

## 脱水型グリコシド化と部分ベンジル糖誘導体

厚東伸侂,<sup>\*,1)</sup> 廣岡素子

## Dehydrative Glycosidation and Partially Benzylated Sugar Derivatives

Shinkiti KOTO,<sup>\*,1)</sup> and Motoko HIROOKA

School of Pharmaceutical Sciences, Kitasato University, 5-9-1 Shirokane, Minato-ku, Tokyo 108-8641, Japan

(Received April 27, 2004)

Dehydrative glycosidation reactions reported by the authors' group are reviewed. The authors' efforts were concentrated on developing reagent systems usable for one-stage-one-pot glycosidation. Such systems could simplify the glycosidation step using 1-OH sugar derivatives, since any preactivation stage for the hemiacetal OH group could be omitted. The systems, utilizing the dehydration potential of sulfonyl chloride, such as the *p*-nitrobenzenesulfonyl chloride-silver trifluoromethanesulfonate-triethylamine system as well as the *p*-nitrobenzenesulfonyl chloride-silver trifluoromethanesulfonate-*N,N*-dimethylacetamide-triethylamine system, were useful for the syntheses of many kinds of oligosaccharides. As a system free from any metals, the authors developed the trimethylsilyl trifluoromethanesulfonate-pyridine (TP) system. During the study of the system containing cobalt (II) bromide, the authors found that the bromide converts 1-OH sugar into the corresponding 1-Br derivative, which is then activated with the cobalt salt to undergo glycosidation with alcohol. To prepare partially benzylated sugar derivatives used as acceptors in the authors' studies, controlled benzylation and forced tritylation were carried out. Short syntheses of a variety of useful sugar derivatives using such convenient procedures are described. As a novel protecting group for the hemiacetal OH group, the authors used the 2-methoxyethyl group. Many kinds of trehalose-type disaccharides were prepared.

**Key words**—dehydrative glycosidation; 1-OH sugar derivative; partially benzylated sugars; trehalose; trehalosamine; macrolide sugars

## はじめに

北里大学薬学部（薬品製造工学教室（1966年4月—1994年3月）及び医薬品化学教室（1994年4月—2004年3月）奉職中の研究概要である。ベンジル保護 1-OH 糖誘導体の 1 段階ワンポット（one-stage-one-pot）グリコシド化法の検討が主たる課題であった。構築単位合成に当たり部分ベンジル糖誘導体の簡易合成法を種々検討した。

## 1. マクロライド糖のグリコシド化

1969 年春に大村 智博士（現北里大学生命科学研究科教授）より種々のマクロライド糖を頂いた。L-マイカロース（**1**; Me = -CH<sub>3</sub>）<sup>2)</sup> と L-クラジノース（**2**）と D-マイカミノース（**3**）<sup>2)</sup> のグリコシド化条件の検討を始めた（Fig. 1）。中性分岐糖 **1** と **2** のプリンヌクレオシドの合成を行った。種々のプリ

ン塩基と 1-O-アセチル体（**4**; Iv = -COCH<sub>2</sub>CHMe<sub>2</sub>）などをジクロロ酢酸中にて減圧下 10 分間約 100°C にて攪拌して急冷し、ついで保護基を除去してヌクレオシド（**5**）などを合成した。有色分解物の副成を伴ったが β-体が選択的に生成した。<sup>3)</sup> β-選択性は α-側に立つ 3-OH 基の立体障害によると考えた。9 種の合成ヌクレオシドはいずれも生物活性を示さなかった。

ロイコマイシン A<sub>3</sub><sup>2)</sup> の構成 2 糖鎖（**6**）の合成条件を検討した。**1** の炭酸誘導体（**7**）は比較的安定であるとの感触を得て、**7** と D-グルコサミン誘導体（**8**; Bz = -COPh, DNP = -C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>(NO<sub>2</sub>)<sub>2-2,4</sub>, Ph = -C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>）との Koenigs-Knorr あるいは Helferich 反応による縮合を検討した。縮合物の簡易検索を目して有色の 2,4-ジニトロフェニル（DNP）基<sup>4)</sup>にてアミノ基を保護した。ニトロメタン中にて Hg(CN)<sub>2</sub> 共存下に縮合させ、保護基を除去して、**1** と D-グルコサミンとの (1→6) 結合 2 糖鎖（**9**）を合成した。<sup>5)</sup>

北里大学薬学部（〒108-8641 港区白金 5-9-1）  
e-mail: Shin993100@aol.com

\*本総説は、平成 15 年度退官にあたり在職中の業績を中心に記述されたものである。

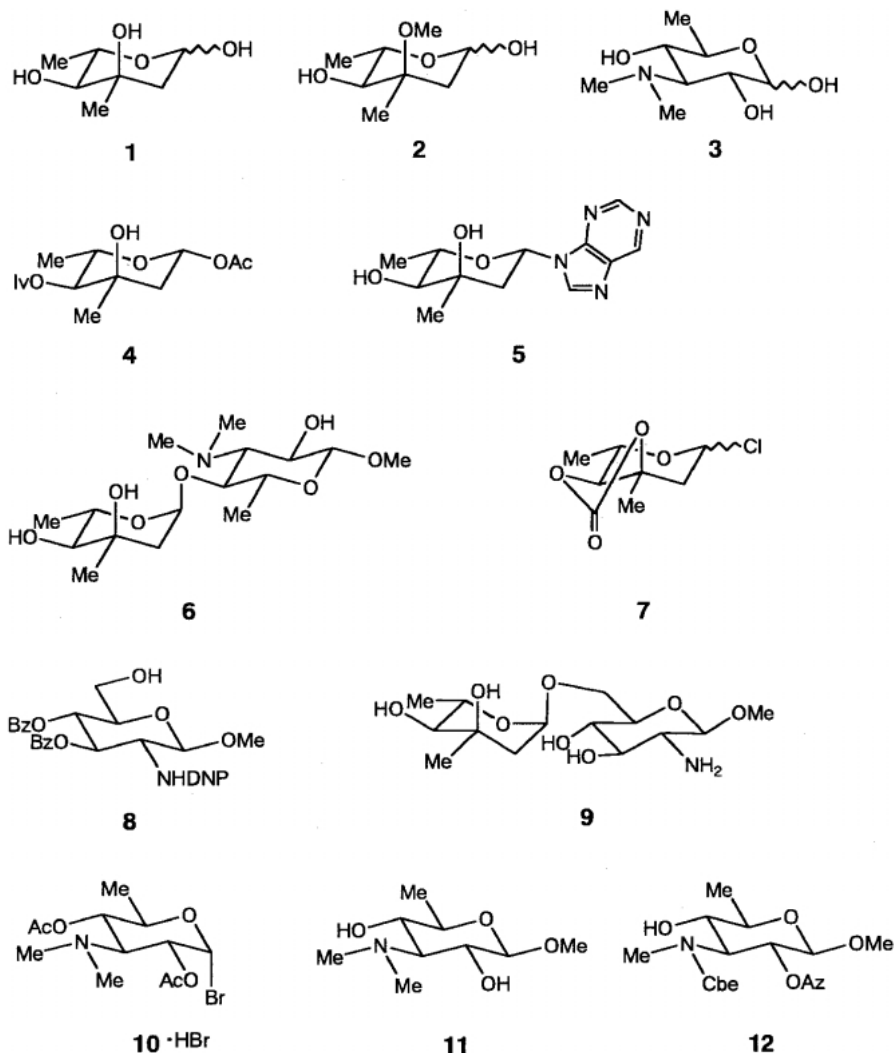


Fig. 1. Glycosidation of Macrolide Sugars

3をFischer反応ではなくKoenigs-Knorr反応かHelferich反応にてグリコシド化を行えるアセトブロモ体(10; Ac=-COMe)への変換を行った。遊離糖と臭化アセチルとの直接反応<sup>6)</sup>を使用した。10をメタノール中にてAg<sub>2</sub>Oの共存下に縮合させ、脱アセチル化を経てメチルグリコシド(11)を得た。11の4-OH体への誘導は有色の*p*-フェニルアゾベンゾイル(Az)基を用いて行ったが不首尾であった。モノメチル体となしてから部分保護を行って4-OH体(12; Az=-COC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>N=NC<sub>6</sub>H<sub>5</sub>-*p*, Cbe=-CO<sub>2</sub>Et, Et=-C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>)を得ることができた。7と12とを縮合して保護基を除去して6を合成した。<sup>7)</sup>6は抗菌性を持たなかった。<sup>8)</sup>

## 2. 収束縮合による高縮合度糖鎖合成

これらを進めながら高縮合度糖鎖の一般的合成法の検討を始めた。ベンジルククロ糖がアセトブロモ

糖と同等以上の活性を有する感糖<sup>9)</sup>に基づいてベンジル基を保護基として採択した。ベンジルククロ糖の原料であるテトラベンジル-D-グルコース(13; Bn=-CH<sub>2</sub>Ph)の調製途上、偶然にもピラノース型3-OH体(14)の合成条件を見出した(Fig. 2)。<sup>10)</sup>グルコースからの2行程合成であった。本反応はその後多用した様々な制限ベンジル化の出発点となった。糖鎖合成は構築単位調製と連結反応が主体である。制限ベンジル化は市販の遊離糖から当該構築単位までの反応行程数と精製工程数の節約に役立った。

14を3-OH基のアジド反転置換を経る3-アミノ-3-デオキシ-D-アロース(15)とその関連誘導体の合成に応用した。<sup>11)</sup>

高縮合度糖鎖の合成に当たり、ベンジルククロ糖よりも反応性に富んで有機塩基(2,6-ルチジン)の

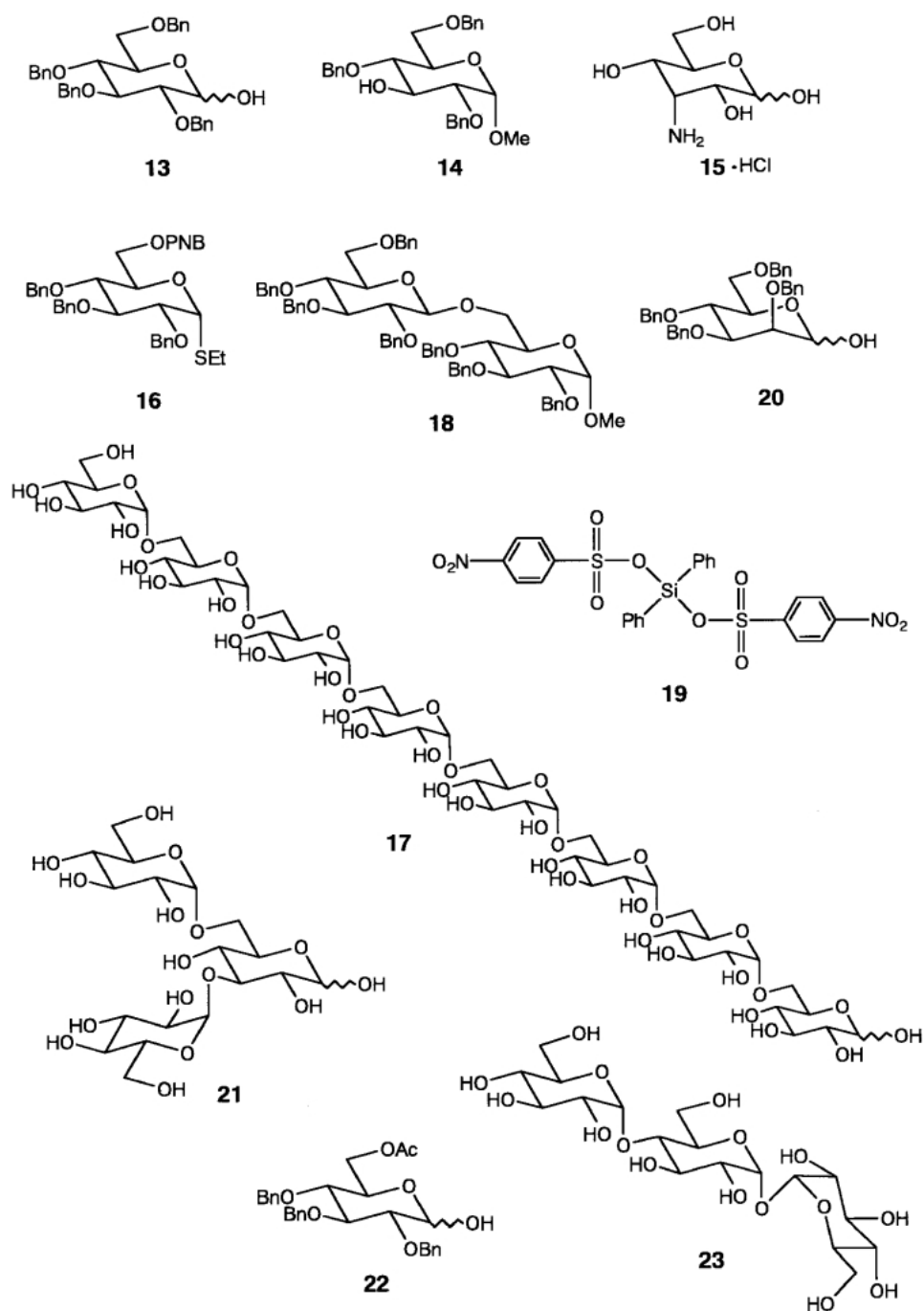


Fig. 2. Synthesis of Oligosaccharide with High D.P. by Conversient Method

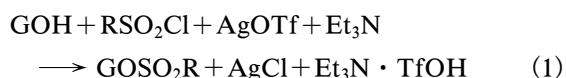
存在下に均一系縮合の実施を期待できるベンジルブ  
 ロモ体を活性中間体として選んだ。液中発生させた  
 ブロモ体を減圧乾固し、直ちに溶媒とアクセプター  
 と塩基とを加えて縮合反応を行うワンポット方式を  
 計画した。減圧溜去可能な生成物のみを生ずるチオ  
 エチル基<sup>12)</sup>を潜在脱離基として採択した。単糖誘導  
 体 (16; PNB=-COC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>NO<sub>2</sub>-*p*) から発するイソマ  
 ルトオクタオース (17) の収束合成を計画した。3

回の縮合を経て保護基を除去して 8 糖鎖 (17) を合  
 成した。<sup>13)</sup> 6 糖鎖を超える糖鎖合成初例であった。  
 隣接基関与を欠くベンジル保護糖を用いた Br<sup>-</sup> 共  
 存条件下<sup>14)</sup>での縮合のゆえに α- 縮合が優先した。  
 中間体の R<sub>f</sub> 値と縮合度との相関関係を報告し  
 た。<sup>15)</sup>

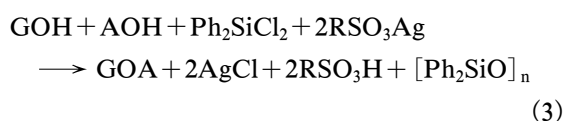
### 3. 脱水グリコシド化試薬系の探索

1974 年暮に川村 孝氏 (元関東電化工業株式会

社) よりトリフルオロメタンスルホン酸を頂いた。1-*O*-スルホナートを用いる高速縮合の報告<sup>16)</sup>への応用を目して、溶液中にグリコシルドナー (**13**) より1-*O*-スルホナートを発生 (Eq. 1) させ、反応液にアクセプターを加えて縮合 (Eq. 2) させる2段階ワンポット (two-stage-one-pot) 反応<sup>17,18)</sup>を試行した (以下、グリコシルドナーを GOH, グリコシルアクセプターを AOH と表記する)。R としては *p*-ニトロフェニル基が最良であった。<sup>19)</sup> 本系を応用して2糖鎖誘導体 (**18**) を合成した (Tf = -SO<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>)。

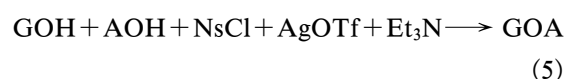


1975年春に田邊榮一氏 (元東レシリコン株式会社) より種々のケイ素化合物を頂いた。ドナー **13** と AOH との混合物に試薬 (系) を加えて縮合 (Eq. 3) させる1段階ワンポット (one-stage-one-pot) 反応を考案試行した。液中発生したシリルエーテルの脱シロキサン縮合を同時発生したスルホン酸が接触すると考えた (Eq. 4)。R が *p*-メチルフェニル基の場合に良好な結果を得た。<sup>20)</sup> 本系を利用して **18** を合成した。これは1段階法による縮合系探索の出発点となった。3量体環状シロキサン (*n* = 3) の生成を確認した。結晶性の1-OH体用脱水縮合試薬の初例として **19** を提出した。<sup>21)</sup>



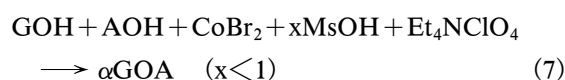
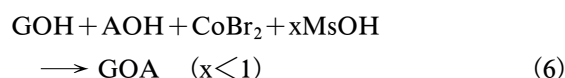
途上、マンノース-1-OH体 (**20**) の初例合成を報告した。<sup>22)</sup>

上述の2段階法<sup>19)</sup>の検討を重ねるうちに、活性化 (Eq. 1) の時間を短縮すると縮合収率が向上する矛盾に遭遇した。結局、GOH と AOH との混合物に上記試薬系を加える1段階ワンポット反応が2段階ワンポット反応以上の成績を挙げることを見出した。本系 (以下 NST 系と表記) を、**13** から1-ONs体 (GONs; Ns = -SO<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>NO<sub>2</sub>-*p*) を AOH の共存下に優先生成して縮合反応を進行させ得る系として再報告した (Eq. 5)。<sup>23)</sup>

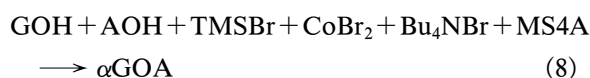


GOH に対して等モル量の AOH を与える極限条

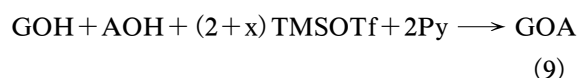
件での Fischer 法の検討を行った。GOH と AOH と無水無機塩との混合物に酸触媒としてのメタンスルホン酸 (MsOH; Ms = -SO<sub>2</sub>Me) を加えた。そして CoBr<sub>2</sub>-MsOH 系を見出した (Eq. 6)。脱水縮合の進行を反応混合物中の Co<sup>2+</sup> イオンの色調の明確な変化として視察した。CoBr<sub>2</sub> は特異的に有効であった。<sup>24)</sup> 系中へのベンジルブromo体 (GBr) の発生を確認した。また ClO<sub>4</sub><sup>-</sup> を共存させて α-選択的縮合を進めることができた (Eq. 7)。これはアノマー混合物としての GOH を用いても縮合試薬系に選択性調節試薬を共存させて行えば選択的縮合が可能であることを示したものであった。<sup>25)</sup>



反応 (6) での系中発生 HBr の役割が判明した。<sup>25)</sup> そこでこれを TMSBr に置き換え、α-選択性調節試薬<sup>14)</sup> として Bu<sub>4</sub>NBr を系に共存させた (Eq. 8; Bu = -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Me, TMS = -SiMe<sub>3</sub>)。縮合は目算通りに α-選択的に進行した。<sup>26)</sup> 本系 (以下 TCTM 系と表記) を応用して分枝3糖鎖 (**21**) を合成した。<sup>27)</sup>



ケイ素化合物を利用する1段階法<sup>21,27)</sup>の展開として、GOH と AOH とピリジン (Py) とを含む溶液中に過剰量の TMSOTf<sup>28)</sup> を加えて液中発生させた GOTMS と AOTMS とを余剰の TMSOTf によって接触 (Eq. 4) させる金属を含まない均一系縮合系を考案した (Eq. 9)。<sup>29)</sup> 選択性の溶媒依存性は弱かった。そこで6-OAc基を有するドナー (**22**) のアシル遠隔隣接基効果基の作用を利用して α-選択的縮合を行った。本系 (以下 TP 系と表記) を応用してトレハロース誘導体 (**23**) を合成した。



NST 系<sup>23)</sup> は **13** と活性アクセプターとを β-選択的に縮合させた。応用例として分枝3糖鎖 (**24**) を合成した (Fig. 3)。アクセプター (**25**) の簡易合成は制限ベンジル化<sup>10)</sup> を応用した (Tr = -CPh<sub>3</sub>)。<sup>30)</sup>

NST 系<sup>23)</sup> と隣接基効果との組合せ応用例2題を報告した。上述の α-縮合用ドナー (**22**) と NST 系

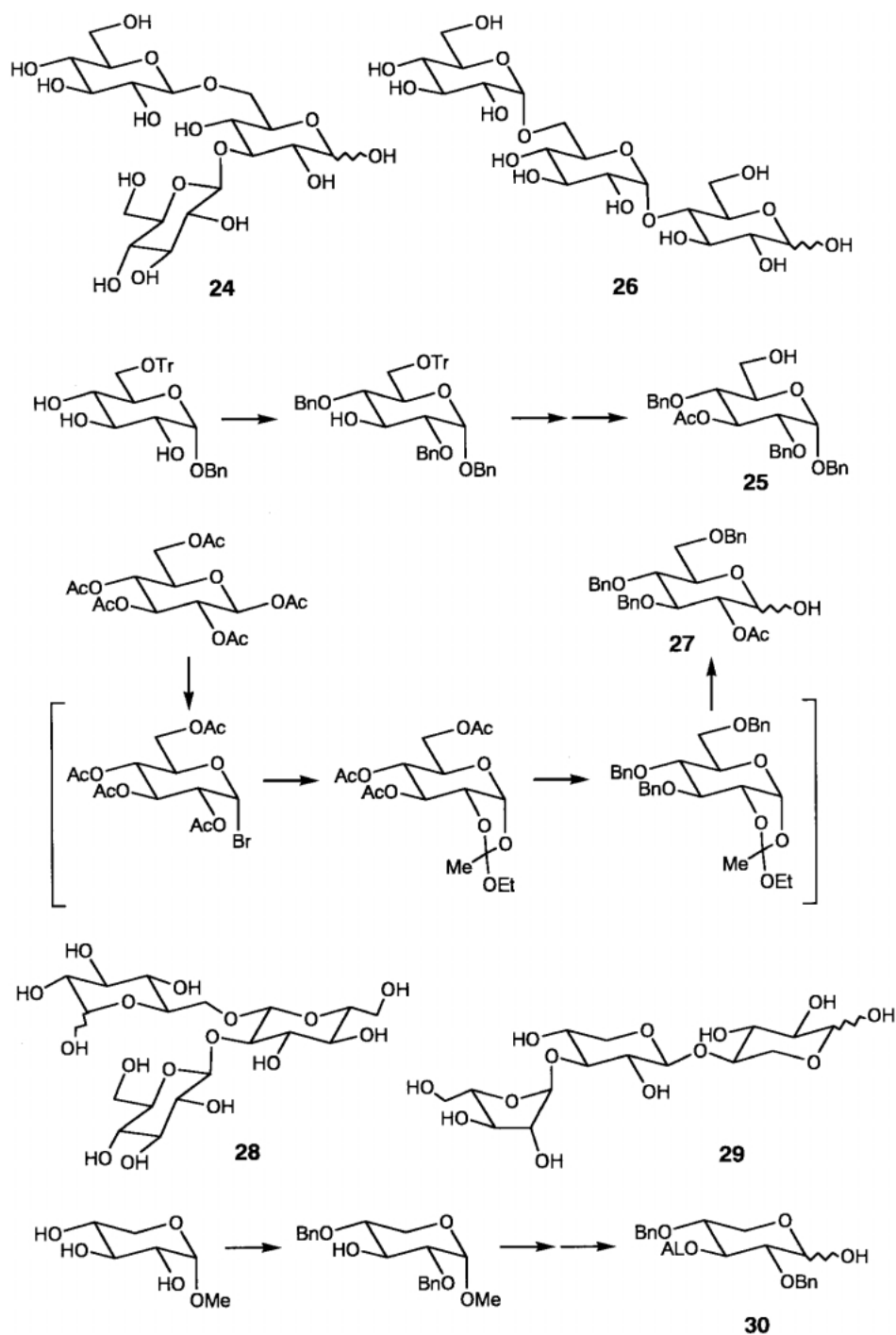


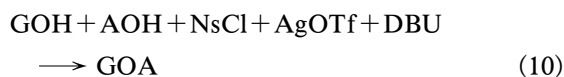
Fig. 3. Oligosaccharide Synthesis by Dehydrative Glycosidation

との組合せ使用にて  $\alpha(1\rightarrow4)$  結合を構築した。アセチル基を除去して TCTM 系<sup>27)</sup>を用いて **13** を  $\alpha(1\rightarrow6)$  縮合させてパノース (**26**) を合成した。<sup>31)</sup> ついで 2-OAc 基を有する  $\beta$ -縮合用ドナー (**27**) を調製して 3 糖鎖 (**28**) を合成した。<sup>32)</sup> **27** の合成をペンタアセチル- $\beta$ -D-グルコースからオルソエステルベンジル体→ジオール→ジアセテート→**27** のような、

1-OAc 基の選択的水解を含む行程を想定して進めたが、オルソエステルベンジル体の緩和水解を経る短縮行程を偶然に見出した。

NST 系<sup>23)</sup>の  $\text{Et}_3\text{N}$  を 1,8-ジアザビシクロ [5.4.0]-7-ウンデセン (DBU) に置き換えると NST 系と同等以上の性能を示すことを見出した (Eq. 10). 本系 (以下 NSD 系と表記) を用いてペントースの

3 糖鎖 (29) を合成した.<sup>33)</sup> 途上, キシロース 3-OH 体 (30; AL=-CH<sub>2</sub>CH=CH<sub>2</sub>) の簡易合成には制限ベンジル化<sup>10)</sup>を利用した.<sup>34)</sup> 29 に 2 種の既報比旋光度値の一方が合成品の測定値と合致し, Hudson 則の成立も確認した.



1-フルオロ糖 (31)<sup>35)</sup> を經由する 1 段ワンポット

法を検討した (Fig. 4). DAST は 13 を定量的に 31 に変換した. そこで DAST の存在下に 31 を活性化するルイス酸を検索した. Sn(OTf)<sub>2</sub> は良好な結果を与えた (Eq. 11). ClO<sub>4</sub><sup>-</sup> を系に加えて α-選択性<sup>25)</sup> を賦与した. 本系を用いて抗齲蝕性を期待される 4 糖鎖 (32) などを合成した.<sup>36)</sup>

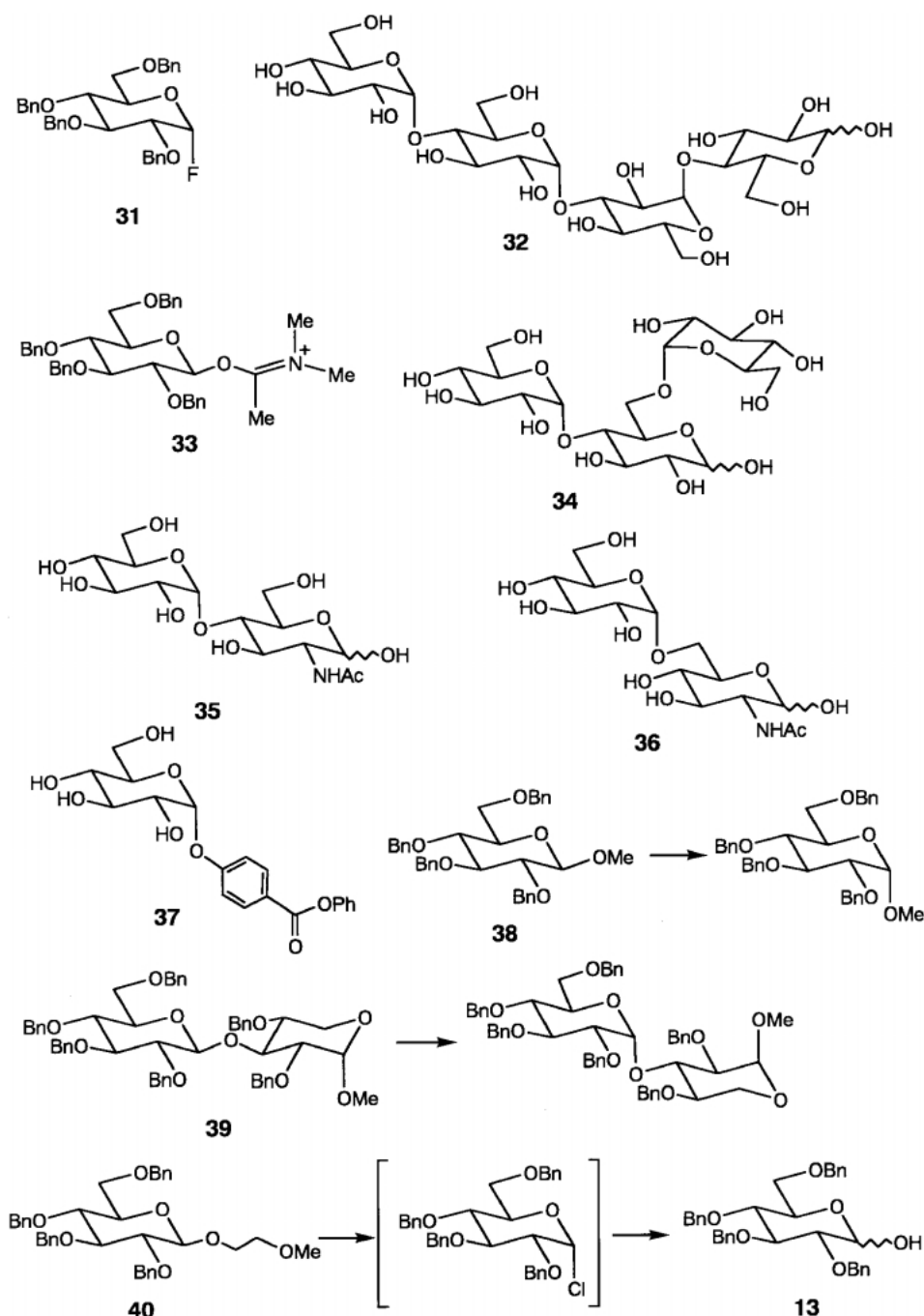
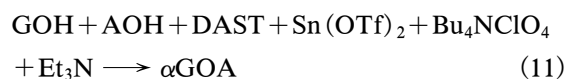
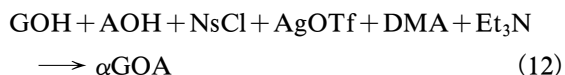


Fig. 4. α-Glucoside Synthesis by Dehydrative Glycosidation and Rapid Anomerization

NST系<sup>23)</sup>に選択性調節試薬としての *N,N*-ジメチルアセタミド (DMA) を添加すると  $\alpha$ -縮合は進行した (Eq. 12).<sup>37)</sup>  $\beta$ -イミダトニウム種 (33)<sup>38)</sup>の存在を推定した.<sup>39)</sup> 本系 (以下 NSDT 系と表記) を利用して分枝3糖鎖 (34) を合成した. *N*-アセチルマルトサミン (35) と *N*-アセチル-イソマルトサミン (36) とを合成した. 14<sup>10)</sup> の KOH を用いる改良製法を提出した.



NST系を用いる1段法<sup>23)</sup>によるフェノール類との縮合は進行しなかった. しかし2段法<sup>19)</sup>を適用したところ  $\alpha$ -縮合体を生成した. 応用例としては, 1-OAc糖や 1-Br糖を用いる通常法では合成困難である 37 を製した.<sup>40)</sup>

コバルト系<sup>25)</sup>でのグルコシド化にてアノマー化の並進が観られた. そこで, たまたま, 対照実験としてベンジル保護体 (38) の  $\text{TiCl}_4$  を用いる標準的なアノマー反応を行った. 「煮沸還流下にて75分」が標準条件であるアセチル糖の場合<sup>6)</sup>に比べて, それは驚くほどに迅速 (室温にて10秒以内) であった. 6-OAc基が反応を阻害することや種々の対照実験を経て, 環解裂機構を提出した.<sup>41)</sup> 従来困難とされてた<sup>42)</sup> 2級OH基との  $\beta$ -グリコシド結合を有する2糖鎖 (39) の反転実験を行った.<sup>43)</sup> 途上, 2-メトキシエチル基の 1-OH 体合成用のアノマー位保護基としての有用性を見出した.<sup>44)</sup> すなわち, 40 を  $\text{TiCl}_4$  処理すると対応する  $\alpha$ -アノマーではなく 1-Cl 体が生成した. これをシリカゲルカラム上にて水解して溶出すると 13 が得られた. その単糖への様々な応用例を蓄積した.<sup>45)</sup> 遊離糖からドナーまでの総行程数の節約を目して制限ベンジル化<sup>10)</sup>を多用した.

#### 4. トレハロース関連化合物の合成

さて, 脱水グリコシル化<sup>21)</sup>において AOH を与えない場合は 13 の自縮合物であるトレハロース誘導体 (41, 42, 43) を生じた (Fig. 5). グリコシド結合の性質<sup>46)</sup>から  $\alpha, \alpha$ -体と  $\beta, \beta$ -体のアノマー炭素の化学シフトは  $\alpha, \beta$ -体より高磁場側にて観測されることを予測した. そこで, 抗菌性アミノグリコシドの1種であるトレハロサミン (44) とその類縁体を合成してそのアノマー炭素の化学シフトを観測した.<sup>47)</sup> グルコサミン側の  $\beta$ -炭素の滴定シフトを利用して, 2種のアノマー炭素の化学シフトを容易に

識別し得た. D-グルコサミンルドナーとしては有色ドナー (45)<sup>4)</sup>を用いた.  $\text{AgClO}_4\text{-Bn}_3\text{N}$ 系を用いる新規  $\alpha$ -選択的縮合条件を見出した.<sup>48)</sup> マンノース誘導体 (20) はグルコースやガラクトースの誘導体と異って液状であった. そこで導入時の催涙性の軽減と結晶性の向上を目して *p*-クロロベンジル基の糖質化学への利用初例を報告した.<sup>49)</sup> マンノース誘導体 (46;  $\text{Cbn} = -\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{Cl-}p$ ) は結晶であった. 予想通りに  $\alpha, \alpha$ -体と  $\beta, \beta$ -体のアノマー炭素の高磁場シフトが観測され,  $\alpha$ -D-,  $\alpha$ -L-体 (47) のアノマー炭素は通常的位置に,  $\alpha$ -D-,  $\beta$ -L-体 (48) のアノマー炭素は高磁場側に観測された.<sup>47)</sup> マンノトレハロサミン (49) は抗菌活性であった.<sup>48)</sup>

フラクトース誘導体 (50) と 45 とを縮合させて保護基を除去して甘味性を有する 2-アミノ-2-デオキシ-スクロース (51) を製した.<sup>50)</sup> 他の3種の異性体の簡易分離には有色の DNP 基は便利であった.<sup>51)</sup>

途上, 45 と MeOH とをアセトン中にて  $\text{Hg}(\text{CN})_2\text{-HgBr}_2$  系にて縮合させると混合アセタール (52) を形成することを見出した. MeOH を与えない場合はビニルグリコシド (53) を生じた.<sup>52)</sup>

#### 5. 部分ベンジル化糖誘導体の簡易調製

制限ベンジル化<sup>10)</sup>を応用して部分保護糖誘導体への行程短縮を検討した.<sup>45)</sup> メチル  $\alpha$ -D-ガラクトシドやメチル  $\alpha$ -D-マンノシドを  $\text{BnCl}$  と  $\text{LiOH}$  とともに  $140^\circ\text{C}$  にて反応させるとそれぞれの 4-OH 体 (54, 55) が,<sup>53,54)</sup> 後者を  $\text{BnCl}$  と  $\text{KOH}$  とともに  $140^\circ\text{C}$  にて反応させると 3-OH 体 (56) を主として生じた (Fig. 6).<sup>54)</sup>

強制条件での保護も検討した. 過剰量の  $\text{TrCl}$  を用いるトリチル化反応では位置選択的なジトリチル化が進行した. マンノシドの場合には選択性の温度依存性も見出した.<sup>55)</sup> さらに, メチル  $\alpha$ -D-グルコシドの強制トリチル化により得られた 2,6-ジトリチル体よりジオール (57) を経, さらに制限トシル化と LAH 還元を経るキノボース部分保護体 (58) の簡易合成を報じた.<sup>56)</sup>

#### 6. 脱水グリコシド化試薬系を用いる糖鎖合成

ジトリチル体 (59) の利用例として配糖体パリリンを構成する分枝4糖鎖 (60) を合成した. 59 の制限アリル化を経て得られた 4-O-アリル体を制限ベンゾイル化に処して 2-OH 体 (61) を合成した.

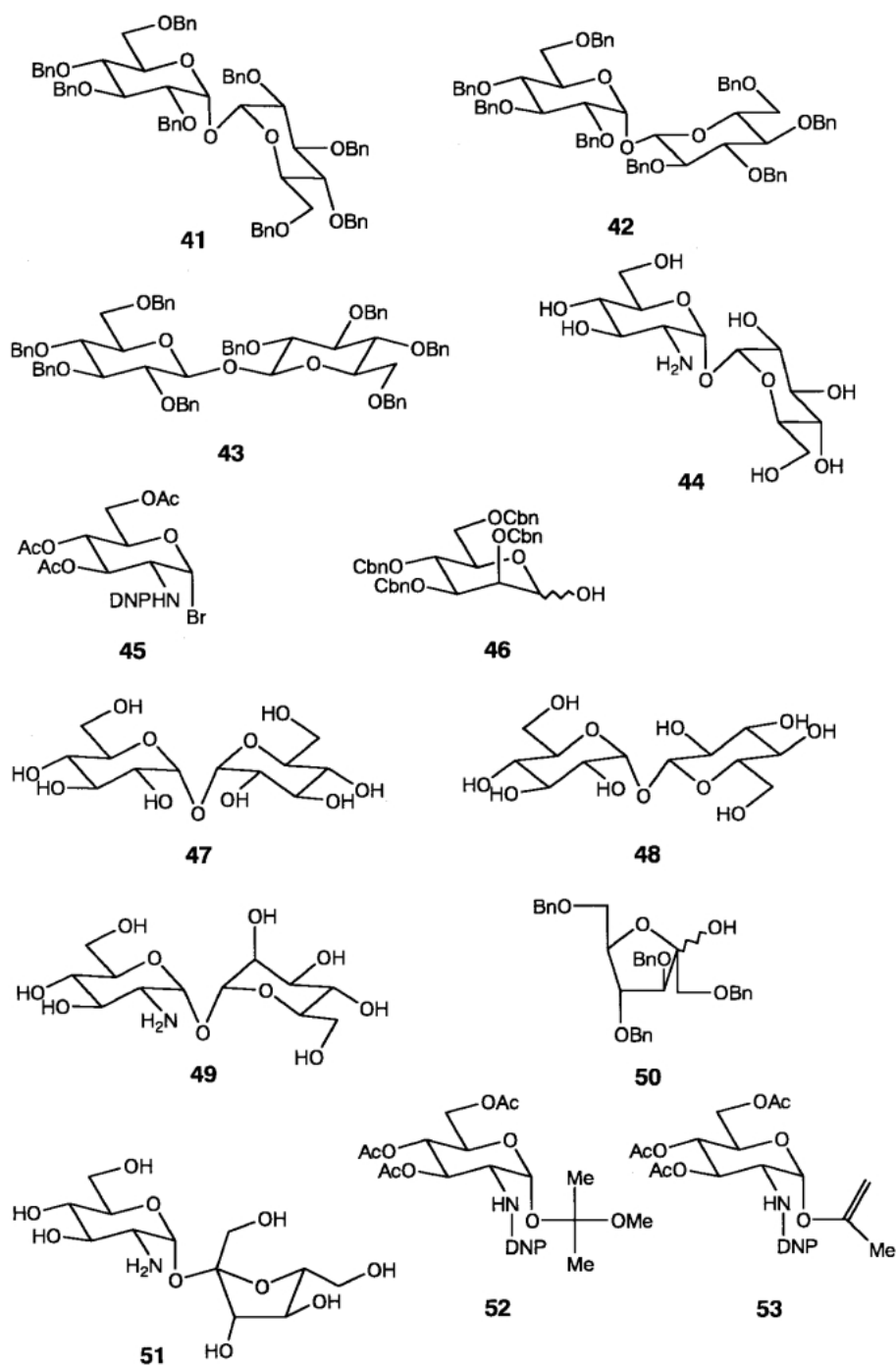


Fig. 5. Synthesis of 1,1'-Linked Biosides

61に13をNST系によって $\beta$ 縮合させ、脱ベンジル化して再び13を $\beta$ -縮合した。アリル基を除去してL-ラムノースベンジル保護体を $\alpha$ -縮合させて4糖鎖を構築。脱保護を経て61を合成した。<sup>57,58)</sup>これは3分枝4糖鎖合成初例であった。また類縁の3糖鎖も合成した。<sup>58)</sup>

遊離糖の臭化アセチル処理によるアセトブロモ糖への変換<sup>6)</sup>は簡便だが反応温度の制御に難があっ

た。そこでこれを酢酸中にて行った。マルトースなどのアセトブロモ化も反応は円滑に進行した。反応液を減圧乾固して粗アセトブロモ糖を得、アセトン中にてNaSMeを反応させ、減圧乾固後に再びアセチル化して1精製工程にてマルトースから1-SMe体アセテート(62)を製した(Fig. 7)。<sup>59)</sup>

次に、この簡易アセトブロモ化を遊離糖からアリルグリコシドへの行程短縮に応用した。粗アセトブ



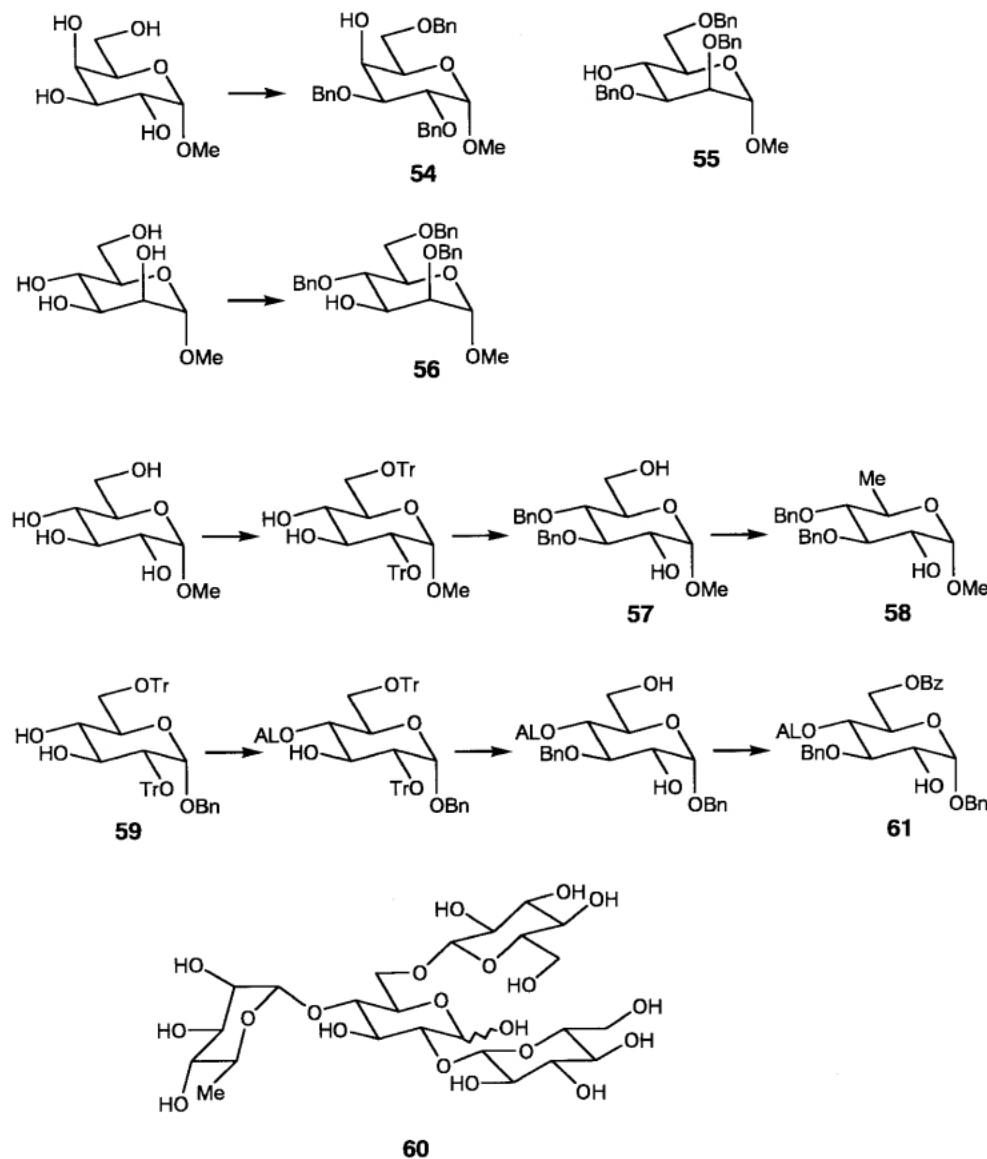


Fig. 6. Short Preparations of Partially Benzylated Sugar Derivatives

ロモセロピオースよりアリルアセチル- $\beta$ -セロピオシドを得て、直ちに KOH 存在下に BnCl を熱時反応させ、アリルベンジル- $\beta$ -セロピオシドの脱アリル化を経て、遊離糖より 4 行程だが 3 精製工程にてセロピオシルドナー (63) を合成した。63 とアクセプター (64) を NST 系の存在下に縮合させ脱ベンジル化を経て 3 糖鎖 (65) を合成した。<sup>60)</sup> すべての組合せのグルコピオースのドナーを合成した。2-メトキシエチルピオシド<sup>45)</sup> とアリルピオシドとを併用して 1-OH 体を製した。NST 系<sup>23)</sup> はイソマルトシルドナー (66) では  $\beta$  縮合物を、ゲンチオピオシドナー (67) では  $\alpha$ -縮合物を生成した。<sup>61)</sup> ソホロシルドナー (68) は NSDT 系<sup>39)</sup> を用いても  $\alpha$ -

縮合体をほとんど生成しなかった。<sup>62)</sup>

NSDT 系<sup>39)</sup> によるマルトシルドナー (69) と 4-OH 体 (70) の縮合は極めて高い  $\alpha$ -選択性を示した (Fig. 8)。<sup>61)</sup> 本系の性能を調べるためにグリコゲン蓄積症患者の尿中オリゴ糖 (71) とその 2 量体 (72) を合成した。4 糖鎖体 (73) を使用して 8 糖鎖 (72) と 16 糖鎖 (74) を収束的に合成した。<sup>63)</sup>

上述の様々な脱水縮合系の応用範囲を調べた。ウロース 1-OH 体 (75) を用いて、車前草多糖の反復構造の 1 つである酸性 3 糖鎖 (76) を合成した (Fig. 9)。NST 系<sup>23)</sup> にて  $\alpha$ -選択的縮合が進行した。13 では  $\beta$ -選択的に進行するので、<sup>23)</sup> 75 のウロン酸エステル部位が遠隔隣接基効果を有すると考え

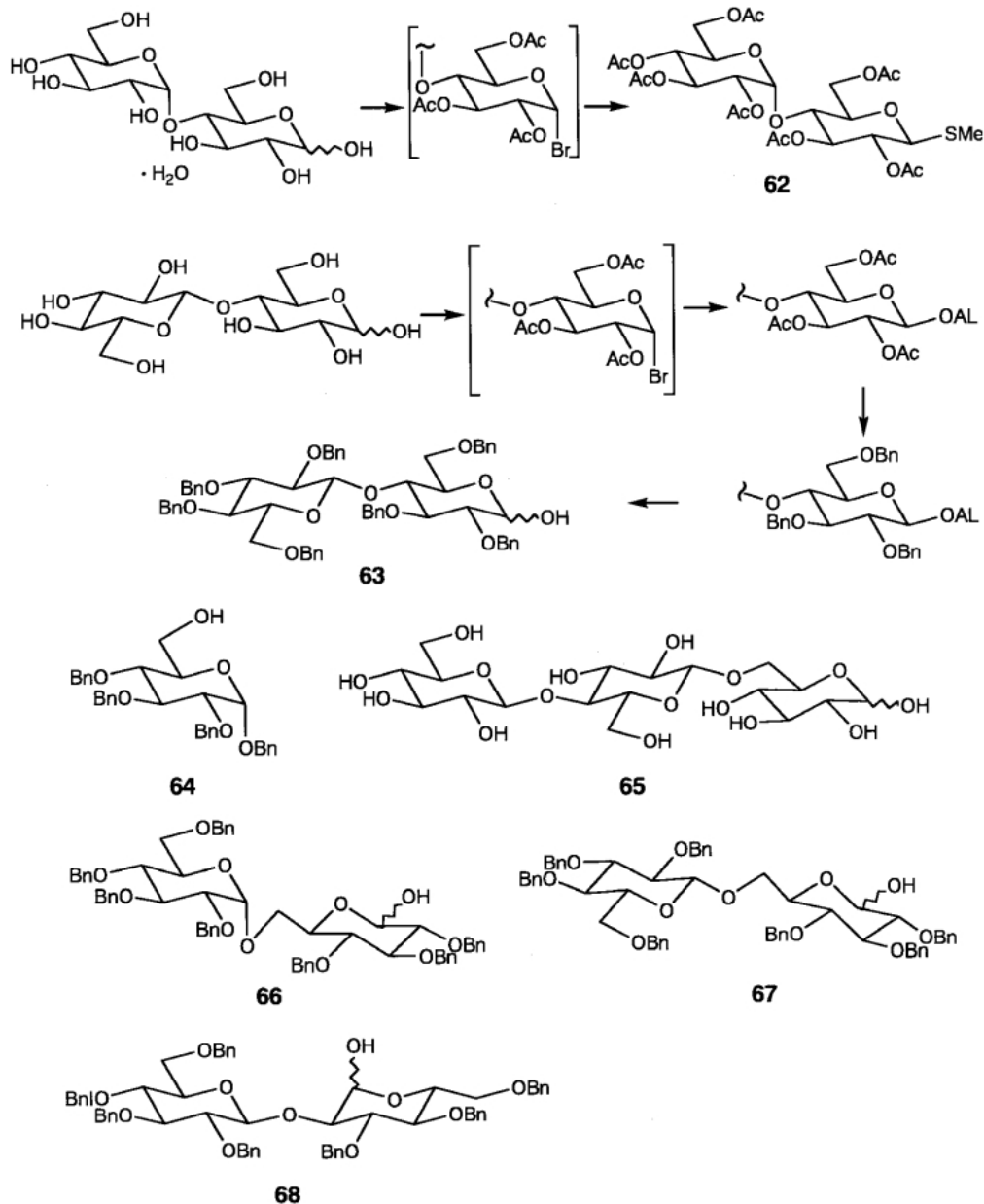


Fig. 7. Direct Method for Acetobromination of Bioses and Its Uses

た.<sup>64)</sup>

アミノグリコシド合成を目してD-グルコサミン先駆体としての2-アジド糖(77)やその類縁体(78, 79)のNST系<sup>23)</sup>を用いる縮合を検討した。77は $\beta$ -選択的であった。これを利用して大腸菌由来O-抗原多糖(OPS)の反復構造である3糖鎖(80)を合成した。<sup>65)</sup>D-グルカルアセテート(81)のD-グルコースからのワンポット合成法を提出した。

DNP基は温和なベンジル化条件に耐えることを見出した。1-OH体(82)はNST系<sup>23)</sup>での縮合では高い $\beta$ -選択性を示した。一方、アクセター(83)

を利用してヒト赤血球P<sub>1</sub>抗原エピトープ3糖鎖(84)を合成した。<sup>66)</sup>83とドナー(85)とのNST系<sup>23)</sup>による縮合では、系中にLiNTf<sub>2</sub>を添加して $\beta$ -選択性を向上した。セロビオサミン4<sup>II</sup>-OH(86)の反転反応を経てラクトサミン4<sup>II</sup>-OH体(87)を合成した。ベンジル基が増えるとDNP基の除去は困難となった。

制限ベンジル化研究の一環としてミオイノシトール部分ベンジル体の直接合成を検討した。部分ベンジル体の条件設定はできなかったが、完全ベンジル体(88)の直接合成条件を見出した(Fig. 10)。88

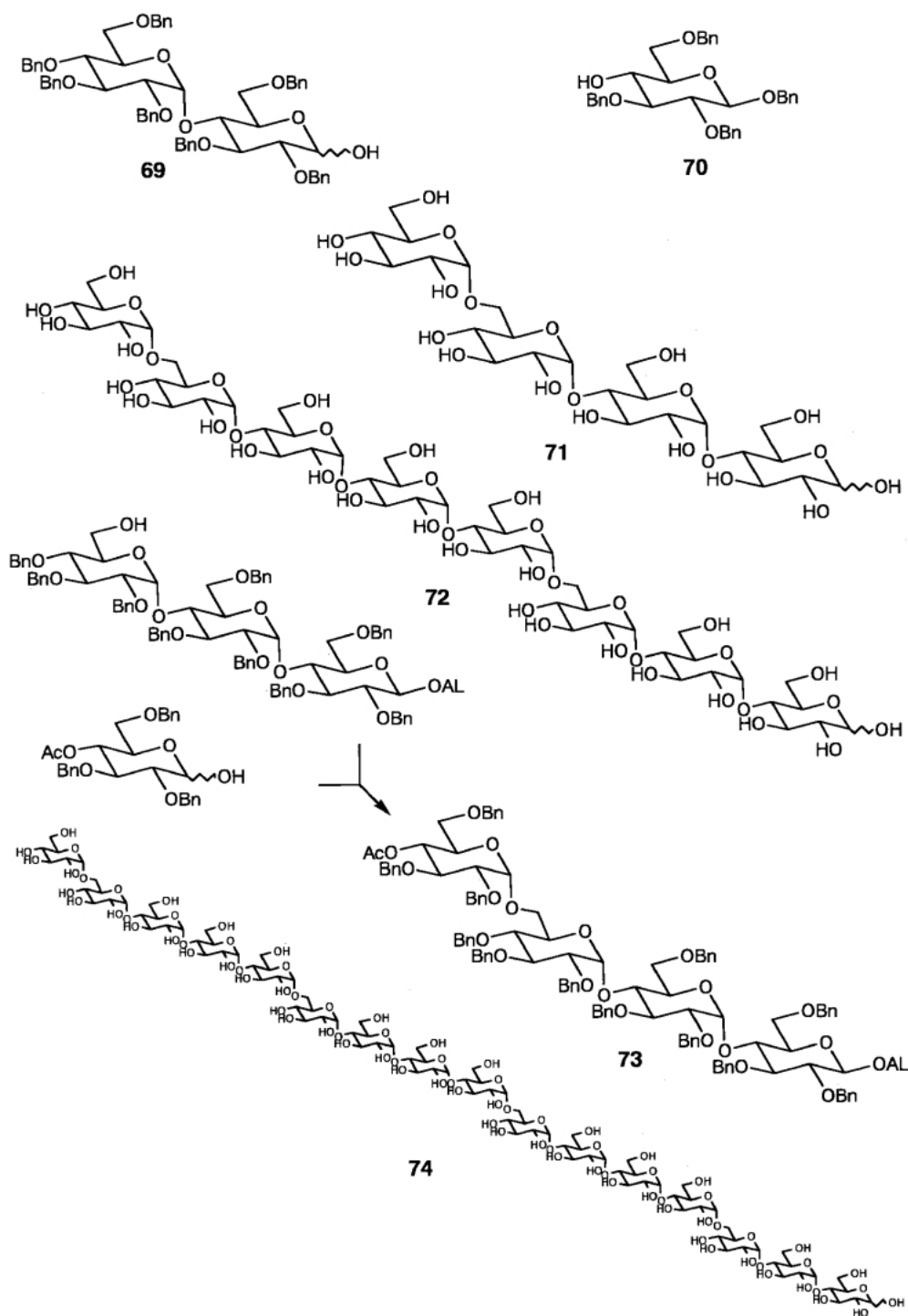


Fig. 8. Synthesis of Oligosaccharides with High D.P. Using Dehydrative Glycosidation

の  $\text{TiCl}_4$  処理を経て 1-OH 体 ( $\pm 89$ ) を製した. テトラベンジル体 ( $\pm 90$ ) の製法を簡略化した.  $\pm 90$  を  $\text{BnCl}$  と  $\text{LiOH}$ <sup>53)</sup> にてベンジル化して 2-OH 体 ( $91$ ) を高選択的に合成した. L-アラビノシルドナー ( $92$ ) を  $\beta$ -縮合させて脱ベンジル化に処し, 煎茶成分の一つである 2 糖鎖 ( $93$ ) を製した.<sup>67)</sup>  $\pm 89$

の新規分割により  $+89$  を得た. これよりガラクトノールとその同族体である 3 糖鎖 ( $94$ ) を製した.

トリチル体からの 6-デオキシ糖誘導体の簡易合成法<sup>56)</sup>を利用して, アステロサポニン A を構成する 4 糖鎖 ( $95$ ) を合成した.<sup>68)</sup> D-キノボシルドナー ( $96$ ) は 6-OTs 基の LAH 還元にて製したが,<sup>56)</sup> D-

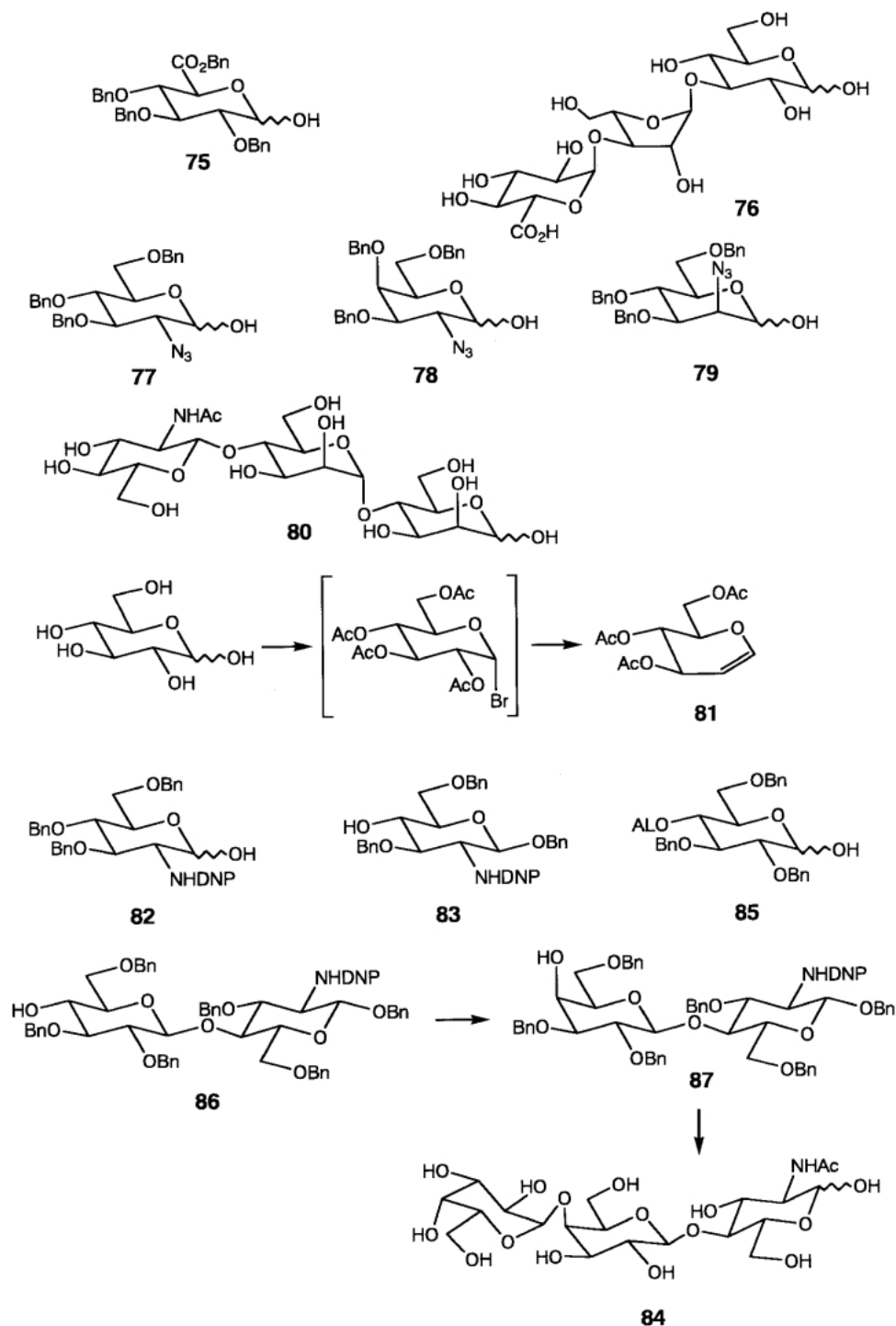


Fig. 9. Syntheses of Ulosides and Glycosaminides Using Dehydrative Glycosidation

フコシルドナー (**97**) 合成への応用は不首尾. 脱トリチル化が進行するのみであった. 6-Br 体の還元を経て **97** を合成した.

マンノシドの2級 OH 基へのトリチル基の導入<sup>55)</sup>をL-ラムノシドに応用した. 60°Cでは3-OTr 体が得られた. さらにベンジル化して脱トリチル化を経て **98** を得た (Fig. 11). これよりL-ラムノシ

ルドナー (**99**) を製した. これらを用いて, 日和見病原菌 *C. freundii* O28 由来 OPS の反復構造3糖鎖 (**100**) と関連2糖鎖を TCTM 系<sup>27)</sup>を活用して製した.<sup>69)</sup> 1-ブロモ体を経る機構<sup>25)</sup>を再確認した.

D-マンノシドのジトリチル体<sup>55)</sup>を経由する6-デオキシ体合成<sup>56)</sup>を利用して, D-ラムノース誘導体 (**101, 102**) を製した. これらを活用して, 緑膿菌

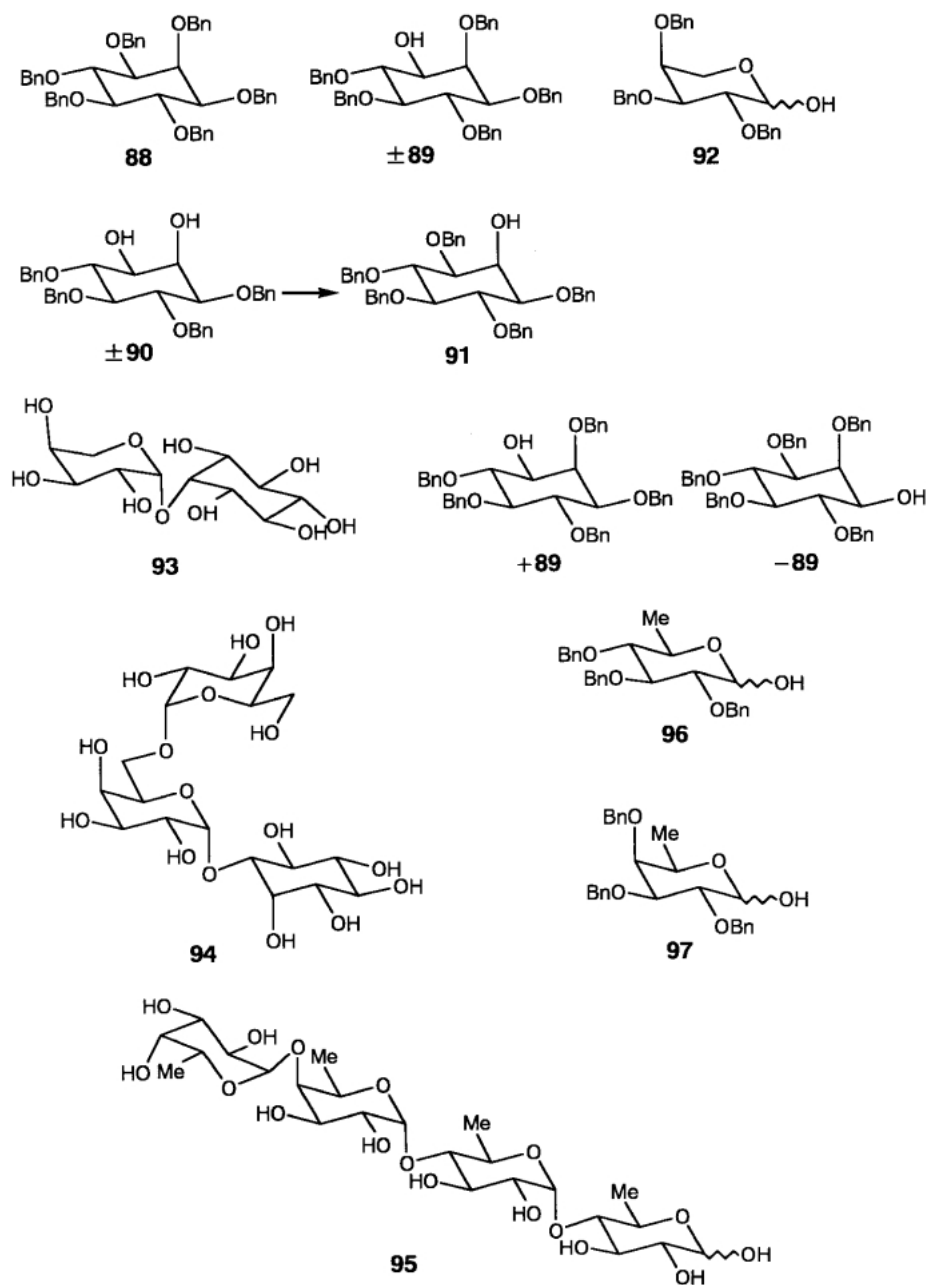


Fig. 10. Syntheses of Inositol-Containing Oligosaccharides and 6-Deoxyglycosides Using Dehydrative Glycosidation

由来 OPS の反復 3 糖鎖 (**103**) を合成。<sup>70)</sup> 3-OH 体 (**104**) の 3-デオキシ化条件を設定して, *Salmonella typhi* 由来 OPS を構成する D-チペロシル 3 糖鎖 (**105**) も製した. NST 系<sup>23)</sup>による縮合が 1-クロロ体 (**106**) を経て進む可能性を示唆する結果を得た. しかし, ラクトール水酸基の酸性に基づく優先的な 1-ONs 体 (**107**) 生成を経る縮合経路を否定する結果は得られていない.

マンノシルドナー (**19**) が NST 系<sup>23)</sup>にて  $\alpha$  縮合する性質を利用して, *Mycobacterium smegmatis* 由

来 3-メチルマンノ多糖 (MMP) の生合成先駆体と目される 3-メチルマンノオリゴ糖鎖の低位同族体 (**108**, **109**, **110**) を合成した (Fig. 12).<sup>71)</sup> NSD 系<sup>33)</sup>も TP 系<sup>29)</sup>も NST 系<sup>23)</sup>同様に使用できた.

上述の **27**<sup>32)</sup> の活用例として, 日和見感染菌由来 OPS を構成する  $\beta$ -マンノシド 3 糖鎖 (**111**) と  $\beta$ -マンノサミニド 3 糖鎖 (**112**) とを合成した.<sup>72)</sup> 途上, モデル物質 (**113**) の製造において, TMSBr-CoBr<sub>2</sub>-Bu<sub>4</sub>Ni-MS4A 系が **27** とシクロヘキサノールとの高  $\beta$ -選択的縮合を見出した. **112** への途上の

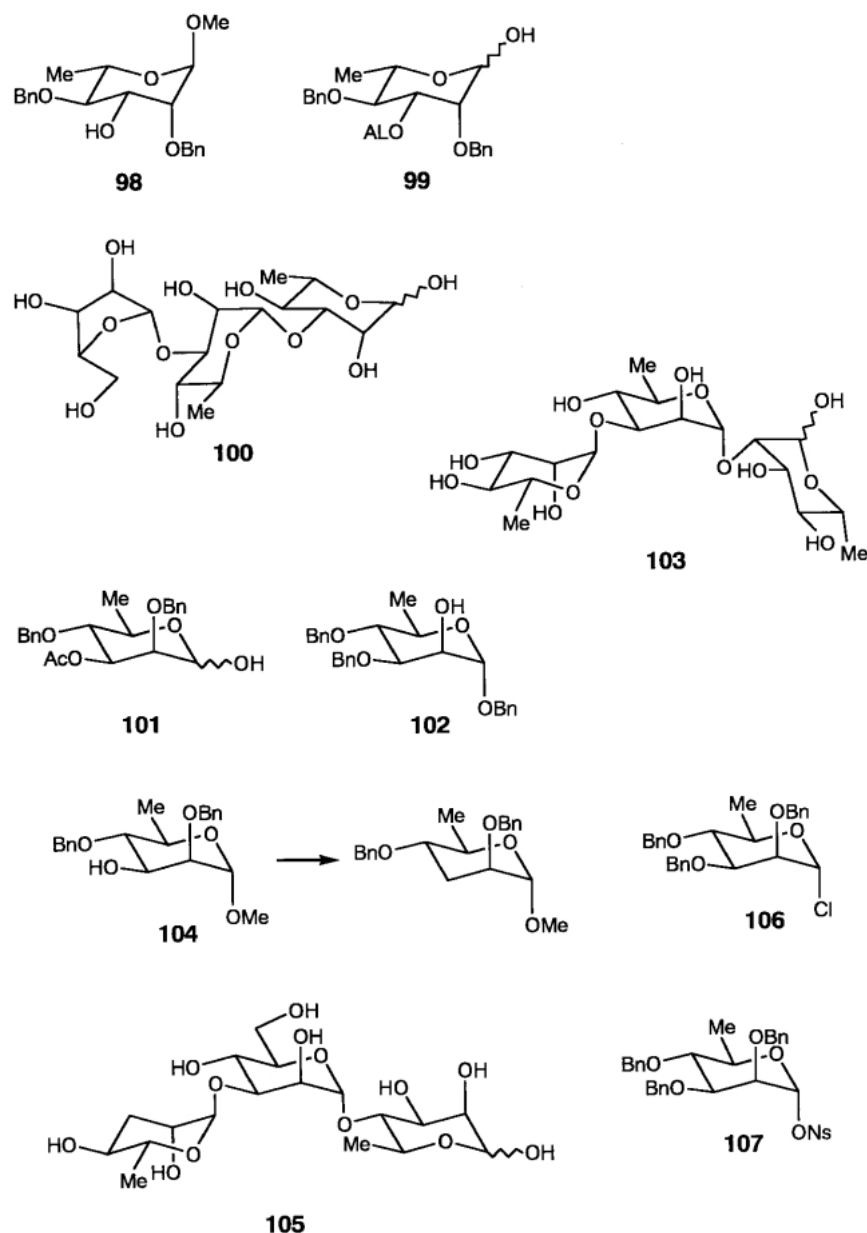


Fig. 11.  $\alpha$ -D-Rhamnoside Synthesis Using Dehydrative Glycosidation

114 の 2<sup>III</sup>-OH のトリフレート経由の反転は困難。18-8-クラウンエーテルと CsN<sub>3</sub> を加えて超音波処理にて行った。27<sup>32)</sup> と 77<sup>65)</sup> の更なる改良法を提出した。

#### 7. アルキル $\alpha$ -ピオシドの簡易調製

様々な場面におけるピオシドナーの合成にはアリルピオシドを利用した。<sup>60,62)</sup> また、アクセプターとしてはベンジルピオシドを利用した。<sup>36)</sup> Ag 塩を用いる Koenigs-Knorr 反応や Hg 塩を用いる Helferich 反応を多用した。最後にこの根幹反応の代替縮合剤の検討を行った。上述の改良アセトブロモ化条件<sup>59)</sup>を再検討した。マルトースとラクトースは室

温、30分にて、セロピオースも 60°C、30分にて、それぞれの反応の完了を確認した。<sup>73)</sup> 得られた粗アセトブロモピオースと2倍モル量のアリルアルコールとの縮合をニトロメタン中にて等モル量の FeCl<sub>3</sub> の共存下に行うと、縮合中にアノマー化が並進して、室温にて60分にて選択的に  $\alpha$ -縮合体が生成した。脱アセチル化とクロマトグラフィを経て、アリル  $\alpha$ -マルトシド (115) などを得た (Fig. 13)。長鎖アルコールとの縮合は FeCl<sub>3</sub> を微増してジクロロメタンを用いた。CoBr<sub>2</sub><sup>25)</sup> や ZnCl<sub>2</sub> では収率も  $\alpha$  選択性も低下した。本法は非イオン界面活性剤などとして有用なアルキル  $\alpha$ -マルトシド (116) などや新

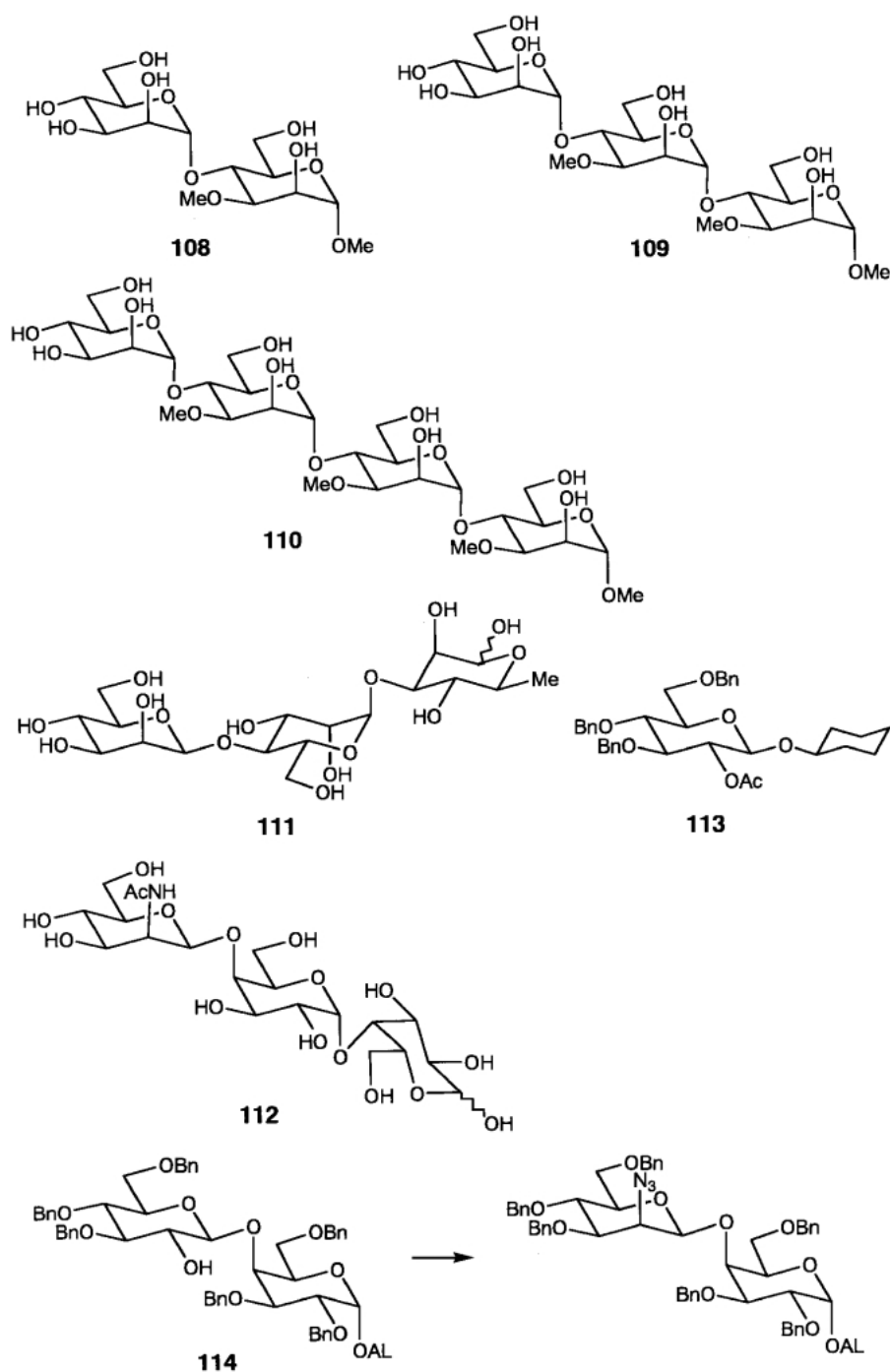


Fig. 12.  $\alpha$ -Mannoside and  $\beta$ -Mannoside Syntheses Using Dehydrative Glycosidation

規ピオシドであるシクロアルキル  $\alpha$ - マルトシド (117) などの簡易合成に応用できた. さらに, アセトニトリル中にて2モル量の  $\text{FeCl}_3$  の共存化に縮合させて, 高選択的にアリル  $\beta$ - マルトシド (118) などを得た. アルキル  $\beta$ - マルトシド (119) などやシクロアルキル  $\beta$ - マルトシド (120) などの合成に応用した.

**謝辞** 定年退職に際して, 小文をまとめる機会を下さった, 日本薬学会薬学雑誌編集委員会に, 心より感謝申上げる. 既に他界された恩師, 梅澤純夫慶応義塾大学名誉教授並びに Raymond U. Lemieux アルバート大学名誉教授, 卒業研究後も終始鞭撻下さった伊藤幸雄博士 (元田辺製薬株式会社), 上記小文中に記名の各位, 膳 昭之助北里大学名誉教授, 高田 純北里大学名誉教授, 梶 英輔北里大学

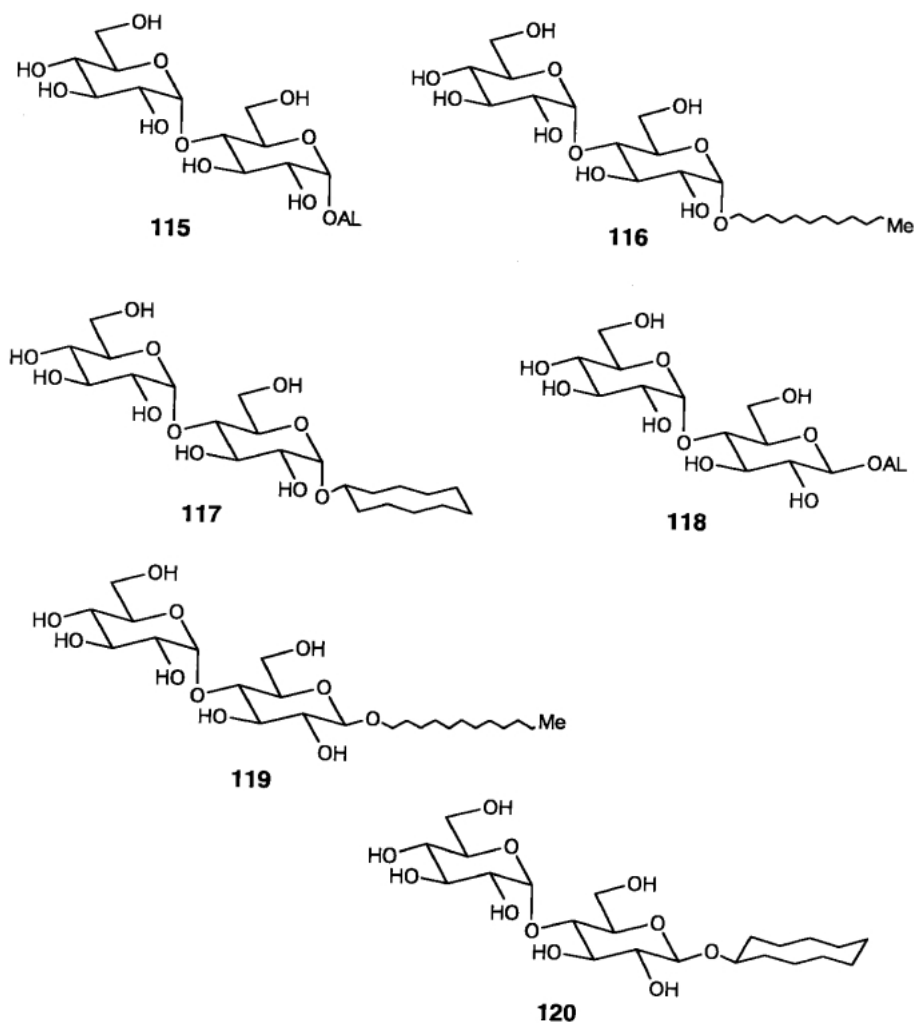


Fig. 13. Simple Preparations of Alkyl and Cycloalkyl  $\alpha$ -Biosides via Direct Acetobromination of Bioses and Biosidation Using  $\text{FeCl}_3$

薬学部教授，森島直彦北里大学看護学部助教授，学生諸君，北里大学薬学部共有機器（化学系）室の各位に，厚く，御礼申上げる。

#### REFERENCES AND NOTES

- Present address: 3-17-15 Nishigaoka, Kita-ku, Tokyo 115-0056, Japan.
- Omura S., Nakagawa A., Katagiri M., Hata T., Hiramatsu M., Kimura T., Naya K., *Chem. Pharm. Bull.*, **18**, 1501-1508 (1970).
- Koto S., Zen S., Omura S., Hata T., *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **45**, 532-535 (1972).
- Umezawa S., Koto S., *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **39**, 2014-2017 (1966).
- Koto S., Yago K., Zen S., Omura S., Hata T., *Chem. Lett.*, **1972**, 731-732.
- Ito Y., Koto S., Umezawa S., *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **35**, 1618-1622 (1962).
- Koto S., Yago K., Zen S., Omura S., *Chem. Lett.*, **1972**, 1091-1092.
- Koto S., Yago K., Zen S., Omura S., *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **46**, 3800-3804 (1973).
- Koto S., Tsumura T., Kato Y., Umezawa S., *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **41**, 2765-2769 (1968).
- Koto S., Takebe Y., Zen S., *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **45**, 291-293 (1972).
- Koto S., Kawakatsu N., Zen S., *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **46**, 876-880 (1973).
- Weygand F., Ziemann H., *Liebigs Ann. Chem.*, **657**, 179-198 (1962).
- Koto S., Uchida T., Zen S., *Chem. Lett.*, **1972**, 1049-1052.
- Lemieux R. U., Hendriks K. B., Stick R. V., James K., *J. Am. Chem. Soc.*, **97**, 4056-4062 (1975).



- 15) Koto S., Uchida T., Zen S., *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **46**, 2520–2523 (1973).
- 16) Eby R., Schuerch C., *Carbohydr. Res.*, **34**, 79–90 (1974).
- 17) Nishida Y., Shingu Y., Dohi H., Kobayashi K., *Org. Lett.*, **5**, 2377–2380 (2003).
- 18) Boebel T. A., Gin D. Y., *Angew. Chem. Int. Ed.*, **42**, 5874–5877 (2003).
- 19) Koto S., Hamada Y., Zen S., *Chem. Lett.*, **1975**, 587–588.
- 20) Koto S., Morishima N., Zen S., *Chem. Lett.*, **1976**, 61–64.
- 21) Koto S., Morishima N., Zen S., *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **52**, 784–788 (1979).
- 22) Koto S., Morishima N., Miyata Y., Zen S., *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **49**, 2639–2640 (1976).
- 23) Koto S., Sato T., Morishima N., Zen S., *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **53**, 1761–1762 (1980).
- 24) Koto S., Morishima N., Zen S., *Chem. Lett.*, **1976**, 1109–1110.
- 25) Koto S., Morishima N., Zen S., *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **55**, 1543–1547 (1982).
- 26) Morishima N., Koto S., Kusuhara C., Zen S., *Chem. Lett.*, **1981**, 427–428.
- 27) Koto S., Morishima N., Kusuhara C., Sekido S., Yoshida T., Zen S., *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **55**, 2995–2999 (1982).
- 28) Vorgrueggen H., Krolkiewicz K., Benna B., *Chem. Ber.*, **114**, 1234–1255 (1981).
- 29) Koto S., Yago K., Zen S., Tomonaga F., Shimada S., *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **59**, 411–414 (1986).
- 30) Koto S., Inada S., Yoshida T., Toyama N., Zen S., *Can. J. Chem.*, **29**, 255–259 (1981).
- 31) Koto S., Morishima N., Kihara Y., Suzuki H., Kosugi K., Zen S., *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **56**, 188–191 (1983).
- 32) Koto S., Morishima N., Sato H., Sato Y., Zen S., *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **58**, 120–122 (1985).
- 33) Koto S., Morishima N., Takenaka K., Uchida C., Zen S., *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **58**, 1464–1468 (1985).
- 34) Morishima N., Koto S., Kusuhara C., Zen S., *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **55**, 631–632 (1982).
- 35) Mukaiyama T., Murai Y., Shoda S., *Chem. Lett.*, **1981**, 431–432.
- 36) Hirooka M., Koto S., *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **71**, 2893–2902 (1998).
- 37) Morishima N., Koto S., Zen S., *Chem. Lett.*, **1982**, 1039–1040.
- 38) Pougny J.-R., Nassr M. A. M., Naulet N., Sinaÿ P., *Nouv. J. Chim.*, **2**, 389–395 (1978).
- 39) Koto S., Morishima N., Owa M., Zen S., *Carbohydr. Res.*, **130**, 73–83 (1984).
- 40) Koto S., Morishima N., Araki M., Tsuchiya T., Zen S., *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **54**, 1895–1896 (1981).
- 41) Morishima N., Koto S., Zen S., *Chem. Lett.*, **1979**, 749–750.
- 42) Lindberg B., *Acta Chem. Scand.*, **3**, 1355–1357 (1949).
- 43) Koto S., Morishima N., Kawahara R., Ishikawa K., Zen S., *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **55**, 1092–1096 (1982).
- 44) Morishima N., Koto S., Kanemitsu K., Zen S., *Chem. Lett.*, **1983**, 1189–1190.
- 45) Koto S., Morishima N., Takenaka K., Kanemitsu K., Shimoura N., Kase M., Kojiro S., Nakamura T., Kawase T., Zen S., *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **62**, 3549–3566 (1989).
- 46) Lemieux R. U., Koto S., *Tetrahedron*, **30**, 1933–1944 (1974).
- 47) Koto S., Inada S., Zen S., *Chem. Lett.*, **1980**, 403–406.
- 48) Koto S., Inada S., Zen S., *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **54**, 2728–2734 (1981).
- 49) Koto S., Inada S., Morishima N., Zen S., *Carbohydr. Res.*, **87**, 294–296 (1980).
- 50) Koto S., Inada S., Zen S., *Chem. Lett.*, **1980**, 183–184.
- 51) Koto S., Inada S., Ogawa H., Zen S., *Carbohydr. Res.*, **109**, 276–281 (1982).
- 52) Koto S., Inada S., Narita T., Morishima N., Zen S., *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **55**, 3665–3666 (1982).
- 53) Morishima N., Koto S., Oshima M., Sugimoto A., Zen S., *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **56**, 2849–2850 (1983).
- 54) Koto S., Takenaka K., Morishima N., Sugimoto A., Zen S., *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **57**, 3603–3604 (1984).
- 55) Koto S., Morishima N., Yoshida T., Uchino M., Zen S., *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **56**, 1171–1175 (1983).
- 56) Koto S., Morishima N., Mori Y., Tanaka H., Hayashi S., Iwai Y., Zen S., *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **60**, 2301–2303 (1987).

- 57) Morishima N., Koto S., Uchino M., Zen S., *Chem. Lett.*, **1982**, 1183–1184.
- 58) Koto S., Morishima N., Uchino M., Fukuda M., Yamazaki M., Zen S., *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **61**, 3943–3950 (1988).
- 59) Koto S., Yoshida T., Takenaka K., Zen S., *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **55**, 3667–3668 (1982).
- 60) Koto S., Morishima N., Irisawa T., Hashimoto Y., Yamazaki M., Zen S., *Nippon Kagaku Kaishi*, **1982**, 1651–1656.
- 61) Morishima N., Koto S., Irisawa T., Hashimoto Y., Yamazaki M., Higuchi T., Zen S., *Chem. Lett.*, **1982**, 1383–1384.
- 62) Koto S., Morishima N., Shichi S., Haigo H., Hirooka M., Okamoto M., Higuchi T., Shimizu K., Hashimoto Y., Irisawa T., Kawasaki H., Takahashi Y., Yamazaki M., Mori Y., Kudo K., Ikegaki Y., Suzuki S., Zen S., *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **65**, 3257–3274 (1992).
- 63) Koto S., Haigo H., Shichi S., Hirooka M., Nakamura T., Maru C., Fujita M., Goto A., Sato T., Okada M., Zen S., Yago K., Tomonaga F., *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **68**, 2331–2348 (1995).
- 64) Koto S., Miura T., Hirooka M., Tomaru A., Iida M., Kanemitsu M., Takenaka K., Masuzawa S., Miyaji S., Kuroyanagi N., Yagishita M., Zen S., Yago K., Tomonaga F., *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **69**, 3247–3259 (1996).
- 65) Koto S., Asami K., Hirooka M., Nagura K., Takizawa M., Yamamoto S., Okamoto N., Sato M. T., Tajima H., Yoshida T., Nonaka N., Sato T., Zen S., Yago K., Tomonaga F., *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **72**, 765–777 (1999).
- 66) Koto S., Hirooka M., Yago K., Komiya M., Shimizu T., Kato K., Takehara T., Ikefuji A., Iwasa A., Hagino S., Sekiya M., Nakase Y., Zen S., Tomonaga F., Shimada S., *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **73**, 173–183 (2000).
- 67) Koto S., Hirooka M., Yoshida T., Takenaka K., Asai C., Nagamitsu T., Sakuma H., Sakurai M., Masuzawa S., Komiya M., Sato T., Zen S., Yago K., Tomonaga F., *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **73**, 2521–2529 (2000).
- 68) Koto S., Kusunoki A., Hirooka M., *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **73**, 967–976 (2000).
- 69) Hirooka M., Mori Y., Sasaki A., Koto S., Shinoda T., Morinaga A., *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **74**, 1679–1694 (2001).
- 70) Hirooka M., Yoshimura A., Saito T., Ikawa F., Uemoto Y., Koto S., Takabatake A., Taniguchi A., Shinoda Y., Morinaga A., *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **76**, 1409–1421 (2003).
- 71) Hirooka M., Terayama M., Mitani E., Koto S., Miura A., Chiba K., Takabatake A., Tashiro T., *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **75**, 1301–1309 (2002).
- 72) Koto S., Shinoda Y., Hirooka M., Sekino A., Ishizumi S., Koma M., Matsuura C., Sakata N., *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **76**, 1603–1615 (2003).
- 73) Koto S., Hirooka M., Tashiro T., Sakashita M., Hatachi M., Kono T., Shimizu M., Yoshida N., Kurasawa S., Sakuma N., Sawazaki S., Takeuchi A., Shoya N., Nakamura E., *Carbohydr. Res.*, (in press).