



2023年10月13日

報道関係者各位

慶應義塾大学

糖質 β -アラビノフラノシドを精密に合成する新手法の開発 —配糖化を簡便に、抗アレルギー剤開発に期待—

慶應義塾大学大学院理工学研究科の稲葉和樹（博士課程3年）、内藤優奈（修士課程2年）、立花実奈（修士課程1年）、同大学理工学部応用化学科の戸嶋一敦教授、高橋大介准教授らは、単糖が鎖状に連結した分子である「糖鎖」の中でも、五員環糖の一つである β -アラビノフラノシドに着目し、芳香族ボロン酸を用いることで、完全な立体選択性および高い位置選択性で、効率的な配糖化が行える有機化学的新手法の開発に成功しました。

β -アラビノフラノシドは、結核菌の細胞壁や植物ホルモンに含まれ、これまでにさまざまな生物活性が報告されてきました。近年では、植物の花粉より抽出された糖タンパク質が、アレルギー予防に利用できる可能性が示唆され、アレルギー反応を抑制する新たな医薬品候補化合物となることが期待されています。しかし、天然から直接単離される花粉抽出物は、活性にばらつきがある糖タンパク質の混合物として得られる点や、エンドトキシン由来の毒素を含む点から、医薬用途としての利用が制限されています。そこで、本研究で開発した有機化学的手法を用いることで、毒性をもたない単一な構造をもつ五員環糖鎖の効率的な合成が可能となり、新たな抗アレルギー剤の開発が期待されます。

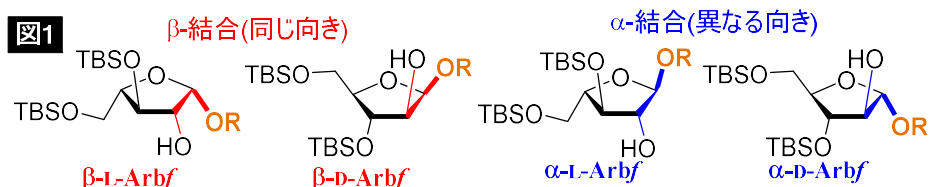
本研究成果は、2023年7月2日に、ドイツ化学会誌「Angewandte Chemie International Edition (アンゲバンテ ヘミー インターナショナル エディション)」のオンライン版で公開され、また、同誌の表紙として採択されました。

1. 本研究のポイント

- 立体選択的な合成が困難であった β -D/L-アラビノフラノシド (β -D/L-Arbf) (※1) を、完全な β 立体選択性で合成する新手法の開発に成功しました。
- 本手法の反応機構が、酵素反応でも見られる協奏的な S_Ni 型の反応機構 (※2) であることが計算化学により示唆されました。
- 計算化学を用いて本ホウ素媒介アグリコン転移 (BMAD) 反応 (※3) 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。
- 本反応の反応条件を精査した結果、本反応の位置選択性を逆転できる反応系を初めて見出し、2つの位置異性体を効率的に作り分けることに成功しました。

2. 研究背景

近年、単糖が鎖状に連結した分子である糖鎖が恒常的な生命現象や多種多様な疾病に深く関与していることが解明されつつあり、糖鎖は、核酸およびタンパク質に次ぐ「第三の生命鎖」として



注目を集めています。とりわけ β -Arbf は、これまで結核菌の細胞壁、植物ホルモン、およびアレルギー抑制効果を示す糖タンパク質など、さまざまな生物活性分子に含まれる重要な構成要素として注目されています。しかし、天然から抽出される β -Arbf は、構造が不均一かつ他の分子との混合物として得られるため、それらの機能解明に関する研究が遅れているのが現状です。そこで現在、 β -Arbf を構造に含む純粋かつ構造が明確な糖鎖の化学合成とそれらを用いた構造活性相関研究の推進、さらには新たな医薬品のリード化合物の創出が強く求められています。糖鎖の化学合成で特に問題となる立体選択性、すなわち結合の向きには、 α -結合（異なる向き）と β -結合（同じ向き）の 2 通りがあります（図 1）。一般に、糖と糖をつなげるグリコシル化反応では、前者の α -Arbf の生成が優先し、 β -Arbf はほとんど生成されません。多種多様な化学合成法が開発されている現代においても、立体選択性を完全に制御した β -Arbf 合成は未だ大きな課題であり、効率的な新手法の開発が急務となっていました。

3. 研究内容・成果

今回、本研究グループは、開発してきた BMAD 反応^[1,2]をアラビノフラノースに適用することで、従来にない立体特異的 β -Arbf 合成法の開発に成功しました。本反応は、一部の酵素反応で見られる特異な S_Ni 型機構で進行する特長を有しており、本反応を利用することで、これまで非常に困難であったアラビノフラノースの β 立体選択性を完全に制御することが可能になりました。また、本反応では、多くの従来法で用いられていた金属試薬や強酸性試薬を必要とせず、温和な条件下で反応を行える環境低負荷な糖鎖合成法であることも重要な点です。さらに本研究では、本反応の位置選択性の予測モデルの構築を、計算化学を用いて検討しました。その結果、本 BMAD 反応における位置選択性が、用いる基質に依存することを見出し、その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。一例として、ガラクトース 3,4-ジオールに対する反応では、C2 位の立体化学が *R* 配置の糖供与体 **1** を用いた場合、4 位選択的に進行するのに対し、*S* 配置の糖供与体 **2** を用いた場合には、3 位選択的に反応が進行することを計算化学で予測し、実験化学により実証しました（図 2）。

図2 触媒**3**を用いたガラクトース 3,4-ジオールに対するBMAD反応

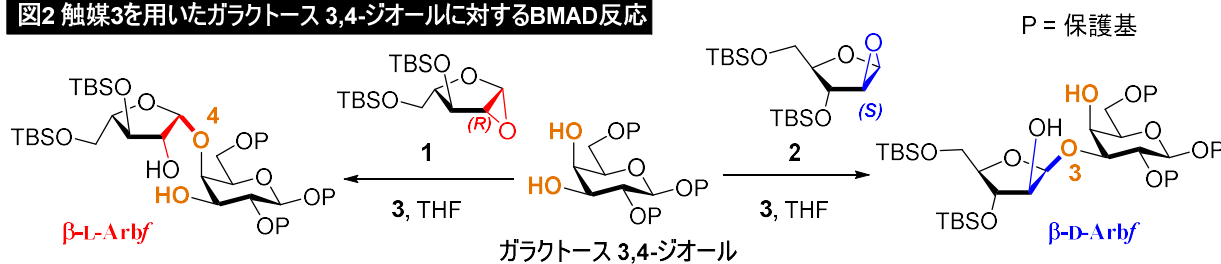
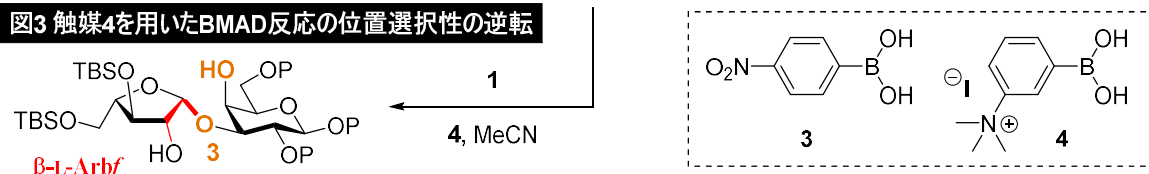


図3 触媒**4**を用いたBMAD反応の位置選択性の逆転



さらに、ガラクトース 3,4-ジオールに対する BMAD 反応の反応条件を再精査した結果、MeCN 溶媒中、ボロン酸触媒 **4** を用いると、本反応の位置選択性が逆転することを初めて見出し、配糖化位置の異なる 2 つの位置異性体を効率的に作り分けることに成功しました（図 3）。

最後に本手法を、チモシーグラスの花粉より単離された、抗アレルギー活性を示すアラビノガラクトタン部分糖鎖合成に応用することで、本手法の有用性を明らかにしました。

4. 今後の展開

本研究では、芳香族ボロン酸を触媒として用いることで金属試薬や強酸性試薬を必要とせずに、今まで合成することが困難であった β -Arbf を完全な立体選択性かつ高い位置選択性で合成可能であることを明らかにしました。 β -Arbf は、抗アレルギー活性を示す糖鎖に含まれることから、本手法を駆使した新規抗アレルギー剤の開発が期待されます。

5. 付記

本研究は、日本学術振興会 (JSPS) 科学研究費補助金 (課題番号: 19H02724、23H01966)、国立研究開発法人科学技術振興機構 (JST) 次世代研究者挑戦的プログラム (SPRING) (課題番号: JPMJSP2123)、および JST 戦略的創造研究推進事業 (CREST) 「新たな生産プロセス構築のための電子やイオン等の能動的制御による革新的反応技術の創出」研究領域研究課題名「『ルイス酸-外部刺激』系によるイオン性中間体の活性化」(課題番号: JPMJCR20R3 研究者代表: 安田誠) などの支援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*, 221-231., doi: 10.5059/yukigoseikyokaishi.78.221.
- [2] Review: Boron-mediated aglycon delivery (BMAD) for the stereoselective synthesis of 1,2-*cis* glycosides, Takahashi, D.; Toshima, K. *Adv. Carbohydr. Chem. Biochem.*, **2022**, *82*, 79-105., doi: 10.1016/bs.accb.2022.10.003.

<原論文情報>

Regioselective and Stereospecific β -Arabinofuranosylation by Boron-Mediated Aglycon Delivery Kazuki Inaba, Yuna Naito, Mina Tachibana, Kazunobu Toshima and Daisuke Takahashi, *Angewandte Chemie International Edition*, **2023**, e202307015., doi: 10.1002/anie.202307015.

<用語説明>

※1 β -D/L-アラビノフラノシド (β -D/L-Arbf)

天然に存在する五員環の D-および L-アラビノフラノースが、 β -結合 (同じ向き) で糖またはアルコールと結合した化合物。

※2 S_Ni 型の反応機構

S_Ni は intramolecular nucleophilic substitution の略。糖鎖合成における反応機構は、主に、反応中心の立体配置が保持されずラセミ化が起こる S_N1 反応、または、反応中心の立体配置が反転する S_N2 反応に大別される。一方で、 S_Ni 型反応では、反応は本質的には S_N2 型であるにもかかわらず、反応中心の立体配置は保持される。

※3 ホウ素媒介アグリコン転移 (BMAD) 反応

芳香族ボロン酸およびボリン酸を触媒として用いたグリコシル化反応。これまでの研究により、本反応機構が協奏的な S_Ni 型機構により進行することが支持されており、温和な反応条件下、幅広い基質に対し非常に高い 1,2-*cis*-立体選択性を与える。

※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

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)

TEL : 045-566-1576 FAX : 045-566-1576 E-mail : toshima@aplc.keio.ac.jp

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)

TEL : 045-566-1537 FAX : 045-566-1537 E-mail : dtak@aplc.keio.ac.jp

・本リリースの配信元

慶應義塾広報室 (望月)

TEL : 03-5427-1541 FAX : 03-5441-7640

Email : m-pr@adst.keio.ac.jp <https://www.keio.ac.jp/>