

## 糖類の活用と生物活性物質

帝京大学 薬学部 有機化学講座 創薬化学教室

教授 池上 四郎

助教授 高橋 秀依

### 1. はじめに

大学の研究室には、大なり小なり、それぞれの特徴的な研究テーマがある。よく耳にする話であるが、「金属屋さん」や「天然物屋さん」などと、本人達が知らぬ間にある種の特別な存在として称されることもある。私達の研究室についてはさしずめ「糖屋」とでも言われているかもしれない。

糖類について一般の化学者が抱くイメージは、「扱いが難しそうだとつきにくいもの」であり、それを扱っている研究室は特別なテクニックをもっている、と思われがちである。しかし、これは誤解ではないかと思う。糖類はその固有の性質さえ踏まえておけば、極めて一般的な有機合成化学の手法によって扱われるものである。現在、私達の研究室は糖類の化学をベースとしているが、同時にプロセス化学についても精力的に研究を行っている。このように全く異なる研究テーマが小さな研究室でそれぞれ成り立っていくのは、糖化学にしる、プロセス化学にしる、根底に流れている化学は全く同じものであり、互いが密接に関連しているからである。このような観点に基づき、私達は、糖類の化学を有機合成化学の基本としてとらえ、様々な取り組みを行ってきた。

本稿では、当研究室において最近行われた糖類を用いた生物活性物質の合成をいくつか紹介し、糖類の有機合成化学及び医薬化学における有用性について述べさせていただく。読者の皆様に糖類の化学をより身近に感じていただくことができるなら幸いである。

### 2. 糖類の化学

生体を構成する生体高分子には様々なものがある。大きく分類するならば、タンパク質、脂質、多糖類、及び核酸であり、それらはアミノ酸、脂肪酸、単糖類、そしてヌクレオチドが構成単位となって成り立っている。単糖は言うまでもないが、ヌクレオチドにしても、その構成糖としてD-リボースを含有しており、これらから判断しても、生体における糖類の重要性は言わずもがなであろう。このように、単糖から多糖まで、いわゆる炭水化物の化学は非常に多岐に渡っている。単糖の物理的及び化学的な性質を踏まえ、さらにそれを複雑な多糖に発展させることが重要である。例えば、単糖の立体化学という微視的な観点にたつ化学もあれば、細胞壁のペプチドグリカンのような構造多糖の物理的性質を巨視的に眺めることもある。糖類の化学はこのように生物活性と密接に結びつきつつ、化学のあらゆる範疇にわたるものである。以下に、糖類の化学、特に糖類を用いた合成化学について我々が重要と考えるいくつかの点について述べる。

糖類は、アセタール環上に水酸基やアミノ基などの官能基を複数有し、なおかつそれらが不斉であるため、非常に複雑な化学構造を呈している。このような化合物を扱う場合、汎用性が高く条件の穏やかな反応を用いる必要がある。例えば、少々の水が混じっていても進行する反応や、反応系がほぼ中性で終始する反応である。こういった制約は糖類を扱う際の難点と見なされ

がちであるが、別の観点から眺めれば、糖類で適用され得る合成法であれば、大抵の化合物へ応用可能な真の実用的反応とみなすことができるだろう。本当に「ものをつくる」ことができる反応と言えるかもしれない。

このような特徴を十分理解したうえで扱うならば、糖類は多くの益をもたらす宝庫である。安価で入手容易な糖類は天然物を光学活性体として合成する際の合成素子として汎用される。<sup>1</sup> また生物活性の面からは、先に述べたように、糖鎖や糖類縁体の生体内における役割は非常に重要であり、様々な疾病治療薬の重要な構成要素として注目されている。糖類の化学に携わる研究者は、素反応を糖鎖の合成や生物活性の期待される様々な化合物の合成に結びつけることによって、真に有用な化学の一端を担うことができる。以下に順を追って我々のアプローチを記すが、それらはその時その時の我々にとってまさに有機合成化学の醍醐味であった。

### 3. 光学活性な多置換シクロヘキサン環の合成法の開発とその生物活性物質合成への応用

D-グルコースに代表されるD-糖類は環上に複数の不斉点を有し安価で大量に供給されるため、それらを効率良く活用した光学活性体の合成法の開発は、有機合成化学の分野だけでなく、今後の医薬品開発においても必須な課題である。特に、生物活性物質の全合成において汎用性の高い多置換シクロヘキサン環の構築に着目した。

#### 3. 1 塩化パラジウムを用いる糖類の環変換反応の開発<sup>2</sup>

光学活性な多置換シクロヘキサン環の合成法はすでに多くの報告がなされている。特に、1979年にFerrierによって水銀塩による糖類の環変換反応<sup>3</sup>（以下、Ferrier(II)環化反応と称する）が開発されてから、糖類を利用する5員環、6員環化合物の環形成反応はさらに多くの注目を集めるようになった。<sup>4</sup> 天然由来の生物活性物質には、多官能基を有する環状構造が非常に多く存在し、それらの全合成に関しては、特に環上の不斉点の立体化学の制御が重要である。糖類を用いるFerrier(II)環化反応はこれらの要件を満たしており、複雑な構造の化合物の全合成過程に極めて有用な反応と言っても過言ではないだろう。<sup>5</sup>

Ferrier(II)環化反応は、含水溶媒中で5-エノピラノシド類に化学量論量の水銀塩を作用させることによってシクロヘキサン環への環変換反応を行うものである（図1）。

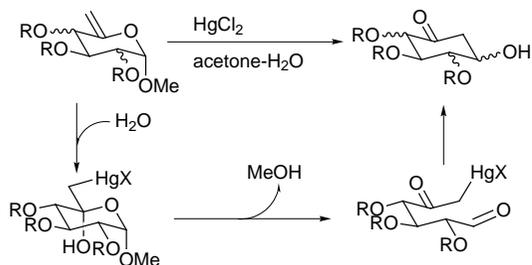
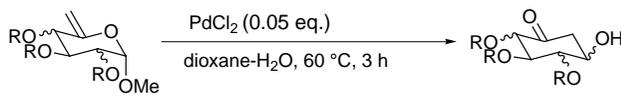


図 1

本反応はテトラヒドロピラン環からシクロヘキサン環への環変換反応であり、水銀塩によるオレフィン部分へのオキシマーキュレーション、それによって生じた不安定なヘミアセタール体の開環にともなうアルコールの脱離と、それに続くジケトン体の分子内アルドール反応から成り立っているとされている。最近では、上記の反応機構が生体内で行われている糖類を原料としたイノシトール類の生合成過程に類似していることが明らかになり、<sup>6</sup> 本反応への関心は非常に高まりつつある。このように Ferrier(II) 環化反応は、反応機構の面からも興味深いものであるが、残念ながら、本反応を行うに当たり最も危惧されるのは水銀塩の取り扱いであろう。最近では、Lukacs ら<sup>7</sup> 小川ら<sup>8</sup> によって触媒量の水銀塩によっても反応が進行することが明らかにされているが、環境や人体への配慮が求められる現代のニーズに適応したより実用性の高い反応の開発は、有機合成化学だけでなく、医薬品化学の見地からも必要である。そこで我々は他の金属塩を用いた Ferrier(II) 環化反応について検討することとした。

我々は本反応の最初のステップであるオレフィンへの水の付加反応に着目し、水銀と同様にオキシメタレーション反応を触媒する可能性のある遷移金属を中心に探索した。その結果、2 価パラジウム塩が良好な活性を示し、特に塩化パラジウムがトリフルオロ酢酸水銀と同程度の触媒活性を示すことを明らかにした。塩化パラジウムによる Ferrier(II) 環化反応については、1988 年に Adam によって一例のみ報告されている<sup>9</sup> が、これまで一般性などについては検討されていなかった。<sup>10</sup> しかしながら、本反応系ではほぼ中性に近い溶媒中で反応が進行するため、酸素官能基などのβ脱離や保護基の脱落などの副反応の恐れがほとんどない。そのうえ、パラジウム塩は扱いが容易である。以上の諸点を鑑み、我々は、塩化パラジウムを用いて Ferrier(II) 環化反応を行うことにした。

表 1



Entry	5-eno pyranoside (R)	Yield (%)	α : β
1	Glc (Bz)	68	>99 : 1
2	Glc (Bn)	81	3 : 1
3	Gal (Bz)	68	>99 : 1
4	Gal (Bn)	94	9 : 1
5	Man (Bz)	95	>99 : 1
6	Man (Bn)	91	>99 : 1

当初、塩化パラジウムの安定性が危惧されたが、検討の結果、含水ジオキサン中では比較的安定に存在することがわかった。表 1 に示すように、0.05 当量の塩化パラジウムによって、グルコース、ガラクトース、マンノース由来の種々の基質がいずれも良好な収率で対応するシクロヘキサノン体に変換された。

グルコースならびにガラクトース由来の 5-エノピラノシドでは、ベンゾイル保護体とベンジル保護体では反応性に差があることがわかった。また、新たに生成する水酸基の立体選択性がそれぞれの基質によって大きく異なることも明らかになった (Entry 1-4)。これに対して、マンノース由来の基質では、保護基による反応性の違いは認められず、非常に高い収率で対応するシクロヘキサノン体が α 選択的に得られることがわかった (Entry 5, 6)。

この環変換反応は基質に対して触媒量(0.05当量)の塩化パラジウムによって反応が完結する。また、本反応は、1)一般性が高く様々な糖類の環変換反応に適用が可能である、2)反応が非常に温和な条件で進行する、3)水銀と異なる反応機構による異なった立体選択性によって様々な異性体を合成できる、など、これまでの方法に比して優れた点を多く有している。さらに、触媒である塩化パラジウムおよび溶媒は特に精製することなく用いられており、工業的製法にも応用可能な実用的合成反応と言えるであろう。このような特徴を利用し生物活性物質の全合成へ本反応を応用した。

### 3. 2 サイクロフェリトールの全合成<sup>11</sup>

サイクロフェリトールは、1990年梅沢らによって単離されたβ-D-グルコシダーゼ阻害剤である。<sup>12</sup>近年、糖関連酵素は細胞間の認識機構に深く関わっていることが明らかになり、<sup>13</sup>これらの酵素に対する阻害剤は様々な疾病の治療薬として注目されている。<sup>14</sup>特に、サイクロフェリトールは、非常に活性が高いことが知られており、抗ウイルス剤、抗HIV剤、癌の転移阻害剤としての適用<sup>15</sup>が期待されている。また、構造上の特徴として、グルコース型の立体配置を有する多置換シクリトール上にβ配置のエポキシ環が存在することからβ-D-グルコシドの疑似体であると考えられる。<sup>16</sup>このサイクロフェリトールの合成法の開発は、これまでも国内外の多くのグループによって検討されている<sup>17</sup>が、我々は、構造活性相関研究に発展させることを主眼とし、サイクロフェリトールだけでなく、そのエピマー合成をも視野に含んだ効率よい合成法の開発を検討した。

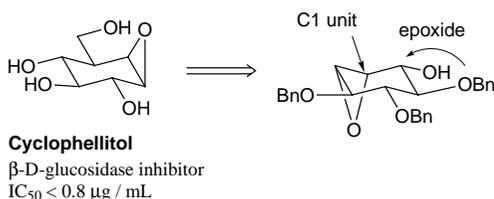


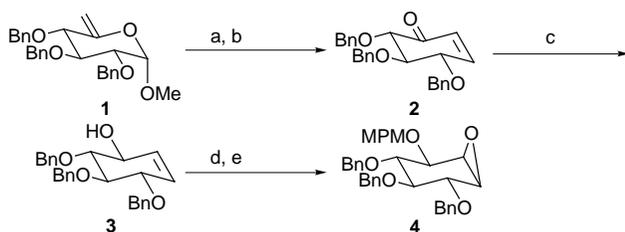
図 2

図 2 に合成戦略を示した。糖類を出発原料としてFerrier(II)環化反応を行い、シクロヘキサン環へ変換した後に環上に立体選択的にエポキシ環を形成する。このエポキシ環の位置選択的ならびに立体選択的開環反応を利用してヒドロキシメチル基をC1ユニットとして導入し、最後に脱離反応によってβ配置のエポキシ環を形成し、全ての置換基の立体化学を制御したサイクロフェリトールの全合成を完成させる。本ルートでは、出発原料である糖類を使い分けることによって、所望する立体化学サイクロフェリトールのエピマーを数多く合成することが可能である。

まず初めに、常法によって得られた5-エノグルコピラノシド<sup>18</sup>に対して触媒量の塩化パラジウムを用いてFerrier(II)反応を行い、得られたシクロヘキサノン体を脱離反応によってエノン体<sup>2</sup>へ導いた。これをLucheの還元条件<sup>19</sup>によって処理し、β-アルコール体<sup>3</sup>のみを得た。続いて立体選択的にα型のエポキシドを形成した後、水酸基をMPM基で保護し、重要中間体であるエポキシド<sup>4</sup>を得た(図3)。

このエポキシド<sup>4</sup>に対するヒドロキシメチル基等価体の求核的な付加を位置選択的に行うことが本合成経路の鍵反応である。一般にシクロヘキサン環上のエポキシドの開環反応においては、求核剤のアキシャル方向からの付加が優先されることが知られている。<sup>20</sup>これによると、このエポキシド体に対する求核付加もアキシャル側である5位側が優先し、所望する位置選択性は示されないことが予想された。<sup>21</sup>(図4)

そこで、エポキシド体のコンフォメーションを変化させることができれば、通常とは逆の6位側からヒドロキシメチル基を導入することが可能ではないかと考えた。



**Reagents and Conditions:** a) PdCl<sub>2</sub>, dioxane - H<sub>2</sub>O, 60 °C, 3 h, 81%; b) MsCl, Et<sub>3</sub>N, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, r.t., 9 h, 74%; c) CeCl<sub>3</sub>·7H<sub>2</sub>O, NaBH<sub>4</sub>, MeOH, 0 °C, 15 min, 87%; d) *m*CPBA, Na<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub>, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, r.t., 4 days, quant.; e) NaH, MPMCl, DMF - THF, r.t., 2 h, 93%.

図 3

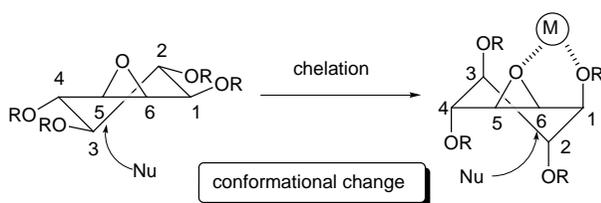
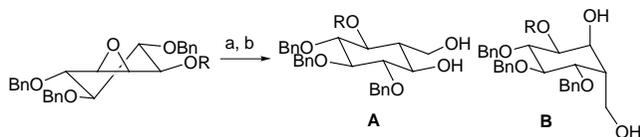


図 4

すなわち図 4 に示したように金属とエポキシ酸素, エーテル酸素とのキレーションによってシクロヘキサン環の立体配置を大きく変化させると, アキシアル側からの求核攻撃は 5 位側からではなく 6 位側に移動すると予想される。このようなキレーション効果が期待されるヒドロキシメチル基等価体としてホウ素試薬 Mes<sub>2</sub>BCH<sub>2</sub>Li を用いることとし, 配位が予想される 1 位を様々な保護基で保護した基質についてエポキシ開環の位置選択性を調べた (表 2)。<sup>22</sup>

表 2

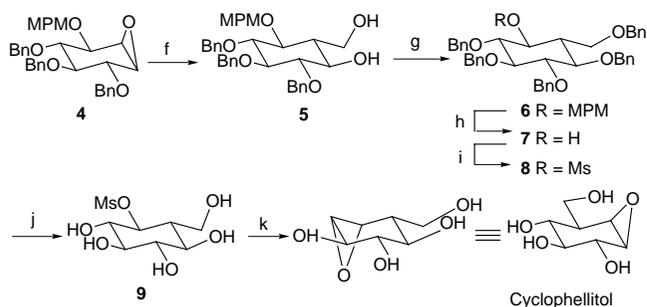


R	Yield (%)	Regioselectivity A : B
Bn	60	>99 : 1
MPM	78	>99 : 1
BOM	65	94 : 6
TBDMS <sup>c</sup>	83	<1 : 99
Ac	0	-

**Reagents and Conditions:** a) Mes<sub>2</sub>BCH<sub>2</sub>Li (10.0 eq), THF, r.t., 6 h; b) NaOH, H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, THF - MeOH, r.t.; c) Oxidation condition: *m*CPBA (9.0 eq), Na<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub> (10.0 eq), r.t., 30 h

残念ながら, アシル系保護基はホウ素試薬と反応するため, ヒドロキシメチル付加体は得られなかったが, エーテル系の保護基を有する基質ではいずれも反応が進行し, 収率よく付加体を得られた。非常に興味深いことに, ベンジル基, MPM 基, BOM 基で保護されたものでは, キレーション効果によって通常とは逆の位置選択性のヒドロキシメチル付加体 A が生成したが, TBDMS 基で保護されたものは B を与えた。恐らくかさ高い TBDMS 基によってエーテル酸素原子の配位

が妨げられ、シクロヘキサン環のコンフォメーションが変化しなかったためであると考えている。これらの結果から、最も適当な保護基としてMPM基を選択し、以下の合成を行った(図5)。



**Reagents and Conditions:** f)  $\text{Mes}_2\text{BCH}_2\text{Li}$ , THF, r.t., 6 h; NaOH,  $\text{H}_2\text{O}_2$ , THF - MeOH, r.t., 1 day, 78%; g) NaH, BnBr, DMF - THF, r.t., 4 days, 93%; h) DDQ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  -  $\text{H}_2\text{O}$ , 0 °C, 1.5 h, 96%; i) MsCl,  $\text{Et}_3\text{N}$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , r.t., 12 h, 91%; j)  $\text{Pd}(\text{OH})_2/\text{C}$ , MeOH, r.t., 1 day, 77%; k) 1.0M NaOH, 1 h, 82%.

図 5

ヒドロキシメチル化によって得られたジオール体5をベンジル基で保護した後に、MPM基をメシル基に掛け替えた。さらに接触水素還元によってベンジル基を全て脱保護して得られたペンタオール体9はアルカリ性条件下で容易にエポキシドの環化反応が進行し、サイクロフェリトールの合成が1よりの総収率14%で完成した。

この合成法は出発原料に用いる糖の立体化学やその保護基によって様々なエピマー体を容易に与えるものである。同様な方法によってサイクロフェリトールの3位の水酸基の立体化学の異なるエピマーの合成にも成功している。<sup>23</sup>

### 3. 3 イノシトール全異性体の合成<sup>24</sup>

イノシトール類は動植物の生体内において多彩な機能を有し、細胞増殖や癌化などにも深く関っている生物活性物質の一つである。<sup>25</sup> イノシトールには全部で9種類の立体異性体が存在する(図6)が、近年は細胞内情報伝達系の解明<sup>26</sup>によって、特にmyo-イノシトール類に注目が集まっている。<sup>27</sup>

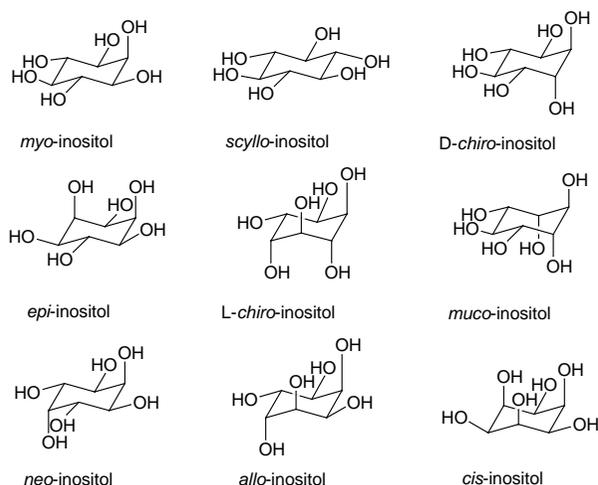


図 6

例えば, *myo*-イノシトール 1,4,5-三リン酸 [Ins(1,4,5)P<sub>3</sub>] は細胞外からの刺激に応え, カルシウムイオン濃度を上昇させる。<sup>28</sup> また, *myo*-イノシトール 1,3,4,5-四リン酸 [Ins(1,3,4,5)P<sub>4</sub>] は, 細胞外からのカルシウムイオンを取り込む。<sup>29</sup> このような機構を経て細胞内のカルシウム濃度が変化することによって, 様々な細胞機能が発現されるため, これらの *myo*-イノシトールポリリン酸類はセカンドメッセンジャーと称されている。最近では, さらに多くの *myo*-イノシトールポリリン酸類が発見されているが, 希少であるうえに単離精製が困難なため, それらの活性発現機構には不明な点が多く残されている。<sup>30</sup> そのためレセプターのプローブとなるイノシトール類縁体が早急に求められている<sup>31</sup> が, *myo*-イノシトールのアゴニストもしくはアンタゴニストとしての活性が期待されるイノシトール立体異性体は, 天然には 4 種類 (*scyllo*-, *neo*-, *D-chiro*-, *L-chiro*-) しか存在せず, 残りの 4 種類 (*cis*-, *allo*-, *epi*-, *muco*-) に関しては化学合成によってのみ得られる。現在容易に入手可能なものは *myo*-以外には 2 種類のみで, 非常に高価である。これは, ひとえにイノシトール異性体の希少性と実用的な化学合成例が少ないことに起因する。我々は, このような状況を打破すべく, これまであまり注目されていなかったその他の異性体を含む, 全 9 種類全てのイノシトール異性体の簡便な合成法を確立し, 生化学的な手法のツールとして提供することを目的とした。我々は図 7 のような合成ルートを計画した。

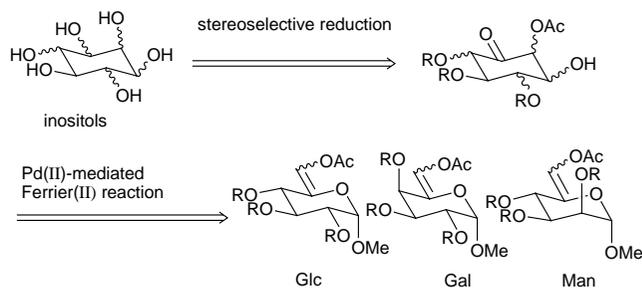


図 7

すなわち, 6 位にアセトキシ置換基を有する 5-エノピラノシドを基質として Ferrier(II) 環化反応を行い, 得られたシクロヘキサノン体のケトン部を立体選択的に還元することによってイノシトール骨格に変換できると考えた。<sup>32</sup> グルコース, ガラクトース, マンノース由来の基質を用いることによって非常に多くの異性体が一挙に得られる点が本合成計画の最大の特徴である。

### 3. 3. 1 6-O-アセチル-5-エノピラノシドについての Ferrier(II)環化反応の検討

まず, 基質の 6-O-アセチル-5-エノピラノシドに対し, 塩化パラジウムを触媒量用いて Ferrier(II) 環化反応を検討した。特にエノールエステル部の立体化学の影響に着目し, *Z* 体と *E* 体のそれぞれの反応性および立体選択性について比較した (表 3)。

グルコース由来の基質 **10** については, *Z* 体の方が *E* 体より反応性が高く, 対応するシクロヘキサノン体を 4 種の立体異性体の混合物として与えた。また, ガラクトース由来の基質 **11** についても同様に, *Z* 体の反応性が高いこと, 得られるシクロヘキサノン体は 4 種の立体異性体の混合物であることがわかった。また, それぞれの糖については, *Z* 体の場合と *E* 体の場合で得られた 4 種類のシクロヘキサノン体の生成比に 6 位の立体化学の影響はほとんど見られないことがわかった。マンノース由来の基質 **12** を用いた場合は *Z* 体, *E* 体ともに同一のシクロヘキサノン体一種類のみを得た。以上の結果から, いずれの糖を用いた場合も効率良く環変換反応が進行することが明らかになった。原料である糖の立体化学によって, 得られるシクロヘキサノン体の生成比が異なること, 基質の 6 位の立体化学は保持

されず，新たに得られる不斉点の立体化学に影響を与えないこともわかった。<sup>33</sup> 本反応については水銀塩を用いても検討したが，塩化パラジウムの場合に比して反応の進行が遅く，異性体の生成比も異なっていた。従って，様々な立体化学を有するイノシトールの合成については，塩化パラジウムを用いる方が良い結果を与えると判断し，以下検討した。

表 3

10 : Glc  
11 : Gal  
12 : Man

13 : Glc  
14 : Gal  
15 : Man

Entry	Substrates	PdCl <sub>2</sub>	Solvent	Yield (%)	A : B : C : D <sup>b</sup>
1	Glc <b>10a</b> X <sup>1</sup> =OAc, X <sup>2</sup> =H	0.05 eq	dioxane - H <sub>2</sub> O (4:1)	81	49 : 24 : 17 : 10
2	<b>10b</b> X <sup>1</sup> =H, X <sup>2</sup> =OAc	0.05 eq	dioxane - H <sub>2</sub> O (2:1)	N.R.	—
3		0.10 eq	dioxane - H <sub>2</sub> O (2:1)	75	50 : 23 : 15 : 11
4	Gal <b>11a</b> X <sup>1</sup> =OAc, X <sup>2</sup> =H	0.05 eq	dioxane - H <sub>2</sub> O (2:1)	88	40 : 11 : 42 : 7
5	<b>11b</b> X <sup>1</sup> =H, X <sup>2</sup> =OAc	0.05 eq	dioxane - H <sub>2</sub> O (2:1)	15	44 : 12 : 37 : 7
6	Man <b>12a</b> X <sup>1</sup> =OAc, X <sup>2</sup> =H	0.05 eq	dioxane - H <sub>2</sub> O (2:1)	76	100
7	<b>12b</b> X <sup>1</sup> =H, X <sup>2</sup> =OAc	0.05 eq	dioxane - H <sub>2</sub> O (2:1)	58	100

<sup>a</sup> Conditions : 60 °C, 3 h

<sup>b</sup> The assignment of the ratio was based on the <sup>1</sup>H NMR (400 MHz) analysis of the diastereomixtures.

### 3. 3. 2 立体選択的な還元反応の検討

上記によって得られたシクロヘキサノン体に対し，2種類の還元法を試みた(表4)。

Me<sub>4</sub>NHB(OAc)<sub>2</sub><sup>34</sup>を用いた場合は，14cでは反応が進行しなかった(Entry11)ものの，それ以外ではカルボニルのβ位の水酸基に対してトランス側に還元されたアルコール体を得られた。特に，13a，13c，14a，及び15aでは非常に高い選択性で反応が進行し，β体のみが極めて収率良く得られた。これらの結果はカルボニルのβ位の水酸基を足がかりにして還元反応が行われたためであると考えている。一方，水素化ホウ素ナトリウムを用いた場合は，立体障害のより少ない側から反応が進行し，13a，14a，14b，14c及び15aでは非常に高い選択性で収率良く還元体を得られた。これら二種類の還元法は互いに相補的であるため，それぞれを使い分けることによって所望するアルコール体を自在に得ることが可能になった。これによって，イノシトール全異性体9種類中，8種類の選択的な合成法が達成されたことになる。残る一種である*cis*-イノシトールはグルコース由来の糖の環変換によって得られる4種の異性体のうちもっとも生成比が高い13aから導いた。

図8に示したように，13aのケトン部を水素化ホウ素ナトリウムで還元し，αアルコール体13aaのみを収率良く得た。続いてベンジル基を脱保護した後，アセトナイド保護基を利用することによってシスジオールの選択的な保護を行った。一箇所残った水酸基は常法に従って<sup>35</sup>立体化学を反転させ目的とする*cis*-イノシトールの誘導体17を得た。これらのイノシトール誘導体は全て脱保護を行い，天然品の文献値と一致することを確認した。<sup>36</sup>

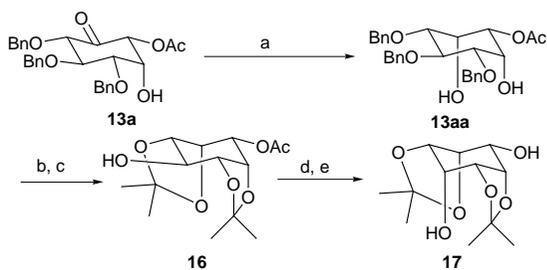
以上により，イノシトールの全立体異性体の立体選択的な化学合成に成功した。本合成法は塩化パラジウムによるFerrier(II)環化反応が与える多種類のシクロヘキサノン異性体を効率良く利用したものであり，水銀塩を用いた反応では得ることができない異性体を一挙に合成することができる。

表 4

Entry	Substrate	Method	Conditions	Yield	$\alpha$ : $\beta$ <sup>b</sup>	
			method A or B <sup>a</sup>			$\alpha$ $\beta$
	<b>13 : Glc</b> <b>14 : Gal</b> <b>15 : Man</b>					
1		A	0 °C, 3 h	91 %	<1 : 99	<i>D-chiro</i> -inositol
2		B	0 °C, 0.5 h	84 %	87 : 13	<i>muco</i> -inositol
3		A	r.t., 24 h	46 %	70 : 30	
4		B	-78 °C, 0.5 h	90 %	<1 : 99	<i>epi</i> -inositol
5		A	r.t., 3 h	94 %	<1 : 99	<i>myo</i> -inositol
6		B	0 °C, 0.5 h	97 %	>99 : 1	
7		A	r.t., 24 h	37 %	78 : 22	<i>scyllo</i> -inositol
8		B	0 °C, 0.5 h	86 %	22 : 78	
9		A	0 °C, 3 h	93 %	<1 : 99	<i>neo</i> -inositol
10		B	-78 °C, 0.5 h	88 %	98 : 2	<i>allo</i> -inositol
11		A	r.t., 48 h	N.R.	- : -	
12		B	0 °C, 0.5 h	96 %	<1 : 99	<i>L-chiro</i> -inositol
13		A	0 °C, 3 h	92 %	<1 : 99	
14		B	-40 °C, 0.5 h	92 %	98 : 2	

<sup>a</sup> **Conditions**, method A : Me<sub>3</sub>NBH(OAc)<sub>3</sub> (5.0 eq), CH<sub>3</sub>CN - AcO, method B : NaBH<sub>4</sub> (1.5 eq), MeOH

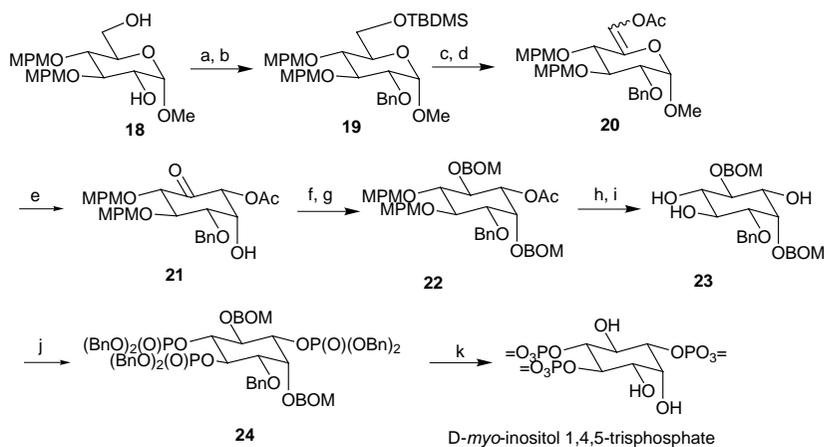
<sup>b</sup> The assignment of the ratio was based on the <sup>1</sup>H NMR (400 MHz) analysis of the diastereomixtures.



**Reagents and Conditions:** (a) NaBH<sub>4</sub>, MeOH, 0 °C, 30 min, 97 %. (b) H<sub>2</sub>, Pd(OH)<sub>2</sub>/C, MeOH, r.t., 12 h, quant. (c) conc. H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, acetone, 0 °C, 1 h, 83 %. (d) Tf<sub>2</sub>O, pyridine, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, r.t., 1h, 89 %. (e) (i) CF<sub>3</sub>COOCs, 18-crown-6, toluene, DMF, 80 °C, 1.5 h. (ii) sat. NaHCO<sub>3</sub>, r.t., 1 h, 88 %.

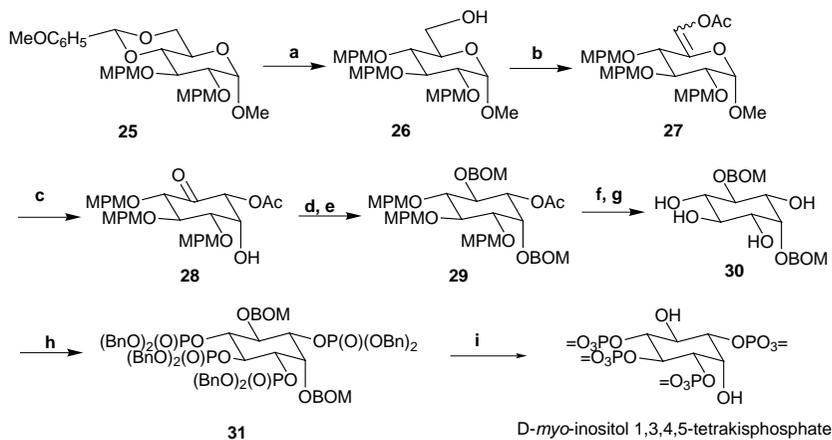
### 3. 4 イノシトールポリリン酸類の合成

続いて, 1,4,5-三リン酸 [ Ins(1,4,5)P<sub>3</sub> ] ならびに 1,3,4,5-四リン酸 [ Ins(1,3,4,5)P<sub>4</sub> ] の合成を行った。それぞれ図9及び図10に示す。



**Reagents and Conditions:** a) TBDMSCl, imidazole, DMF, 0 °C, 30 min, 94 %; b) NaH, BnBr, DMF-THF, r.t., 30 min, 82 %; c) TBAF, THF, r.t., 1 h, 95 %; d) (i) DCC, DMSO, TFA, PhH, r.t., 12 h, (ii) Ac<sub>2</sub>O, Et<sub>3</sub>N, DMAP, ClCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Cl, reflux, 5 h, 80 %; e) PdCl<sub>2</sub>, dioxane-H<sub>2</sub>O, 60 °C, 8 h, 53 %; f) Me<sub>4</sub>NBH(OAc)<sub>3</sub>, AcOH-CH<sub>3</sub>CN, r.t., 3 h, 81 %; g) BOMCl, *i*Pr<sub>2</sub>NEt, ClCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Cl, reflux, 5 h, 78 %; h) NaOH, MeOH, 60 °C, r.t., 10 min, 81 %; i) DDQ, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-H<sub>2</sub>O, r.t., 1 h, 80 %; j) (i) (BnO)<sub>2</sub>P(*i*Pr<sub>2</sub>N), tetrazole, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, r.t., 12 h, (ii) mCPBA, Na<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub>, r.t., 1 h, 89%; k) H<sub>2</sub>, Pd(OH)<sub>2</sub>/C, MeOH, r.t., 12 h, 99 %.

図9



a) TMSCl, NaBH<sub>3</sub>CN, CH<sub>3</sub>CN, -20 °C, 30 min, 64 %; b) (i) DCC, DMSO, TFA, PhH, r.t., 12 h, (ii) Ac<sub>2</sub>O, Et<sub>3</sub>N, DMAP, ClCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Cl, reflux, 5 h, 63 %; c) PdCl<sub>2</sub>, dioxane-H<sub>2</sub>O, 60 °C, 4 h, 29 %; d) Me<sub>4</sub>NBH(OAc)<sub>3</sub>, AcOH-CH<sub>3</sub>CN, r.t., 3 h, 96 %; e) BOMCl, *i*Pr<sub>2</sub>NEt, ClCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Cl, reflux, 3 h, 86 %; f) NaOH, MeOH-THF, r.t., 2 h, 94 %; g) DDQ, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-H<sub>2</sub>O, r.t., 3 h, 98 %; h) (i) (BnO)<sub>2</sub>P(*i*Pr<sub>2</sub>N), tetrazole, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, r.t., 24 h, (ii) mCPBA, Na<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub>, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, r.t., 2 h, 76 %; i) H<sub>2</sub>, Pd(OH)<sub>2</sub>/C, MeOH, r.t., 48 h, 98 %.

図10

これらの合成によって得られた 1,4,5-三リン酸 [Ins(1,4,5)P<sub>3</sub>] ならびに 1,3,4,5-四リン酸 [Ins(1,3,4,5)P<sub>4</sub>] はいずれも天然品の文献値<sup>37,38</sup> と良い一致を示し, その構造を確認することができた。

次に, 糖類のラクトン体を効率良く利用した様々な生物活性物質及び糖鎖の合成について述べる。

#### 4. D-糖ラクトン体を用いた L-糖の新規な合成法の開発<sup>39</sup>

L-糖は, 自然界での存在量は少ないが, 生物活性物質の活性の鍵になっていることが多く, 興味深い糖類である。<sup>40</sup> しかし, その希少性ならびに実用性の高い化学合成法が確立されていないことから, その研究はD-糖に比して大変遅れていると言わざるを得ない。このような状況を打開し, D-糖と同様にL-糖をめぐる化学を大きく開花させるべく, L-糖の実用性の高い化学合成法の開発をめざした。化学合成のアプローチとして, 入手容易なD-糖ラクトン体の5位を反転させることによってL-糖への効率の良い変換を試みた。

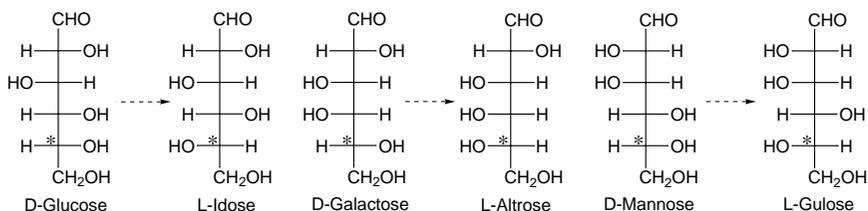


図 11

図 11 に示すように, D-グルコースの 5 位の立体化学のみを反転させると L-イドースが得られる。同様に, D-ガラクトースからは L-アルトロース, D-マンノースからは L-ギュロースが得られる。L-イドースや L-ギュロースは市販されているが, 非常に高価な糖であり, L-アルトロースに至っては, 現在市販されてさえいない。このように本法は, 安価で入手容易な D-糖を原料に用い, 短工程で高価な L-糖を合成できる, 効率の良い方法となり得る。そこで, それぞれの D-糖ラクトン体を原料に用いて, ヒドロキサム酸誘導体に導いた後に典型的な S<sub>N</sub>2 型反応である光延反応による分子内環化反応を行うことにより, D-糖の 5 位の立体化学のみを反転させ, L-糖の合成を行うこととした。

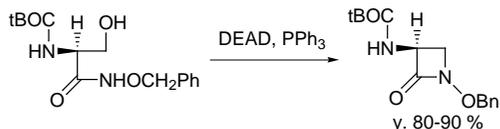


図 12

すでに Miller らによって, アミノ酸由来の  $\beta$ -ヒドロキシヒドロキサム酸誘導体を用いた光延反応による分子内環化反応が報告されている。<sup>41</sup> この反応ではアミドの窒素が求核攻撃した  $\beta$ -ラクタム体が主に生成するため (図 12), 多くの  $\beta$ -ラクタム系抗生物質の合成に応用されている。しかし, 本反応においては, アミドの窒素だけでなくカルボニル酸素が求核攻撃する可能性がある。

実際、他の基質を用いた場合にはラクトン体が得られた例も報告されており<sup>42</sup>、糖類由来の基質ではどのような結果が得られるか、非常に興味深く思われた。(図13)

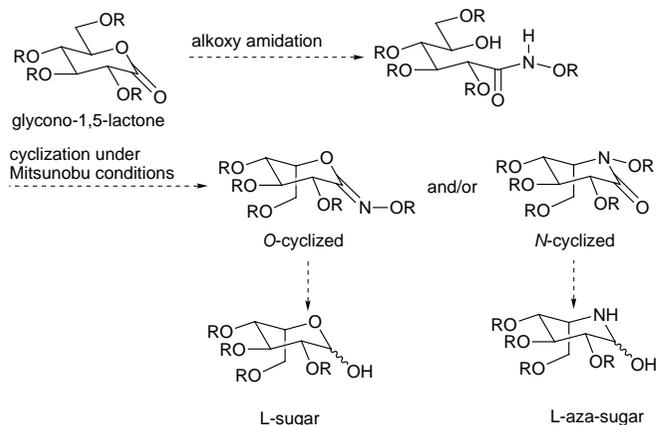


図 13

図13に示したように、アミドの窒素が求核攻撃すればN-環化体を得られ、酸素が攻撃すればO-環化体を得られる。この場合、光延反応によって生成物の環化体ではいずれも5位の立体化学が反転しており、N-環化体からはL-アザ糖が合成され、O-環化体からはL-糖が合成され得る。以上のような合成戦略に基づき、D-糖の1,5-ラクトン体由来の $\delta$ -ヒドロキシアルコキسام酸誘導体について分子内環化反応を検討した。

表 5

32

BnONH<sub>2</sub> (3.9 eq) Me<sub>3</sub>Al (3.9 eq)

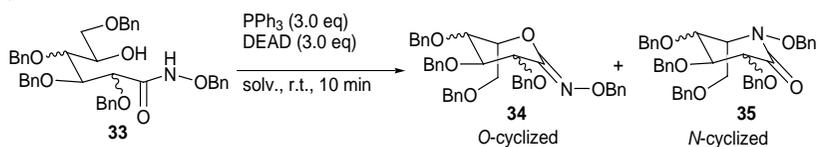
solv., r.t.

33

Entry	S.M.	Solv.	Time (min)	Yield (%)	Recovery of S.M. (%)
1	Glc	toluene	20	81	—
2	Glc	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	30	93	—
3	Glc	THF	30	57	38
4	Gal	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	50	92	—
5	Man	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	30	quant.	—

原料である $\delta$ -ヒドロキシヒドロキサム酸誘導体はD-グルコノピラノラクトン、D-ガラクトノピラノラクトン、D-マンノピラノラクトンをそれぞれベンジルオキシアミンと反応させて合成した。この反応ではルイス酸による活性化を期待し、種々検討したが、トリメチルアルミニウムが目覚ましい加速効果を示し、表5に示すように $\delta$ -ヒドロキシヒドロキサム酸誘導体を高い収率で与えた。<sup>43</sup>また、本反応は市販のアルコキシアミン塩酸塩を用いても同様に進行し、多様な $\delta$ -ヒドロキシヒドロキサム酸誘導体を与える優れた方法であることが見い出された。以上の結果をふまえ、続いて光延反応による環化反応を検討した。

表 6



Entry	S.M.	Solv.	Yield (%) <sup>a</sup>		
			O-Cyclized	N-Cyclized	O/N Ratio
1	Glc	THF	71	13	5.5 : 1
2		$\text{CH}_2\text{Cl}_2$	67	28	2.4 : 1
3		DMSO	64	28	2.3 : 1
4	Gal	THF	68	30	2.3 : 1
5		$\text{CH}_2\text{Cl}_2$	44	53	1 : 1.2
6		DMSO	17	25	1 : 1.5
7	Man	THF	91	—	—
8		$\text{CH}_2\text{Cl}_2$	96	—	—
9		DMSO	79	—	—

<sup>a</sup>Isolated yield.

閉環反応は速やかに進行し、D-グルコース由来の $\delta$ -ヒドロキシアルコキサム酸誘導体については、O-環化体が71%、N-環化体が13%の収率で得られ、O-環化体がN-環化体に対して約5.5倍優先していることがわかった。これは $\beta$ -ラクタム体が主に得られるというMillerらの結果と異なる。さらにD-ガラクトース由来のものについても検討し、やはりO-環化体が優先することを見いだした。興味深いことに、D-マンノースではO-環化体のみが非常に高い収率で得られ、N-環化体は認められなかった。以上の結果から、糖由来の $\delta$ -ヒドロキシヒドロキサム酸誘導体では基質の立体化学によって生成比は異なるものの、いずれの場合もO-環化体が優先して得られることがわかった。さらに溶媒効果についても精査し、D-グルコース及びD-ガラクトースの場合には溶媒によってO-環化体とN-環化体の生成比が変化することがわかった。本環化反応の機構は次のように考えられる(図14)。

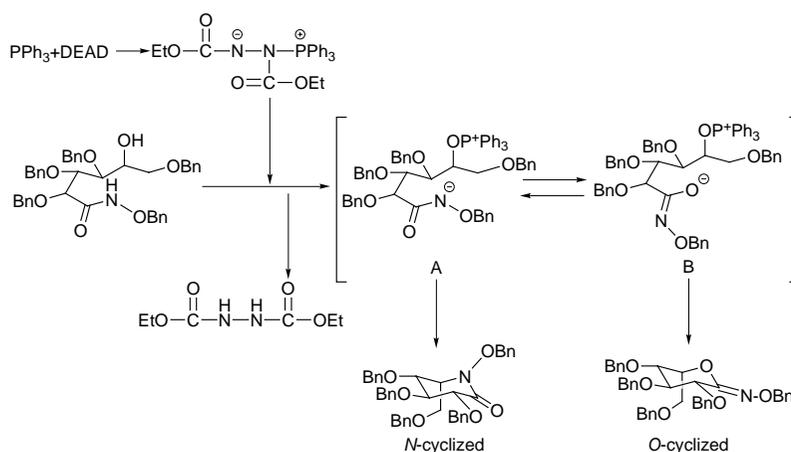


図 14

初めに光延試薬由来の錯体が $\delta$ -ヒドロキシヒドロキサム酸誘導体のアミドの水素を引き抜き、窒素上にアニオンを有する反応中間体Aが生成する。この窒素アニオンが5位に求核攻撃を行って閉環すれば*N*-環化体が得られる。一方、この中間体Aからはアニオンが酸素上に移動した中間体Bも生成する。この酸素アニオンが求核攻撃を行った場合は*O*-環化体が得られる。現在までのところ、理由は不明であるが、糖由来の $\delta$ -ヒドロキシヒドロキサム酸誘導体では中間体Bを経由する閉環反応が優先していると考えられる。

いずれの糖においても*O*-環化体が優先して得られたという結果に基づき、*L*-ピラノースの合成を行った(図15)。

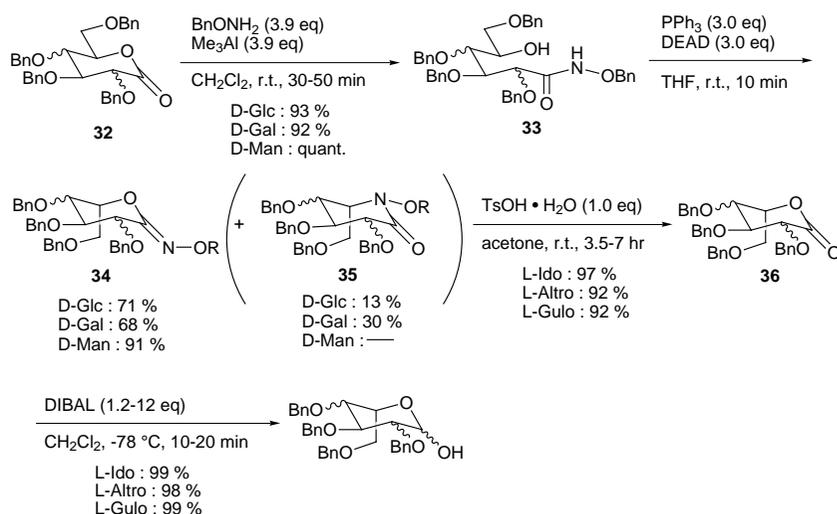


図 15

3種の糖から得られた*O*-環化体34は*L*-ピラノラク톤の1位を保護したものとみなすことができるので、酸性条件下でこれを脱保護し、それぞれ非常に高い収率で*L*-イドノラクトン誘導体、*L*-アルトロノラクトン誘導体、*L*-ギュロノラクトン誘導体に変換することができた。続いて1位カルボニル基をDIBALによって還元し、それぞれ効率良く*L*-イドース誘導体、*L*-アルトロース誘導体、*L*-ギュロース誘導体に導いた。特にD-マンノースの場合は、4工程の総収率が83%と極めて高く、非常に効率の良い合成法が達成された。また、最終生成物である*L*-ピラノース誘導体は、1位のみが無保護の状態にあり、続いてグリコシル化反応に供することも容易である。以上のように、安価で入手容易なD-糖を原料に用いて希少性の極めて高い*L*-糖を短工程でしかも高収率で与える合成法を世界で初めての方法として確立することができた。

次に、糖由来の1,4-ラクトン体にも本閉環反応を用い、*L*-リボースの合成を試みた(図16)。*L*-リボースはD-リボースの鏡像体にあたる極めて希少な糖である。最近、*L*-リボース含有の化合物は抗ウイルス活性を初め、様々な生物活性が期待されており、その化学合成法の確立が求められている。<sup>44</sup>

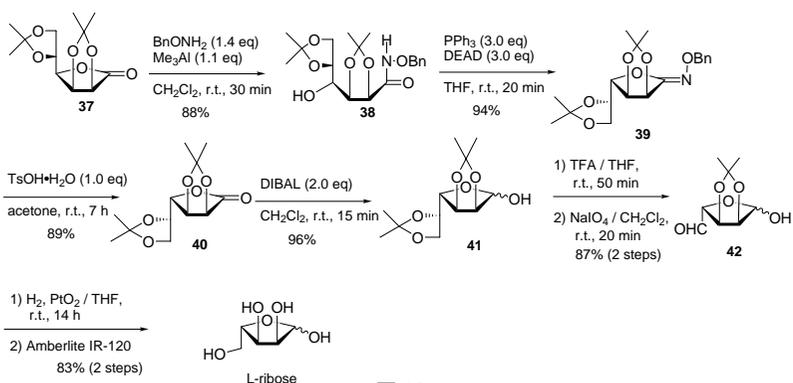


図 16

合成はこれまでと同様の合成戦略に基づいて行った。市販のD-マンノノ-1,4-ラクトンから常法によって得られたラクトン体37を開環し、続いて光延反応によって再閉環した。この場合、4位の立体化学が反転した*o*-環化体39のみが非常に高い収率で得られ、*N*-環化体は全く認められなかった。先に述べたマンノースに由来する1,5-ラクトン体でも*N*-環化体が生成しなかったことと併せて考慮すると、恐らく本閉環反応においては、マンノースは特異的に*o*-環化体のみを与えるとんでも差し支えないであろう。理由は明らかではないが、糖類の2位の水酸基の立体化学が*o*-環化体と*N*-環化体の生成比に大きく影響していると考えられる。特に、このD-マンノノ-1,4-ラクトンの結果はL-リボースの合成法としては好ましく、得られた*o*-環化体39は6位を酸化的に切断された後、数ステップを経て、L-リボースへと非常に効率良く変換された。

すでに述べたように本法は、光延反応による分子内環化反応で副生成物として得られる*N*-環化体を利用してアザ糖へ導くことも可能であり、糖関連酵素阻害剤への展開も期待できる。

## 5. オルトエステル糖を用いた糖関連化合物の合成

オルトエステル糖は、糖ラクトン体と糖ジオール体とがスピロ環型のオルトエステルを形成することにより結合した化合物で、一群のオルトソマイシン抗生物質中にその特異な構造が発見された。<sup>45</sup> 通常のグリコシドとは異なるこの特徴的な構造は、主にオルトソマイシン類の合成及び構造解析研究と関連して行われきており、多くはオルトエステル結合形成法の開発に主眼を置いていた。そのため、オルトエステル糖そのものの性質や反応性についてはほとんど知見が得られず、応用的な研究もなされていなかった。しかし、特異な結合部位の反応性を積極的に活用して有用な合成的手法を開発していくこと、また、オルトエステル糖をコンホメーションが固定された疑似糖化合物として利用していくことなどには多くの可能性があると思われる。このような観点から、我々は、オルトエステル糖の性質や反応性を明らかにすることを目的とし、種々の検討を行なった。

### 5. 1 オルトエステル糖の効率良い合成法の開発<sup>46</sup>

我々が研究に着手した当初、オルトエステル糖合成に関する報告例は比較的少なく、また、合成された化合物の数も限られていた。そこで、より効率の良い新たな手法の開発を試みた。宮田らのケタール合成法<sup>47</sup>を基に検討を行なったところ、過剰量のメチルトリメチルシリルエーテル(TMSOMe)、及び、触媒量のトリメチルシリルトリフレート存在下、糖ラクトン体とジオール体からオルトエステル糖が効率良く生成することが明らかとなった。トルエンなどの溶媒を用い、

副生成物であるメタノールやヘキサメチルジシラザンを反応中に減圧下で除去すると収率が向上し、ラクトン体に対し等量のジオール体を用いても、高い収率で各種のオルトエステル糖を得ることができた (図 17)。

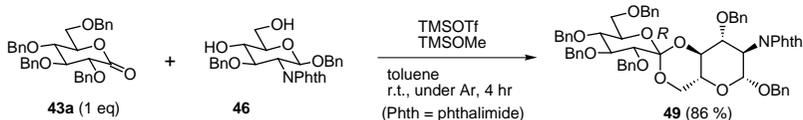
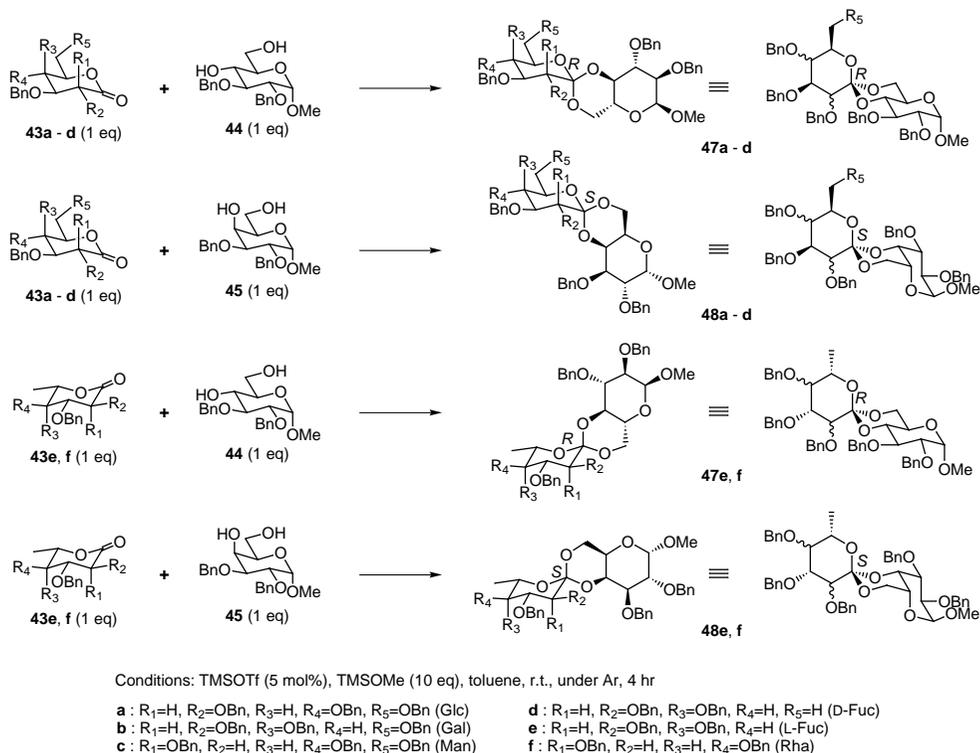


図 17

これらのオルトエステル糖 (47a-f, 48a-f, 49) については、スピロ炭素の立体配置の違いに基づく 2 つの異性体のうち、いずれも一方のみが選択的に生成した。

## 5. 2 オルトエステル糖の構造解析<sup>48</sup>

オルトエステル糖にはスピロ炭素の立体配置の違いに基づく 2 つの異性体が存在し、その配置を確定するためには、一般に X 線構造解析が必要とされる。我々は、X 線構造解析法及びコンピュータによる配座解析法を併用することにより、合成したオルトエステル糖の立体構造を解析した。

前項で述べたオルトエステル糖のうち、ピラン - ジオキサン - ピランからなる 3 環性の類似した骨格を有しているものについては、これらの化合物の構造を解析するため、まず、結晶性の化合物である 47c と、47f, 48c, 48f のアセチル誘導体 (50-52) について X 線構造解析を行ない、スピロ炭素の立体配置をそれぞれ *R, R, S, S* と決定した (図 18)。

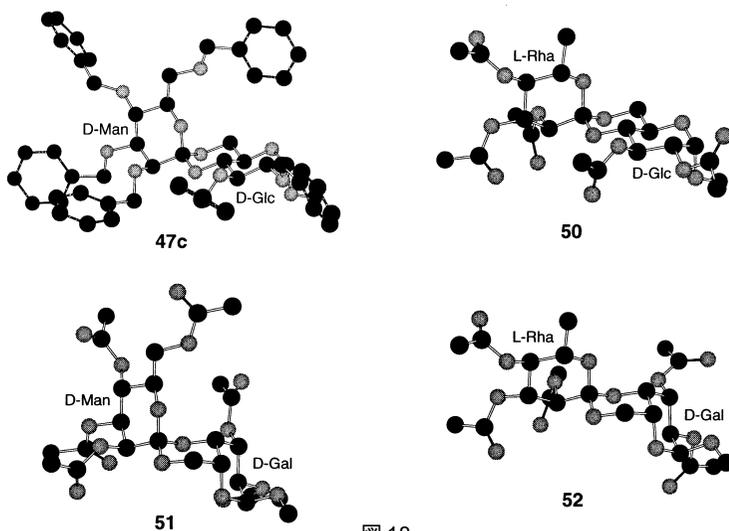


図 18

次に、得られたオルトエステル糖すべてについて、スピロ炭素の立体配置が *R* 及び *S* となる 2 つの異性体を想定し、それらの最も安定なコンホメーションを MacroModel 6.0<sup>49</sup> を用いた mm2\* 力場での LOMD 法<sup>50</sup> により推定した。それぞれのオルトエステル糖について、2 つの異性体の最安定コンホマーのエネルギー値を比較し、どちらの異性体がより安定かを推定した。いずれの場合も 2 つの異性体間のエネルギー値の差が十分に大きいという結果が得られ、47a-f のスピロ炭素の立体配置が *R*、48a-f の配置が *S* であると推定した。47c、47f、48c、48f 及び 47a の計算による推定結果は、上記の X 線構造解析の結果、及び、吉村らにより報告された 47a の X 線構造解析の結果と一致する。<sup>51</sup>

計算により示されたオルトエステル糖の構造について考察したところ、各オルトエステル糖の 2 つの異性体間のエネルギー値の差は、骨格環構造の安定性の差に起因すると推測された。図 19 に計算により推定された 47c の *R*、*S* 両異性体の環骨格構造を示す。

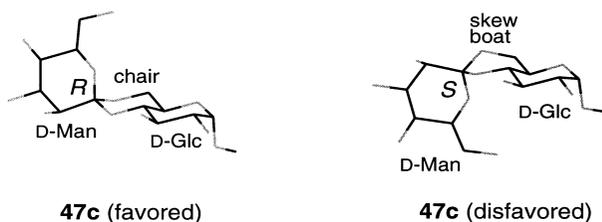


図 19

より安定であると推測された *R* 体においては、マンノースのピラン環酸素原子が、中央の椅子型のジオキサン環に対してアキシシャル位にきており、アノマー効果の点から考えてエネルギー的に有利な状態になっている<sup>52,53</sup>。他の 11 種類のオルトエステル糖についても、同様の位置関係にある異性体が他方比べ分子全体として安定であるという計算結果が得られた。なお、エネルギー的に不利な異性体においては、ピラン環酸素原子がエクソトリアル位になる状態を解消するため、図 19 に示すように、ジオキサン環がねじれ舟型の配座をとると推定された。

以上の結果は、ピラン環の構造に影響を与えない範囲での糖の水酸基の配置の違いは、優位に生成してくる異性体のスピロ炭素の配置、及び、骨格環系の立体構造に影響を与えないことを示す。従って、合成したオルトエステル糖は、グリコシリデン部位がD-体の糖であるかL-体の糖であるか、及び、ジオール部位がグルコースであるかガラクトースであるかによって構造上4種類に分けられる。図20にそれらの代表として47c, 47f, 48c, 48fの環骨格の立体構造について、2つの方向から見た図を示す。なお、47aと関連した49の立体構造について計算による解析を行なったところ、やはりAのタイプの環構造を有していると推定された。

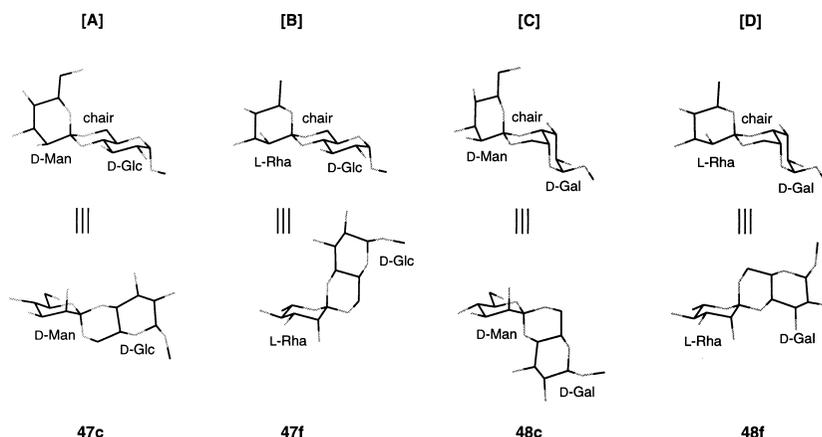


図 20

### 5. 3 オルトエステル糖を経由した還元的グリコシル化法の開発<sup>54</sup>

オルトエステル糖に対する有機化学的アプローチは、専らその合成及び構造解析研究に重きが置かれてきており、この化合物そのものの反応性に関する知見はほとんど得られていなかった。我々は、オルトエステル糖を出発物質とした新たな合成化学的手法を開発する目的で、そのヒドリドアニオン及びメチルアニオンに対する反応性について検討を行なった。

図21にこれらのアニオン類とオルトエステル糖との反応の一般式を示す。

アニオン類の攻撃によりaで開裂した場合はアセタールまたはケタール型の化合物が得られ、bまたはcで開裂した場合はグリコシド型の化合物が得られる。また、それぞれの生成物には、新たに生じた不斉中心に関する2つの立体異性体が存在する。我々は、アニオンとしてヒドリドアニオンを用い、開裂の位置選択性、及び、アニオン攻撃の立体選択性を制御することができれば、オルトエステル糖を利用した新規なグリコシル化法を開発することができると考えた。グリコシル化法の開発研究においては、主としてグリコシルドナーの活性化に主眼をおいた検討がなされてきているが<sup>55</sup>糖鎖合成戦略に柔軟性を持たせる目的で、このような新しいコンセプトに基づく手法の開発を試みた。

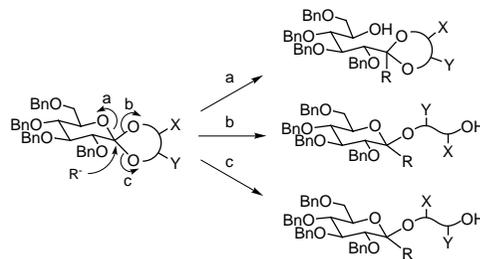
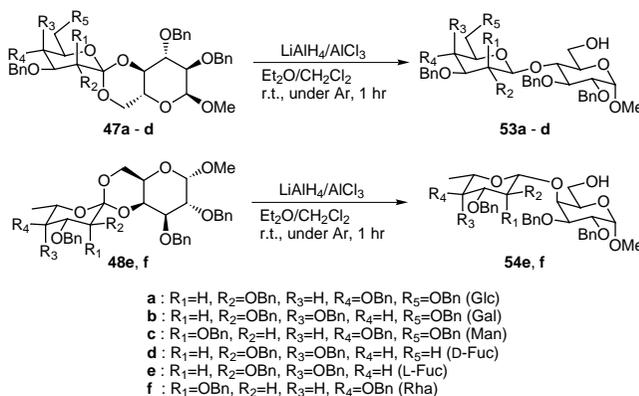


図 21

オルトエステル糖 **47a** をヒドリドアニオンにより還元した場合、上述したようにグリコシド型のものだけでも、 $\alpha$ -(1→4)、 $\beta$ -(1→4)、 $\alpha$ -(1→6)、 $\beta$ -(1→6) の 4 種類の化合物が生成する可能性がある。そこで、効率、位置及び立体選択性などの点から還元剤の検索を行なったところ、エーテル-塩化メチレン中 2 当量のリチウムアルミニウムヒドリド (LiAlH<sub>4</sub>) / 塩化アルミニウム (AlCl<sub>3</sub>)<sup>56</sup> を作用させることより **47a** が 92% の収率で選択的に  $\beta$ -(1→4)-グリコシド **53a** に変換されることが明らかとなった (表 7 Entry 1)。この場合、予想された他の 3 種類のグリコシドは検出されず、反応は極めて高い位置及び立体選択性で進行した。この方法によりオルトエステル糖 **47b-d** 及び **48e, f** の還元を行なったところ、いずれも 92-99% の収率で反応が進行し、 $\beta$ -(1→4)-グリコシド **53b-d** 及び **54e, f** を選択的に得ることができた (表 7)。しかし、他のオルトエステル糖 **47e, f** 及び **48a-d** に対しこの還元剤を用いたところ、反応は効率良く進行しなかった。そこで還元剤についてさらに検索し、トルエン-アセトニトリル中シアノトリヒドロホウ素酸ナトリウム / 塩化アルミニウム<sup>57</sup> を用いることにより、これらの化合物が選択的に  $\beta$ -(1→6)-グリコシド **55a-d** 及び **56e, f** に変換されることが見出された (表 8)。ところが、この方法をオルトエステル糖 **47a-d** 及び **48e, f** の還元開裂に適用したところ、好ましい結果は得られなかった。

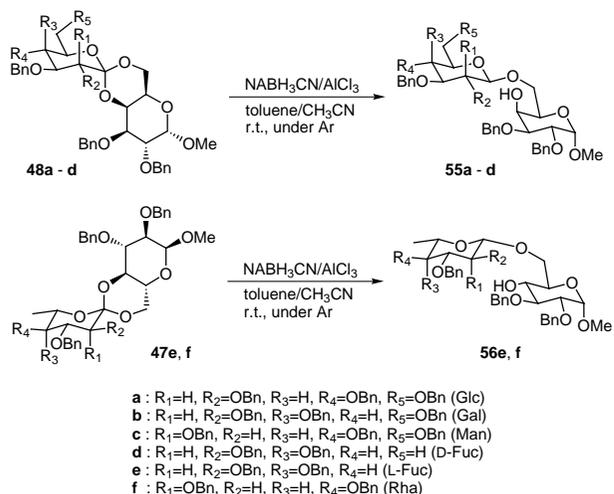
表 7



Entry	Orthoester	Glycoside	Yield (%) <sup>a</sup>
1	<b>47a</b>	<b>53a</b>	92
2	<b>47b</b>	<b>53b</b>	98
3	<b>47c</b>	<b>53c</b>	98
4	<b>47d</b>	<b>53d</b>	92
5	<b>48e</b>	<b>54e</b>	96
6	<b>48f</b>	<b>54f</b>	99

These reactions were carried out for 1 hr at r.t. under Ar in Et<sub>2</sub>O/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> ([orthoester]=50 mM, LiAlH<sub>4</sub>: 2 eq, AlCl<sub>3</sub>: 2 eq).  
 a) Isolated yield.

表 8



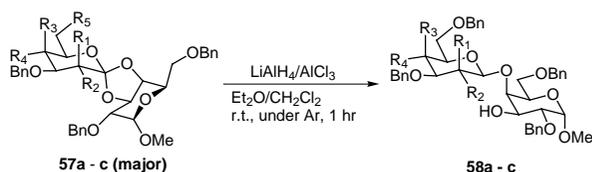
Entry	Orthoester	Glycoside	Time (hr)	Yield (%) <sup>a</sup>
1	47a	55a	2	93
2	47b	55b	2	97
3	47c	55c	48	42 <sup>b</sup>
4	47d	55d	2	88
5	48e	56e	1	88
6	48f	56f	12	78 <sup>c</sup>

These reactions were carried out at r.t. under Ar in toluene/CH<sub>3</sub>CN ([orthoester]=50 mM, NaBH<sub>3</sub>CN: 7 eq, AlCl<sub>3</sub>: 5 eq, MS3A: 100mg/2ml solvents). a) Isolated yield. b) 91% yield based on conversion. c) α-(1→6)-Isomer was detected (6%).

それぞれのオルトエステル糖について見出されたこれらの反応性の違いは、前項で述べた立体構造の違いを考えることにより簡潔に説明できる。47a-d及び48e, fの骨格環構造は、それぞれ図20のA及びDの構造であると推定される。下段の図を見ると、どちらの構造の場合も、ラクトン側の糖のピラン環に対しジオール側の糖の6位の酸素原子がアキシャル位に位置していることがわかる。一方、化合物47e, f及び48a-dの環構造は図20のBまたはCの形であると推定されるが、どちらの構造においても4位の酸素原子がアキシャル位に位置している。アノマー効果によりピラン環のアキシャル側の反応性がエカトリアル側に比べ高いことが予想されるが<sup>58</sup>、いずれのオルトエステル糖についても、適切な還元剤を用いた場合にアキシャル側の結合が開裂した化合物が選択性良く得られている。なお、高いβ-選択性については、アキシャル側から還元剤が接近し、同じ側からヒドリドが挿入されると考えることで説明できる。

さらにオルトエステル糖57a-cに対してもLiAlH<sub>4</sub>/AlCl<sub>3</sub>による還元を行なった。57a-cのmajor体について反応を行なったところ、アキシャル位に位置していると推定した3位の酸素原子が選択的に還元され、いずれの場合も92-97%の収率でβ-(1→4)-グリコシド58a-cのみを選択的に得ることができた(表9)。

表 9



a : R<sub>1</sub>=H, R<sub>2</sub>=OBn, R<sub>3</sub>=H, R<sub>4</sub>=OBn (Glc)  
 b : R<sub>1</sub>=H, R<sub>2</sub>=OBn, R<sub>3</sub>=OBn, R<sub>4</sub>=H (Gal)  
 c : R<sub>1</sub>=OBn, R<sub>2</sub>=H, R<sub>3</sub>=H, R<sub>4</sub>=OBn (Man)

Entry	Orthoester	Glycoside	Yield (%) <sup>a</sup>
1	<b>57a</b>	<b>58a</b>	95
2	<b>57b</b>	<b>58b</b>	92
3	<b>57c</b>	<b>58c</b>	97

These reactions were carried out for 1 hr at r.t. under Ar in Et<sub>2</sub>O/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> ([orthoester]=50 mM, LiAlH<sub>4</sub>: 2 eq, AlCl<sub>3</sub>: 2 eq).  
 a) Isolated yield.

なお、この還元条件では**57a-c**のminor体はほとんど反応しなかったため、両異性体を分離することなく還元反応の基質として用いても、実用的には問題なくβ-(1→4)-グリコシドを得ることができた。

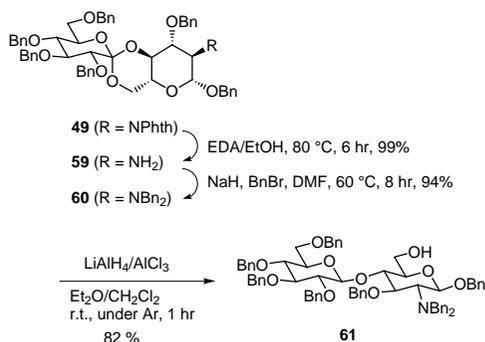


図 22

図 22 に示すように、グルコサミンのオルトエステル糖**49**についても検討を行なった。**49**をジベンジル保護体**60**に変換した後、LiAlH<sub>4</sub>/AlCl<sub>3</sub>により還元したところ、β-(1→4)-グリコシド**61**を選択的に得ることができた。残念ながら、フタルイミド基または無保護のアミノ基を有した**49**及び**59**は、還元反応の基質として適さなかった。

このグリコシル化法の最も注目すべき点は、β-マンノシド及びβ-ラムノシドが極めて高い選択性で得られることである。通常の方法ではこれらのcis-1,2-β-グリコシドの合成は困難であるが、まったく新しいコンセプトに基づく本法の場合、マンノース及びラムノースの場合でも反応機構上β-グリコシドが選択的に生成する。オルトエステル形成、及び、還元の各段階の収率はそれぞれ高く、2段階の収率で考えても他のcis-1,2-β-グリコシド形成法<sup>59</sup>に匹敵するか、または、それ以上に効率が良い。<sup>60</sup>また、この方法では、還元反応後にさらにグリコシル化が可能な無保護の水酸基が生じることから、糖鎖の分岐部分の合成に応用が期待される。

## 6. オルトエステル糖を利用したカルバ糖合成法の開発<sup>61</sup>

先に述べたように、シクリトール類については、糖類を出発原料とした方法など多くの有用な合成法が開発されてきているが、我々は、オルトエステル糖のメチルアニオンに対する反応性を利用して、新たにカルバヘキソース類の短工程合成法を開発した。

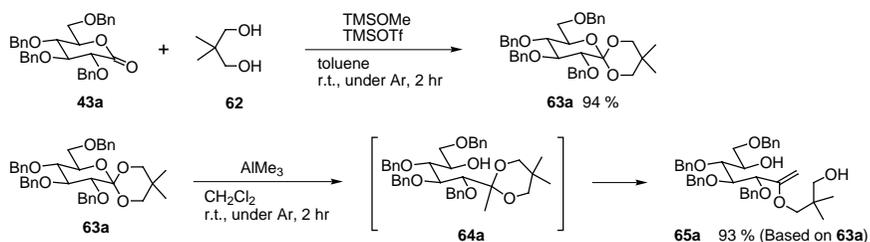


図 23

メチルアニオン供与体としての反応性が期待されるトリメチルアルミニウムをオルトエステル糖 63a に対して過剰量反応させたところ、エノールエーテル型の化合物 65a が 93% の収率で得られた (図 23)。反応中間体としてケタール 64a が単離されたことから、この反応の最初の段階では、メチルアニオンの挿入により図 21 の a で示した開裂が起こると考えられる。この反応条件下では、引き続きトリメチルアルミニウムによりプロトン脱離を伴うジオキサン環の炭素 - 酸素結合の開裂<sup>62</sup> が起こりエノールエーテル 65a に変換されるが、この一連の反応はオルトエステル類に対する新しい反応形式である。生成したエノールエーテル 65a は 7 個の炭素原子を有した化合物であり、カルバヘキソースの合成前駆体として有用である。そこで、65a をケトン体 67a に変換し (図 24)、アルドール縮合<sup>63</sup> によるシクロヘキサン環の構築を試みた。

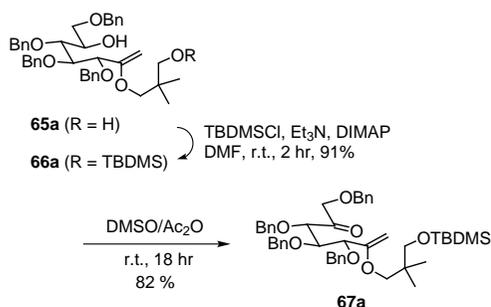
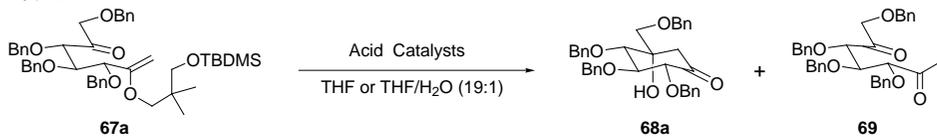


図 24

アルキルエノールエーテル類のアルドール縮合に対する新たな反応条件を検索したところ、含水テトラヒドロフラン中<sup>64</sup>、加熱条件下で 2 当量の塩化亜鉛を作用させることにより、67a が 90% の収率でカルバ糖化合物 68a に変換されることが明らかとなった (表 10 Entry 5)。

表 10



Entry	Reagent	Reagent / 67a	Additive	Conditions	Time(h)	Yield (%)		
						68a	69	67a
1	PPTS	1.0	–	rt	18	28	51	nd
2	BF <sub>3</sub> ·H <sub>2</sub> O	1.0	–	rt	0.5	69	1	nd
3	ZnCl <sub>2</sub>	1.0	–	rt	18	68	nd	nd
4	ZnCl <sub>2</sub>	1.0	H <sub>2</sub> O	rt	18	28	nd	67
5	ZnCl <sub>2</sub>	2.0	H <sub>2</sub> O	reflux	4	90	nd	nd
6	HCl	2.0	H <sub>2</sub> O	rt	0.5	4	62	nd

Entry 3に示すように、無水溶媒中で塩化亜鉛を作用させた場合は、反応は速く進行するものの、副反応等がおり目的物の収率が低下した。しかし、若干の水の存在下で反応させると高収率で68aが得られることは興味深い(Entry 5)。また、含水テトラヒドロフラン中で塩酸を作用させた場合には、ジケトン化合物69が優先的に得られた(Entry 6)。工程数を減らすため、シリル保護の過程を省き、エノールエーテル65aをそのまま酸化して、得られた粗生成物に対しアルドール縮合を行なったところ、73%の収率で68aを得ることができた(図25)。

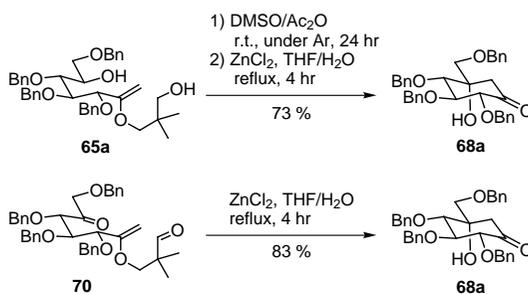
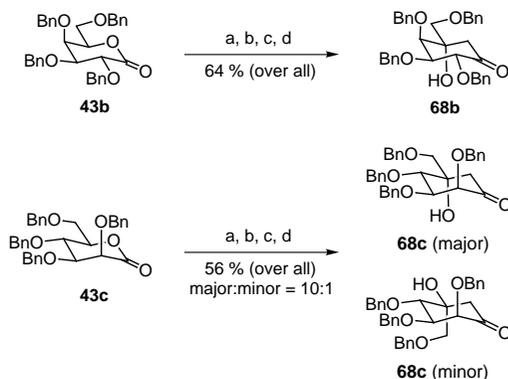


図 25

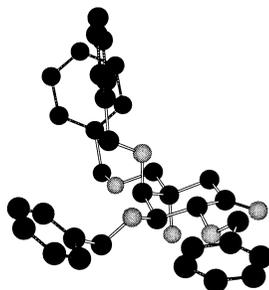
前半の酸化反応の主生成物はジカルボニル化合物70であったが、これを単離してアルドール縮合を行なったところ、選択的にケトン部位が反応して68aに変換された(図25)。同様の方法により、ガラクトース及びマンノースのラクトン体43b, cから、カルバ糖化合物68b, cを短工程でそれぞれ64%、及び56%の総収率で合成することができた(図26)。



**Reagents and Conditions:** a) 2,2-dimethylpropanediol, TMSOMe, TMSOTf, toluene, r.t. b) AlMe<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, r.t.(or reflux) c) DMSO/Ac<sub>2</sub>O, r.t. d) ZnCl<sub>2</sub>, THF/H<sub>2</sub>O, reflux

図 26

68c の場合は、アルドール環化により 2 つの異性体が 10 : 1 の比で生成した。68b, 及び 68c の 2 つの異性体の立体構造については、それぞれ、X 線構造解析法 ( 図 27 ), 及び環状フェニルホウ素酸エステルに誘導化する方法<sup>65</sup> で決定した。



68b

図 27

68a はバリオールアミン<sup>66, 67</sup> 誘導体合成における有用なシントンであり、我々もこの化合物から深瀬らの方法に従い 2 工程で糖尿病治療薬ボグリボース ( 図 28 ) を合成した。<sup>68</sup>

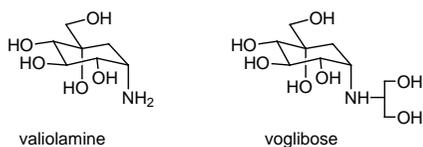


図 28

## 7. おわりに

ここにとりあげた合成は、いずれも糖を対象としてはいるが、その構造の中に存在しているエノールや、ラクトンといった反応部位に着目し、極めて一般的な反応を試みることで、糖ならではの特性を活かした新しいタイプの合成手法の開発へと展開している。糖類は、安価で入手容易な光学活性化合物の宝庫であり、その有効な利用は、有機合成化学の分野だけでなく医薬化学の分野にも大きな貢献をするものと考えている。糖類をめぐる化学にはまだ手付かずの領域が多く残されており、今後、さらに多くの研究者がそれらに取り組んでいってくれることを期待したい。

おわりにあたり、第 5 および第 6 セクションは、大竹廣雄講師 ( 現第一製薬 ( 株 ) 研究企画部 ) が主に行った研究成果であり、有機合成化学協会誌、60, 206-217 (2002) にその大部分が取り上げられていることを付記する。また、ここに記述した多くの化合物について、X 線構造解析を行なって戴いた理学電気 ( 株 )、城始勇博士に心より深謝申し上げます。この研究の一部は文部省科学研究費および科学技術庁振興調整費の助成により行なわれており、ここに付記して感謝申し上げます。

## 参考文献

- 1 Bols M., "Carbohydrate Building Blocks", John Wiley & Sons, Inc., New York, 1996.
- 2 Iimori T., Takahashi H., Ikegami S., *Tetrahedron Lett.*, **37**, 649 (1996).
- 3 a) Ferrier R. J., *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 1455 (1979). b) Ferrier R. J., *Chem. Rev.*, **93**, 2779 (1993).
- 4 Ito H., Motoki Y., Taguchi T., Hanazawa Y., *J. Am. Chem. Soc.*, **115**, 8835 (1993).
- 5 Chida N., Ogawa S., *Yuki Gosei Kagaku Kyokaiishi*, **53**, 858 (1995).
- 6 Wong Y-H. H., Sherman W. R., *J. Biol. Chem.*, **261**, 11083 (1985).
- 7 Mechado A. S., Olesker A., Lukacs G., *Carbohydr. Res.*, **135**, 231 (1985).
- 8 Chida N., Ohtsuka M., Ogura K., Ogawa S., *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **64**, 2118 (1991).
- 9 Adam S., *Tetrahedron Lett.*, **29**, 6589 (1988).
- 10 グルコサミン由来の基質について検討されているが，収率は高くない。 László P., Dudon A., *J. Carbohydr. Chem.*, **11**, 587 (1992).
- 11 Takahashi H., Iimori T., Ikegami S., *Tetrahedron Lett.*, **39**, 6939 (1998).
- 12 a) Atsumi S., Umezawa K., Iinuma H., Naganawa H., Nakamura H., Itaka Y., Takeuchi T., *J. Antibiot.*, **43**, 49 (1990). b) Atsumi S., Iinuma H., Nosaka C., Umezawa K., *J. Antibiot.*, **43**, 1579 (1990).
- 13 Sinnott M. L., *Chem. Rev.*, **90**, 1171 (1990).
- 14 a) Jespersen T. M., Dong W., Sierks M. R., Skrydstrup T., Lundt I., Bols M., *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, **33**, 1778 (1994). b) Knapp S., Naughton A. B. J., Dhar T. G. M., *Tetrahedron Lett.*, **33**, 1025 (1992). c) Schmidt D. D., Frommer W., Junge B., Muller L., Wingender W., Truscheit E., *Naturwissenschaften*, **64**, 535 (1977). d) Itoh J., Omoyo S., Shomura T., Ogino H., Iwamatsu K., Inouye S., *J. Antibiot.*, **34**, 1424 (1981). e) Yokose K., Ogawa K., Sano T., Watanabe K., Maruyama H., Suhara Y., *J. Antibiot.*, **36**, 1157 (1983).
- 15 a) Saunier B., Kilker R. D., Tkacz J. S., Quaroni A., Herscovics A., *J. Biol. Chem.*, **257**, 14155 (1982). b) Pan Y. T., Hori H., Saul R., Sanford B. A., Molyneux R. J., Elbein A. D., *Biochemistry*, **22**, 3975 (1983).
- 16 a) Atsumi S., Nosaka C., Ochi Y., Iinuma H., Umezawa K., *Cancer Research*, **53**, 4896 (1993). b) Tatsuta K., Niwata Y., Umezawa K., Toshima K., Nakata M., *Carbohydr. Res.*, **222**, 189 (1991).
- 17 a) Tatsuta K., Niwata Y., Umezawa K., Toshima K., Nakata M., *Tetrahedron Lett.*, **31**, 1171 (1990). b) Tatsuta K., Niwata Y., Umezawa K., Toshima K., Nakata M., *J. Antibiot.*, **44**, 912 (1991). c) Vincent W. F. T., Fung P. H., Wong Y. S., Shing T. K. M., *Tetrahedron: Asymmetry*, **5**, 1353 (1994). d) Nakata M., Chong M. C., Niwata Y., Toshima K., Tatsuta K., *J. Antibiot.*, **46**, 1919 (1993). e) Moritz V., Vogel P., *Tetrahedron Lett.*, **33**, 5243 (1992). f) Shing T. K. M., Tai V. W. F., *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 2017 (1994). g) Schlessinger R. H., Bergstrom C. P., *J. Org. Chem.*, **60**, 16 (1995). h) Mcdevitt R. E., Fraser-Reid B., *J. Org. Chem.*, **59**, 3250 (1994). i) Shing T. K. M., Tai V. W. F., *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 995 (1993). j) Akiyama T., Ohnari M., Shima H., Ozaki S., *Synlett*, 831 (1991).
- 18 Semeria D., Philippe M., Delaumeny J.-M., Sepulchre A.-M., Gero S. D., *Synthesis*, 710 (1983).
- 19 Gemal A. L., Luche J. L., *J. Am. Chem. Soc.*, **103**, 5454 (1981).
- 20 Eliel E. L., Allinger N. L., Angyal S. J., Morrison G. A., *Conformational Analysis*, Wiley: New York, 1965, 352.
- 21 a) Pelter A., Bugden G., Rosser R., *Tetrahedron Lett.*, **26**, 5097 (1985). b) Pelter A., Singaram B., Warren L., Wilson J. W., *Tetrahedron*, **49**, 2965 (1993).
- 22 同様な検討がFrostらによってなされている。Montchamp J. L., Migarud M. E., Frost J. W., *J. Org. Chem.*, **58**, 7679 (1993).
- 23 未発表データ
- 24 a) Takahashi H., Kittaka H., Ikegami S., *Tetrahedron Lett.*, **39**, 9703 (1998). b) Takahashi H., Kittaka H., Ikegami S., *Tetrahedron Lett.*, **39**, 9707 (1998).
- 25 a) Sasaki K., Loewus F. A., *Plant Physiol.*, **69**, 220 (1982). b) Sasaki K., Taylor I. E. P., *Plant Cell Physiol.*, **25**, 989 (1984). c) Sasaki K., Taylor I. E. P., *Plant Physiol.*, **81**, 493 (1986).
- 26 a) Michell R. H., *Biochim Biophys. Acta*, **415**, 81 (1975). b) Berridge M. J., Irvine R. F., *Nature (London)*, **312**, 315 (1984).
- 27 a) Ley S. V., Parra M., Redgrave A. J., Sternfeld F., *Tetrahedron*, **46**, 4995 (1990). b) Bender S. L., Budhu R. J., *J. Am. Chem. Soc.*, **113**, 9883 (1991) c) Ley S. V., *Pure Appl. Chem.*, **62**, 2031 (1990). d) Bruzik K. S., Tsai M.-D., *J. Am. Chem. Soc.*, **114**, 6361 (1992). e) Watanabe Y., Fujimoto T., Shinohara T., Ozaki S., *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 428 (1991). f) Liu Y.-C., Chen C.-S., *Tetrahedron Lett.*, **30**, 1617 (1989). g) Ozaki S., Kondo Y., Nakahira H., Yamaoka S., Watanabe Y., *Tetrahedron Lett.*, **28**, 4691 (1987). h) Reddy K. M., Reddy K. K., Falck J. R., *Tetrahedron Lett.*, **38**, 4951 (1997).
- 28 a) Steb H., Irvine R. F., Berridge M. J., Schulz I., *Nature (London)*, **306**, 67 (1983). b) Majerus P. N., Conolly T. M., Deckmyn H., Ross T. S., Bross T. E., Ishii H., Bansal V. S., Wilson D. B., *Science*, **234**, 1519 (1986). c) Putney J. W. Jr., *Am. J. Physiol.*, **252**, G149 (1987).

- 29 a) Irvine R. F., *Nature*, **328**, 386 (1987). b) Irvine R. F., Moor R. M., *Biochem. J.*, **240**, 917 (1986). c) Morris A. P., Gallacher D. V., Irvine R. F., Petersen O. H., *Nature*, **330**, 653 (1987). d) Hill T. D., Dean N. M., Boynton A. L., *Science*, **242**, 1176 (1988). e) Changya L., Gallacher D. V., Irvine R. F., Petersen G. H., *FEBS Lett.*, **251**, 43 (1989). f) Joseph S. K., Hansen C. A., Williamson J. R., *Mol. Pharmacol.*, **36**, 391 (1989). g) Ely J. A., Hunyady L., Baukal A. J., Catt K. J., *Biochem. J.*, **268**, 333 (1990). h) Gawler P. J., Potter B. V. L., Nahorski S. R., *Biochem. J.*, **272**, 519 (1990). i) Cullen P. J., Irvine R. F., Dawson A. P., *Biochem. J.*, **271**, 549 (1990). j) Molleman A., Hoiting B., Duin M., Akker J. van den, Nelemans A., Martog A. D., *J. Biol. Chem.*, **266**, 5658 (1991).
- 30 竹縄忠臣編“情報伝達研究の新しい展開”羊土社、東京、1993年。
- 31 a) Kowarski A. R., Sarel S., *J. Org. Chem.*, **38**, 117 (1973). b) Mandel M., Hudlicky T., *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 741 (1993). c) Balci M., Sütbeyaz Y., Secen H., *Tetrahedron*, **46**, 3715 (1990). d) Billington D. C., *Chem. Soc. Rev.*, **18**, 83 (1989). e) Angyal S. J., Odier L., Tate M. E., *Carbohydr. Res.*, **266**, 143 (1995). f) Angyal S. J., Hickman R. J., *Carbohydr. Res.*, **20**, 97 (1971).
- 32 水銀塩を用いた Ferrier (II) 環化反応によって myo-inositol のみは合成されている。Bender S. L., Budhu R. J., *J. Am. Chem. Soc.*, **113**, 9883 (1991).
- 33 Yamauchi N., Terachi T., Eguchi T., Kakinuma K., *Tetrahedron*, **50**, 4125 (1994).
- 34 Evans D. A., Chapman K. T., Carreira, E. M., *J. Am. Chem. Soc.*, **110**, 3560 (1988).
- 35 a) Sato K., Yoshitomo A., Takai Y., *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **70**, 885 (1997). b) Torisawa Y., Okabe H., Ikegami S., *Chem. Lett.*, 1555 (1984).
- 36 a) Angyal S. J., Ordier L., *Carbohydr. Res.*, **100**, 43 (1982). b) Sasaki K., Hicks K. B., Nagahashi G., *Carbohydr. Res.*, **183**, 1 (1988).
- 37 イノシトール(3,4,5)三リン酸, Lindon J. C., Baker D. J., Farrant R. D., Williams J. M., *Biochem. J.*, **233**, 275 (1986).
- 38 イノシトール(1,3,4,5)四リン酸 a) Lindon J. C., Baker D. J., Williams J. M., Irvine R. F., *Biochem. J.*, **244**, 591 (1987). b) Cerdan S., Hansen C. A., Johanson R., Inubushi T., Williams J. R., *J. Biol. Chem.*, **261**, 14676 (1986).
- 39 a) Takahashi H., Hitomi Y., Iwai Y., Ikegami S., *J. Am. Chem. Soc.*, **122**, 2995 (2000). b) Takahashi, H.; Iwai, Y.; Hitomi, Y.; Ikegami, S., *Org. Lett.*, **4**, 2401, (2002).
- 40 a) Umezawa H., Maeda K., Takeuchi T., Okami Y., *J. Antibiot. Ser. A*, **19**, 200 (1966). b) Sinaÿ P., Jacquinet J.-C., *Carbohydrate Research*, **132**, C5 (1984).
- 41 a) Mattingly P. G., Kerwin J. F. Jr., Miller M. J., *J. Am. Chem. Soc.*, **101**, 3983 (1979). b) Morrison M. A., Miller M. J., *J. Org. Chem.*, **48**, 4421 (1983). c) Miller M. J., Mattingly P. G., *Tetrahedron*, **39**, 2563 (1983). d) Farouz F., Miller M. J., *Tetrahedron Lett.*, **32**, 3305 (1991).
- 42 a) Miller M. J., Mattingly P. G., Morrison M. A., Kerwin J. F. Jr., *J. Am. Chem. Soc.*, **102**, 7026 (1980). b) Bose A. K., Sahu D. P., Manhas M. S., *J. Org. Chem.*, **46**, 1229 (1981). c) Krook M. A., Miller M. J., *J. Org. Chem.*, **50**, 1126 (1985). d) Galéotti N., Montagne C., Poncet J., Jouin P., *Tetrahedron Lett.*, **33**, 2807 (1992). e) Koppel I., Koppel J., Koppel I., Leito I., Pihl V., Wallin A., Grehn L., Ragnarsson U., *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, 655 (1993).
- 43 a) Houghton R. P., Williams C. S., *Tetrahedron Lett.*, **8**, 3929 (1967). b) Levin J. I., Turos E., Weinreb S. M., *Synth. Commun.*, **12**, 989 (1982). c) Lesimple P., Bigg D. C. H., *Synthesis*, 306 (1991).
- 44 L-RNA については (a) Ashley, G. W. *J. Am. Chem. Soc.*, **114**, 9731 (1992). L-DNA については (b) Damha, M. J.; Giannaris, P. A.; Marfey, P., *Biochemistry*, **33**, 7877 (1994). (c) Hashimoto, Y.; Iwanami, N.; Fujimori, S.; Shudo, K., *J. Am. Chem. Soc.*, **115**, 9883 (1993). (d) Fujimori, S.; Shudo, K.; Hashimoto, Y., *J. Am. Chem. Soc.*, **112**, 7436 (1990).
- 45 a) W. D. Ollis, C. Smith, D. E. Wright, *Tetrahedron*, **35**, 105 (1979); b) D. E. Wright, *Tetrahedron*, **35**, 1207 (1979).
- 46 a) H. Ohtake, T. Iimori, S. Ikegami, *Tetrahedron Lett.*, **38**, 3413 (1997); b) H. Ohtake, T. Iimori, M. Shiro, S. Ikegami, *Heterocycles*, **47**, 685 (1998); c) H. Ohtake, N. Ichiba, M. Shiro, S. Ikegami, *J. Org. Chem.*, **65**, 8164 (2000).
- 47 M. Kurihara, N. Miyata, *Chem. Lett.*, **1995**, 263.
- 48 a) H. Ohtake, T. Iimori, S. Ikegami, *Tetrahedron Lett.*, **38**, 3413 (1997); b) H. Ohtake, T. Iimori, M. Shiro, S. Ikegami, *Heterocycles*, **47**, 685 (1998); c) H. Ohtake, N. Ichiba, M. Shiro, S. Ikegami, *J. Org. Chem.*, **65**, 8164 (2000).
- 49 F. Mohamadi, N. G. J. Richards, W. C. Guida, R. Liskamp, M. Lipton, C. Caufield, G. Chang, T. Hendricson, W. C. Still, *J. Comput. Chem.*, **11**, 440 (1990).
- 50 a) I. Kolossváry, W. C. Guida, *J. Am. Chem. Soc.*, **118**, 5011 (1996); b) G. Cheng, W. C. Guida, W. C. Still, *J. Am. Chem. Soc.*, **111**, 4379 (1989).
- 51 吉村寿次, 有機合成化学協会誌, **42**, 514 (1984).
- 52 a) R. U. Lemieux, “Molecular Rearrangements”, ed. by P. De Mayo, Interscience, New York, 1964; b) A. J. Kirby, “The Anomeric Effect and Related Stereoelectronic Effects at Oxygen”, Springer Verlag, Berlin, 1983; c) I. Tvaroska, T. Bleha, “Advances in Carbohydrate Chemistry and Biochemistry”, Vol. 47, eds. by R. S. Tipson, D. Horton, Academic Press, San Diego, 1989, p. 45.
- 53 a) K. Pihlaja, J. Heokklä, *Acta Chem. Scand.*, **21**, 2390 (1967); b) E. L. Eliel, F. W. Nader, *J. Am. Chem. Soc.*, **92**, 584 (1970); c) U. Salzner, P. v. R. Schleyer, *J. Org. Chem.*, **59**, 2138 (1994).

- 54 a) T. Iimori, H. Ohtake, S. Ikegami, *Tetrahedron Lett.*, **38**, 3415 (1997); b) H. Ohtake, T. Iimori, S. Ikegami, *Synlett.*, **1998**, 1420; c) H. Ohtake, N. Ichiba, S. Ikegami, *J. Org. Chem.*, **65**, 8171 (2000).
- 55 a) K. Toshima, K. Tatsuta, *Chem. Rev.*, **93**, 1503 (1993); b) G. -J. Boons, *Tetrahedron*, **52**, 1095 (1996); c) S. J. Danishefsky, M. T. Bilodeau, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, **35**, 1380 (1996); d) 橋本俊一, 本田雄, 柳谷由己, 中島誠, 池上四郎, *有機合成化学協会誌*, **53**, 620 (1995).
- 56 a) S. S. Bhattacharjee, P. A. J. Gorin, *Can. J. Chem.*, **47**, 1195 (1969); b) A. Lipták, I. Jodál, P. Nánási, *Carbohydr. Res.*, **44**, 1 (1975).
- 57 a) P. J. Garegg, H. Hultberg, S. Wallin, *Carbohydr. Res.*, **108**, 97 (1982); b) R. Johansson, B. Samuelsson, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1984**, 2371.
- 58 P. Deslongchamps, R. Chénevert, R. J. Taillefer, C. Moreau, J. K. Saunders, *Can. J. Chem.*, **53**, 1601 (1975).
- 59 他の段階的 $\beta$ -マンノシル化法: a) A. Dan, A. Y. Ito, T. Ogawa, *Tetrahedron Lett.*, **36**, 7487 (1995). *idem.*, *J. Org. Chem.*, **60**, 4680 (1995); b) F. Barresi, O. Hindsgaul, *Can. J. Chem.*, **72**, 1447 (1994); c) G. Stork, J. J. La Clair, *J. Am. Chem. Soc.*, **118**, 247 (1996); d) F. W. Lichtenthaler, T. Schneider-Adams, S. Immel, *J. Org. Chem.*, **59**, 6735 (1994).
- 60 N. Hada, I. Ohtsuka, M. Sugita, T. Takeda, *Tetrahedron Lett.*, **41**, 9065 (2000).
- 61 a) H. Ohtake, S. Ikegami, *Org. Lett.*, **2**, 457 (2000); b) H. Ohtake, X. L. Li, M. Shiro, S. Ikegami, *Tetrahedron*, **56**, 7109 (2000).
- 62 Y. Naruse, H. Yamamoto, *Tetrahedron Lett.*, **27**, 1363 (1986).
- 63 Mukaiyama, T.; Banno, K.; Narasaka, K. *J. Am. Chem. Soc.*, **96**, 7503 (1974).
- 64 Kobayashi, S.; Nagayama, S.; Busujima, T. *J. Am. Chem. Soc.*, **120**, 8287 (1998).
- 65 H. Fukase, S. Horii, *J. Org. Chem.*, **57**, 3642 (1992).
- 66 a) Y. Kameda, M. Asano, M. Yoshikawa, M. Takeuchi, T. Yamaguchi, K. Matsui, S. Horii, H. Fukase, *J. Antibiot.*, **37**, 1301 (1984); b) S. Horii, H. Fukase, Y. Kameda, *Carbohydr. Res.*, **140**, 185 (1985).
- 67 a) H. Paulsen, F. R. Heiker, *Liebigs Ann. Chem.*, **1981**, 2180; b) N. Sakairi, H. Kuzuhara, *Tetrahedron Lett.*, **23**, 5327 (1982); c) S. Ogawa, N. Chida, T. Suami, *J. Org. Chem.*, **48**, 1203 (1983); d) R. R. Schmidt, A. Köhn, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, **26**, 482 (1987); e) M. Yoshikawa, B. C. Cha, T. Nakae, I. Kitagawa, *Chem. Pharm. Bull.*, **36**, 3714 (1988); f) F. Nicotra, L. Panza, F. Ronchetti, G. Russo, *Gazz. Chim. Ital.*, **119**, 577 (1989); g) T. K. Park, S. J. Danishefsky, *Tetrahedron Lett.*, **35**, 2667 (1994); h) T. K. M. Shing, L. H. Wan, L. H., *J. Org. Chem.*, **61**, 8468 (1996); i) B. M. Trost, L. S. Chupak, T. Lübbers, *J. Am. Chem. Soc.*, **120**, 1732 (1998); j) S. Ogawa, C. Uchida, T. Ohhira, *Carbohydr. Lett.*, **3**, 277, (1999).
- 68 a) 深瀬決, *有機合成化学協会誌*, **55**, 920 (1997); b) H. Fukase, S. Horii, *J. Org. Chem.*, **57**, 3642 (1992); c) H. Fukase, S. Horii, *J. Org. Chem.*, **57**, 3651 (1992); d) S. Horii, H. Fukase, T. Matsuo, Y. Kameda, N. Asano, K. Matsui, *J. Med. Chem.*, **29**, 1038 (1986).

#### 執筆者紹介

池上 四郎 (いけがみ しろう)

帝京大学 薬学部 有機化学講座  
創薬化学教室 教授

[ご経歴] 1965年3月 東京大学大学院薬学系研究科博士課程修了(薬学博士), 同年4月日本学術振興会奨励研究員, 1966年9月 米国インディアナ州パデュー大学化学科博士研究員(H. C. Brown 教授研究室), 1968年9月 東京大学薬学部助手を経て科学技術庁放射線医学総合研究所薬学研究部研究官, 1972年1月 同研究所主任研究官, 1978年4月 帝京大学薬学部教授となり, 現在に至る。1997年3月 日本薬学会学会賞受賞, 平成14年度(社)日本薬学会会頭。

[ご専門] 有機合成化学, 医薬化学

高橋 秀依 (たかはし ひでよ)

帝京大学 薬学部 有機化学講座  
創薬化学教室 助教授

[ご経歴] 1994年3月 東京大学大学院薬学系研究科博士課程修了(薬学博士), 同年4月 帝京大学薬学部薬品製造化学教室(池上四郎教授)助手, 2000年2月 同講師, 2003年4月 同助教授となり, 現在に至る。2002年3月 日本薬学会奨励賞受賞。

[ご専門] 有機合成化学, 医薬化学