

炭素連結型シアロ糖鎖の効率的合成を志向した直接的C-グリコシル化法の開発

竹田, 大樹

<https://hdl.handle.net/2324/7182413>

出版情報 : Kyushu University, 2023, 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 (4)



氏 名 : 竹田 大樹

論文題名 : 炭素連結型シアロ糖鎖の効率的合成を志向した直接的 C-グリコシル化法の開発

区 分 : 甲

論 文 内 容 の 要 旨

本博士論文では慢性炎症性疾患の機能解明を志向した炭素連結型 Ganglioside GM3 の合成、及び炭素連結型シアロ糖鎖の統一的合成を志向した分子間クロスカップリング反応の開発に取り組んだ。

以下に各章の要約を示す。

第一章では、糖類と擬糖鎖に関する定義、およびシアロ糖鎖の機能についてまとめた。

第二章では、当研究室で確立した収束的な合成戦略を利用し、アシル鎖長の異なる 2 種の炭素連結型 Ganglioside GM3 アナログを合成した。Ganglioside GM3 分子種のアシル鎖長と慢性炎症疾患であるメタボリックシンドロームの病態との関連を分子レベルで解明するべく、現在共同研究先に活性評価を依頼中である。

第三章では、ラクタム型シアル酸ドナーの合成に着手した。スルホンからの還元的な官能基変換は困難であったが、ピリミジルスルホンを求核剤共存下で加溶媒分解することでラジカル前駆体となるスルフィネート塩を得た。これを可視光還元カップリング条件に付したが、望むカップリング成績体は得られず、副生成物として過剰還元体と酸化体であるスルホニウム塩が生じた。リガンドや溶媒条件を検討したが、いずれにおいてもカップリング成績体を得ることはできず、本条件での合成は困難であると結論づけた。

第四章では、大環状シアル酸ドナーの合成に着手した。大環状シアル酸の臭素化反応では反応剤の選択が重要であり、モレキュラーシーブ共存下、低温条件中で臭素で処理することでドナーの量的供給に成功した。得たドナーをシラン還元剤共存下、可視光還元カップリング条件に付したところ、低収率ではあるがカップリング生成物を得ることに成功した。また、副反応として過剰還元及び二量化反応が進行していることが明らかになった。これらの副反応を抑制するために還元剤や触媒量を検討したが改善は見られなかった。そこでドナーの架橋部の長さに着目したが、

先に確立した条件を統一的に利用することは困難であった。一方 iodine monochloride を用いた塩素化反応は、架橋部の長さに依存しない統一的な変換法であることを見出した。長さの異なる各種クロロドナーをシラン還元剤共存下、可視光還元カップリング条件に付したところ二量化反応は完全に抑制されたが、カップリング生成物は得られず、過剰還元体を得るに留まった。

第五章では、radical caged pair を利用した分子間クロスカップリング反応を検討した。前章で得た[8.2.2]-ビスクロシアル酸ドナーを Mn 存在下、臭化鉄と処理することで、スチレン誘導体及びヨードオレフィンとのカップリング生成物を中程度の収率で得ることに成功した。そこで、本条件のブロモフルオロオレフィンへの適用を試みたが、この場合、カップリング生成物は全く得られなかった。そこでアクセプターとなる糖誘導体を種々合成し、カップリング条件に付したところ、アクセプター構造に含まれる F 原子に由来する分解経路が示唆された。そこで F 原子をもたない糖誘導体を適用したところ、期待通り 2 糖構造を得ることに成功した。本結果は、グリコシルラジカルを利用したシアル酸の直接的 C-グリコシル化の初の例である。

また、appendix 項に β -グリコシルボロン酸を利用した炭素連結型糖鎖の合成法に関してまとめた。

以上のように本研究では、慢性炎症性疾患の機構解明を志向した代謝耐性型 GM3 アナログの合成と炭素連結型シアロ糖鎖の効率的合成を志向した直接的 C-グリコシル化法の開発を目的として研究を行った。今後の研究の発展により、炭素連結型シアロ糖鎖を基盤とした糖鎖の生体機能の解明が期待される。