

# 電子移動の精密制御に基づく短段階糖鎖合成法の開発

Efficient Synthesis of Oligosaccharides by Controlled Electron Transfer Reaction

京都大学大学院工学研究科合成・生物化学専攻 助教授 山子 茂

Shigeru Yamago, Assistant Professor

Department of Synthetic Chemistry and Biological Chemistry,  
Graduate School of Engineering, Kyoto University

Chalcogenoglycoside **1** with various anomeric substituents X (X = S, Se, Te) and R (R = H, Me, OMe, NMe<sub>2</sub>) and protective group P (P = Ac, Bz, Bn) was prepared, and the effects of the substituents were measured by electrochemical methods. The oxidation potential of **1** was found to be good linear correlation with the ionization potential of the chalcogen atom as well as the Hammett  $\sigma_p$  value of the para substituents R. Selective activation of **1** and its analogue were examined by bulk glycosidation reactions with the assistance of the oxidation potential. Competition experiments revealed that telluroglycosides were selectively oxidized by constant potential electrolysis. Disaccharide synthesis was also achieved by the use of the telluroglycoside as a glycosyl donor and the thioglycoside as a glycosyl acceptor.

## 1. 研究の目的

近年、糖鎖分子の生体内における役割が急速に解明されるにつれ、糖鎖は生体内で高度の情報伝達を担う、高機能性の生体分子であることが明らかになってきた。それにつれ、効率的な化学合成法による、純粋な糖鎖化合物の供給が強く望まれてきている。本研究では、糖鎖合成

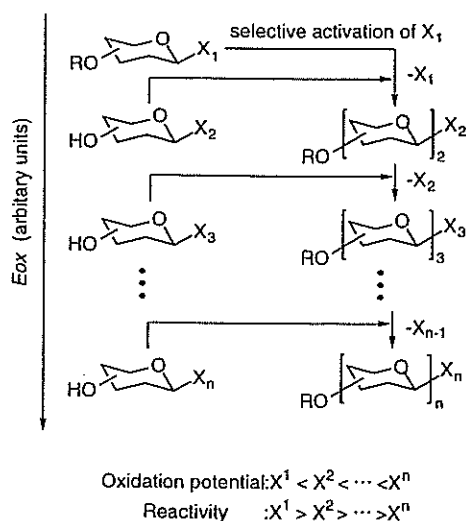
に適した合成法の開発を目指し、反応基質に対する電子移動を分子レベルで高度に制御することにより、その実現を計ったものである。すなわち、従来は必要悪とされてきたアノマー位置換基の化学変換が不要であり、単糖を連続的につなげる直截的、高効率の糖鎖合成について検討を行った(Scheme 1)。

糖鎖合成においては、グリコシル化反応を繰り返す必要があるため、糖誘導体のアノマー位置換基の反応性の制御が最も重要になってくる。そこで、アノマー位置換基の反応性を酸化電位を指標として定量化することができれば、反応性を予測しつつ合理的な反応設計が行えると期待される。具体的には、様々な酸化電位を持つ糖基質の精密設計により、異なる酸化電位を持つ糖基質の系統的な合成を行うと共に、糖基質への電子移動反応を制御による選択的な活性化について検討を行った。

## 2. 研究経過

本研究で用いた糖基質の分子設計について Scheme 2 に示す。反応に関与するアノマー位置換基として、有機カルコゲン基を持つ1-アリアルカルコゲノグルコピラノシド **1** (X = S, Se, Te) に着目した。カルコゲン元素のイオン化ポテンシャル(IP) が元素により異なることから、

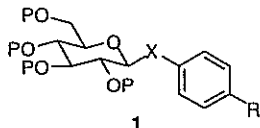
Scheme 1



カルコゲン元素により1の酸化電位も変化すると期待される。また、アリール基の*p*-置換基を変えることにより、1の酸化電位および反応性を精密に制御できるのではないかと期待される。さらに、糖の2位の保護基の違いが糖誘導体の反応性に大きく影響することはすでに良く知られている。そこで、保護基の違いが酸化電位に及ぼす影響についても併せて検討を行った。

テルログリコシド(X = Te)については、これまでO-グリコシル化反応が報告された例はない。そこで、電解酸化や化学反応剤を用い、中性条件下におけるテルログリコシドの活性化について検討を行った。さらに、酸化電位の違いを指標として、種々の糖基質の反応性の違いについて検討を行った。

Scheme 2



1. Choice of anomeric substituent X.

X = S, Se, Te

Ionization potential (kJ/mol):

O (314) > S (239) > Se (225) > Te (208)

2. Choice of substituent R

R = H, Me, OMe, NMe<sub>2</sub>

3. Choice of protecting group P

P = Ac, Bz, Bn

### 3. 研究成果

#### 3-1. カルコゲノグリコシドの酸化電位<sup>(1)</sup>

既知法に基づき、種々の置換基を持つカルコゲノグリコシドを合成し、その酸化電位をサイクリックボルタンメトリ(CV)、回転ディスク電極法(RDE)、およびOsteryoung 矩形波ボルタンメトリ(OSW)を用いて測定を行った。CVおよびOSWにより、1は非可逆的に(中間体の寿命は2 msec以下)1電子酸化されることがわかった。代表的な結果をFigure 1, 2に示す。

酸化電位はカルコゲン元素の種類により大きく影響を受け、同じ*p*-置換基Rおよび保護基Pを持つ糖誘導体では、X = S, Se, Teとなるに従い、糖基質の酸化電位が低下することがわかった。酸化電位をカルコゲン元素のIPに対してプロットしたところ、高い直線関係が成り立つことがわかった(Figure 1)。これは、カルコゲノグリコシド1のHOMOがカルコゲン元

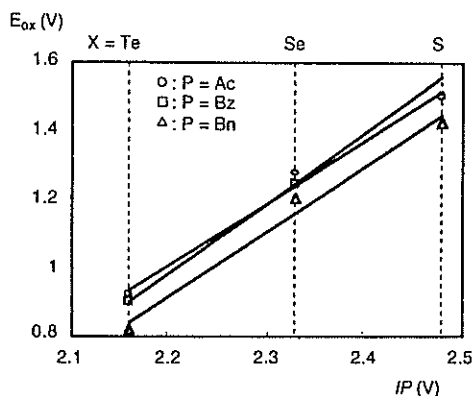


Figure 1. Correlation between the IP of chalcogen atom and the oxidation potential ( $E_{ox}$ ) of 1 (R = Me).

素の非共有電子対であり、そこから1電子酸化が起こっていることを示唆している。4位にH, Me, OMe, NMe<sub>2</sub>基を持つベンゼンチオールについてPM3計算を行ったところ、HOMOはいずれも硫黄の非共有電子対にあることがわかった。さらに、酸素や窒素などのヘテロ原子を持つものでは、HOMOがベンゼン環を介してヘテロ原子の非共有電子対まで非局在化し、HOMOエネルギーを低下させていることがわかった。ベンゼンセレンオールについてもPM3計算を行ったところ、同様な結果が得られ、やはりカルコゲン原子の非共有電子対から酸化が起こっていることが示唆された。

また、Figure 1より、ベンジル保護を持つ糖誘導体はアシル基保護を持つものよりも酸化電位が低く、反応性が高いことが示唆された。その違いの原因については不明であるが、この結果は良く知られている2位の保護基の違いによる糖誘導体の反応性の違いと良く一致して

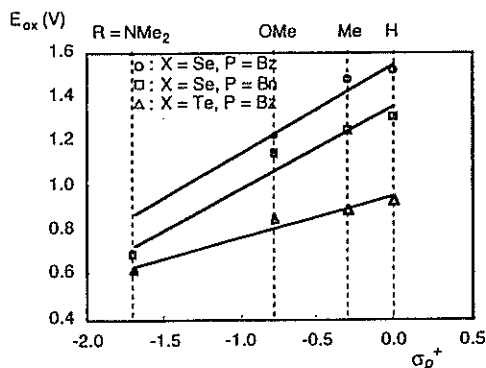


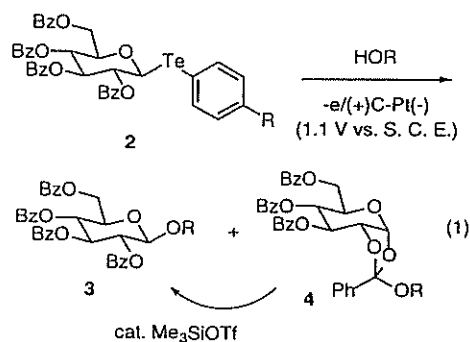
Figure 2. Correlation between the Hammett substituent constant ( $\sigma_p^+$ ) and the oxidation potential ( $E_{ox}$ ) of 1.

おり、興味深い結果である。

同じカルコゲン元素を持つ糖誘導体の間では、*p*-位置置換基 R により酸化電位が変化し、電子供与性の高い置換基を持つ糖誘導体ほど酸化電位が低くなることがわかった。酸化電位を Hammett の置換基定数  $\sigma_p$  に対してプロットしたところ、高い直線関係が得られることがわかった (Figure 2)。

### 3-2. テルログリコシドのグリコシル化反応

ベンゾイル基を保護基として持つテルログリコシド **2** をアルコール存在下で定電位電解により酸化したところ、望みの  $\alpha$ -グリコシド **3** と、オルトエステル **4** が得られた。オルトエステル **4** は触媒量の酸により容易に **3** に異性化することから、電解酸化に引き続き酸処理により、**3** が高収率で得られた (式 1)。なお、この時有機テルル部位は対応するジテルリドとして定量的に回収された。



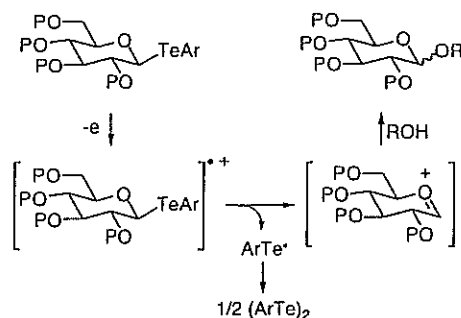
このグリコシル化反応は有機テルル基上の置換基効果をほとんど受けず、R=H, Me, OMe の場合、ほぼ同様の結果を与えた。しかし、R=NMe<sub>2</sub> の場合は電流効率が悪く、合成的に用いるには適していないことがわかった。これらの反応においては、2 位のアシル保護基の分子内関与により、いずれも  $\beta$  体の  $\alpha$ -グリコシドのみが得られた。

一方、2-ベンジル保護を持つテルログリコシドはベンゾイル保護のものよりも反応性が高かったが、生成した  $\alpha$ -グリコシドの立体選択抑制は満足するものではなかった ( $\alpha$ : $\beta$  = 1:3)。

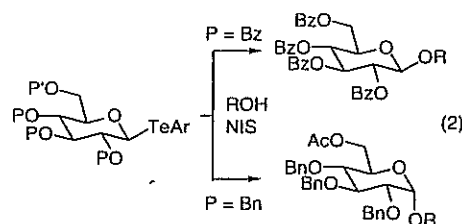
電気化学的な測定および式 1 の結果より、この反応の機構は Scheme 3 のように考えられる。テルログリコシドの 1 電子酸化により生じたラジカルカチオンは寿命が短く、すみやかに C-

Te 結合が開裂してグリコシルカチオンとアリールテルロラジカルになる。前者はアルコールと反応して  $\alpha$ -グリコシドを生成し、後者は二量化してジテルリドとなったと考えられる。

### Scheme 3



電解反応では選択性の点で満足いかなかったので、化学的な酸化剤を用いたグリコシル化反応について検討した。その結果、NBS や NIS が活性化剤とし、2 位の保護基と溶媒をうまく選択することで、 $\alpha$  体および  $\beta$  体の  $\alpha$ -グリコシドが高選択的に得られることがわかった (式 2)。(2)



### 3-3. 選択的な活性化反応

まず分子間競争反応により、酸化電位の違いによる反応性の差について検討した。すなわち、カルコゲノグリコシド A とそれよりも酸化電位の高い B 共存下において、定電位電解酸化条件下 3-フェニルプロパノールとのグリコシル化反応を行い、その相対的な反応速度を比較した (式 3)。結果を表 1 に示す。

X = Te の場合には、保護基 P や *p*-位置置換基 R の違いにより、期待通りに酸化電位の違いが定量的に反応性の差として現れることがわかった。それに比べ、X としてセレンが関与する場合には、酸化電位が十分異なるのにもかかわらず

らず、反応性に差が生じないことがわかった。また、この傾向は電解反応のみならず、化学的な酸化剤を用いる場合も同じであった。

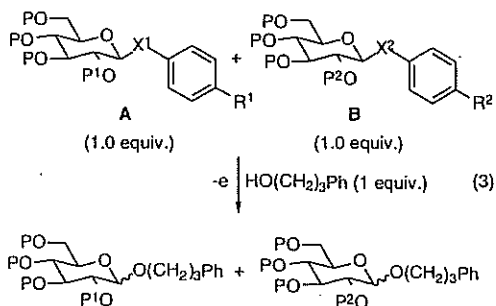
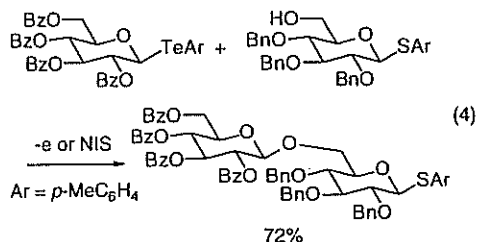


Table I. Intermolecular Competitions.

A X <sup>1</sup> /R <sup>1</sup> /P <sup>1</sup>	B X <sup>2</sup> /R <sup>2</sup> /P <sup>2</sup>	ΔE <sub>ox</sub> (V)	ΔG <sup>‡</sup> (kJ/mol)	relative rate
Te/Mc/Bn	Te/Me/Bz	0.08	7.7	>17
Te/Me/Bz	Te/H/Bz	0.04	3.9	33
Te/Me/Bz	Se/Me/Bz	0.35	33	1.5
Se/Me/Bn	Se/Me/Bz	0.02	2.1	1.0
Se/H/Bn	Se/OMe/Bn	0.20	21	1.6

これらの分子間競争反応の結果を踏まえ、次に選択的な活性化による2糖の合成を行った。まず、テルログリコシドを糖供与体とし、入手容易でかつ酸化電位の大きく異なる6位フリーのチオグリコシドを糖受容体としてグリコシル化反応を行ったところ(ΔE<sub>ox</sub>=0.53 V)、電解酸化およびNISを用いた場合、いずれの場合にも選択的にテルログリコシドのみが活性化され、対応する2糖が高選択的に得られた(式4)。2糖における有機硫黄部位も、適切な条件下で活性化できることから、直接次のグリコシル化反応に利用できると考えられる。一方、糖受容対としてセレングリコシドを用いた場合、競争反応と同様に種々の反応条件下において、選択性が低かった。



#### 4. 今後の課題と発展

カルコゲノグリコシド1において、カルコゲン元素X、置換基R、保護基Pを適切に選ぶことにより、その酸化電位を精密に制御できることを明らかにした。しかし、グリコシル化反応を行うバルク系では、カルコゲン元素により反応性の差がさほど発現しないことも明らかになった。その原因としては、反応基質と電極表面との吸着などの特異的な相互作用による可能性や、電子移動の起こるタイミングの違いなどの可能性が考えられるが、詳細は不明である。今後、光電子移動反応などを含め、バルク系での電子移動の反応制御の精密化と共に、競争反応でよい結果を与えたテルログリコシドの化学変換法の確立を進めることにより、当初の目的が達成できるものと期待している。本研究においてはグルコース誘導体のみを用いたが、原則的に糖誘導体の構造にかかわらずに、同様な反応予測ができるものと考えられることから、様々な糖誘導体の合成に有効であると期待している。

また、本研究課題を遂行中に、テルログリコシドからグリコシルラジカルが可逆的に生成するという興味深い事実を見出した。(3)従来法には見られないユニークな炭素ラジカル発生法であり、今後さらなる検討を行っていきたいと考えている。

#### 5. 発表論文リスト

- (1) Yamago, S.; Kokubo, K.; Masuda, S.; Hara, O.; Yoshida, J. manuscript in preparation.
- (2) "Glycosylation with Telluroglycosides. Stereoselective Construction of α- and β-Anomers", Yamago, S.; Kokubo, K.; Murakami, H.; Mino, Y.; Hara, O.; Yoshida, J. *Tetrahedron Lett.* in press.
- (3) "Synthesis of Vinylic C-Glycosides by Thermally and Photochemically Generated Glycosyl Radical Addition to Alkynes", Yamago, S.; Miyazoe, H.; Yoshida, J. submitted for publication.