

論文 / 著書情報  
Article / Book Information

題目(和文)	環状ホウ素化合物を用いる生体機能性分子(真菌由来糖脂質とリグナン類)の合成研究
Title(English)	Synthetic study of biofunctional molecules (PGL s and Lignans) using cyclic boron compounds
著者(和文)	佐藤航
Author(English)	Ko Sato
出典(和文)	学位:博士(工学), 学位授与機関:東京工業大学, 報告番号:甲第11470号, 授与年月日:2020年3月26日, 学位の種別:課程博士, 審査員:田中 浩士,田中 健,田中 克典,伊藤 繁和,桑田 繁樹
Citation(English)	Degree:Doctor (Engineering), Conferring organization: Tokyo Institute of Technology, Report number:甲第11470号, Conferred date:2020/3/26, Degree Type:Course doctor, Examiner:,,,,
学位種別(和文)	博士論文
Category(English)	Doctoral Thesis
種別(和文)	要約
Type(English)	Outline

# 論文要約

## 序言

本論文は、「環状ホウ素化合物を用いる生体機能性分子(真菌由来糖脂質とリグナン類)の合成研究」と題し、*Mycobacterium* 属真菌が生産する病原性糖脂質である PGL の作用機序解明と、多彩な生物機能を有するリグナン類の多様性指向型合成を目指し、環状ホウ素化合物を鍵中間体として利用した PGL 分子プローブの合成とその機能評価およびリグナン類の統一的合成法の開発について述べたものである。以下に、各章を総括する。

## 各章の総括

第1章「序論」では、特異な生物機能を有する天然物と我々人類との関係について言及し、それを利用するケミカルバイオロジーの重要性について概観した。続いて、ケミカルバイオロジー研究における化合物ライブラリーと分子プローブについて例説し、それらの供給において、新規の二官能性素子の開発が求められている背景を述べた。さらに、環状ホウ素化合物の化学的性質と合成上の特徴を概観することにより、環状ホウ素化合物が有する二官能性素子のプラットフォームとしての有用性を示した。続いて、*Mycobacterium* 真菌由来の糖脂質である PGL について、その免疫抑制作用と病原性について概説し、その誘導体合成の必要性と、それにおける環状ホウ素化合物の有用性を提案した。その際、PGL の生物機能発現に重要である *O*-メチル化糖を含むオリゴ糖の合成上の問題点と現状を概説し、直接的かつ立体選択的な合成法の開発が求められていることを指摘した。さらに、リグナン類の構造上の特徴と生物機能と概観するとともに、過去のリグナンの合成例を俯瞰した上で、環状ホウ素化合物を鍵中間体として用いる新たな合成戦略を示すことにより、本研究の意義と目的を明らかとした。

第2章「直接的かつ立体選択的グリコシル化の開発と *O*-メチル化糖鎖を含む PGL 糖鎖ユニットの合成」は、PGL の構造活性相関の解明を目的として、*O*-メチル化糖を含む糖鎖の効率的なグリコシル化条件の開発とそれを応用した PGL 糖鎖ユニットの合成について述べた。

まず、癩菌 *Mycobacterium leprae* が産生する PGL-1 およびヒト型結核菌 *Mycobacterium tuberculosis* が産生する PGL-tb1 に含まれる、それぞれのオリゴ糖の直接的かつ立体選択的な合成戦略を立案した (Fig. 1)。その際、2 位に遊離水酸基を有する  $\alpha$ -ラムノシドおよび  $\beta$ -グルコシドは、2 位水酸基上にアシル系保護基を有する糖供与体 **1, 3** および **5** を用いることにより、グリコシル化における隣接基効果を利用して、立体選択的に合成することとした。一方で、2 位水酸基がメチル化されている  $\alpha$ -ラムノシドおよび 1,2-*cis* グリコシド結合である  $\alpha$ -フコシドは、直接的には隣接基効果を用いて立体化学を誘起することができない。オリゴ糖合成の効率化を目的として、これらのグリコシド結合は、対応する 2-*O*-メチル化糖の糖供与体 **2, 4** および **6** を用いる直接的かつ  $\alpha$  選択的グリコシル化を検討することとした。

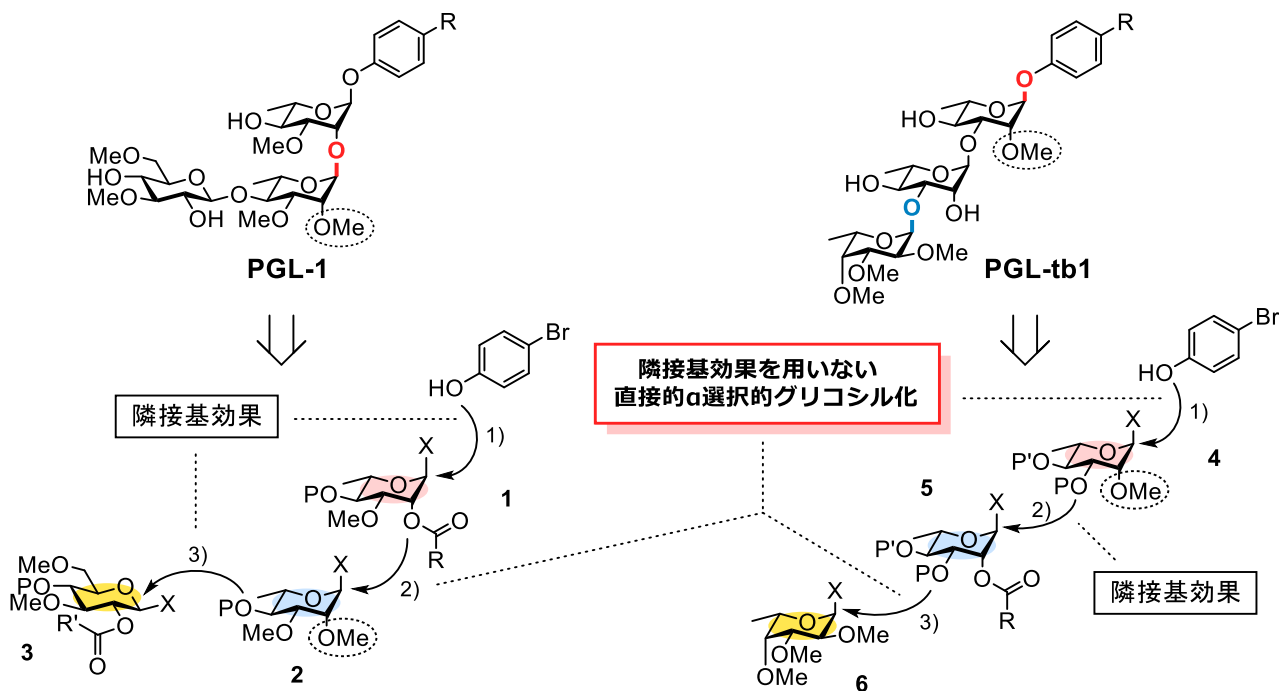


Fig. 1 PGL-1 および PGL-tb1 糖鎖ユニットの合成戦略

まず、2-O- $\alpha$ -ラムノシド **9** の直接的かつ $\alpha$ 選択的の合成を検討した (Fig. 2)。対応するフェニルチオ糖およびトリクロロアセトイミダート糖を糖供与体として用いて、強酸性条件下の一般的なグリコシル化を検討した。しかしながら、本手法では、望む $\alpha$ -ラムノシド **9** を立体選択的に得ることはできなかった。これは、強酸性条件下では、反応中間体としてオキソカルベニウムイオンを経由して、面選択性の乏しい $S_N1$  的に反応が進行しているためであると考察した。そこで、種々条件検討の結果、トリクロロアセトイミダート糖 **7** を、トルエン溶媒中、化学量論量のヨウ素と触媒量のテトラブチルアンモニウムトリフルオロメタンサルホネート ( $Bu_4NOTf$ ) を作用させると、イミダート糖 **7** が低温で速やかに活性化され、糖受容体 **8** とグリコシル化することで、 $\alpha$ -ラムノシド **9** を高収率かつ高 $\alpha$ 選択的に与えることを見出した。さらに、この活性化条件について精査することで、 $Bu_4NOTf$  がヨウ素の求電子性の向上に寄与していることを示唆する結果を得た。それに加えて、糖供与体の糖鎖水酸基上の保護基を順次変更し、開発した条件を適用することで、基質適用範囲を明らかとした。すなわち、糖鎖水酸基上に様々な保護基を有する多くの糖供与体において、グリコシル化は良好に進行する一方で、電子求引性の保護基を導入すると、 $\alpha$ 選択性が低下した。最後に、検討を通して得られた知見に基づいて、立体選択性の発現機構について推察した。つまり、イミダートを中性に近い穏やかな条件で強力に活性化し、系中で生成する中間体において $S_N2$  的に求核置換反応が進行すると想定している。

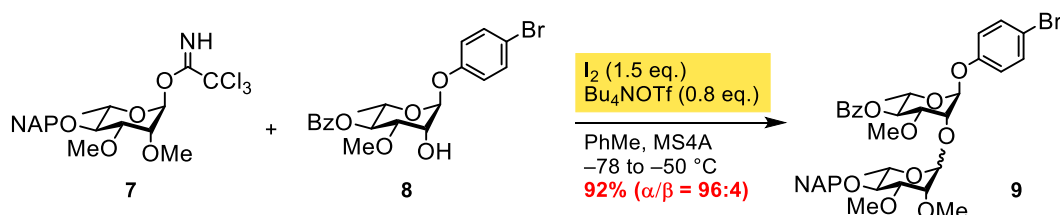


Fig. 2 直接的かつ立体選択的グリコシル化

本条件を利用した PGL-1 糖鎖ユニットの合成を検討した (Fig. 3)。その結果、PGL-1 糖鎖ユニット **12** を、市販の L-ラムノースから、最長直線工程 14 工程、総収率 20%での合成に成功した。また、部分構造である PGL-1 糖鎖ユニットの単糖および二糖についても、合成中間体を脱保護することでそれぞれ合成した。

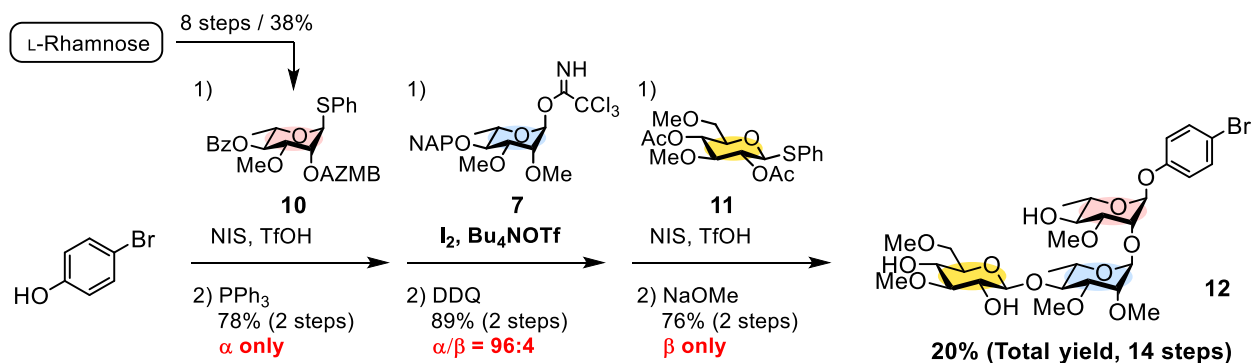


Fig. 3 PGL-1 糖鎖ユニットの合成

続いて、PGL-tb1 糖鎖ユニットの合成を検討した。その過程で、開発したグリコシル化条件による $\alpha$ 選択性が、糖受容体の求核性の影響を受けることを明らかとした (Fig. 4)。すなわち、糖受容体 **14~16** について、隣接する 2 位水酸基上の保護基の影響を受け、糖受容体の求核性が低下すると、得られる三糖 **17~19** の $\alpha$ 選択性が低下した。選択性が低下する原因については、糖受容体の求核性の低下に伴って、平衡下存在するオキソカルベニウムイオンへの S<sub>N</sub>1 的経路の増加に起因しているためと考察している。

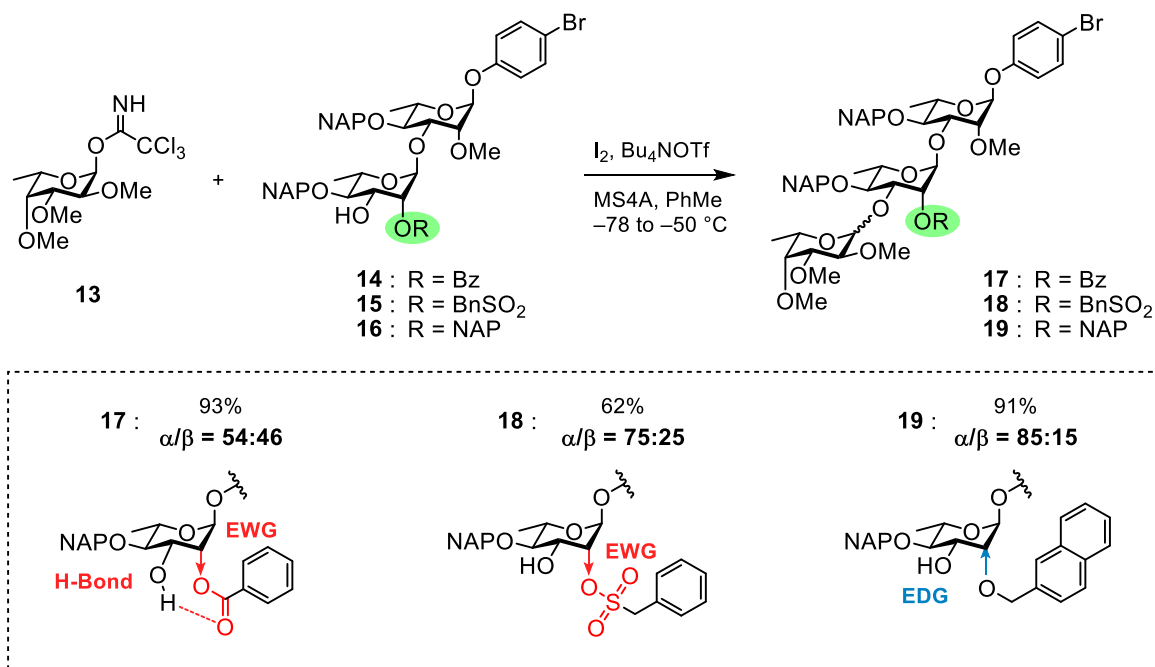


Fig. 4 糖受容体の求核性と $\alpha$ 選択性の関係

得られた知見を元に、保護基戦略を再構築することで、合成の効率化を行った。最終的に、PGL-tb1 糖鎖ユニット **22** を、市販の L-ラムノースから、最長直線工程 16 工程、総収率 26%での合成に成功した (Fig. 5)。また、部分構造である単糖および二糖についても、PGL-1 糖鎖ユニットと同様に合成した。

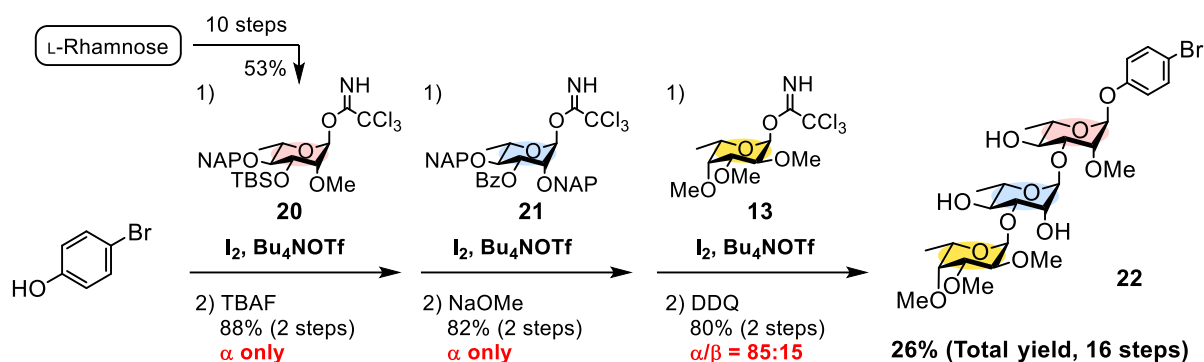


Fig. 5 PGL-tb1 糖鎖ユニットの合成

以上の結果から、還元末端から順次糖鎖を伸長する合成戦略によって、PGL-1 および PGL-tb1 の天然型 3 糖だけでなく、その部分構造である単糖および 2 糖についても合成した。さらに、直接的かつ $\alpha$ 選択的グリコシル化を開発することで、*O*-メチル化糖を含むオリゴ糖から構成される PGL 糖鎖ユニットの効率的な合成を達成し、本合成法の有用性を明らかとした。

第 3 章「連続的カップリング反応を用いた分子プローブの創出とその生物機能評価」では、PGL 糖鎖ユニットの構造活性相関の解析と作用機序の解明を目的として、多様な糖鎖構造と機能を有する分子プローブの合成とその機能評価について述べた。

まず、分子プローブの合成戦略を立案した (Fig. 6)。すなわち、分子プローブ **23** は、段階的かつ連続的鈴木-宮浦カップリングを用いることで、第 2 章にて種々合成した PGL 糖鎖ユニット **24**、環状ホウ素化合物 **25** および機能性ユニット **26** から、one-pot 反応にて合成することとした。鈴木-宮浦カップリングの高い官能基共存性によって、無保護の糖鎖ユニット **24** を直接的に合成に適用できると期待した。まずは、カップリング反応に用いることができる生体標識ユニットの設計およびその合成を行った。

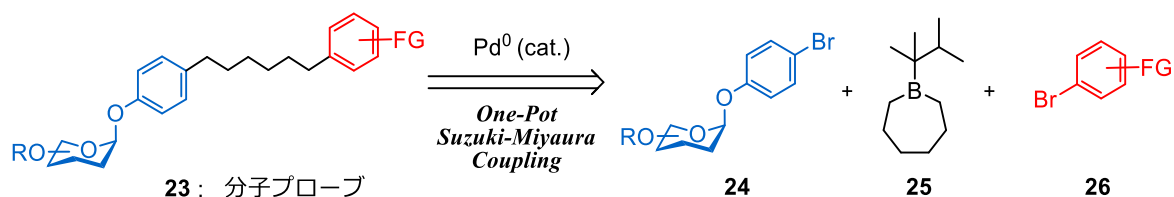
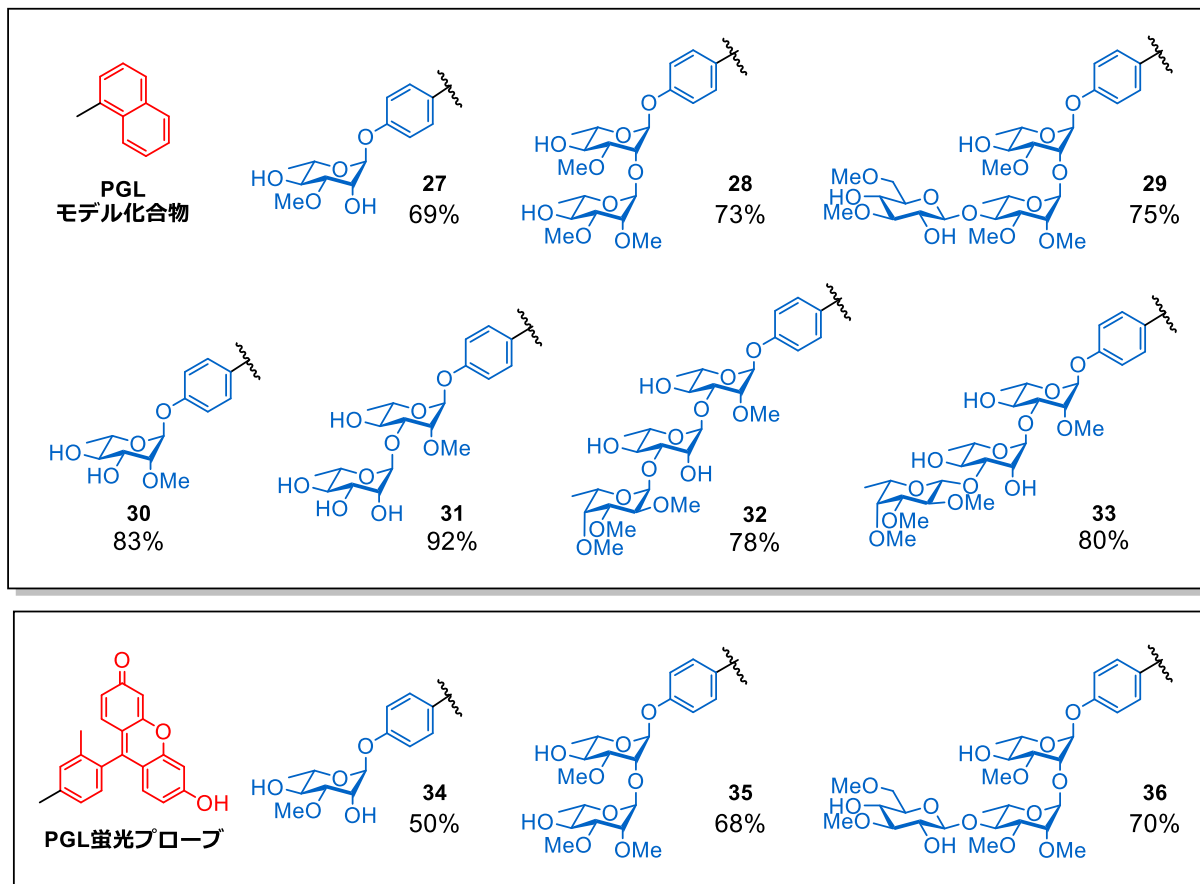
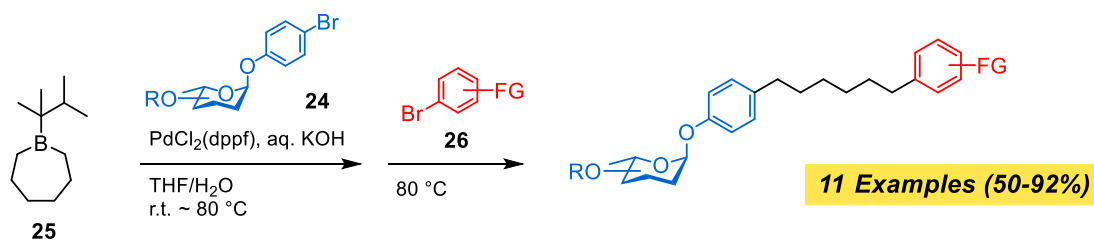


Fig. 6 分子プローブの合成戦略

環状ボランを用いた連続的カップリング反応を検討した (Fig. 7)。その結果、合計 11 種類の PGL モデル体および分子プローブを、one-pot 反応で中程度から高収率で合成することに成功した (収率: 52-90%)。一段階目のカップリング反応における反応性は、用いる糖鎖ユニットの糖鎖構造に大きく依存した。TLC 分析によって反応を追跡しながら、緩やかに昇温 ( $\sim 80^\circ\text{C}$ ) させることで、副生成物を与えることなく、効率的な非対称化を実現した。



**Fig. 7** 連続的カップリングを用いた PGL 誘導体の合成

最後に、合成した化合物の免疫抑制作用について、炎症性糖脂質 TDM で活性化した骨髄由来マクロファージを用いて評価した (Fig. 8)。その結果、① PGL 糖鎖ユニット自体と比較して、連続的カップリングによって脂質ユニットを導入した PGL モデル体がより強い免疫抑制作用を有すること、② PGL-1 型では天然型の 3 糖が、PGL-tb1 型では 2 糖の糖鎖構造において最も強い生物活性を示すこと、③ 蛍光プローブについても、生物活性が保持されることを明らかとした。特に、蛍光プローブにおいても生物機能を維持していたことから、今回の分子プローブ設計の有効性を実証した。

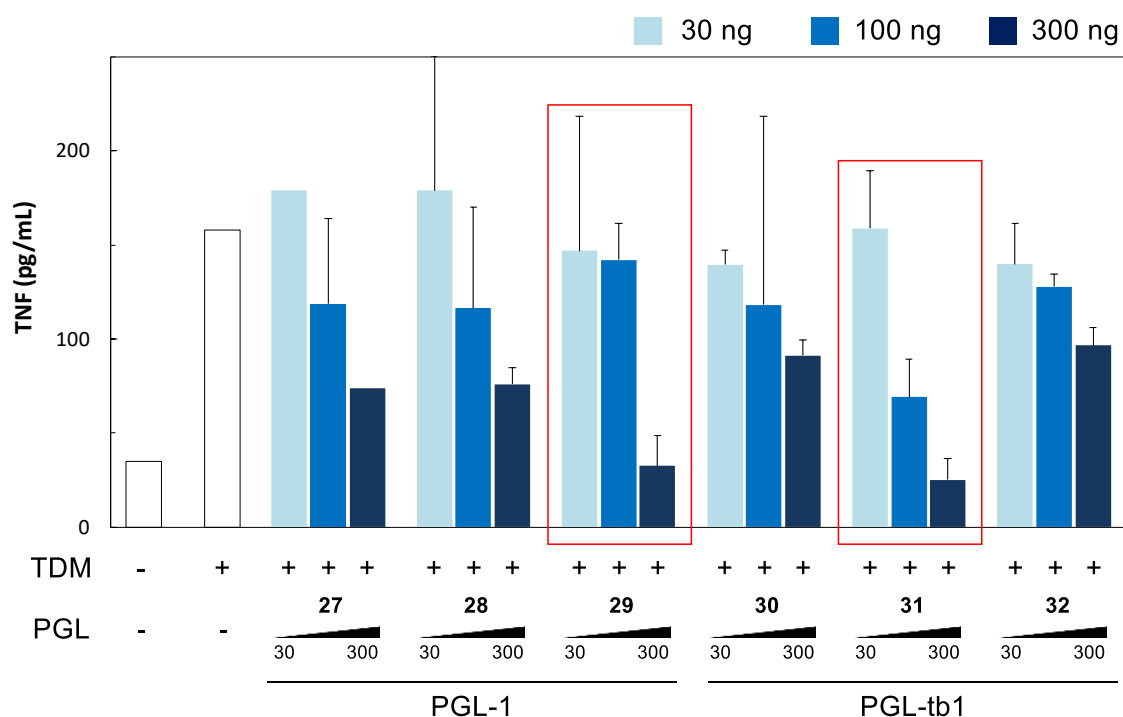


Fig. 8 PGL モデル化合物における免疫抑制機能評価

環状ホウ素化合物を二官能性素子とした連続的カップリングによる PGL 糖鎖ユニット誘導体の合成法を開発し、それを用いて、合計 11 種類の誘導体の合成に成功した。合成した化合物群の生物機能評価し、比較的強い免疫抑制作用を示す新規化合物を見出した。さらに、PGL の生物機能を維持したまま、連続的カップリング反応によって、蛍光標識基や光親和性標識基を導入できることから、本合成の有用性を明らかとした。

第 4 章「環状ホウ素化合物を用いるリグナン類の多様性指向型合成」では、植物から広く単離される天然物群であるリグナン類の多様性指向型合成を目的として、環状ホウ素化合物を二官能性素子とする合成戦略とそのための方法論を立案し、それを利用したリグナンの全合成について述べた。

まず、リグナンの多様性指向型合成について、その合成戦略の立案を行った (Fig. 9)。様々なリグナンは、共通炭素骨格 **37** および **38** の骨格形式の多様化によって、合成できると考えた。これらの炭素骨格は、8 位と 8' 位の相対立体化学が制御された環状ホウ素化合物 **39** および **40** における連続的カップリングによって合成できると考えた。その際、リグナンに広く見られる電子豊富な芳香環のブロモアレンについて、環状ボランに対する反応性が不十分な場合は、環状ボラートに対する反応を検討することとした。環状ボラン **39** および **40** は、モノアルキルボラン **41** と環状ジエン **42** を用いる連続的ヒドロホウ素化によって、それぞれジアステレオ選択的に合成することとした。すなわち、ジエンに対する 2 回のヒドロホウ素化のうち、その二段階目の反応形式をコントロールすることで、立体選択性を制御できると考えた。その反応形式の制御については、環状構造を有するジエンを用いて、ボラン **41** 上の置換基の大きさによって制御できると期待した。

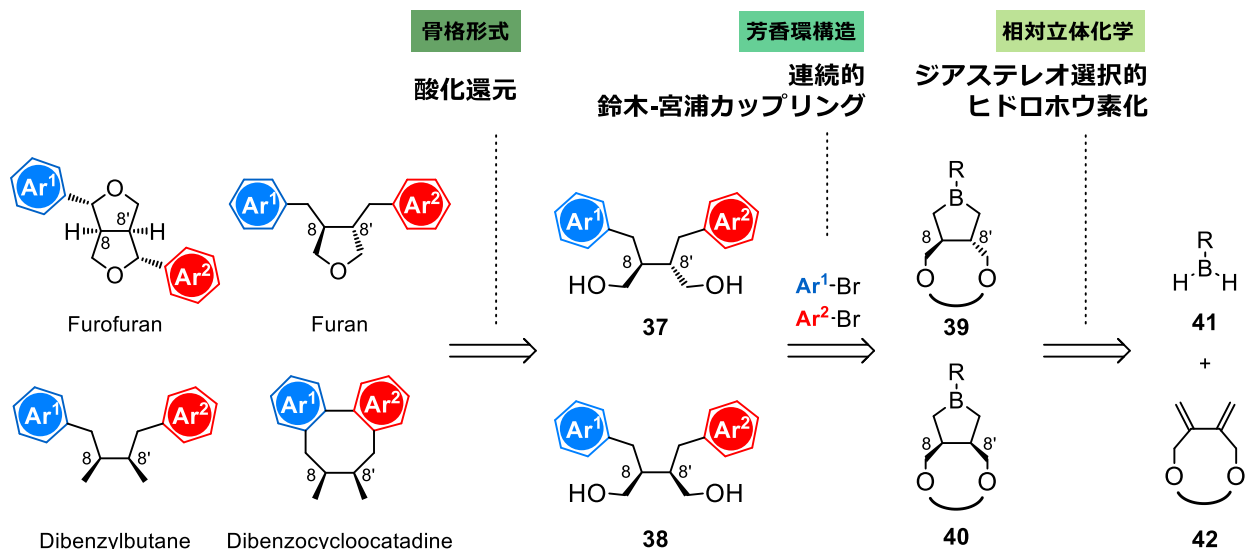
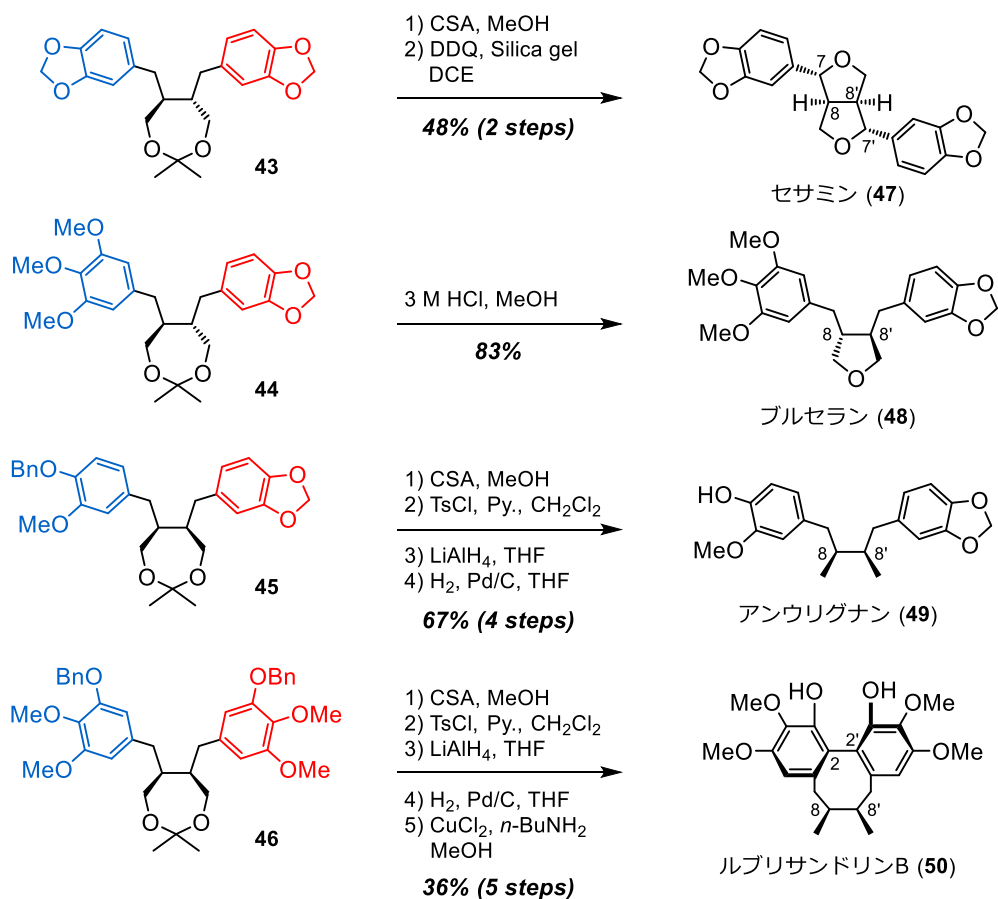


Fig. 9 リグナンの多様性指向型合成における逆合成解析

まず、ジアステレオ選択的ヒドロホウ素化の検討を行った。その結果、環状保護基を導入したジエンを用いると、モノアルキルボラン上の置換基によって、環状ボランにおけるジアステレオ選択性を制御できることを明らかにした。すなわち、立体的に大きな置換基を有するボランを用いることで高い *trans* 選択性、また、嵩の小さな置換基を有するボランを用いることで高い *cis* 選択性で環状ボランが得られることを見出した。さらに、非環状ジエンを用いると、ジアステレオ選択性が発現しないことから、環状保護基の有用性を示した。しかしながら、これらの環状ボランを用いる連続的カップリングでは、目的とする反応を行うことができなかった。環状ボラートを新たな二官能性素子とすることで解決できると考え、その開発を行うこととした。

検討の結果、それぞれの環状ボランに対して、適切な有機リチウム試薬を作用させることで環状ボラートを調製できること、また、高い反応性と化学選択性から環状ボランに対する優位性を明らかとした。続いて、環状ボラートを二官能性素子とする連続的カップリングによって様々なリグナン化合物を合成し、その天然物への変換を検討した (Fig. 10)。環状ボラートを用いて、合計 9 種類のリグナン化合物を中程度から高収率にて合成した。その後、これらのリグナン化合物のうち、4 つの化合物について、適切な骨格変換反応による天然物への変換を検討した。すなわち、*threo* の相対立体化学を有するリグナン化合物 **43** および **44** からは、酸化的エーテル化によって(±)-セサミン (**47**, 48%/2 steps) および *exo* 環化反応によって(±)-ブルセラン (**48**, 83%) の 2 つをそれぞれ合成した。一方で、*erythro* の相対立体化学を有するリグナン化合物 **45** および **46** からは、酸素官能基の還元によって (±)-アンウリグナン (**49**, 67%/4 steps) およびフェノールの *o* 位カップリングによって (±)-ルブリサンドリン B (**50**, 36%/5 steps) の 2 つを合成した。



**Fig. 13** 連続的カップリングによるリグナン骨格の構築と天然物への変換

環状ボラートを二官能性素子として利用するリグナンの統一的合成法を開発した。新たに見出した環状ボラートは、高い反応性と化学選択性を有し、電子豊富な芳香環に由来する比較的反応性の低いプロモアレーンにおいても、良好に反応が進行した。環状ボラートの前駆体となる3,4-二置換5員環ボランの合成では、用いるモノアルキルボラン上の置換基および環状保護基の立体的パラメータを調節することで、3位と4位の相対立体化学 (*cis*, *trans*) を制御して両異性体を合成できることを見出した。したがって、天然に存在するリグナンだけでなく、その類縁体を含めた合成を可能にすることから、本合成戦略の有用性を明らかにした。