

デオキシ糖の新規化学選択的グリコシル化反応の開発と
抗生物質ビネオマイシン類の全合成研究

2016 年度

久 住 俊 一

主 論 文 要 旨

報告番号	Ⓐ 乙 第	号	氏 名	久住 俊一
主論文題目： デオキシ糖の新規化学選択的グリコシル化反応の開発と 抗生物質ビネオマイシン類の全合成研究				
(内容の要旨) デオキシ糖鎖は、抗腫瘍活性や酵素阻害活性などの顕著な生物活性を有する抗生物質の構造中に見られ、その機能発現において重要な役割を果たしている。糖鎖を効率的に合成する上で、“armed-disarmed”の概念による化学選択的グリコシル化反応は最も重要な手法の一つとして挙げられる。しかし、2位に酸素官能基を有さない2-デオキシ糖においては、この概念を直接適用することができないため、代替となる手法の開発が求められている。また、2,3位に酸素官能基を有さない2,3-ジデオキシ糖は、アングサイクリン系抗生物質などの顕著な生物活性を有する天然物の構造中に見られるが、それら天然物の全合成例は極めて少ない。本論文では、2,3-ジデオキシ糖の新規化学選択的グリコシル化反応の開発と本手法を鍵反応として用いたアングサイクリン系抗生物質ビネオマイシン類の全合成研究について記述した。 序論では、デオキシ糖鎖を有する抗生物質の分類について述べた後、本研究で着目したアングサイクリン系抗生物質ビネオマイシン類の興味深い生物活性や過去の合成例について概説した。また、ビネオマイシン類を合成する上で課題となるデオキシ糖鎖の合成及びアグリコンに対する配糖化について、過去に報告された合成研究を例に概説した。さらに、本研究の目的及び位置づけについて述べた。 本論第1章では、デオキシ糖の新規化学選択的グリコシル化反応の開発について記述した。すなわち、脱離基としてアセタートをもつ3種の2,3-ジデオキシ糖の反応性を比較した結果、反応性の序列は、2,3-不飽和糖>2,3-ジデオキシ(飽和)糖>2,3-不飽和-4-ケト糖の順であり、種々のグリコシル化条件において、これらのデオキシ糖の間に有意な反応性の差があることを見出した。また、これらの反応性の差を利用した化学選択的グリコシル化反応が可能であり、アノマー位の保護・脱保護を省略した、効率的なデオキシ三糖鎖の合成に応用できることを見出した。 第2章では、ビネオマイシン B ₂ の全合成について記述した。すなわち、無保護糖を用いたアリール C-グリコシル化反応、及び2,3-不飽和糖を用いた強力な化学選択的グリコシル化反応を鍵反応とし、アグリコン部分とデオキシ糖鎖部分をそれぞれ効率的に合成した。また、側鎖末端をシリルエーテルとしたアグリコン保護体と2,3-ジデオキシチオ糖を用いることにより、求核性の低い側鎖部分の三級アルコールに対して配糖化が可能であることを見出した。さらに、アグリコン保護体とデオキシ糖鎖部分のチオ糖とのグリコシル化反応では、基質濃度が収率に大きく寄与することを明らかにした。これにより、高濃度条件下で配糖化することで、アグリコン部分に対して2つのデオキシ糖鎖部分を一挙に導入することに成功し、ビネオマイシン B ₂ の初の全合成を達成した。 第3章では、ビネオマイシン A ₁ のアグリコン部分であるアクアヤマインの全合成について記述した。すなわち、3つの鍵反応(①アリール C-グリコシドから発生させたリチウム種のシクロヘキサノン誘導体に対する高立体選択的な1,2-付加反応、②アリルインジウムによる転位を伴うナフトキノンの位置選択的アリル化反応、及び③2価のバナジウム錯体を用いた高立体選択的な分子内ピナコールカップリング反応)により、高度に官能基化された四環性骨格を構築し、アクアヤマインの効率的かつ実用的な全合成を達成した。 結論では、本研究を総括し、今後の展望について記述した。				

SUMMARY OF Ph.D. DISSERTATION

School Fundamental Science and Technology	Student Identification Number	SURNAME, First name KUSUMI, Shunichi
Title Development of novel chemoselective glycosylations using deoxy sugars and synthetic studies on antibiotics, vineomycins		
Abstract <p>Deoxyoligosaccharides play very important roles in many biological events, and accordingly, the development of novel and effective synthetic methods has attracted much attention in the field of synthetic carbohydrate chemistry. The “armed-disarmed” concept introduced by Fraser-Reid and co-workers has been one of the most influential ideas in this field. However, this approach cannot be directly applied to 2-deoxy glycosyl donors, which lack a C2-substituent, and therefore, an alternative strategy is required for the chemoselective glycosylation of 2-deoxy sugars. Interestingly, although 2,3-dideoxyglycosides frequently appear in biologically important natural products, such as angucycline antibiotics, only a few attempts at constructing the structure have been reported to date. In this thesis, effective and chemoselective glycosylations using 2,3-dideoxy sugars and synthetic studies on angucycline antibiotics, vineomycins, utilizing above-mentioned methodology are described.</p> <p>First, novel chemoselective glycosylations using 2,3-dideoxy sugars have been developed. It was found that, under various glycosylation conditions, the reactivities of 2,3-unsaturated glycosyl acetates were significantly higher, while those of the corresponding 2,3-unsaturated-4-keto glycosyl acetates were much lower than those of the corresponding 2,3-dideoxy (2,3-saturated) glycosyl acetates. Based on these results, chemoselective glycosylations were effectively realized <i>via</i> combinatorial techniques in short-steps using three types of glycosyl donors to construct several types of deoxyoligosaccharides.</p> <p>Next, the first total synthesis of vineomycin B₂ has been accomplished. The aglycon segment and the glycon segment were prepared <i>via</i> C-glycosylation using an unprotected sugar and powerful chemoselective O-glycosylation using a 2,3-unsaturated sugar, respectively, as the key steps. Furthermore, effective and simultaneous introduction of the two glycon moieties to the aglycon part by concentration-controlled glycosylation led to the total synthesis of vineomycin B₂.</p> <p>Finally, an efficient and practical total synthesis of aquayamycin, which is the aglycon moiety of vineomycin A₁, has been accomplished. The highly oxidized and stereochemically complex tetracyclic ring system was constructed using three key reactions: 1) highly diastereoselective 1,2-addition of C-glycosyl naphthyllithium to a cyclic ketone, 2) indium-mediated site-selective allylation-rearrangement sequence of naphthoquinone, and 3) diastereoselective intramolecular pinacol coupling. This synthetic strategy offers a novel and efficient pathway to prepare aquayamycin-type angucycline antibiotics, such as vineomycin A₁.</p>		