

1B19 グリコシル化反応の溶媒効果に関する理論的研究:オキサカルベニウム-カウンターイオン中間体の立体配座による立体選択性の制御

(国立情報研¹, スイス連邦工科大学(ETH)², 理研・基幹研³)
佐藤寛子¹, ハンセン ハルバー², 眞鍋史乃³ ファン・グンステレン ウィルフレッド²,
ヒューネンベルガー フィリップ²

Theoretical Investigation of Solvent Effects on Glycosylation Reactions: Stereoselectivity Controlled by Preferential Conformations of the Intermediate Oxacarbenium-Counterion Complex

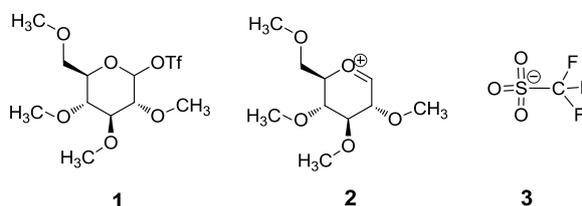
(National Institute of Informatics (NII)¹, Swiss Federal Institute of Technology (ETH)²,
RIKEN Advanced Science Institute³)
Hiroko Satoh¹, Halvor S. Hansen², Shino Manabe³, Wilfred F. van Gunsteren², Philippe H. Hünenberger²

【序】 グリコシル化反応は、糖鎖を生成する糖鎖合成の基本的な化学反応である。本反応はグリコシド結合を形成し、アノマー位の炭素に新たな立体中心を生成する。このため、グリコシル化反応の生成物は通常、2種類の立体異性体の混合物となる。本研究では、グリコシル化反応の反応性と立体選択性に関与すると考えられている種々の重要因子のうち、溶媒効果に着目し、GROMOSによる分子動力学(MD)シミュレーションと、GaussianによるDFT計算により解析を行った。その結果、従来の糖質化学分野で広く受け入れられてきた「溶媒配位仮説」とは異なる、「立体配座とカウンターイオンのカチオンに対する分布仮説」と呼ばれる新しい仮説を提案したので報告する。¹

【計算方法】 今回の計算の対象として、2,3,4,6-tetra-*O*-methyl-D-glucopyranosyl-triflate (**1**)をグリコシル供与体として選んだ。ここから脱離基 OTfが外れることで、グリコシル化反応の重要中間体とされるオキサカルベニウムカチオン(**2**)とトリフレートカウンターアニオン(**3**)が生成する。計算は(**2**)と(**3**)のイオンペアについて、それぞれ、アセトニトリル、ジエチルエーテル、トルエン、1,4-ジオキサン溶媒(300分子)中におけるMDシミュレーションをGROMOS(53A6力場)を用いて行った。シミュレーション時間は100 ns実施した。一方、イオンペア(**2, 3**)を含まない純粋溶媒について10 nsのシミュレーションを実施し、誘電率を計算し、実験値とほぼ一致することを確認した。MDシミュレーションの結果、アセトニトリル溶媒中とジオキサン溶媒中のイオンペアのうち、多く分布する立体配座について、Gaussian03を用いてDFT計算(6-31G(d,p)/B3LYP)による構造最適化を行った。アセトニトリル溶媒についてはGaussian03で定義されているパラメータを用いてIEF-PCMモデルによる最適化を行った。ジオキサン溶媒については、実験値と上記の計算値ともに誘電率が低い(それぞれ2.2, 1.1)ことから、真空中での計算により代替した。

【結果と新仮説】 溶媒の性質は、グリコシル化反応の立体選択性を決める重要な要因のひとつであることが知られている。例えば、グルコピラノシドの場合は、ジエチルエーテルやジオキサン中で、1,2-*cis* グルコシド(α 結合)が優位に生成する。これに対して、

アセトニトリル中では、1,2-*trans* グルコシド(β 結合)が主生成物として得られる。他のピラノシドについても、一般的に同様の傾向が見られる。すなわち、エーテルやジオキサン中では α -アノマー異性体が優位であり、アセトニトリル中では β -アノマー異性体が優位となる。この溶媒効果のメカニズムとしては、溶媒分子が、オキサカルベニウムイオンの環のどちらか一方に優位に結合する形でアノマー炭素と配位結合を形成し、求核剤のこの方向からの攻撃を防げるという仮説が広く受け入れられている(Figure 1-a)。この仮説によると、アセトニトリル中の β -生成物(1,2-*trans* グルコシド)の優位性は、アセトニトリル分子がオキサカルベニウムイオンの環に対して α 面からアノマー炭素に優位に配位することにより生じると説



明される。これと反対に、エーテルやジオキサン中の α -生成物 (1,2-*cis* グリコシド) の優位性は、溶媒分子がオキサカルベニウムイオンの環に対して β 面からアノマー炭素に優位に配位することにより生じると説明される。

これに対して、本研究のグリコシル化反応中間体の溶媒中のシミュレーションの結果は、この一般的な仮説を支持せず、別の異なる反応機構を提示した (Figure 1-b)。この新仮説では、立体選択性は、立体配座の分布とイオンペアの相対的な位置関係の両方の要素によって決まると説明される。すなわち、(1) オキサカルベニウムイオンのピラノース環の立体配座により、アノマー位置の α/β 面の立体的な混みあいすき具合が変化し、(2) オキサカルベニウムカチオンのアノマー位置のどちらか一方にカウンターアニオンが優位に配位することで、この方向からの求核剤 (グリコシル受容体) の攻撃をブロックすることによって、立体選択性が発現する、と説明される。たとえば、アセトニトリル中では、 $B_{2,5}$ 配座のピラノース環にカウンターアニオンが α 面から配位したものが優位に存在することが計算によって示された。実験で得られる β 選択性は、この両方の性質が、 β 面からの求核攻撃の優先性を導くものと説明される。一方、ジオキサン中では、 4H_3 配座のピラノース環にカウンターアニオンが β 面から配位したものが優位に存在することが計算によって示された。実験で得られる α 選択性は、この両方の性質が、 α 面からの求核攻撃の優先性を導くものと説明される。

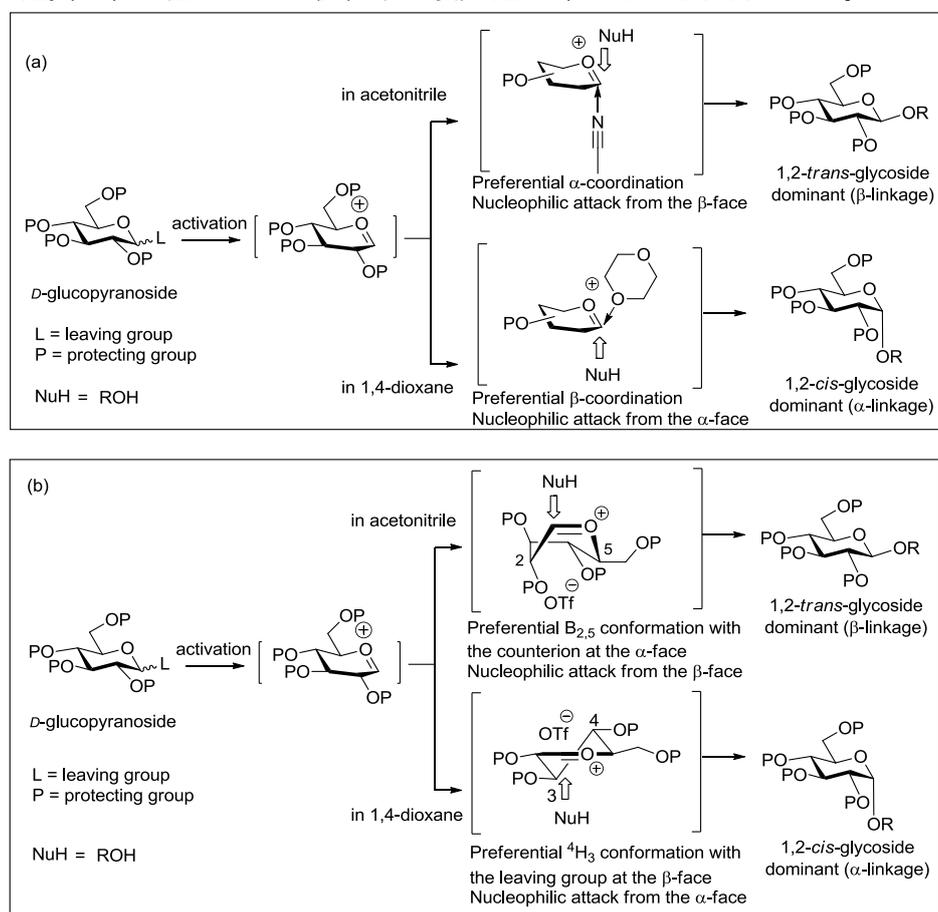


Figure 1. Two alternative hypotheses concerning solvent effects in glycosylation reactions: (a) Commonly formulated hypothesis, referred to here as the solvent coordination hypothesis; (b) alternative hypothesis formulated on the basis of the present study, referred to here as the conformer and counterion distribution hypothesis. A glucopyranoside donor in the solvents acetonitrile and 1,4-dioxane and in the presence of a triflate counterion are selected here to illustrate how the two hypotheses account for the experimentally observed stereoselectivity.

1. Satoh, H.; Hansen, H.; Manabe, S.; van Gunsteren, W.; Hünenberger, P. *J. Chem. Theory Comput.*, **6**, 1783-1797 (2010)