シクロデキストリンおよび関連グルカンの合成

高橋幸男*, 小川智也*

Synthetic Studies on Cyclodextrins and Related Glucans

Yukio TAKAHASHI and Tomoya OGAWA

*The Institute of Physical and Chemical Research
(2-1, Hirosawa, Wako 351-01, Japan)*

Regio- and stereo-selective synthesis of β -D-(1 $\rightarrow$ 2) linked glucopentaose **1** and α -cyclodextrin **2** were described. In the case of **1**, a stepwise approach was employed in order to control the stereochemistry of glycosidic linkages. In the case of **2**, an intermolecular cyclization of the key intermediate **7** was performed to afford the completely protected α -cyclodextrin **6**, which was deprotected smoothly to give the target molecule **2**.

D-グルコース残基よりなる糖鎖はグリコシド結合の立体化学とその結合位置などにより種々存在することが知られている。私どもは D-グルカン関連糖鎖の合成に興味を持ち、3,6 分枝 α -D-グルカンの合成に関してすでに報告した¹⁾。

今回は *Agrobacterium tumefaciens* の細胞外多糖を加水分解して得られる β -D-(1 $\rightarrow$ 2) 結合しているグルコペンタオース **1** の合成²⁾ および澱粉の *Bacillus macerans*³⁾ のアミラーゼ分解物として古くから知られている α -シクロデキストリン **2** の合成に関して報告する。

1. β -D-(1 $\rightarrow$ 2) 結合のグルコペンタオースの合成

1980 年に Gorin ら⁴⁾ は表記 5 糖に関して ¹³C NMR データを報告した。私どもは立体選択的に 5 糖 **1** を合成することにより、天然物の化学構造を合成化学的に証明することを計画した。合成標品の ¹³C NMR データは天然物分解物のデータとよく一致したのでこの実験の目的は達成された。合成計画は Scheme 1 に示すように段階的な接近法をとった。すなわち、出発の糖受容体としてアリル 3,4,6-トリ-O-ベンジル- β -D-グルコピラノシド **3** また糖供与体として塩化物 **4** を用いた。反応は隣接基関与の存在のため立体選択的に β -D-配位のグリコ

シド結合を与えた。この立体化学に関しては各段階において ¹³C NMR および ¹H NMR により確認した。**3** と **4** の縮合の結果得られた 2 糖性誘導体 **5** をさらに糖受容体に変換後グリコシル化反応を繰り返す、最終的には 5 糖の保護体を合成し、最後に完全脱保護して目的の 5 糖 **1** を得た。

2. α -シクロデキストリンの合成研究

α -シクロデキストリン **2** に関しては、その水酸基を化学修飾することにより効率的な酵素モデルの開発研究が盛んである⁵⁾。しかし、古くから知られている分子であるにもかかわらずその全合成に関する研究は報告されていない。

私どもは適当に保護されたグルコヘキサオース誘導体 **7** を用いて分子内の閉環反応により α -シクロデキストリン **2** の合成に成功した⁶⁾ (Scheme 2)。

グルコヘキサオース誘導体 **7** は次のように合成した (Scheme 3)。マルトースのオクタアセテート **8** を四塩化スズの⁷⁾ 存在下、ジクロルエタン中でトリブチルスズアリルオキシドと処理することにより 73% の収率でアリルグリコシド **9** を合成した。**9** はイソプロピリデン誘導体 **10** に 2 段階の反応により 62% の収率で導くことができた。**10** をベンジル化し、**11** としたのち、イソプロピリデンを 50% 酢酸により加溶媒分解して 2 段階、56% の収率で **12** を合成した。 $\delta_c(\text{CDCl}_3)$ 69.0 (C-6a), 62.3 (C-

* 理化学研究所 (351-01 和光市広沢 2-1)

6b). **12** を $(\text{Bu}_3\text{Sn})_2\text{O}$ でスズ化し⁸⁾, $\text{BnBr}-\text{Bu}_4\text{NBr}$ で 6' 位水酸基を選択的にベンジル化し 95% の収率で糖受容体 **13** を合成することができた. $\delta_{\text{C}}(\text{CDCl}_3)$ 69.4 (C-6a), 70.0 (C-6b). 糖供与体 **17** は次の経路で合成した. **13** をアセチル化し **14** としたのち塩化パラジウム存在下で脱アリル⁹⁾しヘミアセチール **15** に導いた. **15** をジクロルエタン中で塩化チオニルと $\text{DMF}^{10)}$ により合成された α -クロリド **16** を経由し, アセトニトリル中で $\text{AgF}^{11)}$ により 80% の収率で β -フルオリド **17** を合成し糖供与体とした. $\delta_{\text{H}}(\text{CDCl}_3)$ 5.38 (dd, $^2J_{\text{HF}}$ 54.1 Hz, $^3J_{\text{HH}}$ 6.0 Hz, H-1a), 5.54 (d, $^3J_{\text{HH}}$ 3.7 Hz, H-1b), $\delta_{\text{F}}(\text{CDCl}_3)$ 133.7 ($^2J_{\text{HF}}$ 53.7 Hz, $^3J_{\text{HF}}$ 10.4 Hz)¹²⁾.

13 と **17** の縮合は向山ら¹³⁾ の方法に従い SnCl_2 Ag OSO_2CF_3 , MS4A 存在下反応を行った. この反応によりグルコテトラマー **18** とその β -アノマー **20** の 1.8 : 1 の混合物を 79.4% の収率で得た. **18** と **20** は SiO_2 を用いたフラッシュクロマトグラフィーで分離することができた. 化合物 **18** $[\alpha]_{\text{D}} +58.2^\circ$ (C 0.152), $\delta_{\text{C}}(\text{CDCl}_3)$ 102.6 (C-1a), 96.3, 96.5, 96.9 (C-1b, c, d), 化合物

20 $[\alpha]_{\text{D}} +41.4^\circ$ (C 0.236), $\delta_{\text{C}}(\text{CDCl}_3)$ 102.5, 102.2 (C-1a, c), 96.9 (C-1b, d). **18** は脱アセチルし, グルコヘキサマー合成の糖受容体 **19** に導き, **17** との縮合を同様の条件で行った. この縮合反応によりグルコヘキサマー **21** とその β -アノマー **27** の 2 : 1 の混合物を 65% の収率で得た. グルコヘキサマー **21** のアセチル基をより温和な条件で脱保護できる保護基である MCA 基に交換するために 79% の収率で脱アセチルして **22** とした. 得られたアルコール **22** を無水モノクロルアセチルによりアシル化し 88% の収率で **23** に導いた. **23** は塩化パラジウム存在下で脱アリルし, ヘミアセチール **24** へ 60% の収率で導いた. **24** は β -フルオリド **26** に **15** から **17** への変換と同様の経路で 73% の収率で変換することができた. $[\alpha]_{\text{D}} +72.5^\circ$ (C 0.131), $\delta_{\text{C}}(\text{CDCl}_3)$ 109.2 ($^1J_{\text{CF}}$ 217 Hz, C-1a), 96.7, 96.5, 96.2 (強度比 2 : 1 : 2, C-1b, c, d, e および f) $\delta_{\text{F}}(\text{CDCl}_3)$ 134.3 ($^2J_{\text{HF}}$ 53.7 Hz, $^3J_{\text{HF}}$ 10.4 Hz).

26 を 1 : 1 メタノール, THF の溶液中でナトリウムメトキシドにより脱アシルし, 鍵中間体である **7** に 95%

Scheme 3.

の収率で導くことができた. $\delta_c(CDCl_3)$ 109.7 (^{13}C 217 Hz, C-1a).

最後に、鍵中間体 **7** をジクロルエタンに溶かし、 $SnCl_2$, $AgOSO_2CF_3$, MS4A の混合物に加え、分子内閉環反応を行った。**7** は 21% の収率で分子内で閉環し、 α -シクロデキストリンのベンジル体 **6** が生成された。この化合物は α -シクロデキストリンを NaH と $BnBr$ でベンジル化した化合物に 1H および ^{13}C NMR スペクトルで完全に一致した。**6** はギ酸、メタノール中で 10%

$Pd-C$ 存在下脱保護¹⁴⁾ でき、定量的に α -シクロデキストリン **2** を与えた。

以上私どもは β -D-(1 $\rightarrow$ 2) グルコペンタオース **1** を立体選択的に合成することができ、Gorin らの提出構造式を確認することができた。また、 α -シクロデキストリンの立体選択的な全合成に鍵中間体 **7** の分子閉環反応を行うことにより初めて成功した。

本研究においては、NMR 測定に関しては鶴沢海、千

千松民子両氏に、元素分析に関しては、有機微量分析室の皆様へ深謝致します。また研究事務に関しては高橋明美氏に深謝致します。

文 献

- 1) T. OGAWA and T. KABURAGI: *Carbohydr. Res.*, **110**, C12 (1982).
- 2) T. OGAWA and Y. TAKAHASHI: *Carbohydr. Res.*, **123**, C16 (1983).
- 3) D. FRENCH: *Adv. Carbohydr. Chem. Biochem.*, **12**, 189 (1957); W. SAENGER: *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, **19**, 344 (1980).
- 4) E. BARRETO-BERGTER, C. R. CAMARGO, L. R. HOGGE and P. A. J. GORIN: *Carbohydr. Res.*, **82**, 366 (1980).
- 5) R. BRESLOW: *Science*, **218**, 532 (1982); I. TABUSHI: *Acc. Chem. Res.*, **15**, 66 (1982); A. P. CROFT and R. A. BARTSCH: *Tetrahedron*, **39**, 1417 (1983).
- 6) T. OGAWA and Y. TAKAHASHI: *Carbohydr. Res.*, **138**, C5 (1985).
- 7) T. OGAWA and M. MATSUI: *Carbohydr. Res.*, **51**, C13 (1976).
- 8) T. OGAWA and M. MATSUI: *Carbohydr. Res.*, **56**, C1 (1977); **62**, C1 (1978); *Tetrahedron*, **37**, 2363 (1981); A. VEYRIÈRES: *J. Chem. Soc., Perkin Trans.*, **1**, 1626 (1981).
- 9) T. OGAWA and S. NAKABAYASHI: *Carbohydr. Res.*, **93**, C1 (1981); T. OGAWA, S. NAKABAYASHI and T. KITAJIMA: *Carbohydr. Res.*, **114**, 225 (1983).
- 10) M. S. NEWMAN and P. K. SUJEETH: *J. Org. Chem.*, **43**, 4367 (1978); see also Ref. 9.
- 11) L. D. HALL, J. F. MANVILLE and N. S. BHACCA: *Can. J. Chem.*, **47**, 1 (1969).
- 12) L. D. HALL and J. F. MANVILLE: *Chem. Commun.*, p. 37 (1968); L. PHILLIPS and V. WRAY: *J. Chem. Soc. (B)*, p. 1618 (1971); S. HASHIMOTO, M. HAYASHI and K. NOYORI: *Tetrahedron Lett.*, **25**, 1379 (1984); K. C. NICOLAOU, R. E. DOLLE, D. P. PAPAHAJIS and T. L. RANDALL: *J. Am. Chem. Soc.*, **106**, 4189 (1984).
- 13) T. MUKAIYAMA, Y. MURAI and S. SHODA: *Chem. Lett.*, p. 431 (1981).
- 14) B. EL AMIN, G. M. ANANTHARAMAIAH, G. P. ROYER and C. E. MEANS: *J. Org. Chem.*, **44**, 3442 (1979); V. S. RAO and A. S. PERLIN: *Carbohydr. Res.*, **83**, 175 (1980).

【質問】

食品総研 貝沼

1. 化学合成で4員環, 5員環のものを作れる可能性はありますか。

2. iso- α -CD について, 生化学的反応で CD を作った際にも環内に α -1,6 結合をもつと考えられるものが微量ですが存在しているようです。同定はしておりませんが, 次の coupling 反応で分岐糖が出てくるところからそのような考えております。

上記の生成物以外に $\text{O}-\text{O}-\cdots-\text{O}-\text{O}-\text{glc}^*$ も生成されます。

【答】

1. 実験してみないとわかりませんが, 可能性は十分あると考えます。

2. iso- α -CD が生化学的反応でも生成するというお話はたいへん興味深いと思います。今後, 合成屋と生化学屋との協力が必要な分野かと思ひます。