

# 生物機能オリゴ糖中分子の液相電解自動合成

○野上敏材<sup>1,2</sup>・伊藤敏幸<sup>1,2</sup> (1鳥取大院工学研究科, 2鳥取大学工学部附属GSCセンター)

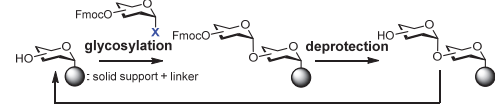
○Toshiki Nokami and Toshiyuki Itoh (Tottori University)



## Introduction

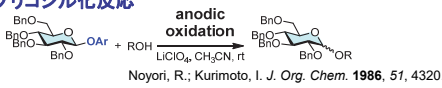
### オリゴ糖の自動合成・電解合成

#### 固相合成法に基づくオリゴ糖の自動合成



(a) Seeberger, P. H. et al. *Science* **2001**, *291*, 1523. (b) Seeberger, P. H. et al. *Chem. Sci.* **2012**, *3*, 1617. (c) Demchenko, A. V. et al. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 3036. (d) Coëde, J. D. C. et al. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 3776. (e) Pohl, N. L. et al. *Org. Lett.* **2015**, *17*, 2642.

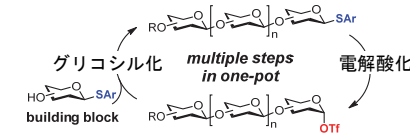
#### 電解グリコシル化反応



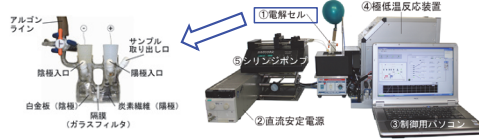
#### Other publications

(a) Lubineau, A. et al. *Tetrahedron. Lett.* **1990**, *31*, 5761. (b) Amatore, C.; Sinay, P. et al. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1990**, 718. (c) Yoshida, J. et al. *Chem. Lett.* **1997**, 111. (d) Fairbanks, A. J.; Compton, R. G. et al. *Org. Biomol. Chem.* **2004**, *2*, 2188. Review article: Manmode, S. et al. *Asian J. Org. Chem.* **2018**, *7*, 1719.

### 液相電解自動合成法



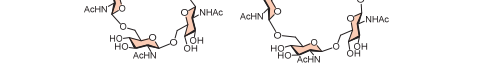
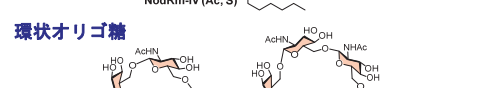
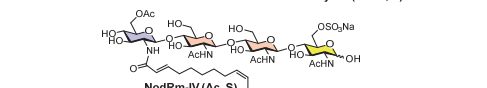
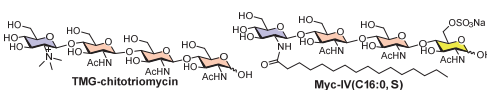
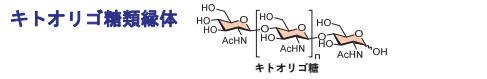
繰り返し行うことでワンポットでの糖鎖伸長が可能



活性化剤の添加が不要⇒クリーンなワンポット合成  
反応速度を電流値で厳密に制御⇒高い再現性あり

Nokami, T. et al. *Org. Lett.* **2013**, *15*, 4520.  
Nokami, T. et al. *Org. Lett.* **2015**, *15*, 1525.

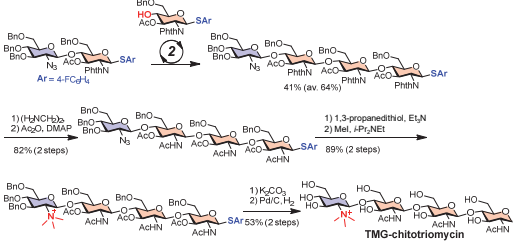
### 本研究の標的化合物



## This Work

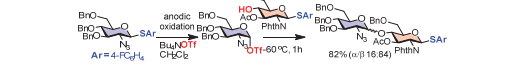
### 1. キトオリゴ糖類縁体 (TMG-キトリオマイシン・Myc-LCO) の合成

#### TMG-キトリオマイシンの全合成



Isoda, Y. et al. *Beilstein J. Org. Chem.* **2017**, *13*, 919.

#### 二糖合成の課題

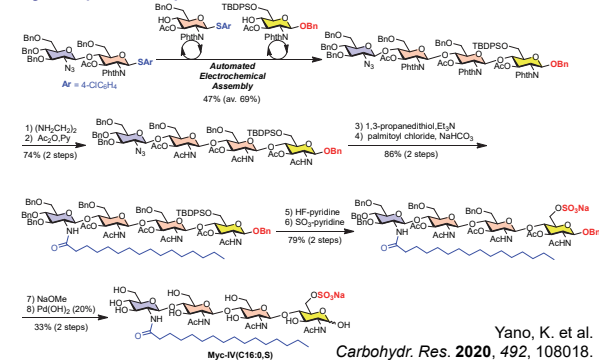


#### 電解質が立体選択性に与える影響

entry	electrolyte(s) (ratio)	yield	$\alpha/\beta$
1	0.1 M Bu <sub>4</sub> N <sup>+</sup> OTf <sup>-</sup> /Bu <sub>4</sub> N <sup>+</sup> N <sub>3</sub> <sup>-</sup> (100:0)	82%	16:84
2	0.1 M Bu <sub>4</sub> N <sup>+</sup> OTf <sup>-</sup> /Bu <sub>4</sub> N <sup>+</sup> N <sub>3</sub> <sup>-</sup> (75:25)	76%	10:90
3	0.1 M Bu <sub>4</sub> N <sup>+</sup> OTf <sup>-</sup> /Bu <sub>4</sub> N <sup>+</sup> N <sub>3</sub> <sup>-</sup> (50:50)	69%	6:94
4	0.1 M Bu <sub>4</sub> N <sup>+</sup> OTf <sup>-</sup> /Bu <sub>4</sub> N <sup>+</sup> N <sub>3</sub> <sup>-</sup> (25:75)	62%	5:95
5	0.1 M Bu <sub>4</sub> N <sup>+</sup> OTf <sup>-</sup> /Bu <sub>4</sub> N <sup>+</sup> N <sub>3</sub> <sup>-</sup> (0:100)	35%	28:72
6	0.1 M Bu <sub>4</sub> N <sup>+</sup> OTf <sup>-</sup> /Bu <sub>4</sub> N <sup>+</sup> N <sub>3</sub> <sup>-</sup> (25:75)	59%	12:88
7	0.1 M Bu <sub>4</sub> N <sup>+</sup> OTf <sup>-</sup> /Bu <sub>4</sub> N <sup>+</sup> N <sub>3</sub> <sup>-</sup> (25:75)	39%	8:92
8	0.1 M Bu <sub>4</sub> N <sup>+</sup> OTf <sup>-</sup> /Bu <sub>4</sub> N <sup>+</sup> NSbF <sub>6</sub> <sup>-</sup> (25:75)	24%	6:94
9	0.1 M Bu <sub>4</sub> N <sup>+</sup> OTf <sup>-</sup> /Bu <sub>4</sub> N <sup>+</sup> NSbF <sub>6</sub> <sup>-</sup> (25:75)	65%	4:96
10	0.1 M Bu <sub>4</sub> N <sup>+</sup> OTf <sup>-</sup> /Bu <sub>4</sub> N <sup>+</sup> ClO <sub>4</sub> <sup>-</sup> (25:75)	51%	3:97
11	0.1 M Bu <sub>4</sub> N <sup>+</sup> OTf <sup>-</sup> /Bu <sub>4</sub> N <sup>+</sup> OTf <sup>-</sup> (25:75)	0%	-

Isoda, Y. et al. *ChemElectroChem* **2019**, *6*, 4149.

#### Myc-IV(C16:0, S)の全合成



Yano, K. et al. *Carbohydr. Res.* **2020**, *492*, 108018.

### 2. 電解グリコシル化反応による環状オリゴ糖ルコサミン合成

#### 鎖状オリゴ糖 (環化前駆体) の合成

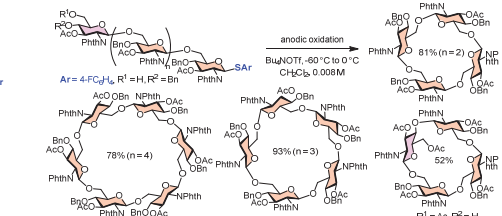


#### 保護基の比較

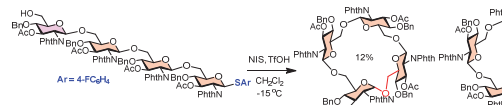
entry	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	Yield (%)
1	MOM	Bn	7 > (26)
2	Lev	Bn	12 > (35)
3	ClAc	Bn	0
4	4,6-benzylidene (PhCH)	Bn	15 (39)
5	Fmoc	Bn	47* (69)

\*Including deprotection of Fmoc

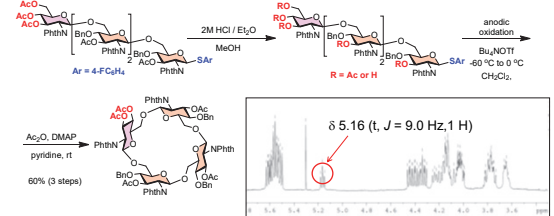
#### 環状オリゴ糖合成



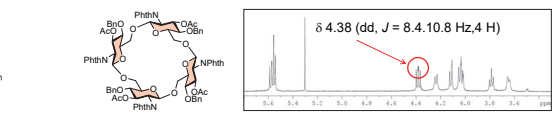
#### 化学法 (活性化剤: NIS/TfOH) との比較



#### 6位水酸基選択的な環化グリコシル化反応



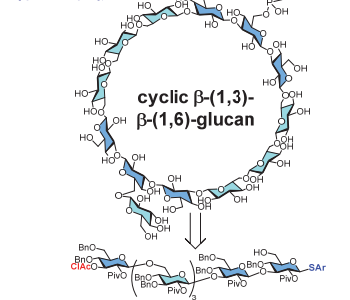
#### <sup>1</sup>H-NMR スペクトルの比較



Manmode, S. et al. *ChemistryOpen* **2019**, *8*, 869.

### 3. オキソニウムイオンを経由する1,3-βグルカン合成

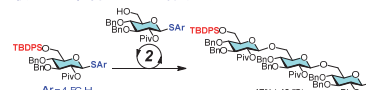
#### 標的化合物



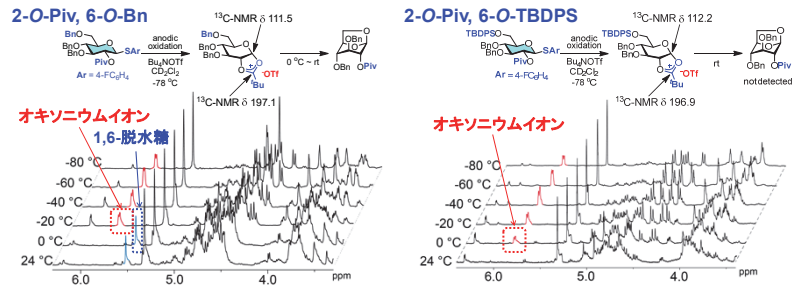
#### 温度の影響

Anodic oxidation Temperature (°C)	Glycosylation Temperature (°C)	yield	selectivity (α/β)
-80	-50	67%	β only
-80	-60	67%	β only
-40	-40	72%	β only
-20	-20	53%	β only
0	0	45%	β only

#### 最適化条件での三糖合成



#### VT-NMRによるオキソニウムイオンの安定性評価



NMR study of dioxalenium ions: Y. Zeng, Z. Wang, D. Whitfield, Huang, X. J. *Org. Chem.* **2008**, *73*, 7952 and references therein.

Kato, M. unpublished results.

## Summary

- 混合支持電解質による電解グリコシル化反応の立体選択性制御法を発明し、TMG-キトリオマイシン、Myc-IV(C16:0, S)の全合成を達成した。
- 電解グリコシル化反応による、鎖状オリゴ糖の環状オリゴ糖への効率的変換を実現した。
- グリコシルオキソニウムイオンを経由する液相電解自動合成を達成した。

## Acknowledgements

- 本研究は新学術領域研究 (中分子戦略) によるご支援を受けて実施されました。深瀬先生 (阪大) をはじめ関係各位に厚く御礼申し上げます。
- 共同研究でご支援頂いた、永木先生 (京大)・跡部先生 (横国大)・故山田先生 (関学大) をはじめする関係各位に心より感謝申し上げます。
- 貴重な助言を頂いた田村純一先生・一柳剛先生 (鳥取大) に深謝します。