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



 (ウ) こ 第		
 主論 文 題 日 : 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。糖鎖を効率的に含成 する上で、"amed-disamed"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持むーーと して挙げられる。しかし、2 位に酸素官能基を有さない2.デオキン糖においては、この概念を直接 用い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 ジデオキン糖は、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開活地かで少ない。本論文では、2.3 ジデオキシ 物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の成について起速した。 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えた後、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免険にないて記述した。 た。また、ビネオマイシン類の全合成研究について起走たせる、本研究で着目した アングサイクリン系抗生物質であ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伺に概認した。きら 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有する3 種の2.3 ジデオキシ糖の同応に範1 をたいておめることを見出した。ま、これらの反応体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、効率的のボオキシ三糖鎖 の合成に応用できることを見出した。 また、(観報示灯)シリンの保護体とデオキシ糖鎖部分の本にぞし合成した。 また、(観報末増をジリルエーデルとしたアグリコン保護体と2.3 ジデオキシイキシー指数用い なことに、アグリコン部分とデオキン糖鎖部分の子材で着な反応 では、基質濃度が収率にたきてきキナることを明らかにした。これにより、高濃度を指した。 オキマイシン B, 0 名合成について記述した。されにより、高濃度条件 下で配糖化することで、アグリコン解決体とデオキン糖鎖部分を一挙に導出のグリコシル 化反応を鍵反応とし、アグリコン部分であるアクアキマイシンの全た成と 見いした。さちに、アグリコン部分であるアクアキマイシンの全全成した。 マグリコンドの後を指したるこれにより、高速度条件 下で配糖化することで、アグリコン部分であるアクアキマイシンの全意成に うく、(ビネオマイシン B, 0 名合成の法で加えてきたいでもの、ジャンシン B, 2 名合成のシンクロへキャンシンの全体数化をデオキン糖鎖部分の生たれてたました。 すなも、(第本マイシン) B, 2 3 2 章ででは、ビネオマイシン B, 2 名合成のシンクロールに対したの一般 であることを見いした。 第3 2 章ででは、ビネオマイシン B, 2 のかりコン部分とデオキン基鎖部分をのもてたました。 またいまり、水体性の低い側鎖部分の三級アルコールに対して急なした。したいまり、 のクリコン部分をデオキンをあたてそのの美術を引した でいて記述し、アグリンの全体数のためためで、(① アリールに分のデオキンシンのを を見した。ことの、アグリコン部分とデオキンを りンルであることを 見たりため、1.2 のがりコンシンの ためにため、1.2 のかりコンパイマシンシンの のかり、1.2 のかりコンパイレンシスを のかり、1.2 のが知道の たためた合成ので うり、アグロームで ためための ためために ためための ためために ためていための ためためための ためための ためた合成の ためための ためた合成の ためための ためた合成の ためための ための ためための ためた合成の ためための ためための ためための ためための ための ためた合成の ためための ためための ためための ためための ためた合成の ためための ためた ためための ためた ためた ためた ためた ための ためた ためた		
 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。糖類を効率的に合い する上で、"amed-disamed"の既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 位に酸素育能基を有さない2.デオキシ糖においては、この概念を直接 用い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、23 位に酸素育能基を 有さない 2.3・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健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でおオマイシン類の見味深い生物活性や過去の合成例について概認した。また、ビネオマイシン類の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。きら 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、デオキジ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、 。すなわち、脱離基としてアセタートを有する3 種の 2.3・ジデオキシ糖の同応化を推した。まら 本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、デオキン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し、 。すなわち、脱離基としてアセタートを有する3 種の 2.3・ジ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 化反応を避反応とし、アグリコン保険体と 2.3・ごガキシオ糖の間に有意な反応 たま、(側環床端をシリルエーテルとしたアグリコンに保険を2.3・ジデオキシモ糖鎖 の分成に応用できることを見出した。。また、これらのデオキシ糖類部分です本地を見出した。また、しいらのデオキシ糖類部分です本に表してためていて また、(の境本型やシリョンル化気体、及び2.3・不飽和糖と用いた理糖化が可能であること を見出した。まのに、人のアグリコンに対応を2.2.1により、高濃度条件 下で配糖化することで、アグリコン部分にした。これにより、高濃度な条件 下で配糖化することで、アグリコン部分に対応した。		
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、"amed-disamad"の現念による化学選択的グリコシル化反応は最も重要な変非法の一つしていた。また、この概念を直接用い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、23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乙が美術の新聞化学選択的グリコシル化反応の開発と本手法を健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記述した。 序論では、デオキン糖鎖を有する抗生物質の分類について記述した。 序論では、デオキン糖類を有する抗生物質の分類について記述した。 下離では、デオキン糖類を有する方式教育の分類について記述した。 定がデオキシ糖鎖を有する抗生物質の分類について記述した。 方案が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異味深い生物活性や過去の合成例について概認した。また、ビネオマイシン類の食品ので認定した。 定、本研究の目的及び位置づけについて述べた。 本輪第1章では、デオキン糖剤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。 さられちち、脱離基としてアセタートを有する3種のた合成研究を例に概説した。さらした、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、デオキン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。 さたはの序列は、2.3・び読オキシ(他和)糖>2.3・死他和4444 たち結果、反応性の序列は、2.3・で超れ等さ2.3・ジデオキシ(物和)糖>2.3.不他和444 たた果果、反応性の序列は、2.3・死他和等さ)(他の)糖>2.3.不他和444 たた個前であることを見出した。 第2章では、ビネオマイシン B2の全合成について記述した。すなわち、無保護糖活のがリコシル化反応が可能であることを見出した。 第2章では、ビネオマイシンとB2の全合成について記述した。 することを見出した。 第2章では、ビネオマイシンB2の全合成について記述した。すなわち、無保護糖用いたであし、アグリコン部分に対する配知を引かたぞれぞれ教育的に合成した。 また、側鎖素端をシリルモデルをしたアグリコン保護体と2.3・ジデオキシ糖類部分を子れぞれ教育的に合成した。 素に、側鎖素端をシリルモデルをしたアグリコン保護体を2.3・ジデオキシチオ糖を用いることに、アグリコン部分に対することを見出した。 第3章では、ビネオマイシンB2の初の全合成について記述した。これにより、水核性の低い側鎖部分の三人糖とと2.7・ジャオを対応すのであることを見出した。 第3章では、ビネオマイシンB2の初の全合成について記述した。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つのデオキシ糖類部分を子本ぞれ教子がすることを見なした。 第3章では、ビネオマイシンB2の初の全合成とついて記述した。 するためにため、3000健なたちまま、「約1000000000000000000000000000000000000		
 (内容の要旨) デオキン糖鎖は、抗腫瘍活性や酵素阻害活性などの顕著な生物活性整有する抗生物質の 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。糖金効率的に合成する上で、"amad-disamad"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はつつとして挙げられる。しかし、2位に酸素管能基を有さない2-デオキシ糖においては、この概念を直接 れの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、23 位に酸素管能基を 有さない 23-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、23-ジデオキシ 物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、デオキシ糖類を育する抗生物質の分類にこついてご述た後、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食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含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とのの正述した。 すなわち、脱離基としてアセタートを有する3種の2,3-ジデオキシ糖的間に有意な反応 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。及び2,3-死飽和糖を用いた強力な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。及び2,3-死飽和糖を用いた強力な化学選択的グリコシ ル化反応を使うたとし、アグリコン部分とデオキシ糖鎖部分のモンオキシチン糖を用い たてリール Cグリコンル化反応、及び2,3-死飽和素和いた効して配量化が可能であることを を見出した。また、「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。 第 2 章では、ビネオマイシン B₂の会会成について記述した。されたち、無保護糖を用い たて、実材をやジリルインを読みで違なした。 第 3 章では、ビネマイシン B₂の初回を全成を達成した。 第 5 章では、ビネオマイシン B₂の初回を全成を達成した。 第 3 章では、ビネオマイシン B₂の初回を全成を達成した。 第 3 章では、ビネオマイシン B₂の初回を全成を達成した。 第 5 章では、ビネオマイシン B₂の初回を全成を達成した。 第 5 章では、ビネオマイシン B₂の初回を全式を注意でした。 第 5 章では、ビネオマイシン B₂の初回を全式を達成した。 第 5 章では、ビネオマイシン B₂の初回を全式を達成した。 第 5 章では、ビネオマイシン B₁の初回を全式を達成した。 第 5 章では、ビネオマイシン B₁の初回を全式を達成した。 第 5 章では、ビネオマイシン B₁の初回を会式を達成した。 第 5 章では、ビネオマイシン A₁のブグリコンドをなる「グアマイシンのを定式した。 第 5 章では、ビネオマイシン B₂の初回を合成を達成した。 第 5 章では、ビネオマイシン B₁の初回を会式を達成した。 第 5 章では、ビネオマイシン B₁ののの全式を達成した。 第 5 章では、ビネオマイシン A₁のび D₁のン A₁のび D₁のン A₁の 5 本を絶域 B₁の A₁ A₂ A₁ A₂ A₁ A₁ A₂ A₁ A₂ A₁ A₂ A₁ A₂ A		
 「オオシ糖類は、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、"amoddisamed"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 用い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。本範文では、2.3-ジデオキシ 響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食用のいたで、2.3-ジ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伺に概説した。きら 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とについて記述した。 すなわち、脱離基としてアセタートを有する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-死飽和糖>2.3-ジデオキシ糖の同に有意な反応 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 B₂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 ル化反応を破壊反応とし、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 たっました。さらに、アグリコン船分のデオキシ糖鎖部分を手おも気、無保護糖を用い たっました。、ジャボラルをしたアグリコンと振動なデオキシモ糖鎖 のるたちまり、水核性の低い側鎖部分の三級アルコールに対して配能が可能であることを 見出した。こかにより、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 ることにより、水核性の低い側鎖部分の三級アルコールに効して配体が可能であることを 見出した。こかに大きく者与することを明らかにした。これにより、高濃度条件 下で配格化することで、アグリコン部分であるデクアヤマイシンの全合成に 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 ウム能のシクロペキンシA₁のアグリコン部分であるデクアヤマイシンの全合成に きたり、ビネオマイシン A₁の新会になるでクルマヤマイシンの全合成を達成した。 またまの、ボネマイシンA₁のアグリコン部分であるデクアヤマイシンの全人に のいて記述した。すなわち、3つの鍵内でに対してためので、20アリーンジ からためで、2.200人でオキンシ糖酸のから表でクルマヤマイシンの全人で かられため、2.200人でオマクシンの効果でした。これにより、高度でなどきく れためため、2.200人の、2.500人のためのがなための ういためののであることを 見ためため、アグリーン(第一本を)ためのチャンチャン なったりのかれてための、アグロシン(1) なったりの、ボネマイシン(1) のがなっためののののなるためのチャン なってがり、2.200人のためのがためのチャン なってきた。シークククククククククククククククククククククククククククククククククククク		

SUMMARY OF Ph.D. DISSERTATION

School	Student Identification Number	SURNAME, First name
Fundamental Science and		VI ISI IMI Shumishi
Technology		KUSUMI, Shuhichi
Title		

Development of novel chemoselective glycosylations using deoxy sugars and synthetic studies on antibiotics, vineomycins

Abstract

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.

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 while the glycosyl acetates were significantly higher, those of 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 via combinatorial techniques in short-steps using three types of glycosyl donors to construct several types of deoxyoligosaccharides.

Next, the first total synthesis of vineomycin B_2 has been accomplished. The aglycon segment and the glycon segment were prepared *via 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 B_2 .

Finally, an efficient and practical total synthesis of aquayamycin, which is the aglycon moiety of vineomycin A_1 , 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 A_1 .