

保護基を用いないグリコシルアジドの一段階合成

田中知成、黄偉峻、野口真人、小林厚志、正田晋一郎（東北大院工）

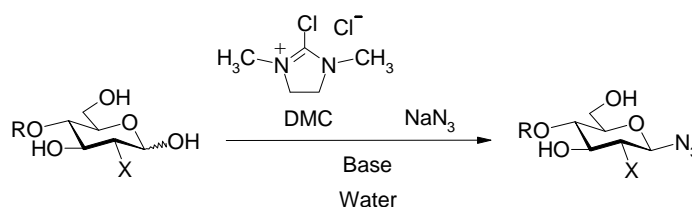
グリコシルアジドはアミノ糖や糖ペプチド合成の前駆体、糖加水分解酵素による糖転移反応の供与体として重要な糖化合物である。近年では Staudinger ligation や Click chemistry の基質として、その利用価値は益々高まってきている。従来、無保護糖からのグリコシルアジドの合成は、有機溶媒中において多種多様な試薬を用いて行われ、①ヒドロキシ基の保護、②アノマー位の活性化、③アジド化、④脱保護、と少なくとも 4 工程を必要とする。また、高分子量のオリゴ糖においては酸によるグリコシド結合の切断が懸念されるため、その合成は非常に困難かつ煩雑である。当研究室では、糖アノマー位のヘミアセタール性ヒドロキシ基が他のヒドロキシ基に比べて酸性度が強く反応性に富むことに着目し、2-chloro-1,3-dimethylimidazolium chloride (DMC)を用いて水溶液中における糖オキサゾリン誘導体¹⁾、1,6-アンヒドロ糖²⁾、チオグリコシド³⁾の一段階合成を報告した。本研究では、DMCを用いて無保護糖からのグリコシルアジドの一段階合成を試みた。

無保護糖に 2.5 M アジ化ナトリウム水溶液、塩基、DMCを加えて室温あるいは 0°C で反応した。2 位にヒドロキシ基を有する D-グルコース、2 位にアセトアミド基を有する N-アセチル-D-グルコサミン、さらにはこれらのオリゴ糖においても基質の鎖長によらず、目的とするグリコシルアジドが高収率で得られた(entries 1-5, 8-12)。得られた生成物は全てβ

体であり、α体は検出されなかった。二糖以上の場合には、単糖の場合と同様にトリエチルアミン(Et₃N)を塩基として用いると、1,6-アンヒドロ糖あるいは糖オキサゾリン誘導体が副生成物として生成したため、種々の塩基を検討した結果、N,N-ジイソプロピルエチルアミン(DIPEA)、2,6-ルチジンがグリコシルアジドの合成に適していた。さらには、分岐を有するキシログルカン七糖、九糖、および分岐と非還元末端にシアル酸を有するジシアロ複合型十糖においても一段階でのアジド化に成功した(entries 6, 7, 13)。

本反応は、無保護糖に多数存在するヒドロキシ基を保護することなく、単糖から高分子量のオリゴ糖にまで適用できる非常に簡便なグリコシルアジドの一段階合成法である。

Table Direct synthesis of β-glycosyl azide.



Entry	Substrate	Base	Yield (%)
1	D-Glucose [X=OH, R=H]	Et ₃ N	83
2	Cellobiose [X=OH, R=Glc]	DIPEA	73
3	Cellotriose [X=OH, R=(Glc) ₂]	DIPEA	79
4	Cellotetraose [X=OH, R=(Glc) ₃]	DIPEA	82
5	Cellopentaose [X=OH, R=(Glc) ₄]	DIPEA	58
6	Xyloglucan-heptasaccharide [X=OH, R={(Xyl)-Glc} ₃]	DIPEA	63
7	Xyloglucan-nonasaccharide [X=OH, R={(Xyl)-Glc}{(Gal-Xyl)-Glc} ₂]	DIPEA	49
8	N-Acetyl-D-glucosamine [X=NHAc, R=H]	Et ₃ N	82
9	Chitobiose [X=NHAc, R=GlcNAc]	2,6-lutidine	77
10	Chitotriose [X=NHAc, R=(GlcNAc) ₂]	2,6-lutidine	63
11	Chitotetraose [X=NHAc, R=(GlcNAc) ₃]	2,6-lutidine	85
12	Chitopentaose [X=NHAc, R=(GlcNAc) ₄]	2,6-lutidine	81
13	Disialo complex-type deca-saccharide [X=NHAc, R=(NeuAc-Gal-GlcNAc-Man) ₂ -Man]	2,6-lutidine	87

Glc; D-glucose, Xyl; D-xylose, Gal; D-galactose, GlcNAc; N-acetyl-D-glucosamine, NeuAc; N-acetylneuraminic acid, Man; D-mannose.

References

1. M. Noguchi, T. Tanaka, H. Gyakushi, A. Kobayashi, S. Shoda, *J. Org. Chem.*, **2009**, *74*, 2210.
2. T. Tanaka, W. C. Huang, M. Noguchi, A. Kobayashi, S. Shoda, *Tetrahedron Lett.*, **2009**, *50*, 2154.
3. T. Tanaka, T. Matsumoto, M. Noguchi, A. Kobayashi, S. Shoda, *Chem. Lett.*, *in press*.