糖および類縁化合物の官能基変換

北 川 勲*・吉 川 雅 之*

Electrochemical Modifications of Carbohydrates and Related Compounds.

Isao KITAGAWA* and Masayuki YOSHIKAWA*

By use of electrochemical reactions, aldonic acids, alditols, and aminocyclitols have been synthesized. Electrochemical reactions have also been utilized for removal of protecting groups in various syntheses and for chemical modifications of triterpene-oligosides, nucleosides, and aminoglycoside-antibiotics. This article reviews recent topics on functional group modifications and chemical modifications and syntheses of carbohydrates and related compounds where electrochemical oxidations and reductions have been used as key-reactions.

1. はじめに

糖および類縁化合物の電極反応については、今世紀の初め頃から、単糖やオリゴ糖におけるアセタール基や水酸基の酸化反応、およびアセタール基、ケタール基やラクトン環の還元反応を中心として詳細な研究が行われ、グルコン酸カルシウム、D-マンニトール、D-ソルビトールなどの工業的合成法が開発された。しかし、その後、糖質は極性が高く有機溶媒に難溶性、かつ難結晶性などの性質を有する、いわゆる“取り扱い難い化合物”の故もあって、電極反応を用いた糖質の合成化学的研究は、テルペノイドなどを素材とした分野に比べてその発展が非常に遅れていた。

近年、優れた保護基の開発および分離技術や分析機器の進歩と相俟って、糖質化学全般に著しい発展が見られ、糖質の電極反応に関しても多くの興味ある知見が得られている。本稿では、核酸、アミノ配糖体抗生物質およびトリテルペンオリゴ配糖体なども含めて、糖質を素材とし電極反応を鍵反応とした官能基修飾、化学変換および合成などについて最近の知見を紹介する。

2. 糖質の電極酸化

2.1. アセタール基および水酸基の酸化 アルドース (i) を酸性またはアルカリ性溶液中で電解するとアルドン酸 (ii)、2-ケトアルドース (iii)、2-ケトアルドン酸

(iv) などを経て、低分子のアルドース (v) に分解することが知られている¹⁻³⁾。

アセタール基のみを効率よく酸化するには、水溶液中 CaBr₂ (または KBr, NaBr など) の電極酸化によって生成する hypobromite (BrO⁻) により、アルドースを酸

Fig. 1

* 大阪大学薬学部生薬学教室 ()

* Faculty of Pharmaceutical Sciences, Osaka

University ()

化してアルドン酸を合成する間接電解法が用いられている^{1,3)}。この電解法により種々のアルドン酸が合成されているが、本法はD-グルコース(1)からカルシウム補給薬、グルコン酸カルシウム(2)の工業的合成法の一つとなっている⁴⁾。

また、アルドン酸の2位水酸基は、酢酸水溶液中Ca·Br₂(またはNaBr)と微量CrO₃存在下の電解によって選択的にケトンに酸化される^{1,3,5)}。

一級水酸基の酸化としては、L-ascorbic acid 合成原料となる2,3:4,6-di-O-isopropylidene-L-xylulo-5-hexulosonic acid(5)の合成が詳しく検討され、種々の電解条件(a⁶⁾, b⁷⁾, c^{1,3)}, d⁸⁾)が報告されている。これまでのところ、Ni(OH)₂電極を用いた方法(d)で最も良い結果が得られている。dの方法では、Ni(OH)₂電極から次の反応: $\text{Ni(OH)}_2 + \text{OH}^- \xrightarrow{-e} \text{NiO(OH)} + \text{H}_2\text{O}$ によって生成するNiO(OH)が水酸基を酸化すると考えられており、4のほか種々のアルコール類の酸化に応用されている⁹⁾。

このほか、電解によるKMnO₄の反復再生反応を利用した6からグルクロン酸誘導体(7)の合成例がある¹⁰⁾。また、水銀陰極で生成したH₂O₂でmethyl D-glucoside(8)を酸化することによって、低収率であるがD-glucuronic acid(9)が合成されている¹¹⁾。

2.2 脱炭酸反応による糖質の化学変換 Kolbe反応に代表されるように、電極脱炭酸反応は最もよく知られた電極反応の一つである。しかし、糖質の電極脱炭

Fig. 2

Fig. 3

酸反応としては、D-gluconic acid や L-arabonic acid の電解脱炭酸により、D-arabinose や L-erythrose の生成することが定性的に知られているにすぎなかった¹⁾。

筆者らは、グルクロニド結合の選択的開裂法¹²⁾の研究過程で、グルクロニドサポニン¹³⁾のグルクロン酸部分のカルボキシル基を、四酢酸鉛により脱炭酸アセトキシル化した後、アルカリ処理することによって、グルクロニド結合が選択的に開裂されることを見出した¹²⁾。カルボキシル基をアセトキシル基に置換するような反応は、電極酸化によっても期待されたので、グルクロン酸誘導体(10)を用いて検討した。

10およびそのナトリウム塩(carboxylate型)の酸化電位はそれぞれ2.10 V, 1.72 V (vs SCE)で、10をMe·OHおよびAcOH中定電位または定電流電解すると11a, 11b, 12a, 12bがそれぞれ好収率で得られた。

つぎに、この電極脱炭酸反応をグルクロニドサポニンに応用した。Sakuraso-saponin(13, ニホンサクラソウ *Primula sieboldi* E. Morren の根から得られる)¹³⁾を10

の場合と同様 AcOH 中定電流電解し、得られたアセトキシ化誘導体をアルカリ処理すると、期待通りグルクロニド結合が選択的に開裂された生成物が得られた。分解生成物を単離し易くするためアセチル化した後精製し、糖部分から **16**, **17** を得、サボゲノール部分からは真正サボゲノール protoprimulagenin A diacetate (**14**) のほかに、副生成物として 16 位水酸基の酸化された aegicerin acetate (**15**) が得られた。比較のため, protoprimulagenin A (**35**) を **13** の場合と同様に電解すると, aegicerin (**36**) (65 %) が得られたことから, 本電解条件下では, カルボキシ基の酸化的脱炭酸とともに, 副反応として, サボゲノール部の axial 水酸基が酸化されることが判明した¹⁴⁾。

Soyasaponin I (**18**, ダイズ *Glycine max* Merrill. の種子から得られる)¹⁵⁾ を同様に電極脱炭酸-アルカリ処理すると, オリゴ糖鎖からはアセチル化を経て **19a**, **19b**

が得られるが, サボゲノール部分は複雑な分解物を与えた。そこで, サボゲノール soyasapogenol B の triacetate (**20**) について電極反応を検討したところ, **20** の 11 位に容易にアセトキシ基が導入され, **21** と **21** から脱酢酸して生成したと考えられるジエン化合物 **22** の得られることが判明した¹⁴⁾。筆者らは, 後に述べるように, この電極反応をトリテルペンオリゴ配糖体の化学修飾に応用した。

電極脱炭酸アセトキシ化反応を鍵反応としたグルクロニド結合の開裂に, ジアルデヒド中間体 (ix) を経て進む反応経路が推定された。そこで, グルクロン酸誘導体 (**10**; vi: $R^1=R^2=R^3=R^4=Me$) を用いて検討したところ, アセトキシ中間体 (**11**) のニトロメタン-アルカリ処理によりニトロシクリトール (**23**) が得られた。この結果, 間接的ではあるが反応経路中における ix の生成が証明された。

このようにして, 電極脱炭酸反応を用いたグルクロニド結合の選択的開裂反応経路が明らかになるとともに, 脱炭酸反応とニトロメタン環化反応からなる行程が, ウロン酸類 (vi) からシクリトール類 (例えば **23**) への化学変換法として応用可能なことが判明した。

筆者らは, 他に同様の観点から, 四酢酸鉛による脱炭酸アセトキシ化反応を鍵反応として, 糖質から種々のアミノシクリトール, 分枝シクリトールおよびアミノ配糖体抗生物質などの合成を行っている¹⁶⁾。四酢酸鉛を用いる方法に比較して電極反応の利点は, 水酸基やアセタール基を保護することなく, ウロン酸類やグルクロニドサポニンを脱炭酸アセトキシ化できるところにある。

筆者らはさらに, D-glucuronic acid (**25**) や D-galacturonic acid (**29**) などのウロン酸類, D-mannose (**31**) から得られるウロン酸誘導体などに本反応を適用し, **26**, **27**, **28** などのほか, 光学活性アミノシクリトール **30**, **32** の合成に成功した¹⁷⁾。また, N-Acetyl-D-glucosamine (**33**) から streptomycin (**34**) を合成し¹⁸⁾, グルクロニドサポニン, 例えば **13** から, サボゲノール **35**, **36** とニトロシクリトールオリゴ配糖体 **37** を得, **37** のニトロ基の還元, アセチル化によって, アミノシクリトールオリゴ配糖体 **38** を合成した¹⁷⁾。

このようなウロン酸誘導体の電極脱炭酸反応は, nucleoside の化学修飾への応用が検討されている。Nucleoside から誘導される **39** を MeOH 中電解 [AcOH-THF (3:1), graphite, 600 mA, 15°C] では, 低収率であるが, **43** (α -OAc 7%, β -OAc 4%) が得られている¹⁹⁾。

Fig. 4

以上の他、電極脱炭酸反応を用いた例として、 δ -D-glucuronolactone (44) から、セリウム塩をメディエータ

ーとした間接電極酸化により、D-arabinose (45)が合成されている²⁰⁾。

Fig. 6

Fig. 7

2.3. トリテルペンオリゴ配糖体の化学修飾 グルクロニドサポニンに含まれるグルクロニド結合の選択的開裂において、電極脱炭酸反応の有用性を上述したが、soyasapogenol B triacetate (20) で見られたように、電極反応がオレアネ型サポゲノールの化学修飾に適用が可能と考えられたので、数種のトリテルペンをを用いて電極反応の条件などを種々検討した。

その結果、電極反応によってオレアネ型サポゲノール(例えば 46, 51)に、好収率で Δ^{11} -13 β , 28-lactone (48), 11 α , 12 α -epoxy-13 β , 28-lactone (50) および Δ^{11} -13 β , 28-oxide 構造 (53) を導入可能なことが判明した。この電極反応条件下では水酸基の保護を必要としないので、本反応をオレアネ型トリテルペンをサポゲノールとするオリゴ配糖体に適用すれば、オリゴ糖部分を保護することなく、選択的にサポゲノール部分に上記の官能基を導入することが可能である。

11 α , 12 α -Epoxy-13 β , 28-lactone 構造をもつオレアネ型トリテルペンのオリゴ配糖体として、フサザクラ (*Euptelea polyandra* Sieb. et Zucc.) の葉から得られた抗菌性配糖体 eupteleoside (55) がある。また、漢薬、柴胡 (*Bupleurum falcatum* L. の根) から得られる saikosaponin には種々の生物活性が知られているが、サ

ポゲル部に 4 α -hydroxymethyl 基をもち、 Δ^{11} -13 β , 28-oxide 構造を有する saikosaponin a (56) や d (57) には顕著な抗炎症活性が認められている。

筆者らは、このような官能基をもった生物活性トリテルペンオリゴ配糖体の構造に着目し、延命皮 (*Sapindus mukurossi* Gaertn. の果皮) などに多量に含有されている hederagenin オリゴ配糖体 58 を素材として、電極反応を鍵反応とする上記官能基の導入を検討した。その結果、4 α -hydroxymethyl 基をもった Δ^{11} -13 β , 28-lactone オリゴ配糖体 59, 11 α , 12 α -epoxy-13 β , 28-lactone オリゴ配糖体 60, および Δ^{11} -13 β , 28-oxide オリゴ配糖体 61 を短行程かつ好収率で合成することに成功した²¹⁾。

2.4. 保護基の除去 優れた保護基の開発研究は、糖質化学の発展に大きく寄与している。これらの保護基の中には電極反応によって選択的に除去されるよう工夫されている場合がある。これまでのところ、電極酸化反応によって除去される保護基の例は還元脱保護されるものに比べて少なく、benzyl 基や *p*-methoxybenzyl 基が知られているにすぎなかった²²⁾。

最近、Ohtsuka らは、nucleotide の保護基として *p*-

Fig. 8

Fig. 9

N-benzylaminophenyl 基, *p*-*N*-tritylaminophenyl 基, *p*-*N*-acetylaminophenyl 基, および *p*-methoxyphenyl 基について検討し, *p*-*N*-benzylaminophenyl 基が定電位電解によって容易に除去されることを明らかにしている²³⁾。

このほか, D-glucosamine の acetyl 化誘導体 **65**, **67** が MeOH 中の定電流電解によって脱 *O*-アセチル化されることが知られている²⁴⁾。

3. 糖質の電極還元反応

3.1. アセタール基, ケタール基およびラクトン環の還元 Creighton によって開発された単糖から糖アルコールへの電極変換反応は, D-mannitol, D-glucitol (**70**)の工業的合成法として利用されていた。その後, 電解条件について詳細な検討が行われ, 微量副生成物の組成も明らかにされている^{3, 25, 26)}。

Fig. 10

また, アルドン酸の 1,4-ラクトン (**71**) が電極還元によってアルドース (**72**) を生成することが報告されている^{3, 25, 27)}。この反応は, 電解時に生成した amalgam によって還元反応が進行すると考えられている。

3.2. 糖質の化学修飾 Nucleoside の化学修飾に電極還元反応を応用した例として, ヨード化誘導体 **73**, **74** の電解によるシクロプロパン環をもつ nucleoside **78**, **79** の合成がある。しかし, **77** を同条件で電解すると thymine (**80**, 81 %) が得られ, クロル化誘導体 **75**, **76** の電解では, 配糖体結合が開裂される²⁸⁾。

一方, ブロム化誘導体 **81**, **82**, **85** の電極還元によって 2',3'-不飽和型の nucleoside **83**, **84**, **86** が好収率で合成されている。しかし, **85** を他の電解条件で還元した場合, 配糖体結合の開裂を伴い **86** の収率が低い²⁹⁾。

このほか, 2',3'-不飽和型の nucleoside 類 **92** は, ヨード化誘導体 **89**, **90**, **91** の電極還元によっても得られることが知られている³⁰⁾。

Fig. 11

Fig. 12

Fig. 13

Everninomicin D (97) は, *Micromonospora car-bonaceae* から単離され, グラム陽性菌に有効なオリゴ配糖体抗生物質で, その化学構造中にニトロ基と2個のオルトエステル基を有する複雑で興味深い化学構造をもつ化合物である。97の化学修飾のモデル実験として, まず, ニトロ糖 93の電極反応が検討され, 93を電極還元(条件の詳細は不明)すると 94, 95, 96 が得られた。そこで, 97を同様に電解すると everninomicin-2 (98), -3 (99), -7 (100) が得られた。98, 99, 100 はグラム陽性菌に対して強い抗菌性を示し, 特に 99は 97に比べて薬力学的に改良されている³¹⁾。

アミノ配糖体抗生物質の化学修飾にも電極還元法が利用されている。例えば, streptomycin (101) の電極還元により dihydrostreptomycin (102) や dihydrodeoxy-streptomycin (103) が誘導されている³²⁾。

Igarashi らは, tobramycin (111) や kanamycin A (114) の 1-および 3-hydroxyimino 誘導体 104, 105, 108 の電極還元を検討している。

1-Hydroxyimino 誘導体 104, 105 からは, それぞれ 106, 107 を経て, 1-*epi*-tobramycin (112) および 1-*epi*-kanamycin A (115) を, 他の還元剤を用いた場合よりも好収率で合成することに成功している。

一方, 3-hydroxyimino 誘導体 (108) を 104, 105 の

Fig. 14

Fig. 15

場合と同条件で電解した場合には, tobramycin 型誘導体 (110) が主生成物として得られ, 3-*epi*-tobramycin 型誘導体 (114) の収率は低かった。

なお、1-*epi* および 3-*epi*-tobramycin (112, 113) や 1-*epi*-kanamycin A (115) の抗菌性は、それぞれ tobramycin (111) や kanamycin A (114) よりも弱いことが判明している³³⁾。

3.3. 保護基の除去 これまでのところ、電極反応による保護基の除去には、還元反応が用いられる場合が多い。例えば、benzoyl 基と benzylidene 基は還元電位を変えることによって選択的に除去され、例えば、116 は 117 または 118 を与える。また、trityl 基 (例えば、119) も電極還元によって除去される²²⁾。

電極還元による保護基の選択的除去を利用した nucleotide の合成は興味深い例である。120a, 120b, 120c を電解すると選択的に 121a, 121b, 121c が得られ、121a, 121b, 121c と 122a, 122b, 122c をそれぞれ縮合させて 123a, 123b, 123c が合成された。また、電解条件を変えることによって、122a, 122b, 122c は 124a, 124b, 124c

Fig. 16

に誘導されている。

4. おわりに

糖質を素材とした化学変換研究の観点から、最近の研究例を中心にまとめた。糖質の化学変換や合成における最も重要な問題点の一つに、有機溶媒への溶解性とも関連して、水酸基およびアセタール基に対する保護基の選択がある。しかし、電極反応においては、本稿でもしばしば見られるように、反応条件を検討すれば、水酸基の保護を必要としないで目的とする反応を進められる場合がある。また、電極反応の溶媒として、水、メタノールなど高極性溶媒の使用が可能など、糖質に適用するには好都合なことも多い。

今後、糖質化学の進展に、電極反応がさらに大きく寄与することが期待される。

(昭和60年3月19日受理)

文 献

- 1) N. L. Weinberg, H. R. Weinberg, *Chem. Rev.*, **68**, 449 (1968)
- 2) G. W. Hay, F. Smith, *Can. J. Chem.*, **47**, 417 (1969)
- 3) M. Fedoronko, *Advan. Carbohydr. Chem. Biochem.*, **29**, 107 (1974)
- 4a) 水口 純, 薬誌, **70**, 613 (1950)
- b) 伊藤 賛, 有合化, **11**, 252 (1953)
- 5) R. Pasternack, P. P. Regna, *USP*, 2222155; *Chem. Abstr.*, **35**, 1326 (1941)
- 6) J. E. Slager, N. D. Dawson, *USP*, 2960452; *Chem. Abstr.*, **55**, 12312 g (1961)
- 7) A. Verheyden, *USP*, 2559033; *Chem. Abstr.*, **45**, 8926 c (1951)
- 8) G. Vertes, G. Horanyi, F. Nagy, *Tetrahedron*, **28**, 37 (1972)
- 9) J. Kaulen, H. J. Schafer, *Synthesis*, **1979**, 513
- 10) 田鹿義雄, 倉成雅夫, 薬誌, **72**, 1045 (1952)
- 11) R. A. Leutgoeb, H. Heinrich, *J. Am. Chem. Soc.*, **61**, 870 (1939)
- 12a) I. Kitagawa, M. Yoshikawa, *Heterocycles*, **8**, 783 (1977)
- b) 北川 勲, 化学の領域増刊 125 号「天然物化学 '80 A」, pp 45-61 (1980)
- c) I. Kitagawa, "Isopentenoids in Plants, Biochemistry and Function", edited by W. D. Nes, G. Fuller, L. S. Tsai, Marcel Dekker, Inc., New York, Basel, 1984, p. 209
- 13) I. Kitagawa, M. Yoshikawa, K. Kobayashi, Y. Imakura, K. S. Im, Y. Ikenishi, *Chem. Pharm. Bull.*, **28**, 296 (1980)
- 14) I. Kitagawa, T. Kamiguchi, H. Ohmori, M. Yoshikawa, *ibid.*, **28**, 3078 (1980)

- 15) I. Kitagawa, M. Yoshikawa, H. K. Wang, M. Saito, V. Tosirisuk, T. Fujiwara, K. Tomita, *ibid.*, **30**, 2294 (1982)
- 16a) I. Kitagawa, M. Yoshikawa, A. Kadota, *ibid.*, **26**, 484 (1978)
- b) I. Kitagawa, A. Kadota, M. Yoshikawa, *ibid.*, **26**, 3825 (1978)
- c) M. Yoshikawa, Y. Ikeda, H. Kayakiri, I. Kitagawa, *Heterocycles*, **17**, 209 (1982)
- d) M. Yoshikawa, Y. Ikeda, H. Kayakiri, K. Takenaka, I. Kitagawa, *Tetrahedron Lett.*, **23**, 4717 (1982)
- e) M. Yoshikawa, Y. Ikeda, K. Takenaka, M. Torihara, I. Kitagawa, *Chem. Lett.*, **1984**, 2097
- f) I. Kitagawa, T. Kamigauchi, Y. Ikeda, M. Yoshikawa, *Chem. Pharm. Bull.*, **32**, 4858 (1984)
- 17a) I. Kitagawa, T. Kamigauchi, K. Shirakawa, Y. Ikeda, H. Ohmori, M. Yoshikawa, *Heterocycles*, **15**, 349 (1981)
- b) I. Kitagawa, M. Yoshikawa, T. Kamigauchi, K. Shirakawa, Y. Ikeda, *Chem. Pharm. Bull.*, **29**, 2571 (1981)
- 18) M. Yoshikawa, T. Kamigauchi, Y. Ikeda, I. Kitagawa, *ibid.*, **29**, 2582 (1981)
- 19) K. Kondo, I. Inoue, *J. Org. Chem.*, **44**, 4713 (1979)
- 20) 中村好男, 日化誌, **103**, 1727 (1982)
- 21) M. Yoshikawa, H. K. Wang, V. Tosirisuk, I. Kitagawa, *Chem. Pharm. Bull.*, **30**, 3057 (1982)
- 22) V. G. Mairanovsky, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **15**, 281 (1976)
- 23) E. Ohtsuka, T. Miyake, M. Ikehara, A. Matsumoto, H. Ohmori, *Chem. Pharm. Bull.*, **27**, 2242 (1979)
- 24) T. Imagawa, Y. Nakashima, M. Kawanisi, *Chem. Lett.*, **1980**, 1609
- 25) F. D. Popp, H. P. Schultz, *Chem. Rev.*, **62**, 19 (1962)
- 26) V. Craiu, P. Anghel, M. Burnei, *Rev. Chim.*, **9**, 447 (1958); *Chem. Abstr.*, **55**, 20973 (1961)
- 27) 佐藤徹雄, 日化誌, **71**, 194 (1950)
- 28) T. Adachi, T. Iwasaki, M. Miyoshi, I. Inoue, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1977**, 248
- 29) T. Adachi, T. Iwasaki, I. Inoue, M. Miyoshi, *J. Org. Chem.*, **44**, 1404 (1979)
- 30) R. Mengel, J. Seifert, *Tetrahedron Lett.*, **1977**, 4203
- 31) A. K. Ganguly, P. Kabasakalian, J. Morton, O. Sarre, A. Westcott, S. Kalliney, P. Mangiaracina, A. Papaphilippou, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1980**, 56
- 32a) T. Ueda, I. Nakata, S. Ito, *Chem. Pharm. Bull.*, **1**, 322 (1953)
- b) N. E. Khomutov, T. P. Fadeeva, V. V. Skorniyakov, A. M. Zisserman, N. M. Mishina, *Med. Prom. SSSR*, **18**, 20 (1964); *Chem. Abstr.*, **60**, 15682f (1964)
- c) K. Tsuji, *Agric. Biol. Chem.*, **25**, 432 (1961)
- 33) K. Igarashi, T. Sugawara, T. Honma, Y. Tada, H. Miyazaki, H. Nagata, M. Mayama, T. Kubota, *Carbohydr. Res.*, **109**, 73 (1982)
- 34) J. Engels, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **18**, 148 (1979)