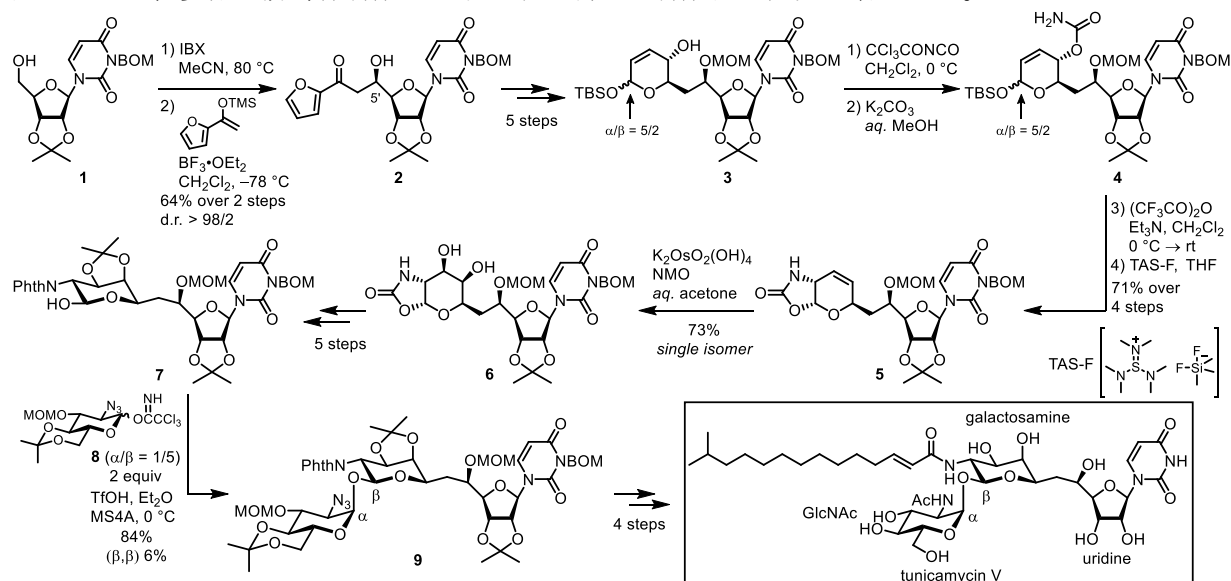




Tunicamycin V の全合成 Total Synthesis of Tunicamycin V

山本 一貴、薬師寺 文華、市川 聡 (北大院薬)

Tunicamycin 類は、放線菌 *Streptomyces* 属より単離された天然物であり、ペプチドグリカン合成酵素の一つである *MraY* を阻害することで抗菌活性を、糖タンパク質糖鎖合成酵素の一つである *GPT* を阻害することで殺細胞活性を示す。Tunicamycin V の全合成は 3 例報告されているが²⁾、いずれも糖をビルディングブロックとした合成法であり、創薬研究への展開を見据え、多様な誘導体合成を行うには改善の余地があった。本研究では、合成終盤で置換基導入を行う *de novo* 糖合成法に基づき、多様な誘導体合成を可能とする新たな合成法の開発に着手した。



保護したウリジン **1** をアルデヒドとし、向山アルドール反応を行ったところ、ほぼ完全な立体選択性で **2** が得られた。アルコール **3** をカーバメート **4** へと変換し、アリルシアネート転位と続く TBS 基の除去を one-pot で行うことで、環状カーバメート **5** が収率 71% で得られた。続く、ジヒドロキシル化では、環状カーバメート部の立体障害により **6** が単一生成物として得られた。ラクトール **7** とイミデート **8** を用いて、Et₂O 中でグリコシル化を行ったところ、望みの **9** が収率 84%、14/1 の選択性で得られた。これは、過去の合成法の中で収率、選択性ともに最も高い結果である。その後、4 工程の変換により、tunicamycin V の全合成を達成した³⁾。また、共同研究により *GPT* との複合体構造を解き、その構造に基づいた誘導体設計を行うことで、*MraY* 阻害活性を保持し、*GPT* 阻害活性が減弱した誘導体を見出している⁴⁾。本発表では、これらの詳細について報告する。

<参考文献>

- 1) Tamura, G. *et al. J. Antibiot.* **1971**, *24*, 215.
- 2) (a) Suami, T. *et al. Carbohydr. Res.* **1985**, *143*, 85. (b) Myers, A. G. *et al. J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 4697. (c) Li, J.; Yu, B. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 6618.
- 3) Yamamoto, K.; Yakushiji, F.; Matsumaru, T.; Ichikawa, S. *Org. Lett.* **2018**, *20*, 256.
- 4) Yoo, J.; Mashalidis, E. H.; Kuk, A. C. Y.; Yamamoto, K.; Kaeser, B.; Ichikawa, S.; Lee, S. -Y. *Nat. Struct. Mol. Biol.* **2018**, *25*, 217.

発表者紹介

氏名 山本 一貴 (やまもと かずき)

所属 北海道大学大学院 生命科学院

生命科学専攻 生命医薬科学コース

学年 博士 1 年

研究室 創薬科学研究教育センター有機合成医薬学部門

