

## 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
論文調査委員	主査 九州大学大学院薬学研究院 教授 平井 剛 副査 九州大学大学院薬学研究院 教授 大嶋 孝志 副査 九州大学大学院薬学研究院 準教授 谷口 陽祐 副査 九州大学大学院薬学研究院 講師 森本 浩之

## 論文審査の結果の要旨

本論文では、糖鎖の創薬研究への展開を志向した代謝耐性型アナログの有用性の実証を志向し、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設計及びその合成に関して論じた。

第一章では、単糖、及び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ている。二糖の生物活性の報告例が少ない点に注目し、なぜ代謝耐性型アナログの創製が本課題を解決する鍵となるかを説明した。

第二章では、抗がん活性が報告されているメリビオサミンを標的とした代謝耐性型アナログの合成研究について記述した。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。本結果から二糖の炭素連結型アナログがOグリコシドの機能を模倣できることがわかり、Cグリコシドの代謝耐性型アナログとしての有用性を示した。

第三章では、代謝耐性型アナログとしてのCグリコシドの概念拡張を志向し、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。多糖のCグリコシドでは複数の酸素原子を炭素に置換しているため、二糖アナログではほとんど無視できたコンホメーション変化の影響が大きいことが考えられた。この問題に対し、炭素連結部位にF原子を導入したCHF連結型の代謝耐性型アナログを設計し、F原子の有無でCグリコシドのコンホメーションが大きく変化するという概念に関して説明した。本概念を実証すべく、CH<sub>2</sub>, (R)-CHF, (S)-CHF連結型アナログの計三種のアナログを合成することを目指すことについて記述した。

第四章では、上記三種のアナログ合成を記述した。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。ケトンの反応性を向上すべく、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確認した。さらに同じ 4-ケト体を 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た。本反応は他の基質にも応用可能であり、立体選択的なブロモフルオロオレフィン化を確立することができた。

$\beta$  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 (=グリコシルラジカル前駆体) を利用することで、立体選択的な C グリコシル化が実現できると考えた。先に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で処理した結果、期待通り  $\beta$  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、 $\beta$  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、フッ素及びアリル位に相当する 3 位水酸基の還元抑制が 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、 $CH_2$  連結型二糖の選択的な合成手法も発見し、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 工程で、ヒアルロナン単量体の炭素連結型アナログの合成を完了した。

以上、本論文では、代謝耐性型アナログとしての C グリコシドの有用性を実証し、さらに、本概念を多糖アナログに展開し、CHF 連結型ヒアルロン単量体アナログの効率的合成法を開発している。糖鎖のアナログとしての二糖の C グリコシドのポテンシャルを明らかにし、さらに多糖アナログへの展開が期待できる合成法を確立したものであり、博士 (創薬科学) の学位に値すると認める。

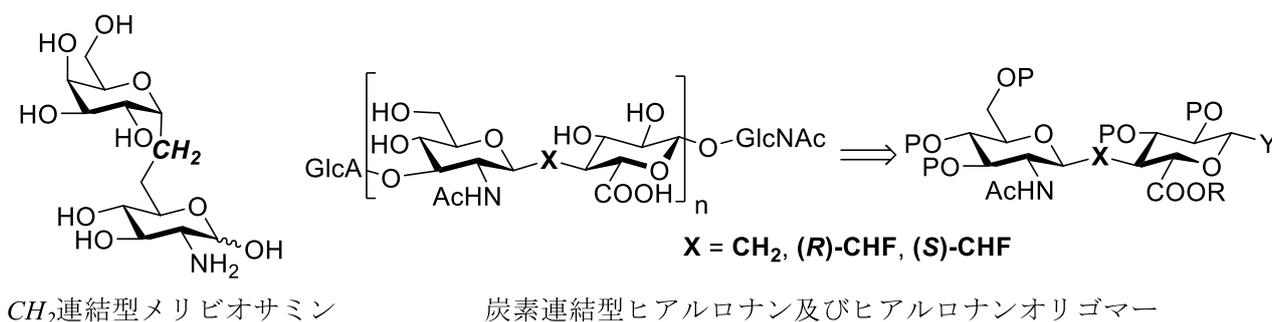


図 1 : 炭素連結型メリビオサミン及びヒアルロナンオリゴマーの構造