

含フッ素炭素連結型メリビオサミンアナログの合成研究および活性評価

(九大院薬) ○森塚夏帆・木谷憲昭・寄立麻琴・的場博亮・平井剛

Synthetic study and activity evaluation of carbon linked melibiosamine analogue containing a fluorine atom (*Graduate School of Pharmaceutical Sciences, Kyushu University*) ○Natsuho Moritsuka, Noriaki Kiya, Makoto Yoritata, Hiroaki Matoba, Go Hirai

Glycan analogues with C-glycoside linkages are expected to show prolonged biological activity because of their stability against glycoside hydrolases and to be useful molecular tools for analyzing the biological functions of glycans. We have previously found that analogues with CHF-glycoside linkages have regulated conformations, leading to further enhancement of the biological activity, depending on the stereochemistry of the CHF-glycosides. In this study, we applied this strategy to antitumor disaccharide melibiosamine. Here we report their synthesis and biological evaluation of CHF-linked melibiosamine.

Keywords : CHF-glycosides, sugar analogue, melibiosamine

糖鎖の O-グリコシド結合の酸素原子を炭素原子に置換した C-グリコシドアナログは、酵素による加水分解を受けない。このため、元の糖鎖の生物機能を維持できるアナログとして期待されているが、その検証は十分になされていない。当研究室では、C-グリコシドに F 原子を導入した CHF-グリコシドが、天然型 O-グリコシドや CH₂-グリコシドよりも高い活性を持つことを示した¹⁾。F 原子の立体電子効果による配座制御が活性向上に寄与していると考えている。今回、本分子設計概念を、抗腫瘍活性を持つメリビオサミン (MeINH₂) に適用した。CHF 連結型アナログ (CHF-MeINH₂, **1**) を合成し、分解耐性と配座制御効果を検証することを目的とした。

Gal ドナー **2** と GlcNH₂ アクセプター **3** を、Ir/Ni 触媒および (TMS)₃SiOH 存在下、青色 LED を照射したところ、目的の二糖 **4** を α 選択的に与えた。**4** のカーボネート基を除去した後、水素添加反応によってオレフィン部を還元することで、CHF-グリコシド **5** へと誘導した。この際、用いる触媒を検討することで、**5** の異性体を選択的に合成した。すべての保護基を穏和な条件下で除去することで、目的の CHF-MeINH₂ (**1**) の合成に成功した。本会では、合成の詳細と活性評価の結果を報告する。

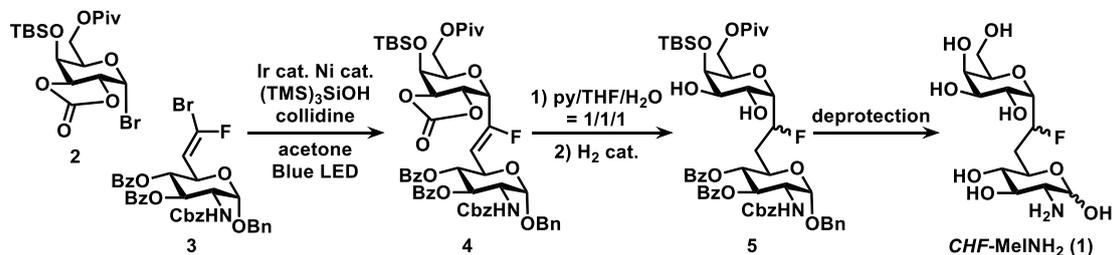


Fig.1. Synthesis of CHF-MeINH₂

1) Hirai, G. and Sodeoka, M. *et al. JACS Au*, **2021**, *1*, 137.