[農化 第 52 巻, 第 7 号, R93~R101, 1978]

スズやケイ素を用いる糖およびヌクレオシド系化合物の合成†

(昭和 53 年度農芸化学奨励賞受賞)

小 川 智 也

(理化学研究所)

糖類の化学変換の研究の一環として, 容易に入手しうる単糖類から出発して種々の光学活性天然生理活性物質の合成研究が盛んである⁽¹⁾. 一方複雑なグリコシド系物質も, それらの持つ農, 医薬上の有用性⁽²⁾や抗原糖鎖に示されるような細胞表層の認識作用のコードンとしての機能⁽³⁾の故に, それらの合成研究が盛んになりつつある⁽⁴⁾.

著者は, これらの研究をいっそう発展させる基礎として, 単糖類の化学変換の研究, 特にアノメリック位の化学ならびに数多く存在する水酸基の選択的認識の化学をさらに開拓する必要があると考えた.

有機スズや有機ケイ素を用いる合成化学の最近の発展は著しい. 著者はこれらの化合物が示す興味深い特性を糖化学の分野に導入することを試みて, 以下に述べるような新反応や新合成法を進展させ, 生命現象に関連の深い含糖系天然物の合成に応用した.

I. アノメリック位の化学

(1) N-グリコシドの合成

1964 年にピリミジン塩基をトリメチルシリル誘導体 **1** とし, アシルハロゲノース **2** と反応せしめてヌクレオシド **3** を合成する方法⁽⁵⁾が, Hilbert-Johnson のシリル変法として開発された. 一方, 1967 年に Paulsen らにより, 完全アシル化糖とルイス酸の反応で環状アシルオキソニウムイオン **4** の生成が報告され⁽⁶⁾, これを利用した合成法が 1970 年に Niedballa らにより⁽⁷⁾, 1972 年著者ら⁽⁸⁾により発表され, ヌクレオシドの合成にハロゲ

ノースを用いる必要はなくなった. また最近トリメチルシリル基の代りに, トリブチルスズ基を用いる Hilbert-Johnson のスズ変法も開発された⁽⁹⁾. すなわちピリミジン塩基をビストリブチルスズオキシドと反応せしめてビストリブチルスズ誘導体 **5** を合成し, ルイス酸共存下完全アシル化糖と反応させ収率良くピリミジン系ヌクレオシドを合成した.

アノメリック位のアルコキシ基は一般にアシロキシ基より脱離基としての反応性が低い, 2-デオキシ糖ではその反応性が高い. したがってメチルグリコシド **6** や **7** を用いて上記の反応を行い, 抗菌性抗生物質アミセチンやオキサミセチンの構成ヌクレオシドである **8** や **9** をそれぞれ立体選択的に合成した⁽¹⁰⁾.

(2) C-グリコシドの合成

C-グリコシド類は抗生物質あるいは生体成分として, 種々単離され, その合成法も開発されてきた⁽¹¹⁾. 著者ら

† Synthesis of Carbohydrates and Nucleosides by the Use of Organotin and Organosilicon Compounds.

Tomoya OGAWA (The Institute of Physical and Chemical Research)

は非環状 C-ヌクレオシドが環化反応により C-ヌクレオシドに変換できる点⁽¹²⁾に着目して、温和でかつ中性条件下、糖のアルデヒド基を親核的に攻撃して C-C 結合を生成する反応を検討した。その結果 Thames らの合成した 2-トリメチルシリルピリジン **10** やわれわれの合成した 2-トリメチルシリルイミダゾール **11** が糖アルデヒドと容易に反応して非環状ヌクレオシド、例えば **12**, を与えた⁽¹³⁾。また、立体制御を伴った C-C 結合の生成反応も開発された。すなわち、トリメチルシリルエノー

ルエテル **13** と環状アシルオキシニウムイオン **14** を反応せしめると、1,2-トランスの C-グリコシル化合物 **15** が得られた⁽¹⁴⁾。

(3) O-グリコシドの合成

O-グリコシドの合成に関する研究中で、アグリコン部分のアルコールの親核性を高めて反応を容易に進行せしめる試みがいくつか報告されている⁽¹⁵⁾。著者らは、種々のアルコールを対応するトリブチルスズアルコキシドに導き、親核性を高め⁽¹⁶⁾、それを利用して O-グリコシドの新合成法を検討した⁽¹⁷⁾。

アセトブロモグルコース **16** はトリブチルスズメトキシドと約 55°C で反応した。生成物を再びアセチル化後分離精製すると、メチル テトラ-O-アセチル-β-D-グルコピラトシド **17** と 1,6-アンヒドロ体 **18** がそれぞれ、22, 43% で得られた。反応がより選択的に進行するために反応系に 1 等量のルイス酸 (SnCl₄) を共存させると **17** のみが 87% 収率で得られた。この反応条件を用いて種々のグリコシドの合成を行ったが、アグリコン部分が複雑な構造になると反応収率が 40~50% 程度に低下した。

一方、ルイス酸の代りにブロミドアニオンの共存下に反応を行うと、**19** を経てエキソ-オルソエステル **20** が高収率で得られた。この反応条件を用いれば二糖構造のオルソエステル等を含む種々のオルソエステルが高収率で

表 1

得られた (表 1). オルソエステル類はプロトン酸またはルイス酸存在下で 1,2-トランス-グリコシドに転移できる⁽¹⁸⁾が, 従来はアルコール交換法による間接的 1,2-トランス-グリコシドの合成が多い⁽¹⁹⁾. スズ法を用いて種々の複雑なオルソエステルが容易に得られるので交換法によらず直接的 1,2-トランス-グリコシドの合成が可能であろう. 例えば 16 と 21 から容易に得られた 22 を HgBr_2 共存下加熱すると 80% 収率で 23 のトランスグリコシドが得られた. 23 はさらに数段階の反応で, *Bacillus subtilis niger* var. WM のテイコ酸のくり返し単位 24 に導いた⁽²⁰⁾.

またベンジル基のように隣接基関与しない保護基を持

つハロゲノースをハライドイオン共存下⁽¹⁹⁾に反応を行うと 1,2-シス-グリコシドが生成する. 例えば 25 から導いた 26 と 27 を反応せしめるとシス-グリコシド 28 と

その位置異性体が得られる。28 はさらに抗菌性抗生物質, Sorbistin A₁ 29 に導き, 最初の全合成に成功した⁽²¹⁾。

カルボン酸トリブチルスズエステルは 16 と加熱しても反応しないが, ブロミドアニオンを共存させると約 70 ~ 100°C で反応して, 1,2-トランス-グリコシルエステル 30 が得られる。カルボン酸としては, 立体障害の大きな 3 級のカルボン酸にも利用できた。この反応を応用して, ステビオールビオシドヘプタアセテートトリブチルスズエステル 31 からステビオシド 32 の部分合成に成功した。この場合は α -アノマー 33 も少量生成した⁽²²⁾。

(4) S-グリコシドの合成

従来 S-グリコシドの合成法は種々知られている⁽²³⁾が, 比較的よく使われる方法に, 完全アシル化糖をルイス酸共存下メルカプトリシスする方法がある⁽²⁴⁾。この方

法は温度コントロールが微妙で, 反応性の高い糖では副生成物が多くなる例が知られている⁽²⁵⁾。これらの副生成物は, 一度生成したチオグリコシドがルイス酸で活性化されてカルボスルホニウムイオン中間体となり, さらにアルキルメルカプタンと分子間反応(a)により, ジチオ

図 1

表 2

アセタールとなり、さらに種々の変化をうけてできると考えられる。したがって、硫黄の親核性を低くして分子内反応(b)が優先するようにできれば、これらの副生成物は押えることができよう。著者らはこの目的のために、硫黄の反応性が低い、トリブチルスズアルキルスルフィドを用いることにした(図1)。トリブチルスズメチルスルフィドは16と加熱すると100°Cで反応して、メチルβ-チオグリコシドを与える。一方、等量のルイス酸共存下完全アセチル化糖34と反応させると、85%の収率で35が得られる。35とそのα-アノマー36は等モルのルイス酸の存在で平衡混合物となり、その比率はβ:α=1:2.5である。この実験により、チオグリコシドにおけるアノメリック効果が初めて実証された。この方法で、種々の1,2-トランス-チオグリコシドが立体特

異的に合成された(表2)⁽²⁶⁾。またフラノース糖の場合も、反応は同様に進行する。例えば、37からは38と39の混合物が約1:1の比率で、高収率で、得られた。

また、D-グルコース40から(−)-シス-ローズオキシド42の合成の中間段階でも、チオグリコシド41の合成が、この方法を用いて収率良く行われた⁽²⁷⁾。

II. 新酸化反応—酸化的エステル化反応

アルコールを酸化して、対応するカルボニル化合物にする反応は、数多く開発されている。最近向山らは、トリエチルスズアルコキシドを臭素酸化して対応するアルデヒドとケトンを取率良く得ている⁽²⁸⁾。著者らは臭素の代りにN-ブロムコハク酸イミド(NBS)を用いてトリブチルスズアルコキシドの酸化を試みた。

ガラクトースのトリブチルスズ誘導体43を、等モルのNBSと4塩化炭素中反応せしめると、エステル44が高収率で得られたが、対応するアルデヒドは得られない。反応を等モルのベンズアルデヒド共存下に戻ると、ベンゾエート45が得られた。同様の反応が他の糖誘導体の一級アルコールのトリブチルスズエーテルでも観察された。したがってこの反応は、46のような中間体を経て進行すると思われる。2級アルコール誘導体47をn-ヘキサナル共存下NBSで酸化するとヘキサノエート48が高収率で得られた。この酸化的エステル化反応は糖以外のアリファティックアルコールにも応用できた(図2)⁽²⁹⁾。この反応を分子内で行うと、マクロリドの一種であるエグ

図 2

ザルトリド **50** が、ジオール **49** から 50% 収率で合成できる。

III. 位置選択的反応：水酸基の位置選択的活性化

糖類のように数多くの水酸基を持つ化合物の化学変換には、それらの水酸基を化学的に区別する必要がある。そのために、単糖類や少糖類の部分的アシル化が、主として酸ハライドや酸無水物と塩基溶媒という条件で検討され、そのデータが集積している⁽³⁰⁾。しかしながら、合成化学の観点からは、それらの反応の位置選択性が低く、したがって目的化合物の収率が低いために、満足できる状況ではない。したがって多くの場合、種々の保護基を用いて、数行程の反応により、目的の水酸基を化学的に認識する方法が検討されてきた。最近、スタニリデン⁽³¹⁾やベンジリデン⁽³²⁾の化学が、2 個の水酸基のうちの 1 個を選択的に認識する目的で利用された。

著者は、数多く存在する水酸基を選択的に活性化する方法を検討し、限定量のトリブチルスズ化によってその目的が達成できることを見出した⁽³³⁾。

図 3

トリアルキルスズアルコキシドは隣接する酸素原子とそのスズ原子で配位結合を形成することが知られている⁽³⁴⁾。したがって限定量のスズ化を行った場合、生成物 **A** が **B** より熱力学的に安定なら **A** が選択的に生成し、**A** と親電子試薬の反応で、位置選択的な反応生成物の得られることが予想される (図 3)。

(1) アシル化

約 50% 程度のアシル化率で反応の選択性を調べるために、いくつかのメチルヘキソシドを用いた。

メチル α -D-グルコピラノシド **51** を 3 等量のビス (トリブチルスズ) オキシドで処理し、さらに室温で 3 等量の安息香酸クロリドと処理すると、2,6-ジベンゾイル体 **52** と 2,3,6-トリベンゾイル体 **53** が、それぞれ 82%, 15% 収率で得られた。従来方法、すなわちピリジン中安息香酸クロリドの反応では **52** が 50% 収率で得られると

報告されている⁽³⁵⁾ので、スズを用いる方法が優れている。同様の反応を、ガラクトース誘導体 **56** とマンノース誘導体 **54** に行うと、それぞれジベンゾイル体 **57** と **55** が、92% と 90% 収率で得られた。**56** のアノマーである **58** は、同様の条件で 4 種の生成物を与えた。すなわちモノベンゾイル体 **59**、ジベンゾイル体 **60**, **61**, トリベンゾイル体 **62**, がそれぞれ 21, 10, 20, 41% 収率で単離された。この結果は、反応の位置選択性を高めるために、アノメリック位の立体化学が重要であることを示すものである。

この方法は、二糖にも応用できる。スクロース **63** を 6 等量のスズ化試薬で処理し、さらに 6 等量の酸クロリドで処理すると、ペンタベンゾエート **64** が 87% 収率で得られた。同様の条件で、 α 、 α -トレハロース **65** はヘキサベンゾエート **66** を 73% 収率で与えた。

ラクトース **67** のように還元性の二糖も同様の条件で、テトラベンゾエート **68** を 70% 収率で与えた。

非環式化合物 **69** も、1 等量でスズ化後 1 等量のベンゾイルクロリドと反応させ、モノベンゾエート **70** を 67% 収率で与えた。

(2) アルキル化

部分的アルキル化は、単糖類から出発してオリゴ糖を合成するためには必要不可欠な反応である。しかし能率良く位置選択的にアルキル化するのは非常に困難である。著者らは前述したスズ法による位置選択的アシル化の延長として、単糖類のベンジル化を検討した⁽³⁶⁾。

メチル α -D-グルコピラノシド **51** を 3 等量のスズ化試薬で処理後ベンジルプロミド中で反応させると、2,6-ジベンジル体と、6-O-モノベンジル体が、それぞれ、31% と 49% 収率で得られた。従来の方法で、例えば、2,6-ジベンジル体を合成するためには、**51** から出発して 6 行程の反応が必要で、収率は 8.6% と低いので⁽³⁷⁾、われわれの合成法が優れているのが判る。**54** や **56** でも、アシル化の際と全く同じ位置選択性が観察された。例えば **56** は **71** と **72** に、それぞれ、49% と 24% で変換できる。また最初にアリル化後ベンジル化し、さらに脱アリル化を行うと、ジベンジル体 **76** が、**56** から **74**, **75** を経て 31% 収率で得られた。

(3) オルソエステル化：分枝糖鎖合成への応用⁽³⁸⁾

細胞表層に存在するオリゴ糖の生化学の進歩により、それらの代表的構造の 1 つが、アスパラギンに結合している分枝糖鎖であることが明らかになった⁽³⁹⁾。例えば、分枝糖鎖 **77** が、calf thyloglobulin から単離、構造が提出されている⁽⁴⁰⁾。これら分枝糖鎖の生体における機能⁽²⁾、さらにその特異な分枝構造は合成化学的にたいへん興味深い。そこで **77** のコア部分の構造 **85** を合成目標として、われわれのスズ法を応用することを試みた。

54 を 3 等量の $(\text{Bu}_3\text{Sn})_2\text{O}$ で処理後、3 等量の糖ハラ

イド **78** と反応せしめると、I-(3) で述べたオルソエステル化反応が位置選択的に進行し、**79** を 34% 収率で与えた。**79** をベンジル化し **80** とし、**80** をルイ

ス酸で転移させると **81** が得られた。 **81** の構造は、¹³C-NMR や別途合成により確認された。 **81** は脱アセチル化して **82**，さらに **78** と Ag⁺ イオン存在下反応せしめて、**83** の5糖が得られた。 **83** を **84** を経て **85** にまで脱保護して、目的化合物が得られた。

以上、糖類の化学変換に、スズやケイ素の示す特異な性質を利用して、反応の選択性や特異性を高めることに成功した。またその結果開拓された反応を応用して、天然物や生体構成成分の合成に応用した。

本研究を行うにあたり、終始ご指導ご鞭撻を賜りました東京大学名誉教授、理化学研究所名誉研究員、松井正直先生に深甚の謝意を表します。またご協力いただいた理化学研究所農薬合成第2研究室に在籍された皆様にお礼申し上げます。

- (1) S. Hanessian and G. Rancourt: *Pure Appl. Chem.*, **49**, 1201 (1977); R. C. Anderson and B. Fraser-Reid: *J. Am. Chem. Soc.*, **97**, 3870 (1975); H. Ohri and S. Emoto: *Tetrahedron Lett.*, **1975**, 2765, 3657; G. Stork and S. Raucher: *J. Am. Chem.*

Soc., **98**, 1583 (1976); T. Ogawa, T. Kawano and M. Matsui: *Carbohydr. Res.*, **57**, C31 (1977).

- (2) S. Umezawa: *Adv. Carbohydr. Chem. Biochem.*, **30**, 111 (1974).
- (3) K. W. Talmadge and M. M. Burger: *MTP International Review of Science*, Vol. 5, *Biochem. Ser.* **1**, 43 (1975); S. Hakomori and A. Kobata: "The Antigen," ed. by M. Sela, Academic Press, Vol. 2, 1974, p. 80.
- (4) R. U. Lemieux and H. Drigues: *J. Am. Chem. Soc.*, **97**, 4063, 4067 (1975); C. Augé, S. David and A. Veyrières: *J. Chem. Soc. Chem. Commun.*, **1977**, 449; J. C. Jacquinot and P. Sinaÿ: *J. Org. Chem.*, **42**, 720 (1977); H. Paulsen, W. Stenzel and C. Kólař: *Tetrahedron Lett.*, **1977**, 2785.
- (5) T. Nishimura and I. Iwai: *Chem. Pharm. Bull. (Tokyo)*, **12**, 352 (1964).
- (6) H. Paulsen, W. P. Trautwein, F. G. Espinosa and K. Heyns: *Chem. Ber.*, **100**, 2822 (1967).
- (7) U. Niedballa and H. Vorbruggen: *Angew. Chem.*, **82**, 449 (1970).
- (8) T. Ogawa, M. Yasui and M. Matsui: *Agric. Biol. Chem.*, **36**, 913 (1972).
- (9) T. Ogawa and M. Matsui: *J. Organomet.*

- Chem.*, **145**, C 37 (1978).
- (10) T. Ogawa and M. Matsui : *J. Chem. Soc. Chem. Commun.*, **1975**, 992.
- (11) S. Hanessian and A.G. Pernet : *Adv. Carbohydr. Chem. Biochem.*, **33**, 111 (1976).
- (12) D.M. Brown, M. G. Burdon and R.P. Slat-cher : *Chem. Commun.*, **1965**, 77.
- (13) T. Ogawa, M. Yasui and M. Matsui : *Agric. Biol. Chem.*, **36**, 1443, 1445 (1972).
- (14) T. Ogawa, A. Pernet and S. Hanessian : *Tetrahedron Lett.*, **1973**, 3543.
- (15) N.K. Kochetkov, O.S. Chizhov and A.F. Bochkov : "MTP International Review of Science," Vol.7, Carbohydrates, ed. by, G. O. Aspinall, University Park Press, Baltimore, Maryland, 1973, p.171.
- (16) A. Marchand, J. Mendelsohn, M. Lebedeff and J. Valade : *J. Organomet. Chem.*, **17**, 379 (1969).
- (17) T. Ogawa and M. Matsui : *Carbohydr. Res.*, **51**, C 13 (1976).
- (18) N.K. Kochetkov, A. Ya. Khorlin and A.F. Bochkov : *Tetrahedron*, **23**, 693 (1967).
- (19) S.E. Zurabyan, M.M. Tikhomirov, V.A. Nesmeyanov and A. Ya. Khorlin : *Carbohydr. Res.*, **26**, 117 (1973); A.F. Bochkov and Y.V. Voznyi : *ibid.*, **32**, 1 (1974).
- (20) T. Ogawa, K. Katano and M. Matsui : *Carbohydr. Res.*, in press.
- (21) T. Ogawa, K. Katano and M. Matsui : *Carbohydr. Res.*, **60**, C 13 (1978).
- (22) T. Ogawa, M. Nozaki and M. Matsui : *Carbohydr. Res.*, **60**, C 7 (1978).
- (23) D. Horton and D. H. Hutson : *Adv. Carbohydr. Chem. Biochem.*, **18**, 123 (1963).
- (24) M.L. Wolfrom and A. Thompson : *J. Am. Chem. Soc.*, **56**, 880 (1934); R. U. Lemieux : *Can. J. Chem.*, **29**, 1079 (1951); R. U. Lemieux and C. Brice : *ibid.*, **33**, 109 (1955); F. Weygand and H. Ziemann : *Liebigs Ann. Chem.*, **657**, 179 (1962).
- (25) M.L. Wolfrom and A. Thompson : *J. Am. Chem. Soc.*, **56**, 1804 (1934); M.L. Wolfrom and T. E. Whiteley : *J. Org. Chem.*, **27**, 2109 (1962); N.A. Houghes, R. Robson and S. A. Saeed : *J. Chem. Soc. Chem. Commun.*, **1968**, 1381.
- (26) T. Ogawa and M. Matsui : *Carbohydr. Res.*, **54**, C 17 (1977).
- (27) T. Ogawa, N. Takasaka and M. Matsui : *Carbohydr. Res.*, **60**, C 4 (1978).
- (28) K. Saigo, A. Morikawa and T. Mukaiyama : *Chem. Lett.*, **1975**, 145.
- (29) T. Ogawa and M. Matsui : *J. Am. Chem. Soc.*, **98**, 1629 (1976).
- (30) A.H. Haines : *Adv. Carbohydr. Chem. Biochem.*, **33**, 11 (1976).
- (31) D. Wagner, J.P.H. Verheyden and J.G. Moffatt : *J. Org. Chem.*, **39**, 24 (1974); C. Auge, S. David and A. Veyrieres : *J. Chem. Soc. Chem. Commun.*, **1976**, 375; R.M. Munavu and H.H. Szmant : *J. Org. Chem.*, **41**, 1832 (1976); M.A. Nashed and L. Anderson : *Tetrahedron Lett.*, **1976**, 3503; *idem* : *Carbohydr. Res.*, **56**, 325 (1977).
- (32) S. Hanessian : *Carbohydr. Res.*, **1**, 86 (1966); A. Lipták, I. Jodál and P. Nánási : *Carbohydr. Res.*, **44**, 1 (1975); A. Lipták, P. Fügedi and P. Nánási : *ibid.*, **51**, C 19 (1976); A. Lipták : *Tetrahedron Lett.*, **1976**, 3551.
- (33) T. Ogawa and M. Matsui : *Carbohydr. Res.*, **56**, C 1 (1977).
- (34) R. Okawara : *Proc. Chem. Soc., London*, **1961**, 383; P.J. Smith, R.F.M. White and L. Smith : *J. Organomet. Chem.*, **40**, 341 (1972); L.P. Vakhrushev, I.S. Akchurina, V.T. Panyushkin and A.A. Karepov : *J. Gen. Chem. USSR*, **45**, 710 (1975).
- (35) J.M. Williams and A.C. Richardson : *Tetrahedron*, **23**, 1369 (1967).
- (36) T. Ogawa and M. Matsui : *Carbohydr. Res.*, in press.
- (37) J.M. Küster and I. Dyong : *Liebigs Ann. Chem.*, **1975**, 2179.
- (38) T. Ogawa, K. Katano and M. Matsui : *Carbohydr. Res.*, in press.
- (39) R. Kornfeld and S. Kornfeld : *Annu. Rev. Biochem.*, **45**, 217 (1976); J. Montreuil : *Pure Appl. Chem.*, **42**, 431 (1975).
- (40) S. Ito, K. Yamashita, R.G. Spiro and A. Kobata : *J. Biochem. (Tokyo)*, **81**, 1621 (1977).

(昭和 53 年 6 月 1 日受理)