

( 続紙 1 )

京都大学	博士 (薬科学)	氏名	竹内 裕紀
論文題目	無保護 D-グルコースの位置選択的順次官能基化法に基づく配糖体天然物の新規合成戦略		
(論文内容の要旨)			
<p>天然有機化合物の生合成経路は最も洗練された合成法のひとつである。これは、数万の分子量からなる酵素が巧妙に作り出した反応場において、高度に選択的 (化学、立体および位置選択性) な基質の直接変換が繰り返されるためである。一方、天然物の供給や高度機能化につながる全合成研究は、Corey によって確立された論理的な逆合成解析に基づき、保護基の化学と表裏一体となって発展してきた。すなわち、基質の反応性に準拠した前駆体への逆変換を標的化合物から入手可能な出発物まで繰り返すことで合成戦略が決定される。1895年、Fischer らによる糖類の保護基としてのアセトナイドの利用を契機として、一世紀強の間に多彩な保護基および脱保護条件が開発され、より複雑な三次元構造を有する天然物の合成を可能にしてきた。天然二次代謝産物であるアルカロイド、テルペノイド、フラボノイド、サポニン及びタンニン等は医薬品のリード化合物の宝庫であり、膨大な合成研究が蓄積されている。近年では、化学選択的な反応をうまく組み合わせた保護基フリー全合成など洗練された方法論が実現されてきている。しかし、配糖体天然物の合成は、他の天然物群の合成研究に比べて発展が遅れている状況にある。これは糖類が複数の水酸基をもつ多官能基性化合物であり、糖関連物質の合成は化学選択性の制御だけでは太刀打ちできず、保護基を駆使した多段階合成が不可欠になることに起因する。こうした状況のもと、著者は糖関連物質の合成の革新を目指し、配糖体天然物の新規合成戦略の確立を研究課題とした。</p> <p>第二章では、安価に入手可能な無保護糖を糖供与体とする立体選択的グリコシル化法の開発を行った。現在、一般的に用いられる糖供与体はアノマー位に活性化基を配し、他の水酸基を保護した活性中間体である。糖供与体の保護基を適切に設計することで、グリコシル化反応の立体選択性を制御する方法が通例となっている (隣接基関与や分子内アシル転位、立体保護など)。著者は研究試薬として市販されている D-グルコースが <math>\alpha</math>-アノマーとして利用可能なことに着目し、<math>S_N2</math> 型反応を設計することで <math>\beta</math> 選択的にグリコシド結合を形成できることを見いだした。配糖体天然物の一工程合成を含む、幅広い糖受容体の適応範囲を精査し、本法の基質一般性 (15例以上) を確認した。また、使用していた市販の D-キシロースに関しても <math>\alpha</math>-アノマーとして存在しており、本法の糖供与体として利用可能であった。また、反応機構解析の結果、イオン性を帯びたゆるい <math>S_N2</math> 型の遷移状態を経由することを明らかにした。これまで着目されてこなかった無保護糖の <math>\alpha</math>-アノマーのヘミアセタール性水酸基の立体配置を利用する立体選択的グリコシル化法の開発に成功した。</p>			

第三章では配糖体天然物エラジタンニン類の全合成を行った。エラジタンニン類は加水分解性タンニンに属するポリフェノール配糖体であり、グルコース骨格に没食子酸やヘキサヒドロキシジフェン酸がエステル結合した構造を特徴とする。所属研究室で開発したグリコシドの触媒的位置選択的アシル化反応を基盤とし、D-グルコースの4つの水酸基の位置選択的順次官能基化法を開発した。官能基化を行う位置情報をプログラムした合成スキームに基づき、抗インフルエンザウイルス活性を示す strictinin および抗ヘルペスウイルス活性を示す tellimagrandin II の全合成を D-グルコースからそれぞれ五工程および六工程で達成した。これらの全合成で D-グルコースの保護基は全く使用していない。また、本合成経路の特徴は生合成経路に良く似ている点である。例えば、tellimagrandin II の生合成は、グルコースのアノマー位にガロイル基が導入された  $\beta$ -グルコガリンと、その酵素的位置選択的ガロイル化によって生じる  $\beta$ -ペンタガロイルグルコース ( $\beta$ -PGG) を経由して進行する。一方、我々の全合成経路も  $\beta$ -グルコガリン誘導体と  $\beta$ -PGG 誘導体を経る直線的な合成経路である。一方、化学合成法の強みを活かして導入するガロイル基の保護基を調節することで、神経保護作用を有する pterocarinin C を同様の合成スキームを用いて D-グルコースから六工程で合成した。本研究を通じて、無保護糖の位置選択的順次官能基化法が、配糖体天然物の包括的かつ迅速な供給に向けた強力な手段になりうることを示した。

(論文審査の結果の要旨)

天然物の供給や高機能化につながる全合成研究は、Corey によって確立された論理的な逆合成解析に基づき、保護基の化学と表裏一体となって発展してきた。すなわち、基質の反応性に準拠した前駆体への逆変換を標的化合物から入手可能な出発物まで繰り返すことで合成戦略が決定される。1895年、Fischer らによる糖類の保護基としてのアセトニドの利用を契機として、多彩な保護基および脱保護条件が開発され、より複雑な天然物の合成を可能にしてきた。しかし、配糖体天然物の合成は、他の天然物群の合成研究に比べて発展が遅れている。これは糖類が複数の水酸基をもつ多官能基性化合物であり、保護基を駆使した多段階合成が不可欠であることに起因する。こうした状況のもと、本研究では糖関連物質の合成の革新を目指し、配糖体天然物の新規合成戦略の確立を目的とした。

第二章では、安価に入手可能な無保護糖を糖供与体とする立体選択的グリコシル化法の開発を行った。一般的に用いられる糖供与体はアノマー位に活性化基を配し、他の水酸基を保護した活性中間体である。これに対し本研究では、市販のD-グルコースが $\alpha$ -アノマーとして利用可能なことに着目し、 $S_N2$  型反応を設計することで $\beta$  選択的グリコシド結合形成法を見いだした。配糖体天然物の一工程合成を含む、幅広い糖受容体の適応範囲を精査し、本法の基質一般性(15例以上)を確認した。市販 D-キシロースも $\alpha$ -アノマーとして存在しており、本法での糖供与体として利用可能であった。また $^{13}C$ 同位体効果による反応機構解析の結果、この選択的グリコシド結合形成反応がイオン性を帯びた $S_N2$  型の遷移状態を経由することを明らかにした。以上のようにこれまで着目されてこなかった無保護糖の $\alpha$ -アノマーのヘミアセタール性水酸基の立体配置を利用する立体選択的グリコシル化法の開発に成功した。

第三章では、配糖体天然物エラジタンニン類の全合成を行った。エラジタンニン類は加水分解性タンニンに属するポリフェノール配糖体であり、グルコース骨格に没食子酸やヘキサヒドロキシジフェン酸がエステル結合した構造を特徴とする。所属研究室で開発したグリコシドの触媒的位置選択的アシル化反応を基盤とし、D-グルコースの4つの水酸基の位置選択的順次官能基化法を開発した。抗インフルエンザウイルス活性を示す strictinin および抗ヘルペスウイルス活性を示す tellimagrandin II の全合成を D-グルコースからそれぞれ五工程および六工程で達成した。これらの全合成では D-グルコースの保護基は全く使用していない。また、本合成経路の特徴は生合成経路に類似する点である。例えば、tellimagrandin II の生合成は、グルコースのアノマー位にガロイル基が導入された $\beta$ -グルコガリンと、その酵素的な位置選択的ガロイル化によって生じる $\beta$ -ペンタガロイルグルコース( $\beta$ -PGG)を経由して進行する。一方、本全合成経路も $\beta$ -グルコガリン誘導体と $\beta$ -PGG 誘導体を経る直線的な

合成経路である。さらに、化学合成法の強みを活かし、導入するガロイル基の保護基を調節することで、神経保護作用を有する pterocarinin C を同様の合成スキームを用いて D-グルコースから六工程で合成した。本研究を通じて、無保護糖の位置選択的順次官能基化法が、配糖体天然物の包括的かつ迅速な供給に向けた強力な手段に成り得ることを示した。

以上のように本研究は、配糖体の革新的な合成法開発につながるもので、本論文は有機合成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（薬科学）の学位論文として価値あるものと認める。  
さらに、平成28年2月26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。

要旨公表可能日：2016年6月22日以降