

BF₃·Et₂O を用いた触媒的フッ化糖活性化法の開発と有用複合糖質合成への応用

(阪大院理¹ 阪大院工²) ○松本 拓也¹・真鍋 良幸¹・生長 優香¹・筒井 裕哉²・角永 悠一朗¹・小西 彬仁²・安田 誠²・深瀬 浩一¹

Development and Application of BF₃·Et₂O-Catalyzed Glycosylation Using Glycosyl Fluorides (¹Graduate School of Osaka University) ○Takuya Matsumoto,¹ Yoshiyuki Manabe,¹ Yuka Ikinaga,¹ Yuya Tsutsui,¹ Yuichiro Kadonaga,¹ Akihito Konishi,¹ Makoto Yasuda,¹ Koichi Fukase¹

Glycosyl fluorides have high chemical stability but can be readily activated by hard Lewis acids. However, the catalytic activation of glycosyl fluorides remains a challenging issue because the fluorophilic Lewis acids for activating the stable C-F bonds are generally deactivated upon fluoride attachment. In this study, we revisited the glycosyl fluoride activation by BF₃·Et₂O in a nitrogen-filled glovebox to simplify the reaction system by avoiding the use of dehydrating agents, such as molecular sieves. Then, we achieved the glycosylation using glycosyl fluorides by 1 mol% of BF₃·Et₂O. Mechanistic studies indicated that the chemical species formed by reaction of in situ-generated HF and glass vessels are involved in the catalytic cycle. This BF₃·Et₂O-catalyzed glycosylation showed a broad substrate scope. We thus applied this glycosylation for the synthesis of immunomodulatory glycan, α-gal, and cancer antigen glycopeptides.

Keywords : Glycosylation; Glycosyl Fluoride; Lewis Acid; α-gal; Glycopeptide

フッ化糖は高い安定性を有するが、ハードなルイス酸で容易に活性でき、糖鎖合成に汎用されている。しかし発生した F⁻がフッ素親和性の高いルイス酸に捕捉され、触媒化が課題であった。本研究では、窒素雰囲気グローブボックス内で厳密な脱水条件で反応を行うことで、1 mol%の BF₃·Et₂O によりフッ化糖を用いたグリコシル化が触媒的に進行することを見出した (Fig. 1A)¹。本グリコシル化は、広範な基質に適用可能で、種々の生物活性糖鎖の合成に応用した。高反応性のβ体フッ化糖 **1** を用いることで、糖アミノ酸 **3** が高収率で得られ、これをがん抗原糖ペプチドへ誘導した (Fig. 1B)。続いて、免疫調節糖鎖α-gal を合成した。極低温条件 (-78 °C) を採用することで、高反応性のフッ化糖 **4** を選択的に活性化して2糖 **6** を得、その後、**7** とグリコシル化し、α-gal 保護体 **8** を得た (Fig. 1C)。

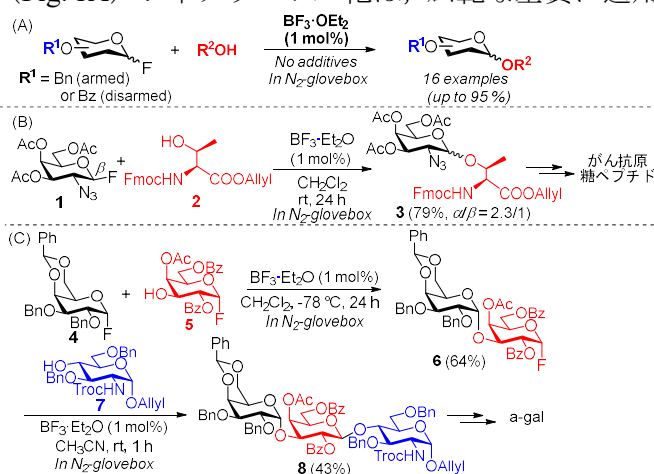


Fig. 1. Glycosylation by using BF₃·Et₂O

1) *Org. Lett.* **2021**, DOI: [org/10.1021/acs.orglett.1c03233](https://doi.org/10.1021/acs.orglett.1c03233)