

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 30 年 6 月 5 日現在

機関番号：82401

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2015～2017

課題番号：15K07882

研究課題名(和文) 異性化戦略に基づく1,2-cis アミノ糖含有糖鎖合成

研究課題名(英文) 1,2-cis aminoglycoside synthesis by anomerization strategy

研究代表者

眞鍋 史乃 (Manabe, Shino)

国立研究開発法人理化学研究所・伊藤細胞制御化学研究室・専任研究員

研究者番号：60300901

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,700,000円

研究成果の概要(和文)：グリコシル化反応において、1,2-cis アミノ糖の立体選択的合成は、いまだ解決されていない問題である。2位アミノ基と3位水酸基をカーバメート基で保護すると、弱い酸性条件においてアノマー炭素とO5-酸素の間で切断されるエンド開裂反応が起こり、1,2-cis グリコシドを与えることを見出していた。本反応を生理活性を持つ1,2-cis アミノ糖構造を含む糖鎖の合成に展開することを目的としてmycothiolの合成を行なった。あわせてN-アセチル2,3-trans カーバメートを持つ糖供与体を用いる直接グリコシル化法と異性化法について収率と選択性の比較を行なった。

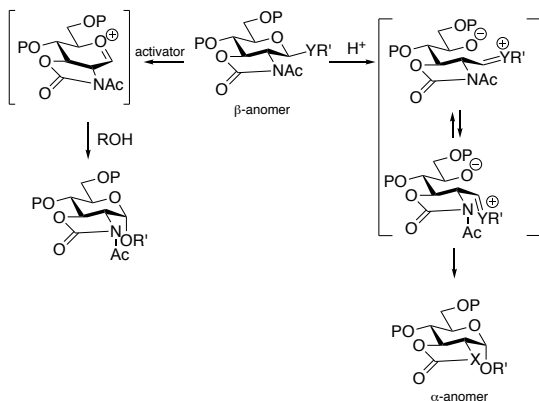
研究成果の概要(英文)：In glycosylation reaction, 1,2-cis selective glycosylation of aminoglycosides is still an unsolved issue. We have found endocyclic cleavage reaction proceeds when 2,3-trans carbamate group is introduced. In endocyclic cleavage reaction, the bond between anomeric carbon and O5 is cleaved, and 1,2-cis glycosides are generated after cyclization. In this project, synthetic utility of endocyclic reaction was demonstrated through mycothiol synthesis. Furthermore, efficacy between direct glycosylation reaction and anomerization via endocyclic cleavage was compared.

研究分野：有機化学、糖化学

キーワード：アミノ糖 エンド開裂 ミコチオール GPI アンカー

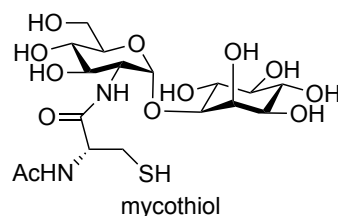
1. 研究開始当初の背景

最初の化学グリコシル化反応である Fischer グリコシル化反応以来、グリコシル化反応においてはアノマー炭素と環外のヘテロ原子の間の結合が切断されて生成する環状カチオンを中間体とする。水酸基が環状カチオンの α/β それぞれの面を攻撃することにより、 α/β それぞれのグリコシドを生じる。一方、2位アミノ基と3位水酸基をカーバメート基で保護することにより、アノマー炭素と環内酸素の間の結合が切断されるエンド開裂反応が容易におこることを見出していた。エンド開裂反応で生じた鎖状カチオンが再環化することにより 1,2-*cis* ピラノシドを与える異性化反応がおこる。2,3-*trans* カーバメート基の窒素原子上置換基を系統的に変化することにより、完全な 1,2-*cis* ピラノシドへの異性化が可能であること、反応の駆動力が 2,3-*trans* カーバメート基導入によるピラノシドの歪みによることを明らかにしていた。さらにエンド開裂反応による異性化反応の溶媒や温度などの反応条件の最適化も検討していた。エンド開裂反応は、既存のグリコシド結合の立体配置を変えることができる点、エキソ開裂を経由するこれまでのグリコシル化反応で構築が困難である 1,2-*cis* アミノグリコシドの合成が可能である点においてこれまでにない合成戦略が期待できる。



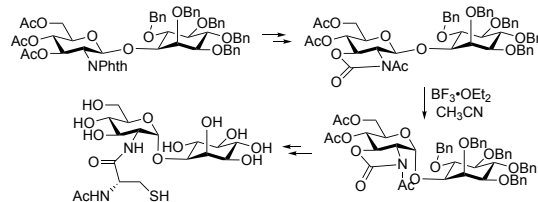
2. 研究の目的

生理活性を持つ糖鎖には、1,2-*cis* アミノグリコシドを持つ構造が多い。通常のエキソ開裂反応を経由するグリコシル化反応では、1,2-*cis* アミノグリコシドの選択的合成は難しく、糖供与体の合成にも問題があることが多い。一方で、 β -選択的グリコシル化反応は、2位の置換基からの隣接基関与を利用して行うことが可能である。エンド開裂を経由した β -体から α -体への異性化反応により生理活性を持つ糖鎖を合成することを目的とした。抗結核治療のターゲット酵素阻害として考えられる mycothiol の合成を目的とした。同様にイノシトールを含む GPI アンカーの合成も検討した。



3. 研究の方法

Mycothiols は、イノシトールに *N*-グルコサミンが 1,2-*cis* 結合し、かつ、システインを含む。Mycothiols の合成については、まず、イノシトールを既知の方法で光学分割を行い、フタロイル基でアミノ基を保護したグルコサミンをグリコシル化反応により 1,2-*trans* 選択的にグリコシル化を行った。フタロイル基を除去した後、*N*-アセチルカーバメート基を導入した。異性化反応は、 $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ 存在下、すみやか、かつ、完全な選択性で進行した。さらに脱保護、システインの導入により全合成を達成した。本手法を mycothiol 生合成酵素の作用機序を調べるために提供することを目的として的大量合成も行なった。



さらに、*N*-アセチルカーバメート基を持つ糖供与体による直接的グリコシル化反応と収率、選択性の比較を行った。典型的なチオグリコシドの活性化条件である NIS-TMSOTf (触媒量) を用いると、1,2-*trans* 体が優先して生じる。一方で、 PhSCl-AgOTf の条件でチオグリコシドを活性化すると 1,2-*cis* 体が生成した。DTBMP を添加すると PhSCl-AgOTf によるチオグリコシド活性化条件においても β -体が生成した。すなわち、グリコシル化反応で得られた α 体は、一旦生成した β 体が反応系の酸により速やかに異性化したものであると推測できる。反応系の酸性度によって α -体、 β -体をそれぞれ作り分けることができることを見出した。一方で、直接法によるグリコシル化反応では目的物の収率が十分に高くない。目的物も *N*-アセチルカーバメート基を持つため、エンド開裂反応を経由した分解がおこるためと考えられる。GPI アンカーの合成も同様にエンド開裂反応が有効であることが示され、合成を進めている。

4. 研究成果

以上、容易に合成できる 1,2-*trans* グリコシドをエンド開裂反応を用いて、1,2-*cis* グリコシドに異性化する手法を用いて mycothiol の合成を達成した。異性化反応に

よる合成は、 β -グリコシドを形成する必要があるため、一見冗長に見えるが、直接グリコシル化反応と同程度の収率を与えた。合成が容易である β -体からエンド開裂反応を経た異性化反応は1,2-*cis* アミノグリコシドの合成に有用である。合成したmycothiolを用いてmycothiol生合成・分解酵素の作用機序についての国際共同研究を開始した。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計 4 件)

1. Shino Manabe, Junpei Abe, Yukishige Ito, "Amide bond formation of sialic acid in oligosaccharide without protecting group" 査読有、*HeteroCycles*, in press. DOI 10.3987/COM-18-S(T)69
2. Shino Manabe, Yukishige Ito, "Comparing of endocyclic and exocyclic cleavage reactions Using Mycothiol synthesis as an example" 査読有、*Tetrahedron*, **2018**, *74*, 2440-2446. DOI <https://doi.org/10.1016/j.tet.2018.03.069>.
3. Shino Manabe, Yukishige Ito, "Synthetic utility of endocyclic cleavage reaction" 査読有、*Pure & Applied Chem.* **2017**, *89*, 899-910. DOI <https://doi.org/10.1515/pac-2016-0917>
4. Shino Manabe, Yukishige Ito, "Mycothiol synthesis by anomerization reaction via endocyclic cleavage" 査読有、*Beilstein J. Org. Chem.* **2016**, *12*, 328-333. DOI doi:10.3762/bjoc.12.35

[学会発表] (計 11 件)

1. Shino Manabe, Yukishige Ito, "Synthesis of 1,2-*cis* aminoglycoside containing oligosaccharides by endocyclic cleavage reaction" Systems Glycobiology and Beyond, RIKEN International Symposium, 和光、2017年11月
2. 眞鍋史乃、「常識にとらわれない糖化学」有機合成化学協会関東支部ミニシンポジウム多摩2017、2017年10月(招待講演)
3. 眞鍋史乃、「糖化学からの展開：切断機構の解明からバイオ医薬品へ」第14回有機合成化学談話会(湯河原セミナー)2016年9月、和光純薬工業湯河原研修所、熱海市
4. 眞鍋史乃、伊藤幸成、「1,2-*cis* アミノグリコシド合成における直接法と異性

化法の比較」第35回日本糖質学会年会、高知、2016年9月

5. Shino Manabe, Yukishige Ito, "Synthetic utility of endocyclic cleavage reaction" International Carbohydrate Symposium 2016, New Marriott Hotel, New Orleans, July, 2016
6. Shino Manabe, "Endocyclic cleavage reaction: Evidence and synthetic Utility" RIKEN-MAX Plank SYnposium, Fifth Annual Symposium, 2016, April, Berlin
7. Shino Manabe, Yukishige Ito, "Sulfonylcarbamate as a unique hydroxy protecting group: Protecting group stable under severe conditions yet labile under mild conditions" THE INTERNATIONAL CHEMICAL CONGRESS OF PACIFIC BASIN SOCIETIES 2015 (PACIFICHEM2015), Honolulu, Hawaii, USA, December, 2015
8. Shino Manabe, Yukishige Ito, "Control of stereochemistry at anomeric centers via acyclic cation formation: The endocyclic cleavage reaction" THE INTERNATIONAL CHEMICAL CONGRESS OF PACIFIC BASIN SOCIETIES 2015 (PACIFICHEM2015), Honolulu, Hawaii, USA, December, 2015
9. Shino Manabe, "Reinvestigation of Glycosyl Bond Cleavage" Gordon Research Conference, Cellulosomes, Cellulases & Other Carbohydrate Modifying Enzymes, Andover, USA, August, 2015 (招待講演)
10. 眞鍋史乃、「非環状カチオンを経由するアノマー位立体制御法：エンド開裂反応とその合成的有用性」第34回日本糖質学会年会、2015年7月-8月、東京(招待講演)
11. Shino Manabe, "Pyranosides with 2,3-*trans* carbamate group: Exocyclic cleavage or endocyclic cleavage?" Gordon Research Conference, Carbohydrates Frontiers in Basic and Translational Glycosciences, June, 2015, West Dover, USA(招待講演)

[図書] (計 1 件)

1. Carbohydrate Chemistry: Proven Methods, Shino Manabe, CRC Press, 総369頁

[産業財産権]

○出願状況 (計 0 件)

名称：
発明者：

権利者：
種類：
番号：
出願年月日：
国内外の別：

○取得状況（計 0 件）

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
取得年月日：
国内外の別：

[その他]
ホームページ等

6. 研究組織

(1) 研究代表者

眞鍋 史乃 (MANABE Shino)

国立研究開発法人理化学研究所・伊藤細胞
制御化学研究室・専任研究員

研究者番号：60300901

(2) 研究分担者

なし ()

研究者番号：

(3) 連携研究者

なし ()

研究者番号：

(4) 研究協力者

なし ()