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

Title	非対称化型1,2-cis-立体選択的グリコシル化法の開発と有用糖質合成への応用
Sub Title	Diastereoselective desymmetric 1,2-cis-glycosylation and its application to the synthesis of useful glycosides
Author	高橋, 大介(Takahashi, Daisuke)
Publisher	
Publication year	2023
Jtitle	科学研究費補助金研究成果報告書 (2022.)
JaLC DOI	
Abstract	本研究では、メソジオールに対して、水酸基の結合位置を予測· 制御しながら、位置及び1,2-cis-立体選択的に配糖化する新規非対称化型1,2-cis-立体選択的グリコシル化反応の開発と有用糖質合成への応用を目的として行った。その結果、myo-イノシトール保護体と1,2-アンヒドロ糖とのボロン酸触媒を用いた、非対称化型1,2-cis-立体選択的グリコシル化反応の開発に成功した。また、本手法が鎖状メソジオールにも応用可能であることを明らかにした。さらに、本反応を用いたLL-BM782類などの有用糖質のコア構造の合成を達成した。また、抗生物質カナマイシンAの全合成研究を行い、今後の良い指針を得た。 The aim of this study was to develop a novel and highly diastereoselective desymmetric 1,2-cis-stereoselective glycosylation of meso-diols using a boronic acid catalyst based on predictions of regioselectivity and to apply the reaction to the synthesis of useful carbohydrates. As a result, we succeeded in developing a highly diastereoselective desymmetric 1,2-cis-stereoselective glycosylation of a myo-inositol derivative and a 1,2-anhydrosugar using a boronic acid catalyst. It was also demonstrated that this method is applicable to acyclic meso-diols. Furthermore, the synthesis of some core structures of useful carbohydrates including LL-BM782s using this reaction was achieved. Moreover, a synthetic study toward the total synthesis of the antibiotic kanamycin A was conducted, which provided a good guideline for the future.
Notes	研究種目 : 基盤研究 (B) (一般) 研究期間 : 2019~2022 課題番号 : 19H02724 研究分野 : 有機合成化学、糖質化学、ケミカルバイオロジー
Genre	Research Paper
URL	https://koara.lib.keio.ac.jp/xoonips/modules/xoonips/detail.php?koara_id=KAKEN_19H02724seika

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）

科研費
KAKENHI

科学研究費助成事業　　研究成果報告書

令和　５年　５月３１日現在

機関番号：３２６１２
研究種目：基盤研究(B)（一般）
研究期間：2019～2022
課題番号：１９Ｈ０２７２４

研究課題名（和文）非対称化型1,2-cis-立体選択的グリコシル化法の開発と有用糖質合成への応用

研究課題名（英文）Diastereoselective Desymmetric 1,2-cis-Glycosylation and Its Application to the Synthesis of Useful Glycosides

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）　13,200,000円

研究成果の概要（和文）：本研究では、メソジオールに対して、水酸基の結合位置を予測・制御しながら、位置及び1,2-cis-立体選択的に配糖化する新規非対称化型1,2-cis-立体選択的グリコシル化反応の開発と有用糖質合成への応用を目的として行った。その結果、myo-イノシトール保護体と1,2-アンヒドロ糖とのボロン酸触媒を用いた、非対称化型1,2-cis-立体選択的グリコシル化反応の開発に成功した。また、本手法が鎖状メソジオールにも応用可能であることを明らかにした。さらに、本反応を用いたLL-BM782類などの有用糖質のコア構造の合成を達成した。また、抗生物質カナマイシンAの全合成研究を行い、今後の良い指針を得た。

研究成果の学術的意義や社会的意義
本研究で開発したメソジオールの非対称化型1,2-cis-立体選択的グリコシル化反応を利用することで、生成し得る４つのジアステレオマーの中から、望みの１つの配糖体を効率的に合成可能となった。すなわち、従来のキラル保護基の保護・脱保護工程を経ることなく、メソジオールに対して最高100%の転換率でキラルな配糖体を1工程で供給可能となり、工程数の削減と収率の大幅な向上に成功した。そのため本手法は、有用糖質合成への応用が期待でき、糖質が関与する生命現象の解明や糖鎖医薬の創製に大きく貢献すると期待される、以上の点から、本研究の成果は、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）：The aim of this study was to develop a novel and highly diastereoselective desymmetric 1,2-cis-stereoselective glycosylation of meso-diols using a boronic acid catalyst based on predictions of regioselectivity and to apply the reaction to the synthesis of useful carbohydrates. As a result, we succeeded in developing a highly diastereoselective desymmetric 1,2-cis-stereoselective glycosylation of a myo-inositol derivative and a 1,2-anhydrosugar using a boronic acid catalyst. It was also demonstrated that this method is applicable to acyclic meso-diols. Furthermore, the synthesis of some core structures of useful carbohydrates including LL-BM782s using this reaction was achieved. Moreover, a synthetic study toward the total synthesis of the antibiotic kanamycin A was conducted, which provided a good guideline for the future.

研究分野：有機合成化学、糖質化学、ケミカルバイオロジー

キーワード：非対称化　グリコシル化反応　有用糖質合成　立体選択性　位置選択性　ホウ素触媒　メソジオール　1,2-シスグリコシド

※科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属します。

１．研究開始当初の背景

天然生物活性分子や医薬品の中には、1,2-*cis* グリコシドを有する配糖体が数多く存在しており、これらを高効率かつ環境低負荷で合成する新手法の開発は、有機合成化学における重要な研究課題の一つである。しかし、これら 1,2-*cis* グリコシド結合は、1,2-*trans* グリコシド結合とは異なり、糖供与体２位のアシル系保護基による隣接基関与を利用できないことから、未だその立体選択的な構築が困難な結合様式であり、その効率的な合成法の開発が求められている。このような背景の中、これまで国内外を問わず、1,2-*cis* グリコシドの立体選択的グリコシル化反応の開発は精力的に行われてきた。中でも、糖供与体と糖受容体とを適切なテザー分子を介して連結した後、分子内グリコシル化反応により高い立体選択性で 1,2-*cis* グリコシドを得る分子内アグリコン転移（Intramolecular Aglycon Delivery: IAD）反応は、優れた手法の一つである（Review: Ito, Y. et al. Org. Biomol. Chem. 2010）。しかし、IAD 法では、テザー分子の導入段階や反応前駆体の合成など、多段階を要する点、及び一般的なグリコシル化反応と同様に、活性化剤に環境高負荷な強酸性試薬や金属試薬を要する点などの課題が残されている。さらに従来は、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効率的な方法論の開発は行われておらず、1,2-*cis* グリコシドを構造に含む有用生物活性糖質を高い原子効率、短工程、及び環境低負荷で合成する新手法の開発が期待されている。上述した学術的背景の中、著者らは、有機ホウ素化合物の３つの化学的特性を活用して 1,2-*cis*-立体選択性と糖受容体上の水酸基の位置選択性を同時に制御する、従来にない触媒的グリコシル化反応の開発に取り組み、成功している（総説：高橋大介，有機合成化学協会誌，2020）。すなわち、(i) ボロン酸 **1** と糖ジオール（糖受容体）**2** とが可逆的に結合することで三配位のボロン酸エステル触媒 **3** が形成、次に、(ii) **3** の Lewis 酸性による 1,2-アンヒドロ糖 **4** の活性化、続いて、(iii) アニオン性の四配位ホウ素により求核性が向上した酸素原子からの転移反応が、特異な協奏的かつ立体保持型の S_Ni 型機構で進行し、1,2-*cis* グリコシド **5** が、位置及び立体選択的かつ触媒的に得られる反応である。（図１）。なお、著者らは、本反応をホウ素媒介アグリコン転移（Boron-Mediated Aglycon Delivery: BMAD）反応と名付けた。一方、有用生物活性糖質の中には、メソジオールに配糖化された化合物も数多く存在しており、「本反応は、アキラルなメソジオールに対する位置及び 1,2-*cis*-立体選択的な非対称化法として応用可能か？」という問いと、「その非対称化における位置選択性は事前に予測可能か？」という重要な学術的問いが残されている。

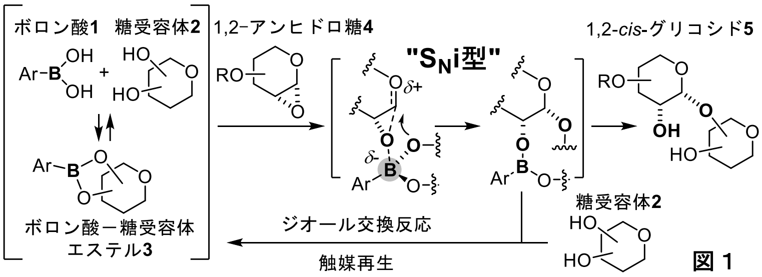


図１

実際、本グリコシル化反応をメソジオールのジアステレオ選択的な非対称化へと応用できれば、生成し得る４つのジアステレオマーの中から、望みの１つの配糖体を効率的に合成可能となる。すなわち、従来広く用いられてきたキラル保護基の保護・脱保護工程を経ることなく、メソジオールに対して最高 100%の転換率でキラルな配糖体を１工程で供給可能であり、工程数の削減と収率の大幅な向上が期待できる（図２）。なお、これまでに、メソジオールの非対称化を伴いながら 1,2-*cis* グリコシドを位置及び立体選択的に合成する化学的手法は、国内外を通じて、報告例がない。以上の学術的背景の下、本研究を展開するに至った。

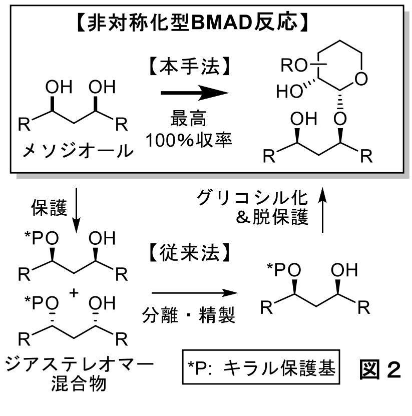


図２

２．研究の目的

本研究では、様々な生物活性糖質の部分構造として見られるメソジオールに対して、水酸基の結合位置を予測･制御しながら､位置及び 1,2-*cis*-立体選択的に配糖化する新規非対称化型 1,2-*cis*-立体選択的グリコシル化反応の開発と有用糖質合成への応用を目的とした（図３）。

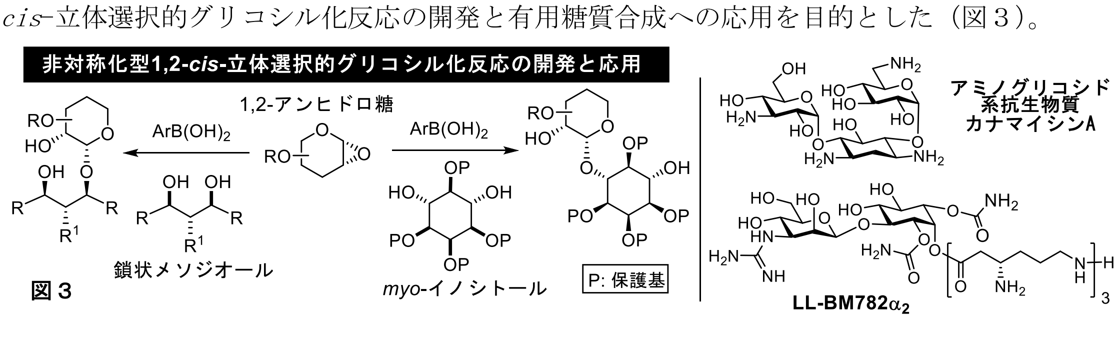


図３

３．研究の方法

本研究では、様々な生物活性糖質の部分構造として見られるメソジオールに対して、水酸基の結合位置を予測･制御しながら、位置及び 1,2-*cis*-立体選択的に配糖化する新規非対称化型 1,2-*cis*-立体選択的グリコシル化反応の開発と有用生物活性糖質の全合成への応用研究を行うにあたり、以下の研究方法で行った。

(1) メソジオールとして、様々な有用生物活性糖質の部分構造として見られる *myo*-イノシトール（Ins）を選択し、その 1,3,5-オルトエステルと 1,2-アンヒドログルコース存在下、ボロン酸触媒を作用させることで、その他の試薬を添加することなく、α-グルコシドを高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

(2) 上記(1)で開発した反応の DFT 計算を用いた反応機構解析

(3) 種々の 1,2-アンヒドロ糖及び *myo*-Ins 保護体を用いた基質一般性の検証

(4) 鎖状メソジオールを用いた非対称化型 1,2-*cis*-立体選択的グリコシル化反応の開発

(5) 本反応を鍵反応として用いた抗生物質 LL-BM782 類コア構造の合成と構造決定

(6) 本反応を鍵反応として用いた抗生物質カナマイシン A の全合成研究

４．研究成果

(1) 非対称化型 1,2-*cis*-立体選択的グリコシル化反応の開発：本反応の検討に際し、基質として 1,2-アンヒドロ-D-グルコース **6**、メソジオールアクセプターとして *myo*-Ins 保護体 **7** を選択し、ボロン酸触媒 **8** を用いたグリコシル化反応の反応条件を精査した。その結果、THF 溶媒中、反応温度を-20 ℃、及び反応時間を 3 時間とした条件下、反応が望みの位置及び 1,2-*cis*-立体選択的に進行し、Glcα(1,6)Ins **10** が 95%の高収率かつ単一異性体として得られることを初めて見出した（図４）。なお、本反応における糖の結合位置は、キラル保護基を用いた従来法で同一化合物を合成することで確認した。

ボロン酸触媒を用いた*myo*-イノシトールの非対称化型1,2-*cis*-立体選択的グリコシル化反応

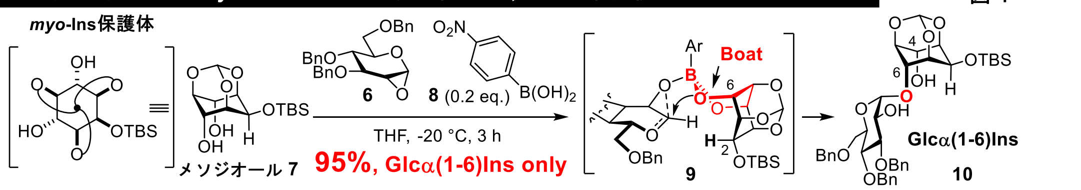


図４

(2) DFT 計算を用いた反応機構解析：上記反応において 6 位選択性が発現したことから、反応の遷移状態として、ボート型遷移状態モデル **9** を想定した。そこで、本モデルの妥当性を、DFT 計算を用いて検証した。さらに、位置選択性が発現する理由について、位置異性体 Glcα(1-4)Ins が生成する遷移状態を計算後、両遷移状態の活性化エネルギーを比較することで検証した。具体的には、メソジオールとして *myo*-Ins 保護体 **11** を選択し、1,2-アンヒドログルコース **12** とボロン酸エステル **13** とのグリコシル化反応における遷移状態の探索を行った。その結果、**12** が **13** の convex 面から接近し α(1,4)グリコシド **14** が生成するエンベロープ型の遷移状態と、**12** が **13** の concave 面から接近し α(1,6)グリコシド **15** が生成するボート型の遷移状態を見出し、本反応が協奏的な S$_N$i 型機構で進行することが支持された。さらに、２つの反応経路の活性化エネルギーを算出した結果、予想通り想定していたボート型遷移状態の方が有利であることを明らかにした。なお、エネルギー差が生じた理由としては、**13** の 2 位水素とボロン酸のアリール基の立体障害が主要因の一つであることが示唆された（図５）。

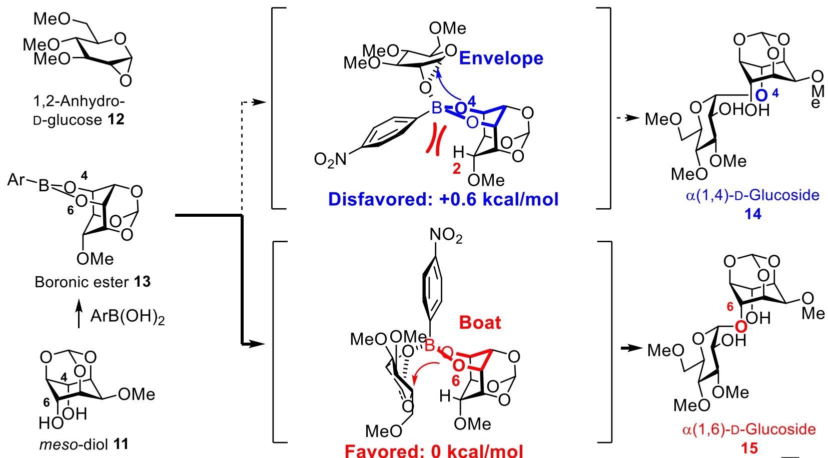


図５

(3) 基質一般性の検証：次に、種々の *myo*-Ins 保護体 **16**–**19** を用いて、触媒 **8** の存在下、**6** とのグリコシル化反応を検討した。その結果、いずれの基質を用いた場合にも、反応は速やかに進行し、対応する Glcα(1-4)Ins が高収率（75–99%）かつ完全な位置及びα立体選択性で得られることを見出し、糖受容体に関する基質一般性を明らかにした（図６）。続いて、糖供与体の基質一般性について検証するため、まず、1,2-アンヒドロ-D-ガラクトース **20**、1,2-アンヒドロ-L-ラムノース **21**、1,2-アンヒドロ-D-マンノース **22**、及び 1,2-アンヒドロ-L-フコース **23** を用いた

際のメソジオール 7 に対するグリコシル化反応の位置選択性の予測モデルを構築した（図７）。その結果、本反応の位置選択性は、1,2-アンヒドロ糖の 2 位置換基の立体化学に依存することが予測された。すなわち、2 位の立体化学が *R* の 6, 20 及び 21 を用いた場合には、反応が 6 位選択的に進行するのに対し、2 位の立体化学が *S* の 22 及び 23 を用いた場合には、反応の位置選択性が逆転し、4 位選択性が発現することが予測された。さらに、DFT 計算においても、本予測モデルを支持する結果が得られた。そこで、実際に、20 及び 21 と 7 とのグリコシル化反応を検討した。その結果、予測通りに 6 位選択的に反応が進行し、α(1,6)-ガラクトシド 24 及び β(1,6)-ラムノシド 25 が高収率で得られることを見出した。続いて、22 及び 23 を用いて、同様に、7 とのグリコシル化反応を検討した結果、いずれの場合も、予測通りに位置選択性が逆転し、β(1,4)マンノシド 26 と α(1,4)フコシド 27 が位置及び立体選択的に得られることを明らかにした（図８）。以上の結果より、本グリコシル化反応の位置選択性は、予測モデルによって予測可能であることを実証することに成功した。

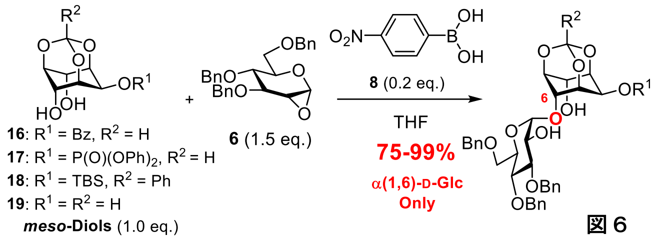
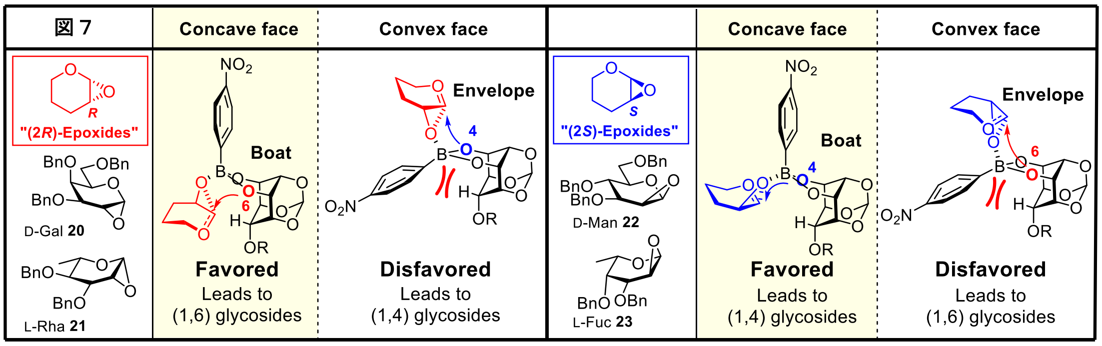


図６



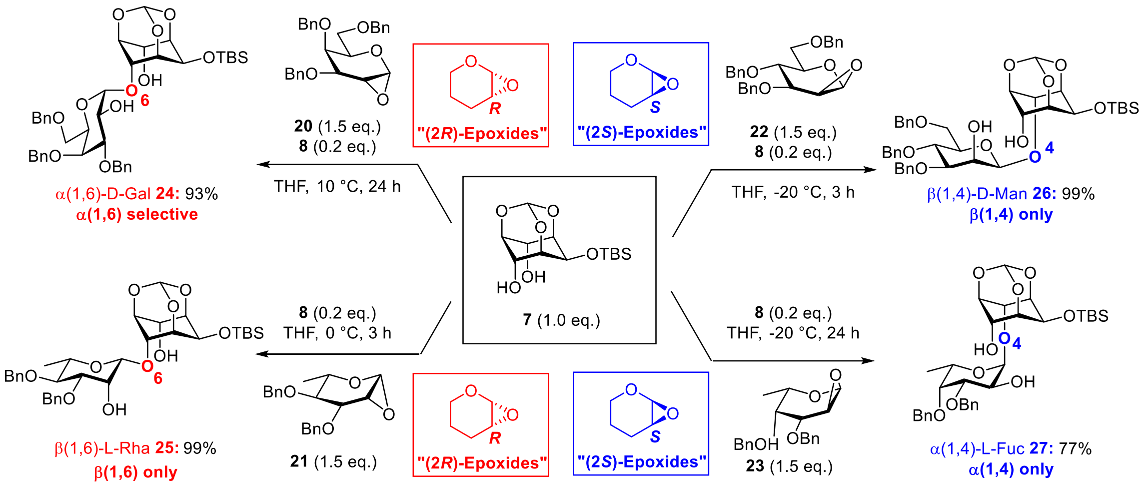


図８

(4) 鎖状メソジオールへの応用：自由度が高い鎖状メソジオールとして 28 及び 29 を選択し、触媒 8 の存在下、6 とのグリコシル化反応を検討した。その結果、いずれの場合においても、反応は速やかに進行し、中程度または完全な位置選択性で対応する α グリコシド 30 及び 31 が高収率で得られることを見出した（図９）。これらの反応における位置選択性の発現メカニズムについては、未だ明らかに出来ていないが、本反応が鎖状メソジオールの非対称化にも利用できることを見出し、本反応の有用性を明らかにするとともに、今後の可能性を見出すことができた。

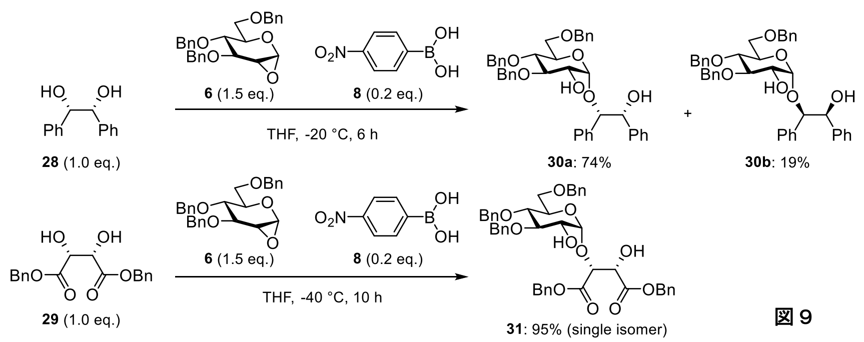
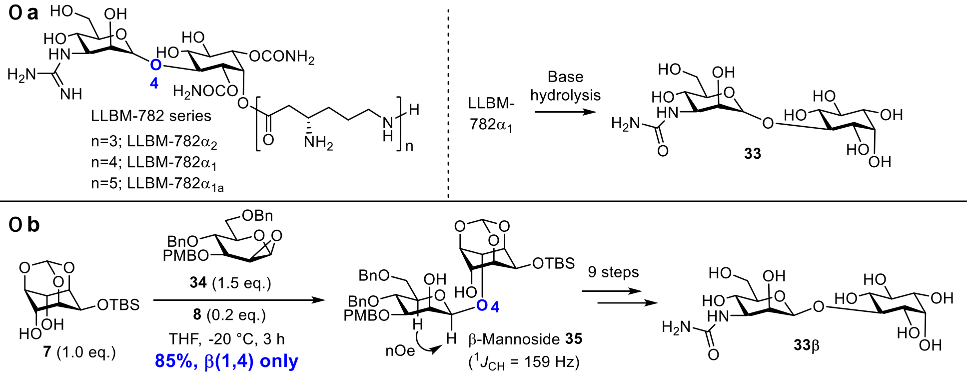


図９

(5) 抗生物質 LLBM-782 類コア構造の合成と構造決定：本反応の応用として、抗生物質 LL-BM782 類コア構造の合成を検討した。この抗生物質は、イノシトールの 4 位にマンノースが β 結合で配糖化されていることが提唱されているが、化学合成による解明が求められている。そこで本反応を鍵反応として用いることで、既知の LLBM-782 α_1 の加水分解生成物 **33** の合成を検討した（図１０a）。まず、1,2-アンヒドロマンノース **34** とメソジオール **7** との非対称化型グリコシル化反応を検討した。その結果、予想通り、望む β(1,4)-マンノシド **35** が完全な位置及び立体選択性かつ 85%の高収率で得られることを見出した。なお、得られた **35** のアノマー位の立体化学は、CH カップリングと nOe により決定した。その後、ウレア部位の導入と脱保護を含む計 9 工程にて、**33β** の初の合成を達成した。この際、合成品の NMR データが天然品と一致したことから、LLBM-782 類のアノマー位の立体化学が β であることを決定することに成功した（図１０b）。

図１０a

図１０b

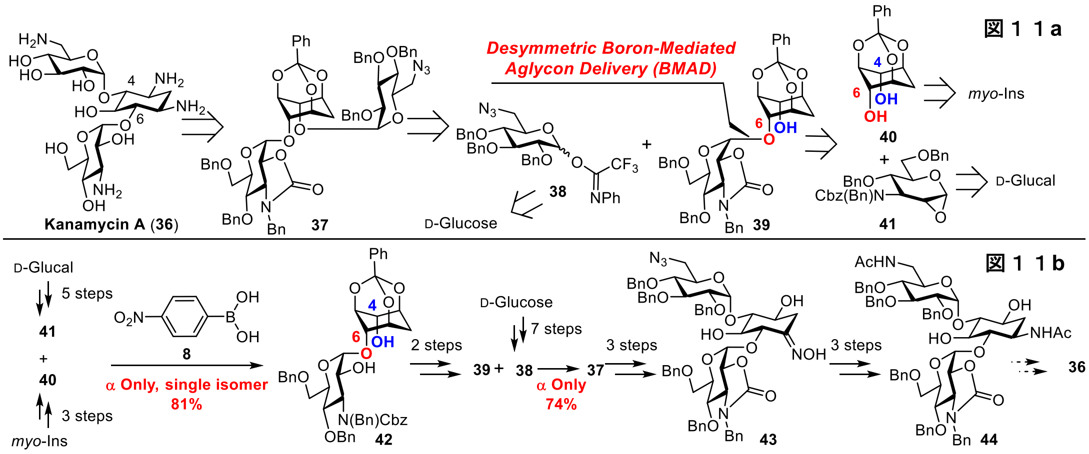


(6) 抗生物質カナマイシン A の全合成研究：カナマイシン A(**36**)に代表されるアミノグリコシド系抗生物質は、広い抗菌スペクトルを有し、有効な治療薬として現在利用されている。構造上の特徴としては、メソ体の 2-デオキシストレプタミンの C4 及び 6 位に 2 つの異なるアミノ糖が、1,2-*cis*-α 結合で配糖化されている点が挙げられる。そこで本研究では、効率的な合成法の確立を目的とし、2-デオキシストレプタミンから誘導されるメソジオールの非対称化を鍵反応とした全合成研究を行った。まず、**36** の逆合成解析を図１１a に示す。**36** は、**37** に対するアミノ基の導入及び脱保護により合成することとし、**37** は、**38** と **39** とのグリコシル化反応により合成できると考えた。**39** は、メソジオール **40** と 1,2-アンヒドロ糖 **41** との非対称化型 BMAD 反応により、1,2-*cis*-α-立体選択的かつ 6 位選択的に合成できると考えた。また、各セグメント **38**、**40** 及び **41** は、D-グルコース、*myo*-イノシトール及び D-グルカールより、それぞれ合成する計画を立てた。

まず、D-グルカールを出発物質とし、1,2-アンヒドロ糖 **41** を 5 工程で合成した。次に、*myo*-イノシトールを出発物質とし、*myo*-Ins 誘導体 **40** を 3 工程で合成した。続いて、ボロン酸触媒 **8** を用いたと **40** と **41** との非対称化型 BMAD 反応を検討した。その結果、反応は速やかに進行し、高収率かつ望む 6 位に結合したと推測される 1,2-*cis*-α-グリコシド **42** が単一異性体として得られることを見出した。次に、D-グルコースから 7 工程で合成したイミデート糖 **38** と、**42** から 2 工程で誘導した **39** とのグリコシル化反応を検討した結果、*myo*-イノシトール部位の C4 及び 6 位に異なる 2 つのアミノ糖が結合した中間体 **37** を良好な収率で得た。その後、**37** から 3 工程で *myo*-イノシトール部位の C1 位水酸基がオキシム化されたと推測される中間体 **43** を合成した。最後に、**43** から 3 工程でアセトアミド基を 2 つ有する鍵中間体 **44** の合成を達成した（図１１b）。以上の結果より、今後、全合成を行う上での良い指針を得ることができた。

図１１a

図１１b



５．主な発表論文等

〔雑誌論文〕　計21件（うち査読付論文　16件／うち国際共著　0件／うちオープンアクセス　1件）

１．著者名 Daisuke Takahashi, Kazuki Inaba, Kazunobu Toshima	４．巻 518
２．論文標題 Recent advances in boron-mediated aglycon delivery (BMAD) for the efficient synthesis of 1,2-cis glycosides	５．発行年 2022年
３．雑誌名 Carbohydrate Research	６．最初と最後の頁 108579
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.carres.2022.1085	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 －

１．著者名 Kosuke Kimura, Takeshi Yasunaga, Takumi Makikawa, Daisuke Takahashi, Kazunobu Toshima	４．巻 95
２．論文標題 Efficient Strategy for the Preparation of Chemical Probes of Biologically Active Glycosides Using a Boron-Mediated Aglycon Delivery (BMAD) Method	５．発行年 2022年
３．雑誌名 Bulletin of the Chemical Society of Japan	６．最初と最後の頁 1075-1082
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1246/bcsj.20220076	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 －

１．著者名 Takanori Kondo, Chihiro Yasui, Ikkei Miyajima, Taisuke Banno, Kouichi Asakura, Tokuma Fukuoka, Kazunori Ushimaru, Maito Koga, Azusa Saika, Tomotake Morita, Yoshiaki Takahashi, Chigusa Hayashi, Masayuki Igarashi, Daisuke Takahashi, Kazunobu Toshima	４．巻 28
２．論文標題 Synthesis of Mannosylerythritol Lipid Analogues and their Self‐Assembling Properties, Recovery Effects on Damaged Skin Cells, and Antibacterial Activity	５．発行年 2022年
３．雑誌名 Chemistry-A European Journal	６．最初と最後の頁 e202201733
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1002/chem.202201733	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 －

１．著者名 Daisuke Takahashi, Kazunobu Toshima	４．巻 82
２．論文標題 Boron-mediated aglycon delivery (BMAD) for the stereoselective synthesis of 1,2-cis glycosides	５．発行年 2022年
３．雑誌名 Advances in Carbohydrate Chemistry and Biochemistry	６．最初と最後の頁 79～105
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/bs.accb.2022.10.003	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 －

1．著者名 高橋大介，戸嶋一敦	4．巻 20
2．論文標題 ホウ素媒介アグリコン転移反応と病原菌糖鎖合成への応用	5．発行年 2021年
3．雑誌名 バイオインダストリー	6．最初と最後の頁 32-41
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1．著者名 Kondo Takanori, Yasui Chihiro, Banno Taisuke, Asakura Kouichi, Fukuoka Tokuma, Ushimaru Kazunori, Koga Maito, Minamikawa Hiroyuki, Saika Azusa, Morita Tomotake, Takahashi Daisuke, Toshima Kazunobu	4．巻 26
2．論文標題 Self-Assembling Properties and Recovery Effects on Damaged Skin Cells of Chemically Synthesized Mannosylerythritol Lipids	5．発行年 2022年
3．雑誌名 ChemBioChem	6．最初と最後の頁 e202100631
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1002/cbic.202100631	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1．著者名 Tanaka Masamichi、Sato Koji、Yoshida Ryoki、Nishi Nobuya、Oyamada Rikuto、Inaba Kazuki、Takahashi Daisuke、Toshima Kazunobu	4．巻 11
2．論文標題 Diastereoselective desymmetric 1,2-cis-glycosylation of meso-diols via chirality transfer from a glycosyl donor	5．発行年 2020年
3．雑誌名 Nature Communications	6．最初と最後の頁 2431
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1038/s41467-020-16365-8	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -

1．著者名 高橋大介、戸嶋一敦	4．巻 20
2．論文標題 マンノシルエリスリトールリピッド（MEL）の効率的全合成と抗菌活性を指標とした構造－機能相関の解明	5．発行年 2020年
3．雑誌名 オレオサイエンス	6．最初と最後の頁 209-214
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.5650/oleoscience.20.209	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1．著者名 Inaba Kazuki、Endo Masato、Iibuchi Naoto、Takahashi Daisuke、Toshima Kazunobu	4．巻 26
2．論文標題 Total Synthesis of Terpioside B	5．発行年 2020年
3．雑誌名 Chemistry-A European Journal	6．最初と最後の頁 10222～10225
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1002/chem.202002878	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 －

1．著者名 Tomita Shunpei、Tanaka Masamichi、Inoue Michitaka、Inaba Kazuki、Takahashi Daisuke、Toshima Kazunobu	4．巻 85
2．論文標題 Diboron-Catalyzed Regio- and 1,2-cis-α-Stereoselective Glycosylation of trans-1,2-Diols	5．発行年 2020年
3．雑誌名 The Journal of Organic Chemistry	6．最初と最後の頁 16254～16262
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1021/acs.joc.0c02093	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 －

1．著者名 Nishi Nobuya、Seki Katsunori、Takahashi Daisuke、Toshima Kazunobu	4．巻 60
2．論文標題 Synthesis of a Pentasaccharide Repeating Unit of Lipopolysaccharide Derived from Virulent E. coli O1 and Identification of a Glycotope Candidate of Avian Pathogenic E. coli O1	5．発行年 2020年
3．雑誌名 Angewandte Chemie International Edition	6．最初と最後の頁 1789～1796
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1002/anie.202013729	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 －

1．著者名 高橋大介	4．巻 78
2．論文標題 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	5．発行年 2020年
3．雑誌名 有機合成化学協会誌	6．最初と最後の頁 221～231
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.5059/yukigoseikyokaishi.78.221	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 －

1．著者名 Daisuke Takahashi	4．巻 31
2．論文標題 Boronic-Acid-Catalyzed Regioselective and Stereoselective Glycosylations via SNi-Type Mechanism	5．発行年 2019年
3．雑誌名 Trends in Glycoscience and Glycotechnology	6．最初と最後の頁 SE93～SE94
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.4052/tigg.1944.2SE	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 －

〔学会発表〕　計59件（うち招待講演　13件／うち国際学会　12件）

1．発表者名 稲葉和樹，内藤優奈，立花実奈，戸嶋一敦，高橋大介
2．発表標題 ホウ素媒介アグリコン転移反応を用いた位置及び立体選択的β-アラビノフラノシル化反応の開発
3．学会等名 日本化学会第103春季年会
4．発表年 2023年

1．発表者名 Daisuke Takahashi
2．発表標題 Precise Synthesis of Biologically Active Carbohydrates and Their Applications to Chemical Biological Studies
3．学会等名 Keio International Symposium on Glycoscience: Innovative Synthesis and Chemical Biology（国際学会）
4．発表年 2023年

1．発表者名 今井万丈，戸嶋一敦，高橋大介
2．発表標題 非対称化型グリコシル化反応を用いたカナマイシンAの全合成研究
3．学会等名 GlycoTOKYO2022
4．発表年 2022年

１．発表者名
高橋大介

２．発表標題
マンノシルエリスリトールリピッド(MEL)およびMEL類縁体の全合成と構造機能相関研究

３．学会等名
第5回オレオマテリアル部会学術交流会（招待講演）

４．発表年
2022年

１．発表者名
稲葉 和樹，内藤 優奈，立花 実奈，戸嶋 一敦，高橋 大介

２．発表標題
ホウ素媒介アグリコン転移反応を用いた位置及びβ立体選択的アラビノフラノシル化反応

３．学会等名
第41回 日本糖質学会年会

４．発表年
2022年

１．発表者名
高橋大介

２．発表標題
環境低負荷型グリコシル化反応の開発と有用糖質合成への応用

３．学会等名
第41回 日本糖質学会年会（招待講演）

４．発表年
2022年

１．発表者名
Daisuke Takahashi

２．発表標題
Efficient Total Synthesis of Mannosylerythritol Lipids and Structure-Function Relationship Studies

３．学会等名
2nd World Congress on Oleo Science（招待講演）（国際学会）

４．発表年
2022年

１．発表者名 Daisuke Takahashi, Takumi Makikawa, Nobuya Nishi, Katsunori Seki, Kazunobu Toshima	
２．発表標題 Creation of a Glycoconjugate Vaccine Candidate against Avian Pathogenic Escherichia coli O1	
３．学会等名 30th International Carbohydrate Symposium（国際学会）	
４．発表年 2022年	

１．発表者名 関克典，牧川巧，高橋大介，戸嶋一敦	
２．発表標題 病原性大腸菌O1由来糖鎖－タンパク質複合体の合成と鳥類病原性大腸菌O1糖鎖エピトープの解明	
３．学会等名 日本化学会第102春季年会	
４．発表年 2022年	

１．発表者名 安井ちひろ，近藤孝則，森田友岳，高橋大介，戸嶋一敦	
２．発表標題 マンノシルエリスリトールリピッド類縁体の合成と肌荒れ改善活性	
３．学会等名 日本化学会第102春季年会	
４．発表年 2022年	

１．発表者名 Inaba Kazuki, Iibuchi Naoto, Endo Masato, Takahashi Daisuke, Toshima Kazunobu	
２．発表標題 First total synthesis of glycosphingolipids, terpioside B	
３．学会等名 The 2021 International Chemical Congress of Pacific Basin Societies（国際学会）	
４．発表年 2021年	

１．発表者名 Takahashi Daisuke, Tanaka Masamichi, Sato Koji, Toshida Ryoki, Nishi Nobuya, Oyamada Rikuto, Inaba Kazuki, Toshima Kazunobu
２．発表標題 Boronic-acid-catalyzed diastereoselective desymmetric 1,2-cis-Glycosylation of meso-diols via chirality transfer from a glycosyl donor
３．学会等名 The 2021 International Chemical Congress of Pacific Basin Societies（国際学会）
４．発表年 2021年

１．発表者名 高橋大介
２．発表標題 ホウ素媒介アグリコン転移反応を 駆使した有用糖質合成
３．学会等名 第18回JCGGシンポジウム（招待講演）
４．発表年 2021年

１．発表者名 木村公亮，安永剛，高橋大介，戸嶋一敦
２．発表標題 ホウ素媒介アグリコン転移反応を用いた 生物活性糖質の化学修飾法の開発
３．学会等名 第40回日本糖質学会年会
４．発表年 2021年

１．発表者名 近藤孝則，安井ちひろ，伴野太祐，朝倉浩一，雜賀あずさ，福岡徳馬，森田友岳，高橋 大介，戸嶋 一敦
２．発表標題 マンノシルエリスリトールリッピドの自己組織化特性と肌荒れ改善活性
３．学会等名 第40回日本糖質学会年会
４．発表年 2021年

１．発表者名 稲葉和樹，木村公亮，遠藤正人，飯淵直人，高橋大介，戸嶋一敦
２．発表標題 天然スフィンゴ糖脂質テルピオシドBおよび類縁体の全合成
３．学会等名 GlycoTOKYO2021
４．発表年 2021年

１．発表者名 安井ちひろ，近藤孝則，高橋大介，戸嶋一敦
２．発表標題 マンノシルエリスリトールリピッド（MEL）の系統的全合成とがん細胞選択毒性
３．学会等名 GlycoTOKYO2021
４．発表年 2021年

１．発表者名 安井ちひろ，近藤孝則，高橋大介，戸嶋一敦
２．発表標題 マンノシルエリスリトールリピッドの全合成とがん細胞に対する効果
３．学会等名 日本油化学会第60回年会
４．発表年 2021年

１．発表者名 Takahashi Daisuke
２．発表標題 Boron-Mediated Aglycon Delivery and Its Application to the Synthesis of a Glycoconjugate Vaccine Candidate against Avian Pathogenic E. Coli O1
３．学会等名 ACS Fall 2021 National Meeting（招待講演）（国際学会）
４．発表年 2021年

１．発表者名 Takahashi Daisuke
２．発表標題 Boron-Mediated Aglycon Delivery and Its Application to the Synthesis of Glycosides
３．学会等名 Carbohydrate Chemistry and Glycobiology in Asia 1（招待講演）（国際学会）
４．発表年 2021年

１．発表者名 近藤孝則、西信哉、森田友岳、高橋大介、戸嶋一敦
２．発表標題 マンノシルエリスリトールリピッドの肌荒れ改善活性を指標とした構造-機能相関の解明
３．学会等名 日本化学会第101春季年会
４．発表年 2021年

１．発表者名 冨田 隼平、高橋 大介、戸嶋 一敦
２．発表標題 ホウ素媒介アグリコン転移反応(BMAD)を用いたα-1,3-グルカンの効率的合成
３．学会等名 日本化学会第101春季年会
４．発表年 2021年

１．発表者名 安永 剛、高橋 大介、戸嶋 一敦
２．発表標題 ホウ素媒介アグリコン転移反応（BMAD）を利用した生物活性糖質の化学修飾法の開発
３．学会等名 日本化学会第101春季年会
４．発表年 2021年

１．発表者名
近藤孝則、西信哉、森田友岳、高橋大介、戸嶋一敦

２．発表標題
マンノシルエリスリトールリピッドの肌荒れ改善活性に関する構造活性相関研究

３．学会等名
日本油化学会第59回年会

４．発表年
2020年

１．発表者名
西信哉、関克典、高橋大介、戸嶋一敦

２．発表標題
ボロン酸触媒を用いた位置及び立体選択的β-ラムノシル化 反応の開発と病原性大腸菌O1糖鎖合成への応用

３．学会等名
第117回有機合成シンポジウム

４．発表年
2020年

１．発表者名
冨田隼平、田中将道、井上道貴、高橋大介、戸嶋一敦

２．発表標題
ホウ素媒介アグリコン転位反応(BMAD)を用いたα-1,3-グルカンの合成

３．学会等名
第39回日本糖質学会年会

４．発表年
2020年

１．発表者名
関克典、西信哉、高橋大介、戸嶋一敦

２．発表標題
合成糖鎖－タンパク質複合体を用いた鳥類病原性大腸菌O1糖鎖エピトープの解明

３．学会等名
第39回日本糖質学会年会

４．発表年
2020年

１．発表者名 稲葉和樹、遠藤正人、飯淵直人、高橋大介、戸嶋一敦
２．発表標題 テルピオシドBの全合成
３．学会等名 第39回日本糖質学会年会
４．発表年 2020年

１．発表者名 西 信哉、関 克典、高橋 大介、戸嶋 一敦
２．発表標題 立体特異的β-ラムノシル化反応の開発とワクチンを志向した病原性大腸菌O1糖鎖－タンパク質複合体の合成
３．学会等名 第62回天然有機化合物討論会
４．発表年 2020年

１．発表者名 高橋大介
２．発表標題 ホウ素触媒を用いた新規グリコシル化反応の開発と応用
３．学会等名 第七回ケムステVシンポジウム「有機化学の若い力」（招待講演）
４．発表年 2020年

１．発表者名 Daisuke Takahashi
２．発表標題 Organoboron-Catalyzed Regio- and 1,2-cis-Stereoselective Glycosylation via SNi-Type Mechanism
３．学会等名 258th ACS National Meeting（招待講演）（国際学会）
４．発表年 2019年

１．発表者名 高橋大介
２．発表標題 無保護糖質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 ～標的糖質の短段階・高選択的合成を目指して～
３．学会等名 第38回日本糖質学会年会（招待講演）
４．発表年 2019年

１．発表者名 Daisuke Takahashi
２．発表標題 Regioselective and 1,2-cis-Stereoselective Glycosylations Realized by Organoboron Catalyst
３．学会等名 日本薬学会第140年会（招待講演）
４．発表年 2020年

１．発表者名 佐藤公治、田中将道、高橋大介、戸嶋一敦
２．発表標題 ボロン酸触媒を用いた非対称化型1,2-cis-グリコシル化反応の開発
３．学会等名 第77回有機合成化学協会関東支部シンポジウム
４．発表年 2019年

１．発表者名 西信哉、舩越桃子、梨子田淳希、伴野太祐、朝倉浩一、高橋良昭、林千草、五十嵐雅之、高橋大介、戸嶋一敦
２．発表標題 マンノシルエリスリトールリピッド(MEL)類の系統的合成と構造活性相関研究
３．学会等名 新規素材探索研究会 第18回セミナー
４．発表年 2019年

１．発表者名
Nobuya Nishi、Kazuhiro Sueoka、Daisuke Takahashi、Kazunobu Toshima

２．発表標題
Organoboron-Mediated Stereospecific β-Rhamnosylation through an SNi-Type Mechanism

３．学会等名
7th National Tsing Hua University/Keio University Bilateral Symposium of Advanced Chemistry（国際学会）

４．発表年
2019年

１．発表者名
田中将道、佐藤公治、吉田亮毅、高橋大介、戸嶋一敦

２．発表標題
ボロン酸触媒を用いたメソジオールに対する非対称化型立体選択的グリコシル化反応の開発

３．学会等名
第38回日本糖質学会年会

４．発表年
2019年

１．発表者名
西信哉、宮嶋壱京、梨子田淳希、高橋良昭、林千草、澁谷優子、五十嵐雅之、高橋大介、戸嶋一敦

２．発表標題
マンノシルエリスリトールリピッド及びその類縁体の効率的全合成と抗菌活性

３．学会等名
日本油化学会第58回年会

４．発表年
2019年

１．発表者名
稲葉和樹、飯淵直人、遠藤正人、高橋大介、戸嶋一敦

２．発表標題
Terpioside Bの全合成研究

３．学会等名
GlycoTOKYO 2019シンポジウム

４．発表年
2019年

１．発表者名
Daisuke Takahashi、Masamichi Tanaka、Koji Sato、Kazunobu Toshima

２．発表標題
Diastereoselective Desymmetric 1,2-cis-Glycosylation of meso-Diols Using a Boronic Acid Catalyst

３．学会等名
The 15th Yonsei CBMH-Keio LCC Joint Symposium（国際学会）

４．発表年
2019年

１．発表者名
Nobuya Nishi、Katsunori Seki、Daisuke Takahashi、Kazunobu Toshima

２．発表標題
Regio- and Stereoselective β-Rhamnosylation Using a Boronic Acid Catalyst and Its Application to the Synthesis of an Oligosaccharide Derived from E. coli

３．学会等名
11th ACGG (Asian Community of Glycoscience and Glycotechnology) Conference（国際学会）

４．発表年
2019年

１．発表者名
Nobuya Nishi、Katsunori Seki、Daisuke Takahashi、Kazunobu Toshima

２．発表標題
Synthesis of Oligosaccharide derived from Pathogenic E. coli Using Boronic-Acid-Catalyzed Regio- and Stereoselective β-Rhamnosylation

３．学会等名
日本化学会第100春季年会

４．発表年
2020年

１．発表者名
稲葉和樹、飯淵直人、遠藤正人、高橋大介、戸嶋一敦

２．発表標題
天然スフィンゴ糖脂質テルピオシドBの全合成研究

３．学会等名
日本化学会第100春季年会

４．発表年
2020年

〔図書〕　計1件

1．著者名 Takahashi Daisuke, Toshima Kazunobu	4．発行年 2021年
2．出版社 Elsevier	5．総ページ数 48
3．書名 1,2-cis O-Glycosylation methods In Comprehensive Glycoscience 2nd edition, J. J. Barchi (Ed.), Vol. 2, 365-412.	

〔産業財産権〕

〔その他〕

分子生命化学研究室
https://www.applc.keio.ac.jp/~toshima/takahashi.html
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－
https://www.keio.ac.jp/ja/press-releases/2020/5/18/28-69846/

6．研究組織

	氏名 （ローマ字氏名） （研究者番号）	所属研究機関・部局・職 （機関番号）	備考

7．科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕　計0件

8．本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関