

令和 6 年 6 月 13 日現在

機関番号：82401

研究種目：若手研究

研究期間：2021～2023

課題番号：21K14636

研究課題名（和文）化学合成糖鎖の迅速供給に向けた無保護糖のグリコシル化反応の開発

研究課題名（英文）Development of a novel glycosylation reaction between unprotected carbohydrates for rapid polysaccharide synthesis

研究代表者

草野 修平（Kusano, Shuhei）

国立研究開発法人理化学研究所・環境資源科学研究センター・研究員

研究者番号：80759291

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,600,000円

研究成果の概要（和文）：現行の糖鎖合成法では、グリコシル化反応の位置と立体を制御するために保護基を利用する。しかし、保護基の利用に起因する多段階の合成工程は、糖鎖の合成効率の低下を招く課題であった。本研究では、糖鎖の迅速供給に資するグリコシル化反応の開発を目指して、無保護糖のグリコシル化反応の開発に取り組んだ。独自に開発してきたベンゾオキサボロール(BO)触媒を技術基盤として、その高機能化と無保護糖のグリコシル化反応への展開を試みた。二機能性BO触媒という新たな触媒概念の実証に成功するとともに、無保護糖のグリコシル化反応の触媒としての可能性を見出すことに成功した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

構造の均一性が担保された化学合成糖鎖は、糖鎖研究を進める上で不可欠な研究試料である。本研究では、糖鎖合成を短工程化する無保護糖のグリコシル化反応の開発に取り組み、反応の位置選択性と立体選択性を制御するための新たな知見を見出すことに成功した。加えて、本研究を通じて確立した触媒設計戦略は、有機ホウ素触媒に共通するものであり、触媒技術体系の一層の発展に貢献するものと期待される。

研究成果の概要（英文）：Glycosylation reaction typically requires protecting groups to control the regioselectivity and stereoselectivity. However, this synthetic strategy depending on protecting groups has an inherent drawback: tedious protection-deprotection sequences result in lengthy and inefficient synthetic processes. In this study, we developed the bifunctional benzoxaborole serving as a catalyst of glycosylation reaction without using protecting groups. We established the new concept of catalyst design and the new strategy of glycosylation reactions.

研究分野：有機合成化学

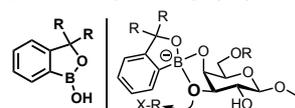
キーワード：グリコシル化 糖鎖 保護基 有機ホウ素触媒

様式 C-19、F-19-1 (共通)

1. 研究開始当初の背景

糖鎖の生物学的重要性が見出されるとともに、糖鎖研究の注目度が高まっている。生命科学研究から創薬研究に至るまで、様々な糖鎖研究が展開されている。糖鎖研究を進める上で不可欠な研究材料が糖鎖試料である。しかし、生物試料から得られる糖鎖は配列や分岐構造に不均一性を持つ。それゆえ、構造の均一性が担保された化学合成糖鎖の需要が増している。現行の糖鎖合成法は、グリコシル化反応の位置選択性と立体選択性を制御するために保護糖を利用している。ただし、保護基の利用に伴う合成工程の多段階化は、糖鎖の合成効率の低下を招く課題であった。研究代表者はこれまで、糖類上の*cis*-1,2-ジオール構造を認識・活性化できるベンゾオキサボロール(BO)触媒を開発し、それを用いた無保護糖の位置選択的・化学変換法を達成してきた (Figure 1, top)。アルキル化、アシル化、スルホニル化など、多彩な反応がBO触媒駆動で進行することを見出していた (Eur. J. Org. Chem., 2020)。

これまでの研究：BO触媒の開発



本研究：二機能性BO触媒の開発

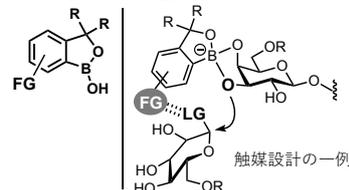


Figure 1. 本研究の概要

2. 研究の目的

上述のようにBO触媒は、無保護糖を高い位置選択性で化学変換できる画期的な触媒である。そこで本研究では、BO触媒による無保護糖の化学変換法を発展させ、無保護糖のグリコシル化反応を開発することを目的とした。糖鎖の迅速供給に資するグリコシル化反応の開発を通じて、糖鎖研究の発展に寄与することを目指した。

3. 研究の方法

無保護糖のグリコシル化反応の実現に向けて、無保護糖(糖受容体)の位置選択的な化学変換に優れたBO触媒に、糖供与体を活性化できる官能基を導入した二機能性BO触媒を開発することとした(Figure 1, bottom)。糖受容体と糖供与体をそれぞれ協奏的に活性化して、グリコシル化の位置と立体を制御する狙いである。本研究ではまず、触媒設計指針の検証から着手し(研究項目1)、その後、グリコシル化反応における二機能性BO触媒の性能評価を実施した(研究項目2)。

4. 研究成果

研究項目1：触媒設計指針の検証

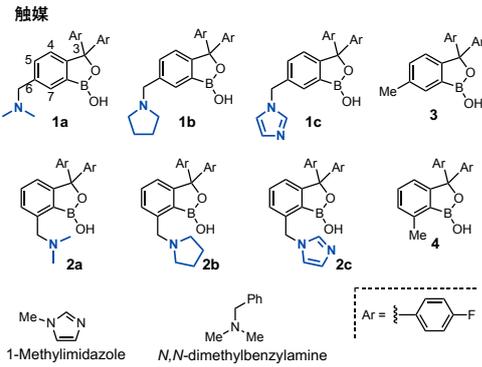
二機能性BO触媒の設計の妥当性を検証すべく、ルイス塩基(Lewis Base：LB)を導入したBO-LB触媒を開発し、ジオール類の位置選択的変換反応において触媒性能の評価を行うこととした。BO部位による水酸基活性化とLB部位による求電子剤の活性化が同時に発現すれば、従来のBO触媒よりも優れた触媒活性と反応選択性を示すものと期待した。

想定する触媒機能の発現にはBOとLBの位置関係が重要であると考え、LBの種類と導入位置の異なるBO-LB触媒(1および2)を設計した。触媒の合成を簡素化すべく、共通の中間体を設定した。すなわち、3および4に対するWohl-Ziegler臭素化反応、引き続きアミンの求核置換反応によって触媒1および2をそれぞれ合成した。触媒の機能評価は、*cis*-および *trans*-1,2-cyclohexanediolsの競合アシル化反応において実施した。Table 1に示すように、BO-7位にメチレン基を介してジメチルアミノ基を導入した触媒2aが、最も高い触媒活性と反応選択性を示した。触媒2aは、LB部位を持たない従来型の触媒4よりも格段に優れた触媒性能を示した。また触媒2aは、糖類を含むジオール化合物全般に適用可能なこと、様々な求電子剤との反応に応用可能であることも見出した(Table 2)。

続いて、触媒2aの反応機構の解明実験に取り組んだ。具体的には、触媒2aが設計通りに基質と求電子剤を協奏的に活性化して、その優れた触媒性能を発現しているのか検証した。まず、触媒2aのLB部位の機能(求核性)を欠失させた触媒5を合成して触媒活性を比較した。その結果、触媒5の活性は、LB部位を持たない触媒4と同程度であることが分かった(Figure 2)。つまり、触媒5によるアシル化反応は基質の活性化のみを駆動力とすること、ならびに触媒2aの高い触媒活性の発現にはLB部位の求核性が必要であることが示唆された。反応機構のさらなる理解に向けて、*cis*-1,2-cyclohexanediolのアシル化における2aおよび4両触媒系の自由エネルギーを、密度汎関数(DFT)法に基づいて計算した。BOによる基質の活性化とLBによる求電子剤の活性化の両者が機能する反応経路が、エネルギー的に最も有利であることが示唆された。当初の設計通りにBO-LB触媒は、基質と求電子剤をそれぞれ活性化することで、優れた触媒機能を発現することが明らかとなった(J. Org. Chem., 2024)。

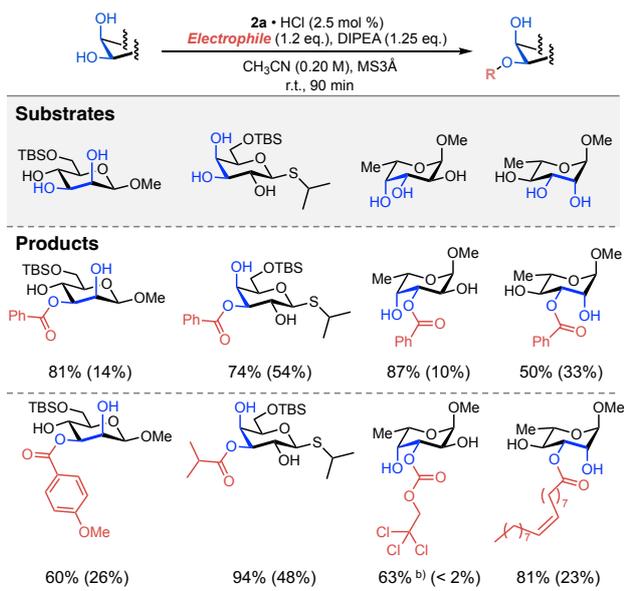
Table 1. 触媒機能の評価

Entry	Catalyst	Yield (%)	cis-6a : trans-6a
1	1a • HCl	40	17 : 1
2	1b • HCl	40	12 : 1
3	1c	63	3.0 : 1
4	2a • HCl	72	> 20 : 1
5	2b • HCl	47	12 : 1
6	2c	44	1 : 1
7	3	35	11 : 1
8	4	31	7.0 : 1
9	None	4	1 : 1
10	1-Methylimidazole	73	1 : 1
11	N,N-dimethylbenzylamine	13	0.8 : 1
12 ^{b)}	4 + N,N-dimethylbenzylamine	36	3.7 : 1



a) When using **1** • HCl and **2** • HCl as a catalyst, 0.315 mmol of DIPEA was added. These yields and product ratios were determined by ¹H NMR using mesitylene as an internal standard. b) Catalyst **4** (5 mol %) and N,N-dimethylbenzylamine (5 mol %) were used.

Table 2. 基質一般性



a) Reactions were performed on a 0.200 mmol scale. Isolated yields are shown. Product yield without catalysts is shown in parentheses which is determined by ¹H NMR using mesitylene as an internal standard. b) 5 mol % of **2a** was used.

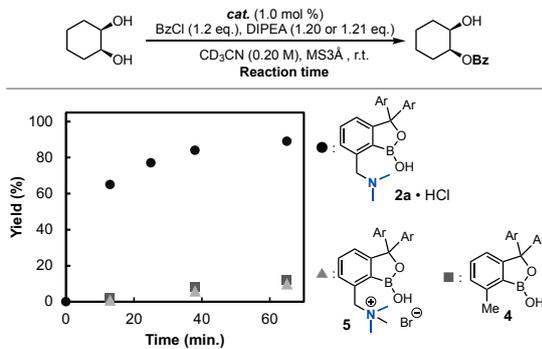


Figure 2. 触媒活性の比較

研究項目 2 : 二機能性 BO 触媒を用いた無保護糖のグリコシル化反応

無保護糖の化学変換における二機能性BO触媒の有効性が確認できたので、続いて無保護糖のグリコシル化の検討を進めた。まず、グリコシル化反応に適した二機能性BO触媒糖の合成を進めた。具体的には、糖供与体の脱離基に合わせてルイス酸、ブレンスデッド酸、ルイス塩基など各種官能基を持つ二機能性BO触媒を合成した。新たに合成した二機能性BO触媒の機能評価は、糖受容体に無保護体、糖供与体に保護体を用いるグリコシル化反応(モデル系)において実施した。触媒と糖供与体の組み合わせを変更しながら、反応条件の検討を進めた。その結果、糖供与体としてハロゲン化糖を用いた際に、ルイス塩基を持つ二機能性BO触媒がグリコシル化を促進することを見出した。反応収率および立体選択性の面で改善の余地を残すものの、二機能性BO触媒がグリコシル化反応においても機能することを明らかにできた。

以上、本研究では独自に開発してきたBO触媒を技術基盤として、その高機能化と無保護糖のグリコシル化反応への展開を試みた。二機能性BO触媒という新たな触媒概念の実証に成功するとともに、グリコシル化反応の触媒としての可能性を見出した。本研究を通じて得られた知見をもとに、より高度に機能化されたBO触媒の開発につなげ、反応位置と立体を精密に制御した無保護糖のグリコシル化反応の開発を目指していく。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計1件（うち査読付論文 1件 / うち国際共著 0件 / うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 Kusano Shuhei, Yamada Yuji, Hagihara Shinya	4. 巻 89
2. 論文標題 Benzoxaborole Catalyst Embedded with a Lewis Base: A Highly Active and Selective Catalyst for <i>cis</i> -1,2-diol Modification	5. 発行年 2024年
3. 雑誌名 The Journal of Organic Chemistry	6. 最初と最後の頁 6714 ~ 6722
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1021/acs.joc.3c02845	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計0件

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
---------------------------	-----------------------	----

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------