ルテニウム触媒環化三量化反応を用いる C-アリールグリコシドの合成

山本 芳彦*

Synthesis of C-Arylglycosides via Ruthenium-Catalyzed Cyclotrimerization

Yoshihiko Yamamoto*

In the presence of catalytic amounts of an organoruthenium complex, $\text{Cp}^*\text{RuCl}(\text{cod})$, the partially intramolecular cyclotrimerizations of various C-alkynylglycosides proceeded at ambient temperature to afford C-arylglycosides.

The [2+2+2] cycloaddition of α,ω -diynes with C-alkynylglycosides successfully afforded C-arylglycosides in good yields. This method was further extended to the cycloaddition of C-diynglycosides to obtain C-aryldisaccharides.

Spirocyclic C-arylglycosides were also synthesized in good yields via the [2+2+2] cycloaddition of sugar diynes derived from appropriately protected δ -gluconolactones. This strategy was also extended to the synthesis of spirocyclic C-arylribosides from the known γ -ribonolactone derivative. Moreover, silver-catalyzed iodination of the sugar diynes followed by ruthenium-catalyzed [2+2+2] cycloaddition with acetylene delivered spirocyclic C-iodophenylglycosides and ribosides, which were then subjected to palladium-catalyzed C-C bond formations such as Sonogashira, Mizoroki-Heck, and Suzuki-Miyaura couplings, or copper-catalyzed Ullmann coupling with nitrogen heterocycles, resulting in the production of various interesting spirocyclic C-arylglycosides.

Key words: ruthenium catalysis, cyclotrimerization, C-alkynylglycoside, C-arylglycoside, diyne, palladium catalysis, copper catalysis, cross coupling, nitrogen heterocycle

はじめに

細胞間の認識には糖鎖分子が深く関わっており、その機能解明に加え、糖アミノ酸などの複合糖分子の精密合成法開発が極めて重要である。しかしながら、糖やアミノ酸のように小さな分子骨格中に数多くの官能基が凝縮された複雑な構造要素が、これらの効率的合成法の開発を困難にしている。有機金属反応剤が精密合成化学において中心的役割を担うようになった現在でも、糖やアミノ酸などの生体機能物質の精密合成において、有機金属化学的手法の開発は遅れをとっている。その一因として、従来の遷移金属化合物の多くはアミンやアルコールの配位によってその活性を失ってしまうため、“配位性官能基の塊”である生体機能分子への適応が躊躇されてきたことが考えられる。この問題点を念頭に置き、筆者らの研究グループは高反応性と官能基許容性を兼ね備えたルテニウム触媒を活用し、ジイン類と C-アルキニルグリコシドを選択的に付加環化させる効率的な C-ア

リールグリコシド合成法を開発してきた。本稿ではその成果を紹介したい。

1. アルキン環化三量化反応を用いる C-アリールグリコシドの合成

自然界に遍く存在する糖鎖化合物の多くは、そのアノマー位において酸素を介して他の分子と結合している。そのような O-グリコシド類のアノマー位アセタール結合は、酸や酵素の作用により加水分解を受けて開裂し、その機能を失ってしまう。一方、一部の天然物には、炭素-炭素結合によって直接芳香環と結びついた C-アリールグリコシド骨格を有するものが存在し、加水分解酵素に対して耐性をもつため特徴的な生理活性を示す¹⁾。C-アリールグリコシドを部分構造とする天然物には、angucycline 類、gilvocarcin 類や papulacandin 類のように有用な生理活性を発現するものも多く(図 1)、今日まで多くの有機合成化学者の興味を集めてきた²⁻⁴⁾。

糖アノマー位へ芳香環を導入する手法としては、大きく分けて(1)芳香族化合物を適当な糖前駆体と反応させる、あるいは(2)糖前駆体のアノマー位において芳香環そのものを構築する方法の 2 通りに分類できる⁵⁾。前者ではこれまで開発されてきた様々な糖前駆体や入手容易

* 東京工業大学大学院理工学研究科
(152-8552 東京都目黒区大岡山 2-12-1)

* Graduate School of Science and Engineering Tokyo Institute of Technology (Ookayama, Meguro-ku, Tokyo 152-8552)

Fig. 1

な芳香族化合物を用いることができる反面、糖鎖と芳香環を連結する際にアノマー位の立体化学と芳香環上の位置選択性の同時制御が問題となる。一方、直接芳香環を構築する後者の場合、必要な糖前駆化合物の合成経路さえ確立されれば、化学および位置選択的な芳香環形成法を駆使して一挙に複雑な C-アリールグリコシド骨格を構築できるため、その潜在能力は極めて大きい。

遷移金属触媒を用いるアルキン環化三量化反応を応用した C-アリールグリコシド合成に最初に取り組んだのは、McDonald らのグループであった(スキーム 1)⁶⁾。彼らは、Wilkinson 錯体を触媒として用い、アルキニルグルカル 1 とジケトジイン 2a を付加環化させてアントラキノ-グリコシド 3 を 35–58% 収率で得ている。さらに、生理活性天然物 papulacandin 類に見出される特異なスピロアセタール構造 5 の構築を意図して、糖ジイン 4 を合成しアセチレンとの付加環化を達成している。これらの先駆的成果が 1995 年に報告されて以来、筆者らと Hocek らのグループがその一般性と機能物質合成への展開を報告するまでは^{7–9)}、この環化三量化戦略は顧みられることもなく十年近い歳月が過ぎていた。

Scheme 1

2. ルテニウム触媒を用いるアルキン環化三量化反応¹⁰⁾

3 分子のアセチレンからベンゼンを生じる環化三量化反応は、熱的許容かつ熱力学的に有利な反応であるものの、無触媒では 400 °C を超える過酷な条件を必要とするため、ベンゼン以外にも様々な芳香族誘導体や重合物が副生する¹¹⁾。これに対し Reppe らは、ニッケルホスフィン錯体を触媒として用いることで、100 °C 以下でもモノアルキンの環化三量化が進行することを見出した¹²⁾。この発見以来、様々な遷移金属触媒アルキン環化三量化反応が開発されてきたが¹³⁾、数種類のアルキンを組み合わせて環化三量化させる場合、望みの組み合わせで位置選択的に目的化合物のみを合成することは極めて困難である。そのため 3 つのアルキンの一部あるいはすべてを連結したジインやトリインを用いた、分子内環化三量化反応が主に用いられるようになった¹⁴⁾。筆者らは 2 価ルテニウム錯体 6 が様々な 1,6-ジインとモノアルキンの付加環化反応を室温で触媒的に進行させ、縮環ベンゼンを効率よく与えることを見出した(スキーム 2)。さらに、このルテニウム触媒は水酸基やアミノ基を含む幅広い官能基に対し許容性を示すため、C-アルキニルグルカルと 1,6-ジインとの付加環化反応による C-アリールグリコシド合成へ展開できると考えた。

Scheme 2

3. ルテニウム触媒を用いる C-アルキニルグリコシドとジインの付加環化反応^{7a,b)}

先に述べたように、McDonald らはアルキニルグルカルをモノアルキン成分として用い、アントラキノ C-グリコシドの合成を達成している(スキーム 1)。しかしながら彼らの報告では、高価な Wilkinson 錯体が 20 mol% もの高い触媒量で用いられており、収率も 35–58% と高くない。またジインおよびアルキニルグリコシド双方に関して、この手法の適用範囲は十分に検討されていない。そこでルテニウム錯体 6 を用いる触媒的付加環化反応の適用範囲を調べることにした(表 1)。検討を行うにあたり、C-アルキニルグルカルの効率的合成法が必要であった。そこで磯部・西川らが開発した手法を用いて市販のトリアセチルグルカルから 7a を合成し(スキーム 3)¹⁵⁾、種々のジイン 8 との反応を検討した。ジインの二量化を抑制するため、5 mol% の触媒 6 の 1,2-ジクロロエタン(DCE)溶液に対し、2 当量の 7a とマロン酸ジメチル由来の 1,6-ジイン 8a [X = C(CO₂Me)₂] の DCE 溶液をシリジポンプによって 5

Scheme 3

時間かけて滴下した。その結果、目的とする付加環化生成物 **9a** を 93% 収率で得た (run 1)。同様にしてトシルアミド誘導体 **8b** は高収率で対応する **9b** を与えたが (run 2)、環化反応性の低いエーテル **8c** の環化では、10 mol% の触媒を用い 10 時間かけて滴下を行うことによって、望みの **9c** を中程度の収率ながら得ることができた (run 3)。

このように窒素および酸素を含む連結鎖で繋がれた 1,6-ジインで反応が進行することを確認できたので、つぎに種々のアミノ酸エステルのアミノ基を二重プロパルギル化して得られるジインを反応基質として、アミノ酸-糖複合分子の合成を検討した (表 1)。触媒量として 10 mol% を必要としたものの、L-グルタミン酸ジエチルエステル由来の **8d** からは 83% 収率で目的とする **9d** が問題なく得られた (run 4)。同様に、L-フェニルアラニンおよび L-ロイシン誘導体 **9e** および **9f** を良好な収率で得た (runs 5 and 6)。

McDonald らが示したように、ジケトジイン **2a** との付加環化は生理活性天然物に含まれるアントラキノン C-グリコシドを与える。ルテニウム触媒法においてはグルカール **7a** との付加環化がより少ない触媒量でも室温で進行し、同様のアントラキノン **10a** を 83% 収率で与えた (スキーム 4)。さらに両アルキン末端にメチル基を持たない **2b** を用いると、触媒量は 5 mol% で十分で

Table 1 Synthesis of C-aryl glycosides **9a-f** from **7a** and **8a-f**.^a

Run	Diyne	C-Arylglycosides (yield)
1	8a	9a (93%)
2	8b	9b (89%)
3	8c	9c (46%)
4	8d	9d (83%)
5	8e	9e (70%)
6	8f	9f (63%)

^a To a solution of **6** [5 mol% (runs 1,2) or 10 mol% (runs 3-6)] was added a solution of **8** and **7a** (2 equiv.) over 5 h (10 h for run 3) via syringe pump at ambient temperature.

Scheme 4

あり、対応する付加環化生成物 **10b** が 87% 収率で得られ、これらの結果からもルテニウム触媒の効率の高さと適用範囲の広さが示された。

つぎに種々の C-アルキニルグリコシドを文献に従って合成し (スキーム 3)、糖部位の付加環化に及ぼす影響を調べた (表 2)。グルカール **7a** と同様にして、D-ガラクトールおよび L-ラムナルより調製される **7b** および **7c** を最適条件 (5 mol% **6**, シリンジポンプ滴下 5 時間) に

においてジイン **8a** と反応させることにより、C-アリアルグリコシド **9g** および **9h** が良好な収率で得られた (runs 1 and 2)。これらの不飽和糖に加えて δ -グルコノラクトンから得られる D-グルコース誘導体 **7d** でも¹⁶⁾、**8a** との反応が問題なく進行することを確認した (run 3)。磯部らの報告に従って、調製した無保護水酸基を有する **7e** および **7f** も¹⁷⁾、本ルテニウム触媒には適用可能であった (runs 4 and 5)。収率はそれぞれ 77% および 74% と若干低下したものの、糖水酸基を無保護のまま直接利用することのできる意義は大きい。さらに井上らによって最近合成が報告された **7g** に本手法を適用したところ¹⁸⁾、デオキシリボシド **9i** が 90% もの高収率で得られた (run 6)。C-アリアルヌクレオシド類には抗菌性・抗腫瘍性といった大変有用な生物活性を持つものが知られていることに加え、最近では通常のヌクレオシドの安定なミミックとしても注目を集めている¹⁹⁾。本例は、触媒的環化三量化反応が C-アリアルデオキシヌクレオシド合成に適用可能であることを示した初めての例である⁸⁾。

非対称なジインとモノインを組み合わせて付加環化に用いると、通常生成物は置換位置異性体の混合物となる。筆者らは嵩高いペンタメチルシクロペンタジエニル (Cp^*) 配位子を有する二価ルテニウム錯体 **6** を触媒として用いると、高い置換位置選択性が発現することを見出

Table 2 Synthesis of C-arylglycosides **9g-i** from **7b-g** and **8a**.^a

Run	Monoyne	C-Arylglycosides (yield)
1	7b	9g (90%)
2	7c	9h (80%)
3	7d	9i (89%)
4	7e	9j (77%)
5	7f	9k (74%)
6	7g	9l (90%)

^a To a solution of **6** (5 mol%) was added a solution of **8a** and **7** (2 equiv.) over 5 h via syringe pump at ambient temperature.

Scheme 5

している¹⁰⁾。一方、糖アルキンを用いる付加環化においては、糖部位の配位による位置選択性の乱れが懸念された。そこで一方の末端にメチル基の置換した非対称ジイン **11** とアルキニルグルカル **7a** との反応を検討した (スキーム 5)。その結果、期待された環化カップリング生成物 **12** が収率 78% で得られ、置換位置選択性もメタ：オルト=95：5 と良好であった。

4. ルテニウム触媒付加環化を用いる C-アリアルジサッカライドの合成^{7a,b)}

上述の結果を基に筆者らは、一方の末端にグルカルを置換したジインを合成しアルキニルグリコシドと付加環化させることにより、C-アリアルジサッカライドの置換位置選択的合成が達成できると考えた。そこで磯部・西川らの手法をトリメチルシリルジイン **13a-c** に応用し、C-ジニルグルカル **14a-c** を 52–65% 収率で調製した (スキーム 6)。同様にビスシリルジイン **15a, b** からは、両末端にグルカルを置換したジイン **16a, b** も 57% および 65% 収率で得ることができた。

Scheme 6

ジサッカライドの合成検討に先立ち、非対称ジイン **14a** と 1-ヘキシシリンおよびフェニルアセチレンとの付加環化の置換位置選択性を調べた (スキーム 7)。1-ヘキシシリンとの反応は 5 mol% のルテニウム触媒存在下に進行し、高収率で目的生成物 **17a** を与え、位置選択性はメタ：オルト=94：6 と従来の結果と比べ遜色のないものであった。一方、フェニルアセチレンとの反応の際には、

Scheme 7

触媒量を 10 mol% に増量する必要がある、選択性もメタ：オルト＝87：13 と若干低下した。芳香族置換アルキンとの反応において触媒効率と位置選択性がともに低下する傾向は、ジイン **11** との付加環化にも認められ、ジイン末端のグルカル部位とは無関係といえる²⁰⁾。

グルカル末端を有する非対称ジイン **14a** の付加環化が良好に進行することを確認できたので、続いてアルキニルグルカル **7a** との反応を検討した(スキーム 8)。付加環化に関わる双方の成分がともに嵩高いグルカル部位を有するため 10 mol% の触媒量を必要としたものの、連結鎖にマロン酸エステル、トシルアミドあるいはエーテルを含むいずれのジインを用いても反応は室温で置換位置選択的に進行し、2つのグルカル環が互いにメタ位を占めるジサッカライド **18a-c** が単一の生成物

Scheme 8

として 70–86% 収率で得られた。生成物が単一置換位置異性体となったのは、2つのグルカル部位間の立体反発の結果と考えられる。よりコンパクトな 2-デオキシリボース誘導体 **7g** を用いた場合にもメタ選択的に付加環化が進行し、異なる 2 種類の糖部位を有するジサッカライド **18d** が 70% 収率で得られた。

末端に糖部位を有するジインとモノインの付加環化では選択的にメタ置換ジサッカライドが得られたので、さらに両末端にグルカルを置換したジイン **16a, b** とアセチレンとの反応を検討した。アセチレン雰囲気中、20 mol% の触媒 **6** とマロネート誘導体 **16a** を反応させたところ、期待したパラ置換ジサッカライド **19a** が 64% と中程度の収率ながら得られた。さらにエーテル連結鎖を有する **16b** を反応基質とした場合には収率が向上し (81%), 対応するフタラン誘導体 **19b** が得られた。

5. ルテニウム触媒付加環化を用いる papulacandin 型スピロ C-アリールグリコシド骨格の構築^{7c,d)}

天然糖脂質である papulacandin 類は²¹⁾, AIDS 患者がしばしば感染死する *P. carinii pneumonia* に対して活性を有することが知られている²²⁾。その糖部位はアノマー位でフタランとスピロ型に縮環した特異なものであり、配座規制型 C-アリールグリコシドとしても興味深いものである。このような観点から、モデル化合物も含め様々な天然型および非天然型類縁体が合成されてきた^{4,23)}。

すでに述べたように McDonald らは、ベンジル保護された糖ジイン **4** を設計・合成し、Wilkinson 錯体を触媒とするアセチレンとの付加環化に用いてスピログリコシド **5** の合成を達成している(スキーム 1)。しかしながら、環化成分を自在に組み合わせる多様な環骨格を構築しうる [2+2+2] 型付加環化の特性は活かされておらず、また糖ジインの調製法にも改良の余地が残されていた。そこで筆者らは、反応工程の短縮と立体選択性の改善を実現する糖ジインの改良合成法を開発するとともに、独自のルテニウム触媒付加環化法を駆使した多様な papulacandin 型スピログリコシドの創出を目的として研究を行った。

McDonald らの報告では⁶⁾, δ -グルコノラクトン **20a** に、トリメチルシリルアセチレンから発生させたリチウムアセチリドを付加させて生成するヘミアセタール **21** の水酸基をアセチル化する必要がある。さらに得られたアセトキシ糖に、それぞれ 10 mol% の $SnCl_4$ と $AgClO_4$ を作用させて 3-トリメチルシロキシプロピンのグリコシル化を行った後、脱シリル化を経てジイン **4** をアノマー混合物 ($\alpha : \beta = 2.2 : 1$) として総収率約 22% で得ている。

これに対し筆者らは、ヘミアセタール 21 を単離することなく友岡・中井らの報告した montmorillonite K10 を用いるグリコシル化に適用することにより²⁴⁾, 22 を 2 段階収率 76% で得ることに成功した(スキーム 9)。続く脱シリル化の後、シリカゲルカラムクロマトグラフィーによる精製を行って α 体と β 体をそれぞれ 65% および 11% 収率で単離した。その結果, 4 の総収率は約 60% 程度まで向上し, アノマー選択性も約 6:1 と良好であった。単離された主異性体 α -4 は, アセチレン雰囲気下 1 mol% のルテニウム触媒で処理する簡便な操作により, 室温でも 30 分以内に反応が進行して望む 5 を 86% 収率で与えた。McDonald らの反応が, 10 mol% のロジウム触媒を用いても 16 時間を要したのと比較すると, ルテニウム触媒 6 がスピロ環化にも極めて有効であることがわかる。

糖ジイン 4 は非対称であるため, 同様な非対称成分との付加環化により置換位置異性体を与える。そこで一方の末端にメチル基を有するジイン 23 を新たに合成し, その付加環化の選択性を調べた(スキーム 10)。新たに形成される芳香環の置換様式を決定する際, 芳香族プロトンの核磁気共鳴スペクトルは重要な情報を提供する。このことを考慮して, 保護基をすべてメチル基とした 20b を出発原料として選定した。上述の手法を再び採用したところ, アノマー位の立体選択性は約 3:1 と低下したものの, 23 を総収率 73% で得ることができた。5 mol% のルテニウム触媒 6 の存在下に, α -23 に対して 4 当量の 1-ヘキシンを室温で反応させたところ, 30 分以内に反応が完了し, スピロ環化生成物 24 がメタ選択的(メタ:オルト=98:2)に 78% 収率で得られた(スキーム 11)。一方, 1.5 当量のクロロアセトニトリルとの反応も同条件下円滑に進行して, 対応するピリジン 25 が単一の位置異性体として 83% 収率で生成した。ピリジン 25 は良好な単結晶を与えたため, その X 線構造

Fig. 2 ORTEP diagram of 25. Ellipsoids are shown at the 50% probability level.

解析を行うことによりアノマー位の立体化学およびピリジン環上の置換様式を確認することができた(図 2)。

6. ルテニウム触媒付加環化を用いるスピロ C-アリアルリボシドの合成^{7c,d)}

先に述べたように, C-アリアルヌクレオシド類は有用な生理機能を有するため, 多様な合成研究が展開されている¹⁹⁾。しかしながら, 筆者らの知る限り papulacandin 型のスピロアセタール構造を組み込んだ誘導体は合成されていない。そこでグルコース部位をリボースに置き換えた新規誘導体を標的化合物として, ルテニウム触媒付加環化法を展開した。スピロアセタール構造は芳香環部位の立体配座を固定するため, 本研究で新たに創出される化合物群は配座規制された核酸類似分子として興味もたれる²⁵⁾。

必要とされるジイン 28 は, スキーム 12 に示す方法により合成した。既知の γ -リボノラクトン 26 に対し, 上

Scheme 12

Scheme 13

述のアルキニル化と K10 を用いるグリコシル化を再度採用し、シリル保護体 27a および 27b を良好な収率で得た。この際、グルコース類縁体の場合と異なり、友岡らの報告のとおり、 β 体が主生成物であることを ^1H NMR により確認できた²⁴⁾。引き続き脱シリル化も問題なく進行したものの、両アノマーの分離は不可能であった。得られた 28a に対しアセチレンとの付加環化を試みたところ、1 mol% の触媒量でも室温下、30 分以内に反応が完了し、 β -スピロリボシド 29 が主生成物として 74% 収率で得られた(スキーム 13)。

非対称ジイン 28b と 1-ヘキシンの反応は、完全に置換位置選択的に進行し、 β -30 と α -30 をそれぞれ 87% および 5% の収率で与えた(スキーム 13)。同様にクロロアセトニトリルとの反応も β -31 を主生成物として置換位置選択的に与えるとともに、*n*-プロピルイソシアネートも 90 °C で反応して対応するピリドン β -32 を 84% 収率で生成した。

7. スピロ C-アリアルグリコシドおよびリボシドの多様性指向型合成^{7c, d)}

グルコースおよびリボースをベースとするジイン α -4, α -23 および 28a, b とアルキン、ニトリルあるいはイソシアネートとの反応がルテニウム触媒 6 によって効率よく進行し、種々のスピロ環化生成物が選択的に得られた。さらに多様な置換基を導入した類縁体の迅速合成を達成するため²⁶⁾、様々な触媒的交差カップリング反応に適用可能な炭素-ヨウ素結合を有するスピロ環状糖プラットフォームの合成を計画した(スキーム 14)。筆者らはすでに、末端ジインの銀触媒ヨウ素化で得られるジヨードジインがルテニウム触媒 6 の存在下に種々のアルキンと付加環化して、その後の交差カップリングに用いることのできる炭素-ヨウ素結合を損なうことなく、*p*-ジヨードベンゼンを与えることを報告している²⁷⁾。この合成戦略を糖ジインに応用することにより、スピロ環状 C-ヨードアリアルグリコシドおよびリボシドを得ようと考えた。 δ -グルコノラクトンから誘導したジイン α -23 を、Hofmeister らの報告に従い触媒量の硝酸銀の存在下にジメチルホルムアミド(DMF)中、*N*-ヨードサクシニミド(NIS)で処理することで²⁸⁾、ヨードジイン α -33 を 87% 収率で得た後、5 mol% のルテニウム触媒 6 の存在下にアセチレンとの付加環化を行った結果、目的の C-ヨードフェニルグリコシド 35 が 90% 収率で得られた(スキーム 14)。一方、対応するリボシド 37 もヨードジイン 36 とアセチレンとの付加環化によって高収率で合成できた。なお西川・磯部らの報告にならいシリルジイン 27b を直接ヨウ素化したところ、ヨードジイン 36 が単一のアノマーとして 77% 収率で得られた²⁹⁾。

ヨードベンゼンプラットフォーム 35 および 37 に対して、種々のパラジウム触媒交差カップリング反応を検討し得られた結果を表 3 にまとめた。市販の $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ お

Scheme 14

よび CuI を触媒とするフェニルアセチレンとの菌頭カップリングは³⁰⁾, ジイソプロピルアミンを塩基性溶媒として 40 °C, 1 時間で進行し, ジフェニルアセチレン部位を有する誘導体 38a および 39a がいずれも高収率で得られた (runs 1 and 2)。スチレンとの溝呂木-Heck 反応には³¹⁾, 0 価パラジウム錯体 Pd₂(dba)₃ (dba: ジベンジリデンアセトン) と Buchwald らの報告した S-Phos (2-ジシクロヘキシルホスファニル-2', 6'-ジメトキシビフェニル) を組み合わせて用いた³²⁾。DMF/トリエチルアミン混合溶媒中 85 °C で 24 時間反応させて, スチルベン誘導体 38b および 39b を良好な収率で得ることができた (runs 3 and 4)。現在, 最も広範囲に用いられている交差カップリング反応の 1 つである鈴木-宮浦カップリング反応も³³⁾, Pd₂(dba)₃/S-Phos を触媒とすることで効率よく進行することがわかった³⁴⁾。すなわち無水条件下, K₃PO₄ を塩基として用いてトルエン中, 24 時間還流することにより, ピアリール 38c および 39c がそれぞれ 97% および 89% 収率で得られた (runs 5 and 6)。

アミノ酸と糖が炭素-炭素結合を介して繋がれたアミ

Table 3 Cross-coupling reactions of C-iodoaryl glycoside 35 and riboside 37.

Run	SM	Protocols	Products (yield, %)
1	35	5 mol% Pd(PPh ₃) ₄ 10 mol% CuI PhC≡CH, ^t Pr ₂ NH 40 °C, 1 h	38a (92)
2	37	5 mol% Pd(PPh ₃) ₄ 10 mol% CuI PhC≡CH, ^t Pr ₂ NH 40 °C, 1 h	39a (95)
3	35	2.5 mol% Pd ₂ (dba) ₃ 11 mol% S-Phos PhCH=CH ₂ DMF/Et ₃ N 85 °C, 24 h	38b (71)
4	37	2.5 mol% Pd ₂ (dba) ₃ 11 mol% S-Phos PhCH=CH ₂ DMF/Et ₃ N 85 °C, 24 h	39b (77)
5	35	2.5 mol% Pd ₂ (dba) ₃ 11 mol% S-Phos <i>p</i> -MeOC ₆ H ₄ B(OH) ₂ K ₃ PO ₄ , toluene 110 °C, 24 h	38c (97)
6	37	2.5 mol% Pd ₂ (dba) ₃ 11 mol% S-Phos <i>p</i> -MeOC ₆ H ₄ B(OH) ₂ K ₃ PO ₄ , toluene 110 °C, 24 h	39c (89)

dba:

S-Phos:

ノ酸-糖複合分子は, 天然のグリコペプチドに見出される糖アミノ酸の代謝不活性なミミックとして注目を集めている³⁵⁾。また, 天然のアミノ酸/C-アリアルグリコシド複合分子としては C-マンノシルトリプトファンが知られており, 伊藤および西川・磯部らのグループにより独立に全合成されている³⁶⁾。そこで筆者らは, すでに報告されている方法に従って, フェニルアラニンより誘導されるボロン酸ピナコールエステル 40 を合成し (スキーム 15)³⁷⁾, 先に合成したヨードベンゼンプラットフォーム 35 および 37 との鈴木-宮浦カップリングにより, スピロ糖-アミノ酸複合分子を得ようと考えた。Hoczek のグループはすでに 40 の類縁体とハロプリンヌクレオシドとのカップリングを報告しているが³⁸⁾, ピアリールで連結されたスピロ糖-アミノ酸複合分子の合成例はない。加えて, ピアリールアミノ酸を含む天然の複合糖化合物には, vancomycin に代表される強力な生理活性化合物が存在することからも³⁹⁾, 新規 C-ピアリール糖-アミノ酸複合分子の設計・合成は有機合成化学のみならず医薬創出の観点からも興味深いと思われる。先に述べた無水条件下では, ピナコールエステル 40 の鈴木-宮浦カップ

Scheme 15

Scheme 16

リングの進行が遅かったため、トルエン/水系で反応を行ったところ目的とする糖アミノ酸 **41** および **42** がそれぞれ 75% および 67% 収率で得られた (スキーム 16)。

以上のように、パラジウム触媒交差カップリングを用いてヨードベンゼンプラットフォーム **35** および **37** からの種々の誘導に成功した。最後に銅触媒 Ullmann カップリングを活用する⁴⁰⁾、伸長ヌクレオシドの合成について述べる。含窒素 5 員環を有するヌクレオシド類には、有用な生理活性作用を持つものも少なくない。例えば AICAR は最も古くから知られているイミダゾールリボヌクレオシドであり⁴¹⁾、その類縁体の bredinin は細胞毒性や免疫抑制作用を有することが報告されている (図 3)⁴²⁾。また、置換インドールヌクレオシドは、プリンヌクレオシドの非極性ミミックとして DNA における分子認識の研究に用いられているほか⁴³⁾、多塩化物である FTCRI や CTCRI (図 3) がヒトサイトメガロウイルス (HCMV) 複製の選択的阻害作用を持つことが報告されている⁴⁴⁾。従って、銅触媒を用いる Ullmann カップリングによってスピロ C-ヨードアリールリボシド **37** に対して様々な含窒素複素環を導入できれば、フタランをスパーサーとして伸長された興味深い含窒素 5 員環ヌクレオシドが新たに創成される (図 3)。

Fig. 3

この目的を達成するため、予備的実験としてモデル化合物 **43** の Ullmann カップリング反応を検討した (スキーム 17)。Buchwald らの報告にならい、ヨウ化銅に対し 4 当量の *N, N'*-ジメチルエチレンジアミン (L) を配位子として用いた⁴⁵⁾。フタラン **43** と 1.2 当量のインドールを 5 mol% の触媒と 2.1 当量の K₃PO₄ の存在下にトルエン中 110 °C で 20 時間反応させた結果、望みのカップリング生成物が 95% 収率で得られた。一方、同条件下イミダゾールを反応させても、カップリング生成物の収率は 47% にとどまった。そこでイミダゾールを 2 当量用い塩基を Cs₂CO₃ として DMF 中で反応を行ったところ収率が 93% まで向上した。残念ながら同条件下、アデニンとのカップリングは全く進行しなかった。

Scheme 17

Scheme 18

Fig. 4 ORTEP diagram of **44**. Ellipsoids are shown at the 50% probability level.

このようにして最適化された反応条件の下で、**37** とインドールおよびイミダゾールとのカップリングを検討した (スキーム 18)。その結果、インドール置換スピロリボシド **44** は 81% の高収率で得られた。一方、イミダゾールとのカップリングも良好に進行し、カップリング生成物が脱シリル化体として 89% 収率で得られた。予期せぬ脱保護が進行したものの、得られた **45** は良好な結晶性を示し、その単結晶 X 線解析により、アノマー位の立体化学を含む全構造が正しいことを確認できた (図 4)。

おわりに

筆者らは、Cp* 配位子を有する 2 価ルテニウム錯体が、様々な配位性官能基を有するジインおよびモノアルキンの付加環化を、穏和な条件の下に効率よく触媒することを見出してきた。この特性を糖の置換したアルキン類に活用することにより、他の手法では合成が困難あるいは不可能な様々な C-アリールグリコシドの精密合成に成功した。特に糖ジインの付加環化によるスピロ環状 C-アリール糖の合成研究では、生理活性天然物である

papulacandin の母骨格を迅速に構築できたのみならず、これまでに知られていなかった興味深い類縁体を種々合成することに成功した。すなわち、ニトリルやイソシアナートとの付加環化を通して含窒素複素環誘導体が得られ、糖ジインとして新たにリボース誘導体を導入した結果、スピロ環状骨格を有する新規非極性ヌクレオシドが創出できた。さらにヨードジインの付加環化を応用して合成されたヨードアリアル糖をプラットフォームとして活用し、種々のパラジウム触媒交差カップリング反応や銅触媒 Ullmann カップリング反応を組み合わせた結果、多様な非天然型スピロ環状 C-アリアル糖を創成できた。

本研究は名古屋大学大学院工学研究科伊藤健児教授（現名誉教授）のグループにおいて開始し、その後筆者が東京工業大学大学院理工学研究科において継続して進めてきたものであり、伊藤名誉教授を初めとする共同研究者諸氏、特に実験を担当してくれた大海卓滋氏・西国智昭氏・橋下徹氏・山下健氏に感謝いたします。異動後も本研究を継続できましたのは、東工大応用化学専攻の皆様のご尽力に負うところが大きく、心よりお礼申し上げます。また、X 線構造解析を行っていただきました淀屋隆雄教授・桑田繁樹准教授・石渡康司氏に深謝いたします。最後に、内藤科学技術振興財団および文部科学省科学研究費補助金特定領域研究「生体機能分子の創製」のご援助なくして本研究は遂行できませんでした。心より感謝いたします。

(2008 年 4 月 10 日受理)

文 献

- 1) C-グリコシドに関する総説: (a) G. D. Daves, Jr., *Acc. Chem. Res.*, **23**, 201 (1990); (b) M. H. D. Postema, *Tetrahedron*, **48**, 8545 (1992); (c) Y. Du, R. J. Linhardt, *ibid.*, **54**, 9913 (1998); (d) H. Togo, W. He, Y. Waki, M. Yokoyama, *Synlett*, **1998**, 700; (e) I. P. Smoliakova, *Curr. Org. Chem.*, **4**, 589 (2000); (f) L. Somsák, *Chem. Rev.*, **101**, 81 (2001); C. Taillefumier, Y. Chapleur, *ibid.*, **104**, 263 (2004)
- 2) (a) J. Rohr, R. Thiericke, *Nat. Prod. Rep.*, **103** (1992); (b) K. A. Parker, *Pure Appl. Chem.*, **66**, 2135 (1994); (c) M. C. Carreño, A. Urabano, *Synlett*, **2005**, 1
- 3) K. Suzuki, *Pure Appl. Chem.*, **66**, 2175 (1994)
- 4) (a) A. G. M. Barrett, M. Peña, J. A. Willardsen, *J. Org. Chem.*, **61**, 1082 (1996); (b) S. E. Denmark, C. S. Regens, T. Kobayashi, *J. Am. Chem. Soc.*, **129**, 2774 (2007)
- 5) (a) C. Jaramillo, S. Knapp, *Synthesis*, **1994**, 1; (b) D. Y. W. Lee, M. He, *Curr. Top. Med. Chem.*, **5**, 1333 (2005); (c) T. Billign, B. R. Griffith, J. S. Thorson, *Nat. Prod. Rep.*, **22**, 742 (2005)
- 6) F. E. McDonald, H. Y. H. Zhu, C. R. Holmquist, *J. Am. Chem. Soc.*, **117**, 6605 (1995)
- 7) (a) Y. Yamamoto, T. Saigoku, T. Ohgai, H. Nishiyama, K. Itoh, *Chem. Commun.*, **2004**, 2702; (b) Y. Yamamoto, T. Saigoku, H. Nishiyama, T. Ohgai, K. Itoh, *Org. Biomol. Chem.*, **3**, 1768 (2005); (c) Y. Yamamoto, T. Hashimoto, K. Hattori, M. Kikuchi, H. Nishiyama, *Org. Lett.*, **8**, 3565 (2006); (d) Y. Yamamoto, K. Yamashita, T. Hotta, T. Hashimoto, M. Kikuchi, H. Nishiyama, *Chem. Asian J.*, **2**, 1388 (2007)
- 8) P. Novák, R. Pohl, M. Kotora, M. Hocek, *Org. Lett.*, **8**, 2051 (2006)
- 9) アルキン環化三量化反応を応用した O-アリアルグリコシドの合成例: (a) R. J. Kaufman, R. S. Sidhu, *J. Org. Chem.*, **47**, 4941 (1982); (b) S. K. Das, R. Roy, *Tetrahedron Lett.*, **40**, 4015 (1999)
- 10) Y. Yamamoto, *J. Synth. Org. Chem., Jpn.*, **63**, 112 (2005)
- 11) (a) K. N. Houk, R. W. Gandour, R. W. Strozier, N. G. Rondan, L. A. Paquette, *J. Am. Chem. Soc.*, **101**, 6797 (1979); (b) R. D. Bach, G. J. Wolber, H. B. Schlegel, *ibid.*, **107**, 2837 (1985)
- 12) W. Reppe, W. J. Schweckendiek, *Justus Liebigs Ann.*, **560**, 104 (1948)
- 13) (a) N. E. Shore, "Comprehensive Organic Synthesis", Vol 5, eds. by B. M. Trost, I. Fleming, L. A. Paquette, Pergamon, Oxford, 1991, p 1129; (b) D. B. Grotjahn, "Comprehensive Organometallic Chemistry II", Vol. 12, eds. by E. W. Abel, F. G. A. Stone, G. Wilkinson, L. S. Hegedus, Pergamon, Oxford, 1995, p. 741; (c) S. Kotha, E. Brahmachary, K. Lahiri, *Eur. J. Org. Chem.*, **2005**, 4741
- 14) (a) S. Saito, Y. Yamamoto, *Chem. Rev.*, **100**, 2901 (2000); (b) Y. Yamamoto, *Curr. Org. Chem.*, **9**, 503 (2005)
- 15) (a) M. Isobe, R. Nishizawa, S. Hosokawa, T. Nishikawa, *Chem. Commun.*, **1998**, 2665; (b) R. Saeeng, M. Isobe, *Chem. Lett.*, **35**, 552 (2006)
- 16) J. Xu, A. Egger, B. Bernet, A. Vasella, *Helv. Chim. Acta*, **79**, 2004 (1996)
- 17) T. Tsukiyama, M. Isobe, *Tetrahedron Lett.*, **33**, 7911 (1992)
- 18) M. Takase, T. Morikawa, H. Abe, M. Inoue, *Org. Lett.*, **5**, 625 (2003)
- 19) (a) N. C. Chaudhuri, R. X.-F. Ren, E. T. Kool, *Synlett*, **1997**, 341; (b) E. T. Kool, J. C. Morales, K. M. Guckian, *Acc. Chem. Res.*, **35**, 936 (2002); (c) Q. Wu, C. Simons, *Synthesis*, **2004**, 1533
- 20) (a) Y. Yamamoto, R. Ogawa, K. Itoh, *Chem. Commun.*, **2000**, 549; (b) Y. Yamamoto, T. Arakawa, R. Ogawa, K. Itoh, *J. Am. Chem. Soc.*, **125**, 12143 (2003)
- 21) (a) P. Traxler, J. Gruner, J. A. Auden, *J. Antibiot.*, **30**, 289 (1977); (b) P. Traxler, W. Tosch, O. Zak, *ibid.*, **40**, 1146 (1987)
- 22) D. M. Schmatz, M. A. Romancheck, L. A. Pittarelli, R. E. Schwartz, R. A. Fromtling, K. H. Nollstadt, F. L. Vanmiddlesworth, K. E. Wilson, M. J. Turner, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **87**, 5950 (1990)
- 23) (a) S. Danishefsky, G. Phillips, M. Ciufolini, *Carbohydr. Res.*, **171**, 317 (1987); (b) R. R. Schmidt, W. Frick, *Tetrahedron*, **44**, 7163 (1988); (c) S. B. Rosenblum, R. Bihovsky, *J. Am. Chem. Soc.*, **112**, 2746 (1990); (d) R. W. Friesen, C. F. Sturino, *J. Org. Chem.*, **55**, 5808 (1990); (e) E. Dubois, J.-M. Beau, *Tetrahedron Lett.*, **31**, 5165 (1990); (f) E. Dubois, J.-M. Beau, *Carbohydr. Res.*, **223**, 157 (1992). manno-, allo-, および galactopapulacandin 骨格の構築: (g) D. Balacharim, G. A. O'doherty, *Org. Lett.*, **2**, 863 (2000); (h) *idem*, *ibid.*, **2**, 4033 (2000); (i) Md. M. Ahmed, G. A. O'doherty, *Tetrahedron Lett.*, **46**, 4151 (2005)
- 24) K. Tomooka, H. Yamamoto, T. Nakai, *J. Am. Chem. Soc.*, **118**, 3317 (1996)
- 25) C. Mathé, C. Périgaud, *Eur. J. Org. Chem.*, **2008**, 1489
- 26) 多様性指向型合成に関する総説: (a) S. L. Schreiber, *Science*, **287**, 1964 (2000); (b) M. D. Burke, S. L. Schreiber, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **43**, 46 (2004); (c) T. E. Nielsen, S. L. Schreiber, *ibid.*, **47**, 48 (2008); (d) D. R. Spring, *Org. Biomol. Chem.*, **1**, 3867 (2003); (e) P. Arya, R. Joseph, Z. Gan, B. Rakic, *Chem. Biol.*, **12**, 163 (2005); (f) S. Shang, D. S. Tan, *Curr. Opin. Chem. Biol.*, **9**, 248 (2005); (g) D. S. Tan, *Nature Chem. Biol.*, **1**, 74 (2005)
- 27) (a) Y. Yamamoto, K. Hattori, H. Nishiyama, *J. Am. Chem. Soc.*, **128**, 8336 (2006); (b) Y. Yamamoto, K. Hattori, *Tetrahedron*, **64**, 847 (2008)

- 28) H. Hofmeister, K. Annen, H. Laurent, R. Wiechert, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **23**, 1871 (2004)
- 29) T. Nishikawa, S. Shibuya, S. Hosokawa, M. Isobe, *Synlett*, **1994**, 485
- 30) 菌頭カップリングに関する総説: (a) K. Sonogashira, "Comprehensive Organic Synthesis", Vol. 3, eds. By B. M. Trost, I. Fleming, G. Pattenden, Pergamon, Oxford, 1991, p. 521; (b) R. Rossi, A. Carpita, F. Bellina, *Org. Prep. Proced. Int.*, **27**, 127 (1995); (c) K. Sonogashira, "Metal-Catalyzed Cross-Coupling Reactions", eds. by F. Diederich, P. J. Stang, Wiley-VCH, Weinheim, 1998, p. 203; (d) K. Sonogashira, *J. Organomet. Chem.*, **653**, 46 (2002); (e) E. Negishi, L. Anastasis, *Chem. Rev.*, **103**, 1979 (2003); (f) H. Doucet, J.-C. Hierso, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **46**, 834 (2007); (g) R. Chinchilla, C. Nájera, *Chem. Rev.*, **107**, 874 (2007)
- 31) 溝呂木-Heck 反応に関する総説: (a) A. de Meijere, F. E. Meyer, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, **33**, 2379 (1994); (b) G. T. Crisp, *Chem. Soc., Rev.*, **27**, 427 (1998); (c) I. P. Beletskaya, A. V. Cheprakov, *Chem. Rev.*, **100**, 3009 (2000); (d) J. G. de Vries, *Can. J. Chem.*, **79**, 1086 (2001); (e) M. Shibasaki, E. M. Vogl, T. Ohshima, *Adv. Synth. Catal.*, **346**, 1533 (2004); (f) F. Alonso, I. P. Beletskaya, M. Yus, *Tetrahedron*, **61**, 11771 (2005); (g) J. G. de Vries, *Dalton Trans.*, **2006**, 421; (h) J. P. Knowles, A. Whiting, *Org. Biomol. Chem.*, **5**, 31 (2007)
- 32) S. D. Walker, T. E. Barder, J. R. Martinelli, S. L. Buchwald, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **43**, 1871 (2004)
- 33) 鈴木-宮浦カップリングに関する総説: (a) N. Miyaura, A. Suzuki, *Chem. Rev.*, **95**, 2457 (1995); (b) A. Suzuki, *J. Organomet. Chem.*, **576**, 147 (1999); (c) S. Kotha, K. Lahiri, D. Kashinath, *Tetrahedron*, **58**, 9633 (2002); (d) F. Bellina, A. Carpita, R. Rossi, *Synthesis*, **2004**, 2419
- 34) 関連する C-ビフェニルリボシドの合成例: M. Hocek, R. Pohl, B. Klepetářová, *Eur. J. Org. Chem.*, 4525 (2005)
- 35) (a) A. Dondoni, A. Marra, *Chem. Rev.*, **100**, 4395 (2000); (b) A. Dondoni, A. Massi, *Acc. Chem. Res.*, **39**, 451 (2006); (c) E. von Moos, R. N. Ben, *Curr. Top. Med. Chem.*, **5**, 1351 (2005)
- 36) (a) S. Manabe, Y. Ito, T. Ogawa, *Chem. Lett.*, **1998**, 919; (b) *idem*, *J. Am. Chem. Soc.*, **121**, 9754 (1999); (c) S. Manabe, Y. Murai, Y. Ito, *Chem. Eur. J.*, **9**, 1425 (2003); (d) T. Nishikawa, M. Ishikawa, M. Isobe, *Synlett*, **1999**, 123; (e) T. Nishikawa, M. Ishikawa, K. Wada, M. Isobe, *ibid.*, **2001**, 945; (f) T. Nishikawa, Y. Koide, S. Kajii, K. Wada, M. Ishikawa, M. Isobe, *Org. Biomol. Chem.*, **3**, 687 (2005); (g) T. Nishikawa, Y. Koide, A. Kanakubo, H. Yoshimura, M. Isobe, *ibid.*, **4**, 1268 (2006)
- 37) (a) F. Firooznia, C. Gude, K. Chan, N. Marcopulos, Y. Satoh, *Tetrahedron Lett.*, **40**, 213 (1999); (b) M. E. Jung, T. I. Lazaro-va, *J. Org. Chem.*, **64**, 2976 (1999)
- 38) (a) P. Čapek, R. Pohl, M. Hocek, *J. Org. Chem.*, **70**, 8001 (2005); (b) P. Čapek, M. Hocek, *Synlett*, **2005**, 3005; (c) P. Čapek, R. Pohl, M. Hocek, *Org. Biomol. Chem.*, **4**, 3639 (2006)
- 39) (a) P. Lloyd-Williams, E. Giralt, *Chem. Soc. Rev.*, **30**, 145 (2001); (b) L. Feliu, M. Planas, *Int. J. Pept. Res. Ther.*, **11**, 53 (2005)
- 40) Ullmann カップリングに関する総説: (a) J. Hassan, M. Sévignon, C. Gozzi, E. Schulz, M. Lemaire, *Chem. Rev.*, **102**, 1359 (2002); (b) S. V. Ley, A. W. Thomas, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **42**, 5400 (2003); (c) I. P. Beletskaya, A. V. Cheprakov, *Coord. Chem. Rev.*, **248**, 2337 (2004)
- 41) (a) G. R. Greenberg, *J. Am. Chem. Soc.*, **74**, 6307 (1952); E. D. Korn, F. C. Charalampous, J. M. Buchanan, *ibid.*, **75**, 3610 (1953); (c) G. R. Greenberg, E. L. Spilman, *J. Biol. Chem.*, **219**, 411 (1956)
- 42) K. Mizuno, M. Tsujino, M. Takada, M. Hayashi, K. Atsumi, K. Asano, T. Matsuda, *J. Antibiot.*, **27**, 775 (1974)
- 43) (a) R. S. Coleman, Y. Dong, J. C. Arthur, *Tetrahedron Lett.*, **34**, 6867 (1993); (b) B. A. Schweitzer, E. T. Kool, *J. Org. Chem.*, **59**, 7238 (1994); (c) C. L. Chepanoske, C. R. Langelier, N. H. Chemiel, S. S. David, *Org. Lett.*, **2**, 1341 (2000)
- 44) J. D. Williams, J. J. Chen, J. C. Drach, L. B. Townsend, *J. Med. Chem.*, **47**, 5766 (2004)
- 45) J. C. Antilla, A. Klapars, S. L. Buchwald, *J. Am. Chem. Soc.*, **124**, 11684 (2002)

PROFILE

山本 芳彦 東京工業大学大学院理工学研究科・准教授

〔経歴〕1996 年名古屋大学大学院工学研究科博士後期課程修了, 博士(工学), 同年名古屋大学工学部助手, 2003 年名古屋大学大学院工学研究科助教授, 2006 年東京工業大学大学院理工学研究科助教授, 2007 年より職名変更により現職。1995 年日本学術振興会特別研究員, 2003 年有機合成化学協会奨励賞, 2004 年有機合成化学協会研究企画賞, 2006 年東京工業大学挑戦的研究賞。〔専門〕有機合成化学・有機金属化学。〔連絡先〕e-mail: omyy@apc.titech.ac.jp