

論文 / 著書情報
Article / Book Information

題目(和文)	環状ホウ素化合物を用いる生体機能性分子(真菌由来糖脂質とリグナン類)の合成研究
Title(English)	Synthetic study of biofunctional molecules (PGL s and Lignans) using cyclic boron compounds
著者(和文)	佐藤航
Author(English)	Ko Sato
出典(和文)	学位:博士(工学), 学位授与機関:東京工業大学, 報告番号:甲第11470号, 授与年月日:2020年3月26日, 学位の種別:課程博士, 審査員:田中 浩士,田中 健,田中 克典,伊藤 繁和,桑田 繁樹
Citation(English)	Degree:Doctor (Engineering), Conferring organization: Tokyo Institute of Technology, Report number:甲第11470号, Conferred date:2020/3/26, Degree Type:Course doctor, Examiner:,,,,
学位種別(和文)	博士論文
Category(English)	Doctoral Thesis
種別(和文)	論文要旨
Type(English)	Summary

論文要旨

THESIS SUMMARY

系・コース： Department of, Graduate major in	応用化学 応用化学	系 コース	申請学位 (専攻分野)： 博士 Academic Degree Requested Doctor of	(工学)
学生氏名： Student's Name	佐藤 航		指導教員 (主)： Academic Supervisor(main)	田中 浩士
			指導教員 (副)： Academic Supervisor(sub)	田中 健

要旨 (和文 2000 字程度)

Thesis Summary (approx.2000 Japanese Characters)

本論文は、「環状ホウ素化合物を用いる生体機能性分子(真菌由来糖脂質とリグナン類)の合成研究」と題し、病原性糖脂質である PGL の作用機序解明と、リグナン類の多様性指向型合成を目的とし、環状ホウ素化合物を鍵中間体とした PGL 分子プローブの合成とその機能評価およびリグナン類の統一的合成法の開発について述べたものであり、全 5 章より構成されている。

第 1 章「序論」では、ケミカルバイオロジーの重要性を例説し、それらの研究の推進における二官能性素子開発の必要性を述べた。さらに、環状ホウ素化合物の化学的性質と合成上の特徴を概観することにより、その二官能性素子としての有用性を明らかにした。続いて、PGL の免疫抑制作用について概説し、それらの誘導体合成の必要性、その合成における環状ホウ素化合物からなる二官能性素子の有用性を提唱した。また、PGL に含まれる O-メチル化糖の合成上の問題点を概説し、直接的かつ立体選択的な合成法の開発が求められていることを指摘した。さらに、リグナン類の構造上の特徴と生物機能と概観するとともに、過去のリグナンの合成例を俯瞰した上で、環状ホウ素化合物を用いる新たな合成戦略を示すことにより、本研究の意義と目的を明らかとした。

第 2 章「直接的かつ立体選択的グリコシル化の開発と O-メチル化糖鎖を含む PGL 糖鎖ユニットの合成」では、2-O-メチル化糖の立体選択的グリコシル化条件の開発とそれを利用した糖鎖合成について述べた。まず、隣接基効果を用いることができない 2-O-Me- α -ラムノシド結合および α -フコシド結合が、トリクロロアセトイミダート糖を、トルエン溶媒中、量論量のヨウ素と触媒量のテトラブチルアンモニウムトリフラートを用いて活性化することで、高収率かつ高 α 選択的に合成可能であることを見出した。続いて、本反応条件を用いることにより、癩菌が産生する PGL-1 およびヒト型結核菌が産生する PGL-tb1 の糖鎖ユニットを、糖供与体とのグリコシル化-脱保護を順次反復する効率的な糖鎖伸長によって合成し、本グリコシル化条件の有用性を明らかにした。

第 3 章「連続的カップリング反応を用いた分子プローブの創出とその生物機能評価」では、PGL 糖鎖ユニットの構造活性相関解析および作用機序解明を目的とした分子プローブの合成とその生物機能評価について述べた。まず、PGL をリードとした分子プローブの設計とその合成戦略を立案した。続いて、第 2 章にて合成した PGL 糖鎖ユニットと様々な機能性ユニットについて、環状ホウ素化合物における連続的カップリングを用いることにより、様々な糖鎖構造を有する PGL モデル体、蛍光プローブおよび光親和性標識プローブを合成することに成功した (全 11 種類、収率：52-90%)。最後に、合成した化合物の免疫抑制作用を評価することにより、PGL 糖鎖ユニットの構造活性相関を解析し、比較的強い免疫抑制作用を示す新規化合物の創出に成功することにより、本合成法の有用性を明らかにした。

第 4 章「環状ホウ素化合物を用いるリグナン類の多様性指向型合成」では、植物から広く単離される天然物群であるリグナン類の多様性指向型合成を目的として、環状ホウ素化合物を二官能性素子とする合成戦略とそれを利用したリグナンの全合成について述べた。まず、モノアルキルボランとジエンとの連続的ヒドロホウ素化において、ホウ素原子上置換基の立体障害によって、環状ホウ素化合物の 2 つの中心性不斉の相対立体配置が制御可能であることを見出している。続いて、環状ホウ素化合物を用いる連続的カップリング反応でのリグナン類に広く見られる電子豊富なハロゲン化アレーンの導入において、環状ボラートの環状ボランに対する優位性を明らかにしている。最後に、合成したリグナン炭素骨格から適切な変換反応を行うことで、4 種類のリグナンのラセミ全合成を達成することにより、リグナンの統一的合成法を確立するとともに、環状ホウ素化合物の二官能性合成素子としての有用性を明らかにした。

第 5 章「結論」では、本論文を総括した。

備考：論文要旨は、和文 2000 字と英文 300 語を 1 部ずつ提出するか、もしくは英文 800 語を 1 部提出してください。

Note : Thesis Summary should be submitted in either a copy of 2000 Japanese Characters and 300 Words (English) or 1copy of 800 Words (English).

注意：論文要旨は、東工大リサーチリポジトリ(T2R2)にてインターネット公表されますので、公表可能な範囲の内容で作成してください。

Attention: Thesis Summary will be published on Tokyo Tech Research Repository Website (T2R2).

論文要旨

THESIS SUMMARY

系・コース： Department of, Graduate major in	応用化学 応用化学	系 コース	申請学位（専攻分野）： Academic Degree Requested	博士 Doctor of	（工学）
学生氏名： Student's Name	佐藤 航		指導教員（主）： Academic Supervisor(main)	田中 浩士	
			指導教員（副）： Academic Supervisor(sub)	田中 健	

要旨（英文 300 語程度）

Thesis Summary (approx.300 English Words)

This thesis is entitled “Synthetic Study of Biofunctional Molecules (PGLs and Lignans) Using Cyclic boron Compounds” and consists of five chapters.

In chapter 1, backgrounds and objectives of the research are described.

In chapter 2, development of direct α -selective glycosylation and its application for synthesis of partially *O*-methylated oligosaccharides, which are related to sugar moieties in phenolic glycolipids (PGLs), are described. Treatment of glycosyl trichloroacetimidates with iodine and tetrabutylammonium trifluoromethanesulfonate resulted in their activation under low temperature and provided the α -glycoside with excellent selectivity. It was noteworthy that both of high electron density of glycosyl imidates and enough nucleophilicity of glycosyl acceptors was necessary to high α -selectivity in glycosylation. The method was successfully applied for synthesis of the sugar parts of PGL-1 and PGL-tb1 in a straight forward manner.

In chapter 3, chemical synthesis of PGL model compounds and chemical probes by sequential Suzuki-Miyaura coupling using synthetic glycosides in chapter 2, a cyclic borane, and aryl bromide and evaluation of their immunosuppressive activities are described. Suzuki-Miyaura coupling of the glycosides with the cyclic borane provided an acyclic borinic acid as an intermediate. The borinic acid shows low reactivity toward transmetallation to palladium species compared with the cyclic borane and underwent the coupling at harsher conditions to provide targets in this study with one-pot process (11 examples, 50-92% yields). Finally, biological evaluation provided knowledge about structure-activity relationship of PGLs and found relative strong immunosuppressive PGL analogues.

In chapter 4, unified synthesis of lignans using cyclic borates as key intermediates was described. Sequential hydroboration of 2,3-disubstituted-1,3-butadiene derivatives with monoalkylboranes afforded five-membered cyclic boranes diastereoselectively and the resulting organoboron compounds was applied for construction of carbon skeletons of lignans. The results of screening of dines and monoalkylboranes revealed that the stereoselectivity depended on a mode of second hydroboration and could be controlled by steric hinderance of substrates. Furthermore, it was found that a cyclic borate, which was prepare from the cyclic borane and an organometallic reagent, was superior to the cyclic borane in term of their reactivities and chemoselectivities. Finally, several carbon skeletons of lignans were transformed into natural products.

In chapter 5, conclusion of this thesis is described.

備考：論文要旨は、和文 2000 字と英文 300 語を 1 部ずつ提出するか、もしくは英文 800 語を 1 部提出してください。

Note：Thesis Summary should be submitted in either a copy of 2000 Japanese Characters and 300 Words (English) or 1copy of 800 Words (English).

注意：論文要旨は、東工大リサーチリポジトリ(T2R2)にてインターネット公表されますので、公表可能な範囲の内容で作成してください。

Attention: Thesis Summary will be published on Tokyo Tech Research Repository Website (T2R2).