含リン脱離基を基盤とする高選択的グリコシル化反応

橋本 俊一*・本田 雄**・柳谷 由己**・
中島 誠*・池上 四郎**

Highly Selective Glycosidation Reactions Capitalizing on Phosphorus-containing Leaving Groups

Shun-ichi HASHIMOTO*, Takeshi HONDA**, Yuki YANAGIYA**,
Makoto NAKAJIMA* and Shiro Ikegami**

The rational design and development of stereocontrolled glycosidation reactions has been the subject of intensive investigations. Our interest in this context has been centered on the design of the leaving groups of glycosyl donors coupled with their activation without resorting to precious, explosive, or toxic heavy-metal salts as promoters. In an effort to capitalize on the phosphorus-containing leaving groups, we have recently devised new glycosyl donors incorporating diphenyl phosphate, diphenylphosphinimidate, *N, N, N', N'*-tetramethylphosphoroamidate, phosphorodiamidimidothioate, or diethyl phosphite as leaving groups, the glycosidations of which constitute mild and efficient methods for the highly stereocontrolled construction of 1,2-*trans*- β - and 1,2-*cis*- α -glycosidic linkages. In this paper, several notable features of the present glycosidation methods coupled with the mechanistic aspects are described.

Key words : Glycosidation; Stereocontrol; Anomeric effect; Phosphorus-containing leaving groups; 1,2-*Trans*- β -glycosidic linkage; 1,2-*Cis*- α -glycosidic linkage; 2-Deoxy- β -glycosidic linkage; Nitrium ion; Podophyllum lignan glycoside.

1. はじめに

近年、細胞表層に分布する複合糖質(糖脂質および糖タンパク質)糖鎖部が示す生理的意義および疾病との関わり、さらに抗がん性含糖抗生物質の活性発現に糖鎖部が不可欠なことが明らかにされるにつれ、糖質合成の根幹をなすグリコシル化反応の開発が重要な課題の1つとして注目されている。

グリコシル化反応に課せられた最も重要かつ基本的な

課題は、以下に示す4通りの結合様式(ここには多くのD-糖がとる¹C₁配座を示す。L-糖は反転した¹C₄配座をとる)を高収率かつ高立体選択的に実現することである。特に隣接基関与を伴わない系での立体化学の制御が肝要であるが、一般にグリコシル化反応の成否は糖の種類に大きく左右されるうえに、糖供与体の脱離基および保護基、受容体水酸基の求核性、反応剤、溶媒等の要因が複雑に絡まるため、それを予見することさえ困難な場合も多い。

* 北海道大学薬学部 ()

** 帝京大学薬学部 ()

* Faculty of Pharmaceutical Sciences, Hokkaido University ()

** Faculty of Pharmaceutical Sciences, Teikyo University ()

† (現在)三共株式会社・化学研究所 ()

我々は上記要因のなかでも糖供与体の脱離基が支配的要因をなすとの考えのもとに、従来にない特徴をもつ糖供与体の創製を目指し、特にリン原子を中心元素とする脱離基に着眼した。リン原子は種々の元素で修飾容易なことから多様性に富む脱離基の設定が可能であり、糖の種類、保護基の種類、種々の結合様式に対して最も適切ないわゆる“tailor-made”な糖供与体合成が容易に行えるものと期待された。実際には、以下の要件をできるだけ満たす方法の開発に努めた。1)糖供与体は安定で取り扱いやすく、調製が容易なこと、2)反応剤として銀、水銀塩などの重金属塩を用いないこと、3)化学量論量を守ること、4)反応は迅速で操作性に優れ、動力学支配であること、5)高収率かつ高立体選択的であること、6)他の保護基や官能基群を損なわぬこと、7)ブロック合成(収束型合成)にも適用できること。その結果、ホスファート、ホスフィンイミダート、ホスホロジアミドイミドチオアート、ホスファイトを脱離基に組み込んだ糖供与体を基盤とし、上記要件の多くを兼ね備えた高選択的グリコシル化反応を達成することができた。

本稿では、各脱離基の特徴および立体選択性発現機構を踏まえて我々のグリコシル化反応を概説する。もとより総説ではないので、併せて最近のグリコシル化反応に関する総説等もご一読いただきたい^{1,2)}。

2. ジフェニルホスファートを脱離基とするグリコシル化反応

自然界における糖質合成では、動物、植物、微生物を問わず、多くの場合、糖-1-リン酸を経て合成されるヌクレオシド二リン酸糖が糖供与体として働くことが知られている。この意味においても、糖-1-リン酸トリエステル誘導体を糖供与体とするグリコシル化反応の開発には興味を持たれた。

2.1. 隣接基関与を伴わないグリコシル化反応

2.1.1. 1,2-トランス- β -グリコシド構築³⁾

新規グリコシル化反応の本質を探るうえで最も適切な反応系は、テトラ-O-ベンジル-D-グルコピラノース(1)

に脱離基を組み込んだ糖供与体を基質とする2位の隣接基関与を伴わないグリコシル化反応である。数多くの研究例が報告されており、グリコシル化反応の成否を占う標準プローブとなっている。そこで、芝ら⁴⁾の方法に従い1のリチウム塩とジフェニルホスホロクロリダートを縮合して得られるジフェニルホスファート2を用い、6位グリコシドアルコールを糖受容体として各種反応剤のスクリーニングを行った。その結果、SnCl₄、TiCl₄、BF₃·OEt₂をはじめとする多くのルイス酸が示す反応性は乏しいものであったが、トリメチルシリルトリフラート(TMSOTf)を化学量論量用いるとプロピオニトリル中、-78°Cで反応は瞬時に完結し、高収率かつ高立体選択的($\alpha:\beta=3:97$)に1,2-トランス-ジサッカリドが得られることが判明した(式1)。また、立体選択性は脱離基

のアノマー配置によらないことが分かった。ここで得られた β -選択性は、1989年当時群を抜いて高いものであった。溶媒として塩化メチレンを用いた場合、反応が円滑に進行する最低温度は-60°Cとなる。この場合も立体選択性は脱離基のアノマー配置に依存しないが、その比は低下する($\alpha:\beta=26:74$)。プロピオニトリルが反応性および β -選択性の向上にきわめて重要な役割を果たしていることは明白である(このことについては、2.2.2.で再び取り上げる)。

本反応条件下、6位グリコシドアルコールのみならず、求核性がきわめて低いとされる4位グリコシドアルコールをはじめ各種グリコシドアルコールのグリコシル化反応が瞬時に完結する。図1に示すように、いずれも高い β -選択性に対応するジサッカリドを与えるが、受容体アルコールの求核性が低下するに従い立体選択性はやや低下する。また、反応が低温で迅速なため、酸に不安定なエポキシ、アセタール、シリルオキシ基を有するアルコールを用いた場合にも分解等の副反応は認められない。これは本法のもう1つの大きな特徴である。なお、ホスファートとしてジエチルあるいはジベンジルホス

Fig. 1

ファートを用いた場合には、反応性が低下するために(反応温度: -60 ~ -50 °C), ジフェニルホスファートに匹敵する β-選択性は得られない。

このジフェニルホスファート法は、D-グルコースの他、D-ガラクトース、D-グルクロナート、2-アジド-2-デオキシ-D-グルコースの各ホスファート 3, 4 および 5 についても有用であり(図1)、後述するホスファイト法が登場するまで隣接基関与を伴わない1,2-トランス-β-グリコシド結合生成反応の中では最も高い立体選択性を示した。

2.1.2. ニトリル系溶媒の役割と反応機構

上記反応が示す β-選択性の主要因が溶媒として用いたプロピオニトリルにあることは明白である。今やこの分野での常識ともなっているニトリル系溶媒と β-選択性の結び付きは、1984 年野依ら⁵⁾によりはじめて報告された。すなわち、野依らはフッ化グルコピラノシル 6 を糖供与体とする触媒的グリコシル化反応において、溶媒にアセトニトリルを用いると 6 の α-あるいは β-アノマーいずれからほぼ同様の選択比で1,2-トランス-β-グリコシドが優先的に得られることを見いだした(式2)。この結果は、ごく限られた特殊な反応系においてアセトニトリルが示す α-選択性を説明するためにしばしば引き合いに出されていた逆アノマー効果から熱力学的により安定な β-ニトリリウムイオンへのアルコールの

背面攻撃を経る機構を否定した点でも大きな意味を持つ⁶⁾。さらに1990 年 Fraser-Reid ら⁷⁾は、β-ニトリリウムイオン介在の大きなよりどころとなっていた Sinay ら⁸⁾の実験において、生成物が報告されていた β-配置ではなく実際には α-配置をとることを証明し、この問題に終止符を打った(式3)。ニトリル系溶媒が示す β-選択性は、現在、30 報以上にも及ぶ様々なグリコシル化反応の研究例から(その多くは、β-グリコシド構築に関

する), 脱離基のアノマー配置, 反応剤を問わず一般性を有することが知られており, α -ニトリリウムイオンに対するアルコールの背面攻撃を経る機構が広い支持を得ている^{1e,9)}。しかし, 多くのアルコールについて90%以上の β -選択性を実現するには(この点についてはジフェニルホスファート法が最初の報告例となるが), プロピオニトリルを用い -78°C 下, 可能ならばそれ以下の温度で反応を完結させなければならない。

さて, 本反応は最初が生じるジフェニルホスファートとTMSOTfとの複合体からなる接触イオンペアではなく, それが分解して生じるグリコシルトリフラートあるいはその接触イオンペアを経て進行すると考えられる(図2)。1つの理由は, アルコールが存在しない条件下, ピリジンを加えると対応するグリコシルピリジニウムトリフラート¹⁰⁾が定量的に得られることによる。反応の進行に伴い生成するトリフルオロメタンスルホン酸(TfOH)は, 脱離したトリメチルシリルジフェニルホスファートと複合体を形成すると考えられる。 -78°C 下, 反応完結には化学量論量のTMSOTfが必要なことから, この複合体からTMSOTfが解離する可能性は低い(なお, TfOHは本反応を進めるのに -30°C を要する)。野依ら¹¹⁾が提示した機構に従うと, 本反応における β -選択性は, トリフラートを対アニオンとする平衡濃度の高い α -ニトリリウムイオンに対するアルコールの背面攻撃として説明される(平衡濃度支配)。一方, 4位グリコシドアルコールのような特に反応性の低いアルコールの場合には, 速度論的アノマー効果から有利な β -ニトリ

リウムイオンに対する α 面からのアキシアル攻撃が起こるため, その選択性は低下するものと説明される。

2.2. 隣接基関与を伴うグリコシル化反応³⁾

2位アシル保護基の隣接基関与を利用した1,2-トランス-グリコシド構築法の歴史は古く, 現在でも最も確実な手法である。しかし, アセチル保護したジフェニルホスファート7を用いてTMSOTf存在下グリコシル化反応を行うと, 環状ジオキソカルベニウムイオンを経て生成する望みの1,2-トランス-グルコシドの他に1,2-シス-グルコシド, さらに2位が脱アセチル化されたアノマー混合物およびオルトエステルが副生した(式4)。これら

の生成は, オルトエステル形成後, 酸触媒による異性化を経る機構に基づき説明することができる(図3)¹¹⁾。皮肉なことに, 最近開発されたグリコシル化反応では, こうした場面に遭遇することが多くなっている。Gareggら¹²⁾はベンゾイル基を用い電子効果から環状ジオキソカルベニウムイオンの安定化を図ることにより, また,

Fig. 2

Fig. 3

Kunz ら¹³⁾はピバロイル基を導入し立体効果からオルトエステル形成を抑えることで、それぞれこの問題を解決している。そこで、ピバロイル基に比べてより緩和な条件での脱保護が可能なベンゾイル基で保護したジフェニルホスファート 8 を用いて検討を進めた結果、TMSOTf / 1,1,3,3-テトラメチルウレア (TMU) 存在下、0~20°C にて反応は円滑に進行し、対応する 1,2-トランス-グリ

コシドあるいはジサッカリドのみが高収率で得られることが分かった。本法は、糖供与体 9, 10, 11 および 12 についてもその有用性を実証することができた (図 4)。

3. ジフェニルホスフィンイミダートを脱離基とするグリコシル化反応¹⁴⁾

ジフェニルホスファートを脱離基とする 1,2-トランス-グリコシド生成反応は、高収率、高立体選択性に加え、操作性、経済性に優れているが、ベンゾイル保護基を用いた場合、酸に特に不安定なアルコールのグリコシル化反応は副反応を伴うためその収率は満足のものではなかった。そこで、さらに緩和な条件下での 1,2-トランス-グリコシド生成反応を開発すべく、リン原子上の修飾を種々試みた。その結果、テトラ-O-ベンゾイル-D-グルコースのタリウム塩と P, P'-ジフェニル-N-トシルホスフィンイミジッククロリドとの反応により得られる β-配置のジフェニルホスフィンイミダート 13 を糖供与体とすることにより BF₃・OEt₂/モレキュラシーブ 4A 存在下、酸に特に不安定なアルコールのグリコシル化反応も低温下 (反応温度: -30~-10°C), 円滑に進行しそれぞれ対応する 1,2-トランス-グリコシドあるいはジサッカリドのみが収率良く得られるようになった (図 5)。なお、この場合 α-配置のイミダートの反応性は低く、本目的には β-配置のイミダートの使用が不可

Fig. 4

Fig. 5

欠である。

本法は、糖供与体 14, 15 および 16 についても有用であり(図 5)、現在知られている隣接基関与を伴う 1,2-トランス-グリコシド結合形成反応の中では最も緩和な反応条件の設定を可能にしている。特にチゴゲニンおよびジギトキシゲニンでの結果は、Koenigs-Knorr 法あるいは Helferich 法に比べ収率および操作の簡便性などの点で優位性を示す。

4. N, N, N', N' -テトラメチルホスホアミダートを脱離基とするグリコシル化反応

4.1. 1,2-トランス- β -グリコシドの立体選択的構築¹⁵⁾

1 に脱離基として N, N, N', N' -テトラメチルホスホアミダートを組み込んだ糖供与体 17 を用いてグリコシル化反応を検討した結果、新たな特徴が見いだされた。一般に糖供与体の安定性と反応性は相反するのが通例である。しかし、本糖供与体はきわめて高い安定性を示すにも拘わらず(メタノリシスの半減期(23°C): >60 日。対応するジフェニルホスファートでは 45 分)、反応剤に TMSOTf を用いるとジフェニルホスファートの場合同様、プロピオニトリル中、 -78°C で各種グリコシドアルコールのグリコシル化反応が円滑に進行し、高収率が

つ高立体選択的に対応する 1,2-トランス-ジサッカリドを生成した。本法は、D-グルコースの他、D-ガラクトース、2-アジド-2-デオキシ-D-グルコースについても、ジフェニルホスファート法とほぼ同じ立体選択性を示すことから、同様の反応機構で進行すると考えられる。また、17 は反応剤として $\text{BF}_3\cdot\text{OEt}_2$ を用いることにより(CH_2Cl_2 , -10°C , 6 h)、上記の反応条件下では満足な収率が得られない各種ステロイドアルコールにも適用可能であることが分かった(式 5)。本反応の立体化学も、脱離基のアノマー配置によらないことが判明している。

β -配置の17が反応条件下、速やかに α -配置に異性化することから、本反応の立体選択性発現は、ピランオキソカルベニウムイオンとアミダートアニオン- $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ 複合体からなる熱力学的により安定な α -イオンペアへのアルコールの背面攻撃によるものとして説明できる。なお、対応するジフェニルホスファート2の $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ に対する反応性は乏しく(CH_2Cl_2 , 10°C , 3 h), 立体選択性は見られない。

ベンゾイル基で保護した糖供与体は予想通り、TMSOTf/TMU存在下、各種アルコールと円滑に縮合し、隣接基関与により対応する1,2-トランス-グルコシドあるいはジサッカリドのみを高収率で生成する¹⁶⁾。この場合にも、反応剤としてはジフェニルホスファート法では満足のいく結果を示さない $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ が適用できる(式6)。本法は、D-ガラクトース、D-キシロース、さらに2

位アミノ基をフタロイル保護、あるいはアリルオキシカルボニル基等で保護したD-グルコサミン糖供与体についてもその有用性を実証できた。

4.2. 2-デオキシ- β -グリコシドの立体選択的合成¹⁷⁾

抗がん性含糖抗生物質の多くは、2-デオキシ糖を構成糖とする。したがって、2-デオキシ- α -および β -グリコシド結合の立体選択的構築法の開発は重要な課題である。2位アシル保護基の隣接基関与が利用できないため、いずれも困難な課題となるが、特に2-デオキシ- β -グリコシド構築は、熱力学的により安定な α -グリコシドに比べさらに困難とされている¹⁸⁾。

我々は当初、隣接基関与を伴わない1,2-トランス- β -グリコシド結合生成反応で推定した立体選択性発現機構が2-デオキシ糖にも適用できるのではないかと考え、ホスホロアミダート18を用いて検討を進めた(対応するジフェニルホスファートは不安定で単離できなかった)。しかし、特に反応性の高い一級アルコールを糖受容体とした場合には高い β -選択性が得られたが、一般性に乏しいことが判明した(式7)¹⁹⁾。

そこで、直接法を諦め、Nicolaouら²⁰⁾が見いだした2位フェニルチオ基の隣接基関与を利用した間接法を試みた。ベンジル保護したD-グルコールから導いた2-デオ

キシ-2-フェニルチオ-D-グルコピラノースを用い種々検討した結果、ジフェニルホスファートを脱離基に組み込んだ糖供与体はきわめて不安定であったが、ホスホロアミダートを脱離基に組み込んだ糖供与体19は安定で取り扱いが容易なうえに、塩化メチレン中、TMSOTfにより -78°C でシクロヘキサノールのグリコシル化が迅速に完結し、対応する β -グリコシドが立体選択的(α : β =3:97)に得られることが判明した(式8)。続くW-2

ラネーニッケル処理により2-デオキシ- β -D-グルコシドに導くことができた。しかし、 β -ガラクトシドの場合の立体選択性は満足のいくものではなかった。隣接基関与が不十分なためと考え、2位を

-メトキシフェニルチオ基に換えて行ったところ、これまでに例をみないきわめて高い立体選択性で2-デオキシ- β -D-グルコシドのみならず2-デオキシ- β -D-ガラクトシド構築を達成することができた(図6)。本法はさらに糖供与体23および24についても有用である。

5. ホスホロジアミドイミドチオアートを脱離基とする1,2-シス- α -グリコシド生成反応²¹⁾

1,2-シス- α -グリコシド構築では、2位水酸基をエーテル保護あるいは2位をアジドとして隣接基関与を伴わないようにする必要がある。したがって、立体化学の制御が特に問題となる。現在までに数多くの1,2-シス- α -グリコシド構築法が開発されているが、それらの多くはLemieux法²²⁾を α -選択性発現の基軸としている(式9)。Lemieux法は β -臭化グリコシルが対応する α -体よりも

Fig. 6

Lemieux (1975)

反応性に富むことを巧みに利用したものである。熱力学的により安定な α -臭化グリコシルを用い臭化テトラエチルアンモニウム存在下, *in situ* での異性化を経て生じる接触 β -イオンペアをアルコールが α -面からアキシャル攻撃することにより 95 : 5 以上の比で α -グリコシドを生成する。本攻撃の優位性は、速度論的アノマー効果に基づくものであり、前述した 1,2-トランス- β -グリコシド構築における平衡濃度支配とは対照的である。したがって、1,2-シス- α -グリコシド構築では、1,2-トランス- β -グリコシド構築の場合とは異なり、中間体接触イオンペアの反応性をより低く設定することが肝要となる。Lemieux 法の問題点の 1 つとして反応完結に長時間 (1 日~1 週間) を要する点が挙げられるが、皮肉にもこの事実こそが高立体選択性発現の裏付けとなっている。なお、最近の方法は反応時間を大幅に短縮し、さらに汎用性が高くなっているが、糖の種類、受容体アルコールの求核性を問わず 95 : 5 以上の比を実現しているものは意外と少ない²³⁾。上記の原理と密接に関連するが、一

般にアルコールの求核性を低くし、エーテルを溶媒に用いると α -グリコシド生成が優先する。したがって、 α -グリコシド構築反応の真の評価は、求核性が高い第一級アルコールについてなされるべきである。

当初、我々は S_N2 型の置換反応を想定し、脱離基が β -配置を有する糖供与体、特にその調製が容易な 1 位が硫黄原子で置換された糖供与体について検討を進めた。その結果、 β -配置のグルコシルホスホロジアミドイミドチオアート 26 を用いた場合、トルエン中、LPTS (p -トルエンスルホン酸 2,6-ルチジニウム)により各種アルコールのグリコシル化反応が円滑に進行し、1,2-シス-グリコシドが立体選択的に得られることを見いだした(式 10)。 α -配置の 26 を用いても、1,2-シス-グリコシドを優先することから、反応はプロトン化により脱離

したホスホロチオアミドの硫黄原子の関与を経て進行すると考えられる。実際、対応するグルコシルトシラートに脱離したチオホスホラストリアミドを添加してグリコシル化反応を行うと、同様の α -選択性を示した。したがって、本反応の立体選択性発現機構は、Lemieux法の原理に基づき、速度論的アノマー効果から β -配置のスルホニウム塩に対するアルコールのアキシアル攻撃が優先するためとして説明できる。

しかし、ここで得られた立体選択性は決して満足のいくものではなかった。さらに検討を進めた結果、本反応条件下、ヨウ化テトラ-*n*-ブチルアンモニウムを添加すると、さらに高い α -選択性が得られることが判明した。*in situ*で生成するヨウ化グリコシルが糖供与体として機能すると考えられる。臭化テトラ-*n*-ブチルアンモニウムの添加による α -選択性の獲得はしばしば報告されているが²⁴⁾、ヨウ化物についてはこれが最初の例である。前者を添加した場合には、Lemieux法とほぼ同じ反応時間を要するが、後者では反応時間が大幅に短縮され(無添加の場合に匹敵する)、なおかつ同等の α -選択性が得られる利点がある。反応条件がきわめて緩和なため、酸に特に不安定な受容体アルコールを用いてもアセタール転位等の副反応は認められなかった。これは、本法の大きな特徴である。本法は糖供与体 27, 28 および 29 についても有用である(図7)。

6. ホスファイトを脱離基とするグリコシル化反応²⁵⁾

最近、Schmidt²⁶⁾、Wongら²⁷⁾はシアリルホスファイトを糖供与体に設定し、アセトニトリル中、反応剤としてTMSOTf(0.2当量)を用いると、各種グリコシドアルコー

ルの α -シアリル化反応が良好な収率で進行することを見いだした(立体選択性発現の機構は、平衡濃度の高い β -ニトリリウムイオンに対するアルコールの背面攻撃²⁸⁾として説明できる)。一方、彼等とは独立に渡辺ら²⁹⁾は、塩化亜鉛-過塩素酸銀の複合反応剤を用いるグリコシルホスファイトの活性化に基づくグリコシル化反応を報告した。本法の有用性は、Coreyら³⁰⁾によるしゃく薬成分ペオニフロリンの全合成の最終局面をなす酸に特に不安定なアグリコンとグルコースとのカップリングにおいて示されている。

我々は以下の理由から、ホスファイト法に興味を持った。1)シアリル化反応において、ジベンジルホスファイトが対応するホスファートよりも高い反応性を示したこと。2)グリコシル化反応の標準プローブである隣接基関与を伴わない1,2-トランス- β -グリコシド構築の立体選択性が乏しかったこと。そこで、先に開発したジフェニルホスファートでの結果を踏まえ、テトラ-*O*-ベンジル-D-グルコピラノシルジエチルホスファイト(30)を用いるグリコシル化反応を詳細に検討することにした。その結果、TMSOTfを反応剤に用いた場合、対応するジエチルホスファートに比べ確かに反応性の向上は見られたが(反応開始温度: -78°C vs -60°C)、ジフェニルホスファート法を凌駕する成果は得られなかった。ところが $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ を反応剤に用いると、予想だになかった -78°C 下で反応が進行することが分かった(対応するホスファートの場合は、 10°C)。しかも、反応性に富む6位グリコシドアルコールの場合には糖供与体のアノマー比($\alpha : \beta = 9 : 1$ あるいは $3 : 2$)および用いた溶媒(プロピオニトリル、塩化メチレン、あるいはエーテル)に拘わらず $2 : 98$ 以上の $\alpha : \beta$ 比を示した(表1)。一方、

Fig. 7

Table 1. $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ -Promoted glycosidation of tetra-*O*-benzyl-D-glucopyranosyl diethyl phosphite.

$\alpha : \beta = 9:1$ (or 3:2)			
acceptor	solvent	yield, ^{a)} %	$\alpha : \beta$ ^{a)}
	CH_2Cl_2	97 (97)	1:99 (2:98)
	EtCN	88 (85)	1:99 (1:99)
	Et_2O	91 (88)	1:99 (2:98)
	CH_2Cl_2	68 (64)	3:97 (17:83)
	EtCN	44 (49)	4:96 (4:96)
	Et_2O	40 (37)	6:94 (14:86)

a) Values in parentheses were obtained starting with the phosphite of $\alpha : \beta$ ratio of 3:2.

反応性の低い4位グリコシダルコールについては、 $\alpha : \beta$ 比が9:1の糖供与体を用いた場合には溶媒によらずきわめて高い β -選択性が得られたが、3:2の30を用いると塩化メチレンあるいはエーテル中では立体選択性の低下が見られた。プロピオニトリルを溶媒とした場合には、糖供与体のアノマー比および受容体アルコールの求核性によらずきわめて高い β -選択性が得られたが、化学収率を改善することはできなかった。したがって、本法において高収率かつ高立体選択性を達成するためには、塩化メチレンを溶媒とし α -アノマーの割合ができるだけ大きな糖供与体を用いる必要がある。これらの条件を満たすことにより、本法は各種グリコシダルコール、さらに糖供与体31および32についても適用可能となる(図8)。なお、本法が示す β -選択性は、ジフェニ

ルホスファート法を凌駕するものであり、隣接基関与を伴わない1,2-トランス- β -グリコシド構築としては文献上知られる最高値を記録した。反応機構の詳細については、現在検討中である。

7. 含リン脱離基を基盤とするグリコシル化反応の応用例

上述したように、我々は各種含リン脱離基を組み込んだ糖供与体を創製し、それらの特徴を最大限に引き出すことを目的としてできるだけ詳細かつ系統的に各グリコシル化反応を検討してきた。そのため基本的反応系について多くの時間を割くこととなり、まだ応用研究例は少ない。ここでは、特にポドフィロトキシシン配糖体合成への応用について述べる³¹⁾。

エトポシドおよびテニポシドは、ポドフィロトキシシンをリード化合物とし活性の増強と副作用の軽減をねらいとして開発された制がん剤である。我々が特に興味を抱いたのは、Kuhnの先駆的な研究^{32a)}以来20年以上にも

Fig. 8

わたりポドフィロトキシン類のグリコシル化反応が取り上げられなかったという事実にある。Kuhn はこのグリコシル化反応における問題を解決すべく、 $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ 存在下、ポドフィロトキシンあるいはエピポドフィロトキシンから生じるベンジルカチオンに β -グルコピラノースを立体選択的に付加させ β -グルコシド結合形成を達成した(式 11)^{32b)}。この方法は現在でも決定版とさ

れているが、 β -グルコピラノースの調製法、さらに α -グルコシド(10~15%)の副生等に問題を残している。また、必然的にエトポシド系列の合成に限定される。ポドフィロトキシン類のグリコシル化が困難とされているのは、これらのアルコールが酸性条件に弱いのに加え、4

位水酸基の求核性が低いこと(特に、4-エピ体の場合)に基づく。そこで、我々はこのに開発したグリコシル化反応の真価を問うにはまたない場面と考え、ポドフィロトキシン類 4 位、グルコピラノース 1 位に関する 4 種の結合様式の立体選択的構築を行うことにした。

その結果、ジフェニルホスフィンイミダート 13 を糖供与体を用いると、ポドフィロトキシンはもとよりエピポドフィロトキシン誘導体の β -グルコシドも収率良く得られることが判明した(式 12)。ポドフィロトキシン類は、塩基性条件下容易に安定な 2,3-シス-ラクトンに異性化することが知られているので、続くベンゾイル基の脱保護が問題となるが、種々検討の結果、 $\text{Zn}(\text{OAc})_2$ を用いるメタノリシスを行うことで解決できた。また、2 位アミノ基をベンジルオキシカルボニル保護したホスホロアミダート 33 を用いると、西村ら³³⁾が開発した 2'-デオキシ-2''-ジメチルアミノエトポシドの前駆体合成を効率良く行うことができる(式 13)。さらに、ホスホロジアミドイミドチオアート法を適用することにより、高立体選択的に α -グルコシド構築を達成することができた。

なお最近 Boger ら³⁴⁾は、D-マンノピラノシルジフェニルホスファート 34 とレグロス誘導体との縮合、さらに生成するジサッカリドの 1 位にジフェニルホスファートを組み込み L-ヒスチジン誘導体とのカップリングを高立体選択的に行い、これを足掛りにしてプレオマイシン A_2 の全合成を見事に達成している(式 14)。ジフェニルホスファート法の特徴が巧みに生かされた好例である。

8. おわりに

以上、我々が1988年以来取り組んでいる含リン脱離基を基盤とするグリコシル化反応の概略を紹介させていただいた。4種の典型的なグリコシド結合様式のうち、いまだに糖タンパク質合成に不可欠な1,2-シス- β -マンノ型グリコシドの立体選択的構築は解決困難な課題として残っている。この課題の困難さは、多くのグループが直接的構築を諦め、2位の水酸基に糖受容体水酸基を組み込んだ保護基を導入し、分子内グリコシル化反応を経る大変煩雑な方法を開発していることから明白である³⁵⁾。1,2-シス- β -マンノ型グリコシド、およびやはりきわめて困難な課題とされる2-デオキシ- β -グリコシドの直接構築法をいつの日か案出したいと思っている。

Fraser-Reidにより生み出された“armed/disarmed”糖供与体概念¹⁸⁾は、オリゴ糖鎖合成への新しい戦略を提示するものであり、最近のこの分野のトピックスの1つとなっている^{36,37)}。我々が開発した含リン脱離基を組み込んだ各糖供与体は、上述のように反応性の違いを反映してそれぞれに特徴ある反応条件の設定を可能とする。したがって、保護基に基づく反応性の差だけではなく、各脱離基の反応性の差も利用できれば、本概念を基盤とするさらに汎用性に富むブロック合成への展開が期待できる。現在、この線に沿った生物活性オリゴ糖鎖合成を展開中である³⁸⁾。

それにしても、我々が本研究に着手してから、生命科学におけるオリゴ糖鎖の重要性は日増しに増大している。さらに明確な特徴を持ったグリコシル化反応の開発と固相合成への展開が急がれる所以である。

謝辞 研究費の一部は、文部省科学研究費、科学技術振興調整費、光学活性化合物研究会および加藤記念バイオサイエンス研究振興財団からの研究助成金によるもので

あり、ここに記して謝意を表します。

(平成7年2月8日受理)

文 献

- (a) H. Paulsen, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, **21**, 155 (1982); (b) R.R. Schmidt, *ibid.*, **25**, 212 (1986); (c) H. Kunz, *ibid.*, **26**, 294 (1987); (d) P. Fügedi, P.J. Garegg, H. Lönn, T. Norberg, *Glycoconjugate J.*, **4**, 97 (1987); (e) P. Sinaÿ, *Pure Appl. Chem.*, **63**, 519 (1991); (f) R.R. Schmidt, “Comprehensive Organic Synthesis,” Vol.6, eds. by B.M. Trost, I. Fleming, Pergamon Press, Oxford, 1991, p.33; (g) B. Fraser-Reid, U.E. Udodong, Z. Wu, H. Ottosson, J.R. Merritt, C.S. Rao, C. Roberts, R. Madsen, *Synlett*, 1992, 927; (h) 伊藤幸成, 小川智也, 実験化学講座, Vol.26, 丸善, p.267 (1992); (i) 鈴木啓介, 長澤徹哉, 有合化, **50**, 378 (1992); (j) 橋本俊一, 池上四郎, “糖鎖工学”, 小川智也, 木幡 陽, 渋谷直人, 鈴木 旺, 永井克孝編, 産業調査会, 東京, 1992, p.477; (k) 坂入信夫, 葛原弘美, 化学増刊122, “糖—その多様性を探る”, 小川智也, 楠本正一編, 化学同人, 京都, 1992, p.13; (l) K. Toshima, K. Tatsuta, *Chem. Rev.*, **93**, 1503 (1993); (m) 高橋孝志, 今村勝明, 山田晴男, “糖鎖Ⅲ. 糖鎖の分子設計”, 永井克孝編, 東京化学同人, 東京, 1994, p.143; (n) 中原義昭, “糖鎖Ⅲ. 糖鎖の分子設計”, 永井克孝編, 東京化学同人, 東京, 1994, p.162; (o) R.R. Schmidt, W. Kinzy, *Adv. Carbohydr. Chem. Biochem.*, **50**, 21 (1994)
- 筆者ら以外の含リン脱離基を組み込んだ糖供与体を用いるグリコシル化反応の研究例: (a) T. Yamanoi, K. Nakamura, S. Sada, M. Goto, Y. Furusawa, M. Takano, A. Fujioka, K. Yanagi-hara, Y. Satoh, H. Hosokawa, T. Inazu, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **66**, 2617 (1993); (b) M. Michalska, J. Michalski, *Heterocycles*, **28**, 1249

- (1989)
- 3) S. Hashimoto, T. Honda, S. Ikegami, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 1989, 685
 - 4) M. Inage, H. Chaki, S. Kusumoto, T. Shiba, *Chem. Lett.*, 1982, 1281
 - 5) S. Hashimoto, M. Hayashi, R. Noyori, *Tetrahedron Lett.*, 25, 1379 (1984)
 - 6) R.R. Schmidt, E. Rücker, *Tetrahedron Lett.*, 21, 1421 (1980)
 - 7) A.J. Ratcliffe, B. Fraser-Reid, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 1990, 747
 - 8) J.-R. Pougny, P. Sinaÿ, *Tetrahedron Lett.*, 1976, 4073
 - 9) (a) R.R. Schmidt, M. Behrendt, A. Toepfer, *Synlett*, 1990, 694; (b) Y.D. Vankar, P.S. Vankar, M. Behrendt, R.R. Schmidt, *Tetrahedron*, 47, 9985 (1991)
 - 10) J. Leroux, A.-S. Perlin, *Carbohydr. Res.*, 67, 163 (1978)
 - 11) R. Noyori, M. Hayashi, S. Hashimoto, "Organosilicon and Bioorganosilicon Chemistry", ed. by H. Sakurai, Ellis Horwood Limited, Chichester, 1985, p.213
 - 12) P.J. Garegg, T. Norberg, *Acta Chem. Scand.*, B33, 116 (1979)
 - 13) H. Kunz, A. Harreus, *Liebigs Ann. Chem.*, 1982, 41
 - 14) (a) S. Hashimoto, T. Honda, S. Ikegami, *Heterocycles*, 30, 775 (1990); (b) S. Hashimoto, T. Honda, S. Ikegami, *Chem. Pharm. Bull.*, 38, 2323 (1990)
 - 15) S. Hashimoto, Y. Yanagiya, T. Honda, H. Harada, S. Ikegami, *Tetrahedron Lett.*, 33, 3523 (1992)
 - 16) R.K. Erukulla, R. Bittman, *Synth. Commun.*, 24, 2765 (1994)
 - 17) S. Hashimoto, Y. Yanagiya, T. Honda, S. Ikegami, *Chem. Lett.*, 1992, 1511
 - 18) 戸嶋一敦, 竜田邦明, 有合化, 50, 303 (1992)
 - 19) 橋本俊一, 柳谷由己, 本田 雄, 池上四郎, 未発表
 - 20) K.C. Nicolaou, T. Ladduwahetty, J.L. Randall, A. Chucholowski, *J. Am. Chem. Soc.*, 108, 2466 (1986)
 - 21) S. Hashimoto, T. Honda, S. Ikegami, *Tetrahedron Lett.*, 31, 4769 (1990)
 - 22) R.U. Lemieux, K.B. Hendriks, R.V. Stick, K. James, *J. Am. Chem. Soc.*, 97, 4056 (1975)
 - 23) (a) B. Wegmann, R.R. Schmidt, *J. Carbohydr. Chem.*, 6, 357 (1987); (b) G.H. Veeneman, J.H. van Boom, *Tetrahedron Lett.*, 31, 275 (1990); (c) M. Sasaki, Y. Gama, M. Yasumoto, Y. Ishigami, *Tetrahedron Lett.*, 31, 6549 (1990); (d) H.B. Mereyala, G.V. Reddy, *Tetrahedron*, 47, 6435 (1991); (e) N.K. Kochetkov, E.M. Klimov, N.N. Malysheva, A.V. Demchenko *Carbohydr. Res.*, 212, 77 (1991); (f) T. Mukaiyama, M. Katsurada, T. Takashima, *Chem. Lett.*, 1991, 985
 - 24) (a) S. Sato, M. Mori, Y. Ito, T. Ogawa, *Carbohydr. Res.*, 155, C6 (1986); (b) F. Andersson, P. Fügedi, P.J. Garegg, M. Nashed, *Tetrahedron Lett.*, 27, 3919 (1986)
 - 25) S. Hashimoto, K. Umeo, A. Sano, N. Watanabe, M. Nakajima, S. Ikegami, *Tetrahedron Lett.*, 36, 2251 (1995)
 - 26) (a) T.J. Martin, R.R. Schmidt, *Tetrahedron Lett.*, 33, 6123 (1992); (b) T. Müller, R. Schneider, R.R. Schmidt, *ibid.*, 35, 4763 (1994)
 - 27) (a) H. Kondo, Y. Ichikawa, C.-H. Wong, *J. Am. Chem. Soc.*, 114, 8748 (1992); (b) M.M. Sim, H. Kondo, C.-H. Wong, *ibid.*, 115, 2260 (1993); (c) H. Kondo, S. Aoki, Y. Ichikawa, R.L. Halcomb, H. Ritzen, C.-H. Wong, *J. Org. Chem.*, 59, 864 (1994)
 - 28) 長谷川明, 木曾 真, 有合化, 50, 429 (1992)
 - 29) Y. Watanabe, C. Nakamoto, T. Yamamoto, S. Ozaki, *Tetrahedron*, 50, 6523 (1994)
 - 30) E.J. Corey, Y.-J. Wu, *J. Am. Chem. Soc.*, 115, 8871 (1993)
 - 31) S. Hashimoto, T. Honda, S. Ikegami, *Tetrahedron Lett.*, 32, 1653 (1991)
 - 32) (a) M. Kuhn, A. von Wartburg, *Helv. Chim. Acta.*, 51, 163, 1631 (1968); (b) *idem*, *ibid.*, 52, 948 (1969)
 - 33) H. Saito, H. Yoshikawa, Y. Nishimura, S. Kondo, T. Takeuchi, H. Umezawa, *Chem. Pharm. Bull.*, 34, 3733, 3741 (1986)
 - 34) D.L. Boger, T. Honda, *J. Am. Chem. Soc.*, 116, 5647 (1994)
 - 35) (a) F. Barresi, O. Hindsgaul, *J. Am. Chem. Soc.*, 113, 9376 (1991); (b) G. Stork, G. Kim, *ibid.*, 114, 1087 (1992); (c) Y. Ito, T. Ogawa, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, 33, 1765 (1994)
 - 36) 橋本俊一, "糖鎖Ⅲ. 糖鎖の分子設計", 永井克孝編, 東京化学同人, 東京, 1994, p.129
 - 37) (a) G.-J. Boons, P. Grice, R. Leslie, S.V. Ley, L.L. Yeung, *Tetrahedron Lett.*, 34, 8523 (1993); (b) H. Yamada, T. Harada, T. Takahashi, *J. Am. Chem. Soc.*, 116, 7919 (1994); (c) O. Kanie, Y. Ito, T. Ogawa, *ibid.*, 116, 12073 (1994)
 - 38) 橋本俊一, 柳谷由己, 本田 雄, 小林 浩, 池上四郎, 第18回反応と合成の進歩シンポジウム講演要旨集 p.276 (1992)