

炭素連結型メリビオサミン及びヒアルロナンアナログの設計と合成

木谷, 憲昭

<https://hdl.handle.net/2324/4784553>

出版情報 : 九州大学, 2021, 博士 (創薬科学), 課程博士
バージョン :

権利関係 : Public access to the fulltext file is restricted for unavoidable reason (3)

氏 名 : 木谷 憲昭

論文題名 : 炭素連結型メリビオサミン及びヒアルロナンアナログの設計と合成

区 分 : 甲

論 文 内 容 の 要 旨

本博士論文では、直接的 C グリコシル化を基盤とし、メリビオサミン及びヒアルロナン単量体の炭素連結型二糖アナログの合成に取り組んだ (図 1)。

以下に各章の要約を示す。

第一章では、二糖の生物活性の報告例、代謝耐性型糖鎖アナログの特徴、及びメリビオサミンの生物活性をまとめた。

第二章では、天然型メリビオサミン及び炭素連結型メリビオサミンの合成に着手した。本合成のポイントは 2 位アミノ基の保護基であり、種々検討した結果、中性条件で除去可能なベンジル系保護基を利用することで、天然型メリビオサミンの初の化学合成を達成した。本知見を活かし、修士課程にて開発したラジカルカップリング条件を応用することで炭素連結型メリビオサミンの合成を達成した。合成したアナログの細胞増殖抑制作用を評価した結果、炭素連結型アナログが天然型と同等の活性を示すことを確認した。本結果は O グリコシドと C グリコシドの活性を同時に評価した貴重な例である。

第三章では、ヒアルロナンに関する概要、ヒアルロナンアナログの分子設計、及びフッ素含有の C グリコシドの合成法に関してまとめた。

第四章では、ヒアルロナンの単量体の炭素連結型アナログの合成に着手した。本合成では、報告例が限定されている 4 置換ブロモフルオロオレフィンの合成、 β 選択的な直接的 C グリコシル化、官能基が密集した 4 置換フルオロオレフィンの水素添加を実現する必要があった。

4 置換ブロモフルオロオレフィンの合成では、ケトンの反応性の低さが反応実現における課題となった。ケトンの反応性をあげるべく、種々保護基を変換しケトンに歪みを与えることで反応性向上を狙った。Wittig 反応を基盤としたブロモフルオロオレフィン化を種々検討した結果、2,3 位水酸基を環状アセタールで保護した 4-ケト体を用いると効率よくブロモフルオロオレフィン化が進行することを見出した。さらに同じ 4-ケト体に対し、改良 Julia 法によるブロモフルオロオレフィン化を検討した結果、Wittig 生成物とは逆の立体選択性で反応が進行することを見出し、立体選択的なブロモフルオロオレフィン合成法を確立した。なおその後の検討で、他のケトンを経験としても、同様の選択性で反応が進行することが当研究室で明らかとなっており、一般性の高い手法となり得ることがわかった。

β 選択的な直接的 C グリコシル化は当研究グループが開発した還元的クロスカップリングを応用した。著者はグリコシルラジカル中間体の構造に注目し、2 位をフタロイル基で保護したブロモ糖をグリコシルラジカル前駆体として利用することで、立体選択的な C グリコシル化が実現できると考えた。先の検討で合成したブロモフルオロオレフィンとブロモ糖とを還元的クロスカップリング条件に付した結果、期待通り β 選択的に反応が進行し、所望の二糖を中程度の収率で得ることができた。本検討にて、著者はラジカル中間体を經由した、 β 選択的な直接的 C グリコシル化による二糖構築を初めて達成した。

官能基が密集した 4 置換フルオロオレフィンの水素添加反応は、二糖の官能基及び基質配座がポイントだった。種々条件及び二糖の配座制御を検討した結果、右側糖骨格を 1,6 アンヒドロ糖とした二糖において、水素添加が完全に進行することを見出した。一方、水素添加の立体選択性及び、フッ素及びアシル位に相当する 3 位水酸基の還元の抑制が 4 置換フルオロオレフィンの水素添加の大きな課題となった。上記課題の解決を志向し、糖構造や条件をさらに検討することで困難だった水素添加反応を実現し、CHF 連結型二糖を合成することができた。さらに、CH₂ 連結型二糖の選択的な合成手法も見出し、3 種の C グリコシド結合様式をもつ二糖アナログを合成した。これら二糖を 2 工程の反応で処理することで、ヒアルロナン単量体の炭素連結型アナログを合成することができた。

以上のように本研究では、煩雑な炭素連結型糖鎖を効率的に合成するための方法論として“直接的 C グリコシル化法”を提唱し、メリビオサミンおよびヒアルロン酸を標的として、本方法論の有用性を実証してきた。糖同士の還元的カップリング反応の実現だけでなく、糖骨格をもつケトンの立体選択的なブロモフルオロオレフィン化、及び 4 置換フルオロオレフィンの水素添加を実現できたことで、本手法が世界初の CHF 連結型二糖の一般合成法と言えるレベルに到達したと考えている。本概念は、様々な糖鎖の C グリコシドアナログ合成に応用展開でき、様々な糖鎖アナログが合成可能であると期待される。今後、種々の糖鎖アナログが合成され、いまだ謎が多い糖鎖の生体機能の解明が期待される。

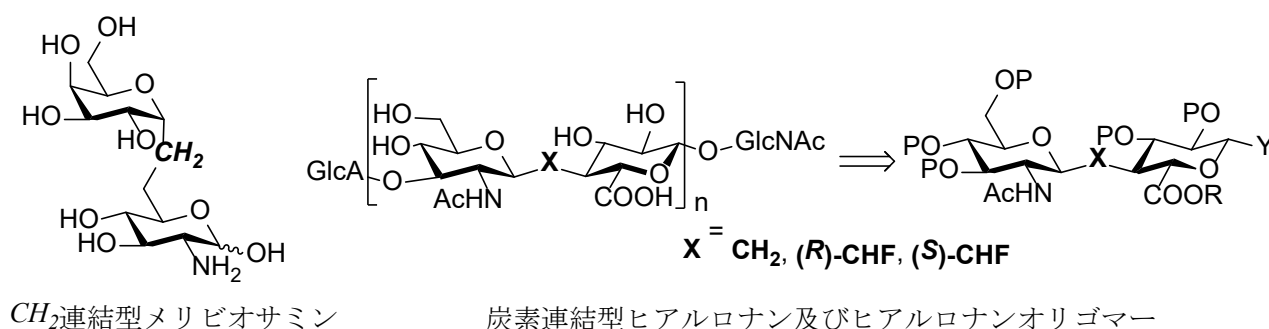


図 1 : 炭素連結型メリビオサミン及びヒアルロナンオリゴマーの構造