



Title	Optimization of glycosylation with glycosyl fluoride by using machine learning
Author(s)	Dai, Changhao
Citation	大阪大学, 2023, 博士論文
Version Type	VoR
URL	https://doi.org/10.18910/92889
rights	
Note	

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

The University of Osaka

論 文 内 容 の 要 旨

氏 名 (Dai Changhai)	
論文題名	Optimization of glycosylation with glycosyl fluoride by using machine learning (機械学習を用いたグリコシルフルオリドによるグリコシル反応の最適化)
<p>論文内容の要旨</p> <p>Efficient glycosylation methods have been the focus of research in glycochemistry as it is a fundamental reaction for the preparation of glycosides and the synthesis of sugar chains. Research on glycosylation reactions has focused on high yields and high stereoselectivity. Glycosylations are complicated processes as they are influenced by many factors, such as the choice of donors and acceptors, type of catalyst, choice of solvent, reaction time, and temperature, all of which have an impact on yield and stereoselectivity. In terms of donor selection, glycosyl fluorides offer significant advantages over other donors. Due to the stability of the carbon-fluorine bond, glycosyl fluorides are thermally and chemically stable and can therefore be purified by column chromatography, distillation, and other operations, and can be stored for long periods. In contrast, glycosyl fluorides can be readily activated by hard Lewis acids for use in glycosylation reactions. In recent years, with the development of artificial intelligence, machine learning can be a powerful tool for the efficient optimization of reaction conditions, thereby reducing time and saving the efforts of researchers.</p> <p>In this study, the author applied machine learning to glycochemistry; machine learning was used to analyze data to improve the yield and stereoselectivity of glycosylation reactions. Firstly, the author conducted α-glucosylation as a model study to investigate the integration of machine learning with glycosylation reaction. The author then chose to investigate the glycosylation reaction for the first step of the α-gal synthesis. After performing conditional exploration for collecting data sets for machine learning analysis, machine learning improved the reaction yield by 13% compared to the dataset.</p> <p>The author then investigated the α-selective glycosylation of xylose. Machine learning improved the α-selectivity from 1.3/1 to 1.5/1 in the batch analysis. The author next describes flow chemistry techniques, which are reproducible, easy to scale up, and effective in collecting data. By applying flow chemistry, machine learning optimization further improved the α-selectivity to 3.2.</p>	

論文審査の結果の要旨及び担当者

氏 名 (Dai Changhao (戴 長 浩))			
論文審査担当者	(職)		氏 名
	主 査	教授	深瀬 浩一
	副 査	教授	久保 孝史
	副 査	教授	鈴木 孝禎

論文審査の結果の要旨

糖鎖の化学合成において、効率的なグリコシル化法の開発は最も重要な課題であり、多くの研究が行われてきた。Dai Changhao 氏は、グリコシル化反応における収率の向上ならびに立体選択性の向上という二つの課題について、機械学習を適用した反応条件探索について研究を行った。近年、機械学習は反応条件の最適化において、従来法では見出すのが難しい条件を短時間で発見できるなど、研究者の労力軽減につながるだけでなく、反応条件選択において科学的に新たな視点が得られることから注目を集めている。

グリコシル化反応においては、糖供与体と糖受容体の選択、触媒の種類、溶媒の種類、反応時間、反応温度など、多くのパラメーターが収率や立体選択性に影響を与える。Dai 氏は、化学的な安定性に優れる一方で、ハードなルイス酸により容易に活性化されるグリコシルフルオリドを糖供与体に用いたグリコシル化反応について、これらのパラメーターを設定することによる反応最適化を検討した。

まず、Dai 君は、グリコシル化反応の収率向上における機械学習の有用性を調べるために、モデル研究としてグルコース供与体を用いたグルコシル化反応を実施し、その収率向上に成功した。

次に、天然糖鎖合成への応用として、3糖からなる糖鎖抗原である α -gal エピトープ合成の第一段階であるグリコシル化反応において、反応性の高いガラクトシルフルオリドを糖供与体に、反応性の低いガラクトシルフルオリドを糖受容体に用いた化学選択的グリコシル化反応の収率向上に取り組んだ。機械学習を用いた条件探索を行った結果、高収率でグリコシル化を行える条件を見出し、初期データセットと比較して反応収率が向上した。

また、グリコシル化における立体制御が困難なキシロースの α 選択的なグリコシル化について検討した。触媒探索、溶媒探索を含め、反応条件探索のためのパラメーターが増えたため、通常のフラスコを用いる手法では、十分な探索ができなかったため、フロー・マイクロリアクターを適用した条件探索を行った。フロー・マイクロリアクターを用いた反応は、再現性が高く、反応温度の設定が容易かつ確実であり、流路長と流速を調節することで反応時間（滞留時間）の設定が容易であるなどデータ収集に効果的である。また反応液を流しつづけることで、スケールアップも容易である。機械学習による最適化により、 α 選択性は初期条件の $\alpha:\beta=1.3:1$ から $\alpha:\beta=3.2:1$ まで大きく向上した。

以上のように本研究では、機械学習を用いて、グリコシル化反応の収率と立体選択性を向上させた。よって、本論文は博士（理学）の学位論文として十分価値あるものと認める。