

論文 / 著書情報
Article / Book Information

題目(和文)	5-チオ-L-フコースを含むオリゴ糖の合成とその生物学的性質
Title(English)	
著者(和文)	和泉雅之
Author(English)	Masayuki Izumi
出典(和文)	学位:博士(理学), 学位授与機関:東京工業大学, 報告番号:甲第3222号, 授与年月日:1996年3月26日, 学位の種別:課程博士, 審査員:
Citation(English)	Degree:Doctor of Science, Conferring organization: Tokyo Institute of Technology, Report number:甲第3222号, Conferred date:1996/3/26, Degree Type:Course doctor, Examiner:
学位種別(和文)	博士論文
Type(English)	Doctoral Thesis

博士論文

5-チオ-L-フコースを含むオリゴ糖の合成と その生物学的性質

指導教官 橋本弘信 教授
東京工業大学 バイオサイエンス専攻 93D22029
和泉雅之

本論文中で使われている略号

Fuc : フコース

Glc : グルコース

Gal : ガラクトース

GlcNAc : N-アセチルグルコサミン

GalNAc : N-アセチルガラクトサミン

NeuAc : N-アセチルノイラミン酸

Ac : アセチル

All : アリル

Bn : ベンジル

Bu : n-ブチル

Bz : ベンゾイル

ClAc : クロロアセチル

Cp : シクロペンタジエニル

DABCO : 1,4-ジアザビシクロ[2,2,2]オクタン

DBU : 1,8-ジアザビシクロ[5,4,0]-7-ウンデセン

DMAP : 4-ジメチルアミノピリジン

DMF : N,N-ジメチルホルムアミド

DMSO : ジメチルスルホキシド

DMTST : ジメチル(メチルチオ)スルホニウム トリフルオロメタンスルホネート

DTT : DL-ジチオトレイトール

Et : エチル

HMPA : ヘキサメチルりん酸トリアミド

Lev : レプリノイル

Me : メチル

Mpm : 4-メトキシベンジル

Ms : メタンスルホニル

NBS : N-ブロモコハク酸イミド

NIS : N-ヨードコハク酸イミド

Pr : n-プロピル

Pre : 1-プロペニル

TBDMS : *tert*-ブチルジメチルシリル

TES : トリエチルシリル

Tf : トリフルオロメタンスルホニル

TIPDS : 1,1,3,3-テトライソプロピルジシロキサン-1,3-ジイル

TMS : トリメチルシリル

Tr : トリフェニルメチル

Ts : p-トルエンスルホニル

目次

序章	1
第1章 5-チオ-L-フコースと5-チオ-D-アラビノースの合成	
緒言	7
第1節 5-チオ-L-フコースの簡便な合成法	9
第2節 3-O-アリル-L-フコース トリアセタートの合成	14
第3節 5-チオ-D-アラビノースの簡便な合成法	16
まとめ	18
第2章 5-チオアルドピラノース類のグリコシル化反応と擬似オリゴ糖の合成	
緒言	19
第1節 5-チオ-D-アラビノースのグリコシル化反応	22
第2節 5-チオ-L-フコースのグリコシル化反応と擬似二糖の合成	27
第3節 5-チオ-L-フコースを含む血液型抗原決定基の合成	34
まとめ	42
第3章 5-チオ-L-フコースを含むオリゴ糖の生物学的性質	
緒言	43
第1節 天然型オリゴ糖の合成	44
第2節 擬似二糖類の α -L-フコシダーゼに対する阻害活性	51
第3節 血球凝集阻止活性	56
まとめ	58
実験の部	59
総括	115
参考文献	117
発表報文	121
謝辞	122

序章

細胞の表面は糖鎖で覆われており、それが細胞と細胞あるいは細胞と細胞外マトリックスとの接着、認識という現象に深く関わっている[1]ことが知られている。細胞はその種類によって異なる特徴的な糖鎖構造を有している。例えば、がん細胞においても腫瘍マーカーと呼ばれる特徴的な糖鎖抗原が発現されており、それらを認識するモノクローナル抗体ががんの血清診断[2]において用いられている。腫瘍マーカーの例としては、消化器系のがんに多く存在する2→3シアリルLe^a、肺がんや卵巣がんなどに多く存在するシアリルLe^xが挙げられる。これらの糖鎖抗原は、共に基幹構造と呼ばれるガラクトースとグルコサミンに、修飾構造と呼ばれるシアリ酸とL-フコース(Fuc)が結合した構造をしている。

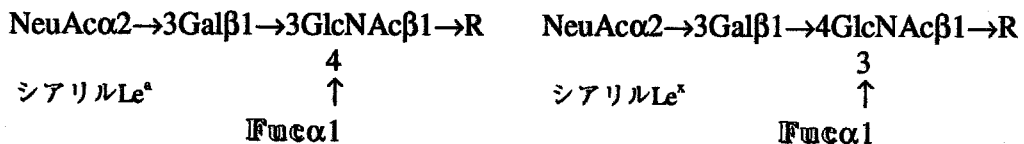
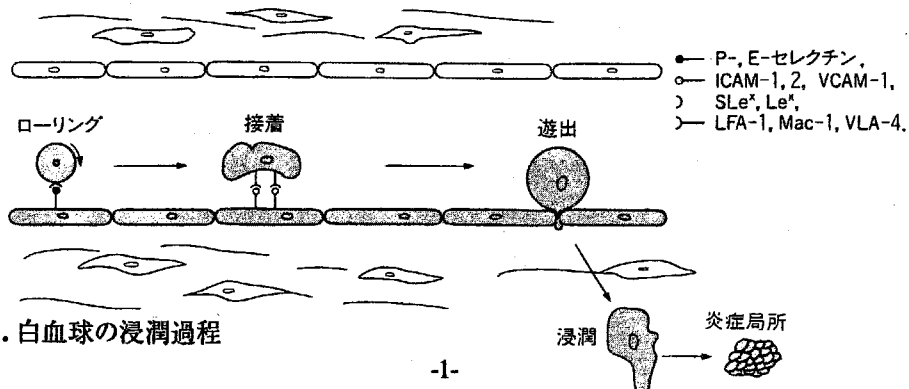


Figure 1.

腫瘍マーカーであるシアリルLe^xは、顆粒球と単球にも特徴的に発現されており、血小板や上皮細胞との接着にも関与している[3]。この際、糖鎖抗原を認識する接着分子はセレクチンと呼ばれている。セレクチンはC型（カルシウム依存性）レクチンのCRD(Carbohydrate Recognition Domain)をN末端に持つ膜貫通型糖タンパク質である。その構造の違いからL-, E-, P-セレクチンの3種がこれまでに報告されている。E-セレクチンは炎症時の血管内皮細胞に誘導され、白血球の内皮細胞への結合に重要な働きを示す。その後、白血球は血管外に遊走し、炎症局所へ浸潤するわけであるが、この一連の過程は、シアリルLe^xを多く発現しているがん細胞の転位反応にも関与していると考えられている。



もう1つよく知られた糖鎖抗原として、赤血球膜上に非常に多く発現されているABO式血液型抗原がある[4, 5]。その構造は、ガラクトースとグルコサミンの基幹構造にL-フコースがシアリルLe^xとは異なる位置に結合したものである。このように、注目される生理機能を有する糖鎖抗原にはL-フコースが含まれている場合が多い。

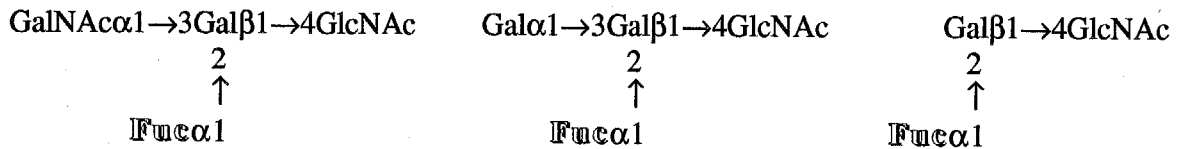


Figure 3. A型抗原

B型抗原

O型抗原

さて、糖リガンドとタンパク質の相互作用が分子レベルで解明された例として、O型抗原決定基であるH-type 2オリゴ糖とハリエニシダ凝集素(UEA I)の結合があげられる[6]。その相互作用解明の手法は、H-type 2の各水酸基を系統的にデオキシ化し、それぞれの阻害活性からどの水酸基が結合に必須であるかを調べるものである。その結果、フコースの3、4位とガラクトースの3位の水酸基が必須であることが分かった。また、E-セレクトインとシアリルLe^xの結合でも同様の研究が行われ、フコースの水酸基は必須であることが明らかにされた[7]。以上のように、フコースは糖鎖を介した認識作用において重要な役割を果たしている。

水酸基をデオキシ化やメチル化などの手法で修飾したオリゴ糖は、糖鎖とそのレセプターとの結合の分子レベルでの解明に有用であることは前述の通りであるが、その他に、阻害作用を利用した医薬[8]や特定のレセプターとの結合能を利用したDDSへの応用[9]なども考えられる。

このように、その活性によっては非常に幅広い利用が期待される修飾オリゴ糖の1グループに、ピラノース環内の酸素原子を周期律表で酸素原子と同周期である窒素原子や炭素原子、同族である硫黄原子などで置換した擬似糖と呼ばれる化合物群がある。窒素原子置換体はノジリマイシンと称される5-アミノ-5-デオキシ-D-グルコピラノース(1)[10]が、炭素原子置換体はアカルボース(2)[11]、バリダミシンAなどの構成糖として天然に存在し、グリコシダーゼ阻害剤や抗生物質としてその生理活性が知られている。一方、硫黄原子置

換体としては、最近5-チオ-D-マンノース(3)が天然に存在することが報告された[12]が、その機能はわかっていない。

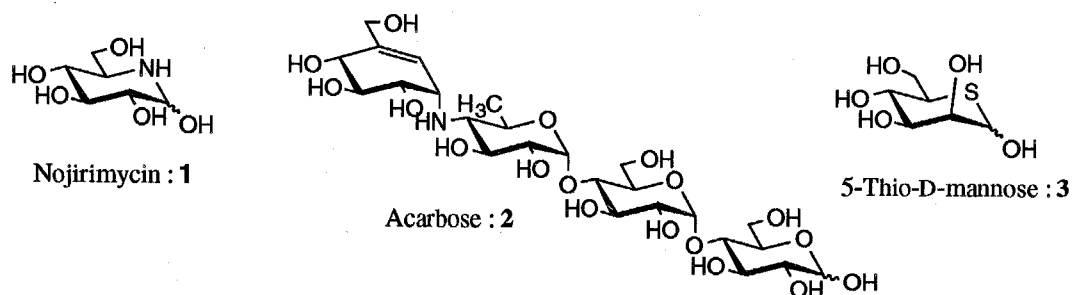


Figure 4. 天然に存在する擬似糖類

さて、我々はオリゴ糖を介した認識作用に深く関与しているL-フコースを修飾し、その化合物の持つ活性を明らかにしたいと考えている。そこで、どのような置換体をオリゴ糖に組み込めばよいかであるが、窒素原子置換体を用いた場合、アノマー位のN,O-アセタールが容易に加水分解されることが知られており[13]、安定な化合物は得られないと予想される。一方、炭素原子置換体と硫黄原子置換体はその化合物は安定であると考えられるが、我々は、硫黄原子が酸素原子と同じ原子価であることから化合物の性質も環酸素糖に近いと考えられる、硫黄原子置換体を合成することにした。

ピラノース環内の酸素原子を硫黄原子で置換した5-チオアルドピラノース類の合成は1962年の5-チオ-D-キシロース[14]に始まり、D-, L-アラビノース[15, 16]、D-リボース[17]、D-リキソース[15]、D-ガラクトース[18]、D-グルコース[19]、L-ラムノース[20]、D-グルコサミン[21]、L-イドース[22]などが報告されている。L-フコースに関しては当研究室から2通りの合成法[23, 24]の報告がある。

これら環硫黄擬似単糖類のもつ生理活性についてTable 1に示した。多くの場合、環酸素糖との間に解離定数の差は見られず(Entry 1-6)、酵素の基質となっているものもある。これらの結果から、環酸素部位はあらゆる糖類に共通な構造であるので、受容体タンパクにとってはそれほど重要な認識部位ではないと考えられていた[25]。しかし、5-チオ-L-フコース(5b)は、これまでの環硫黄擬似単糖とは異なり牛 α -L-フコシダーゼに対して強力な阻害作用を持つ[23]。

Entry	受容体タンパク質	リガンド	X=O (mM)	X=S (mM)	文献
1	β -グルコシダーゼ (almond)	4a	Ki ; 127 (α) 189 (β)	Ki ; 245	26
2	ガラクトシルトランスフェラーゼ (bovine milk)	4a	Km ; 5.4	Km ; 7.4	27
3	ヘキソキナーゼ (yeast)	4a	Km ; 0.25	Km ; 4	28
4	ヘキソキナーゼ (rat brain)	4b	Ki ; 4×10^{-3}	Ki ; 4×10^{-4}	29
5	ホスホグルコムターゼ (rat skeletal muscle)	4c	Km ; 8×10^{-3}	Km ; 6×10^{-2}	30
6	グルコース輸送タンパク (rabbit kidney-cortex)	4a	Km ; 2.1	Km ; 2.4	31
7	α -L-フコシダーゼ (bovine epididymis)	5a 5b	Ki ; 2.6	Ki ; 0.69 Ki ; 4.2×10^{-2}	32 23
8	α -グルコシダーゼ (brewers yeast)	4a	阻害せず	Ki ; 0.75	33

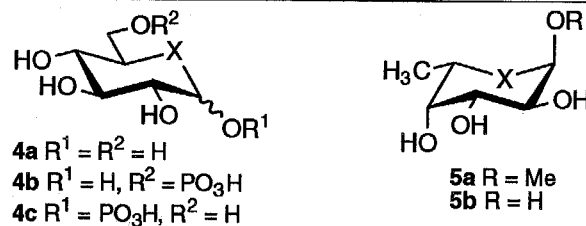


Table 1. ピラノースと5-チオピラノースの受容体タンパク質に対する解離定数の比較

この強い阻害活性の原因は次のように考えられている[32]。フコースの環酸素、グリコシド酸素原子をそれぞれ硫黄原子と置換した誘導体、および6位が修飾された誘導体である5-チオ-L-ガラクトース、5-チオ-D-アラビノースの阻害活性を比較した結果、環内に硫黄原子が存在することが酵素との親和性を高めていることが明らかになり、硫黄原子とメチル基の疎水性から、牛 α -L-フコシダーゼのフコース結合部位には、環酸素付近から6位付近にかけて疎水結合により認識される領域があるのではないかと推定されている。

X	S	S	S	O	O	S	S
R ¹	OH	OMe	SMe	OMe	SMe	OH	OH
R ²	CH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₂ OH	H
Ki (mM)	0.084	0.78	1.7	2.6	17	0.96	0.77

Table 2. L-フコース誘導体の α -L-フコシダーゼ(bovine kidney)に対するKi

さて、このように酵素との高い親和性を持つ5-チオ-L-フコースをオリゴ糖に組み込むことにより、次に述べるような活性を持つ新しい化学的道具を創製することができると考えられる。例えば、基質特異性の高いフコシダーゼの基質を5-チオ-L-フコースでミミックしたオリゴ糖は、ある特定の酵素に特異的な阻害剤となり得る。また、シアリルLe^xとE-セクチンとの結合にはカルシウムが必須であり、フコースの水酸基がカルシウムと相互作用していることが知られている[3]が、5-チオ-L-フコースを含むシアリルLe^xの活性から、L-フコースの環酸素原子がその相互作用に果たしている役割についての情報が得られる。

このように5-チオ-L-フコースを含むオリゴ糖は興味深い化合物であるが、これまでその合成は行われなかった。その理由としては、既に報告されている5-チオ-L-フコースの合成法[23, 24]は多工程を要するためオリゴ糖合成に必要な量を供給するのが困難であったこと、そしてさらに大きな問題として、オリゴ糖の化学合成に必須な5-チオアルドピラノース類のグリコシル化反応が開発されていなかったことが上げられる。そこで本研究は、5-チオ-L-フコースを含むオリゴ糖の合成法を確立し、その基礎的な生物学的性質として、酵素、レクチン、抗体との親和性を明らかにするために行った。本論文では、第1章で5-チオアルドピラノース類の簡便な合成法を確立したことについて報告する。第1節では、D-アラビノ-ペントジアルド-1,4-フラノース誘導体に対するメチル基の増炭反応を経るルートで5-チオ-L-フコースの簡便な合成法を確立したことについて、第2節では、同様のルートでのバクテリアオリゴ糖などの合成原料となる3-O-アリル-L-フコースの合成について、第3節では、5-チオ-L-フコースの5-脱メチル同族体である5-チオ-D-アラビノースの大量合成法について報告する。

第2章では、5-チオアルドピラノース類のグリコシル化反応を検討した結果と、得られた知見を利用した5-チオ-L-フコースを含むオリゴ糖の合成について報告する。第1節では、5-チオ-D-アラビノースをグリコシル供与体とするグリコシル化反応を検討した結果について、第2節では、第1節の結果を5-チオ-L-フコースに適用した結果と擬似二糖の合成について、第3節では、5-チオ-L-フコースを含む血液型抗原決定基(H-type 2とLe^x)の合成

について報告する。

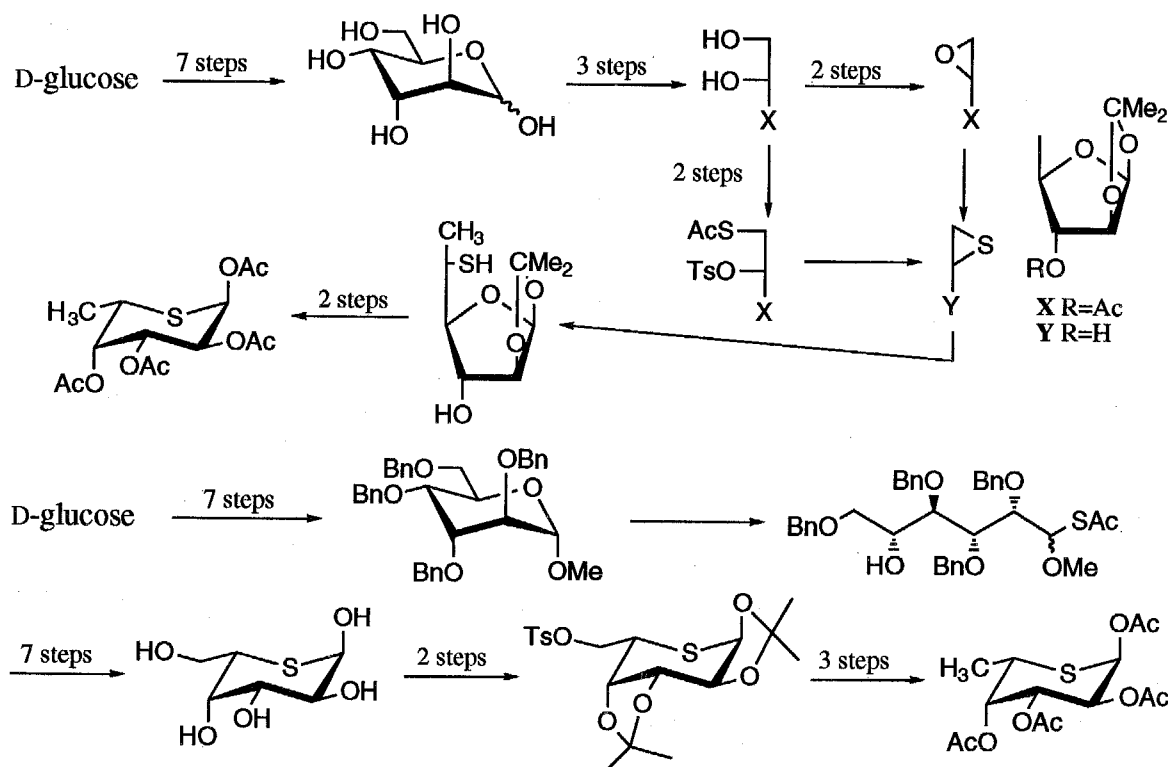
第3章では、合成した5-チオ-L-フコースを含むオリゴ糖の生物学的性質について報告する。第1節では、生物学的性質を評価する際必要な天然型のオリゴ糖の合成について、第2節では、2種のフコシダーゼに対する4種の5-チオ-L-フコースを非還元末端に有する擬似二糖の阻害活性について、第3節では、5"-S-H-type 2の血球凝集阻止活性について報告する。

第1章 5-チオ-L-フコースと5-チオ-D-アラビノースの合成

緒言

5-チオアルドピラノース類の合成戦略は2つ考えられる。第1の方法は、5位に硫黄原子を導入し1位のアルデヒドとチオアセタール環を形成する方法、第2の方法は、1位に硫黄原子を導入し直鎖状のチオアセタールとした後、5位と環を形成する方法である。それぞれの方法の長所と短所は次のように考えられる。前者では、チオピラノース環は簡単に形成されるが、硫黄原子を導入する際フラノースまたは直鎖状の中間体を経なければならないので必然的に工程数が長くなる。後者では、チオアセタール環の形成に限界があるが工程数は短くて済む。

著者の研究室の湯浅らは、5-チオアルドピラノース類の合成に双方の手法を種々検討してきた。湯浅は5-チオ-D-グルコース、5-チオ-D-マンノース[34]の合成を、また藤森は5-チオ-L-フコース[23]の合成を、第1の方法で行った。また、河西[24]は5-チオ-D-グルコース、5'-チオ-イソマルトース、5-チオ-L-フコースの合成を、第2の方法で行った。以下に5-チオ-L-フコースの両合成ルートを示す(Scheme 1)。

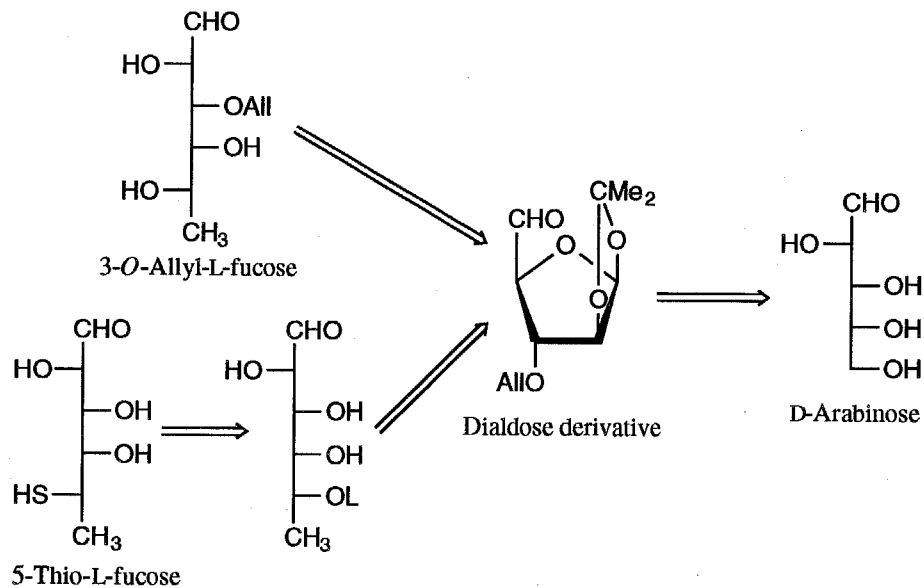


Scheme 1. これまでの5-チオ-L-フコースの合成法

第1の方法では5位に立体反転を伴って硫黄原子を導入するため、出発原料としてL-ガラクトース（L-フコースは6-デオキシ-L-ガラクトースである）の5-エピマーであるD-アルトロースを用いる。D-アルトロースは市販されていないのでその合成も行わねばならず、その結果多工程を要している。第2の方法は、ピラノシド誘導体をジメチルボロンブロミドとチオ酢酸で処理し直鎖状のO,S-アセタールを経る方法であるが、この鍵反応が6-デオキシ糖には適用できないので、第1の方法と同様に出発原料はD-アルトロースを用いねばならず、さらに5-チオ-L-ガラクトースを得た後6-デオキシ化も行わねばならない。したがって、この方法は5-チオ-L-フコースの合成には適さない。それぞれの工程数はD-グルコースから16および20工程であり、オリゴ糖類の合成に必要な原料である5-チオ-L-フコースの供給には不適當である。

そこで著者は新たに短工程である程度の量を供給できる合成ルートを検討することにした。その簡単な逆合成図を以下に示す(Scheme 2)。このルートは次のような特徴がある。

(I) 出発原料としてL-フコースより炭素数が1つ少ないD-アラビノースを用いる。(II) アルデヒドに対するメチル基の求核付加反応の立体選択性を制御できれば、6-デオキシ-D-アルトロース誘導体からは5-チオ-L-フコースが合成でき、6-デオキシ-L-ガラクトース誘導体からは3位に置換基を有するL-フコース誘導体が簡便に得られる。



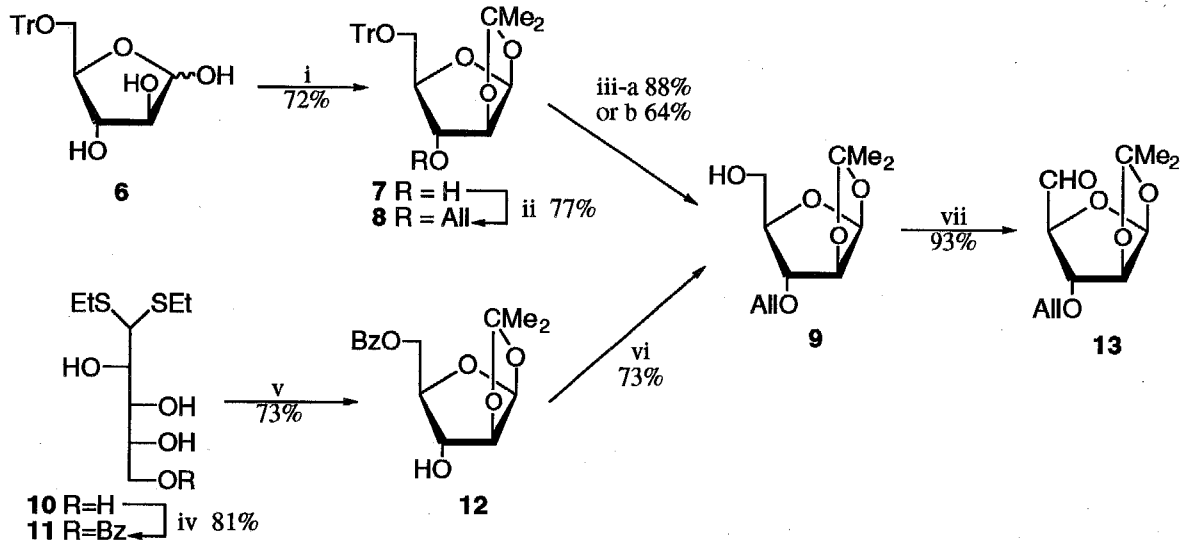
Scheme 2. 5-チオ-L-フコースの逆合成図

本章では、第1節でD-アラビノースから誘導したジアルドース誘導体に対する増炭反応を経由する5-チオ-L-フコースの大量合成法について、第2節では3-O-アリル-L-フコースの合成について、さらに第3節では5-チオ-L-フコースの5-脱メチル同族体である5-チオ-D-アラビノースの新規合成法について報告する。

第1節 5-チオ-L-フコースの簡便な合成法

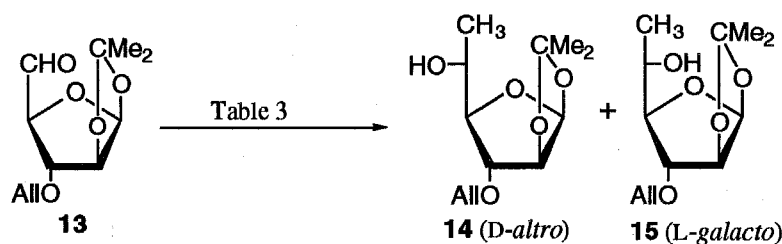
D-アラビノースの5位水酸基をピリジン中トリチルクロリドで選択的にトリチル化し、5-O-トリチル-D-アラビノフラノース**6**[35]を収率64%で得た。トリチル体**6**を*p*-トルエンスルホン酸触媒下アセトン中2,2-ジメトキシプロパンと反応させたところ、1,2-O-イソプロピリデン体**7**とその3-O-(2-メトキシ-2-プロピル)誘導体が生成した。反応系にメタノールを加えることにより2-メトキシ-2-プロピル基を脱保護し収率72%で**7**を得た。*N,N*-ジメチルホルムアミド(DMF)中、水素化ナトリウムとアリルブロミドで**7**のアリル化を行い、収率77%で3-アリルエーテル**8**を得た。化合物**8**の脱トリチル化は2つの条件で行った。第1の条件は、クロロホルム、2,2-ジメトキシプロパン混合溶媒中*p*-トルエンスルホン酸による反応で、目的物**9**とその5-O-(2-メトキシ-2-プロピル)誘導体を混合物で得た。氷酢酸により2-メトキシ-2-プロピル基を脱保護して**9**を収率88%で得た。第2の条件は、エーテル中ギ酸[36]を用いる方法で**9**の収率は64%であった。これらの脱トリチル化法は少量では良い結果を与えたが、どちらも10グラムスケールで行うと、脱トリチル化が完了する前にイソプロピリデン基が一部加水分解されるため収率が40%以下に下がってしまった。また、1工程目からシリカゲルカラムクロマトグラフィーによる精製が必要となるこのルートは大量合成には不向きであると考え、Guilfordら[37]の3-O-ベンジル-1,2-O-イソプロピリデン- β -D-アラビノフラノースの合成を参考にしたルートも検討することにした。D-アラビノースジエチルジチオアセタール**10**を出発原料とし、5位を選択的にベンゾイル化して**11**を収率81%で得た。ついでアセトン中塩化水銀(II)と反応させ、ジチオアセタールの脱保護と同時にイソプロピリデン化を行い5-O-ベンゾイル-1,2-O-イソプロピリデン- β -D-アラビノフラノース**12**を収率73%で得た。アリル化はDMF中水素化ナトリウムと

アリルブロミドで行い、反応終了後メタノールを加え生成したナトリウムメトキシドで脱ベンゾイル化し、**9**を収率73%で得た。このルートは中間体がどれも収率良く結晶で得られるので大量合成に向けたルートである。こうして大量に供給できるようになった**9**をSwern酸化[38]により収率93%でジアルドース誘導体**13**へと変換した。



Scheme 3. (i) $\text{Me}_2\text{C}(\text{OMe})_2$, acetone, $\text{TsOH} \cdot \text{H}_2\text{O}$. (ii) NaH , DMF, AlI^+Br^- . (iii-a) $\text{Me}_2\text{C}(\text{OMe})_2$, CHCl_3 , $\text{TsOH} \cdot \text{H}_2\text{O}$, then AcOH . (iii-b) HCO_2H , Et_2O . (iv) BzCl , pyridine, -15°C . (v) HgCl_2 , CuSO_4 , acetone. (vi) NaH , AlI^+Br^- , DMF, 0°C , then MeOH . (vii) $(\text{COCl})_2$, DMSO, CH_2Cl_2 , -78°C then Et_3N .

ジアルドース誘導体**13**への求核付加反応は3種のメチル金属化合物 (MeMgI , MeLi , Me_3Al) を用いて検討し、結果はTable 3に示した。D-アルトロ体**14**とL-ガラクト体**15**の生成比は ^1H NMRでの6-メチル基の積分値の比で決定した。Entry 2 (MeMgI in Et_2O , -78°C) の場合を除いて、同じ試薬と溶媒を用いた場合低温で反応を行ったほうが立体選択性は良かった。最も良い立体選択性を与えたのは、Entry 6 (MeLi in Et_2O , -78°C) とEntry 9 (Me_3Al in CH_2Cl_2 -hexane, $-70^\circ\text{C} \rightarrow -10^\circ\text{C}$) の条件であった。 Me_3Al を用いると後処理で $\text{Al}(\text{OH})_3$ が生成するため化合物の単離が面倒であることから、Entry 6の条件でD-アルトロース誘導体**14**を合成することにした。



Entry	Reagent	Solvent	Conditions	Yield ^a	14 : 15
1	MeMgI	ether	0 °C, 30 min	82%	3 : 2
2	MeMgI	ether	-78 °C, 60 min	89%	3 : 2
3	MeMgI	THF	0 °C, 10 min	54%	4 : 1
4	MeMgI	THF	-20 °C, 120 min	70%	8 : 1
5	MeLi	ether	0 °C, 180 min	70%	6 : 1
6	MeLi	ether	-78 °C, 30 min	77%	>10 : 1
7	MeLi	CH ₂ Cl ₂ -ether	0 °C, 180 min	70%	2 : 1
8	MeLi	CH ₂ Cl ₂ -ether	-78 °C, 90 min	93%	4 : 1
9	Me ₃ Al	CH ₂ Cl ₂ -hexane	-70 °C → -10 °C, 240 min	63%	>10 : 1

^a Isolated yield.

Table 3. ジアルドース誘導体**13**に対するメチルカルバニオンによる求核付加反応

Table 3からわかるように、どの場合でもD-アルトロ体**14**がL-ガラクト体**15**よりも優勢に得られたわけだが、その立体選択性は次のように説明できる。MeMgIとMeLiの場合は、カルボニル酸素と3位酸素に金属原子が配位した6員環キレーション[39]と、カルボニル酸素と環酸素に金属原子が配位した5員環キレーション[40]が遷移状態(Fig. 5)として考えられる。5員環キレーションではイソプロピリデン基との間に立体障害が生じるため6員環キレーションが優先し、D-アルトロ体が優勢に生成したと考えられる。一方、Me₃Alの場合はFelkin-Ahnモデル(Fig. 6)により説明することができる。

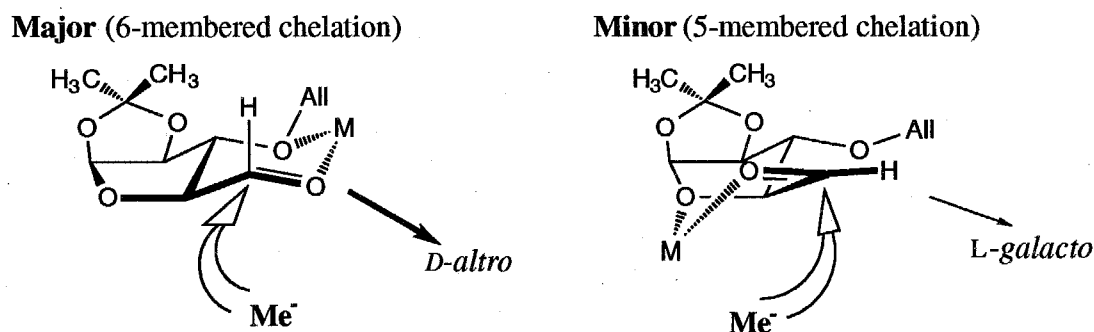


Figure 5. MeMgI, MeLiの場合

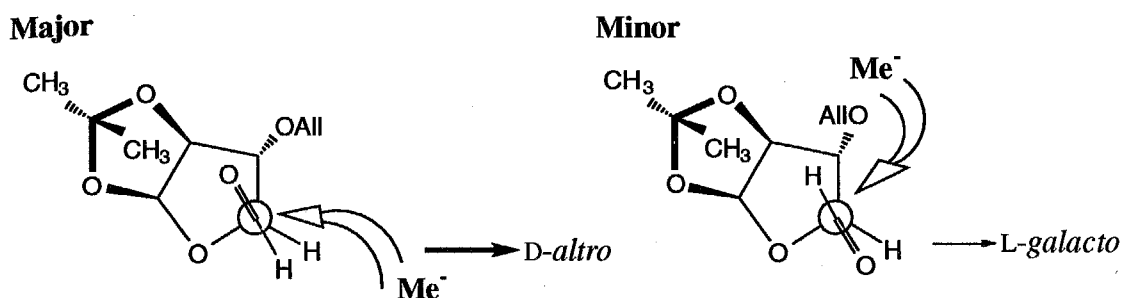


Figure 6. Me_3Al の場合 (Felkin-Ahn model)

5位のエピマーである**14**と**15**は5-アセチル体とした後シリカゲルカラムクロマトグラフィー(3:1 CH_2Cl_2 -toluene)により分離することができるが、以下の反応はEntry 6の条件で得たエピマー混合物をそのまま用いて行った。異性体**14**と**15**の立体配置は以下の手順で決定した。分離したエピマー**14**と**15**のアリル基とイソプロピリデン基をそれぞれ脱保護した後、アセチル化して得た2種のテトラアセタートのうち、**15**から誘導したものの ^1H NMRスペクトルが、市販のL-フコースから誘導したL-フコピラノーステトラアセタートと一致したことにより、**15**がL-ガラクト配置であると決定した。

5位への立体反転を伴った硫黄原子の導入は3種のスルホン酸エステル (*p*-トルエンスルホニル体、メタンスルホニル体、トリフルオロメタンスルホニル体)を用いて検討した。D-アルトロ体**14**をピリジン中トシルクロリドと反応させ5-トシラート**16**を収率86%で、ピリジン中メシルクロリドと反応させて5-メシラート**17**を収率98%で得た。塩化メチレン中無水トリフルオロメタンスルホン酸とピリジンとの反応で得た5-トリフラー**18**は不安定なため精製せずに次の反応に用いた。

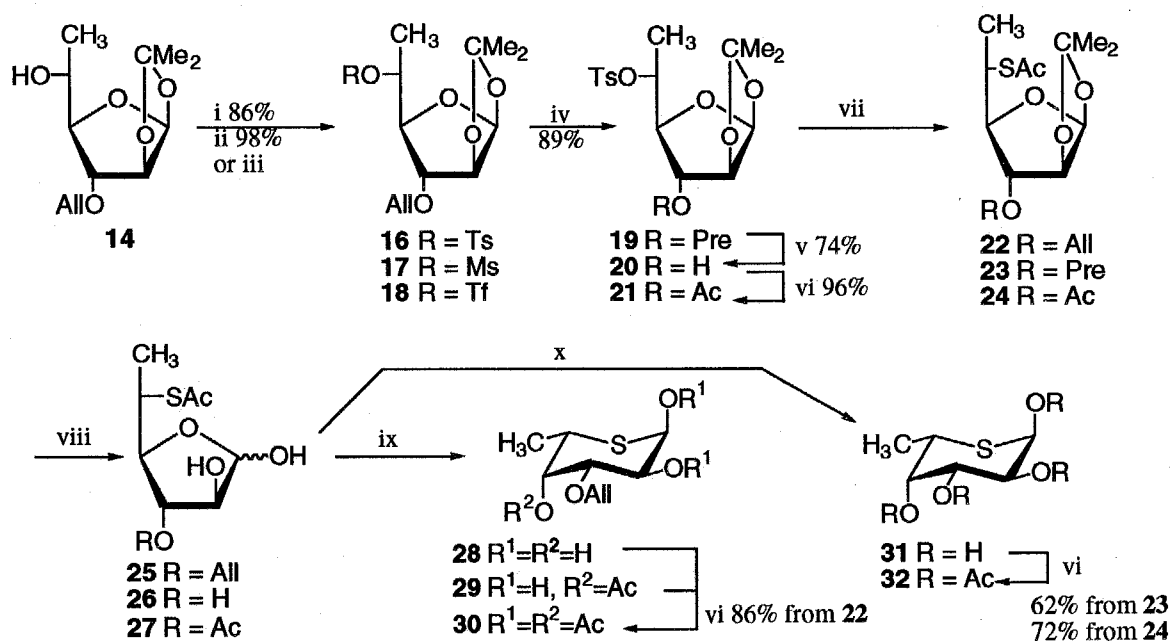
3種のスルホン酸エステルに対するチオ酢酸カリウムを用いた置換反応の結果はTable 4に示した。ヘキサメチルりん酸トリアミド(HMPA)中5-トシラート**16**との反応(Entry 3)が最も収率良く5-チオフラノース誘導体を与えた。5-チオピラノース誘導体**30**のアリル基の脱保護は、パラジウム-炭素触媒またはWilkinson触媒 $[(\text{Ph}_3\text{P})_3\text{RhCl}][41]$ を用いて試みたが、どちらもうまくいかなかった。そこでアリル基に代わる3位の保護基として、アリル基を異性化させた1-プロペニル基とアセチル基を検討することにした。1-プロペニル体**19**は**16**のメタノール中パラジウム-炭素触媒によるアリル基の異性化で合成(89%)し、アセ

チル体**21**は**16**のWilkinson触媒によるアリル基の異性化の後塩化水銀(II)、酸化水銀(II)[42]によるエノールエーテルの加水分解(74%)とアセチル化(96%)を経て合成した。化合物**19**と**21**のHMPA中チオ酢酸カリウムによる置換反応はEntry 3と同様に進行し5-チオフラノース誘導体**23**、**24**をそれぞれ収率67%および63%で与えた。

Entry	Substrate	Solvent	Conditions	Yield ^a
1	18	DMF	r.t., 3h	22 48%
2	17	DMF	70 °C, 1 day→80 °C, 2days	N.R.
3	16	HMPA	85 °C, 3 h	22 74%
4	19	HMPA	90 °C, 5 h	23 67%
5	21	HMPA	80 °C, 6 h	24 63%

^a Isolated yield. N.R. = no reaction

Table 4. 5-スルホン酸エステルに対するチオ酢酸カリウムによる求核置換反応



Scheme 5. (i) TsCl, DMAP, pyridine. (ii) MsCl, pyridine. (iii) Tf₂O, pyridine, CH₂Cl₂, -20 °C. (iv) Pd-C, MeOH, reflux or (Ph₃P)₃RhCl, EtOH-PhH-H₂O, reflux. (v) HgCl₂, HgO, aq acetone. (vi) Ac₂O, pyridine. (vii) see Table 4. (viii) 70% AcOH, 70 °C. (ix) NaOMe. (x) aq NH₃, MeOH, DTT

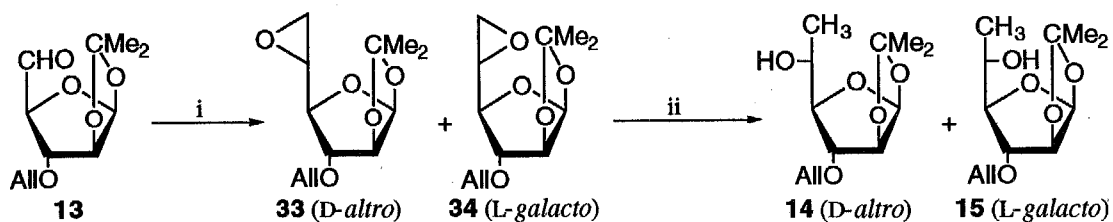
5-チオフラノース誘導体**22**、**23**、**24**の5-チオピラノース誘導体への変換は以下のルートで行った。5位を先に遊離のチオール基にすると容易にジスルフィド体へと変換されて

しまうため、まず70%酢酸でイソプロピリデン基を脱保護し**25**, **26**, **27**を得た。アリルエーテル**25**をナトリウムメトキシドで処理すると**28**と4-アセタート**29**が混合物で得られたが、そのままアセチル化すると単一のトリアセタート**30**が**22**からの収率86%で得られた。しかし、化合物**26**と**27**は同様のルートでは5-チオ-L-フコースパーアセタートへと変換できなかった。そこでチオール酸化防止剤であるDL-ジチオトレイトール(DTT)存在下、メタノール中アンモニア水で脱アセチル化を行い、溶媒を減圧留去した後そのままアセチル化して目的物**32**をそれぞれ収率62%および72%で得た。化合物**14**以降はジアステレオマー混合物で誘導してきたが、5-チオ-L-フコースパーアセタート**32**は再結晶により単一のジアステレオマーとして得られ、物性値は報告されているもの[23]と一致した。

第2節 3-O-アリル-L-フコース トリアセタートの合成

第1節で示したように、D-アラビノ型の立体配置を有するジアルドース誘導體**13**に対するメチルカルバニオンの求核付加反応はD-アルトロ体**14**を立体選択的に与える条件が見つかり、5-チオ-L-フコースの合成ルートを確立することができたが、3-O-アリル-L-フコピラノースにすぐに変換できるL-ガラクト体**15**を効率良く得ることはできなかった。そこで、**13**に対するメチレンの付加反応を経由するルートを検討することにした。ジメチルスルホニウムメチリド[43]およびジアゾメタンによる反応で5,6-エポキシド**33**, **34**を得た後、エーテル中水素化アルミニウムリチウムでエポキシドを還元的に開裂して**14**, **15**に誘導した。Table 5に示したとおり、どちらの場合もD-アルトロ体**14**が優先的に得られた。目的とする立体選択性が見られなかったので収率の向上は検討していない。

さらに**14**, **15**混合物の5位水酸基を酸化-還元することにより**15**へと導けないかを検討した。**14**, **15**をSwern酸化により5-ウロース**35**へと変換し、エタノール中水素化ホウ素ナトリウムで還元して**14**, **15**としたが、この方法でもD-アルトロ体**14**が優先的に得られた。

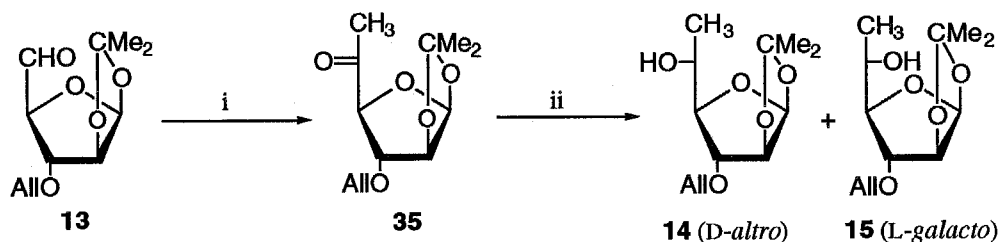


Scheme 5. (i) see Table 5, (ii) LiAlH₄, Et₂O, r.t.

Entry	Reagent	Solvents	Conditions	Yield ^a	14 : 15
1	Me ₂ S(O)CH ₂	Me ₂ SO	r.t., 20 min→60°C, 60 min	21%	7 : 4
2	CH ₂ N ₂	PhH-EtOH	r.t., 90 min	22%	7 : 2

^a Isolated yields for 2 steps.

Table 5. ジアルドース誘導体**13**に対するメチレンの付加反応



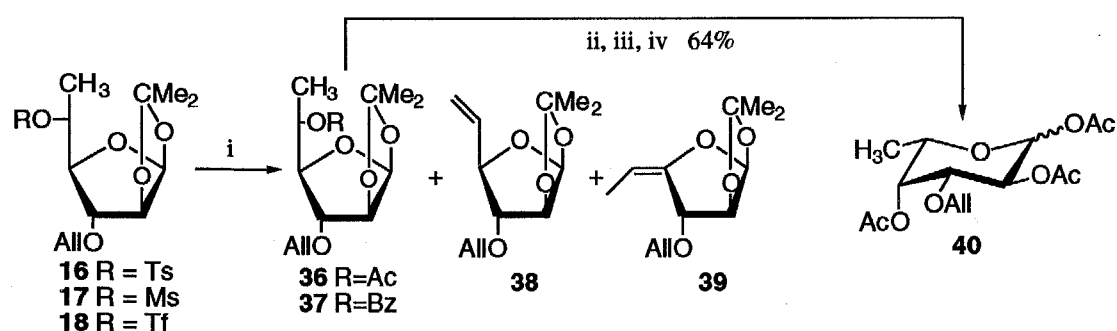
Scheme 6. (i) (COCl)₂, DMSO, CH₂Cl₂, -78 °C then Et₃N. (ii) NaBH₄, EtOH, quant. (2steps)

そこで第1節で硫黄原子の導入を検討した3種のスルホン酸エステルに対する酸素原子による置換反応を検討することにした。酸素求核剤としてはNaOAc, NaOBz, Bu₄NOAcを、溶媒はDMFとHMPAを検討しその結果はTable 6に示した。塩基性の強いBu₄NOAcを用いた場合(Entry 3, 4)と反応時間が長い場合(Entry 6)は、目的とする置換反応生成物とともに副生成物として脱離反応生成物**38**, **39**が得られた。L-ガラクト体が最も収率良く得られたのはHMPA中5-トシラート**16**とNaOBzとの反応(Entry 6)であった。ナトリウムメトキシドにより5位アシル基の脱保護を行い**15**を得、70%酢酸でイソプロピリデン基を加水分解し、引き続きアセチル化して3-O-アシル-L-フコピラノーストリアセタート**40**を収率64%でアノマー混合物として得た。

Entry	Substrate	Nucleophile	Solvent	Conditions	Yield ^a
1	18	NaOAc	DMF	r.t., 1.5 h	15 63% (from 14)
2	17	NaOBz	DMF	90 °C, 3 h	N.R.
3	17	Bu ₄ NOAc	DMF	70 °C, 5 h	36 60% Ene 28%
4	17	Bu ₄ NOAc	HMPA	85 °C, 9 h	36 47% Ene 8.3%
5	16	NaOAc	DMF	90 °C, 24 h	N.R.
6	16	NaOBz	HMPA	90 °C, 3 days	37 75% Ene 24%

^a Isolated yield. N.R. = no reaction. Ene = mixture of **38** and **39**.

Table 6. 求核置換反応による5位水酸基の反転



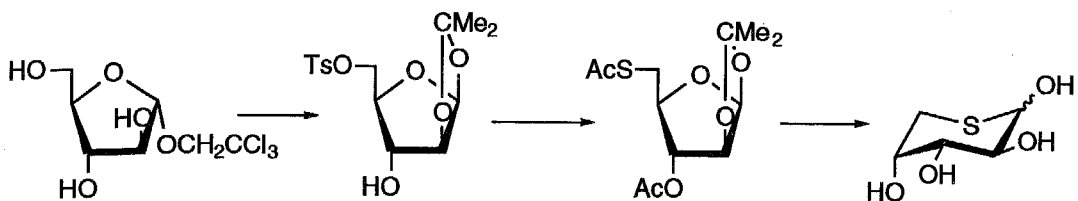
Scheme 7. (i) See Table 6. (ii) NaOMe (iii) 70% AcOH, 70 °C. (iv) Ac₂O, pyridine.

第3節 5-チオ-D-アラビノースの簡便な合成法

1. 背景

5-チオ-L-フコースは第1節で報告したルートでこれまでよりはるかに簡便に合成できるようになったが、それでもやはり10グラムスケールで供給するにはかなりの時間と労力が必要である。5-チオ-L-フコースのグリコシル化反応を検討するためにはそれなりの量が必要であるので、5-チオ-L-フコースの最適なモデル化合物であり、かつ5-チオ-L-フコースの6位メチル基を水素原子で置換した同族体であることからその生理活性にも興味を持たれる5-チオ-D-アラビノースの合成を行うことにした。

5-チオ-D-アラビノースの合成は1985年にHughesら[44]によりすでに報告されている。その合成ルートは、まずトリクロロエチル α -D-アラビノフラノシドの5位をトシル化[45]し、次いでグリコシドの加水分解、イソプロピリデン化、アセチル化の後、硫黄原子の導入とピラノース環の形成という工程を経ている。

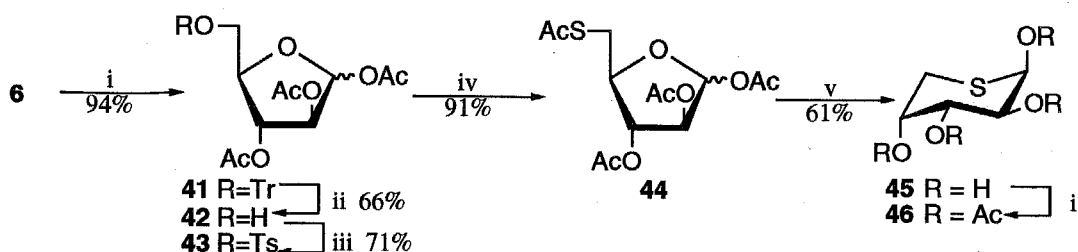


Scheme 8. Hughesらによる5-チオ-D-アラビノースの合成

合成のポイントはどのようなフラノース誘導体を用いるかであり、5位が選択的に保護されたフラノース誘導体である5-O-トリチル-D-アラビノフラノース**6**を出発原料として用いる合成ルートを検討することにした。

2. 結果と考察

5-O-トリチル-D-アラビノフラノース**6**をピリジン中無水酢酸によりアセチル化し、トリアセチル体**41**[46]を収率94%でアノマー混合物として得た。80%酢酸中65℃で脱トリチル化[47]を行い、析出したトリチルアルコールをろ別した後、**42**を収率66%で得た。次いでピリジン中トシルクロリドで処理し5-トシラート**43**を収率71%で得た。DMF中チオ酢酸カリウムを用いて置換反応を行ったところ、室温でスムーズに進行し5-チオフラノース誘導体**44**が収率91%で得られた。その構造は¹H NMRでのアセチルチオ基のメチルのシグナル(α : δ 2.36, β : δ 2.35)と¹³C NMRでのC-5のシグナル(α : δ 30.9, β : δ 32.9)で確認した。ナトリウムメトキシドによる脱アセチル化で5-チオ-D-アラビノピラノース**45**を収率61%で結晶として得た。パーアセタート**46**の物性値がHughesらによる報告[44]と一致したことにより構造を確認した。



Scheme 9. (i) Ac_2O , pyridine. (ii) 60% AcOH , 65 °C. (iii) TsCl , pyridine. (iv) KSac , DMF. (v) NaOMe .

まとめ

本章では、ピラノース環内の酸素原子を硫黄原子で置換した5-チオアルドピラノース類のうち、その生理活性に非常に興味を持たれる5-チオ-L-フコースと5-チオ-D-アラビノースの大量合成法を確立した。第1節では、3-O-アリル-1,2-O-イソプロピリデン-β-D-アラビノ-ペンタジアルド-1,4-フラノース**13**に対する3種のメチル金属化合物による求核付加反応を検討し、6-デオキシ-D-アルトロース誘導体**14**を立体選択的に得る条件を見つけた。その5-トシラート**16, 20, 21**をチオ酢酸カリウムによる求核置換反応により6-デオキシ-5-チオ-L-ガラクトフラノース誘導体へと変換し、5-チオピラノース環の形成を経て5-チオ-L-フコースを得ることができた。この合成ルートはD-アラビノースから12工程であり、これまでの工程数を4分の3に短縮できた。実際にこのルートで生理活性オリゴ糖を合成するのに十分な原料を供給することが可能でありその後の研究につなげることができた。

第2節では、バクテリアオリゴ糖などの合成原料となる3位に置換基を有するL-フコースの合成を検討した。先のジアルドース誘導体**13**に対する求核付加反応ではL-ガラクトース誘導体を立体選択的には得られなかったため、第1節と同様に求核置換反応により5位水酸基を反転するルートで目的物を得たが、結果的に工程数が長くなってしまったため実用上は問題が残されている。

第3節では、5-チオ-L-フコースの5-脱メチル同族体である5-チオ-D-アラビノースの簡便な合成法を検討した。5位が選択的に保護された化合物である5-O-トリチル-D-アラビノフラノース**6**を出発原料とし、アセチル化の後5位にトシル基を導入しチオ酢酸カリウムによる置換反応で硫黄原子を導入、その後5-チオピラノース環の形成を経て目的物を得た。このルートで大量に合成した5-チオ-D-アラビノースは、グリコシル化反応の検討に非常に役に立った。

第2章 5-チオアルドピラノース類のグリコシル化反応と擬似オリゴ糖の合成

緒言

5-チオアルドピラノース類を非還元末端に有する擬似二糖の合成は、これまでに2例報告されている。河西[24]は、二糖ゲンチビオースを出発原料とし、非還元末端のD-グルコースを開環反応を利用するルートで5-チオ-D-グルコースへと変換することにより5'-チオ-イソマルトースの合成を行っている。また、湯浅[48]は、化学合成したUDP-5-チオ-D-ガラクトースとガラクトシルトランスフェラーゼを用いて、5'-チオ-N-アセチルラクトサミンの酵素合成を行っている(Fig. 7)。

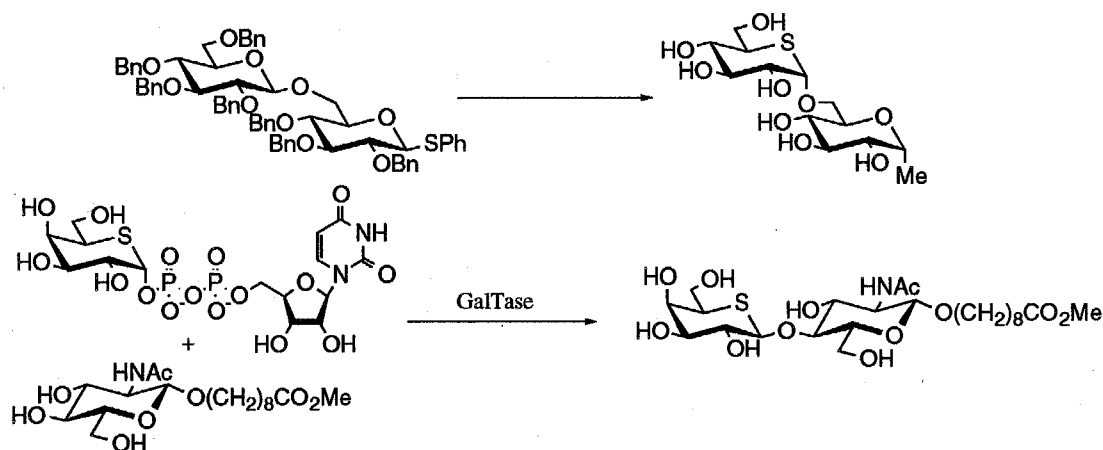
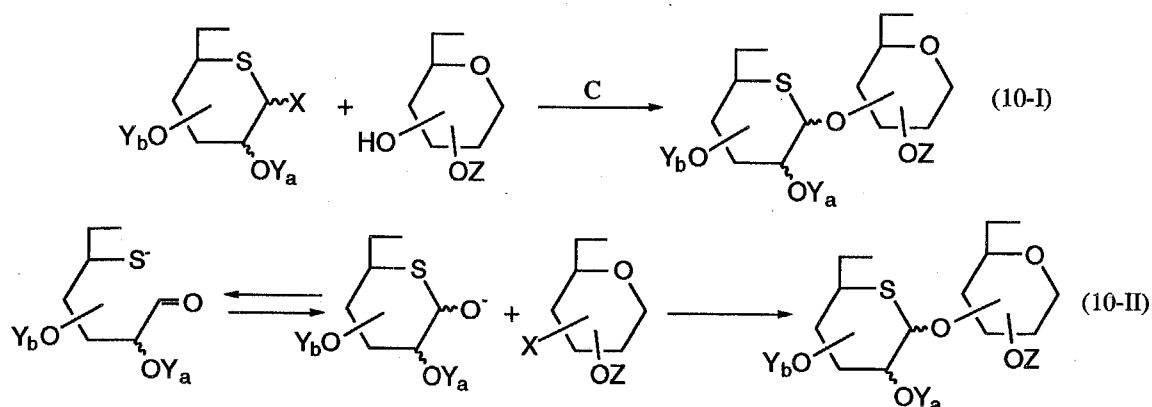


Figure 7. これまで報告例のある5-チオアルドピラノースを非還元末端に含む擬似二糖

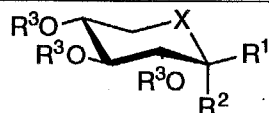
これらの2例は、それぞれ巧みな方法で化学的なグリコシル化反応を用いずに二糖を合成しているが、いろいろな結合様式を有する擬似オリゴ糖類を合成するには、やはり汎用性のある化学的グリコシル化法の開発が必要である。グリコシド結合形成には大きくわけて、(I) アノメリック位に脱離基を有する糖供与体と遊離な水酸基を有する糖受容体を基質とする求核置換反応、(II) グリコシド酸素原子を求核剤とする受容体炭素上での求核置換反応、の2つのストラテジーがある(Scheme 10)。後者は一般的に強塩基性条件の反応のため、5-チオアルドピラノース類の場合チオラート塩との平衡が考えられること、また構築したい結合様式によってグリコシル受容体の設計が変わってくるので一般性がないという理由から、前者の方法を検討することにした。



Scheme 10. グリコシル化の2つのストラテジー

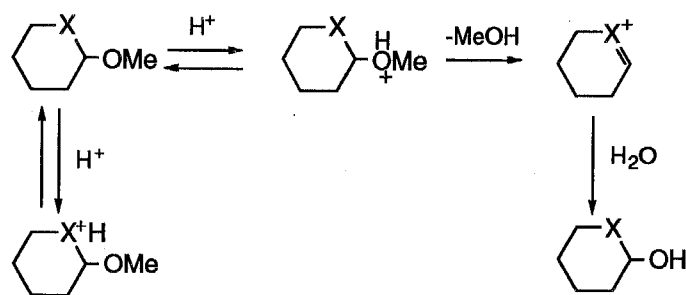
次に、scheme 10-Iのストラテジーによるグリコシル化反応を検討する際の基礎的なデータとなる5-チオアルドピラノース類のアノマー位における反応について述べる。Whistlerら[25]は、キシロースと5-チオキシロースで、メチルグリコシドの加水分解とグリコシルプロミドの加メタノール分解の反応速度を測定した(Table 7)。メチルグリコシドの酸性条件下での加水分解では、5-チオキシロピラノシドはキシロピラノシドに比べて、 α -体で約10倍、 β -体で約14倍速く加水分解される。グリコシドの加水分解は一般的に、グリコシド酸素原子へのプロトン化とそれに引き続いて起こるカルベニウムイオンの生成、という機構を経ると考えられている(Scheme 11)。5-チオアルドピラノシドでは、環硫黄原子からグリコシド酸素原子に対して電子供与性の誘起効果があるので、グリコシド酸素原子がプロトン化されやすいのに対し、アルドピラノシドでは、グリコシド酸素と環酸素へのプロトン化が競争的に起こるため、グリコシド酸素がプロトン化された共役酸の濃度が低くなり加水分解速度が遅くなると考えられている。

Entry		化合物	X=O	X=S
1	加水分解速度 ($\times 10^5 / \text{sec}$)	47a	3.45	35.0
2	加水分解速度 ($\times 10^5 / \text{sec}$)	47b	6.90	100
3	加メタノール分解速度 ($\times 10^5 / \text{sec}$)	48	178	4.36



47a $R^1 = R^3 = \text{H}, R^2 = \text{OMe}$
47b $R^1 = \text{OMe}, R^2 = R^3 = \text{H}$
48 $R^1 = \text{H}, R^2 = \text{Br}, R^3 = \text{Ac}$

Table 7. ピラノースと5-チオピラノースの反応性の違い



Scheme 11. メチルグリコシドの加水分解機構

一方、グリコシルブロミドの加メタノール分解は、逆にキシロシルブロミドの方が5-チオキシロシルブロミドよりも約40倍速く進む。同様の傾向が α -ハロエーテルとスルフィドとの間で観測されている[49]。クロロメチルエチルエーテルの加水分解は、クロロメチルエチルスルフィドの1600倍速く進行し、2,3-ジクロロテトラヒドロピランは、2,3-ジクロロチアシクロヘキサンより速く加メタノール分解される。一般に、このような加溶媒分解反応は S_N1 で進行し[50, 51]、反応速度の差は中間体であるカルベニウムイオンの安定性に起因すると考えられている。酸素原子の方が硫黄原子よりもカルベニウムイオンに対する共鳴安定化の寄与が大きいため、このように反応速度に差が見られると考えられる。

この2種類の反応を比較すると、酸加水分解ではプロトン化が反応速度に影響するのに対し、加メタノール分解においてはカルベニウムイオンの生成が律速段階となっていることがわかる。グリコシル化反応が進行するためにはカルベニウムイオンの生成が必須であり、5-チオアルドピラノース類では、硫黄原子の電子供与型の誘起効果により脱離基が活性化されやすい酸性条件で反応が進行するグリコシル化法が期待できる。実際、5-チオアルドピラノース類の酸性条件下でのメチルグリコシド化は数多く報告されている[52-54]。

さて、Scheme 10-Iのストラテジーによる環酸素糖のグリコシル化反応には、Table 8に示したように多くの方法がある。この反応には糖供与体の脱離基(X)と活性化剤(C)の組み合わせ、糖受容体水酸基(OH)の求核性および水酸基の保護基(Y_a , Y_b , Z)などの多くの因子が複雑に関与している。

脱離基 (X)	活性化剤 (C)
Br, Cl	Ag ₂ CO ₃ , AgClO ₄ , AgOTf, Hg(CN) ₂ , HgBr ₂
F	AgClO ₄ -SnCl ₂ [55], BF ₃ ·OEt ₂ [56], Cp ₂ HfCl ₂ -SnCl ₂ [57]
SR	MeOTf[58], DMTST[59], NIS-TfOH[60], IDCp[61]
OC(CCl ₃)=NH[62]	BF ₃ ·OEt ₂ , TMSOTf
O(CH ₂) ₃ CH=CH ₂	IDCP[63], NIS-TESOTf[64]

Table 8. 代表的な糖供与体の脱離基とその活性化剤

以上の知見から、どの脱離基と活性化剤の組み合わせが5-チオ-L-フコースのグリコシル化反応に有効であるかを考えた。ハロゲン(Br, Cl)を用いる方法は、メチルグリコシド化すら低収率であることが報告されている[18]ので、とても糖水酸基との反応に適用できるとは考えられない。また、5-チオアルドピラノースのチオグリコシド(SR)はジチオアセタールであるため、グリコシド硫黄原子を選択的に活性化することが困難であると予想される。ペンテニルグリコシド[O(CH₂)₃CH=CH₂]の場合も、チオグリコシドと活性化剤が同じなので同じ問題がある。後はフッ化グリコシル(F)を用いる方法とトリクロロアセトイミダート法[OC(CCl₃)=NH]があるが、酸性条件で反応が進行するトリクロロアセトイミダート法を検討することにした。

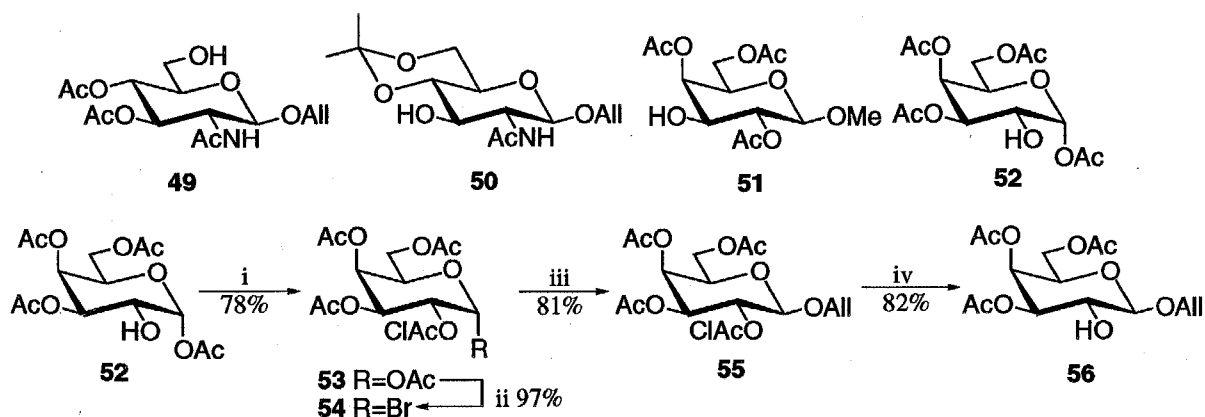
本章では、第1節と第2節で5-チオ-D-アラビノースと5-チオ-L-フコースにトリクロロアセトイミダート法を適用した結果とその立体選択性の考察および擬似二糖類の合成について、第3節で生物学的性質に興味を持たれる5-チオ-L-フコースを含む血液型抗原決定基 H-type 2とLewis X三糖の合成について報告する。

第1節 5-チオ-D-アラビノースのグリコシル化反応

フコースは複合糖質糖鎖中で、N-アセチルグルコサミニドの3、4、6位またはガラクトシドの2位水酸基に α -結合している場合が多い。そこで、その4種のフコピラノシル結合をミミックした擬似二糖を合成ターゲットとすることにし、それぞれ対応する部位に遊離な水酸基を有する単糖に対するグリコシル化を検討することにした。アリル 2-アセトアミド-3,4-ジ-O-アセチル-2-デオキシ- β -D-グルコピラノシド 49[65]、アリル 2-アセトアミ

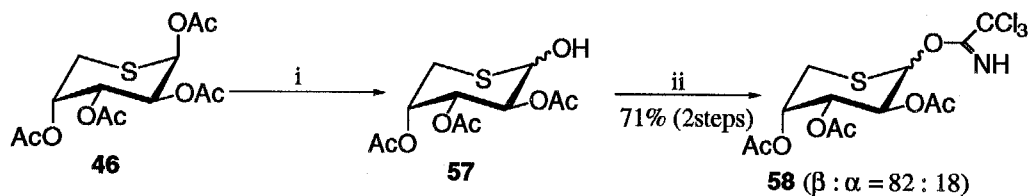
ド-2-デオキシ-4,6-*O*-イソプロピリデン-β-D-グルコピラノシド **50**[66]、メチル 2,4,6-トリ-*O*-アセチル-β-D-ガラクトピラノシド **51**[67]、1,3,4,6-テトラ-*O*-アセチル-α-D-ガラクトピラノース **52**[68]は既知の方法に従って合成した。

アリル 3,4,6-トリ-*O*-アセチル-β-D-ガラクトピラノシド **56**は、**52**より以下のルートで合成した。まず、**52**をピリジンとクロロアセチルクロリドでモノクロロアセチル化し**53**を収率78%で得た。この**53**をジクロロメタン中HBr-AcOHで処理してグリコシルブロミド**54**(97%)へと変換し、そのままグリコシル化に用いた。アリルアルコールとのグリコシル化をトルエン-ニトロメタン(1:1)混合溶媒中シアン化水銀を活性化剤として行い、収率81%でβ-アリルグリコシド**55**を得た。この結果から、モノクロロアセチル基はトリクロロアセチル基とは異なり[69]隣接基関与能を有することがわかった。**55**のモノクロロアセチル基を酢酸エチル-メタノール(1:1)中、酢酸ヒドラジンにより脱保護し**56**を収率82%で得た。



Scheme 12. (i) ClAcCl, pyridine, CH₂Cl₂, 0 °C. (ii) 25% HBr-AcOH, CH₂Cl₂, 0 °C. (iii) AlIOH, Hg(CN)₂, MS 3A, toluene-MeNO₂, r.t. (iv) H₂NNH₂·AcOH, EtOAc-MeOH.

トリクロロアセトイミダート**58**は環酸素糖の場合と同様に、5-チオ-D-アラビノピラノースパーアセタート**46**のアノマー位のアセチル基を酢酸ヒドラジンにより脱保護し、引き続きCCl₃CN, DBU[70]で処理して収率71%で得ることができた。



Scheme 13. (i) $\text{H}_2\text{NNH}_2\cdot\text{AcOH}$, DMF, 50 °C. (ii) CCl_3CN , DBU, $(\text{CH}_2\text{Cl})_2$, 0 °C.

グリコシル化反応は、 CH_2Cl_2 または $(\text{CH}_2\text{Cl})_2$ を溶媒に用いて、反応系の脱水にモレキュラーシーブを加えて行った。活性化剤は触媒量の三フッ化ホウ素エーテラート($\text{BF}_3\cdot\text{OEt}_2$)を用い、反応温度は基本的に $-20\text{ }^\circ\text{C}$ で始め、反応が遅い場合は徐々に温度を上げるようにした。結果はTable 9に示したとおりである。 $-20\text{ }^\circ\text{C}$ で反応が完結した場合(Entry 1, 4–6)は、9:1程度の比で収率良く1,2-*cis*グリコシドが得られた。Table 9には反応を停止するまでの時間を記してあるが、実際は活性化剤を加えてから最初のTLCを打つまで(2、3分程度)の間に反応はほぼ終わっている。反応が非常に遅い場合(Entry 2, 3)は、反応を室温に上げた。これらの場合は立体選択性が悪くなり、副生成物としてグリコシル供与体が加水分解されたと考えられる1,3,4-トリ-*O*-アセチル-5-チオ-β-D-アラビノピラノース**65**が得られた。また、**49**との反応を $-20\text{ }^\circ\text{C}$ で停止するとグリコシド**60**とともにオルトエステルと考えられる副生成物**66**が得られた(Fig. 9)。

Entry	ROH (equiv)	$\text{BF}_3\cdot\text{OEt}_2^a$	Conditions	Yield ^b (65)	1,2- <i>cis</i> : 1,2- <i>trans</i> ^c
1	MeOH (3.2)	0.35	$-20\text{ }^\circ\text{C}$, 20 min	59 87%	92 : 8
2	49 (2.5)	0.33	$-20\text{ }^\circ\text{C}$, 40 min – r.t., 60 min	60 53% (23%)	74 : 26
3	50 (1.5)	0.31	$-20\text{ }^\circ\text{C}$, 60 min – r.t., 60 min	61 70% (19%)	60 : 40
4	51 (2.7)	0.33	$-20\text{ }^\circ\text{C}$, 35 min	62 79%	94 : 6
5	52 (2.9)	0.17	$-20\text{ }^\circ\text{C}$, 30 min	63 88%	91 : 9
6	56 (1.0)	0.33	$-20\text{ }^\circ\text{C}$, 15 min	64 66%	86 : 14

a) Molar ratio based on **58**. b) Isolated yield. c) Ratios were determined by ^1H NMR signals as shown in experimental section.

Table 9. 5-チオ-D-アラビノースのグリコシル化反応

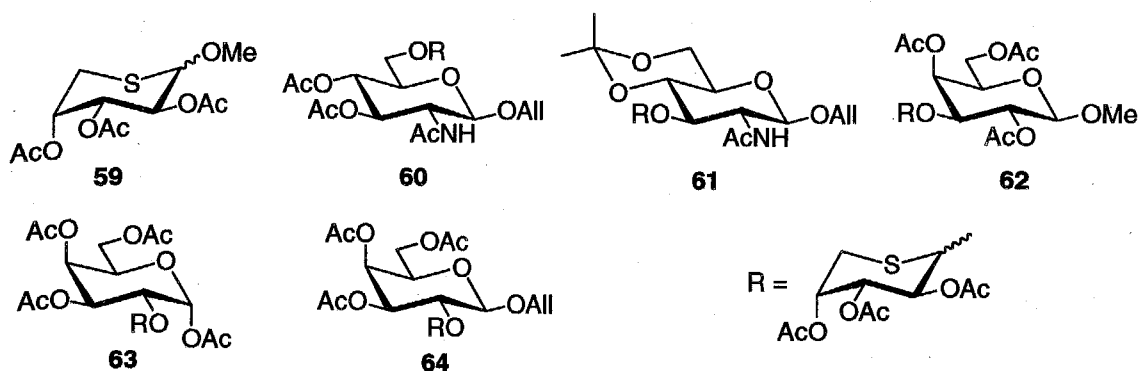
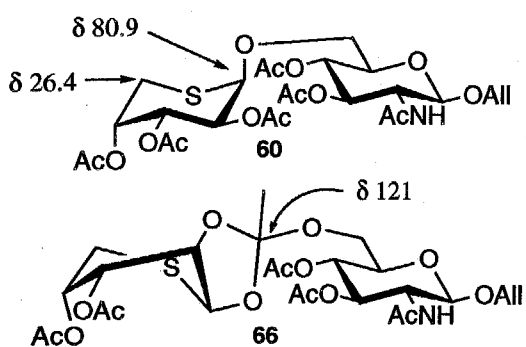


Figure 8. 5-チオ-D-アラビノピラノースのグリコシル化反応生成物



δ	60	66		60	66
H-1'	4.84	5.5-5.4	$J_{1,2'}$	2.8	5.3
H-2'	5.43	4.40	$J_{2,3'}$	10.7	8.9
H-3'	5.33	4.89	$J_{3,4'}$	3.1	2.3
H-4'	5.50	5.5-5.4	(Hz)		

Figure 9. グリコシドとオルトエステルのNMRシグナル

5-チオ-D-アラビノースのグリコシル化反応は、予想通りトリクロロアセトイミダート法で進行し二糖が得られたが、その立体選択性は、予想とは異なりグリコシル供与体58の2位にアセチル基が存在するにもかかわらずどの場合も1,2-*cis*グリコシドが優勢であった。また、Fig. 8に示した二糖類の5-チオ-D-アラビノピラノシル残基のコンフォメーションは、¹H NMRスペクトルの環プロトンの結合定数から、 β -アノマー(1,2-*cis*)は*1C*配座であるのに対し α -アノマー(1,2-*trans*)は*1C*配座であることがわかった(Table 10)。これは、D-アラビノースの場合と異なる。D-アラビノピラノースは α -アノマーは β -アノマーどちらも*1C*配座を取っている。

Compounds	59 β	60 β	61 β	64 β	59 α	61 α	64 α
5SAra H-1	4.64	4.81	5.12	5.15	4.34	4.86	5.00
H-2	5.51-5.46	5.43	5.41	5.37-5.24	n.d.	5.37-5.31	n.d.
H-3	5.36	5.33	5.34	5.37-5.24	5.03	4.99	n.d.
H-4	5.51-5.46	5.50	5.46	5.45	n.d.	5.37-5.31	n.d.
H-5a	3.12	3.13	3.42	3.41	n.d.	3.10	3.07
H-5b	2.60	2.60	2.55	2.51	n.d.	2.42	2.37
$J_{1,2}$	2.5	2.8	2.6	n.d.	4.6	3.6	3.6
$J_{2,3}$	10.9	10.7	10.4	n.d.	2.6*	3.3*	n.d.
$J_{3,4}$	3.0	3.1	2.3	n.d.	5.6*	6.9*	n.d.
$J_{4,5a}$	1.5	1.2	0	1.3	n.d.	10.5	10.6
$J_{4,5b}$	4.3	4.3	4.1	4.4	n.d.	3.3	3.6
$J_{5a,5b}$	14.8	14.7	14.4	14.8	n.d.	13.0	12.9
$J_{1,5b}$	1.8	1.5	0	1.8	n.d.	0	n.d.

n.d. = Not determined. *) Exchangable each other.

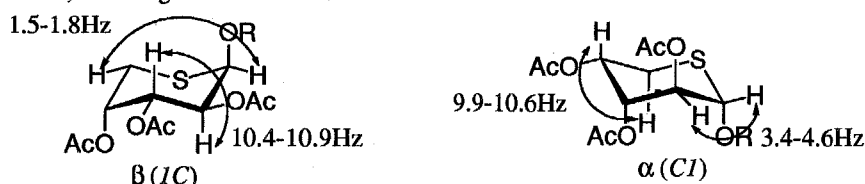


Table 10. 5-チオ-D-アラビノシル残基の ^1H NMRケミカルシフトと結合定数

5-チオアルドピラノース類の単糖は、一般に水溶液中でアキシアルグリコシドが主成分となっている。その理由は、ピラノース環のゆがみとアノマー効果により説明されている。Lambertら[71]によると、ピラノース環に比べて5-チオピラノース環のいす形コンフォメーションは、C-S-C結合角がC-O-C結合角より小さいためにC-S-C-CおよびS-C-C-Cの二面角が大きくなる方向にゆがんでいる(puckering distortion)。その結果、隣接するエクアトリアル置換基同士の二面角は小さくなり、アキシアル-エクアトリアル置換基の二面角は大きくなっている。5-チオアルドピラノース類は水溶液中で一般にアキシアルグリコシドが主成分であるのは、いす形のゆがみによりエクアトリアル置換基どうしの二面角が小さくなり立体障害が大きくなるためと推定されている。

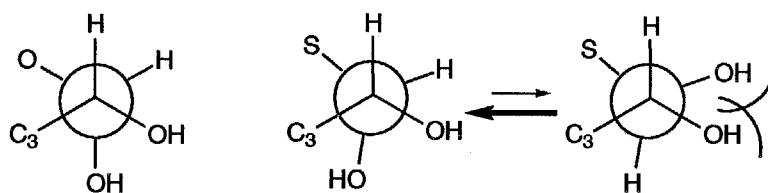


Figure 10. 5-チオアルドピラノース環のゆがみ

次に、アキシアルグリコシドを安定化するもう1つの要因であるアノマー効果[72]であるが、ピラノースにおけるアノマー効果とは、C-O結合と隣接酸素原子の非共有電子対とが平行関係にあるとき、C-O反結合性軌道との重なりが最大となりエネルギー的に安定となる[73]というものである。環酸素とグリコシドC-O結合の相互作用をエンドアノマー効果と呼び、グリコシド酸素原子とピラノース環のC-O結合との場合をエキソアノマー効果[74]と呼ぶ。Pintoらは、5-チオアルドピラノースのアノマー効果について考察している[75]。2-メトキシチアシクロヘキサンのアノマー効果によるアキシアル配向の安定化エネルギーは1.25 kcal mol⁻¹と評価されている。これは2-メトキシオキサシクロヘキサンのアノマー効果による安定化エネルギー(0.42 kcal mol⁻¹)より大きい。

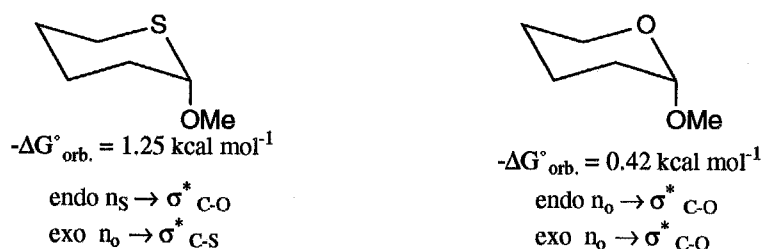


Figure 11. 5-チオピラノースとピラノースのアノマー効果による安定化

5-チオアルドピラノースは二糖の場合でも、これらの効果により単糖と同様にアキシアルグリコシドがエクアトリアルグリコシドに比べて熱力学的に安定であるといえる。

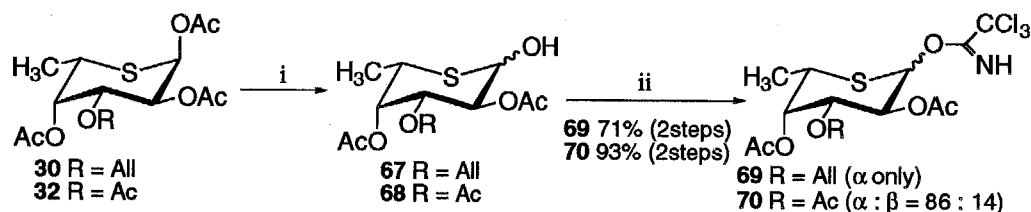
第2節 5-チオ-L-フコースのグリコシル化反応と擬似二糖の合成

1. 5-チオ-L-フコースのグリコシル化反応

5-チオ-D-アラビノースのグリコシル化にトリクロロアセトイミダート法が有効であること、およびその立体選択性は2位にアセチル基が存在していても1,2-*cis*グリコシドが優勢に得られること（複合糖質に見られるフコピラノシドは一般に1,2-*cis*グリコシドである）がわかったので、アセチル基で保護した5-チオ-L-フコースにトリクロロアセトイミダート法を適用してみることにした。

5-チオ-L-フコピラノシルトリクロロアセトイミダート70は、パーアセタート32から5

5-チオ-D-アラビノースの場合と同じ条件で収率95%で誘導した。グリコシル化反応も同様の条件で行い、その結果はTable 11に示した。グリコシル化反応の立体選択性は、5-チオ-D-アラビノースの場合と同じで1,2-*cis*グリコシドが優勢であった。5-チオ-L-フコースの場合は6位メチル基が存在するので、いす形コンフォメーションの反転が見られず、1,2-*cis*グリコシドの比率が高くなっている。低温で短時間で反応が完結する場合(Entry 7-9)は、ほとんど α -体のみが得られ、反応時間が長く反応温度も高い場合(Entry 4-6)は、4:1程度の比で α -体が優勢に得られた。グリコシル受容体には、**49**, **50**, **52**, **56**および**71**, **72**を用いた(Fig. 12)。 $\alpha 1 \rightarrow 6$ GlcNAc結合を形成するための受容体にアリル 2-アセトアミド-2-デオキシ-3,4-O-(1,1,3,3-テトライソプロピルジシロキサン-1,3-ジイル)- β -D-グルコピラノシド**71**[76]を用いたのは、**49**を用いて長時間反応を行った場合アセチル基の6位への転移が観測され目的物の単離が困難であったためである。また、N-アセチルグルコサミンの4位水酸基は反応性が低いことが知られており、 $\alpha 1 \rightarrow 4$ GlcNAc結合を形成するために、より反応性の高いことが知られている3-O-アセチル-1,6-アンヒドロ-2-アジド-2-デオキシ- β -D-グルコピラノース**72**[77]を用いた。



Scheme 14. (i) $\text{H}_2\text{NNH}_2 \cdot \text{AcOH}$, DMF, 50°C . (ii) CCl_3CN , DBU, $(\text{CH}_2\text{Cl})_2$, 0°C .

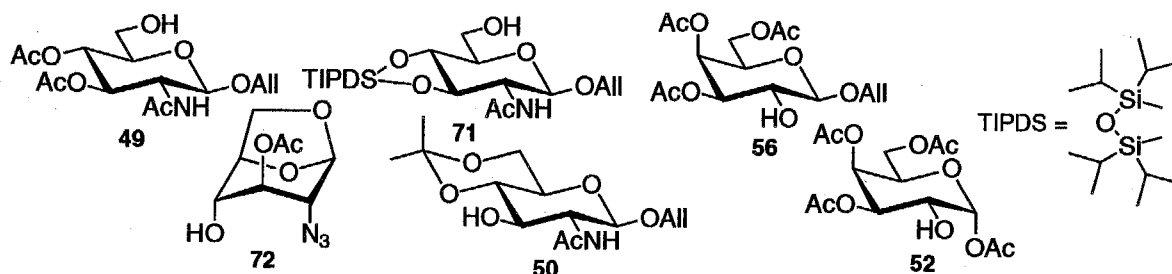
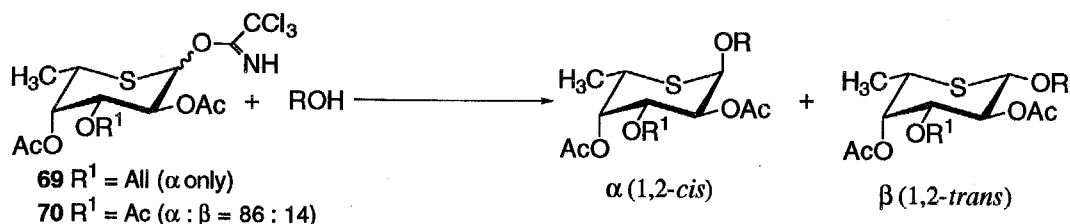


Figure 12. グリコシル受容体



Entry	Donor	ROH (equiv)	$\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2^a$	Conditions	Yield ^b	1,2-cis : 1,2-trans ^c
1	69	MeOH (3.0)	0.33	-20 °C, 30 min	73a 87%	92 : 8
2	70	MeOH (1.1)	0.34	-20 °C, 15 min	73b 98%	79 : 21
3	69	49 (2.6)	0.33	-20 °C, 60 min	74a 83%	82 : 18
4	70	71 (1.5)	0.33	-20 °C, 3 h - r.t., o.n	75b 70% ^d	81 : 19 ^d
5	69	50 (3.0)	0.32	-20 °C, 1day	76a 46%	88 : 12
6	70	50 (3.0)	0.33	0 °C, 6.5 h	76b 64%	82 : 18
7	70	72 (3.0)	0.32	-20 °C, 30 min	77b 89%	>99 : 1
8	70	52 (2.8)	0.17	-20 °C, 84 min	78b 81%	>99 : 1
9	70	56 (1.6)	0.33	-20 °C, 15 min	79b 86%	98 : 2

a) Molar ratio based on a donor. b) Isolated yield. c) Ratios were determined by ¹H NMR signals as shown in experimental section. o.n. = overnight. d) Yield and Ratio was determined after removal of TIPDS group.

Table 11. 5-チオ-L-フコースのグリコシル化反応

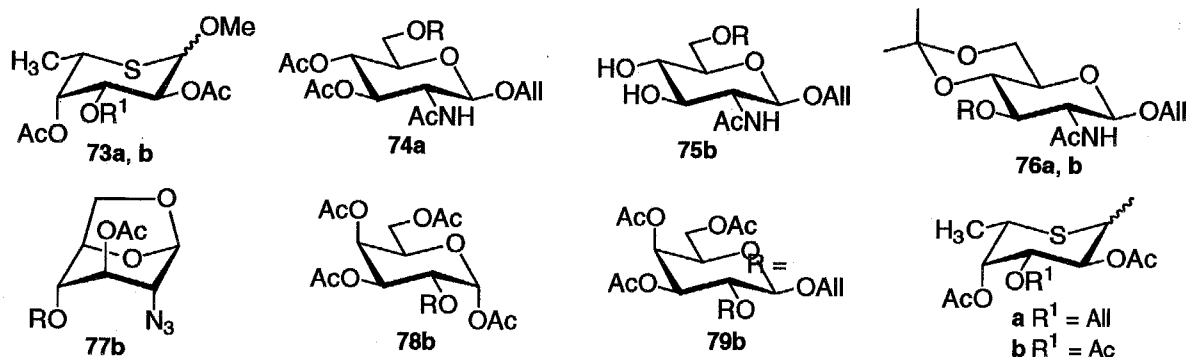
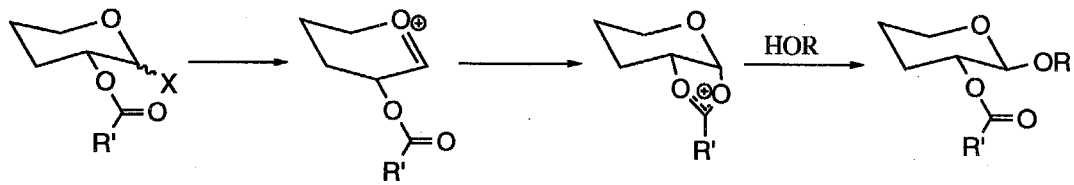


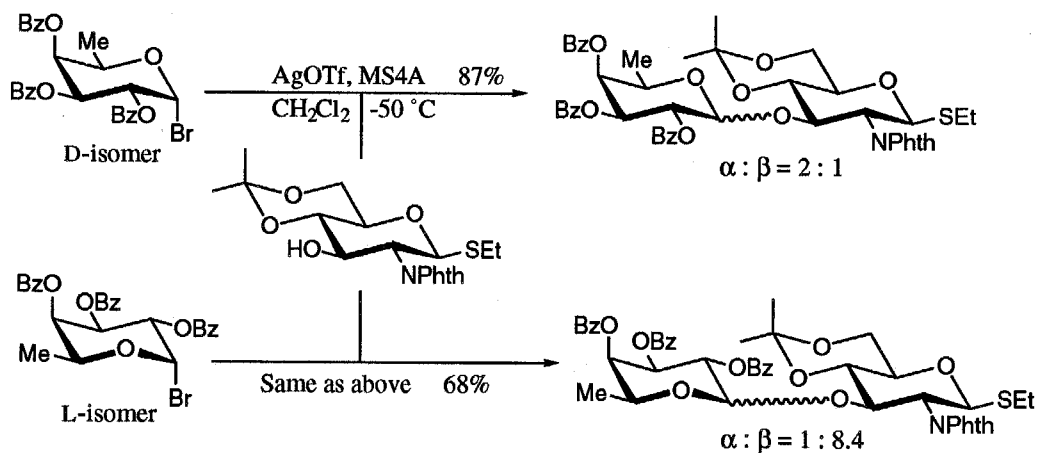
Figure 13. 今回合成した5-チオ-L-フコピラノシド

さて、環酸素糖のグリコシル化反応では、グリコシル供与体の2位にアシル基が存在する場合、隣接基関与により1,2-transグリコシドが生成する。隣接基関与とは、糖供与体のXが脱離して生じたオキソカルベニウムイオンが直ちに2位のアシルオキシ基の関与によりアシルオキソニウムイオン中間体を形成し、次いでアノメリック炭素を糖受容体の水酸基が求核攻撃することにより1,2-transグリコシドが得られる(Scheme 15)というものである。



Scheme 15. 隣接基関与を利用した1,2-*trans* typeグリコシドの合成

5-チオ-D-アラビノースおよび5-チオ-L-フコースのトリクロロアセトイミダート法によるグリコシル化反応で特筆すべきことは、隣接基関与が見られなかったことである。しかし、L-フコースにおいても隣接基関与が見られなかった例が2つ知られている。その1つは、van Boeckelらが報告したKoenigs-Knorr法により1,2-*cis*グリコシドが優勢に得られた例 [78]で、糖供与体と糖受容体が"matched pair"である場合は、アシルオキシニウムイオンを経由して1,2-*trans*グリコシドが、それらの立体反発から"mismatched pair"である場合は、オキソカルベニウムイオンを経て反応が進行し、1,2-*cis*グリコシドが優勢に得られると説明されている。



Scheme 16. van Boeckelらによるグリコシル化の報告

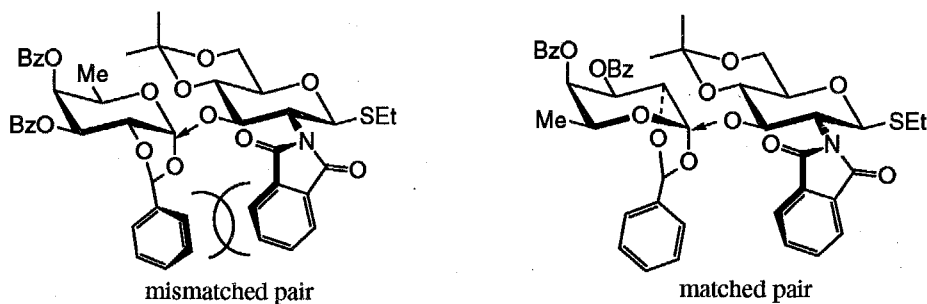
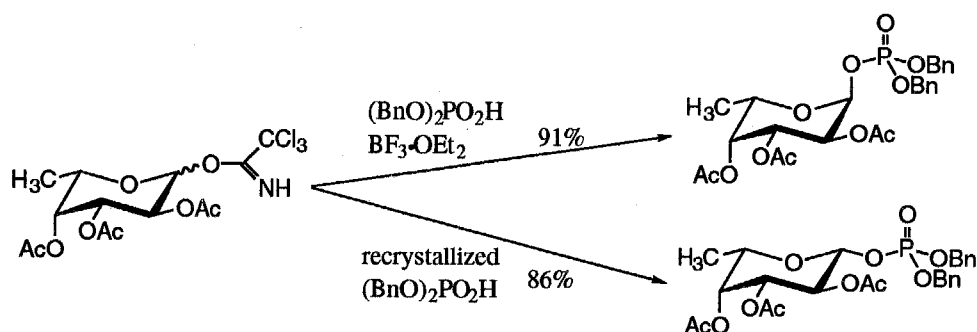


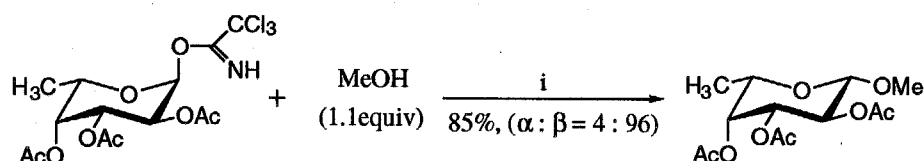
Figure 14. matched pair–mismatched pair

また、第2の例はSchmidtら[79]のフコースのトリクロロアセトイミダート体を用いる1位のりん酸エステル化で、再結晶したジベンジルりん酸を用いると β -体が得られ、そこに $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ を加えると異性化により熱力学的に安定な α -体が得られたと報告している。



Scheme 17. Schmidtらのりん酸エステル化

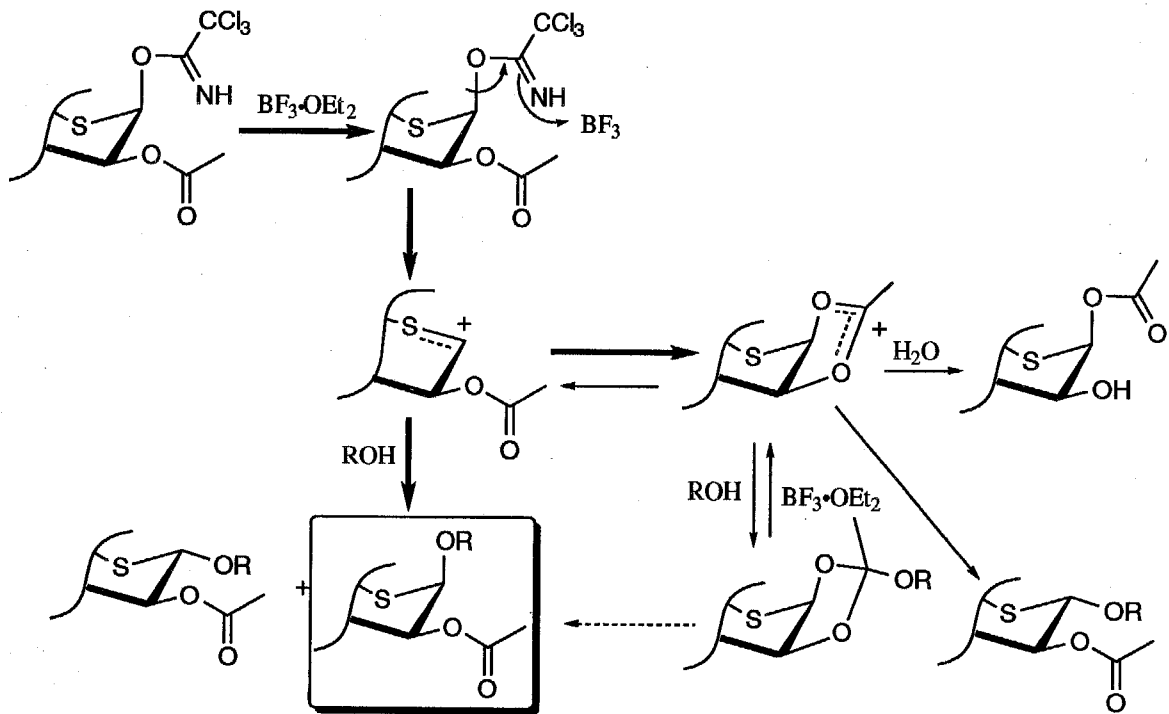
しかし、5-チオ-L-フコースと同じ条件でL-フコースのメチルグリコシド化を行ったところ、 $\alpha : \beta = 4 : 96$ で1,2-*trans*グリコシドが優勢に得られた。Table 11のEntry 1, 2との比較から、隣接基関与が見られないのは5-チオアルドピラノース類に特徴的であることがわかる。



Scheme 18. (i) $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$, MS 3A, $(\text{CH}_2\text{Cl})_2$, -20°C , 15 min.

ここでこれまでに得られたデータを整理してみる。まず、5-チオ-D-アラビノースの β -体は1C配座を、 α -体は1I配座をとることから、5-チオアルドピラノースではアキシアルグリコシドがエクソトリアルグリコシドに比べて熱力学的に安定であることがわかる。次にグリコシル供与体の加水分解物65で2位から1位へアシル基の転移が観測されたこと、およびグリコシル化反応でオルトエステルと考えられる副生成物が得られたことから、アシルオキソニウムイオンが生成していることはほぼ間違いない。これらの結果から以下のように反応機構を推定した。グリコシル供与体が $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ により活性化され生成したカルベニウムイオンは、アシルオキソニウムイオンと平衡状態にある。アシルオキソニウムイオンにはアノマー炭素原子とアシル基のカルボニル由来の炭素原子の2つの反応点があるが、環硫黄原子からの電子供与性の誘起効果のために反応性の低下したアノマー炭素上で

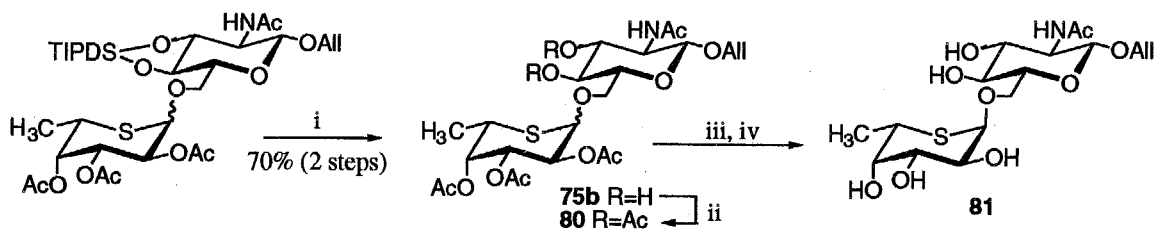
は反応はおこらずに、オルトエステルが生成する。一方、グリコシル化反応はカルベニウムイオン中間体から進行し、アキシアルグリコシドが生成すると考えられる。



Scheme 19. 5-チオアルドピラノースのグリコシル化推定反応機構

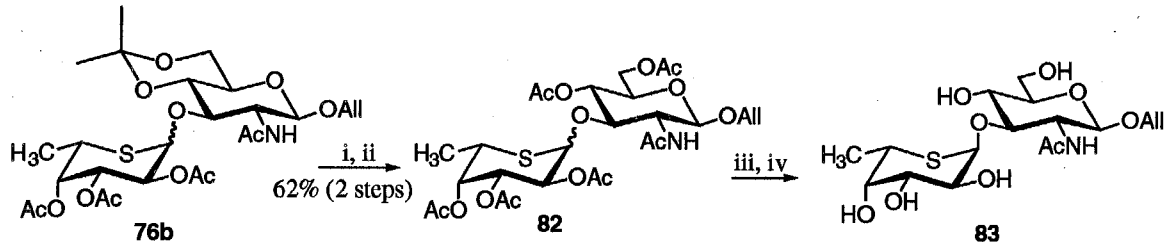
2. 5-チオ-L-フコースを非還元末端に有する擬似二糖の合成

$\alpha 1 \rightarrow 6$ 結合を有する擬似二糖**81**の合成は以下のように行った。グリコシル化の後の二糖とグリコシル受容体**71**との分離が困難であったので、フッ化テトラブチルアンモニウム(Bu_4NF)で1,1,3,3-テトライソプロピルジシロキサン-1,3-ジイル(TIPDS)基を脱保護[80]した後、二糖**75b**を2工程で収率70%で単離した。3、4位をアセチル化した後、シリカゲルカラムクロマトグラフィーにより副生する β -結合した二糖を分離除去し、脱アセチル化して目的とする二糖**81**を得た。



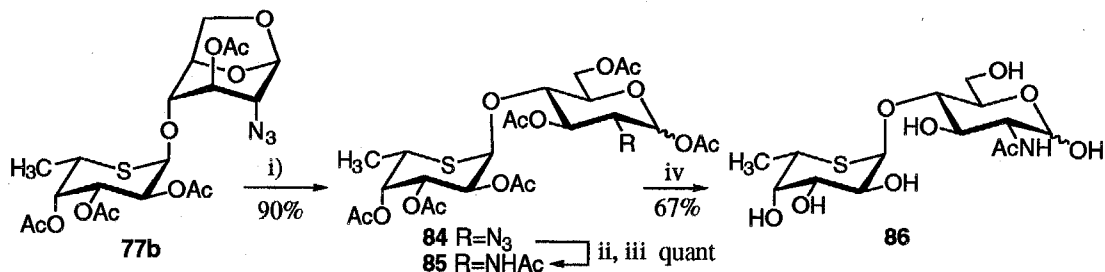
Scheme 20. (i) Bu_4NF , THF. (ii) Ac_2O , pyridine. (iii) **80 α** (separated on silica gel). (iv) NaOMe , MeOH .

α 1 \rightarrow 3結合を有する擬似二糖**83**の合成は以下のように行った。グリコシル化で得た二糖**76b**のイソプロピリデン基を含水アセトン中HClで加水分解[81]し、アセチル化して二糖をペンタアセチル体**82**として得た。シリカゲルカラムクロマトグラフィーにより β -結合した二糖を分離した後、 α -体を脱アセチル化して目的とする二糖**83**へと誘導した。



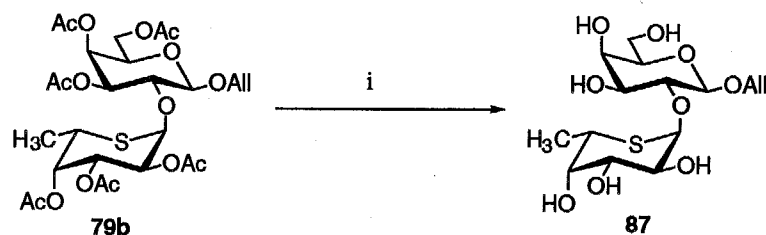
Scheme 21. (i) 1 M aq.HCl, acetone. (ii) Ac₂O, DMAP, pyridine. (iii) **82** α (separated on silica gel). (iv) NaOMe, MeOH.

α 1 \rightarrow 4結合を有する擬似二糖**86**の合成は以下のように行った。グリコシル化で得た二糖**77b**の1,6-アンヒドロ環をアセトリシス(TFA-Ac₂O)により開環(90%)し、次いでアジド基を硫化水素で還元、アセチル化してアセトアミド基へと定量的に変換した。アルゴン気流下でのメタノール中アンモニアによる脱アセチル化(67%)で、還元末端に遊離な水酸基を有する二糖**86**へと変換した。



Scheme 22. (i) 10% TFA, Ac₂O. (ii) H₂S, pyridine-H₂O. (iii) Ac₂O, DMAP, pyridine. (iv) NH₃, MeOH.

α 1 \rightarrow 2結合を有する擬似二糖**87**は、グリコシル化で得た二糖**79b**をナトリウムメトキシドにより脱アセチル化(92%)して得た。



Scheme 23. (i) NaOMe, MeOH.

第3節 5-チオ-L-フコースを含む血液型抗原決定基の合成

1. 背景

第2節で合成した5-チオ-L-フコースを含む擬似二糖類は、 α -L-フコシダーゼの阻害剤を指向したものであるが、それと同時にレクチンや抗体などの糖鎖結合タンパクと5-チオ-L-フコースを含むオリゴ糖鎖との相互作用にも興味を持ち、それらのリガンドに含まれるL-フコースを5-チオ-L-フコースで置換することを考えた。そのターゲットは、Lemieuxら[82]により詳細に分子認識機構が研究されている血液型抗原決定基H-type 2と、セレクチンリガンドの類縁体であり、発生のある時期に特徴的に発現されるSSEA-1(stage-specific embryonic antigen-1)[83, 84]の本体であり、また箱守らにより糖鎖-糖鎖接着モデルが提唱され[85]注目されているLewis X(Le^x)とすることにした。

この2種の糖鎖はN-アセチルラクトサミンを共通構造として有しているので、フコースの結合部位である3位および2'位にそれぞれ選択的に除去可能な保護基を有するラクトサミン誘導体を共通中間体として設計すれば、2種のオリゴ糖を効率的に合成することができる。ラクトサミンの合成法は大きくわけて (I) ガラクトースとグルコサミンのグリコシド化、(II) ラクターールに対するアジドナイトレーション反応、の2種類がある。第2の方法は、二糖を出発原料としているのでグリコシル化反応が必要ないのが利点であるが、二糖の選択的保護は単糖に比べると困難であると考え、ここでは、第2節で述べた擬似二糖の合成の際に得た知見も利用して、第1の方法で合成を行うことにした。

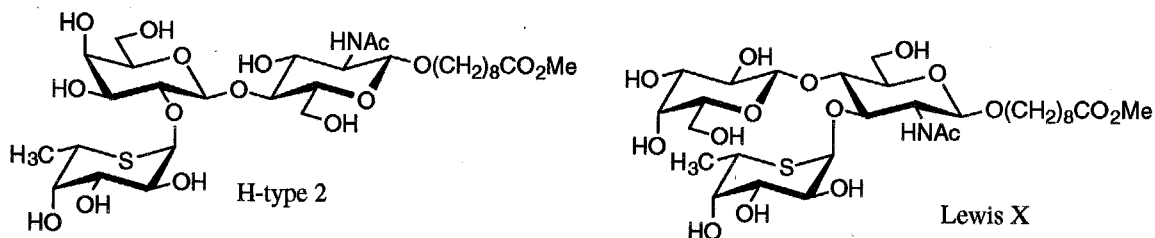
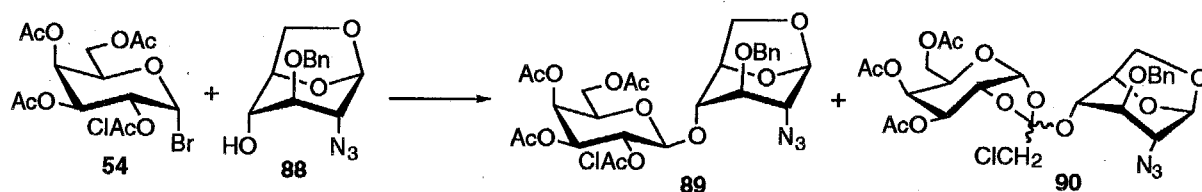


Figure 15. ターゲットの5-チオ-L-フコースを含む血液型抗原決定基

2. 5-チオ-L-フコースを含むH-type 2の合成

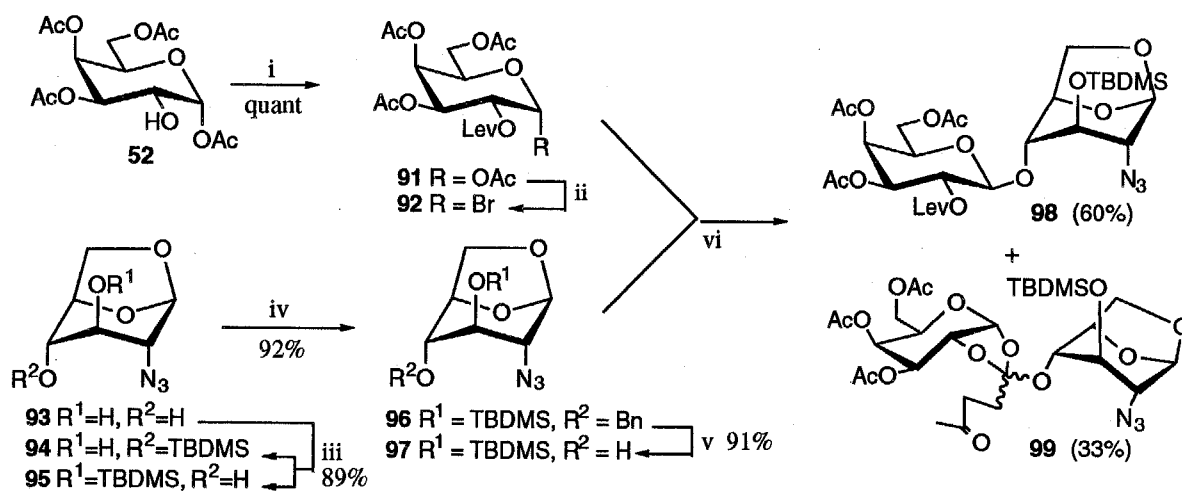
ラクトサミン誘導体の合成は、まずガラクトシルブロミド**54**の利用を検討した。グリコシル受容体には、反応性の高さと3位への保護基導入の容易さを考慮して1,6-アンヒドロ-2-アジド-グルコース誘導体**88**[86]を選択した。グリコシル化反応は、水銀塩[$\text{Hg}(\text{CN})_2$, HgBr_2]を用いた場合は供与体の加水分解が起こるのみであったが、トリフルオロメタンスルホン酸銀(AgOTf)を活性化剤とし、過剰量の**54**を反応させると収率43%で二糖**89**が得られた。この際、酸捕捉剤であるコリジンまたはテトラメチル尿素を共存させると二糖性のオルトエステル**90**が得られた。クロロアセチル基によりグリコシル供与体の反応性が低下していること、およびクロロメチル基によるオルトエステルが安定化されていることが低収率の原因であると考え、次にアセチル基の存在下で脱保護が可能で二糖合成に利用された報告例[87]もある2-O-レプリノイル体**92**を検討することにした。



Scheme 24. クロロアセチル基を有するグリコシル供与体**54**の反応

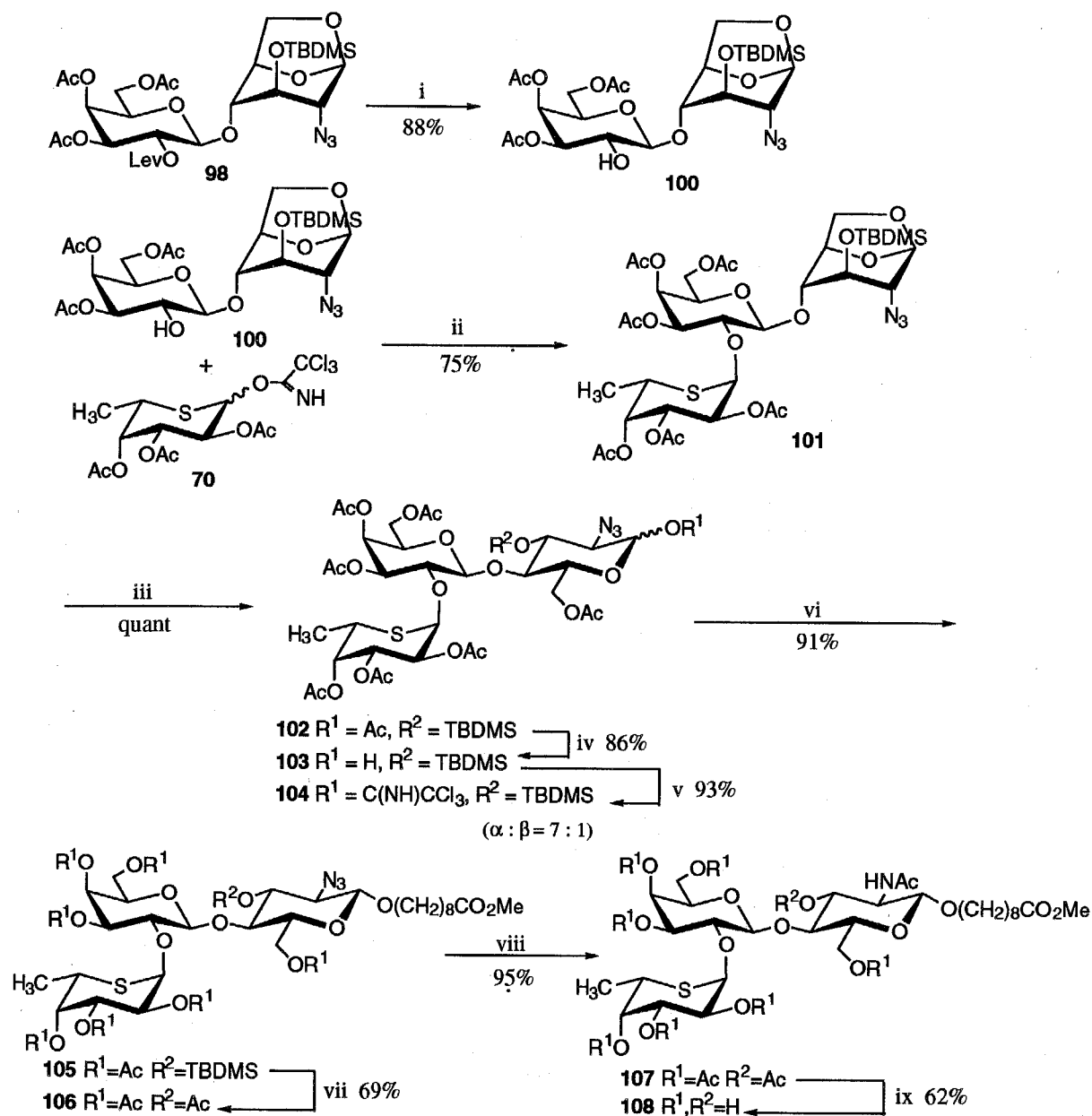
2位のみ遊離な水酸基を有するガラクトース誘導体**52**をレプリン酸(LevOH)と1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド塩酸塩(EDC)と4-ジメチルアミノピリジン(DMAP)により定量的にレプリノイル化し、 $\text{HBr}\cdot\text{AcOH}$ でグリコシルブロミド**92**へと変換した。グリコシル受容体**97**は次のように合成した。グルカールから2工程で得た1,6-アンヒドロ-2-アジド-2-デオキシ-β-D-グルコピラノース**93**[88]を1.2当量の*tert*-ブチルジメチルシリルクロリドと反応させたところ、収率89%で4-O-TBDMS体**94**と3-O-TBDMS体**95**が9:1の比で得られた。これらの異性体はシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより分離可能であるが、そのまま水酸化バリウム、酸化バリウムを用いてベンジル化を行ったところTBDMS基の転移が起こり[89]4-ベンジルエーテル**96**のみが収率92%で得られた。この4位ベンジル基を四塩化チタン(TiCl_4)[90]により脱保護し、4位に遊離な水酸基を有する

グリコシル受容体**97**を得た。グリコシル化は、過剰量の受容体**97**を用いて炭酸銀(Ag_2CO_3)、過塩素酸銀(AgClO_4)を活性化剤として行った場合が最も良好であり、消費された受容体**97**からの収率60%で二糖**98**が得られた。この際オルトエステル**99**が33%の収率で副生成物として得られた。



Scheme 25. (i) LevOH, EDC, CH_2Cl_2 . (ii) HBr-AcOH, CH_2Cl_2 . (iii) TBDMSCl, imidazole, DMF. (iv) BnBr, $\text{Ba}(\text{OH})_2 \cdot 8\text{H}_2\text{O}$, BaO, DMF. (v) TiCl_4 , CH_2Cl_2 . (vi) AgClO_4 , Ag_2CO_3 , CH_2Cl_2 .

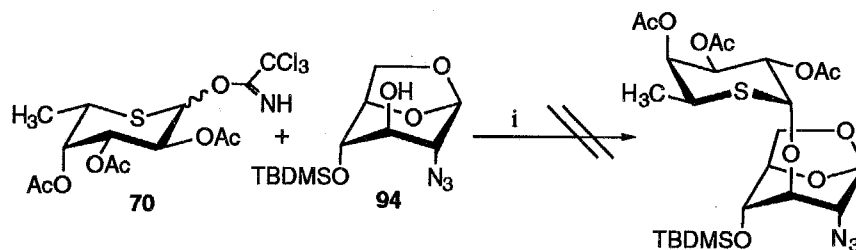
こうして合成した3位と2'位に選択的に除去可能なシリル基とアシル基を有するラクトサミン誘導体**98**のレブリノイル基を酢酸ヒドラジンにより除去し、収率88%で2'位に遊離な水酸基を有する**100**を得た。トリクロロアセトイミダート**70**とのグリコシル化反応は -20°C で速やかに進行し、 α -結合した三糖**101**が収率75%で得られた。**101**の1,6-アンヒドロ環をアセトリシスにより開環し、還元末端を常法によりトリクロロアセトイミダート**104**へと収率80%で変換した。 α -イミダートのみを単離し8-メトキシカルボニルオクタノールとグリコシド化を行い、 β -グリコシド**105**を収率91%で得た。 Bu_4NF によりTBDMS基を脱保護(69%)したのち、 H_2S でアジドを還元、アセトアミドへと変換した(95%)。最後にナトリウムメトキシドで脱アセチル化(62%)して5-チオ-L-フコースを含むH-type 2三糖**108**を得た。



Scheme 26. (i) $\text{H}_2\text{NNH}_2 \cdot \text{AcOH}$, EtOH. (ii) $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$, MS4A, CH_2Cl_2 , -20°C . (iii) Ac_2O , TFA. (iv) $\text{H}_2\text{NNH}_2 \cdot \text{AcOH}$, DMF. (v) CCl_3CN , DBU, CH_2Cl_2 . (vi) $\text{HO}(\text{CH}_2)_8\text{CO}_2\text{Me}$, $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$, MS4A, CH_2Cl_2 , -20°C . (vii) Bu_4NF , THF then Ac_2O , pyridine. (viii) H_2S , pyridine, H_2O then Ac_2O , pyridine. (ix) NaOMe , MeOH , 59%

3. 5-チオ-L-フコースを含むLewis Xの合成

2' 位に遊離な水酸基を有するラクトサミン誘導体**100**をアセチル化(93%)した後、 Bu_4NF でTBDMS基を脱保護して3位に遊離な水酸基を有するグリコシル受容体**110**を定量的に得た。1,6-アンヒドロ-グルコースの3位水酸基へのグリコシル化は、6位の炭素と酸素原子の立体障害のため進行しにくいと考えられる。実際、予備実験として1,6-アンヒドロ-2-アジド-4-*O*-*tert*-ブチルジメチルシリル-2-デオキシ- β -D-グルコピラノース**94**の5-チオ-L-フコシル化を -20°C で検討したが目的物は得られなかった。しかし、二糖性の受容体**110**のイミダート法によるグリコシル化は -20°C で速やかに進行し、収率54%で α -結合した三糖**111**が得られた。そこで、グリコシル受容体**110**とその前後の誘導体**109**, **111**の1,6-アンヒドロ環のコンフォメーションを $^1\text{H-NMR}$ の結合定数から検討したところ、**109**, **111**はいす形($^1\text{C}_4$)であるのに対し、グリコシル受容体**110**だけはボート型($\text{B}_{3,0}$)であった。これは、**109**と**111**では1,3-diaxial相互作用による4位のテトラアセチルガラクトシル基と2位のアジド基の立体反発より、1,2-gauche相互作用による3位のTBDMS基またはトリアセチル-5-チオフコシル基との立体反発が大きくなるのに対し、**110**では3位が遊離の水酸基であるため1,3-diaxial相互作用による立体反発が大きく効いているためだと考えられる。一方、単糖受容体である**94**の4位は糖残基ほど嵩高くはないTBDMS基であるため、ボート型ではなくより安定ないす形のコンフォメーションをとっていると考えられる。いずれにせよ、**110**は1,3-diaxialの立体障害がないので水酸基の反応性が上がりグリコシル化がスムーズに進行した(Fig. 16)。



Scheme 27. (i) $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ (0.33 equiv), MS4A, CH_2Cl_2

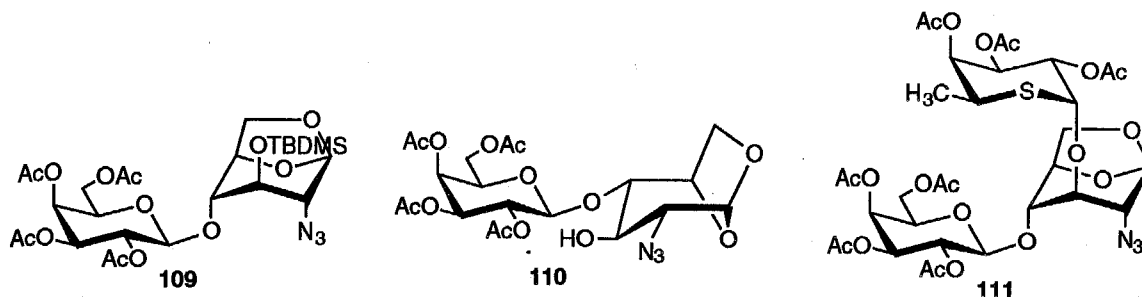
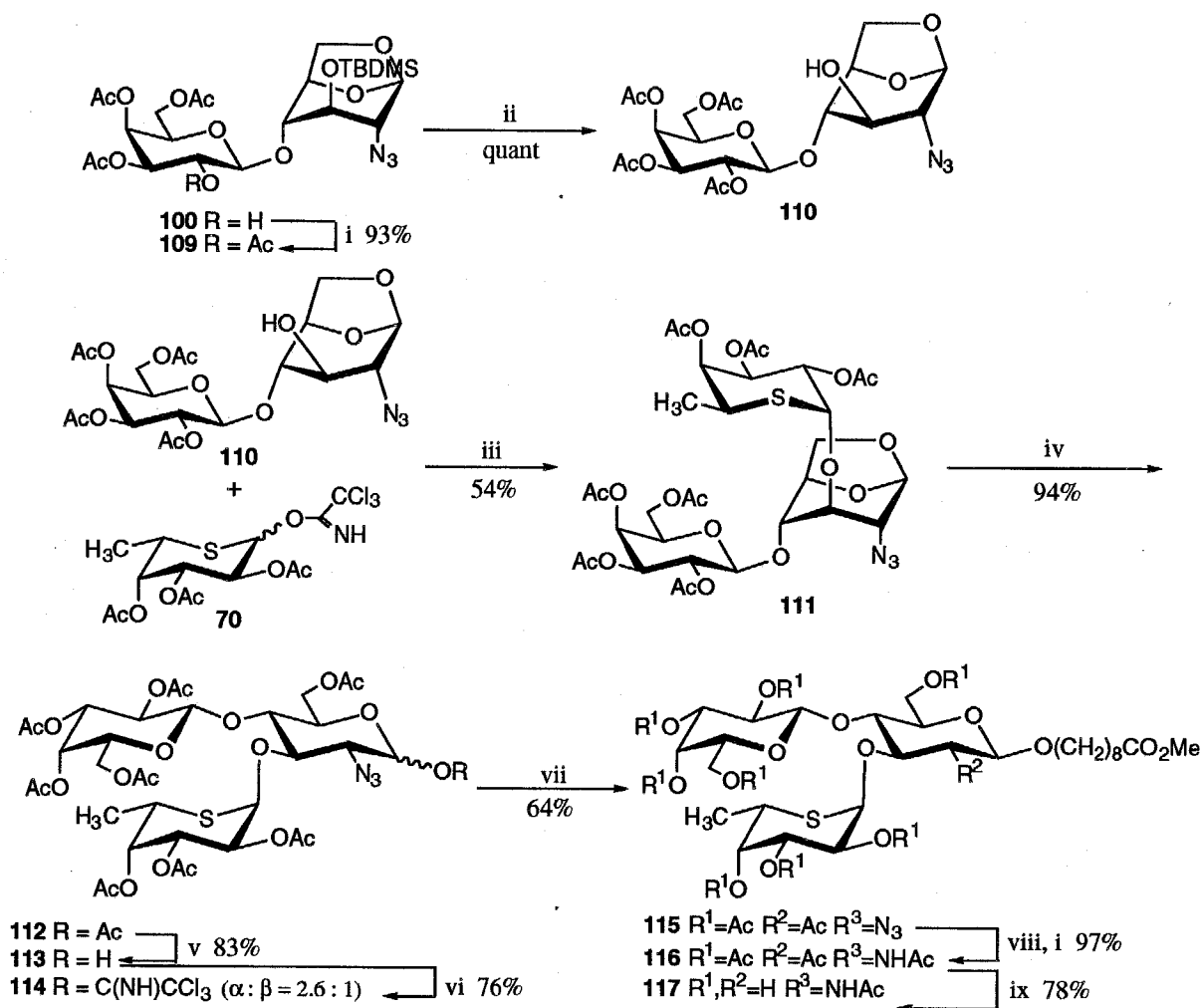


Figure 16. 1,6-アンヒドロ環のコンフォメーション変化

	94	109	110	111
H-2	3.14 (bs)	3.05 (bs)	3.28 (d, $J_{2,3}$ 6.3 Hz)	3.05 (bs)
H-3	3.78–3.76 (m)	3.98–3.96 (m)	3.85–3.80 (m)	4.17–4.16 (m)
H-4	3.67 (bs)	3.60 (bs)	3.49 (bd, $J_{3,4}$ 5.6 Hz)	3.82 (bs)
	1C_4	1C_4	$B_{3,0}$	1C_4

Table 12. 1,6-アンヒドロ環部分の 1H -NMRシグナル

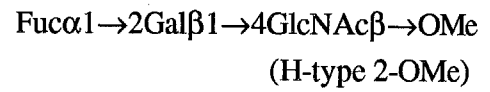
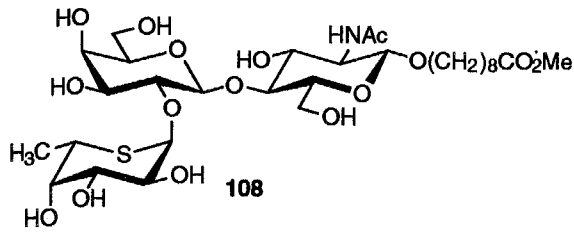
H-type 2の合成と同様に1,6-アンヒドロ環をアセトリシスにより収率94%で開環し、還元末端のアセチル基をトリクロロアセトイミダート114へと収率63%で変換した。単離した α -イミダート114を β -メトキシカルボニルオクチルグリコシド115へと収率64%で変換した。アジド基の還元とアセチル化(97%)、脱アセチル化(78%)をH-type 2の場合と同様の条件で行い5-チオ-L-フコースを含むLewis X三糖117を得た。



Scheme 28. (i) Ac₂O, pyridine. (ii) Bu₄NF, THF. (iii) BF₃•OEt₂, MS4A, CH₂Cl₂, -20°C. (iv) Ac₂O, TFA. (v) H₂NNH₂•AcOH, DMF. (vi) CCl₃CN, DBU, CH₂Cl₂. (vii) HO(CH₂)₈CO₂Me, BF₃•OEt₂, MS4A, CH₂Cl₂, -20°C. (viii) H₂S, Pyridine, H₂O. (ix) NaOMe, MeOH.

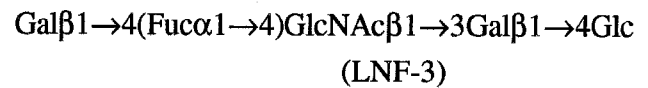
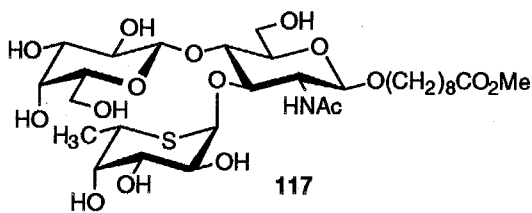
今回合成した5-チオ-L-フコースを含むH-type 2とLewis Xの¹H NMRケミカルシフトを、H-type 2はそのメチルグリコシド[91]と、Lewis Xはその構造を非還元末端に有する五糖であるラクト-N-フコペンタオース-3(LNF-3)[92]と比較した。H-type 2もLewis Xもともにラクトサミン部分は5-チオ-L-フコース結合部位を除いてほとんど同じである。結合部位(H-type 2の場合はGal-2、Lewis XではGlcNAc-3)のプロトンはどちらも0.3 ppm程度の低磁場シフトが観測された。またLewis Xの特徴としてフコースの5位が単糖に比べて0.5 ppm程度低磁場シフトするが、117での同様に5-チオフコース残基の5位が0.5 ppm低磁場シフトしており同じ特徴を示していることがわかった。このように、ケミカルシフトからは5-チオ-L-フコースを含むオリゴ糖のコンフォメーションは、環酸素のものとそれほど大き

な差はないと推定される。



	GlcNAc		Gal		Fuc	
	108	H-type 2-OMe	108	H-type 2-OMe	108	H-type 2-OMe
H-1	4.55	4.44	4.57	4.54	5.21	5.31
H-2	3.78	3.73	<u>3.96</u>	<u>3.65</u>	4.05	3.78
H-3	3.71	--	3.95	3.88	3.83	3.80
H-4	3.79	3.76	3.95	3.89	4.10	3.79
H-5	3.54	3.47	3.75	3.65	<u>3.45</u>	<u>4.23</u>
H-6a	3.87	3.79	3.80	3.75	1.27	1.23
H-6b	4.06	4.00	3.85	3.76		

Table 13. 108とH-type 2-OMeの¹H-NMRケミカルシフトの比較



	GlcNAc		Gal		Fuc	
	117	LNF-3	117	LNF-3	117	LNF-3
H-1	4.58	4.715	4.47	4.464	4.95	5.128
H-2	3.92	3.967	3.49	3.497	3.95	3.692
H-3	<u>4.23</u>	<u>3.882</u>	3.68	3.654	4.01	3.908
H-4	3.92	3.957	3.94	3.901	4.05	3.793
H-5	3.63	3.578	3.63	3.602	<u>3.95</u>	<u>4.837</u>
H-6a	3.90	3.870	3.73	3.745	1.19	1.178
H-6b	4.03	3.969	3.78	3.793		

Table 14. 117とLNF-3の¹H-NMRケミカルシフトの比較

まとめ

本章では、5-チオアルドピラノース類のトリクロロアセトイミダート法によるグリコシル化反応を検討し、5-チオ- α -L-フコシル結合を有する擬似オリゴ糖類の合成法を確立した。第1節では、5-チオ-D-アラビノースのグリコシル化反応を検討し、トリクロロアセトイミダート法により反応が進行すること、および反応の立体選択性はグリコシル供与体の2位にアセチル基が存在しているにもかかわらず1,2-*cis*グリコシドが優勢に得られることを見出した。さらに、 α -グリコシドと β -グリコシドでは5-チオピラノース環のいす形コンフォメーションの反転が起こり、どちらもアキシアルグリコシドで存在していることがわかった。

第2節では、トリクロロアセトイミダート法を5-チオ-L-フコースに適用し、グリコシル受容体によっては反応が高立体選択的に進行し、1,2-*cis*グリコシドのみを与えることを見出した。そして、この2種の5-チオアルドピラノースのグリコシル化反応の結果からその反応機構を推定した。さらに、グリコシル化反応に適した受容体を選択することにより、生体内でよく見出される4種のフコシル結合をミミックした擬似二糖類を初めて合成した。

第3節では、より複雑な構造を持ちレクチンや抗体などとも相互作用をすることが知られている血液型抗原決定基であるH-type 2とLewis X糖鎖中のL-フコースを5-チオ-L-フコースで置換した三糖の合成を行った。今回合成した5-チオ-L-フコースを含むオリゴ糖類はその生理活性やコンフォメーション解析等から、5-チオアルドピラノース類を含むオリゴ糖の持つ性質について多くの情報を与えると考えている。

第3章 5-チオ-L-フコースを含むオリゴ糖の生物学的性質

緒言

著者らは、オリゴ糖を介する分子認識作用を解明するための新しい化学的道具として、ピラノース環内の酸素原子を硫黄原子で置換した5-チオアルドピラノシル残基を有するオリゴ糖の合成を検討してきた。そして、高収率かつ高立体選択的な5-チオ- α -L-フコピラノシル化反応を開発し、それを用いて複合糖質に見られる4種のフコピラノシル結合をミミックした擬似二糖類**81**, **83**, **86**, **87**と5-チオ-L-フコースを含む2種の血液型抗原決定基三糖**108**, **117**(Fig. 17)の合成を行った。本章では、これらの5-チオ-L-フコースを含むオリゴ糖の持つ生物学的性質に関する研究について述べる。第1節では生理活性の比較に必要な天然型のオリゴ糖の合成について、第2節では擬似二糖類の α -L-フコシダーゼに対する阻害活性について、第3章では5"-S-H-type 2三糖の血球凝集阻止活性について報告する。

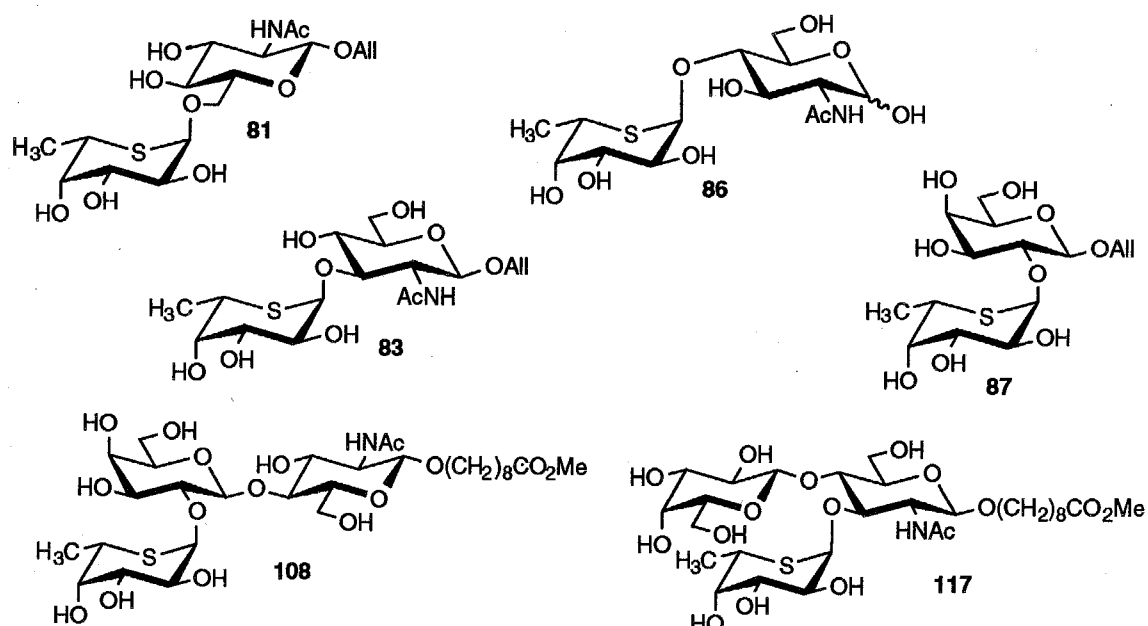


Figure 17. これまでに合成した5-チオ-L-フコースを含むオリゴ糖鎖

第1節 天然型オリゴ糖の合成

1. 背景

擬似オリゴ糖類の生理活性を評価する上で、5-チオ糖ではなく環酸素糖で構成された天然型オリゴ糖との比較は必須である。そこで、アリル $O\text{-}\alpha\text{-L}$ -フコピラノシル-(1 \rightarrow 2)- $\beta\text{-D}$ -ガラクトピラノシド (Fuc α 1 \rightarrow 2Gal β OAll), H-type 2三糖、2'-フコシル-ラクトースの3種のオリゴ糖の合成を行うことにした。Fuc α 1 \rightarrow 2Gal β OAllは、マイクロカロリメトリー滴定を用いた二糖とレクチンとの結合に関する熱力学的パラメータの測定に利用する予定である。2'-フコシル-ラクトースは、基質特異性が高いことが知られている α -1,2-L-フコシダーゼのアッセイに必要な基質である。市販もされているが、非常に高価なためアッセイに必要な量を確保することは困難である。その化学合成はすでに報告されている[93]が、安価かつ簡便な合成法を新たに開発することにした。H-type 2三糖は、血球凝集反応阻止試験で利用し、その活性の強さを比較した。

2. アリル $O\text{-}\alpha\text{-L}$ -フコピラノシル-(1 \rightarrow 2)- $\beta\text{-D}$ -ガラクトピラノシドの合成

1,2-*cis*グリコシドである α -フコピラノシド結合の構築には、一般に2位に隣接基関与能のないエーテル系の保護基を有するグリコシル供与体、すなわちベンジルエーテルで保護されたグリコシルブロミド118[94]、およびチオグリコシド119[95]がよく用いられる。しかし、著者の合成ターゲットがアリルグリコシドであるため、ベンジルエーテルの脱保護に一般的に用いられるPd-C触媒を用いる接触水素添加ではプロピルグリコシドに還元されてしまう。そこで、硝酸セリウムアンモニウム(CAN)[96]または2,3-ジクロロ-5,6-ジシアノ-1,4-ベンゾキノン(DDQ)[97]により脱保護が可能な4-メトキシベンジル基を保護基として用いることとした。次にグリコシルブロミドかチオグリコシドのどちらを用いるかであるが、エーテル系の保護基を有するグリコシルブロミドは非常に不安定で取り扱いが難しく、また受容体に対して過剰量用いないと収率が悪い。しかし、系内アノマー化法によるグリコシル化の立体選択性は非常に良い。一方チオグリコシドは非常に安定な化合物であるが、グリコシル化反応の立体選択性が悪い場合がある。両方法とも一長一短があるが、

グリコシルプロミドはチオグリコシドから生成させることができるので、まずチオグリコシドを用いた反応を検討することにした。グリコシル受容体は、合成の効率から5SFuco α 1 \rightarrow 2Gal β OAll 87の合成の際に利用したアリル3,4,6-トリ-O-アセチル- β -D-ガラクトピラノシド56を利用することにした。

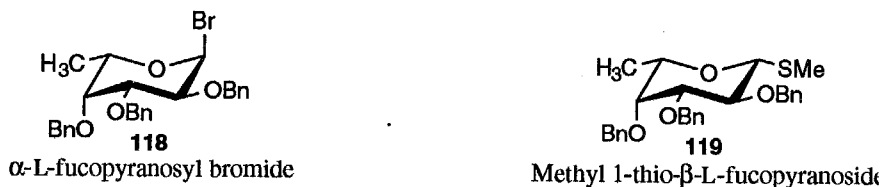
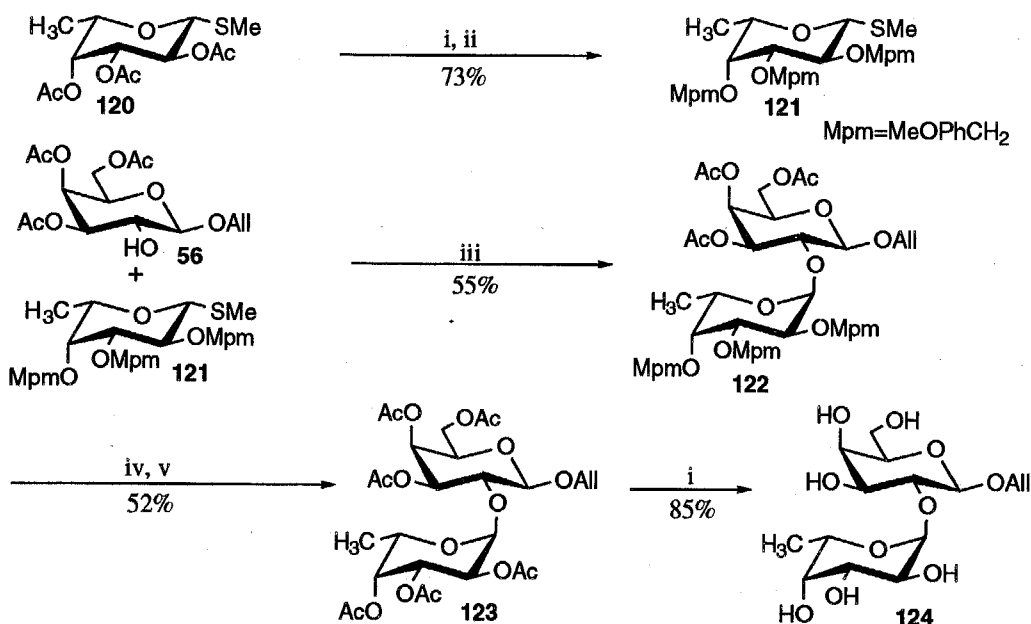


Figure 18. よく用いられるフコシル供与体

グリコシル供与体であるメチル2,3,4-トリ-O-(4-メトキシベンジル)-1-チオ- β -L-フコピラノシド121の合成は以下のように行った。メチル2,3,4-トリ-O-アセチル-1-チオ- β -L-フコピラノシド120[98]のアセチル基をナトリウムメトキシドで脱保護し、水素化ナトリウム(NaH)と4-メトキシベンジルクロリド(MpmCl)でメトキシベンジル化して、2工程の収率73%で121を結晶として得た。

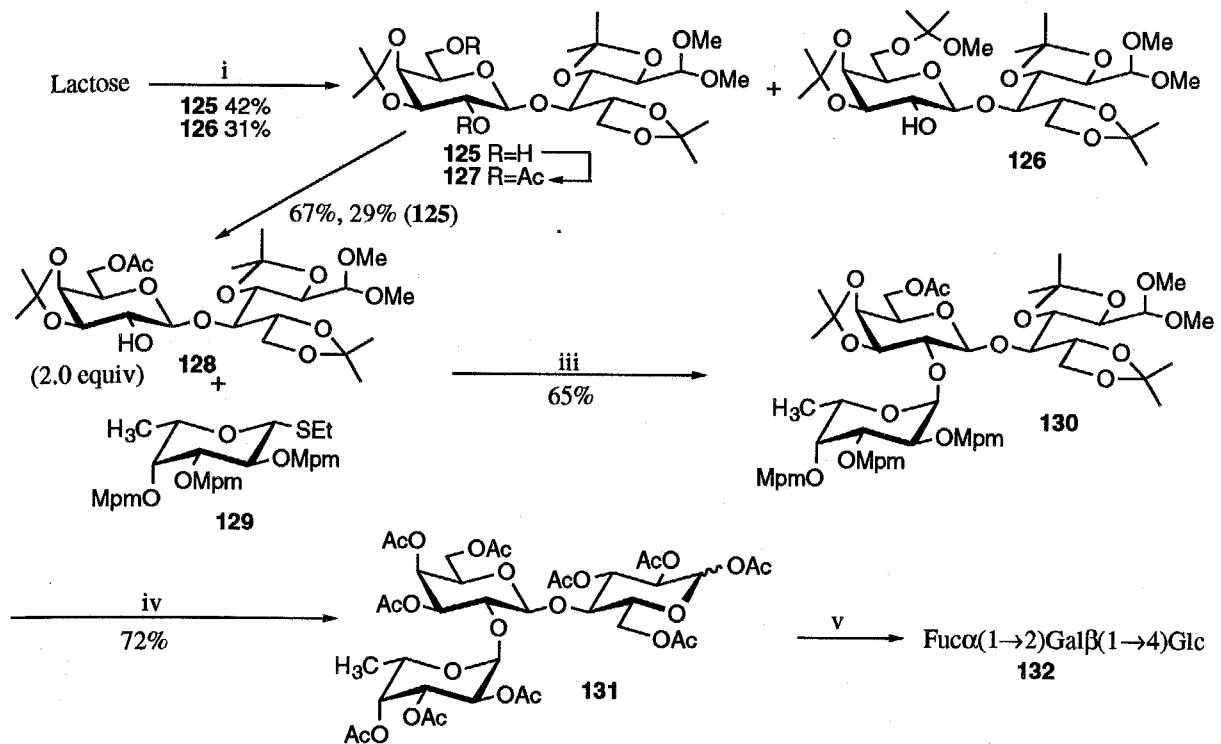
チオグリコシドを用いるグリコシル化反応では、活性化剤の選択も重要である。メトキシベンジル基は酸に不安定なため、反応液が酸性になる条件は避けるべきである。そこで、ヨードニウムイオンによる活性化剤であるヨードニウムジコリジンパークロラート(IDCP)[99]を用いることにした。 $(\text{CH}_2\text{Cl})_2$ - Et_2O (1:5)溶媒中でグリコシル供与体121をグリコシル受容体56に対して1.3当量用いて室温で反応を行い、 α -結合した二糖122を収率55%で得た。グリコシド結合の立体構造は、 $^1\text{H NMR}$ においてフコース残基のアノマー位の水素が5.21 ppmにダブレット($J_{1,2}$ 3.3 Hz)で観測されたことから決定した。122のメトキシベンジル基をCANで脱保護し、アセチル化して二糖のヘキサアセタート123を収率52%で得た。最後に脱アセチル化して、目的とする二糖124を収率85%で得た。



Scheme 29. (i) NaOMe, MeOH. (ii) NaH, MpmCl, DMF. (iii) IDCP (1.9 equiv), MS4A, $(\text{CH}_2\text{Cl})_2\text{-Et}_2\text{O}$ (1/5). (iv) CAN, MeCN-H₂O (9/1). (v) Ac₂O, pyridine.

3. 2'-フコシル-ラクトースの合成

ラクトースをDL-カンファースルホン酸(CSA)触媒下、ジメトキシプロパン中でイソプロピリデン化[100]し、トリイソプロピリデンラクトース ジメチルアセタール**125**を収率42%で得た。この方法で得られる2'、6'位の水酸基のみが遊離な二糖**125**は、2'-フコシル-ラクトースおよび6'-シアリル-ラクトースの簡便な合成に非常に有用な中間体である。2当量の無水酢酸とトリエチルアミンにより1級水酸基を選択的にアセチル化し、2'位のみ遊離な水酸基を有するグリコシル受容体**128**を収率67%で得た。フコシル供与体**129**とIDCPを活性化剤とするグリコシル化で α -結合した三糖**130**を収率65%で得た。含水アセトニトリル中、CAN[96]による反応で、脱メトキシベンジル化と同時にイソプロピリデン基、ジメチルアセタールの脱保護も行い、そのままアセチル化して2'-フコシル-ラクトースパーアセタート**131**を収率72%で単離した。1工程ですべての保護基を脱保護できるこの保護基の組み合わせは、工程数の短縮に非常に有効である。ナトリウムメトキシドでアセチル基を脱保護し、2'-フコシル-ラクトース**132**をラクトースから6工程で効率よく得ることができた。



Scheme 30. (i) $\text{Me}_2\text{C}(\text{OMe})_2$, CSA, 80°C . (ii) Ac_2O , Et_3N , $(\text{CH}_2\text{Cl})_2$. (iii) IDCP (1.5 equiv), MS4A, $(\text{CH}_2\text{Cl})_2$ - Et_2O (1/5). (iv) CAN, $\text{MeCN-H}_2\text{O}$ (9/1). (v) Ac_2O , pyridine. v) NaOMe

4. 天然型H-type 2の合成

還元末端が8-メトキシカルボニルオクチルグリコシドであるH-type 2三糖の合成は、Hindsgaulら[101]により1982年に報告されている。その合成ルートは、(1)ガラクトース誘導体とN-アセチルグルコサミン誘導体のグリコシル化によるN-アセチラクトサミン誘導体の合成、(2)フコシルプロミドとN-アセチラクトサミン誘導体のグリコシル化によるH-type 2の合成、と2回のグリコシル化反応を経ている。オリゴ糖合成は、グリコシル化反応の回数が少ないほど工程数も短く労力も少なくて済むので、最近のラクトサミン構造を有するオリゴ糖の合成には、2-アジド-2-デオキシラクトース誘導体が多い。2-アジド-2-デオキシラクトース誘導体は、安価な二糖であるラクトースを出発原料とし、ラクタールに対するアジドナイトレーション反応[102]で得られるのでグリコシル化の必要がない。この方法で、2-アジド-2-デオキシラクトースは比較的簡便に得られるが、二糖を原料とする場合は水酸基の選択的保護が大きな問題となる。この2-アジド-2-デオキシラクトース誘導体の保護法については、Schmidtらが数多く検討[103, 104]し

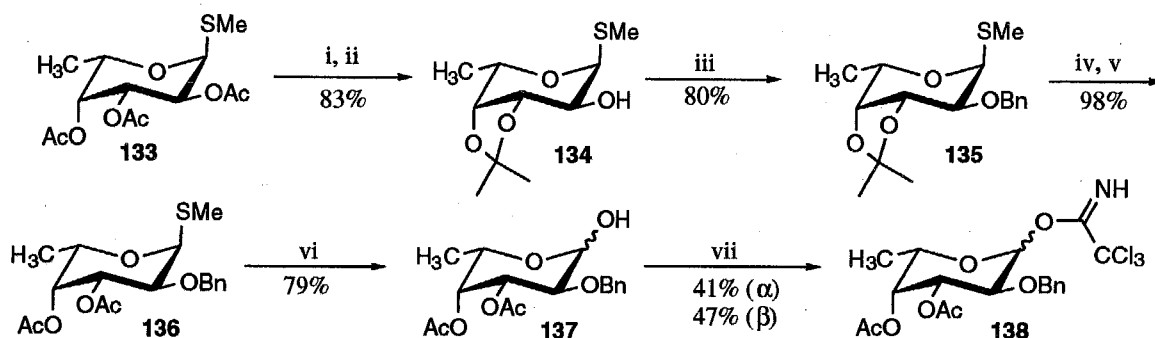
ており、ごく最近選択的保護と選択的グリコシル化を組み合わせた、短工程で効率の良いネオラクト系オリゴ糖類の合成が速報された[105]。著者はそのスキームを利用することにしたが、残念ながら報文が速報であるため細かい実験法がわからなかったので、自分で条件を検討しながら合成することにした。またそれは、同じ2-アジド-2-デオキシラクトース誘導体を5-チオ-L-フコシル化すれば、第2章で報告したものより簡便な5"-S-H-type 2の合成法にもなると考えられる。

さて、2-アジド-2-デオキシラクトースの還元末端をどう保護するかであるが、Schmidtらはシリルエーテル(TBDMS, TDS)を汎用している。その理由は、合成したオリゴ糖ブロックをグリコシル供与体としてより大きなオリゴ糖鎖の合成に用いるからである。著者の目的物は三糖であるので、三糖を得た後の工程数を減らすために初めから8-メトキシカルボニルオクタリドグリコシドとしておくことにした。

常法により得られるヘキサアセチル-2-アジド-2-デオキシラクトシルトリクロロアセトイミダート**139**[106]をグリコシル供与体として、8-メトキシカルボニルオクタノールとグリコシル化を検討した。2-アジド-ヘキソースをグリコシル供与体として用いる隣接基関与が利用できない系での β -グリコシドの形成法は、(1) CH_2Cl_2 -hexane混合溶媒を用い α -イミダートと低温で $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ を活性化剤とする方法[104]、(2) CH_3CN を溶媒として用いる方法[107]がある。条件を種々検討したが α -グリコシドの生成を抑えることはできず、 β -グリコシドをきれいに単離できる条件では収率は33%であった。ナトリウムメトキシドで脱アセチル化を行い、引き続き FeCl_3 触媒下アセトン中でイソプロピリデン化[104]を行い、3',4'-*O*-イソプロピリデン体**141**と4',6'-*O*-イソプロピリデン体**142**をそれぞれ収率40%、18%で得た。 BzCN により3',4'-*O*-イソプロピリデン体**141**の1級水酸基を選択的にベンゾイル化し[108]、6,6'-*O*-ベンゾイル体**143**を収率71%で結晶として得た。

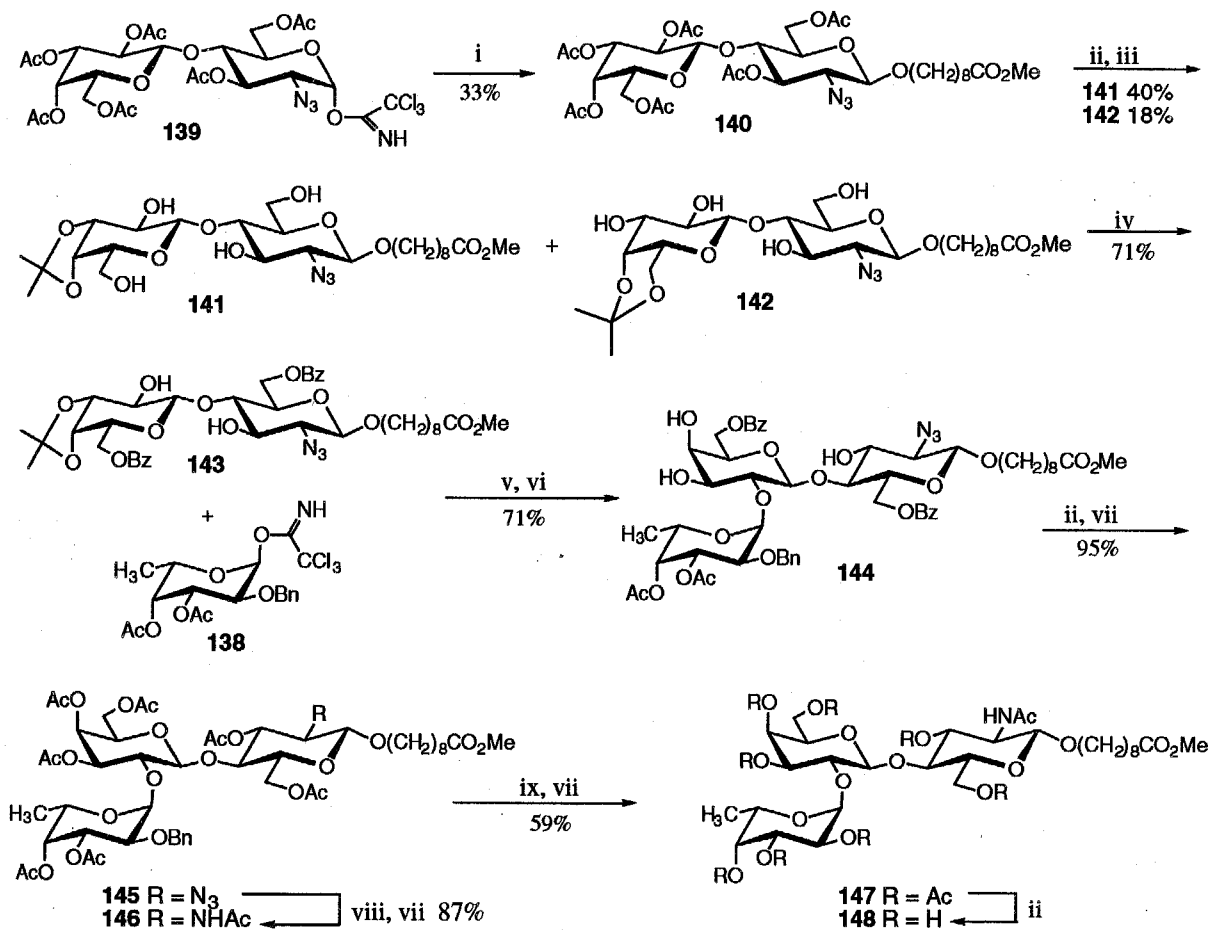
さて、2-アジド-2-デオキシ-ラクトシド誘導体**143**は3位と2'位に遊離な水酸基を有しているわけであるが、Schmidtらは還元末端がTDS基で保護された同様の二糖に対して、フコシルイミダート**138**を用いて2'位選択的にフコシル化を行っている[105]。そこで、

同じグリコシル供与体を用いてグリコシル化を検討することにした。グリコシル供与体 **138** の合成は次のように行った。メチル 1-チオ-β-L-フコピラノシド **120** の合成の際に、副生成物として得られる 1-チオ-α-グリコシド **133** を出発原料とし、脱アセチル化の後イソプロピリデン化、ベンジル化により **135** へと誘導した。イソプロピリデン基をアセチル基に変換した後、含水 CH_2Cl_2 中 NBS によりチオグリコシドを加水分解しトリクロロアセトイミダート **138** へと変換した。



Scheme 31. (i) NaOMe, MeOH. (ii) $\text{Me}_2\text{C}(\text{OMe})_2$, $\text{TsOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$. (iii) NaH, BnBr, DMF. (iv) 60% AcOH, 70°C. (v) Ac_2O , pyridine. (vi) NBS, aq. CH_2Cl_2 . (vii) CCl_3CN , Cs_2CO_3 , $(\text{CH}_2\text{Cl})_2$.

グリコシド化は $\text{ZnCl}_2\cdot\text{OEt}_2$ を活性化剤として行い、三糖を構造未確認の副生成物との混合物として得、そのほかにグリコシル受容体 **143** を 41% 回収した。脱イソプロピリデン化の後、目的とする三糖構造を有する **144** を 2 工程収率 71% (消費された受容体からの収率) で得た。ナトリウムメトキシドで **144** のアセチル基とベンゾイル基を脱保護した後、アセチル化して三糖ヘプタアセタート **145** へと収率 95% で変換し、 $^1\text{H NMR}$ によりフコースの結合位置を確認した。受容体 **143** の 3 位水酸基は、水素結合しているために反応性が低下し、そのためにグリコシル化が 2' 位選択的に進行したと考えられる。アジド基を硫化水素で還元し、引き続きアセチル化してアセトアミド体 **146** へと収率 87% で変換し、最後にベンジル基を接触水素添加で脱保護、アセチル化して H-type 2 のパーアセタート **147** を収率 59% で得た。ナトリウムメトキシドで脱-O-アセチル化し H-type 2 **148** を得た。

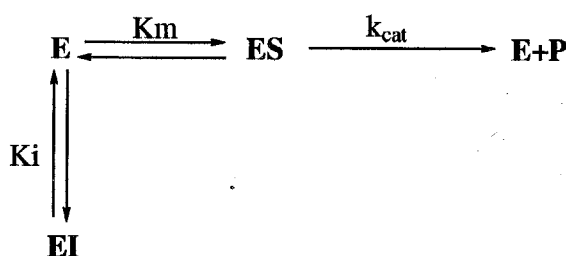


Scheme 32. (i) HO(CH₂)₈CO₂Me, BF₃·OEt₂, CH₂Cl₂–hexane (1/1), -40 °C. (ii) NaOMe, MeOH. (iii) FeCl₃, acetone, reflux. (iv) BzCN, Et₃N, DMF, -15 °C. (v) ZnCl₂·OEt₂, MS4A, (CH₂Cl)₂. (vi) 50% TFA, (CH₂Cl)₂. (vii) Ac₂O, pyridine. (viii) H₂S, pyridine–H₂O. (ix) 10% Pd-C, H₂ (3.5 kg/cm²), AcOH–MeOH–dioxane.

第2節 擬似二糖類の α -L-フコシダーゼに対する阻害活性

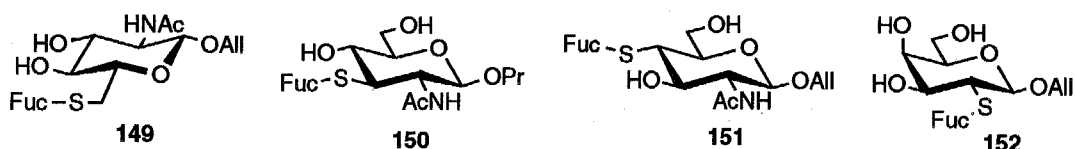
1. 背景

酵素反応には、速く可逆的な酵素と基質との非共有結合複合体の形成と、それに続く複合体から生成物への遅い化学反応の2段階が存在する (Michaelis-Menten 機構)。また、酵素反応に対する阻害作用とは、生成物を生じない阻害物質と酵素との複合体の存在を意味しており、その解離定数 (阻害物質定数、 K_i) が阻害物質と酵素との親和性を評価する目安として用いられている。



Scheme 33. 拮抗阻害剤存在下の酵素反応 (E: 酵素、S: 基質、P: 生成物、I: 阻害剤)

序章に述べたように、5-チオ-L-フコース (5SFuc)の牛 α -L-フコシダーゼに対する高い阻害活性の原因は環酸素付近から6位付近に疎水結合により認識される領域があるためだと考えられているが、アグリコン部の認識がどのようになっているのか、言い換えればこのフコシダーゼがどのような基質特異性を持つのかを探るために、単糖間にスルフィド結合を有する擬似二糖の阻害活性が測定された[109]。



Inhibitor	149	150	151	152
K_i (mM)	4.7	0.66	3.5	1.1
Inhibition mode	mixed	competitive	mixed	mixed

Table 15. スルフィド結合した擬似二糖の α -L-フコシダーゼ(bovine epididymis)阻害活性

その結果、 $\alpha 1 \rightarrow 3 \text{GlcNAc}$ 結合を有するものは拮抗型の阻害を示し、それ以外の3種は混合型の阻害を示した。この結果の解釈は難しいが、酵素により阻害剤が基質と同様に認識されているとは考えにくく、酵素との結合にはグリコシド酸素が重要であると考えられ

る。グリコシダーゼの反応機構には酵素の酸触媒基のグリコシド酸素へのプロトン化があり、また、グリコシダーゼがグリコシド結合の立体配置を厳密に認識することから、このことは当然であると考えられる。今回合成した結合様式の異なる4種の5-チオ-L-フコースを含む擬似二糖類は、環内硫黄原子とグリコシド酸素の2つの酵素と親和性を持つ部位を供えているので、これらのフコシダーゼ阻害活性は期待できる。

2. 方法

α -L-フコシダーゼ(bovine epididymis)のアッセイ— α -L-フコシダーゼ(bovine epididymis)はSigma Chemical Co.より、*p*-ニトロフェニル- α -L-フコピラノシド(pNP-Fuc)は生化学工業より購入した。酵素反応は、20 mMクエン酸緩衝液 (pH 5.8, 300 μ L) 中25 °Cで30–40分間行い、50 mMグリシン緩衝液 (pH 10.0, 500 μ L)を加えることにより停止した。遊離した*p*-ニトロフェノール量を400 nmの吸光度より求め、1分間当たりの分解量を反応初速度とした。酵素反応中に反応速度の低下は検出されなかった。

α -L-フコシダーゼ(*Bacillus* sp. K40T)のアッセイ [110]— α -L-フコシダーゼ(*Bacillus* sp. K40T)は生化学工業より、 β -NADPとフコースデヒドロゲナーゼ(*Pseudomonas* sp.)はSigma Chemical co.より購入した。酵素反応は、2'-フコシル-ラクトース**132**を基質として56 mMリン酸緩衝液(pH 6.5, 150 μ L)中37 °Cで15–20分間行い、反応液を100 °Cで5分間加熱することにより反応を停止した。遠心上清中の遊離のフコース量は以下のように測定した。NADP(0.75 μ mol)、フコースデヒドロゲナーゼ(20 μ unit)を含む0.2 mM Tris-HCl緩衝液(pH 9.5, 600 μ L)中に、フコシダーゼ反応上清(150 μ L)を加え、37 °Cで2時間反応させ340 nmの吸光度の増加を測定して、標準曲線からフコース量を求め、1分間当たりの分解量を反応初速度とした。酵素反応中に反応速度の低下は検出されなかった。

3. 結果と考察

α -L-フコシダーゼ(bovine epididymis)—複合糖質に見られる4種類のコピラノシル結合をミミックした擬似二糖類(81, 83, 86, 87)の阻害様式をLineweaver-Burkプロットから、 K_i 値を2次プロット法で求め、Table 16に示した。どの擬似二糖も拮抗型の阻害を示し、その K_i 値は基質よりも小さく単糖(5SFuc)とほぼ同じであった。この結果から5-チオ-L-フコースを含む擬似二糖も単糖と同様に酵素反応部位と結合することが分かった。しかし、本酵素では特に結合位置の違いによる特異性は見られなかった。

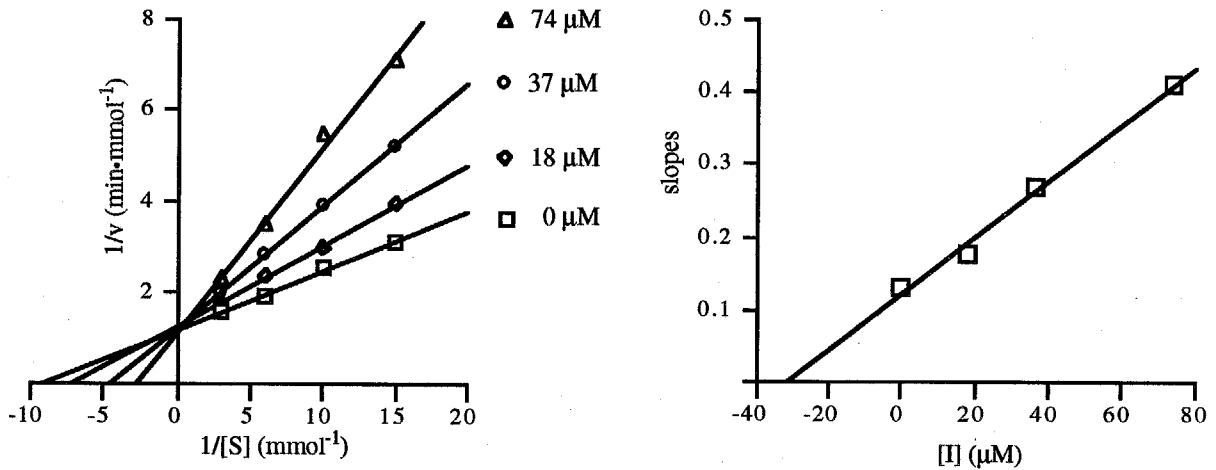


Figure 19. 5SFuc1 \rightarrow 6GlcNAc81のLineweaver-Burk plot (左) と replot (右)

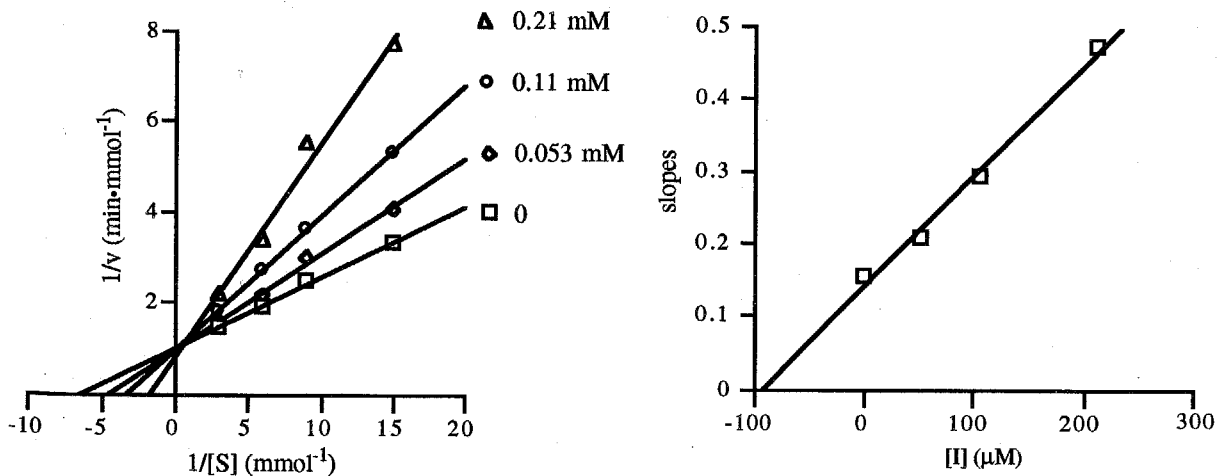


Figure 20. 5SFuc1 \rightarrow 3GlcNAc83のLineweaver-Burk plot (左) と replot (右)

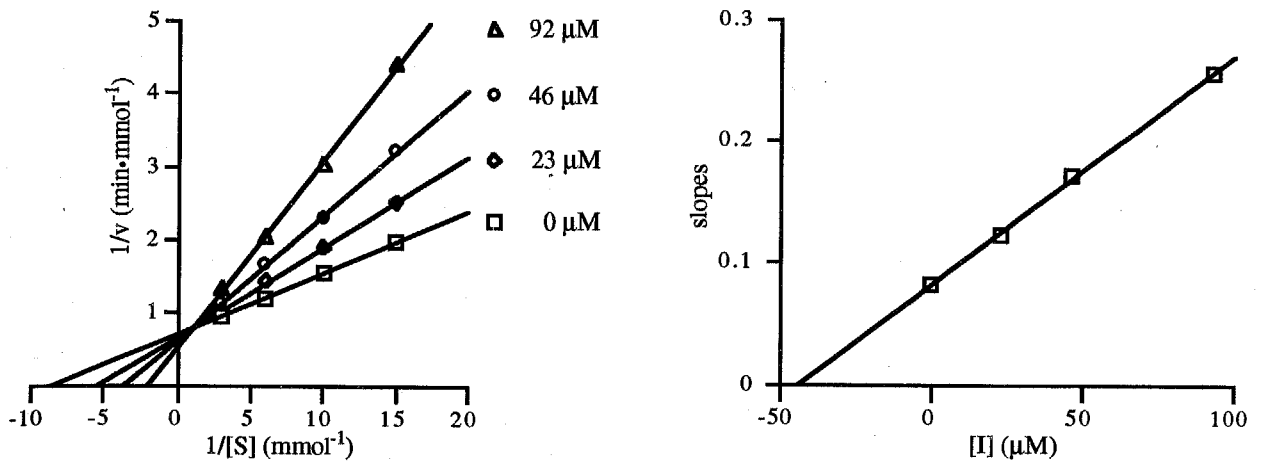


Figure 21. 5SFuc1→4GlcNAc86のLineweaver-Burk plot (左) とreplot (右)

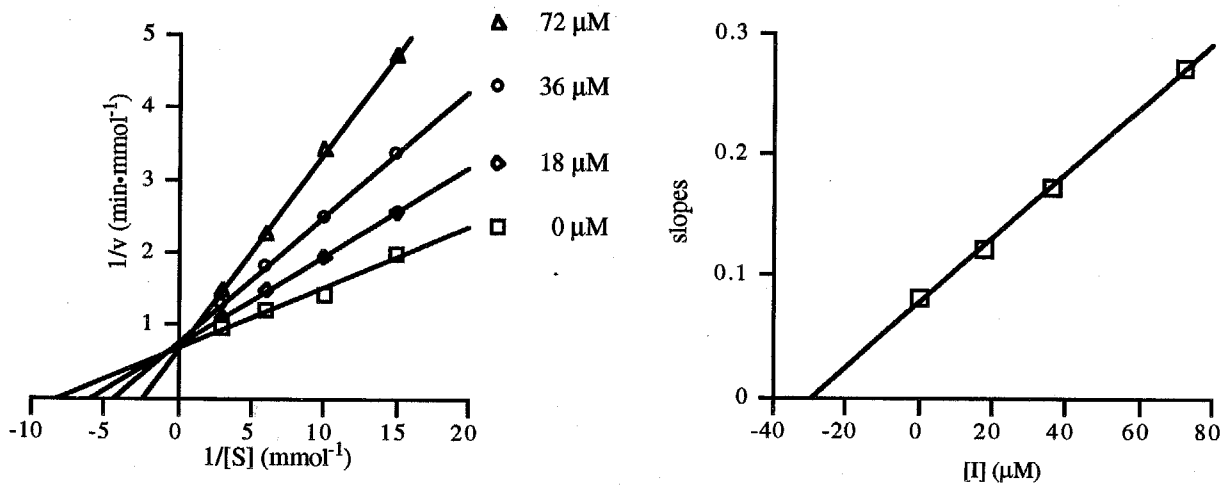


Figure 22. 5SFuc1→2Gal87のLineweaver-Burk plot (左) とreplot (右)

	5SFuc	1→6GlcNAc (81)	1→3GlcNAc (83)	1→4GlcNAc (86)	1→2Gal (87)
K _i	42 μM	31 μM	91 μM	44 μM	30 μM
inhibition mode	competitive	competitive	competitive	competitive	competitive

Table 16. α-L-フコシダーゼ(bovine epididymis)に対する擬似二糖類のK_i

α -L-フコシダーゼ (*Bacillus* sp. K40T)—本酵素は基質特異性が高く、Fuc α 1 \rightarrow 2Gal結合のみを加水分解し、その他のFuc α 1 \rightarrow 3GlcNAc結合やpNP-FucまたA型抗原のFuc α 1 \rightarrow 2Gal結合も加水分解しないことが知られている。[S]/v-[S]プロットから求めた本酵素に対する2'-フコシル-ラクトースのKmは0.39 mMであった。本酵素に対する阻害活性は擬似二糖87と83を用いて測定した。87の阻害様式はLineweaver-Burkプロットから拮抗型であることがわかり、2次プロットから求めたKiは0.21 mMであった。一方83は5 mMでも全く阻害を示さなかった。この結果から5-チオ-L-フコースを非還元末端に有する擬似二糖類は本来の基質と同じように酵素に認識されることがわかり、酵素の基質特異性を探るための有効な道具となることがわかった。なお、擬似二糖81と86の阻害活性は量が足りず今回測定することはできなかった。また、5-チオ-L-フコース単糖はフコースデヒドロゲナーゼの基質になってしまうため、今回行ったアッセイ法ではその阻害活性を測定することはできなかった。

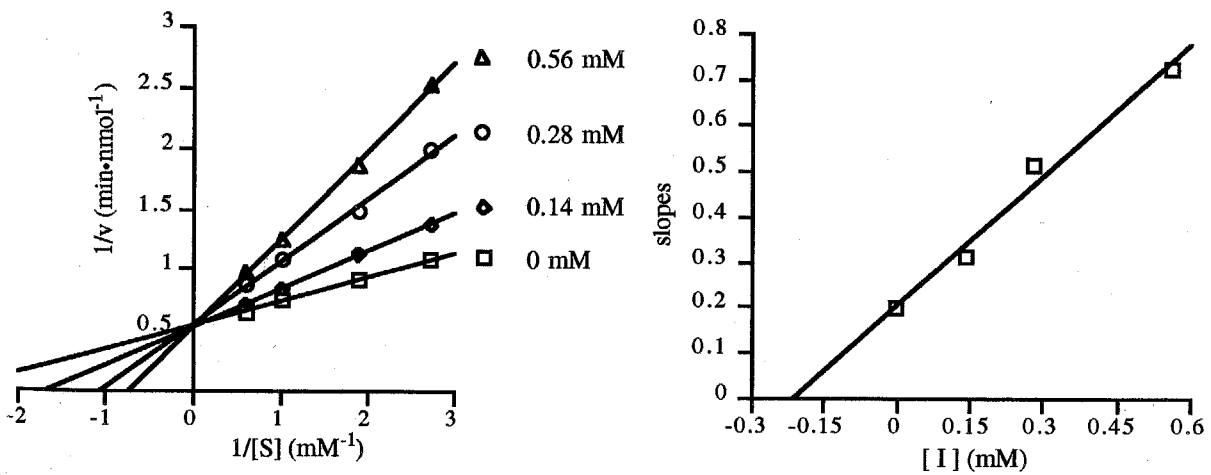


Figure 23. 5S Fuc1 \rightarrow 2Gal 87のLineweaver-Burk plot (左) とreplot (右)

	2'-Fucosyl-lactose (132)	1 \rightarrow 2Gal (87)	1 \rightarrow 3GlcNAc (83)
Km	0.39 mM	Ki	> 5 mM

Table 17. α -L-フコシダーゼ (*Bacillus* sp. K40T) に対する擬似二糖類の阻害活性

第3節 血球凝集阻止活性

1. 背景

血液型抗原の生理活性の測定で最も簡便なものは血球凝集阻止試験である。この活性の測定では、厳密な解離定数の測定は無理だが、血球凝集素であれば抗体およびレクチンどちらでも行えるため、5-チオ-L-フコースを含むオリゴ糖の比較的広範囲のタンパク質に対する親和性を調べることができる。H-type 2はヒトO型抗原物質であるので、その血球凝集阻止活性を測定することにした。

2. 材料と方法

血球凝集素は、ヒイロチャワンタケレクチン(AAL)、ウナギ血清抗Hレクチン(AAA)、ハリエニシダ凝集素 I (UEA I)、H二糖特異的モノクローナル抗体(anti-H di MoAb)、H-type 2三糖特異的モノクローナル抗体(anti-H-type 2 MoAb)、抗O型血球ニワトリ血清(anti-H chicken)の6種類を用いた。阻害剤は、5-チオ-L-フコース(5SFuc)、アリル *O*-(5-チオ- α -L-フコピラノシル)-(1 \rightarrow 2)- β -D-ガラクトピラノシド**87**(5'-S-H di)、8-メトキシカルボニルオクチル *O*-(5-チオ- α -L-フコピラノシル)-(1 \rightarrow 2)-*O*- β -D-ガラクトピラノシル-(1 \rightarrow 4)-2-アセトアミド-2-デオキシ- β -D-グルコピラノシド**108**(5'-S-H-type 2)と比較サンプルとしてフコース(Fuc)、*p*-ニトロフェニル *O*- α -L-フコピラノシル-(1 \rightarrow 2)- β -D-ガラクトピラノシド(H di)、8-メトキシカルボニルオクチル *O*- α -L-フコピラノシル-(1 \rightarrow 2)-*O*- β -D-ガラクトピラノシル-(1 \rightarrow 4)-2-アセトアミド-2-デオキシ- β -D-グルコピラノシド**148**(H-type 2)を用いた。血球凝集素は力価4倍に希釈したものを、阻害剤は10 mMから2倍系列希釈したものをを用いた。はじめに凝集素と阻害剤をインキュベートし、そこにヒトO型赤血球を加えて凝集が阻止される最小濃度を求めた。

3. 結果と考察

それぞれの凝集阻止に必要な阻害剤の最小濃度はTable 18に示した。まず凝集素ごとに見ていくと、ヒドロチャワンタケレクチンはフコースでは阻害されるが5SFucでは全く阻害されない。ウナギ血清レクチンも同様の傾向で、単糖(5SFuc)と二糖(5'-S-H di)で弱い阻害が見られるのみである。この結果からこれらのレクチンは環酸素を強く認識していると考えられる。ハリエニシダレクチンはフコースは認識せずH-type 2三糖を強く認識するものであり、5-チオ-L-フコースを含むオリゴ糖でも同様の傾向が見られる。しかし阻止活性は二糖(5'-S-H di)の方が強く三糖(5"-S-H-type 2)は天然型に比べて弱い。

モノクローナル抗体では、天然型の阻害剤では二糖特異的であるものは二糖を三糖特異的なものは三糖をよく認識している。5-チオ-L-フコース誘導体では三糖のみが非常に強い阻止活性を示している。この結果から、5-チオ-L-フコースを含むオリゴ糖鎖が抗体に強く認識される可能性が高いと考えられる。

	AAL	AAA	UEA I	anti-H di	anti-H-type 2	anti-H chicken
Fuc	2.5	1.25	> 10.0	> 10.0	> 10.0	> 10.0
H di				2.5	5.0	
H-type 2	1.25	0.313	0.313	5.0	1.25	1.25
5SFuc	> 10.0	5.0	> 10.0	> 10.0	> 10.0	> 10.0
5'-S-H di	> 10.0	5.0	0.625	5.0	> 10.0	
5"-S-H-type 2	> 10.0	>10.0	1.25	0.625	0.154	

Table 18. 5-チオ-L-フコースを含むオリゴ糖の血球凝集阻止活性

まとめ

本章では、5-チオ-L-フコースを含むオリゴ糖の生物学的性質について報告した。第1節では、アリル *O*- α -L-フコピラノシル-(1 \rightarrow 2)- β -D-ガラクトピラノシド**124**、 α -1,2-フコシダーゼのアッセイ用の基質である2'-フコシル-ラクトース**132**、血球凝集阻止試験の比較サンプルであるH-type 2三糖**148**の合成を行った。

第2節では、複合糖質に見られる4種のコシル結合をミミックした擬似二糖類の α -L-フコシダーゼに対する阻害活性を測定した。Bovine epididymis フコシダーゼに対しては、どの擬似二糖も同程度の拮抗阻害を示した。基質特異性の高いBacillus フコシダーゼに対しては、 α 1 \rightarrow 2結合を有する擬似二糖**87**は拮抗型の阻害を示したが、 α 1 \rightarrow 3結合を有する擬似二糖**83**は全く活性を示さなかった。この結果は、本酵素の基質特異性と平行であり、5-チオ-L-フコースを含む擬似二糖が基質と同様に酵素に認識されているといえる。また、これらの擬似二糖が酵素の基質特異性を調べる上で有用な道具となることがわかった。

第3節では、5"-S-H-type 2の血球凝集阻止活性を調べた。用いた凝集素のうち、レクチンに対しては単糖と擬似二糖**87**はほとんど活性を示さず、擬似三糖**108**もUEA IIに対して活性を示したのみであった。一方抗体に対しては、擬似三糖**108**は本来の基質よりも高い活性を示した。このように、L-フコースが5-チオ-L-フコースで置換されたオリゴ糖とレクチンや抗体といった糖鎖結合タンパクとの相互作用の強さは、置換されていないオリゴ糖とは異なることがわかった。

実験の部

すべての溶媒は、標準的な方法により精製、乾燥した。グリコシル化には、 P_2O_5 から2回蒸留した CH_2Cl_2 および $(CH_2Cl)_2$ を使用した。融点は柳本微量融点測定装置を用いて測定し未補正である。TLCはガラスプレート Kieselgel 60 F254 Art 5715 (E. Merck, Darmstadt, F.R.Germany) を使用し、5% H_2SO_4 -MeOH または 1% $Ce(SO_4)_2$ -1.5% $(NH_4)_6Mo_7O_{24} \cdot 4H_2O$ -10% H_2SO_4 につけて加熱し発色させた。反応の後処理での有機溶媒の乾燥は無水硫酸マグネシウムを用いて行った。シリカゲルカラムクロマトグラフィーには、Kieselgel 60 Art 7734 (70-230 mesh; E.Merck, Darmstadt, F.R.Germany) または、Wakogel C-300 (200-300 mesh; Wako Pure Chem. Ind., Ltd. Osaka, Japan) を使用した。MPLCには、'Baker' Silica Gel Chromatography Packing (40 μm ; J.T.Baker, Phillipsburg, USA) を使用した。旋光度は0.5 dmのセルを用いて、日本分光 DIP-4 旋光計で測定した。 1H NMRスペクトルは、90, 100, 270, 500, 400 MHz (Jeol JNM-FX-90Q, JNM-PS-100, JNM-EX-270, JNM-GX-500, Varian Unity 400) で、 ^{13}C NMRスペクトルは、22.5, 67.8, 100 MHz (Jeol JNM-FX-90Q, JNM-EX-270, Varian Unity 400) で、 $CDCl_3$ または $(CD_3)_2CO$ 中 Me_4Si を内部標準として、または D_2O 中 Me_2CO (δ 2.225)、1,4-ジオキサン (δ 67.4) を内部標準として測定した。

第1章

第1節

5-O-トリフェニルメチル-D-アラビノフラノース (6).—D-アラビノース (12.94 g, 86.16 mmol) の pyridine (250 mL) 懸濁液に、室温で TrCl (28.89 g, 103.6 mmol) を少しずつ加えた。2晩かき混ぜた後、MeOH (42 mL) を加え、40 °C で溶媒を減圧留去した。残りの溶媒を 4 : 1 (v/v) toluene–EtOH (55 mL) と 3 回共沸して除き、残渣を CHCl₃ (250 mL) に溶解、0.5 M HCl、水、飽和重曹水で順次洗浄した。有機層を乾燥、濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (5 : 4 hexane–EtOAc → 9 : 1 EtOAc–MeOH) で精製して、**6** (21.53 g, 64%) をシラップとして得た。物性値は文献[35]と一致した。

1,2-O-イソプロピリデン-5-O-トリフェニルメチル-β-D-アラビノフラノース (7).—**6** (1.266 g, 3.226 mmol) のアセトン (6.4 mL)、2,2-ジメトキシプロパン (6.4 mL, 52 mmol) 溶液に、TsOH·H₂O (4.7 mg, 25 μmol) を加えた。室温で 90 分間かき混ぜた後、MeOH (2.6 mL) を加えた。TLC で R_f 0.65 (3 : 2 hexane–EtOAc) のスポットの消失を確認した後、CHCl₃ で希釈し、飽和重曹水で洗浄した。有機層を乾燥、濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (3 : 2 hexane–EtOAc) で精製して、**7** (1.000 g, 72%) をシラップとして得た。; [α]²¹_D -1.0° (c 1.0, CHCl₃); ¹H NMR (CDCl₃): δ 7.46–7.20 (m, 15 H, Tr), 5.88 (d, 1 H, *J*_{1,2} 4.3 Hz, H-1), 4.51 (d, 1 H, H-2), 4.34 (brd, 1 H, *J*_{3,4} 2.3 Hz, H-3), 4.14 (ddd, 1 H, *J*_{4,5a} 5.6, *J*_{4,5b} 7.6 Hz, H-4), 3.41 (dd, 1 H, *J*_{5a,5b} 9.2 Hz, H-5a), 3.25 (dd, 1 H, H-5b), 1.25, 1.17 (each s, 3 H × 2, CMe₂); ¹³C NMR (CDCl₃) δ 143.8, 128.7–127.0 (Tr), 112.4 (CMe₂), 105.6 (C-1), 86.9, 86.6, 76.6 (C-2, 3, 4), 63.9 (C-5), 26.6, 26.1 (CMe₂). Anal. Calcd for C₂₇H₂₈O₅: C, 74.98; H, 6.53. Found: C, 75.22; H, 6.81.

3-O-アリル-1,2-O-イソプロピリデン-5-O-トリフェニルメチル-β-D-アラビノフラノース (8).—氷冷した **7** (0.550 g, 1.27 mmol) の DMF (2.4 mL) 溶液に、NaH (55%–0.112 g, 2.57 mmol) を加えた。室温に戻し、30 分間かき混ぜた後、再び氷冷し、アリルブロミド (0.22 mL, 2.6 mmol) を滴下した。室温に戻してかき混ぜ、TLC で原料の消失を確認した後、氷冷し MeOH で過剰の試薬を分解した。反応液を 2 : 1 (v/v) EtOAc–飽和重曹水 (18 mL) にあけ、水洗 (6 mL × 6) した。有機層を乾燥、濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (8 : 1 hexane–EtOAc) で精製して、**8** (0.461 g, 77%) をシラップとして得た。; [α]²¹_D -6.7° (c 1.0, CHCl₃); ¹H NMR (CDCl₃) δ 7.47–7.19 (m, 15 H, Tr), 5.98–5.83 (m, 1 H, =CH-), 5.86 (d, 1

H, $J_{1,2}$ 4.0 Hz, H-1), 5.34–5.19 (m, 2 H, $CH_2=$), 4.55 (d, 1 H, H-2), 4.25 (ddd, 1 H, $J_{3,4}$ 2.3, $J_{4,5a}$ 5.3, $J_{4,5b}$ 7.6 Hz, H-4), 4.13–4.08 (m, 3 H, H-3, CH_2O), 3.37 (dd, 1 H, $J_{5a,5b}$ 9.2 Hz, H-5a), 3.22 (dd, 1 H, H-5b), 1.25, 1.18 (each s, 3 H \times 2, CMe_2); ^{13}C NMR ($CDCl_3$) δ 143.9, 128.7–127.0 (Tr), 134.0 ($=CH-$), 117.5 ($CH_2=$), 112.3 (CMe_2), 105.8 (C-1), 84.9, 84.3, 83.1 (C-2, 3, 4), 70.6 (CH_2O), 63.6 (C-5), 26.6, 26.1 (CMe_2). Anal. Calcd for $C_{30}H_{32}O_5$: C, 76.25; H, 6.83. Found: C, 75.86; H, 6.44.

3-O-アリル-1,2-O-イソプロピリデン- β -D-アラビノフラノース (9).—(a) **8** (0.247 g, 0.523 mmol) の $CHCl_3$ (1.46 mL)、2,2-ジメトキシプロパン (1.46 mL, 11.9 mmol) 溶液に、 $TsOH \cdot H_2O$ (10 mg, 53 μ mol) を加えた。室温で1晩かき混ぜた後、飽和重曹水で中和、 $CHCl_3$ で抽出した。抽出液を乾燥、濃縮し、残渣を氷酢酸に溶解した。TLCで R_f 0.66 (3:1 hexane–EtOAc) のスポットの消失を確認した後、溶媒を減圧留去した。残りの溶媒を toluene と共沸して除き、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (8:1 \rightarrow 3:2 \rightarrow 0:1 hexane–EtOAc) で精製して、**9** (0.106 g, 88%) をシラップとして得た。

(b) **8** (0.159 g, 0.335 mmol) の Et_2O (0.63 mL) 溶液に HCO_2H (0.98 mL) を加えた。室温で5分間かき混ぜた後、 $CHCl_3$ で希釈し、水、飽和重曹水で順次洗浄した。有機層を乾燥、濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (6:1 \rightarrow 1:1 hexane–EtOAc) で精製して、**9** (0.0494 g, 64%) をシラップとして得た。; $[\alpha]_D^{21} +21.4^\circ$ (c 1.1, $CHCl_3$); 1H NMR ($CDCl_3$) δ 5.97–5.83 (m, 1 H, $=CH-$), 5.90 (d, 1 H, $J_{1,2}$ 4.3 Hz, H-1), 5.34–5.21 (m, 2 H, $CH_2=$), 4.62 (d, 1 H, H-2), 4.16 (dd, 1 H, $J_{4,5}$ 5.6 Hz, H-4), 4.13–4.00 (m, 2 H, CH_2O), 3.92 (d, 1 H, $J_{3,4}$ 3.3 Hz, H-3), 3.76 (t, 2H, $J_{5,OH}$ 5.6 Hz, H-5a,b), 2.17 (t, 1H, OH-5), 1.53, 1.34 (each s, 3 H \times 2, CMe_2); ^{13}C NMR ($CDCl_3$) δ 133.8 ($=CH-$), 117.7 ($CH_2=$), 112.8 (CMe_2), 105.6 (C-1), 85.7, 85.2, 82.8 (C-2, 3, 4), 70.8 (CH_2O), 62.7 (C-5), 27.1, 26.3 (CMe_2). Anal. Calcd for $C_{11}H_{18}O_5$: C, 57.38; H, 7.88. Found: C, 57.48; H, 8.09.

化合物9のD-アラビノース ジエチル ジチオアセタール (10) からの合成—D-アラビノース ジエチル ジチオアセタール10 (4.11 g, 16.0 mmol) の pyridine (48 mL) 溶液を $-15^\circ C$ に冷却し $BzCl$ (2.25 g, 16.0 mmol) を15分間かけて滴下した。2時間半かき混ぜた後、反応液を10% AcOH (320 mL) に空け、生成した沈澱をろ別した。ろ液に5% AcOH (160 mL) を加え、さらに生成した沈澱をろ別した。得られた固体を $CHCl_3$ –hexane から再結晶して 5-O-ベンゾイル-D-アラビノース ジエチル ジチオアセタール (11), 4.72 g, 82%) を得た。; mp 119–121

$^{\circ}\text{C}$; $[\alpha]_{\text{D}}^{26} -53.6^{\circ}$ (c 1.0, CHCl_3), lit.[37] mp 118.5–119.5 $^{\circ}\text{C}$; $[\alpha]_{\text{D}} -48^{\circ}$ (c 0.073, CHCl_3).

化合物**11** (60.0 g, 166 mmol)、無水硫酸銅(II) (32.9 g, 206 mmol)、塩化水銀(II) (100 g, 368 mmol) のアセトン (414 mL) 溶液を室温で 30 分間かき混ぜた。不溶物をろ過し、ろ液を Et_3N で中和してから濃縮した。残渣を CHCl_3 に溶かし、KI 水溶液で洗浄し、乾燥、濃縮した。残渣を $\text{EtOAc-Et}_2\text{O}$ から結晶化して 5-O-ベンゾイル-1,2-O-イソプロピリデン- β -D-アラビノフラノース (**12**, 31.0 g, 63%) を得た。母液を濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (3 : 2 hexane-EtOAc) で精製して、**12** (5.10 g, 10%) をさらに得た。; mp 147–149 $^{\circ}\text{C}$; $[\alpha]_{\text{D}}^{26} +21.7^{\circ}$ (c 1.0, CHCl_3), lit.[37] mp 147.5–148.5 $^{\circ}\text{C}$; $[\alpha]_{\text{D}} +25^{\circ}$ (c 0.079, CHCl_3).

アルゴン気流下で **12** (0.302 g, 1.03 mmol) と NaH (55%–0.058 g, 1.33 mmol) の DMF (15 mL) 溶液を 0 $^{\circ}\text{C}$ で 15 分間かき混ぜた。アシルプロミド (0.17 mL, 2.06 mmol) を加えさらに 25 分間かき混ぜた。MeOH (0.5 mL) を加え室温でしばらくかき混ぜた後、0.5 M NaOMe (1 mL) を加えて反応を完結させた。反応液を EtOAc で希釈し、水で洗浄、乾燥、濃縮した。シリカゲルカラムクロマトグラフィー (6 : 1 \rightarrow 1 : 1 hexane-EtOAc) で精製して **9** (0.172 g, 73%) をシラップとして得た。

3-O-アシル-1,2-O-イソプロピリデン- β -D-アラビノ-ペントジアルド-1,4-フラノース (**13**).—アルゴン気流下、-78 $^{\circ}\text{C}$ に冷却した $(\text{COCl})_2$ (1.10 g, 8.67 mmol) の CH_2Cl_2 (17.28 mL) 溶液に、 Me_2SO (0.95 g, 12.16 mmol) の CH_2Cl_2 (17.28 mL) 溶液を滴下した。5 分間かき混ぜた後、**9** (0.50 g, 2.2 mmol) の CH_2Cl_2 (6.48 mL) 溶液を加え、15 分間かき混ぜた。 Et_3N (2.41 mL) を加え、5 分間かき混ぜた後、室温に戻してかき混ぜた。溶液を飽和重曹水で洗浄、 CHCl_3 で抽出した。抽出液を乾燥、濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (50 : 1 \rightarrow 1 : 1 hexane-EtOAc) で精製して、**13** (0.46 g, 93%) をシラップとして得た。 ^1H NMR (CDCl_3) δ 9.77 (s, 1 H, H-5), 6.05 (d, 1 H, $J_{1,2}$ 3.5 Hz, H-1), 5.96–5.82 (m, 1 H, =CH-), 5.36–5.22 (m, 2 H, CH_2 =), 4.58 (d, 1 H, H-2), 4.47 (s, 1 H, H-4), 4.25 (s, 1 H, H-3), 4.09–4.07 (m, 2 H, CH_2O), 1.43, 1.30 (each s, 3 H \times 2, CMe_2); ^{13}C NMR (CDCl_3) δ 201.7 (C-5), 133.3 (=CH-), 118.2 (CH_2 =), 112.1 (CMe_2), 106.6 (C-1), 88.8, 84.6, 82.8 (C-2, 3, 4), 70.8 (CH_2O), 26.1, 25.6 (CMe_2).

3-O-アリル-6-デオキシ-1,2-O-イソプロピリデン-β-D-アルトロフラノース (14), 3-O-アリル-6-デオキシ-1,2-O-イソプロピリデン-α-L-ガラクトフラノース (15).

メチル金属化合物による求核付加反応—[Entry 1, Table 3] アルゴン気流下、氷冷したマグネシウム (0.10 g, 4.1 mmol) のEt₂O (2.36 mL) 懸濁液に、MeI (0.275 mL, 4.42 mmol) のEt₂O (1.30 mL) 溶液を滴下した。還流管をつけ、室温でマグネシウムがすべて溶解するまでかき混ぜた。0 °Cに冷却し、13 (0.103 g, 0.450 mmol) のEt₂O (0.84 mL) 溶液を加えた。30分間かき混ぜた後、飽和塩化アンモニウム水溶液で過剰の試薬を分解、Et₂Oで抽出した。抽出液を乾燥、濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (2 : 1 hexane-EtOAc) で精製して、14, 15 (0.0900 g, 82%)をシラップとして得た。(14 : 15 = 3 : 2).

[Entry 2, Table 3] Entry 1) と同様の操作で、マグネシウム (0.10 g, 4.1 mmol) と MeI (0.275 mL, 4.42 mmol) から Grignard 試薬 Et₂O 溶液を調製し、-78 °C に冷却した。Et₂O (3 mL) を加えた後、13 (0.0926 g, 0.406 mmol) の Et₂O (0.84 mL) 溶液を滴下した。60分間かき混ぜた後、Entry 1 と同様の後処理、精製を行い、14, 15 (0.0879 g, 89%) をシラップとして得た。(14 : 15 = 3 : 2).

[Entry 3, Table 3] アルゴン気流下、氷冷したマグネシウム (0.280 g, 11.5 mmol) の THF (6.16 mL) 懸濁液に、MeI (0.800 mL, 12.9 mmol) の THF (3.4 mL) 溶液を滴下した。還流管をつけ、室温でマグネシウムがすべて溶解するまでかき混ぜた。0 °C に冷却し、13 (0.260 g, 1.14 mmol) の THF 溶液を加え、10分間かき混ぜた後、Entry 1 と同様の後処理、精製を行い、14, 15 を 0.1503 g (54%) シラップとして得た。(14 : 15 = 4 : 1).

[Entry 4, Table 3] Entry 3 と同様の操作で、マグネシウム (0.42 g, 17 mmol) と MeI (1.08 mL, 17.4 mmol) から Grignard 試薬 THF 溶液を調製し、-20 °C に冷却した。13 (0.505 g, 2.21 mmol) の THF (4 mL) 溶液を滴下し、120分間かき混ぜた後、Entry 1 と同様の後処理、精製を行い、14, 15 (0.378 g, 70%) をシラップとして得た。(14 : 15 = 8 : 1).

[Entry 5, Table 3] アルゴン気流下、0 °C に冷却した 13 (0.11 g, 0.48 mmol) の Et₂O (2.8 mL) 溶液に、MeLi-Et₂O 溶液 (1.15 M-1.14 mL, 1.31 mmol) を滴下した。180分間かき混ぜた後、Entry 1 と同様の後処理、精製を行い、14, 15 (0.0824 g, 70%) をシラップとして得た。(14 : 15 = 6 : 1).

[Entry 6, Table 3] 13 (1.240 g, 5.43 mmol) と MeLi-Et₂O 溶液 (1.15 M-37.5 mL, 43.1 mmol) を用いて、-78 °C で Entry 5 と同様の反応を 30分間行った後、Entry 1 と同様の後処理、精

製を行い、**14, 15** (1.022 g, 77%)をシラップとして得た。(14:15 =>10:1).

[Entry 7, Table 3] アルゴン気流下、0 °Cに冷却した**13** (0.100 g, 0.438 mmol) のCH₂Cl₂ (2.8 mL) 溶液に、MeLi-Et₂O溶液 (1.15 M-1.53 mL, 1.76 mmol) を滴下した。180分間かき混ぜた後、Entry 1と同様の後処理、精製を行い、**14, 15** (0.0749 g, 70%)をシラップとして得た。(14:15 = 2:1).

[Entry 8, Table 3] **13** (0.100 g, 0.438 mmol) とMeLi-Et₂O溶液 (1.15 M-1.53 mL, 1.76 mmol) を用いて-78 °CでEntry 7と同様の反応を180分間行なった後、Entry 1と同様の後処理、精製を行い、**14, 15** (0.0995 g, 93%)をシラップとして得た。(14:15 = 4:1).

[Entry 9, Table 3] アルゴン気流下、-70 °Cに冷却した**13** (0.901 g, 3.95 mmol) のCH₂Cl₂ (28 mL) 溶液に、Me₃Al-hexane溶液 (2.0 M-6.64 mL, 13 mmol) を滴下し、徐々に温度を上げながらかき混ぜた。240分後、-10 °Cで反応が完結したことをTLCで確認し、MeOH (6.6 mL) で過剰の試薬を分解した。EtOAcに溶解し、飽和重曹水で洗浄、乾燥、濃縮した。Entry 1と同様に精製して、**14, 15** (0.630 g, 65%)をシラップとして得た。(14:15 =>10:1).

14の精製—**14, 15**混合物をAc₂O-pyridineによりアセチル化し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (3:1 CH₂Cl₂-toluene) で精製した。NaOMeで脱アセチル化し、**14**を単一のジアステレオマーとして得た。

14: [α]_D²¹ +8.9° (c 1.0, CHCl₃); ¹H NMR (acetone-*d*6) δ 5.98–5.84 (m, 1 H, =CH-), 5.83 (d, 1 H, *J*_{1,2} 4.1 Hz, H-1), 5.33–5.11 (m, 2 H, CH₂=), 4.60 (d, 1 H, H-2), 4.13 (d, 1 H, *J*_{3,4} 1.8 Hz, H-3), 4.08–4.06 (brd, 2 H, CH₂O), 3.94–3.85 (m, 2 H, H-5, OH-5), 3.68 (dd, 1 H, *J*_{4,5} 7.9 Hz, H-4), 1.43, 1.27 (each s, 3 H × 2, CMe₂), 1.19 (d, 3 H, *J*_{5,6} 5.9 Hz, H-6); ¹³C NMR (CDCl₃) δ 133.9 (=CH-), 117.6 (CH₂=), 112.8 (CMe₂), 105.3 (C-1), 89.2, 85.5, 82.2 (C-2, 3, 4), 70.6 (CH₂O), 67.0 (C-5), 27.2, 26.4 (CMe₂), 19.6 (C-6). Anal. Calcd for C₁₂H₂₀O₅: C, 59.00; H, 8.25. Found: C, 58.54; H, 8.43.

3-O-アリル-6-デオキシ-1,2-O-イソプロピルピリデン-5-O-p-トルエンスルホンニル- β -D-アルトロフラノース (16).—**14** (1.043 g, 4.27 mmol) のpyridine (3.5 mL) 溶液に、TsCl (1.389 g, 7.28 mmol) と触媒量のDMAPを加えた。室温で2晩かき混ぜた後、飽和重曹水で過剰の試薬を分解し、CHCl₃で希釈、2.4 M HCl、水で順次洗浄した。有機層を乾燥、濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (2:1 hexane-EtOAc) で精製して、**16** (1.470 g, 86%)をシラッ

プとして得た。; $[\alpha]_D^{22} +13.1^\circ$ (D-*altro* : L-*galacto* = 89 : 11) (*c* 1.1, CHCl₃); ¹H NMR (CDCl₃) δ 7.80, 7.35 (each d, 2 H × 2, *J* 8.3 Hz, Ph), 5.91–5.76 (m, 1 H, =CH-), 5.85 (d, 1 H, *J*_{1,2} 3.8 Hz, H-1), 5.30–5.16 (m, 2 H, CH₂=), 4.82 (dq, 1 H, *J*_{5,6} 6.6 Hz, H-5), 4.52 (d, 1 H, H-2), 3.99–3.94 (m, 3 H, H-3, CH₂O), 3.88 (dd, 1 H, *J*_{3,4} 1.7, *J*_{4,5} 8.9 Hz, H-4), 2.46 (s, 3 H, Ph-Me), 1.49, 1.30 (each s, 3 H × 2, CMe₂), 1.32 (d, 3 H, H-6); ¹³C NMR (CDCl₃) δ 144.8, 133.5, 129.8, 127.9 (Ts-Ar), 134.2 (=CH-), 117.8 (CH₂=), 112.4 (CMe₂), 106.1 (C-1), 86.4, 84.4, 82.1 (C-2, 3, 4), 70.5 (CH₂O), 78.0 (C-5), 26.8, 25.8 (CMe₂), 21.6 (Ph-Me), 17.7 (C-6). Anal. Calcd for C₁₉H₂₆O₇S: C, 57.27; H, 6.58; S, 8.05. Found: C, 57.35; H, 6.77; S, 7.66.

3-O-アリル-6-デオキシ-1,2-O-イソプロピリデン-5-O-メタンスルホニル-β-D-アルトロフラノース (17).—**14** (0.164 g, 0.671 mmol) の pyridine (3.3 mL) 溶液に、MsCl (0.103 mL, 1.50 mmol) を加えた。室温で1晩かき混ぜた後、CHCl₃で希釈、飽和重曹水、1 M HCl、水で順次洗浄した。有機層を乾燥、濃縮して、**17** (0.213 g, 98%) をシラップとして得た。; ¹H NMR (CDCl₃) δ 5.97–5.83 (m, 1 H, =CH-), 5.88 (d, 1 H, *J*_{1,2} 4.0 Hz, H-1), 5.36–5.22 (m, 2 H, CH₂=), 4.93 (dq, 1 H, H-5), 4.61 (d, 1 H, H-2), 4.15–4.00 (m, 3 H, H-3, CH₂O), 3.93 (dd, 1 H, *J*_{3,4} 3.0, *J*_{4,5} 7.6 Hz, H-4), 3.05 (s, 3 H, Ms), 1.59, 1.33 (each s, 3 H × 2, CMe₂), 1.51 (d, 3 H, *J*_{5,6} 6.6 Hz, H-6).

6-デオキシ-1,2-O-イソプロピリデン-3-O-(1-プロペニル)-5-O-p-トルエンスルホニル-β-D-アルトロフラノース (19).—**16** (2.34 g, 5.87 mmol) の MeOH (34 mL) 溶液に5% Pd-C (9.13 g) を加えた。52 °Cで6時間半かき混ぜた後、EtOAcで希釈し、セライトろ過で触媒を除去した。ろ液を濃縮して、**19** (2.09 g, 89%) をシラップとして得た。; ¹H NMR (CDCl₃) δ 7.83–7.79, 7.37–7.34 (each m, 2 H × 2, Ph), 6.03–5.98 (m, Pre(*E*)), 5.89 (d, *J*_{1,2} 4.0 Hz, H-1(*Z*)), 5.84 (d, *J*_{1,2} 4.0 Hz, H-1(*E*)), 5.84–5.81 (m, Pre(*Z*)), 4.90–4.76 (m, H-5, Pre(*E*)), 4.59–4.49 (m, H-2, Pre(*Z*)), 4.16 (brd, 1H, H-3), 3.91 (brd, 1H, H-4), 2.46 (s, 3 H, Ph-Me), 1.55–1.51 (m, 6 H, CMe₂, Pre), 1.35 (d, *J*_{5,6} 6.3 Hz, H-6(*E*)), 1.33 (d, *J*_{5,6} 6.3 Hz, H-6(*Z*)), 1.29 (s, 3 H, CMe₂).

6-デオキシ-1,2-O-イソプロピリデン-5-O-p-トルエンスルホニル-β-D-アルトロフラノース (20).—**16** (2.896 g, 7.49 mmol) の 7 : 3 : 1 (v/v/v) EtOH–benzene–水 (120 mL) 溶液に、トリス (トリフェニルホスフィン) ロジウム(I)クロリド (0.509 g, 0.550 mmol) と1,4-ジアザビシクロ[2,2,2]オクタン (2.445 g, 21.8 mmol) を加えた。2時間半加熱還流した後、溶媒を減

圧留去した。残渣をCHCl₃に溶解し、水、1 M HCl、飽和重曹水、水で順次洗浄した。有機層を乾燥、濃縮した。残渣を4 : 1 (v/v) アセトン-水 (82 mL) に溶解し、塩化水銀(II) (3.045 g, 11.2 mmol)、酸化水銀(II) (2.463 g, 11.4 mmol) を加えた。室温で1晩かき混ぜた後、セライトろ過し、ろ液を濃縮した。残渣をCHCl₃に溶解し、水、KI水溶液、水で順次洗浄した。有機層を乾燥、濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (1 : 1 hexane-EtOAc) で精製して、**20** (1.975 g, 74%) を結晶として得た。分析用試料はEt₂Oから再結晶した。; mp 105–107 °C; $[\alpha]_D^{23} +9.7^\circ$ (c 1.0, CHCl₃); ¹H NMR (CDCl₃) δ 7.80, 7.35 (each d, 2 H × 2, *J* 8.1 Hz, Ph), 5.88 (d, 1 H, *J*_{1,2} 3.8 Hz, H-1), 4.85 (dq, 1 H, *J*_{5,6} 6.4 Hz, H-5), 4.50 (d, 1 H, H-2), 4.32 (brd, 1 H, H-3), 3.83 (dd, 1 H, *J*_{3,4} 1.7, *J*_{4,5} 9.2 Hz, H-4), 2.51 (d, 1 H, *J*_{3,OH} 4.6 Hz, OH-3), 2.46 (s, 3 H, Ph-Me), 1.48, 1.29 (each s, 3 H × 2, CMe₂), 1.30 (d, 3 H, H-6); ¹³C NMR (CDCl₃) δ 145.0, 134.0, 129.9, 127.8 (Ts-Ar), 112.5 (CMe₂), 105.9 (C-1), 88.7, 86.5, 78.2, 75.5 (C-2, 3, 4, 5), 26.7, 25.8 (CMe₂), 21.7 (Ph-Me), 17.7 (C-6). Anal. Calcd for C₁₆H₂₂O₇S: C, 53.62; H, 6.19. Found: C, 53.97; H, 6.10.

3-O-アセチル-6-デオキシ-1,2-O-イソプロピリデン-5-O-p-トルエンシルホニル-β-D-アルトロフラノース (21).—**20** (1.592 g, 4.442 mmol) をAc₂O-pyridineでアセチル化し、**21** (1.701 g, 96%) シラップとして得た。; $[\alpha]_D^{23} -3.9^\circ$ (c 1.0, CHCl₃); ¹H NMR (CDCl₃) δ 7.83, 7.35 (each d, 2 H × 2, *J* 8.2 Hz, Ph), 5.86 (d, 1 H, *J*_{1,2} 4.0 Hz, H-1), 5.02 (d, 1 H, *J*_{3,4} 1.3 Hz, H-3), 4.86 (dq, 1 H, *J*_{4,5} 9.2, *J*_{5,6} 6.3 Hz, H-5), 4.46 (d, 1 H, H-2), 3.90 (brd, 1 H, H-4), 2.45 (s, 3 H, Ph-Me), 2.05 (s, 3 H, Ac), 1.50, 1.27 (each s, 3 H × 2, CMe₂), 1.39 (d, 3 H, H-6); ¹³C NMR (CDCl₃) δ 169.3 (C=O), 144.9, 133.7, 129.9, 128.0 (Ts-Ar), 112.7 (CMe₂), 106.0 (C-1), 86.3, 84.2, 77.1, 76.6 (C-2, 3, 4, 5), 26.6, 25.7 (CMe₂), 21.7 (Ph-Me), 20.8 (Ac), 17.7 (C-6). Anal. Calcd for C₁₈H₂₄O₈S: C, 53.99; H, 6.04. Found: C, 54.47; H, 6.19.

求核置換反応による硫黄原子の導入

5-S-アセチル-3-O-アリル-6-デオキシ-1,2-O-イソプロピリデン-5-チオ-α-L-ガラクトフラノース (22).—[Entry 3, Table 4] 脱気した**16** (1.113 g, 2.79 mmol) のHMPA (11 mL) 溶液に、KSAc (0.964 g, 8.44 mmol) を加えた。85 °Cで3時間かき混ぜた後、室温に戻し、2 : 1 (v/v) EtOAc-水 (105 mL) にあけ、水洗 (35 mL × 4) した。有機層を乾燥、濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (8 : 1 hexane-EtOAc) で精製して、**22** (0.628 g, 74%) をシラップとして得た。; $[\alpha]_D^{22} +9.8^\circ$ (L-galacto : D-altro = 91 : 9) (c 1.0, CHCl₃); ¹H NMR (CDCl₃) δ

5.97–5.83 (m, 1 H, =CH-), 5.77 (d, 1 H, $J_{1,2}$ 4.0 Hz, H-1), 5.35–5.20 (m, 2 H, CH₂=), 4.56 (dd, 1 H, $J_{2,3}$ 1.3 Hz, H-2), 4.16–3.97 (m, 2 H, CH₂O), 3.94–3.85 (m, 2 H, H-4, H-5), 3.78 (dd, 1 H, $J_{3,4}$ 5.1 Hz, H-3), 2.34 (s, 3 H, SAc), 1.58, 1.35 (each s, 3 H × 2, CMe₂), 1.41 (d, 3 H, $J_{5,6}$ 6.6 Hz, H-6); ¹³C NMR (CDCl₃) δ 195.1 (SAc), 133.9 (=CH-), 117.9 (CH₂=), 114.1 (CMe₂), 104.7 (C-1), 85.9, 85.2, 83.9 (C-2, 3, 4), 71.2 (CH₂O), 41.4 (C-5), 30.8 (SAc), 27.6, 27.0 (CMe₂), 19.6 (C-6). Anal. Calcd for C₁₄H₂₂O₅S: C, 55.61; H, 7.33; S, 10.60. Found: C, 55.62; H, 7.35; S, 10.77.

5-S-アセチル-6-デオキシ-1,2-O-イソプロピリデン-3-O-(1-プロペニル)-5-チオ-α-L-ガラクトフラノース (23).—[Entry 4, Table 4] **19** (0.754 g, 1.89 mmol)のHMPA (7.4 mL)溶液に、KSAc (1.083 g, 9.48 mmol)を加えた。90 °Cで5時間かき混ぜた後、EtOAcで希釈し、6回水洗した。有機層を乾燥、濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (9 : 1 hexane–EtOAc)で精製して、**23** (0.384 g, 67%)をシラップとして得た。; ¹H NMR (CDCl₃) δ 6.19–6.13 (m, Pre(*E*)), 6.00–5.96 (m, Pre(*Z*)), 5.81 (d, $J_{1,2}$ 4.0 Hz, H-1(*Z*)), 5.76 (d, $J_{1,2}$ 4.0 Hz, H-1(*E*)), 5.01–4.89 (m, Pre(*E*)), 4.63–4.52 (m, H-2, Pre(*Z*)), 4.18–3.87 (m, 3 H, H-3, 4, 5), 2.35 (s, 3 H, SAc), 1.61–1.54 (m, 6 H, CMe₂, Pre), 1.42 (d, $J_{5,6}$ 6.9 Hz, H-6(*Z*)), 1.41 (d, $J_{5,6}$ 6.6 Hz, H-6(*E*)), 1.36, 1.34 (each s, 3 H, CMe₂).

3-O-アセチル-5-S-アセチル-6-デオキシ-1,2-O-イソプロピリデン-5-チオ-α-L-ガラクトフラノース (24).—[Entry 5, Table 4] **21** (1.701 g, 4.25 mmol)のHMPA (16.8 mL)溶液に、KSAc (1.455 g, 12.7 mmol)を加えた。80 °Cで6時間かき混ぜた後、室温に戻し、2 : 1 (v/v) EtOAc–食塩水 (180 mL)にあげ、水洗 (60 mL × 4)した。有機層を乾燥、濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (2 : 1 hexane–EtOAc)で精製した。活性炭で脱色して、**24** (0.809 g, 63%)をシラップとして得た。; $[\alpha]_D^{21}$ -7.4° (*c* 1.0, CHCl₃); ¹H NMR (CDCl₃) δ 5.83 (d, 1 H, $J_{1,2}$ 4.0 Hz, H-1), 5.06 (d, 1 H, $J_{3,4}$ 3.6 Hz, H-3), 4.56 (d, 1 H, H-2), 3.99 (dd, 1 H, $J_{4,5}$ 6.9 Hz, H-4), 3.92 (qu, 1 H, $J_{5,6}$ 6.9 Hz, H-5), 2.34 (s, 3 H, SAc), 2.10 (s, 3 H, OAc), 1.60, 1.34 (each s, 3 H × 2, CMe₂), 1.43 (d, 3 H, H-6); ¹³C NMR (CDCl₃) δ 194.8 (SC=O), 169.8 (OC=O), 114.0 (CMe₂), 105.0 (C-1), 85.3, 85.3, 77.6 (C-2, 3, 4), 41.5 (C-5), 30.8 (SAc), 27.6, 26.5 (CMe₂), 20.8 (OAc), 19.3 (C-6). Anal. Calcd for C₁₃H₂₀O₆S: C, 51.30; H, 6.62; S, 10.54. Found: C, 51.15; H, 6.52; S, 10.76.

3-O-アリル-1,2,4-トリ-O-アセチル-5-チオ- α -L-フコピラノース (30).—22 (0.158 g, 0.522 mmol)を70% AcOH (20 mL)に溶解し、90 °Cで2時間かき混ぜた。TLCで原料がRf 0.33 (1 : 1 hexane–EtOAc)のスポットに変化したことを確認した後、溶媒を減圧留去、残りの溶媒をtolueneと共沸して除いた。残渣を0.1 M NaOMe (19 mL)に溶解し、TLCで原料の消失を確認し、陽イオン交換樹脂 Amberlite IR-120B (H⁺)で中和した。樹脂をろ別、ろ液を濃縮し、残渣をAc₂O–pyridineでアセチル化し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (2 : 1 hexane–EtOAc)で精製して、30 (0.156 g, 86%)を結晶として得た。分析用試料はEt₂O–petroleum etherから再結晶した。; mp 108–110 °C; $[\alpha]_D^{23}$ -301° (c 1.1, CHCl₃); ¹H NMR (CDCl₃) δ 6.07 (d, 1 H, $J_{1,2}$ 3.3 Hz, H-1), 5.91–5.76 (m, 1 H, =CH-), 5.60 (dd, 1 H, $J_{4,5}$ 1.7 Hz, H-4), 5.37 (dd, 1 H, $J_{2,3}$ 10.4 Hz, H-2), 5.30–5.15 (m, 2 H, CH₂=), 4.17–3.95 (m, 2 H, CH₂O), 3.75 (dd, 1 H, $J_{3,4}$ 3.0 Hz, H-3), 3.52 (dq, 1 H, $J_{5,6}$ 7.3 Hz, H-5), 2.18, 2.15, 2.03 (each s, 3 H \times 3, Ac \times 3), 1.18 (d, 3H, H-6); ¹³C NMR (CDCl₃) δ 170.9, 170.0, 169.3 (C=O), 134.4 (=CH-), 117.1 (CH₂=), 74.7 (C-1), 72.6, 71.8, 71.0 (C-2, 3, 4), 71.1 (CH₂O), 36.0 (C-5), 21.0, 20.9 (Ac), 16.1 (C-6). Anal. Calcd for C₁₅H₂₂O₇S: C, 52.01; H, 6.40; S, 9.26. Found: C, 52.14 ; H, 6.43; S, 9.42.

1,2,3,4-テトラ-O-アセチル-5-チオ- α -L-フコピラノース (32).—[From 23] 23 (0.384 g, 1.27 mmol)を70% AcOH (25 mL)に溶解し、72 °Cでかき混ぜた。TLCで原料がRf 0.11 (26) (2 : 3 hexane–EtOAc)のスポットに変化したことを確認した後、溶媒を減圧留去、残りの溶媒をtolueneと共沸して除いた。残渣とDL-ジチオトレイトールをMeOH (2 mL)に溶解し、28% アンモニア水 (6 mL)を加え、20分間かき混ぜた。溶媒を減圧留去した後、残渣をAc₂O–pyridineでアセチル化した。シリカゲルカラムクロマトグラフィー (3 : 2 hexane–EtOAc)で精製した後、再結晶 (EtOH–petroleum ether) し、32 (0.274 g, 62%)を得た。

[From 24] 24 (0.809 g, 2.66 mmol)を70% AcOH (50 mL)に溶解し、70 °Cで3時間半かき混ぜた。TLCで原料がRf 0.22 (27) (1 : 1 hexane–EtOAc)のスポットに変化したことを確認した後、溶媒を減圧留去、残りの溶媒をtolueneと共沸して除いた。残渣とDL-ジチオトレイトール (0.0423 g, 0.274 mmol)をMeOH (8 mL)に溶解し、28% アンモニア水 (12 mL)を加え、30分間かき混ぜた。溶媒を減圧留去した後、残渣をAc₂O–pyridineでアセチル化した。シリカゲルカラムクロマトグラフィー (3 : 2 hexane–EtOAc)で精製した後、再結晶 (EtOH–petroleum ether) し、32 (0.453 g, 49%)を得た。母液を濃縮して得た残渣を再度シリ

カゲルカラムクロマトグラフィー (3 : 2 hexane-EtOAc)で精製して、さらに**32** (0.213 g, 23%)を得た。; mp 132–133 °C ; $[\alpha]_D^{21}$ -268° (c 1.0, CHCl₃); lit.[23] mp 132–133 °C; $[\alpha]_D^{23}$ -269.2° (c 1.0, CHCl₃); ¹H NMR (CDCl₃) δ 6.11 (d, 1 H, $J_{1,2}$ 3.3 Hz, H-1), 5.55 (dd, 1 H, $J_{4,5}$ 1.6 Hz, H-4), 5.46 (dd, 1 H, $J_{2,3}$ 10.9 Hz, H-2), 5.31 (dd, 1 H, $J_{3,4}$ 3.0 Hz, H-3), 3.64 (dq, 1 H, $J_{5,6}$ 6.9 Hz, H-5), 2.19, 2.16, 2.02, 2.00 (each s, 3 H × 4, Ac × 4), 1.16 (d, 3 H, H-6). Anal. Calcd for C₁₄H₂₀O₈S: C, 48.27; H, 5.79; S, 9.20. Found: C, 48.42 ; H, 5.81; S, 9.31.

第2節

エポキシド**33, 34**を経由する方法—[Entry 1, Table 5] アルゴン気流下で、hexaneで洗浄したNaH (0.0076 g, 0.32 mmol)とMe₃S(=O)I (0.0699 g, 0.318 mmol)に、Me₂SO (0.529 mL)を加えた。室温で15分間かき混ぜた後、**13** (0.0576 g, 0.252 mmol)のMe₂SO (0.132 mL)溶液を加えた。室温で20分間かき混ぜた後、60 °Cで60分間かき混ぜた。水 (0.8 mL)を加え、Et₂Oで抽出し、抽出液を乾燥、濃縮した。残渣をCH₂Cl₂に溶解し、水で洗浄、乾燥、濃縮した。シリカゲルカラムクロマトグラフィー (12 : 7 hexane-EtOAc)で精製して、**33, 34** (0.0225 g, 37%)をシラップとして得た。

LiAlH₄ (0.0035 g, 92 μmol)のEt₂O (0.18 mL)溶液に、**33, 34** (0.0153 g, 63.1 μmol)のEt₂O (0.18 mL)溶液を加えた。室温で40分間かき混ぜた後、水、5% KOHを加え、Et₂Oで抽出した。抽出液を水洗、乾燥、濃縮して、**14, 15** (0.0088 g, 57%)をシラップとして得た。(14 : 15 = 7 : 4).

[Entry 2, Table 5] *p*-トルエンスルホニル-*N*-メチル-*N*-ニトロソアミド (0.132 g, 0.616 mmol)の2 : 1 (v/v) Et₂O-EtOH (6 mL)溶液に50% KOH (0.0924 mL)を加えて発生させたジアゾメタンを、蒸留により**13** (0.100 g, 0.438 mmol)の4 : 1 (v/v) benzene-EtOH (18 mL)溶液に加えた。室温で90分間静置した後、AcOH (0.5 mL)を加えてかき混ぜ、溶媒を減圧留去した。残りの溶媒をbenzene、hexaneで共沸して除き、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (2 : 1 hexane-EtOAc)で精製して、**33, 34** (0.0335 g, 31%)をシラップとして得た。Entry 1と同様にLiAlH₄ (0.0077 g, 0.20 mmol)でエポキシド**33, 34** (0.0335 g, 0.13 mmol)を開裂して、**14, 15** (0.0241 g, 71%)をシラップとして得た。(14 : 15 = 7 : 2).

14, 15の酸化-還元—アルゴン気流下、-78 °Cに冷却した(COCl)₂ (0.100 g, 0.788 mmol)のCH₂Cl₂ (1.3 mL)溶液に、Me₂SO (0.132 g, 1.69 mmol)のCH₂Cl₂ (1.3 mL)溶液を滴下した。

5分間かき混ぜた後、**14, 15** (0.0400 g, 0.164 mmol)の CH_2Cl_2 (0.5 mL)溶液を加え、15分間かき混ぜた。Et₃N (0.22 mL)を加え、5分後室温に戻し、飽和重曹水で洗浄、 CH_2Cl_2 で抽出した。抽出液を乾燥、濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (10:1 → 3:2 hexane-EtOAc)で精製して、**35**をシラップとして得た。

この**35**のEtOH (3 mL)溶液に、NaBH₄ (0.0080 g, 0.21 mmol)を加えた。室温でかき混ぜた後、 CHCl_3 で希釈した。飽和重曹水で過剰の試薬を分解し、 CHCl_3 で抽出した。抽出液を乾燥、濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (2:1 hexane-EtOAc)で精製して、**14, 15** (0.0400 g, quant.)をシラップとして得た。(**14:15** = 3:2)。

酸素求核剤による置換反応—[Entry 1, Table 6] アルゴン気流下、-20 °Cに冷却したpyridine (97 μL, 1.2 mmol)の CH_2Cl_2 (2 mL)溶液に、Tf₂O (0.269 g, 0.953 mmol)の CH_2Cl_2 (4.9 mL)溶液を滴下した。30分間かき混ぜた後、**14** (0.139 g, 0.571 mmol)の CH_2Cl_2 (1.5 mL)溶液を滴下した。30分間かき混ぜた後、室温に戻し、飽和重曹水、1 M HCl、水で順次洗浄した。有機層を乾燥、濃縮して、**18**をシラップとして得た。この**18**を高真空下で乾燥した後、DMF (2 mL)に溶解し、NaOAc (0.258 g, 3.14 mmol)を加えた。室温で1時間半かき混ぜた後、溶媒を減圧留去した。残渣を CHCl_3 に溶解し、水洗、乾燥、濃縮した。0.1 M NaOMeで脱アセチル化し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (2:1 hexane-EtOAc)で精製して、3-O-アリル-6-デオキシ-1,2-O-イソプロピリデン- α -L-ガラクトフラノース **15** (0.0882 g, 63%)をシラップとして得た。

[Entry 3, Table 6] **17** (0.0912 g, 0.283 mmol)のDMF (1.3 mL)溶液に、Bu₄NOAc (0.180 g, 0.597 mmol)を加えた。90 °Cで4時間半かき混ぜた後、溶媒を減圧留去した。残渣を CH_2Cl_2 に溶解し、2回水洗、乾燥、濃縮した。シリカゲルカラムクロマトグラフィー (3:1 hexane-EtOAc)で精製して、5-O-アセチル-3-O-アリル-6-デオキシ-1,2-O-イソプロピリデン- α -L-ガラクトフラノース **36** (0.0486 g, 60%) と**38, 39**混合物 (0.0182 g, 28%)をそれぞれシラップとして得た。

[Entry 4, Table 6] **17** (0.177 g, 0.550 mmol)のHMPA (2.2 mL)溶液に、Bu₄NOAc (0.420 g, 1.39 mmol)を加えた。85 °Cで1晩かき混ぜた後、室温に戻し、EtOAcで希釈、5回水洗した。有機層を乾燥、濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (3:1 hexane-EtOAc)で精製して、**36** (0.0739 g, 47%)と**38, 39**混合物 (0.0103 g, 8.3%)をそれぞれシラップとして得た。

[Entry 6, Table 6] **16** (0.0985 g, 0.247 mmol)のHMPA (1.1 mL)溶液に、NaOBz (0.180 g, 1.25 mmol)を加えた。90 °Cで2晩かき混ぜた後、室温に戻し、EtOAcで希釈、3回水洗した。有機層を乾燥、濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (3 : 1 hexane–EtOAc) で精製して、3-O-アシル-5-O-ベンゾイル-6-デオキシ-1,2-O-イソプロピリデン- α -L-ガラクトフラノース **37** (0.0645 g, 75%)と**38, 39**混合物 (0.0135 g, 24%)をそれぞれシラップとして得た。

Data for **15** [α]_D²¹ +20.2° (c 1.1, CHCl₃); ¹H NMR (acetone-*d* 6) δ 5.99–5.85 (m, 1 H, =CH-), 5.84 (d, 1 H, *J*_{1,2} 4.1 Hz, H-1), 5.34–5.14 (m, 2 H, CH₂=), 4.64 (d, 1 H, H-2), 4.09–4.02 (m, 2 H, CH₂O), 3.88–3.79 (m, 2 H, H-3, 5), 3.67 (dd, 1 H, *J* 3.6, *J* 7.3 Hz, H-4), 3.37 (d, 1 H, *J*_{5,OH} 3.6 Hz, OH-5), 1.46, 1.29 (each s, 3 H \times 2, CMe₂), 1.14 (d, 3 H, *J*_{5,6} 6.3 Hz, H-6); ¹³C NMR (CDCl₃) δ 133.7 (=CH-), 118.0 (CH₂=), 112.7 (CMe₂), 105.5 (C-1), 89.9, 85.1, 83.6 (C-2, 3, 4), 70.6 (CH₂O), 67.2 (C-5), 27.2, 26.2 (CMe₂), 19.0 (C-6). Anal. Calcd for C₁₂H₂₀O₅: C, 59.00; H, 8.25. Found: C, 59.10 ; H, 8.01.

Data for **36** : [α]_D²¹ +21.5° (L-galacto : D-altro = 95 : 5) (c 1.7, CHCl₃); ¹H NMR (CDCl₃) δ 5.96–5.82 (m, 1 H, =CH-), 5.83 (d, 1 H, *J*_{1,2} 3.8 Hz, H-1), 5.34–5.22 (m, 2 H, CH₂=), 5.12 (qu, 1 H, *J*_{5,6} 6.4 Hz, H-5), 4.57 (d, 1 H, H-2), 4.16–3.98 (m, 2 H, CH₂O), 3.88 (dd, 1 H, *J*_{4,5} 6.4 Hz, H-4), 3.79 (d, 1 H, *J*_{3,4} 4.8 Hz, H-3), 2.07 (s, 1 H, Ac), 1.57, 1.36 (each s, 3 H \times 2, CMe₂), 1.29 (d, 3 H, H-6); ¹³C NMR (CDCl₃) δ 170.4 (C=O), 133.6 (=CH-), 118.0 (CH₂=), 113.7 (CMe₂), 105.0 (C-1), 85.4, 85.2, 82.7 (C-2, 3, 4), 70.9 (CH₂O), 69.6 (C-5), 27.3, 26.8 (CMe₂), 21.3 (Ac), 16.9 (C-6); Anal. Calcd for C₁₄H₂₂O₆: C, 58.73; H, 7.74. Found: C, 58.75; H, 7.48.

¹H NMR Data for **37** (CDCl₃) δ 8.13–8.05, 7.65–7.39 (m, 5 H, Ph), 5.96–5.81 (m, 1 H, =CH-), 5.85 (d, 1 H, *J*_{1,2} 4.0 Hz, H-1), 5.40 (qu, 1 H, *J*_{5,6} 6.3 Hz, H-5), 5.34–5.19 (m, 2 H, CH₂=), 4.60 (dd, 1 H, *J*_{2,3} 1.3 Hz, H-2), 4.18–4.01 (m, 2 H, CH₂O), 4.03 (dd, 1 H, *J*_{4,5} 6.3 Hz, H-4), 3.90 (dd, 1 H, *J*_{3,4} 5.0 Hz, H-3), 1.58, 1.35 (each s, 3 H \times 2, CMe₂), 1.42 (d, 3 H, H-6).

¹H NMR data for **38** and **39** (CDCl₃) δ 6.06 (m, H-5 **38**), 6.00 (d, *J*_{1,2} 3.0 Hz, H-1 **39**), 5.89 (d, *J*_{1,2} 4.1 Hz, H-1 **38**), 5.97–5.81 (m, All), 5.34 (m, H-6a,b **38**), 5.29–5.12 (m, All), 5.17 (q, *J*_{5,6} 6.4 Hz, H-5 **39**), 4.59 (d, H-2 **38**), 4.58 (d, H-2 **39**), 4.51 (s, H-3 **39**), 4.47 (m, H-4 **38**), 4.15–3.98 (m, All), 3.87 (d, *J*_{3,4} 2.9 Hz, H-3 **38**), 1.68 (d, H-6 **39**), 1.52, 1.44, 1.36, 1.33 (each s, CMe₂).

3-O-アリル-1,2,4-トリ-O-アセチル-L-フコピラノース (40).—15 (0.0200 g, 0.0819 mmol) を70% AcOHに溶解し、70 °Cで2時間かき混ぜた。溶媒を減圧留去し、残りの溶媒を tolueneと共沸して除いた。残渣をAc₂O-pyridineでアセチル化し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (3 : 2 hexane-EtOAc)で精製して、**40** (0.0174 g, 64%) を固体として得た。(α : β = 8 : 92); ¹H NMR data for β-anomer (CDCl₃) δ 5.84–5.72 (m, 1 H, =CH-), 5.63 (d, 1 H, *J*_{1,2} 8.6 Hz, H-1), 5.29 (d, 1 H, H-4), 5.27–5.15 (m, 2 H, CH₂=), 5.22 (dd, 1 H, *J*_{2,3} 10.1 Hz, H-2), 4.17–3.88 (m, 2 H, CH₂O), 3.84 (q, 1 H, *J*_{5,6} 6.6 Hz, H-5), 3.58 (dd, 1 H, *J*_{3,4} 3.5 Hz, H-3), 2.18, 2.11, 2.07 (each s, 3 H × 3, Ac × 3), 1.23 (d, 3 H, H-6); ¹³C NMR (CDCl₃) δ 170.9, 170.0, 169.3 (C=O), 134.4 (=CH-), 117.1 (CH₂=), 74.7 (C-1), 72.6, 71.8, 71.0 (C-2, 3, 4), 71.1 (CH₂O), 36.0 (C-5), 21.0, 20.9 (Ac), 16.1 (C-6); Anal. Calcd for C₁₅H₂₂O₈: C, 54.54; H, 6.71. Found: C, 54.67 ; H, 6.81.

第3節

5-チオ-D-アラビノース テトラアセタートの合成—6 (1.421 g, 3.62 mmol) のpyridine (4.8 mL) 溶液に、Ac₂O (2.4 mL) を加えた。室温で1 2時間半かき混ぜた後、MeOHを加えてかき混ぜ、溶媒を減圧留去した。残渣をCHCl₃に溶解し、1 M HCl、飽和重曹水で順次洗浄した。有機層を乾燥、濃縮して、1,2,3-トリ-O-アセチル-5-O-トリフェニルメチル-D-アラビノフラノース 41 (1.766 g, 94%) をシラップとして得た。; ¹H NMR (CDCl₃) δ 7.49–7.17 (m, 15 H, Tr), 6.35 (d, *J*_{1,2} 5.2 Hz, H-1β), 6.18 (s, H-1α), 5.63–5.13 (m, 2H, H-2, 3), 4.37–4.09 (m, 1H, H-4), 3.35–3.25 (m, 2 H, H-5a, b), 2.10–2.02 (m, 9 H, Ac × 3).

41 (0.631 g, 1.22 mmol)の80% AcOH (6.3 mL)溶液を、65 °Cで7 0分間かき混ぜた。室温に戻し、水 (6.3 mL)を加え、析出したトリフェニルメタノールを吸引ろ過により除去した。ろ液をNaClで飽和させた後、CHCl₃で抽出し、抽出液を飽和重曹水、水で順次洗浄した。有機層を乾燥、濃縮して、1,2,3-トリ-O-アセチル-D-アラビノフラノース 42 (0.222 g, 66%) をシラップとして得た。; ¹H NMR (CDCl₃) δ 6.36–6.30 (m, H-1β), 6.14 (s, H-1α), 5.38–5.32 (m, H-2β, 3β), 5.25–5.04 (m, H-2α, 3α), 4.30–3.93 (m, 1 H, H-4), 3.84–3.77 (m, 2 H, H-5a, b), 2.12–2.07 (m, 9 H, Ac × 3).

42 (0.222 g, 0.802 mmol) のpyridine (1.7 mL) 溶液に、TsCl (0.303 g, 1.59 mmol) を加えた。室温で8時間かき混ぜた後、CHCl₃で希釈し、飽和重曹水、1 M HCl、水で順次洗浄した。

有機層を乾燥、濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (3 : 2 → 0 : 1 hexane-EtOAc) で精製して、1,2,3-トリ-O-アセチル-5-O-p-トルエンシルホニル-D-アラビノフラノース 43 (0.244 g, 71%) をシラップとして得た。; $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 7.80–7.72, 7.36–7.27 (m, 4 H, Ts-Ar), 6.33–6.27 (m, H-1 β), 6.18 (s, H-1 α), 5.31–5.26 (m, H-2 β , 3 β), 5.24–4.94 (m, H-2 α , 3 α), 4.38–4.11 (m, 3 H, H-4, 5a, b), 2.45 (s, 3 H, Ts-Me), 2.10–2.05 (m, 9 H, Ac \times 3).

脱気した43 (5.201 g, 12.10 mmol) のDMF (47 mL) 溶液に、KSAc (2.077 g, 18.2 mmol) を加えた。70 °Cで2時間かき混ぜた後、室温に戻し、2 : 1 (v/v) EtOAc-水 (360 mL) にあけ、水洗 (120 mL \times 4) した。有機層を乾燥、濃縮して、1,2,3-トリ-O-アセチル-5-S-アセチル-5-チオ-D-アラビノフラノース 44 (3.677 g, 91%) をシラップとして得た。; α anomer: $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 6.15 (s, H-1), 5.18 (d, $J_{2,3}$ 1.5 Hz, H-2), 4.99 (dd, $J_{3,4}$ 5.0 Hz, H-3), 4.31 (dt, $J_{4,5a}$ 5.3, $J_{4,5b}$ 8.2 Hz, H-4), 3.36 (dd, $J_{5a,5b}$ 14.2 Hz, H-5a), 3.17 (dd, H-5b), 2.36 (s, SAc), 2.14, 2.13, 2.10 (each s, OAc \times 3); $^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3) δ 169.5, 169.3 (OC=O), 99.2 (C-1), 80.8 (C-2), 78.3 (C-3), 82.7 (C-4), 30.9 (C-5); β anomer: $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 6.35 (d, $J_{1,2}$ 4.3 Hz, H-1), 5.30 (dd, $J_{2,3}$ 6.6 Hz, H-2), 5.34 (dd, $J_{3,4}$ 4.6 Hz, H-3), 4.09 (dt, $J_{4,5a}$ 5.3, $J_{4,5b}$ 8.2 Hz, H-4), 3.39 (dd, $J_{5a,5b}$ 13.9 Hz, H-5a), 3.19 (dd, H-5b), 2.35 (s, SAc), 2.13, 2.11, 2.08 (each s, OAc \times 3); $^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3) δ 169.5, 169.3 (OC=O), 93.8 (C-1), 75.5 (C-2), 76.9 (C-3), 80.6 (C-4), 32.9 (C-5), 30.5 (SAc), 21.1, 21.0, 20.8, 20.7, 20.7, 20.4 (OAc).

44 (3.375 g, 10.09 mmol) に0.1 M NaOMe (40 mL) を加えた。15分後、陽イオン交換樹脂 Dowex 50W-X8 (H $^+$) で中和し、樹脂をろ別、ろ液を濃縮した。MeOHより再結晶して 5-チオ-D-アラビノピラノース 45 (1.030 g, 61%) を得た。

Rf β : 0.16, α : 0.29 (4 : 1 EtOAc-MeOH); mp 173–175 °C, lit.[44] mp 172–175 °C (from EtOH); Anal. Calcd for C $_5$ H $_{10}$ O $_4$ S: C, 36.13; H, 6.06. Found: C, 36.08; H, 6.40.

45 (0.500 g, 3.01 mmol) を1 : 2 (v/v) Ac $_2$ O-pyridine (6.8 mL) でアセチル化し、EtOHより再結晶して、1,2,3,4-テトラ-O-アセチル-5-チオ- β -D-アラビノピラノース 46 (0.921 g, 92%) を得た。; mp 119–122 °C; $[\alpha]_D^{26}$ -303° (c 1.1, CHCl $_3$); lit.[44] mp 118–120 °C (from EtOH); $[\alpha]_D$ -308° (c 1.4, CHCl $_3$); $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 6.14 (dd, 1 H, $J_{1,2}$ 3.0, $J_{1,5b}$ 1.6 Hz, H-1), 5.54 (ddd, 1 H, $J_{4,5a}$ 1.3, $J_{4,5b}$ 4.3 Hz, H-4), 5.52 (dd, 1 H, $J_{2,3}$ 10.7 Hz, H-2), 5.30 (dd, 1 H, $J_{3,4}$ 3.1 Hz, H-3), 3.29 (dd, 1 H, $J_{5a,5b}$ 14.8 Hz, H-5a), 2.75 (ddd, 1 H, H-5b), 2.18, 2.17, 2.03, 2.01 (each s,

3 H × 4, Ac × 4); ¹³C NMR (CDCl₃) δ 170.4, 170.0, 169.9, 169.3 (C=O), 71.9 (C-1), 69.6, 69.0 (C-2, 4), 68.3 (C-3), 27.8 (C-5), 21.0, 20.7, 20.6 (Ac); Anal. Calcd for C₁₃H₁₈O₈S: C, 46.70; H, 5.43; S, 9.59. Found: C, 46.46 ; H, 5.37; S, 9.78.

第2章

第1節

1,3,4,6-テトラ-O-アセチル-2-O-(2-クロロアセチル)- α -D-ガラクトピラノース
(53).—1,3,4,6-テトラ-O-アセチル- α -D-ガラクトピラノース 52 (2.01 g, 5.77 mmol)と pyridine (3.2 mL) の(CH₂Cl)₂ (17 mL)溶液を0 °Cに冷却し、ClAcCl (0.93 mL) の(CH₂Cl)₂ (5.6 mL) 溶液を加え、0 °Cで1時間かき混ぜた。氷を加えて過剰の試薬を分解した後、CHCl₃ で希釈し、M HCl、飽和重曹水、水で順次洗浄した。有機層を乾燥、濃縮し、残渣を EtOH–Et₂Oで結晶化して53 (1.906 g, 78%)を得た。; mp 115.5–117 °C; [α]_D²⁶ +88.7° (c 1.1 CHCl₃); ¹H NMR (CDCl₃) δ 6.40 (d, 1 H, $J_{1,2}$ 2.3 Hz, H-1), 5.52 (brs, 1 H, H-4), 5.40–5.39 (m, 2 H, H-2, 3), 4.37 (brt, 1 H, $J_{5,6}$ 6.6 Hz, H-5), 4.12–4.09 (m, 2 H, H-6a, 6b), 4.01 (s, 2 H, ClCH₂), 2.17, 2.05, 2.01 (each s, 6 H, 3 H \times 2, Ac \times 4); Anal. Calcd for C₁₆H₂₁O₁₁Cl: C, 45.24; H, 4.98. Found: C, 44.91; H, 5.03.

3,4,6-テトラ-O-アセチル-2-O-(2-クロロアセチル)- α -D-ガラクトピラノシル プロミド
(54).—53 (0.559 g, 1.32 mmol)のCH₂Cl₂ (7.5 mL)溶液を0 °Cに冷却し、25% HBr–AcOH溶液 (13.5 mL)を滴下した。0 °Cで3時間かき混ぜた後、CH₂Cl₂で希釈し、氷水、飽和重曹水でそれぞれ2回ずつ洗浄した。有機層を乾燥、濃縮して、54 (0.570 g, 97%)をシラップとして得た。; ¹H NMR (CDCl₃) δ 6.70 (d, 1 H, $J_{1,2}$ 4.0 Hz, H-1), 5.53 (dd, 1 H, $J_{4,5}$ 1.3 Hz, H-4), 5.45 (dd, 1 H, $J_{3,4}$ 3.3 Hz, H-3), 5.13 (dd, 1 H, $J_{2,3}$ 10.6 Hz, H-2), 4.50 (dt, 1 H, $J_{5,6}$ 6.6 Hz, H-5), 4.20 (dd, 1 H, $J_{6a,6b}$ 11.4 Hz, H-6a), 4.12 (dd, 1 H, H-6b), 4.11 (s, 2 H, ClCH₂), 2.17, 2.07, 2.02 (each s, 3 H \times 3, Ac \times 3).

アリル 3,4,6-テトラ-O-アセチル-2-O-(2-クロロアセチル)- β -D-ガラクトピラノシド
(55).—AlOH (1.8 mL, 26 mmol)、Hg(CN)₂ (1.332 g, 5.27 mmol)、MS3A (0.855g) の1 : 1 (v/v) toluene–MeNO₂ (26.1 mL) 溶液に、54 (0.570 g, 1.28 mmol)の1 : 1 (v/v) toluene–MeNO₂ (3.9 mL)溶液を滴下した。室温で3日間かき混ぜた後、固体をセライトろ過によりろ別し、母液をCH₂Cl₂で希釈した。2回水洗した後、有機層を乾燥、濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (3 : 2 hexane–EtOAc)で精製して、55 (0.438 g, 81%)をシラップとして得た。;

$[\alpha]_D^{25} -1.6^\circ$ (c 1.3 CHCl_3); $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 5.93–5.79 (m, 1 H, =CH-), 5.41 (dd, 1 H, $J_{4,5}$ 1.0 Hz, H-4), 5.29 (dd, 1 H, $J_{2,3}$ 10.6 Hz, H-2), 5.32–5.19 (m, 2 H, $\text{CH}_2=$), 5.07 (dd, 1 H, $J_{3,4}$ 3.3 Hz, H-3), 4.57 (d, 1 H, $J_{1,2}$ 7.9 Hz, H-1), 4.40–4.32, 4.15–4.07 (each m, 1 H \times 2, CH_2O), 4.20 (dd, 1 H, $J_{6a,6b}$ 11.2 Hz, H-6a), 4.13 (dd, 1 H, H-6b), 4.04 (s, 2 H, ClCH_2), 3.92 (dt, 1 H, $J_{5,6}$ 6.6 Hz, H-5), 2.16, 2.06, 1.99 (each s, 3 H \times 3, Ac \times 3); $^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3) δ 170.4, 170.2, 170.1, 166.0 (C=O), 133.1 (=CH-), 118.0 ($\text{CH}_2=$), 99.6 (C-1), 70.7, 70.7, 70.6, 67.0 (C-2, 3, 4, 5), 70.2 (CH_2O), 61.2 (C-6), 40.5 (ClC), 20.6, 20.5 (Ac); Anal. Calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{23}\text{O}_{10}\text{Cl}$: C, 48.29; H, 5.48; Cl, 8.38. Found: C, 48.16; H, 5.46; Cl, 8.85.

アリル 3,4,6-テトラ-O-アセチル- β -D-ガラクトピラノシド (56).—**55** (0.438 g, 1.04 mmol)を1 : 1 (v/v) EtOAc–MeOH (16 mL)に溶解し、 $\text{H}_2\text{NNH}_2\cdot\text{AcOH}$ (0.292 g, 3.17 mmol)を加えた。室温で5時間かき混ぜた後、溶媒を減圧留去した。残渣をEtOAcに溶解し、飽和食塩水で2回洗浄した。有機層を乾燥、濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (1 : 1 \rightarrow 1 : 2 hexane–EtOAc)で精製して、**56** (0.295 g, 82%)をシラップとして得た。; $[\alpha]_D^{25} +2.6^\circ$ (c 1.8 CHCl_3); $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 6.03–5.88 (m, 1 H, =CH-), 5.39 (dd, 1 H, $J_{4,5}$ 1.0 Hz, H-4), 5.37–5.23 (m, 2 H, $\text{CH}_2=$), 4.94 (dd, 1 H, $J_{3,4}$ 3.6 Hz, H-3), 4.45–4.38, 4.20–4.13 (each m, 1 H \times 2, CH_2O), 4.42 (d, 1 H, $J_{1,2}$ 7.6 Hz, H-1), 4.19 (dd, 1 H, $J_{6a,6b}$ 11.2 Hz, H-6a), 4.12 (dd, 1 H, H-6b), 3.90 (dt, 1 H, $J_{5,6}$ 6.6 Hz, H-5), 3.84 (dd, 1 H, $J_{2,3}$ 10.2 Hz, H-2), 2.49 (brs, 1 H, OH-2), 2.13, 2.05 (each s, 3 H, 6 H, Ac \times 3); $^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3) δ 170.4, 170.3, 170.2 (C=O), 133.3 (=CH-), 118.5 ($\text{CH}_2=$), 102.0 (C-1), 72.5, 70.7, 69.1, 67.1 (C-2, 3, 4, 5), 70.5 (CH_2O), 61.3 (C-6), 20.7, 20.6, 20.6 (Ac); Anal. Calcd for $\text{C}_{15}\text{H}_{22}\text{O}_9$: C, 52.02; H, 6.40. Found: C, 51.81; H, 6.26.

2,3,4-トリ-O-アセチル-5-チオ-D-アラビノピラノシル トリクロロアセトイミダート (58).—**46** (0.504 g, 1.51 mmol)のDMF (14 mL)溶液に、 $\text{H}_2\text{NNH}_2\cdot\text{AcOH}$ (0.228 g, 2.48 mmol)を加えた。50 $^\circ\text{C}$ で20分間かき混ぜた後、2 : 1 (v/v) EtOAc–飽和食塩水 (120 mL)にあけた。飽和食塩水 (40 mL \times 4)で洗浄し、有機層を乾燥、濃縮して、**57**をシラップとして得た。この**57**を(CH_2Cl)₂ (1.8 mL)、 CCl_3CN (1.5 mL)に溶解し、0 $^\circ\text{C}$ でDBU (22 μL)を加えた。0 $^\circ\text{C}$

で3時間かき混ぜた後、反応液をシリカゲルカラムに充填し、3:1 hexane-EtOAcで溶出して、**58** (0.469 g, 71%)をアモルファスな固体として得た。 $(\beta : \alpha = 82 : 18)$ 。 β 体をEther-petroleum etherから再結晶して分析用試料とした。; mp 143–148 °C; $[\alpha]_D^{21} -326^\circ$ (c 1.0, CHCl_3); $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 8.66 (s, 1 H, NH), 6.31 (dd, 1 H, $J_{1,2}$ 2.8, $J_{1,5b}$ 1.9 Hz, H-1), 5.59 (ddd, 1 H, $J_{4,5a}$ 1.5, $J_{4,5b}$ 4.1 Hz, H-4), 5.58 (dd, 1 H, $J_{2,3}$ 10.6 Hz, H-2), 5.42 (dd, 1 H, $J_{3,4}$ 3.0 Hz, H-3), 3.34 (dd, 1 H, $J_{5a,5b}$ 14.9 Hz, H-5a), 2.77 (ddd, 1 H, H-5b), 2.19, 2.04, 2.02 (each s, 3 H \times 3, Ac \times 3); $^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3) δ 170.3, 170.0, 169.8 (C=O), 160.9 (C=N), 77.2 (C-1), 70.0, 68.8, 68.4 (C-2, 3, 4), 27.9 (C-5), 21.0, 20.7, 20.6 (Ac); Anal. Calcd for $\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{NO}_7\text{SCl}_3$: C, 35.76; H, 3.69; N, 3.21; S, 7.34. Found: C, 36.21; H, 3.75; N, 3.16; S, 7.44.

5-チオ-D-アラビノースのグリコシル化反応

メチル 2,3,4-トリ-O-アセチル-5-チオ-D-アラビノピラノシド (**59**).—[Entry 1, Table 9]

58 (14.3 mg, 32.7 μmol)の $(\text{CH}_2\text{Cl})_2$ (0.40 mL)溶液に砕いたMS3A (41 mg)を懸濁し、MeOH (4.1 μL , 0.10 mmol)の $(\text{CH}_2\text{Cl})_2$ (0.40 mL)溶液を加えた。アルゴン気流下で30分間かき混ぜた後、 -20°C に冷却し、 $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ (1.4 μL , 11 μmol)の $(\text{CH}_2\text{Cl})_2$ (0.30 mL)溶液を滴下した。 -20°C で20分間かき混ぜた後、 0°C で Et_3N (6 μL)を加えて中和した。EtOAcで希釈し、セライトろ過した後、ろ液を飽和重曹水、飽和食塩水で順次洗浄した。有機層を乾燥、濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (2:1 hexane-EtOAc)で精製して、**59** (8.7 mg, 87%) ($\beta : \alpha = 92 : 8$)と痕跡量のメチル 3,4-ジ-O-アセチル-5-チオ- β -D-アラビノピラノシド **65**をそれぞれシラップとして得た。 β と α の比はメトキシ基のシグナルで決定した。

Data for; **59** : β anomer : $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 5.51–5.46 (m, 2 H, H-2, H-4), 5.36 (dd, 1 H, $J_{2,3}$ 10.9, $J_{3,4}$ 3.0 Hz, H-3), 4.64 (dd, 1 H, $J_{1,2}$ 2.5, $J_{1,5b}$ 1.8 Hz, H-1), 3.44 (s, 3 H, MeO), 3.12 (dd, 1 H, $J_{4,5a}$ 1.5, $J_{5a,5b}$ 14.8 Hz, H-5a), 2.60 (ddd, 1 H, $J_{4,5b}$ 4.3 Hz, H-5b), 2.17, 2.09, 2.01 (each s, 3 H \times 3, Ac \times 3); $^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3) δ 170.5, 170.4, 169.9 (C=O), 82.0 (C-1), 71.5, 69.5, 68.1 (C-2, 3, 4), 56.5 (MeO), 26.4 (C-5), 21.1, 21.0, 20.7 (Ac); α anomer : $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 5.03 (dd, J 2.6, J 5.6 Hz, H-3), 4.34 (d, $J_{1,2}$ 4.6 Hz, H-1), 3.42 (s, MeO).

$^1\text{H NMR}$ data for **65** : (CDCl_3) δ 5.39 (dd, 1 H, $J_{4,5a}$ 1.7, $J_{4,5b}$ 4.3 Hz, H-4), 5.16 (dd, 1 H, $J_{2,3}$

10.3, $J_{3,4}$ 3.0 Hz, H-3), 4.55 (dd, 1 H, $J_{1,2}$ 2.6, $J_{1,5b}$ 1.8 Hz, H-1), 4.21–4.10 (br, 1 H, H-2), 3.48 (s, 3 H, MeO), 3.05 (dd, 1 H, $J_{5a,5b}$ 14.7 Hz, H-5a), 2.61 (ddd, 1 H, H-5b), 2.17, 2.09 (each s, 3 H \times 2, Ac \times 2).

アリル *O*-(2,3,4-トリ-*O*-アセチル-5-チオ-D-アラビノピラノシル)-(1 \rightarrow 6)-2-アセトアミド-3,4-ジ-*O*-アセチル-2-デオキシ- β -D-グルコピラノシド (60).—[Entry 2, Table 9] **58** (20.6 mg, 47.2 μ mol)、アリル 2-アセトアミド-3,4-ジ-*O*-アセチル-2-デオキシ- β -D-グルコピラノシド 49 (40.5 mg, 117 μ mol)の(CH₂Cl)₂ (1.5 mL)溶液に砕いたMS3A (57.3 mg)を懸濁し、アルゴン気流下で30分間かき混ぜた。-20 °Cに冷却し、BF₃·OEt₂ (1.9 μ L, 15 μ mol)の(CH₂Cl)₂ (0.4 mL)溶液を滴下した。-20 °Cでかき混ぜながら温度を上げ40分後-5 °Cにした。室温でさらに1時間かき混ぜた後、Et₃N (8 μ L)を加えて中和した。EtOAcで希釈し、セライトろ過した後、ろ液を飽和重曹水、飽和食塩水で順次洗浄した。有機層を乾燥、濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (EtOAc)で精製して、**60** (15.5 mg, 53%) (β : α = 74 : 26)と**65** (3.6 mg, 26%)をそれぞれシラップとして得た。 β と α の比はH-1'のシグナルで決定した。; β anomer : ¹H NMR (CDCl₃) δ 5.90–5.83 (m, 1 H, =CH-), 5.54 (d, 1 H, $J_{2,NH}$ 8.9 Hz, NH), 5.50 (brt, 1 H, H-4'), 5.43 (dd, 1 H, $J_{1,2}$ 2.8, $J_{2,3}$ 10.7 Hz, H-2'), 5.33 (dd, 1 H, $J_{3,4}$ 3.1 Hz, H-3'), 5.29 (dd, 1 H, $J_{2,3}$ 10.7, $J_{3,4}$ 9.3 Hz, H-3), 5.32–5.28, 5.22–5.20 (each m, 1 H \times 2, CH₂=), 5.01 (t, 1 H, $J_{4,5}$ 9.6 Hz, H-4), 4.84 (brs, 1 H, H-1'), 4.70 (d, 1 H, $J_{1,2}$ 8.2 Hz, H-1), 4.33–4.30, 4.11–4.07 (each m, 1 H \times 2, CH₂O), 3.91–3.85 (m, 2 H, H-2, 6a), 3.68 (ddd, 1 H, $J_{5,6a}$ 2.4, $J_{5,6b}$ 6.0 Hz, H-5), 3.51 (dd, 1 H, $J_{6a,6b}$ 11.3 Hz, H-6b), 3.13 (dd, 1 H, $J_{4,5a}$ 1.2, $J_{5a',5b}$ 14.7 Hz, H-5'a), 2.60 (ddd, 1 H, $J_{4,5b}$ 4.3, $J_{1,5b}$ 1.5 Hz, H-5'b), 2.16, 2.08, 2.04, 2.03, 2.01, 1.96 (each s, 3 H \times 6, Ac \times 6); ¹³C NMR (CDCl₃) δ 170.9, 170.5, 170.4, 170.2, 169.8, 169.5 (C=O), 133.5 (=CH-), 117.8 (CH₂=), 99.5 (C-1), 80.9 (C-1'), 73.3, 72.5, 71.3, 69.6, 69.3, 69.2, 68.2, 67.5 (C-3, 4, 5, 6, 2', 3', 4', CH₂O), 54.6 (C-2), 26.4 (C-5'), 23.4, 21.1, 21.0, 20.9, 20.7 (Ac); α anomer : ¹H NMR (CDCl₃) δ 4.72 (d, 1 H, $J_{1,2}$ 8.5 Hz, H-1), 4.43 (d, 1 H, $J_{1,2}$ 3.4 Hz, H-1').

アリル *O*-(2,3,4-トリ-*O*-アセチル-5-チオ-D-アラビノピラノシル)-(1→3)-2-アセトアミド-2-デオキシ-4,6-*O*-イソプロピリデン-β-D-グルコピラノシド (**61**).—[Entry 3, Table 9] **58** (30.6 mg, 70.1 μmol)とアリル 2-アセトアミド-2-デオキシ-4,6-*O*-イソプロピリデン-β-D-グルコピラノシド **50** (32.5 mg, 108 μmol)の(CH₂Cl)₂ (2.2 mL)溶液に砕いたMS AW300 (129 mg)を懸濁し、アルゴン気流下で60分間かき混ぜた。-20 °Cに冷却し、BF₃·OEt₂ (2.7 μL, 22 μmol)の(CH₂Cl)₂ (0.57 mL)溶液を滴下した。-20 °Cでかき混ぜながら温度を上げ60分後に室温にした。さらに1時間かき混ぜた後、Et₃N (10.8 μL)を加えて中和した。EtOAcで希釈し、セライトろ過した後、ろ液を濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (3:2 → 1:1 → 4:5 → 2:3 → 1:2 → 0:1 hexane-EtOAc)で精製して、**61** (28.4 mg, 70%) (β:α = 60:40)と**65** (3.8 mg, 19%)をそれぞれシラップとして得た。βとαの比はH-5'aのシグナルで決定した。; β anomer: ¹H NMR (CDCl₃) δ 5.92–5.77 (m, 1 H, =CH-), 5.63 (d, 1 H, *J*_{2,NH} 7.9 Hz, NH), 5.46 (brs, 1 H, H-4'), 5.41 (dd, 1 H, *J*_{1,2} 2.6, *J*_{2,3} 10.4 Hz, H-2'), 5.34 (dd, 1 H, *J*_{3,4} 2.3 Hz, H-3'), 5.30–5.17 (m, 2 H, CH₂=), 5.12 (brs, 1 H, H-1'), 4.84 (d, 1 H, *J*_{1,2} 8.3 Hz, H-1), 4.32 (t, 1 H, *J*_{2,3} = *J*_{3,4} 9.1 Hz, H-3), 4.32–4.27, 4.08–4.01 (each m, 1 H × 2, CH₂O), 3.93 (dd, 1 H, *J*_{6a,6b} 10.6 Hz, H-6a), 3.79 (t, 1 H, H-6b), 3.68 (t, 1 H, *J*_{4,5} 9.2 Hz, H-4), 3.54 (dt, 1 H, H-2), 3.42 (d, 1 H, *J*_{5'a,5'b} 14.4 Hz, H-5'a), 3.34 (dt, 1 H, *J*_{5,6a} 5.3, *J*_{5,6b} 9.9 Hz, H-5), 2.55 (dd, 1 H, *J*_{4',5'b} 4.1 Hz, H-5'b), 2.15, 2.12, 2.01, 1.96 (each s, 3 H × 4, Ac × 4), 1.52, 1.38 (each s, 3 H × 2, CMe₂); ¹³C NMR (CDCl₃) δ 170.8, 170.5, 169.9 (C=O), 133.6 (=CH-), 117.8 (CH₂=), 99.5 (C-1), 79.9 (C-1'), 75.4, 73.5, 72.0, 69.7, 67.8, 66.9 (C-3, 4, 5, 2', 3', 4'), 70.0 (CH₂O), 62.2 (C-6), 57.5 (C-2), 29.0, 23.5 (CMe₂), 26.6 (C-5'), 21.0, 21.0, 20.7 (Ac); α anomer: ¹H NMR (CDCl₃) δ 5.90–5.78 (m, 1 H, =CH-), 5.56 (d, 1 H, *J*_{2,NH} 8.6 Hz, NH), 5.37–5.31 (m, 2 H, H-2', 4'), 5.31–5.17 (m, 2 H, CH₂=), 4.99 (dd, 1 H, *J*_{3,3'} 3.3, *J*_{6,6'} 6.9 Hz, H-3'), 4.86 (d, 1 H, *J*_{1,2} 3.6 Hz, H-1'), 4.66 (d, 1 H, *J*_{1,2} 8.3 Hz, H-1), 4.36–4.29, 4.10–4.03 (each m, 1 H × 2, CH₂O), 3.93 (dd, 1 H, *J*_{6a,6b} 10.6 Hz, H-6a), 3.84 (t, 1 H, *J*_{2,3} = *J*_{3,4} 9.2 Hz, H-3), 3.79 (t, 1 H, H-6b), 3.71–3.61 (m, 2 H, H-2, 4), 3.27 (dt, 1 H, *J*_{4,5} = *J*_{5,6b} 9.9 Hz, *J*_{5,6a} 5.3 Hz, H-5), 3.10 (dd, 1 H, *J*_{4',5'a} 10.5, *J*_{5'a,5'b} 13.0 Hz, H-5'a), 2.42 (dd, 1 H, *J*_{4',5'b} 3.3 Hz, H-5'b), 2.13, 2.09, 2.06, 2.03 (each s, 3 H × 4, Ac × 4),

1.53, 1.37 (each s, 3 H × 2, CMe₂).

メチル *O*-(2,3,4-トリ-*O*-アセチル-5-チオ-D-アラビノピラノシル)-(1→3)-2,4,6-トリ-*O*-アセチル-β-D-ガラクトピラノシド (62).—[Entry 4, Table 9] **58** (21.5 mg, 49.2 μmol)と メチル 2,4,6-トリ-*O*-アセチル-β-D-ガラクトピラノシド 51 (43.2 mg, 135 μmol)の(CH₂Cl)₂ (1.5 mL)溶液に砕いたMS3A (58.4 mg)を懸濁し、アルゴン気流下で60分間かき混ぜた。-20 °Cに冷却し、BF₃·OEt₂ (2.0 μL, 16 μmol)の(CH₂Cl)₂ (0.4 mL)溶液を滴下した。-20 °Cで35分間かき混ぜた後、Et₃N (8 μL)を加えて中和した。EtOAcで希釈し、セライトろ過した後、ろ液を飽和重曹水、飽和食塩水で順次洗浄した。有機層を乾燥、濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (1:1 → 2:3 → 0:1 hexane–EtOAc)で精製して、**61** (23.1 mg, 79%)をシラップとして得た。(β:α = 94:6)。βとαの比はメトキシ基のシグナルで決定した。; β anomer: ¹H NMR (CDCl₃) δ 5.39–5.30 (m, 2 H, H-4, 4'), 5.04 (brs, 2 H, H-2', 3'), 5.22 (dd, 1 H, *J*_{2,3} 9.9 Hz, H-2), 5.04 (brs, 1 H, H-1'), 4.29 (d, 1 H, *J*_{1,2} 7.9 Hz, H-1), 4.18 (d, 2 H, H-6), 4.11 (dd, 1 H, *J*_{3,4} 3.6 Hz, H-3), 3.91 (dt, 1 H, *J*_{4,5} 0.8, *J*_{5,6} 6.9 Hz, H-5), 3.49 (s, 3 H, MeO), 3.48 (dd, 1 H, *J*_{4,5a} 1.7, *J*_{5a,5b} 14.9 Hz, H-5'a), 2.60 (ddd, 1 H, *J*_{4,5b} 4.3, *J*_{1,5b} 1.7 Hz, H-5'b), 2.23, 2.15, 2.07, 2.04, 2.03, 2.00 (each s, 3 H × 6, Ac × 6); ¹³C NMR (CDCl₃) δ 171.2, 170.6, 170.3, 169.4 (C=O), 102.1 (C-1), 81.2 (C-1'), 73.3, 71.5, 71.3, 70.9, 70.0, 68.8, 66.7 (C-2, 3, 4, 5, 2', 3', 4'), 61.8 (C-6), 56.8 (MeO), 26.7 (C-5'), 20.9, 20.9, 20.8, 20.6 (Ac); α anomer: ¹H NMR (CDCl₃) δ 4.95 (d, 1 H, H-1'), 3.39 (s, MeO).

O-(2,3,4-トリ-*O*-アセチル-5-チオ-D-アラビノピラノシル)-(1→2)-1,3,4,6-テトラ-*O*-アセチル-α-D-ガラクトピラノース (63).—[Entry 5, Table 9] **58** (21.5 mg, 49.2 μmol)と 1,3,4,6-テトラ-*O*-アセチル-α-D-ガラクトピラノース 52 (50.0 mg, 144 μmol)の(CH₂Cl)₂ (0.79 mL)溶液に砕いたMS4A (114.0 mg)を懸濁し、アルゴン気流下で60分間かき混ぜた。-20 °Cに冷却し、BF₃·OEt₂ (1.05 μL, 8.5 μmol)の(CH₂Cl)₂ (0.21 mL)溶液を滴下した。-20 °Cで30分間かき混ぜた後、Et₃N (4.4 μL)を加えて中和した。EtOAcで希釈し、セライトろ過した後、ろ液を濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (3:2 → 3:7 hexane–EtOAc)で精製して、**63** (27.0 mg, 88%)をシラップとして得た。(β:α = 91:9)。βとαの比はH-1のシグナルで

決定した。; β anomer: $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 6.43 (d, 1 H, $J_{1,2}$ 4.0 Hz, H-1), 5.43–5.41 (m, 2 H, H-4, 4'), 5.31 (dd, 1 H, $J_{3,4}$ 3.5 Hz, H-3), 5.25 (brs, 2 H, H-2', 3'), 5.09 (brs, 1H, H-1'), 4.33 (t, 1 H, $J_{5,6}$ 6.6 Hz, H-5), 4.29 (dd, 1 H, $J_{2,3}$ 10.6 Hz, H-2), 4.09 (d, 2 H, H-6), 3.32 (dd, 1 H, $J_{4,5a}$ 1.0, $J_{5a,5b}$ 14.9 Hz, H-5'a), 2.61 (ddd, 1 H, $J_{4,5b}$ 4.1 Hz, $J_{1,5b}$ 1.5 Hz, H-5'b), 2.24, 2.17, 2.15, 2.04, 2.00, 1.99 (each s, 3 H \times 7, A \times 7); $^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3) δ 170.5, 170.4, 170.2, 170.1, 169.7, 169.5 (C=O), 90.9 (C-1), 81.1 (C-1'), 71.5, 70.3, 69.7, 69.5, 68.8, 67.5, 66.9 (C-2, 3, 4, 5, 2', 3', 4'), 61.3 (C-6), 26.5 (C-5'), 21.0, 20.9, 20.7, 20.7 (Ac); α anomer: $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 6.43 (d, 1 H, $J_{1,2}$ 3.6 Hz, H-1), 4.54 (d, 1 H, $J_{1,2'}$ 4.3 Hz, H-1'), 3.06 (dd, 1 H, $J_{4,5a}$ 9.9, $J_{5a,5b}$ 12.9 Hz, H-5'a), 2.45 (dd, 1 H, $J_{4,5b}$ 3.1 Hz, H-5'b).

アリル *O*-(2,3,4-トリ-*O*-アセチル-5-チオ-D-アラビノピラノシル)-(1 \rightarrow 2)-3,4,6-トリ-*O*-アセチル- β -D-ガラクトピラノシド (64).—[Entry 6, Table 9] **58** (81.3 mg, 186 μmol)と**56** (64.3 mg, 186 μmol)の(CH_2Cl)₂ (3.88 mL)溶液に砕いたMS4A (585 mg)を懸濁し、アルゴン気流下で60分間かき混ぜた。-20 $^\circ\text{C}$ に冷却し、 $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ (7.9 μL , 64 μmol)の(CH_2Cl)₂ (1.66 mL)溶液を滴下した。-20 $^\circ\text{C}$ で15分間かき混ぜた後、 Et_3N (33 μL)を加えて中和した。EtOAcで希釈し、セライトろ過した後、ろ液を濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (6:5 \rightarrow 1:1 hexane–EtOAc)で精製して、**64** (65.4 mg, 66%)をシラップとして得た。 $(\beta : \alpha = 86 : 14)$ 。 β と α の比はH-5'aのシグナルで決定した。; β anomer: $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 6.01–5.87 (m, 1 H, =CH-), 5.45 (brt, 1 H, H-4'), 5.37–5.24 (m, 5 H, H-4, 2', 3', CH₂=), 5.15 (brs, 1 H, H-1'), 5.09 (dd, 1 H, $J_{3,4}$ 3.5 Hz, H-3), 4.54 (d, 1 H, $J_{1,2}$ 7.6 Hz, H-1), 4.45–4.38, 4.17–4.08 (each m, 1 H \times 2, CH₂O), 4.18 (dd, 1 H, $J_{6a,6b}$ 11.2 Hz, H-6a), 4.13 (dd, 1 H, $J_{2,3}$ 10.1 Hz, H-2), 4.11 (dd, 1 H, H-6b), 3.88 (brt, 1 H, $J_{5,6}$ 6.9 Hz, H-5), 3.41 (dd, 1 H, $J_{4,5a}$ 1.3, $J_{5a,5b}$ 14.8 Hz, H-5'a), 2.51 (ddd, 1 H, $J_{4,5b}$ 4.4 Hz, $J_{1,5b}$ 1.8 Hz, H-5'b), 2.15, 2.14, 2.05, 5.01, 1.99 (each s, 3 H \times 6, Ac \times 6); $^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3) δ 170.5, 170.4, 170.3, 170.2, 170.0, 169.8 (C=O), 133.1 (=CH-), 118.4 (CH₂=), 100.5 (C-1), 80.3 (C-1'), 73.6, 72.0, 71.7, 70.4, 69.4, 67.7, 67.3 (C-2, 3, 4, 5, 2', 3', 4'), 70.4 (CH₂O), 61.2 (C-6), 26.5 (C-5'), 21.0, 20.6, (Ac); α anomer: $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 5.00 (d, 1 H, $J_{1,2'}$ 3.6 Hz, H-1'), 4.92 (dd, 1 H, $J_{2,3}$ 10.1, $J_{3,4}$ 3.5 Hz, H-3), 4.50

(d, 1 H, $J_{1,2}$ 7.9 Hz, H-1), 3.07 (dd, 1 H, $J_{4',5'a}$ 10.6, $J_{5'a,5'b}$ 12.9 Hz, H-5'a), 2.37 (dd, 1 H, $J_{4',5'b}$ 3.6 Hz, H-5'b).

第2節

2,4-ジ-O-アセチル-3-O-アリル-5-チオ- α -L-フコピラノシル トリクロロアセトイミダート
ト (69).—**30** (0.394 g, 1.14 mmol)のDMF (10 mL)溶液に、 $\text{H}_2\text{NNH}_2\cdot\text{AcOH}$ (0.218 g, 2.37 mmol)を加えた。45°Cで30分間かき混ぜた後、2:1 (v/v) EtOAc-水 (75 mL)にあけた。水、飽和食塩水 (25 mL)で順次洗浄し、有機層を乾燥、濃縮して、**67**をシラップとして得た。この**67**を(CH_2Cl)₂ (1.2 mL)、 CCl_3CN (1.0 mL)に溶解し、0°CでDBU (15 μL)を加えた。0°Cで1時間かき混ぜた後、反応液をシリカゲルカラムに充填し、3:1 hexane-EtOAcで溶出して、**69** (0.295 g, 58%)をシラップとして得た。; $[\alpha]_{\text{D}}^{21}$ -251° (c 1.1, CHCl_3); $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 8.62 (brs, 1 H, NH), 6.23 (d, 1 H, $J_{1,2}$ 3.0 Hz, H-1), 5.90–5.76 (m, 1 H, =CH-), 5.62 (dd, 1 H, $J_{4,5}$ 1.7 Hz, H-4), 5.42 (dd, 1 H, $J_{2,3}$ 10.2 Hz, H-2), 5.30–5.14 (m, 2 H, $\text{CH}_2=$), 4.18–3.98 (m, 2 H, CH_2O), 3.92 (dd, 1 H, $J_{3,4}$ 3.0 Hz, H-3), 3.57 (dq, 1 H, $J_{5,6}$ 7.0 Hz, H-5), 2.19, 2.04 (each s, 3 H \times 2, Ac \times 2), 1.19 (d, 3H, H-6); $^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3) δ 170.8, 170.2 (C=O), 160.8 (C=N), 134.2 (=CH-), 117.3 ($\text{CH}_2=$), 77.9 (C-1), 74.3, 71.8, 71.5 (C-2, 3, 4), 71.3 (CH_2O), 36.3 (C-5), 20.8 (Ac), 16.0 (C-6); Anal. Calcd for $\text{C}_{15}\text{H}_{20}\text{NO}_6\text{SCl}_3$: C, 40.15; H, 4.49; N, 3.12; S, 7.14. Found: C, 40.14; H, 4.44; N, 3.25; S, 6.73.

2,3,4-トリ-O-アセチル-5-チオ-L-フコピラノシル トリクロロアセトイミダート
(70).—**32** (0.0998 g, 0.287 mmol)のDMF (2.25 mL)溶液に、 $\text{H}_2\text{NNH}_2\cdot\text{AcOH}$ (0.0450 g, 0.489 mmol)を加えた。48°Cで2時間半かき混ぜた後、EtOAcで希釈し、飽和食塩水 (10 mL \times 3)で洗浄した。有機層を乾燥、濃縮して、**68**をシラップとして得た。この**68**を CH_2Cl_2 (0.33 mL)、 CCl_3CN (0.29 mL)に溶解し、0°CでDBU (4.2 μL)を加えた。1晩かき混ぜた後、反応液をシリカゲルカラムに充填し、2:1 hexane-EtOAcで溶出して、**70** (0.123 g, 95%)をシラップとして得た。(α : β = 86:14); $[\alpha]_{\text{D}}^{25}$ -219° (c 0.67 CHCl_3); $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 8.64 (brs, 1 H, NH), 6.28 (d, 1 H, $J_{1,2}$ 3.0 Hz, H-1), 5.59 (brs, 1 H, H-4), 5.52 (dd, 1 H, $J_{2,3}$ 10.6 Hz, H-2),

5.42 (dd, 1 H, $J_{3,4}$ 2.8 Hz, H-3), 3.68 (q, 1 H, $J_{5,6}$ 6.9 Hz, H-5), 2.20, 2.01, 2.00 (each s, 3 H \times 3, Ac \times 3), 1.18 (d, 3 H, H-6); ^{13}C NMR (CDCl_3) δ 170.7, 170.1, 169.9 (C=O), 160.9 (C=N), 77.4 (C-1), 72.2, 69.7, 69.3 (C-2, 3, 4), 35.8 (C-5), 20.7 (Ac), 15.8 (C-6); Anal. Calcd for $\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{NO}_7\text{SCl}_3$: C, 37.30; H, 4.03; N, 3.11; S, 7.11. Found: C, 37.32; H, 4.21; N, 3.00; S, 7.5.

5-チオ-L-フコースのグリコシル化反応

メチル 2,4-ジ-O-アセチル-3-O-アリル-5-チオ-L-フコピラノシド (73a).—[Entry 1, Table 11] **69** (22.0 mg, 49.0 μmol)の CH_2Cl_2 (0.78 mL)溶液に砕いたMS3A (80.9 mg)を懸濁し、MeOH (6.0 μL , 0.15 mmol)の CH_2Cl_2 (0.60 mL)溶液を加えた。アルゴン気流下で30分間かき混ぜた後、 -20°C に冷却し、 $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ (2.0 μL , 16 μmol)の CH_2Cl_2 (0.41 mL)溶液を滴下した。 -20°C で15分間かき混ぜた後、 Et_3N (8 μL)を加えて中和した。EtOAcで希釈し、セライトろ過した後、ろ液を濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (2 : 1 hexane–EtOAc)で精製して、**73a** (13.5 mg, 87%)をシラップとして得た。(α : β = 92 : 8); α anomer : ^1H NMR (CDCl_3) δ 5.91–5.77 (m, 1 H, =CH-), 5.54 (brs, 1 H, H-4), 5.34 (dd, 1 H, $J_{2,3}$ 10.2 Hz, H-2), 5.28–5.14 (m, 2 H, CH_2 =), 4.56 (d, 1 H, $J_{1,2}$ 3.0 Hz, H-1), 4.15–4.08, 4.05–3.95 (each m, 1 H \times 2, CH_2O), 3.80 (dd, 1 H, $J_{3,4}$ 3.3 Hz, H-3), 3.43 (s, 3 H, MeO), 3.36 (dq, 1 H, $J_{4,5}$ 0.3, $J_{5,6}$ 6.9 Hz, H-5), 2.18, 2.12 (each s, 3 H \times 2, Ac \times 2), 1.17 (d, 3 H, H-6); ^{13}C NMR (CDCl_3) δ 171.0, 170.6 (C=O), 134.5 (=CH-), 117.1 (CH_2 =), 82.4 (C-1), 74.4, 73.0, 72.3 (C-2, 3, 4), 71.3 (CH_2O), 56.5 (MeO), 34.5 (C-5), 21.1, 20.9 (Ac), 16.1 (C-6); β anomer : ^1H NMR (CDCl_3) δ 3.47 (s, MeO), 1.24 (d, $J_{5,6}$ 7.6 Hz, H-6).

メチル 2,3,4-トリ-O-アセチル-5-チオ-L-フコピラノシド (73b).—[Entry 2, Table 11] **70** (22.6 mg, 50.1 μmol)の $(\text{CH}_2\text{Cl})_2$ (0.79 mL)溶液に砕いたMS3A (61.6 mg)を懸濁し、MeOH (2.3 μL , 57 μmol)の $(\text{CH}_2\text{Cl})_2$ (0.22 mL)溶液を加えた。アルゴン気流下で30分間かき混ぜた後、 -20°C に冷却し、 $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ (2.1 μL , 17 μmol)の $(\text{CH}_2\text{Cl})_2$ (0.44 mL)溶液を滴下した。 -20°C で15分間かき混ぜた後、 Et_3N (8.7 μL)を加えて中和した。EtOAcで希釈し、セライトろ過した後、ろ液を濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (2 : 1 hexane–EtOAc)で精製して、**73b** (15.7 mg, 98%)をシラップとして得た。(α : β = 79 : 21); α anomer : ^1H

NMR (CDCl₃) δ 5.49 (dd, 1 H, $J_{4,5}$ 1.7 Hz, H-4), 5.43 (dd, 1 H, $J_{2,3}$ 10.9 Hz, H-2), 5.37 (dd, 1 H, $J_{3,4}$ 2.6 Hz, H-3), 4.59 (d, 1 H, $J_{1,2}$ 2.6 Hz, H-1), 3.47 (dq, 1 H, $J_{5,6}$ 7.3 Hz, H-5), 3.43 (s, 3 H, MeO), 2.19, 2.08, 1.98 (each s, 3 H × 3, Ac × 3), 1.15 (d, 3 H, H-6); ¹³C NMR (CDCl₃) δ 170.9, 170.5, 169.9 (C=O), 82.1 (C-1), 72.8, 71.2, 69.0 (C-2, 3, 4), 56.5 (MeO), 34.3 (C-5), 21.0, 20.8, 20.7 (Ac), 15.8 (C-6); β anomer: ¹H NMR (CDCl₃) δ 4.88 (dd, 1 H, $J_{2,3}$ 9.9, $J_{3,4}$ 3.0 Hz, H-3), 4.56 (d, 1 H, $J_{1,2}$ 8.9 Hz, H-1), 3.48 (s, MeO), 3.20 (dq, 1 H, $J_{4,5}$ 1.7, $J_{5,6}$ 6.9 Hz, H-5), 1.22 (d, 3 H, H-6).

アリル *O*-(2,4-ジ-*O*-アセチル-3-*O*-アリル-5-チオ-*L*-フコピラノシル)-(1→6)-2-アセトアミド-3,4-ジ-*O*-アセチル-2-デオキシ-β-D-グルコピラノシド (74a).—[Entry 3, Table 11] 69 (22.1 mg, 49.2 μmol)と49 (44.0 mg, 127 μmol)のCH₂Cl₂ (1.38 mL)溶液に砕いたMS AW300 (84.5 mg)を懸濁し、アルゴン気流下で60分間かき混ぜた。-20 °Cに冷却し、BF₃·OEt₂ (2.0 μL, 16 μmol)のCH₂Cl₂ (0.41 mL)溶液を滴下した。-20 °Cで60分間かき混ぜた後、Et₃N (8 μL)を加えて中和した。EtOAcで希釈し、セライトろ過した後、ろ液を濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (2 : 3 → 1 : 8 hexane–EtOAc)で精製して、74a (25.8 mg, 83%)をシラップとして得た。(α : β = 82 : 18).; α anomer: ¹H NMR (CDCl₃) δ 5.94–5.78 (m, 2 H, =CH- × 2), 5.61 (d, 1 H, $J_{2,NH}$ 8.9 Hz, NH), 5.55 (brs, 1 H, H-4'), 5.43–5.22 (m, 4 H, H-3, 2', CH₂= × 2), 5.18–5.14 (m, 2 H, CH₂= × 2), 5.09 (t, 1 H, $J_{4,5}$ 9.4 Hz, H-4), 4.74 (d, 1 H, $J_{1,2}$ 3.0 Hz, H-1'), 4.66 (d, 1 H, $J_{1,2}$ 8.3 Hz, H-1), 4.34–4.27 (m, 2 H, CH₂O × 2), 4.18–3.88 (m, 4 H, H-2, 6a, CH₂O × 2), 3.91–3.85 (m, 2 H, H-2, 6a), 3.84 (dd, 1 H, $J_{2,3'}$ 10.2, $J_{3',4'}$ 3.3 Hz, H-3'), 3.67 (ddd, 1 H, $J_{5,6a}$ 2.0, $J_{5,6b}$ 5.0 Hz, H-5), 3.50 (dd, 1 H, $J_{6a,6b}$ 11.2 Hz, H-6b), 3.39 (dq, 1 H, $J_{4,5'}$ 1.0, $J_{5,6'}$ 7.3 Hz, H-5'), 2.17, 2.10, 2.04, 2.03, 1.96 (each s, 3 H × 5, Ac × 5), 1.15 (d, 3 H, H-6); ¹³C NMR (CDCl₃) δ 171.0, 171.0, 170.8, 170.2, 169.1 (C=O), 134.6, 133.6 (=CH-), 117.6, 117.0 (CH₂=), 99.7 (C-1), 81.0 (C-1'), 74.4, 73.2, 73.0, 72.6, 72.3, 69.0 (C-3, 4, 5, 2', 3', 4'), 71.4, 69.6 (CH₂O), 66.5 (C-6), 54.5 (C-2), 34.6 (C-5'), 23.4, 21.1, 20.9, 20.7 (Ac), 16.1 (C-6); β anomer: ¹H NMR (CDCl₃) δ 1.17 (d, $J_{5,6'}$ 5.6 Hz, H-6').

アリル *O*-(2,3,4-トリ-*O*-アセチル-5-チオ- α -L-フコピラノシル)-(1 \rightarrow 6)-2-アセトアミド-3,4-ジ-*O*-アセチル-2-デオキシ- β -D-グルコピラノシド (**80**).—[Entry 4, Table 11] **70** (74.9 mg, 0.166 mmol)とアリル 2-アセトアミド-2-デオキシ-3,4-*O*-(1,1,3,3-テトライソプロピルジシロキサン-1,3-ジイル)- β -D-グルコピラノシド **71** (126 mg, 0.250 mmol)のCH₂Cl₂ (5.6 mL)溶液に砕いたMS4A (370 mg)を懸濁し、アルゴン気流下で1時間かき混ぜた。-20°Cに冷却し、BF₃·OEt₂ (6.7 μ L, 54 μ mol)のCH₂Cl₂ (1.4 mL)溶液を滴下した。そのまま室温まで放置し、一晩かき混ぜた。TLCで**70**の消失を確認し、Et₃N (30 μ L, 0.215 mmol)を加えて中和した。CHCl₃で希釈し、セライトろ過した後、ろ液を濃縮した。

この混合物のTHF (49.5 mL)溶液に、1 M Bu₄NF-THF (0.5 mL)溶液を滴下した。室温で4-5分間攪拌し、TLCで原料の消失を確認後、溶媒を減圧留去した。残渣をCHCl₃で希釈し、飽和食塩水で2回洗浄した。有機層を乾燥、濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (8 : 1 CHCl₃-MeOH)で精製して、**75b** (64.1 mg, 70%) (α : β = 81 : 19)をシラップとして得た。**75b**をAc₂O-pyridineでアセチル化し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (75 : 1 CHCl₃-MeOH)で繰り返し精製して、**80**の α 体を分離した。; mp 181–182 °C (from ether-petroleum ether); $[\alpha]_D^{20}$ -148° (*c* 0.63, CHCl₃); ¹H NMR (CDCl₃) δ 5.94–5.80 (m, 1 H, =CH-), 5.50 (bs, 1 H, H-4'), 5.46 (d, 1 H, *J*_{2,NH} 8.6 Hz, NH), 5.41–5.33 (m, 2 H, H-2', 3'), 5.26 (dd, 1 H, *J*_{2,3} 7.6, *J*_{3,4} 9.9 Hz, H-3), 5.29–5.19 (m, 2 H, CH₂=), 5.00 (t, 1 H, *J*_{4,5} 9.9 Hz, H-4), 4.80 (d, 1 H, *J*_{1,2'} 2.0 Hz, H-1'), 4.69 (d, 1 H, *J*_{1,2} 8.3 Hz, H-1), 4.34–4.27, 4.12–4.04 (each m, 1 H \times 2, CH₂O), 3.89 (dd, 1 H, *J*_{5,6a} 2.3, *J*_{6a,6b} 10.9 Hz, H-6a), 3.83 (ddd, 1 H, H-2), 3.65 (ddd, 1 H, H-5), 3.52 (dd, 1 H, *J*_{5,6b} 5.6 Hz, H-6b), 3.48 (dq, 1 H, H-5'), 2.18, 2.08, 2.04, 2.03, 1.98, 1.96 (each s, 3 H \times 6, Ac \times 6), 1.14 (d, 1 H, *J*_{5,6'} 6.9 Hz, H-6'); ¹³C NMR δ 170.9, 170.8, 170.8, 170.2, 169.9, 169.5 (C=O), 133.5, 117.8 (All), 99.5 (C-1), 80.9 (C-1'), 73.4, 72.6, 72.4, 71.1, 69.6, 69.4, 69.0 (C-3, 4, 5, 2', 3', 4', All), 62.1 (C-6), 54.7 (C-2), 34.3 (C-5'), 20.9, 20.8, 20.7 (Ac), 15.8 (C-6'); Anal. Calcd for C₂₇H₃₉NO₁₄S : C, 51.18; H, 6.20; N, 2.21. Found; C, 50.98; H, 6.16; N, 2.14.

アリル *O*-(2,4-ジ-*O*-アセチル-3-*O*-アリル-5-チオ- α -L-フコピラノシル)-(1 \rightarrow 3)-2-アセトアミド-2-デオキシ-4,6-*O*-イソプロピリデン- β -D-グルコピラノシド (76a).—[Entry 5, Table 11] **69** (20.2 mg, 45.0 μ mol)と**50** (40.8 mg, 136 μ mol)のCH₂Cl₂ (1.4 mL)溶液に砕いたMS AW300 (99 mg)を懸濁し、アルゴン気流下で60分間かき混ぜた。-20 °Cに冷却し、BF₃·OEt₂ (1.8 μ L, 15 μ mol)のCH₂Cl₂ (0.37 mL)溶液を滴下した。-20 °Cで1日かき混ぜた後、Et₃N (6 μ L)を加えて中和した。EtOAcで希釈し、セライトろ過した後、ろ液を濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (1 : 1 \rightarrow 2 : 3 \rightarrow 0 : 1 hexane–EtOAc)で精製して、**76a** (12.2 mg, 46%)をシラップとして得た。(α : β = 88 : 12); α anomer : ¹H NMR (CDCl₃) δ 5.85–5.69 (m, 2 H, =CH- \times 2), 5.38 (br, 1 H, H-4'), 5.38 (d, 1 H, $J_{2,\text{NH}}$ 8.9 Hz, NH), 5.29–5.06 (m, 6 H, H-3, 2', CH₂= \times 2), 4.95 (d, 1 H, $J_{1,2}$ 3.0 Hz, H-1'), 4.54 (d, 1 H, $J_{1,2}$ 8.6 Hz, H-1), 4.26–4.16 (m, 1 H, CH₂O), 4.13 (t, 1 H, $J_{2,3} = J_{3,4}$ 9.6 Hz, H-3), 4.09–3.93 (m, 3 H, CH₂O \times 2), 3.87 (dd, 1 H, $J_{6a,6b}$ 10.9 Hz, H-6a), 3.90–3.80 (dt, 1 H, overlaped, H-2), 3.75 (dd, 1 H, $J_{2,3}$ 10.6, $J_{3,4}$ 3.3 Hz, H-3'), 3.71 (dd, 1 H, H-6b), 3.67–3.59 (dq, 1 H, overlaped, H-5'), 3.59 (t, 1 H, $J_{4,5}$ 9.6 Hz, H-4), 3.26 (dt, 1 H, $J_{5,6a}$ 5.6, $J_{5,6b}$ 9.9 Hz, H-5), 2.08, 1.89 (each s, 6 H, 3 H, Ac \times 3), 1.41, 1.30 (each s, 3 H \times 2, CMe₂), 1.03 (d, 3 H, $J_{5,6}$ 6.9 Hz, H-6'); ¹³C NMR (CDCl₃) δ 171.2, 171.1, 170.3 (C=O), 134.6, 133.6 (=CH-), 117.7, 117.0 (CH₂=), 100.3 (CMe₂), 99.4 (C-1), 80.6 (C-1'), 74.9, 74.3, 73.6, 72.9, 72.6, 71.6, 69.8, 67.2 (C-3, 4, 5, 2', 3', 4', CH₂O), 62.3 (C-6), 56.5 (C-2), 34.3 (C-5'), 29.1, 23.5 (CMe₂), 21.3, 20.9, 19.2 (Ac), 16.0 (C-6'); β anomer : ¹H NMR (CDCl₃) δ 4.90 (d, $J_{1,2}$ 9.2 Hz, H-1'), 1.11 (d, $J_{5,6}$ 6.9 Hz, H-6').

アリル *O*-(2,3,4-トリ-*O*-アセチル-5-チオ- α -L-フコピラノシル)-(1 \rightarrow 3)-2-アセトアミド-2-デオキシ-4,6-*O*-イソプロピリデン- β -D-グルコピラノシド (76b).—[Entry 6, Table 11] **70** (101 mg, 0.225 mmol)と**50** (204 mg, 0.677 mmol)のCH₂Cl₂ (7 mL)溶液に砕いたMS 4A (495 mg)を懸濁し、アルゴン気流下で1時間かき混ぜた。0 °Cに冷却し、BF₃·OEt₂ (9 μ L, 73.2 μ mol)のCH₂Cl₂ (1.85 mL)溶液を滴下した。4時間後、TLCでドナーの消失を確認し、Et₃N (30 mL, 0.22 mmol)を加えて中和した。CHCl₃で希釈し、セライトろ過した後、ろ液を濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (1 : 1 hexane–EtOAc)で精製して、**76b** (84 mg,

64%) ($\alpha : \beta = 82 : 18$)を結晶として得た。 ; mp 125–127 °C (from ether–petroleum ether); ^1H NMR (CDCl_3) δ 5.85–5.79 (m, 1 H, =CH-), 5.65 (d, 1 H, $J_{2,\text{NH}}$ 8.6 Hz, NH), 5.48 (bs, 1 H, H-4'), 5.40 (dd, 1 H, $J_{2,3'}$ 10.6, $J_{3,4'}$ 3.0 Hz, H-3'), 5.27 (dd, 1 H, H-2'), 5.23–5.17 (m, 2 H, $\text{CH}_2=$), 5.07 (d, 1 H, $J_{1,2'}$ 2.6 Hz, H-1'), 4.78 (d, 1 H, $J_{1,2}$ 8.2 Hz, H-1), 4.34–4.01 (m, 2 H, CH_2O), 4.31 (bt, 1 H, H-3), 3.93 (dd, 1 H, $J_{5,6a}$ 5.3, $J_{6a,6b}$ 10.9 Hz, H-6a), 3.83–3.61 (m, 4 H, H-2, 4, 6b, 5'), 3.35 (dt, 1 H, $J_{4,5}$ 9.9 Hz, H-5), 2.17, 2.12, 1.98, 1.95 (each s, 3 H \times 4, Ac \times 4), 1.52, 1.37 (each s, 3 H \times 2, CMe_2), 1.10 (d, 1 H, $J_{5,6'}$ 6.9 Hz, H-6'); ^{13}C NMR (CDCl_3) δ 171.2, 170.10, 170.09, 170.0 (C=O), 133.7, 117.7 (All), 99.9 (CMe_2), 99.5 (C-1), 86.1 (C-1'), 75.2, 73.3, 72.9, 71.7, 69.9, 68.8, 67.1 (C-3, 4, 5, 2', 3', 4', All), 62.2 (C-6), 57.1 (C-2), 34.2 (C-5'), 29.1, 23.4 (CMe_2), 21.1, 20.8, 20.7, 19.1 (Ac), 15.8 (C-6'); Anal. Calcd for $\text{C}_{26}\text{H}_{39}\text{NO}_{12}\text{S}$: C, 51.96; H, 6.67; N, 2.38; S, 5.73. Found; C, 52.50; H, 6.81; N, 2.37; S, 5.23.

O-(2,3,4-トリ-*O*-アセチル-5-チオ- α -L-フコピラノシル)-(1 \rightarrow 4)-3-*O*-アセチル-1,6-アンヒドロ-2-アジド-2-デオキシ- β -D-グルコピラノース (77b).—[Entry 7, Table 11] 70 (99.8 mg, 0.221 mmol)と3-*O*-アセチル-1,6-アンヒドロ-2-アジド-2-デオキシ- β -D-グルコピラノース 72 (154.6 mg, 0.675 mmol)の CH_2Cl_2 (6.8 mL)に溶液に砕いた MS 4A (483 mg) を懸濁し、アルゴン気流下で1時間かき混ぜた。-20°Cに冷却し、 $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ (8.9 μL , 71 μmol)の CH_2Cl_2 (1.8 mL)溶液を滴下した。30分後、TLCで原料の消失を確認し、 Et_3N で中和し、 CHCl_3 で希釈、セライトろ過した後、ろ液を濃縮し、MPLC (1 : 1 hexane–EtOAc)で精製して、77b (102.3 mg, 89%)をシラップとして得た。 ; $[\alpha]_D^{17}$ -121.9°(c 0.85, CHCl_3); ^1H NMR (CDCl_3) δ 5.55 (bs, 1 H, H-4'), 5.53 (s, 1 H, H-1), 5.45 (dd, 1 H, $J_{3,4'}$ 3.3 Hz, H-3'), 5.30 (dd, 1 H, $J_{2,1'}$ 3.0, $J_{2,3'}$ 10.6 Hz, H-2'), 5.09 (d, 1 H, H-1') 5.02 (s, 1 H, H-3), 4.53 (bd, 1 H, $J_{5,6b}$ 5.6 Hz, H-5), 3.97 (bd, 1 H, $J_{6a,6b}$ 7.3 Hz, H-6a), 3.82 (dd, 1 H, H-6b), 3.71 (s, 1 H, H-4), 3.67 (q, 1 H, H-5'), 3.09 (s, 1 H, H-2), 2.18, 2.12, 2.08, 1.99 (each s, 3 H \times 4, Ac \times 4), 1.17 (d, 1 H, $J_{6,5'}$ 6.9 Hz, H-6'); ^{13}C NMR δ 171.0, 170.1, 169.7, 169.4 (C=O), 100.6 (C-1), 78.1 (C-1'), 73.0, 72.5, 71.7, 71.2, 71.1, 69.1, (C-3, 4, 5, 2', 3', 4'), 64.9 (C-6), 58.4 (C-2), 34.9 (C-5'), 21.0, 20.9, 20.7, 20.7 (Ac), 15.9 (C-6') ; Anal. Calcd for $\text{C}_{20}\text{H}_{27}\text{N}_3\text{O}_{11}\text{S}$: C, 46.42; H, 5.26; N, 8.12. Found; C,

46.14; H, 5.52; N, 7.32.

O-(2,3,4-トリ-O-アセチル-5-チオ-L-フコピラノシル)-(1→2)-1,3,4,6-テトラ-O-アセチル- α -D-ガラクトピラノース (78b).—[Entry 8, Table 11] **70** (24.7 mg, 54.8 μ mol)と**52** (53.0 mg, 152 μ mol)の(CH₂Cl)₂ (0.88 mL)溶液に砕いたMS4A (128.0 mg)を懸濁し、アルゴン気流下で60分間かき混ぜた。-20°Cに冷却し、BF₃·OEt₂ (1.2 μ L, 9.4 μ mol)の(CH₂Cl)₂ (0.23 mL)溶液を滴下した。-20°Cで84分間かき混ぜた後、Et₃N (4.9 μ L)を加えて中和した。EtOAcで希釈し、セライトろ過した後、ろ液を濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (6 : 5 hexane–EtOAc)で精製して、**78b** (29.4 mg, 81%)をシラップとして得た。(α : β = >99 : 1); α anomer : ¹H NMR (CDCl₃) δ 6.42 (d, 1 H, $J_{1,2}$ 4.0 Hz, H-1), 5.44–5.43 (br, 2 H, H-4, 4'), 5.31 (dd, 1 H, $J_{3,4}$ 3.3 Hz, H-3), 5.25 (dd, 1 H, $J_{2,3}$ 10.9 Hz, H-2'), 5.18 (dd, 1 H, $J_{3,4}$ 3.0 Hz, H-3'), 5.04 (d, 1 H, $J_{1,2}$ 2.6 Hz, H-1'), 4.32 (brt, 1 H, $J_{5,6}$ 6.9 Hz, H-5), 4.29 (dd, 1 H, $J_{2,3}$ 10.1 Hz, H-2), 4.09 (d, 2 H, H-6), 3.62 (q, 1 H, $J_{5,6}$ 6.9 Hz, H-5'), 2.23, 2.17, 2.04, 1.99, 1.99, 1.97 (each s, 3 H, 6 H, 3 H \times 4, Ac \times 7), 1.15 (d, 3 H, H-6); ¹³C NMR (CDCl₃) δ 170.6, 170.4, 170.2, 170.1, 169.7, 169.6 (C=O), 90.9 (C-1), 81.2 (C-1'), 72.8, 71.2, 70.3, 69.6, 68.8, 68.0, 67.5 (C-2, 3, 4, 5, 2', 3', 4'), 61.2 (C-6), 34.4 (C-5'), 20.9, 20.8, 20.7, 20.7, 20.6 (Ac), 15.8 (C-6').

アリル O-(2,3,4-トリ-O-アセチル-5-チオ-L-フコピラノシル)-(1→2)-3,4,6-トリ-O-アセチル- β -D-ガラクトピラノシド (79b).—[Entry 9, Table 11] **70** (20.2 mg, 44.8 μ mol)と**56** (25.0 mg, 72.2 μ mol)の(CH₂Cl)₂ (1.04 mL)溶液に砕いたMS4A (152.4 mg)を懸濁し、アルゴン気流下で60分間かき混ぜた。-20°Cに冷却し、BF₃·OEt₂ (1.9 μ L, 15 μ mol)の(CH₂Cl)₂ (0.40 mL)溶液を滴下した。-20°Cで15分間かき混ぜた後、Et₃N (8 μ L)を加えて中和した。EtOAcで希釈し、セライトろ過した後、ろ液を濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (3 : 2 \rightarrow 8 : 7 \rightarrow 1 : 1 hexane–EtOAc)で精製して、**79b** (24.6 mg, 86%)をシラップとして得た。(α : β = 98 : 2); α anomer : mp 167–169 °C; [α]_D²⁵ -191° (c 0.78 CHCl₃); ¹H NMR (CDCl₃) δ 6.01–5.87 (m, 1 H, =CH-), 5.45 (dd, 1 H, $J_{4,5}$ 1.3 Hz, H-4'), 5.37–5.24 (m, 2 H, CH₂=), 5.35 (dd, 1 H, $J_{3,4}$ 2.6 Hz, H-3'), 5.32 (d, 1 H, H-4), 5.23 (dd, 1 H, $J_{2,3}$ 10.6 Hz, H-2'), 5.09 (d, 1 H, $J_{1,2}$ 2.6 Hz, H-1'), 5.08 (dd, 1 H, $J_{3,4}$ 3.3 Hz, H-3), 4.53 (d, 1 H, $J_{1,2}$ 7.6 Hz, H-1),

4.45–4.39, 4.14–4.07 (each m, 1 H × 2, CH₂O), 4.18 (dd, 1 H, $J_{6a,6b}$ 10.9 Hz, H-6a), 4.14 (dd, 1 H, $J_{2,3}$ 9.9 Hz, H-2), 4.11 (dd, 1 H, H-6b), 3.88 (d, 1 H, $J_{5,6}$ 6.6 Hz, H-5), 3.73 (dq, 1 H, $J_{5,6}$ 7.3 Hz, H-5'), 2.17, 2.14, 2.05, 2.00, 1.984, 1.981 (each s, 3 H × 6, Ac × 6), 1.08 (d, 3H, H-6'); ¹³C NMR (CDCl₃) δ 170.8, 170.6, 170.4, 170.3, 170.1, 169.9 (C=O), 133.1 (=CH-), 118.7 (CH₂=), 100.8 (C-1), 80.5 (C-1'), 73.6, 72.7, 72.0, 71.5, 70.5, 68.7, 67.3 (C-2, 3, 4, 5, 2', 3', 4'), 70.7 (CH₂O), 61.2 (C-6), 34.0 (C-5'), 20.7, 20.6, 20.5 (Ac), 15.6 (C-6'); Anal. Calcd for C₂₇H₃₈O₁₅S: C, 51.10; H, 6.04; S, 5.05. Found: C, 51.06; H, 5.90; S, 4.73.

アリル O-(5-チオ-α-L-フコピラノシル)-(1→6)-2-アセトアミド-2-デオキシ-β-D-グルコピラノシド (81).—**84** (25.8 mg, 40.7 μmol)のMeOH (1.7 mL)溶液に 0.5 M NaOMe (0.25 mL)を加えた。室温で1時間静置し、TLCで原料の消失を確認し、陽イオン交換樹脂 Dowex 50W-X8 (H⁺)で中和した。セライトろ過により樹脂を除去し、ろ液を減圧留去した。ゲルろ過 (Bio-Gel P2)で精製し凍結乾燥して、**81** (16.7 mg, 97%)をアモルファスな固体として得た。; ¹H NMR (D₂O) δ 5.98–5.84 (m, 1 H, All), 5.34–5.25 (m, 2 H, All), 4.71 (d, 1 H, $J_{1,2}$ 3.0 Hz, H-1'), 4.58 (d, 1 H, $J_{1,2}$ 8.2 Hz, H-1), 4.36–4.29 (m, 1 H, All), 4.20–4.13 (m, 2 H, H-6a, All), 4.03 (bs, 1 H, H-4'), 4.00 (dd, 1 H, $J_{2,3}$ 10.2 Hz, H-2'), 3.88 (dd, 1 H, $J_{3,4'}$ 3.0 Hz, H-3'), 3.77–3.71 (m, 2 H, H-2, 6b), 3.66 (m, 1 H, H-5), 3.58–3.51 (m, 2 H, H-3, 4), 3.42 (q, 1 H, H-5'), 2.04 (s, 3 H, Ac), 1.21 (d, 1 H, $J_{6,5}$ 7.3 Hz, H-6'); ¹³C NMR (D₂O) δ 175.4 (C=O), 134.2 (All), 119.0 (All), 101.0 (C-1), 84.1 (C-1'), 75.8, 75.0, 74.6, 71.9, 71.4, 70.8 (C-3, 4, 5, 2', 3', 4'), 71.3 (All), 68.3 (C-6), 56.3 (C-2), 37.0 (C-5'), 22.9 (Ac), 16.4 (C-6').

アリル O-(2,3,4-トリ-O-アセチル-5-チオ-α-L-フコピラノシル)-(1→3)-2-アセトアミド-4,6,-ジ-O-アセチル-2-デオキシ-β-D-グルコピラノシド (82).—**76b** (38.9 mg, 66.0 μmol)のacetone (4.3 mL)溶液に1 M HCl (0.29 mL)を加え、加熱還流した。2時間後、TLCで原料の消失を確認し、酸化バリウムを加えて中和した。固体をろ別、ろ液を濃縮し、アリル O-(2,3,4-トリ-O-アセチル-5-チオ-L-フコピラノシル)-(1→3)-2-アセトアミド-2-デオキシ-β-D-グルコピラノシドをシラップで得た。Ac₂O-pyridineでアセチル化し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (2:3 hexane–EtOAc)で精製して、**82** (25.8 mg, 62%) (α:β = 85:15)

をシラップとして得た。この際、 α -体の単離も行った。; $[\alpha]_D^{17} -152.6^\circ$ (c 0.63, CHCl_3); $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 5.88–5.82 (m, 1 H, All), 5.66 (d, 1 H, $J_{2,\text{NH}}$ 7.6 Hz, NH), 5.46 (bs, 1 H, H-4'), 5.39 (m, 2 H, H-2', 3'), 5.24–5.19 (m, 2 H, All), 5.04 (t, 1 H, $J_{4,3} = J_{4,5}$ 8.9 Hz, H-4), 5.03 (d, 1 H, $J_{1,2}$ 2.3 Hz, H-1'), 4.99 (d, 1 H, $J_{1,2}$ 7.9 Hz, H-1), 4.49 (t, 1 H, $J_{3,2}$ 8.9 Hz, H-3), 4.36–4.29 (m, 1 H, All), 4.23 (dd, 1 H, $J_{5,6a}$ 5.3, $J_{6a,6b}$ 12.2 Hz, H-6a), 4.12 (dd, 1 H, $J_{6b,5}$ 3.0 Hz, H-6b), 4.10–4.03 (m, 1 H, All), 3.70 (ddd, 1 H, H-5), 3.43–3.32 (m, 2 H, H-2, 5'), 2.16, 2.11, 2.10, 1.97, 1.95 (each s, 3 H \times 2, 6H, 3 H \times 2, Ac \times 6), 1.12 (d, 1 H, $J_{5,6}$ 7.3 Hz, H-6').

O-(2,3,4-トリ-*O*-アセチル-5-チオ- α -L-フコピラノシル)-(1 \rightarrow 4)-1,3,6-トリ-*O*-アセチル-2-アジド-2-デオキシ- α/β -D-グルコピラノース (84).—77b (42.3 mg, 81.7 μmol)の Ac_2O (0.5 mL)溶液を 0°C に冷却し、1 : 5 (v/v) TFA- Ac_2O (0.6 mL)溶液を滴下した。室温にもどして一晩攪拌し、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (3 : 2 hexane-EtOAc)で精製して、84 (45.4 mg, 90%) (α : β = 3 : 1)をシラップとして得た。; $^1\text{H NMR}$ δ (CDCl_3) 6.26 (d, 0.75 H, $J_{1,2}$ 3.6 Hz, H-1 α), 5.56 (d, 0.25 H, $J_{1,2}$ 8.6 Hz, H-1 β), 5.54–5.46 (m, 2.75 H, H-3 α , 2', 3'), 5.30 (dd, 0.75 H, $J_{3,2}$ 11.2 Hz, $J_{3,4}$ 3.0 Hz, H-3' α), 5.23 (dd, 0.25 H, 0.75 H, $J_{3,2}$ 11.2 Hz, $J_{3,4}$ 3.0 Hz, H-3' β), 5.15 (dd, 0.25 H, $J_{3,2}$ 9.9 Hz, $J_{3,4}$ 8.6 Hz, H-3 β), 4.71 (d, 0.75 H, $J_{1,2}$ 2.6 Hz, H-1' α), 4.68 (0.25 H, $J_{1,2}$ 2.6 Hz, H-1' β), 4.51–4.42 (m, 1 H, H-6 α , 6 β), 4.35–4.25 (m, 1.25 H, H-5 β , 6 β , 6 α), 4.07–4.02 (m, 0.75 H, H-5 α), 3.81–3.74 (m, 1 H, H-4 α , 4 β), 3.55 (dd, 0.25 H, $J_{2,3}$ 9.9 Hz, H-2 β), 3.54 (m, 1 H, H-5' α , 5' β), 3.81–3.43 (m, 1 H, H-4 α , 4 β), 3.42 (dd, 0.75 H, $J_{2,3}$ 10.2 Hz, H-2 α), 2.24, 2.20, 2.19, 2.18, 2.17, 2.16, 2.08, 2.07, 2.06, 1.96, 1.95 (each s, Ac \times 6), 1.14 (d, 2.25 H, $J_{6,5}$ 6.9 Hz, H-6' α), 1.12 (d, 0.75 H, $J_{6,5}$ 6.9 Hz, H-6' β); Anal. Calcd for $\text{C}_{24}\text{H}_{33}\text{N}_3\text{O}_{14}\text{S}$: C, 46.52; H, 5.37; N, 6.78; S, 5.17. Found; C, 46.78; H, 5.38; N, 6.41; S, 4.83.

O-(2,3,4-トリ-*O*-アセチル-5-チオ- α -L-フコピラノシル)-(1 \rightarrow 4)-2-アセトアミド-1,3,6-トリ-*O*-アセチル-2-デオキシ- α/β -D-グルコピラノース (85).—84 (21.6 mg, 34.9 μmol)の 1 : 1 (v/v) pyridine-water (1 mL)溶液に、 H_2S を5分間吹き込んだ。室温で一晩攪拌し、溶媒を減圧留去した。残渣を Ac_2O -pyridineでアセチル化し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー

(1 : 4 hexane-EtOAc)で精製して、**85** (21.2 mg, 100%)をシラップとして得た。; $^1\text{H NMR } \delta$ 6.09 (d, 0.75 H, $J_{1,2}$ 3.3 Hz, H-1 α), 5.68-5.65 (m, 0.5 H, H-1 β , NH β), 5.58 (d, 0.75 H, $J_{\text{NH},2}$ 8.9 Hz, NH α), 5.51-5.44 (m, 2 H, H-2', 4'), 5.31-5.24 (m, 1.75 H, H-3 α , 3'), 5.12 (dd, 0.25 H, $J_{3,2}$ 9.9, $J_{3,4}$ 7.6 Hz, H-3 β), 4.79 (d, 1 H, $J_{1',2'}$ 2.6 Hz, H-1'), 4.55 (bd, 0.25 H, H-6a β), 4.51 (bd, 0.75 H, H-6a α), 4.38 (ddd, 0.75 H, $J_{2,3}$ 10.2 Hz, H-2 α), 4.29-4.19 (m, 1.25 H, H-2 β , 6b α , 6b β), 3.99-3.96 (m, 0.75 H, H-5 α), 3.89-3.80 (m, 1.25 H, H-4 α , 4 β , 5 β), 3.50-3.45 (m, 1 H, H-5'), 2.23, 2.17, 2.13, 2.12, 2.10, 2.09, 2.08, 1.97, 1.94 (each s, Ac \times 7), 1.13 (d, 3 H, $J_{6,5}$ 6.9 Hz, H-6); Anal. Calcd for $\text{C}_{26}\text{H}_{37}\text{NO}_{15}\text{S}$: C, 49.13; H, 5.87; N, 2.20. Found; C, 48.91; H, 6.15; N, 1.99.

O-(5-チオ- α -L-フコピラノシル)-(1 \rightarrow 4)-2-アセトアミド-2-デオキシ-D-グルコピラノース

(86).—**85** (32 mg, 52.3 μmol)の MeOH (2 mL)溶液にアンモニアガスを 10 分間吹き込んだ。室温で一晩攪拌し、溶媒を減圧留去した。シリカゲルカラムクロマトグラフィー (6 : 2 : 1 EtOAc-MeOH-water)とゲルろ過 (Sepadex G-15)で精製し、凍結乾燥して**86** (13.5 mg, 67%)をアモルファスな固体として得た。; $^1\text{H NMR } \delta$ (D_2O , 60 $^\circ\text{C}$) (α : β = 3 : 2) 5.20 (d, 0.6 H, $J_{1,2}$ 3.6 Hz, H-1), 4.79 (d, 0.6 H, $J_{1',2'}$ 3.3 Hz, H-1'), 4.78 (d, 0.4 H, $J_{1',2'}$ 3.3 Hz, H-1'), 4.71 (d, 0.4 H, $J_{1,2}$ 7.6 Hz, H-1), 4.03-3.56 (m, 9 H, H-2, 3, 4, 5, 6a, 6b, 2', 3', 4'), 2.04 (s, 3 H, Ac), 1.17 (d, 3 H, $J_{6,5}$ 7.3 Hz, H-6').

アリル O-(5-チオ- α -L-フコピラノシル)-(1 \rightarrow 2)- β -D-ガラクトピラノシド (**87**).—**79b**

(81.1 mg, 0.128 mmol)を MeOH (3 mL)と CH_2Cl_2 (0.9 mL)に溶解し、0.5 M NaOMe (0.5 mL)を加えた。室温で 75 分間静置した後、陽イオン交換樹脂 Dowex 50W-X8 (H^+)で中和した。セライトろ過により樹脂を除去し、溶媒を減圧留去した。ゲルろ過 (Sephadex G-15)で精製し凍結乾燥して、**87** (45.0 mg, 92%)をアモルファスな固体として得た。 $^1\text{H NMR } (\text{D}_2\text{O}) \delta$ 6.08-5.93 (m, 1 H, =CH-), 5.41-5.28 (m, 2 H, CH_2 =), 5.09 (d, 1 H, $J_{1',2'}$ 3.3 Hz, H-1'), 4.53 (d, 1 H, $J_{1,2}$ 7.3 Hz, H-1), 4.44-4.38, 4.25-4.18 (each m, 1 H \times 2, CH_2O), 4.02 (d, 1 H, H-4'), 4.00 (dd, 1 H, $J_{2,3}$ 10.2 Hz, H-2'), 3.90-3.83 (m, 3 H, H-2, 3, 4), 3.84 (dd, 1 H, $J_{3,4}$ 3.0 Hz, H-3'), 3.82-3.72 (m, 2 H, H-6a, 6b), 3.68 (dd, 1 H, J 4.6, 7.9 Hz, H-5), 3.52 (q, 1 H, $J_{5,6}$ 7.3 Hz,

H-5'), 1.17 (d, 3 H, H-6'); ^{13}C NMR (D_2O) δ 134.1 (=CH-), 119.9 ($\text{CH}_2=$), 101.8 (C-1), 84.5 (C-1'), 76.9, 75.8, 75.0, 74.6, 72.0, 71.4, 69.8 (C-2, 3, 4, 5, 2', 3', 4'), 72.0 (CH_2O), 61.7 (C-6), 36.9 (C-5'), 16.4 (C-6'); Anal. Calcd for $\text{C}_{15}\text{H}_{26}\text{O}_9\text{S}$: C, 47.11; H, 6.85. Found: C, 46.89; H, 6.63.

第3節

1,3,4,6-テトラ-O-アセチル-2-O-レプリノイル- α -D-ガラクトピラノース (91).—52 (1 g, 2.83 mmol)の CH_2Cl_2 (18.5 mL)溶液に、LevOH (0.411 mL, 0.401 mmol)とDMAP (50 mg, 0.409 mmol)を加え、かき混ぜた。0 °Cに氷冷し、EDC (0.77 g, 4.02 mmol)を加え、90分間かき混ぜた。 CHCl_3 で希釈し、飽和重曹水、食塩水で順次洗浄した。有機層を乾燥、濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (1:1 hexane-EtOAc)で精製して、91 (1.31 g, 100%)をシラップとして得た。; $[\alpha]_D^{17} +72.4^\circ$ (c 1.1, CHCl_3); ^1H NMR (CDCl_3) δ 6.36 (d, 1 H, $J_{1,2}$ 3.0 Hz, H-1), 5.50 (bd, 1 H, H-4), 5.36 (dd, 1 H, $J_{2,3}$ 10.9 Hz, H-2), 5.33 (dd, 1 H, $J_{3,4}$ 2.6 Hz, H-3), 4.34 (t, 1 H, $J_{5,6}$ 6.6 Hz, H-5), 4.13–4.08 (m, 2 H, H-6a, 6b), 2.78–2.40 (m, 4 H, $\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CO}$), 2.17, 2.16, 2.04 (each s, 6 H, 3 H, 6H, $\text{Ac} \times 4$, MeCO); ^{13}C NMR (CDCl_3) δ 205.9, 171.6, 170.3, 170.2, 170.0, 168.9 (C=O), 89.5 (C-1), 68.6, 67.4, 67.1, 66.6 (C-2, 3, 4, 5), 61.2 (C-6), 37.6, 27.6 ($\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CO}$), 27.5, 29.6, 20.8, 20.5 (Ac , MeCO); Anal. Calcd for $\text{C}_{19}\text{H}_{26}\text{O}_{12}$: C, 51.12; H, 5.87. Found: C, 50.87; H, 5.76

1,6-アンヒドロ-2-アジド-4-O-ベンジル-2-デオキシ-3-O-tert-ブチルジメチルシリル- β -D-グルコピラノース (96).—1,6-アンヒドロ-2-アジド- β -D-グルコピラノース 93 (570 mg, 3.04 mmol)のDMF (3.7 mL)溶液に、imidazole (470 mg, 6.90 mmol)と $\text{tBuMe}_2\text{SiCl}$ (600 mg, 3.98 mmol)を加え、室温で一晩かき混ぜた後、溶媒を減圧留去した。残渣を CHCl_3 に溶解し、1 M HCl、水で順次洗浄し、有機層を乾燥、濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (3:1 hexane-EtOAc)で精製して、94, 95 (812.7 mg, 89%) (94:95 = 9:1)をシラップとして得た。

残渣をDMF (8.2 mL)に溶解し、 $\text{Ba}(\text{OH})_2 \cdot 8\text{H}_2\text{O}$ (593 mg, 1.63 mmol)、BaO (2.47 g, 16.1

mmol)を加え、室温でかき混ぜた。100分後、BnBr (0.48 mL, 4.04 mmol)を加え、室温で6時間かき混ぜ、TLCで原料の消失を確認した後、溶媒を減圧留去した。残渣をCHCl₃に溶解し、固体をセライトろ過によりろ別し、ろ液を食塩水で2回洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥して濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (10 : 1 hexane-EtOAc)で精製して、**96** (970 mg, 92%)をシラップとして得た。; $[\alpha]_D^{17} +24.6^\circ$ (*c* 1.6, CHCl₃); ¹H NMR (CDCl₃) δ 7.39–7.34 (m, 5 H, Ph), 5.50 (s, 1 H, H-1), 4.68 (s, 2 H, PhCH₂), 4.62 (bd, 1 H, H-5), 4.07 (d, 1 H, *J*_{6a,6b} 7.2 Hz, H-6a), 3.92 (bs, 1 H, H-3), 3.71 (dd, 1 H, *J*_{6b,5} 6.3 Hz, H-6b), 3.24 (s, 1 H, H-4), 3.10 (s, 1 H, H-2), 0.87 (s, 9 H, tBu), 0.08, 0.02 (each s, 3 H \times 2, SiMe₂); ¹³C NMR (CDCl₃) δ 137.4, 128.5, 127.9, 127.8 (Ph), 100.5 (C-1), 77.4, 73.9, 70.1 (C-3, 4, 5), 71.4 (PhCH₂), 64.9 (C-6), 62.2 (C-2), 25.6, 25.5 (CMe₃), 17.7 (CMe₃), -5.1, -5.2 (SiMe₂); Anal. Calcd for C₁₉H₂₉N₃O₄Si : C, 58.28; H, 7.47; N, 10.73. Found; C, 58.16; H, 7.45; N, 10.61.

1,6-アンヒドロ-2-アジド-3-O-tert-ブチルジメチルシリル-2-デオキシ- β -D-グルコピラノース (**97**).—**96** (970 mg, 2.48 mmol)のCH₂Cl₂ (46.8 mL)溶液にTiCl₄ (0.3 mL, 2.74 mmol)を滴下し、アルゴン気流下、室温で2時間かき混ぜた。反応液を氷水にあけ、飽和重曹水、水で順次洗浄した。有機層を乾燥、濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (3 : 1 hexane-EtOAc)で精製して、**97** (680 mg, 91%)を結晶として得た。; mp 52–54 °C; $[\alpha]_D^{17} -11.8^\circ$ (*c* 1.9, CHCl₃); ¹H NMR (CDCl₃) δ 5.44 (s, 1 H, H-1), 4.53 (bd, 1 H, H-5), 4.28 (d, 1 H, *J*_{6a,6b} 6.9 Hz, H-6a), 3.86 (bs, 1 H, H-3), 3.77 (t, 1 H, *J*_{6b,5} 6.3 Hz, H-6b), 3.50 (s, 1 H, H-4), 3.37 (s, 1 H, H-2), 0.91 (s, 9 H, tBu), 0.13, 0.11 (each s, 3 H \times 2, SiMe₂); ¹³C NMR (CDCl₃) δ 100.1 (C-1), 76.1, 71.9, 71.0 (C-3, 4, 5), 64.8 (C-6), 62.3 (C-2), 25.5 (CMe₃), 17.8 (CMe₃), -5.1, -5.2 (SiMe₂); Anal. Calcd for C₁₂H₂₃N₃O₄Si : C, 47.82; H, 7.69; N, 13.94. Found; C, 48.06; H, 7.63; N, 13.59.

O-(3,4,6-トリ-O-アセチル-2-O-レブリンノイル- β -D-ガラクトピラノシル)-(1 \rightarrow 4)-1,6-アンヒドロ-2-アジド-3-O-tert-ブチルジメチルシリル-2-デオキシ- β -D-グルコピラノース (**98**).—**91** (650 mg, 1.46 mmol)のCH₂Cl₂ (13 mL)溶液を0 °Cに冷却し、30% HBr-AcOH (3.6

mL)溶液を滴下した。0°Cで30分かき混ぜた後、CH₂Cl₂で希釈し、氷水、飽和重曹水、水で順次洗浄した。有機層を乾燥、濃縮して3,4,6-トリ-O-アセチル-2-O-レブリノイル- α -D-ガラクトシルプロミド**92**をシラップとして得た。これをCH₂Cl₂ (8 mL)に溶かし、**97** (1.3 g, 4.31 mmol)とMS4A (2.5 g)を加え、アルゴン気流下、室温で1時間かき混ぜた。AgClO₄ (402 mg, 1.40 mmol)、Ag₂CO₃ (154 mg, 0.743 mmol)を加え、さらに一晩かき混ぜた。固体をセライトろ過し、ろ液をCHCl₃で希釈し、飽和重曹水、水で順次洗浄した。有機層を乾燥、濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (3 : 2 hexane–EtOAc)で精製して、**98** (286 mg, 60%)とオルトエステル**99** (154 mg, 33%)と未反応の**97** (1.09 g, 84%)をそれぞれシラップとして得た。; $[\alpha]_D^{17} +3.4^\circ$ (*c* 1.0, CHCl₃); ¹H NMR (CDCl₃) δ 5.46 (s, 1 H, H-1), 5.40 (bd, 1 H, *J*_{4,3} 3.6 Hz, H-4'), 5.26 (dd, 1 H, *J*_{2,1'} 7.9, *J*_{2,3'} 10.2 Hz, H-2'), 5.07 (dd, 1 H, H-3'), 4.66 (d, 1 H, H-1'), 4.59 (bd, 1 H, *J*_{5,6b} 6.2 Hz, H-5), 4.16–4.13 (m, 3 H, H-6a, 6'a, 6'b), 3.99 (bs, 1 H, H-3), 3.93 (dt, 1 H, *J*_{5,6'} 6.9 Hz, H-5'), 3.77 (t, 1 H, *J*_{6b,5} = *J*_{6b,6a} 6.6 Hz, H-6b), 3.60 (s, 1 H, H-4), 3.04 (s, 1 H, H-2), 2.83–2.50 (m, 4 H, COCH₂CH₂CO), 2.16, 2.16, 2.04, 2.03 (each s, 3 H \times 4, Ac \times 3, MeCO), 0.90 (s, 9 H, tBu), 0.11 (s, 6 H, SiMe₃ \times 2); ¹³C NMR (CDCl₃) δ 206.4, 171.1, 170.4, 170.4, 170.2 (C=O), 100.7, 99.7 (C-1, 1'), 77.2, 73.3, 71.1, 70.9, 70.7, 68.8, 67.1 (C-3, 4, 5, 2', 3', 4', 5'), 64.8, 61.4 (C-6, 6'), 61.7 (C-2), 37.8, 27.8 (COCH₂CH₂CO), 29.8 (MeCO), 25.6 (CMe₃), 20.7, 20.6 (Ac), 17.8 (CMe₃), -5.0, -5.3 (SiMe₂); Anal. Calcd for C₂₉H₄₅N₃O₁₄Si : C, 50.64; H, 6.59; N, 6.11. Found; C, 50.81; H, 6.66; N, 5.56.

O-(3,4,6-トリ-O-アセチル- β -D-ガラクトピラノシル)-(1 \rightarrow 4)-1,6-アンヒドロ-2-アジド-3-O-tert-ブチルジメチルシリル-2-デオキシ- β -D-グルコピラノース (**100**)—**98** (590 mg, 0.858 mmol)のEtOH (50 mL)溶液に、H₂NNH₂•AcOH (237 mg, 2.57 mmol)を加えた。室温で90分間かき混ぜた後、CHCl₃で希釈し、飽和重曹水、飽和食塩水で順次洗浄した。有機層を乾燥、濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (3 : 2 hexane–EtOAc)で精製して、**100** (479 mg, 88%)をシラップとして得た。; $[\alpha]_D^{17} -8.1^\circ$ (*c* 2.2, CHCl₃); ¹H NMR (CDCl₃) δ 5.54 (s, 1 H, H-1), 5.40 (bd, 1 H, *J*_{4,3} 3.3 Hz, H-4'), 4.96 (dd, 1 H, *J*_{3',2'} 10.9 Hz, H-3'), 4.69 (bd, 1 H, *J*_{5,6b} 5.9 Hz, H-5), 4.49 (d, 1 H, *J*_{1,2'} 7.6 Hz, H-1'), 4.22 (dd, 1 H, *J*_{6a,6b} 6.9 Hz,

H-6a), 4.14–4.12 (m, 2 H, H-6'a, 6'b), 4.09 (bs, 1 H, H-3), 3.92 (bt, 1 H, $J_{5',6'}$ 7.3 Hz, H-5'), 3.89 (dd, 1 H, H-2'), 3.79 (t, 1 H, $J_{6b,5} = J_{6b,6a}$ 6.6 Hz, H-6b), 3.66 (s, 1 H, H-4), 2.99 (s, 1 H, H-2), 2.15, 2.05, 2.04 (each s, 3 H \times 3, Ac \times 3), 0.90 (s, 9 H, tBu), 0.11 (s, 6 H, SiMe₂); ¹³C NMR δ 170.4, 170.2 (C=O), 101.9, 100.9 (C-1, 1'), 77.3, 73.2, 72.0, 71.2, 71.0, 68.7, 67.1 (C-3, 4, 5, 2', 3', 4', 5'), 64.5, 61.5 (C-6, 6'), 61.5 (C-2), 25.6 (CMe₃), 20.8, 20.7, 20.7 (Ac), 17.8 (CMe₃), -5.05, -5.03 (SiMe₂); Anal. Calcd for C₂₄H₃₉N₃O₁₂Si : C, 48.89; H, 6.67; N, 7.13. Found; C, 48.70; H, 6.97; N, 6.70.

O-(2,3,4-トリ-O-アセチル-5-チオ- α -L-フコピラノシル)-(1 \rightarrow 2)-O-(3,4,6-トリ-O-アセチル- β -D-ガラクトピラノシル)-(1 \rightarrow 4)-1,6-アンヒドロ-2-アジド-3-O-tert-ブチルジメチルシリル-2-デオキシ- β -D-グルコピラノース (101).—**70** (113 mg, 0.251 mmol)、**100** (229 mg, 0.388 mmol)のCH₂Cl₂ (6.5 mL)溶液に砕いたMS 4A (1.3 g)を懸濁し、アルゴン気流下で1時間かき混ぜた。-20 °Cに冷却し、BF₃•OEt₂ (10 μ L, 80 μ mol)のCH₂Cl₂ (2 mL)溶液を滴下した。30分後、TLCでドナーの消失を確認し、Et₃N (35 μ L, 0.25 mmol)を加えて中和した。CHCl₃で希釈し、セライトろ過した後、ろ液を濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (3 : 1 hexane–EtOAc)で精製して、**101** (165 mg, 75%)をシラップとして得た。; $[\alpha]_D^{17}$ -105.3° (c 2.1, CHCl₃); ¹H NMR (CDCl₃) δ 5.45–5.41 (m, 3 H, H-1, 3'', 4''), 5.32 (bd, 1 H, $J_{4',3'}$ 3.3 Hz, H-4'), 5.26 (bd, 1 H, H-2''), 5.21 (d, 1 H, $J_{1'',2''}$ 2.6 Hz, H-1''), 5.05 (dd, 1 H, $J_{3',2'}$ 9.9 Hz, H-3'), 4.67 (bd, 1 H, $J_{5,6b}$ 6.3 Hz, H-5), 4.57 (d, 1 H, $J_{1',2'}$ 7.9 Hz, H-1'), 4.29 (dd, 1 H, H-2'), 4.16–4.12 (m, 3 H, H-6a, 6'a, 6'b), 4.10–4.00 (m, 2 H, H-3, 5''), 3.90 (dt, 1 H, $J_{5',6'}$ 6.6 Hz, H-5'), 3.81 (t, 1 H, $J_{6b,6a}$ 6.9 Hz, H-6b), 3.54 (s, 1 H, H-4), 3.18 (s, 1 H, H-2), 2.171, 2.166, 2.04, 2.00, 1.99, 1.98 (each s, 3 H \times 6, Ac \times 6), 1.14 (d, 1 H, $J_{6'',5''}$ 6.9 Hz, H-6''), 0.91 (s, 9 H, tBu), 0.12 (s, 6 H, SiMe₂); ¹³C NMR δ 170.6, 170.3, 170.2 (C=O), 102.1, 100.6 (C-1, 1'), 79.8 (C-1''), 79.4, 74.4, 73.9, 73.3, 71.8, 71.0, 70.7, 68.3, 67.2 (C-3, 4, 5, 2', 3', 4', 5', 2'', 3'', 4''), 64.9, 61.1 (C-6, 6'), 62.7 (C-2), 34.1 (C-5''), 29.7, 29.6, 25.6 (CMe₃), 20.9, 20.8 (Ac), 17.7 (CMe₃), 15.9 (C-6''), -4.7, -5.2 (SiMe₂); Anal. Calcd for C₃₆H₅₅O₁₈N₃SSi : C, 49.25; H, 6.31; N, 4.79. Found; C, 49.80; H, 6.66; N, 4.40.

O-(2,3,4-トリ-O-アセチル-5-チオ- α -L-フコピラノシル)-(1 \rightarrow 2)-O-(3,4,6-トリ-O-アセチル- β -D-ガラクトピラノシル)-(1 \rightarrow 4)-1,6-ジ-O-アセチル-2-アジド-3-O-tert-ブチルジメチルシリル-2-デオキシ- α/β -D-グルコピラノース (102).—**101** (21.8 mg, 24.8 mmol)のAc₂O (0.25 mL)溶液を 0 °Cに冷却し、1 : 5 (v/v) TFA-Ac₂O (0.3 mL)溶液を滴下した。室温にもどして一晩かき混ぜ、TLCで原料の消失を確認し、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (3 : 1 hexane-EtOAc)で精製して、**102** (25 mg, 100%)を結晶として得た。(α : β = 1 : 1); mp 107-109°C; ¹H NMR (CDCl₃) δ 6.28 (d, 0.5 H, $J_{1,2}$ 3.6 Hz, H-1 α), 5.49–5.47 (m, 1.5 H, H-1 β , 4"), 5.30 (bd, 1 H, H-4'), 5.22–5.12 (m, 3 H, H-1", 2", 3"), 5.03–4.99 (m, 1 H, H-3'), 4.53–4.49 (m, 1 H, H-6a), 4.43 (d, 0.5 H, $J_{1,2'}$ 7.6 Hz, H-1' α), 4.40 (d, 0.5 H, H-1' β), 4.31–3.56 (m, 9 H, H-3, 4, 5, 6b, 2', 5', 6'a, 6'b, 5"), 3.48 (dd, 0.5 H, $J_{2,3}$ 9.6 Hz, H-2 α), 3.38 (t, 0.5 H, $J_{2,1}$ 6.6 Hz, H-2 β), 2.18–1.96 (m, Ac \times 8), 1.17 (d, 1.5 H, $J_{6'',5''}$ 7.3 Hz, H-6'' β), 1.16 (d, 1.5 H, H-6'' α), 0.95, 0.94 (each s, 4.5 H \times 2, tBu), 0.25, 0.22, 0.18, 0.16 (each s, 1.5 H \times 4, SiMe₂); ; Anal. Calcd for C₄₀H₆₁N₃O₂₁SSi : C, 49.02; H, 6.27; N, 4.29. Found; C, 48.80; H, 6.23; N, 4.24.

O-(2,3,4-トリ-O-アセチル-5-チオ- α -L-フコピラノシル)-(1 \rightarrow 2)-O-(3,4,6-トリ-O-アセチル- β -D-ガラクトピラノシル)-(1 \rightarrow 4)-6-O-アセチル-2-アジド-3-O-tert-ブチルジメチルシリル-2-デオキシ- α/β -D-グルコピラノース (103).—**102** (143 mg, 0.146 mmol)のDMF (3 mL)溶液に、H₂NNH₂•AcOH (27 mg, 0.293 mmol)を加えた。50 °Cで1時間かき混ぜた後、EtOAcで希釈し、飽和食塩水で3回洗浄した。有機層を濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (3 : 2 hexane-EtOAc)で精製して、**103** (118 mg, 86%)を結晶として得た。; mp 111–113 °C; Anal. Calcd for C₃₈N₃H₅₉O₂₀SSi : C, 48.66; H, 6.34; N, 4.48. Found; C, 49.03; H, 6.34; N, 4.33.

O-(2,3,4-トリ-O-アセチル-5-チオ- α -L-フコピラノシル)-(1 \rightarrow 2)-O-(3,4,6-トリ-O-アセチル- β -D-ガラクトピラノシル)-(1 \rightarrow 4)-6-O-アセチル-2-アジド-3-O-tert-ブチルジメチルシリル-2-デオキシ- α -D-グルコピラノシル トリクロロアセトイミダート (104).—**103** (33 mg, 30.5 μ mol)のCH₂Cl₂ (0.4 mL)溶液にCCl₃CN (50 μ L)を加え、0 °CでDBUを1滴加えた。一晩かき混ぜ、反応液をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに充填し、3 : 2 hexane-EtOAcで溶

出して、**104** (34 mg, 93%)をシラップとして得た。(α : β = 7 : 1). 次の反応にはα体のみをシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより分離して用いた。; α anomer : ¹H NMR (CDCl₃) δ 8.75 (s, 1 H, NH), 6.55 (d, 1 H, *J*_{1,2} 3.6 Hz, H-1), 5.41 (bs, 1 H, H-4''), 5.29 (bd, 1 H, *J*_{4',3'} 3.0 Hz, H-4'), 5.22–5.12 (m, 2 H, H-2'', H-3''), 5.16 (d, 1 H, *J*_{1'',2''} 2.3 Hz, H-1''), 5.01 (dd, 1 H, *J*_{3',2'} 9.9 Hz, H-3'), 4.59 (bd, 1 H, *J*_{6a,6b} 10.6 Hz, H-6a), 4.43 (d, 1 H, *J*_{1',2'} 7.6 Hz, H-1'), 4.30–4.05 (m, 5 H, H-5, 6b, 2', 6'a, 6'b), 3.92–3.76 (m, 3 H, H-3, 4, 5'), 3.62 (dq, 1 H, H-5''), 3.60 (dd, 1 H, *J*_{2,3} 8.9 Hz, H-2), 2.17, 2.14, 2.12, 2.05, 2.01, 1.99, 1.94 (each s, 3 H × 7, Ac × 7), 1.16 (d, 1 H, H-6''), 0.96 (s, 9 H, tBu), 0.26, 0.15 (SiMe₂).

8-メトキシカルボニルオクタリル *O*-(2,3,4-トリ-*O*-アセチル-5-チオ-α-L-フコピラノシル)-(1→2)-*O*-(3,4,6-トリ-*O*-アセチル-β-D-ガラクトピラノシル)-(1→4)-6-*O*-アセチル-2-アジド-3-*O*-tert-ブチルジメチルシリル-2-デオキシ-β-D-グルコピラノシド (**105**).—**104** (83 mg, 76 μmol)、HO(CH₂)₈CO₂Me (45 mg, 239 μmol)のCH₂Cl₂ (4 mL)溶液に砕いたMS4A (500 mg)を懸濁し、アルゴン気流下で1時間かき混ぜた。-20 °Cに冷却し、BF₃•OEt₂ (3 μL, 24 μmol)のCH₂Cl₂ (2 mL)溶液を滴下した。1時間後、TLCで原料の消失を確認し、Et₃N (11 μL, 76 μmol)を加えて中和した。CHCl₃で希釈し、セライトろ過した後、ろ液を濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (3 : 1 hexane–EtOAc)で精製して、**105** (77 mg, 91%)をシラップとして得た。; [α]_D¹⁹ -96.3° (c 1.4, CHCl₃); ¹H NMR (CDCl₃) δ 5.49 (bs, 1 H, H-4''), 5.28 (bd, 1 H, *J*_{4',3'} 3.6 Hz, H-4'), 5.21–5.20 (m, 2 H, H-2'', H-3''), 5.12 (bs, 1 H, H-1''), 5.01 (dd, 1 H, *J*_{3',2'} 9.9 Hz, H-3'), 4.54 (bd, 1 H, *J*_{6a,5} 10.2 Hz, H-6a), 4.42 (d, 1 H, *J*_{1',2'} 7.6 Hz, H-1'), 4.25–4.04 (m, 5 H, H-1, 6b, 2', 6'a, 6'b), 3.95–3.87 (m, 1 H, CH₂O), 3.81–3.76 (m, 3 H, H-3, 4, 5'), 3.66 (s, 3 H, MeO), 3.62–3.51 (m, 2 H, H-5'', CH₂O), 3.43 (ddd, 1 H, H-5), 3.22 (dd, 1 H, H-2), 2.30 (t, 2 H, *J* 7.3 Hz, CH₂CO), 2.18, 2.13, 2.04, 2.01, 1.98, 1.96 (each s, 3 H, 6 H, 3 H × 4, Ac × 7), 1.61–1.26 (m, 12 H, (CH₂)₆), 1.14 (d, 1 H, *J*_{6'',5''} 6.9 Hz, H-6''), 0.88 (s, 9 H, tBu), 0.20, 0.14 (each s, 3 H × 2, SiMe₂); ¹³C NMR (CDCl₃) δ 170.8, 170.7, 170.5, 170.3, 170.0, 169.6 (C=O), 102.4, 100.1 (C-1, 1'), 80.3 (C-1''), 74.7, 74.0, 73.7, 73.0, 72.5, 72.0, 71.3, 70.8, 68.4, 67.9, 67.3 (C-3, 4, 5, 2', 3', 4', 5', 2'', 3'', 4'', MeO), 70.5 (CH₂O), 62.6, 61.1 (C-6,

6'), 51.4 (C-2), 34.3 (C-5''), 34.1, 29.5, 29.2, 29.1, 25.8, 24.9 ((CH₂)₆), 26.0, 25.9 (CMe₃), 20.9, 20.8, 20.7 (Ac, CH₂CO), 18.0 (CMe₃), 15.7 (C-6''), -3.6, -4.7 (SiMe₂); Anal. Calcd for C₄₈H₇₇N₃O₂₂SSi : C, 52.02; H, 7.00; N, 3.79. Found; C, 51.76; H, 6.99; N, 3.73.

8-メトキシカルボニルオクチル-O-(2,3,4-トリ-O-アセチル-5-チオ- α -L-フコピラノシル)-(1 \rightarrow 2)-O-(3,4,6-トリ-O-アセチル- β -D-ガラクトピラノシル)-(1 \rightarrow 4)-3,6-ジ-O-アセチル-2-アジド-2-デオキシ- β -D-グルコピラノシド (106).—**105** (86 mg, 77 μ mol)のTHF (10 mL)溶液にAcOHを1滴入れ、0°Cに冷却し1M Bu₄NF-THF (0.5 mL)溶液を滴下した。30分間かき混ぜ、TLCで原料の消失を確認し、溶媒を減圧留去した。残渣をAc₂O-pyridineでアセチル化し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (3 : 2 hexane-EtOAc)で精製して、**106** (55 mg, 69%)をシラップとして得た。; $[\alpha]_D^{19}$ -108.4° (*c* 1.0, CHCl₃); ¹H NMR (CDCl₃) δ 5.48 (bs, 1 H, H-4''), 5.30 (bd, 1 H, *J*_{4',3'} 3.3 Hz, H-4'), 5.23 (dd, 1 H, *J*_{2',1''} 2.3, *J*_{2',3''} 10.6 Hz, H-2''), 5.16 (bd, 1 H, H-3''), 5.07 (d, 1 H, H-1''), 5.02 (dd, 1 H, *J*_{3',2'} 10.2, *J*_{3',4'} 3.3 Hz, H-3'), 4.85 (t, 1 H, *J*_{3,2} = *J*_{3,4} 9.9 Hz, H-3), 4.48 (bd, 1 H, H-6a), 4.39 (d, 1 H, *J*_{1',2'} 7.9 Hz, H-1'), 4.35 (d, 1 H, *J*_{1,2} 7.9 Hz, H-1), 4.28 (dd, 1 H, *J*_{6b,5} 5.6, *J*_{6b,6a} 12.2 Hz, H-6b), 4.18 (dd, 1 H, *J*_{6a,5'} 6.6, *J*_{6a,6b} 10.9 Hz, H-6'a), 4.12–4.04 (m, 2 H, H-2', 6'b), 3.92 (m, 1 H, CH₂O), 3.84 (t, 1 H, H-5'), 3.79 (t, 1 H, *J*_{4,5} 9.2 Hz, H-4), 3.66 (s, 3 H, MeO), 3.60–3.54 (m, 2 H, H-5'', CH₂O), 3.43 (m, 1 H, H-5), 3.23 (dd, 1 H, H-2), 2.30 (t, 2 H, *J* 7.3 Hz, CH₂CO), 2.17, 2.14, 2.07, 2.00, 1.97, 1.96 (each s, 3 H, 9 H, 3 H \times 5, Ac \times 8), 2.14 (s, 9 H, Ac \times 3), 1.64–1.26 (m, 12 H, (CH₂)₆), 1.19 (d, 1 H, *J*_{6',5''} 6.9 Hz, H-6''); ¹³C NMR (CDCl₃) δ 170.9, 170.7, 170.5, 170.3, 170.0, 170.0, 169.8, 169.7 (C=O), 102.2, 100.1 (C-1, 1'), 80.3 (C-1''), 73.7, 73.4, 73.0, 72.6, 71.8, 71.7, 71.3, 70.9, 68.5, 67.3, 63.8 (C-3, 4, 5, 2', 3', 4', 5', 2'', 3'', 4'', -OMe), 70.7 (CH₂O), 62.3, 61.0 (C-6, 6'), 51.5 (C-2), 34.2 (C-5''), 34.2, 29.5, 29.1, 29.0, 25.8, 24.9 ((CH₂)₆), 20.9, 20.8, 20.7, 20.6 (Ac, CH₂CO), 15.5 (C-6'').

8-メトキシカルボニルオクチル O-(2,3,4-トリ-O-アセチル-5-チオ- α -L-フコピラノシル)-(1 \rightarrow 2)-O-(3,4,6-トリ-O-アセチル- β -D-ガラクトピラノシル)-(1 \rightarrow 4)-2-アセトアミド-3,6-ジ-O-アセチル-2-デオキシ- β -D-グルコピラノシド (107).—**106** (12.2 mg, 11.8mmol)の1 : 1 (v/v) pyridine–water (1 mL)溶液に、H₂Sを5分間吹き込んだ。室温で一晩かき混ぜ、TLCで原料の消失を確認し、溶媒を減圧留去した。残渣をAc₂O–pyridineでアセチル化し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (1 : 2 hexane–EtOAc)で精製して、**107** (11.8 mg, 95%)をシラップとして得た。; ¹H NMR (CDCl₃) δ 5.69 (d, 1 H, $J_{\text{NH},2}$ 8.9 Hz, NH), 5.50 (bs, 1 H, H-4''), 5.30 (bd, 1 H, $J_{4',3'}$ 2.6 Hz, H-4'), 5.22 (m, 2 H, H-2'', 3''), 5.11 (t, 1 H, $J_{3,2} = J_{3,4}$ 8.6 Hz, H-3), 5.09 (d, 1 H, $J_{1',2'}$ 2.3 Hz, H-1''), 5.04 (dd; 1 H, $J_{3',2'}$ 10.2 Hz, H-3'), 4.56–4.53 (m, 1 H, H-6a), 4.54 (d, 1 H, $J_{1,2}$ 7.3 Hz, H-1), 4.44 (d, 1 H, $J_{1,2}$ 7.6 Hz, H-1'), 4.29 (dd, 1 H, $J_{6b,5}$ 5.3, $J_{6b,6a}$ 11.5 Hz, H-6b), 4.19–4.03 (m, 3 H, H-2', 6'a, 6'b), 3.99–3.81 (m, 4 H, H-2, 4, 5', CH₂O), 3.67–3.61 (m, 5 H, MeO, H-5, 5'), 3.47–3.43 (m, 1 H, CH₂O), 2.30 (t, 2 H, J 7.3 Hz, CH₂CO), 2.17, 2.13, 2.13, 2.09, 2.06, 2.00, 1.97, 1.96 (each s, 3 H \times 6, 6 H, 3 H, Ac \times 9), 1.60–1.26 (m, 12 H, (CH₂)₆), 1.18 (d, 1 H, $J_{6'',5''}$ 6.9 Hz, H-6'').

8-メトキシカルボニルオクチル O-(5-チオ- α -L-フコピラノシル)-(1 \rightarrow 2)-O-(β -D-ガラクトピラノシル)-(1 \rightarrow 4)-2-アセトアミド-2-デオキシ- β -D-グルコピラノシド (108).—**107** (8 mg, 7.6 μ mol)のMeOH (0.6 mL)溶液に触媒量のNaOMeを加えた。室温で6時間半かき混ぜ、TLCで原料の消失を確認し、陽イオン交換樹脂 Dowex 50W-X8 (H⁺)で中和した。セライトろ過により樹脂を除去し、溶媒を減圧留去した。Sep-Pak C-18 カートリッジで精製し凍結乾燥して、**108** (3.4 mg, 62 %)を白色粉末として得た。; ¹H NMR (D₂O) δ 5.21 (d, 1 H, $J_{1',2'}$ 3.2 Hz, H-1''), 4.57 (d, 1 H, $J_{1',2'}$ 6.4 Hz, H-1'), 4.55 (d, 1 H, $J_{1,2}$ 8.4 Hz, H-1), 4.10 (bs, 1 H, H-4''), 4.06 (m, 1 H, H-6a), 4.05 (dd, 1 H, $J_{2',3''}$ 10.2 Hz, H-2''), 4.00–3.92 (m, 4 H, H-2', 3', 4', -CH₂O-), 3.87 (dd, 1 H, $J_{6b,5}$ 6.3, $J_{6b,6a}$ 12.1 Hz, H-6b), 3.84 (dd, 1 H, $J_{3'',4''}$ 2.8 Hz, H-3''), 3.90–3.73 (m, 5 H, H-2, 4, 5', 6'a, 6'b), 3.74, 3.40 (each s, 3 H, MeO), 3.71 (dd, 1 H, $J_{3,2}$ 8.7, $J_{3,4}$ 10.2 Hz, H-3), 3.67–3.60 (m, 1 H, CH₂O), 3.56–3.53 (m, 1 H, H-5), 3.46 (q, 1 H, $J_{5'',6''}$ 7.2 Hz, H-5''), 2.44, 2.22 (each t, 2 H, J 7.3 Hz, CH₂CO), 2.09 (s, 3 H, Ac), 1.67–1.35, (m, 12 H,

(CH₂)₆, 1.27, (d, 1 H, H-6'').

O-(2,3,4,6-テトラ-O-アセチル-β-D-ガラクトピラノシル)-(1→4)-1,6-アンヒドロ-2-アジド-3-O-tert-ブチルジメチルシリル-2-デオキシ-β-D-グルコピラノース (109).—**100** (364 mg, 0.617 mmol)をAc₂O-pyridineでアセチル化し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (3 : 2 hexane-EtOAc)で精製して、**109** (364 mg, 93%)を結晶として得た。; mp 128–129 °C ; [α]_D¹⁹ -8.9°(c 1.1, CHCl₃); ¹H NMR (CDCl₃) δ 5.47 (s, 1 H, H-1), 5.40 (bd, 1 H, H-4'), 5.24 (dd, 1 H, J_{2,1'} 7.9, J_{2,3'} 10.6 Hz, H-2'), 5.04 (dd, 1 H, J_{3,4'} 3.3 Hz, H-3'), 4.67 (d, 1 H, H-1'), 4.56 (bd, 1 H, H-5), 4.16–4.13 (m, 3 H, H-6a, 6'a, 6'b), 3.97 (bs, 1 H, H-3), 3.92 (dt, 1 H, H-5'), 3.77 (dd, 1 H, J_{6b,5} 6.3 Hz, J_{6b,6a} 6.9 Hz, H-6b), 3.60 (s, 1 H, H-4), 3.05 (s, 1 H, H-2) 2.17, 2.07, 2.04, 1.99 (each s, 3 H × 4, Ac × 4), 0.90 (s, 9 H, tBu), 0.11 (s, 6 H, SiMe₂); ¹³C NMR (CDCl₃) δ 170.4, 170.3, 169.3 (C=O), 100.8, 99.5 (C-1, 1'), 77.1, 73.2, 71.1, 71.0, 68.7, 67.0 (C-3, 4, 5, 2', 3', 4', 5'), 64.8, 61.4 (C-6, 6'), 61.8 (C-2), 25.6 (CMe₃), 20.7, 20.7, 20.6 (Ac), 17.8 (CMe₃), -5.0, -5.3 (SiMe₂); Anal. Calcd for C₂₆H₄₁N₃O₁₃Si: C, 49.44; H, 6.54; N, 6.65. Found; C, 50.04; H, 6.66; N, 5.94.

O-(2,3,4,6-テトラ-O-アセチル-β-D-ガラクトピラノシル)-(1→4)-1,6-アンヒドロ-2-アジド-2-デオキシ-β-D-グルコピラノース (110).—**109** (310 mg, 0.491 mmol)のTHF (42 mL)溶液にAcOHを1滴入れ、0 °Cに冷却し、1 M Bu₄NF-THF (1.7 mL)溶液を滴下した。30分間かき混ぜ、TLCで原料の消失を確認し、溶媒を減圧留去した。シリカゲルカラムクロマトグラフィー (1 : 2 hexane-EtOAc)で精製して、**110** (254 mg, 100%)をシラップとして得た。; ¹H NMR (CDCl₃) δ 5.40 (bd, 1 H, J_{4,3'} 3.3 Hz, H-4'), 5.31 (s, 1 H, H-1), 5.28 (dd, 1 H, J_{2,1'} 8.2, J_{2,3'} 10.2 Hz, H-2'), 5.03 (dd, 1 H, H-3'), 4.62 (d, 1 H, H-1'), 4.46 (bd, 1 H, J_{5,6b} 5.3 Hz, H-5), 4.23–4.08 (m, 2 H, H-6'a, 6'b), 4.01–3.96 (m, 1 H, H-5'), 3.85–3.81 (m, 2 H, H-3, 6a), 3.73 (dd, 1 H, J_{6b,6a} 7.6 Hz, H-6b), 3.49 (d, 1 H, J_{4,3} 5.6 Hz, H-4), 3.28 (d, 1 H, J_{2,3} 6.3 Hz, H-2) 2.18, 2.09, 2.07, 2.00 (each s, 3 H × 4, Ac × 4); ¹³C NMR (CDCl₃) δ 170.5, 170.2, 170.1, 169.3 (C=O), 101.8, 101.5 (C-1, 1'), 85.3, 76.2, 72.4, 71.4, 70.7, 68.7, 67.0 (C-3, 4, 5, 2', 3', 4', 5'), 67.3, 62.0 (C-6, 6'), 64.8 (C-2), 20.7, 20.6, 20.5 (Ac).

O-(2,3,4,6-テトラ-O-アセチル-β-D-ガラクトピラノシル)-(1→4)-[O-(2,3,4-トリ-O-アセチル-5-チオ-α-L-フコピラノシル)-(1→3)]-1,6-アンヒドロ-2-アジド-2-デオキシ-β-D-グルコピラノース (111).—70 (20 mg, 44.6 μmol)、110 (25 mg, 48.3 μmol)のCH₂Cl₂ (1 mL)溶液に砕いたMS4A (200 mg)を懸濁し、アルゴン気流下で1時間かき混ぜた。-20 °Cに冷却し、BF₃·OEt₂ (1.8 μL, 15 μmol)のCH₂Cl₂ (0.35 mL)溶液を滴下した。30分後、TLCでドナーの消失を確認し、中和及び未反応のアクセプターの分離のため、pyridine、TMSClを加えた。CHCl₃で希釈し、セライトろ過した後、ろ液を飽和食塩水で2回洗浄した。有機層を乾燥、濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (1 : 1 hexane–EtOAc)で精製して、111 (19 mg, 54%)をシラップとして得た。; [α]_D¹⁹ -128.8°(c 1.3, CHCl₃); ¹H NMR (CDCl₃) δ 5.50 (bs, 1 H, H-4''), 5.45 (s, 1 H, H-1), 5.41 (bd, 1 H, J_{4,3} 3.6 Hz, H-4'), 5.30 (m, 2 H, H-2'', 3''), 5.23 (dd, 1 H, J_{2,1'} 7.9, J_{2,3'} 10.5 Hz, H-2'), 5.05 (dd, 1 H, H-3'), 5.01 (bs, 1 H, H-1''), 4.72 (d, 1 H, H-1'), 4.61 (bd, 1 H, J_{5,6b} 5.6 Hz, H-5), 4.20–4.16 (m, 3 H, H-3, 6'a, 6'b), 4.08, (d, 1 H, J_{6a,6b} 6.9 Hz, H-6a), 3.94 (dt, 1 H, J_{5,6'} 6.6 Hz, H-5'), 3.82 (bs, 1 H, H-4), 3.77 (dd, 1 H, H-6b), 3.54 (q, 1 H, H-5''), 3.05 (s, 1 H, H-2), 2.18 (s, 6 H, Ac×2), 2.07 (s, 9 H, Ac×3), 2.00 (s, 6 H, Ac×2), 1.19 (d, 3 H, J_{6'',5''} 7.3 Hz, H-6''); ¹³C NMR δ 170.7, 170.6, 170.4, 170.3, 170.2, 170.0, 169.2 (C=O), 100.5, 99.8 (C-1, 1'), 78.3 (C-1''), 77.3, 75.5, 74.3, 73.8, 72.5, 71.2, 70.9, 68.9, 68.5, 66.9 (C-3, 4, 5, 2', 3', 4', 5', 2'', 3'', 4''), 65.2, 61.3 (C-6, 6'), 57.6 (C-2), 34.7 (C-5''), 20.8, 20.7, 20.6 (Ac), 15.9 (C-6''); Anal. Calcd for C₃₂H₄₃N₃O₁₉S : C, 47.00; H, 5.38; N, 5.21. Found; C, 47.14; H, 5.53; N, 4.66.

O-(2,3,4,6-テトラ-O-アセチル-β-D-ガラクトピラノシル)-(1→4)-[O-(2,3,4-トリ-O-アセチル-5-チオ-α-L-フコピラノシル)-(1→3)]-1,6-ジ-O-アセチル-2-アジド-2-デオキシ-α/β-D-グルコピラノース (112).—111 (19 mg, 22.3 μmol)のAc₂O (0.25 mL)溶液を0 °Cに冷却し、1 : 5 (v/v) TFA–Ac₂O (0.3 mL)溶液を滴下した。室温にもどして一晩かき混ぜ、TLCで原料の消失を確認した。溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (3 : 1 hexane–EtOAc)で精製して、112 (20 mg, 94%)をシラップとして得た。(α : β = 3 : 1); ¹H NMR (CDCl₃) δ 6.29 (d, 0.75 H, H-1α), 5.60 (bs, 1 H, H-4''), 5.51–5.46 (m, 1.25, H-1β, 2''),

5.43–5.42 (m, 1 H, H-4'), 5.30 (dd, 1 H, $J_{3',2''}$ 10.6, $J_{3',4''}$ 3.0 Hz, H-3''), 5.23 (d, 1 H, $J_{1'',2''}$ 2.6 Hz, H-1''), 5.12–4.96 (m, 2 H, H-2', 3'), 4.60–4.53 (m, 2 H, H-6a, 6'a), 4.46 (d, 0.75 H, $J_{1',2'}$ 7.9 Hz, H-1' α), 4.44 (d, 0.25 H, H-1' β), 4.32–4.25 (m, 1 H, H-6b), 4.19–4.08 (m, 3.75 H, H-3 α , 6'b, 5', 5''), 3.94–3.81 (m, 2 H, H-3 β , 4 α , 5), 3.74–3.69 (m, 0.25 H, H-4 β), 3.72 (dd, 0.75 H, $J_{2,3}$ 9.9 Hz, H-2 α), 3.62 (dd, 0.25 H, H-2 β), 2.22–1.97 (m, Ac \times 9), 1.31 (d, 0.75 H, $J_{6'',5''}$ 7.3 Hz, H-6'' α), 1.27 (d, 0.25 H, H-6'' β); Anal. Calcd for C₃₆H₄₉N₃O₂₂S : C, 47.62; H, 5.44; N, 4.63. Found; C, 47.58; H, 5.47; N, 4.38.

O-(2,3,4,6-テトラ-*O*-アセチル- β -D-ガラクトピラノシル)-(1 \rightarrow 4)-[*O*-(2,3,4-トリ-*O*-アセチル-5-チオ- α -L-フコピラノシル)-(1 \rightarrow 3)]-6-*O*-アセチル-2-アジド-2-デオキシ- α -D-グルコピラノシルトリクロロアセトイミダート (114).—112 (64 mg, 71 μ mol)のDMF (2 mL)溶液に、H₂NNH₂·AcOH (7.8 mg, 85 μ mol)を加えた。50 °Cで1時間かき混ぜた後、EtOAcで希釈し、飽和食塩水で3回洗浄した。有機層を乾燥、濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (1 : 1 hexane–EtOAc)で精製して、*O*-(2,3,4,6-テトラ-*O*-アセチル- β -D-ガラクトピラノシル)-(1 \rightarrow 4)-[*O*-(2,3,4-トリ-*O*-アセチル-5-チオ- α -L-フコピラノシル)-(1 \rightarrow 3)]-6-*O*-アセチル-2-アジド-2-デオキシ- α/β -D-グルコピラノース 113 (51 mg, 83%)をシラップとして得た。

113 (32 mg, 37 μ mol)のCH₂Cl₂ (0.5 mL)溶液にCCl₃CN (50 μ L)を加え、0°CでDBUを1滴加えた。一晩かき混ぜ、反応液をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに充填し、1 : 1 hexane–EtOAcで溶出して、114 α (21 mg, 55%)と114 β (8 mg, 21%)をそれぞれシラップとして得た。; α anomer : ¹H NMR (CDCl₃) δ 8.78 (s, 1 H, NH), 6.50 (d, 1 H, $J_{1,2}$ 3.6 Hz, H-1) 5.60 (bs, 1 H, H-4''), 5.49 (dd, 1 H, $J_{2',1''}$ 3.0, $J_{3',2''}$ 10.6, H-2''), 5.44 (bd, 1 H, $J_{4',3'}$ 3.0 Hz, H-4'), 5.31 (dd, 1 H, $J_{3',4''}$ 3.3 Hz, H-3''), 5.26 (d, 1 H, H-1''), 5.09 (dd, 1 H, $J_{2',1'}$ 7.9, $J_{2',3'}$ 10.2 Hz, H-2'), 4.98 (dd, 1 H, H-3'), 4.59 (bd, 1 H, $J_{6a,5}$ 5.3, $J_{6a,6b}$ 10.9 Hz, H-6a), 4.58 (dd, 1 H, $J_{3,2}$ 10.2, $J_{3,4}$ 11.2 Hz, H-3), 4.47 (d, 1 H, H-1'), 4.30 (dd, 1 H, H-6b), 4.28 (t, 1 H, $J_{4,5}$ 9.2 Hz, H-4), 4.13–3.82 (m, 5 H, H-5, 5', 6'a, 6'b, 5''), 3.83 (dd, 1 H, H-2), 2.20, 2.20, 2.12, 2.09, 2.07, 2.04, 1.97, 1.96 (each s, 3 H \times 8, Ac \times 8), 1.29 (d, 3 H, $J_{6'',5''}$ 7.3 Hz, H-6'').

8-メトキシカルボニルオクチル O-(2,3,4,6-テトラ-O-アセチル-β-D-ガラクトピラノシル)-(1→4)-[O-(2,3,4-トリ-O-アセチル-5-チオ-α-L-フコピラノシル)-(1→3)]-6-O-アセチル-2-アジド-2-デオキシ-β-D-グルコピラノシド (115).—114α (20 mg, 20 μmol)、HO(CH₂)₈CO₂Me (12 mg, 64 μmol)のCH₂Cl₂ (1mL)溶液に砕いたMS4A (100 mg)を懸濁し、アルゴン気流下で1時間かき混ぜた。-20 °Cに冷却し、BF₃·OEt₂ (0.8 μL, 6.4 μmol)のCH₂Cl₂ (0.5 mL)溶液を滴下した。1時間後、Et₃N (3 μL, 22 μmol)を加えて中和した。CHCl₃で希釈し、セライトろ過した後、ろ液を濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(1:1 hexane–EtOAc)で精製して、115 (13 mg, 64%)をシラップとして得た。; [α]_D²⁵ -32.8°(c 0.4, CHCl₃); ¹H NMR (CDCl₃) δ 5.60 (bs, 1 H, H-4''), 5.46 (d, 1 H, J_{1'',2''} 3.0 Hz, H-1''), 5.43 (bd, 1 H, H-4'), 5.41 (dd, 1 H, H-2''), 5.29 (dd, 1 H, J_{3'',2''} 10.6, J_{3'',4''} 3.3 Hz, H-3''), 5.05 (dd, 1 H, J_{2',1'} 7.9, J_{2',3'} 10.2 Hz, H-2'), 4.98 (dd, 1 H, J_{3',4'} 3.3 Hz, H-3'), 4.62 (bd, 1 H, J_{6a,6b} 10.6 Hz, H-6a), 4.54 (dd, 1 H, J_{6a,5'} 5.9, J_{6a,6b} 11.6 Hz, H-6'a), 4.45 (d, 1 H, H-1'), 4.29 (d, 1 H, J_{1,2} 7.9 Hz, H-1), 4.28 (dd, 1 H, J_{6,5'} 7.3 Hz, H-6'b), 4.11–4.05 (m, 2 H, H-6b, 5''), 3.92–3.87 (m, 2 H, CH₂O, H-5'), 3.81 (dd, 1 H, J_{4,3} 7.6, J_{4,5} 8.9 Hz, H-4), 3.75 (t, 1 H, J_{3,2} 9.6 Hz, H-3), 3.67 (s, 3 H, MeO), 3.55–3.47 (m, 2 H, CH₂O, H-5), 3.42 (t, 1 H, H-2), 2.30 (t, 2 H, J 7.3 Hz, CH₂CO), 2.21, 2.19, 2.14, 2.11, 2.07, 2.05, 1.97, 1.96 (each s, 3 H × 8, Ac × 8), 1.61–1.26 (m, 15 H, (CH₂)₆, H-6'').

8-メトキシカルボニルオクチル O-(2,3,4,6-テトラ-O-アセチル-β-D-ガラクトピラノシル)-(1→4)-[O-(2,3,4-トリ-O-アセチル-5-チオ-α-L-フコピラノシル)-(1→3)]-2-アセトアミド-6-O-アセチル-2-デオキシ-β-D-グルコピラノシド (116).—115 (12 mg, 11.6 μmol)の1:1 (v/v) pyridine–water (1 mL)溶液に、H₂Sを5分間吹き込んだ。室温で一晩かき混ぜ、TLCで原料の消失を確認し、溶媒を減圧留去した。残渣をAc₂O–pyridineでアセチル化し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (3:4 hexane–EtOAc)で精製して、116 (11.8 mg, 97%)をシラップとして得た。; ¹H NMR δ (CDCl₃) 5.81 (d, 1 H, J_{NH,2} 8.9 Hz, NH), 5.56 (bs, 1 H, H-4''), 5.43 (bd, 1 H, J_{4,3} 2.6 Hz, H-4'), 5.33–5.24 (m, 2 H, H-2'', 3''), 5.14 (d, 1 H, J_{1'',2''} 2.0 Hz, H-1''), 5.10 (dd, 1 H, J_{2',1'} 7.6, J_{2',3'} 10.2 Hz, H-2'), 5.02 (dd, 1 H, H-3'), 4.60 (dd, 1 H, J_{6a,5'}

3.6, $J_{6a,6b}$ 10.6 Hz, H-6a), 4.51 (d, 1 H, $J_{1,2}$ 5.9 Hz, H-1), 4.47 (d, 1 H, H-1'), 4.42 (dd, 1 H, $J_{6'a,5'}$ 6.3, $J_{6'a,6'b}$ 11.2 Hz, H-6'a), 4.26 (dd, 1 H, H-6'b), 4.25–4.19 (m, 2 H, H-3, 6b), 3.92 (bq, 1 H, H-2), 3.90–3.71 (m, 4 H, H-4, 5', 5'', CH_2O), 3.67 (s, 3 H, MeO), 3.67–3.63 (m, 1 H, H-5), 3.42–3.36 (m, 1 H, CH_2O), 2.30 (t, 2 H, J 7.3 Hz, CH_2CO), 2.21, 2.17, 2.13, 2.10, 2.08, 1.99, 1.96 (each s, 3 H \times 4, 6 H \times 2, 3 H, Ac \times 9), 1.78–1.21 (m, 15 H, $(CH_2)_6$, H-6''); ^{13}C NMR ($CDCl_3$) δ 174.4, 171.0, 170.9, 170.5, 170.4, 170.3, 170.0, 169.7, 169.6 (C=O), 100.3, 100.2 (C-1, 1'), 79.8 (C-1''), 74.0, 73.5, 72.8, 72.8, 71.3, 71.2, 70.7, 70.7, 69.1, 68.9, 66.8 (C-3, 4, 5, 2', 3', 4', 5', 2'', 3'', 4'', MeO), 69.4 (CH_2O), 62.7, 60.9 (C-6, 6'), 51.5 (C-2), 34.0 (C-5''), 34.1, 29.7, 29.1, 29.0, 25.8, 24.9 ($(CH_2)_6$), 21.1, 20.9, 20.8, 20.7, 20.6 (Ac, CH_2CO), 15.8 (C-6'').

8-メトキシカルボニルオクチル *O*-(β -D-ガラクトピラノシル)-(1 \rightarrow 4)-[*O*-(5-チオ- α -L-フコピラノシル)-(1 \rightarrow 3)]-2-アセトアミド-2-デオキシ- β -D-グルコピラノシド (117).—116 (10 mg, 11 μ mol)のMeOH (1 mL)溶液に触媒量のNaOMeを加えた。室温で一晩かき混ぜ、TLCで原料の消失を確認し、陽イオン交換樹脂 Dowex 50W-X8 (H^+)で中和した。セライトろ過により樹脂を除去し、溶媒を減圧留去した。Sep-Pak C-18 カートリッジで精製し凍結乾燥して、117 (5.8 mg, 78%)を白色粉末として得た。; 1H NMR (D_2O) δ 4.95 (d, 1 H, $J_{1,2''}$ 2.9 Hz, H-1''), 4.58 (d, 1 H, $J_{1,2}$ 8.7 Hz, H-1), 4.47 (d, 1 H, $J_{1,2'}$ 7.9 Hz, H-1'), 4.23 (t, 1 H, $J_{3,2} = J_{3,4}$ 9.5 Hz, H-3), 4.05 (bs, 1 H, H-4''), 4.04 (m, 1 H, H-6a), 4.02 (dd, 1 H, $J_{3',2''}$ 10.2, $J_{3',4''}$ 2.6 Hz, H-3''), 3.97–3.88 (m, 7 H, H-2, 4, 6b, 4', 2'', 5'', CH_2O), 3.79 (dd, 1 H, $J_{6'a,5'}$ 7.6, $J_{6'a,6'b}$ 11.6 Hz, H-6'a), 3.74 (dd, 1 H, H-6'b), 3.72 (s, 3 H, MeO), 3.69 (dd, 1 H, $J_{3',2'}$ 9.8, $J_{3',4'}$ 3.5 Hz, H-3'), 3.65–3.59 (m, 3 H, H-5, 5', CH_2O), 3.49 (dd, 1 H, H-2'), 2.42, 2.20 (each t, 2 H, J 7.4 Hz, CH_2CO), 2.05 (s, 3 H, Ac), 1.64–1.30, (m, 12 H, $(CH_2)_6$), 1.19, (d, 1 H, $J_{5'',6''}$ 7.2 Hz, H-6'').

第3章

第1節

メチル 2,3,4-トリ-O-(4-メトキシベンジル)-1-チオ-β-L-フコピラノシド (121).—メチル 2,3,4-トリ-O-アセチル-1-チオ-β-L-フコピラノシド 120 (1.564 g, 4.88 mmol)のMeOH (19 mL)溶液に0.5 M NaOMeを加え、室温で1時間かき混ぜた。Dowex 50W-X8 (H⁺)で中和し、樹脂をろ別、ろ液を濃縮した。残渣を高真空下で乾燥した後、DMF (11.5 mL)に溶解し、0 °Cに冷却した。NaH (1.02 g, 55%)を加え、そのまま30分間かき混ぜた後、MpmCl (3.2 mL)を加えた。室温で1晩かき混ぜた後、MeOHで過剰の試薬を分解し、反応液を2 : 1 (v/v) EtOAc-飽和食塩水にあけた。飽和食塩水で3回洗浄した後、有機層を乾燥、濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(3 : 1 → 12 : 5 hexane-EtOAc)で精製して、**121** (1.965 g, 73%)を結晶で得た。; $[\alpha]_D^{26} -8.1^\circ$ (c 1.2 CHCl₃); mp 73–75 °C; ¹H NMR (CDCl₃) δ 7.34–7.26, 6.90–6.83 (each m, 6 H × 2, MeOPh × 3), 4.92–4.59 (m, 6 H, PhCH₂O × 3), 4.26 (d, 1 H, *J*_{1,2} 9.6 Hz, H-1), 3.816, 3.804, 3.796 (each s, 3 H × 3, MeO × 3), 3.78 (t, 1 H, H-2), 3.56 (d, 1 H, H-4), 3.52 (dd, 1 H, *J*_{2,3} 9.2, *J*_{3,4} 3.0 Hz, H-3), 3.46 (q, 1 H, *J*_{5,6} 6.3 Hz, H-5), 2.19 (s, 3 H, SMe), 1.16 (d, 3 H, H-6); Anal. Calcd for C₃₁H₃₈O₇S: C, 67.12; H, 6.90. Found: C, 67.03; H, 7.35.

アリル O-[2,3,4-トリ-O-(4-メトキシベンジル)-α-L-フコピラノシル]-(1→2)-3,4,6-トリ-O-アセチル-β-D-ガラクトピラノシド (122).—**121** (0.399 g, 0.719 mmol)、**56** (0.192 g, 0.540 mmol)の1 : 5 (v/v) (CH₂Cl)₂-Et₂O (6.6 mL)溶液にMS4A (0.66 g)を懸濁しアルゴン気流下で2時間かき混ぜた。反応液を0 °Cに冷却し、IDCP (0.664 g, 1.40 mmol)を加え1時間かき混ぜた後、室温でさらに2時間かき混ぜた。CHCl₃で希釈し固体をろ別、ろ液をNa₂S₂O₃水溶液で洗浄、乾燥、濃縮した。MPLC (1 : 1 hexane-EtOAc)で精製して、**122** (0.256 g, 55%)をシラップとして得た。; $[\alpha]_D^{25} -41.8^\circ$ (c 1.4 CHCl₃); ¹H NMR (CDCl₃) δ 7.33–7.19, 6.90–6.81 (each m, 12 H, MeOPh × 3), 5.93–5.78 (m, 1 H, =CH-), 5.38 (d, 1 H, H-4), 5.28–5.14 (m, 2 H, CH₂=), 5.21 (d, 1 H, *J*_{1,2} 3.3 Hz, H-1'), 5.15 (dd, 1 H, *J*_{3,4} 3.1 Hz, H-3), 4.91–4.53 (m, 6H, PhCH₂O × 3), 4.56 (d, 1 H, *J*_{1,2} 8.1 Hz, H-1), 4.39–4.32 (m, 1 H, CH₂O), 4.23 (q, 1 H, *J*_{5,6} 6.4 Hz, H-5'), 4.22–4.06 (m, 3 H, H-6a,b, CH₂O), 4.02, (dd, 1 H, *J*_{2,3} 9.9 Hz, H-2), 4.01 (dd, 1 H, *J*_{2,3} 9.9 Hz, H-2'), 3.58 (t, 1 H, *J*_{5,6a} = *J*_{5,6b} 6.4 Hz, H-5), 3.85–3.78 (dd, 1 H, H-3'), 3.81, 3.80, 3.79 (each s, 3 H × 3, MeO × 3), 3.58 (d, 1 H, *J*_{3,4} 2.0 Hz, H-4'), 2.12, 2.05,

1.86 (each s, 3 H × 3, Ac × 3), 1.08 (d, 3 H, H-6); Anal. Calcd for C₄₅H₅₆O₁₆: C, 63.37; H, 6.62. Found: C, 63.16; H, 6.75.

アリル O-(2,3,4-トリ-O-アセチル- α -L-フコピラノシル)-(1 \rightarrow 2)-3,4,6-トリ-O-アセチル- β -D-ガラクトピラノシド (123).—122 (0.216 g, 0.254 mmol)、CAN (0.84 g, 1.53 mmol)の9 : 1 (v/v) MeCN–water (3.8 mL)溶液を 30 分間かき混ぜた。CHCl₃で希釈し重曹水で洗浄、水層をCHCl₃で2回抽出した。水層の沈澱をろ別した後、CHCl₃でさらに2回抽出し、有機層を合わせて乾燥、濃縮した。シリカゲルカラムクロマトグラフィー (10 : 1 CHCl₃–MeOH)で精製して、アリル O- α -L-フコピラノシル-(1 \rightarrow 2)-3,4,6-トリ-O-アセチル- β -D-ガラクトピラノシドをシラップとして得た。Ac₂O–pyridineでアセチル化し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (3 : 2 hexane–EtOAc)で精製して、123 (0.0822 g, 52%)を結晶で得た。; mp 175–177 °C; $[\alpha]_D^{26}$ -104.1° (c 0.93 CHCl₃); ¹H NMR (CDCl₃) δ 6.01–5.86 (m, 1 H, =CH-), 5.37 (d, 1 H, $J_{1,2}$ 4.0 Hz, H-1'), 5.35 (dd, 1 H, $J_{3,4}$ 3.3 Hz, H-3'), 5.29 (d, 1 H, H-4), 5.25 (d, 1 H, H-4'), 5.38–5.25 (m, 2 H, CH₂=), 5.05 (dd, 1 H, $J_{3,4}$ 3.6 Hz, H-3), 4.99 (dd, 1 H, $J_{2,3}$ 10.9 Hz, H-2'), 4.56 (q, 1 H, $J_{5,6}$ 6.6 Hz, H-5'), 4.53 (d, 1 H, $J_{1,2}$ 7.6 Hz, H-1), 4.45–4.39 (m, 1 H, CH₂O), 4.19 (dd, 1 H, $J_{6a,6b}$ 11.2 Hz, H-6a), 4.11 (dd, 1 H, H-6b), 4.16–4.09 (m, 1 H, CH₂O), 3.96 (dd, 1 H, $J_{2,3}$ 9.9 Hz, H-2), 3.88 (t, 1 H, $J_{5,6a} = J_{5,6b}$ 6.6 Hz, H-5), 2.15, 2.13, 2.05, 2.00, 1.99, 1.98 (each s, 3 H × 6, Ac × 6), 1.10 (d, 3 H, H-6'); ¹³C NMR (CDCl₃) δ 170.6, 170.4, 170.3, 170.0 (C=O), 133.1 (=CH-), 118.9 (CH₂=), 100.6 (C-1), 95.7 (C-1'), 73.7, 71.8, 71.2, 70.4, 68.3, 67.6, 67.2, 64.7 (C-2, 3, 4, 5, 2', 3', 4', 5'), 70.7 (CH₂O), 61.3 (C-6), 20.72, 20.66 (Ac), 15.7 (C-6'); Anal. Calcd for C₂₇H₃₈O₁₆: C, 52.43; H, 6.19. Found: C, 52.17; H, 6.37.

アリル O- α -L-フコピラノシル-(1 \rightarrow 2)- β -D-ガラクトピラノシド (124).—123 (82.2 mg, 0.133 mmol)の0.02 M NaOMe (1.4 mL)溶液を室温で1時間静置した。Dowex 50W-X8 (H⁺)で中和し、樹脂をろ別、母液を濃縮した。フロリジルカラムクロマトグラフィー (2 : 1 \rightarrow 1 : 1 CHCl₃–MeOH)とゲルろ過 (Bio-Gel P2)で精製し、凍結乾燥して124 (41.5 mg, 85%)を白色粉末として得た。; ¹H NMR (D₂O) δ 6.07–5.93 (=CH-), 5.41–5.27 (CH₂=), 5.20 (d, 1 H, $J_{1,2}$ 3.6 Hz, H-1'), 4.55 (d, 1 H, $J_{1,2}$ 7.9 Hz, H-1), 4.43–4.37, 4.27–4.20 (CH₂O), 4.33 (q, 1 H, $J_{5,6}$ 6.6 Hz, H-5'), 3.91 (d, 1 H, H-4), 3.86 (dd, 1 H, $J_{2,3}$ 10.6, $J_{3,4}$ 3.3 Hz, H-3'), 3.85 (dd, $J_{3,4}$ 3.6 Hz, H-3), 3.84–3.71 (m, 4 H, H-4', 2', 6a,6b), 3.68 (dd, 1 H, $J_{4,3}$, $J_{7,6}$ Hz, H-5), 3.58 (dd, 1 H, $J_{2,3}$ 9.6 Hz, H-2), 1.19 (d, 3 H, H-6'); ¹³C NMR (D₂O) δ 134.5 (=CH-), 120.3 (H₂C=), 101.7

(C-1), 100.8 (C-1'), 78.4 (C-2), 76.1 (C-5), 74.8 (C-3), 73.0, 69.5 (C-2', 4'), 72.1 (CH₂O), 70.7 (C-3'), 70.0 (C-4), 68.0 (C-5'), 62.1 (C-6), 16.6 (C-6'); Anal. Calcd for C₁₅H₂₆O₁₀: C, 49.18; H, 7.15. Found: C, 48.89; H, 7.16.

O-(3,4-O-イソプロピリデン-β-D-ガラクトピラノシル)-(1→4)-2,3;5,6-ジ-O-イソプロピリデン-D-グルコース ジメチル アセタール (125).—CSA (13 mg)のMe₂C(OMe)₂ (6.16 mL)溶液にラクトース (1.00 g, 2.78 mmol)を加え、80 °Cで溶けるまでかき混ぜた。Et₃Nで中和し、溶媒を減圧留去した。MPLC (2 : 3 → 1 : 3 hexane–EtOAc)で精製して、**125** (0.594 g, 42%)と6'-O-メトキシイソプロピル誘導体**130** (0.500 g, 31%)をそれぞれシラップで得た。**125**はAc₂O–pyridineでアセチル化して、ジアセチル体**127**として構造を確認した。; **127**: ¹H NMR (CDCl₃) δ 5.02 (dd, 1 H, *J*_{2,3} 6.9 Hz, H-2'), 4.79 (d, 1 H, *J*_{1,2} 7.9 Hz, H-1'), 4.46 (t, 1 H, *J*_{2,3} 6.3 Hz, H-2), 4.39 (dd, 1 H, *J*_{5,6a} 5.0, *J*_{6a,6b} 11.9 Hz, H-6'a), 4.36 (d, 1 H, *J*_{1,2} 6.3 Hz, H-1), 4.31 (dt, 1 H, *J*_{4,5} 2.3, *J*_{5,6a} = *J*_{5,6b} 6.3 Hz, H-5), 4.24 (dd, 1 H, *J*_{5,6b} 7.3 Hz, H-6'b), 4.16–4.10 (m, 2 H, H-3', 4'), 4.08 (dd, 1 H, *J*_{3,4} 1.7 Hz, H-4), 3.98–3.93 (m, 4 H, H-3, 6a, 6b, 5'), 3.42 (s, 6 H, MeO × 2), 2.13, 2.09 (each s, 3 H × 2, Ac × 2), 1.56, 1.48, 1.37, 1.33, 1.32 (each s, 3 H × 2, 6 H, 3 H × 2, CMe₂ × 3); ¹³C NMR (CDCl₃) δ 170.8, 169.6 (C=O), 110.9, 110.7, 108.0 (CMe₂), 105.0, 100.2 (C-1, 1'), 78.2, 78.1, 77.3, 75.1, 73.8, 73.7, 72.6, 70.9 (C-2, 3, 4, 5, 2', 3', 4', 5'), 64.6, 63.4 (C-6, 6'), 55.5, 53.0 (MeO), 27.7, 27.6, 26.4, 26.3, 26.1, 24.7 (CMe₂), 20.9, 20.8 (Ac).; **125**: ¹H NMR (CDCl₃) δ 4.60 (dd, 1 H, *J*_{2,3} 7.9 Hz, H-2), 4.43 (d, 1 H, *J*_{1,2} 8.3 Hz, H-1'), 4.37 (d, 1 H, *J*_{1,2} 6.9 Hz, H-1), 3.50, 3.49 (each s, 3 H × 2, MeO × 2), 1.50, 1.39, 1.32, 1.31 (each s, 6 H × 2, 3 H × 2, CMe₂ × 3); ¹³C NMR (CDCl₃) δ 110.0, 109.4, 107.8 (CMe₂), 106.6, 102.9 (C-1, 1'), 78.9, 77.7, 77.1, 75.3, 74.9, 74.2, 73.6, 73.1 (C-2, 3, 4, 5, 2', 3', 4', 5'), 64.0, 61.9 (C-6, 6'), 57.1, 53.9 (OMe), 27.6–23.4 (CMe₂).; **130**: ¹H NMR (CDCl₃) δ 3.44, 3.43, 3.21 (each s, 3 H × 3, MeO × 3), 1.52, 1.50, 1.38, 1.34, 1.33 (each s, 3 H × 2, 6 H, 9 H, 3 H, CMe₂ × 4).

O-(6-O-アセチル-3,4-O-イソプロピリデン-β-D-ガラクトピラノシル)-(1→4)-2,3;5,6-ジ-O-イソプロピリデン-D-グルコース ジメチル アセタール (128).—**125** (3.356 g, 6.59 mmol)のCH₂Cl₂ (33.7 mL)溶液に、Ac₂O (1.18 mL)、Et₃N (2.67 mL)を加え室温で18時間かき混ぜた。MeOHを加えて濃縮し、MPLC (3 : 2 → 1 : 1 hexane–EtOAc)で精製して、**128** (2.434 g, 67%)とジアセチル体**127** (0.188 g, 0.5%)と**125** (0.963 g, 29%)をそれぞれシラップとして得

た。; **128**: $[\alpha]_D^{25} +32.1^\circ$ (*c* 2.4 CHCl₃); ¹H NMR (CDCl₃) δ 4.45 (dd, 1 H $J_{2,3}$ 7.6 Hz, H-2), 4.42 (d, 1 H, $J_{1,2}$ 8.2 Hz, H-1'), 4.37 (d, 1 H, $J_{1,2}$ 6.2 Hz, H-1), 4.35 (dd, 1 H, $J_{6a,6b}$ 11.6 Hz, H-6'a), 4.30 (dd, 1 H H-6'b), 4.28 (dt, 1 H, $J_{5,6a}$ 6.5 Hz, $J_{5,6b}$ 2.59 Hz, H-5), 4.16 (dd, 1 H, $J_{6a,6b}$ 8.7 Hz, H-6a), 4.11 (dd, 1 H, $J_{4,5}$ 2.3 Hz, H-4'), 4.09 (d, 1 H, $J_{4,5}$ 2.6 Hz, H-4), 4.07 (t, 1 H, $J_{3,4}$ 5.7 Hz, H-3'), 4.02 (dd, 1 H, H-6b), 3.95 (ddd, 1 H, $J_{5,6a}$ 4.7 Hz, $J_{5,6b}$ 7.17 Hz, H-5'), 3.90 (dd, 1 H, $J_{3,4}$ 1.5 Hz, H-3), 3.56 (t, 1 H, $J_{2,3}$ 7.6 Hz H-2'), 3.47 (bs, 1 H, 2-OH), 3.44, 3.44 (each s, 3 H \times 2, OMe \times 2); ¹³C NMR (CDCl₃) δ 170.7 (C=O), 110.4, 110.4, 108.3 (CMe₂), 105.1, 103.7 (C-1, 1'), 79.0, 78.0, 77.8, 76.4, 75.0, 74.1, 73.3, 71.4 (C-2, 3, 4, 5, 2', 3', 4', 5'), 64.6, 63.5 (C-6, 6'), 56.1, 53.2 (OMe), 28.1, 27.2, 26.3, 26.2, 25.6, 23.8 (CMe₂), 20.8 (Ac); Anal. Calcd for C₂₅H₄₂O₁₃: C, 54.54; H, 7.69. Found: C, 54.71; H, 7.95.

O-[2,3,4-トリ-*O*-(4-メトキシベンジル)- α -L-フコピラノシル]-(1 \rightarrow 2)-*O*-(6-*O*-アセチル-3,4-*O*-イソプロピリデン- β -D-ガラクトピラノシル)-(1 \rightarrow 4)-2,3,5,6-ジ-*O*-イソプロピリデン-D-グルコース ジメチル アセタール (**130**).—**128** (1.172 g, 2.12 mmol) と IDCP (0.719 g, 1.52 mmol) の (CH₂Cl)₂-Et₂O (1 : 5) (12.3 mL) 溶液に MS4A (1.03 g) を懸濁し、アルゴン気流下 0 °C で 1 時間かき混ぜた。メチル 2,3,4-トリ-*O*-4-メトキシベンジル-1-チオ- β -L-フコピラノシド **129** (0.567 g, 0.102 mmol) を加え、室温に戻し 1 時間かき混ぜた。CHCl₃ で希釈し、固体をセライトでろ別し、ろ液を 2 M aq Na₂S₂O₃ で洗浄した。有機層を乾燥、濃縮し、MPLC (3 : 2 hexane-EtOAc) で精製して、**130** (0.701 g, 65%) をシラップとして得た。; $[\alpha]_D^{25} -34.0^\circ$ (*c* 1.7 CHCl₃); ¹H NMR (CDCl₃) δ 7.34–7.23, 6.90–6.82 (each m, 6 H \times 2, MeOPh \times 3), 5.53 (d, 1 H, $J_{1,2''}$ 3.6 Hz, H-1''), 4.90–4.63 (m, 6 H, PhCH₂O \times 3), 4.61 (d, 1 H, $J_{1,2'}$ 6.6 Hz, H-1'), 4.49 (dd, 1 H, $J_{2,3}$ 5.9 Hz, H-2), 4.36 (d, 1 H, $J_{1,2}$ 6.3 Hz, H-1), 4.33 (dd, 1 H, $J_{5,6a}$ 4.0, $J_{6a,6b}$ 11.5 Hz, H-6'a), 4.25–4.21 (m, 2 H, H-4, 6'b), 4.18 (t, 1 H, $J_{3,4}$ 5.9 Hz, H-3'), 4.08–3.87 (m, 9 H, H-3, 5, 6a, 6b, 4', 5', 2'', 3'', 5''), 3.81, 3.802, 3.797 (each s, 3 H \times 3, MeOPh \times 3), 3.69 (t, 1 H, $J_{2,3'}$ 6.9 Hz, H-2'), 3.42 (s, 6 H, MeO \times 2), 2.09 (s, 3 H, Ac), 1.46, 1.43, 1.38, 1.35, 1.32, 1.29 (each s, 3 H \times 6, CMe₂ \times 3), 1.05 (d, 3 H, $J_{5'',6''}$ 6.3 Hz, H-6''); ¹³C NMR δ 170.7 (C=O), 159.1, 158.9, 131.5, 131.2, 131.0, 129.9, 129.2, 128.9, 113.7, 113.52, 113.47 (Ph), 110.2, 110.0, 108.6 (CMe₂), 105.2, 101.2, 95.2 (C-1, 1', 1''), 80.1, 79.0, 77.6, 77.5, 77.4, 76.1, 75.2, 75.0, 74.3, 74.2, 73.6, 72.8, 72.3, 70.8, 66.4, 65.2, 63.3 (C-2, 3, 4, 5, 6, 2', 3', 4', 5', 6', 2'', 3'', 4'', 5'', PhCH₂O), 55.9, 55.2, 53.1 (MeO), 27.8, 27.3, 26.84, 26.76, 26.5, 25.2 (CMe₂),

20.8 (Ac), 16.8 (C-6''); Anal. Calcd for $C_{55}H_{76}O_{20}$: C, 54.54; H, 7.69. Found: C, 54.71; H, 7.95.

O-(2,3,4-トリ-O-アセチル- α -L-フコピラノシル)-(1 \rightarrow 2)-O-(3,4,6-トリ-O-アセチル- β -D-ガラクトピラノシル)-(1 \rightarrow 4)-1,2,3,6-テトラ-O-アセチル- α/β -D-グルコピラノース (131).—130 (0.219 g, 0.206 mmol)とCAN (0.68 g, 1.24 mmol)の9 : 1 (v/v) MeCN-H₂O (3.1 mL)溶液を室温でかき混ぜた。TLCで反応が終結しているのを確認した後、反応液にpyridine (22 mL)、Ac₂O (11 mL)と触媒量のDMAPを加えた。TLCで反応が終結しているのを確認した後、MeOHを加えて過剰の試薬を分解し、CHCl₃で希釈し、水、飽和重曹水で順次洗浄した。有機層を乾燥、濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(3 : 2 hexane-EtOAc)で精製して、131 (0.128 g, 72%)をシラップとして得た。; ¹H NMR (CDCl₃) δ 6.30 (d, 0.25 H, $J_{1,2}$ 4.0 Hz, H-1 α), 5.69 (d, 0.75 H, $J_{1,2}$ 8.3 Hz, H-1 β), 5.37 (d, 1 H, $J_{1'',2''}$ 3.6 Hz, H-1''), 4.41 (d, 1 H, $J_{1',2'}$ 7.6 Hz, H-1'), 1.22 (d, 3 H, $J_{5'',6''}$ 7.6 Hz, H-6''); ¹³C NMR (α anomer) δ 170.6-168.6 (C=O), 100.0 (C-1'), 95.6 (C-1''), 88.8 (C-1), 73.5, 73.2, 71.6, 71.0, 70.7, 70.6, 69.02, 68.95, 67.9, 67.4, 66.9, 64.7, (C-2, 3, 4, 5, 2', 3', 4', 5', 2'', 3'', 4'', 5''), 60.9, 60.7 (C-6, 6'), 20.9-20.4 (Ac) 15.3 (C-6''); Anal. Calcd for $C_{38}H_{52}O_{25}$: C, 50.22; H, 5.77. Found: C, 50.53; H, 5.98.

O- α -L-フコピラノシル-(1 \rightarrow 2)-O- β -D-ガラクトピラノシル-(1 \rightarrow 4)-D-グルコピラノース (132).—131 (0.102 g, 0.118 mmol)のMeOH (16.8 mL)溶液に触媒量のNaOMeを加え、室温1晩でかき混ぜた。Dowex 50W-X8 (H⁺)で中和し、樹脂をろ別、ろ液を濃縮した。ゲルろ過 (Sephadex G-15)で精製し、凍結乾燥して132 (47 mg, 81%)を白色粉末として得た。; ¹H NMR (D₂O) δ 5.37 (d, $J_{1'',2''}$ 2.7 Hz, H-1''), 5.28 (d, $J_{1,2}$ 3.7 Hz, H-1 α), 4.70 (d, $J_{1,2}$ 8.1 Hz, H-1), 4.58 (d, $J_{1',2'}$ 7.8 Hz, H-1'), 4.31, 4.28 (each q, $J_{5'',6''}$ 6.5 Hz, H-5''), 1.28 (d, H-6'').

メチル 2-O-ベンジル-3,4-O-イソプロピリデン-1-チオ- α -L-フコピラノシド (135).—133 (1.293 g, 4.03 mmol)のMeOH (15.6 mL)溶液に0.5 M NaOMe (0.3 mL)を加え、室温でしばらくかき混ぜた。Dowex 50W-X8 (H⁺)で中和し、樹脂をろ別、ろ液を濃縮した。残渣をMe₂C(OMe)₂ (9.4 mL)に溶解し、TsOH·H₂O (19 mg)を加え室温でしばらくかき混ぜた。重曹を加えて中和し、CHCl₃で希釈、水で洗浄した。有機層を乾燥、濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(4 : 3 hexane-EtOAc)で精製して、メチル 3,4-O-イソプロピリデン-1-チオ- α -L-フコピラノシド 134 (0.784 g, 83%)を固体で得た。

134 (0.784 g, 3.35 mmol)のDMF (8 mL)溶液を0 °Cに冷却し、NaH (0.27 g, 55%–6.2

mmol)を加えて50分間かき混ぜた。BnBr (0.80 mL, 5.1 mmol)を加え、室温でしばらくかき混ぜた。TLCで原料の消失を確認し、MeOHで過剰の試薬を分解、溶媒を減圧留去した。残渣をEtOAcに溶解し、飽和食塩水で洗浄した。有機層を乾燥、濃縮し、MPLC (9 : 2 hexane-EtOAc)で精製して、**135** (0.874 g, 80%)をシラップとして得た。; $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 7.41–7.24 (m, 5 H, Ph), 5.23 (d, 1 H, $J_{1,2}$ 5.3 Hz, H-1), 4.75, 4.68 (each d, 1 H \times 2, J 12.2 Hz, CH_2O), 4.37 (dq, 1 H, $J_{5,6}$ 6.6 Hz, H-5), 4.26 (t, 1 H, $J_{3,4}$ 6.3 Hz, H-3), 4.05 (dd, 1 H, $J_{4,5}$ 2.3 Hz, H-4), 3.81 (dd, 1 H, $J_{2,3}$ 6.6 Hz, H-2), 2.09 (s, 3 H, SMe), 1.41, 1.34 (each s, 3 H \times 2, CMe_2), 1.32 (d, 3 H, H-6).

メチル 3,4-ジ-O-アセチル-2-O-ベンジル-1-チオ- α -L-フコピラノシド (**136**)—**135** (0.874 g, 2.69 mmol)の60% aq AcOH (8 mL)溶液を70 °Cで2時間半かき混ぜた。溶媒を減圧留去し、残りの酢酸をトルエンと共沸して除き、メチル 2-O-ベンジル-1-チオ- α -L-フコピラノシドを固体として得た。これを Ac_2O -Pyridineでアセチル化して、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(5 : 2 hexane-EtOAc)で精製して、**136** (0.974 g, 98%)をシラップとして得た。; $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 7.35–7.27 (m, 5 H, Ph), 5.37 (d, 1 H, $J_{1,2}$ 5.3 Hz, H-1), 5.28 (dd, 1 H, $J_{4,5}$ 1.0 Hz, H-4), 5.19 (dd, 1 H, $J_{3,4}$ 3.3 Hz, H-3), 4.71, 4.58 (each d, 1 H \times 2, J 11.8 Hz, CH_2O), 4.44 (q, 1 H, $J_{5,6}$ 6.6 Hz, H-5), 4.09 (dd, 1 H, $J_{2,3}$ 10.6 Hz, H-2), 2.14 (s, 3 H, SMe), 2.05, 1.98 (each s, 3 H \times 2, Ac \times 2), 1.14 (d, 3 H, H-6).

2-O-ベンジル-3,4-ジ-O-アセチル-L-フコピラノシル トリクロロアセトイミダート (**138**)—**136** (0.974 g, 2.64 mmol)とNBS (0.70 g, 3.9 mmol)の1% aq CH_2Cl_2 (18 mL)溶液を室温で1時間かき混ぜた。 CHCl_3 で希釈し、飽和重曹水、飽和食塩水で順次洗浄した。有機層を乾燥、濃縮し、MPLC (3 : 2 hexane-EtOAc)で精製して、3,4-ジ-O-アセチル-2-O-ベンジル-1-チオ- α -L-フコピラノース **137** (0.703 g, 79%)をシラップとして得た。

137 (0.703 g, 2.08 mmol)の(CH_2Cl)₂ (13 mL)溶液に、 CCl_3CN (0.51 mL)、 Cs_2CO_3 (0.069 g, 0.32 mmol)を加え室温で1晩かき混ぜた。 CHCl_3 で希釈し、飽和食塩水で洗浄した。有機層を乾燥、濃縮し、MPLC (2 : 1 hexane-EtOAc)で精製して、**138 α** (0.413 g, 41%)を結晶として、**138 β** (0.475 g, 47%)をシラップとして得た。; α anomer : $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 8.60 (s, 1 H, NH), 7.36–7.27 (m, 5 H, Ph), 6.52 (d, 1 H, $J_{1,2}$ 3.6 Hz, H-1), 5.40–5.35 (m, 2 H, H-3, 4), 4.71, 4.64 (each d, 1 H \times 2, J 12.0 Hz, CH_2O), 4.35 (q, 1 H, H-5), 4.02 (ddd, 1 H, $J_{2,3}$ 11.2, $J_{2,4}$ 1.3 Hz, H-2), 2.15, 2.00 (each s, 3 H \times 2, Ac \times 2), 1.15 (d, 3 H, $J_{5,6}$ 6.6 Hz, H-6); β anomer : ^1H

NMR (CDCl₃) δ 8.71 (s, 1 H, NH), 7.35–7.25 (m, 5 H, Ph), 5.81 (d, 1 H, $J_{1,2}$ 8.3 Hz, H-1), 5.26 (dd, 1 H, $J_{4,5}$ 1.0 Hz, H-4), 5.08 (dd, 1 H, $J_{3,4}$ 3.6 Hz, H-3), 4.89, 4.66 (each d, 1 H × 2, J 11.3 Hz, CH₂O), 3.96 (dq, 1 H, $J_{5,6}$ 6.3 Hz, H-5), 3.89 (dd, 1 H, $J_{2,3}$ 10.2 Hz, H-2), 2.17, 1.94 (each s, 3 H × 2, Ac × 2), 1.23 (d, 1 H, H-6).

8-メトキシカルボニルオクチル O-(2,3,4,6-テトラ-O-アセチル-β-D-ガラクトピラノシル)-(1→4)-3,6-ジ-O-アセチル-2-アジド-2-デオキシ-β-D-グルコピラノシド (140).—O-(2,3,4,6-テトラ-O-アセチル-β-D-ガラクトピラノシル)-(1→4)-3,6-ジ-O-アセチル-2-アジド-2-デオキシ-α-D-グルコピラノシル トリクロロアセトイミダート 139(1.4843 g, 1.94 mmol)と HO(CH₂)₈CO₂Me (0.549g, 2.92 mmol)の1 : 1 (v/v) (CH₂Cl)₂-hexane (16.6 mL)溶液にMS4A (0.94 g)を懸濁し、アルゴン気流下で1時間かき混ぜた。-40 °Cに冷却しBF₃·OEt₂ (0.13 mL, 1.06 mmol)の1 : 1 (v/v) (CH₂Cl)₂-hexane (7.0 mL)溶液をゆっくり滴下した。そのまま30分間かき混ぜた後、反応液を室温に戻し、固体をろ別、ろ液を飽和重曹水で洗浄した。有機層を乾燥、濃縮し、MPLC (1 : 1 hexane-EtOAc)で精製して、**140** (0.499 g, 33%)をシラップとして得た。; [α]_D²⁵ -6.4° (c 1.1 CHCl₃); ¹H NMR (CDCl₃) δ 5.35 (dd, 1 H, $J_{4,5}$ 0.7 Hz, H-4'), 5.09 (dd, 1 H, $J_{2,3}$ 10.6 Hz, H-2'), 4.97 (t, 1 H, $J_{3,4}$ 9.6 Hz, H-3), 4.94 (dd, 1 H, $J_{3,4}$ 3.3 Hz, H-3'), 4.46 (dd, 1 H, $J_{5,6a}$ 2.0 Hz, $J_{6a,6b}$ 11.9 Hz, H-6a), 4.45 (d, 1 H, $J_{1,2}$ 7.6 Hz, H-1'), 4.34 (d, 1 H, $J_{1,2}$ 8.1 Hz, H-1), 4.17 (dd, 1 H, $J_{5,6a}$ 6.6, $J_{6a,6b}$ 11.2 Hz, H-6'a), 4.14–4.04 (m, 2 H, H-6b, 6'b), 3.93–3.85 (m, 1 H, CH₂O), 3.87 (t, 1 H, H-5'), 3.70 (t, 1 H, $J_{4,5}$ 9.6 Hz, H-4), 3.66 (s, 3 H, MeO), 3.58–3.50 (m, 2 H, H-5, CH₂O), 3.38 (dd, 1 H, $J_{2,3}$ 10.2 Hz, H-2), 2.30 (t, 2 H, J 7.4 Hz, CH₂CO), 2.16, 2.12, 2.12, 2.07, 2.03, 1.97 (s × 6, 3 H × 6, Ac × 6), 1.61, 1.30 (brm, 12 H, (CH₂)₆); Anal. Calcd for C₃₄H₅₁N₃O₁₈: C, 51.71; H, 6.51; N, 5.32. Found: C, 51.70; H, 6.52; N, 4.95.

8-メトキシカルボニルオクチル O-(6-O-ベンゾイル-3,4-O-イソプロピリデン-β-D-ガラクトピラノシル)-(1→4)-2-アジド-6-O-ベンゾイル-2-デオキシ-β-D-グルコピラノシド (143).—**140** (0.499 g, 0.632 mmol)のMeOH (6.2 mL)溶液に0.5 M NaOMe (0.27 mL)を加え室温で1晩かき混ぜた。Dowex 50W-X8 (H⁺)で中和し、樹脂をろ別、ろ液を濃縮した。残渣をacetone (132 mL)に溶解し、FeCl₃ (30 mg)を加え30分間加熱還流した。室温に戻し10% aq K₂CO₃ (26 mL)を加えて中和し、アセトン減圧留去した。EtOAc (132 mL)で抽出し、有機層を乾燥、濃縮した。MPLC (15 : 1 CHCl₃-MeOH)で精製し、**141** (0.146 g, 40%)と4',6'

-異性体**142** (0.0665 g, 18 %)をそれぞれシラップとして得た。

アルゴン気流下で**141** (0.283 g, 0.490 mmol)のDMF (3.9 mL)を -40°C に冷却し、BzCN (0.15 mL)とEt₃N (0.21 mL)のDMF (1.0 mL)溶液を滴下した。1時間かき混ぜた後、MeOHを加え、室温に戻し濃縮した。残渣をEtOAcに溶解し、飽和食塩水で洗浄、有機層を乾燥、濃縮した。シリカゲルカラムクロマトグラフィー (6 : 5 hexane–EtOAc)で精製して得たシラップをEtOAc–Et₂Oから結晶化して、**143** (0.181 g, 47%)を得た。母液を濃縮し再度シリカゲルカラムクロマトグラフィー (12 : 9 hexane–EtOAc)で精製して、**143** (0.0935 g, 71%)をさらに得た。; mp $125\text{--}126^{\circ}\text{C}$; $[\alpha]_{\text{D}}^{20} +43.8^{\circ}$ (c 0.97 CHCl₃); ¹H NMR (CDCl₃) δ 8.17–8.03, 7.62–7.42 (m, 10 H, Ph \times 2), 4.89–4.84 (m, 2 H, H-6a, 6'a), 4.65 (bs, 1 H, OH-3), 4.46–4.37 (m, 2 H, H-6b, 6'b), 4.30 (d, 1 H, $J_{1,2}$ 8.3 Hz, H-1'), 4.26 (d, 1 H, $J_{1,2}$ 8.3 Hz, H-1), 4.23–4.19 (m, 2 H, H-4', 5'), 4.13 (dd, 1 H, $J_{2,3}$ 6.9, $J_{3,4}$ 5.6 Hz, H-3'), 3.93–3.85 (m, 1 H, CH₂O), 3.72–3.66 (m, 1 H, H-2'), 3.66 (s, 3 H, MeO), 3.65–3.57 (m, 2 H, H-3, 5), 3.57–3.49 (m, 1 H, CH₂O), 3.39 (dd, 1 H, $J_{3,4}$ 9.7, $J_{4,5}$ 8.3 Hz, H-4), 3.28 (dd, 1 H, $J_{2,3}$ 9.7 Hz, H-2), 2.29 (t, 2 H, J 7.4 Hz, CH₂CO), 1.63–1.25 (m, 12 H, (CH₂)₆), 1.56, 1.37 (each s, 3 H \times 2, CMe₂ \times 2); Anal. Calcd for C₃₉H₅₁N₃O₁₄: C, 59.61; H, 6.54; N, 5.35. Found: C, 59.59; H, 6.51; N, 5.29.

8-メトキシカルボニル *O*-(3,4-ジ-*O*-アセチル-2-*O*-ベンジル- α -L-フコピラノシル)-(1 \rightarrow 2)-*O*-(3,4,6-トリ-*O*-アセチル- β -D-ガラクトピラノシル)-(1 \rightarrow 4)-3,6-ジ-*O*-アセチル-2-アジド-2-デオキシ- β -D-グルコピラノシド (**145**).—アルゴン気流下で2-*O*-ベンジル-3,4-ジ-*O*-アセチル- α -L-フコピラノシル トリクロロアセトイミダート**138** (73.7 mg, 0.153 mmol)と**143** (109 mg, 0.139 mmol)の(CH₂Cl)₂ (2.5 mL)溶液にMS4A (141 mg)を懸濁し、室温で1時間かき混ぜた。2.2 M ZnCl₂·OEt₂ (34 μ L, 75 μ mol)を加え、室温で1晩かき混ぜた後、Et₃Nで中和した。固体をろ別、ろ液を濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (2 : 1 \rightarrow 12 : 7 \rightarrow 1 : 1 hexane–EtOAc)で精製して、8-メトキシカルボニル *O*-(3,4-ジ-*O*-アセチル-2-*O*-ベンジル- α -L-フコピラノシル)-(1 \rightarrow 2)-(6-*O*-ベンゾイル-3,4-*O*-イソプロピリデン- β -D-ガラクトピラノシル)-(1 \rightarrow 4)-2-アジド-6-*O*-ベンゾイル-2-デオキシ- β -D-グルコピラノシドを主成分とする混合物(72.4 mg)と**143** (44.7 mg, 41% recover)を得た。

この混合物 (72.4 mg)のCH₂Cl₂ (15 mL)溶液に50% TFA (0.5 mL)を加え、室温で1晩かき混ぜた。TLCで原料が消失していることを確認し、溶媒を減圧留去した。シリカゲルカラムクロマトグラフィー (5 : 6 hexane–EtOAc)で精製して、8-メトキシカルボニルオクチル

O-(3,4-ジ-O-アセチル-2-O-ベンジル- α -L-フコピラノシル)-(1 \rightarrow 2)-O-(6-O-ベンゾイル- β -D-ガラクトピラノシル)-(1 \rightarrow 4)-2-アジド-6-O-ベンゾイル-2-デオキシ- β -D-グルコピラノシド 144 (49.4 mg, 71%, 2steps)をシラップとして得た。

144 (49.4 mg, 0.046 mmol)のMeOH (7.4 mL)溶液に0.5 M NaOMe (0.1 mL)を加え、室温でしばらく静置した。TLCで反応の終結を確認し、Dowex 50W-X8 (H⁺)で中和し、樹脂をろ別、ろ液を濃縮した。残渣をAc₂O (1 mL), pyridine (2 mL), DMAP (1 crop)でアセチル化し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (3:2 \rightarrow 6:5 hexane-EtOAc)で精製して、145 (46.7 mg, 95%)をシラップとして得た。; ¹H NMR (CDCl₃) δ 7.36 (m, 5 H, Ph), 5.61 (d, 1 H, $J_{2,NH}$ 8.9 Hz, NH), 5.34 (d, 1 H, $J_{3',4'}$ 3.3 Hz, H-4'), 5.27 (d, 2 H, $J_{1'',2''}$ 3.3 Hz, H-1'', 4''), 5.16 (dd, 1 H, $J_{2'',3''}$ 10.6, $J_{3'',4''}$ 3.0 Hz, H-3''), 5.14 (t, 1 H, $J_{2,3} = J_{3,4}$ 9.9 Hz, H-3), 5.04 (dd, 1 H, $J_{2,3'}$ 9.9 Hz, H-3'), 4.63–4.55 (m, 3 H, H-6a, PhCH₂O), 4.54 (d, 1 H, $J_{1,2}$ 7.6 Hz, H-1), 4.46 (d, 1 H, $J_{1',2'}$ 7.6 Hz, H-1'), 4.41 (q, 1 H, $J_{5'',6''}$ 6.6 Hz, H-5''), 4.29 (dd, 1 H, $J_{5,6b}$ 5.0, $J_{6a,6b}$ 12.2 Hz, H-6b), 4.14 (dd, 1 H, $J_{5',6'a}$ 6.6, $J_{6'a,6'b}$ 11.2 Hz, H-6'a), 4.07 (dd, 1 H, $J_{6'a,6'b}$ 6.6 Hz, H-6'b), 3.96–3.79 (m, 6 H, H-2, 4, 2', 5', 2'', CH₂O), 3.67 (s, 3 H, MeO), 3.67–3.62 (m, 1 H, H-5), 3.49–3.41 (m, 1 H, CH₂O), 2.30 (t, 2 H, J 7.4 Hz, CH₂CO), 2.13, 2.12, 2.08, 2.07, 2.03, 1.96, 1.94, 1.87 (each s, 3 H \times 8, Ac \times 8), 1.64–1.23 (m, 12 H, (CH₂)₆), 1.15 (d, 3 H, H-6'').

8-メトキシカルボニルオクチル O-(3,4-ジ-O-アセチル-2-O-ベンジル- α -L-フコピラノシル)-(1 \rightarrow 2)-O-(3,4,6-トリ-O-アセチル- β -D-ガラクトピラノシル)-(1 \rightarrow 4)-2-アセトアミド-3,6-ジ-O-アセチル-2-デオキシ- β -D-グルコピラノシド (146).—145 (46.7 mg, 0.044 mmol)の1:1 (v/v) pyridine-H₂O (5 mL)溶液にH₂Sを30分間バブリングした。1晩かき混ぜた後、溶媒を減圧留去し、残りの溶媒はトルエンと3回共沸して除いた。残渣をAc₂O (0.5 mL), pyridine (1 mL), DMAP (1 crop)でアセチル化し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (1:2 \rightarrow 1:3 hexane-EtOAc)で精製して、146 (41.5 mg, 87%)をシラップとして得た。; ¹H NMR (CDCl₃) δ 7.36–7.25 (m, 5 H, Ph), 5.61 (d, 1 H, $J_{2,NH}$ 8.9 Hz, NH), 5.34 (d, 1 H, $J_{3',4'}$ 3.3 Hz, H-4'), 5.27 (d, 2 H, $J_{1'',2''}$ 3.3 Hz, H-1'', 4''), 5.16 (dd, 1 H, $J_{2'',3''}$ 10.6, $J_{3'',4''}$ 3.0 Hz, H-3''), 5.14 (t, 1 H, $J_{2,3} = J_{3,4}$ 9.9 Hz, H-3), 5.04 (dd, 1 H, $J_{2,3'}$ 9.9 Hz, H-3'), 4.60, 4.56 (each d, 1 \times 2, J 12.2 Hz, PhCH₂O), 4.63–4.55 (m, 1 H, H-6a), 4.54 (d, 1 H, $J_{1,2}$ 7.6 Hz, H-1), 4.46 (d, 1 H, $J_{1',2'}$ 7.6 Hz, H-1'), 4.41 (q, 1 H, $J_{5'',6''}$ 6.6 Hz, H-5''), 4.29 (dd, 1 H, $J_{5,6b}$ 5.0, $J_{6a,6b}$ 12.2 Hz, H-6b), 4.14 (dd, 1 H, $J_{5',6'a}$ 6.6, $J_{6'a,6'b}$ 11.2 Hz, H-6'a), 4.07 (dd, 1 H, $J_{5',6'b}$ 6.6 Hz, H-6'b), 3.96–3.79

(m, 6 H, H-2, 4, 2', 5', 2'', CH₂O), 3.67 (s, 3 H, MeO), 3.67–3.62 (m, 1 H, H-5), 3.49–3.41 (m, 1 H, CH₂O), 2.30 (t, 2 H, *J* 7.4 Hz, CH₂CO), 2.13, 2.12, 2.08, 2.07, 2.03, 1.96, 1.94, 1.87 (each s, 3 H × 8, Ac × 8), 1.64–1.23 (m, 12 H, (CH₂)₆), 1.15 (d, 3 H, H-6'').

8-メトキシカルボニルオクタール *O*-(2,3,4-トリ-*O*-アセチル- α -L-フコピラノシル)-(1→2)-*O*-(3,4,6-トリ-*O*-アセチル- β -D-ガラクトピラノシル)-(1→4)-2-アセトアミド-3,6-ジ-*O*-アセチル-2-デオキシ- β -D-グルコピラノシド (147).—**146** (41.5 mg, 0.038 mmol)の2 : 1 : 1 (v/v/v) MeOH–AcOH–dioxane (8 mL)溶液に10% Pd–Cを加え、H₂ (3.5 kg/cm³)で1晩水素添加した。触媒をセライトろ過で除去し、ろ液を濃縮した。残りの溶媒をトルエンと共沸して除き、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(1 : 1 hexane–acetone)で精製した。シラップをAc₂O–pyridineでアセチル化して、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(5 : 2 hexane–EtOAc)で精製して、**147** (23.3 mg, 59%)をシラップとして得た。; ¹H NMR (CDCl₃) δ 5.57 (d, 1 H, *J*_{2,NH} 9.2 Hz, NH), 5.37 (d, 1 H, *J*_{1'',2''} 4.0 Hz, H-1''), 5.32 (d, 1 H, H-4''), 5.28 (d, 1 H, *J*_{3',4'} 3.3 Hz, H-4'), 5.14 (dd, 1 H, *J*_{3'',4''} 3.0 Hz, H-3''), 5.12 (t, 1 H, *J*_{2,3} = *J*_{3,4} 9.6 Hz, H-3), 4.99 (dd, 1 H, *J*_{2,3'} 9.9 Hz, H-3'), 4.97 (dd, 1 H, *J*_{2'',3''} 11.2 Hz, H-2''), 4.53 (d, 1 H, *J*_{1,2} 8.3 Hz, H-1), 4.54–4.50 (m, 1 H, H-6a), 4.42 (d, 1 H, *J*_{1',2'} 7.6 Hz, H-1'), 4.46–4.39 (m, 1 H, H-5''), 4.27 (dd, 1 H, *J*_{5,6b} 5.9, *J*_{6a,6b} 11.9 Hz, H-6b), 4.14 (dd, 1 H, *J*_{5',6'a} 6.9, *J*_{6'a,6'b} 11.2 Hz, H-6'a), 4.07 (dd, 1 H, *J*_{5',6'b} 6.6 Hz, H-6'b), 3.92 (m, 1 H, H-2), 3.88–3.79 (m, 4 H, H-4, 2', 5', CH₂O), 3.67 (s, 3 H, MeO), 3.67–3.59 (m, 1 H, H-5), 3.51–3.43 (m, 1 H, CH₂O), 2.30 (t, 2 H, *J* 7.4 Hz, CH₂CO), 2.16, 2.14, 2.11, 2.08, 2.07, 2.00, 1.97, 1.95 (each s, 3 H × 7, 6 H, 3 H, Ac × 9), 1.64–1.26 (m, 12 H, (CH₂)₆), 1.19 (d, 3 H, *J*_{5'',6''} 6.6 Hz, H-6'').

8-メトキシカルボニルオクタール *O*- α -L-フコピラノシル-(1→2)-*O*- β -D-ガラクトピラノシル-(1→4)-2-アセトアミド-2-デオキシ- β -D-グルコピラノシド (148).—**147** (23.3 mg, 22.4 mmol)のMeOH溶液に、NaOMeを加えしばらく静置した。TLCで反応の完結を確認し、Dowex 50W-X8 (H⁺)で中和し、樹脂をろ別、ろ液を濃縮した。残渣をSep-Pak C-18で精製し、凍結乾燥して**148** (12 mg, 77%)を白色粉末として得た。; ¹H NMR (D₂O) δ 5.31 (bs, 1 H, H-1''), 4.56, 4.50 (each d, 1 H × 2, *J* 7.9 Hz, H-1, 1'), 4.24 (q, 1 H, *J*_{5'',6''} 6.3 Hz, H-5''), 2.05 (s, 3 H, Ac), 1.24 (d, 3 H, H-6'').

総括

細胞の表面に存在する糖鎖は、細胞と細胞あるいは細胞と細胞外マトリックスとの接着、認識という現象に関与している。本研究では、この糖鎖を介した認識作用を解明するための新しい化学的道具の創製を目指し、L-フコースの環酸素原子を硫黄原子で置換した5-チオ-L-フコースを含むオリゴ糖の合成を行い、その基礎的な生物学的性質の解明を行った。

第1章第1節では、D-アラビノースを出発原料としジアルドース誘導体に対する増炭反応を経由する5-チオ-L-フコースの簡便な合成法を開発した。

第2節では、バクテリアオリゴ糖などの合成原料となる3位に置換基を有するL-フコース誘導体の合成を行った。

第3節では、5-チオ-L-フコースの5-脱メチル同族体である5-チオ-D-アラビノースの簡便な合成ルートの開発を行った。

第2章第1節では、5-チオ-D-アラビノースのトリクロロアセトイミダート法によるグリコシル化を検討し、グリコシル供与体の2位にアセチル基が存在しても1,2-*cis*グリコシドが優勢に生成することを見出した。

第2節では、5-チオ-L-フコースのトリクロロアセトイミダート法によるグリコシル化を検討し、5-チオアルドピラノース類のグリコシル化では隣接基関与が見られないことを明らかにし、その反応機構を推定した。この高収率かつ高立体選択的な5-チオ- α -L-フコシル化反応を用いて、複合糖質に見られる4種のフコピラノシル結合をミミックした擬似二糖の合成を行った。

第3節では、5-チオ-L-フコースを含む血液型抗原決定基H-type 2とLewis Xの合成を行った。

第3章第1節では、擬似オリゴ糖類の活性を比較する上で必須な天然型オリゴ糖の合成を行った。

第2節では、複合糖質に見られる4種のフコピラノシル結合をミミックした擬似二糖

の2種のコシダーゼに対する阻害活性を測定し、それらが簡便に酵素の基質特異性を探るための化学的道具となることを明らかにした。

第3節では、5"-S-H-type 2の血球凝集阻止活性を測定し、それがレクチンや抗体と天然型のオリゴ糖とは異なる相互作用をすることを明らかにした。

参考文献

- [1] Roth, S.; McGuire, E. J. and Roseman, S. *J. Cell. Biol.*, **1971**, *51*, 536.
- [2] 神奈木玲児、糖—その多様性を探る、化学増刊122、**1992**, 85-96.
- [3] Fukuda, M. *Bioorg. Med. Chem.*, **1995**, *3*, 207-215; and references therein.
- [4] Kabat, E. *Blood Group Substances. Their Chemistry and Immunochemistry*, **1956**, Academic Press, New York.
- [5] Waykins, W. M. *Adv. Hum. Gen.*, **1980**, *10*, 1-136.
- [6] Hindsgaul, O.; Khare, D. P.; Bach, M. and Lemieux, R. U. *Can. J. Chem.*, **1985**, *63*, 2653-2658.
- [7] Brandley, B. K. *et al.*, *Glycobiology*, **1993**, *3*, 633.
- [8] Spaltenstein, A. and Whitesides, G. M. *J. Am. Chem. Soc.*, **1991**, *113*, 686-687.; Sabesan, S.; Duus, J.; Neira, S.; Domaille, D. Kelm, S. Paulson, J. C. and Bock, K.; *J. Am. Chem. Soc.*, **1992**, *114*, 8363-8375.
- [9] Ponpipom, M. M. Bugianesi, R. L. Robbins, J. C. Doebber, T. W. and Shen, Y. T. *NATO ASI Ser., Ser. A*, **1984**, *82 (Recept.-mediated Targeting Drugs)*, 53.; Summerfield, J. A. *ibid.*, **1986**, *113 (Targeting Drugs Synth. Syst.)*, 1.
- [10] Jeanloz, R. W. and Rapin, A. H. I. *J. Org. Chem.*, **1963**, *28*, 2978.; Inouye, S.; Tsuruoka, T.; Ito, T. and Niida, T. *Tetrahedron*, **1968**, *23*, 2125.
- [11] Truscheit, E.; Frommer, W.; Junge, B.; Müller, L.; Schmidt, D. D.; Wingender, W. *Angew. Chem.*, **1981**, *20*, 744.
- [12] Capon, R. J. and MacLead, J. K. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.*, **1987**, 1200.
- [13] Paulsen, H.; Todt, K. *Adv. Carbohydr. Chem.*, **1968**, *23*, 115.
- [14] Whistler, R. L.; Feather, M. S. and Ingles, D. L. *J. Am. Chem. Soc.*, **1962**, *84*, 122.
- [15] Hughes, N. A. and Munkombwe, N. M. *Carbohydr. Res.*, **1985**, *136*, 397-409.
- [16] Whistler, R. L.; Nayak, U. G. and Perkins, Jr. A. W. *J. Org. Chem.*, **1970**, *35*, 519.
- [17] Hughes, N. A. and Inch, T. D. *Carbohydr. Res.*, **1975**, *45*, 55.
- [18] Shin, J. E. N. and Perlin, A. S. *Carbohydr. Res.*, **1979**, *76*, 165.
- [19] Whistler, R. L. and Lake W. C. *Methods Carbohydr. Chem.*, **1972**, *6*, 286.
- [20] Whistler, R. L.; Luttnegger, T. J. and Rowell, R. M. *Carbohydr. Res.*, **1977**, *55*, 205.
- [21] Hasegawa, A.; Kawai, Y.; Kasugae, H. and Kiso, M. *Carbohydr. Res.*, **1978**, *63*, 131.; Tanahashi, E.; Kiso, M. and Hasegawa, A. *Carbohydr. Res.*, **1983**, *117*, 304.
- [22] Adley, T. J. and Owen, L. N. *J. Chem. Soc. C.*, **1966**, 1287.
- [23] Hashimoto, H.; Fujimori, T. and Yuasa, H. *J. Carbohydr. Chem.*, **1990**, *9*, 683.
- [24] Hashimoto, H.; Kawanishi, M. and Yuasa, H. *Tetrahedron Lett.*, **1991**, *32*, 7087-7090.
- [25] Whistler, R. L. and Es, T. V. *J. Org. Chem.*, **1963**, *28*, 2303.
- [26] Dale, M. P.; Ensley, H. E.; Kern, K.; Astry, K. A. and Byers, D. *Biochemistry*, **1985**, *24*, 3530.

- [27] Bushway, A. A. and Keenan, T. W. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **1985**, *81*, 305.
- [28] Chen, M. and Whistler, R. L. *Arch. Biochem. Biophys.*, **1975**, *169*, 392.
- [29] Wilson, J. E. and Chung, V. *ibid.*, **1989**, *269*, 517.
- [30] Kleinzeller, A.; Kolinska, J. and Benes, I. *Biochem. J.*, **1967**, *104*, 843.
- [31] Whistler, R. L. and Lake, W. C. *ibid.*; **1972**, *130*, 919.
- [32] 橋本弘信、河西真史、中野幸夫、湯浅英哉、日本化学会第61回春季大会講演予稿集、**1991**, *2*, 1259.
- [33] Kajimoto, T.; Liv, K. K.-L.; Pederson, R. L.; Zhong, Z.; Ichikawa, Y.; Porco Jr., J. A. and Wong, C. -H. *J. Am. Chem. Soc.*, **1991**, *113*, 6187.
- [34] Yuasa, H.; Izukawa, Y. and Hashimoto, H. *J. Carbohydr. Chem.*, **1989**, *8*, 753-763.
- [35] Kam, B. L. and Oppenheimer, N. J. *Carbohydr. Res.*, **1979**, *69*, 308-310.
- [36] Bessodes, M.; Komiotis, D. and Antonakis, K. *Tetrahedron Lett.*, **1986**, *27*, 579-582.
- [37] Guilford, W. J.; Copley, S. D. and Knowles, J. R. *J. Am. Chem. Soc.*, **1987**, *109*, 5013-5019.
- [38] Omura K. and Swern, D. *Tetrahedron*, **1978**, *34*, 1651-1660.
- [39] Jarell, H. C. and Szarek, W. A. *Carbohydr. Res.*, **1978**, *67*, 43-54.
- [40] Wolfrom, M. L. and Hanessian, S. *J. Org. Chem.*, **1962**, *27*, 1800-1804.
- [41] Corey, E. J. and Suggs, J. W. *J. Org. Chem.*, **1973**, *38*, 3224.
- [42] Gigg, R. and Warren, C. D. *J. Chem. Soc. (C)*, **1968**, 1903-1911.
- [43] Corey, E. J. and Chaykovsky, M. *J. Am. Chem. Soc.*, **1965**, *87*, 1353-1364.
- [44] Hughes, N. A. and Munkombwe, M. *Carbohydr. Res.*, **1985**, *136*, 397-409.
- [45] Kalvoda, L.; Prystas, M. and Sorm, F. *Collection Czechoslov. Chem. Commun.*, **1976**, *41*, 788-799.
- [46] Bristow, N. W. and Lythgoe, B. *J. Chem. Soc.*, **1949**, 2306-2309.
- [47] El-Rahman, M. M. A. A. and Hornemann, U. *Carbohydr. Res.*, **1974**, *38*, 355-358.
- [48] Yuasa, H.; Hindsgaul, O. and Palcic, M. M. *J. Am. Chem. Soc.*, **1992**, *114*, 5891-5892.
- [49] Bhme, H.; Fisher, H. and Frank, R. *Ann.*, **1949**, *563*, 54.
- [50] Newth, F. H. and Phillips, G. O. *J. Chem. Soc.*, **1953**, 2896, 2900, 2904.
- [51] Mattock, G. L. and Phillips, G. O. *J. Chem. Soc.*, **1956**, 1836; **1957**, 268; **1958**, 130.
- [52] Hughes, N. A.; Munkombwe, N. M. and Todhunter, N. D. *Carbohydr. Res.*, **1990**, *216*, 119.
- [53] Clayton, C. J. and Hughes, N. A. *Carbohydr. Res.*, **1967**, *4*, 32.
- [54] Al-Masoudi, N. A. L. and Hughes, N. A. *Carbohydr. Res.*, **1986**, *148*, 25, 39.
- [55] Mukaiyama, T.; Murai, Y. and Shoda, S. *Chem. Lett.*, **1981**, 431-432.
- [56] (a) Kunz, H. and Sager, W. *Helv. Chem. Acta*, **1985**, *68*, 283-287. (b) Nicolaou, K. C.; Dolle, R. E.; Papahatjis, D. P. and Randall, J. L. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.*, **1984**, 1155-1556.
- [57] Matsumoto, T.; Maeta, H.; Suzuki, K. and Tsuchihashi, G. *Tetrahedron Lett.*, **1988**, *29*, 3567-3570. (b) Suzuki, K.; Maeta, H.; Matsumoto, T. and Tsuchihashi, G. *Tetrahedron*

- Lett.*, **1988**, *29*, 3571–3574. (c) Matsumoto, T.; Katsuki, M. and Suzuki, K. *Chem. Lett.*, **1989**, 437–440.
- [58] (a) Lönn, H. *Carbohydr. Res.*, **1985**, *139*, 105–113. (b) Lönn, H. *Carbohydr. Res.*, **1985**, *139*, 115–121.
- [59] Ravenscroft, M.; Roberts, R. M. G. and Tillett, J. G. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2*, **1982**, 1569–1572.
- [60] Veeneman, G. H.; van Leeuwen, S. H. and van Boom, J. H. *Tetrahedron Lett.*, **1990**, *31*, 1331–1334. (b) Veeneman, G. H.; van Leeuwen, S. H.; Zuurmond, H. and van Boom, J. H. *J. Carbohydr. Chem.*, **1990**, *9*, 783–796.
- [61] Veeneman, G. H. and van Boom, J. H. *Tetrahedron Lett.*, **1990**, *31*, 275–278.
- [62] Schmidt, R. R. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1986**, *25*, 212–235.
- [63] Fraser-Reid, B.; Konradsson, P.; Mootoo, D. R. and Udodong, U. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.*, **1988**, 823–825.
- [64] (a) Mootoo, D. R.; Konradsson, P. and Fraser-Reid, B. *J. Am. Chem. Soc.*, **1989**, *111*, 8540–8542. (b) Konradsson, P.; Mootoo, D. R.; McDevitt, R. E. and Fraser-Reid, B. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.*, **1990**, 270–272. (c) Konradsson, P.; Udodong, U. E. and Fraser-Reid, B. *Tetrahedron Lett.*, **1990**, *31*, 4313–4316.
- [65] Roy, R. and Jennings, H. J. *Carbohydr. Res.*, **1983**, *112*, 63.
- [66] Hasegawa, A.; Ozaki, M.; Kiso, M. and Azuma, I. *J. Carbohydr. Chem.*, **1984**, *3*, 331.
- [67] Kajihara, Y.; Hashimoto, H. and Kodama, H. *Carbohydr. Res.*, **1992**, *229*, c5.
- [68] Helferich, B. and Zirner, J. *Chem. Ber.*, **1962**, *95*, 2604.
- [69] Paulsen, H. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1982**, *21*, 155.
- [70] Sugimoto, M.; Numata, M.; Koike, K.; Nakahara, Y. and Ogawa, T. *Carbohydr. Res.*, **1986**, *156*, c1.
- [71] Lambert, J. B. and Wharry, S. M. *Carbohydr. Res.*, **1983**, *115*, 33–40.
- [72] Edward, J. T. *Chem. Ind. (London)*, **1955**, 1102.
- [73] Wolfe, S.; Whangbo, M.-H.; Mitchell, D. J. *Carbohydr. Res.*, **1979**, *69*, 1.
- [74] Lemieux, R. U.; Pavia, A. A.; Martin, J. C.; Watanabe, K. A. *Can. J. Chem.*, **1969**, *47*, 4427.
- [75] Pinto, B. M. and Leung, R. Y. N. In *The Anomeric Effect and Associated Stereoelectronic Effects*; Thetcher, G. R. J. Ed.; ACS Symposium Series 539; American Chemical Society: Washington, DC, **1993**; Chapter 8.
- [76] Kosuma, P.; Bahnmüller, R.; Schulz, G. and Brade, H. *Carbohydr. Res.*, **1990**, *208*, 37–50.
- [77] Petitou, M.; Duchaussoy, P. Lederman, I.; Choay, J.; Sinaÿ. P.; Jacquinet, J.-C. and Torri, G. *Carbohydr. Res.*, **1986**, *147*, 221–236.
- [78] Spijker, N. M. and van Boeckel, C. A. A. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1991**, *30*, 180.
- [79] Schmidt, R. R.; Wegmann, B. and Jung, K.-H. *Libigs Ann. Chem.*, **1991**, 121.
- [80] Corey, E. J. and Venkateswarlu, A. *J. Am. Chem. Soc.*, **1972**, *94*, 6190–6191.

- [81] Hasegawa, A.; Ozaki, M.; Kiso, M. and Azuma, I. *J. Carbohydr. Chem.*, **1984**, *3*, 331–341.
- [82] Lemieux, R. U.; Du, M.-H.; Spohr, U.; Acharya, S. and Surolia, A. *Can. J. Chem.*, **1994**, *72*, 158–163; and references therein.
- [83] Gooi, H. C.; Feizi, T.; Kapadia, A.; Knowles, B. B.; Solter, D. and Evans, M. J. *Nature*, **1981**, *292*, 156.
- [84] Kannagi, R.; Nudelman, E.; Levery, S. B. and Hakomori, S. *J. Biol. Chem.*, **1984**, *257*, 14867.
- [85] Eggens, I.; Fenderson, B.; Toyokuni, T.; Dean, B.; Stroud, M. and Hakomori, S. *J. Biol. Chem.*, **1989**, *264*, 9476–9484.
- [86] Paulsen, H. and Lorentzen, J. P. *Carbohydr. Res.*, **1986**, *150*, 63–90.
- [87] Koeners, H. J.; Verhoeven, J. and van Boom, J. H. *Tetrahedron Lett.*, **1980**, *21*, 381–382.
- [88] Tailler, D.; Jacquinet, J.-C.; Noirot, A.-M.; Beau, J.-M. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1*, **1992**, 3163–3164.
- [89] van Boeckel, C. A. A.; van Aelst, S. F.; Beetz, T. *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas*, **1983**, *102*, 415–416.
- [90] Hori, H.; Nishida, Y.; Ohrui, H.; Meguro, H. *J. Org. Chem.*, **1989**, *54*, 1346–1353.
- [91] Petrakova, E.; Spohr, U. and Lemieux, R. U. *Can. J. Chem.*, **1992**, *70*, 233–240.
- [92] Miller, K. E.; Mukhopadhyay, C. Cagas, P. and Bush, C. A. *Biochemistry*, **1992**, *31*, 6703–6709.
- [93] Fernandez-Mayoralas, A. and Martin-Lomas, M. *Carbohydr. Res.*, **1986**, *154*, 93–101.
- [94] Spohr, U. and Lemieux, R. U. *Carbohydr. Res.*, **1988**, *174*, 211–237.
- [95] Sato, S.; Mori, M.; Ito, Y. and Ogawa, T. *Carbohydr. Res.*, **1986**, *144*, c6–c10.
- [96] Classon, B.; Garegg, P. J. and Samuelsson, B. *Acta Chem. Scand. Ser. B*, **1984**, *B38*, 419; Johansson, R. and Samuelsson, B. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1*, **1984**, 2371.
- [97] Tanaka, T.; Oilawa, Y.; Hamada, T. and Yonemitsu, O. *Tetrahedron Lett.*, **1986**, *27*, 3651.
- [98] Yamazaki, F.; Sato, S.; Nukada, T.; Ito, Y. and Ogawa, T. *Carbohydr. Res.*, **1990**, *201*, 31–50.
- [99] Zuurmond, H. M.; Veeneman, G. H.; van der Marel, G. A. and van Boom, J. H. *Carbohydr. Res.*, **1993**, *241*, 153–164.
- [100] 吉野輝雄、私信
- [101] Hindsgaul, O.; Norberg, T.; Pendu, J. L. and Lemieux, R. U. *Carbohydr. Res.*, **1982**, *109*, 109–142.
- [102] Paulsen, H. and Hölck, J. P. *Liebigs Ann. Chem.*, **1982**, 1121.; *Carbohydr. Res.*, **1982**, *109*, 89.
- [103] Jung, K.-H.; Hoch, M. and Schmidt, R. R. *Liebigs Ann. Chem.*, **1989**, 1099–1106.
- [104] Bommer, R.; Kinzy, W. and Schmidt, R. R. *Liebigs Ann. Chem.*, **1991**, 425–433.
- [105] Windmüller, R. and Schmidt, R. R. *Tetrahedron Lett.*, **1994**, *35*, 7927–7930.
- [106] Grundler, G. and Schmidt, R. R. *Liebigs Ann. Chem.*, **1984**, 1826–1847.

- [107] Greilich, U.; Zimmermann, P.; Jung, K.-H. and Schmidt, R. R. *Liebigs Ann. Chem.*, **1993**, 859–864.
- [108] Nicolaou, K. C.; Caulfield, T.; Kataoka, H. and Kumazawa, T. *J. Am. Chem. Soc.*, **1988**, *110*, 7910–7912.
- [109] Hashimoto, H.; Shimada, K.; Horito, S. *Tetrahedron Asymmetry*, **1994**, *5*, 2351–2366.
- [110] 巨智部直久、蛋白質核酸酵素、**1984**, *29*, 480–482.

発表報文

- [1] Hironobu Hashimoto and Masayuki Izumi
"A Facile Synthesis of 5-Thio-L-fucose and 3-O-Allyl-L-fucose Triacetate from D-Arabinose",
Chem. Lett., **1992**, 25–28.
- [2] Hironobu Hashimoto and Masayuki Izumi
"Efficient and Stereoselective 1,2-*cis* Glycoside Formation of 5-Thio-aldopyranoses :
Glycosylation with Peracetylated 5-Thio-D-arabinopyranosyl and 5-Thio-L-fucopyranosyl
Trichloroacetimidates", *Tetrahedron Lett.*, **1993**, *34*, 4949–4952.
- [3] Masayuki Izumi, Osamu Tsuruta and Hironobu Hashimoto
"A Facile Synthesis of 5-Thio-L-fucose and 5-Thio-D-arabinose from D-Arabinose",
Carbohydr. Res., **1996**, *280*, 287-302.
- [4] Masayuki Izumi, Osamu Tsuruta, Hironobu Hashimoto, and Shin Yazawa
"Synthesis of 5-Thio-L-fucose-containing Blood Group Antigens H-type 2 and Lewis X
(Le^x)", *Tetrahedron Lett.*, (in press).

謝辞

本研究を行うにあたり、終始貴重な御指導、御鞭撻、御助力を賜りました本学教授 橋本弘信先生に深く感謝いたします。

本研究の血球凝集阻止試験を担当していただいた、群馬大学医学部 矢澤伸先生に深く感謝いたします。

また、有益な御指導、御助力を賜りました東京理科大学助教授 堀戸重臣先生、本学助手 湯浅英哉博士、横浜市立大学助手、梶原康宏博士に深く感謝いたします。

270 MHz NMR装置を貸与していただいた 本学生命理学科 関根研究室の皆様にご感謝いたします。

元素分析を担当していただいた 資源化学研究所 元素分析室の皆様にご感謝いたします。

本研究の協同実験者として貴重な御助力をいただきました 鶴田修氏、原山智氏に深く感謝いたします。

また、本研究をまとめるにあたり終始貴重な御討論、御助言をいただきました 柿沼浩行氏、鈴木克彦氏、今村雅一氏をはじめとする橋本研究室の皆様にご深く感謝いたします。

最後に、博士課程に進学することを許していただき、常に精神面、経済面で支えていただきました 両親 和泉眞藏、祥子夫妻に深く感謝いたします。

平成8年1月

和泉雅之