

研究成果報告書

(国立情報学研究所の民間助成研究成果概要データベース・登録原稿)

研究テーマ (和文) AB		糖転移反応を模倣した無保護糖の立体および位置選択的グリコシル化反応の開発			
研究テーマ (欧文) AZ		Development of Regio and Stereoselective Glycosylations Mimicking the Features of Glycosyl Transfer Reaction.			
研究氏 代表名 者	カナ CC	姓) タカハシ	名) ダイスケ	研究期間 B	2010 ~ 2011 年
	漢字 CB	高橋	大介	報告年度 YR	2012 年
	ローマ字 CZ	Takahashi	Daisuke	研究機関名	慶應義塾大学
研究代表者 CD 所属機関・職名		慶應義塾大学工学部応用化学科・助教			
概要 EA (600 字~800 字程度にまとめてください。)					
<p>糖鎖は、生体内において重要な役割を果たしており、更なる糖鎖の機能解明が求められている。しかし、重要な生理活性糖鎖は、天然には微量にしか存在せず、高純度の糖鎖を必要量確保することは極めて困難である。そのため、目的糖鎖の供給法として、これまでに化学合成法ならびに酵素合成法が精力的に開発されてきた。化学合成法では、多種多様な糖鎖を十分量合成できる反面、合成に多段階を要する。一方、酵素合成法では、糖転移酵素を利用するため、無保護糖の立体および位置選択的なグリコシル化反応が可能であるが、酵素の高い基質特異性のため、合成上の制約が大きい。そこで本研究では、糖転移反応を模倣し、無保護糖の立体および位置選択的な合成を可能とする新規グリコシル化反応の開発を行った。</p> <p>糖ヌクレオチドを糖供与体とし、糖受容体には芳香族ボロン酸が組み込まれた分子をデザインした。これまでに、芳香族ボロン酸は、リボース上のシスジオールと強く結合することが報告されており、この分子認識を利用することで糖受容体と糖供与体とを近接できるのではないかと期待した。さらに、両者が認識後、温和な活性化条件に附すことにより、立体選択的にグリコシル化反応が進行すると考えた。</p> <p>まず、ボロン酸が目的のジオールを選択的に認識するかを、¹H-NMR および ARS アッセイによって評価した。その結果、糖供与体である UDP-Glc に対して高い親和性を有し、かつリボース上のシスジオールに対して結合していることが示唆された。次に、UDP-Glc とオクタノールを用いて、グリコシル化反応の検討を行った。その結果、DMSO 溶媒中、TMSOTf を活性化剤として用いた場合に、無保護糖のグリコシル化反応が速やかに進行し、中程度の収率で望む配糖体が得られることを見出した。続いて、ピリジンボロン酸とオクタノールを結合したハイブリッド型糖受容体をデザインし、その合成を達成した。現在は、合成したハイブリッド分子と UDP-Glc を用いたグリコシル化反応に関する詳細な検討を行っている。</p>					
キーワード FA	グリコシル化反応	ボロン酸	糖転移反応	無保護糖	

(以下は記入しないでください。)

助成財団コード TA					研究課題番号 AA								
研究機関番号 AC					シート番号								

発表文献（この研究を発表した雑誌・図書について記入してください。）									
雑誌	論文標題 ^{GB}								
	著者名 ^{GA}		雑誌名 ^{GC}						
	ページ ^{GF}	～	発行年 ^{GE}					巻号 ^{GD}	
雑誌	論文標題 ^{GB}								
	著者名 ^{GA}		雑誌名 ^{GC}						
	ページ ^{GF}	～	発行年 ^{GE}					巻号 ^{GD}	
雑誌	論文標題 ^{GB}								
	著者名 ^{GA}		雑誌名 ^{GC}						
	ページ ^{GF}	～	発行年 ^{GE}					巻号 ^{GD}	
図書	著者名 ^{HA}								
	書名 ^{HC}								
	出版者 ^{HB}		発行年 ^{HD}					総ページ ^{HE}	
図書	著者名 ^{HA}								
	書名 ^{HC}								
	出版者 ^{HB}		発行年 ^{HD}					総ページ ^{HE}	

欧文概要 EZ

Carbohydrates play important roles in a wide range of biological processes, including serious diseases, and accordingly the development of novel and effective synthetic methods has attracted much attention in the field of carbohydrate chemistry. In this study, development of a new regio and stereoselective glycosylation inspired by an enzymatic reaction was investigated.

Our strategy involves mimicking the features of glycosyl transferase, which is known to recognize a sugar nucleotide as a glycosyl donor and a glycosyl acceptor, and construct a glycosidic linkage. On the other hand, It is widely known that phenylboronic acid (PBA) can preferentially bind to a *cis*-diol on ribose, compared to 1,2- or 1,3-diols on the pyranosides under physiological conditions. Therefore, we anticipated that a hybrid molecule consisting of a boronic acid and a glycosyl acceptor could bind to the ribose moiety in the glycosyl donor with high affinity, and the glycosylation reaction with the glycosyl acceptor would smoothly proceed with high regio and stereoselective manner under the mild acidic conditions.

First, the binding ability and selectivity of PBA against UDP-Glc was investigated using ¹H-NMR and ARS assays. The results showed that PBA bound to UDP-Glc with high affinity under physiological conditions. In addition, it was suggested that PBA selectively bound to a *cis*-diol on ribose moiety. Next, we examined glycosylation of octanol as a glycosyl acceptor with UDP-Glc. As the results, it was found that glycosylation using TMSOTf in DMSO proceeded smoothly to give the desired glycoside in moderate yield. In addition, design and synthesis of a hybrid molecule consisting of pyridine boronic acid and octanol as a glycosyl acceptor were achieved. Glycosylation of the hybrid molecule with UDP-Glc is now under investigation.