

環変換に基づく糖関連生物活性物質の合成研究

高橋 秀依

Synthetic Studies on Sugar-Related Bioactive Substances Based on the Ring Transformation

Hideyo TAKAHASHI

Faculty of Pharmaceutical Sciences, Teikyo University, Sagamiko, Kanagawa 199-0195

(Received June 26, 2002)

The development of two novel ring conversions of sugar derivatives is described. The first is an efficient conversion of 5-enopyranosides and 6-*O*-acetyl-5-enopyranosides to the corresponding substituted cyclohexanones mediated by a catalytic amount of palladium dichloride. After a survey of various substrates, the reaction was confirmed to be general and useful. Syntheses of bioactive compounds utilizing this method were therefore investigated. Cyclophellitol, which is a potent β -glucosidase inhibitor, and its diastereoisomer were efficiently synthesized. Furthermore, novel synthesis of all enantiomerically pure diastereoisomers of inositol starting with 6-*O*-acetyl-5-enopyranosides was investigated. Good accessibility of these enantiomerically pure inositol diastereoisomers results in the efficient syntheses of *D*-*myo*-inositol 1,4,5-trisphosphate and *D*-*myo*-inositol 1,3,4,5-tetrakisphosphate. The second investigation involved novel and efficient conversion of *D*-glycono-1,5-lactones into the corresponding *L*-sugars. The important intermediate, δ -hydroxyalkoxamate, was provided by a practical alkoxyamination of *D*-glycono-1,5-lactones mediated by Me_3Al . In contrast to the preparation of β -lactam skeletons from β -hydroxyalkoxamates, the cyclization of δ -hydroxyalkoxamates under Mitsunobu conditions resulted in *O*-alkylation rather than *N*-alkylation. It is noteworthy that δ -hydroxyalkoxamates derived from *D*-mannono-1,5-lactones afforded the *O*-alkylation product in 91% yield. No *N*-alkylation product was detected in this case. These *O*-cyclized oximes, in which the inversion of the configuration at C5 was secured, were efficiently converted into *L*-sugars.

Key words—Ferrier (II) reaction; PdCl_2 ; *L*-sugar; Mitsunobu reaction; inositol; cyclophellitol

1. はじめに

有機合成化学は「ものをつくる化学」と捉えることができる。20世紀後半、有機化学の領域では様々な反応が開発され、そのあまりに急速な発展は「ほしいものをいくらでもつくることできる」という自信を現在の有機化学者に抱かせつつある。しかし、我々は本当に「ものをつくる」ことができているのだろうか？ 少なくとも、著者の主たる研究分野である糖類をめぐる化学に限って言うならば、今のところ「簡単にはつくれぬ」と答えざるを得ない。糖類は不安定な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。したがって、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。困ったことにこのような制約が課せられると途端に我々の携えるツールは減ってしまう。しかし、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な反応とみなすことができるだろう。本当に「ものをつくる」ことのできる反応と言えるかもしれない。さらに、このような難点を克服することによって扱うことが可能になる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。¹⁾ また生物活性の面からは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

帝京大学薬学部 (〒199-0195 神奈川県津久井郡相模湖町寸沢嵐 1091-1)

e-mail: hide-tak@pharm.teikyo-u.ac.jp

*本総説は、平成14年度日本薬学会奨励賞の受賞を記念して記述したものである。

の治療薬の重要な構成要素として注目されている。このような観点に基づき、糖類に適用可能な実用的な反応を開発し、生物活性の期待される化合物の合成に結びつけることによって真の「ものをつくる」化学の一端を担うことをめざしている。以下、はなはだ未熟な段階ではあるが、著者の関わった糖類を用いた2つの環変換反応について得られた知見を述べさせていただく。

2. 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これらを効率的に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。

2-1. 塩化パラジウムを用いる糖類の環変換反応の開発²⁾

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^{3,4)} (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。⁵⁾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。⁶⁾

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ノン環への環変換反応を行うものである (Fig. 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

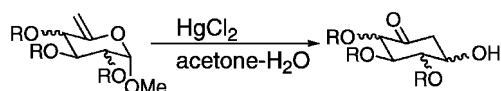


Fig. 1. Hg(II)-Mediated Ferrier-II Reaction

て生じた不安定なヘミアセタール体の開環に伴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 (Fig. 2).⁷⁾

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、⁸⁾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、⁹⁾小川ら¹⁰⁾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 (Table 1)。基質 (1) に対してジオキサニウム水中で0.2当量のニッケル塩、プラチナ塩、パラジウム塩を用いて環化反応を検討したところ、2価パラジウム塩が良好な活性を示し (Entry 5—11)、特に塩化パラジウムにおいてはトリフルオロ酢酸水銀と同程度の触媒活性が認められた (Entry 1, 5)。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¹¹⁾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。¹²⁾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

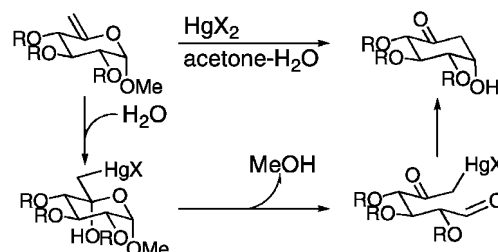
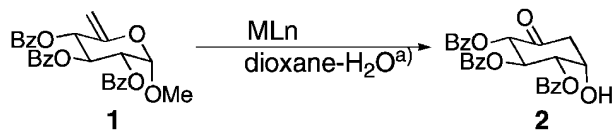


Fig. 2. Mechanism of Hg(II)-Mediated Ferrier-II Reaction

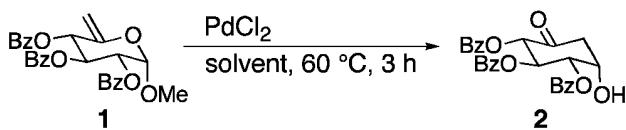
Table 1. Survey of Metals



Entry	MLn	Yield (%)
1	Hg(OCOCF ₃) ₂	64
2	NiCl ₂	0
3	Ni(acac) ₂	0
4	PtCl ₂	0
5	PdCl ₂	65
6	PdBr ₂	27
7	Pd(OAc) ₂	18
8	PdI ₂	0
9	PdSO ₄	9
10	Pd(acac) ₂	0
11	Pd(OCOCF ₃) ₂	0

a) All reactions were carried out with 0.2 equiv. of catalyst at 60°C for 3 h in aqueous dioxane (dioxane/H₂O, 2:1)

Table 2. Solvent Effect of the Pd(II)-Mediated Ferrier-II Reaction



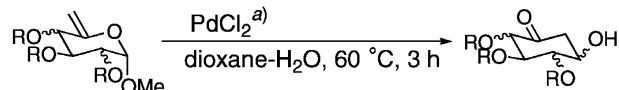
Entry	PdCl ₂	Solvent	Yield (%)
1	0.2	dioxane-H ₂ O (2:1)	65
2	0.2	dioxane-5 mM H ₂ SO ₄ (2:1)	56
3	0.2	acetone-H ₂ O (2:1)	65
4	0.2	CH ₃ CN-H ₂ O (2:1)	10
5	0.05	dioxane-H ₂ O (2:1)	68
6	0.05	acetone-H ₂ O (2:1)	37
7 ^{a)}	0.02	dioxane-H ₂ O (2:1)	38

a) The reaction was carried out for 19 h.

パラジウム塩は扱いが容易であり人体への害も懸念されない。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。

初めに本反応に対する溶媒効果、並びに塩化パラジウムの触媒活性について詳細に検討した (Table 2)。基質 (1) に対して 0.2 当量の塩化パラジウム存在下、種々の含水溶媒を用いて反応を行い、含水ジオキサン又は含水アセトンの場合に良好な収率で

Table 3. Ring Transformation of Three Series of Sugar



Entry	5-eno-pyranoside (R)	Yield (%)	$\alpha : \beta$
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

a) 0.05 equiv. was used.

シクロヘキサノン体 (2) が得られることを見いだした (Entry 1, 3)。また、水銀塩を用いた例では、酸の添加によって触媒活性の上昇が報告されている⁹⁾が、我々の反応系ではむしろ収率の低下を招くことが分かった (Entry 2)。続いて 0.05 当量で反応を行ったところ、含水ジオキサンではほぼ同様な収率が得られたが、含水アセトンの場合には収率が低下することが明らかになった (Entry 5, 6)。本反応で用いた触媒は市販のものを未精製で、また溶媒は事前に脱気処理を行っていないが、特にアセトン溶媒中では塩化パラジウムが 0 価のパラジウムに還元されて析出する傾向があり、溶媒中での触媒の安定性が影響しているのではないかと考えている。さらに、触媒を減らし 0.02 当量用いて含水ジオキサン中で反応を行ったところ、反応速度が大きく低下した (Entry 7) ため、以下実用的な反応条件としては含水ジオキサン中、0.05 当量の塩化パラジウムを用いることにした。

次にこの反応条件をグルコース、ガラクトース、マンノース由来の種々の基質に適応したところ、Table 3 に示したように 0.05 当量の塩化パラジウムを用いていずれも良好な収率で対応するシクロヘキサノン体を得られることが分かった。グルコース並びにガラクトース由来の 5-エノピラノシドでは、ベンジ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分かった。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分かった (Entry 5, 6). 我々はこのように基質の水酸基の立体化学及びその保護基によって立体選択性が異なることに特に興味を持ち、計算化学を用いてこれらの結果を解析した.¹³⁾ その結果、中間体のコンフォメーションが立体選択性を支配することが示唆された. そこで我々は嵩高い保護基を用いて反応中間体のコンフォメーションを大きく変化させることができれば、さらに β 選択性の高い反応を行うことができると考え、トリイソプロピルシリル基によって 2 位と 4 位を保護した基質 (3) についても検討した (Fig. 3). シリル基は酸性条件下では脱保護されるため、比較的酸性度の高い溶媒中で行われる従来法ではあまり検討されていなかったが、塩化パラジウムを用いる本反応では温和な条件下で反応が進行するため脱保護の心配はない.

これまでと同様の条件下、反応は進行し 75% の収率で対応するシクロヘキサノン体 (4) が得られた. 興味深いことに、新たに生成した水酸基の立体化学はこれまでと逆転し β 体が大きく優先して得られており、この結果は計算化学による解析によっても支持されるものであった.

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、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、反応が非常に温和な条件で進行する、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. さらに上述のすべての環変換反応において、触媒である塩化パラジウム及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.

2-2. サイクロフェリトールの全合成¹⁴⁾ サイ

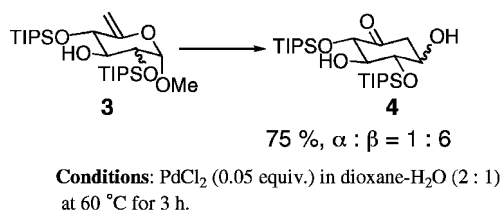


Fig. 3. β -Selective Pd (II) -Mediated Ferrier-II Reaction

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.^{15,16)} 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、¹⁷⁾ 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.¹⁸⁻²²⁾ 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^{23,24)} 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.^{25,26)} 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²⁷⁻³⁶⁾ 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的な合成法の開発を検討した.

Figure 4 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、シクロヘキサノ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並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することによって、すべ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、所望する立体化学の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 (5)³⁷⁾ に対して触媒量の塩化パラジウムを用いて Ferrier 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 (6) へ導いた. これを Luche の還元条件³⁸⁾ によって処理し、

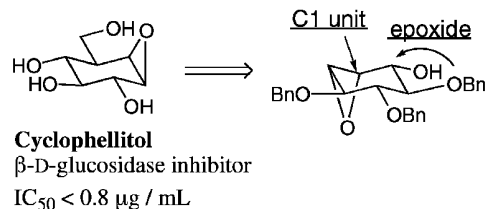
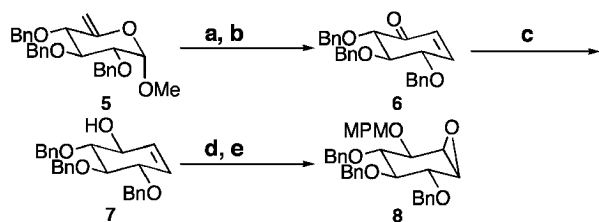


Fig. 4. Retrosynthesis of Cyclophellitol

β -アルコール体 (7) 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 (8) を得た (Fig. 5).

このエポキシド (8) 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, 求核剤のアキシアル方向からの付加が優先されることが知られている.³⁹⁾ 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アル側である 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 (Fig. 6).

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. すなわち Fig. 6 に示したように金属とエポキシド酸素, 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 $\text{Mes}_2\text{BCH}_2\text{Li}$ ^{40,41)} を



Reagents and Conditions: a) PdCl_2 , dioxane - H_2O , 60 °C, 3 h, 81%; b) MsCl , Et_3N , CH_2Cl_2 , r.t., 9 h, 74%; c) $\text{CeCl}_3 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$, NaBH_4 , MeOH , 0 °C, 15 min, 87%; d) *m*CPBA, Na_2HPO_4 , CH_2Cl_2 , r.t., 4 days, quant.; e) NaH , MPMCl, DMF - THF, r.t., 2 h, 93%.

Fig. 5. Synthesis of Cyclophellitol (1)

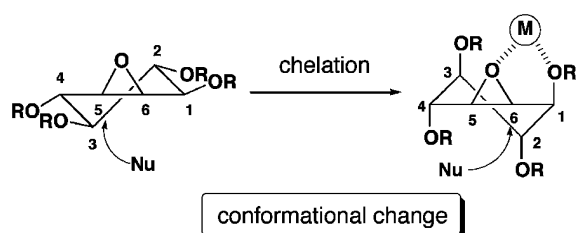


Fig. 6. Controlling the Regioselectivity of Hydroxymethylation

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 (Fig. 7).⁴²⁾

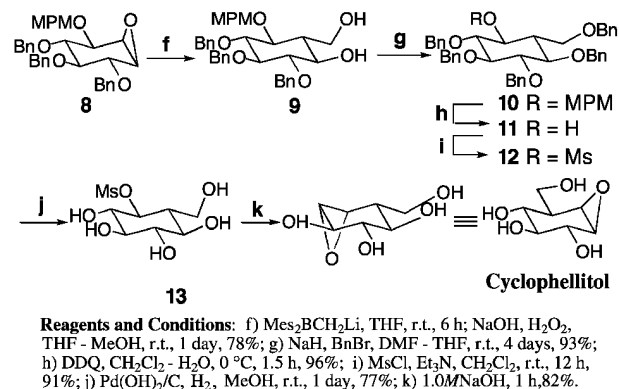
残念ながら, アシル系保護基はホウ素試薬と反応するためヒドロキシメチル付加体は得られなかったが, エーテル系の保護基を有する基質ではいずれも反応が進行し収率よく付加体を得られた. 非常に興味深いことに, ベンジル基, MPM 基, BOM 基で保護されたものでは, キレーション効果によって通常とは逆の位置選択性のヒドロキシメチル付加体 A が生成したが, TBDMS 基で保護されたものは B を与えた. 恐らく, かさ高い TBDMS 基によってエーテル酸素原子の配位が妨げられ, シクロヘキサン環のコンフォメーションが変化しなかったためであると考えている. これらの結果から, 最も適当な保護基として MPM 基を選択し以下の合成を行った (Fig. 8).

ヒドロキシメチル化によって得られたジオール体 (9) をベンジル基で保護した後に, MPM 基をメシ

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

Reagents and Conditions: a) $\text{Mes}_2\text{BCH}_2\text{Li}$ (10.0 eq), THF, r.t., 6 h; b) NaOH , H_2O , THF - MeOH , r.t., c) Oxidation condition: *m*CPBA (9.0 eq), Na_2HPO_4 (10.0 eq), r.t., 30 h

Fig. 7. Regioselectivity of Hydroxymethylation



Reagents and Conditions: f) $\text{Mes}_2\text{BCH}_2\text{Li}$, THF, r.t., 6 h; NaOH , H_2O , THF - MeOH , r.t., 1 day, 78%; g) NaH , BnBr , DMF - THF, r.t., 4 days, 93%; h) DDQ , CH_2Cl_2 - H_2O , 0 °C, 1.5 h, 96%; i) MsCl , Et_3N , CH_2Cl_2 , r.t., 12 h, 91%; j) $\text{Pd}(\text{OH})_2/\text{C}$, H_2 , MeOH , r.t., 1 day, 77%; k) 1.0M NaOH , 1 h, 82%.

Fig. 8. Synthesis of Cyclophellitol (2)

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すべて脱保護して得られたペンタオール体 (13) 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、ここにサイクロフェリトールの合成が (5) よりの総収率 14% で完成した。

すでに述べたように、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。すでに、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。

2-3. イノシトール全異性体の合成^{43,44)} 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 1 つである。⁴⁵⁻⁴⁷⁾ 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 (Fig. 9) が、近年は細胞内情報伝達系の解明^{48,49)} によって、特に *myo*-イノシトール類に注目が集まっている。⁵⁰⁻⁵⁷⁾ 例えば、*myo*-イノシトール 1,4,5-三リン酸 (Ins (1,4,5)P₃) 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。⁵⁸⁻⁶⁰⁾ また、*myo*-イノシトール 1,3,4,5-四リン酸 (Ins (1,3,4,5)P₄) は、細胞外からのカルシウムイオンを取り込む。⁶¹⁻⁷⁰⁾ 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

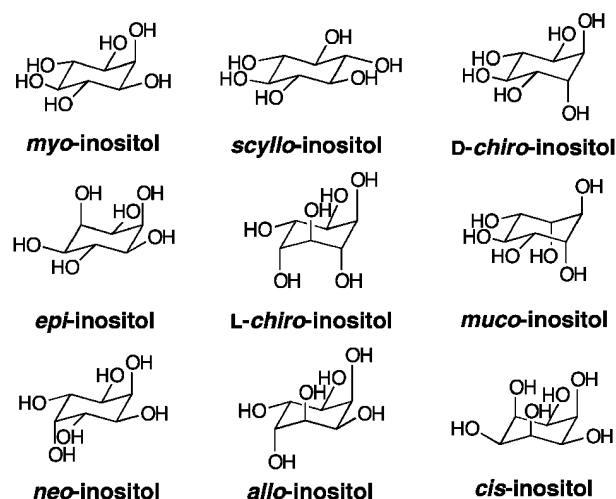


Fig. 9. Inositol Diastereoisomers

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。⁷¹⁾ 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⁷²⁻⁷⁷⁾ が、*myo*-イノシトールのアゴニスト若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 (*scyllo*-: 47700 円/100 mg, *epi*-: 40400 円/100 mg)⁷⁸⁾ 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並びに、実用的な化学合成例が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 種類すべ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手法のツールとして提供することを目的とした。我々は Fig. 10 のような合成ルートを計画した。

すなわち、6 位にアルコ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。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。

2-3-1. 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 基質の 6-O-アセチル-5-エノピラノシドは Fig. 11 のようにして合成した。常法によって得られる基質 (14)-(16)

に Moffat 法⁷⁹⁾ による酸化反応を行い、得られたア

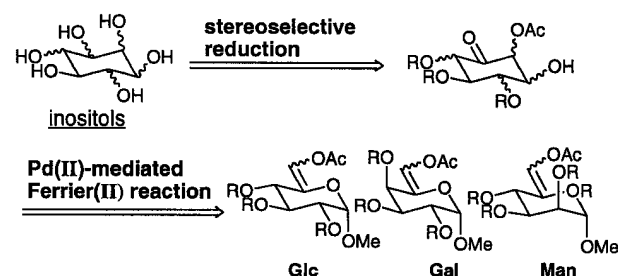
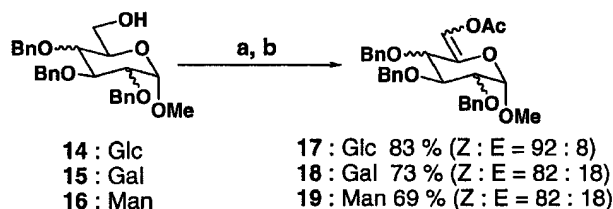


Fig. 10. Strategy of the Synthesis of Inositols of Inositol Diastereoisomers

ルデヒドを直ちに 6-O-アセチル-5-エノピラノシド (17)–(19) に変換した。いずれも Z 体優先で得られたが、それぞれの分離はシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより容易に行うことができた。

塩化パラジウムを用いての Ferrier (II) 環化反応の検討は、Z 体と E 体のそれぞれの反応性及び立体選択性について比較するために、単離されたものを用いてこれまでと同様な条件で行った (Table 4)。

グルコース由来の基質 (17) 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 (18) についても同様に行い、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分かった。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分かった。マンノー



Reagents and Conditions: (a) DCC, DMSO, pyridine, TFA, benzene, r.t., 12 h. (b) Ac₂O, Et₃N, DMAP, ClCH₂CH₂Cl, 100 °C, 2 h.

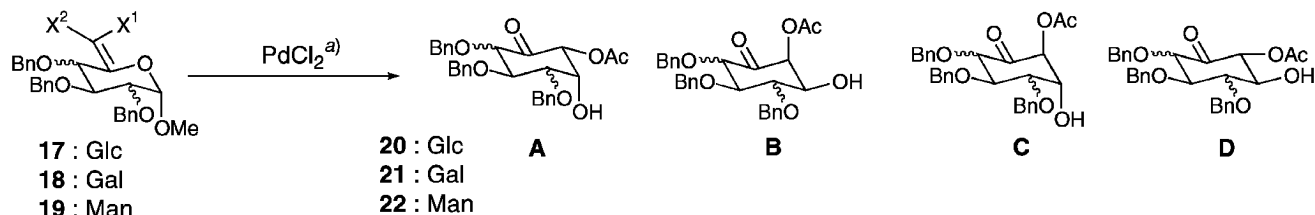
Fig. 11. Synthesis of 6-O-Acetyl 5-Enopyranosides

ス由来の基質 (19) 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分かった。

次に、比較のために従来の水銀塩を用いる方法についても検討した (Table 5)。塩化パラジウムの場合に比して反応の進行が遅く、満足のいく収率は得られなかった。また得られたシクロヘキサノン体の異性体は、グルコース、ガラクトース由来の基質ではそれぞれ 2 種類のみ (Entry 1, 2) であり、異性体の生成比が塩化パラジウムの場合と異なることも明らかになった。これに対して塩化パラジウムを用いた場合は、上述のようにすべての糖について効率良く環変換反応が進行したうえ、それぞれ 4 種類の異性体が生成するため一挙に多彩なシクロヘキサノン体を得ることができる。したがって、イノシトール全異性体の合成には塩化パラジウムを用いる環変換反応の方が適していると考えられる。^{80,81)}

このように、水銀塩とパラジウム塩によって反応性や立体選択性に差異が生じた理由については以下のように考えている (Fig. 12)。塩化パラジウムを用いた本反応は、オキシパラデーショによる錯体形成から始まると推測しているが、恐らくこの錯体

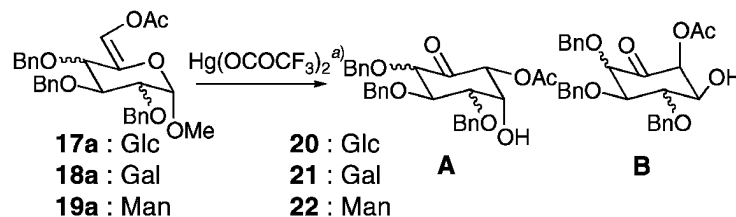
Table 4. Pd(II)-Mediated Ferrier-II Reaction of 6-O-Acetyl 5-Enopyranosides



Entry	Substrates	PdCl ₂	Solvent	Yield (%)	A:B:C:D ^{b)}
1	Glc 17a X ¹ =OAc, X ² =H	0.05 eq	dioxane-H ₂ O (4:1)	81	49:24:17:10
2	17b X ¹ =H, X ² =OAc	0.05 eq	dioxane-H ₂ O (2:1)	N.R.	—
3		0.10 eq	dioxane-H ₂ O (2:1)	75	50:23:15:11
4	Gal 18a X ¹ =OAc, X ² =H	0.05 eq	dioxane-H ₂ O (2:1)	88	40:11:42: 7
5	18b X ¹ =H, X ² =OAc	0.05 eq	dioxane-H ₂ O (2:1)	15	44:12:37: 7
6	Man 19a X ¹ =OAc, X ² =H	0.05 eq	dioxane-H ₂ O (2:1)	76	100
7	19b X ¹ =H, X ² =OAc	0.05 eq	dioxane-H ₂ O (2:1)	58	100

a) Conditions: 60 °C, 3 h, b) The assignment of the ratio was based on the ¹H NMR (400 MHz) analysis of the diastereomixtures.

Table 5. Hg(II)-Mediated Ferrier-II Reaction of 6-O-Acetyl 5-Enopyranosides



Entry	Substrates	Hg(OCOCH ₃) ₂	Solvent (%)	Yield (%)	A:B ^{b)}
1	Glc 17a	0.05 eq	acetone-H ₂ O (4:1)	20	80:20
2	Gal 18a	0.05 eq	dioxane-H ₂ O (2:1)	75	48:52
3	Man 19a	0.05 eq	dioxane-H ₂ O (2:1)	19	100

a) Conditions: 60°C, 3 h, b) The assignment of the ratio was based on the ¹H NMR (400 MHz) analysis of the diastereomixtures.

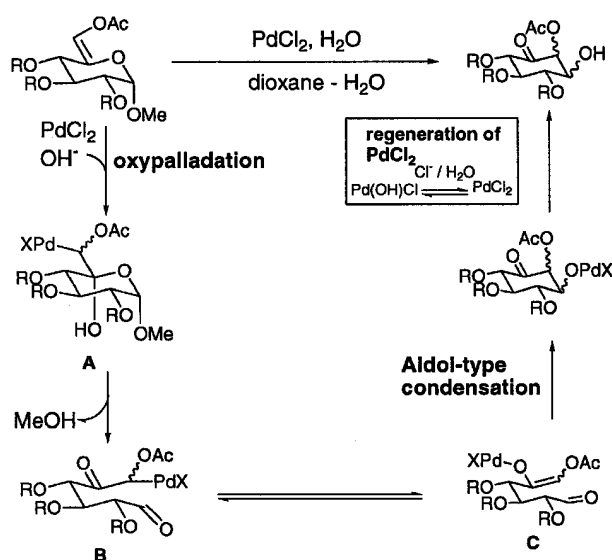


Fig. 12. Plausible Mechanism of Pd(II)-Mediated Ferrier-II Reaction

形成の過程において、水銀塩よりもパラジウム塩の方がオレフィンへの寄与が強いため反応の進行が容易になると考えられる。続いて不安定なヘミアセタール A が形成された後、メタノールの脱離を伴う開環が起きるが、その際に中間体 B からマイグレーションによりパラジウム-酸素結合を形成した C が生じると同時に、分子内アルドール反応が進行しシクロヘキサン環への環変換がなされると予想される。これに対し、水銀塩の場合は水銀-炭素結合が切斷されずに B の中間体から直接閉環反応が進行する可能性もある。これにより、環形成時の両者の立体構造に差が生じることとなり、得られる異性体の生成比の差異が認められたのだと推察してい

る。水銀塩を用いた Ferrier (II) 環化反応の反応機構については、最近、柿沼らによって詳細な検討がなされている⁸²⁾が、ラジカル中間体を経由する可能性も示唆されている。塩化パラジウムを用いる本反応の反応機構は、多くの点でいまだに不明確であり今後さらに検討する必要があると考えている。

2-3-2. 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 (Table 6). Me₄NHB(OAc)₂⁸³⁾を用いた場合は (21c) では反応が進行しなかった (Entry 11) もの、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が得られた。特に、(20a), (20c), (21a), (22) 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、(20a), (21a), (21b), (21c), (22) では非常に高い選択性で収率良く還元体が得られた。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。しかしながら、残る一種である *cis*-イノシトールは合成できないため、グルコース由来の糖の環変換によって得られる 4 種の異性体のうち最も生成比が高い (20a) から導くことにした。

Figure 13 に示したように、(20a) のケトン部を

Table 6. Diastereoselective Reduction of β -Hydroxycyclohexanones

method A or B^{a)}

20 : Glc
21 : Gal
22 : Man

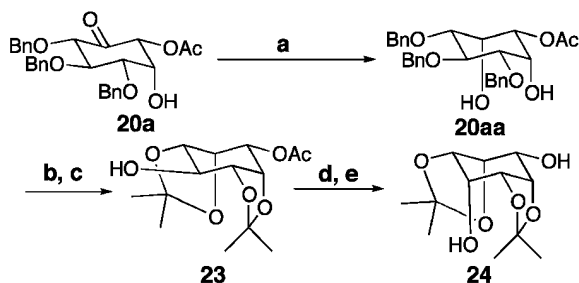
\longrightarrow

α

β

Entry	Substrate	Method	Conditions	Yield	$\alpha:\beta$ ^{b)}	
1		A	0°C, 3 h	91%	< 1: 99	\longrightarrow D- <i>chiro</i> -inositol
2	20c	B	0°C, 0.5 h	84%	87 :13	\longrightarrow <i>muco</i> -inositol
3		A	r.t., 24 h	46%	70 :30	
4	21b	B	-78°C, 0.5 h	90%	< 1: 99	\longrightarrow <i>epi</i> -inositol
5		A	r.t., 3 h	94%	< 1: 99	\longrightarrow <i>myo</i> -inositol
6	20a	B	0°C, 0.5 h	97%	> 99 :1	
7		A	r.t., 24 h	37%	78 :22	
8	20d	B	0°C, 0.5 h	86%	22: 78	\longrightarrow <i>scyllo</i> -inositol
9		A	0°C, 3 h	93%	< 1: 99	\longrightarrow <i>neo</i> -inositol
10	21a	B	-78°C, 0.5 h	88%	98 :2	
11		A	r.t., 48 h	N.R.	—:—	\longrightarrow <i>allo</i> -inositol
12	21c	B	0°C, 0.5 h	96%	< 1: 99	
13		A	0°C, 3 h	92%	< 1: 99	\longrightarrow L- <i>chiro</i> -inositol
14	22a	B	-40°C, 0.5 h	92%	98 :2	

a) Conditions: Method A: Me₄NBH(OAc)₃ (5.0 eq), CH₃CN–AcOH, Method B: NaBH₄ (1.5 eq), MeOH



(a) NaBH₄, MeOH, 0°C, 30 min, 97%. (b) H₂, Pd(OH)₂/C, MeOH, r.t., 12 h, quant. (c) conc. H₂SO₄, acetone, 0°C, 1 h, 83%. (d) Tf₂O, pyridine, CH₂Cl₂, r.t., 1 h, 89%. (e) (i) CF₃COOCs, 18-crown-6, toluene, DMF, 80°C, 1.5 h. (ii) sat. NaHCO₃, r.t., 1 h, 88%.

Fig. 13. Synthesis of *cis*-Inositol

水素化ホウ素ナトリウムで還元し、 α アルコール体 (20aa) 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選択的な保護を行った。一カ所残った水酸基は常法に従って^{84,85)}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 (24) を得た。これらのイノシトール誘導体はすべて脱保護を行い、天然品の文献値と一致することを確認した。^{86,87)}

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。

2-4. イノシ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)P₃) 並びに1,3,4,5-四リン酸 (Ins(1,3,4,5)P₄) の合成を行った (Fig. 14). D-グルコースから得られる (25) の6位を選択的に TBDMS 基で保護し、残る2位はベンジル化した。6位を脱保護した後、既述の方法に従ってエノールアセテート化を行い、2位と3,4位に異なる保護基を有する基質 (27) を得た。(27) に含水ジオキサン中 10 mol% の塩化パラジウムを作用させ、Ferrier (II) 環化反応を行い、所望する立体化学を有する異性体 (28) を 53% の収率で単離した。これを Me₄NBH(OAc)₂ によって立体選択的に還元し、得られたジオール体の遊離水酸基を BOM 基と

して保護することによって (29) を得た。(29) は初めにアセチル基を除去したのち、DDQ 酸化によって MPM 基の選択的脱保護を行いトリオール体 (30) へ導き、次に、常法に従い、リン酸化試薬を作用させることによってリン酸エステル体 (31) を得た。最後にこの (30) を加水素分解し、1,4,5-三リン酸 (Ins(1,4,5)P₃) が得られた。(28) からの総収率は6工程で36%であった。同様にして、1,3,4,5-四リン酸 (Ins(1,3,4,5)P₄) の合成を行った (Fig. 15).

D-グルコースから得られる (32) を位置選択的に脱保護し、6位に遊離水酸基を有する (33) を得た。これを既述の方法に従ってエノールアセテート化し、2,3,4位を MPM 基に変換した基質 (34) を得た。Ferrier (II) 環化反応はこれまでと比較して若干進行が遅いものの、単離収率 29% で望む立体化学を有する異性体 (35) を得た。以下、1,4,5-三

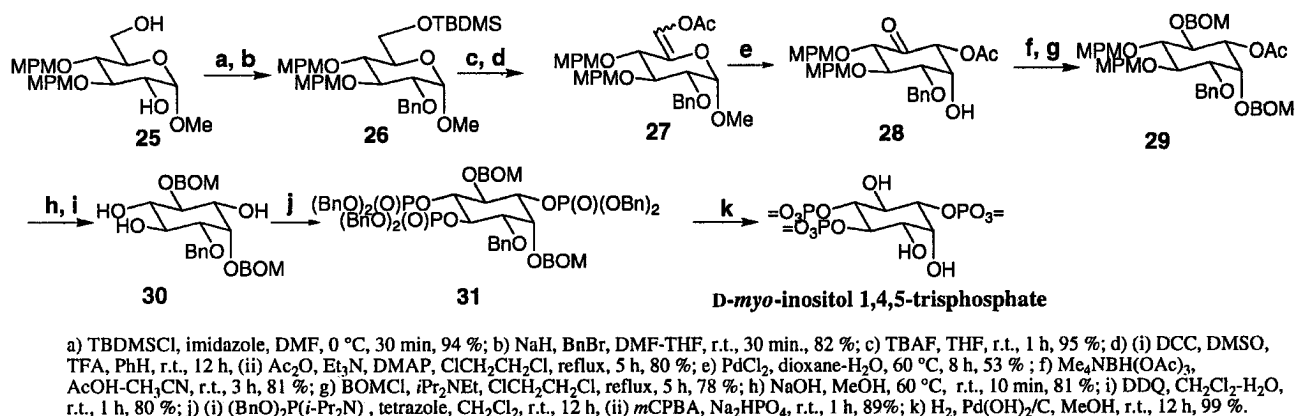


Fig. 14. Synthesis of D-myoinositol 1,4,5)P₃

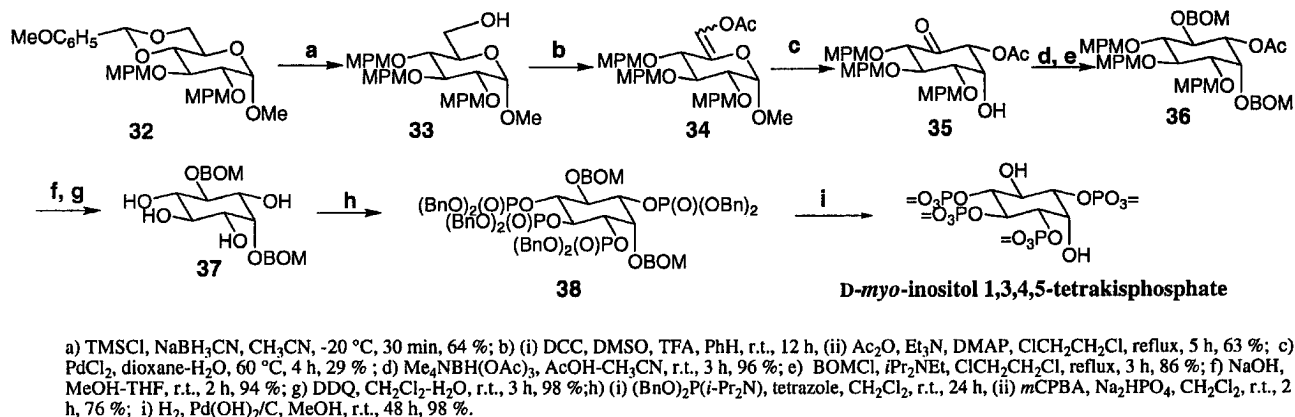


Fig. 15. Synthesis of D-myoinositol 1,3,4,5)P₄

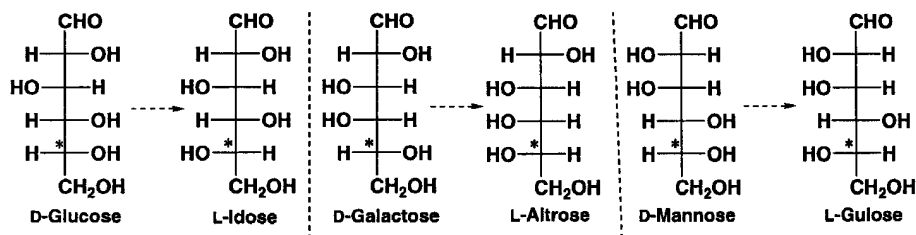


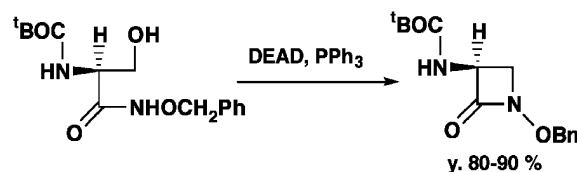
Fig. 16. Relationship between D-sugar and L-sugar

ン酸と同様にして 1,3,4,5- 四リン酸 (Ins (1,3,4,5) P₄) が得られた. (35) からの総収率は 6 工程で 57%であった. 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) P₃) 並びに 1,3,4,5- 四リン酸 (Ins (1,3,4,5) P₄) はいずれも天然品の文献値⁸⁸⁻⁹⁰⁾と良い一致を示し, その構造を確認することができた.

3. D-糖ラクトン体を用いた L-糖の新規な合成法の開発⁹¹⁾

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.^{92,93)} しかし, その希少性並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.

Figure 16 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 10 mg が約 5000 円から 10000 円で市販されている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_N2 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

Fig. 17. Synthesis of β -Lactam

行うこととした (Fig. 17).

すでに Miller らによって, アミノ酸由来の β -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.⁹⁴⁻⁹⁷⁾ この反応ではアミドの窒素が求核攻撃した β -ラクタム体が主に生成するため (Fig. 17), 多くの β -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を得られた例も報告されており,⁹⁸⁻¹⁰³⁾ 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 (Fig. 18).

Figure 18 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 1,5-ラクトン体由来の δ -ヒドロキシヒドロキサム酸誘導体について分子内環化反応を検討した (Table 7).

原料である δ -ヒドロキシヒドロキサム酸誘導体は D-グルコピラノラクトン, D-ガラクトピラノラクトン, 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

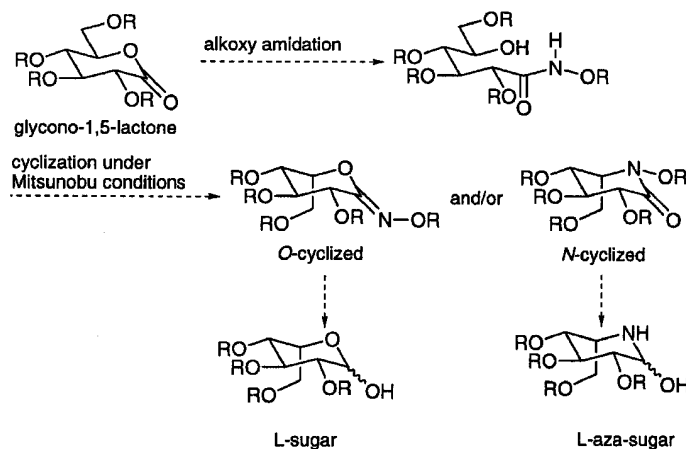


Fig. 18. Concept on the Transformation of Carbohydrate Lactone

Table 7. Trimethylaluminum-Mediated Amination of D-Glycono-1,5-Lactones(1)

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

Table 8. Trimethylaluminum-Mediated Amination of D-Glycono-1,5-Lactones(2)

Entry	R	Time (min)	Yield (%)
1	Bn	45	89
2	Me	45	95
3	Et	25	93
4	^t Bu	45	96

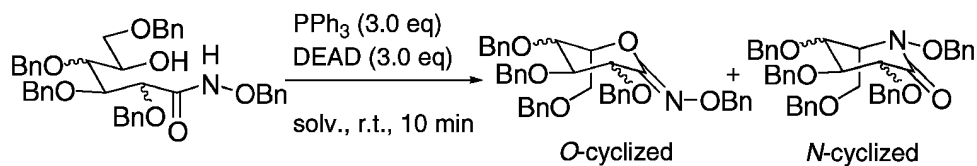
討したが、トリメチルアルミニウムが目覚ましい加速効果を示し、Table 7に示すように δ -ヒドロキシヒドロキサム酸誘導体を高い収率で与えた。^{104–106}

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 δ -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だされた (Table 8)。以上の結果を踏まえ、続

いて光延反応による環化反応を検討した (Table 9)。

まず、D-グルコース由来の δ -ヒドロキシヒドロキサム酸誘導体について環化反応を行ったところ、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分かった。これは β -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

Table 9. Cyclization under Mitsunobu Conditions



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

a) Isolated yield.

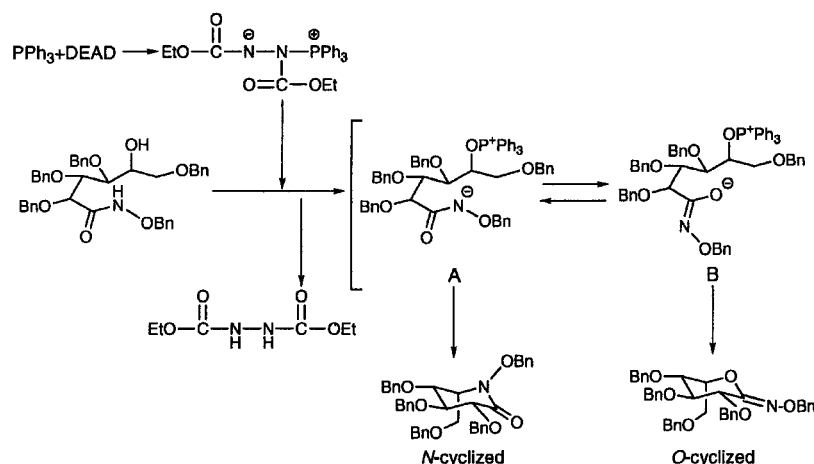


Fig. 19. Plausible Mechanism on O-/N-Cyclization

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出した。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 δ -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分かった。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分かった。本環化反応の機構は次のように考えられる (Fig. 19)。

初めに光延試薬由来の錯体が δ -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-環化体を得られる。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-環化体を得られる。現在までのところ、理由は不明であるが、糖由来の δ -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。

O-環化体とN-環化体の生成比の制御については

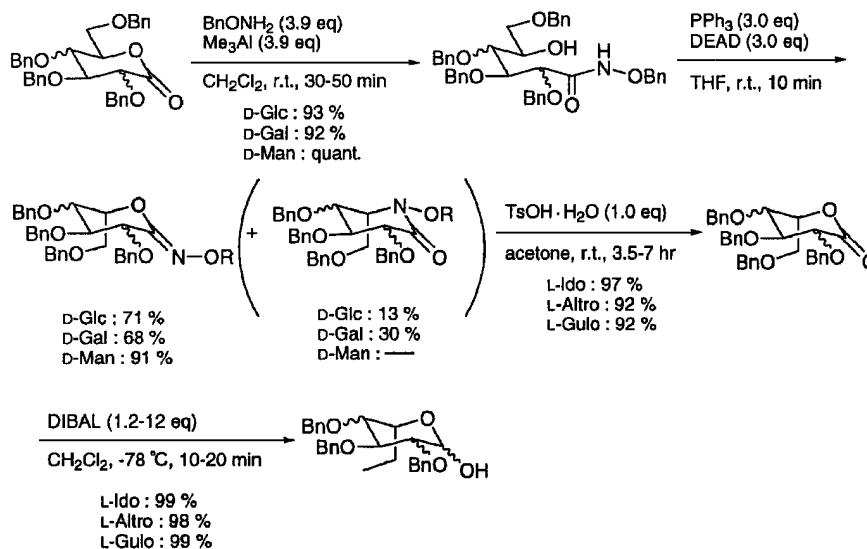


Fig. 20. Synthesis of L-Sugar from D-Sugar

いまだ十分な検討はなされていないが、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 (Fig. 20).

3種の糖から得られた *O*-環化体はL-ピラノラクTON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TON誘導体、L-アルトロノラクTON誘導体、L-ギュロノラクTON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。先に述べたように、本法は光延反応による分子内環化を利用してアザ糖へ導くことも可能であるので、糖関連酵素阻害剤への展開も期待できる。さらに、現在フラノースタイプの糖についても検討しており、L-リボースの合成も可能であることを見出しつつある。

4. おわりに

以上、糖類を用いた2つの環変換反応について、反応の開発並びにその生物活性物質合成への応用を中心に述べさせていただいた。糖類を用いる合成研究は、複雑な立体化学や様々な種類の多くの官能基の扱いに伴って予想外の困難に遭遇することが多いが、我々のアプローチはFerrier (II)環化反応に代表されるような非常に温和な条件、容易な操作によってそれらを打破することを特徴としている。我々は、糖類のような多官能基を有する複雑な化合物に適用できる反応の開発こそが真の実用的な反応の開発であると考えており、今後もこの姿勢で臨んでいきたい。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、今後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。

ポストゲノムの時代と言われ、創薬をめぐる環境も大きく変わりつつある。しかし、「ものをつくる」化学はどんな時代にも創薬の根幹をなすことに変わりはない。その信念に基づき、時代の変化に対応することはあっても、決して流されることなく、自らの道を切り拓いて行きたい。

謝辞 塩化パラジウムを用いるFerrier (II)環化反応の反応機構についてご助言を賜りました根岸英一先生 (パーデュー大学) に厚く感謝の意を表します。本研究の一部は文部省科学研究費、持田記念医

学薬学振興財団, 財団法人医薬資源研究振興会, 及び公益信託林女性自然科学者研究助成基金の助成によって行われたことを付記して感謝いたします。本研究は帝京大学薬学部薬品製造化学教室(現創薬化学教室)において池上四郎教授のご指導のもと多くの共同研究者のご協力によって行われたものです。ここに篤く御礼申し上げます。最後に, 本研究の開始当初から, 適切なお助言をいただきました故飯森隆昌博士(平成9年3月逝去)に深謝するとともに心よりご冥福をお祈りいたします。

REFERENCES

- 1) Bols M., "Carbohydrate Building Blocks," John Wiley & Sons, Inc., New York, 1996.
- 2) Iimori T., Takahashi H., Ikegami S., *Tetrahedron Lett.*, **37**, 649-652 (1996).
- 3) Ferrier R. J., *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 1455-1458 (1979).
- 4) Ferrier R. J., *Chem. Rev.*, **93**, 2779-2831 (1993).
- 5) Ito H., Motoki Y., Taguchi T., Hanazawa Y., *J. Am. Chem. Soc.*, **115**, 8835-8836 (1993).
- 6) Chida N., Ogawa S., *Yuki Gosei Kagaku Kyoukaishi*, **53**, 858-868 (1995).
- 7) Blattner R., Ferrier R. J., Haines S. R., *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 2413-2416 (1985).
- 8) Wong Y.-H. H., Sherman W. R., *J. Biol. Chem.*, **261**, 11083-11090 (1985).
- 9) Mechado A. S., Olesker A., Lukacs G., *Carbohydr. Res.*, **135**, 231-239 (1985).
- 10) Chida N., Ohtsuka M., Ogura K., Ogawa S., *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **64**, 2118-2121 (1991).
- 11) Adam S., *Tetrahedron Lett.*, **29**, 6589-6592 (1988).
- 12) László P., Dudon A., *J. Carbohydr. Chem.*, **11**, 587-593 (1992).
- 13) The program MacroModel V 4.0 was employed for the calculations.
- 14) Takahashi H., Iimori T., Ikegami S., *Tetrahedron Lett.*, **39**, 6939-6942 (1998).
- 15) Atsumi S., Umezawa K., Iinuma H., Nagawana H., Nakamura H., Iitaka Y., Takeuchi T., *J. Antibiot.*, **43**, 49-53 (1990).
- 16) Atsumi S., Iinuma H., Nosaka C., Umezawa K., *J. Antibiot.*, **43**, 1579-1585 (1990).
- 17) Sinnott M. L., *Chem. Rev.*, **90**, 1171-1172 (1990).
- 18) Jespersen T. M., Dong W., Sierks M. R., Skrydstrup T., Lundt I., Bols M., *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **33**, 1778-1779 (1994).
- 19) Knapp S., Naughton A. B. J., Dhar T. G. M., *Tetrahedron Lett.*, **33** 1025-1028 (1992).
- 20) Schmidt D. D., Frommer W., Junge B., Muller L., Wingender W., Truscheit E., *Naturwissenschaften*, **64**, 535-536 (1977).
- 21) Itoh J., Omoyo S., Shomura T., Ogino H., Iwamatsu K., Inouye S., *J. Antibiot.*, **34**, 1424-1428 (1981).
- 22) Yokose K., Ogawa K., Sano T., Watanabe K., Maruyama H., Suhara Y., *J. Antibiot.*, **36**, 1157-1165 (1983).
- 23) Saunier B., Kilker R. D., Tkacz J. S., Quaroni A., Herscovics A., *J. Biol. Chem.*, **257**, 14155-14161 (1982).
- 24) Pan Y. T., Hori H., Saul R., Sanford B. A., Molyneux R. J., Elbein A. D., *Biochemistry*, **22**, 3975-3984 (1983).
- 25) Atsumi S., Nosaka C., Ochi Y., Iinuma H., Umezawa K., *Cancer Research*, **53**, 4896-4899 (1993).
- 26) Tatsuta K., Niwata Y., Umezawa K., Toshima K., Nakata M., *Carbohydr. Res.*, **222**, 189-203 (1991).
- 27) Tatsuta K., Niwata Y., Umezawa K., Toshima K., Nakata M., *Tetrahedron Lett.*, **31**, 1171-1172 (1990).
- 28) Tatsuta K., Niwata Y., Umezawa K., Toshima K., Nakata M., *J. Antibiot.*, **44**, 912-914 (1991).
- 29) Vincent W. F. T., Fung P. H., Wong Y. S., Shing T. K. M., *Tetrahedron: Asymmetry*, **5**, 1353-1362 (1994).
- 30) Nakata M., Chong M. C., Niwata Y., Toshima K., Tatsuta K., *J. Antibiot.*, **46**, 1919-1921 (1993).
- 31) Moritz V., Vogel P., *Tetrahedron Lett.*, **33**, 5243-5244 (1992).
- 32) Shing T. K. M., Tai V. W. F., *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 2017-2025 (1994).
- 33) Schlessinger R. H., Bergstrom C. P., *J. Org. Chem.*, **60**, 16-17 (1995).
- 34) Mcdevitt R. E., Fraser-Reid B., *J. Org. Chem.*, **59**, 3250-3252 (1994).
- 35) Shing T. K. M., Tai V. W. F., *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **995-997** (1993).

- 36) Akiyama T., Ohnari M., Shima H., Ozaki S., *Synlett*, 831–832 (1991).
- 37) Semeria D., Philippe M., Delaumeny J.-M., Sepulchre A.-M., Gero S. D., *Synthesis*, **710–713** (1983).
- 38) Gemal A. L., Luche J. L., *J. Am. Chem. Soc.*, **103**, 5454–5459 (1981).
- 39) Eliel E. L., Allinger N. L., Angyal S. J., Morrison G. A., “Conformational Analysis,” Wiley, New York, 1965, p. 352.
- 40) Pelter A., Bugden G., Rosser R., *Tetrahedron Lett.*, **26**, 5097–5100 (1985).
- 41) Pelter A., Singaram B., Warren L., Wilson J. W., *Tetrahedron*, **49**, 2965–2978 (1993).
- 42) Montchamp J. L., Migarud M. E., Frost J. W., *J. Org. Chem.*, **58**, 7679–7684 (1993).
- 43) Takahashi H., Kittaka H., Ikegami S., *Tetrahedron Lett.*, **39**, 9703–9706 (1998).
- 44) Takahashi H., Kittaka H., Ikegami S., *Tetrahedron Lett.*, **39**, 9707–9710 (1998).
- 45) Sasaki K., Loewus F. A., *Plant Physiol.*, **69**, 220–225 (1982).
- 46) Sasaki K., Taylor I. E. P., *Plant Cell Physiol.*, **25**, 989–997 (1984).
- 47) Sasaki K., Taylor I. E. P., *Plant Physiol.*, **81**, 493–496 (1986).
- 48) Michell R. H., *Biochim. Biophys. Acta*, **415**, 81–147 (1975).
- 49) Berridge M. J., Irvine R. F., *Nature* (London), **312**, 315–321 (1984).
- 50) Ley S. V., Parra M., Redgrave A. J., Sternfeld F., *Tetrahedron*, **46**, 4995–5026 (1990).
- 51) Bender S. L., Budhu R. J., *J. Am. Chem. Soc.*, **113**, 9883–9885 (1991).
- 52) Ley S. V., *Pure. Appl. Chem.*, **62**, 2031–2034 (1990).
- 53) Bruzik K. S., Tsai M.-D., *J. Am. Chem. Soc.*, **114**, 6361–6374 (1992).
- 54) Watanabe Y., Fujimoto T., Shinohara T., Ozaki S., *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 428–429 (1991).
- 55) Liu Y.-C., Chen C.-S., *Tetrahedron Lett.*, **30**, 1617–1620 (1989).
- 56) Ozaki S., Kondo Y., Nakahira H., Yamaoka S., Watanabe Y., *Tetrahedron Lett.*, **28**, 4691–4694 (1987).
- 57) Reddy K. M., Reddy K. K., Falck J. R., *Tetrahedron Lett.*, **38**, 4951–4952 (1997).
- 58) Steb H., Irvine R. F., Berridge M. J., Schulz I., *Nature* (London), **306**, 67–69 (1983).
- 59) Majerus P. N., Conolly T. M., Deckmyn H., Ross T. S., Bross T. E., Ishii H., Bansal V. S., Wilson D. B., *Science*, **234**, 1519–1526 (1986).
- 60) Putney J. W. Jr., *Am. J. Physiol.*, **252**, G149–G157 (1987).
- 61) Irvine R. F., *Nature*, **328**, 386 (1987).
- 62) Irvine R. F., Moor R. M., *Biochem. J.*, **240**, 917–920 (1986).
- 63) Morris A. P., Gallacher D. V., Irvine R. F., Petersen O. H., *Nature*, **330**, 653–655 (1987).
- 64) Hill T. D., Dean N. M., Boynton A. L., *Science*, **242**, 1176–1178 (1988).
- 65) Changya L., Gallacher D. V., Irvine R. F., Petersen G. H., *FEBS Lett.*, **251**, 43–48 (1989).
- 66) Joseph S. K., Hansen C. A., Williamson J. R., *Mol. Pharmacol.*, **36**, 391–397 (1989).
- 67) Ely J. A., Hunyady L., Baukal A. J., Catt K. J., *Biochem. J.*, **268**, 333–338 (1990).
- 68) Gawler P. J., Potter B. V. L., Nahorski S. R., *Biochem. J.*, **272**, 519–524 (1990).
- 69) Cullen P. J., Irvine R. F., Dawson A. P., *Biochem. J.*, **271**, 549–553 (1990).
- 70) Molleman A., Hoiting B., Duin M., Akker J. van den, Nelemans A., Martog A. D., *J. Biol. Chem.*, **266**, 5658–5663 (1991).
- 71) Takenawa T., “New development of Information Transmission Research,” Yodosha Co., Ltd., Tokyo, 1993.
- 72) Kowarski A. R., Sarel S., *J. Org. Chem.*, **38**, 117–119 (1973).
- 73) Mandel M., Hudlicky T., *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 741–743 (1993).
- 74) Balci M., Sütbeyaz Y., Secen H., *Tetrahedron*, **46**, 3715–3742 (1990).
- 75) Billington D. C., *Chem. Soc. Rev.*, **18**, 83–122 (1989).
- 76) Angyal S. J., Odier L., Tate M. E., *Carbohydr. Res.*, **266**, 143–146 (1995).
- 77) Angyal S. J., Hickman R. J., *Carbohydr. Res.*, **20**, 97–104 (1971).
- 78) Sigma-Aldrich Catalog (1999).
- 79) Pfitzner K. E., Moffat, J. G., *J. Am. Chem. Soc.*, **85**, 3027–3028 (1963).
- 80) Bender S. L., Budhu R. J., *J. Am. Chem. Soc.*, **113**, 9883–9885 (1991).
- 81) Estevez V. A., Prestwich G. D., *J. Am. Chem. Soc.*, **113**, 9885–9887 (1991).

- 82) Yamauchi N., Terachi T., Eguchi T., Kakinuma K., *Tetrahedron*, **50**, 4125–4136 (1994).
- 83) Evans D. A., Chapman K. T., Carreira, E. M., *J. Am. Chem. Soc.*, **110**, 3560–3578 (1988).
- 84) Sato K., Yoshitomo A., Takai Y., *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **70**, 885–890 (1997).
- 85) Torisawa Y., Okabe H., Ikegami S., *Chem. Lett.*, 1555–1556 (1984).
- 86) Angyal S. J., Ordier L., *Carbohydr. Res.*, **100**, 43–54 (1982).
- 87) Sasaki K., Hicks K. B., Nagahashi G., *Carbohydr. Res.*, **183**, 1–9 (1988).
- 88) Lindon J. C., Baker D. J., Farrant R. D., Williams J. M., *Biochem. J.*, **233**, 275–277 (1986).
- 89) Lindon J. C., Baker D. J., Williams J. M., Irvine R. F., *Biochem. J.*, **244**, 591–595 (1987).
- 90) Cerdan S., Hansen C. A., Johanson R., Inubushi T., Williams J. R., *J. Biol. Chem.*, **261**, 14676–14680 (1986).
- 91) Takahashi H., Hitomi Y., Iwai Y., Ikegami S., *J. Am. Chem. Soc.*, **122**, 2995–3000 (2000).
- 92) Umezawa H., Maeda K., Takeuchi T., Okami Y., *J. Antibiot. Ser. A*, **19**, 200–209 (1966).
- 93) Sinaÿ P., Jacquinet J.-C., *Carbohydrate Research*, **132**, C5–C9 (1984).
- 94) Mattingly P. G., Kerwin J. F. Jr., Miller M. J., *J. Am. Chem. Soc.*, **101**, 3983–3985 (1979).
- 95) Morrison M. A., Miller M. J., *J. Org. Chem.*, **48**, 4421–4423 (1983).
- 96) Miller M. J., Mattingly P. G., *Tetrahedron*, **39**, 2563–2570 (1983).
- 97) Farouz F., Miller M. J., *Tetrahedron Lett.*, **32**, 3305–3308 (1991).
- 98) Miller M. J., Mattingly P. G., Morrison M. A., Kerwin J. F. Jr., *J. Am. Chem. Soc.*, **102**, 7026–7032 (1980).
- 99) Bose A. K., Sahu D. P., Manhas M. S., *J. Org. Chem.*, **46**, 1229–1230 (1981).
- 100) Krook M. A., Miller M. J., *J. Org. Chem.*, **50**, 1126–1128 (1985).
- 101) Galéotti N., Montagne C., Poncet J., Jouin P., *Tetrahedron Lett.*, **33**, 2807–2810 (1992).
- 102) Wipf P., Miller C. P., *Tetrahedron Lett.*, **33**, 6267–6270 (1992).
- 103) Koppel I., Koppel J., Koppel I., Leito I., Pihl V., Wallin A., Grehn L., Ragnarsson U., *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, 655–658 (1993).
- 104) Houghton R. P., Williams C. S., *Tetrahedron Lett.*, **8**, 3929–3931 (1967).
- 105) Levin J. I., Turos E., Weinreb S. M., *Synthetic Commun.*, **12**, 989–993 (1982).
- 106) Lesimple P., Bigg D. C. H., *Synthesis*, 306–308 (1991).