

## 『寡醣合成的新突破』－ 「一鍋化反應」製備各種單醣建構單元及合成與禽流感病毒 結合的寡醣分子庫

清華大學化學系 洪上程

醣類分子除提供生命體活動所需的能量外，在生物系統裡亦扮演非常重要的角色[1-3]，特別是與病毒感染正常細胞的成因息息相關，譬如禽流感病毒、愛滋病毒、C型肝炎病毒、登革熱病毒、疱疹牛痘病毒等，皆會與細胞表面上不同的寡醣結合，進而達到侵入細胞的目的地。此外，它也與癌細胞的成長、分化、轉移和新血管的增生有關，更與某些細菌感染、免疫作用、發炎現象和細胞訊息傳遞等有著密切的關係，若能明瞭這些醣類分子的作用機制，對新藥和疫苗的研發將有很大助益。

由於每個單醣分子上面有好幾處位置可鏈結其它醣，當大自然創造各式各樣的醣類化合物時，常有各種不同的連接方式，造成結構的多樣性及複雜性，若欲從天然來源取得寡醣時，往往量少、純化困難且為混合物，無法進一步探討它們與蛋白質作用的詳細情況，特別是解析兩者複合體的三度空間結構。若要利用化學方法製備這些寡醣時，首先必須將每一單醣分子上面不需作用的位置先保護起來，只留下欲反應的位置，再經由反覆的操作步驟，將這些單醣建構單元鏈結而成寡醣。然而，傳統的化學合成方法很難有效地區分每一單醣上面多個可作用的位置，進行選擇性保護時，常會得到好幾個異構物，不但分離不易且產率低，另外，每個單醣建構單元的製備，常需利用一條特定且獨立的途徑，經過四到六項反應步驟來取得，且每一項步驟都需要細心的處理及繁瑣的純化，除消耗大量的人力、時間、溶劑及矽膠外，可觀的廢棄物和污染物亦給環境帶來很大的威脅。

有鑑於此，我們著手探討醣類分子的「一鍋化反應」研究，也就是在單一反應瓶裡依序加入不同的化學試劑來進行多步驟反應，不需分離各步驟的中間體，只要在最後的過程進行產物的純化即可。主要構想是以容易取得的單醣起始

物，透過「一鍋化保護反應」的處理，可高選擇性地將單醣各個位置全部保護起來，或保護其中幾個位置只留下一個欲反應的位置，並可用「組合」的方式任意安裝不同且互不干擾的保護基團，得到上百個且包括整個系列的單醣建構單元。接著再應用「一鍋化醣鏈結反應」的策略[4-7]，將這些單醣建構單元鏈結成各種不同的寡醣，包括合成與禽流感病毒結合的寡醣分子庫。

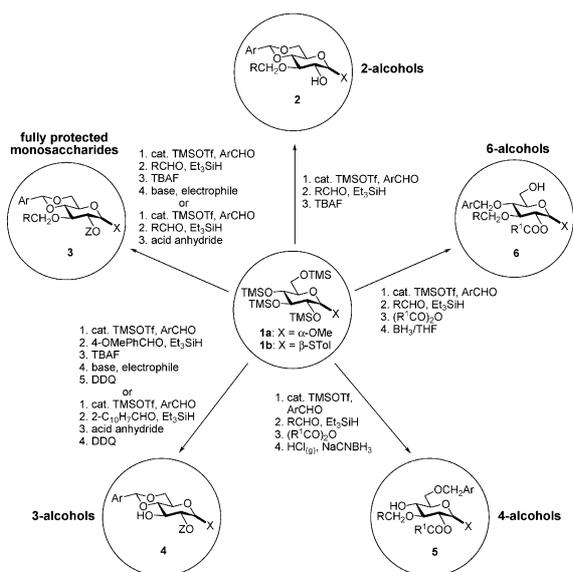
有關「一鍋化保護反應」的探討，保護基的選擇是一項重要課題，相較於一般常用的酯類或矽醚類保護基團，苯甲基醚類更具有多樣性[8]，且當苯環上有不同取代基或無取代基時，常可利用彼此不相干擾的反應條件進行選擇性移除，有利於後續反應的進行。

我們首先以葡萄糖為例，第一號碳位置具有 $\alpha$ -甲氧基和 $\beta$ -甲苯硫基的化合物可以購買得到，接著將兩者分別轉變成三甲基矽醚衍生物 **1a** 和 **1b**(幾乎定量產率)，以增加它們在一般有機溶劑的溶解度。圖一列出 **1a** 和 **1b** 進行「一鍋化反應」的條件及形成的系列產物[9, 10]，我們的製備策略分成以下七項：

第一項：先使用苯環上有取代基或無取代基的苯甲醛試劑，在三氟甲磺酸三甲基矽酯(TMSOTf)的催化下，先將第四號和第六號氧原子位置保護起來，接著在低溫下，依序加入另一種苯環上有取代基或無取代基的苯甲醛試劑及三乙基矽烷(還原劑)，可非常高選擇性地將第三號氧原子位置轉變成苯甲基醚，得到2-醇類化合物 **2**；

第二項：重複第一項的保護步驟，不終止反應，直接加入不同的鹼和親電子試劑，可進一步將第二號氧原子位置轉變成醚類或酯類衍生物，產生全保護的單醣體 **3**；

第三項：當第三號氧原子位置含有暫時性保護基時，如4-甲氧苯甲基(4-methoxybenzyl)，可



圖一 糖的「一鍋化保護反應」策略

先重複第二項的保護步驟，最後加入氧化試劑 DDQ 移除暫時性保護基，即可得到 3-醇類化合物 4；

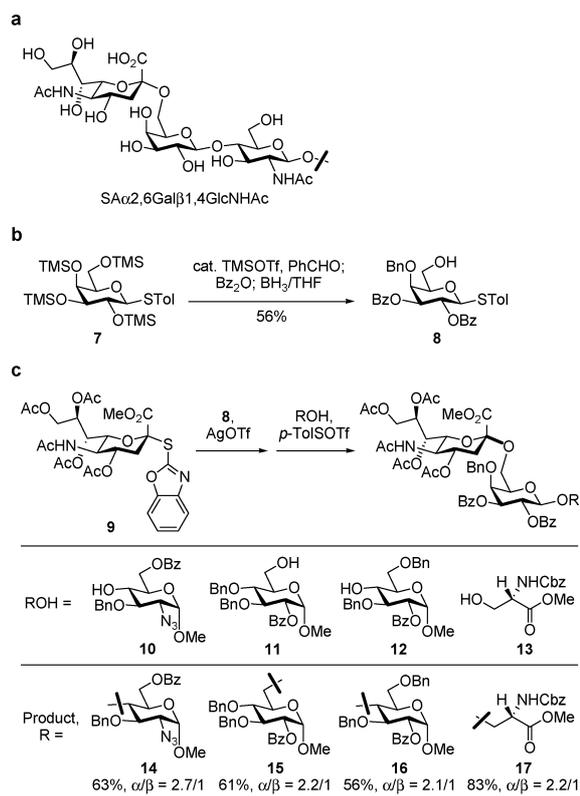
第四項：重複第一項的保護步驟，接著加入酸酐試劑，在酸性條件下，將第二號氧原子位置轉變成酯類衍生物，即可產生全保護的單醣體 3；

第五項：若第三號氧原子位置具有酸性條件下可以穩定的暫時性保護基時，如 2-萘甲基 (2-naphthylmethyl)，可先重複第四項的保護步驟，然後加入氧化試劑 DDQ 移除暫時性保護基，得到 3-醇類化合物 4；

第六項：先重複第四項的保護步驟，接著進行位向選擇性開環反應在第四號氧原子處，順利製造 4-醇類化合物 5；

第七項：一樣先重複第四項的保護步驟，接著加入硼烷試劑進行位向選擇性開環反應在第六號氧原子位置，即可產生 6-醇類化合物 6。本項「一鍋化保護」策略的優點，在於以單一的催化劑，巧妙地控制每一個保護基安裝在適當的位置，不但位向選擇性高，且可在不純化中間體的前提下，依序加入反應試劑，進行多步驟反應。

隨著禽流感病毒 H5N1 在全世界不斷的擴散，世界衛生組織[11]持續對全球發出警訊，如果突變的病毒可在人與人之間直接傳染時，將會對全人類的健康造成重大威脅，並可能出現災難



圖二 a.人類細胞表面與流感病毒結合的三醣體結構；b.「一鍋化保護反應」將半乳糖的矽醚衍生物 7 轉變成 6-醇化合物 8；c.「一鍋化醣鏈結反應」合成與流感病毒結合的三醣分子庫

性的死亡。綜觀流感病毒感染人類宿主細胞的過程[12]，初始步驟是利用病毒表面的血細胞凝集素 (haemagglutinin) 與人細胞表面的三醣體 (SA $\alpha$ 2,6Gal $\beta$ 1,4GlcNHAc, 圖二, a 部份) 結合，進而達到侵入的目的，若能建立此三醣分子庫，將有助於發展避免流感病毒感染的藥物。

為解決此一課題，我們先利用「一鍋化保護反應」的策略，將半乳糖的矽醚衍生物 7 轉變成 6-醇化合物 8 (圖二, b 部份)，接著以「一鍋化醣鏈結反應」，在不同活化劑作用下，依序將唾液酸衍生的醣予體 9、半乳糖衍生的 6-醇化合物 8 和其它醣或絲氨酸衍生的醇化合物 10-13 鏈結成三醣分子 14-17 (圖二, c 部份)。

如同近年來科學界在蛋白質和核苷酸合成研究的重大突破一般，我們相信結合「一鍋化醣保護反應」及「一鍋化醣鏈結反應」將可提供一條簡便且快速的途徑，解決長久以來合成寡醣所遭遇的瓶頸。當寡醣的製備變得容易時，科學家

將得以進一步瞭解醣類分子在自然界所扮演的角色，特別是與病毒感染、細菌感染和癌症等有關的重要課題，進而引領醣生物醫藥研究進入令人興奮的新時代。

### 參考資料

- [1] C.-H. Wong, *Carbohydrate-based Drug Discovery*, Vol. 1 & 2, Wiley-VCH Verlag, Weinheim (2003).
- [2] A. Valki, R. Cummings, J. Esko, H. Freeze, G. Hart and J. Marth, *Essentials of Glycobiology*, Cold Spring Harbor Laboratory Press, Cold Spring Harbor, New York (1999).
- [3] B. Ernst, G. W. Hart and P. Sinay, *Carbohydrates in Chemistry and Biology*, Vol. 1-3, Wiley-VCH Verlag, Weinheim (2000).
- [4] Z. Zhang, I. R. Ollmann, X.-S. Ye, R. Wischnat, T. Baasov and C.-H. Wong, *J. Am. Chem. Soc.*, **121**, 734. (1999)
- [5] P. Sears and C.-H. Wong, *Science*, **291**, 2344 (2001).
- [6] O. J. Plante, E. R. Palmacci and P. H. Seeberger, *Science*, **291**, 1523 (2001).
- [7] X. Huang, L. Huang, H. Wang and X.-S. Ye, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **43**, 5221 (2004).
- [8] T. W. Greene and P. G. M. Wuts, *Greene's Protective Groups in Organic Synthesis*, 4th ed., John Wiley & Sons, New York (2007).
- [9] C.-C. Wang, J.-C. Lee, S.-Y. Luo, S. S. Kulkarni and S.-C. Hung, *Nature*, **446**, 896 (2007).
- [10] S. Borman, *Chemical & Engineering News*, **85**, 9 (2007).
- [11] The World Health Organization Website ([www.who.int/en/](http://www.who.int/en/)).
- [12] C. R. Parrish, and Y. Kawaoka, *Annu. Rev. Microbiol.*, **59**, 553 (2005).