Sub Title		tory of Academic resouces			
Author 高橋、大介(Takahashi, Daisuke) Publisher 要應義塾大学 Publisher year 2019 Jitite 学事振興資金研究成果実績報告書 (2018.)  Abstract 天然糖能質terploside B(1)は、海綿Terplos sp. より単難・構造決定されたフコース含有スフィンゴ糖能質である。1の構造的特徴として、天然に希少な2つの1,2-cis-a-L-フコフラノシド(a-Fuc n)と、1,2-cis-a-D-ガラクトピラノシド(a-Galp)を含む五糖類がスフィンゴ脂質と結合している点が 挙げられる。一方、は、LPS到底によるNO産生を顕著に抑制する関係地とも物形性を有しており、新たなNO産生阻害薬のシ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で性阻害薬のシ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で性関係がある。アン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で性関係が多し、アンドの産生の関係である。平成、0iethyl 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-tetra-cosanoylaming)-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-(Glopから610工程で合成した。次に、3と、phenyl 2,3 4,6-tetra-O-Ac-1-thio-α-Hロスエルボロン酸触媒を用いた1,2-アンヒドロラーガラクトとグランド (7)との位置及び1,2-cis-立体選択的が1コシル化反応を行うことで目的とする二糖類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、一糖供与体であるトリクロロアセトイミダート機能を合成した。その後、6工程を経て、一糖供与体であるのトリクロロアセトミダート機能を合成した。その後、6工程を経て、一糖供与体であるのトリクロロアセトミダートの多を合成することに成功した。その後、6工程を経て、一糖供与体でありカリクロロアセトミダート場を合成することに成功した。その後、6工程を経て、一糖技を作るありカリクロロアセトミダートの場を合成することのよりリコシル化反応後、脱保臓により、望む手機能を有する糖脂質9までの合成を達成した。現在、糖脂質9に対するの-Fucf (1,6)-α-Galp (1,4)-{-E-fucf (1,6)Galp (1,4)-{-E-fucf (1,6)-Galp (1,6)-Gal	Title	天然糖脂質terpioside Bの全合成と構造活性相関研究			
Publisher 慶應義塾大学 Publication year 2019 Jat. C DOI  Abstract	Sub Title				
Publication year   2019	Author	· · ·			
Julius 学事振興資金研究成果実績報告書 (2018.)  JalC DOI  Abstract  天然糖語質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コ糖脂質である。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-Fuc 1)と、1,2-cis-α-D-ガラクトピラノシド(α-Galp)を含む五糖繋がスフィンコ脂質と結合している点が学げられる。一方、1は、LPS刺激による形の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産生阻害薬のシ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産生の関語では関係の解明を目的としている。かびの全点と構造で性関いの1,3-CB-1-4-0-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-Gicpから10工程で合成した。次に、3と、phenyl 2,3,4,6-tetra-O-Ac-1-thio-α-Gicpから10工程で合成した。次に、3と、phenyl 2,3,4,6-tetra-O-Ac-1-thio-α-Gicpから10工程で合成した。次に、3と、phenyl 2,3,4,6-tetra-O-Ac-1-thio-α-Bicpがら10工程で合成した。次に、3と、phenyl 2,3,4,6-tetra-O-Ac-1-thio-α-Gicpから10工程で合成した。次に、3と、phenyl 2,3,4,6-tetra-O-Ac-1-thio-α-Gicpから10工程で合成した。次に、3と、phenyl 2,3,4,6-tetra-O-Ac-1-thio-α-Gicpから10工程で合成した。次に、3と、phenyl 2,3,4,6-tetra-O-Ac-1-thio-α-Gicpから10工程で合成した。次に、70では関係では10元を発行である。1を持定を経て、二糖供与体であるトリクロロアセトイミダート糖3を合成した。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3を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3を合成した。さらに、得られた8ま5とのグリコシル化反応をドログニットの導入を検討中である。 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)-Galp-(1,4)-(α-Fucf-(1,6))-β-Galp-(1,4)-β-Gicp 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 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 and to reveal the structure-activity relationship of 1 regarding inhibitory activity against LPS-induced NO release. This year, we conducted synthetic	Publisher	慶應義塾大学			
Abstract	Publication year	2019			
Rostract	Jtitle	学事振興資金研究成果実績報告書 (2018. )			
ンゴ糖脂質である。10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-Fuc f)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異味深い生物活性を有しており、新たなNO産生阻毒薬のシ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。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-Glcpから10工程で合成した。次に、3と、phenyl 2,3.4,6-tetra-O-Ac-1-thio-α-Hour 1-1-1-1-1-1-1-1-1-1-1-1-1-1-1-1-1-1-1-	JaLC DOI				
Genre Research Paper	Abstract	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-Fuc f)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学げられる。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産生阻害薬のシ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。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-Glcpから10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。次に、3と、phenyl 2,3,4,6-tetra-O-Ac-1-thio-α-HD 1-スースールに反応後が10コシル化反応後、アに、下BS基の脱保護により精整姿体な各合成した。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。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-Glcp 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 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 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 in high yield with complete stereoselectivity. On the other hand, the glycosylation of 1,2-anhydrogalactose 6 and 1,6-anhydro-β			
·	Notes				
URL https://koara.lib.keio.ac.jp/xoonips/modules/xoonips/detail.php?koara_id=2018000005-20180161	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.

# 2018 年度 学事振興資金 (個人研究) 研究成果実績報告書

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		300 (14B) Th

# 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

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- $\alpha$ -L-フコフラノシド( $\alpha$ -Fucf)と、1,2-cis- $\alpha$ -D-ガラクトピラノシド( $\alpha$ -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 産生阻害薬のシ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。

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- $\alpha$ -Glcp から 10 工程で合成した 2-O-Bz-3,6-di-O-PMB-4-O-TBS- $\alpha$ -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-アンヒドロガラクトース 6 と 1,6-アンヒドロー  $\beta$ -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  $\alpha$ -Fucf ユニットの導入を検討中である。

# 2. 研究成果実績の概要(英訳)

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;  $\alpha$ -Fucf-(1,6)- $\alpha$ -Galp-(1,4)-[ $\alpha$ -Fucf-(1,6)]- $\beta$ -Galp-(1,4)- $\beta$ -Glop containing rare two 1,2-cis- $\alpha$ -Fucf units and 1,2-cis- $\alpha$ -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.

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 <math>2-O-Bz-3,  $6-di-O-PMB-4-O-TBS-\alpha-Glcp$  trichloroacetimidate (4), which was prepared from phenyl 2,3,4,6-tetra-O-Ac-1-thio- $\alpha$ -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- $\beta$ -Galp (7) using a catalytic amount of p-nitrophenyl boronic acid proceeded smoothly to provide the desired  $\alpha$ (1,4) galactoside with high regio- and stereoselectivities in high yield. And then, the  $\alpha$ (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  $\alpha$ -Fucf units to 9 toward total synthesis of terpioside B (1) is now under investigation.

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		The 14th Keio LCC-Yonsei CBMH Joint Symposium	November, 2018			
Masamichi Tanaka, Akira	Boronic Acid Catalyzed Regio- and 1,2-cis-Stereoselective Glycosylation of Unprotected Sugar Acceptors via SNi-Type Mechanism	The 29th International Carbohydrate Symposium	July, 2018			
Sueoka, Kiyoko Iijima, Ryuichi	$\begin{array}{lll} \text{Stereospecific} & \beta \text{-L-} \\ \text{Rhamnopyranosylation through an} \\ \text{SNi-Type Mechanism by Using} \\ \text{Organoboron Reagents} \end{array}$	Angew. Chem. Int. Ed. 2018, 57, 13858-13862.	September, 2018			
· · · · · · · · · · · · · · · · · · ·		Trends Glycosci. Glycotechnol. 2018, 30, E55-E62 (Review article).	May, 2018			

1	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		2019 年 5 月