

無保護糖によるグリコシル化反応の開発と 抗腫瘍性抗生物質合成への応用

Development of Glycosidation Methods Using Unprotected Sugars and Their Application to Syntheses of Antitumor Antibiotics

研究代表者 慶應義塾大学理工学部応用化学科 助教授 戸嶋一敦
Associate Professor, Department of Applied Chemistry, Faculty of
Science and Technology, Keio University, Kazunobu TOSHIMA

Practical and highly stereoselective aryl C-glycosidations using unprotected sugars as glycosyl donors have been developed. Thus, aryl C-glycosidations of several unprotected 2-deoxy sugars with phenol and naphthol derivatives by the environmentally compatible solid acid, montmorillonite K-10, exclusively gave the corresponding unprotected *o*-hydroxyaryl β -C-glycosides which appear in many biologically attractive aryl C-glycoside antibiotics as the key subunit. Furthermore, the total synthesis of urdamycinone B, a prototypical member of the C-glycosyl angucycline antibiotics, was accomplished by the successful application of the present aryl C-glycosidation of unprotected sugar as the key step.

1. 研究目的

糖質は、核酸、タンパク質と同様、重要な生体機能物質として再認識されるようになり、特に、生物情報伝達における多様な機能が注目されている。一方、糖質は、その立体構造を含め、より複雑な構造を有していることから、一般に、その合成が困難であり、真に効果的な糖質合成法の確立が一段と強く求められている。糖質合成の中で、その根幹をなす合成手法に、糖を他の分子に結合させるグリコシル化反応がある。既存のグリコシル化反応では、糖自身が持つ水酸基をあらかじめ保護し、目的の分子と結合させた後、それら保護基を除去する必要があった。このように、目的に合わせた糖の水酸基の保護および脱保護の繁雑さが、糖質合成を困難にしている大きな要因の一つである。そこで、本研究では、これまで研究例の極めて少ない、糖の水酸基が無保護の糖を糖供与体とする新たなグリコシル化反応の開発と抗腫瘍抗生物質合成への応用を目的とした。

2. 研究経過

2-1. 環境受容型固体酸モンモリロナイト K-10 を触媒とする無保護 2-デオキシ糖のアリール C-グリコシル化反応の開発

近年、多核芳香環と糖が、アリール C-グリコシド結合でつながった構造を有する C-グリコシド型抗生物質が次々に発見され、抗腫瘍活性などの興味深い生理活性を有することが明らかにされている。著者らは、水酸基が無保護の糖を用い、無水条件を必要としないアリール C-グリコシル化反応の開発に初めて成功した。多くのアリール C-グリコシド型抗生物質が、2,6-ジデオキシ糖を構成糖に持つことから、種々の無保護の 2,6-ジデオキシ糖および 2-デオキシ糖とフェノールおよびナフトール類とのアリール C-グリコシル化反応について検討した (Fig. 1)。その結果、2,6-ジデオキシ糖 **1** および **2** とフェノールおよびナフトール類 **9-13** のアリール C-グリコシル化反応は、環境受容型の固体酸モンモリロナイト K-10 を活性化剤に用いることで、い

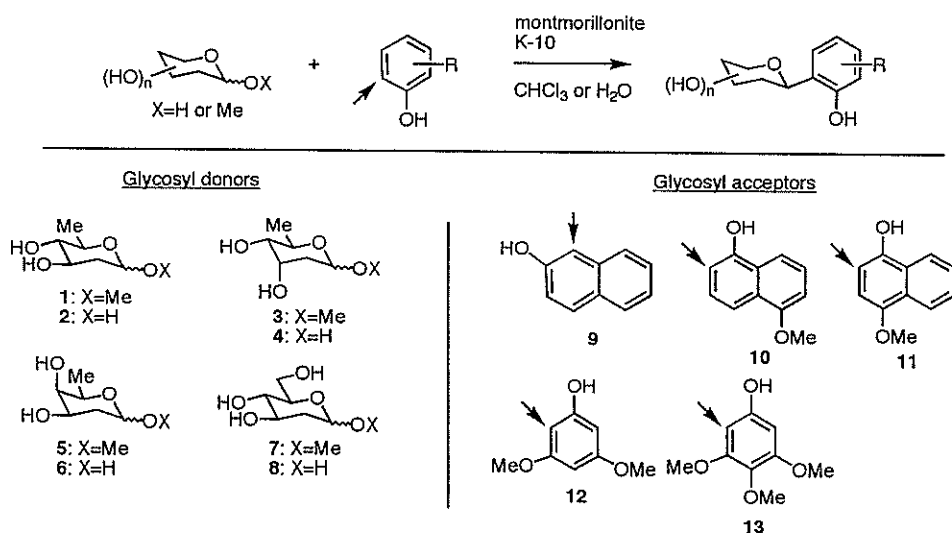


Fig. 1. Aryl C-Glycosidations of unprotected sugars using montmorillonite K-10.

Table 1. Aryl C-Glycosidations of unprotected sugars by montmorillonite K-10.

1~8		9~13		montmorillonite K-10		unprotected α -hydroxyaryl C-glycosides (2.0 equiv.)			
entry	glycosyl donor	glycosyl acceptor	weight % of catalyst	solvent	T / °C	t / h	yield (%)	α / β	
1	1	9	500	dry CHCl ₃	50	24	98	1 / >99	
2	1	10	500	dry CHCl ₃	50	24	66	1 / >99	
3	1	11	500	dry CHCl ₃	50	24	71	1 / >99	
4	1	12	300	dry CHCl ₃	50	24	80	1 / >99	
5	1	13	400	dry CHCl ₃	50	24	85	1 / >99	
6	2	9	500	dry CHCl ₃	50	24	85	1 / >99	
7	2	10	500	dry CHCl ₃	50	24	65	1 / >99	
8	2	11	500	dry CHCl ₃	50	24	70	1 / >99	
9	2	12	500	dry CHCl ₃	50	24	73	1 / >99	
10	2	13	400	dry CHCl ₃	50	24	82	1 / >99	
11	3	9	300	dry CHCl ₃	50	24	91	1 / >99	
12	5	9	300	dry CHCl ₃	50	24	92	1 / >99	
13	7	9	500	dry CHCl ₃	50	24	68	1 / >99	
14	2	12	500	H ₂ O	70	48	70	1 / >99	
15	4	12	300	H ₂ O	70	48	72	1 / >99	
16	6	12	400	H ₂ O	60	48	75	1 / >99	
17	8	12	500	H ₂ O	80	24	61	1 / >99	

ずれの場合も速やかに進行し、水酸基のオルト位で糖と結合した相当する無保護のアリール β -C-グリコシドが高収率かつ高立体選択的に得られることを見出した (Table 1)。また、他の無保護のメチルグリコシド **3**, **5** および **7** と **9** とのアリール C-グリコシル化反応も、同様の条件下で速やかに進行すること、さらに、水酸基がすべて無保護の糖である **2**, **4**, **6**, および **8** と **12** とのアリール C-グリコシル化反応は、水中でも速やかに進行し、各々相当する無保護のアリール β -C-グリコシドが高収率かつ高立体選択的に得られることを見出した。

2-2. 抗腫瘍性アリール C-グリコシド抗生物質ウルダマイシノン B の全合成

ウルダマイシノン B (**14**) は、アングサイクリン系抗生物質に属する C-グリコシド型生理活性物質であり、抗腫瘍活性を有する。今回、無保護糖のアリール C-グリコシル化反応を用いたウルダマイシノン B の全合成を達成した。ジエン体 **23** の合成は、まず、**15** に対して、 $(\text{PhMe}_2\text{Si})_2\text{CuLi}$ を用いて、Michael 付加反応を行い **16** を得た後、LDA, Tf_2NPh を用いた位置選択的なエノールトリフレート化により **17** を得た。次に、**17** と **18** との Pd を触媒とするクロスカップリング反応により **19** を収率 93% で得た。次に、AD-mix- β を用いた化学選択的なジオール化、続く過ヨウ素酸ナトリウムを用いた酸化によりアルデヒド体 **21** を収率 81% で得た。さらに、**21** と **22** の Wittig 反応により **23** を収率 77% で得た (Scheme 1)。次に、D-オリボース (**2**) と **24** とのモンモリロナイト K-10 を活性化剤に用いた C-グリコシル化反応により、目的とするアリール β -C-グリコシド **25** が収率 64% で得られ、続く酸素雰囲気下における太陽光ランプの照射による光酸素酸化反応によ

り望む C-グリコシルジュグロン **26** が最も高い収率で得られた (Scheme 2)。さらに、**23** と **26** の $\text{B}(\text{OAc})_3$ をルイス酸に用いた Diels-Alder 反応、続く、1,8-ジアザピシクロ[5.4.0]ウンデセ-7-エン (DBU) による処理を経て、付加体 **28** を収率 58% で得た。次に、**28** に $\text{HBF}_4 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ を作用させた後、過酸化水素水とフッ化カリウムを炭酸カリウム存在下で作用させ、**30** を得た。最後に、**30** の光酸素酸化反応により位置選択的にカルボニル基を導入して、ウルダマイシノン B (**14**) (36%) とその C-3 位エピマーである **31** (35%) を得、抗腫瘍性抗生物質ウルダマイシノン B の全合成を完了した (Scheme 3)。

3. 研究成果

無保護糖を糖供与体を用い、環境受容型固体酸モンモリロナイト K-10 を活性化剤とする高効率なアリール C-グリコシル化反応を開発した。さらに、本反応の応用により、アングサイクリン系抗生物質ウルダマイシノン B の全合成を達成した。

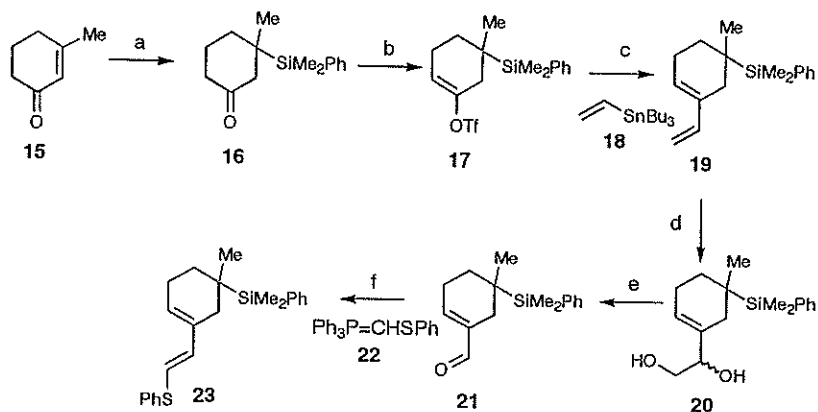
4. 今後の課題と発展

今後さらに、無保護糖を糖供与体を用いた本アリール C-グリコシル化反応を応用した他のアリール C-グリコシド抗生物質の合成が期待される。また、C-グリコシル化反応に限らず、無保護糖を糖供与体を用いた O-および N-グリコシル化反応を開発して行きたいと考えている。

5. 発表論文リスト

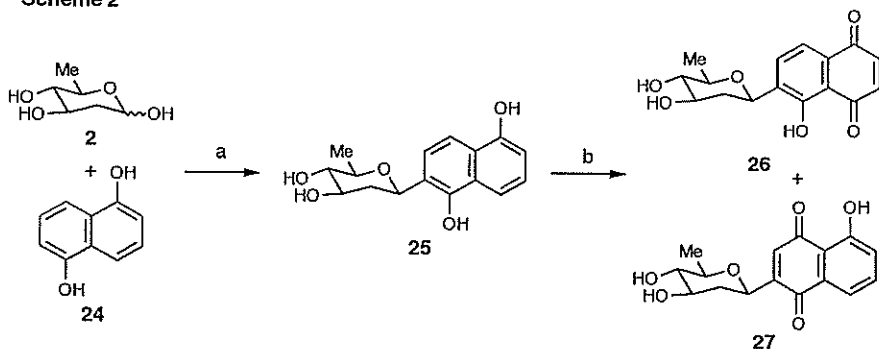
- 1) Toshima, K.; Ushiki, Y.; Matsuo, G.; Matsumura, S. *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38, 7375.
- 2) Toshima, K.; Matsuo, G.; Ishizuka, T.; Ushiki, Y.; Nakata, M.; Matsumura, S. *J. Org. Chem.* **1998**, 63, 2307.
- 3) 戸嶋一敦、松尾剛、中田雅也、松村秀一、有機合成化学協会誌、印刷中。

Scheme 1^a



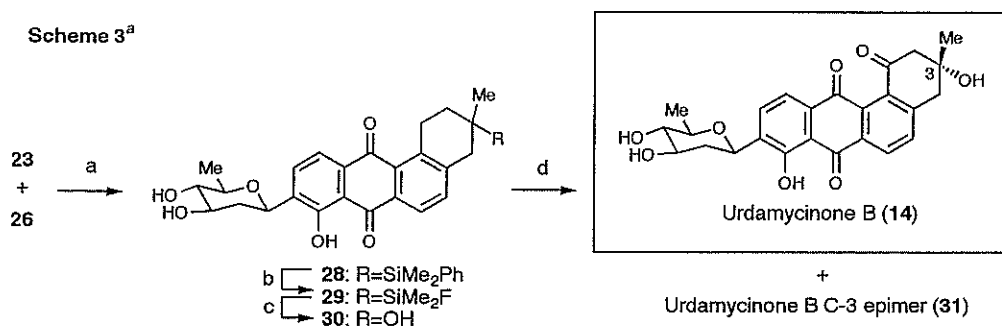
^aKey: (a) $(\text{PhMe}_2\text{Si})_2\text{CuLi}$, -23°C , 0.5 h, 98%; (b) LDA, Ti_2NPh , THF, $-78 \rightarrow 25^\circ\text{C}$, 1 h, 94%; (c) $(\text{Ph}_3\text{P})_4\text{Pd}$, LiCl, DMF, 70°C , 1 h, 93%; (d) AD-mix- β , $t\text{-BuOH-H}_2\text{O}$, 0°C , 12 h, 93%; (e) NaIO_4 , THF- H_2O , 25°C , 1.5 h, 87%; (f) THF, 25°C , 0.5 h, 77%.

Scheme 2^a



^aKey: (a) montmorillonite K-10, CHCl_3 , 50°C , 24 h, 64%; (b) O_2 , sunlight, $t\text{-BuOH-CHCl}_3$ (1:3), r. t., 12 h, 57% of 26 and 13% of 27.

Scheme 3^a



^aKey: (a) $\text{B}(\text{OAc})_3$, CH_2Cl_2 , 25°C , 2 h, then DBU, CH_2Cl_2 , 25°C , 0.5 h, 58%; (b) $\text{HBF}_4 \cdot \text{Et}_2\text{O}$, CH_2Cl_2 , 25°C , 2 h, 78%; (c) KF, KHCO_3 , 31% H_2O_2 , THF-MeOH, 25°C , 14 h, 53%; (d) O_2 , sunlight, MeOH, 25°C , 24 h, 71%, then separation, 36% for 14, 35% for 31.