

代謝耐性型ヒアルロナンオリゴマーの合成研究

(九大院薬) ○木谷 憲昭・寄立 麻琴・平井 剛

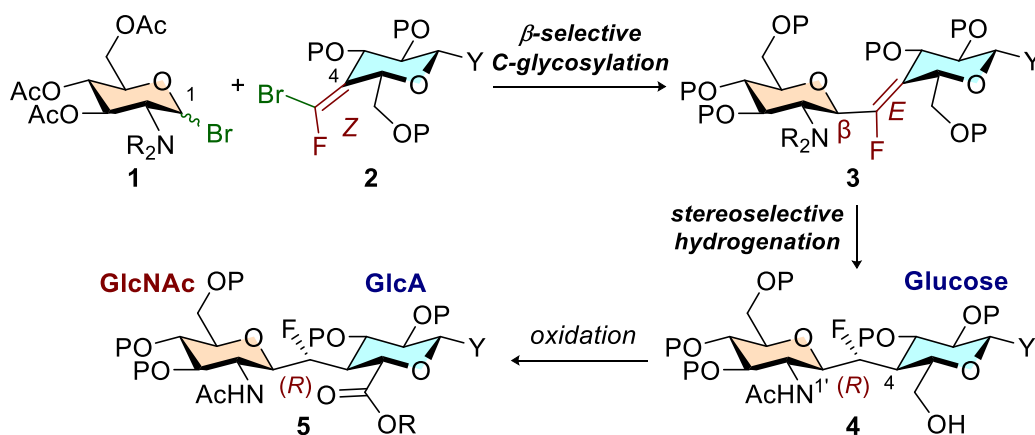
Synthetic Studies toward C-linked Hyaluronan Oligomer Analogues (*Graduate School of Pharmaceutical Sciences, Kyushu University*) ○Noriaki Kiya, Makoto Yoritake, Go Hirai

Hyaluronan (Hyaluronic acid, HA) is a mucopolysaccharide of extracellular matrix composed of repeated glucuronic acid (GlcA) and *N*-acetylglucosamine (GlcNAc): $[-\beta(1,4)\text{-GlcA}-\beta(1,3)\text{-GlcNAc-}]_n$, which exhibits various biological functions depending on their molecular size. However, the function of HA oligomer has yet to be clarified due to their enzymatic degradation by hyaluronidases. Thus, we designed the CHF-linked HA analogues containing metabolically stable and structurally similar C-glycoside moiety between C1 of GlcNAc and C4 of GlcA, which would be useful for the analysis of the function of HA oligomers. In this meeting, we will disclose the synthesis of CHF-linked HA analogues.

Keywords : Hyaluronan; C-glycoside; Glycan

ヒアルロナン (HA) のオリゴマー (4–20 糖) は、“糖鎖長” により炎症応答や細胞分化など多様な生理活性を発揮することが知られている¹⁾。しかし、HA は酵素により代謝されるため、それらの活性の真偽は明確でない。本研究では、代謝される $\beta(1,4)$ -O グリコシド結合の酸素原子をすべて炭素原子に置換した代謝耐性型 HA オリゴマーの合成を目指した。今回我々は、O グリコシドの安定配座を模倣できる(R)-CHF 連結型、O グリコシドがとり得ない配座を優先する(S)-CHF 連結型、柔軟な配座をとり得る CH_2 連結型の 3 種のアナログ合成に取り組んだ。

ブロモ糖 **1** と Z 体のブロモフルオロオレフィン **2** の β 選択的な C グリコシル化及び水素添加により(R)-CHF グリコシド **4** を構築後、酸化反応により HA オリゴマーの単量体 **5** を合成できた。さらに、E 体のブロモフルオロオレフィンを同様の工程で反応させることで(S)-CHF グリコシドを、フッ素を還元する水素添加反応で処理することで CH_2 グリコシドを調製した。本会ではその詳細に関して報告する。



1) Cowman, M. K. *Hyaluronan and Hyaluronan Fragments*, 1st ed.; Elsevier Inc., 2017; Vol. 74.