

Title	天然糖脂質terpioside Bの全合成と構造活性相関研究
Sub Title	Synthetic and structure-activity relationship studies on a natural glycolipid, terpioside B
Author	高橋, 大介(Takahashi, Daisuke)
Publisher	慶應義塾大学
Publication year	2019
Jtitle	学事振興資金研究成果実績報告書 (2018.)
JaLC DOI	
Abstract	<p>天然糖脂質terpioside B (1) は、海綿Terpios sp. より単離・構造決定されたフコース含有スフィンゴ糖脂質である。1の構造的特徴として、天然に希少な2つの1,2-cis-α-L-フコフラノシド(α-Fucf)と、1,2-cis-α-D-ガラクトピラノシド(α-Galp)を含む五糖鎖がスフィンゴ脂質と結合している点が挙げられる。一方、1は、LPS刺激によるNO産生を顕著に抑制する興味深い生物活性を有しており、新たなNO産生阻害薬のリード化合物として大きく期待されている。そこで本研究では、1の初の全合成と構造活性相関研究、及びNO産生抑制機構の解明を目的としている。本研究の初年度である平成30年度は、1の全合成研究を行った。</p> <p>まず、diethyl D(-)-tartrate (2)を出発原料とし、脂質セグメントに相当する2-[(2R)-2-O-Bz-tetracosanoylamino]-3-O-Bn-4-O-PMB-17-methylphytosphingosine (3)を25工程で合成した。次に、3と、phenyl 2,3,4,6-tetra-O-Ac-1-thio-α-Glcから10工程で合成した2-O-Bz-3,6-di-O-PMB-4-O-TBS-α-Glc trichloroacetimidate (4)とのグリコシル化反応後、TBS基の脱保護により糖受容体5を合成した。次に、申請者らが開発したp-ニトロフェニルボロン酸触媒を用いた1,2-アンヒドロガラクトース6と1,6-アンヒドロ-β-ガラクトピラノシド (7)との位置及び1,2-cis-立体選択的グリコシル化反応を行うことで目的とする二糖鎖を位置及び立体選択的、かつ高収率で合成することに成功した。その後、6工程を経て、二糖供与体であるトリクロロアセトイミダート糖8を合成した。さらに、得られた8と5とのグリコシル化反応後、脱保護により、望む三糖鎖を有する糖脂質9までの合成を達成した。現在、糖脂質9に対するα-Fucfユニットの導入を検討中である。</p> <p>Terpioside B (1), a natural glycolipid, was isolated from Terpios sp. 1 shows a potent inhibitory activity against LPS-induced NO release. Structurally, 1 has i) a unique pentasaccharide moiety; α-Fucf-(1,6)-α-Galp-(1,4)-[α-Fucf-(1,6)]-β-Galp-(1,4)-β-Glc containing rare two 1,2-cis-α-Fucf units and 1,2-cis-α-Galp unit, and ii) a 17-methyl-C18-phytosphingosine moiety. Thus, this study was aimed to accomplish the first total synthesis of 1 and to reveal the structure-activity relationship of 1 regarding inhibitory activity against LPS-induced NO release. This year, we conducted synthetic studies toward the first total synthesis of 1.</p> <p>Firstly, the synthesis of 2-[(2R)-2-O-Bz-tetracosanoylamino]-3-O-Bn-4-O-PMB-17-methylphytosphingosine (3) was completed from diethyl D(-)-tartrate (2) in 25 steps. Next, the glycosylation of 3 with 2-O-Bz-3,6-di-O-PMB-4-O-TBS-α-Glc trichloroacetimidate (4), which was prepared from phenyl 2,3,4,6-tetra-O-Ac-1-thio-α-Glc in 10 steps, followed by deprotection of TBS group gave glycosyl acceptor 5 in high yield with complete stereoselectivity. On the other hand, the glycosylation of 1,2-anhydrogalactose 6 and 1,6-anhydro-β-Galp (7) using a catalytic amount of p-nitrophenyl boronic acid proceeded smoothly to provide the desired α(1,4) galactoside with high regio- and stereoselectivities in high yield. And then, the α(1,4) galactoside was converted into trichloroacetimidate donor 8 in 6 steps. Finally, the synthesis of glycolipid possessing a trisaccharide structure 9 has been accomplished by the glycosylation of 8 and 5, followed by deprotection reaction. Introduction of α-Fucf units to 9 toward total synthesis of terpioside B (1) is now under investigation.</p>
Notes	
Genre	Research Paper
URL	https://koara.lib.keio.ac.jp/xoonips/modules/xoonips/detail.php?koara_id=2018000005-20180161

慶應義塾大学学術情報リポジトリ(KOARA)に掲載されているコンテンツの著作権は、それぞれの著作者、学会または出版社/発行者に帰属し、その権利は著作権法によって保護されています。引用にあたっては、著作権法を遵守してご利用ください。

The copyrights of content available on the Keio Associated Repository of Academic resources (KOARA) belong to the respective authors, academic societies, or publishers/issuers, and these rights are protected by the Japanese Copyright Act. When quoting the content, please follow the Japanese copyright act.

研究代表者	所属	理工学部	職名	准教授	補助額	500（特B）千円
	氏名	高橋 大介	氏名（英語）	Daisuke Takahashi		
研究課題（日本語）						
天然糖脂質 terpioside B の全合成と構造活性相関研究						
研究課題（英訳）						
Synthetic and Structure-Activity Relationship Studies on a Natural Glycolipid, Terpioside B						
1. 研究成果実績の概要						
<p>天然糖脂質 terpioside B (1) は、海綿 <i>Terpios</i> sp. より単離・構造決定されたフコース含有スフィンゴ糖脂質である。1 の構造的特徴として、天然に希少な2つの 1,2-cis-α-L-フコフラノシド(α-Fucf)と、1,2-cis-α-D-ガラクトピラノシド(α-Galp)を含む五糖鎖がスフィンゴ脂質と結合している点が挙げられる。一方、1 は、LPS 刺激による NO 産生を顕著に抑制する興味深い生物活性を有しており、新たな NO 産生阻害薬のリード化合物として大きく期待されている。そこで本研究では、1 の初の全合成と構造活性相関研究、及び NO 産生抑制機構の解明を目的としている。本研究の初年度である平成 30 年度は、1 の全合成研究を行った。</p> <p>まず、diethyl D(-)-tartrate (2) を出発原料とし、脂質セグメントに相当する 2-[(2R)-2-O-Bz-tetracosanoylamino]-3-O-Bn-4-O-PMB-17-methylphytyosphingosine (3) を 25 工程で合成した。次に、3 と、phenyl 2,3,4,6-tetra-O-Ac-1-thio-α-GlcP から 10 工程で合成した 2-O-Bz-3,6-di-O-PMB-4-O-TBS-α-GlcP trichloroacetimidate (4) とのグリコシル化反応後、TBS 基の脱保護により糖受容体 5 を合成した。次に、申請者らが開発した p-ニトロフェニルボロン酸触媒を用いた 1,2-アノヒドロガラクトース 6 と 1,6-アノヒドロ-β-ガラクトピラノシド (7) との位置及び 1,2-cis-立体選択的グリコシル化反応を行うことで目的とする二糖鎖を位置及び立体選択的、かつ高収率で合成することに成功した。その後、6 工程を経て、二糖供与体であるトリクロロアセトイミダート糖 8 を合成した。さらに、得られた 8 と 5 とのグリコシル化反応後、脱保護により、望む三糖鎖を有する糖脂質 9 までの合成を達成した。現在、糖脂質 9 に対する α-Fucf ユニットの導入を検討中である。</p>						
2. 研究成果実績の概要（英訳）						
<p>Terpioside B (1), a natural glycolipid, was isolated from <i>Terpios</i> sp. 1 shows a potent inhibitory activity against LPS-induced NO release. Structurally, 1 has i) a unique pentasaccharide moiety; α-Fucf-(1,6)-α-Galp-(1,4)-[α-Fucf-(1,6)]-β-Galp-(1,4)-β-GlcP containing rare two 1,2-cis-α-Fucf units and 1,2-cis-α-Galp unit, and ii) a 17-methyl-C18-phytyosphingosine moiety. Thus, this study was aimed to accomplish the first total synthesis of 1 and to reveal the structure-activity relationship of 1 regarding inhibitory activity against LPS-induced NO release. This year, we conducted synthetic studies toward the first total synthesis of 1.</p> <p>Firstly, the synthesis of 2-[(2R)-2-O-Bz-tetracosanoylamino]-3-O-Bn-4-O-PMB-17-methylphytyosphingosine (3) was completed from diethyl D(-)-tartrate (2) in 25 steps. Next, the glycosylation of 3 with 2-O-Bz-3,6-di-O-PMB-4-O-TBS-α-GlcP trichloroacetimidate (4), which was prepared from phenyl 2,3,4,6-tetra-O-Ac-1-thio-α-GlcP in 10 steps, followed by deprotection of TBS group gave glycosyl acceptor 5 in high yield with complete stereoselectivity. On the other hand, the glycosylation of 1,2-anhydrogalactose 6 and 1,6-anhydro-β-Galp (7) using a catalytic amount of p-nitrophenyl boronic acid proceeded smoothly to provide the desired α(1,4) galactoside with high regio- and stereoselectivities in high yield. And then, the α(1,4) galactoside was converted into trichloroacetimidate donor 8 in 6 steps. Finally, the synthesis of glycolipid possessing a trisaccharide structure 9 has been accomplished by the glycosylation of 8 and 5, followed by deprotection reaction. Introduction of α-Fucf units to 9 toward total synthesis of terpioside B (1) is now under investigation.</p>						
3. 本研究課題に関する発表						
発表者氏名 (著者・講演者)	発表課題名 (著書名・演題)	発表学術誌名 (著書発行所・講演学会)	学術誌発行年月 (著書発行年月・講演年月)			
遠藤正人、稲葉和樹、飯淵直人、高橋大介、戸嶋一敦	天然糖脂質テルピオシド B の全合成研究	第 99 回日本化学会春季年会	2019 年 3 月			
Daisuke Takahashi	Boronic-Acid-Catalyzed Regio- and 1,2-cis-Stereoselective Glycosylation	KEIO International Symposium on Innovative Molecular Transformations	March, 2019			
Daisuke Takahashi, Nobuya Nishi, Kazuhiro Sueoka, Kazunobu Toshima	Stereospecific β -L-Rhamnosylation Using Organoboron Reagents via S _N i-Type Mechanism	The 14th Keio LCC-Yonsei CBMH Joint Symposium	November, 2018			
Daisuke Takahashi, Masamichi Tanaka, Akira Nakagawa, Nobuya Nishi, Kazunobu Toshima	Boronic Acid Catalyzed Regio- and 1,2-cis-Stereoselective Glycosylation of Unprotected Sugar Acceptors via S _N i-Type Mechanism	The 29th International Carbohydrate Symposium	July, 2018			
Nobuya Nishi, Kazuhiro Sueoka, Kiyoko Iijima, Ryuichi Sawa, *Daisuke Takahashi, *Kazunobu Toshima	Stereospecific β -L-Rhamnopyranosylation through an S _N i-Type Mechanism by Using Organoboron Reagents	Angew. Chem. Int. Ed. 2018, 57, 13858-13862.	September, 2018			
*Daisuke Takahashi, Masamichi Tanaka, *Kazunobu Toshima	Regioselective and Stereoselective Glycosylations Utilizing Organoboron Compounds	Trends Glycosci. Glycotechnol. 2018, 30, E55-E62 (Review article).	May, 2018			

*高橋大介	ボリン酸触媒を用いた 1,2-cis-立体選択的グリコシル化反応の開発と天然物合成への応用	有機合成化学協会誌, 2018, 76, 470-473 (Review article).	2019年5月
-------	---	--	---------