

学位論文 博士（工学）

有機ホウ素化合物を用いた位置及び 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

2019 年度

慶應義塾大学大学院理工学研究科

田中 将道

主 論 文 要 旨

報告番号	① 乙 第	号	氏 名	田中 将道
主 論 文 題 名 :				
有機ホウ素化合物を用いた位置及び 1,2- <i>cis</i> -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				
(内容の要旨)				
<p>天然には、恒常的な生命現象や様々な疾病に関与する生物活性糖質が数多く存在しており、それらの詳細な機能解明や構造活性相関の解明を目的とした研究が、生物学や医学を含む多くの分野で注目を集めている。このような背景の中、標的糖質を合成する上で重要な素反応の1つであるグリコシル化反応の開発が、国内外を問わず精力的に行われてきた。特に、近年、ジオールあるいはポリオールに対する位置及び立体選択的グリコシル化反応が開発され、最小限の保護操作で効率的に糖質を合成できるようになってきている。しかし、これまでの手法では、2位アシル系保護基による隣接基関与を利用した 1,2-<i>trans</i>-グリコシドの合成を目的としており、構築困難な 1,2-<i>cis</i>-グリコシドの位置及び立体選択的な合成手法は、ほとんど報告されていない。そこで本論文では、有機ホウ素化合物の化学的特性に着目した、位置及び 1,2-<i>cis</i>-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について記述した。</p> <p>序論では、立体選択性と位置選択性に焦点を当て、これまでに開発されたグリコシル化反応とその問題点について概説した。さらに、本研究の目的及び位置付けについて記述した。</p> <p>本論第1章では、ボロン酸触媒を用いた糖ジオールに対する位置及び 1,2-<i>cis</i>-α-立体選択的グリコシル化反応の開発について記述した。すなわち、ドナーとして 1,2-アンヒドロ糖、アクセプターとして糖ジオールを選択し、ボロン酸触媒を用いたグリコシル化反応を検討した結果、対応する 1,2-<i>cis</i>-α-グリコシドが高い位置及び立体選択性で得られることを見出した。さらに、本手法を利用したイソフラボン配糖体の全合成を達成した。</p> <p>本論第2章では、ボロン酸触媒を用いたモノオールに対する立体選択的 1,2-<i>cis</i>-α-グリコシル化反応の開発について記述した。すなわち、基質一般性の向上を指向し、アクセプターとしてモノオールを用いて、ボロン酸触媒によるグリコシル化反応を検討した結果、対応する 1,2-<i>cis</i>-α-グリコシドが高い立体選択性で得られることを見出した。さらに、本手法を低求核性であるセラミドアクセプターに応用し、糖脂質 GSL-1 及び GSL-1' の全合成を達成した。</p> <p>本論第3章では、ボロン酸触媒を用いたモノオールに対する立体選択的β-マンノシル化反応の開発について記述した。より構築困難なβ-マンノシド結合の構築を指向し、ドナーとして 1,2-アンヒドロマンノースを用いて、ボロン酸触媒によるグリコシル化反応を検討した結果、対応するβ-マンノシドが高い立体選択性で得られることを見出した。さらに、本手法を応用し、糖脂質アクレモマンノリピン A の全合成を達成した。</p> <p>本論第4章では、ボロン酸触媒を用いた無保護糖に対する位置及び 1,2-<i>cis</i>-立体選択的グリコシル化反応の開発について記述した。すなわち、事前の保護—脱保護工程が不要な無保護糖をアクセプターとして選択し、ボロン酸触媒を用いたグリコシル化反応を検討した結果、水共存下において反応が速やかに進行し、対応する 1,2-<i>cis</i>-グリコシドが高い位置及び立体選択性で得られることを見出した。さらに、速度論的同位体効果及び DFT 計算を利用した反応機構解析の結果、本反応が高分離性の協奏的 S_Ni 機構で進行することが示唆された。さらに、本手法は、無保護の天然配糖体に対する直接的かつ位置及び立体選択的なグリコシル化に応用可能であることを明らかにした。また、本研究で開発した手法を利用し、分枝型α-グルカンの効率的合成法を確立した。</p> <p>結論では、本研究を総括し、今後の展望について記述した。</p>				

Thesis Abstract

Registration Number	<input checked="" type="checkbox"/> "KOU" <input type="checkbox"/> "OTSU" No. *Office use only	Name	Masamichi Tanaka
Thesis Title			
Organoboron catalyzed regio- and 1,2- <i>cis</i> -stereoselective glycosylations and their application to the synthesis of valuable carbohydrates			
Thesis Summary			
<p>Carbohydrates play crucial roles in many biological processes including various serious diseases. Therefore, the investigations of detailed modes of action and structure-activity relationships of biologically active carbohydrates have attracted much attention in chemistry, biology, and medicine. To accelerate the carbohydrate research field, great efforts have been devoted to the development of efficient chemical glycosylation methods for the synthesis of homogeneous and structurally defined glycosides. Recently, regio- and stereoselective glycosylations of diol and/or poly-ol acceptors, which can efficiently synthesize valuable carbohydrates using minimal protecting groups, have been developed. However, most of the methods were for the synthesis of 1,2-<i>trans</i>-glycosides based on the neighboring group participation from the 2-<i>O</i>-acyl functionality of the glycosyl donor, and there are few regio- and 1,2-<i>cis</i>-stereoselective glycosylations of the diol and/or poly-ol acceptors. In this thesis, organoboron catalyzed regio- and 1,2-<i>cis</i>-stereoselective glycosylations and their application to the synthesis of valuable carbohydrates are described.</p> <p>First, a regio- and 1,2-<i>cis</i>-α-stereoselective glycosylation of a diol sugar acceptor using a boronic acid catalyst has been developed. It was found that the glycosylations of a 1,2-anhydroglucose and diol sugar acceptors using a catalytic amount of <i>p</i>-methoxyphenylboronic acid proceeded smoothly to provide the corresponding 1,2-<i>cis</i>-α-glycosides in good to high yields with high regio- and stereoselectivities without any further additives under mild conditions. In addition, this glycosylation method was successfully applied to the total synthesis of the isoflavone glycoside.</p> <p>Next, a 1,2-<i>cis</i>-α-stereoselective glycosylation of a mono-ol acceptor using a boronic acid catalyst has been developed. When bis(4-fluorophenyl)boronic acid was used as a catalyst, the glycosylations of a 1,2-anhydroglucose and mono-ol acceptors were found to proceed effectively to give the corresponding 1,2-<i>cis</i>-α-glycosides in good to high yields with excellent stereoselectivities. In addition, this method was successfully applied to a direct glycosylation of a protected ceramide acceptor leading to the total synthesis of GSL-1 and GSL-1'.</p> <p>Furthermore, a stereoselective β-mannosylation of a mono-ol acceptor using the boronic acid catalyst has been developed. When a 1,2-anhydromannose was used as a glycosyl donor, the mannosylations of mono-ol acceptors using a catalytic amount of bis(4-fluorophenyl)boronic acid were found to proceed smoothly to give the corresponding β-mannosides with excellent stereoselectivities. Moreover, this glycosylation method allowed to the efficient total synthesis of acremomannolipin A.</p> <p>Finally, a regio- and 1,2-<i>cis</i>-stereoselective glycosylation of an unprotected sugar acceptor using a boronic acid catalyst has been developed. It was found that the glycosylations of 1,2-anhydro donors and unprotected sugar acceptors using a catalytic amount of <i>p</i>-nitrophenylboronic acid in the presence of water proceeded efficiently to provide the corresponding 1,2-<i>cis</i>-glycosides in high yields with high regio- and stereoselectivities. In addition, mechanistic studies using the KIEs and DFT calculations were consistent with a highly dissociative concerted S_Ni mechanism. Furthermore, this glycosylation method was applied successfully to the direct glycosylation of unprotected natural glycosides and the efficient synthesis of branched α-glucan with minimal protection and deprotection steps.</p>			