高立体選択的 2,6-ジデオキシ糖の合成と 天然物合成への応用

戸 嶋 一 敦*・竜 田 邦 明*

Highly Stereocontrolled Synthesis of 2,6-Dideoxy Sugars and Its Application to Synthesis of Natural Products

Kazunobu TOSHIMA* and Kuniaki TATSUTA*

Novel methodologies for stereocontrolled synthesis of 2,6-dideoxy sugars by efficient use of 2,6-anhydro-2-thio sugar and its application to synthesis of natural products are described. This article involves highly stereocontrolled and powerful glycosylations of 2,6-anhydro-2-thio sugar for synthesis of 2,6-dideoxy- α - and β -glycosides and highly stereocontrolled creations of C-3 configuration of 2,6-dideoxy sugar by an addition of a nucleophilic reagent to 2,6-anhydro-2-thio sugar. Further, the efficient total synthesis of erythromycin A, which is a most typical and clinically important macrolide antibiotic, from (9*S*)-9-dihydroerythronolide A is achieved by the successful application of the present novel methodologies.

Key words : 2,6-Dideoxy sugar ; 2,6-Anhydro-2-thio sugar ; Stereocontrolled glycosylation ; Stereocontrolled nucleophilic addition ; (9*S*)-9-Dihydroerythronolide A ; Erythromycin A.

1. はじめに

今や糖質は神秘的で精密な生命現象と多岐にわたり密接な関係をもつ主役として、あらためて広く一般に知られるようになった。そして糖質に関するあらゆる角度からの研究が精力的に行われている。有機合成化学の分野においても、これまでに、糖質そのものの合成はもとより、糖質をキラルシントン(不斉炭素源)に用いた複雑な天然物の合成など、糖質の担う役割は大きいものであったが、より糖質に関する化学的自然法則を理解し、それを有機合成化学に有効利用しようとする動きは留まるところを知らず、ますます活発になっている。このように、まさに糖質合成の新展開を向かえているなか、今回、我々は、天然に存在する多くの重要な生理活性物質の構成糖である 2,6-ジデオキシ糖の合成法および 2,6-ジデオキシ糖を他の分子と結び付ける方法である配糖化(グリコ

シル化)に関して、これまでとは異なる新しい視点で捕えた、高立体選択的で効率のよい手法を開発した。さらに、これら新しい合成手法の臨床的にも重要な代表的マクロリド系抗生物質であるエリスロマイシン A の人工合成への応用に成功した。本稿では、これら新しい方法論を産み出すにいたった動機、発想をまじえてその成果を紹介する。

2. 2,6-ジデオキシ糖と 2,6-アンヒドロ-2-チオ糖

それでは、なぜ 2,6-ジデオキシ糖に注目したのか？我々の研究室では、これまでマクロリド系抗生物質の全合成研究を中心に行ってきた。マクロリド系抗生物質¹⁾は、大環状ラクトンに糖が結合した構造をもつ抗生物質の総称である。その中で、我々の研究室において世界にさがけてその全合成に成功した、ジョサマイシン、タイロシン、エライオフィリン(アザロマイシン B)、オレアンドマイシンなど、2,6-ジデオキシ糖を構成糖に持つものが少なくない。この他にもエリスロマイシン、ペンツリシジン、コンカナマイシン、オリボマイシン、アベルメクチン、ジギトキシン、さらには、最近、注目を集

* 慶應義塾大学理工学部応用化学科 ()

* Department of Applied Chemistry, Keio University ()

Fig.1 Some representative antibiotics having 2,6-dideoxy sugar.

めているエスペラミシンなども2,6-ジデオキシ糖を構成糖にもつ代表的な抗生物質²⁾である(図1)。しかも、これら物質の生理活性発現機構に関連する分子認識の観点から、糖の担う役割の重要性がしだいに明らかにされつつある。しかしながら、2,6-ジデオキシ糖にかぎらず、一般に2-デオキシ糖の配糖化においては、そのグリコシル結合が酸加水分解条件下において他の糖のそれに比べ不安定であること、さらに、2位からの隣接基関与が利用できないこともあり、選択性が高度に得られにくいことなどの問題点が存在している。これまでに、グリコシル化反応³⁾は古くから数多くの研究がなされているが、すべての場合に万能であるグリコシル化反応はない

と言える。同じ反応条件下でのグリコシル化においても糖の保護基を含む構造の違いによって、まったく異なった結果が得られる場合が少なくない。まさに、case by caseなのである。それならば、どんな糖にでも、というのではなく、その糖がもつ固有の性質を生かした合成法を考えてはどうだろうか？ 生合成過程におけるグリコシル化でも糖のもつ固有の性質、特徴が的確に認識されているにちがいない。2,6-ジデオキシ糖の固有の特徴を生かしたグリコシル化反応とは？ 2,6-ジデオキシ糖のグリコシル化における立体選択性は、一般には高度に得られにくいとされているが、逆に、2,6-ジデオキシ糖だからできるグリコシル化反応、あるいは合成法はない

だろうか、という考えに立つことにした。ここで何度と繰り返されるデオキシ(化)という言葉からすぐに思い浮かぶことの中に、スルフィドの還元があげられる。2,6-ジデオキシなのだから2位と6位を硫黄で結び、必要ときに還元してやれば一挙に2,6-ジデオキシ構造が得られる。こうして、2,6-ジデオキシ糖のために2位と6位を硫黄で結んだ2,6-アンヒドロ-2-チオ糖が選ばれた(図2)。

Fig. 2

3. 高立体選択的グリコシル化反応の開発

3.1. グリコシルドナーとしての2,6-アンヒドロ-2-チオ糖 2,6-アンヒドロ-2-チオ架橋構造を有するグリコシルドナーはどんな特徴を備えているのだろうか? 分子模型を組んでみると、これまでのグリコシルドナーにはなかったつぎの三つの大きな特徴を有していることが一目瞭然としてわかった(図3)。一つは、2,6-アンヒド

The activated glycosyl donor

1. has a very rigid structure of the 2,6-anhydro-2-thio bridge.
2. could be a good precursor of 2,6-dideoxy glycoside.
3. The selectivity of glycosylation would not be affected by the anomeric effect.

Fig. 3

ロ-2-チオ架橋構造を有していることから、そのコンホメーションが非常にリジッドになっていることである。このため、グリコシル化反応で用いる溶媒のちがいで、グリコシルドナーのコンホメーションが大きく揺らぐことがないだろうと推測された⁴⁾。二つめは、先にも述べたように2,6-アンヒドロ-2-チオ構造が、2位と6位を同時に保護する適当な保護基の役割をしていることである。三つめは、糖の構造が化学的に安定な椅子型である場合のグリコシル化反応においては、一般に、アノメリック効果⁵⁾による立体電子的要請により、 α -配糖体を優先的に与えることが知られているが、この場合は、舟型の構造をとっているために、グリコシル化反応における選択性がこのアノメリック効果に影響されない

ということである。結局、これらの要因は非常に興味深く、新しい事実を産み出す結果となったが、この時点で実際のグリコシル化においてどのような結果が生まれるのかは予想できるはずもなかった。

3.2. 2,6-アンヒドロ-2-チオ架橋構造を有するグリコシルドナーの合成 2,6-アンヒドロ-2-チオ糖を合成するには、少なくとも三つの合成経路が考えられた。1個の硫黄原子を2位と6位に一挙に導入する方法、まず2位に硫黄を導入し、6位で環化する方法、それに二番目の逆の方法である。実際、実験を行い試行錯誤しているうちに、2,6-アンヒドロ-2-チオ架橋構造を有する糖誘導体がすでに存在していることが文献調査でわかった。結局、このFosterら⁶⁾の方法が入手しやすい原料から大量に合成可能であったので、この方法に従って合成することにした。即ち、メチル4,6-O-ベンジリデン- α -D-グルコピラノシド(1)より図4に示した5行程を経てチオ架橋構造を有する6を得た。つぎに6の3,4位の水酸基をまずアセチル基で保護し、7のメチルグリコシドをNicolaouら⁷⁾の方法によりフェニルチオグリコシドへ変換しグリコシルドナー9を得た。9は、さらに、N-ブロモコハク酸イミド(NBS)とジエチルアミノサルファートリフルリド(DAST)により⁸⁾フッ化糖であるグリコシルドナー11へ変換した。また、7を加酢酸分解し、化学的に安定なグリコシルドナー12を得た。さらに、9における特に3位の置換基の影響を調べるために、アセチル基より嵩高い保護基であるベンジル基を有するグリコシルドナー10を合成した。ベンジル基は、2,6-アンヒドロ-2-チオ架橋と同時に除去できる点で都合のよい保護基であった。

3.3. グリコシル化反応 まず、チオグリコシドを有するグリコシルドナー9のグリコシル化反応を検討した⁹⁾。グリコシル化法としては、NBSを活性化剤に用いるNicolaouら⁷⁾の方法を選んだ。この方法は、グリコシル化における立体選択性が一般的に低く、しかも、用いる溶媒に依存することが報告されていた。グリコシル受容体であるアルコールとして、シクロヘキシルメタノールを用いて反応を行ったところ、予想以上に興味深い結果が得られた。表1に示したように、グリコシル化反応でよく用いられる溶媒においてもグリコシル化反応はすばやく進行し、 α -配糖体13を高収率で、しかも立体特異的に与えることがわかった。特に注目すべき結果は、立体選択性が用いる溶媒にまったく依存しないことであり、これまでのグリコシル化反応とは明らかに違う点であった。そこでつぎに、9と他のいくつかのアルコールとのアセトニトリル中でのグリコシル化反応を検討し

Fig. 4

Table 1 Glycosylation of 9 with cyclohexylmethanol in several solvents^{a)}.

Entry	Solvent	Time	Yield (%) ^{b)}	α/β ^{c)}
1	CH_2Cl_2	15 min	94	α
2	$\text{ClCH}_2\text{CH}_2\text{Cl}$	15 min	92	α
3	Et_2O	30 min	96	α
4	THF	15 min	98	α
5	CH_3CN	15 min	97	α
6	PhMe	30 min	92	α

a) All reactions were carried out by use of 2.0 equiv. of alcohol and 1.1 equiv. of NBS to 9.

b) Isolated yield after purification by column chromatography.

c) $\alpha : \beta$ Ratios were determined by $^1\text{H-NMR}$ spectroscopy and/or isolation of pure isomers.

た。その結果、表2に示したように、1,2および3級いずれのアルコールの場合においても、グリコシル化反応はすみやかに進行し、相当する α -配糖体が高立体選択的に高収率で得られることがわかった。しかし、ここで、アルコールが高高くなるに従い、選択性の若干の低下が見られた。この事実は、このグリコシル化反応において、接近してくるアルコールと3位の置換基の間に生じる1,3-ジアキシャル反発による立体障害が働くためであろうと考えられた。そこで、このグリコシルドナーの3位に比較的高高い保護基であるベンジル基を導入したグリコシルドナー10のグリコシル化反応における立体選択性について検討した。その結果、表3に示したような興味深い事実が得られた。即ち、1級のアルコールの場合は、反応温度が -10°C および -40°C ともに、温度に関係なく α -配糖体を与えたが、嵩高い2級アルコールの場合は、 -40°C で α -配糖体のみを与えるのに対して、反応温度の上昇につれ、相当する β -配糖体の生成比が増加し、 -10°C では選択性がまったく逆転して β -配糖体のみを与えた。ここで、これらの高い立体選択性の発現はつぎのような機構により生じるものと考えられた。

Table 2 Glycosylation of 9 with several alcohols in CH_3CN .

Entry	Alcohol	Time	Yield(%)	α / β
1	$\text{C}_8\text{H}_{17}\text{OH}$	15 min	91	α
2		10 min	92	α
3		10 min	96	97/3
4		10 min	92	83/17

図 5 に示したように、2,6-アンヒドロ-2-チオ糖であるグリコシルドナーの 1 位が活性化され、生じるオキソニウム体と反応するアルコールとの間には、2 つの障害が存在する。1 つは、接近してくるアルコールの酸素原子と硫黄のもつ孤立電子対との間に働く電子的反発であり、もう 1 つは、アルコールと 3 位の置換基との間に生じる 1,3-ジアキシャル反発による立体的反発による障害である。結論から言うと、反応温度が低く、アルコール(R^2OH)と 3 位の置換基(R^1)が小さいときに、相対的に電子的反発がより強く働くため、相当する α -配糖体が立体選択的に得られ、これに対して、反応温度が高く、アルコール(R^2OH)と 3 位の置換基(R^1)が嵩高い時には、立体的反発がより強く働くため相当する β -配糖体が選択的に得られることになる。ここで、グリコシルドナー 10 を用いた場合、反応温度によって立体選択性が左右されるのは、この反応が熱力学的支配をうけるためであり、反応温度が高い場合には、より熱力学的に安定な β -配糖体が得られるのであろうと考えられた。しかし、

Table 3 Glycosylation of 10 with several alcohols in CH_2Cl_2 .

Entry	Alcohol	Conditions	Yeld(%)	α / β
1		-10°C , 10 min	90	α
2		-40°C , 10 min	99	α
3		-10°C , 10 min	90	β
4		-40°C , 10 min	92	α

NBS を活性化剤に用いるこのグリコシル化反応は可逆反応ではないことが確かめられ、速度論支配で進行していることより、反応温度がこのグリコシル化の立体選択性にどのように関与しているかについては疑問を残していると言える。次に、近年、その安定性等でいくつかの利点を有するグリコシルドナーとしてフッ化糖を用いるグリコシル化法の開発が、向山ら¹⁰⁾をはじめとし、野依¹¹⁾、鈴木¹²⁾、Nicolaou ら¹³⁾の研究グループにより精力的に行われ、すぐれた成果が報告されている。我々も、2,6-アンヒドロ-2-チオ架橋構造を有するフッ化糖 11 のグリコシル化反応を検討した¹⁴⁾。その結果、表 4 に示したように、グリコシル化反応が低温ですみやかに進行し、高収率で相当する α -配糖体を与え、しかも、その立体選択性が、グリコシル化剤を含むグリコシル化条件に高度に依存しないことがわかった。また、種々のアルコー

Fig. 5

Table 4 Glycosylations of 11 with alcohols by several conditions^{a)}.

Entry	Alcohol (R-OH)	Activators (equiv.)	Solvent	Temp.	Time	Yield ^{b)} (%)	Product ^{c)} (α/β)
1		SnCl ₂ (1.1)-AgClO ₄ (1.1)	Et ₂ O	-10°C	90 min	98	97/3
2		SnCl ₂ (1.1)-ZnCl ₂ (1.1)	Et ₂ O	-10°C	90 min	89	98/2
3		SnCl ₂ (1.1)	Et ₂ O	-10°C	90 min	91	100/0
4		TMSOTf(1.0)	Et ₂ O	-10°C	90 min	90	92/8
5		Cp ₂ HfCl ₂ (5.0)-AgClO ₄ (5.0)	CH ₂ Cl ₂	-10→25°C	90 min	95	93/7
6		Cp ₂ ZnCl ₂ (0.6)-AgBF ₄ (1.2)	CH ₂ Cl ₂	-20→10°C	120 min	92	98/2
7		SnCl ₂ (1.1)	Et ₂ O	-10°C	90 min	94	98/2
8		SnCl ₂ (1.1)	Et ₂ O	-10°C	140 min	76	98/2
9		SnCl ₂ (1.1)	Et ₂ O	-10°C	90 min	81	96/4

a) All reactions were carried out by use of 2.0 equiv. of alcohol to 11. b) Isolated yield after purification by column chromatography. c) $\alpha : \beta$ Ratios were determined by ¹H-NMR spectroscopy and/or isolation of pure isomers.

Table 5 Glycosylations of 12 with alcohols by several conditions^{a)}.

Entry	Alcohol (R-OH)	Activators(equiv.)	Temp.	Time	Yield ^{b)} (%)	Product ^{c)} (α/β)
1		TMSOTf (1.1)	-10°C	30 min	89	1/50
2		Tf ₂ O (1.1)	-10°C	30 min	90	1/19
3		SnCl ₄ (1.1)	-10°C	30 min	88	1/21
4		TrClO ₄ (2.2)	-10°C	60 min	90	1/35
5	C ₈ H ₁₇ OH	TMSOTf (1.1)	-10°C	30 min	95	1/51
6			-10°C	30 min	85	1/67
7			-10°C	30 min	76	1/18

a) All reactions were carried out by use of 2.0 equiv. of alcohol to 12. b) Isolated yield after purification by column chromatography. c) $\alpha : \beta$ Ratios were determined by ¹H-NMR spectroscopy and/or isolation of pure isomers.

ルとの反応においても、活性化剤として、塩化スズのみですみやかに進行し、相当する α -配糖体を高選択的に高収率で与えることを見いだした。次に、より合成が容易で化学的に安定な 1 位にアセチル基を有するグリコシルドナー 12 を用いたグリコシル化反応を検討した¹⁵⁾。その結果、今までの実験結果からの予想をくつがえす、しかし、実に興味深い事実が明らかになった。グリコシ

ルドナー 12 とシクロヘキシルメタノールとの塩化メチレン中における種々のルイス酸を用いたグリコシル化反応を検討した結果、表 5 に示したようにいずれの場合においても、グリコシルドナー 9 および 11 を用いた場合の選択性とは逆に、相当する β -配糖体が高選択的に高収率で得られた。また、12 のトリメチルシリルトリフルオロメタンスルホネート (TMSOTf) を用いた種々のア

ルコールとの反応においても同様に相当する β -配糖体が高立体選択的に得られた。この事実は、グリコシル化反応の立体制御において最も困難な問題の 1 つである 2-デオキシ糖の β -O-グリコシル結合の形成が高選択的に達成されたことになる。この事実がみつかった当初は、なぜ、1 位がアセチル基のグリコシルドナーを用いたグリコシル化反応においては β -配糖体が得られるのかと言う疑問に悩まされたが、答えは意外に単純なところにあった。即ち、グリコシルドナー 12 のルイス酸存在下、塩化メチレン中でのグリコシル化反応はいずれの場合も可逆反応であり、その立体選択性が熱力学的支配によって制御され、最終的に、熱力学的に安定な β -配糖体が優先的に得られることがわかった。つまり、12 を活性化させる能力のあるルイス酸は同時に、これらグリコシル化反応を可逆反応にするのに十分な能力があったわけである。以上の事実は、2,6-アンヒドロ-2-チオ架橋構造を有するグリコシルドナーを用いたグリコシル化反応の立体選択性は、アノメリック位の官能基およびその活性化剤にかかわらず、速度論支配で進行する反応条件下では α -配糖体が、一方、熱力学的支配で進行する反応条件下では β -配糖体がそれぞれ高立体選択的に得られることを示した(図 6)。このように立体制御の機構につ

Fig. 6

いては一応の説明をつけることができたが、それでは、なぜ 2,6-アンヒドロ-2-チオ架橋構造を有するグリコシルドナーはいずれの場合も反応性が高いのであろうか。この疑問を解決するため、つぎのことを行った。即ち、2,6-アンヒドロ-2-チオ糖の硫黄原子の酸化状態を変化させ、スルフィドからスルホキシド、さらにはスルホンにすることによりスルフィドの持つ電子供与性の性質を電子吸引性に変化させたグリコシルドナー 14 および 15 を合成し(図 7)、その反応性を比較した¹⁶⁾。すると 14

Fig. 7

と 15 の反応性は共に予想以上に低下し、表 4 に示したフッ化糖 11 のときに用いたグリコシル化の条件下ではグリコシル化反応がまったく進行せず、ほぼ定量的にそれぞれの原料が回収された。このことは、2,6-アンヒドロ-2-チオ架橋構造を有するグリコシルドナーの反応性の高さが硫黄原子の電子の押し出しに由来していることを明らかにし、最近、Fraser-Reid が提唱している armed sugar-disarmed sugar の概念¹⁷⁾と類似していることは興味深い事実であった。

3.4. 2,6-アンヒドロ-2-チオ糖の 2,6-ジデオキシ糖へ

Fig. 8

の変換 このように、高い立体選択性をもって得られた2,6-アンヒドロ-2-チオ配糖体は、図8に示した代表例のように、ラネーニッケル(W4)存在下、加水素分解する方法、あるいは、水素化トリブチルスズと α,α -アゾビス(イソブチロニトリル)(AIBN)を作用させる方法¹⁸⁾のいずれによっても効率よく相当する2,6-ジデオキシ糖へと変換された。こうして、今回、我々が設計、合成した2,6-アンヒドロ-2-チオ架橋構造を有するグリコシルドナーは、非常に反応性に富み、広範囲の条件下で、2,6-ジデオキシ- α -配糖体および β -配糖体を各々高収率で高選択的に作り分けることのできる、これまでにないすぐれた特徴を有することが実証された。

4. 2,6-ジデオキシ糖の新しい合成法の開発

天然に存在する2,6-ジデオキシ糖¹⁹⁾のうち、3位がエピマーの関係にあるものが比較的多く存在している。図9に示したようにクラジノース(20)の3位エピマー24は今までに知られていなかったが、マイカロース(21)、オレアンドロース(22)、オリボース(23)の各々の3位エピマーがオリボマイコース(25)、シマロース(26)、ジギトキソース(27)と言う具合である。そこで、2,6-ジデオキシ糖の3位の不斉を制御し、合成可能ならば、ここに示した8つの2,6-ジデオキシ糖をすべて高立体選択的に作り分けることができることになる。ここで、我々が、先に高立体選択的なグリコシル化のために開発した2,6-アンヒドロ-2-チオ糖を利用することにした²⁰⁾。それは、特定のグリコシル化条件においては、1位の立体配置は3位の置換基(立体配置)に影響を受けることを見いだしており、それならば、3位の立体配置は2,6-アンヒドロ-2-チオ架橋構造と1位の立体配置の組み合わせにより適当な方法で制御されるかもしれないと考えたか

らである。そこでまず、図10に示したように、メチル α -L-グルコピラノシドより先程と同様の5行程により28を合成し、つづく3行程で3位がテトラヒドロピラニル(THP)基で保護された2,6-アンヒドロ-2-チオ糖31を得た。ここで、THP基の除去と同時に α,β -アノマーの両方を作り分けることができた。即ち、31にメタノール中、触媒量のボロントリフルリド・エーテル錯体($\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$)を0°C下で作用させると脱THP化のみが進行し、 α -アノマー32を高収率で与えた。これに対して、31をメタノール中、40°Cで触媒量のTMSOTfで処理するとTHP基の除去と同時にメチルグリコシドの除去および再生が生じ、最終的に、熱力学的に安定な β -アノマー33を高立体選択的に得られることができた。この時、ルイス酸による生成比の違いは、ほとんど見られなかった。32と33はDess-Martin酸化²¹⁾によりすみやかに酸化され、3位-ケト体である34と35を得た。ここで、34と35のカルボニル基に対する種々の求核剤の反応を検討した。その結果、一般的に α -アノマー34に対する求核試薬の攻撃は、カルボニル基の α -面より立体選択的に進行し、一方、 β -アノマー35に対するそれは、選択性が逆転し、カルボニル基の β -面より立体選択的に進行することを見いだした。即ち、34にグリーニア試薬であるメチルマグネシウムブロミド(4当量)を作用(-75°C $\rightarrow$ -25°C, 1.5時間)させると、 α -メチル- β -ヒドロキシル体36が85%、36の3位のエピマー37が9%で得られた。メチルリチウムを用いた場合には、選択性に関しては同様の傾向を示したが、分解物の生成も見られ36の収率の低下が見られた。一方、35に対してメチルリチウムおよびメチルマグネシウムブロミドを作用させると、 β -メチル- α -ヒドロキシル体39が主生成物として得られ、特に3当量のメチルリチウムを作用(一

Fig. 9

Fig. 10

Fig. 11

98°C, 0.5時間)させた場合, 最も効率よく, 39を92%, その3位エピマー38を7%で得た。また, 34および35に対する水素化ジイソブチルアルミニウム(DIBAL)の求核付加反応においても同様の傾向が見られた。即ち, 34に対して, 3当量のDIBALを作用(-78°C, 1時間)させると, β -ヒドロキシル体32のみが収率97%で得られ, 一方, 35に2当量のDIBALを作用(-78°C, 20分間)させると, α -ヒドロキシル体41が85%, その3位エピマー33が5%で得られた(図11)。これら求核試薬の反応における高い立体選択性の発現は, 図12に示した機

構により生じると説明することができる。即ち, 35においては, 硫黄原子の持つ孤立電子対と3位に接近してくる求核剤との電子的反発が働くため, 求核剤はこの相互作用を避けるように, カルボニル基の β 面より攻撃し, その結果, 3位 α -ヒドロキシル体を高立体選択的に与える。これに対して, 34においては, 求核剤と1位の置換基(OMe)との1,3-ジアキシャル反発が, 先に述べた硫黄による電子的反発より相対的に強く働くため, 求核剤は, カルボニル基の α 面より攻撃しその結果, 3位 β -ヒドロキシル体を高立体選択的に与えることに

Fig. 12

20 ~ 27

Fig. 13

なる。このようにして高立体選択的に作り分けられた各々のエピマー 36, 39, 32 および 41 とそれらの 3 位水酸基を O-メチル化して得られた化合物 42, 43, 44 および 45 は, ラネーニッケル(W4)存在下, 加水素分解することにより, 各々相当する 2,6-ジデオキシ糖 50, 51, 52, 53, 46, 47, 48 および 49 にすみやかに変換され, さらにそれらのメチルグリコシドを酸加水分解することにより, クラジノース(20), マイカロース(21), オレアンドロース(22), オリボース(23)とそれぞれの 3 位エピマー 24, オリボマイコース(25), シマロース(26), お

よびジギトキソース(27)をすべて高立体選択的に高収率で合成することができた(図 13)。

5. エリスロマイシン A の全合成への応用

これまでに紹介した 2,6-アンヒドロ-2-チオ糖を用いた新しい合成手法を(9*S*)-9-ジヒドロエリスロノリド A からのエリスロマイシン A の合成に応用した。エリスロマイシン A のアグリコンであるエリスロノリド A の合成研究は盛んに行われており, これまでにもいくつかのみごとな合成例が報告されている¹⁾。しかしながら,

Fig. 14

2つの糖部分(D-デソサミンとL-クラジノース)を含むエリスロマイシン A の完全な全合成に関しては1981年に報告された Woodward ら²²⁾の1例にすぎない。エリスロノリド A からのエリスロマイシン A の合成において、最も困難な問題点の1つは、非常に反応性の低い3位水酸基への2,6-ジデオキシ糖であるL-クラジノースの導入である。そこで著者らは、このL-クラジノースに相当する2,6-アンヒドロ-2-チオ架橋構造を有するグリコシルドナーを合成し、これを導入することによりエリスロマイシン A を効率よく合成を試みた²³⁾(図14)。即ち、木下²⁴⁾により合成され、また天然のエリスロマイシン A より容易に導かれる²⁵⁾(9S)-9-ジヒドロエリスロノリド A を3行程による保護基のかけかえによって、9,11位 O-イソプロピリデン体57に変換後、まず、デソサミン誘導体58を57の5位水酸基へ位置および立体選択的に Woodward らのグリコシル化法²²⁾に改良を加えた方法で効率よく導入した。ここで、59に2,6-アンヒドロ-2-チオ架橋構造を有する糖誘導体42のメチルグリコシドをフェニルチオグリコシドに変換したグリコシルドナー61の配糖化を、NBSあるいはN-ヨードコハク酸イミド(NIS)を活性化剤に用いて行ったところ N,N-ジメチルアミノ基がN-ホルミル化された生成物などを生じ、目的とする配糖体を得ることができなかった。そこで、59の N,N-ジメチルアミノ基を酸化し、N-オキシドとした60と61の配糖化を脱気した塩化メチレン中、モレキュラーシーブ4A存在下、トリフルオロメタンスルホン酸とNIS²⁶⁾を用いて行ったところ、グリコシル化反応は低温ですみやかに進行し、望む α -配糖体66を唯一の単離可能な生成物として収率90%で得ることができた。これに対して、グリコシルドナー62~65を用いた、各々適当な条件下でのグリコシル化反応では、相当する配糖体をまったく、あるいは、ほとんど(<5%)得ることができなかった。その後、9,11位のイソプロピリデン基を酸加水分解条件下で除去した後、67をラネーニッケル(W4)存在下、加水素分解し、N-オキシドの還元、メトキシカルボニル基およびベンジル基の除去、さらにはスルフィドの還元を同時に行い、(9S)-9-ジヒドロエリスロマイシン A (68)²⁷⁾を得た。この時点で、天然のエリスロマイシン A より誘導した(9S)-9-ジヒドロエリスロマイシン A と諸データが完全に一致することを確認した。つぎに、68よりエリスロマイシン A を得るため、68の9位水酸基を選択的に酸化することを種々検討した。68の11位の水酸基はラク톤の内側に入り込んで位置しているため9位水酸基より酸化されにくいことは予想された。結局、68の N,N-ジ

メチルアミノ基を一度酸化し、N-オキシドとした69に、西郷-向山²⁸⁾の条件、即ち、臭素およびトリブチルスズオキシドを作用させると、最も効果的に9位水酸基を選択的に酸化することができ70を得た。最後に、70の N-オキシドを還元することにより、天然のエリスロマイシン A とすべてのデータが一致する71を得ることができた。これによりエリスロマイシン A の効率のよい全合成を完了した。このことは、今回、我々が開発した2,6-アンヒドロ-2-チオ糖を用いた新しい合成手法が単に方法論にとどまらず、複雑な天然物合成においても有効であることを示すものである。

6. おわりに

今回、我々は、1つの糖誘導体である2,6-アンヒドロ-2-チオ糖を用いて、2,6-ジデオキシ糖に関する新しい合成手法を開発し、さらにマクロリド系抗生物質であるエリスロマイシン A の全合成に応用することができた。今後も、2,6-アンヒドロ-2-チオ糖を効果的に利用した新しい合成手法の開発はもとより、糖の有機合成における未知なる魅力と可能性を追及していきたいと考えている。

本研究を進めるにあたり、エリスロマイシン A の化学についてご助言を頂いた慶應義塾大学理工学部名誉教授、木下光博教授ならびに同専任講師、中田雅也博士に深謝いたします。さらに、今回の研究内容は、当研究室の学生構成員であった、あるいは、現在構成員である向山さつき、吉田武人、野崎優子、井口初季、玉井哲郎、石山崇の方々の熱意と努力の賜物であり、この機会をかりて心から感謝いたします。また、多大なご支援を頂きました微生物化学研究所に深謝いたします。本研究の1部は文部省科学研究費および河上記念財団の援助によるものであり、記して、感謝いたします。さらに、貴重なエリスロマイシン A の天然物をご恵与下さいました明治製菓株式会社の方々にお礼申し上げます。

(平成3年11月28日受理)

文 献

- 1) For recent reviews of synthetic work in this area, see
 - a) I. Paterson, M.M. Mansuri, *Tetrahedron*, **41**, 3569 (1985)
 - b) R.H. Boeckman, M. Goldstein, in "The total synthesis of natural products", John Wiley, New York, p.1 (1988)
 - c) S. Masamune, P.A. McCarthy, "Macrolide antibiotics", Academic press, Tokyo, p.127 (1984)

- d) K. Tatsuta, in "Recent progress in the chemical synthesis of antibiotics", Springer-Verlag, Berlin Heidelberg, p.1 (1990)
- 2) B.W. Bycraft, "Dictionary of Antibiotics and Related Substances", Chapman and Hall, London, 1988
- 3) For recent reviews of glycosylation, see :
- a) K. Krohn, *Nachr. Chem. Tech. Lab.*, **35**, 930 (1987)
- b) R.R. Schmidt, *Angew. Chem. Int. Ed. Eng.*, **25**, 212 (1986)
- c) H. Paulsen, *ibid.*, **21**, 155 (1982)
- d) S. Hanessian, D.M. Dixit, T.J. Liak, *Pure Appl. Chem.*, **53**, 129 (1981)
- e) H. Tsutsumi, Y. Ishido, *J. Syn. Org. Chem. Jpn.*, **38**, 473 (1980)
- f) A.F. Bochkov, G.E. Zaikov, "Chemistry of the O-Glycosidic Bond : Formation and Cleavage", Pergamon Press, Oxford, 1979
- g) P. Sinaÿ, *Pure Appl. Chem.*, **50**, 1437 (1978)
- h) K. Igarashi, *Adv. Carbohydr. Chem. Biochem.*, **34**, 243 (1977)
- i) S. Hanessian, J. Banoub, *Adv. Chem. Ser.*, **39**, 36 (1979)
- j) G. Wulff, G. Rohle, *Angew. Chem.*, **86**, 173 (1974)
- 4a) P.L. Durette, D. Horton, *Adv. Carbohydr. Chem. Biochem.*, **26**, 49 (1971)
- b) R.U. Lemieux, *Pure Appl. Chem.*, **27**, 527 (1971)
- 5) P. Deslongchamps, "Stereochemical Effects in Organic Chemistry", Pergamon Press : Oxford, 1983
- 6) A.B. Foster, J.M. Duxbury, T.D. Inch, J.M. Webber, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1967**, 881
- 7) K.C. Nicolaou, S.P. Seitz, D.P. Papahatjis, *J. Am. Chem. Soc.*, **105**, 2430 (1983)
- 8) K.C. Nicolaou, R.E. Dolle, D.P. Papahatjis, J.L. Randall, *ibid.*, **106**, 4189 (1984)
- 9) K. Toshima, S. Mukaiyama, T. Ishiyama, K. Tatsuta, *Tetrahedron Lett.*, **31**, 3339 (1990)
- 10) T. Mukaiyama, Y. Murai, S. Shoda, *Chem. Lett.*, **1981**, 431
- 11) S. Hashimoto, M. Hayashi, R. Noyori, *Tetrahedron Lett.*, **25**, 1379 (1984)
- 12a) T. Matsumoto, H. Maeta, K. Suzuki, late G. Tsuchihashi, *Tetrahedron Lett.*, **29**, 3567, 3571, 3575 (1988)
- b) K. Suzuki, H. Maeta, T. Suzuki, T. Matsumoto, *Tetrahedron Lett.*, **30**, 6879 (1989)
- 13) K.C. Nicolaou, T. Ladduwahetty, J.L. Randall, A. Chucholowski, *J. Am. Chem. Soc.*, **108**, 2466 (1986)
- 14) K. Toshima, S. Mukaiyama, T. Ishiyama, K. Tatsuta, *Tetrahedron Lett.*, **31**, 6361 (1990)
- 15) K. Toshima, Y. Nozaki, S. Mukaiyama, K. Tatsuta, *Tetrahedron Lett.*, in press
- 16) K. Toshima, H. Inoguchi, Y. Nozaki, K. Tatsuta, in preparation
- 17) D.R. Mootoo, P. Konradsson, U. Udodong, B. Fraser-Reid, *J. Am. Chem. Soc.*, **110**, 5583 (1988)
- 18) Unpublished results
- 19) P.M. Collins, "Carbohydrates", Chapman and Hall, London, 1987
- 20a) K. Toshima, T. Yoshida, S. Mukaiyama, K. Tatsuta, *Tetrahedron Lett.*, **32**, 4139 (1991)
- b) K. Toshima, T. Yoshida, S. Mukaiyama, K. Tatsuta, *Carbohydr. Res.*, **222**, 173 (1991)
- 21) D.B. Dess, J.C. Martin, *J. Org. Chem.*, **48**, 4155 (1983)
- 22) R.B. Woodward, E. Logusch, K.P. Nambiar, K. Sakan, D.E. Ward, B.-W. Au-Yeung, P. Balar- am, L.J. Browne, P.J. Card, C.H. Chen, R.B. Chenevert, A. Fliri, K. Frobel, H.-J. Gais, D.G. Garrant, K. Hayakawa, W. Heggie, D.P. Hesson, D. Hoppe, I. Hoppe, J.A. Hyatt, D. Ikeda, P.A. Jacobi, K.S. Kim, Y. Kobuke, K. Kojima, K. Krowicki, V.J. Lee, T. Leutert, S. Malchenko, J. Martens, R.S. Matthews, B.S. Ong, J.B. Press, T.V. Rajan Babu, G. Rousseau, H.M. Sauter, M. Suzuki, K. Tatsuta, L.M. Tolbert, E.A. Trues- dale, I. Uchida, Y. Ueda, T. Uyehara, A.T. Vasella, W.C. Vladuchick, P.A. Wade, R.M. William, H.N.-C. Wong, *J. Am. Chem. Soc.*, **103**, 3210, 3213, 3215 (1981)
- 23) K. Toshima, S. Mukaiyama, T. Yoshida, T. Tamai, K. Tatsuta, *Tetrahedron Lett.*, **32**, 6155 (1991)
- 24a) M. Kinoshita, M. Arai, K. Tomooka, M. Nakata, *Tetrahedron Lett.*, **27**, 1811 (1986)
- b) M. Kinoshita, M. Arai, N. Ohsawa, M. Nakata, *ibid.*, **27**, 1815 (1986)
- c) M. Nakata, M. Arai, K. Tomooka, N. Ohsawa, M. Kinoshita, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **62**, 2618 (1989)
- 25) P.H. Jones, E.K. Rowley, *J. Org. Chem.*, **33**, 665 (1968)
- 26) P. Konradsson, U.E. Udodong, B. Fraser-Reid, *Tetrahedron Lett.*, **31**, 4313 (1990)
- 27a) P.F. Wiley, K. Gerzon, E.H. Flynn, M.V. Sigal, Jr., U.C. Quarck, *J. Am. Chem. Soc.*, **77**, 3676 (1955)
- b) M.V. Sigal, Jr., P.F. Wiley, K. Gerzon, E.H. Flynn, U.C. Quarck, O. Weaver, *ibid.*, **78**, 388 (1956)
- 28a) K. Saigo, A. Morikawa, T. Mukaiyama, *Chem. Lett.*, **1975**, 145
- b) Y. Ueno, M. Okawara, *Tetrahedron Lett.*, **50**, 4597 (1976)