

新規抗腫瘍性ヌクレオシド、スピカマイシンの全合成

鈴木 保

論文の内容の要旨

本論文は、糖質を出発原料とし、鍵反応にパラジウム触媒によるグリコシルアミンとハロゲン化プリンのカップリング反応を用いた、特異な N -グリコシド構造と興味ある生物活性を有する抗腫瘍性ヌクレオシド、スピカマイシンの全合成について述べたものである。

第1章ではスピカマイシンの単離、構造決定ならびに生理活性を紹介した。

第2章では N -グリコシドや N^6 -置換アデニンの一般的な製法を概説し、ついで鍵反応であるパラジウム触媒によるグリコシルアミンとハロゲン化プリンのカップリング反応の開発について述べられている。この新規カップリング反応により、スピカマイシンに見られる特異でかつ従来の方法では構築困難なアデニン N^6 -グリコシド構造を構築できることが示された。

第3章では合成した N -グリコシドの熱によるアノメリ化の、熱力学および速度論的な解析について述べた。

第4章にはスピカマイシン全合成の詳細が記されている。*myo*-イノシトールから光学分割を含む15工程を経て得られる光学活性シクリトール誘導体に対して、位置選択的な環開裂を行い直鎖状のアルデヒド中間体を調製した。これを立体選択的に増炭し、窒素官能基を導入してL-manno型の立体配置を有するヘプトピラノシルアミンを合成した。これにパラジウム触媒を用いるハロゲン化プリンとのカップリング反応を施し、特異なアデニン N^6 -グリコシド構造を効率よく構築した。これを脱保護、アシル側鎖を導入してスピカマイシンの初の立体選択的全合成を達成した。

第5章ではスピカマイシンを構成するヘプトース部の新規効率的合成法の開発について、その詳細を記した。原料であるD-リボースから立体選択的な増炭反応によって合成したエノフラノシド誘導体をトランスグリコシル化してエノピラノシドとした。これに立体選択的なジヒドロキシル化を施し、アジド基の導入等を経てL-manno型の立体配置を有するヘプトピラノース誘導体の合成を完了した。

第6章では本研究の総括として、スピカマイシンに見られる特異な N -グリコシド構造の構築における、パラジウム触媒を用いるグリコシルアミンと6-クロロプリン誘導体とのカップリング反応の有用性について述べた。また、さまざまな複素環化合物のハロゲン体とのカップリング反応を用いることで、興味深い生物活性が期待できるスピカマイシンの核酸塩基部誘導体を容易に合成できる可能性を示した。

以上