムノピラノシル)-エラグ酸ができることを見いだしている。また、エラグ酸のグリコシド誘導体の合成法を確立している。

第 2 章では、抗がん作用を有するトリコスタチン D の合成について述べている。筆者らの研究室の細川らが開発したビニルケテンシリル *N,O*-アセタールを用いた 1,6,7-不斉ビニログアルドール反応を鍵反応として、(+)-トリコスタチン酸へと導き、筆者らの開発したグリコシル化により合成した *O*- $\alpha$ -*D*-グリコシルヒドロキシアミンとの縮合を経てトリコスタチン D の初の合成を行っている。さらに、同手法にて 6-エピ-トリコスタチン D も合成している。

第 1 節では、トリコスタチン類の生理活性について述べ、類縁化合物の合成も含めたトリコスタチン D の全合成について研究意義について述べている。

第 2 節では、トリコスタチン D の合成計画について述べている。鍵反応として筆者らの研究室の細川らが開発したビニルケテンシリル *N,O*-アセタールを用いた 1,6,7-不斉ビニログアルドール反応を行ったのち、(+)-トリコスタチン酸へと導き、*O*- $\alpha$ -*D*-グリコシルヒドロキシアミンとの縮合を経てトリコスタチン D を合成することを計画している。

第 3 節では、(+)-トリコスタチン酸の合成について述べている。不斉補助基を有するビニルケテンシリル *N,O*-アセタールと 4-ブromoベンズアルデヒドに対して、ルイス酸として四塩化スズ(IV)および四塩化チタン(IV)を用いることで、短時間、高収率かつ高立体選択的にアルドール付加体を得ている。アルドール付加体に対し *t*-ブチルジメチルシリル基にて保護し、イミドの還元を経、Wittig 反応により増炭反応を行っている。さらに、パラジウム触媒によるジメチルアミノ化反応を行ったのち 2,3-ジクロロ-5,6-ジシアノベンゾキノンによる酸化反応にて(+)-トリコスタチン酸の合成を完成している。

第 4 節では、*O*- $\alpha$ -*D*-グリコシルヒドロキシアミンの合成について述べている。筆者らの研究室で開発した手法を用いることで、文献既知のグリコシル化より 1 工程短く、高収率かつ高立体選択的に $\alpha$ -グリコシル化を行っている。さらに、保護基の変換を行い、*O*- $\alpha$ -*D*-グリコシルヒドロキシアミンの合成を行っている。

第 5 節では、トリコスタチン D の全合成について述べている。(+) -トリコスタチン酸と *O*- $\alpha$ -*D*-グリコシルヒドロキシアミンとの縮合反応を行ったのち、保護基を除去し、トリコスタチン D の初の全合成を完成している。同時に 6-エピ-トリコスタチン D の合成を行っている。これにより、トリコスタチン類の合成法を確立している。

第 3 章では、イミノグロブリン生産抑制と血管新生阻害活性を示す YM182029 および AM6898D の全合成について述べている。これらは、相対配置が不明であ

ったので、全合成によって決定することも目的としている。鍵反応として、Claisen 転位を用い、C-2'位のメチル基と C-3 位の水素原子がアンチ体およびシン体を立体選択的に合成している。それらのスペクトルデータと天然物のスペクトルデータとを比較することにより、シン体が天然物であること見いだしている。これにより、YM182029 および AM6898D の全合成と相対配置の決定を達成している。

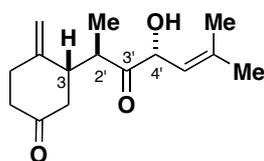
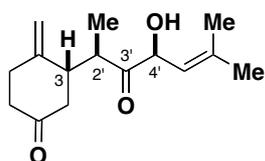
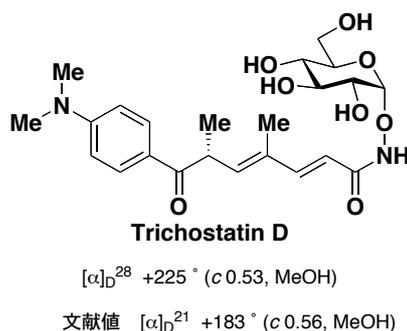
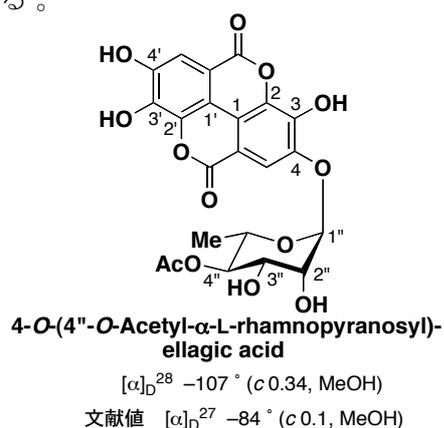
第 1 節では、YM182029 および AM6898D の生理活性について述べている。また、新規医薬品として大きく期待の持てる化合物として YM182029 および AM6898D の全合成研究についての研究意義を見いだしている。

第 2 節では、相対配置を明らかにするために、C-2'位のメチル基と C-3 位の水素原子がアンチの化合物の合成計画について述べている。

第 3 節では、アンチ体の合成について述べている。鍵反応である Claisen 転位を行ったのち、5 工程を経てアンチ体を合成している。得られたアンチ体のスペクトルデータと天然物のスペクトルデータとは一致しないことを見いだしている。

第 4 節では、相対配置を明らかにするために、C-2'位のメチル基と C-3 位の水素原子がシンの化合物の合成計画について述べている。

第 5 節では、シン体の合成を行い、YM182029 および AM6898D の相対構造を決定している。エステルアルキリデン化反応により Z-エノールエーテルを導き Claisen 転位つづく保護基の除去によりシン体を合成している。シン体の一方が、溶媒中においてヘミアセタール構造を有していることを見いだしている。そこで、シン体に対し、メチルアセタール化を行い、NOE の測定により水酸基の相対配置を決定している。得られたシン体のスペクトルデータが天然物のスペクトルデータと一致したので、シン体を YM182029 および AM6898D と決定した。これにより、YM182029 および AM6898D の全合成と相対配置の決定を達成している。



# 研 究 業 績

種 類 別	題名、 発表・発行掲載誌名、 発表・発行年月、 連名者（申請者含む）
論文 ○	<p>(1) (速報)            The First Total Synthesis of Trichostatin D.  <i>Tetrahedron Lett.</i> (掲載決定)            S. Hosokawa, T. Ogura, H. Togashi, K. Tatsuta</p> <p>○ (2) (速報)            The First Total Synthesis of a Pyranonaphthoquinone Antitumor,            BE-54238B.  <i>J. Antibiot.</i> <b>2004</b>, <i>57</i>, 291-297.            K. Tatsuta, T. Hirabayashi, M. Kojima, Y. Suzuki, T. Ogura</p> <p>○ (3) (速報)            Isolation and Synthesis of a New Bioactive Ellagic Acid Derivative            from <i>Combretum yunnanensis</i>.  <i>J. Nat. Prod.</i> <b>2003</b>, <i>66</i>(5), 729-731.            Y. Asami, T. Ogura, N. Otake, T. Nishimura, Y. Xinsheng, Y. Sakurai,            H. Nagasawa, S. Sakuda, K. Tatsuta</p>

# 研 究 業 績

種 類 別	題名、 発表・発行掲載誌名、 発表・発行年月、 連名者（申請者含む）

# 研 究 業 績

種 類 別	題名、 発表・発行掲載誌名、 発表・発行年月、 連名者（申請者含む）