

## 4E17

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

### Theoretical Study of C-O Bond Cleavage Manners of Glycosides: Reactivity Prediction for Endocyclic Cleavage in Glycosides with 2,3-*trans* Cyclic Protecting Groups

(国立情報研<sup>1</sup>, 理研・基幹研<sup>2</sup>, ETH Zurich<sup>3</sup>, IBM Research – Zurich<sup>4</sup>, University of Zurich<sup>5</sup>)

○佐藤 寛子<sup>1</sup>, 眞鍋 史乃<sup>2</sup>, 伊藤 幸成<sup>2</sup>, Hans Peter Lüthi<sup>3</sup>, Teodoro Laino<sup>4</sup>, Jürg Hutter<sup>5</sup>

【序】グリコシドは非対象アセタールであり，2 パターンの C-O 結合開裂が可能である(Figure 1). アノマー炭素原子とエキソ酸素原子の間の結合が切れるエキソ開裂はオキサカルベニウムと呼ばれる環状カチオンを生成する．このカチオンはグリコシル化反応の重要な中間体として知られており，グリコシドでは一般にエキソ開裂が優位に起こると考えられている．これに対して，ピラノシド環内の C-O 結合が切れるエンド開裂は通常起こり難いことが知られている．しかしごく最近になり，Crich<sup>1</sup>, Oscarson<sup>2,3</sup>, 眞鍋<sup>4,5</sup>らのグループがそれぞれ独立に，2,3-トランスに環状保護基をもつグリコシドが弱いルイス酸性下で容易にβからαへのアノマー異性化反応を起こすことを発見し，エンド開裂経路を経ている可能性が指摘された(Figure 2)．その後，眞鍋らによりエンド開裂の存在を示す実験的証拠が提出された<sup>6</sup>．我々は，エンド開裂反応を用いた糖鎖の新規合成経路の開拓を目指し，計算と実験による本反応の詳細解析を開始した．まず DFT による遷移状態計算と構造反応性相関解析により，2,3-トランスに環状保護基をもつグリコシドが，通常のグリコシドよりも容易にエンド開裂経由のアノマー異性化反応を起こすことを示した<sup>7</sup>．さらに，反応の主支配因子が環状保護基による内部歪みであることを明らかとし，内部歪みを数値化したモデルにより反応性を予測することに成功した<sup>8</sup>．以上の理論的研究の結果をここに報告する．

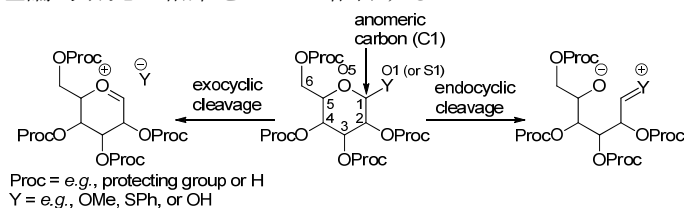


Figure 1. Exocyclic vs endocyclic question.

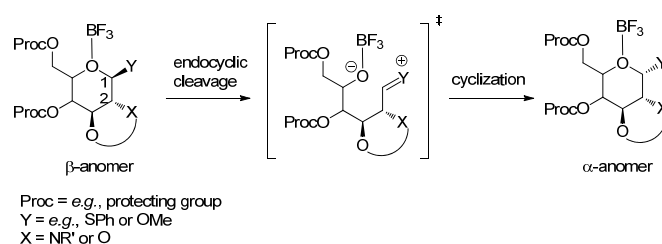


Figure 2. Endocyclic cleavage-induced anomerization reaction of glycosides with 2,3-*trans* cyclic protecting groups.

【方法】一般的なピラノシドと2,3-トランスに環状保護基をもつ一連の化合物を対象とした．計算は Gaussian03 プログラムを用い，全て B3LYP/6-31G(d,p) レベルで行った．遷移状態(TS)は C1-C2 結合の回転を反応座標として探索し，TS 構造は STQN (Synchronous Transit-Guided Quasi-Newton) 法と振動計算により決定した．種々の調査計算により，(1)本反応の活性化エネルギーはエンド開裂のエネルギーとほぼ同等であり，C1-C2 結合の回転はほぼフラットなエネルギー面上を移動する，(2)活性化エネルギーの違いは，ピラノシド環と環状保護基の縮合により生じる内部歪みエネルギー ( $\Delta E_{\text{strain}}$ ) による反応物の不安定化が支配している，との仮説を立て，内部歪みエネルギーを計算するモデルを構築し，通常のピラノシドの活性化エネルギーと  $\Delta E_{\text{strain}}$  により活性化エネルギーを予測す

るモデル式を考案した。モデルより得られる活性化エネルギーと TS 探索による結果、および有機合成実験で測定されたアノマー異性体の比率とを比較し、検証を行った。

【結果と考察】TS 探索の結果(Figure 3)は、環状保護基をもつピラノシドが、通常のピラノシドと比較して低いエネルギーの TS を経てアノマー異性化を起こすことを示している。また、アノマー効果により  $\alpha$  体の方が  $\beta$  体よりも安定であることが知られているが、これを支持する結果が得られた。

内部歪みエネルギー  $\Delta E_{\text{strain}}$  のモデルを用いた TS エネルギー予測値 ( $\Delta E_{\text{predict}}^{\ddagger}$ ) を、TS 探索による計算値 ( $\Delta E^{\ddagger}$ ) と、有機合成実験から得られたアノマー異性化の  $\alpha$  体と  $\beta$  体の比率と比較した結果 (Table 1), 非常によい一致が見られた。この結果は、本モデルにより見積もられる TS 値が反応性を予測するよい指標となることを示す。本結果から、内部歪みが 2,3-トランスに環状保護基を有するグリコシドのエンド開裂経路のアノマー異性化の主要な支配因子であると結論づけた。

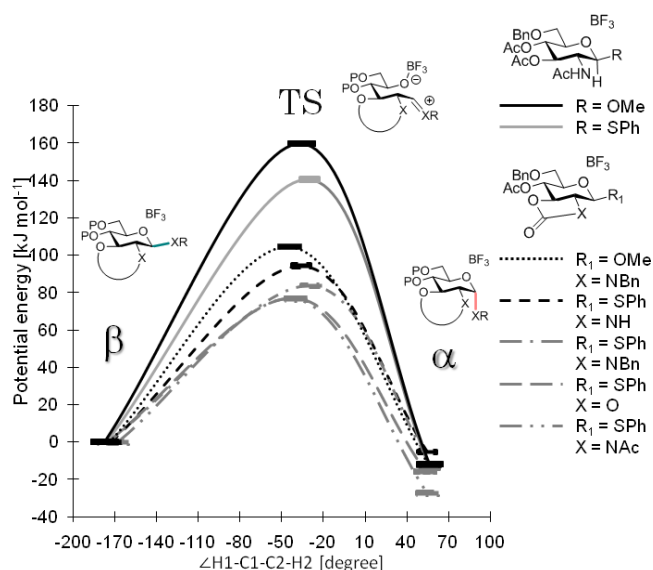


Figure 3. Results of the TS search.

Table 1. Validation of The Model

		Computations (B3LYP/6-31G(d,p))					
R	$\beta$ (%)	$\alpha$ (%)	Reactivity ranking (exp.)	Reactivity ranking (calc.)	$\Delta E_{\text{predict}}^{\ddagger}$ [kJ mol <sup>-1</sup> ]	$\Delta E^{\ddagger}$ [kJ mol <sup>-1</sup> ]	
	0	75	1	1	71.2	76.4	
	0	80	2	2	77.1		
	16	63	3	3	84.4	83.6	
	69	19	4	5	99.4	94.3	
	46	14	4	2	77.3	76.9	
	82	17	4	4	90.0		
	92	0	5 (no anomerization)	6	125.0		
	61	0	5 (no anomerization)	6	123.1	119.7	
			5 (no anomerization)	7		142.0	

- Crich, D.; Vinod, A. U. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 1291-1296.
- Boysen, M.; Gemma, E.; Lahmann, M.; Oscarson, S. *Chem. Commun.* **2005**, 3044-3046.
- Olsson, J. D. M.; Eriksson, L.; Lahmann, M.; Oscarson, S. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 7181-7188.
- Manabe, S.; Ishii, K.; Ito, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 10666-10667.
- Manabe, S.; Ishii, K.; Hashizume, D.; Ito, Y. *Acta Cryst.* **2008**, *E64*, o1868.
- Manabe, S.; Ishii, K.; Hashizume, D.; Koshino, H.; Ito, Y. *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 6894-6901.
- Satoh, H.; Hutter, J.; Lüthi, H. P.; Manabe, S.; Ishii, K.; Ito, Y. *Eur. J. Org. Chem.* **2009**, 1127-1131.
- Satoh, H.; Manabe, S.; Ito, Y.; Lüthi, H. P.; Laino, T.; Hutter, J. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 5610-5619.