

京都大学	博士 (薬科学)	氏名	芝山 啓允
論文題目	無保護グルコースの連続的位置選択的官能基化に基づくエラジタンニン類の包括的全合成研究		
<p>(論文内容の要旨)</p> <p>エラジタンニン類は植物の二次代謝産物であり、天然ポリフェノール化合物群の一つである。エラジタンニン類は D-グルコースと没食子酸 (3,4,5-トリヒドロキシ安息香酸) がエステル結合し、没食子酸ユニット同士が分子内或いは分子間で酸化的 C-C、C-O カップリングした基本構造を有しており、Schmit や Mayer、奥田、吉田、西岡、河野らの活躍により、これまでに千種を超える化合物が単離・構造決定されてきた。</p> <p>エラジタンニン類は、その抗腫瘍活性や抗ウイルス活性が再注目され、近年活発な研究対象となっており、これまでにFeldman、山田らを筆頭に様々な合成研究がなされてきた。エラジタンニン類の様な配糖体天然物を合成するには、グルコースが有する反応性の類似した多数の水酸基の区別が必須であり、グルコースに対して適切な保護基及び活性化基を導入した糖供与体を用いる合成法が一般的である。一方、所属研究室では糖類の直接的な位置選択的官能基変換法の開発に取り組んでおり、独自に開発した反応を用いてこれまでに様々なエラジタンニン類の短工程全合成を達成している。本合成戦略の主軸となるのは、グルコース上の水酸基を一切保護することなく、それぞれを識別して順次官能基化する連続的位置選択的官能基化であり、これにより効率的な合成が可能となる。</p> <p>しかし、本手法はグルコース4,6位或いは2,3位にHHDP (ヘキサヒドロキシジフェノイル) 基を有する単量体エラジタンニン類にのみ適用可能であり、合成できる天然物に限りがあった。この様な背景のもと、著者は以下の三つのエラジタンニン類の全合成に取り組み、連続的位置選択的官能基化をより汎用性の高い合成手法へと展開することを研究課題とした。</p> <p>一つ目は、二量体エラジタンニン <i>coriariin A</i> の全合成である。<i>Coriariin A</i> は同一の単量体エラジタンニン二分子が酸化的 C-O カップリングした擬対称性の二量体天然物であり、所属研究室で開発された合成戦略を両方向同時官能基へと展開することで、糖水酸基を一切保護することなくグルコースから7工程で全合成を達成した。</p> <p>二つ目は、3,4-HHDP型エラジタンニン <i>cercidin A</i> の全合成である。無保護グルコースの糖水酸基を一切保護することなく本合成を達成するには、鍵中間体である1,4-ジアシルグリコシドの2,3位第二級水酸基を識別する必要があったが、新たに1,4-ジアシルグリコシドの3位第二級水酸基選択的アシル化法を開発することで、本全合成をグルコースから7工程で達成した。</p> <p>三つ目は、3,6-HHDP型エラジタンニン類の一つである <i>punicafolin</i> 及び <i>macaranganin</i> の全合成である。本合成においては、1,4-ジアシルグリコシドの2位第二級水酸基選択的アシル化法の開発とピラノース環の環反転を伴ったジアステレオ選択的酸化的カップリング法の開発が必須であったが、両手法の開発に成功し、グルコースから7工程でそれぞれの全合成を達成した。</p>			

(続紙 2)

(論文審査の結果の要旨)

エラジタンニン類は植物の二次代謝産物で、天然ポリフェノール化合物群の一つである。エラジタンニン類は D-グルコースと没食子酸 (3,4,5-トリヒドロキシ安息香酸) がエステル結合し、没食子酸ユニット同士が分子内或いは分子間で酸化的 C-C、C-O カップリングした基本構造を有し、これまでに千種を超える化合物が単離・構造決定されている。

エラジタンニン類はその抗腫瘍活性や抗ウイルス活性が明らかになるにつれて再注目され、近年では活発な研究対象となっており、山田やFeldmanらを筆頭に様々な合成研究がなされてきた。これらの配糖体天然物の全合成に際しては、グルコースが有する反応性の類似した多数の水酸基の区別が必須で、そのため、グルコースに対して適切な保護基や活性化基を導入した糖供与体を用いる合成法が一般的である。一方、所属研究室では糖類の直接的な位置選択的官能基変換法の開発に取り組み、独自に開発した反応系や触媒を用いて、これまでに様々なエラジタンニン類の短工程全合成を達成している。本合成戦略の主軸となるのは、グルコース上の水酸基を一切保護することなく、それぞれを識別して順次官能基化する連続的位置選択的官能基化で、従来法の単純な延長線上にはない、格段に効率性が向上した全合成が可能となる。

一方、本手法はこれまで、グルコース4,6位、或いは2,3位にHHDP (ヘキサヒドロキシジフェノイル) 基を有する単量体エラジタンニン類でのみ適用可能で、全合成標的となる天然物に限りがあつた。そこで、著者は以下の三つのエラジタンニン類の全合成に取り組み、連続的位置選択的官能基化をより汎用性の高い全合成手法へと展開した。

一つ目は、二量体エラジタンニン *coriariin A* の全合成である。*Coriariin A* は同一の単量体エラジタンニン二分子が酸化的 C-O カップリングした擬対称性の二量体天然物で、所属研究室で開発された合成戦略を両方向同時官能基へと展開することで、糖水酸基を一切保護することなくグルコースから7工程で全合成を達成した。

二つ目は、3,4-HHDP型エラジタンニン *cercidin A* の全合成である。無保護グルコースの糖水酸基を一切保護することなく本合成を達成するには、鍵中間体である1,4-ジアシルグリコシドの2,3位第二級水酸基を識別する必要がある。著者は新たに1,4-ジアシルグリコシドの3位第二級水酸基選択的アシル化法を開発することで、本全合成をグルコースから7工程で達成した。

三つ目は、3,6-HHDP型エラジタンニン類の一つである *punicafolin* 及び *macaranganin* の全合成である。本合成においては、1,4-ジアシルグリコシドの2位第二級水酸基選択的アシル化法の開発とピラノース環の環反転を伴ったジアステレオ選択的酸化的カップリング法の開発が必須であった。著者は酸化剤である2価の銅と共に、キラルジアミン配位子の *sparteine* の両鏡像体を用いることでこの問題点を解決し、グルコースから7工程でそれぞれの全合成を達成した。

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。また、令和2年2月20日、論文内容とそれに関連した事項について試問を行った結果、合格と認めた。

なお、本論文は、京都大学学位規程第14条第2項に該当するものと判断し、公表に際しては、(令和5年3月22日までの間)当該論文の全文に代えてその内容を要約したものとすることを認める。