

学位論文題名

ヨウ化サマリウムによるアルドール型C-グリコシル化反応を鍵反応とするヌクレオシド系抗生物質 Herbicidin B の全合成及びその展開

学位論文内容の要旨

1. はじめに

Herbicidin 類は三共株式会社の農業研究グループにより *Streptomyces saganonensis* から単離されたヌクレオシド系抗生物質であり、双胚葉植物の生育を選択的に阻害するうえに、イネの枯れ葉病の原因菌である *Xanthomonas oryzae* の増殖を抑制するため、除草剤として有望な化合物である。これらの化合物は、核酸塩基としてアデニン環が、11 炭糖であるウンデコースと *N*⁶-グリコシル結合している。この 11 炭糖部は 7'位から連続する 4 つの置換基が axial 位に配置し、分子内ヘミケタール構造を含む三環性 furanopyranopyrane 骨格を形成する特異な構造を有している。その特異な構造から現在まで 4 つのグループによってその合成研究が行われているが合成上の問題点があるため、未だその全合成は達成されていない。

筆者は、興味深い構造を有するうえに、これまで合成が困難であった Herbicidin 類の全合成を行うことを目的とし、Herbicidin B を全合成標的に設定した。その研究過程において温和な条件下で反応が進行するヨウ化サマリウムによるアルドール型 C-グリコシル化反応を開発し、これを用いて Herbicidin B の全合成を行った。

2. 合成計画

Herbicidin 類を合成するには、2-ウロースを用いた 5'位、6'位間におけるアルドール反応を利用するのが現時点では最も効率的であると考えられる。これを達成するには、ヌクレオシド-5'-アルデヒド誘導体が耐えうる温和なアルドール反応を開発することが必要とされる。アノマー位を活性化した 2-ウロースをエノラート源として、さらに酸性および塩基性条件において非常に不安定なキシロシルアデニン-5'-アルデヒド誘導体を基質として用いることができるアルドール反応を開発することができれば、これを鍵反応として簡便に herbicidin B の全合成ができると考えた。2-ウロースとキシロシルアデニン-5'-アルデヒドはそれぞれ安価に入手できる D-グルコースとアデノシンから調製することにした。(Fig.2)

3. ヨウ化サマリウムを用いるアルドール型 C-グリコシル化法の開発

ヨウ化サマリウムは α -ヘテロ置換ケトンに対して二電子還元を行った後、 α 位ヘテロ置換基を還元することが知られている。

筆者は、ヨウ化サマリウムによる α -ヘテロ置換ケトンの還元によって生成するサマリウムエノラートを用い、アクセプターとしてのカルボニル化合物と反応させることで本研究で目的としたアルドール反応を開発できると考えた。すなわち、1-置換-2-ウロースをヨウ化サマリウムで還元することでサマリウムエノラートを発生させ、カルボニル化合物との間でアルドール型 C-グリコシル化反応を行い、2-ケト-C-グリコシドを得るものである。

まずエノラートアニオン源の探索を検討した。その結果、1-フェニルチオ体-2-ウロースを用いた場合に良好な結果が得られ、2 当量のヨウ化サマリウムの THF 溶液に対して室温で、1-フェニルチオ体-2-ウロースの THF 溶液を滴下した後、シクロヘキサノンをアクセプターとして同温度下にて滴下したところ、C-グリコシドを収率 87%、 α/β 選択比 79/21 で与えた。

4. Herbicidin B の合成検討

エノラートアニオン源となる 3,4-位に TIPDS 基を有し、6 位がメチルエステルされた 1-フェニルチオ-2-ウロースは D-グルコースを出発原料として 9 工程で得た。アクセプターとなるキシロシルアデニン-5'-アルデヒド

ド体はアデノシンを出発原料として 8 工程で得た。

ヨウ化サマリウムの THF 溶液に 1-フェニルチオ-2-ウロースの THF 溶液を-78℃において滴下後、5'-アルデヒド体の THF 溶液を同温度下にて滴下した。その結果、目的とするウンデコースヌクレオシドであるアルドール成績体が収率 75%、ジアステレオ選択比 79:21 で得られた。このようにヨウ化サマリウムを用いたアルドール型 C-グリコシル化反応はヌクレオシド 5'アルデヒド体のような化学的に非常に不安定な化合物を基質として有効に用いることができることが示された。

次に、得られたアルドール成績体を分子内塩である Burgess 塩で処理したところ、目的とするエノン体が得られた。続いて、この化合物の接触還元を行ったところ 6'位の立体配置は herbicidin B の立体配置とは逆の立体配置を有する還元体を得られた。ここで、脱保護の際、あるいは脱保護により得られる環化体の異性化反応により 6'位が天然型である α 配置に、すなわち herbicidin B へ収束することを期待して、N-6 位 Bz 基および 8',9'位の TIPDS 基を脱保護したところ herbicidin B とは 6'位の里った配置のみが異なる 6'-*epi*-herbicidin B が得られた。この 6'-*epi*-herbicidin B を herbicidin B に異性化すべく種々検討を行ったが、いずれの場合も全く異性化は観察されなかった。また、分子動力学計算によるエネルギー計算を行った結果、6'-*epi*-herbicidin B のほうが約 3 Kcal/mol 安定であることが示唆された。これら結果より、6'-*epi*-herbicidin B は herbicidin B よりも熱力学的に安定な化合物であることが考えられ、当初期待した異性化は困難であることが示唆された。

5. 2-ウロース部コンフォメーション変化を利用した Herbicidin B の全合成

以上の結果より、herbicidin B の合成を達成するためには、脱保護による環化の前段階で 6'位の立体をあらかじめ天然型である α 配置として構築する必要があると考えられる。接触還元において基質として用いたエノン体の 6'-10'位の 6 員環部は 9'位がピラノース環の β 面に突出したハーフチェアー型コンホメーションをとっていることが示唆される。このコンホメーションにおいて接触還元の際、9'位の水素原子と試薬との間に立体障害が生じるため、エノンの α 面から水素添加した結果、 β 体を選択的に与えたと考えられる。目的とする 6' α 体を得るには水素添加の方向を逆転した、すなわちエノンの β 面から反応を進行させるか、望みとする還元体の 6' α 体の 5'位炭素置換基がエクソトリアル位に配向するように 6 員環部コンフォメーションを変化させる必要がある。

筆者は、エノン体の 8'位および 9'位各々に立体的に嵩高い保護基を導入することで 8'位および 9'位置換基をアキシアル位に固定し、6 員環部のコンフォメーション変化をひき起こすことで、接触還元における立体選択性を制御することとした。

D-グルクロノラクトンを出発原料として、TBS、TIPS、TBDPS 基を 8'、9'位にそれぞれ有する 1-フェニルチオ-2-ウロースを調製し、さきと同様にしてエノン体を合成した。エノン体の 6 員環部は⁰B 型のコンホメーションであることが示唆された。このようなエノンに対して接触還元を行なった場合、9'位置換基が立体的に嵩高く、エノンのエンド面からの水素添加が妨げられるため、より立体障害の小さいと考えられるエノンのエキソ面から水素添加が有利に進行すると考えられ、その結果、望みとする 6' α 体をあたえることが期待される。各種エノンに対する接触還元を検討した。まず、ジ-TIPS 体および、ジ-TBDPS 体については還元反応が進行しなかった。これに対してジ-TBS 体はメタノール中、パラジウム炭素触媒下、ギ酸アンモニウムを水素源とすることで反応が進行し、 α/β 比 3/1 で、予想通り、6' α 体を優先して与えていることが明らかとなった。この化合物を、引き続き、Bz 基、TBS 基を除去することで、herbicidin B に誘導することができた。しかし、TIPS、TBDPS 保護されたエノン体は各種条件に対し比較的安定であったのに対し、TBS 保護されたエノン体は化学的に安定ではなく、接触還元反応の際に分解して未同定の副生成物を与えるため、その収率は 3 工程で 5%と低いものであった。

そこで、コンフォメーションの変化と接触還元の際の試薬の接近を妨げず、かつある程度の安定性を有するエノン体として、8'-TBS-9'-TBDPS 体を設定した。同様に合成した 8'-TBS-9'-TBDPS-エノン体の接触還元反応を行なったところ、やはり、基質の分解が起きるものの、立体選択性については完璧な α 選択性をあたえ、さらに脱保護することにより herbicidin B を 31%の収率で得ることができた。Herbicidin B の天然由来および合成品の ¹NMR スペクトル、質量分析等による各種機器データは標品のそれと一致した。

以上のように、キシロシルアデニン-5'-アルデヒド体を基質として、ヨウ化サマリウムによるアルドール型 C-グリコシル化反応を用い、ウンデコースヌクレオシドを合成した。さらに糖部水酸基に嵩高い保護基を導入することでコンフォメーションを制御し、立体選択的に接触還元を行なうことで、ヌクレオシド系抗生物質 herbicidin B の初の全合成を達成した。

学位論文審査の要旨

主 査 教 授 松 田 彰
副 査 教 授 橋 本 俊 一
副 査 助 教 授 中 島 誠
副 査 講 師 南 川 典 昭

学 位 論 文 題 名

ヨウ化サマリウムによるアルドール型C－グリコシル 化反応を鍵反応とするヌクレオシド系抗生物質 Herbicidin B の全合成及びその展開

Herbicidin類は三共株式会社により *Streptomyces saganonensis* から単離されたヌクレオシド系抗生物質であり、核酸塩基としてアデニン塩基と三環性furanopyranopyrane骨格を形成する11炭糖からなる特異な構造を有している。現在まで4つのグループによってその合成研究が行われているものの、未だその全合成は達成されていない。申請者は、herbicidin Bの全合成を行うことを目的とした。その研究過程において温和な条件下で反応が進行するヨウ化サマリウムによるアルドール型C-グリコシル化反応を開発した。さらにその展開として、開発したアルドール型反応を用いて有望な糖鎖合成阻害剤の合成研究を行った。

1、Herbicidin Bの全合成

合成法には、1-置換-methyl-2-ulose-D-glucronateと N6-benzoyl-9-(3-O-tert-butyltrimethylsilyl-2-O-methyl-D-xyofuranos-5-ulosyl)adenine (1) を用いた5'位、6'位間におけるアルドール反応を鍵反応とした。これを達成するには、1が分解されないような温和なアルドール反応を開発することが必要とされる。

ヨウ化サマリウムは α -ヘテロ置換ケトンに対して二電子還元を行った後、 α 位ヘテロ置換基を還元することが知られている。この際生成するエノラートアニオンを利用することとし、まずモデル実験を行った。その結果、3,4,6-トリベンジル-1-フェニルチオ-2-ウロースを用いてヨウ化サマリウムと処理した場合に良好な結果が得られ、種々のカルボニル化合物と反応することで、目的とするC-グリコシドを良好な収率で与えることを明らかにした。

化合物1はアデノシンを出発原料として8工程で得た。エノラートアニオン源となる methyl-3,4-O-(1,1,3,3-tetraisopropyl-1,3-disiloxanediyl)-1-

phenylthio-2-ulose- β -D-glucuronate (2) はD-グルコースを出発原料として9工程で得た。1と2を用いてヨウ化サマリウムによるアルドール型C-グリコシル化反応を行ったところ、目的とするアルドール成績体である *N*6-benzoyl-9-[methyl 6,10-anhydro-3-*O*-(*tert*-butyldimethylsilyl)-2-*O*-methyl-8,9-*O*-(1,1,3,3-tetraisopropyl-1,3-disiloxanediyl)-D-*arabino*-L-*ido*-7-undeculofuranuronyl]adenine が収率75%、ジアステレオ選択比79:21で得られた。アルドール成績体を脱水してエノン体とした後、接触還元を行ったところ6'位の立体配置はherbicidin Bの立体配置とは逆の立体配置を有する還元体を得られた。さらにN-6位Bz基および8',9'位のTIPDS基を脱保護したところherbicidin Bとは6'位の配置のみが異なる6'-*epi*-herbicidin Bが得られるのみであった。

Herbicidin Bの合成を達成するためには、脱保護による環化の前段階で6'位の立体をあらかじめ天然型である α 配置として構築する必要があると考えられた。申請者は、エノン体の8'位および9'位水酸基各々に立体的に嵩高い保護基を導入することで8'位および9'位置換基をアキシアル位に固定し、6員環部のコンフォメーション変化をひき起こすことで、接触還元における立体選択性を制御することとした。8'、9'位にTBS、またはTIPS、TBDPS基を有する各種エノン体を先と同様に合成した。エノン体の6員環部は⁰⁸B型のコンホメーションを持つことが示唆された。このようなエノンに対して接触還元を行なった場合、より立体障害の小さいと考えられるエノンのエキソ面から水素添加が有利に進行すると考えられ、望みとする6' α 体をあたえることが期待された。各種エノンに対して接触還元を検討したところ、8'位にTBS基を、9'位にTBDPS基を導入したエノン体を用いた場合に良好な結果を与え、herbicidin Bを31%の収率で得た。以上のように申請者はherbicidin Bの初の全合成を達成した。

3、糖鎖合成阻害剤への展開

申請者はさらにN-アセチルグルコサミン転移酵素阻害剤である tunicamycin の構造と作用機序に着目し、有望な糖鎖合成阻害剤になることが期待される11位に種々の糖が結合した1-[7,11-anhydro-10,11-dideoxy-10-amino-L-*galacto*-D-*allo*-undecofuranosyl]uracil (3) を設計した。3の合成にはヨウ化サマリウムによるアルドール型を利用し、その結果3の鍵共通中間体である1-[5-acetyl-7,11-anhydro-2,3-di-*O*-(*tert*-butyldimethylsilyl)-10,11-dideoxy-11-phenylthio-10-phthalimidyl-L-*galacto*-D-*allo*-undecofuranosyl]uracilを合成した。

以上のように本研究は、新規アルドール反応を利用してherbicidin Bの全合成を達成するとともに、本反応の糖鎖合成阻害剤合成への足掛かりとなる知見を得たものであり、博士(薬学)の学位を授与するに足る内容を持つものと認定した。