

ホウ素化合物による立体選択的グリコシル化反応を駆使した

大腸菌由来糖鎖の合成と複合糖質ワクチンへの応用

慶應義塾大学大学院理工学研究科基礎理工学専攻 後期博士課程1年(助成時)

西 信哉

・研究背景、目的

病原性大腸菌による感染症は、衛生意識の高い先進国である日本においても頻繁に発生し、社会問題にまで発展している。とりわけ、大腸菌 O1 は、多剤耐性菌の発現が懸念されていることから、ワクチンによる予防法の確立が急務である。このような背景の中、助成者は、ワクチン開発の足がかりとして、大腸菌 O1 のリポ多糖 (LPS) が有する特徴的なβ-ラムノシド構造を含む五糖鎖繰り返し構造 **1** (Figure 1)に着目した。すなわち、病原性大腸菌の LPS 糖鎖抗原は、免疫に深く関与することから、キャリアタンパク質に対して **1** を集積化した複合型糖タンパク質が人工糖鎖ワクチンとして機能するのではないかと考えた。しかし、**1** が有するβ-ラムノシド結合は、アノマー効果及び隣接基関与が利用できないことから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 **1** の合成は達成されていない。一方、助成者らは、これまでに、β-ラムノシド結合に類似した結合であるβ-マンノシド結合の有機ホウ素化合物を用いた立体選択的構築法の開発に成功しており (Chem. Commun. 2017, 53, 3018、Org. Lett. 2016, 18, 2288)、本手法を応用することで、構築困難なβ-ラムノシド結合を効率的に構築できるのではないかと考えた (Figure 2)。そこで、本研究では、1) 有機ホウ素化合物を用いた効率的なβ-ラムノシド結合の構築法の開発、及び 2) 複合糖質ワクチンを志向した大腸菌 O1 由来糖鎖 **1** の合成を行った。

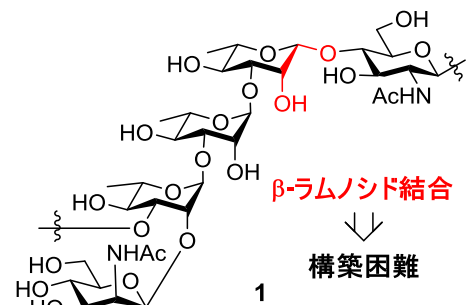


Figure 1 大腸菌O1抗原候補五糖鎖

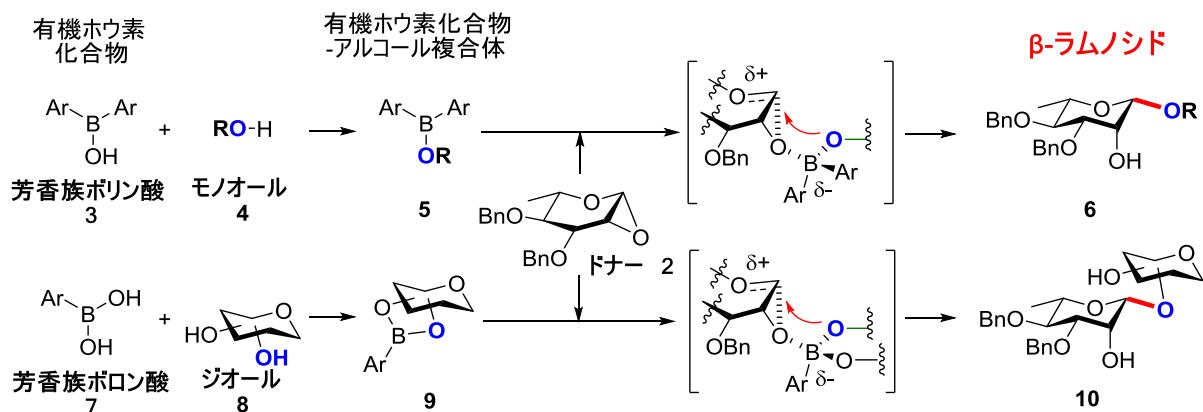


Figure 2 有機ホウ素化合物を用いた立体特異的 β-ラムノシル化反応

・結果

まず、有機ホウ素化合物として芳香族ボリン酸 **11** を選択し、1,2-アンヒドロラムノース **2** とモノオール **12** とのグリコシル化反応を検討した。その結果、本反応は速やかに進行し、高収率かつ完全な立体選択性で望むβ-ラムノシド **13** が得られることを初めて見出した。さらに、本反応の反応機構解析を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、モノオールが脱離基と同じ面から接近し、アノマー位の立体化学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が示された (Figure 3)。

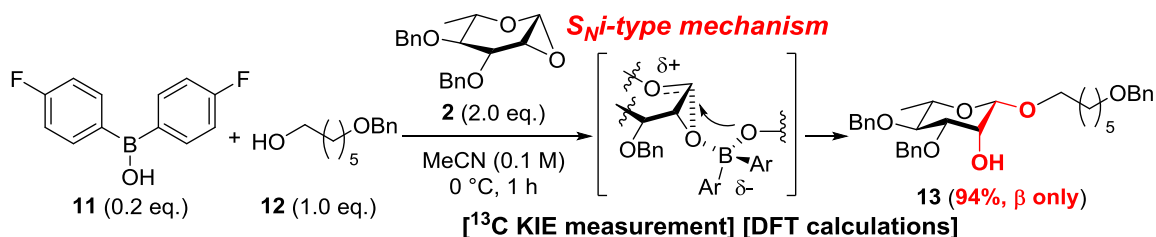


Figure 3 芳香族ボリン酸触媒を用いた立体特異的β-ラムノシル化反応の開発と反応機構解析

次に、位置選択性の発現を志向して、有機ホウ素化合物を芳香族ボロン酸 **15** に変更し、1,2-アンヒドロラムノース **2** とジオール **14** とのグリコシル化反応を検討した。その結果、大腸菌 O1 由来糖鎖 **1** の部分二糖鎖誘導体であるβ(1,4) ラムノシド **16** が、高収率かつ高位置及び立体選択的に得られることを見出した (Figure 4)。

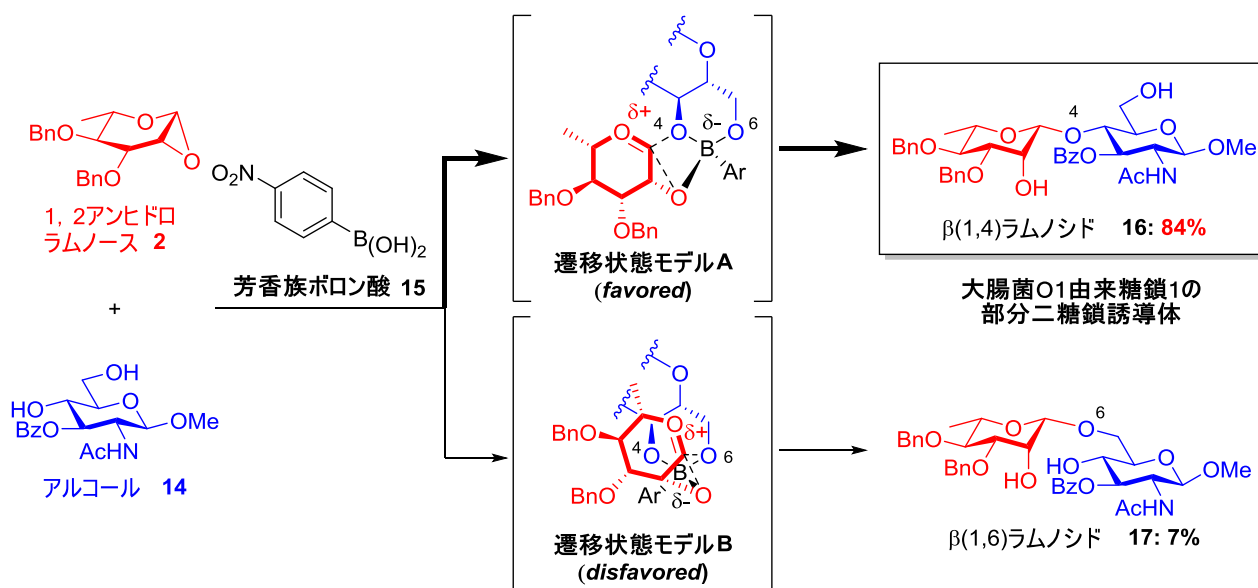


Figure 4 芳香族ボロン酸触媒を用いた位置及び立体選択的β-ラムノシル化反応の開発

現在、開発した本手法を用いた大腸菌 O1 由来糖鎖 **1** 誘導体の合成を行っており、本講演では、その合成も併せて報告する。

[論文] Nishi, N.; Sueoka, K.; Iijima, K.; Sawa, R.; Takahashi, D.; Toshima, K. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2018**, *57*, 13858–13862.