

# ボロン酸を用いた無保護糖アクセプターに対する位置・立体選択的

## 1,2-cis- $\alpha$ -グリコシル化反応の開発

慶應義塾大学基礎理工学専攻 博士課程1年(助成時)

田中 将道

### ・研究背景、目的

核酸、タンパク質、糖鎖という三つの生命鎖は多彩な生命現象を生み出している。しかし糖鎖は、その化学及び生物学的な合成法に多くの課題があるため、他に比べて機能や役割が未解明な部分が広く存在する。そのため最近、糖鎖の生物学的な機能解明のために、糖鎖を化学的に合成する研究が精力的に行われている。しかし、糖と糖を結合させるグリコシル化反応において、構築される結合の立体化学や位置を制御するために多様な保護基の使用が必須であり、工程数や廃棄物が非常に多いことが問題となっている(Figure 1)。そのため、保護基を有さない糖である無保護糖に対して、特定の位置と立体化学で糖を結合させる反応が開発できれば、非常に効率的に糖鎖を合成できる。そのような手法によって、1,2-trans-グリコシドを効率的に合成する

研究はいくつか報告されているが、構築困難な1,2-cis-グリコシドを合成できる実用的な手法はない。そこで私は、ボロン酸が糖を認識することとルイス酸性を持つことに着目した、無保護糖に対する位置及び立体選択的な1,2-cis-グリコシル化反応の開発を行った。すなわち、

ドナーとして選択した1,2-アンヒドログルコース **1** に対して、芳香族ボロン酸と無保護糖アクセプター **2** を複合化したボロン酸-アクセプターエステル触媒 **3** を作用させることで、1,2-cis- $\alpha$ -グリコシド **6** が位置及び立体選択的に合成できると考えた(Figure 2)。

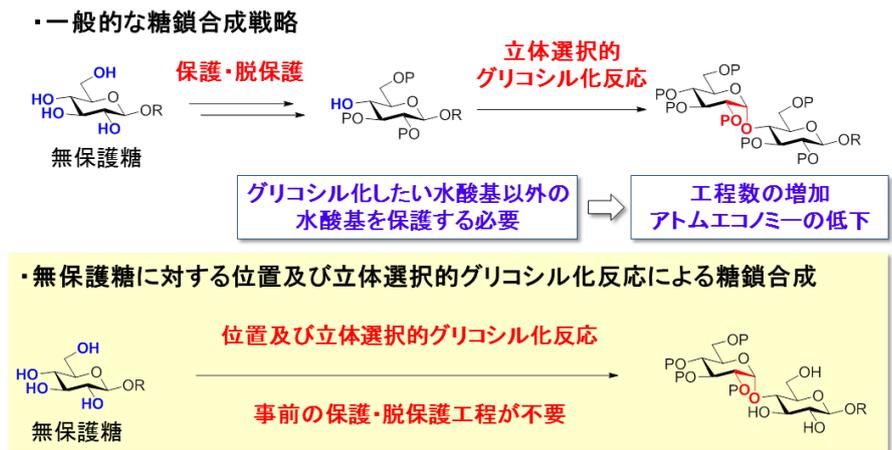


Figure 1. 糖鎖の化学合成における問題

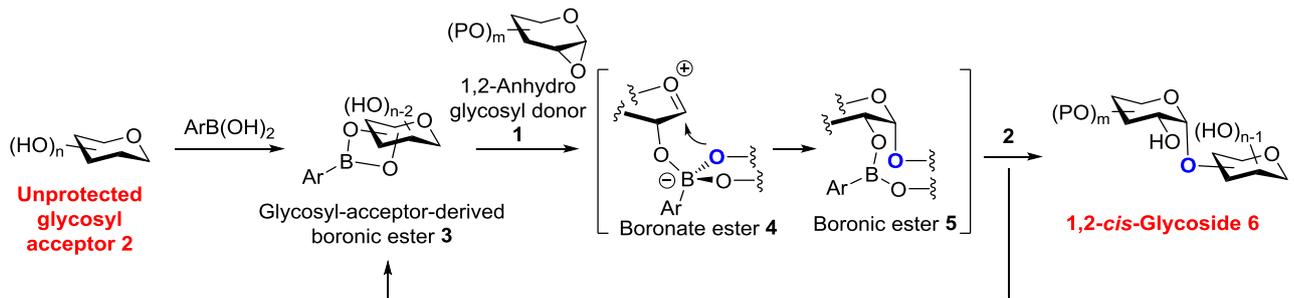


Figure 2. ボロン酸触媒を用いた無保護糖に対する位置及び立体選択的グリコシル化反応

## ・結果

まず、反応に用いるボロン酸触媒の検討を行った結果、パラ位にニトロ基を有するボロン酸が非常に高い反応性を示し、望む $\alpha(1,4)$ グリコシド **10** だけでなく過剰反応による3糖 **12** 及び **13** も得られることが分かった(Figure 3)。さらに、反応系に水を5当量添加した場合、過剰反応は完全に抑制され、望む $\alpha(1,4)$ グリコシド **10** が非常に高い収率かつ位置及び立体選択性で得られることを明らかにした。

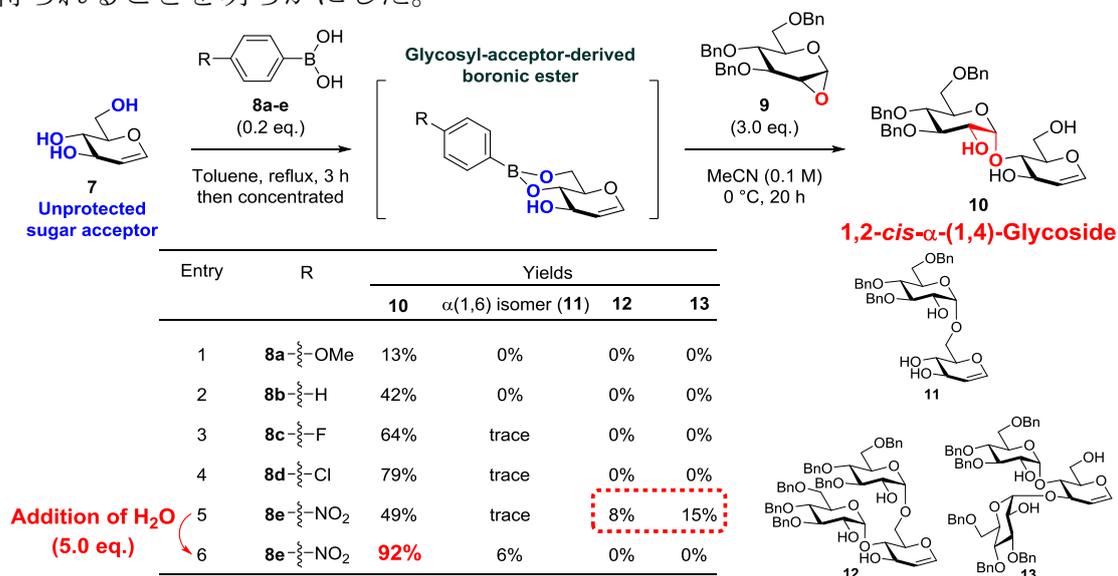


Figure 3. 反応条件の検討

さらに本反応の反応機構解析を速度論的同位体効果及び DFT 計算を用いて行った。その結果、本反応は当初予想された段階的な  $S_N1$  型の反応ではなく、エポキシドの開環とグリコシド結合の形成が同時に進行している、協奏的な  $S_Ni$  型の反応であることが示唆された(Figure 4)。

最後に、本グリコシル化反応を、枝分かれ型 $\alpha$ -グルカンの部分構造の合成に応用した。本グリコシル化反応と以前報告したボリン酸触媒を用いたグリコシル化反応を駆逐することで、4つすべてのグリコシド結合を完全な位置及び立体選択性で構築し、部分構造の合成を達成した(Figure 5)。

[論文] Tanaka, M.; Nakagawa, A.; Nishi, N.; Iijima, K.; Sawa, R.; Takahashi, D.; Toshima, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2018**, *140*, 3644-3651.

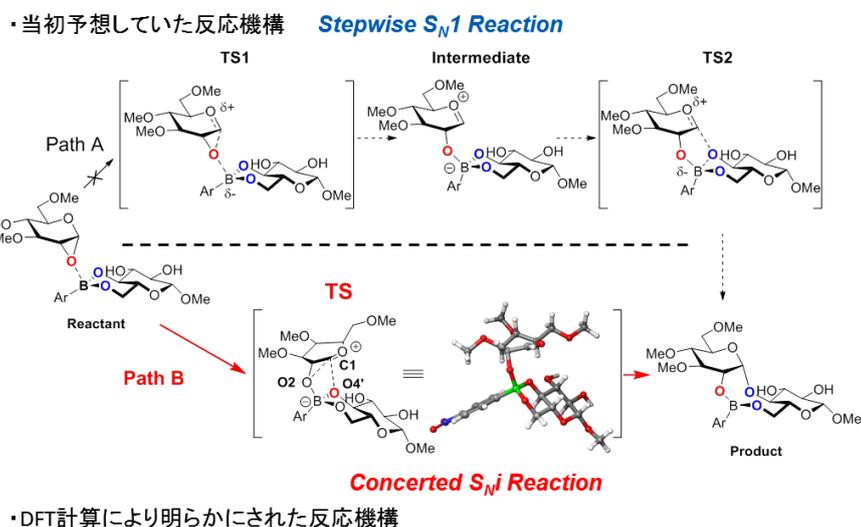


Figure 4. 本グリコシル化反応の反応機構

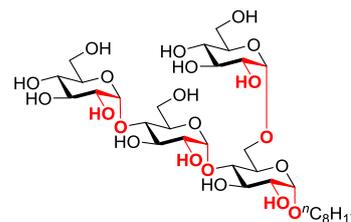


Figure 5. 枝分かれ型 $\alpha$ -グルカン