サイエンススポットライト賞 の受賞

高橋 幸男*

Receiving the CAS Science Spotlight Recognition

Yukio Takahashi*

Our article: "Total Synthesis of Cyclomaltohexaose" describing the first total synthesis of Cyclomaltohexaose had been recognized as the most requested through CAS' information services *via* ChemPort during 2002.

And CAS Science Spotlight sculptures were presented to Tomoya Ogawa of RIKEN and Yukio Takahashi of Daito Chemical.

Some presentations about CAS Science Spotlight and Total Synthesis of Cyclomaltohexaose are described here. CAS Science Spotlight is one of free web service that represents most frequently requested scientific articles and interesting literatures.

We had succeeded in a regio- and stereo-controlled synthesis of Cyclomaltohexaose *via* intramolecular cyclization of glucohexaosyl fluoride in 21 steps, 0.02% total yield starting from maltose octaacetate.

Key words: chemical abstract service, Science Spotlight, ChemPort, cyclodextrine, cyclomaltohexaose, glycosidation, oligosaccharide, intramolecular cyclization

はじめに

「[TOTAL SYNTHESIS OF CYCLOMALTOHEXAOSE] がケミカルアブストラクトサービス(CAS)の最多原報リクエスト(表示・注文)に決まった。ついてはアメリカ化学会年会が開催されるニューオリンズで、サイエンススポットライト賞として表彰するので、著者の理化学研究所小川智也東京大学名誉教授と大東化学(株)高橋を授賞式に招待する」との連絡を今年の2月に化学情報協会からいただいた。

しかし、小川先生の都合がつかず、高橋が代表して出席することになった。そこで、イラクとの戦争が始まった2日後の22日に成田を発ち、テロの不安を抱えての旅となったが、途中ヒューストンでの乗り継ぎで厳しい検査を受けたものの、無事ニューオリンズに到着できた。

1日おいての表彰式はアメリカ化学会会場近くのレストランで、約300名のケミストを招待した昼食会の席上行われ、サイエンススポットライトの説明で授賞式が始まり、最初に私が司会者から演台に呼ばれ、CASの

Robert J. Massie氏から、紹介と青い図柄の入ったクリスタル製のトロフィーの授与を受けた。次にHorton教授、エルゼビア社のMilne博士、アメリカ化学会誌のRobert Bovenschulte氏の順にトロフィーが授与され、最後にRobert氏と全員で写真撮影して終了、とあっさりしたものであった。

ところで、原報の最多リクエストの意味は後に述べるとして、この栄に浴した私どもの論文は16年前に *Carbohydrate Research* 誌に掲載されたもので、嬉しさよりも、今ごろなぜという疑問符が頭を過る出来事であった。

そこで、ラウンジの場をお借りして、最初にCASのサイエンススポットライトについて、次にシクロデキストリンの全合成について紹介してみたい。

1. サイエンススポットライトとは

賞の名称の「サイエンススポットライト」とは、CASのホームページ上に開設されたサイトで、CASが選んだ興味ある文献、最多引用回数を記録した文献、原報のリクエスト数(表示・注文)トップテン内の、特許も含めた報文名を四半期ごとに集計して発表する無料ウェブサービスである。それは<http://www.cas.org/spotlight>へアクセスすれば見ることができる。

この原報のリクエスト数とは、STN(science and

* 大東化学株式会社 開発部

* Daito Chemical CO., LTD. Research & Development Department

technology international network)やCASのサービスを使って検索した結果から、電子的に表示またはコピーを注文した報文の延べ件数である。例えばSTNで文献検索し、CAファイル中の「報文の全文へのリンク」をクリックすると、原報の表示・注文のサイトであるChemPortにつながる。そこから社内や学内で契約している電子ジャーナルを表示することができるほか、「注文リンク」をクリックすると注文の書式が表示されるので、書き入れて送信すれば原報が郵便あるいはインターネット経由で送られてくる。リクエスト数は電子ジャーナルの表示、および原報の注文のいずれに対してもカウントされる。その結果、1年間で最も多くリクエストされた文献の著者、その掲載学術誌、およびその編集者を、サイエンススポットライト賞としてCASが表彰している。

ちなみに、ChemPortへのアクセス回数は昨年が360万回を記録し、今年度は600万回に達するものと予想されている。

今回私どもの他に、論文を掲載した *Carbohydrate Research* 誌の当時の編集者である Derk Horton 教授、その出版社であるエルゼビア社、およびアメリカ化学会誌が、リクエストされた論文が最も多く載った学術誌として表彰された。昨年、最多リクエストとして表彰されたのは、Robert Franzen 博士がカナダ化学会誌に発表した「The Suzuki, the Heck, and the Stille Reaction」であった。

2. シクロデキストリンとは

シクロデキストリンは *Bacillus macerans* のアミラーゼによる澱粉の分解物として知られた環状オリゴ糖¹⁾で、グルコースが環状に6個つながった α 、7個つながった β 、8個つながった γ の3種類が知られている。また、その形状は裾広がり円柱状で、一級水酸基は円柱の細くなった部分に、二級水酸基が広がった部分に局在した形態を取っており、円柱の外側が親水性に、内側が疎水性のポケットを形成している。

シクロデキストリンの全合成を計画した理由は、特異な形状ばかりではなく、有機化合物をその環の中に包接する性質があるなどの機能²⁾から興味を抱いたためである。

当時はシクロデキストリンの水酸基に修飾を加えることで、新たな機能を付与した酵素モデルとしての研究がなされ、京大の田伏教授等が精力的に研究されていた³⁾、全合成は手つかずであった。

最近になって、シクロデキストリンの包接能が食品、化粧品、医薬品へ盛んに応用され、香料の徐放化、粉末化、色素の安定化、油成分の水溶性化、脂溶性ビタミン

類の安定化などで役立っている。また、種々の修飾シクロデキストリンも市販され応用範囲も広がっている。以上のようなシクロデキストリンの特異な機能が実用化され始めた状況が、今回の原報リクエストにつながったものと推察している。

3. α -シクロデキストリンの全合成⁴⁾

α -シクロデキストリンはグルコースが6個 α -1,4結合した化合物であり、 α -1,4結合した2つのグルコースから構成されたマルトース3分子が縮合したグルコヘキサオースがその前駆体となる。

そこで、下記計画に従い合成を開始した。

3.1 合成計画

i. マルトースオクタアセテートより得られるペンタ-O-ベンジル誘導体8から誘導可能な糖受容体5と糖供与体6を縮合させ、グリコテトラマー9を経てヘキサマー4を合成する。

ii. ヘキサマー4を、分子内に糖供与体部分である遊離の水酸基と、糖受容体部分として、還元末端1位に脱離基を持った糖から構成されたヘキサマー3へ変換する。

iii. 3に対して分子内グリコシル化を行う。

分子内グリコシル化の基質は、還元末端(糖鎖が先へ伸長していない末端の糖残基)1位に脱離基を導入後、非還元末端(糖鎖結合末端の糖残基)4位を脱保護して得ることにした。そこで、温和な脱保護の条件に安定⁵⁾であり、かつグリコシル化反応における α 選択性を期待して⁶⁾、脱離基としてフッ素原子が β の立体化学を持ったフッ化糖3を設計した。

3.2 糖受容体、糖供与体の合成

糖鎖を合成化学的に作るためには、結合にあずかる遊離の水酸基を持った糖あるいは糖鎖と、その水酸基と置換できるような、アノメリック部位(糖のヘミアセタール部位)に脱離基を持った糖あるいは糖鎖が必要であり、前者を糖受容体、後者を糖供与体という。これら糖受容体、糖供与体を得るためには、糖鎖形成にかかわる水酸基を、他の水酸基と区別できるような形で保護する必要がある。

そこで、グリコテトラマー9を得るために必要な糖受容体である5を以下のように調製した。すなわち、マルトースオクタアセテート7の還元末端1位を四塩化スズ存在下トリブチルスズアリルオキシドでアリル化⁷⁾し、脱アセチルした後、非還元末端4,6位をイソプロピリデンで保護した。残りの水酸基をベンジル化後イソプロピリ基を除去し、以上5工程、総収率27%でペンタ-O-ベンジル誘導体8を合成した。

さらに8の非還元末端6位を、かさ高いトリブチルス

Fig. 1

ズ化を経由して選択的にベンジル化⁸⁾して、糖受容体5を得た。5はシクロデキストリンを得るために必要な、還元末端1位と非還元末端4位が他の水酸基と区別された重要なシントンの8から95%の収率で得られた。

一方、糖供与体6は8の非還元末端4位の水酸基を定量的にアセチル化後、還元末端1位のアル基を塩化パラジウムで収率93%で除去して⁹⁾ヘミアセタールを得た。このヘミアセタールをフッ素化するわけであるが、目的の β の立体化学を構築するためには、塩化物を経

由することで可能である¹¹⁾。そこで、塩化チオニルとDMFから生成されるVilsmeier試薬¹⁰⁾で処理し収率89%で α -クロリドとし、次にアセトニトリル中フッ化銀と処理して、収率90%で β -フルオリドへ変換した。

得られた β -フルオリド6の還元末端1位の立体化学は ^{13}C -NMRの測定から得られる結合定数が $^1J_{\text{C-F}}=217\text{ Hz}^{12)}$ 、 ^1H NMRの測定から得られる結合定数が $^2J_{\text{H-F}}=54.1\text{ Hz}^{13)}$ であることから、目的の β の立体化学であることが支持された。

Fig. 2

3.3 グルコテトラマーの合成

このようにして得たマルトース由来の糖受容体 5 と、若干過剰の糖供与体 6 を、エーテルを溶媒としてモレキュラーシーブス 4 A, 塩化スズ存在下銀トリフラートを触媒に縮合⁶⁾したところ、目的のグルコテトラマー 9 が 79% の収率, β 異性体 10 との混合比 1.8 : 1 の混合物として得られた。

これらアノマーのグリコシド結合の立体化学は ^{13}C NMR で比較的容易に帰属可能であるが, 9, 10 を接触還元により脱ベンジル化し, それぞれ β -プロピルグリコシドへ誘導し, 400 Hz ^1H NMR によりアノメリック位の結合定数を求めて決定した。9 ではアノメリック位が α に帰属される 4–5 Hz の結合定数を持った 3 個のシグナルと, 還元末端 1 位の $J=8.2$ Hz の β に帰属されるアノメリック位水素のシグナルが観測された。一方, 10 では 2 つの β に帰属されるアノメリック位水素と, 2 つの α に帰属されるアノメリック位が観測され, いずれも構造を良く支持している。

3.4 グルコヘキサマーの合成

次に, 得られたグルコテトラマー 9 を脱アセチル化し, グルコヘキサマーへの糖受容体 11 に変換した。この糖受容体 11 に対し, 2 倍量の糖供与体 6 を, グルコテトラマー調製と同条件下で縮合させた結果, 目的のグルコヘキサマー 12 を 65% の収率, β 異性体 13 との混合比 2 : 1 で得ることができた。これらのアノマーについても接触還元し, 対応する β -プロピルグリコシドへ変換し 400 MHz ^1H NMR で構造を確認した。

また, 別経路としてグルコテトラマー 9 を糖供与体へ導き, 糖受容体 5 へ縮合してみたが, グルコテトラマー由来の還元末端 1, 6 アンヒドロ体が 33% 生成し, 収率が 55 % (1.7 : 1 α 選択性) へ低下した。

3.5 α -シクロデキストリン前駆体 3 の合成

鍵となる前駆体 3 を得るために, グリコヘキサマー 12 の還元末端 4 位のアセチル基を, より温和な条件で除去できると考えられるモノクロロアセチル基へ交換後, 還元末端 1 位のアリル基を塩化パラジウムにより除去し, 3 工程 41% でヘミアセタールへ導いた。

Fig. 3

a: CH_3ONa b: $(\text{ClCH}_2\text{CO})_2\text{O}$ c: PdCl_2 d: $\text{SOCl}_2, \text{DMF}$ e: AgF

Fig. 4

得られたヘミアセタールを塩素化後、フッ化銀処理で β -フルオリドを2工程73%で得ることができた。このようにして得られた6糖性フルオリドの非還元末端4位のモノクロアセチル基は、2 mM のナトリウムメトキシドによりフッ素原子を損なうことなく、収率95%で容易に除去でき鍵中間体となる3を得ることに成功した。

3.6 分子内グリコド形成反応によるシクロデキストリンの合成

鍵反応である分子内グリコシル化は、エーテル中に懸濁させた、モレキュラーシーブス4A、塩化第一スズ、銀トリフラートの溶液に、前駆体である3の56 mMのエーテル溶液を滴下し、特別に高希釈条件を用いることなく達成できた。

目的のシクロデキストリン完全ベンジル体2を21%の収率で得ることができたが、フルオリドの20%が還元末端1,6位が環化した1,6アンヒドロ体14へ変換され、14%が加水分解を受けた。

得られた環化生成物は、天然の α -シクロデキストリンをベンジル化して得た完全ベンジル体と比旋光度、NMR スペクトルが完全に一致した。また、脱ベンジル化はギ酸を水素源とする接触水素移動法¹⁴⁾により定量的に進行することを確認し、 α -シクロデキストリン1の全合成が達成された。

3.7 γ -シクロデキストリンの合成

α -シクロデキストリンの合成に成功したので、同じ合成戦略の基に、さらに糖鎖を2個伸長し、グルコース8個よりなる γ -シクロデキストリン15の合成にも挑戦した¹⁵⁾。

中間体であるグルコオクタマーの合成には2糖性供与体である6と6糖性受容体からなる2+6経路と4糖性供与体と4糖性受容体11からなる4+4経路を検討した結果、副反応生成物の除去しやすさの観点から、前者の経路を使い合成した。

得られたグルコオクタマーを、非還元末端4位の保護基であるアセチル基をモノクロアセチル基に交換することなく、フルオリドに誘導して分子内グリコシル化を行った。その結果、8%の収率であったが、 γ -シクロデキストリンの完全保護体を得ることができた。この環化反応では還元末端残基がフッ素原子の脱離によるグリカルに変換したもの、1,6アンヒドロ体となったもの、加水分解を受けたもの等が生成した。得られた完全ベンジル体は、ギ酸を水素源とする接触水素移動法¹⁴⁾により定量的に脱保護でき γ -シクロデキストリン15が合成できた。

4. 他の環状オリゴ糖

非還元末端4位の水酸基に対し分子内グリコシル化を

Fig. 5

Fig. 6

行って、目的とする α -および γ -シクロデキストリンの合成に成功したが、グルコヘキサマー非還元末端4,6ジオールに対する、分子内グリコシル化についても検討した結果、1:2.5の比率で α -シクロデキストリンと非還元末端6位と環化したイソ- α -シクロデキストリンの完全保護体を収率65%の混合物として得ることができた¹⁵⁾。この化合物も脱保護をして、グリコシド結合の1つが α -1,6結合したイソ- α -シクロデキストリン16の合成にも成功した。

合成化学が作り出した環状オリゴ糖は、このほかにもマンノースより構成された環状糖17¹⁶⁾、グルコースにガラクトースが β -1,4結合したラクトースからなる環状糖18¹⁷⁾、ラムノースよりなる環状糖19¹⁸⁾が報告されている。このように、天然には存在しない化合物を作り出すことが合成化学の強みでもある。

おわりに

サイエンススポットライト賞は、CASのサービスから得られる集計結果を公表する形をとった、非常にユニークな企画である。しかしながら、あまた存在する特許、報文のリクエストは、たぶんかなり多岐にわたり(実際次点の論文と僅差であったと聞いている)、リクエストベスト10は、ある意味さまざまな分野の平均値?を意味しているかもしれない。

いずれにしろ、CASと言う巨大なデータベースの集計結果の一部が公表されることに意味があり、今後どのように発展して行くか大変楽しみである。

一方、シクロデキストリンは、酵素モデルとしての研究に端を発し、現在では食品、医薬品の分野に応用され、現在では大量に消費されるようになったが、天然に存在しないシクロデキストリンを大量合成するのは至難の業である。

一方、固相法による糖鎖合成の研究が進み、立体化学が存在するにもかかわらず、分離精製技術の進歩と相まって、短い糖鎖であれば実用化寸前であると聞いている。

分子内グリコシル化は固相では不可能であるが、前駆体の合成は可能であり、コンビケムの観点から、異種の糖を組み合わせた新規な環状オリゴ糖も現れるかもしれない。今回CASの最多リクエストにシクロデキストリンの全合成が輝いたことは、シクロデキストリン合成に新たな進展がある前兆と捉え期待したい。

謝 辞 この文章を書くにあたってお世話になった、化学情報協会上野京子課長、理化学研究所伊藤幸成主任研究員、眞鍋史乃研究員の各氏に感謝いたします。

また、ケミカルアブストラクトサービス、マーケティングの皆様には、受賞に際してお世話になりました、感謝いたします。

(2003年6月27日受理)

文 献

- 1) D. French, *Adv. Carbohydr. Chem.*, 12, 189 (1957); W. Saenger, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, 19, 344 (1980)
- 2) R. Breslow, *Science*, 218, 532 (1982); A. P. Croft, R. A. Bartsch, *Tetrahedron*, 39, 1417 (1983)
- 3) I. Tabushi, *Acc. Chem. Res.*, 15, 66 (1982)
- 4) T. Ogawa, Y. Takahashi, *Carbohydr. Res.*, 138, c5 (1985); Y. Takahashi, T. Ogawa, *Carbohydr. Res.*, 164, 277 (1987)
- 5) B. Helferich, K. Bäuerlein, F. Wiegand, *Ann.*, 447, 27 (1926)
- 6) T. Mukaiyama, Y. Murai, S. Shoda, *Chem. Lett.*, 1981, 431
- 7) T. Ogawa, M. Matsui, *Carbohydr. Res.*, 51, c13 (1976)
- 8) (a) T. Ogawa, M. Matsui, *Carbohydr. Res.*, 56, c1 (1977); (b) *idem, ibid.*, 62, c1 (1978); (c) *idem, Tetrahedron*, 37, 2362 (1981); (d) A. Veyrieres, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 1981, 1626
- 9) (a) T. Ogawa, S. Nakabayashi, *Carbohydr. Res.*, 93, c1 (1981); (b) T. Ogawa, S. Nakabayashi, T. Kitajima, *ibid.*, 114, 225 (1983)
- 10) M. S. Newman, P. K. Sujeeth, *J. Org. Chem.*, 43, 4367 (1978)
- 11) B. Helferich, R. Gootz, *Ber.*, 62, 2505 (1923)
- 12) (a) K. Bock, C. Pedersen, *Act. Chem. Scand., Ser. B*, 29, 682 (1975); (b) V. Wray, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, 1976, 1598
- 13) (a) L. D. Hall, J. F. Manville, N. S. Bhacca, *Can. J. Chem.*, 47, 1 (1969); (b) L. Phillips, V. Wray, *J. Chem. Soc., B*, 1971, 1618
- 14) (a) B. El. Amin, G. M. Anantharamaiah, G. P. Royer, G. E. Means, *J. Org. Chem.*, 44, 3442 (1979); (b) V. S. Rao, A. S. Perlin, *Carbohydr. Res.*, 83, 175 (1980)
- 15) Y. Takahashi, T. Ogawa, *Carbohydr. Res.*, 169, 127 (1987)
- 16) (a) M. Mori, Y. Ito, T. Ogawa, *Carbohydr. Res.*, 192, 131

Fig. 7

- (1989); (b) *idem*, *Tetrahedron Lett.*, 31, 3029 (1990); (c) M. Mori, Y. Ito, J. Uzawa, T. Ogawa, *ibid.*, 31, 3191 (1990)
- 17) H. Kuyama, T. Nukada, Y. Nakahara, T. Ogawa, *Tetrahedron Lett.*, 34, 2171 (1993)
- 18) M. Nishizawa, H. Imagawa, Y. Kan, H. Yamada, *Tetrahedron Lett.*, 32, 5551 (1991)

PROFILE

高橋幸男 大東化学株式会社開発部・主査
農学博士

〔経歴〕 1975 年東洋大学工学部応用化学科卒業、1975-96 年株式会社浅井ゲルマニウム研究所、この間 1981-85 年理化学研究所細胞制御研究室研究生（小川智也主任研究員）。1997 年大東化学株式会社入社、1987 年東京大学博士（農学）取得。〔専門〕有機合成化学。
〔連絡先〕 e-mail: [REDACTED]

G型

EG型

マグネチック・スターラ（電子制御式）
電子制御方式により安定した速度調整が可能で、低速から高速まで強力な一定トルクで撹拌します。オイルバスを載架して使用する場合に最適です。

載架部径140mmφ、撹拌能力～4,000mL
速度範囲 70～1400rpm

OTS-2型

OMS-2型

オイルバス（デジタルPID制御式）
PID制御により温度精度が良好です。温度表示は高輝度LEDによりデジタル表示されます。温度設定が容易です。

内寸法 OTS-2型 210φ×120H(mm)
OMS-2型 230φ×120H(mm)

VSD-150型

定温真空検体乾燥器

乾燥容器と蓋はOリング使用のグリスレスです。RS温度調節器付です。

内寸法150φ×深さ170mm

中圧接触還元装置

精密メートル法圧力計、総ステンレス製、吸収瓶パイプ、操作簡便堅牢常用圧力 3～7 kg/cm²です。

VSD-95型

定温真空検体乾燥器

アブデルハルデン改良型で収納スペースが倍設置面積は小内寸法95φmm×250mm温度分布が最良です。

**無水反应用
溶媒蒸留装置**

本器によって還流・蒸留された無水溶媒がそのまま貯蔵され必要時に精製無水溶媒が使用できます。

**常量
接触還元
装置**

接触還元が手
軽に、迅速正
確に行えます

石井全共通摺合硝子実験器具・理化学器械ガラス器具製作発売
株式会社 石井商店

東京都文京区湯島2丁目18番2号
TEL 03 (3813) 6481(代)～3・(3811) 3348
FAX (3812) 6878