

エンド開裂反応による異性化を利用したヘパリン合成研究

Synthesis of Heparin by Anomerization Reaction via Endocyclic Cleavage Reaction

独立行政法人理化学研究所 眞鍋史乃

ヘパリンは、抗血液凝固作用を持つ糖鎖であり、臨床において最も古くから使用されている薬の一つである。ヘパリンは、グルコサミンとグルクロン酸あるいはイズロン酸の2糖繰り返し構造からなる糖鎖であるが、高度に硫酸化修飾されており、硫酸化の度合い・位置選択性と分子量の違いに起因する最も多様性を持つ糖鎖群である。医薬品としてブタ腸管からの抽出物が使用されてきたが、不純物の混入により死者が出たことや、混合物であるために副作用やモニタリングが必要である等の問題点があり、欧米では、これまで使用されてきた抽出ヘパリンを完全化学合成された5糖ヘパリンに置換していく動きがある。

ヘパリン化学合成の困難さの要因のひとつは、1,2-*cis* アミノ糖の構築にある。1,2-*cis* アミノ糖の構築には、1970年代から現在まで2位のアミノ基をアジド基として保護した糖供与体が唯一の選択肢として用いられているが、グリコシル化反応における1,2-*cis* 選択性は充分ではない。我々は、2位アミノ基と3位水酸基をカーバメート基で保護したピラノシドが、弱い酸性条件下、鎖状カチオンを経て、容易に1,2-*trans* グリコシドから1,2-*cis* グリコシドへと異性化することを見出していた¹⁾。また、本異性化反応は、糖科学においてきわめて珍しいエンド開裂反応による鎖状カチオンを経ることも明らかにしていた。本異性化反応は、通常のグリコシル化反応では困難である1,2-*cis* アミノ糖の合成を可能とし、有機合成において有用な反応になると期待された。

まず、カーバメート基上の置換基の検討を行い、アセチル基の場合、幅広い基質において、迅速かつ完全な異性化反応が行うことが可能であることを見出した²⁾。

そこで、ヘパリン合成の端緒として、本異性化反応がヘパリン合成に貢献しうることを示すために、生合成におけるヘパリン前駆体であるヘパロサン³⁾の合成を行うこととした。ヘパロサンは、グルコサミン-グルクロン酸が α 1,4-結合した2糖の繰り返し糖鎖であり、ヘパロサンをもとにして複数の酵素による硫酸基の付加、異性化などの数工程をへて、ヘパリン合成が行われる。グルクロン酸糖供与体は、グリコシル化反応における反応性が低いことが知られているので、グルクロン酸等価体として、グルコース供与体を用い、グリコシル化反応後に6位水酸基の酸化反応を行うこととした。1,2-*trans* グリコシドを選択的に合成するために、グルコースの2位をアシル基、グルコサミンユニットのアミノ基をフタルイミド基により保護し、他の水酸基の適切な保護を行った。グリコシル化反応を順次行い、すべてのグリコシド結合が1,2-*trans* で結合した4糖を合成した。その後、フタルイミド基を除去し、*N*-アセチル2,3-*trans* カーバメート基をグルコサミン部に導入した。*N*-アセチル2,3-*trans* カーバメート基を導入した4糖の2カ所のグルコサミン部のグリコシドは $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ 存在下、完全に1,2-*cis* 体へと異性化した。その後、適宜、酸化、脱保護を行い、ヘパロサン4糖を得た。現在、有機合成法による硫酸化、さらに酵素による硫酸化の検討を行っている³⁾。

- 1) S. Manabe, K. Ishii, D. Hashizume, H. Koshino, Y. Ito, *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 6894–6901.
- 2) S. Manabe, H. Satoh, J. Hutter, H. P. Lüthi, T. Laino, Y. Ito, *Chem. Eur. J.* **2014**, *20*, 124–132.
- 3) 眞鍋史乃、石井一之、佐藤寛子; 糖鎖化合物および糖鎖化合物の製造方法; PCT 出願