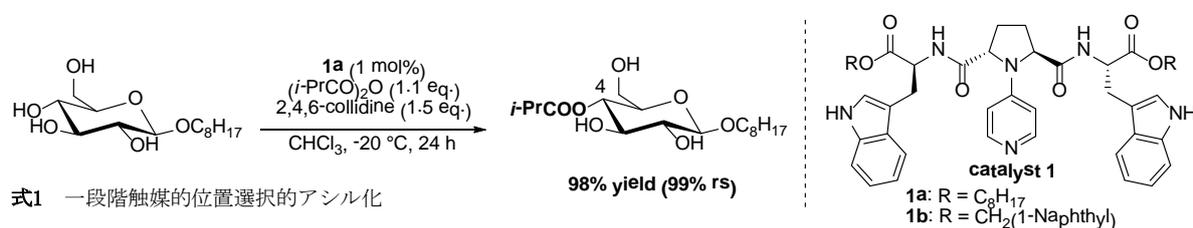


京都大学	博士 (薬学)	氏名	上田善弘
論文題目	触媒的位置選択的アシル化を基盤とする 配糖体天然物の全合成並びに官能基化研究		

糖類はアミノ酸と並んで生体高分子の主要な構成成分の一つであり、多糖類や核酸、糖タンパクを形成することで広範な生体内反応に関わっている。このような生物学的現象の探求やそれに基づく医薬品開発には、糖関連物質の精密合成が必須で既に膨大な合成研究があるが、対応するペプチド合成に比べて格段に困難である。これは糖類が持つ複数の水酸基を区別して結合形成を行う必要があるためである。この問題点はこれまで複数の水酸基を保護 - 脱保護により区別する多段階合成により克服されてきたが、廃棄物及び工程数の大幅な増加を引き起こすことに加え、多官能基性化合物は特定の官能基の保護 - 脱保護でさえ困難な場合が多い。そのため理想的には保護-脱保護を経ない直接的合成法が望まれるが、複数存在する水酸基の直接的な位置選択的官能基化研究は極めて未発達である。申請者の所属する研究室ではこの未解決課題に取り組み、式1の一段階触媒的位置選択的保護基 (アシル基) 導入法を2007年に報告している。申請者は本反応を基軸とし保護 - 脱保護を最小限にする糖関連物質の効率的合成法の開発を目的とし、1) 本反応の官能基寛容性の検証、2) 強心配糖体 lanatoside C (**2**) の位置選択的官能基化、3) 4位アシル化配糖体天然物 multifidoside 類の全合成研究を行った。



1) 基質認識型触媒による糖類の位置選択的アシル化の官能基寛容性

先行研究により本反応の選択性発現には水素結合形成が駆動力と考えられるため、基質及び反応剤中に多くの水素結合供与体や受容体が存在する場合には選択性の消失あるいは低下が起これると予想された。一方、多官能基性化合物の全合成や官能基化に適用するには官能基寛容性が必須となる。そこで、本反応の官能基寛容性の検証を目的とし、種々の官能基を有するアシル基及び基質を用い収率、選択性への影響を調べた。その結果、図1に示す通り基質やアシル基に種々の官能基 (カルバメート、スルフィド、芳香環等) が存在しても触媒**1a**は基質のグルコピラノシド構造を高度に認識し、4位選択的にアシル化を進行させることが明らかとなった。

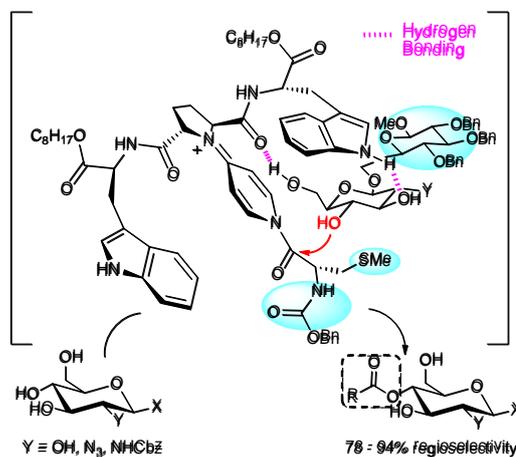


図1 官能基共存下での位置選択的アシル化

2) 強心配糖体 lanatoside C の位置選択的アシル化

生理活性物質の誘導化は生命現象解明のためのツール及びより高活性且つ安全性の高い化合物探索において非常に有用な手法の一つである。

Lanatoside C (2) は強心配糖体に分類される天然物由来医薬品で、全部で8つの遊離水酸基を持つ多官能基性

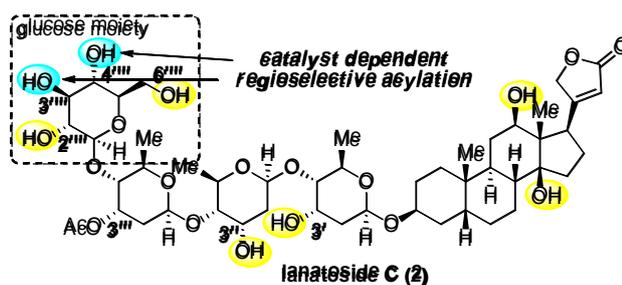
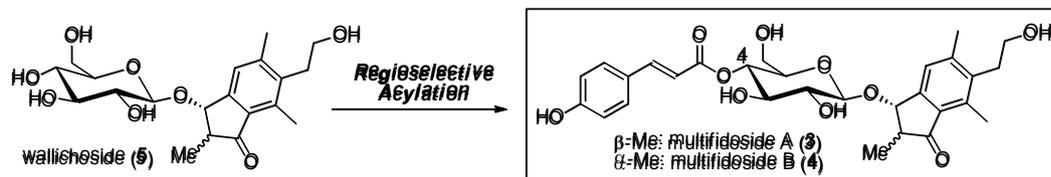


図2 触媒1及びDMAPによる2の位置選択的アシル化

化合物である。2の糖鎖末端はグルコピラノシド構造であるため、触媒1による位置選択的アシル化により4'''位選択的官能基化が可能と考えた。検討の結果、触媒1bを用いた場合に最高90%位置選択性で4'''位にアシル化が進行した。一方、基質認識側鎖を持たない4-ジメチルアミノピリジン (DMAP) 触媒下では3'''位に最高97%位置選択性でアシル化が進行した。即ち3'''位水酸基が基質本来の持つ最も反応性の高い水酸基であることが分かった。一方、触媒1b存在下には3'''位の高い反応性を凌駕して触媒制御による4'''位水酸基選択的アシル化が進行したと考えられる。また、2に対しても種々の官能基を有するアシル基の導入が可能であり、2の3'''位及び4'''位選択的官能基化法を確立することができた。

3) 配糖体天然物 multifidoside 類の位置選択的全合成

Multifidoside A(3)、B(4) は中国南東部に生息する植物 *Pteris multifida* から2007年に単離構造決定された配糖体天然物で、HepG2腫瘍細胞に対し細胞毒性を示す ($IC_{50} < 10\mu M$)。式2に示す通り4位に *p*-coumaroyl基を有するアシル化配糖体であり、触媒1による位置選択的アシル化を鍵反応とすることで3、4の効率的全合成が可能と考え合成研究を行った。天然物 wallichoside (5) を基質として触媒1a存在化アシル化を行ったところ、二つの第一級水酸基を含む5つの遊離水酸基の内、4位水酸基選択的にアシル化が進行し、3及び4の初の全合成を達成した。また、5の4位水酸基への種々のアシル基導入も可能であった。本合成過程で、アグリコン部の連続する不斉中心を有するインダノン環構築において、プロリン誘導体を触媒とする未だ報告例のない芳香族ケトアルデヒドの分子内不斉アルドール反応を見出した。



式2 触媒的位置選択的アシル化による天然物から天然物への一段階変換

(論文審査の結果の要旨)

糖類はアミノ酸と並んで生体高分子の主要な構成成分の一つであり、多糖類や核酸、糖タンパクを形成することで広範な生体内反応に関わっている。このような生物学的現象の探求やそれに基づく医薬品開発には、糖関連物質の精密合成が必須で既に膨大な合成研究があるが、対応するペプチド合成に比べて格段に困難である。これは糖類が持つ複数の水酸基を区別して結合形成を行う必要があるためである。この問題点はこれまで複数の水酸基を保護 - 脱保護により区別する多段階合成により克服されてきたが、廃棄物及び工程数の大幅な増加を引き起こすことに加え、多官能基性化合物は特定の官能基の保護 - 脱保護でさえ困難な場合が多い。そのため理想的には保護-脱保護を経ない直接的合成法が望まれるが、複数存在する水酸基の直接的位選択的官能基化研究は極めて未発達である。申請者の所属する研究室ではこの未解決課題に取り組み、一段階触媒的位選択的保護基（アシル基）導入法を2007年に報告している。申請者は本反応を基軸とし保護 - 脱保護を最小限にする糖関連物質の効率的合成法の開発を目的とし、1) 本反応の官能基寛容性の検証、2) 強心配糖体 lanatoside C の位選択的官能基化、3) 4位アシル化配糖体天然物 multifidoside 類の全合成研究を行った。

1) 基質認識型触媒による糖類の位選択的アシル化の官能基寛容性

先行研究により本反応の選択性発現は水素結合形成が駆動力と考えられるため、基質及び反応剤中に多くの水素結合供与体や受容体が存在する場合には選択性の消失あるいは低下が起こると予想された。一方、多官能基性化合物の全合成や官能基化に適用するには官能基寛容性が必須となる。そこで、本反応の官能基寛容性の検証を目的とし、種々の官能基を有するアシル基及び基質を用い収率、選択性への影響を調べた。その結果、基質やアシル基に種々の官能基（カルバメート、スルフィド、芳香環等）が存在しても本触媒は基質のグルコピラノシド構造を高度に認識し、4位選択的にアシル化を進行させることが明らかとなった。

2) 強心配糖体 lanatoside C の位選択的アシル化

生理活性物質の誘導化は生命現象解明のためのツール及びより高活性且つ安全性の高い化合物探索において非常に有用な手法の一つである。Lanatoside C は強心配糖体に分類される天然物由来医薬品で、全部で8つの遊離水酸基を持つ多官能基性化合物である。Lanatoside C の糖鎖末端はグルコピラノシド構造であるため、本触媒による位選択的アシル化により4'''位選択的官能基化が可能と考えた。検討の結果、類縁体触媒を用いた場合に最高90%位選択性で4'''位にアシル化が進行した。一方、基質認識側鎖を持たない4-ジメチルアミノピリジン（DMAP）触媒下では3'''位に最高97%位選択性でアシル化が進行した。即ち3'''位水酸基が基質本来の持つ最も反応性の高い水酸基であることが分かった。一方、本触媒やその類縁体触媒存在下には3'''位の高い反応性を凌駕して触媒制御による4'''位水酸基選択的アシル化が進行したと考えられる。また、Lanatoside C に対しても種々の官能基を有するアシル基の導入が可能であり、その3'''位及び4'''位選択的官能基化法を確立

することができた。

3) 配糖体天然物multifidoside 類の位置選択的全合成

Multifidoside A 及び Bは中国南東部に生息する植物 *Pteris multifida* から2007年に単離構造決定された配糖体天然物で、HepG2腫瘍細胞に対し細胞毒性を示す (I C₅₀ < 10μM)。これらはグルコピラノース部の4位に*p*-coumaroyl基を有するアシル化配糖体であり、本触媒による位置選択的アシル化を鍵反応とすることでmultifidoside A 及び B の効率的全合成が可能と考え合成研究を行った。天然物 wallichoside をその前駆体として本触媒存在下にアシル化を行ったところ、二つの第一級水酸基を含む5つの遊離水酸基の内、グルコピラノースの4位水酸基選択的にアシル化が進行し、multifidoside A 及び B の初の全合成を達成した。また、wallichoside の4位水酸基への種々のアシル基導入も可能であった。また、本合成過程で、アグリコン部の連続する不斉中心を有するインダノン環構築において、プロリン誘導体を触媒とする未だ報告例のない芳香族ケトアルデヒドの分子内不斉アルドール反応を見出した。

以上のように本論文は有機合成化学や分子認識化学に関す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25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。

論文内容の要旨及び審査の結果の要旨は、本学学術情報リポジトリに掲載し、公表とする。特許申請、雑誌掲載等の関係により、学位授与後即日公表することに支障がある場合は、以下に公表可能とする日付を記入すること。

要旨公開可能日： 平成26年4月1日以降