慶應義塾大学学術情報リポジトリ
Keio Associated Repository of Academic resouces

Title	有機ホウ素分子を活用した位置及び立体選択的β-マンノシル化反応の開発と応用
Sub Title	Development and application of regio- and stereoselective beta-mannosylation utilizing organoboron reagents
Author	高橋, 大介(Takahashi, Daisuke)
Publisher	
Publication year	2019
Jtitle	科学研究費補助金研究成果報告書 (2018.)
JaLC DOI	
Abstract	本研究では、1,2-アンヒドロマンノースとボリン酸触媒を用いた立体選択的β-マンノシル化反応を開発した。次に、触媒をボリン酸からボロン酸へと変更することで、立体選択性だけでなく、グリコシル化反応における位置選択性も同時に制御可能にする新たなβ-マンノシル化反応の開発に成功した。さらに、これらの手法を用いることで、天然糖脂質を含む種々の有用糖質の効率的な合成を達成した。 Novel stereoselective beta-mannosylation using 1,2-anhydromannose donor and borinic acid catalyst was developed. In addition, regio- and stereoselective beta-mannosylation using boronic acid catalyst was also developed. Furthermore, these methods were successfully applied to the total synthesis of biologically active natural glycolipids.
Notes	研究種目：基盤研究 (C) (一般) 研究期間：2016～2018 課題番号：16K05781 研究分野：有機合成化学、糖質化学
Genre	Research Paper
URL	https://koara.lib.keio.ac.jp/xoonips/modules/xoonips/detail.php?koara_id=KAKEN_16K05781seika

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.

様　式　Ｃ－１９、Ｆ－１９－１、Ｚ－１９　（共通）

科学研究費助成事業　　研究成果報告書

令和　元 年　 ５ 月 ２４ 日現在

機関番号：３２６１２
研究種目：基盤研究(C)（一般）
研究期間：2016～2018
課題番号：１６Ｋ０５７８１

研究課題名（和文）有機ホウ素分子を活用した位置及び立体選択的β-マンノシル化反応の開発と応用

研究課題名（英文）Development and Application of Regio- and Stereoselective beta-Mannosylation Utilizing Organoboron Reagents

研究代表者
高橋　大介（Takahashi, Daisuke）

慶應義塾大学・理工学部（矢上）・准教授

研究者番号：００５０９９２９

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費）　　3,800,000円

研究成果の概要（和文）：　本研究では、1,2-アンヒドロマンノースとボリン酸触媒を用いた立体選択的β-マンノシル化反応を開発した。次に、触媒をボリン酸からボロン酸へと変更することで、立体選択性だけでなく、グリコシル化反応における位置選択性も同時に制御可能にする新たなβ-マンノシル化反応の開発に成功した。さらに、これらの手法を用いることで、天然糖脂質を含む種々の有用糖質の効率的な合成を達成した。

研究成果の学術的意義や社会的意義
本研究では、有機ホウ素化合物の化学的特性を利用することで、立体選択的な構築が最も困難な結合様式の一つであるβ-マンノシドを、高い位置及び立体選択性で合成可能にする新手法の開発と、本手法を用いた天然糖脂質を含む種々の有用糖質の合成に成功した。そのため本手法は、様々な生物活性糖鎖や配糖体天然物の効率的な合成への応用が期待され、糖質が関与する生命現象や疾病のメカニズム解明、さらには、糖質を標的とした予防・診断・治療薬の創製に大きく貢献すると予想できる。以上の点から、本研究成果の意義は大きく、今後の学術面のみならず社会における貢献度も大きいと言える。

研究成果の概要（英文）：　Novel stereoselective beta-mannosylation using 1,2-anhydromannose donor and borinic acid catalyst was developed. In addition, regio- and stereoselective beta-mannosylation using boronic acid catalyst was also developed. Furthermore, these methods were successfully applied to the total synthesis of biologically active natural glycolipids.

研究分野：有機合成化学、糖質化学

キーワード：グリコシル化反応　β-マンノシド　配糖体　天然糖脂質　ボロン酸　ボリン酸　位置選択的　立体選択的

様　式　Ｃ－１９、Ｆ－１９－１、Ｚ－１９、ＣＫ－１９（共通）

１．研究開始当初の背景

近年の糖鎖合成化学の進歩により、数多くの効率的かつ立体選択的なグリコシル化反応が開発され、様々な生物活性糖鎖や配糖体天然物の合成が達成されるようになってきた。しかし、糖鎖の結合様式の中でも、β-マンノシドに代表される 1,2-*cis*-β-グリコシドは、グリコシド結合がエクアトリアル配向であるため、(i)従来の隣接基関与だけでなく、(ii)立体電子効果も利用できないこと、及び(iii)糖供与体の 2 位置換基との立体障害が大きいことから、その立体選択的な構築が最も困難な結合様式の一つであり、未だ糖質合成化学における大きな課題である。これまでにも国内外を通して、β-マンノシドを含む 1,2-*cis*-β-グリコシドの立体選択的合成法として間接法や直接法が開発されてきたが、間接法の代表例としては、分子内アグリコン転移反応が挙げられる。本手法は、ドナーの 2 位水酸基とアクセプター水酸基とを、テザー分子を介して連結したグリコシル化反応前駆体を合成後、適切な活性化剤を作用させることで高立体選択的に 1,2-*cis*-β-グリコシドを合成する手法であり、これまでに、本手法の有用性が実証されてきた。しかし、本手法は、糖供与体に対するテザー分子の導入工程や糖受容体との連結工程などを要するため、多くの場合、効率性の面で課題が残されている。一方、直接法の代表例としては、マンノシル糖供与体の 4,6 位に導入したベンジリデン基の効果により、α-トリフラート中間体を形成させ、糖受容体との S_N2 反応によりβ-マンノシドを高立体選択的に合成する手法が挙げられる。しかし、本手法は、β立体選択性が糖受容体の立体配座に大きく影響するため、糖受容体の基質一般性が低いという課題を残している。さらに、従来のβ-マンノシル化反応の開発では、グリコシド結合のα/β立体選択性の制御にのみ主眼が置かれ、水酸基の位置選択性を同時に制御する方法論の開発はこれまで行われてこなかった。一方、著者らは最近、有機ホウ素化合物の化学的特性を利活用することで、1,2-*cis*-α-立体選択性と水酸基の位置選択性を同時に制御する、従来にない直接的かつ触媒的グリコシル化反応の開発に世界に先駆けて成功している。以上の著者らの研究成果を踏まえ、1,2-*cis*-α-グリコシドより合成の難易度が高い、1,2-*cis*-β-グリコシドの精密化学合成を志向した本研究を展開するに至った。

２．研究の目的

本研究では、1,2-アンヒドロマンノース **1** に対して、芳香族ボリン酸とモノオール **2** とを複合化したボリン酸―糖受容体エステル触媒 **3** を作用させることで、β-マンノシド **6** を立体選択的に合成する新規グリコシル化反応の開発(図１A)、及び位置選択性の制御への応用として、芳香族ボロン酸と *cis*-1,2/1,3-ジオールを有する糖受容体 **7** とを複合化したボロン酸―糖受容体エステル触媒 **8** を利用したβ-マンノシド **11** の位置及び立体選択的グリコシル化反応の開発（図１B）と有用糖質合成への応用を目的とした。

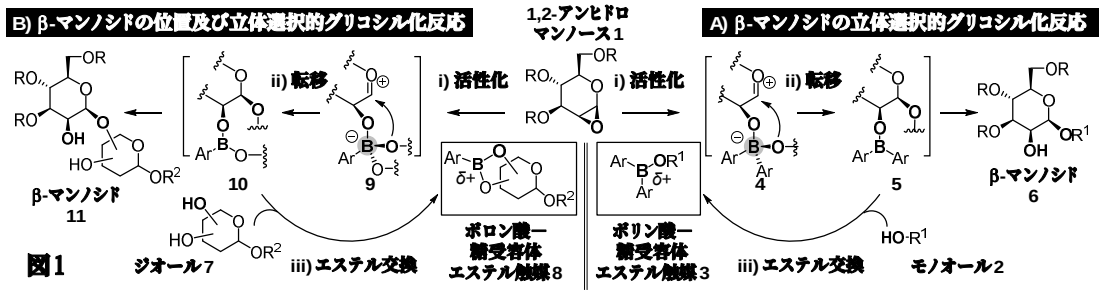

図1

３．研究の方法

本研究では、芳香族ボリン酸及びボロン酸―糖受容体エステル触媒を利用したβ-マンノシドに代表される 1,2-*cis*-β-グリコシドの高選択的グリコシル化反応の開発と応用研究を行うにあたり、以下の研究方法で行った。

(1)1,2-アンヒドロマンノースとモノオール存在下、芳香族ボリン酸とモノオールを複合化したボリン酸―糖受容体エステルを触媒量作用させることで、その他の試薬を添加することなく、β-マンノシドを高立体選択的に得る新規グリコシル化反応の開発

(2)上記(1)で開発したグリコシル化反応を鍵反応とした天然物の全合成と構造活性相関研究

(3)1,2-アンヒドロマンノースと *cis*-1,2/1,3-ジオール存在下、芳香族ボロン酸とジオールを複合化したボロン酸―糖受容体エステルを触媒量作用させるのみで、β-マンノシドを位置及び立体選択的に得る新規グリコシル化反応の開発と応用

(4)芳香族ボリン酸触媒を用いたβ-ラムノシドの高立体選択的グリコシル化反応の開発、及び芳香族ボロン酸触媒を用いたβ-ラムノシドの高位置及び立体選択的グリコシル化反応の開発への応用

なお、上記において、生成した 1,2-*cis*-β-グリコシドのアノマー位の立体化学は、NMR における NOE 差スペクトル及び（あるいは）$^1J_{CH}$ 測定を行い、決定した。また、開発したグリコシル化反応の反応機構は、定量 ^{13}C-NMR 解析と DFT 計算を併用して解析した。

４．研究成果

(1)芳香族ボリン酸を用いた立体選択的β-マンノシル化反応の開発と応用：本反応の検討に際し、基質として 1,2-アンヒドロ糖 **12** および 6-*O*-Bn-ヘキサノール **13** を選択し、**12** と **13** との

グリコシル化反応を、触媒量のビス（4-メトキシ）フェニルボリン酸（**14a**）、ビスフェニルボリン酸（**14b**）、及びビス（4-フルオロ）フェニルボリン酸(**14c**)を用いて検討した。その結果、ボリン酸触媒 **14c** を用いた場合に、高いβ立体選択性で望むマンノシド **15** が中程度の収率で得られることを明らかにした。次に、種々の反応条件を精査した結果、最適な反応溶媒、温度、及び時間は、それぞれ、MeCN、0 ºC、及び 24 時間であることを見出し、望む **15** が 90%の高収率かつ完全なβ選択性で得られることを見出した（図 2A)。次に、本反応の糖受容体の基質一般性を検証するため、種々のモノオール **16-21** を選択し、**12** とのグリコシル化反応を触媒量のボリン酸 **14c** を用いて検討した。その結果、いずれの場合においても速やかに反応が進行し、対応するβ-マンノシド **22-27** が、それぞれ完全な立体選択性かつ高収率で得られることを見出した(図 2B)。以上の結果より、本反応の基質一般性を明らかにすることができた。さらに、本反応の有用性を示すため、天然糖脂質アクレモマンノリピン A の全合成を検討した。アクレモマンノリピン A は、MAPK 経路および carcineurin 経路において Ca^{2+}シグナルを制御することが報告されている。まず、D-mannitol を出発原料とし、糖受容体として **28** を合成後、ボリン酸 **14c** を用いた **12** と **28** とのマンノシル化反応を検討した。その結果、高収率かつ完全な立体選択性で望む配糖体 **29** を得た。さらに、得られた配糖体 **29** から 4 工程を経てアクレモマンノリピン A の全合成を達成した。

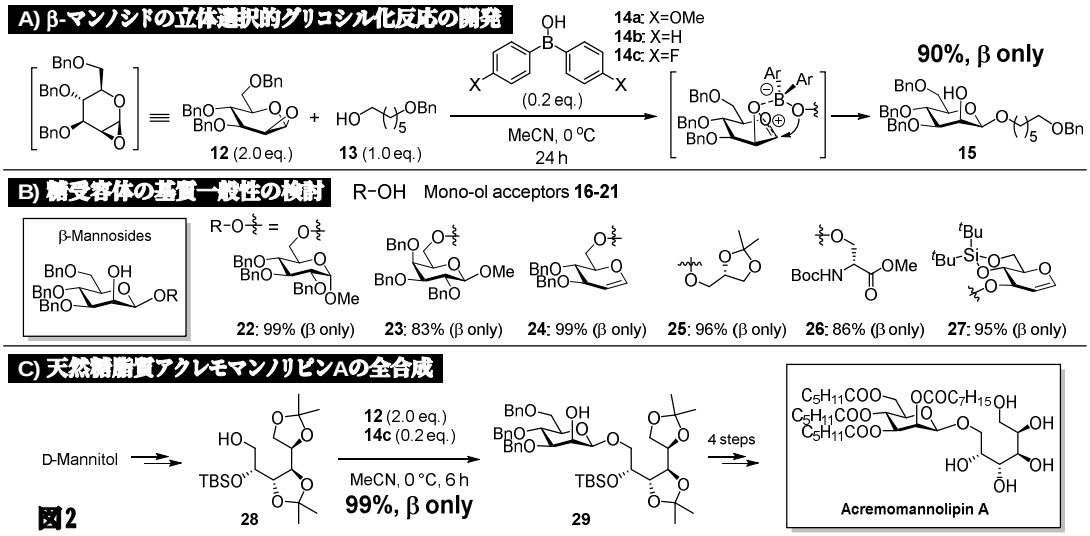

図2

(2)天然糖脂質マンノシルエリスリトールリピッド(MEL)類の系統的全合成と構造活性相関研究： MEL は、抗菌活性などの興味深い生物活性、優れた界面活性および保湿効果などを有することから近年注目を集めている。本研究では、4 種類の MEL-A,B,C 及び D の構造を有し、かつマンノース 2 位及び 3 位の脂肪鎖の長さ(n = 5, 7, 9, 11, 及び 13)が異なる計 20 種類の MEL **39-58** の系統的な全合成と抗菌活性を評価した。まず、立体選択的構築が困難なβ-マンノシド結合を有する **32** は、(1)で開発した立体選択的β-マンノシル化反応を適用することにより、1,2-アンヒドロ糖 **30** と糖受容体 **31** から 99%の収率で合成した。次に、**32** の PMB 基を選択的に脱保護した **33** に対して、脂肪鎖の導入及び誘導化を行うことで、目的の MEL 類の系統的な全合成を達成した(図 3)。次に、合成した MEL の各種菌に対する抗菌活性を評価するため、最小発育阻害濃度を測定した。その結果、抗菌活性の発現には脂肪鎖長が深く関与し、中程度の脂肪鎖(n=9)を有する MEL-A-D がグラム陽性菌に対して活性を示すことを見出した。さらに、中でも、マンノースの 4 位及び 6 位水酸基が遊離の MEL-D **56** がバンコマイシン耐性菌に対しても抗菌活性を示すことを初めて見出した。

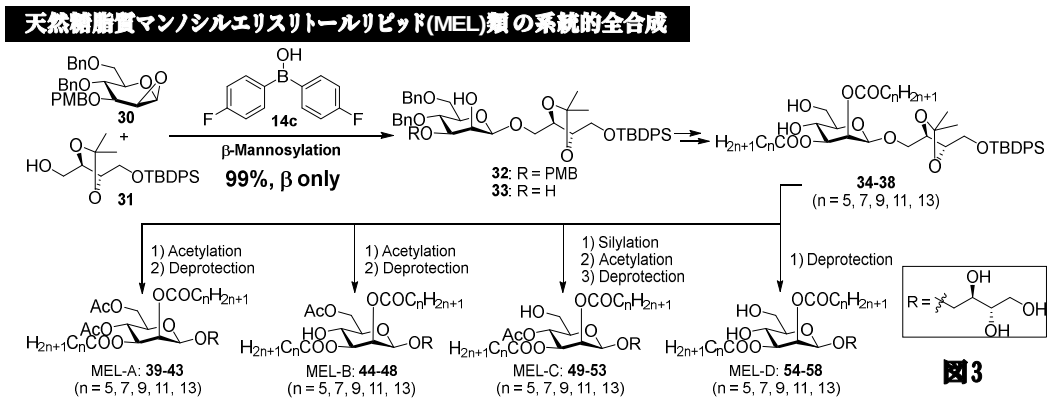

図3

(3) 芳香族ボロン酸を用いた位置及び立体選択的β-マンノシル化反応の開発と応用： 本反応の検討に際し、基質として 1,2-アンヒドロ糖 **12** 及び 4,6 位水酸基遊離のグルコシド **59** を選択

し、各種ボロン酸触媒を用いたグリコシル化反応を検討した。その結果、触媒量の 4-ニトロフェニルボロン酸(**60**)を用いた場合に、反応が速やかに進行し、β立体選択的かつ 6 位水酸基のみが配糖化したβ(1,6)-マンノシド **62** が高収率で得られることを初めて見出した（図 4A)。次に、種々の 4,6-ジオール糖受容体 **63-65** を用いた検討を行うことで、本反応の基質一般性を明らかにした。さらに、本反応が無保護糖 **66** に対するグリコシル化反応にも適応可能であることを明らかにした（図 4B)。最後に、開発した位置及び立体選択的β-マンノシル化反応を用いた大腸菌由来糖鎖の効率的な合成を達成し、本手法の有用性を明らかにした（図 4C)。

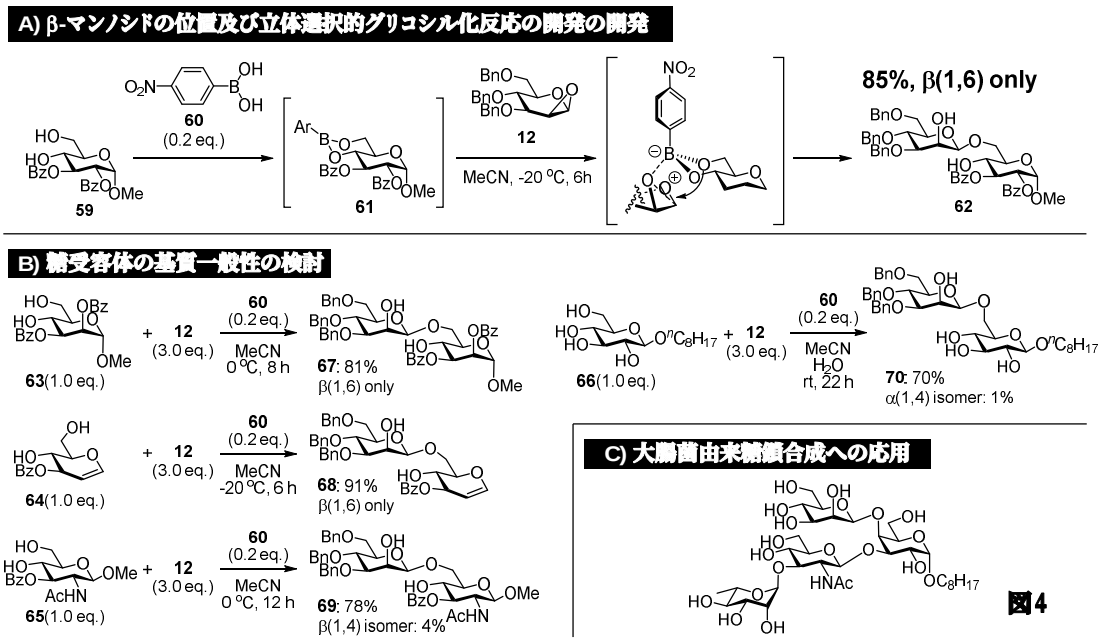

図4

(4) 芳香族ボリン酸およびボロン酸を用いた立体選択的β-ラムノシル化反応の開発と応用：

本反応の検討に際し、基質として 1,2-アンヒドロ糖 **71** および 6-*O*-Bn-ヘキサノール(**13**)を選択し、**71** と **13** とのグリコシル化反応を、触媒量のボリン酸(**14a-c**)を用いて検討した。その結果、いずれの芳香族ボリン酸を用いた場合でも、**72** が高いβ立体選択性で得られ、ボリン酸 **14c** を用いた場合に、**72** が最も高い収率で得られることを初めて見出した。さらに、反応条件を精査した結果、MeCN 溶媒中、反応温度 0 °C、及び反応時間 1 時間の条件が最適であり、**72** が高収率かつ単一異性体として得られることを見出した。次に、種々の糖受容体を用いた検討を行うことで、本反応の基質一般性を明らかにした。さらに、本反応の反応機構解析を、定量 ^{13}C-NMR を用いた速度論的同位体効果（KIE)及び DFT 計算を用いて行った。その結果、本反応は、糖受容体が脱離基と同じ方向から接近し、立体を保持したまま直接置換する高分離性の協奏的な S_Ni 型の反応機構で進行することを明らかにした（図 5A)。

次に、位置及び立体選択的β-ラムノシル化反応の開発を行った。すなわち、有機ホウ素化合物として、4-ニトロフェニルボロン酸(**60**)を選択し、触媒量の **60** 存在下、1,2-アンヒドロ糖 **71** と 4,6 位水酸基が遊離のジオール糖受容体 **59** とのグリコシル化反応を検討した。その結果、MeCN 溶媒中、0 °C、6 時間が最適条件であり、β(1,4)-ラムノシド **73** が 87%の高収率かつ高い位置及び立体選択性で得られることを初めて見出した（図 5B)。さらに、本反応が、種々のジオール糖受容体を用いた場合でも適応可能であったことから、本手法の有用性を明らかにした。最後に、開発した位置及び立体選択的β-ラムノシル化反応を用いて、肺炎球菌の糖鎖抗原の部分構造の効率的な合成を達成し、本手法の有用性を明らかにした。

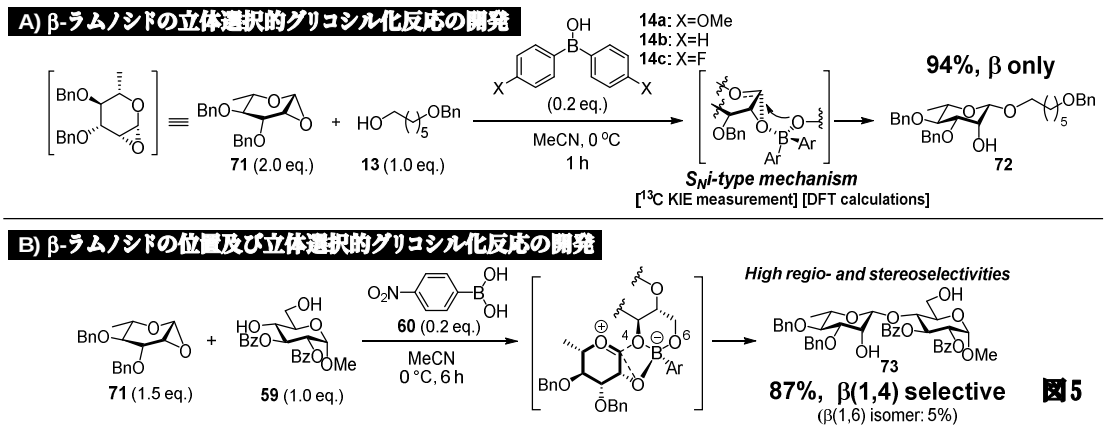

図5

５．主な発表論文等

〔雑誌論文〕（計　18　件）

① N. Nishi, K. Sueoka, K. Iijima, R. Sawa, *D. Takahashi, *K. Toshima, Stereospecific β-L-Rhamnopyranosylation through an S_Ni-Type Mechanism by Using Organoboron Reagents, Angew. Chem. Int. Ed., 査読有, **57**, 13858-13862 (2018), DOI: 10.1002/anie.201808045.

② S. Kosono, A. Kasai, S. Komaba, T. Matsubara, T. Sato, *D. Takahashi, *K. Toshima, Novel Hemagglutinin-Binding Sulfated Oligofucosides and Their Effect on Influenza Virus Infection, Chem. Commun., 査読有, **54**, 7467-7470 (2018), DOI: 10.1039/c8cc03865a.

③ *D. Takahashi, M. Tanaka, *K. Toshima, Regioselective and Stereoselective Glycosylations Utilizing Organoboron Compounds, Trends Glycosci. Glycotechnol., 査読有, **30**, E55-E62 (2018), DOI: 10.4052/tigg.1817.2E.

④ *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, 査読有, **76**, 470-473 (2018), DOI: 10.5059/yukigoseikyokaishi.76.470.

⑤ J. Nashida, N.Nishi, Y. Takahashi, C. Hayashi, M. Igarashi, *D. Takahashi, *K. Toshima, Systematic and Stereoselective Total Synthesis of Mannosylerythritol Lipids and Evaluation of Their Antibacterial Activity, J. Org. Chem., 査読有, **83**, 7281-7289 (2018), DOI: 10.1021/acs.joc.8b00032.

⑥ M. Tanaka, A. Nakagawa, N. Nishi, K. Iijima, R. Sawa, *D. Takahashi, *K. Toshima,Boronic-Acid-Catalyzed Regioselective and 1,2-*cis*-Stereoselective Glycosylation of Unprotected Sugar Acceptors via S_Ni-Type Mechanism, J. Am. Chem. Soc., 査読有, **140**, 3644-3651 (2018), DOI: 10.1021/jacs.7b12108.

⑦ *D. Takahashi, M. Tanaka, *K. Toshima, Novel 1,2-*cis*-Stereoselective Glycosylations Utilizing Organoboron Reagents and Their Application to Natural Products and Complex Oligosaccharide Synthesis, Carbohydr. Res., 査読有, **452**, 64-77 (2017), DOI: 10.1016/j.carres.2017.10.004.

⑧ N. Nishi, J. Nashida, E. Kaji, *D. Takahashi, *K. Toshima, Regio- and Stereoselective β-Mannosylation Using a Boronic Acid Catalyst and Its Application to the Synthesis of a Tetrasaccharide Repeating Unit of Lipopolysaccharide Derived from *E. Coli* O75, Chem. Commun., 査読有, **53**, 3018-3021 (2017), DOI: 10.1039/C7CC00269F.

⑨ M. Tanaka, *D. Takahashi, *K. Toshima, 1,2-*cis*-α-Stereoselective Glycosylation Utilizing a Glycosyl-Acceptor-Derived Boronic Ester and Its Application to the Total Synthesis of Natural Glycosphingolipids, Org. Lett., 査読有, **18**, 5030-5033 (2016)., DOI: 10.1021/acs.orglett.6b02488.

⑩ *高橋大介, 有機ホウ素化合物を利用した標的糖鎖の選択的合成と光分解, 化学と工業, 査読無, **69**, 881-882 (2016).

⑪ M. Tanaka, J. Nashida, *D. Takahashi, *K. Toshima, Glycosyl-Acceptor-Derived Boronic Ester-Promoted Direct and β-Stereoselective Mannosylation with a 1,2-Anhydromannose Donor, 査読有, Org. Lett., **18**, 2288-2291 (2016)., DOI: 10.1021/acs.orglett.6b00926.

〔学会発表〕（計　64　件）

① 西 信哉, 末岡 和博, 高橋 大介, 戸嶋 一敦, 有機ホウ素化合物を用いた立体特異的β-ラムノシル化反応の開発と反応機構解析, 日本化学会第 99 春季年会 (2019)

② Masamichi Tanaka, Koji Sato, Ryoki Yoshida, Daisuke Takahashi, Kazunobu Toshima, Boronic acid catalyzed desymmetric 1,2-*cis*-glycosylation of *meso*-diols, 日本化学会第 99 春季年会 (2019)

③ Daisuke Takahashi, Boronic-Acid-Catalyzed Regio- and 1,2-*cis*-Stereoselective Glycosylation, KEIO International Symposium on Innovative Molecular Transformations (2019) (招待・依頼講演)

④ Daisuke Takahashi, Nobuya Nishi, Kazuhiro Sueoka, Kazunobu Toshima, Stereospecific β-L-Rhamnosylation Using Organoboron Reagents via S_Ni-Type Mechanism, The 14th Keio LCC-Yonsei CBMH Joint Symposium (2018)

⑤ 田中 将道, 中川 彰, 西 信哉, 高橋 大介, 戸嶋 一敦, ボロン酸触媒を用いた無保護糖に対する位置及び立体選択的グリコシル化反応の開発と応用, 第 60 回天然有機化合物討論会 (2018)

⑥ 西 信哉, 末岡 和博, 高橋 大介, 戸嶋 一敦, 有機ホウ素化合物を用いた S_Ni 型立体特異的β-ラムノシル化反応の開発, 第 35 回有機合成セミナー (2018)

⑦ 高橋 大介, 舩越 桃子, 梨子田 淳希, 西 信哉, 伴野 太祐, 朝倉 浩一, 戸嶋 一敦, マンノシルエリスリトールリピッド類の系統的全合成とベシクル形成能評価, 日本油化学会第 57 回年会 (2018)

⑧ 舩越 桃子，梨子田 淳希，西 信哉，高橋 良昭，林 千草，五十嵐 雅之，高橋 大介，戸嶋 一敦，マンノシルエリスリトールリピッド類の系統的全合成と抗菌活性，第 37 回日本糖質学会年会（2018）
⑨ 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_Ni-Type Mechanism, The 29th International Carbohydrate Symposium (2018)
⑩ Masamichi Tanaka, Akira Nakagawa, Nobuya Nishi, Daisuke Takahashi, Kazunobu Toshima, Application of Boronic-Acid-Catalyzed Glycosylation to Late-Stage Modification of Natural Glycosides and Oligosaccharide synthesis, The 29th International Carbohydrate Symposium (2018)
⑪ 吉田 亮毅，田中 将道，高橋 大介，戸嶋 一敦，無保護の天然配糖体に対するボロン酸触媒を用いた直接的な位置及び 1,2-*cis*-立体選択的グリコシル化反応の開発，日本化学会第 98 春季年会（2018）
⑫ 末岡 和博，西 信哉，高橋 大介，戸嶋 一敦，ボリン酸―糖受容体エステルを用いた立体選択的β-ラムノシル化反応の開発，日本化学会第 98 春季年会（2018）
⑬ 高橋 大介，ホウ素触媒を利用した無保護糖に対する位置および 1,2-*cis*-立体選択的グリコシル化反応，第一回　糖化学フォーラム（2018）（招待・依頼講演）
⑭ Daisuke Takahashi, Masamichi Tanaka, Akira Nakagawa, Nobuya Nishi, Kazunobu Toshima, Development and Application of Boronic Acid Catalyzed Regio- and 1,2-*cis*-Stereoselective Glycosylation of Unprotected Sugar Acceptors, 9th Asian Community of Glycoscience and Glycotechnology Conference (2017)
⑮ Nobuya Nishi, Junki Nashida, Eisuke Kaji, Daisuke Takahashi, Kazunobu Toshima, Development and Application of Boronic Acid Catalyzed Regio- and Stereoselective β-Mannosylation, The 11th International Symposium on Integrated Synthesis (ISONIS-11) & The 3rd International Symposium on Middle Molecular Strategy (ISMMS-3) (2017)
⑯ Daisuke Takahashi, Masamichi Tanaka, Akira Nakagawa, Kazunobu Toshima, Boronic Acid Catalyzed Regio- and 1,2-*cis*-α-Stereoselective Glycosylation of Unprotected Sugar Acceptors and Its Application to the Synthesis of Biologically Active Glycosides, The 13th Yonsei CBMH - Keio LCC Joint Symposium (2017)
⑰ 高橋 大介，糖質の精密合成・機能解析・機能制御分子の創製に関する研究，第 34 回有機合成化学セミナー（2017）（招待・依頼講演）
⑱ 西 信哉，梨子田 淳希，梶 英輔，高橋 大介，戸嶋 一敦，ボロン酸触媒を用いた位置及び立体選択的 1,2-*cis*-β-グリコシル化反応の開発，第 36 回 日本糖質学会年会（2017）
⑲ Masamichi Tanaka, Akira Nakagawa, Daisuke Takahashi, Kazunobu Toshima, Regio- and Stereoselective Glycosylation of Unprotected Sugar Acceptors Using Boronic Acid Catalyst and Its Application to the Synthesis of Biologically Active Glycosides, 日本化学会第 97 春季年会（2017）
⑳ 梨子田 淳希，西 信哉，梶 英輔，高橋 大介，戸嶋 一敦，有機ホウ素化合物を利用した大腸菌由来糖鎖の位置および立体選択的合成研究，日本化学会第 97 春季年会（2017）
㉑ 高橋 大介，有機ホウ素化合物を活用した糖質科学の新展開，第 12 回機能性糖鎖講演会(鳥取大学地域学部)(2016)（招待・依頼講演）

〔産業財産権〕
○取得状況（計　1　件）
名称：抗腫瘍剤
発明者：戸嶋一敦、高橋大介、小柴望実
権利者：学校法人慶應義塾
種類：特許
番号：特許第 6403317 号
取得年：平成 30 年 9 月 21 日
国内外の別： 国内

〔その他〕
ホームページ等
① ホームページ：http://www.applc.keio.ac.jp/~toshima/takahashi.html
② プレスリリース：https://www.keio.ac.jp/ja/press-releases/2018/8/31/28-47621/, β-ラムノシドを精密に合成する新手法の開発－病原菌由来糖鎖合成を簡便に、ワクチン開発への応用に期待－

６．研究組織
(1)研究分担者　該当なし