

学位論文 博士（工学）

ホウ素媒介アグリコン転移反応の開発とテルピオシド B の
全合成およびアラビノガラクタン合成への応用

2023 年度

慶應義塾大学大学院理工学研究科

稲葉 和樹

主 論 文 要 旨

No.1

報告番号	① 乙 第 号	氏 名	稲葉 和樹
主 論 文 題 名 : ホウ素媒介アグリコン転移反応の開発とテルピオシド B の全合成 およびアラビノガラクトタン合成への応用			
(内容の要旨) 天然には、恒常的な生命現象や様々な疾病に関与する生物活性糖質が数多く存在しており、それらの詳細な機能解明や構造活性相関の解明、さらには新たな医薬品開発を目的とした研究が、生物学や医学を含む多くの分野で注目を集めている。そのため、糖と糖または糖と非糖部分とを連結する重要な素反応の1つであるグリコシル化反応の開発が、国内外を問わず精力的に行われてきた。しかし、1,2-<i>cis</i>-立体選択的グリコシル化反応の開発は、依然として困難であり、有機合成化学分野において克服すべき喫緊の課題である。このような背景の中、最近、当研究室では、有機ホウ素触媒を用いて、反応する水酸基の位置と 1,2-<i>cis</i>-立体選択性を同時に制御するホウ素媒介アグリコン転移 (BMAD) 反応を開発している。そこで本論文では、本 BMAD 反応の適応範囲の拡張と天然糖脂質テルピオシド B の全合成およびアラビノガラクトタン合成への応用について記述した。 序論では、従来の 1,2-<i>cis</i>-グリコシル化反応とその問題点、および当研究室で開発した BMAD 反応について概説した。さらに、本研究の目的および位置付けについて記述した。 本論第 1 章では、BMAD 反応を用いた天然スフィンゴ糖脂質テルピオシド B の全合成について記述した。テルピオシド B は、生物活性としてリポ多糖 (LPS) 刺激により誘発される一酸化窒素 (NO) の産生抑制活性を有する糖脂質であり、また、構造的特徴として構築困難な 1,2-<i>cis</i> 型の Galα(1,4)Gal 構造を有している。そこで、ボロン酸触媒、1,2-アンヒドロガラクトース、および無保護の 1,6-アンヒドロガラクトースを用いた BMAD 反応を鍵反応としたテルピオシド B の全合成を検討した。すなわち、鍵反応では、望む Galα(1,4)Gal 構造が高い位置および完全な 1,2-<i>cis</i>-α-立体選択性で得られることを見出し、さらに、計 55 工程にて、テルピオシド B の初の全合成を達成した。以上の結果より、本 BMAD 法が天然物合成に適応可能な有用な手法であることを明らかにした。 本論第 2 章では、BMAD 法を用いた位置選択的かつ立体特異的β-アラビノフラノシル化反応の開発とアラビノガラクトタン合成への応用について記述した。五員環糖である 1,2-<i>cis</i>-フラノシドの立体選択的構築は、六員環糖の 1,2-<i>cis</i>-ピラノシドと比較して、立体的および電子的に困難であることから、新たな方法論の開発が急務である。そこで本研究では、1,2-<i>cis</i>-フラノシドの中でも、天然生物活性糖質に散見されるβ-アラビノフラノシドに着目し、BMAD 法を用いた新規β-アラビノフラノシル化反応の開発と応用を目的とした。すなわち、ボロン酸触媒存在下、1,2-アンヒドロ-D/L-アラビノフラノースと種々のジオールとのグリコシル化反応を検討した。その結果、対応するアラビノフラノシドが高い位置選択性および完全なβ立体選択性で得られることを見出した。次に、DFT 計算および NBO 解析を用いた反応機構解析により、本反応が協奏的 S_Ni 型機構で進行することが支持された。さらに、DFT 計算の結果から、BMAD 反応の位置選択性を予測する予測モデルの構築を達成した。最後に、本反応の反応条件を再精査することで、本反応の位置選択性を逆転できる反応系を初めて見出し、これを用いたアラビノガラクトタンの部分糖鎖の合成を達成した。以上の結果より、本 BMAD 法が生物活性糖質合成に適応可能な有用な手法であることを明らかにした。 結論では、本研究を総括し、今後の展望について記述した。			

Thesis Abstract

No. _____

Registration Number	☒ "KOU" ☐ "OTSU" No. _____ *Office use only	Name	Kazuki Inaba
Thesis Title Boron-mediated aglycon delivery method and its applications to the total synthesis of terpioside B and the synthesis of arabinogalactan fragments			
Thesis Summary Carbohydrates play crucial roles in many biological processes including various serious diseases. Against this background, the investigations of their detailed modes of action and structure-activity relationships, as well as the development of new drugs, have attracted much attention in many fields including biology and medicine. Therefore, the development of glycosylation methods, one of the key elementary reactions linking sugar to sugar or sugar to non-sugar moieties, has been vigorously pursued worldwide. However, the development of 1,2-<i>cis</i>-stereoselective glycosylation remains a challenging and urgent problem to overcome in synthetic organic chemistry. In this context, our group has recently developed a boron-mediated aglycon delivery (BMAD) method in which the position of the hydroxyl group of the glycosyl acceptor and the 1,2-<i>cis</i>-stereoselectivity of the glycosidic bond formed are simultaneously controlled. In this thesis, the extension of the versatility of the BMAD method and its applications to the total synthesis of terpioside B and the synthesis of arabinogalactan fragments are described. First, the total synthesis of natural glycosphingolipid (GSL), terpioside B, using the BMAD method has been described. Terpioside B is a GSL with inhibitory activity on the production of nitric oxide (NO) induced by lipopolysaccharide (LPS) stimulation as a biological activity and has a Galα(1,4)Gal moiety that is chemically challenging to construct as a structural feature. Therefore, the total synthesis of terpioside B was investigated using the BMAD method with a boronic acid catalyst, 1,2-anhydrogalactose, and unprotected 1,6-anhydrogalactose as a key step. It was found that the desired Galα(1,4)Gal structure was effectively obtained with high regioselectivity and complete stereoselectivity in the key reaction. In addition, the first total synthesis of terpioside B was accomplished in a total of 55 steps, indicating that the BMAD method is a useful method that can be applied to natural product synthesis. Next, regioselective and stereospecific β-arabinofuranosylation by the BMAD method and its application to the synthesis of arabinogalactan fragments are described. The stereoselective construction of the five-membered sugar 1,2-<i>cis</i>-furanoside is sterically and electronically more difficult than that of the six-membered sugar 1,2-<i>cis</i>-pyranoside. Therefore, there is an urgent need for new methods of stereoselective synthesis. In this context, this study focused on β-arabinofuranosides, which are found in biologically active natural glycosides among 1,2-<i>cis</i>-furanosides, and the development of novel β-arabinofuranosylation using the BMAD method and its application were investigated. It was found that the glycosylations of various diol acceptors with 1,2-anhydro-D/L-arabinofuranoses proceeded effectively to provide the corresponding β-D/L-arabinofuranosides in high yields with complete β-stereoselectivities and high regioselectivities. In addition, mechanistic studies using DFT calculations and NBO analysis supported a highly dissociative concerted S_Ni mechanism for this present β-arabinofuranosylation. Furthermore, based on the DFT calculations, the predictive models for the regioselectivity of the BMAD reaction were developed. Moreover, it was found that the previously unprecedented reversal of regioselectivity in the BMAD reaction for <i>cis</i>-3,4-diols could be accomplished by re-optimizing reaction conditions. Finally, the present glycosylation method was applied successfully to the synthesis of arabinogalactan fragments, indicating that the BMAD method is a useful method that can be applied to the synthesis of biologically active glycosides.			