

アゾリウム塩触媒を用いたグルコサミンに対するアミドの直截的かつ立体選択的グリコシル化反応

Direct and stereoselective glycosylation of amides with glucosamines catalyzed by azolium salt

○山西 雅子¹、中辻 雄哉¹、小林 祐輔²、中 寛史¹、竹本 佳司¹

○Masako Yamanishi¹, Yuuya Nakatsuji¹, Yusuke Kobayashi², Hiroshi Naka¹, Yoshiji Takemoto¹

1. 京大院薬、2. 京都薬大

1. Grad. Sch. Pharm. Sci., Kyoto Univ., 2. Kyoto Pharm. Univ.

糖ペプチドは安定性と体内動態に優れた医薬品モダリティとして近年注目されている。中でもアスパラギン側鎖のアミド基窒素が*N*-アセチルグルコサミンに結合した糖ペプチドは生体内にも幅広く見られる糖タンパクの重要な部分構造であり、その効率的な化学合成法としてアミド基の直截的糖鎖修飾反応が盛んに研究されてきた。しかし、その他の糖供与体と比べて反応性が低いグルコサミン由来の糖供与体に対するグリコシル化反応は実用性の面で課題が残っており、これまで報告された例はいずれも糖供与体の合成が煩雑で、グリコシル化反応に続く天然型の*N*-アセチルグルコサミン誘導体への変換も容易ではない。

そこで、今回我々は天然に最も多く存在する*N*-β-GlcNAc-Asnへの誘導化を可能にする実用的な*N*-グリコシド合成反応の開発を目指し研究に着手した。触媒および糖供与体について検討した結果、最近開発したアゾリウム塩触媒**A**がグルコサミン誘導体**1**を用いた*N*-グリコシル化反応を効果的に促進することを見出した。得られた*N*-グリコシド**2**は天然に見られる*N*-β-GlcNAc-Asn構造へと簡便に誘導できるうえに、糖供与体2位アミノ基の保護基としてイミンを利用することで、既存法では合成不可能な*N*-α-GlcNAc-Asn**3**を選択的に得ることも可能であった。*N*-グリコシドの両アノマー異性体を合成できる本反応は、天然の*N*-結合型糖鎖がアスパラギン残基とのグリコシド結合をβ型で形成する生化学的な必然性に関して知見を与えうる唯一の手法である。発表では従来触媒との比較、基質適用範囲と立体選択性、想定反応機構についても議論する。

