

平成21年 5月28日現在

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2007～2008

課題番号：19590032

研究課題名（和文） 高選択性糖供与体の反応メカニズム解析

研究課題名（英文） Origin of the high stereoselectivity of glycosyl donors

研究代表者

眞鍋 史乃 (MANABE SHINO)

独立行政法人理化学研究所・伊藤細胞制御化学研究室・専任研究員

研究者番号：60300901

研究成果の概要：

グリコシル化反応のメカニズムを調べることを目的として、グリコシル化反応中間体の分光学的観測を行い、 α -グリコシル化スルホニウムイオンの観測に初めて成功するとともに、 α -グリコシルスルホニウムイオンが β -グリコシルスルホニウムイオンよりも反応性が高いことを明らかにした。また、2,3-オキサゾリジノン骨格を持つ糖構造が、酸性条件において *endo* 開裂を経て、容易に β 体から α 体へと異性化することも見出した。

交付額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2007年度	1,500,000	450,000	1,950,000
2008年度	1,200,000	360,000	1,560,000
年度			
年度			
年度			
総計	2,700,000	810,000	3,510,000

研究分野：薬学

科研費の分科・細目：化学系薬学

キーワード：糖化学、グリコシル化反応、反応中間体、低温 NMR, 計算化学、*endo* 開裂

1. 研究開始当初の背景

2-デオキシ-2-アミノ糖の 1,2 *cis*-選択的グリコシル化については2位にアジド基を持つ糖供与体が30年以上前に開発され、現在においても第1選択の糖供与体として用いられている。しかしながら、これには肝心のグリコシル化反応における 1,2-*cis* 選択性が高くない、調製に爆発性の試薬を用いるなどの問題点があった。研究代表者は2位と3位をオキサゾリジノンにより保護した形の糖供与体が低温はもとより室温付近においても著しく高い 1,2 *cis*-選択性を示すことを見出していた。また、この糖供与体が生理活性を持つ糖鎖の合成に有用であることも

明らかにしていた。しかしながら、その反応性のメカニズムについては全く明らかにされていなかった。また、弱い酸性条件下において β から α に容易に異性化をおこす初期的知見を得ていた。

2. 研究の目的

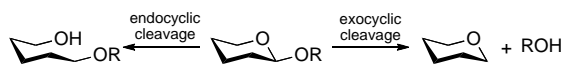
2,3-*trans* カーバメート、カーボネートを持つテトラヒドロピラン環が容易に異性化することを、計算化学による支援も取り入れながら、置換基を変化させるなどして詳細に検討し、そのメカニズムを解明する。

また、グリコシル化反応においては、反応に関与する中間体の観測についてはほとんど

ど行われていないが、反応の選択性メカニズムを明らかにすることを目的として、反応中間体を創成し、分光学的に構造を明らかにするとともに、その反応性を調べる。

3. 研究の方法

まず、テトラヒドロピラン環の置換基の立体、官能基を種々変換し、結晶化することにより、X線構造解析により、テトラヒドロピラン環のコンフォメーションを明らかにし、異性化の程度とコンフォメーションの関係を明らかにする。さらに、糖構造の保護基を変化させ、異性化の程度を検討する。異性化はテトラヒドロピラン環の *endo* 開裂を経由するものと思われる。糖科学において、*exo* 開裂はよく知られているが、一方、テトラヒドロピラン環の *endo* 開裂については1980年代初めに検討が行われたものの検討はなされていなかった。*endo* 開裂により異性化が進行することを実証するために、生じたカチオンを還元などすることにより、捕捉する。



endo 開裂と *exo* 開裂

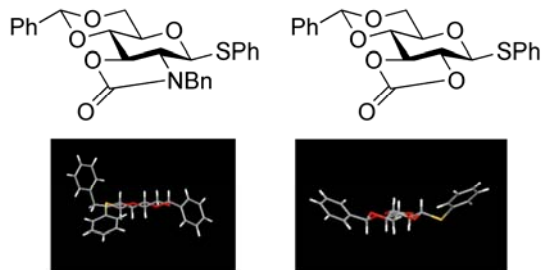
また、電気化学的に活性な化学種を発生させ、そこに添加物を加えることにより、グリコシル化反応に関与する活性種を創成し、NMRによる分光学的観測を行い、安定性、反応性を明らかにする。

4. 研究成果

(1) 特殊な糖構造の *endo* 開裂による異性化反応とその実証

2,3-*trans* カーボネート、カーバメートを持つテトラヒドロピラン環のX線結晶構造解析を行ったところ、⁴C₁椅子型構造を持つことが明らかになった。

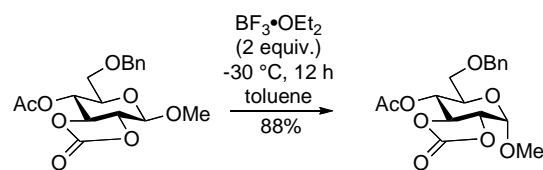
⁴C₁椅子型構造を持つ2,3-*trans* カーボネート、カーバメート糖構造



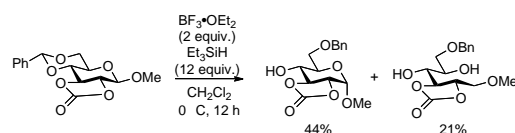
この構造を持つテトラヒドロピラン環を弱いルイス酸性条件で処理すると低温においても容易にβ-グリコシドからα-グリコシドに異性化する。また、ルイス酸性条件において還元剤であるEt₃SiHを添加すると、生じたカチオンが還元されて、テトラヒドロピラ

ン環が開裂した化合物が単離された。また、トルエンを溶媒として、ルイス酸性条件において反応を行うと、*endo*開裂したカチオンにトルエンがFriedel-Crafts反応した化合物が単離された。これらは共に*endo*開裂したカチオンに求核剤が付加したものと理解でき、*endo*開裂の証拠である。1980年代に糖ミミックアセタールの*endo*開裂については検討がなされていたが、本研究は低温、弱い酸性条件で容易に異性化をおこす糖構造が*endo*開裂を経由することを明らかにしたものである。

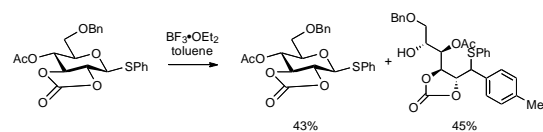
異性化反応



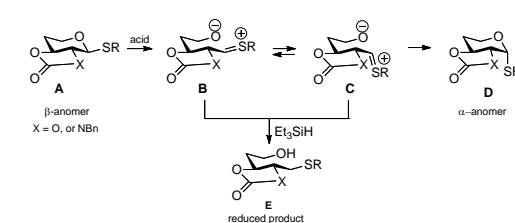
還元反応



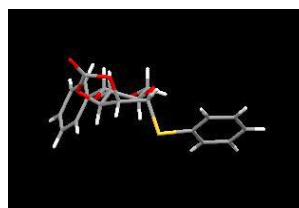
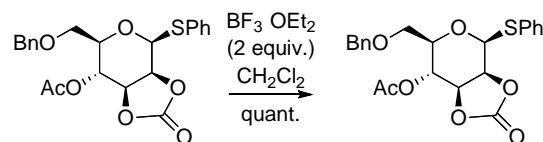
Friedel-Crafts 反応



反応機構



*E*₂ 様構造を持つ 2,3-*cis* カーボネート糖構造



また、これまで *endo* 開裂をおこさないとき

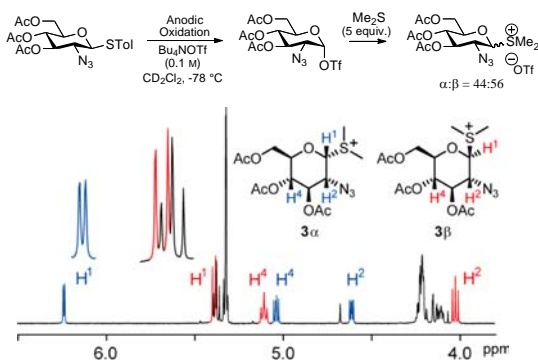
れていた α 体もこの基質系においては β 体に比べれば高い温度を必要とするものの、 β 体へと異性化を起こすことも明らかにした。一方で、2,3-*cis* カルボネートを持つ糖構造は同じ条件において異性化しない。2,3-*cis* カルボネートを持つ糖構造は $E2$ 4C_1 を持つ。これらの結果は *endo* 開裂がテトラヒドロピラン環のコンフォメーションと密接に関係があることを示すものである。

これらの糖構造は立体電子効果を議論する上で非常に有効な構造であると期待される。また、計算化学によっても 2,3-*trans* カルバメート、カルボネートを持つ構造が *endo* 開裂により容易に異性化することが支持された。

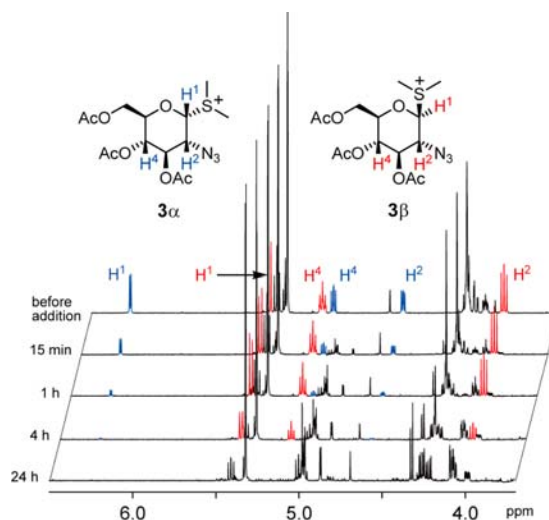
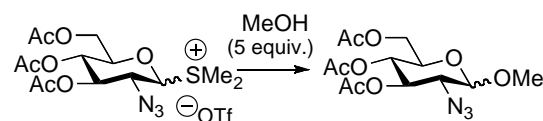
(2) グリコシル化反応におけるスルホニウムイオンの関与についての検討

低温条件においてチオグリコシドの電気酸化により発生させたグリコシルトリフレートに対してスルフィドを添加することにより、グリコシルスルホニウムイオンを単一の化学種として創出できることを見出した。生じたグリコシルスルホニウムイオンを NMR, CS-MS により分析し、初めて α -グリコシルスルホニウムイオンの同定に成功した。 ${}^1\text{H-NMR}$ カップリング定数より、 β 体は椅子型構造をとるが、 α 体はゆがんだ構造をとることが示唆された。また、アルコールとグリコシルスルホニウムイオンとの反応性を検討することで、 β -グリコシルスルホニウムイオンよりも α -グリコシルスルホニウムイオンの方が反応性が高いことを明らかにした。グリコシル化反応に種々のオニウムイオンの関与が示唆されているが、これまでその十分な証拠については得られておらず、反応系が単純である電気酸化法を取り入れることにより、グリコシル化反応における中間体の観測の端緒を拓いた。また、グリコシルスルホニウムイオンとアルコールとの反応は立体選択的には進行せず、反応が $\text{S}_{\text{N}}1$ 反応により進行していることが示唆された。

グリコシルスルホニウムイオンの創成と ${}^1\text{H-NMR}$ 解析



α 、 β スルホニウムイオンの MeOH との反応追跡



(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 9 件)

(1) Shino Manabe, Kazuyuki Ishii, Daisuke Hashizume, Yukishige Ito "S-Phenyl 2,3-O-Carbonyl 4,6-O-benzylidene 1-thio- α -D-mannopyranoside" Acta Crysta, Sect E. 63, o3028 (2007) 査読有.

(2) Shino Manabe, Kazuyuki Ishii, Yukishige Ito, "The Synthesis of a Natural Oligosaccharide Antibiotic *Helicobacter pylori*" J. Org. Chem. 72, 6107-6115 (2007) 査読有.

(3) Shino Manabe, Kazuyuki Ishii, Daisuke Hashizume, Yukishige Ito "Phenyl N-benzyl-2-amino-6-O-benzyl 2,3-N,O-carbonyl-2-deoxy 1-thia- β -D-glycoside" Acta Crysta, Sect E. 64, o1868 (2008) 査読有.

(4) Shino Manabe, Yukishige Ito "Optimizing Glycosylation Reaction Selectivities by Protecting Group Manipulation" Curr. Bioactive. Comp. 4, 258-281 (2008) 査読有.

(5) 眞鍋史乃, 石井一之, 伊藤幸成 "1,2 *cis*-選択的アミノ酸糖供与体の開発と抗ピロリ菌糖鎖の合成" Trend. Glycosci. Glycotech. 20, 187-202 (2008) 査読有.

(6) Hiroko Satoh, Jürg Hutter, Hans-Peter Lüthi, Shino Manabe, Kazuyuki Ishii, Yukishige Ito, "Low Barrier Pathway for *Endo*-cleavage Induced Anomerization of

Pyranosides with *N*-benzyl-2,3-*trans* Oxazolidinone” Eur. J. Org. Chem. 1127-1131 (2009) 査読有.

(7) Toshiaki Nokami, Akito Shibuya, Shino Manabe, Yukishige Ito, and Jun-ichi Yoshida “ α - and β -Glycosyl Sulfonium Ions; Generation and Reactivity” Chem. Eur. J. 15, 2252-2255 (2009) 査読有.

(8) Shino Manabe, Kazuyuki Ishii, Daisuke Hashizume, Hiroyuki Koshino, Yukishige Ito “Evidence for Endocyclic Cleavage of Conformationally Restricted Glycopyranosides” Chem. Eur. J. (2009) in press, 査読有.

(9) Shino Manabe, Yukishige Ito, “Significant Solvent Effect in Anomerization Reaction of Pyranosides” Tetrahedron Lett. (2009), in press, 査読有.

[学会発表] (計 15 件)

(1) 眞鍋史乃、石井一之、橋爪大輔、伊藤幸成、配座規定による糖供与体反応性の変化、第 9 1 回有機合成化学協会シンポジウム、2007 年 6 月 13 日、東京

(2) Shino Manabe, Novel Glycosyl Donors for 1,2-*cis* Glycosylation of Amino Sugars and Synthesis of Anti-*Helicobacter pylori* Oligosaccharide, 第 4 回日中若手のための有機化学シンポジウム、2007 年 9 月 25 日、成田

(3) 眞鍋史乃、石井一之、伊藤幸成、*trans*-オキサゾリジノンを持つ糖構造の特異な反応性、日本薬学会第 3 3 回反応と合成の進歩シンポジウム、2007 年 1 月 6 日、長崎

(4) 渋谷章人、野上敏材、眞鍋史乃、石井一之、伊藤幸成、菅誠治、吉田潤一、電気化学的手法によるアミノ糖グリコシルトリフラートの発生、日本化学会第 8 7 春季年会、2008 年 3 月 26 日、東京

(5) 眞鍋史乃、伊藤幸成、2,3-*trans*カーバメート基を持つ糖構造の *endo*-cleavage 反応、日本薬学会、日本薬学会第 1 2 8 回年会、2008 年 3 月 26 日、横浜

(6) 野上敏材、渋谷章人、眞鍋史乃、石井一之、伊藤幸成、菅誠治、吉田潤一、有機電気化学的手法によるチオグリコシドのグリコシルトリフラートへの変換、7 5 回電気化学会年会、2008 年 3 月 2 9-3 1 日、山梨

(7) 野上敏材、渋谷章人、眞鍋史乃、石井一之、伊藤幸成、菅誠治、吉田潤一、電気化学的手法によるグリコシルトリフラートの発生とグリコシルスルホニウムイオンへの変換、第 2 8 回日本糖質学会、2008 年 8 月 0 日、筑波

(8) Hiroko Satoh, Hans-Peter Lüthi, Jürg

Hutter, Shino Manabe “Quantum Mechanical Study of Endo Cleavage Pathways in Anomerization of Glycosides” 国際理論化学会議 WATOC, September 14-19, 2008, Sydney

(9) Hiroko Satoh, Jürg Hutter, Hans-Peter Lüthi, Shino Manabe “Quantum Mechanical Study of Endo Cleavage Pathways in Anomerization of Glycosides” Theory and Applications of Computational Chemistry (TACC), September 23-27, 2008, Shanghai

(10) 野上敏材、渋谷章人、眞鍋史乃、伊藤幸成、菅誠治、吉田潤一、有機電気化学的手法を用いたアミノ糖からのグリコシルトリフラートの発生、有機電子移動化学討論会、2008 年 6 月 2 6 日-2 7 日、大阪

(11) 眞鍋史乃、野上敏材、渋谷章人、菅誠治、吉田潤一、伊藤幸成、グリコシル化反応理解に向けたグリコシルスルホニウムイオン創成と反応性の検討、日本薬学会第 3 4 回反応と合成の進歩シンポジウム、京都、2008 年 1 月 5 日、京都

(12) Shino Manabe, Kazuyuki Ishii, Hiroyuki Koshino, Daisuke Hashizume, Yukishige Ito, Endo-cleavage of glycopyranosides, 第 1 回理研国際糖鎖シンポジウム、2008 年 1 月 5 日、東京

(13) 野崎裕貴、渋谷章人、中堤貴之、野上敏材、眞鍋史乃、伊藤幸成、吉田潤一、グリコシルスルホニウムイオンの立体化学と反応性、日本化学会第 8 8 春季年会、2009 年 3 月 3 0 日、船橋

(14) 眞鍋史乃、石井一之、橋爪大輔、越野広雪、伊藤幸成、テトラヒドロピラン環のエンド開裂の証拠、日本化学会第 8 8 春季年会、2009 年 3 月 3 0 日、船橋

(15) 野崎裕貴、渋谷章人、中堤貴之、野上敏材、眞鍋史乃、伊藤幸成、吉田潤一、電解グリコシルトリフラートを用いたグリコシルスルホニウムイオンの発生と反応、電気化学会 7 6 回大会、2009 年 3 月 3 0 日、京都

6. 研究組織

(1) 研究代表者

眞鍋 史乃 (MANABE SHINO)

独立行政法人理化学研究所・伊藤細胞制御化学研究室・専任研究員

研究者番号：60300901