

# $^1\text{C}_4$ 配座のグルコース環状六量体, 反転シクロデキストリンの創製研究

関西学院大学 理工学部

山田 英俊

Ring conformations of glucose derivatives bearing with bulky trialkyl or alkyldiaryl silyl protecting groups at the C-2 and C-3 oxygen functionalities have investigated with the aim of synthetic approach to flipped  $\alpha$ -cyclodextrin, a cyclic hexamer of D-glucose in the  $^1\text{C}_4$  ring conformation. To the same purpose, synthetic route of a glucose derivative flipped by introduction of a bridged protecting group tethering two oxygens at C-3 and C-6 of glucose.

Among 8 glucose derivatives that have bulky silyl protecting groups at the C-2 and C-3 oxygens, the ring conformation of the following 3 compounds flipped to be  $^1\text{C}_4$  form; 2,3-di-*O*-*tert*-butyldiphenylsilyl- $\alpha$ , and  $\beta$ -D-glucopyranose, and 2,3-di-*O*-*tert*-butyldimethylsilyl- $\beta$ -D-glucopyranose. These compounds demonstrated the first ring flip due to introduction of bulky silyl protecting group on C-2 and C-3 oxygens. The ring conformations were determined based on the coupling constants of the  $^1\text{H}$  NMR spectra.

Composition of the flipped derivative of glucose to the flipped cyclodextrin requires a high  $\alpha$ -selective glycosylation reaction. However, a preliminary glycosylation of a flipped sugar with *tert*-butyldiphenylsilyl group on the C-2 oxygen showed moderate  $\beta$ -selectivity. This result indicates the inadequacy of the application of such silyl-based flipped sugars; we then designed and prepared a glucose derivative flipped by introduction of a bridged protecting group tethering two oxygens at C-3 and C-6 of glucose.

## 1. 緒言

反転したシクロデキストリンの合成を目的として, 嵩高いシリル保護基を2, 3位に導入したグルコース誘導体の環立体配座を詳細に調べ, 環反転が可能であることを明らかにした. 保護基を3, 6位に架橋させて導入することで反転したグルコース誘導体の合成ルートを確認した.

椅子型立体配座の6員環は, 置換基がより多くエクソトリアル配座を取る方が安定である. これは糖の6員環にもあてはまり, グルコースは $^1\text{C}_4$ 配座ではほとんど存在せず熱力学的により安定な $^4\text{C}_1$ 配座で通常存在する. 糖の複数の水酸基を嵩高いトリアルキルあるいはアルキルジアルキルシリル基で保護すると環立体配座が反転し, アキシアル配向した置換基が多いす型で安定に存在する例が知られている<sup>1)</sup>. しかし単糖の場合, 当然のことながら嵩高いシリル基を除去すると元のエクソトリアル置換基がより多い立体配座に戻る. 私達はこのような糖の環配座反転を保護基以外の要因で起こすことはできないかと考え, 大員環による束縛が期待できる反転したシクロデキストリン (2) を着想した. 反転シクロデキストリンは, 環の内部にも外部にも水酸基を持つ. 外部の水酸基は, エステル結合によって脂肪酸などを結合させることができる. 従って, 従来のシク

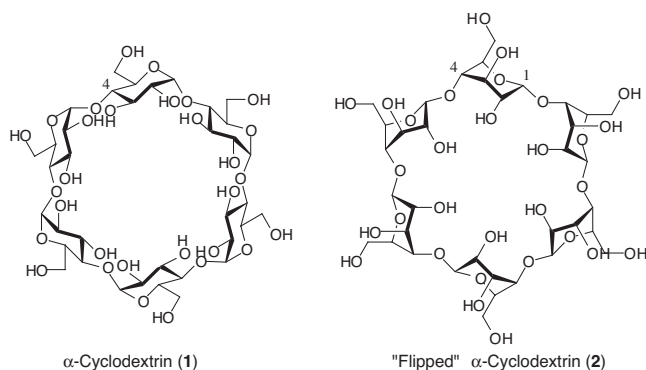
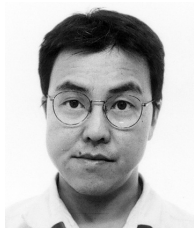


Fig.1

ロデキストリンとは対称的に, 内部が親水性, 外部が親油性となる化合物を容易に合成することができる. この様な化合物を合成できれば親水性の各種化合物を包摂し, 全体として親油性の性質を有する化合物のベースとなると考えている.

反転した $\alpha$ -シクロデキストリン (2) の合成計画を Fig. 2 に示した. 予め環反転させたグルコース誘導体を合成し, これを繋いで直鎖六量体とした後環状化させる計画を立てた. シクロデキストリンは, グルコースの1位と4位が酸素を介して結合している. 従って, 環反転をさせるためにこれら以外の水酸基を修飾して利用する事が前提になる. これまで知られているシリル保護基による環反転は, いずれも糖の4位水酸基が関わっている. 一方, 2, 3位のシリル保護のみで反転させた例は無かった. そこで, グルコースの2, 3位に嵩高いシリル保護基を導入した場合のグルコースの立体配座変化を調べ, 3 に示すような反転が可能であるか否かを調査した. また, 環反転させるもう一つの可能性として, 3位と6位の水酸基を架橋する保護基を



Synthetic study of flipped cyclodextrin, a cyclic hexamer of D-glucose in the  $^1\text{C}_4$  ring conformation

Hidetoshi Yamada

School of Science and Technology,  
Kwansei Gakuin University

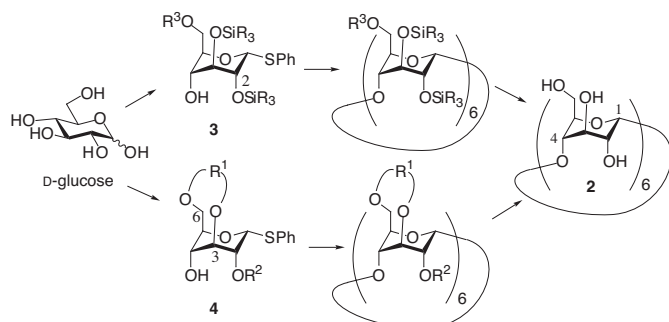


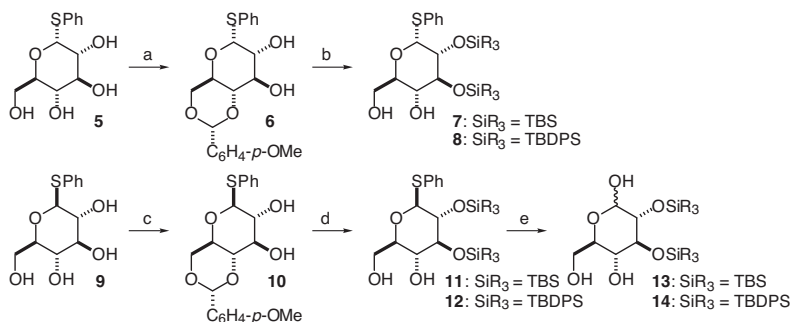
Fig.2

導入し、4に示したような構造にすることで環反転させることを目的にグルコースからの合成を行った。

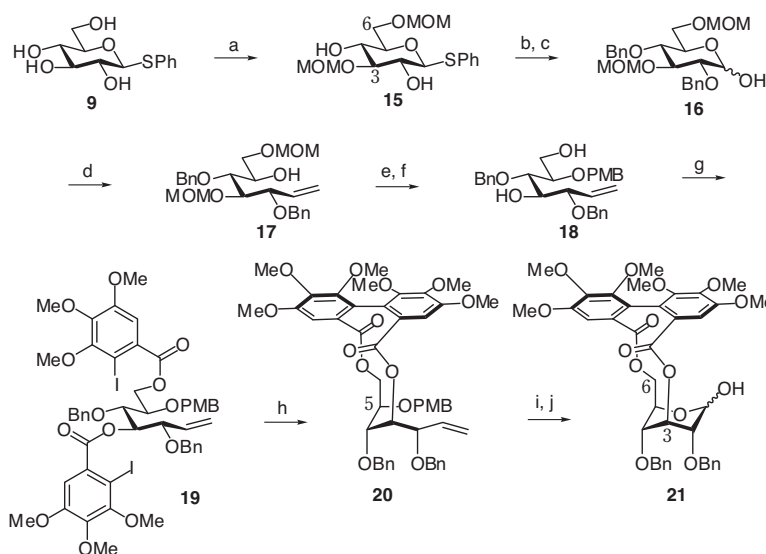
## 2. 実験

### 2・1 2, 3位に嵩高いシリル保護基を導入したグルコース誘導体の合成

1- $\alpha$ -フェニルチオグルコシド (5)<sup>2)</sup> の4, 6位水酸基をアニシリデン保護して6とした後, 残った2, 3位水酸基に *tert*-butyldimethylsilyl (TBS) 基あるいは *tert*-butyldiphenylsilyl (TBDPS) 基を導入して2, 3位に嵩高いシリル保護基を有する  $\alpha$ -チオグルコシド 7, 8を合成



Scheme1 Preparation of 2,3-trialkyl or alkyl diarylsilylated derivatives of D-glucose.



Scheme 2 Preparation of bridged compound between C-3 and C-6 oxygens.

した。一方, 対応する 1- $\beta$ -フェニルチオグルコシド (9)<sup>3)</sup> を原料として同様の合成段階を経て2, 3位に嵩高いシリル保護基を有する  $\beta$ -チオグルコシド 11, 12を合成した。また 11, 12はそれぞれ1位フェニルチオ基を加水分解して, 2, 3位のみが修飾されたグルコース 13, 14へと導いた。合成した化合物はそれぞれ各種二次元 NMR の手法を用いて <sup>1</sup>H NMR の全てのシグナルを帰属したのち, ピラノース環上の水素に基づく結合定数を J 分解スペクトル法を用いて測定した。測定結果は結果の部にまとめた。

### 2・2 3位-6位水酸基の架橋による環反転

1- $\beta$ -フェニルチオグルコシド (9) の3, 6位水酸基を選択的にメトキシメチル基で保護して 15とした<sup>4)</sup>。残った2, 4位水酸基をベンジル保護し, 次いで1位フェニルチオ基を加水分解して 16とした。Wittig 反応を用いてピラノース環を開環しながら末端ビニル基を有する 17へと変換した後, 5位水酸基を *p*-メトキシベンジル基で保護し2, 4位のメトキシメチル基を脱保護して 18とした。18の2, 4位水酸基に 2-iodo-3,4,5-trimethoxybenzoyl 基を導入して 19へ導いた後<sup>5)</sup>, Ullmann カップリングを用いてビフェニル部分を構築して 20とした<sup>6)</sup>。このとき, 二種

(a) (MeO)<sub>2</sub>CHC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-*p*-OMe, TsOH, 50 C, 2 h, 57%; (b) TBSOTf, 2,6-lutidine, DMF, 100C, 12 h, then TsOH, THF/MeOH, rt, 6 h, 56% for 7; TBDPSOTf, 2,6-lutidine, DMF, 100C, 12 h, then TsOH, THF/MeOH, rt, 6 h, 41% for 8; (c) (MeO)<sub>2</sub>CHC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-*p*-OMe, TsOH, 50 C, 4 h, 60%; (d) TBSOTf, 2,6-lutidine, DMF, 100 C, 12 h, then TsOH, THF/MeOH, rt, 6h, 73% for 11; TBDPSOTf, 2,6-lutidine, DMF, 100 C, 12 h, then TsOH, THF/MeOH, rt, 6 h, 59% for 12; (e) NBS, THF/H<sub>2</sub>O, rt, 2 min, 75%, for 13

(a) MOMCl, *i*-Pr<sub>2</sub>NEt, DMF, 0 C →rt, 1 day, 51%; (b) NaH, rt, 1 h, then BnBr, DMF, 0 C →rt, 2.5 h, 75%; (c) NBS, THF/H<sub>2</sub>O, 0C, 20 min, 92%; (d) Ph<sub>3</sub>PCH<sub>2</sub>, THF, -50C →rt, overnight, 82%; (e) NaH, rt, 20 min, then PMBCl, DMF, rt, 2 h, 93%; (f) conc. HCl, *i*-PrOH, 60 C, 7 h, 59%; (g) 2-iodo-2,3,5-trimethoxybenzoic acid, EDCl (WSC), DMAP, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, rt 10 h, 94%; (h) Cu, DMF, reflux, 17 h, 48%; (i) DDQ, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, H<sub>2</sub>O, rt, 1 h, 85%; cat. OsO<sub>4</sub>, NaIO<sub>4</sub>, THF/H<sub>2</sub>O (1:1), rt, 6h, 70%

類の回転異性体に基づくジアステレオマーの生成が考えられるが、得られた化合物は単一であった。ピフェニル部分の立体化学はその誘導体の単結晶 X 線解析で決定した。20 の 5 位 *p*-メトキシベンジル基を脱保護し、末端ビニル部分をオスmium酸化と過ヨウ素酸ナトリウムにより開裂させピラノース環を再構築し 21 を合成した。

### 3. 結果

#### 3・1 2, 3 位に嵩高いシリル保護基を導入したグルコース誘導体の環立体配座

合成した 2, 3 位に嵩高いシリル保護基を導入したグルコース誘導体の環立体配座を推定するため、<sup>1</sup>H NMR の結合定数を測定した。ピラノース体である 13, 14 は α 体、β 体の分離ができないため混合物のまま NMR を測定し各 J 値を測定した。結果は Table 1 にまとめた。比較のため、Jackson らによって報告されている TBDMS 基を 3 個導入して反転させた化合物 phenylthio 3,4,6-tri-O-tert-butylidimethyl silyl-α-D-glucopyranoside (15) (Fig 3) <sup>1f)</sup>、及びシリル基を導入していないテトラオール 5, 9 のデータを並べて記載した。

α-チオグルコシド 7 が示した各結合定数はシリル基を導入していない 5 の値に近く、環反転は起こっていないことが判る。8 の値は H2 から H5 にかけて 5 の値よりも若干小さくなっている。そのため元のいす型から少し変形していることが考えられるが、基本的にもとの <sup>4</sup>C<sub>1</sub> 配座である

Table 1 Coupling constants between two hydrogens on the pyranose rings.

compound	<sup>3</sup> J(Hz)				<sup>4</sup> J(Hz)		
	H1-H2	H2-H3	H3-H4	H4-H5	H1-H3	H2-H4	H3-H5
7	5.2	9.0	8.2	9.8	-	-	-
8	4.7	8.6	7.3	9.4	-	-	-
11	8.2	6.9	7.7	8.9	-	-	-
12	2.3	2.5	3.7	8.1	1.3	1.1	-
13α	3.3	8.9	8.5	9.9	-	-	-
13β	1.9	2.1	1.6	2.9	0.8	0.7	0.7
14α	1.0	2.9	0.5	0.0	-	1.4	-
14β	2.9	2.1	1.0	3.2	0.8	1.4	-
15	2.9	5.5	4.5	3.1	-	1.0	-
5	5.2	10.0	8.8	10.0	-	-	-
9	9.6	8.8	8.0	9.2	-	-	-

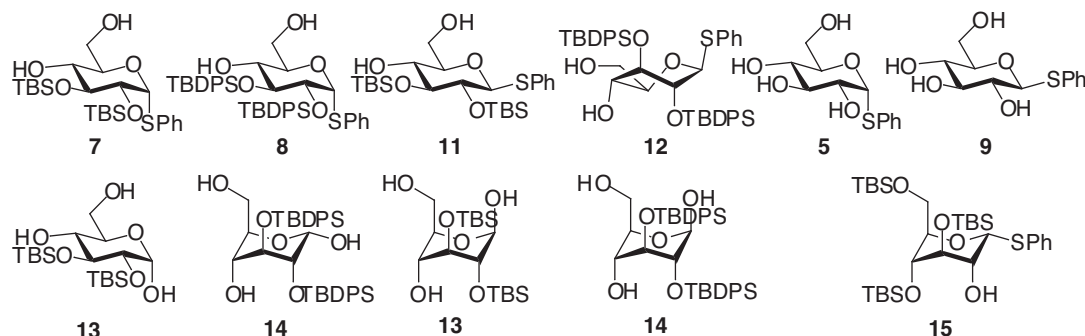


Fig. 3

るとして妥当である (Fig 3). β-チオグルコシド 11 が示した値も H2 から H5 にかけて 9 の値よりも若干小さくなっているため、元のいす型から少し変形しているものの基本的にもとの <sup>4</sup>C<sub>1</sub> 配座で存在すると考えられる。TBDPS 基で保護した 12 の H1-H2, H2-H3, H3-H4 での値が元の 9 と比較して小さくなっており、Karplus の式を参考にすると何れも約 30° の二面角である。また、H1-H3 及び H2-H4 間に W 字型遠隔カップリングが観測されたことから H1 から H4 がエカトリアル配向していることを支持している。一方、H4-H5 の結合定数は 9 の値と比較してもそれほど大きな変化は観測されなかった。これらの情報から、12 は 1, 2, 3, 4 位はアキシャル配向した置換基を有し、6 位の置換基はエカトリアル配向したツイストボート型の環配座で存在することが明らかになった。1 位フェニルチオ基を除去したピラノース体のうち、13α が示した各結合定数はシリル基を導入していない 5 の値に近く、環反転は起こっていないことが判る。一方、13β, 14α, 14β の各結合定数は何れも小さく、また W 字型遠隔カップリングが観測されたことから環反転したことを示している。

#### 3・2 3 位 - 6 位水酸基を架橋した化合物 21 の環立体配座

化合物 21 はアノマー混合物であり、またピラノース環上の水素とメチル基の水素が重なり非常に複雑なパターンであるため、<sup>1</sup>H NMR を基にした環配座の解析は困難であった。そのため、21 はさらに二段階を経て天然物から誘導されるコリラジノナメチルエーテル (22) に変換してその構造を確認した (Fig. 4) <sup>7)</sup>。

### 4. 考察

2, 3 位に嵩高いシリル保護基を導入した各グルコース誘導体の環配座から、2, 3 位に TBDPS 基を導入したピラノース体は α 体、β 体にかかわらず反転した <sup>1</sup>C<sub>4</sub> 配座であることが明らかになった。この構造は合成の目的として反転シクロデキストリンの単糖部分の構造をよく反映していると考えられる。一方、2, 3, 4 位に TBDPS 基を有する糖供与体 23 を用いたグリコシル化反応では、β

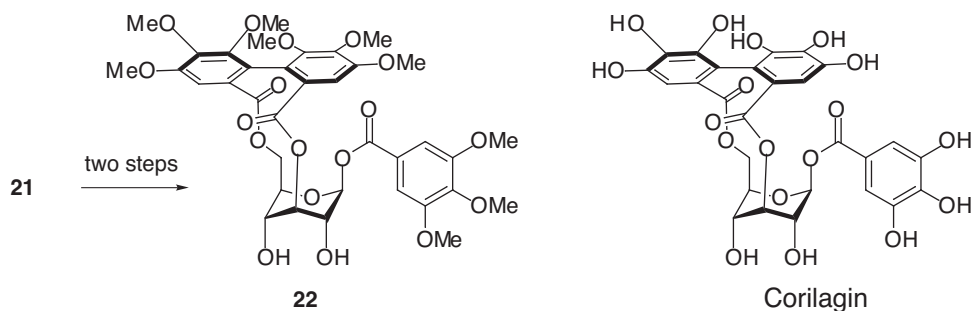


Fig. 4

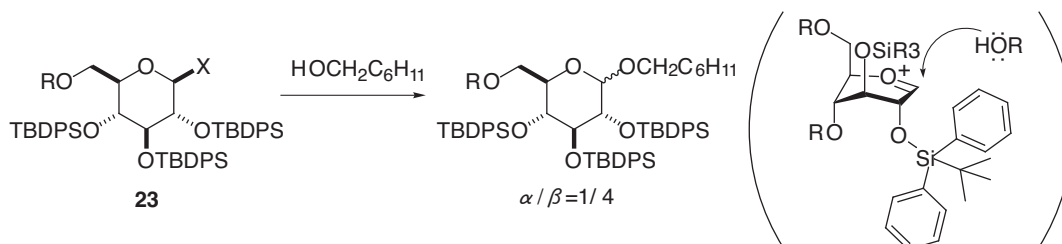


Fig. 5

選択的な反応が観測された。2位の TBDPS 基が  $\alpha$  からのアルコールの接近を妨害した結果であると考えられる (Fig. 5)。2位に嵩高いシリル保護基を有する反転したグルコース誘導体を用いてグリコシル化反応を行うと、 $\beta$  選択性が出るという知見は、従来2位アシル保護基の隣接基関与による制御に頼ってきた  $\beta$  選択的グリコシル化反応の別法となるべき芽ではあるが、反転シクロデキストリンを合成するためにはグリコシル化反応において高い  $\alpha$  選択性の発現が必要である。そのため、本法は反転シクロデキストリンの合成には適さないと判断した。

一方、3位 - 6位水酸基を架橋した化合物 **21** から糖供与体を誘導した場合、糖の  $\beta$  面を大きく覆うビフェニル部分がアルコールの接近を妨害し、 $\alpha$  選択的なグリコシル化反応が期待できる。今後、**21** を基に反転シクロデキストリンの合成を行う。

## 5. 総括

反転したシクロデキストリンの合成を目的に、嵩高いシリル保護基を2, 3位に導入したグルコース誘導体の環立体配座を詳細に調べ、環反転が可能であることを明らかにした。嵩高いシリル保護基の導入による環反転例はこれまでも報告があるが、どの例も3, 4位の水酸基に嵩高いシリル保護基が導入されており、2, 3位への導入での反転が可能であることを初めて示すことができた。また今回合成した2, 3位に嵩高いシリル保護基を導入して反転させたグルコース誘導体は、 $\beta$  選択的な反応を示した。しかし、シクロデキストリンの合成には  $\alpha$  選択的なグリコシル化反応が必須である。従って新たな  $\beta$  選択的グリコシル化反応の芽としては期待できるが、シクロデキストリンの合成には利用できない。今後、3, 6架橋体を用いた合成を進める。

## (参考文献)

- 1) a) H. Abe, S. Shuto, S. Tamura, A. Matsuda, *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 6159-6161.
- b) K. S. Feldman, M. D. Lawlor, K. Sahasrabudhe, *J. Org. Chem.* **2001**, *65*, 8011-8019.
- c) S. Ichikawa, S. Shuto, A. Matsuda, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 10270-10280.
- d) H. Yamada, M. Nakatani, T. Ikeda, Y. Marumoto, *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 5573-5576.
- e) Y. Yahiro, S. Ichikawa, S. Shuto, A. Matsuda, *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 5527-5531.
- f) C. Walford, R. F. W. Jackson, N. H. Rees, W. Clegg, S. L. Heath, *Chem. Commun.* **1997**, 1855-1856.
- g) T. Hosoya, Y. Ohashi, T. Matsumoto, K. Suzuki, *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 663-666.
- h) M. A. Tius, J. Busch-Petersen, *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 5181-5184
- 2) M. S. Motawia, C. E. Olsen, K. Enevoldsen, J. Marcussen, and B. L. Møller, *Carbohydrate Res.*, **1995**, *277*, 109-123.
- 3) S. Hanessian and Y. Guindon, *Carbohydrate Res.*, **1980**, *86*, C3-C6.
- 4) Y. Ikeda, K. Furukawa, H. Yamada, *Carbohydrate Res.*, **2002**, *337*, 1499-1501.
- 5) R. Beugelmans, J. Chastanet, H. Ginsburg, L. Quintero-Cortes, G. Roussi, *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 4933-4938.
- 6) Dai, D.; Martin, O, R. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 7628-7633.
- 7) a) R. Saijo, G. Nonaka, I. Nishioka, *Chem. Pharm. Bull.* **1989**, *37*, 2624-2630.
- b) T. Tanaka, G. Nonaka, I. Nishioka, *Phytochemistry* **1985**, *24*, 2075-2078.