



2020年5月18日

報道関係者各位

慶應義塾大学

等価な水酸基を見分けて選択的に糖を付与する新技術 —抗生物質の合成を簡便に、創薬研究に貢献—

慶應義塾大学工学部応用化学科の高橋大介准教授、戸嶋一敦教授らは、メソジオール(※1)が有する等価な2つの水酸基を識別し、一方の水酸基に対してジアステレオ選択的に(※2)に糖を付与する新たな触媒的グリコシル化反応(※3)の開発に成功しました。

メソジオールの水酸基に糖が結合した構造は、生命現象を司る生体分子やカナマイシン類(※4)などのさまざまな抗生物質に含まれていることから、長年、効率的な合成法の開発が望まれていました。しかし、従来の化学的手法では、等価な2つの水酸基を厳密に識別できないため、合成に多くの工程数が必要でした。一方、本手法では、酵素反応のように、糖を僅か1工程で、望みの一方の水酸基に対して、高い選択性で結合させることができます。そのため、本技術は、新規抗生物質の開発をはじめとし、創薬・医学・生物学分野に広く貢献することが期待されます。

本研究成果は、2020年5月15日、イギリスの総合科学雑誌「*Nature Communications* (ネイチャー コミュニケーションズ)」にオンライン版で公開されました。

1. 本研究のポイント

- ・メソジ奥ールの望む一方の水酸基に対して、僅か1工程かつジアステレオ選択的に糖を付与する化学的新手法を確立しました。
- ・計算化学を用いて、本反応の位置選択性を予測するための予測モデルを構築しました。
- ・本手法が、重要な生体分子や抗生物質の部分構造の合成に有効であることを明らかにしました。
- ・本手法は、新規抗生物質の開発など、創薬・医薬・生物学分野に広く貢献することが期待されます。

2. 研究背景

メソジオール(図1)は、複数の不斉中心を有しているため、さまざまな有用物質の合成における原料として注目されています。しかし、メソジオールが有する等価な2つの水酸基を、化学反応によって識別することは非常に困難であり、メソジ奥ールの利活用は大きく制限されていました。特に、メソジ奥ールの水酸基に糖が結合した構造は、生命現象を司る生体分子やカナマイシン類などのさまざまな抗生物質に広く見られることから、長年、メソジオールを用いた効率的な合成法の開発が望まれていました。しかし、従来の化学的手法では、水酸基の識別が困難であるために、合成には多数かつ煩雑な工程を要していました。

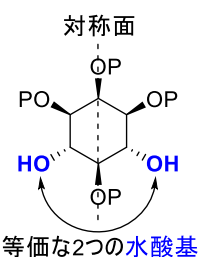


図1 メソジオール

3. 研究内容・成果

今回、本研究グループは、独自に開発してきた1,2-アンヒドロ糖とボロン酸触媒を用いたグリコシル化反応^[1]をメソジオールに応用することによって、従来にない極めて高い選択性で、望みの一方の水酸基に糖を付与する新手法の開発に成功しました。さらに本反応では、メソジールの一方の水酸基に対して反応する“位置選択性”だけでなく、 α と β の2種類存在するグリコシド結合のうち一方の結合様式のみで糖が結合する“立体選択性”の両方を精密に制御可能であることを明らかにしました。これにより、通常4種類の化合物が混合物として生成し得る反応において、望みの1つの化合物を選択的に合成できるようになりました(図2)。

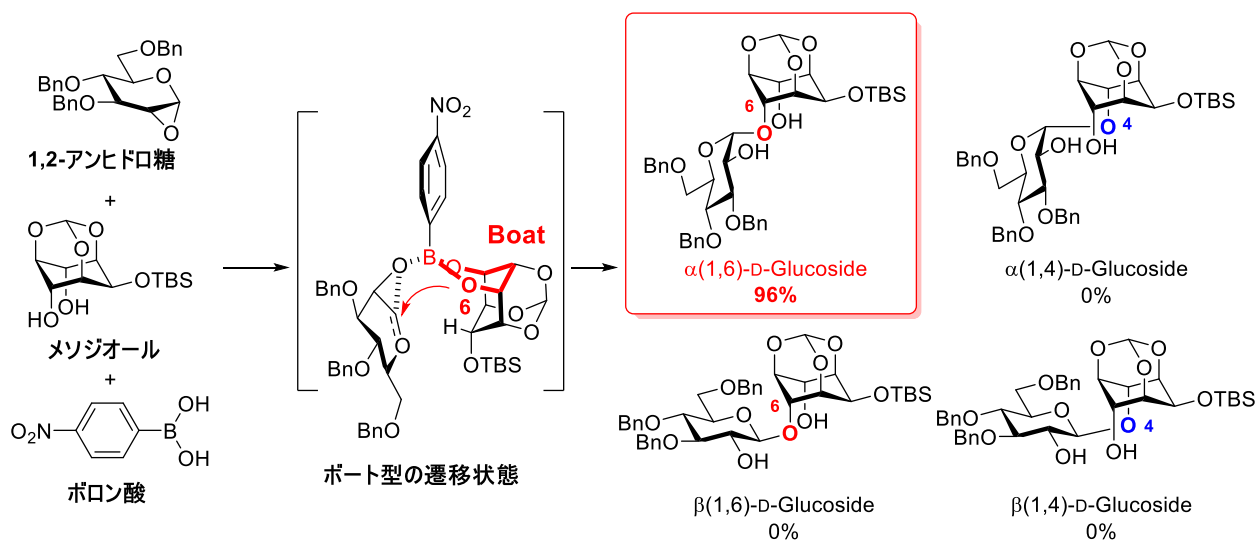


図2 ボロン酸触媒を用いたメソジオールに対するジアステレオ選択的なグリコシル化反応

また、計算化学(DFT計算)を用いた解析の結果、本反応の位置選択性が1,2-アンヒドロ糖の構造に依存すること、およびその位置選択性を事前に予測可能であることを明らかにしました。さらに、本反応の高い選択性は、特徴的なボート型遷移状態を経由することで発現することが示唆されました。

最後に、本手法を生体分子や抗生物質の部分構造の合成に応用することで、有用性と一般性を明らかにしました。今後、本手法を利用することで、さまざまな有用糖質が効率的に合成されることが期待されます。

4. 今後の展開

本研究では、メソジオールが有する等価な2つの水酸基を識別し、僅か1工程で、望みの一方の水酸基に対して、高いジアステレオ選択性で糖を付与する新手法の開発に成功しました。メソジールの水酸基に糖が結合した構造は、生命現象を司る生体分子やカナマイシン類などのさまざまな抗生物質に含まれていることから、本手法は、新規抗生物質の開発をはじめとする創薬・医学・生物学分野の研究に大きく貢献することが期待されます。

<謝辞>

本研究の一部は、JSPS 科研費 JP16K05781、JP18J12129、および JP19H02724 の助成を受けて行われました。

<参考文献>

[1] 総説：ボロン酸触媒を活用した位置および1,2-*cis*-立体選択的グリコシル化反応の開発と応用, 高橋大介, 有機合成化学協会誌, 2020, 78, 223-231., doi: 10.5059/yukigoseikyokaishi.78.221

<原論文情報>

タイトル: Diastereoselective desymmetric 1,2-*cis*-glycosylation of *meso*-diols via chirality transfer from a glycosyl donor

著者: Masamichi Tanaka, Koji Sato, Ryoki Yoshida, Nobuya Nishi, Rikuto Oyamada, Kazuki Inaba, Daisuke Takahashi and Kazunobu Toshima

雑誌名 Nature Communications, doi: 10.1038/s41467-020-16365-8.

<用語説明>

※1 メソジオール

2つ以上の不斉中心を有するにも関わらず、分子内に対称面を持つ化合物で、特に2つの水酸基を有するもの。複雑な有機化合物を合成する上で有用な化合物であるが、化学反応によって効率的に他の化合物に変換することは一般に難しい。

※2 ジアステレオ選択的

化学反応によって、一つの立体異性体（ジアステレオマー）のみを選択的に生成すること。

※3 グリコシル化反応

ある化合物に対して糖を付加する重要な素反応。

※4 カナマイシン類

梅澤濱夫および梅澤純夫らによって見出された、数多くの菌種に有効な抗生物質。

※ご取材の際には、事前に下記までご一報くださいますようお願い申し上げます。

※本リリースは文部科学記者会、科学記者会、各社科学部等に送信させていただいております。

- ・研究内容についてのお問い合わせ先（※現在、政府の「緊急事態宣言」を受けて理工学部キャンパスは閉鎖しておりますため、電話・FAXでのお問い合わせはお受けできません）

慶應義塾大学 理工学部 応用化学科 准教授 高橋 大介（たかはし だいすけ）

E-mail: dtak@applc.keio.ac.jp

慶應義塾大学 理工学部 応用化学科 教授 戸嶋 一敦（としま かずのぶ）

E-mail: toshima@applc.keio.ac.jp

- ・本リリースの配信元（※現在、政府の「緊急事態宣言」を受けて広報室は閉室しておりますため、電話・FAXでのお問い合わせはお受けできません）

慶應義塾広報室（村上）

Email: m-pr@adst.keio.ac.jp

<https://www.keio.ac.jp/>