

## 隣接基効果を伴わない立体選択的糖鎖合成の試み

大塚 功 渥美 聡孝 垣内 信子

Stereoselective synthesis of oligosaccharides without neighbouring group effects

Isao Ohtsuka , Toshiyuki Atsumi , Nobuko Kakiuchi

## Abstract

When oligosaccharides are built by coupling of sugars, stereoselectivity of glycosidic bonds is important for the effective synthesis of the target compound. Stereoselectivity of glycosylation depend on neighbouring group, solvents, and temperature. We tried to synthesize a glycosphingolipid from *Neurospora crassa*.

**Key words** : Oligosaccharide synthesis, stereoselective synthesis, neighbouring group effects, glycosphingolipid

キーワード : 糖鎖合成、立体選択性、隣接基効果、糖脂質

## Introduction

糖鎖は、DNA、タンパク質と並び「生命の三大鎖」と言われるが、これらと比較して研究が遅々としている。その一つの原因として、化学合成法の煩雑さが挙げられる。一般に四種の中性アミノ酸からなるテトラペプチド鎖に可能な一次構造は、24通りしかないのに対し、四種のヘキソースからなるテトラサッカライドのそれは、34560通りにもなる。これは、糖鎖が含む潜在的情報量が遺伝子やタンパク質に比べて桁違いに多いことを示唆する一方、その合成に関しては多様な合成法から目的に応じたグリコシル化反応、保護基の選択、合成物の精製、構造の確認など合成戦略と合成戦術を絡めた多くの化学

的問題を解決して初めて可能となる。中でも、糖の1位水酸基には、アキシアル結合による $\alpha$ -体とエクアトリアル結合による $\beta$ -体が存在しており、これらを立体選択的に合成していく必要がある (Chart 1)。

糖鎖の立体選択的合成には、反応点である1位の脱離基はもとより、その隣の2位水酸基の保護基が重要となってくる。一般に、ある種の活性化剤と脱離基との作用により形成したオキソカルベニウムイオンが、受容体水酸基を攻撃することで、反応が進行し糖鎖結合が得られる。この時、エステル系保護基が隣接していると、オルトエステル中間体を一時的に形成することで、 $\beta$ -側からのみの反応となり、 $\beta$ -グリコシド結合が選択的に生成される<sup>1)</sup>。

これに対し、隣接基がエーテル系保護基の場合、このような作用は存在せず、通常のSN1反応が進行するため、 $\alpha$ -及び $\beta$ -グリコシド体の混合物が得られる。両者の比率は反応温度に依存しており、温度を低く設定すると $\beta$ -グリコシド体が多く生成される。これは、アノマー効果及び1位の立体上の環境より説明することが可能である。一般に $\alpha$ -グリコシドは熱力学的支配、 $\beta$ -グリコシド

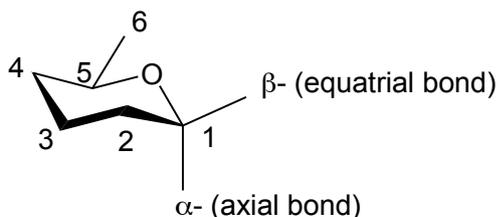
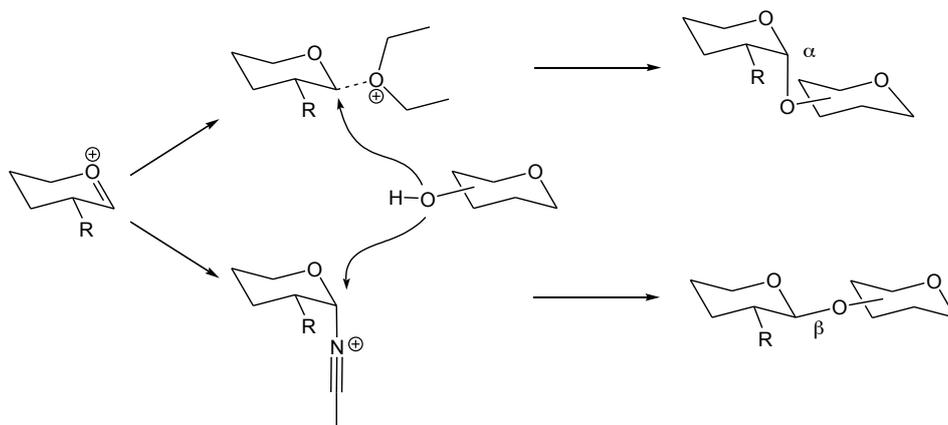
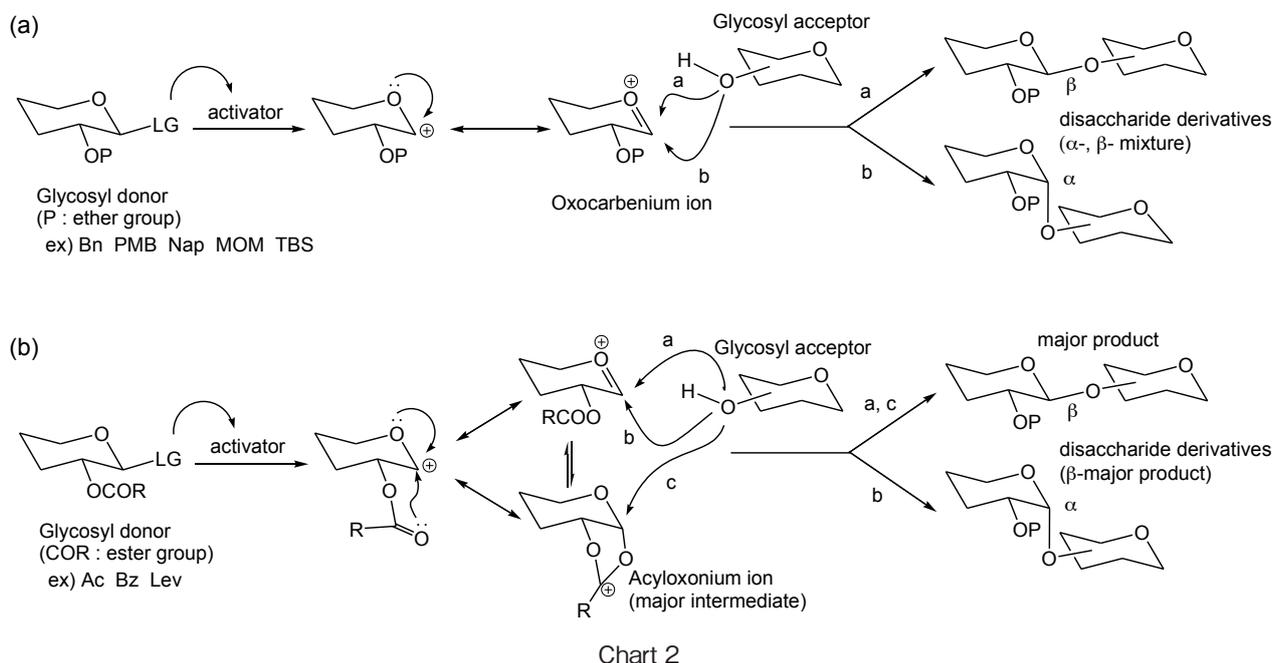


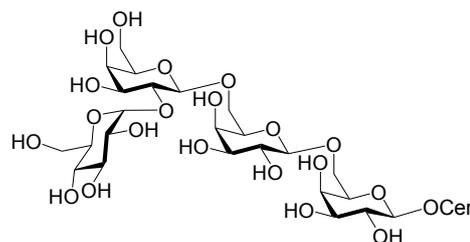
Chart 1



ドは動力的支配に位置すると考えられている。つまり、 $\alpha$ -体が欲しければ、隣接基にエーテル系保護基を用い、高めの温度(0C~室温)で反応させる。逆に $\beta$ -体は、隣接基にエステル系保護基を用いるか、エーテル系保護基で低温条件下(-78C)により反応させる必要があることになる<sup>2</sup>(Chart 2)。

反応溶媒も糖鎖合成の立体選択性に関わる因子として知られている。一般に極性反応溶媒を用いた場合、双極子モーメントにより、環酸素中の不対電子と溶媒中の電子はから離れて位置する。結果、アキシアル側からの影響を受け、 $\beta$ -グリコシドが優先して生成される。また、 $\alpha$ -グリコシドを得たい場合は、ジクロロメタンやトルエンなどの無極性溶媒を用いることで目的が達成される。しかし、これらの作用は弱く、より強力に溶媒効果

を発揮するものとして、ニトリル系溶媒やエーテル系溶媒が挙げられる。前者は、二トリウムカチオンの作用により、優先的に $\beta$ -体へと導くことが知られている。一方後者に属するジエチルエーテル、THF、ジオキサンなどは、上記作用を受けず、エクアトリアル側から作用により、 $\alpha$ -グリコシドへ傾かせると考えられている。



*Neurospora crassa*は子囊菌門に属する糸状菌の一種であり、古くから遺伝学研究に用いられている。Costantinoらは、*Neurospora crassa*より新規糖脂質 Neurosporaside (D- $\alpha$  Glcp (1 $\rightarrow$ 2)-D- $\beta$  Galp (1 $\rightarrow$ 4)-D- $\beta$  Galp (1 $\rightarrow$ 4)-D- $\beta$  Galp (1 $\rightarrow$ ) Cer) (1)を単離、構造決定した<sup>3</sup> (Chart 4)。本化合物は、galactose (III)の2位にglucoseがした新奇な構造を有している。筆者らは、*Neurospora crassa*の機能及びNeurosporasideの構造に着目し、化学合成により新たな生命現象解明を目指した。

## Results and Discussions

糖鎖部分を合成するにあたり、二つの合成ルートを考案した。即ち、四糖を二糖にわけて合成していき、両者を合体させるブロック型合成(方法1)と、還元末端側の糖から順序よく一つずつ糖鎖を伸長させていく直鎖型合成(方法2)である<sup>4</sup>。前者は、最終化合物までの工程数が短縮されることから、総収率の向上が期待される反面、二糖同士の組み合わせの場面で、隣接基関与が得られないことから立体選択性に関する問題を抱えている。後者は、立体選択性については問題ないものの、工程数が多く非効率的である欠点を持ち合わせている。筆者らは、まず方法1を実践した。

まず、還元末端側二糖誘導体の合成に着手した。供与体となるガラクトース(II)誘導体は、2位がベンゾイル基で保護されていることから、立体選択的にグリコシル化反応が進行し、二糖誘導体を得られた。その後、ガラクトース(II)の6位を水酸基遊離とし、四糖縮合における糖受容体を調製した(Chart 5)。

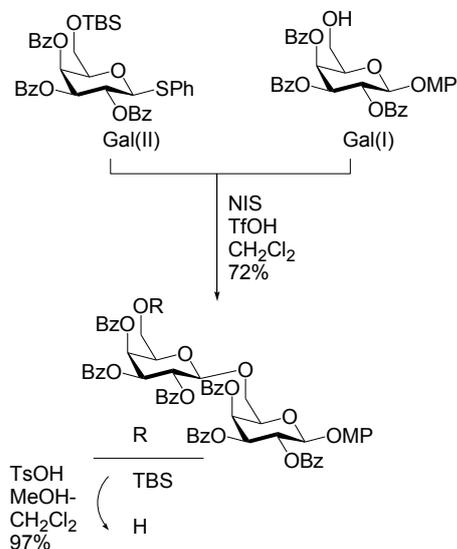


Chart 5

次にガラクトース(III)とグルコースによる二糖誘導体の合成では、ガラクトース(III)の2位にグルコースが $\alpha$ 1 $\rightarrow$ 2結合している。そこで、グルコースの保護基をエーテル系保護基であるベンジル基とし、反応溶媒にはジエチルエーテルを用いることで、 $\alpha$ -選択性を持たせた結果、 $\alpha$ -結合した二糖誘導体が良好に得られた。合成した二糖誘導体のガラクトース(III)の1位をDDQにより、p-methoxyphenyl基(MP)を脱保護した後、DBU、CCl<sub>3</sub>CNを用いてtrichloroacetimidate基を導入し、これを四糖縮合での供与体とした(Chart 6)。

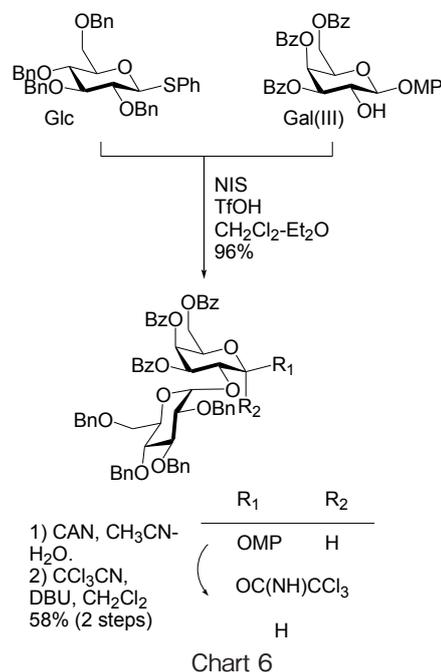


Chart 6

筆者らは、合成した二種類の二糖誘導体を用いて、目的とする四糖誘導体の合成を試みた。本反応は、隣接基関与はないものの、供与体脱離基の隣接基に存在するグルコース残基は嵩高いことから、アキシャル側からの攻撃は困難と考えた。また、反応溶媒にプロピオニトリルを用い、低温(-78C)条件下で実施することで、溶媒効果、低温下での反応となり、 $\beta$ -体が有利に得られるものと期待した。しかし、得られた化合物の<sup>1</sup>H-NMRより、結合定数が3.6Hzであったことから、 $\alpha$ -体であると確認され、 $\beta$ -体は合成されなかった<sup>5</sup>。この結果はブロック型合成戦略では、目的化合物への到達が困難であることが示唆するものである(Chart 7)。

目的化合物が得られなかった原因について、考察してみた。糖供与体脱離基に隣接するグルコース残基が傘高いことから、当初は立体障害により $\beta$ -側から攻撃されやすいと考えたが、分子模型を組んでみると、1位のアキシャル、エクアトリアルに差が見られず、その効果は

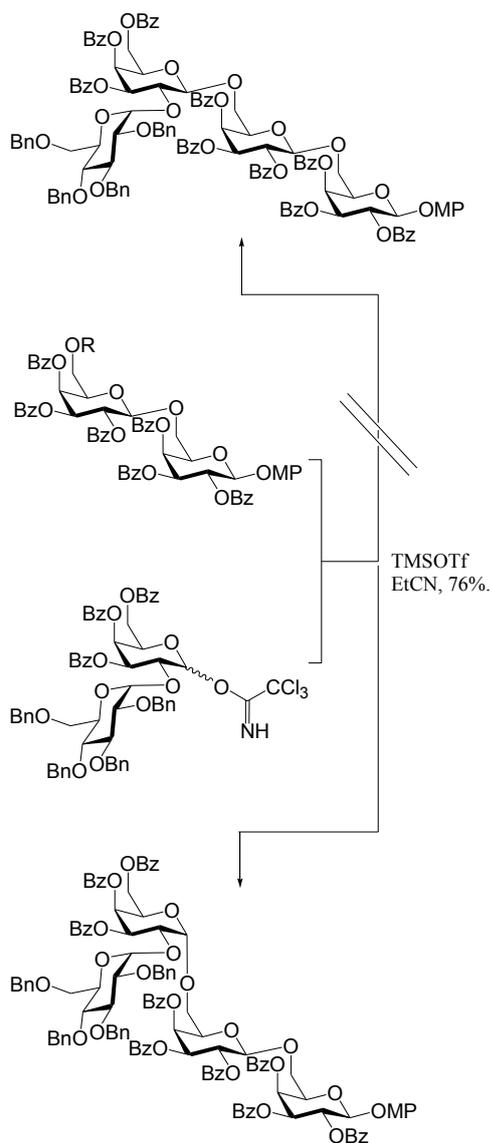


Chart 7

期待できそうにないものであった。また、隣接基関与を伴わない縮合の場合、供与体2位だけではなく、3位、4位、6位の保護基が遠隔的影響を与えることが、近年の報告されている<sup>6</sup> (Chart 8)。これは、六員環構造の糖は通常椅子型配座をとっているが、グリコシル化により遷移的な捻じれ配座をとり、その際遠隔に位置する保護基(エステル系保護基)がカチオンとの作用により、形成されるグリコシド結合の立体選択性に影響を及ぼすと考えられる。今回の筆者らの実験では、糖供与体の3、4、6位はベンゾイル基であり、エステル系保護基による作用が働いたため、 $\alpha$ -体のみが得られたといえる。本結果より、ブロック型合成を諦め、直鎖型合成に切り替えた。工程数が増えたことで、総収率は低下したものの、グリコシド結合の立体選択性が保たれたことで、四糖誘

導体が合成され、最終化合物である、糖脂質(1)が得られた(Chart 9)。

## Conclusion

有機合成の分野は日進月歩で進化を遂げている。糖鎖の分野も例外でなく、常に革新的方法論が考案され、反応機構が解明されてきている。

しかし、未だ不明な点も数多く、また全てのグリコシド結合が立体選択的に得られるわけでもない。今回筆者らの結果は、その一旦を垣間見た事例であり、こうした「失敗例」が後世に受け継がれていくことで、更なる化学の進歩に繋がるものと期待する。

## Acknowledgements

本研究を遂行するにあたり、ご助言を賜りました、慶應義塾大学薬学部 羽田紀康准教授に深謝いたします。また、本学生薬学講座の皆様には様々なご協力をいただきました。ここに深謝いたします。

## References

- (a) Boons, G. : Strategies in oligosaccharide synthesis, *Tetrahedron*, 52, 1095 (1996) ; (b) Toshima, K., Tatsuta, K. : Recent progress in O-glycosylation methods and its application to natural product synthesis, *Chem. Rev.*, 93, 1503 (1993) ; (c) Banoub, J., Boullanger, P., Lafont, D. : Synthesis of oligosaccharides of 2-amino-2-deoxy-sugars, *Chem. Rev.*, 92, 1167 (1992).
- 池上四郎, 「糖鎖工学」 木幡陽 編, 産業研究会 (1996).
- Costantino, V., Mangoni, A., Teta, R., Kra-Oz, G., Yarden, O., *J. Nat. Prod.*, 74, 554 - 558 (2011).
- Fügedi, P. *The Organic Chemistry of Sugars*; Levy, D. E.; Fügedi, P., Ed.; Taylor and Francis Group, Boca Raton, FL, pp 181 - 224 (2006).
- a) Ishiwata, A., Ohta, S., Ito, Y., *Carbohydr. Res.*, 341(10), 1557 - 1573 (2006); b) Demchenko, A. V., Rousson, E., Boons, G-J. *Tetrahedron. Lett.*, 40(36), 6523 - 6526 (1999).
- Kalikanda, J., Li, Z., *J. Org. Chem.*, 76, 5207 - 5218 (2011).

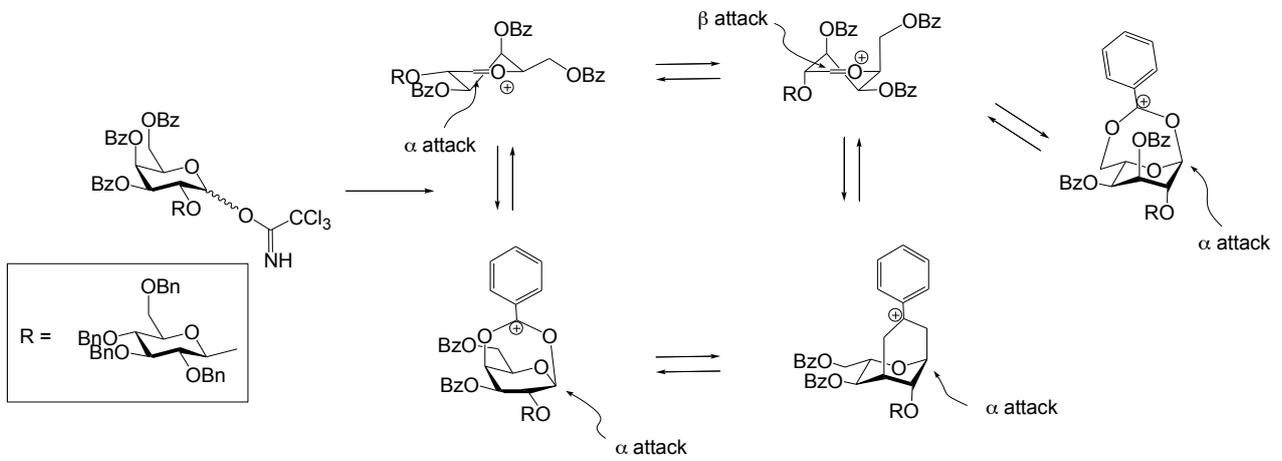


Chart 8

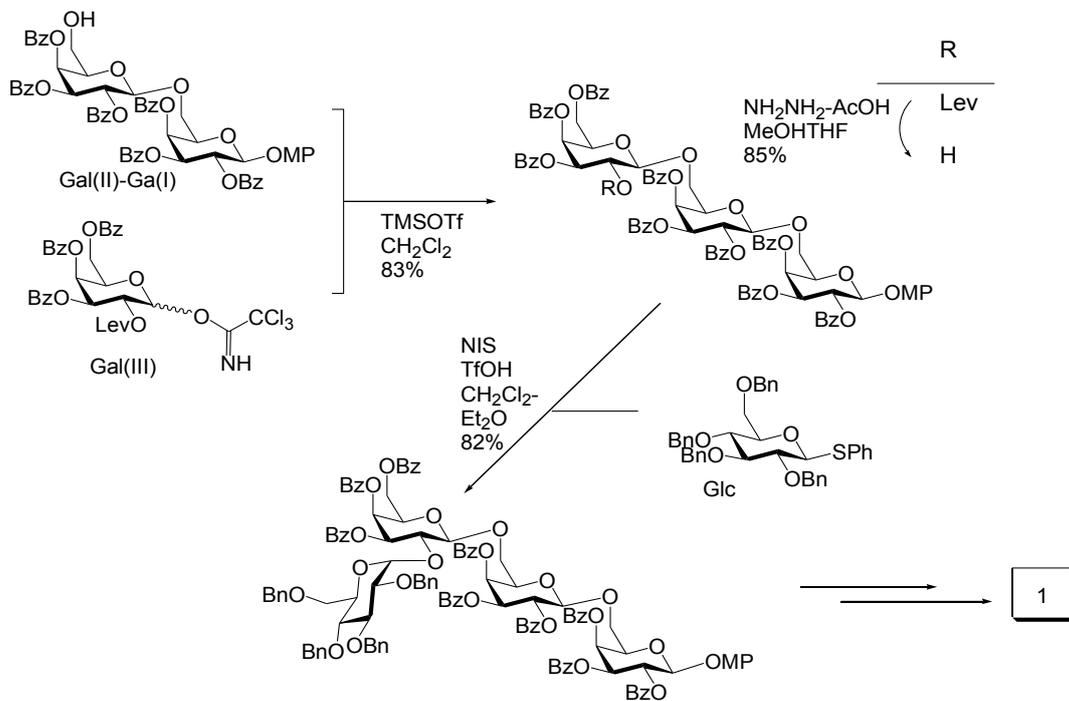


Chart 9