

## 科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成24年 5月31日現在

機関番号：82401

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2009～2011

課題番号：21590036

研究課題名（和文） コンフォメーションが固定されたピラノシドの特異な反応性

研究課題名（英文） The Unique Reactivity of Conformationally Restricted Pyranosides

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（和文）：

2,3-*trans* カーバメート基を持つピラノシドが、弱い酸性条件においてアノマー炭素と環外酸素の間の結合が開裂し、再環化することにより、1,2-*cis* 体に異性化することを、生じた鎖状カチオンを捕捉することにより、実験化学的に証明した。また、カーバメート基上の窒素置換基を系統的に変化させ、アセチル基のときには完全に1,2-*cis* 体へと異性化することを見出した。また、ラジカル反応によるC-グリコシル化反応において、2,3-*trans* カーバメート基を持つピラノシドが非常に高い1,2-*cis* 選択性を示すことも明らかにした。

研究成果の概要（英文）：

The pyranosides with 2,3-*trans* carbamate group anomerized from the  $\beta$ - to the  $\alpha$ -direction under mild acidic conditions. The bond between anomeric carbon and internal oxygen is cleaved and re-cyclized. The generated linear cation is trapped in order to show the evidence of the cleavage pattern. After investigation of the substituent effect, acetyl group on nitrogen of the carbamate group show the significant effect on the anomerization reaction. Furthermore, the high 1,2-*cis* radical C-glycosylation reaction was achieved with pyranosides 2,3-*trans* carbamate group.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2009年度	1,200,000	360,000	1,560,000
2010年度	1,000,000	300,000	1,300,000
2011年度	1,000,000	300,000	1,300,000
総計	3,200,000	960,000	4,160,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：薬学・化学系薬学

キーワード：ピラノシド、異性化反応、エンド開裂反応、置換基効果、カーバメート基、ラジカル反応、選択性

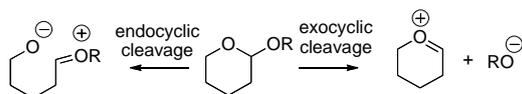
## 1. 研究開始当初の背景

研究代表者は、2位のアミノ基と3位の水酸基を *trans* カーバメート基で保護した糖鎖が非常に高い選択性で1,2-*cis* 選択性を示すことを見出していた。これまでアミノ糖の

1,2-*cis* 選択的グリコシル化反応は、2位にアジド基を持つ糖供与体のみしか選択肢がなかったが、本糖供与体は、調製の簡便さ、選択性の高さから、より優れた糖供与体であると考えられる。ところで、ピラノシドは、非

対称アセタールであるために、その開裂様式には炭素と環内酸素の間の結合が切れ、鎖状カチオンを与える *endocyclic cleavage* 反応と、炭素と環外酸素の間の結合が切れ、環状カチオンを与える *exocyclic cleavage* 反応の2種が存在する。これまで、糖科学においては *exocyclic cleavage* 反応が注目されており、*endocyclic cleavage* 反応はほとんど注目されてこなかった。

研究代表者が開発した *2,3-trans* カーバメート基を持つ糖構造が、弱い酸性条件において容易に異性化することから、*endocyclic cleavage* 反応がおこっている可能性が考えられた。



## 2. 研究の目的

*2,3-trans* カーバメート基を持つ糖構造が、*endocyclic cleavage* 反応をおこしていることを実験化学的に明らかとする。さらに水酸基やアミノ基の保護基、置換基を系統的に変化させることにより、異性化に必要な要件を見出し、異性化反応の最適化を行う。本異性化反応を従来の手法では構築が困難であるアミノ糖の *1,2-cis* グリコシドの構築に生かして、有機合成化学において有用な方法論へと展開する。

## 3. 研究の方法

*2,3-trans* カーバメート基を持つピラノシドを合成し、異性化がおこる酸性条件において生じる鎖状カチオンを捕捉することにより、*endocyclic cleavage* 反応の存在を明らかにする。また、水酸基、アミノ基の保護基や置換基を系統的に変化させ、異性化に及ぼす影響を明らかにする。

## 4. 研究成果

*2,3-trans* カーバメート基を持つピラノシドを異性化する酸性条件下反応させた。その結果、ピラノシドの *endocyclic cleavage* 反応により生じた鎖状カチオンをカーバメート基上ベンジル基と *Friedel-Crafts* 反応をおこした化合物が得られた。異性化をおこす酸性条件に  $\text{Et}_3\text{SiH}$  を加えると、鎖状カチオンが還元され、ピラノシドが開いたアルコールが得られる。また、*2,3-trans* カーボネート基を持つグルコースについても反応溶媒のトルエンが鎖状カチオンに付加した生成物が得られたことより、*endocyclic cleavage* をおこすことを明らかにした。

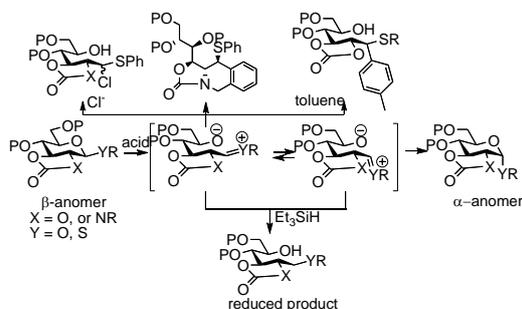
また、本異性化反応においては、顕著な溶媒効果が観測された。すなわち、アセトニトリル中では、異性化反応が加速されるが、エ

ーテルのような非極性溶媒では、異性化反応はほとんどおこらない。

また、X線結晶構造解析と NMR のカップリング定数から *2,3-trans* カーバメート基、カーボネート基を持つピラノシドが  ${}^4C_1$  構造に近い構造をとっていることを明らかにした。また、計算化学の支援により、*endocyclic cleavage* 反応のドライビング・フォースがピラノシドのコンフォメーションが  ${}^4C_1$  構造に固定されることよりもむしろ、カーバメート基のひずみによるもの、特に窒素原子のまわりの構造のひずみによるものであることが明らかになった。

水酸基、アミノ基の保護基、置換基についての異性化反応への効果を検討した。その結果、カーバメート基窒素原子上の置換基がアセチル基、カーバメート基の場合に、異性化反応が加速されること、特に、アセチル基が有効であることが明らかになった。カーバメート基窒素置換基がアセチル基の場合には、単糖チオグリコシド、*O*-グリコシドのみならず、様々な2糖においても、完全に *1,2-cis* 体に異性化することが明らかとなった。

これまで *endocyclic cleavage* 反応は、ほとんど注目されてこなかった。1986年に Karplus が糖加水分解酵素であるリゾチームと糖鎖の共 X 線結晶構造においてピラノシドが  ${}^4C_1$  配座を保っていたことから、計算化学により、酵素により *endocyclic cleavage* 反応がおこっていることを示唆した。しかし、現在では酵素の中での *endocyclic cleavage* 反応は、のちにピラノシドのコンフォメーションが歪んだ糖鎖との共 X 線結晶構造が得られたことから否定されている。Karplus の提唱以降、実験化学的に *endocyclic cleavage* 反応の存在を実証すべく、鎖状カチオンを捕捉する試みが数例報告された。しかし、*endocyclic cleavage* 反応の割合は *exocyclic cleavage* 反応に比べて低く、最大 30% 程度であり、また、室温付近の比較的高い温度を必要としていた。また、そのほとんどの例はピラノシドそのものを基質とするものではなく、糖ミミックとするものであった。また、立体電子効果よりピラノシドの配座が  ${}^4C_1$  に固定されることが重要であるとされてきた。



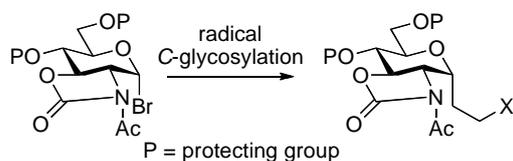
本研究成果は、これまでそれほど注目され

てこなかった endocyclic cleavage 反応の存在を明らかにした。また、2,3-*trans* カーバメート基を持つピラノシドはこれまでの報告例よりもより低い温度において、endocyclic cleavage 反応をおこす。また、触媒量のルイス酸存在下でも異性化をおこすことを示した。また、ピラノシドの配座の固定も重要であるが、この場合には、5員環のひずみが endocyclic cleavage 反応により重要であることも示した。

これまで、グリコシド結合の立体制御は、グリコシル化反応により、グリコシド結合の形成時に行われてきた。しかし、本成果は、既存のグリコシド結合の立体化学を変換できる点、従来の手法では構築が困難であるアミノ糖の1,2-*cis* グリコシドの構築が可能である点において、有機合成化学の面からも大きく貢献することが可能である。

また、2位にアミノ基を持つピラノシドのラジカル C-グリコシル化反応においては、アミノ基の保護基により選択性が変化することが知られていた。すなわち、アジド基の場合には、1,2-*cis* 選択性を示す一方、フタルイミド基の場合には、1,2-*trans* 選択性で C-グリコシドを生じる。2,3-*trans* カーバメート基を持つピラノシドについての C-グリコシル化反応の選択性について検討した。ブロモ糖を出発原料として、ラジカルアリル化反応、ラジカル連鎖反応において、非常に高い1,2-*cis* 選択性を示すことを見出した。また、6位水酸基、カーバメート基窒素上置換基は、選択性に大きく影響を及ぼすが、特にカーバメート基上置換基がアセチル基のような小さいものが1,2-*cis* 選択性に有効にはたらくことが明らかになった。

## 5. 主な発表論文等



〔雑誌論文〕 (計7件)

①Toshiki Nokami, Akito Shibuya, Yoshihiro Saigusa, Shino Manabe, Yukishige Ito, Jun-ichi Yoshida “Electrochemical Generation of 2,3-Oxazolidinone Glycosyl Triflates as an Intermediate for Stereoselective Glycosylation“ *Beil. J. Org. Chem. in press*, 査読有.

② Shino Manabe, Kazuyuki Ishii, Hiroko Satoh, Yukishige Ito, “Substituent Effect in

Endocyclic Cleavage-Recyclization Anomerization Reaction of Pyranosides”, *Tetrahedron*, **2011**, 67, 9966-9974, 査読有.

③Shino Manabe, Yoshiyuki Aihara, Yukishige Ito, “Radical C-glycosylation Reaction of Pyranosides with 2,3-*trans* Carbamate Group”, *Chem. Commun.* **2011**, 47, 9720-9722, 査読有.

④Hiroko Satoh, Shino Manabe, Yukishige Ito, Hans P. Lüthi, Teodoro Laino, Jürg Hutter, “Endocyclic Cleavage in Glycosides with 2,3-*trans* Cyclic Protecting Groups”, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, 133, 5610-5619, 査読有.

⑤Shino Manabe, Kazuyuki Ishii, Yukishige Ito, “N-benzyl 2,3-*trans* Carbamates Bearing Glycosyl Donors for 1,2-*cis* Selective Glycosylation Reactions”, *Eur. J. Org. Chem.* **2011**, 497-516, 査読有.

⑥ Shino Manabe, Kazuyuki Ishii, Daisuke Hashizume, Hiroyuki Koshino, Yukishige Ito, “Evidence for Endocyclic Cleavage of Conformationally Restricted Glycopyranosides”, *Chem. Eur. J.* **2009**, 15, 6894-6901, 査読有.

⑦Hiroko 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.* **2009**, 1127-1131, 査読有.

〔学会発表〕 (計19件)

①「2,3-*trans* カーバメート基を持つピラノシドの1,2-*cis* 選択的ラジカル C-グリコシル化反応」、眞鍋史乃、相原義之、伊藤幸成、日本化学会第92春季年会、横浜、2012年3月27日

②「ピラノシドの切断様式の再考察と合成化学への展開」、眞鍋史乃、糖質科学懇話会、2012年3月2日、焼津

③「2,3-*trans* オキサゾリジノン構造を有するアミノ糖の1,2-*cis* 選択的 C-グリコシル化反応」、眞鍋史乃、相原義之、伊藤幸成、GlycoTOKYO 2011, 和光、2011年12月9日

④“Anomerization Reaction of Pyranosides with 2,3-*trans* Carbamate Group” Shino Manabe, Kazuyuki Ishii, Daisuke Hashizume, Hiroyuki Koshino, Yukishige Ito, 10th International Symposium on Organic Reactions, Yokohama,

Nov. 22 nd., 2011

⑤“Inner Strain Promotes Endocyclic Pathway for Anomerization of Pyranosides with Cyclic Protecting Groups” Hiroko Satoh, Shino Manabe, Yukishige Ito, Hans Peter Lüthi, Teodoro Laino, Jürg Hutter, 10th International Symposium on Organic Reactions, Yokohama, Nov. 22 nd., 2011

⑥「グリコシドの C-O 結合開裂様式についての理論的研究：2,3-トランスに環状保護基をもつグリコシドにおけるエンド開裂反応の主要支配因子の解明と反応性予測」、佐藤寛子, 眞鍋史乃, 伊藤幸成, Hans P. Lüthi, Teodoro Laino, Jürg Hutter, 第 5 回分子科学討論会, 2011 年 9 月 23 日

⑦「エンド開裂を経由するグリコシドの異性化反応における置換基効果」、眞鍋史乃、佐藤寛子、Jürg Hutter, Teodoro Laino, Hans, P. Lüthi, 伊藤幸成、日本糖質学会、長岡、2011 年 7 月 12 日

⑧“Anomerization Reaction of Pyranosides with 2,3-*trans* Carbamate Group” Shino Manabe, Yukishige Ito, Eurocarb16, Sorrento, 2011 Jul. 7th

⑨「糖鎖ライブラリー構築に向けた *endo* 開裂による糖異性化反応」、眞鍋史乃、伊藤幸成、日本化学会第 91 春季年会、横浜、2011 年 3 月 26 日

⑩「1,2-*cis* アミノグリコシドの形成と生理活性物質への合成展開」、第 11 回東京糖鎖研究会 (GlycoTOKYO)、眞鍋史乃、東京、2010 年 11 月 27 日

⑪ “Endocleavage Promotion in Pyranosides with Locked Conformation” Hiroko Satoh, Hans. P. Lüthi, Jürg Hutter, Teodoro Laino, Shino Manabe, Yukishige Ito, Swiss Chemical Society, Zürich, Sep. 22nd, 2010

⑫“Endocyclic Cleavage of 2,3-*trans* Carbamate Carrying Pyranosides” Shino Manabe, International Carbohydrate Symposium 2010, Makuhari, Aug, 2 nd, 2010

⑬“Endocleavage Promotion in Pyranosides with Locked Conformation” Hiroko Satoh, Hans P. Lüthi, J. Hütter, Teodoro Laino, Yukishige Ito, Shino Manabe, International Carbohydrate Symposium 2010, Makuhari, Aug, 2nd, 2010

⑭「テトラヒドロピラン環異性化における

2,3-*trans* カーバメート窒素原子上置換基効果」、眞鍋史乃、伊藤幸成、日本化学会第 90 春季年会、大阪、2010 年 3 月 27 日

⑮「コンフォメーションが規定された糖構造の特異な反応性」、眞鍋史乃、理研シンポジウム、第 10 回分析・解析技術と化学の最先端、和光、2009 年 12 月 10 日

⑯ “Evidence of Endocyclic Cleavage of Pyranosides Carrying 2,3-*trans* Carbamate and Carbonate” Shino Manabe, Hiroko Satoh, Daisuke Hashizume, Hiroyuki Koshino, Yukishige Ito, IKCOC-11, Kyoto, Nov. 10 th, 2009.

⑰「ピラノース誘導体の *endo* 開裂の証拠」、眞鍋史乃、佐藤寛子、石井一之、橋爪大輔、越野広雪、伊藤幸成、日本糖質学会、高山、2009 年 9 月 11 日

⑱ "Strained 2,3-*trans*-Oxazolidinone Groups Fused with Pyranoside Promote Its *endo*-Cleavage" International Congress of Quantum Chemistry, Hiroko Satoh, Hans P. Lüthi, Jürg Hutter, Teodoro Laino, Shino Manabe, Yukishige Ito, Helsinki, June 24th, 2009

⑲“The Development of Novel Glycosyl Donor and Rapid Oligosaccharide Synthesis” Shino Manabe, Gordon Research Conference, NH, USA June 14 th, 2009

〔図書〕 (計 1 件)

“The Synthesis of 1,2-*cis* amino Containing Oligosaccharides Toward Biological Investigation”, Shino Manabe, “*Methods in Enzymology*”, Minoru Fukuda ed. *Academic Press*, 2010, 478, 413-435

## 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

### (2) 研究分担者

なし

### (3) 連携研究者

なし