

論文 / 著書情報
Article / Book Information

題目(和文)	シアル酸含有有機鎖の新規合成法に関する研究
Title(English)	
著者(和文)	塚本裕一
Author(English)	
出典(和文)	学位:博士(工学), 学位授与機関:東京工業大学, 報告番号:甲第3994号, 授与年月日:1999年3月26日, 学位の種別:課程博士, 審査員:
Citation(English)	Degree:Doctor (Engineering), Conferring organization: Tokyo Institute of Technology, Report number:甲第3994号, Conferred date:1999/3/26, Degree Type:Course doctor, Examiner:
学位種別(和文)	博士論文
Type(English)	Doctoral Thesis

博士論文

シアル酸含有糖鎖の
新規合成法に関する研究

東京工業大学 理工学研究科

化学工学専攻 高橋研究室

96D08010 塚本裕一

目次

Abbreviations

第一章 序論	1
1 糖鎖の重要性	1
2 生理活性糖鎖	2
2-1 シアリルルイス X (Sialyl Lewis X ; sLeX)	2
2-2 ガングリオシド	6
3 構造活性相関の解明における有機合成の役割	9
4 本研究の意義と目的	11
5 本論文の概要	12
References	16

第2章 アルコキシシアノ酢酸エステルを用いたKDO・KDN・シアル酸の合成	17
1 はじめに	17
1-1 KDOの役割	17
1-2 シアル酸の役割	18
1-3 KDNの役割	19
2 従来の合成法とその問題点	20
3 アルコキシシアノ酢酸エステルを用いたKDOの合成	23
3-1 合成計画	23
3-2 合成の検討	24
4 アルコキシシアノ酢酸エステルを用いたシアル酸・KDNの合成	29
4-1 合成計画	29
4-2 KDNの合成の検討	32
4-3 シアル酸の合成の検討	38
4-4 シアル酸の合成の検討その2	41
References	49
Experimental Section	52

第3章 新規な隣接基を利用したシアル酸の α 選択的グリコシル化反応の開発	77
1 シアル酸のグリコシル化反応	77
1-1 従来のシアル酸のグリコシル化反応とその問題点	77
1-1-1 2 β -クロル体を用いる方法	77
1-1-2 2-チオグリコシドを用いる方法	78
1-1-3 ホスファイト糖を用いる方法	79
1-1-4 3位に隣接基関与する置換基を導入する方法	80
1-2 シアル酸のアノマー位立体化学の決定法	82

2 新規な隣接基を利用したシアル酸の α 選択的グリコシル化反応	84
2-1 反応設計	84
2-2 糖供与体および受容体の合成	84
2-2-1 糖供与体の合成	85
2-2-2 糖受容体の合成	89
2-3 グリコシル化反応の検討	90
2-3-1 保護基の検討	90
2-3-2 グリコシドのアノマー位立体化学の決定	93
2-4 考察	94
3 シアル酸を含むハイブリッド分子の合成	97
3-1 はじめに	97
3-2 合成計画	98
3-3 合成の検討	98
3-4 ハイブリッド分子の水溶性および生理活性	101
References	102
Experimental Section	105
 第4章 分子内グリコシル化反応を用いたシアル酸含有糖鎖の合成	161
1 シアル酸のカルボキシル基を利用した位置選択的分子内グリコシル化反応	161
1-1 はじめに	161
1-2 反応設計	162
1-3 実験結果	163
1-4 考察	168
2 α -アルコキシフェニルチオ酢酸エステルを利用した立体選択的分子内 グリコシル化反応	171
2-1 合成戦略	171
2-2 合成の検討	173
References	190
Experimental Section	192
 第5章 ワンポット三連続グリコシル化反応を用いたシアリルダイメリックルイスX の効率的合成法の開発	233
1 効率的糖鎖合成法の開発	233
1-1 グリコシル化反応の合成戦略	233
1-2 選択的2段階グリコシル化反応	235
1-3 官能基選択的グリコシル化反応	237
1-4 潜在-活性グリコシル化反応	239
1-5 ワンポット連続グリコシル化反応	241
1-6 固相合成法	244

2 ワンポット三連続グリコシル化反応を用いたシアリルダイメリックルイス X の 効率的合成法の開発	246
2-1 過去の合成例	246
2-1-1 長谷川らの合成	246
2-1-2 小川らの合成	247
2-1-3 Schmidt らの合成	248
2-2 合成計画	250
2-3 反応の検討	254
2-3-1 段階的なグリコシル化反応	254
2-3-2 ワンポット三連続グリコシル化反応	260
2-4 反応の検討その 2	261
2-4-1 段階的なグリコシル化反応	261
2-4-2 ワンポット三連続グリコシル化反応	264
References	267
Experimental Section	270
第 6 章 結論	283

謝辞

Abbreviations

Ac	acetyl	NCS	<i>N</i> -chlorosuccinimide
AIBN	2,2'-azobisisobutyronitrile	NMO	4-methylmorpholine <i>N</i> -oxide
Aldorithiol TM -2	2,2'-dipyridyl disulfide	NIS	<i>N</i> -iodosuccinimide
All	allyl	NOE	nuclear overhauser effect
AOC	allyloxycarbonyl	Pent	4-pentenyl
Bn	benzyl	Ph	phenyl
BOP-Cl	bis(2-oxo-3-oxazolidinyl)phosphinic chloride	Phth	phthaloyl
Bu	butyl	Piv	pivaloyl
Bz	benzoyl	PMB	4-methoxybenzyl
CAC	chloroacetyl	PPTS	pyridinium <i>p</i> -toluenesulfonate
CDI	1,1'-carbonyldiimidazole	Pr	propyl
CSA	(1 <i>S</i>)-(+)-10-camphorsulfonic acid	PST	phenylsulfenyl triflate
DBU	1,8-diazabicyclo[5.4.0]-undec-7-ene	PTS	<i>p</i> -toluenesulfonic acid
DCC	1,3-dicyclohexylcarbodiimide	Py.	pyridine
DIBAH	diisobutylaluminium hydride	PyBroP	bromo-tris(pyrrolidino)phosphonium hexafluorophosphate
DMAP	4-dimethylaminopyridine	r.t.	room temperature
DME	1,2-dimethoxyethane	SE	(2-trimethylsilyl)ethyl
DMF	<i>N,N</i> -dimethylformamide	TBDPS	<i>tert</i> -butyldiphenylsilyl
DMPU	1,3-dimethyl-3,4,5,6-tetrahydro-2(1 <i>H</i>)-pyrimidinone	TBS	<i>tert</i> -butyldimethylsilyl
DMSO	methyl sulfoxide	TCP	tetrachlorophthaloyl
DMTST	dimethyl(methylthio)sulfonium triflate	TDS	thexyldimethylsilyl
DTBP	2,6-di- <i>tert</i> -butylpyridine	TES	triethylsilyl
EDCI	1-(3-dimethylaminopropyl)-3-ethyl-carbodiimide hydrochloride	Tf	trifluoromethanesulfonyl
EE	1-ethoxyethyl	TFA	trifluoroacetic acid
eq.	equivalent	THF	tetrahydrofuran
Et	ethyl	TMEDA	<i>N,N,N',N'</i> -tetramethylethylenediamine
EVE	ethyl vinyl ether	TMS	trimethylsilyl
HMPA	hexamethylphosphoramide	Tr	triphenylmethyl
HOBT	1-hydroxybenzotriazole	Ts	<i>p</i> -toluenesulfonyl
IDCP	iodonium dicollidine perchlorate		
KHMDS	potassium bis(trimethylsilyl)amide		
LAH	lithium aluminium hydride		
LDA	lithium diisopropylamide		
MBn	4-methylbenzyl		
MBz	4-methylbenzoyl		
<i>m</i> CPBA	3-chloroperoxybenzoic acid		
Me	methyl		
MOM	methoxymethyl		
MP	4-methoxyphenyl		
MST	methylsulfenyl triflate		
NBS	<i>N</i> -bromosuccinimide		

第一章 序論

1 糖鎖の重要性¹⁾

多細胞生物では1つ1つの細胞が他の細胞と特異的に認識しあい、秩序だった相互作用をすることによって1つの個体を構築している。したがって、細胞間認識および相互作用という過程は発生や分化・成長といった生命現象において基本的で必須なプロセスと言える。このプロセスがうまく働かなければ、細胞は発育障害、奇形、癌化などを招くことになる。近年の遺伝子およびタンパク質レベルにおける生命現象の理解が進むに従い、このような生命現象の鍵を握る分子として細胞表層の糖鎖の役割が注目されている。

全ての生物の細胞が、多くの複雑で多様な糖鎖を持つ細胞表層膜で覆われている (Figure 1-1) ことはよく知られた事実であったが、糖鎖の機能は従来、その担体であるタンパク質や脂質の性質に糖鎖の持つ物理化学的性質を付加することにあると考えられていた。すなわち、溶解性の増大、粘性・電荷の付与、高次構造の保持、熱安定性の増大、タンパク質分解酵素への耐性の付与、ペプチド部分の抗原性の隠蔽などの役割である。ところが近年、糖鎖はこれらの物理学的性質に基づく働きに加え、様々な生物学的な認識現象に関与することが明らかにされてきており、“細胞の顔”として注目されてきている。

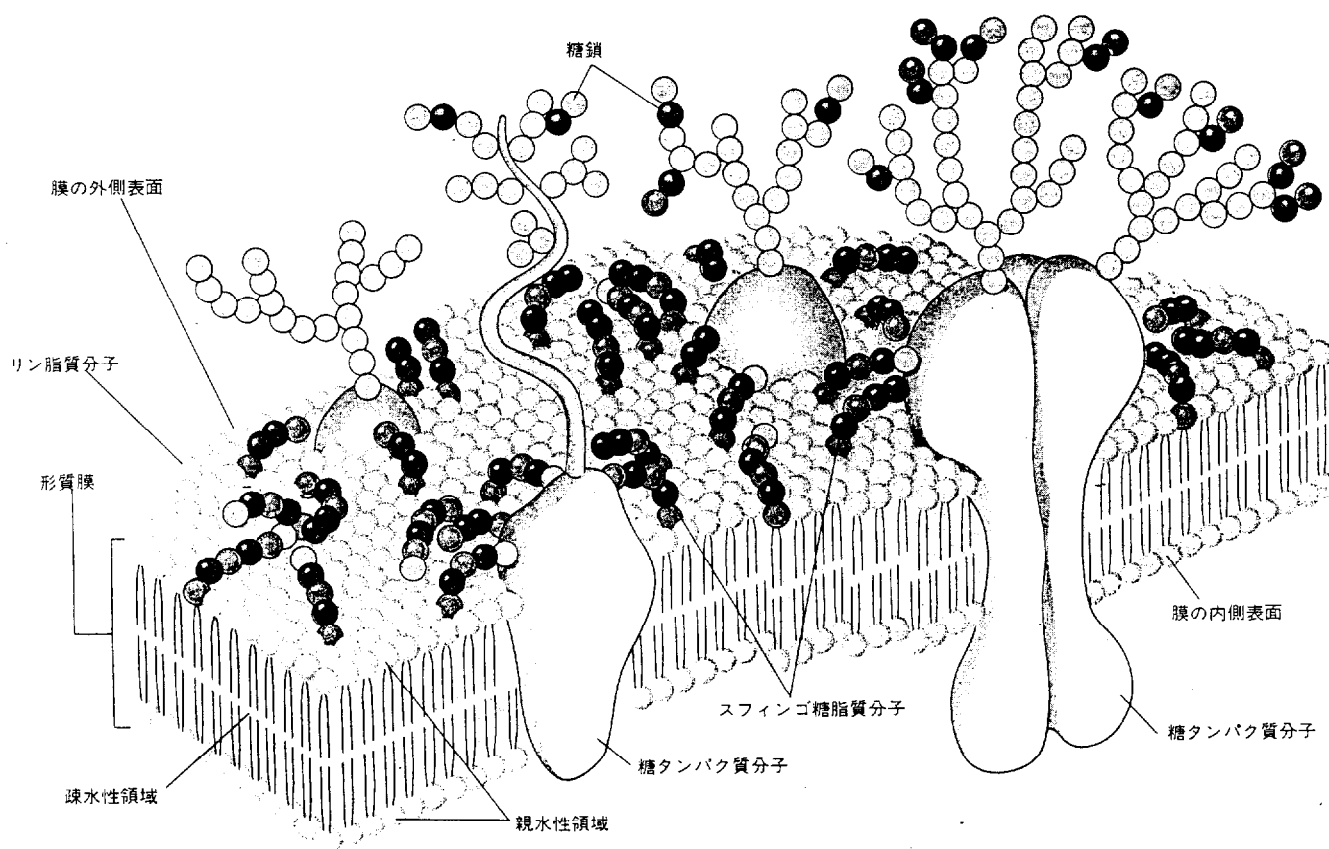


Figure 1-1²⁾

すなわち、細胞表層の糖鎖はその多様な構造により自己の存在を顕示し、ホルモン、ウイルス、細菌毒素、その他のレセプターと特異的に結合して相互認識するのをはじめ（Figure 1-2）、細胞間の情報伝達や、細胞の発生、分化、成長、増殖、免疫、癌化等の機能を発現しているのである。

次節では、このように生理活性を有する糖鎖の2つの例を示す。

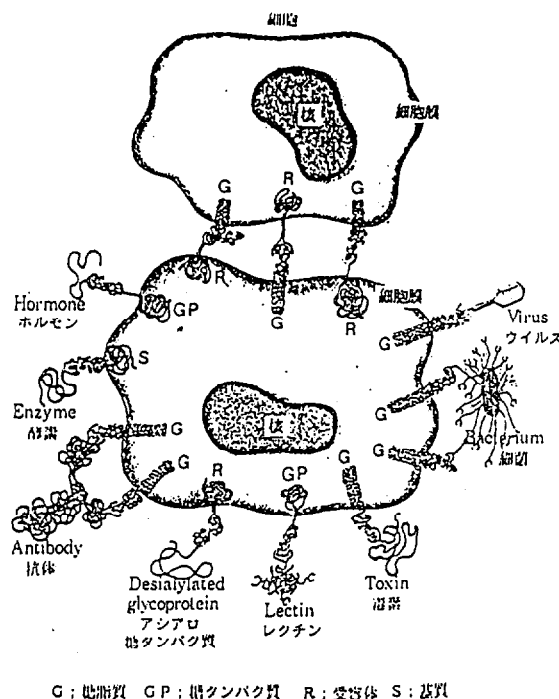


Figure 1-2

2 生理活性糖鎖

2-1 シアリルルイス X (Sialyl Lewis X ; sLe^X)³⁾

細胞接着は生物にとって組織や器官を構築するうえで非常に重要な現象である。細胞と細胞、あるいは細胞と細胞をとりまく細胞外マトリックスとよばれる物質が互いに接着することによって認識し、細胞の発生、増殖、分化、細胞の活性化、細胞機能の調節など生命の活動が進行する。この接着現象にかかわる分子を”細胞接着分子”とよび、セレクチン、インテグリン、カドヘリン、CD44、免疫グロブリン・スーパーファミリーなどに分類されている。これらの分子の大部分は、細胞膜を貫通する膜タンパク質であることから、細胞接着の主役もペプチド鎖やタンパク質側であると考えられてきた。しかし、最近になって細胞膜表面に存在する糖鎖の接着現象に果たす役割が注目されるようになってきた。

なかでも、セレクチンとよばれる構造的にきわめてよく似た3種類の接着タンパク質によって仲介されている免疫系細胞と血管内皮細胞の間の接着においては糖鎖がきわめて重要な働きをしていることが明らかになった。

リンパ球、好中球、単球などの白血球や血小板は、血管やリンパ管内をパトロールしながら、必要に応じて炎症部位へと誘導される。この炎症反応という現象は様々な刺激、例えば紫外線、放射線などの物理的因子、酸や塩基などの化学的因子、さらに細菌やウイルスの感染などの生物学的因子によって生じる。炎症は血管系を中心とする組織での障害、損傷に対する局所反応で生体防御反応の1種であるが、炎症部位に白血球が過度に浸潤、集積すると、好中球が放出する物質などにより全身的な組織障害、損傷を伴う合併症をも引き起こす。炎症反応は次のようなメカニズムにより起こると考えられている (Figure 1-3)。

1) 細菌などの感染により組織に炎症が起こると、マクロファージからインターロイキン-1 (IL-1) や腫瘍壊死因子 (TNF) などの炎症性サイトカインが放出され、これが炎症局所の近傍の血管に移行して血管内皮細胞を活性化し、膜表面に接着因子 (E-セレクトリンとP-セレクトリン) を発現させる。

2) この接着因子はパトロール中の白血球 (好中球) によって発見、認識されて、白血球はゆっくりとローリングしながら内皮細胞に接着する。これにより減速した白血球は、血管内皮から供給される走化性因子のシグナルを受けて、細胞表面にあるタンパク性の細胞接着分子インテグリンの立体構造を変化させ、血管内皮細胞上の免疫グロブリン・スーパーファミリーに属する分子と強固な接着を起こさせる。

3) 白血球は血管壁をくぐり抜けて血管外へ遊出、浸潤して、炎症部位へたどり着き、細菌を殺傷したり、ダメージを受けた組織の殺菌、貪食などを行う。

そこで、セレクトリンが認識する糖鎖を用いてこのローリングあるいは接着を競合的に抑えることにより、急性あるいは慢性の炎症反応が制御できる可能性が考えられている。

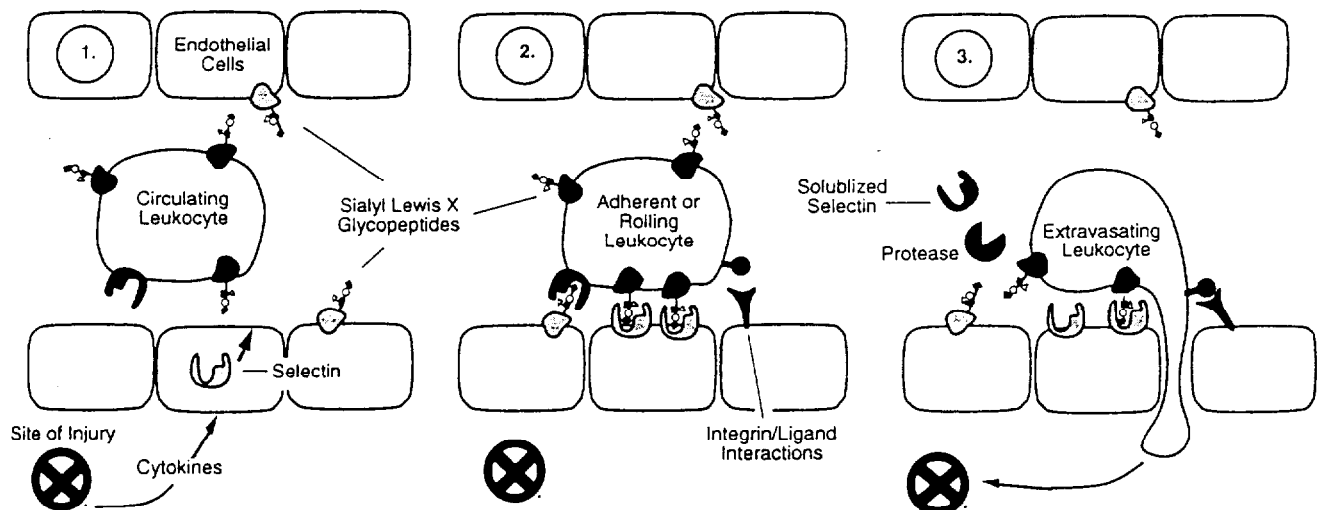


Figure 1-3

セレクトリンには現在、白血球に存在するL-セレクトリン (Lはleukocyte ; 白血球) (LECAM-1)、内皮細胞に存在するE-セレクトリン (Eはendothelium ; 血管内皮細胞) (ELAM-1)、そして内皮細胞や血小板に存在するP-セレクトリン (Pはplatelet ;

血小板) (GMP-140) の3種類のメンバーが報告されている。いずれの分子もN末端を細胞外に、C末端を細胞内にもつI型糖タンパク質で、そのC末端からN末端に向かって、細胞質ドメイン (Cytosolic)、膜貫通ドメイン (Transmembrane)、補体結合タンパク様ドメイン (CR)、上皮増殖因子ドメイン (EGF)、カルシウム依存性 (C型) レクチンの糖認識ドメイン (CRD)、の5つのドメインから構成される (Figure 1-4)。セレクトインの主なリガンド結合部位はその中のCRDであると考えられる。しかし、CRDをリガンドと接触させるためには、細胞外の適当な位置に、正しい立体配座で提示しなければならないので、EGFドメインもリガンドとの結合には必要不可欠と考えられる。最近になり、E-セレクトインのCRDについてはそのX線結晶解析がなされ、3次元構造が明らかとなった。⁴⁾

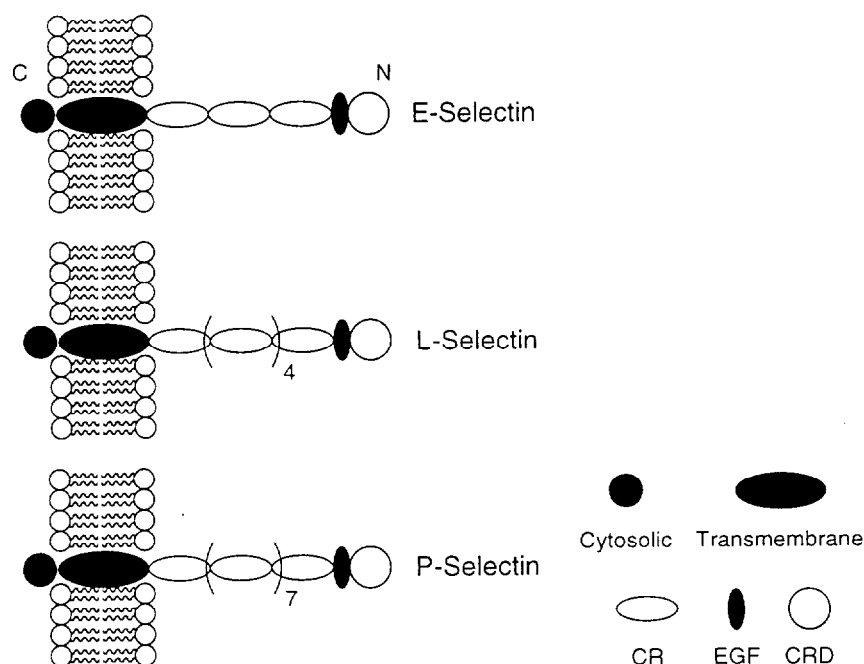


Figure 1-4

では、このE-セレクトインなどの接着因子が認識するリガンドはどんな構造をしているのだろうか。L-、E-、P-セレクトインの3種類のセレクトインの糖認識ドメインのアミノ酸配列はきわめて相同性が高いことから、各セレクトインが認識する糖鎖も類似のものであると予想される。実際に、E-セレクトインとP-セレクトインが結合するリガンド糖鎖はシアリルルイスX (Sialyl Lewis X; sLe^x) を代表とするルイス式血液型抗原に類似の構造 (Figure 1-5) をもつことが明らかになっており、また、最近ではL-セレクトインも同様の構造をもつ糖鎖と結合することが示唆されている (Table 1-1)。

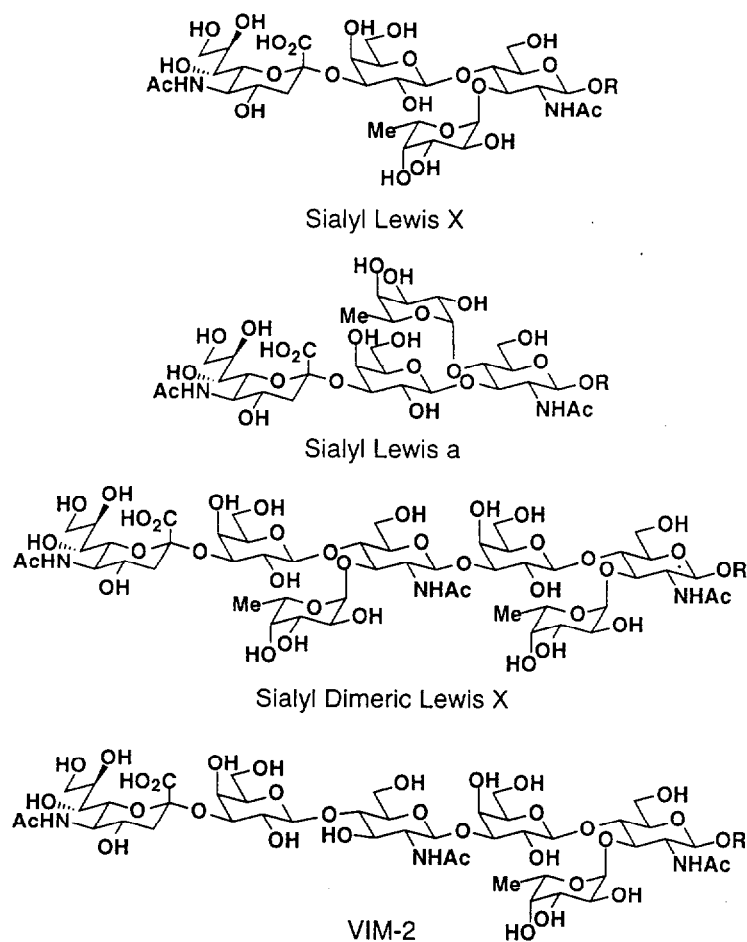


Figure 1-5

Table 1-1

セレクトイン	発現部位	小分子リガンド	糖タンパク リガンド
E	活性化された血管内皮細胞	sLe ^x , sLe ^x -SO ₃ ⁻ sLe ^a , sLe ^a -SO ₃ ⁻	ESL-1 PSGL-1
P	活性化された血管内皮細胞 活性化された血小板	sLe ^x , sLe ^a sulfatide, heparin fucoidin dextran sulfate	PSGL-1
L	メモリーT細胞を除く 全ての白血球	sLe ^x , Le ^x -SO ₃ ⁻ sLe ^a , Le ^a -SO ₃ ⁻ sulfatide heparin sulfate fucoidin phosphomannan	GlyCAM-1 CD34 MadCAM-1

ある種の癌細胞も、このシアリルルイスXをはじめとするシアル酸を含む複雑な糖鎖マーカを発現して血管内皮細胞と結合し、血管外浸潤を経て転移する。また、リ

リンパ球の膜表面にあるL-セレクトインは、“リンパ球のホーミング”と呼ばれる現象（血管中のリンパ球がリンパ節の高内皮細静脈の血管内皮細胞の間を擦り抜けてリンパ節に侵入し循環の後再び血液中に戻っていく現象）と深くかかわっている。このように、糖鎖とセレクトインなどの接着因子を介した生体防御のための接着現象は炎症に限らず、感染症、血栓症、免疫疾患、さらに癌の転移などとも密接な関係をもっているようである。したがって、白血球の血管内皮細胞や血小板との結合、血管外浸潤を阻害（制御）できる物質は、これらの疾患の予防や治療に大いに役立つことが予想される。

2-2 ガングリオシド⁵⁾

細胞表面は多様な構造の複合糖質で覆われているが、スフィンゴ糖脂質は糖タンパク質と並んでその代表的構成成分である。スフィンゴ糖脂質は、長鎖アミノアルコールであるスフィンゴシンが脂肪酸によりアシル化されたセラミドに、様々な糖が結合したハイブリッド分子であり、哺乳動物では、シアル酸（Sia）[N-アセチルノイラミン酸（*N*-acetylneuraminic acid；Neu5Ac）]、グルクロン酸（glucuronic acid；GlcA）、D-グルコース（Glc）、D-ガラクトース（Gal）、L-フコース（Fuc）、N-アセチル-D-グルコサミン（GlcNAc）、N-アセチル-D-ガラクトサミン（GalNAc）の7種の単糖で構成されている。その基本糖鎖構造を Figure 1-6 に示す。

最も単純な構造を持つスフィンゴ糖脂質は、セラミド（Cer）にグルコースが1分子結合したグルコシルセラミド（セラブロシド）、およびガラクトースが1分子結合したガラクトシルセラミド（ガラクトセラブロシド）である。グルコシルセラミドにガラクトースが結合したラクトシルセラミド（Lac-Cer）は糖脂質の合成における重要な代謝中間体であり、この分子に結合する糖の種類によって、属する糖脂質のグループが決定される。すなわち、ガラクトースが結合するとグロボ系列またはイソグロボ系列、N-アセチルグルコサミンが結合するとラクト系列またはネオラクト系列、N-アセチルガラクトサミンまたはシアル酸が結合するとガングリオ系列の糖脂質の合成経路にそれぞれ向かうことになる。

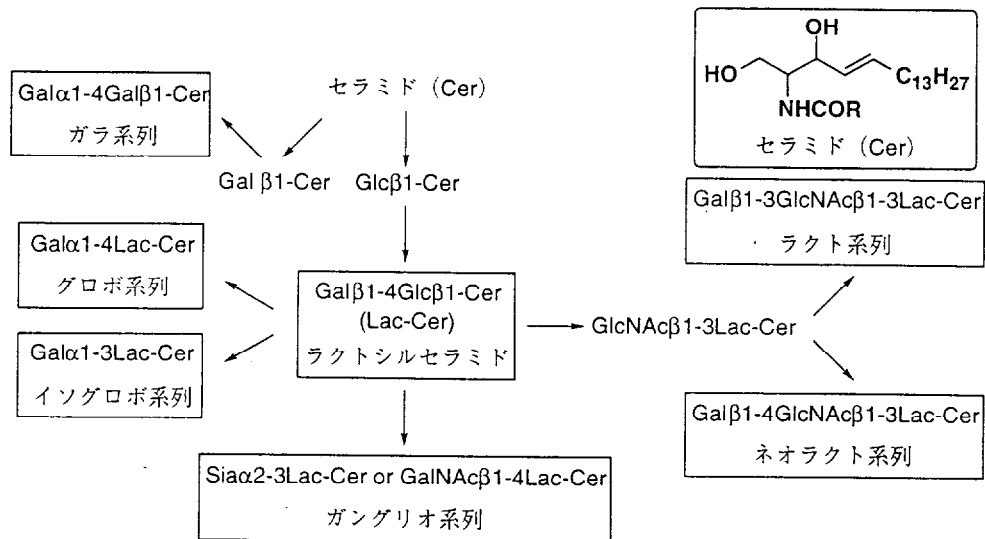


Figure 1-6

シアル酸を含む複雑な構造を持つ酸性の糖脂質はガングリオシドとよばれ、神経組織に広く分布しホルモンや最近毒素などの受容体としての機能を有する。

神経系ガングリオシドの代謝経路を Figure 1-7 に示した。グルコシルセラミドからスタートした糖脂質生合成は、ゴルジ膜に存在する一連の糖転移酵素により、糖が1つ1つ段階的に付加され、完成されていく。例外的に、GM4 はガラクトシルセラミドからいきなりシアリル化されて生成されるもので、最も構造の単純なガングリオシドである。

シアル酸の結合位置の違いにより、a、b、c、α、βの各経路に分類される。ラクトシルセラミドにシアル酸が1、2、3個結合したものをそれぞれ GM3、GD3、GT3 と呼んでおり、それぞれ a、b、c シリーズのガングリオシドの前駆体となっている。この後さらに、N-アセチルガラクトサミン、ガラクトース、シアル酸が付加して複雑な構造を持ったガングリオシド群が合成される。

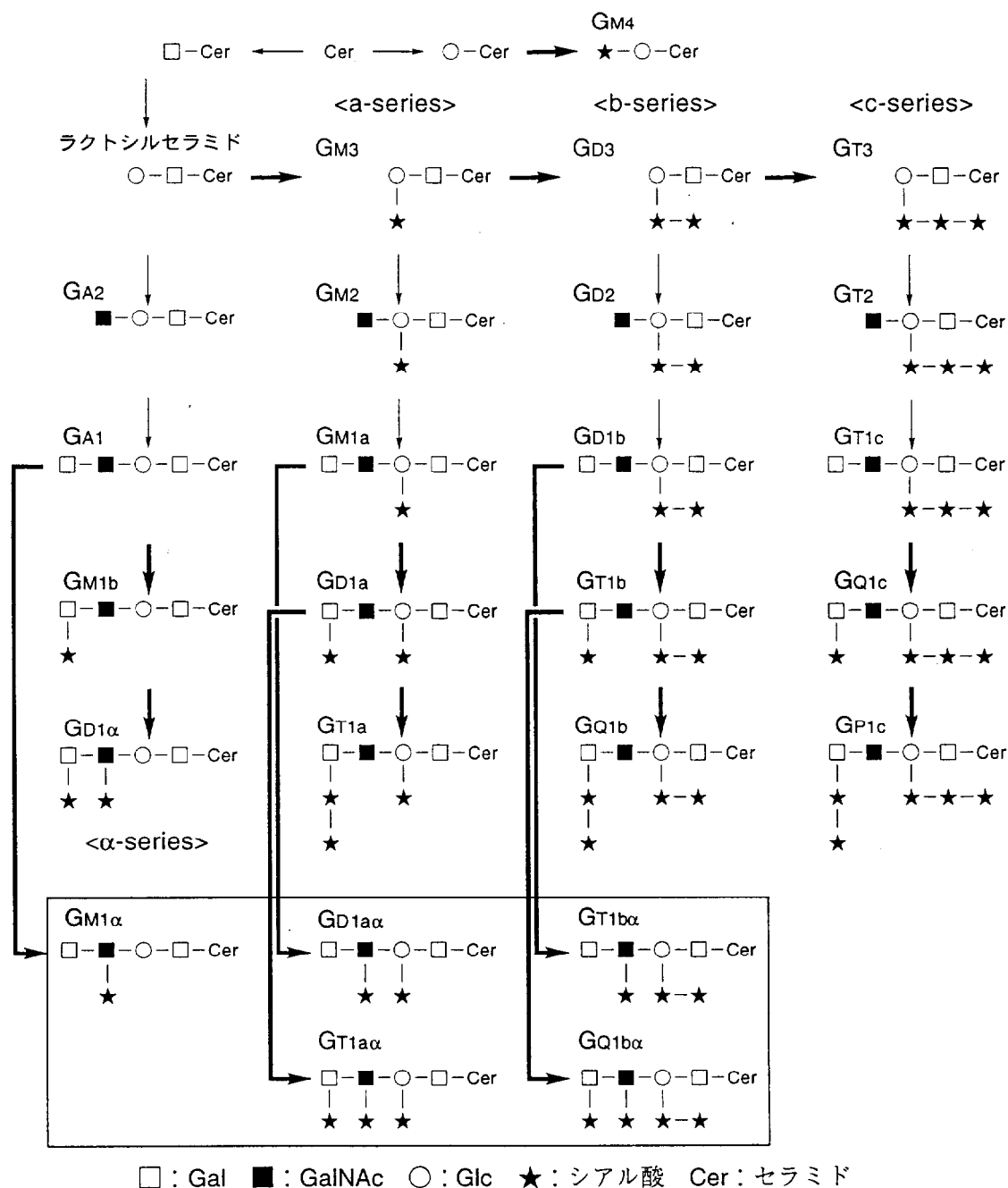


Figure 1-7

ガングリオシドの非還元末端に位置するシアル酸は、*N*-アセチルマンノサミンとピルビン酸から生合成され、遊離の形で存在するが、通常シチジーン-5'-モノホスホ-*N*-アセチルノイラミン酸 (CMP-Neu5Ac)⁶⁾ を経て、シアル酸転移酵素により、常にオリゴ糖鎖の非還元末端に結合される (Figure 1-8)。CMP-Neu5Ac 以外の天然シアル酸のグリコシドは全て α 結合で、熱力学的に不安定な結合様式を取っており、ガングリオシド中のシアル酸はガラクトースの 3 位と 6 位、*N*-アセチルガラクトサミンの 6 位、シアル酸の 8 位に結合している。

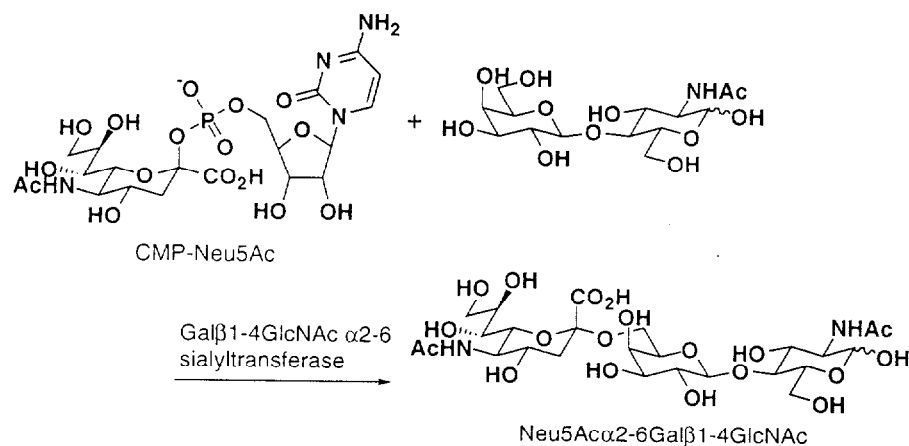


Figure 1-8

また、1983年の永井らによるガングリオシド GQ1b の持つ神経芽細胞の成長作用の発見以来、ガングリオシド類が白血病細胞の分化誘導（GM3 は単球、マクロファージを、ラクト系ガングリオシドは顆粒球を分化誘導する）、細胞増殖の抑制（GM3）などの多くの生理作用を持つことが明らかにされた。しかも、これらの生理作用発現にはシアル酸が不可欠で、多くの場合、活性強度は分子中のシアル酸の数とともに増す。すなわち、ガングリオシドの生理作用の多くはシアル酸が担っており、その構造から明らかのように、カルボキシル基の負電荷、および、金属イオン、特にカルシウムイオンとのキレート能がシアル酸の重要な機能と考えられている。

3 構造活性相関の解明における有機合成の役割

前節において紹介した糖鎖の生理機能は、その現象のみをとらえたものである。ではそのメカニズムはどのようなものなのだろうか。

先に述べたシアリルルイス X については、かなりその知見が得られている。

E-セレクトインの X 線結晶解析がなされる以前には、長谷川⁷⁾ や Gaeta⁸⁾ のグループによってシアリルルイス X の各種類縁体が合成され、結合に必要な官能基が明かにされた (Figure 1-9)。

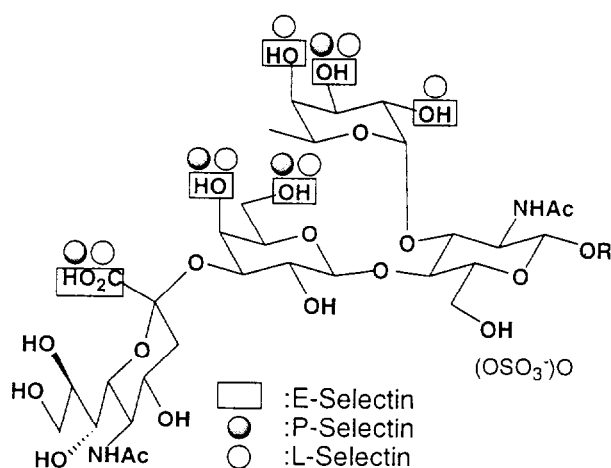


Figure 1-9

最近になり、E-セレクトインタンパク質とシアリルルイスXオリゴ糖鎖を結合した状態の構造解析が、X線結晶解析⁹⁾ および NOESY (2次元 nuclear overhauser effect) 法によるNMRスペクトル¹⁰⁾ を用いて行われた (Figure 1-10)。

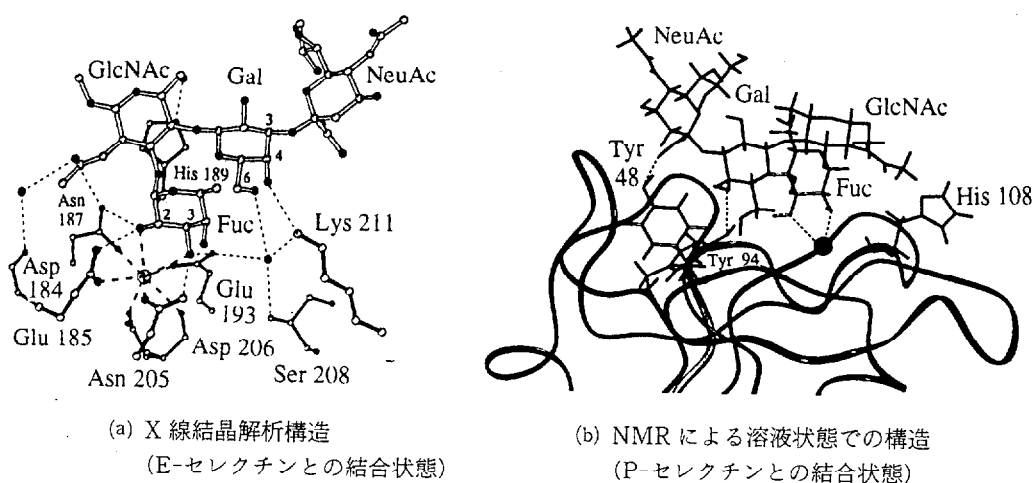


Figure 1-10¹¹⁾

また分子動力学計算 (Molecular Dynamics; MD) による分子の動的構造の解明も進められている。¹²⁾ 現在のところ計算結果はあくまで予測にすぎず、NMRなどにより求めた実際の立体配座との突き合わせを重ねていき、分子の真の形を予測できる MD 計算法へと発展させていくことが重要である。

しかしながら、X線結晶解析やNMRを用いる手法がいくら発展しても、まず「化合物ありき」であることを忘れてはならない。これらの手法は、レセプターとリガンドの複合体が明かとなっている場合だからこそ有効であり、ガングリオシドのようにそうでない場合の方が多い。したがって、天然物およびその類縁体合成によって活性部位を求めることも、未だ詳細な情報を与えてくれる大事な手法の1つである。またNMRを用いた手法においてはラベル化した化合物が特にその構造解析に有用であり、こういった化合物も有機合成によって供給せざるを得ない。

高純度の糖鎖を天然からの抽出や、生物学的手法では必要量確保することは多くの場合困難を極める。したがって、糖鎖の構造とその機能解析を分子レベルで行うためには、合成化学的な手法による単一天然型化合物および非天然型化合物の合成が必要不可欠である。

4 本研究の意義と目的

前節において、糖鎖の構造活性相関を解明するにあたり、有機合成が重要であることを述べた。そこで本論文では、糖鎖、とりわけ、前節で紹介したシアル酸含有糖鎖（シアロ糖鎖）の化学的合成法の確立を目指し研究を行った。

本論文で取り上げる一連のシアロ糖鎖を Figure 1-11 に示す。

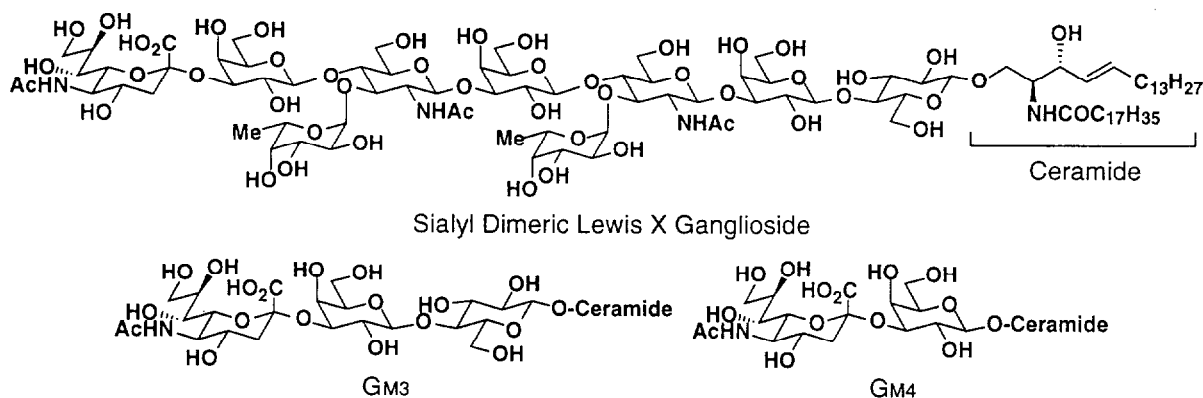


Figure 1-11

これらのシアロ糖鎖を合成する際には、以下のようなことが問題となってくる。

シアロ糖鎖合成上の第1の問題点は、糖鎖の構成成分であり、希少糖であるシアル酸の供給である。シアル酸は通常のグルコースやガラクトースなどのアルドピラノース類とは異なり、特殊な3-デオキシ-2-ケト酸骨格を有している。生理活性に重要な役割を持つシアル酸の合成は非常に興味のもたれるところであり、今までその合成例がいくつか報告されているが、いずれも問題を抱えている。

シアロ糖鎖合成上の第2の問題点は、シアル酸の α 選択的なグリコシル化反応である。一般にグリコシル化反応の立体化学の制御は糖供与体のC-2の隣接基関与とアノメリック効果を利用している。しかしながら、シアル酸はアノマー位が4級炭素で立体障害が大きいこと、縮合反応で、C-3位がデオキシ糖であるので容易に2, 3-デヒドロ体が生成すること、立体化学の制御に隣接基関与が利用できないこと、さらに熱力学的に安定な構造が非天然型の β 配置であることから、そのグリコシル化反応は困難である。

また、シアロ糖鎖はシアル酸の他にも様々な糖質が結合して形作られているので、その他の糖質間の「効率的」なグリコシル化反応の開発も必要である。

本研究では、これらの問題点を解決し、シアル酸含有糖鎖の効率的合成法の確立を目指した。

5 本論文の概要

本論文は「シアル酸含有糖鎖の新規合成法に関する研究」と題し、以下の6章より構成されている。

第1章「序論」では、生命現象における糖鎖の重要な役割と、その多くを担っているシアル酸の重要性について述べ、シアル酸含有糖鎖の新規合成法の開発を行う本研究の意義と目的を明らかにした。

第2章「アルコキシシアノ酢酸エステルを用いたKDO・KDN・シアル酸の合成」では、当研究室で開発されたアルコキシシアノ酢酸エステルのアルキル化反応を利用した、3-デオキシ-2-ケト酸骨格を有する単糖の合成法について述べた (Figure 1-12)。

この骨格を持った単糖には、シアル酸 (2) のほかにも、KDO (1) やKDN (3) があり、インフルエンザウイルス・シアリダーゼ阻害剤であるGG167 (4) もこの骨格から誘導される (Figure 1-12)。従来これらの単糖は、Cornforth 法と呼ばれるオキザロ酢酸を用いた Aldol 反応によって、3, 4 位間で炭素-炭素結合を形成し合成されていたため、ジアステレオマーの生成は避けられず、その分離は一般に困難であった。そこで筆者は、アルコキシシアノ酢酸エステルのアルキル化反応を利用して、2, 3 位間で炭素-炭素結合を形成する合成法の開発を行った。これらの希少単糖の供給は糖鎖合成上必要不可欠であり、今回一般的合成法の確立を目指すこととした。

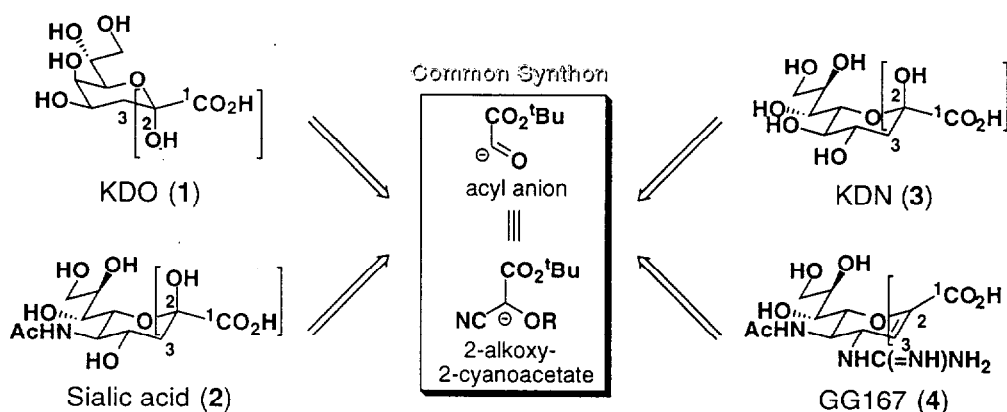


Figure 1-12

第3章「新規な隣接基を利用したシアル酸の α 選択的グリコシル化反応の開発」では、シアル酸の1位カルボキシル基に導入した隣接基の効果を活用した、新規な α 選択的グリコシル化法について述べた (Figure 1-13)。シアル酸のC-3位に隣接基関与をする置換基を導入して行う、 α 選択的なグリコシル化反応は以前から知られている。しかしながら、糖供与体の合成に多段階を要してしまい、グリコシル化反応後、再びC-3位の置換基を除去しなければならない点も考慮すると、あまり良い方法とは言えない。一方、1位カルボキシル基の保護基として隣接基が導入された、この供与体は短工程で合

成することができる。

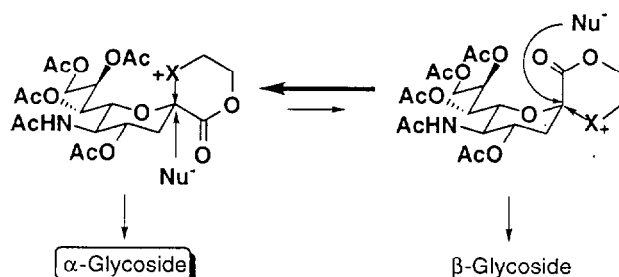


Figure 1-13

また、この手法を用いて高立体選択的に得られたグリコシド**5**は、リンカーを介した様々なシアル酸含有ハイブリッド分子の合成に有用である。シアル酸は生体内において種々の重要な機能を担っていることから、シアル酸を導入することにより新たな生理機能が加わることも期待できる。今回は水溶性の乏しいタキソールとのハイブリッド化を検討した (Figure 1-14)。

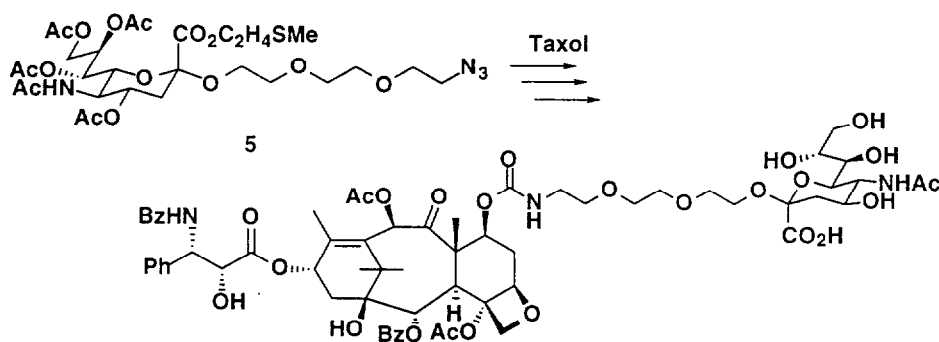


Figure 1-14

第4章「分子内グリコシル化反応を用いたシアル酸含有糖鎖の合成」では、反応性の低い2級水酸基とシアル酸とのグリコシド結合を、分子内グリコシル化反応によって生成させる2つのアプローチについて述べた。

第1のアプローチでは、ガラクトースの2位水酸基とシアル酸の1位カルボキシル基をエステル化により結合し、ガラクトースの3位水酸基との位置選択的な分子内グリコシル化反応を試みている (Figure 1-15)。受容体の保護基を最小限にとどめ、グリコシル化反応を分子内で位置選択的に行うことにより、今まで特に困難であった反応性の低い2級水酸基との縮合を容易にすることができると考えた。

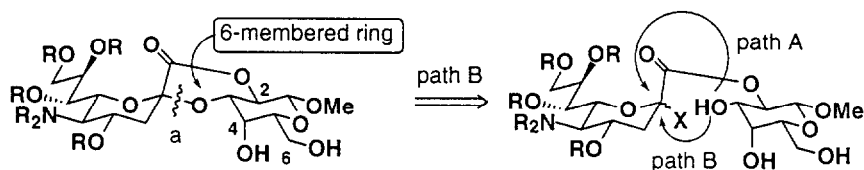


Figure 1-15

第2のアプローチでは、シアル酸の6位水酸基を分子内反応によって、 α 選択的にグリコシル化する方法を試みた (Figure 1-16)。すなわち、新規な α -アルコキシフェニルチオ酢酸エステル7に対して、アルキル化剤を反応させて6とした後、フェニルチオ基を活性化させ分子内でグリコシル化反応を行い、シアル酸含有糖鎖を得るのである。エステル部をガラクトースの4位水酸基と縮合させてラクトンとしておくことで、グリコシル化の際、水酸基の攻撃がコンベックス面から起こり、 α 選択性が得られると考えた。

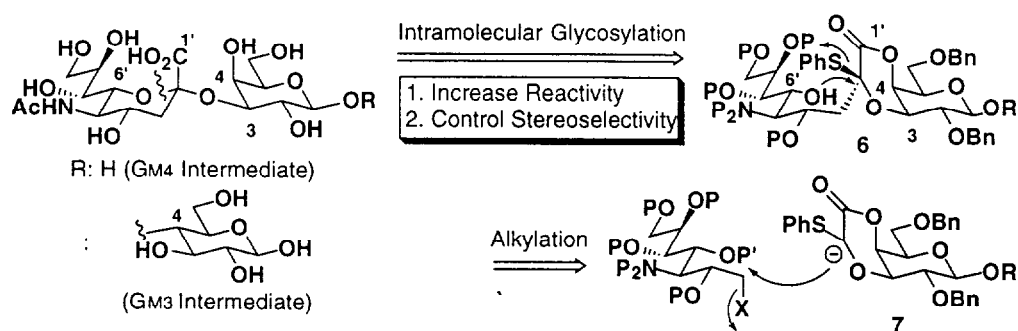
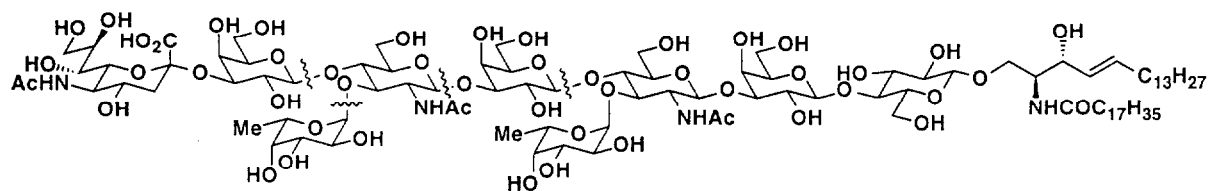
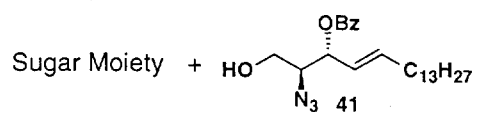


Figure 1-16

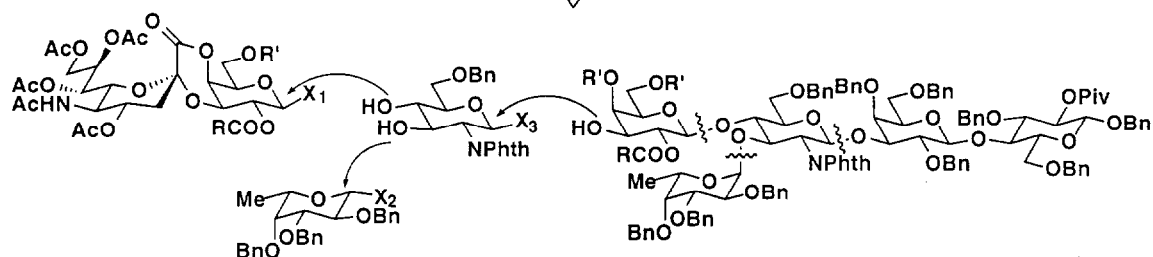
第5章「ワンポット三連続グリコシル化反応を用いたシアリルダイメリックルイスXの効率的合成法の開発」では、1つの反応容器内で複数のグリコシド結合を一挙に構築することができるワンポット連続グリコシル化反応を利用した、シアリルダイメリックルイスXガングリオシド (sdLe^X;8) の効率的合成法の開発について述べた。この糖鎖はシアル酸の他にも、ガラクトース、グルコサミン、フコース、ラクトースと様々な糖質を含んでおり、また結合様式を見ても β -結合だけではなく、 α -グリコシド結合を含む複雑な系である。ワンポット連続グリコシル化反応の汎用性を示すため、このように複雑な糖鎖の合成について検討を行った (Figure 1-17)。



Sialyl Dimeric Lewis X (sdLe^x; 1)



One-Pot Glycosylation



One-Pot Glycosylation

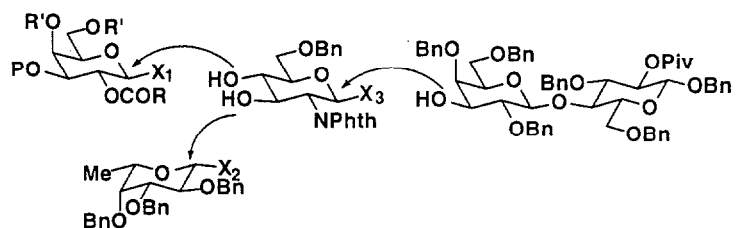


Figure 1-17

第6章「結論」では、本論文を総括した。

References

- 1) 小島直也・箱守仙一郎、糖鎖ハイブリッド、稲田祐二・川崎敏祐編、pp. 160-178、共立出版 (1995)
- 2) 箱守仙一郎、糖鎖と細胞、入村達郎編、別冊日経サイエンス 111、pp. 7-19、日経サイエンス社 (1994)
- 3) (a) McGarvey, G. J.; Wong, C.-H. *Liebigs Ann.* **1997**, 1059. (b) Simanek, E. E.; McGarvey, G. J.; Jablonowski, J. A.; Wong, C.-H. *Chem. Rev.* **1998**, 98, 833. (c) Sears, P.; Wong, C.-H. *Chem. Commun.* **1998**, 1161. (d) 今井康之・入村達郎、糖鎖と細胞、入村達郎編、別冊日経サイエンス 111、pp. 62-74、日経サイエンス社 (1994) (e) 池北雅彦、糖鎖学概論、pp. 25-28、丸善 (1997) (f) 西村紳一郎、糖質の科学と工学、pp. 140-143、講談社 (1997)
- 4) Graves, B. J.; Crowther, R. L.; Chandran, C.; Rumberger, J. M.; Li, S.; Huang, K.-S.; Presky, D. H.; Familletti, P. C.; Wolitzky, B. A.; Burns, D. K. *Nature* **1994**, 367, 532.
- 5) (a) 辻勉、糖鎖学概論、pp. 74-77、丸善 (1997) (b) 山本憲二、糖鎖の科学入門、pp. 62-66、培風館 (1994) (c) 平林義雄、糖鎖の科学入門、pp. 144-154、培風館、1994. (d) 岡本馨、複合糖質の化学と応用、小倉治夫監修、pp. 80-83、シーエムシー (1989) (e) 岡本馨・後藤俊夫、有機合成化学、1989、第47巻第4号、pp. 349.
- 6) Haverkamp, J. et al. *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, 101, 4851.
- 7) Brandley, B. K.; Kiso, M.; Abbas, S.; Nikrad, P.; Srivasatava, O.; Foxall, C.; Oda, Y.; Hasegawa, A. *Glycobiology* **1993**, 3, 633.
- 8) Ramphal, J. Y.; Zheng, Z.-L.; Perez, C.; Walker, L. E.; DeFrees, S. A.; Gaeta, F. C. A. *J. Med. Chem.* **1994**, 37, 3459.
- 9) Ng, K. K.-S.; Weis, W. I. *Biochemistry* **1997**, 36, 979.
- 10) Poppe, L.; Brown, G. S.; Philo, J. S.; Nikrad, P. V.; Shah, B. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, 119, 1727.
- 11) 吉野輝雄、糖鎖学概論、pp. 96-98、丸善 (1997)
- 12) (a) Geyer, A.; Hummel, G.; Eisele, T.; Reinhardt, S.; Schmidt, R. R. *Chem. Eur. J.* **1996**, 2, 981. (b) Rutherford, T. J.; Soackman, D. G.; Simpson, P. J.; Homans, S. W. *Glycobiology* **1994**, 4, 59. (c) Kogelberg, H.; Rutherford, T. J. *Glycobiology* **1994**, 4, 49. (d) Tsujishita, H.; Hiramatsu, Y.; Kondo, N.; Ohmoto, H.; Kondo, H.; Kiso, M.; Hasegawa, A. *J. Med. Chem.* **1997**, 40, 362. (e) Haino, T.; Fukazawa, Y.; Cinget, F.; Igarashi, J.; Sunagawa, M. 39th *Symposium on the chemistry of natural products, symposium papers* **1997**, 199.

第2章 アルコキシシアノ酢酸エステルを用いたKDO・KDN・シアル酸の合成¹⁾

1 はじめに

シアロ糖鎖合成上の第1の問題点は、糖鎖の構成成分であるシアル酸などの希少単糖の供給である。シアル酸は通常のアルドピラノース類とは異なり、特殊な3-デオキシ-2-ケト酸骨格を有している。この骨格を持った単糖には、シアル酸(2)のほかにも、KDO(1)やKDN(3)があり、インフルエンザウイルス・シアリダーゼ阻害剤であるGG167(4)もこの骨格から誘導される。生理活性に重要な役割を持つ、これらの単糖の合成は非常に興味をもたれるところであり、今までその合成が何例か報告されているが、いずれも問題を抱えている。今回筆者は、この骨格を持った単糖の一般的合成法を確立するため、当研究室で開発されたアルコキシシアノ酢酸エステルのアルキル化反応を利用して、KDO、KDN、およびシアル酸の合成を検討した(Figure 2-1)。

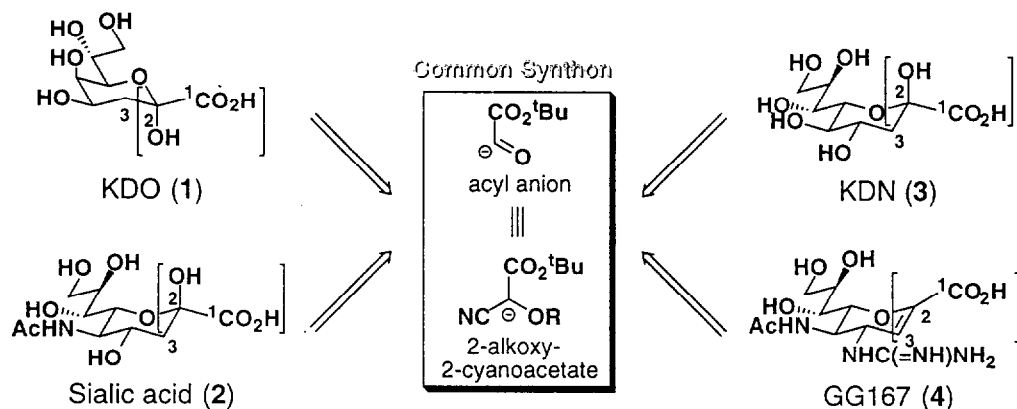


Figure 2-1

1-1 KDOの役割²⁾

細菌は環境の変化に対応して生きてゆくために、その表面に動物細胞などとは異なった構造を備えている。グラム陰性菌の細胞は最も外側に外膜と呼ばれる疎水性に富んだ層を持ち、これを構成するリポ多糖(LPS)がこの種の菌の特徴的な成分である。内毒素活性を持つLPSは、多糖体からなる親水性のO-側鎖部分、比較的親水性の外部コア多糖部分、内部コア多糖部分{2-ケト-3-デオキシ-D-マンノ-オクトン酸[3-Deoxy-D-manno-2-octulosonic acid: KDO(1), Figure 2-1], ヘプトース}、さらに疎水性のリピドAの3部からなり、それぞれが共有結合で結ばれた複雑な構造体である(Figure 2-2)。

KDOは、グラム陰性菌のLPSにのみ存在する特殊な糖であり、かつ菌の成育に必須であることから、内毒素活性の発現に重要な役割を果たしていると考えられている。また、LPSの生合成において、KDOの取り込みはCMP-KDO合成酵素によっ

て行われるため、CMP-KDO 合成酵素を阻害する KDO 誘導体の合成は、新規抗菌性物質の創製につながるものとして期待されている。

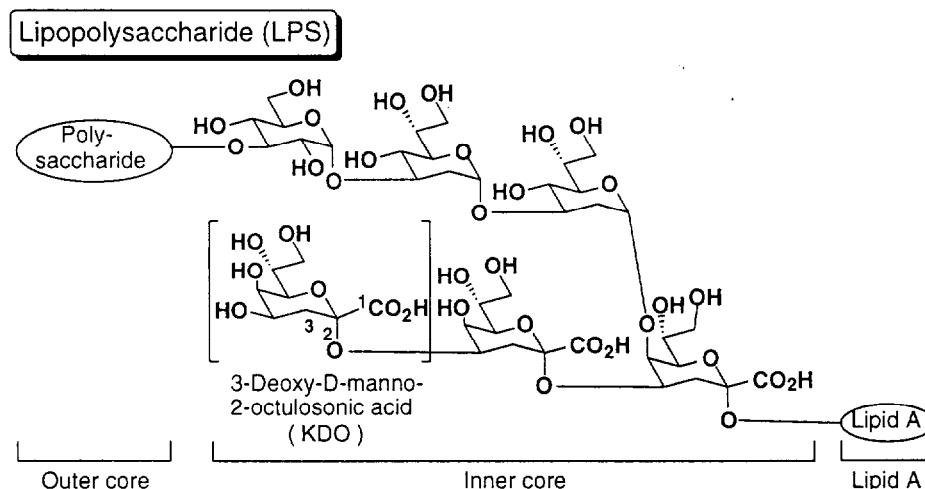


Figure 2-2

1-2 シアル酸の役割³⁾

シアル酸 (2, Figure 2-1) は Blix が唾液腺ムチンから分離して、“唾液の (sialic)” にちなんで命名したものである。その後 Klenk はガングリオシドから結晶として単離することに成功し、“神経 (neuron)” にちなんでノイラミン酸と命名した。彼らは共同で基本化合物のアミノ糖酸をノイラミン酸 (neuraminic acid) と呼び、ノイラミン酸のアシル誘導体をシアル酸と呼ぶことを提案したが、今日ではアシル誘導体だけに限らず、デヒドロ誘導体をはじめ、各種の誘導体を含めてシアル酸と呼んでいる。シアル酸は、生体内において糖タンパク質、糖脂質、ムコ多糖、人乳オリゴ糖などの主に非還元末端に存在する。

ノイラミン酸は炭素数9を持つケトポリヒドロキシアミノ酸、すなわち5-アミノ-3, 5-ジデオキシ-D-グリセロ-D-ガラクト-ノヌロサミン酸 (5-amino-3,5-dideoxy-D-glycero-D-galacto-nonulosaminic acid) で、D-マンノサミンとピルビン酸の縮合物と考えられる。天然に最も多く分布しているシアル酸はN-アセチルノイラミン酸 (2: Neu5Ac) で、このほかにN-グリコルノイラミン酸 (5: Neu5Gc)、9-O-アセチル-5-N-アセチルノイラミン酸 (6: Neu5,9Ac) などがある (Figure 2-3)。アミノ基遊離のノイラミン酸自身は不安定で、天然には見いだされず、合成もされていない。

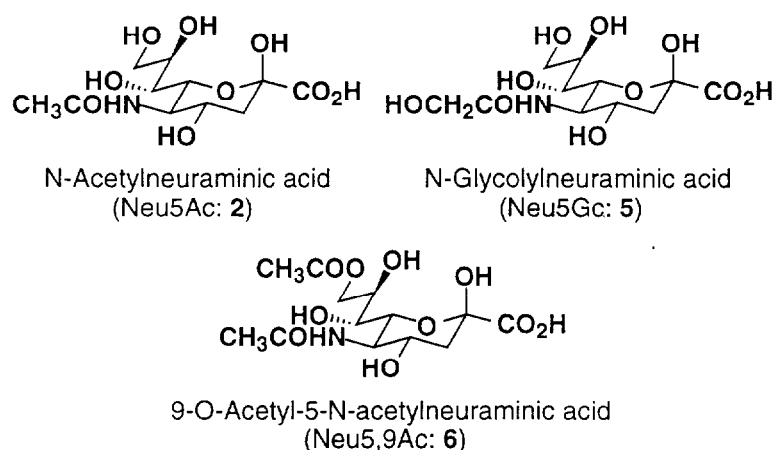


Figure 2-3

シアル酸の生物学的意義としては、シアル酸分子内に存在する陰性電荷によって体内粘液の粘度形成に寄与したり、また細胞表面の抗原を隠蔽したりするというようなシアル酸自身の役割として定義されるもののほかに、多彩な生理機能を発現するシアロ糖タンパク質やガングリオシドの必須な構成成分としての役割も現在注目を集めている。

また、最近では合成シアル酸誘導体の興味深い生物活性も見いだされ、新しい生理活性物質の候補として注目されてきている。その1例として、インフルエンザウイルス・シアリダーゼ阻害物質がある。インフルエンザウイルスがホストの細胞内に侵入する際、ウイルス・シアリダーゼ（シアル酸加水分解酵素）を使ってシアル酸を切断することが分かっている。最近このウイルス・シアリダーゼを選択的に阻害するシアル酸誘導体GG167（4, Figure 2-1）がX線構造解析データをもとにコンピューター計算によりデザインされ、有効な抗ウイルス活性を発現することが認められた。⁴⁾

1-3 KDNの役割⁵⁾

2-ケト-3-デオキシ-D-グリセロ-D-ガラクトーノノン酸 [3-deoxy-D-glycero-D-galacto-nonulosonic acid: KDN (3), Figure 2-1] は、1986年に井上らのグループによりニジマス卵ポリシアロ糖タンパク質より微量成分として単離され、その構造はシアル酸の5位のアセトアミド基が水酸基に置換されたものであることが判明した。現在では哺乳類の糖タンパク質、糖脂質成分としてもその存在が明かとなり、複合糖質の普遍的な構成糖としてみなされている。

ニジマス卵ポリシアロ糖タンパク質には、 α 2-8結合でN-グリコルノイラミン酸同士つながったポリシアリル基の非還元末端にKDN残基が1つ、 α 2-8結合して存在する。KDN残基は既知のシアリダーゼに対して抵抗性を示すことから、外来性の細菌などの持つシアリダーゼの攻撃から、ポリシアリル基を保護する役割を有していると考えられる。ポリシアロ糖タンパク質は、受精時に卵の分泌顆粒から分泌され、発生途上の胚を取り囲む空隙内に存在する分子であり、その分子重量の50-70%

を占めるポリシアリル基の役割として、胚のイオン環境、浸透圧の維持機構、また外敵から攻撃をくい止める生体防御機構への関与が考えられている。

2 従来の合成法とその問題点

光学活性なKDO (1)、シアル酸 (2) およびKDN (3) を短工程で比較的大量に合成する方法として、Cornforth 法と呼ばれるオキザル酢酸を用いた Aldol 反応が知られている。

すなわち、1の合成の際には求電子剤としてD-アラビノース⁶⁾を、2の合成にはN-アセチル-D-マンノサミン⁷⁾、3の合成にはD-マンノース⁸⁾を用いればよい。この反応は、pH 11の塩基性条件下、オキザル酢酸エノレートが求電子剤のカルボニル基を求核攻撃してジカルボン酸のナトリウム塩が生成し、さらに脱炭酸にすることにより塩基を消費しながら進行するために塩基の追加を必要とする。しかしながら、過剰の塩基存在下ではカルボニル化合物の自己縮合が起こり、さらにpH 7以下ではオキザル酢酸の脱炭酸などの副反応が起こり収率低下の原因となるためpH 10-11の厳密な反応条件が要求される。そこで、pHをある程度一定に保つために反応系中に緩衝剤を添加する改良法が用いられるようになり、大幅に収率が改善された (Figure 2-4)。^{6) (d) 7) (c) 8)}

しかしながら、Cornforth 法を用いた場合にはジアステレオマーの生成は避けられず、その分離は一般に困難である。

また、シアル酸の合成に用いるN-アセチル-D-マンノサミンは合成原料としては非常に高価であり、HowらはN-アセチル-D-グルコサミンの異性化により供給しているが、その収率は8%と非常に低いものである。

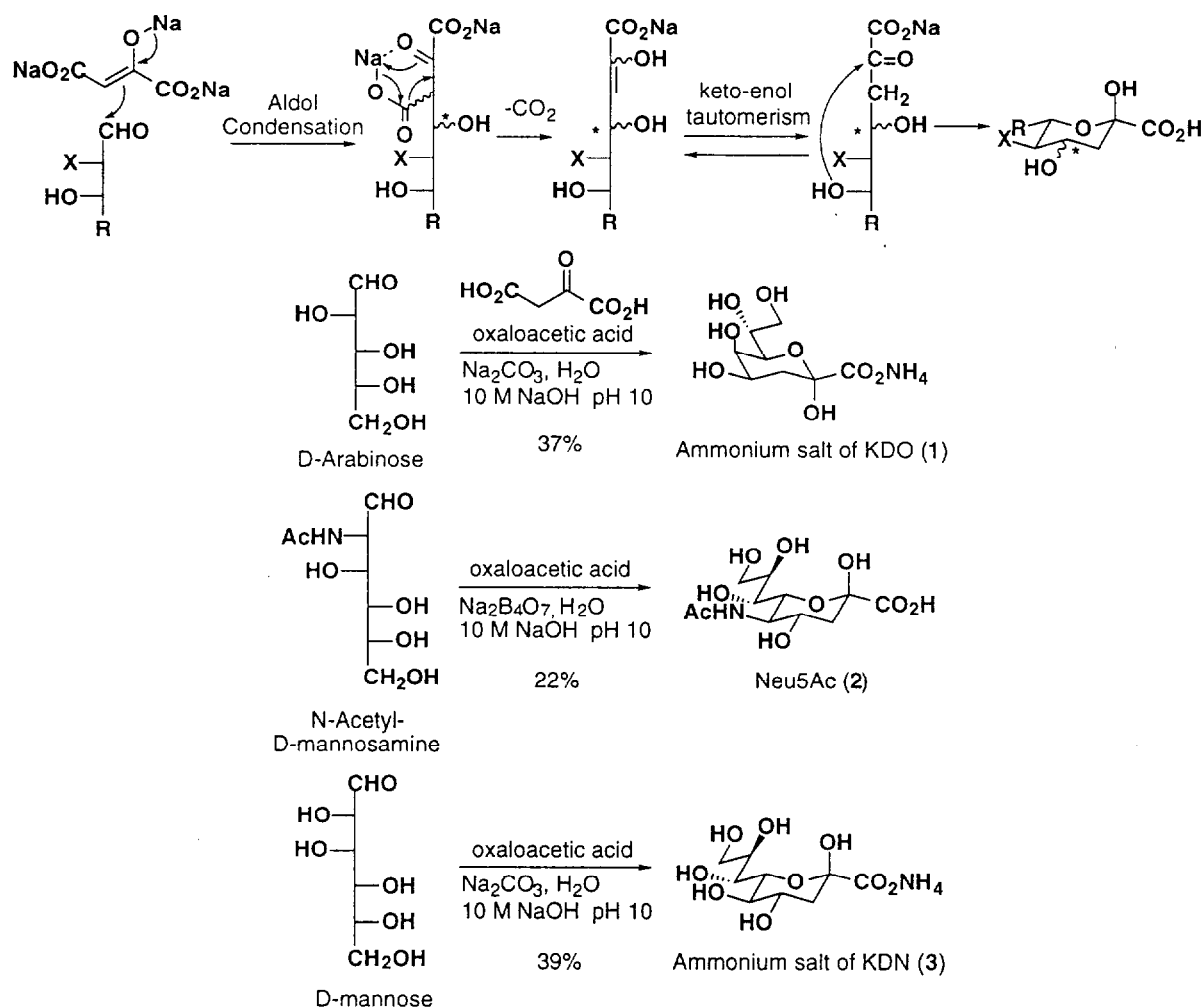


Figure 2-4

Cornforth 法以外にも様々な合成のアプローチがなされており⁹⁾、特にKDOについては数多くの報告がある (Figure 2-5)。¹⁰⁾ これらのアプローチでは、1) D-アラビノース誘導体とC3ユニットを Aldol 型反応により 3, 4 位間で炭素-炭素結合を形成させる^{10) (i)-(s)}、2) D-マンノース誘導体とC2ユニットを Wittig 型反応により 2, 3 位間で炭素-炭素結合を形成させる^{10) (i)-(ziii)}、1, 2-付加反応による 8 単糖の合成法が主流となっている。

Wittig 型反応でD-マンノースからD-マンノ骨格を炭素鎖延長により構築するには、2-ケト基への変換および脱保護に多段階を必要とする。また Aldol 型反応によりD-アラビノースから合成する場合には、先ほど述べたようにジアステレオマーの生成は避けられない。

このような問題点を克服するため、脱離基を有したD-マンニトール誘導体とグリオキシル酸のジチオアセタール体7とのアルキル化反応によって1を合成する方法も、2つのグループによって報告されている。^{10) (ziv), (zv)}

筆者もこの点を留意し、次節に述べる合成計画を立てた。

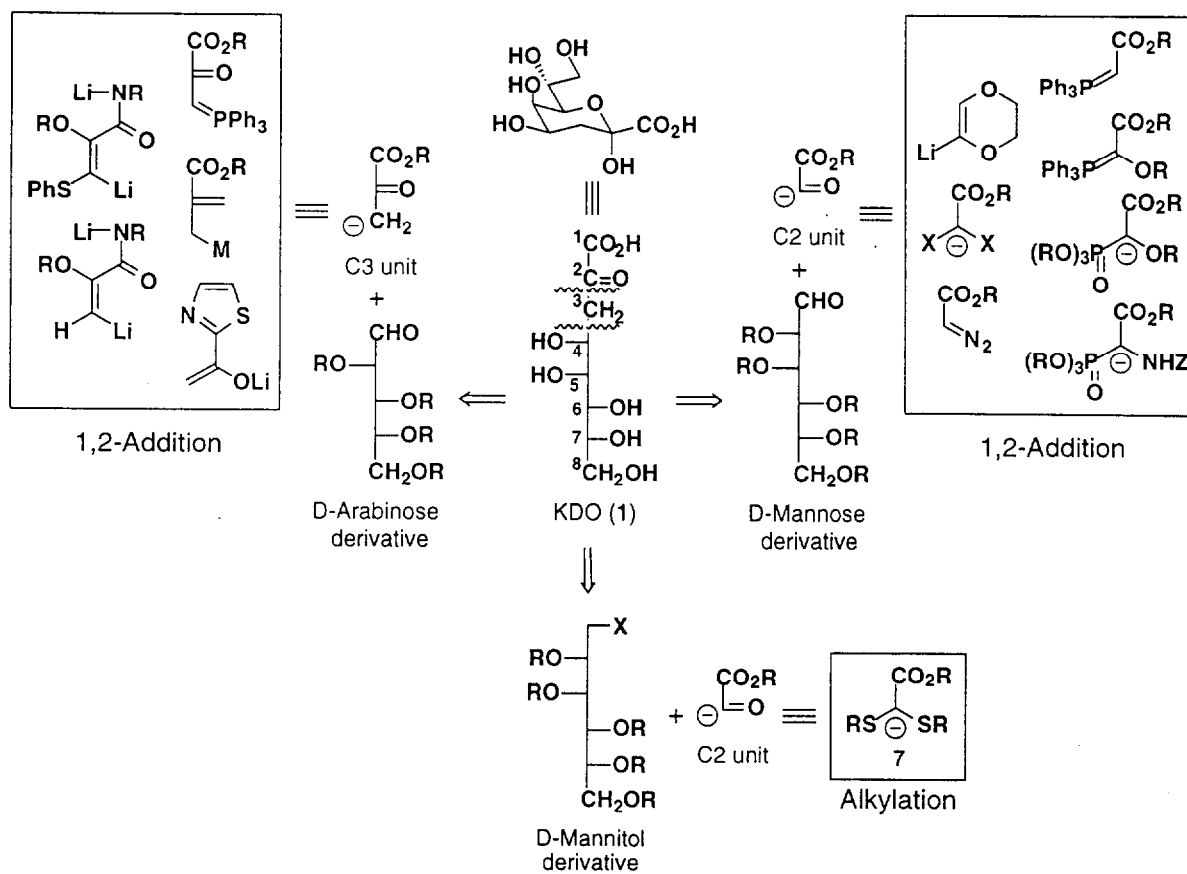


Figure 2-5

3 アルコキシシアノ酢酸エステルを用いたKDOの合成

3-1 合成計画

KDOの合成上の問題点は次のようにまとめることができる。

- 1) 1位から3位にかけての2-ケト-3-デオキシ酸骨格の構築
- 2) 4位から7位にかけての不斉炭素の構築

そこでこういった問題点を考慮し、次のような合成計画を立てた (Figure 2-6)。

2-ケト-3-デオキシ酸骨格は、既に当研究室の岡野らによって開発されたアルコキシシアノ酢酸エステル $8^{11)}$ をハロゲン化アルキル 9 に対してアルキル化した後、シアノヒドリンをケトンに変換することによって構築することとした。グリオキシル酸のジチオアセタール体 7 に比べて、このアルコキシシアノ酢酸エステル 8 はシアノ酢酸エステル誘導体であるため、非常にソフトなアニオン種であり、アルキル化反応に適しており、熱に対してもかなり安定である。またアルキル化した後に、酸処理、続く β 脱離を起こさない程度の弱い塩基処理によって容易にケトンに導くことができるという長所を持っている。

ハロゲン化アルキル 9 はD-マンニトールと全く同じ立体化学を持っているので、1, 2 : 3, 4 : 5, 6-トリ-*O*-イソプロピリデン-D-マンニトール (10) $^{12)}$ の末端のイソプロピリデン基のみを除去することにより、容易に構築できると考えられる。この際、D-マンニトールはC2対象であるため、どちらの末端のイソプロピリデン基が除去されても、同一の望む立体化学を持ったジオールが得られる。なお、*tert*-ブチル基、エトキシエチル基、イソプロピリデン基は酸性条件下において除去できるので、 9 の2位 (KDOの4位) の水酸基にも同条件下において除去できる保護基を用いることで、より短工程な合成が可能となる。

次に、合成を検討した結果について述べる。

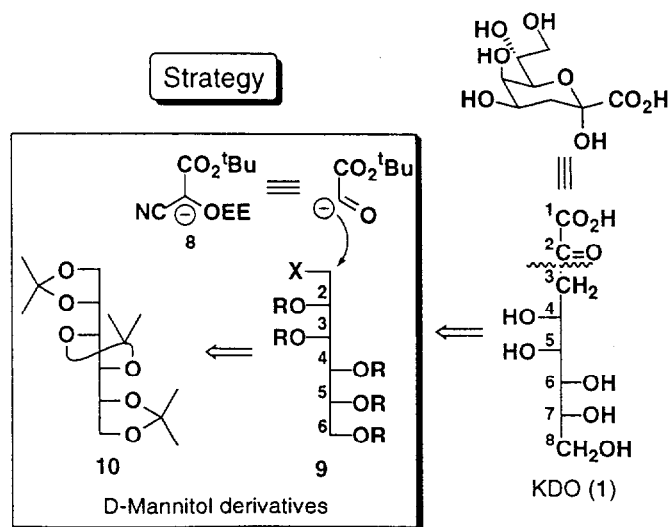


Figure 2-6

3-2 合成の検討

まずアルコキシシアノ酢酸エステル**8**の合成であるが、これは岡野らの行った方法に改善を加えて行った (Figure 2-7)。

岡野らの方法では、Kelly らの方法¹³⁾に基づいて合成中間体である *tert*-ブチルグリオキシレート (**13**) を合成しているが、1段階目のフマル酸とイソブテンを用いたエステル化では収率が低く、原料合成には適していない。そこで、原料をフマル酸クロリドと *tert*-ブチルアルコールにかえてエステル化反応を行ったところ¹⁴⁾、収率は約2倍の55%に向上した。また、3段階目の四酢酸鉛を用いた1, 2-ジオールの酸化的開裂反応では、共に生成してくる酢酸が蒸留では分離困難なため、系中に炭酸カリウムを加えてカリウム塩とすることによって分離を容易にした。¹⁵⁾

これにより得られるグリオキシレート**13**は、蒸留を行うと重合による収率の低下が見られたので、精製を行わずにそのまま次の反応に用いることにした。常法により、シアノヒドリンへと変換し、エトキシエチル保護体**8**を2段階、収率61%で得ることができた。

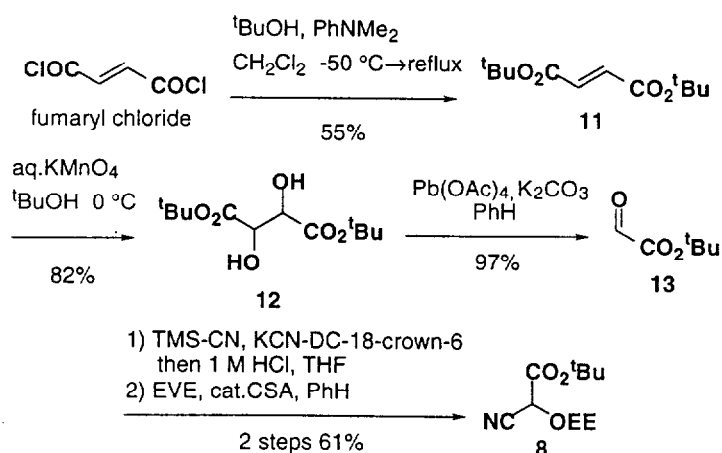


Figure 2-7

ハロゲン化アルキルとしては、2位の水酸基を酸性条件下によって除去できる *tert*-ブチルジメチルシリル基で保護したヨウ化アルキル**16**を合成することにした (Figure 2-8)。まず、1, 2 : 3, 4 : 5, 6-トリ-*O*-イソプロピリデン-*D*-マンニトール (**10**) を酸加水分解することにより、末端ジオール**14**に導いた。ジオール**14**の1級水酸基を選択的にトシル化し、2級水酸基を *tert*-ブチルジメチルシリル基で保護することにより、トシレート**15**を2段階、収率75%で得た。続くヨウ素化は、系中に重炭酸ナトリウムを加えることによって、加水分解を伴わずに行うことができ、**16**を収率76%で得ることができた。この際の合成中間体であるトシレート**15**もヨウ化アルキルに比べてやや反応性が低下するもののアルキル化反応には適しているため、**15**、**16**を用いてアルキル化を検討することにした。

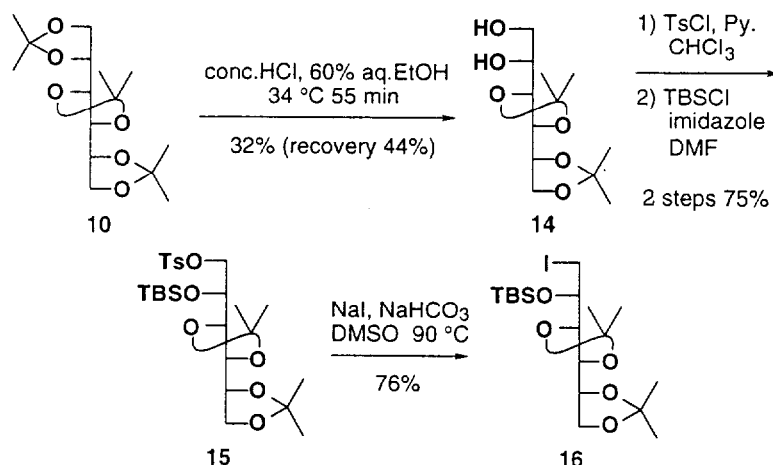


Figure 2-8

アルキル化反応は、岡野らの行った系で最も良い結果が得られた炭酸カリウム–アセトン条件の他にも、ナトリウムエトキシド–エタノール、ナトリウム *tert*–ブトキシド–*tert*–ブタノール、カリウム *tert*–ブトキシド–*tert*–ブタノールの各種条件を検討したが、ヨウ化アルキル**16**、トシレート**15**ともに反応は進行しなかった (Figure 2-9)。これは岡野らの検討したモデル分子**17** (Figure 2-10) に比べて、分子が大きく反応性が低下しているためと考えられる。そこで、ハロゲン化アルキルを反応性の高いヨウ化アルキル**16**に絞り、さらにアルキル化反応の条件を検討することにした。

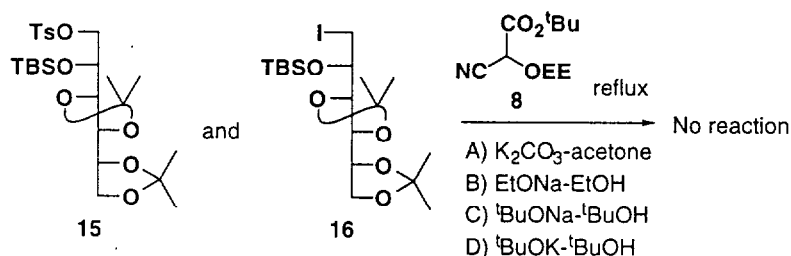


Figure 2-9

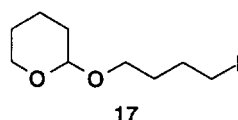


Figure 2-10

次に、水素化ナトリウムを塩基として用い、DMSO 溶媒中、触媒量のエタノールを加え、120度で2時間加熱したところ、反応は速やかに進行した (Figure 2-11)。

しかしながらこの反応には再現性が見られず、それは溶媒のDMSOからジメシルアニオンが生じているか否かに依存していると思われる。溶媒をDMFにかえて再度反応を行ったところ¹⁶⁾、同収率で、再現性よく反応は進行した (Figure 2-12)。

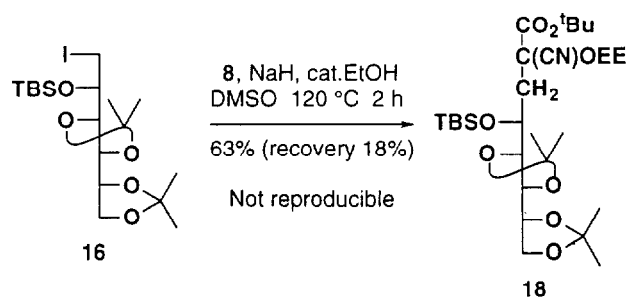


Figure 2-11

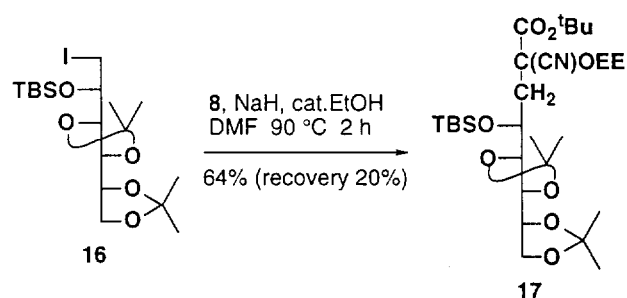


Figure 2-12

得られたアルキル化体17は、後処理がろ過という簡単な操作で済む陽イオン交換樹脂を用いて、70度に加熱して脱保護を行った後、2%水酸化ナトリウム水溶液で処理した。アセチル化することによって構造決定を行ったところ、得られたのは、酸性条件下の脱保護の段階で脱炭酸が起きたと思われる18であった (Figure 2-13)。

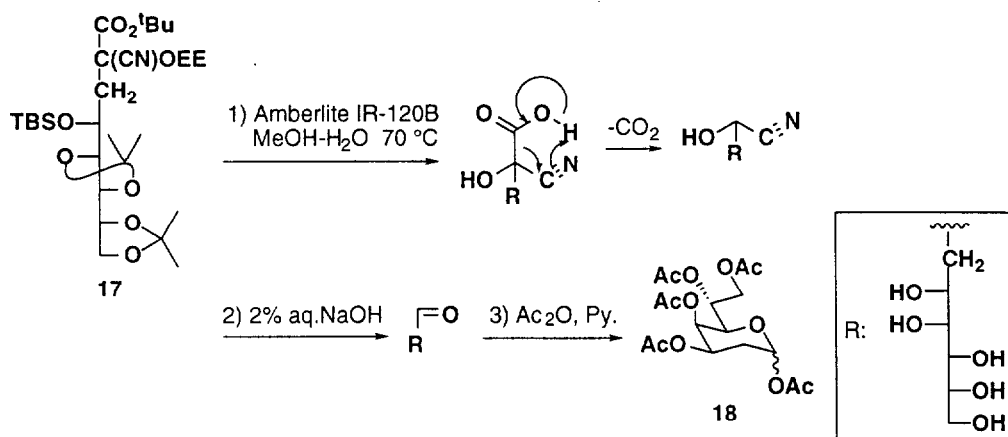


Figure 2-13

したがって、アルコキシシアノ酢酸エステル8はアルキル化反応後、意図的に脱炭酸を行えばアルデヒドを生成するので、C 1 ユニットであるアシルアニオン19の等価体と考えることができる (Figure 2-14)。しかも、8はモノアルキル化しか起きないので、良いアルデヒドの前駆体となる。

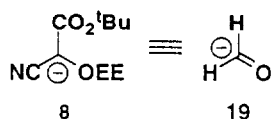


Figure 2-14

次に、脱炭酸の原因となるニトリル基を除去するため、エトキシエチル基のみを選択的に除去し、シアノヒドリンをケトンに変換してから陽イオン交換樹脂を用いて、その他の保護基を除去することにした (Figure 2-15)。なお、エトキシエチル基の選択的除去は、種々条件検討した結果、酢酸-水-THFの系が最も良かった。

得られた化合物をアセチル化し、カルボキシル基をジアゾメタンでメチルエステル化したところ、望む化合物**21**が得られた。しかし、陽イオン交換樹脂を用いた加水分解がメタノール-水の系で行われるため、ケトンがジメチルアセタールとなり、これを経由したと思われるメチルグリコシド**22**も得られてきた。

そこでメタノールの代わりにTHFを用いれば副生成物**22**は得られてこないのでは、この反応を試みたが、反応自体がほとんど進行しなかった。

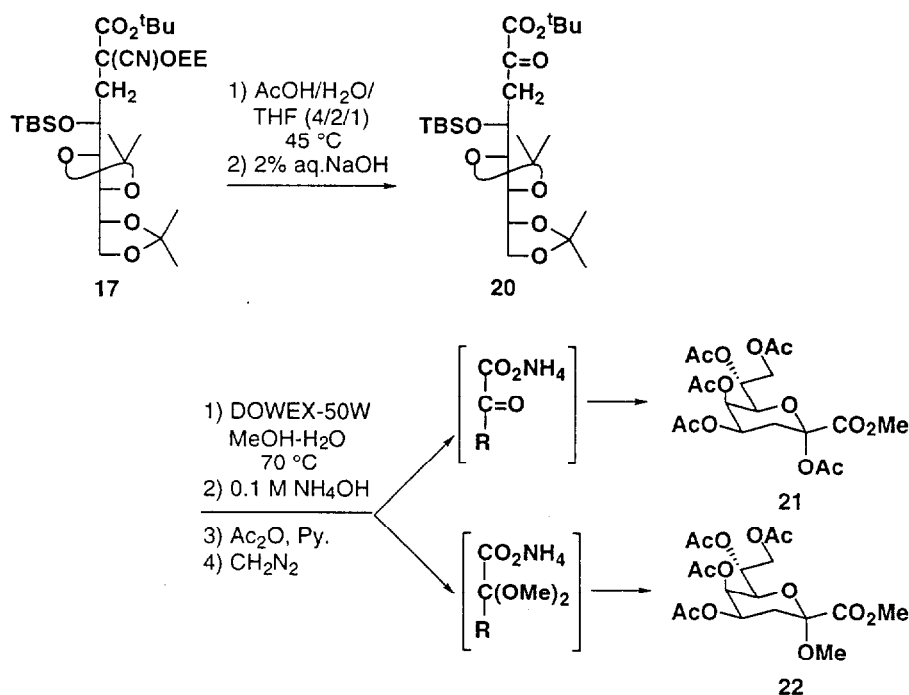


Figure 2-15

次に脱炭酸の原因が70度という熱にあると考え、室温で脱保護が行えるトリフルオロ酢酸-水-メタノールの系で反応を行い¹⁷⁾、これを0.1 Mアンモニア水で処理したところ、望む化合物である**23**のみが得られた。なお、全ての水酸基を無水酢酸でアセチル化、カルボキシル基をジアゾメタンでメチルエステル化して保護体**21**に誘導し、¹H・¹³C NMRスペクトル、マスマスペクトル、融点、旋光度により構造決定を行った (Figure 2-16)。¹⁸⁾

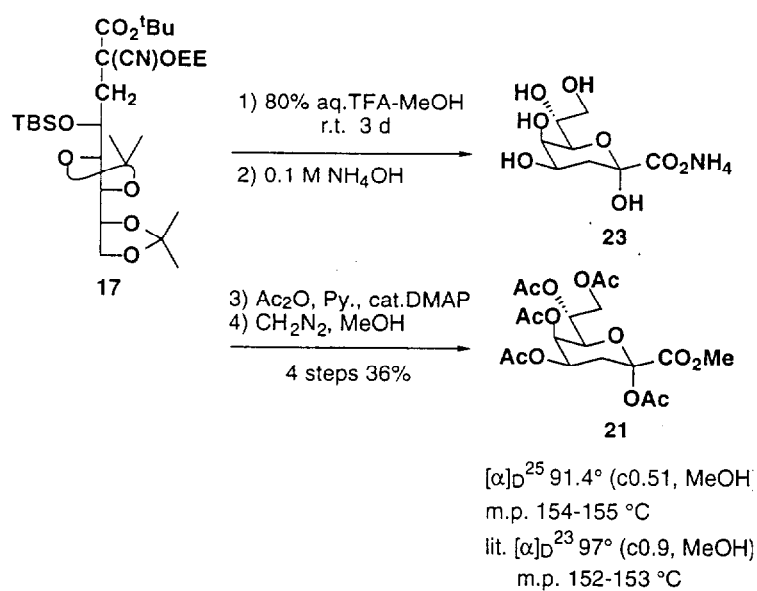


Figure 2-16

このようにして、アルコキシシアノ酢酸エステル8を用いたアルキル化反応によりKDOを合成することができたので、続いてKDNとシアル酸の合成を試みた。

4 アルコキシシアノ酢酸エステルを用いたシアル酸・KDNの合成

4-1 合成計画

シアル酸とKDNの合成上の問題点は次のようにまとめることができる。

- 1) 1位から3位にかけての2-ケト-3-デオキシ酸骨格の構築
- 2) 4位から8位にかけての不斉炭素の構築

そこでこういった問題点を考慮し、次のような合成計画を立てた (Figure 2-17)。

2-ケト-3-デオキシ酸骨格は、KDOの合成で示したように、アルコキシシアノ酢酸エステル**8**をハロゲン化アルキル**24**に対してアルキル化した後、シアノヒドリンをケトンに変換することによって構築することにした。

KDOの場合と異なり、シアル酸とKDNの合成で特に問題となるのは、ハロゲン化アルキル**24**の合成である。それは原料として望ましい、**24**と同じ立体化学、同じ官能基を持った、炭素数7の入手容易な単糖は存在しないからである。KDNとシアル酸は5位の置換基のみが異なるので、共通中間体から合成することができれば、効率的である。したがって、置換反応により水酸基およびアミノ基の導入ができる合成中間体を選べばよい。通常、分子間反応による2級炭素上での置換反応は困難であるため、分子内反応で5位に酸素官能基および窒素官能基の導入ができるように中間体としてエポキシ**26**を選んだ。

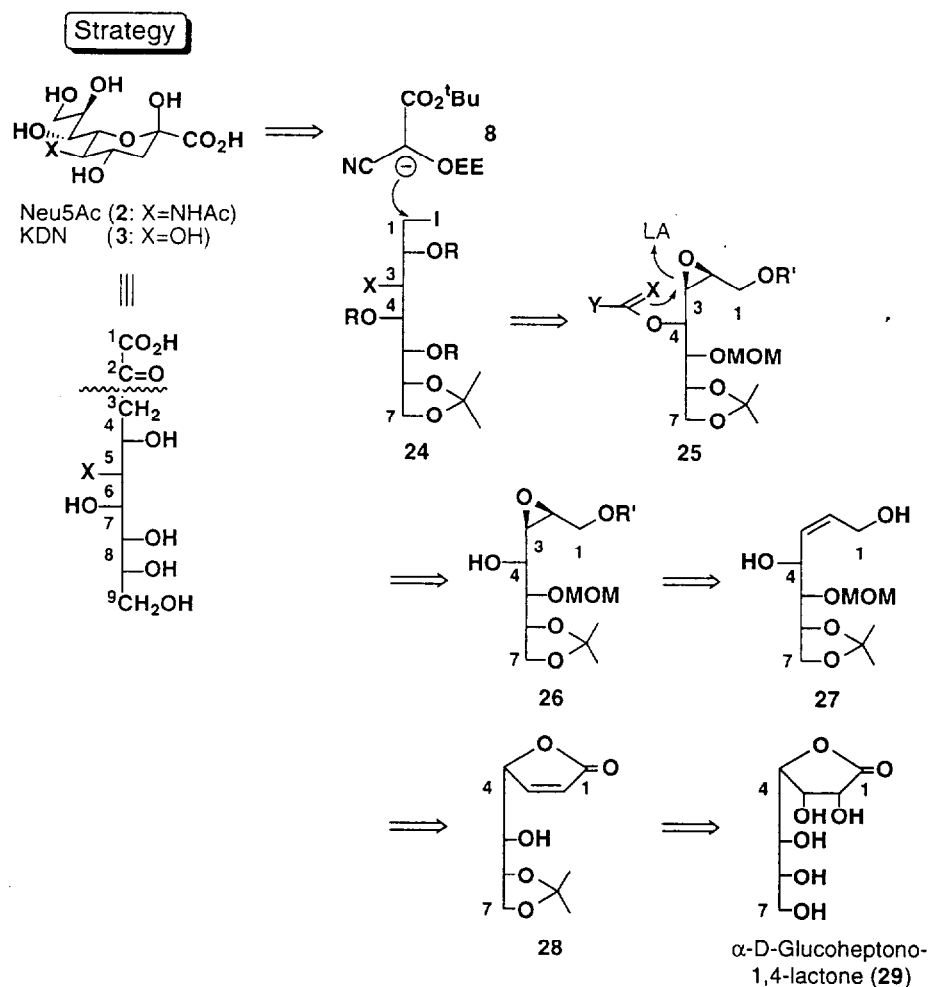


Figure 2-17

すなわち、Roush らの手法¹⁹⁾により、**26**の4位水酸基をフェニルカーバメートとすれば、ルイス酸で処理することにより酸素官能基を立体反転で3位に導入することができ、KDN (**3**)に導くことができる (Figure 2-18)。

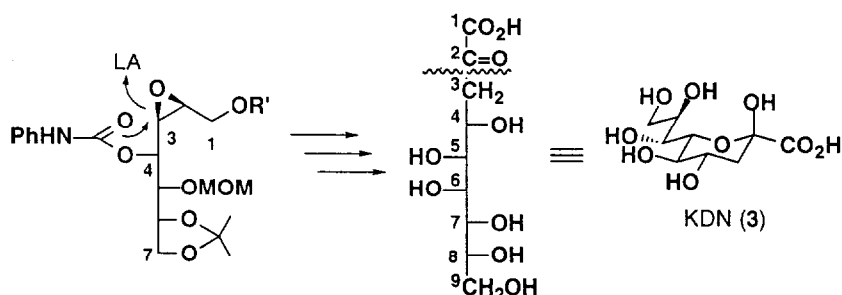


Figure 2-18

また Schmidt らの方法²⁰⁾により、**26**の4位水酸基をトリクロロアセトイミデートとすれば、ルイス酸で処理することにより酸素官能基を立体反転で3位に導入することができ、シアル酸 (**2**)に導くことができる (この際に、**24**の3・4位はオキサゾリンとして保護される) (Figure 2-19)。

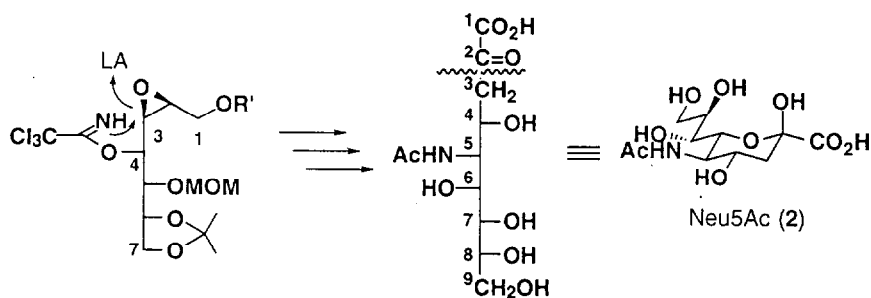


Figure 2-19

また**26**は、アリルアルコール**27**の4位水酸基を利用した立体選択的なエポキシ化によって得られる。**27**は、 α , β -不飽和ラクトン**28**を還元することにより容易に導くことができる。

α , β -不飽和ラクトン**28**は、既知法により²¹⁾、2-(トリメチルシロキシ)フラン**30**²²⁾とD-グリセルアルデヒド誘導体**31**のルイス酸を用いたアルドール反応により合成することができるが (Figure 2-20)、同じ炭素数と同じ立体化学を持った α -D-グルコヘプトノー1, 4-ラクトン**29**からの変換も可能と考えた。**29**は安価であり、合成原料として非常に魅力的である。

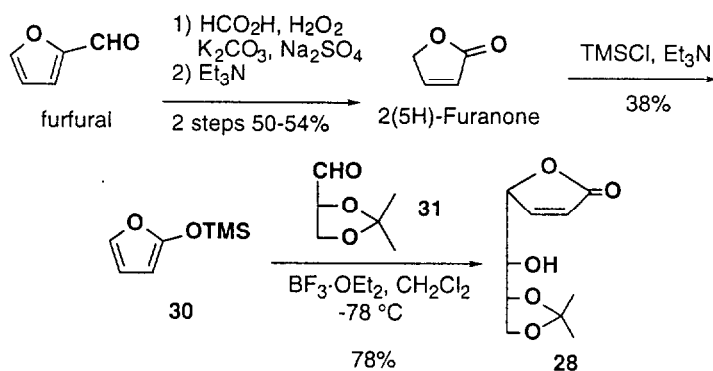


Figure 2-20

保護基については *tert*-ブチル基、エトキシエチル基、イソプロピリデン基は酸性条件下において除去できるので、ハロゲン化アルキル**24**の2位と5位（シアル酸・KDNの4位と7位）の水酸基にも同条件下において除去できる保護基を用いることで、アルキル化反応後の脱保護は、より簡単化される。なおKDNについてはエポキシ開環の際に生成するカーボネートのエーテル系保護基への変換が必要である。またシアル酸については、5・6位のオキサゾリンは同条件下でシアル酸に必要な、5・6位のアセトアミド基、水酸基に変換される。

また不飽和ラクトン**28**に対して、立体選択的にアミンをマイケル付加させ、アジドでトラップできれば、GG167(4)²³⁾の4・5位の窒素官能基が導入できるので、この合成ルートは汎用性の高いルートであると言える (Figure 2-21)。

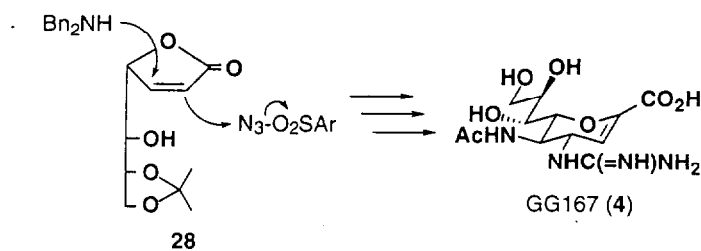


Figure 2-21

次に、KDNの合成を検討した結果について述べる。

4-2 KDNの合成の検討

まず、ラクトン**29**から α , β -不飽和ラクトン**28**への変換について検討した。

目的とする**28**を得るため、**29**をイソプロピリデン基により保護することにした。ラクトン**29**のジイソプロピリデン²⁴⁾、およびジベンジリデン誘導体²⁵⁾は既知化合物であったが、今回筆者はアセトン中で硫酸銅と処理することによりモノイソプロピリデン体**32**が、DMF中で

-トルエンスルホン酸存在下、2, 2-ジメトキシプロパンと処理することによりジイソプロピリデン体**33**が選択的に得られることを見いだした (Figure 2-22)。

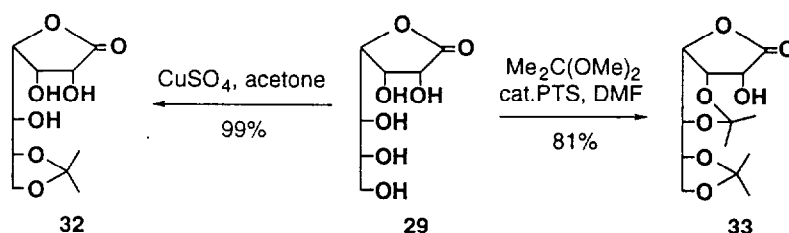


Figure 2-22

モノイソプロピリデン**32**の2・3位のジオール部位をオレフィンに変換するため、トルエン溶媒中、100度で*N*, *N*-ジメチルホルムアミドジメチルアセタールを作用させ、続いて無水酢酸中で160度に加熱した。²⁶⁾ 得られた化合物は目的とする化合物**28**ではなく、ジエン構造を有していた (Figure 2-23)。

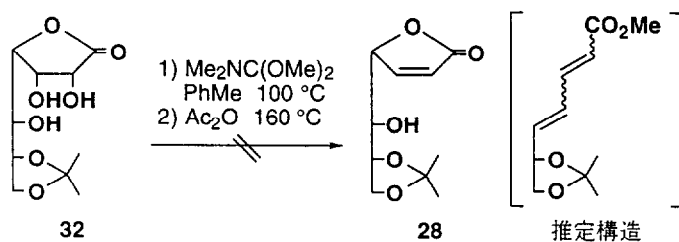


Figure 2-23

続いて、ジイソプロピリデン**33**の2位水酸基をトリフレートとし、臭化テトラブチ

ルアンモニウムを用いて、2位の立体配置が反転した臭素34を得た。34を亜鉛で処理することにより²⁷⁾ 28を得ようと試みたが、臭素が還元された35を得るにとどまった。さらに、35に対し各種塩基を用いてβ-脱離を試みたが目的とする28は得られなかった (Figure 2-24)。

また、34を亜硫酸水素ナトリウムで処理して²⁸⁾ 28を得ようと試みたが、原料回収に終わった。これらの結果は、環状エーテルによって保護されている3位水酸基の低い脱離能によるものと考えられる。

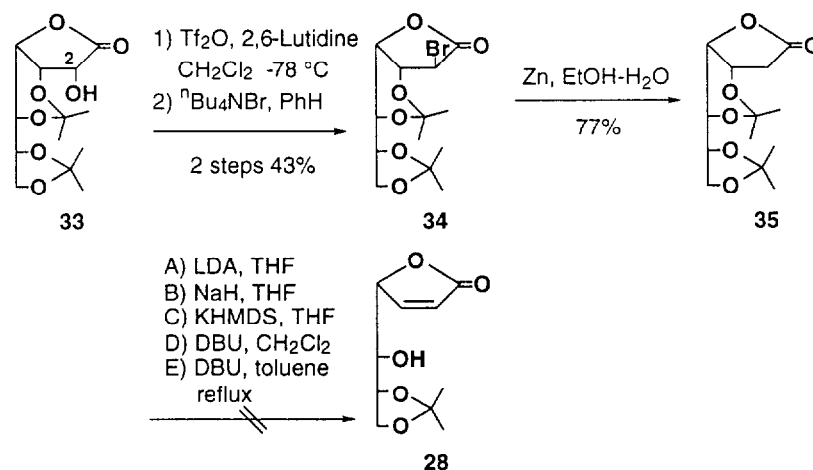


Figure 2-24

最近、稲永らはヨウ化サマリウム (II) を用いた2, 3-ジアセトキシ-γ-ラクTONのα, β-不飽和ラクTON36への変換反応を報告しており²⁹⁾、筆者もこの方法を用いて不飽和ラクTON28を合成しようと考えた (Figure 2-25)。

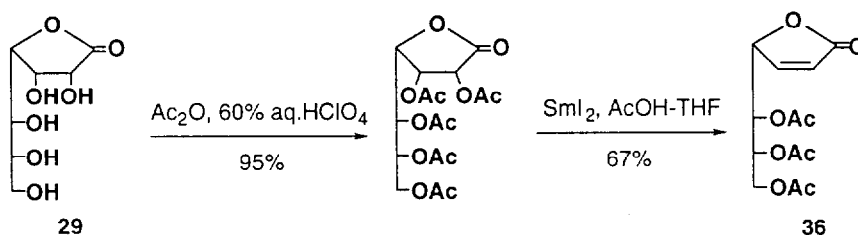


Figure 2-25

モノイソプロピリデン32に対して選択的なアセチル化が行えれば、望む不飽和ラクTON28が得られるはずである。そこで、種々条件検討を行った結果、塩化メチレン溶媒中、 -15°C で塩基として2, 6-ルチジン、アセチル化剤として塩化アセチルを用いたところ、主生成物として2, 3-ジアセチル体を得ることができた (Figure 2-26)。

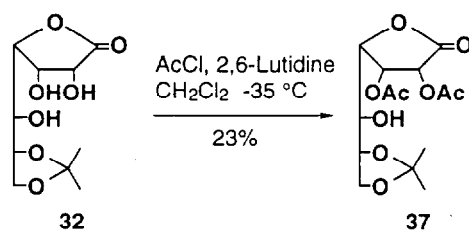


Figure 2-26

得られたジアセチル体**37**に対して、ヨウ化サマリウム (II) を用いたところ、定量的に望む α, β -不飽和ラクトン**28**を得ることに成功した (Figure 2-27)。

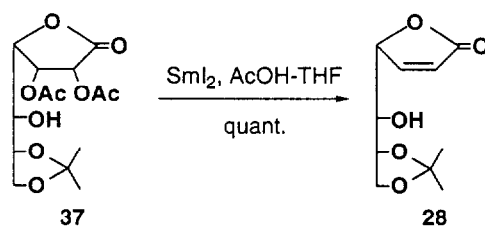


Figure 2-27

しかしながら、ヨウ化サマリウム (II) を用いた反応は大量合成には適しておらず、また選択的なアセチル化反応も低収率であったので、原料の供給は既知法を用いて行うことにした。

フラン誘導体**30**とグリセルアルデヒド誘導体**31**のジアステレオ選択的なアルドール反応により得られた**28** (Figure 2-20) に対して、ジエチルアニリン溶媒中でクロロメチルメチルエーテルを作用させることにより、4位の異性化を伴うことなく遊離の水酸基を保護し、**38**を収率89%で得た。 α, β -不飽和ラクトン**38**の還元は種々条件検討した結果、DIBAHで一度ラクツールまで還元した後、エーテル溶媒中でLAH還元するのが最も良い方法であった (2段階、収率89%、Figure 2-28)。

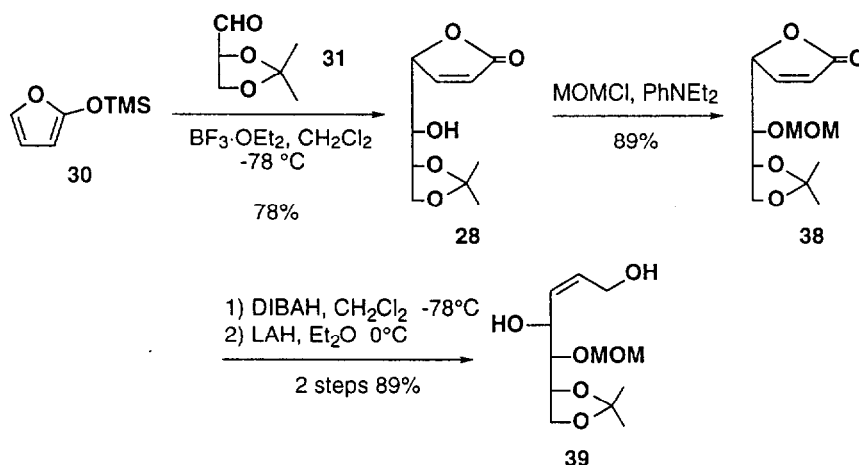


Figure 2-28

還元して得られたジオール**39**は、1級水酸基を選択的に *tert*-ブチルジフェニルシ

リル基で保護し、続いて*m*-クロロ過安息香酸を用いて、オレフィンをエポキシへと酸化した（2段階、収率65%、Figure 2-29）。¹H NMR スペクトルから、得られた化合物は単一化合物であり、これによりエポキシ化が立体選択的に行われたことが判明した。²⁰⁾

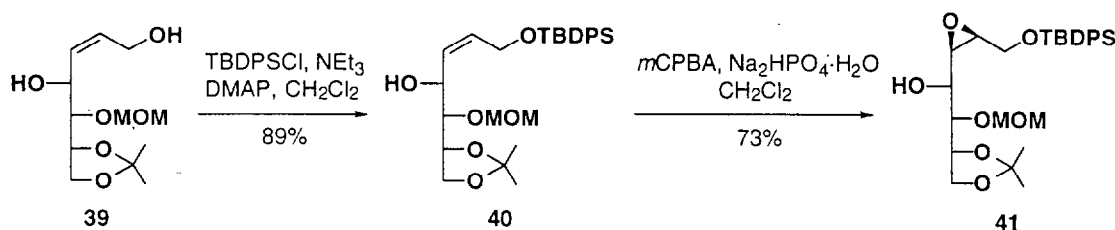


Figure 2-29

得られたエポキシ**41**は、フェニルイソシアネートとピリジンを作用させることにより、収率89%で*N*-フェニルカーバメート**42**に変換した。さらに**42**を触媒量のジエチルアルミニウムクロリドで処理してエポキシを開環させ、続く硫酸処理によって、一度生成したエリトロジオールのカーボネート**43**がより熱力学的に安定なトレオジオールのカーボネートに異性化した**44**を収率49%で得ることができた（Figure 2-30）。

Roush らの報告¹⁹⁾によれば、生成したエリトロジオールのカーボネートは転移しないということであったが、この系においてはより熱学的に安定なトレオジオールのカーボネートに転移することが分かった。これは¹H NMRにより、水酸基のプロトンが4位のプロトンとカップリングし、2・3位のプロトンが低磁場シフトしていることから明らかとなった。

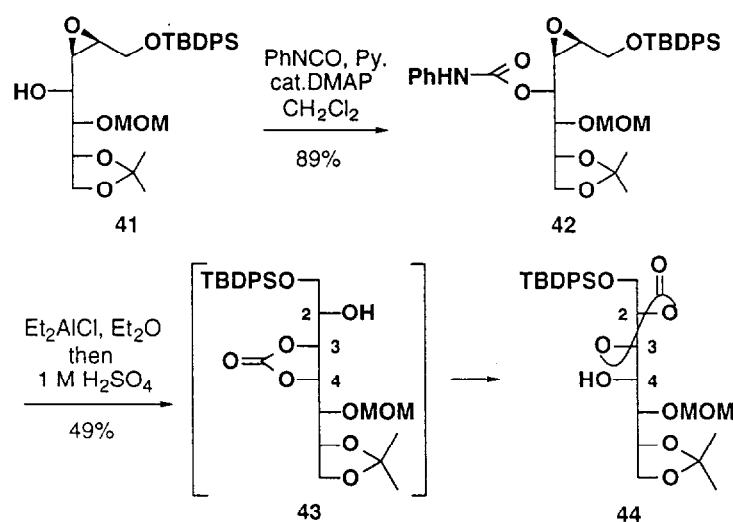


Figure 2-30

得られた**44**は、まず遊離の水酸基をメトキシメチル基で保護した（収率88%、Figure 2-31）。さらにカーボネートはアルキル化反応条件には耐えられないと判断し、イソプロピリデン基への保護基の変換を行うことにした。

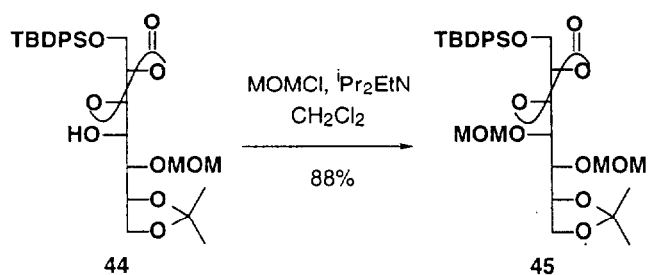


Figure 2-31

カーボネートの除去については炭酸カリウム-メタノール条件や、LAHを用いた還元条件で行ったが、いずれの場合にも1位水酸基の保護基である *tert*-ブチルジフェニルシリル基が脱離したものが多く見られた。そこで、THF溶媒中エチレングリコールと水素化ナトリウムを用いて、カーボネートの除去を試みた。³⁰⁾ この方法で脱保護を行うとシリル基の脱離は見られず、89%という良好な収率でジオール46を得ることができた (Figure 2-32)。

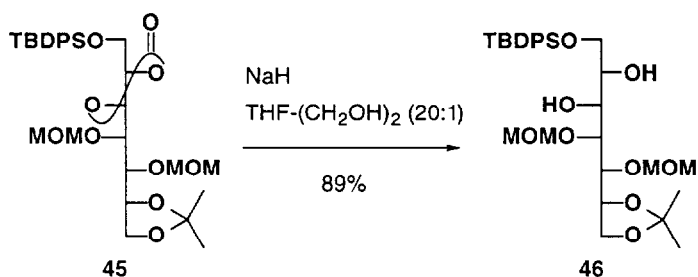


Figure 2-32

46のジオールをイソプロピリデン基にて保護し、さらにシリル基の除去を行うことによりアルコール48を得た (2段階、収率78%、Figure 2-33)。

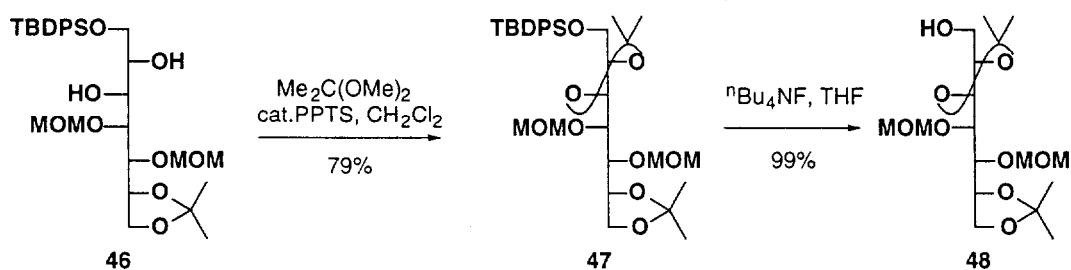


Figure 2-33

脱離基はKDOの合成と同様にまず、ヨウ素を選んだ。KDOの合成では、トシレートを経たヨウ素への変換を行ったが、今回は水酸基の直接的なヨウ素への変換を行った。すなわち、ヨウ素-トリフェニルホスフィン-イミダゾールを用いることによってヨウ素化を行い、収率49%で49を得ることができた (Figure 2-34)。

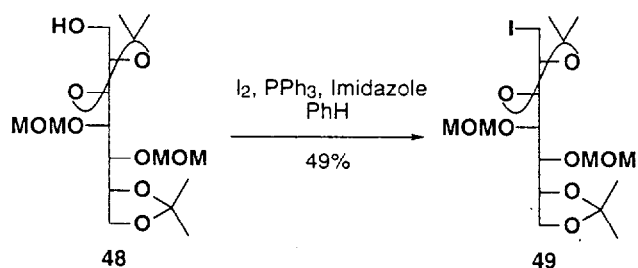


Figure 2-34

得られたアルキル化前駆体**49**はKDOの合成と同様な条件にてアルキル化反応を試みたが、収率は18%と低いものであった (Figure 2-35)。これは、KDOの合成の時よりも、アルキル化剤**49**の分子の大きさが増し、反応性が乏しくなっているからだと思われた。そこで、より反応性に富んだトリフレート^{10) (ziv)}の合成を行った。トリフレートはヨウ化物よりも反応性が非常に高く、低温でアルキル化反応が進行することが知られている。

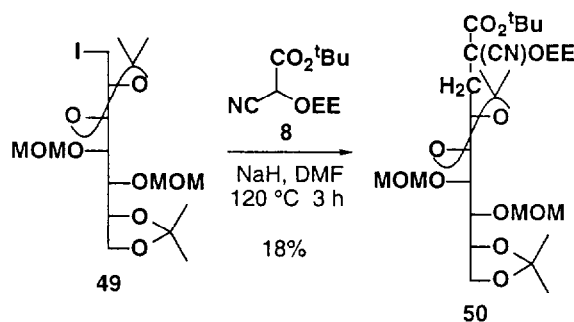


Figure 2-35

トリフレートは非常に不安定な化合物であることが知られているが、この系においては隣接する2, 3位がイソプロピリデンという環状保護基で保護されており、トリフレートは比較的立体的に込み入った位置に存在するため、安定に単離することができた (Figure 2-36)。そこで、このトリフレート**51**を用いてアルキル化反応を行ったところ、室温という非常に穏和な条件でアルキル化することができた (2段階、収率71%)。

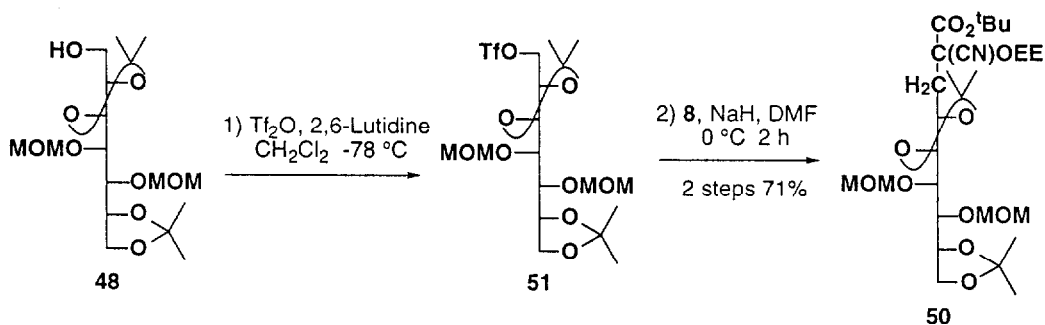


Figure 2-36

得られたアルキル化体**50**はKDOの合成で最適化された条件によって脱保護を行い、

カルボキシル基をベンジルエステル化、水酸基をアセチル化して保護体**53**に誘導し、 $^1\text{H} \cdot ^{13}\text{C}$ NMRスペクトル、マスペクトル、旋光度によりその構造決定を行った (Figure 2-37)。⁸⁾

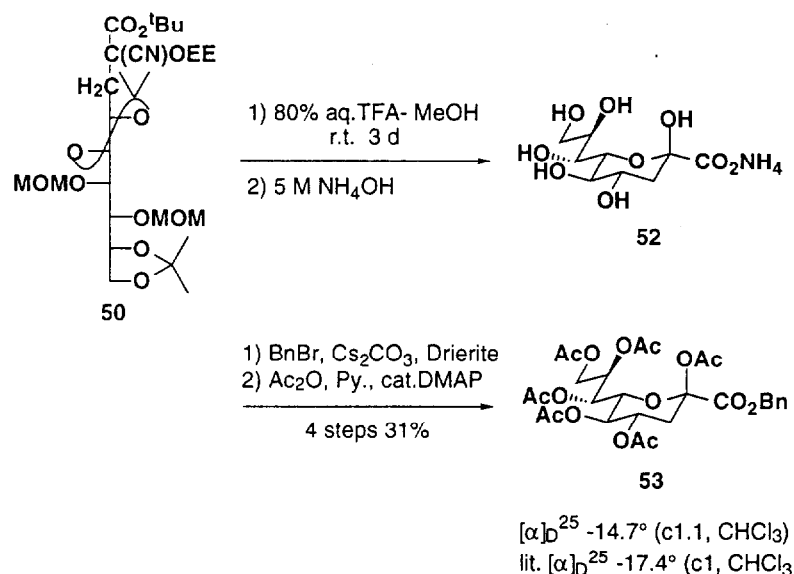


Figure 2-37

このようにしてKDNを合成することができたので、同様な手法を用いてシアル酸の合成についても検討した。

4-3 シアル酸の合成の検討

KDNの合成においては、ジオール**39**の1級水酸基は *tert*-ブチルジフェニルシリル基で保護したが、今回はより安価な *tert*-ブチルジメチルシリル基で保護することにした。**54**を未精製のまま *m*-クロロ過安息香酸を用いて、オレフィン部位をエポキシシ**55**へと酸化した (2段階、収率70%、Figure 2-38)。 ^1H NMRスペクトルから得られた化合物は単一化合物であり、これによりエポキシ化が立体選択的に行われたことが分かった。

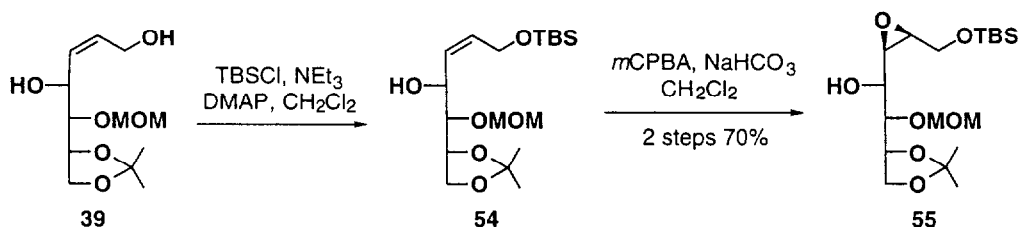


Figure 2-38

得られたエポキシ**55**は、DBUとトリクロロアセトニトリルを作用させることにより、収率76%でトリクロロアセトイミデート**56**に変換した。さらに**56**を触媒量の三

フッ化ホウ素ジエチルエーテル錯体で処理してエポキシを開環させることにより、オキサゾリン**57**を収率65%で得ることができた (Figure 2-39)。

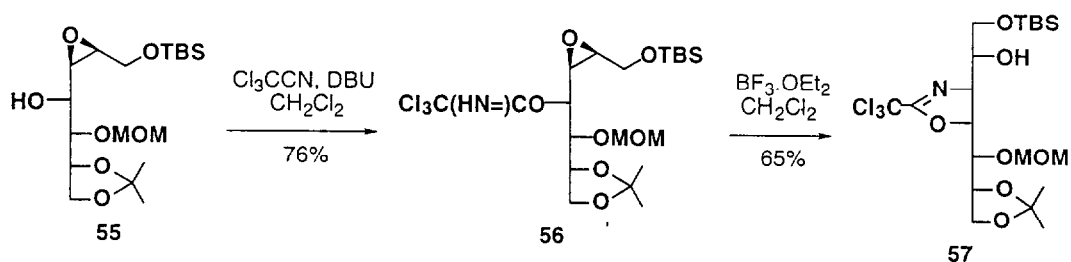


Figure 2-39

得られた**57**は、酸に非常に不安定な 2-トリクロロメチルー 1, 3-オキサゾリン骨格を有しており、取り扱いが困難であることが予想された。また、この骨格をスズヒドリド還元して得られる 2-メチルー 1, 3-オキサゾリンのプロトンはアルキル化反応の条件では引き抜かれれないと判断し、還元体**58**に導いた (収率80%、Figure 2-40)。

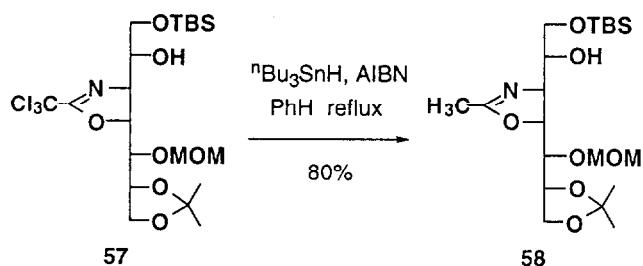


Figure 2-40

続いて、**58**をエチルビニルエーテルと 1.1 当量のカンファースルホン酸で処理し、2 位の水酸基をエトキシエチル基で保護した (Figure 2-41)。この際、カンファースルホン酸を 1 当量以上用いたのは、オキサゾリンの窒素原子の非共有電子対によって、1 当量の酸が消費されてしまうからである。また、メトキシメチル基による保護も試みたが、原料回収に終わった。

さらに 1 位の水酸基を脱離基に変換するため、*tert*-ブチルジメチルシリル基をフッ化テトラブチルアンモニウムを用いて除去しアルコール**60**に導いた (2 段階、収率89%)。続いてヨウ素-トリフェニルホスフィン-イミダゾール条件で 1 級水酸基をヨウ素化し、アルキル化前駆体**61**を収率61%で得ることができた。

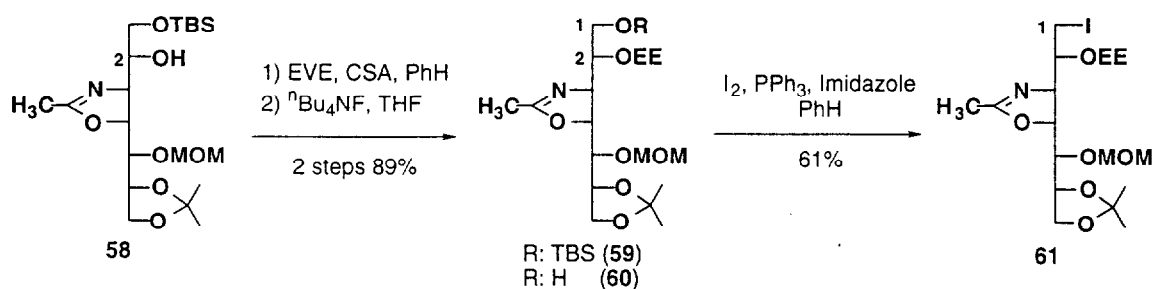


Figure 2-41

鍵反応であるアルキル化は、KDOの合成と同様な条件で行った。すなわち、DMF溶媒中、水素化ナトリウムを塩基として用い、触媒量のエタノールを加え120度で2時間加熱した。しかしアルキル化反応は全く進行せず、得られた化合物の $^1\text{H NMR}$ スペクトルから、オキサゾリンのメチルプロトンが消失していることが判明した (Figure 2-42)。そこで、このプロトンが反応に悪い影響を与えていると推測し、57の2-トリクロロメチル-1,3-オキサゾリン部位を還元せずに、アルキル化前駆体に誘導することにした。

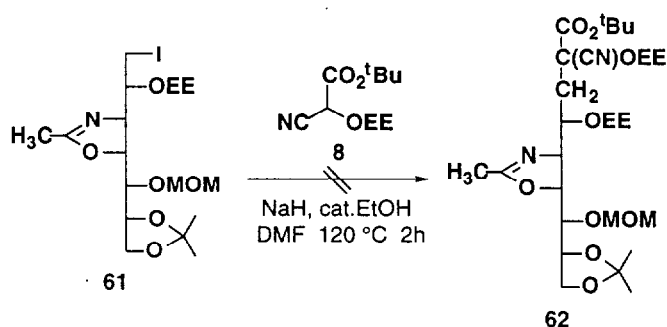


Figure 2-42

トリクロロ体57はメチル体58に比べてかなり酸に不安定で、2位の水酸基をエトキシエチル基で保護しようとする間にTLCを展開している間に化合物の分解が見られた。種々条件検討した結果、酸を加えてからちょうど1分後にトリエチルアミンを加えて酸を中和する方法が、最も良い収率76%でエトキシエチル保護体63を与えた (Figure 2-43)。

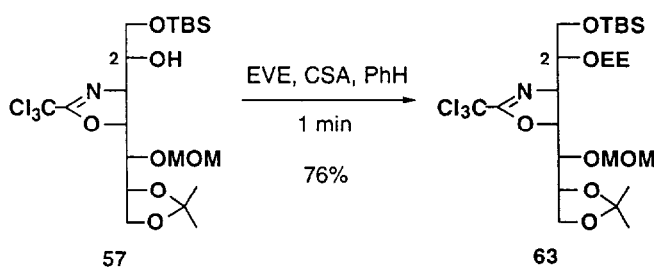


Figure 2-43

63の *tert*-ブチルジメチルシリル基をフッ化テトラブチルアンモニウムを用いて脱保護して64に導き、さらに前述の条件でヨウ素化を試みた (Figure 2-44)。しかし、トリフェニルホスフィンが2-トリクロロメチル-1,3-オキサゾリン部位と反応して Wittig 塩を形成してしまい、ヨウ化物65を得ることができなかった。そこで、アルキル化前駆体を1段階で調製することができるトリフレート66にすることにした。

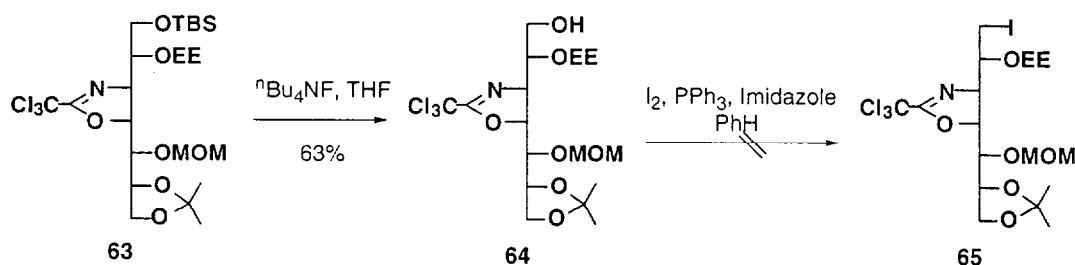


Figure 2-44

アルコール64は-78度で、2,6-ルチジンと無水トリフルオロメタンスルホン酸で処理することによりトリフレート66に誘導し、後処理後、未精製の状態ですぐに次のアルキル化反応に使用した。

アルキル化は、THF 溶媒中、水素化ナトリウムを塩基として用い、0度で1時間攪拌して行った。得られた化合物は¹H NMR スペクトルとマススペクトルから、アルキル化体67であることが判明したが、その収率は14%と非常に低かった (Figure 2-45)。これは、不安定なトリフレートがアルキル化反応の最中に分解しているためと考えられる。オキサゾリン部分を加水分解しておいてから、適当な保護を行い、トリフレートに変換するということも考えられたが、その化合物が安定であるという保証は全くないので、新たな合成ルートを立案し、実行することにした。

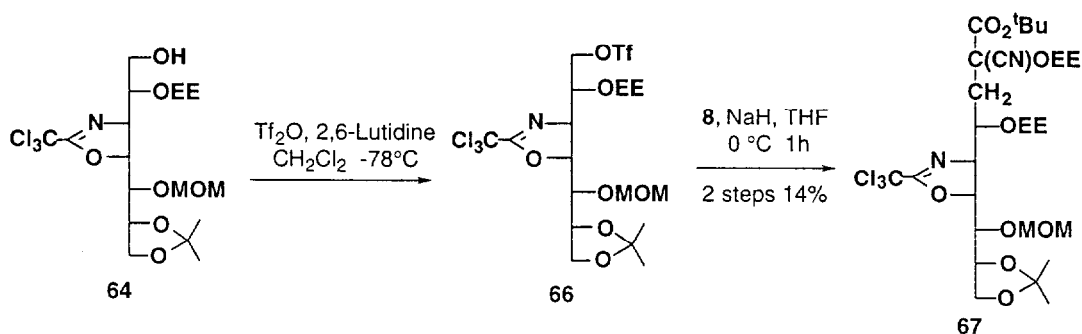


Figure 2-45

4-4 シアル酸の合成の検討その2

今の合成で問題となる点は、官能基を全て揃えてからアルキル化反応を行うところにある。そこで、アルキル化後に官能基の導入を行えば、このような問題点は解決できると思われる。その際のアルキル化剤は、よりアルキル化が進行しやすいように反

応性の高い基質が望まれる。そこで、ジオール**39**より容易に導くことができる臭化アリル**71**をアルキル化剤として選ぶことにした。また官能基の導入については、先ほどと同様なルートで行うことにした (Figure 2-46)。

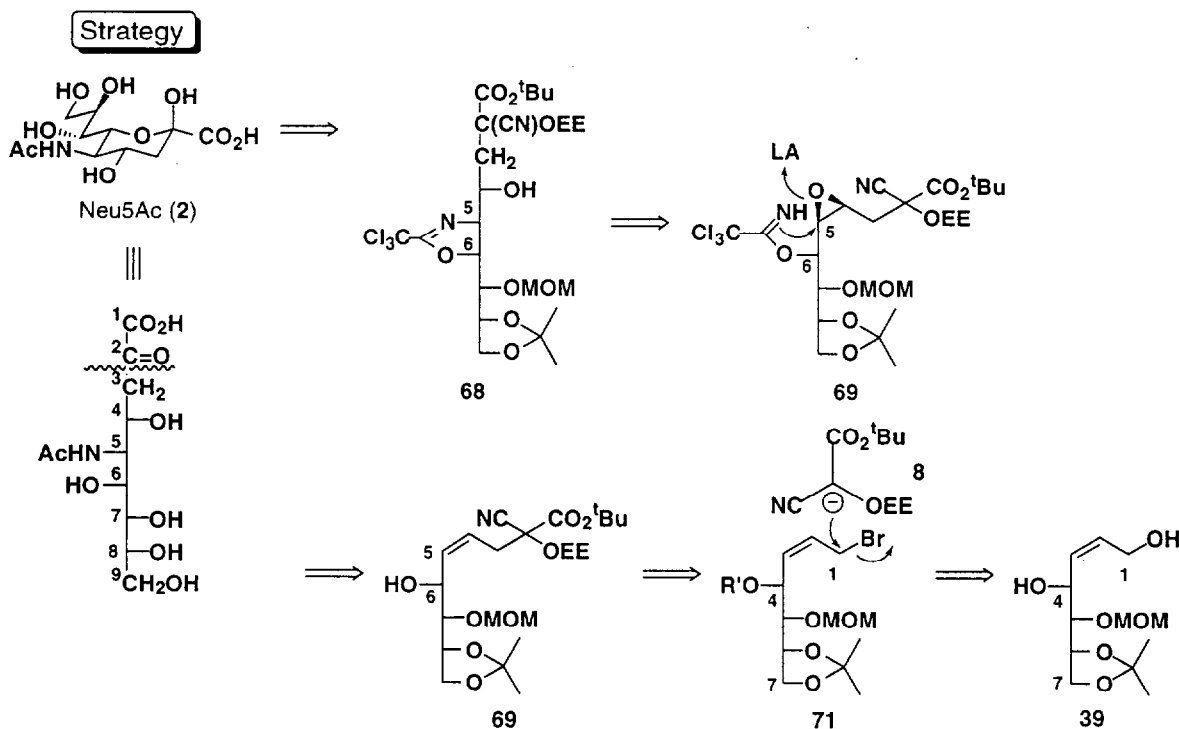


Figure 2-46

ジオール**39**に対して、四臭化炭素-トリフェニルホスフィン条件を用いて1級水酸基のみを臭素化した後、系中に2, 6-オールチジン、*tert*-ブチルジメチルシリルトリフルオロメタンスルホン酸 (TBSOTf) を加えて4位水酸基を *tert*-ブチルジメチルシリル化し、臭化アリル**72**を得た (2段階、収率81%、Figure 2-47)。この際、*tert*-ブチルジメチルシリルクロリドを用いた場合に起こりうる臭素の塩素への置換反応を考慮し、TBSOTfを用いた。

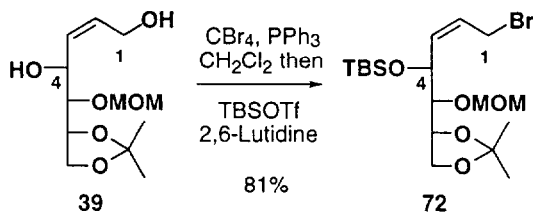


Figure 2-47

これにより得られた臭化アリル**72**に対して、アルキル化反応を行った。アルキル化はTHF溶媒中、水素化ナトリウムを塩基として用いることによって、室温という非常に穏和な条件で行うことができ、収率85%で望むアルキル化体を得ることに成功した (Figure 2-48)。得られたアルキル化体は¹H NMRを測定したところ、ジアステレ

オ混合物であった。

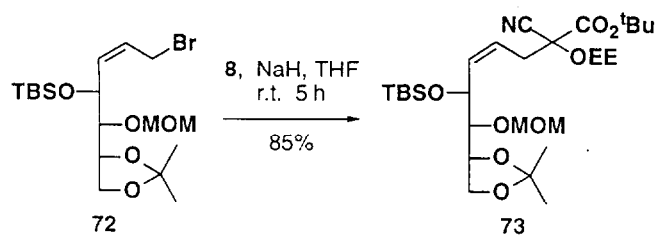


Figure 2-48

続いてシリル基の除去を行い、*m*-クロロ過安息香酸を用いてエポキシ化を行った。エポキシ化の立体選択性については原料がジアステレオ混合物であるために不明であるが、アルキル化反応で生じたホモアリル位の置換基による立体選択性に対する影響はないと考え、選択的なエポキシ化が進行したと推測し、以下の実験を行った (Figure 2-49)。

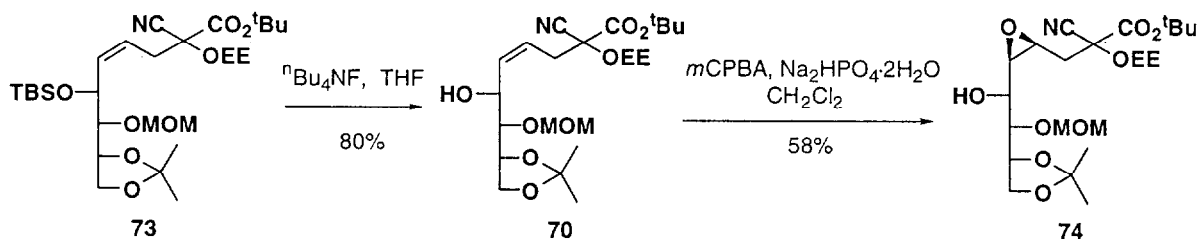


Figure 2-49

74に対してトリクロロアセトニトリル、DBUを作用させトリクロロアセトイミデート69とした後、触媒量の三フッ化ホウ素ジエチルエーテル錯体で処理することによってオキサゾリンを得ようとしたが、エトキシエチル基の脱離が見られ、複雑な混合物を与えた (Figure 2-50)。

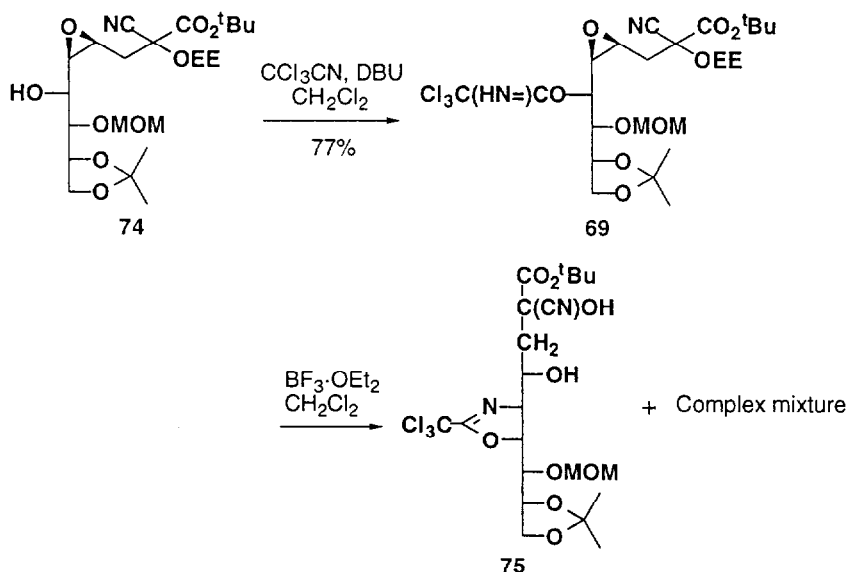


Figure 2-50

そこで、アルコキシシアノ酢酸エステルの保護基をある程度の酸に耐えうる *tert*-ブチルジメチルシリル基に換え、同様の反応を行ってトリクロロアセトイミデート体まで導くことにした (Figure 2-51)。

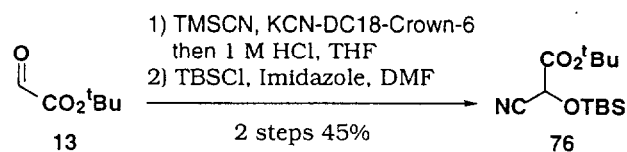


Figure 2-51

この際、臭化アリの4位水酸基の保護基としては *tert*-ブチルジメチルシリル基を用いることができなくなるので、このアルキル化反応条件に耐えうる保護基としてアセチル基を用いることにした。ジオール**39**に対して、前述の条件を用いて1級水酸基のみを臭素化し、ワンポットで2, 6-ルチジン、臭化アセチルを用いて4位水酸基をアセチル化した (Figure 2-52)。この際、塩化アセチルを用いた場合に起こりうる臭素の塩素への置換反応を考慮し、臭化アセチルを用いた。

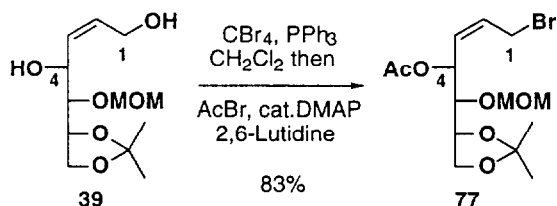


Figure 2-52

これにより得られた臭化アリル**77**に対して、前述の条件でアルキル化反応を行い、収率95%で望むアルキル化体**78**を得ることができた (Figure 2-53)。なお、得られたアルキル化体は2位に新たな不斉点を生じるので2種類のジアステレオ混合物であることが予想されたが、 $^1\text{H NMR}$ を測定したところ単一化合物であった。これは、立体選択的にアルキル化反応が進行したことを意味する。

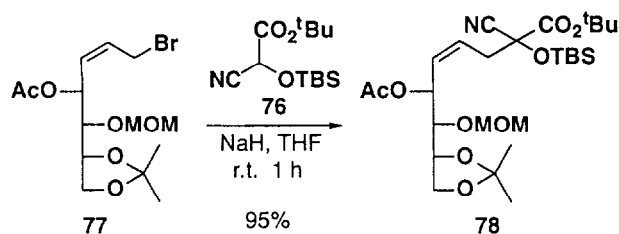


Figure 2-53

続いてアセチル基の除去を行い、*m*-クロロ過安息香酸を用いて立体選択的なエポキシ化を行った (2段階、収率53%、Figure 2-54)。これもジアステレオ混合物ではない単一化合物**80**を与えた。

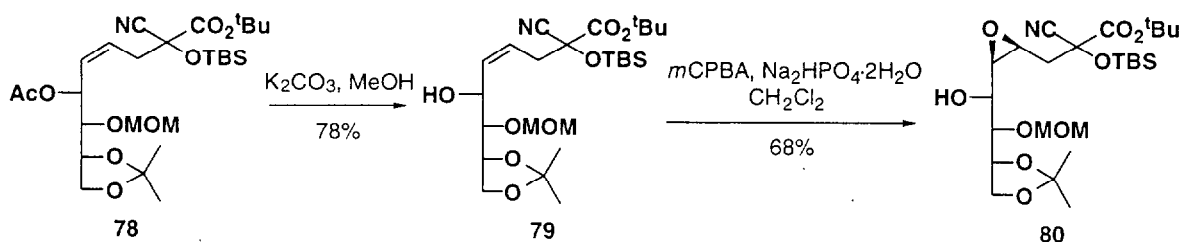


Figure 2-54

さらに、**80**に対してトリクロロアセトニトリル、DBUを作用させトリクロロアセトイミデート**81**とした後、三フッ化ホウ素ジエチルエーテル錯体を触媒量用いてエポキシ開環反応を行ったところ、望むオキサゾリン**82**を2段階、収率54%で得ることに成功した (Figure 2-55)。

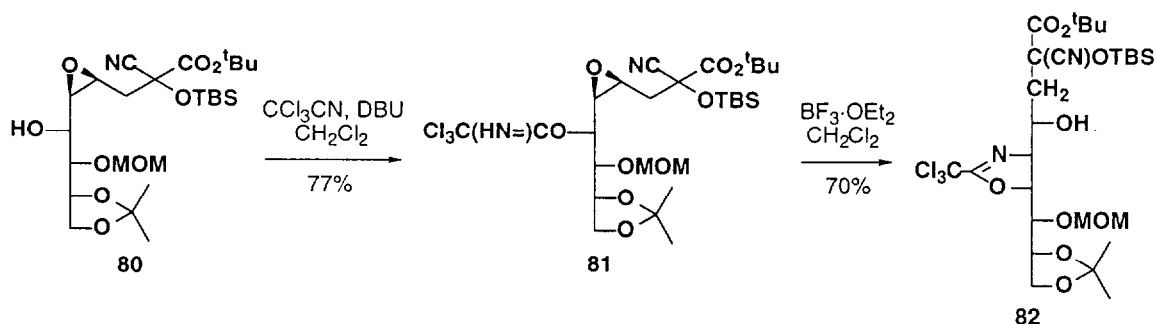


Figure 2-55

得られたオキサゾリン**82**は、脱保護を行うのみでシアル酸へ誘導できると考え、まずオキサゾリン部位の加水分解を行った。ピリジン-水混合溶媒中、*p*-トルエンスルホン酸を加えて80度に加熱することによって³¹⁾、加水分解は進行したが、次のような副反応が起きた (Figure 2-56)。それは4位の水酸基がニトリル炭素に求核攻撃して加水分解された γ -ラクトン**83**であった。そこで、4位の水酸基の保護を行ってからオキサゾリンの加水分解を行うことにした。

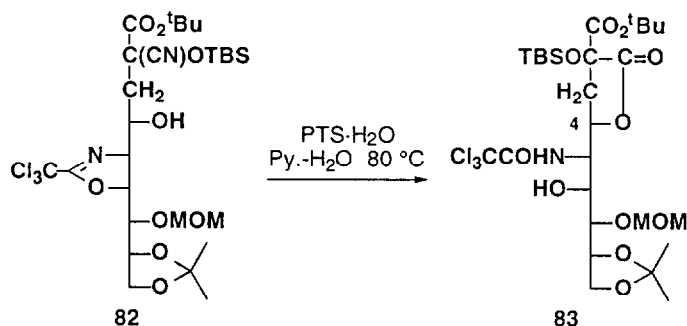


Figure 2-56

まず *tert*-ブチルジメチルシリル基にて保護を行おうと考え、*tert*-ブチルジメチル

シリクロリド-イミダゾール条件でシリル化を試みたが反応は進行しなかった。そこで、TBSOTfと2,6-ルチジンで処理したところ、TBSOTfがルイス酸として働き、 γ -ラクトン**84**のみが得られた (Figure 2-57)。

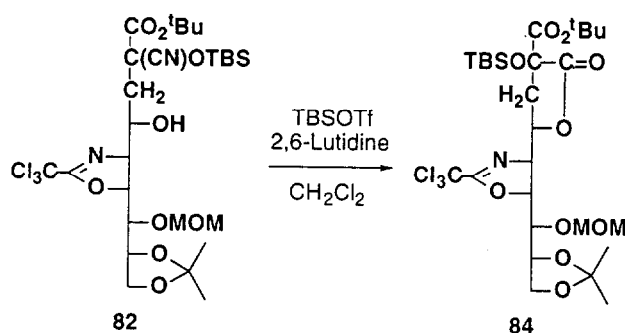


Figure 2-57

次に、メトキシメチル基による保護を試みた。室温では反応は進行しなかったが、40度にするにより、終夜撹拌することで望むメトキシメチル体**85**が収率85%で得られた (Figure 2-58)。

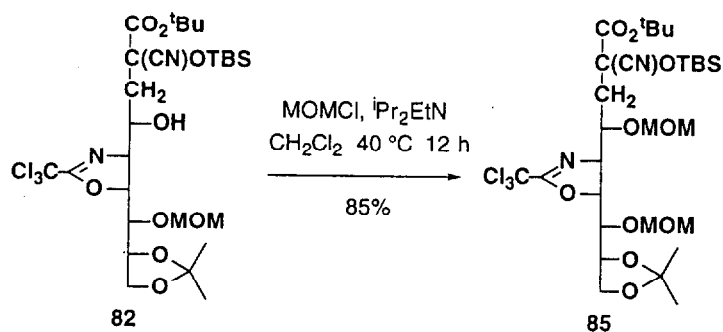


Figure 2-58

続いてオキサゾリンの加水分解を行ったところ、前述した副反応を伴うことなく、収率72%で望むトリクロロアセトアミド**86**を得ることができた。さらに塩素をスズヒドリド還元によって除去し、定量的にアセトアミド**87**へと変換した (Figure 2-59)。

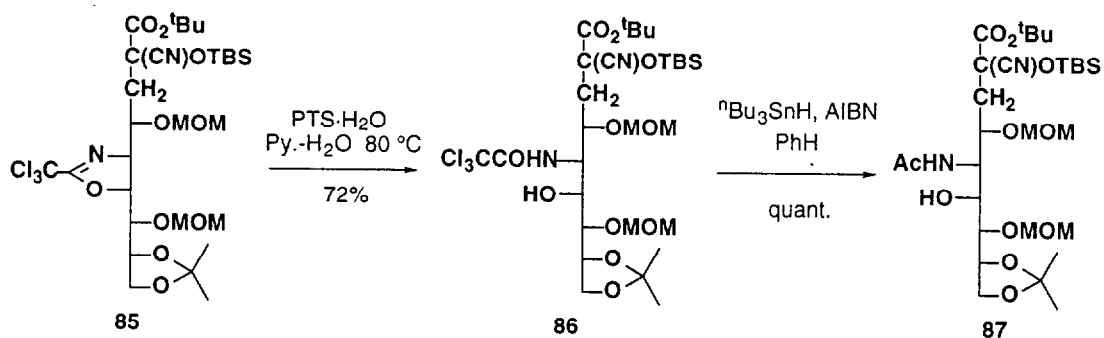


Figure 2-59

得られた**87**をKDO・KDNの合成で用いた脱保護条件で処理することによって、望む脱保護体**88**に導くことができたが、この方法には再現性がなかった (Figure 2-60)。これは3級水酸基の保護基であるシリル基が酸に対して強い耐久性を示すためだと考え、シリル基の除去を行ってから酸による脱保護を行おうと考えた。シリル基の除去は0度でフッ化テトラブチルアンモニウムを用いて行い、収率80%でラクトール**90**を得ることに成功した (Figure 2-61)。これはいったん生成したシアノヒドリンのテトラアンモニウム塩がケトンへと変換し、さらに分子内の水酸基により求核攻撃されて得られたものである。

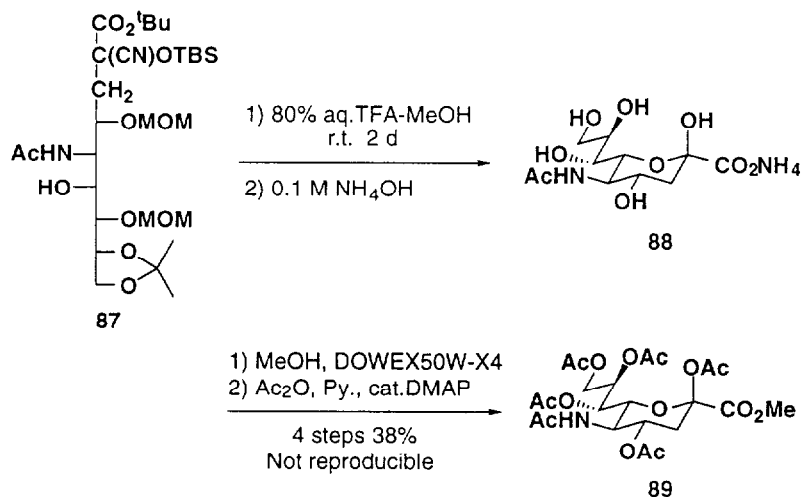


Figure 2-60

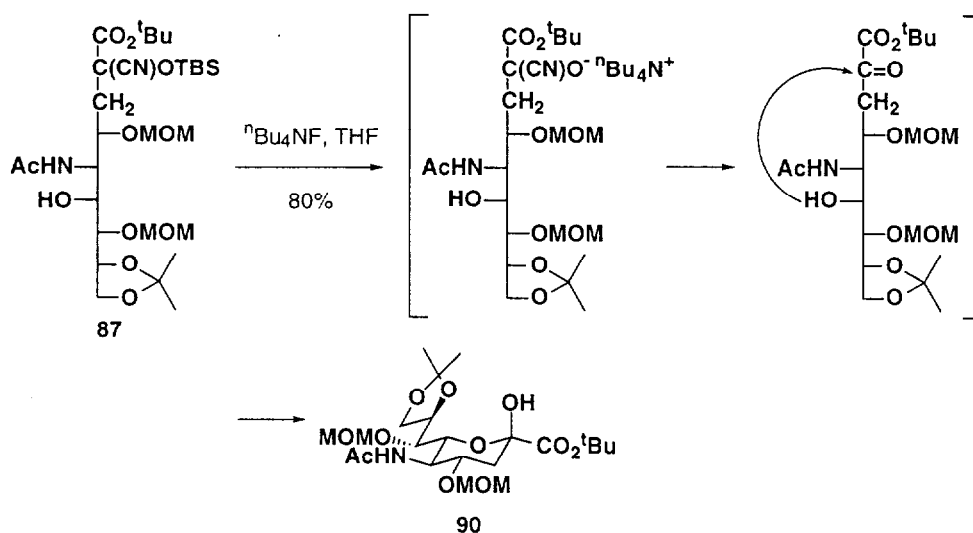


Figure 2-61

最後に、得られた**90**を酸処理して全ての保護基の除去を行い、続くアンモニア水処理にてアンモニウム塩に導いた (Figure 2-62)。これは、カルボキシル基をメチルエステル化、全ての水酸基をアセチル化して保護体**89**に誘導し、 ^1H ・ ^{13}C NMR スペクトル、マスマスペクトル、旋光度によりその構造を決定した。³²⁾

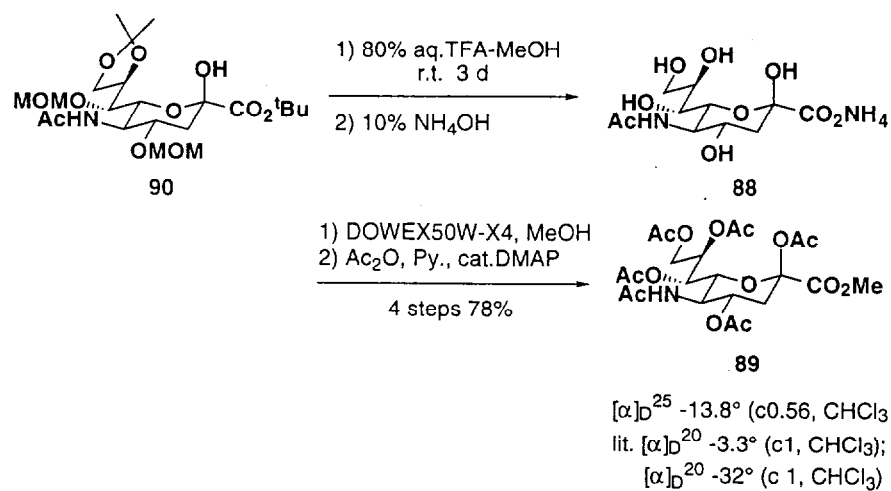


Figure 2-68

以上、筆者はアルコキシシアノ酢酸エステルのアルキル化反応を用いることによってKDO、KDNおよびシアル酸という代表的な3-デオキシ-2-ケト酸骨格を有する単糖の合成に成功した。これらの合成を通じ、アルコキシシアノ酢酸エステルが様々なアルキル化剤に対して良好な反応性を示すことを明らかにした。

References

- 1) (a) Tsukamoto, H.; Takahashi, T. *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38, 6415. (b) Takahashi, T.; Tsukamoto, H.; Kurosaki, M.; Yamada, H. *Synlett* **1997**, 1065.
- 2) (a) Unger, F. M. *Adv. Carbohydr. Chem. Biochem.* **1981**, 38, 323. (b) 阿知波一雄・池田潔、複合糖質の化学と応用、小倉治夫監修、pp. 3-24、シーエムシー (1989)
- 3) (a) 小倉治夫、複合糖質の化学と応用、小倉治夫監修、pp. 25-30、シーエムシー (1989) (b) 阿武喜美子・瀬野信子、糖化学の基礎、pp. 81-83、講談社 (1984)
- 4) Itzstein, M.; Wu, W.-Y.; Kok, G. B.; Pegg, M. S.; Dyason, J. C.; Jin, B.; Phan, T. V.; Smythe, M. L.; White, H. F.; Oliver, S. W.; Colman, P. M.; Varghese, J. N.; Ryan, D. M.; Woods, J. M.; Bethell, R. C.; Hotham, V. J.; Cameron, J. M.; Penn, C. R. *Nature* **1993**, 363, 418.
- 5) Nadano, D.; Iwasaki, M.; Endo, S.; Kitajima, K.; Inoue, S.; Inoue, Y. *J. Biol. Chem.* **1986**, 261, 11550.
- 6) (a) Ghalambor, M. A.; Heath, E. C. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **1963**, 11, 288. (b) Ghalambor, M. A.; Levine, E. M.; Heath, E. C. *J. Biol. Chem.* **1966**, 241, 3207. (c) Hershberger, C.; Binkley, S. B. *J. Biol. Chem.* **1968**, 243, 1585. (d) McNicholas, P. A.; Batley, M.; Redmond, J. W. *Carbohydr. Res.* **1986**, 146, 219. (e) Shirai, R.; Ogura, H. *Tetrahedron Lett.* **1989**, 30, 2263.
- 7) (a) Brug, J.; Paerels, G. B. *Nature*, **1958**, 182, 1159. (b) Carroll, P. M.; Cornforth, J. W. *Biochim. Biophys. Acta* **1960**, 39, 161. (c) How, M. J.; Halford, M. D. A.; Stacey, M. *Carbohydr. Res.* **1969**, 11, 313. (d) Kuhn, R.; Baschang, G. *Anal. Chem.* **1962**, 659, 156.
- 8) Nakamura, M.; Furuhashi, K.; Ogura, H. *Chem. Pharm. Bull.* **1988**, 36, 4807.
- 9) for sialic acid synthesis (a) Cornforth, J. W.; Daines, M. E.; Gottshalk, A. *Proc. Chem. Soc.* **1957**, 25. (b) Cornforth, J. W.; Firth, M. E.; Gottshalk, A. *Biochem. J.* **1958**, 68, 57. (c) Mirzayanova, M. N.; Davydova, L. P.; Samokhvalov, G. I. *Zh. Obshch. Khim.* **1970**, 40, 693. (d) Holmquist, L. *Acta Chem. Scand.* **1971**, 25, 712. (e) Benzing-Nguyen, L.; Perry, M. B. *J. Org. Chem.* **1978**, 43, 551. (f) Baumberger, F.; Vasella, A. *Helv. Chim. Acta* **1986**, 69, 1205. (g) Julina, R.; Muller, I.; Vasella, A.; *Carbohydr. Res.* **1987**, 164, 415. (h) Csuk, R.; Hugener, M.; Vasella, A. *Helv. Chim. Acta* **1988**, 71, 609. (i) Yamamoto, T.; Teshima, T.; Inami, K.; Shiba, T. *Tetrahedron Lett.* **1992**, 33, 325. (j) Gordon, D. M.; Whitesides, G. M. *J. Org. Chem.* **1993**, 58, 7937. (k) Chan, T.-H.; Lee, M.-C. *J. Org. Chem.* **1995**, 60, 4228. (l) Banwell, M.; Savi, C. D.; Watson, K. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1998**, 2251. for KDN synthesis (m) Shirai, R.; Nakamura, M.; Hara, S.; Takayanagi, H.; Ogura, H. *Tetrahedron Lett.* **1988**, 29, 4449. (n) Nakamura, M.; Furuhashi, K.; Yamasaki, T.; Ogura, H. *Chem. Pharm. Bull.* **1991**, 39, 3140. (o) Schreiner, E.; Zbiral, E. *Liebigs Ann. Chem.* **1990**, 581. (p) Chan, T.-H.; Li, C.-J. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1992**, 747. (q) Dondoni, A.; Marra, A. *Carbohydr. Lett.* **1994**, 1, 43. (r) Dondoni, A.; Marra, A.; Merino, P. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, 116, 3324. (s) Banwell, M.;

- Savi, C. D.; Watson, K. *Chem. Commun.* **1998**, 1189.
- 10) (a) Prry, M. B.; Williams, D. T. *Methods Carbohydr. Chem.* **1966**, 7, 44. (b) Charon, D.; Sarfati, R. S.; Strobach, D. R.; Szabo, L. *Eur. J. Biochem.* **1969**, 11, 364. (c) Danishefsky, S. J.; DeNinno, M. P.; Chen, S. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, 110, 3929. (d) Lubineau, A.; Auge, J.; Lubin, N. *Tetrahedron* **1993**, 49, 4639. (e) Branchaud, B. P.; Meier, M. S. *Tetrahedron Lett.* **1988**, 29, 3191. (f) Branchaud, B. P.; Meier, M. S. *J. Org. Chem.* **1989**, 54, 1320. (g) Giese, B.; Linker, T. *Synthesis* **1992**, 46. (h) Martin, S. F.; Zinke, P. W. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, 111, 2311. (i) Martin, S. F.; Zinke, P. W. *J. Org. Chem.* **1991**, 56, 6600. (j) Schlessinger, R. H.; Pettus, L. H. *J. Org. Chem.* **1998**, 63, 9089. (k) Brauer, N.; Kirschning, A.; Schaumann, E. *Eur. J. Org. Chem.* **1998**, 2729. (l) Schmidt, R. R.; Betz, R. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1984**, 23, 430. (m) Esswein, A.; Betz, R.; Schmidt, R. R. *Helv. Chim. Acta* **1989**, 72, 213. (n) Enhnen, A.; Schmidt, R. R. *Liebigs Ann. Chem.* **1989**, 69. (o) Dondoni, A.; Fantin G.; Fogagnolo, M.; Merino, P. *Tetrahedron Lett.* **1990**, 31, 4513. (p) Dondoni, A.; Merino, P. *J. Org. Chem.*, **1991**, 56, 5294. (q) Smith, D. B.; Wang, Z.; Schreiber, S. L. *Tetrahedron* **1990**, 46, 4793. (r) Gao, J.; Harter, R.; Gordon, D. M.; Whitesides, G. M. *J. Org. Chem.* **1994**, 59, 3714. (s) Kochetkov, N. K.; Dmitriev, B. A.; Backinowsky, L. V. *Carbohydr. Res.* **1969**, 11, 193. (t) Collins, P. M.; Overend, W. G.; Shing, T. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1981**, 1139. (u) Boons, G. J. P. H.; Klein, P. A. M.; Marel, G. A.; Boom, J. H. *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas* **1990**, 109, 273. (v) Itoh, H.; Kaneko, T.; Tanami, K.; Yoda, K. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1988**, 61, 3356. (w) Frick, W.; Krulle, T.; Schmidt, R. R. *Liebigs Ann. Chem.* **1991**, 435. (x) Ramage, R.; Rose, G. W. *Tetrahedron Lett.* **1988**, 29, 4877. (y) Ramage, R.; MacLeod, A. M.; Rose, G. W. *Tetrahedron*, **1991**, 47, 5625. (z) Sato, K.; Miyata, T.; Tanai, I.; Yonezawa, Y. *Chem. Lett.* **1994**, 129. (zi) Horito, S.; Amano, M.; Hashimoto, H. *J. Carbohydr. Chem.* **1989**, 8, 681. (zii) Coutrot, P.; Grison, C.; Tabyaoui, M. *Tetrahedron Lett.* **1993**, 34, 5089. (ziii) Lopez-Herrera, F. J.; Sarabia-Garcia, F. *Tetrahedron Lett.* **1994**, 35, 6705. (ziv) Imoto, M.; Kusumoto, S.; Shiba, T. *Tetrahedron Lett.* **1987**, 28, 6235. (zv) Klein, P. A. M.; Boons, G. J. P. H.; Veenemann, G. H.; Marel, G. A.; Boom, J. H. *Tetrahedron Lett.* **1989**, 30, 5477.
- 11) Takahashi, T.; Okano, T.; Harada, T.; Imamura, K.; Yamada, H. *Synlett* **1994**, 121.
- 12) Fisher, E. *Ber.* **1895**, 28, 1167.
- 13) (a) Kelly, T. R.; Schmidt, T. E.; Haggerty, J. G. *Synthesis* **1972**, 544. (b) Blake, J.; Tretter, J. R.; Juhasz, G. J.; Bonthron, W.; Rapoport, H. *J. Am. Chem. Soc.* **1966**, 88, 4061.
- 14) *Org. Syntheses* **1963**, Coll. Vol. 4, 261.
- 15) 高橋孝志、有機化学実験の手引き 3、後藤俊夫・芝哲夫・松浦輝男監修、pp. 11-13、化学同人 (1994)
- 16) Zaugg, H. E.; Dunnigan, D. A.; Michaels, R. J.; Swett, L. R.; Wang, T. S.; Sommers, A. H.; DeNet, R. W. *J. Org. Chem.* **1961**, 26, 644.
- 17) Lafont, D.; Hoch, M.; Schmidt, R. R. *J. Carbohydr. Chem.* **1986**, 5, 601.

- 18) (a) Bhattacharjee, A. K.; Jennings, H. J.; Kenny, C. P. *Biochemistry* **1978**, *17*, 645. (b) Charon, D.; Szabo, L. *J. Chem. Soc. Perkin I* **1979**, 2369. (c) Unger, F. M.; Stix, D.; Shulz, G. *Carbohydr. Res.* **1980**, *80*, 191. (d) Imoto, M.; Kusunose, N.; Matsuura, Y.; Kusumoto, S.; Shiba, T. *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 6277.
- 19) (a) Roush, W. R.; Brown, R. J.; DiMare, M. *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 5083. (b) Roush, W. R.; Brown, R. J. *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 5093.
- 20) (a) Schmidt, R. R.; Maiser, T. *Carbohydr. Res.* **1991**, *216*, 483. (b) Bodenmuller, A.; Schmidt, R. R. *Liebigs Ann. Chem.* **1994**, 541.
- 21) (a) Casiraghi, G.; Colombo, L.; Rassu, G.; Spanu, P. *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 5325. (b) Casiraghi, G.; Colombo, L.; Rassu, G.; Spanu, P.; Fava, G. G.; Belicchi, M. F. *Tetrahedron* **1990**, *46*, 5807. (c) Casiraghi, G.; Colombo, L.; Rassu, G.; Spanu, P. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 2135. (d) Casiraghi, G.; Rassu, G. *Synthesis* **1995**, 607.
- 22) Nasman, J.-A. H.; Pensar, K. G. *Synthesis* **1985**, 786.
- 23) (a) Itzstein, M.; Wu, W.-Y.; Jin, B. *Carbohydr. Res.* **1994**, *259*, 301. (b) Starkey, I. D.; Mahmaudian, M.; Noble, D.; Smith, P. W.; Cherry, P. C.; Howes, P. D.; Sollis, S. L. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 299. (c) Chandler, M.; Bamford, M. J.; Conroy, R.; Lamont, B.; Patel, B.; Patel, V. K.; Steeples, I. P.; Storer, R.; Weir, N. G.; Wright, M.; Williamson, C. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1995**, 1173.
- 24) (a) Brimacombe, J. S.; Tucker, L. C. N. *Carbohydr. Res.* **1966**, *2*, 341. (b) Shing, T. K. M.; Tsui, H.-C.; Zhou, Z.-H.; Mak, T. C. W. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1992**, 887.
- 25) Bichard, C. J. F.; Bruce, I.; Hughes, D. J.; Girdhar, A.; Fleet, G. W. J.; Watkin, D. J. *Tetrahedron: Asymmetry* **1993**, *4*, 1579.
- 26) (a) Eastwood, F. W.; Harrington, K. J.; Josan, J. S.; Pura, J. L. *Tetrahedron Lett.* **1970**, 5223. (b) Vekemans, J. A. J. M.; Boerekamp, J.; Godefroi, E. F.; Chittenden, G. J. F. *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas* **1985**, *104*, 266.
- 27) Chen, S.-Y.; Joullie, M. M. *J. Org. Chem.* **1984**, *49*, 2168.
- 28) (a) Vekemans, J. A. J. M.; Franken, G. A. M.; Chittenden, G. J. F.; Godefroi, E. F. *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 2299. (b) Vekemans, J. A. J. M.; Franken, G. A. M.; Dapperens, C. W. M.; Godefroi, E. F.; Chittenden, G. J. F. *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 627. (c) Horneman, A. M.; Lundt, I. *Tetrahedron* **1997**, *53*, 6879.
- 29) Inanaga, J.; Katsuki, J.; Yamaguchi, M. *Chem. Lett.* **1991**, 1025.
- 30) Nicolaou, K. C. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1992**, *31*, 855.
- 31) Gent, P. A.; Gigg, R.; May, S.; Conant, R. *J. Chem. Soc. Perkin I* **1972**, 2748.
- 32) (a) Kuhn, R.; Lutz, P.; MacDonald, D. L. *Chem. Ber.* **1966**, *99*, 611. (b) Marra, A.; Sinay, P. *Carbohydr. Res.* **1989**, *190*, 317.

Experimental Section

GENERAL

^1H NMR spectra were obtained on a JEOL Model EX-270 (270 MHz) in the CDCl_3 at 25 °C if not indicated. Chemical shifts are reported in (d) units parts per million (ppm) relative to tetramethylsilane as an internal standard when not indicated. NMR multiplicities are reported by using the following abbreviations.

s:singlet, d:doublet, t:triplet, m:multiplet, br:broad
J:coupling constants

^{13}C NMR spectra were obtained on a JEOL Model EX-270 (67.8 MHz) in the CDCl_3 at 25 °C if not indicated. Chemical shifts are reported in (d) units parts per million (ppm) relative to chloroform (77.1 ppm) as an internal standard when not indicated.

Infrared spectra were recorded on a JASCO Model IR-7000. Only the strongest and/or structurally important peaks are reported. All the IR data are given in the units of cm^{-1} .

Optical rotations were measured on a Yanako Model OR-50 polarimeter at 25 °C.

High performance liquid chromatography (HPLC) was performed on a Nihon Seimitsu Kagaku apparatus. Detection of products was performed on a Japan Analytical Industry Model RI-3H refractive index detector and on a JASCO Model UV-875 ultra violet detector.

Gel permeation chromatography (GPC) was performed on a Japan Analytical Industry Model LC-908 (recycling preparative HPLC). Detection of products was performed on a Japan Analytical Industry Model RI-5 refractive index detector and on a Japan Analytical Industry Model 310 ultra violet detector.

Column chromatography separations were performed by using silica gel (Daiso gel). Analytical thin layer chromatography were performed on Merk precoated TLC plates 60F 254 (silica gel), visualization was made by black light and anisaldehyde/sulfuric acid/ethanol solution or phosphomolybdic acid/ethanol solution.

Di-*tert*-butyl fumarate (**11**)

To a stirred mixture of *tert*-butyl alcohol (90 mL, 0.95 mol), dried by distillation from sodium, dry *N,N*-dimethylaniline (75 mL, 0.59 mol) and dry dichloromethane (160 mL) was added dropwise a solution of fumaryl dichloride (21 mL, 0.19 mol) in dry dichloromethane (80 mL) at -50 °C under argon. After the addition was complete, the reaction mixture was refluxed for 4 h. The mixture was partitioned between ether (300 mL) and 3 M HCl (300 mL), and the layers were separated. The aqueous layer was extracted with further ether (2 x 300 mL) and the combined extracts were washed with 3 M HCl, water, saturated aq. NaHCO_3 and brine, dried over MgSO_4 , filtered and evaporated *in vacuo*. The residue was subjected to flash chromatography, eluting with 50:1 hexane:ether to afford **11** (24.6 g, 0.11 mol, 55%) as a white solid (R_f 0.51 in 9:1 hexane:ether).

IR (KBr)

3000, 2978, 2936, 1706, 1671, 1460, 1390, 1369, 1313, 1143, 976, 846.

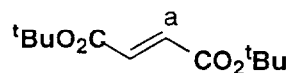
^1H NMR (270 MHz, CDCl_3)

δ 1.50 (s, 18H, ^tBu)

δ 6.67 (s, 2H, H-a).

^{13}C NMR (67.8 MHz, CDCl_3)

δ 28.0, 81.7, 134.6, 164.4.



Di-*tert*-butyl tartrate (**12**)

To a vigorous stirred solution of **11** (11.6 g, 50.8 mmol) in *tert*-butyl alcohol (300 mL) was added dropwise a solution of KMnO_4 (8.88 g, 56.2 mmol) in water (300 mL) at 0 °C. After the addition was complete, the reaction mixture was stirred for additional 10 min at room temperature and then an adequate amount of NaHSO_3 was added. When getting clear, the mixture was evaporated *in vacuo*. After removal of *tert*-butyl alcohol, ethyl acetate (200 mL) was added and the layers were separated. The aqueous layer was extracted with further ethyl acetate (2 x 200 mL) and the combined extracts were washed with brine, dried over MgSO_4 , filtered and evaporated *in vacuo*. The residue was subjected to flash chromatography, eluting with 4:1 hexane:ether to afford **12** (10.9 g, 41.5 mmol, 82%) as a white solid (R_f 0.30 in 2:1 hexane:ether).

IR (KBr)

3486, 2974, 2930, 1737, 1458, 1394, 1368, 1278, 1248, 1160, 1117, 851.

^1H NMR (270 MHz, CDCl_3)

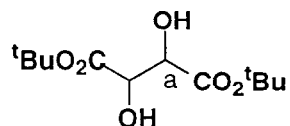
δ 1.52 (s, 18H, ^tBu)

δ 3.10 (br-s, 2H, OH)

δ 4.37 (s, 2H, H-a).

^{13}C NMR (67.8 MHz, CDCl_3)

δ 28.0, 72.4, 83.5, 171.0.



tert-Butyl glyoxylate (**13**)

To a stirred mixture of **12** (36.4 g, 138 mmol), K_2CO_3 (36.4 g, 263 mmol), and dry benzene (180 mL) was added portionwise 90% $\text{Pb}(\text{OAc})_4$ (72.0 g, 146 mmol) at 0 °C under argon. After the addition was complete, the reaction mixture was stirred for 1 h, during which time the gummy salts became crystalline. The salts were removed by filtration with suction and washed with 120 mL of ether. The filtrate was concentrated and the residue (35.1 g, 270 mmol, 97%) as a colorless, viscous oil (R_f 0.33 in 1:1 hexane:ethyl acetate) was used for the next reaction without further purification.

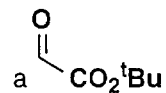
IR (neat)

2976, 2930, 1739, 1458, 1394, 1369, 1296, 1246, 1161, 840, 749.

^1H NMR (270 MHz, CDCl_3)

δ 1.51 (s, 9H, ^tBu)

δ 9.30 (s, 2H, H-a).



tert-Butyl cyano-(1-ethoxyethoxy)-acetate (**8**)

To a stirred mixture of **13** (1.25 g, 9.61 mmol) and trimethylsilyl cyanide (1.7 mL, 12.7 mmol) was added a catalytic amount of KCN-DC18-crown-6 at 0 °C and the reaction mixture was stirred for 1 h under argon. Then, THF (6 mL) and 1 M HCl (1.5 mL) were added at 0 °C. After being stirred at room temperature for 4 h, the mixture was partitioned between ether (50 mL) and brine (20 mL), and the layers were separated. The aqueous layer was extracted with further ether (2 x 30 mL), and the combined extracts were washed with brine, dried over MgSO₄, filtered and evaporated *in vacuo*. The residue was used for the next reaction without further purification.

To a stirred solution of the cyanohydrin in dry benzene (14 mL) were added a catalytic amount of CSA and ethyl vinyl ether (0.82 mL, 8.57 mmol) at 0 °C under argon. After being stirred for 30 min, the reaction mixture was neutralized with triethylamine and was partitioned between ethyl acetate (50 mL) and saturated aq. NaHCO₃ (30 mL), and the layers were separated. The aqueous layer was extracted with further ethyl acetate (2 x 30 mL) and the combined extracts were washed with brine, dried over MgSO₄, filtered and evaporated *in vacuo*. The residue was subjected to flash chromatography, eluting with 9:1 hexane:ether to afford the protected cyanohydrin **8** (1.34 g, 5.83 mmol, 61%) as a colorless oil (Rf 0.44 in 1:1 hexane:ether).

IR (neat)

2976, 2932, 2290, 1748, 1456, 1393, 1369, 1286, 1250, 1155, 1079, 1052, 951, 932, 839.

¹H NMR (270 MHz, CDCl₃)

δ 1.19, 1.21 (2dd, 3H, *J*_{c,i}=7.1, *J*_{c,i'}=7.1 Hz, H-e)

δ 1.37, 1.43 (2d, 3H, *J*_{c,d}=5.5 Hz, H-c)

δ 1.52 (s, 9H, ^tBu)

δ 3.55, 3.57 (2dq, *J*_{gem}=9.6 Hz)

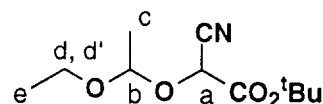
3.72, 3.74 (2dq, 2H, *J*_{gem}=9.3 Hz, H-d,d')

δ 4.92, 4.93 (2s, 1H, H-a)

δ 4.98, 5.00 (2q, 1H, H-b).

¹³C NMR (67.8 MHz, CDCl₃)

δ 15.0x2, 19.2, 19.5, 27.8x2, 61.0, 61.5, 61.7, 61.9, 85.1x2, 99.7, 100.5, 115.0, 115.5, 162.5, 162.7.



1,2:3,4-Di-*O*-isopropylidene-D-mannitol (**14**)

To a stirred solution of 1,2:3,4:5,6-tri-*O*-isopropylidene-D-mannitol (**10**) (50.04 g, 165 mmol) in 60% aq. ethanol (400 mL) was added conc. HCl (2 mL) at 34 °C. After being stirred for 55 min at the same temperature, the reaction mixture was neutralized with an aqueous solution of NaHCO₃ (2.5 g) and then evaporated *in vacuo*. After removal of ethanol, ethyl acetate (300 mL) was added and the layers were separated. The aqueous layer was extracted with further ethyl acetate (3 x 150 mL) and the combined extracts were washed with brine, dried over MgSO₄, filtered and evaporated *in vacuo*. The residue was subjected to flash chromatography, eluting with 4:1-1:1 hexane:ethyl acetate to afford the recovered mannitol **10** (23.53 g, 77.8 mmol, 47%) and the diol **14** (14.89 g, 56.8 mmol, 34%) as a colorless syrup (Rf 0.17 in 1:1 hexane:ethyl acetate).

[α]_D +22.9° (c 0.96, MeOH).

IR (neat)

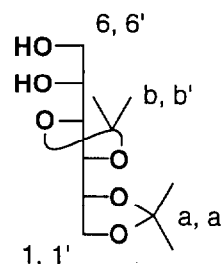
3428, 2982, 2930, 2882, 1372, 1215, 1156, 1068, 846, 513.

¹H NMR (270 MHz, CDCl₃)

δ 1.370, 1.375, 1.380, 1.46 (4s, 12H, H-a,a',b,b')

δ 1.66, 2.37 (2br-s, 2H, OH)

δ 3.68-4.26 (m, 8H, H-1,1',2,3,4,5,6,6').



^{13}C NMR (67.8 MHz, CDCl_3)

δ 25.1, 26.4, 26.8x2, 64.0, 68.2, 72.2, 76.6, 80.9, 80.9, 109.7, 110.5.

2-*O*-*tert*-Butyldimethylsilyl-3,4:5,6-di-*O*-isopropylidene-1-*O*-*p*-tolylsulfonyl-D-mannitol (15**)**

To a stirred solution of the diol **14** (2.24 g, 8.54 mmol) in chloroform (12 mL), passed through Al_2O_3 , were added dry pyridine (1.1 mL, 13.6 mmol) and TsCl (1.80 g, 9.44 mmol) at 0 °C under argon. After being stirred at room temperature for 2 days, the reaction mixture was partitioned between chloroform (100 mL) and saturated aq. NH_4Cl (50 mL), and the layers were separated. The aqueous layer was extracted with further chloroform (2 x 50 mL) and the combined extracts were washed with saturated aq. NaHCO_3 and brine, dried over MgSO_4 , filtered and evaporated *in vacuo*. The residue was used for the next reaction without further purification.

To a stirred solution of the residue in dry DMF (8 mL) were added imidazole (1.32 g, 19.4 mmol) and TBSCl (1.79 g, 11.9 mmol) at room temperature under argon. After being stirred for 1 day, the mixture was partitioned between ethyl acetate (30 mL) and saturated aq. NH_4Cl (20 mL), and the layers were separated. The aqueous layer was extracted with further ethyl acetate (2 x 20 mL) and the combined extracts were washed with saturated aq. NaHCO_3 and brine, dried over MgSO_4 , filtered and evaporated *in vacuo*. The residue was subjected to flash chromatography, eluting with 6:1 hexane:ether to afford the tosylate **15** (3.40 g, 6.41 mmol, 75%) as a colorless oil (R_f 0.41 in 1:1 hexane:ether).

$[\alpha]_D +12.2^\circ$ (c 1.0, MeOH).

IR (neat)

2982, 2950, 2928, 2884, 2854, 1369, 1255, 1188, 1178, 1074, 981, 841, 784.

^1H NMR (270 MHz, CDCl_3)

δ 0.06, 0.08 (2s, 6H, Me_2Si)

δ 0.86 (s, 9H, $^t\text{BuSi}$)

δ 1.31x2, 1.33, 1.34 (4s, 12H, H-d,d',e,e')

δ 2.45 (s, 3H, H-a)

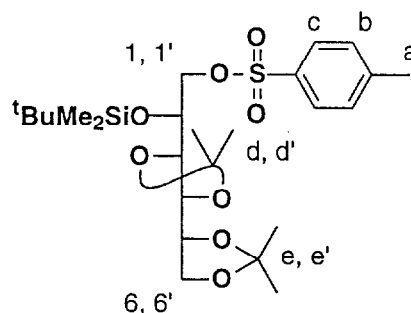
δ 3.84-4.22 (m, 8H, H-1,1',2,3,4,5,6,6')

δ 7.34 (d, 2H, $J_{b,c}=8.4\text{Hz}$, H-b)

δ 7.79 (d, 2H, H-c).

^{13}C NMR (67.8 MHz, CDCl_3)

δ -4.6, -4.5, 18.1, 21.7, 25.3, 25.9, 26.5, 27.0, 27.2, 67.5, 70.7, 71.1, 77.0, 77.6, 81.2, 109.6, 109.7, 128.1, 129.9, 133.0, 144.8.



2-*O*-*tert*-Butyldimethylsilyl-1-deoxy-1-iodo-3,4:5,6-di-*O*-isopropylidene-D-mannitol (16**)**

To a stirred solution of the tosylate **15** (2.33 g, 4.39 mmol) in dry DMSO (5 mL) were NaHCO_3 (0.39 g, 4.64 mmol) and NaI (1.32 g, 8.81 mmol) at room temperature under argon. Then, the mixture was heated at 90 °C. After being stirred for 6 h, the reaction mixture was partitioned between ethyl acetate (100 mL) and saturated aq. $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ (50 mL), and the layers were separated. The aqueous layer was extracted with further ethyl acetate (2 x 50 mL) and the combined extracts were washed with brine, dried over MgSO_4 , filtered and evaporated *in vacuo*. The residue was subjected to flash chromatography, eluting with 12:1 hexane:ether to afford the iodide **16** (1.63 g, 3.35 mmol, 76%) as a colorless oil (R_f 0.56 in 1:1 hexane:ether).

$[\alpha]_D +1.4^\circ$ (c 1.0, MeOH).

IR (neat)

2982, 2928, 2884, 2854, 1378, 1370, 1254, 1214, 1153, 1068, 839, 778, 513.

^1H NMR (270 MHz, CDCl_3)

δ 0.13, 0.14 (2s, 6H, Me_2Si)

δ 0.92 (s, 9H, $^t\text{BuSi}$)

δ 1.35, 1.37, 1.40, 1.42 (4s, 12H, H-a,a',b,b')

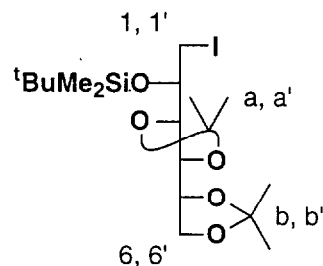
δ 3.57 (dd, 1H, $J_{\text{gem}}=11.3, J_{1,2}=5.0\text{Hz}$, H-1)

δ 3.73 (dd, 1H, $J_{1,2}=5.1\text{Hz}$, H-1')

δ 3.91-4.16 (m, 6H, H-2,3,4,5,6,6').

^{13}C NMR (67.8 MHz, CDCl_3)

δ -4.4, -4.2, 10.1, 18.1, 25.4, 26.0, 26.6, 27.3, 27.6, 66.8, 71.9, 76.7, 78.2, 81.5, 109.6, 109.8.



tert-Butyl 4-*O*-*tert*-butyldimethylsilyl-2-*C*-cyano-3-deoxy-2-*O*-(1-ethoxyethyl)-5,6:7,8-di-*O*-isopropylidene-D-glycero-D-galacto-octonate and *tert*-butyl 4-*O*-*tert*-butyldimethylsilyl-2-*C*-cyano-3-deoxy-2-*O*-(1-ethoxyethyl)-5,6:7,8-di-*O*-isopropylidene-D-glycero-D-talo-octonate (**17**)

To a stirred suspension of 55% sodium hydride (114.3 mg, 2.62 mmol), washed three times with dry hexane, in dry DMF (0.4 mL) were added a catalytic amount of dry ethanol and a solution of the protected cyanohydrin **8** (629.8 mg, 2.75 mmol) in dry DMF (0.4 mL) at 0 °C under argon. After the solution got yellow, a solution of the iodide **16** (848.3 mg, 1.74 mmol) in dry DMF (0.4 mL) was added and the mixture was heated at 90 °C. After being stirred for 2 h, the mixture was diluted with ether and poured into saturated aq. NH_4Cl with cooling, and the layers were separated. The aqueous layer was extracted with ethyl acetate (2 x 20 mL) and the combined extracts were washed with brine, dried over MgSO_4 , filtered and evaporated *in vacuo*. The residue was subjected to flash chromatography, eluting with 9:1 hexane:ether to give the product, which was further purified by GPC to afford the compound **17** (650.1 mg, 1.11 mmol, 63% yield based on **16**) as a yellow oil (R_f 0.44 in 7:3 hexane:ether) and the iodide **16** (171.6 mg, 0.35 mmol, 20%).

IR (neat)

2980, 2928, 2888, 2854, 2290, 1744, 1459, 1380, 1370, 1255, 1212, 1151, 1060, 839, 810, 780.

^1H NMR (270 MHz, CDCl_3)

δ 0.12, 0.13, 0.14, 0.16, 0.17, 0.19 (6s, 6H, Me_2Si)

δ 0.91, 0.92, 0.93 (3s, 9H, $^t\text{BuSi}$)

δ 1.17 (dd, $J_{\text{c,d}}=J_{\text{c',d'}}=7.1\text{Hz}$)

1.23 (dd, $J_{\text{c,d}}=J_{\text{c',d'}}=6.9\text{Hz}$)

1.24 (dd, 3H, $J_{\text{c,d}}=J_{\text{c',d'}}=6.9\text{Hz}$, H-d)

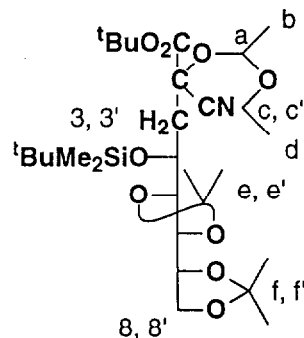
δ 1.34-1.42 (m, 15H, H-b,e,e',f,f')

δ 1.51, 1.53, 1.54 (3s, 9H, $^t\text{BuO}_2\text{C}$)

δ 2.08-2.22, 2.39-2.74 (2m, 1H, H-3,3')

δ 3.49-4.42 (m, 8H, H-4,5,6,7,8,8',c,c')

δ 4.99-5.07 (m, 1H, H-a).



Methyl 2,4,5,7,8-penta-*O*-acetyl-3-deoxy- α -D-manno-2-octulopyranosonate (**21**)

To a stirred solution of **17** (53.1 mg, 0.090 mmol) in methanol (1.8 mL) was added 80% aq. TFA (1.8 mL) at room temperature. After being stirred for 3 days, the reaction mixture was concentrated and azeotroped three times from toluene to give a residue as a white solid. To a stirred solution of the residue in water was added 0.1 M NH_4OH (8 mL, 0.80 mmol) at 0 °C. After being stirred for 10 h at 0 °C, the mixture was freeze-dried to give crude KDO ammonium salt **23** as a white solid (R_f 0.58 in 10:10:3 chloroform:methanol:water).

To a stirred solution of crude KDO ammonium salt **23** in dry pyridine (0.8 mL, 9.9 mmol) were added acetic anhydride (0.6 mL, 6.4 mmol) and a catalytic amount of DMAP at 0 °C and the mixture was stirred for 4 h under argon. Then, the mixture was concentrated and azeotroped three times from toluene and the residue was subjected to flash chromatography, eluting with 3:1 chloroform:methanol to give peracetylated KDO.

To a stirred solution of peracetylated KDO in methanol (1 mL) was added ethereal diazomethane at 0 °C. After the reaction was completed, acetic acid was added and the mixture was evaporated *in vacuo*. The residue was partitioned between chloroform (50 mL) and saturated aq. NaHCO_3 (30 mL), and the layers were separated. The aqueous layer was extracted with further chloroform (2 x 30 mL) and the combined extracts were washed with brine, dried over MgSO_4 , filtered and evaporated *in vacuo*. The residue was subjected to flash chromatography, eluting with 1:1 hexane:ethyl acetate to give the product, which was further purified by GPC to afford the compound **21** (15.1 mg, 0.033 mmol, 36% yield based on **17**) as a colorless solid (R_f 0.33 in 1:1 hexane:ethyl acetate).

$[\alpha]_D +91.4^\circ$ (c 0.51, MeOH).

m.p. 154-155 °C (from EtOH).

IR (KBr)

1742, 1372, 1291, 1235, 1199, 1158, 1053, 1018, 1002.

^1H NMR (270 MHz, CDCl_3)

δ 1.99, 2.00, 2.05, 2.11, 2.14 (5s, 15H, OAc)

δ 2.19 (dd, 1H, $J_{\text{gem}}=13.5\text{Hz}$, $J_{3\text{ax},4}=10.8\text{Hz}$, H-3ax.)

δ 2.24 (dd, 1H, $J_{3\text{eq},4}=6.3\text{Hz}$, H-3eq.)

δ 3.81 (s, 3H, CO_2Me)

δ 4.12 (dd, 1H, $J_{7,8}=3.8\text{Hz}$, $J_{\text{gem}}=12.5\text{Hz}$, H-8)

δ 4.18 (dd, 1H, $J_{5,6}=1.2\text{Hz}$, $J_{6,7}=9.8\text{Hz}$, H-6)

δ 4.48 (dd, 1H, $J_{7,8}=2.4\text{Hz}$, H-8')

δ 5.22 (ddd, 1H, H-7)

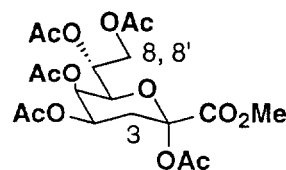
δ 5.32 (ddd, 1H, $J_{4,5}=2.9\text{Hz}$, H-4)

δ 5.39 (dd, 1H, H-5).

^{13}C NMR (67.8 MHz, CDCl_3)

δ 20.7, 31.0, 53.3, 62.2, 64.1, 66.0, 67.4, 69.9, 97.6, 166.7, 168.0, 169.6, 170.0, 170.3, 170.5.

MS (FAB, NBA): $\text{C}_{19}\text{H}_{26}\text{O}_{13}\text{Na}$ Found: 485 (M+Na) Calculated: 485 (M+Na).



6,7-*O*-isopropylidene-D-glycero-D-gulo-heptono-1,4-lactone (**32**)

To a stirred suspension of α -D-glucoheptonic γ -lactone (205 mg, 0.985 mmol) in acetone (20 mL) was added CuSO_4 (0.75 g, 12.9 mmol) at room temperature under argon. After being stirred for 1 day, the reaction mixture was filtered through Celite. The filtrate was concentrated and the residue **32** (230 mg, 0.0191 mmol, 99%) was used for the next reaction without further purification.

2,3-Dideoxy-6,7-*O*-isopropylidene-D-arabino-hept-2-enono-1,4-lactone (**28**)

To a stirred solution of **32** (588 mg, 2.37 mmol) in dry dichloromethane (6 mL) were added 2,6-lutidine (0.84 mL, 7.21 mmol) and acetyl chloride (0.43 mL, 6.05 mmol) at -35°C under argon. After being stirred for 1 h, the reaction mixture was partitioned between ethyl acetate (50 mL) and saturated aq. NH_4Cl (30 mL), and the layers were separated. The aqueous layer was extracted with further ethyl acetate (2 x 30 mL) and the combined extracts were washed with 1 M HCl, water, saturated aq. NaHCO_3 and brine, dried over MgSO_4 , filtered and evaporated *in vacuo*. The residue was subjected to flash chromatography, eluting with 8:2 hexane:ethyl acetate to afford **37** (178 mg, 0.536 mmol, 23%).

To a stirred solution of **37** (155 mg, 0.467 mmol) in dry THF (5 mL) were added acetic acid (0.07 mL, 1.22 mmol) and 0.1 M solution of SmI_2 in THF (14.1 mL, 1.41 mmol) at 0°C under argon. After being stirred for 1 h, the mixture was partitioned between ethyl acetate (100 mL) and saturated aq. NH_4Cl (50 mL), and the layers were separated. The aqueous layer was extracted with further ethyl acetate (100 mL) and the combined extracts were washed with saturated aq. NaHCO_3 and brine, dried over MgSO_4 , filtered and evaporated *in vacuo*. Spectral data were consistent with those of an authentic sample.

2,3-Dideoxy-6,7-*O*-isopropylidene-5-*O*-methoxymethyl-D-arabino-hept-2-enono-1,4-lactone (**38**)

To a stirred mixture of **28** (11.5 g, 53.6 mmol) and *N,N*-diethylaniline (47 mL, 295 mmol) was added chloromethyl methyl ether (20 mL, 263 mmol) at 0°C and the reaction mixture was allowed to warm to room temperature under argon. After being stirred for 12 h, the reaction mixture was partitioned between ethyl acetate (200 mL) and saturated aq. NH_4Cl (100 mL), and the layers were separated. The aqueous layer was extracted with further ethyl acetate (2 x 100 mL) and the combined extracts were washed with 1 M HCl (x2), saturated aq. NaHCO_3 and brine, dried over MgSO_4 , filtered and evaporated *in vacuo*. The residue **38** (12.3 g, 47.6 mmol, 89%) as a yellow syrup (R_f 0.42 in 1:2 toluene:ethyl acetate) was used for the next reaction without further purification.

$[\alpha]_D^{+94.6^\circ}$ (c 0.81, MeOH).

IR (neat)

3088, 2982, 2894, 1755, 1453, 1371, 1160, 917.

^1H NMR (270 MHz, CDCl_3)

δ 1.37, 1.41 (2s, 6H, H-c,c')

δ 3.33 (s, 3H, H-b)

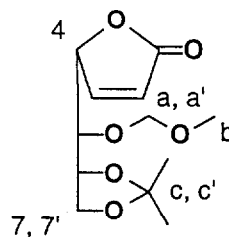
δ 3.79 (dd, 1H, $J_{4,5}=3.6, J_{5,6}=6.9\text{Hz}$, H-5)

δ 3.94 (dd, 1H, $J_{6,7}=6.0, J_{\text{gem}}=8.6\text{Hz}$, H-7)

δ 4.13 (dd, 1H, $J_{6,7}=6.3\text{Hz}$, H-7')

δ 4.25 (ddd, 1H, H-6)

δ 4.61, 4.66 (2d, 2H, $J_{\text{gem}}=7.1\text{Hz}$, H-a,a')



δ 5.25 (ddd, 1H, $J_{2,4}=2.0, J_{3,4}=1.7$ Hz, H-4)
 δ 6.18 (dd, 1H, $J_{2,3}=5.6$ Hz, H-2)
 δ 7.54 (dd, 1H, H-3).
 ^{13}C NMR (67.8 MHz, CDCl_3)
 δ 25.3, 26.6, 56.3, 66.8, 75.4, 77.8, 83.5, 97.9, 109.7, 122.5, 153.5, 172.6.

(2Z)-2,3-Dideoxy-6,7-*O*-isopropylidene-5-*O*-methoxymethyl-D-arabino-hept-2-enitol (**39**)

To a stirred solution of **38** (12.3 g, 47.6 mmol) in dry dichloromethane (60 mL) was added 1.01 M solution of DIBAH in toluene (17.8 mL, 17.9 mmol) at -78°C and the reaction mixture was stirred for 30 min under argon. Then, $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4 \cdot 10\text{H}_2\text{O}$ (18.4 g, 57.1 mmol) was added and the mixture was diluted with dichloromethane (180 mL). After being stirred for additional 3 h at room temperature, the mixture was dried over MgSO_4 and filtered through Celite. The filtrate was concentrated and the residue was used for the next reaction without further purification.

To a stirred solution of the residue in dry ether (60 mL) was added LAH (1.98 g, 52.1 mmol) at 0°C and the reaction mixture was stirred for 1 h under argon. Then, saturated $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$ aq. (10 mL) was added and the mixture was diluted with dichloromethane (180 mL). After being stirred at room temperature for 1 h, the mixture was dried over MgSO_4 and filtered through Celite. The filtrate was concentrated and the residue was subjected to flash chromatography, eluting with 1:1 hexane:ethyl acetate to afford the diol **39** (11.1 g, 42.3 mmol, 89%) as a colorless syrup (Rf 0.20 in 1:2 toluene:ethyl acetate).

$[\alpha]_D +11.2^\circ$ (c 0.96, MeOH).

IR (neat)

3416, 2982, 2894, 1453, 1379, 1214, 1154, 1030, 733.

^1H NMR (270 MHz, CDCl_3)

δ 1.36, 1.43 (2s, 6H, H-c,c')

δ 2.45 (br-s, 1H, OH)

δ 3.28 (br-s, 1H, OH)

δ 3.41 (s, 3H, H-b)

δ 3.69 (dd, 1H, $J_{4,5}=4.3, J_{5,6}=6.0$ Hz, H-5)

δ 3.95 (dd, 1H, $J_{6,7}=6.6, J_{\text{gem}}=8.3$ Hz, H-7)

δ 4.07 (dd, 1H, $J_{6,7}=6.6$ Hz, H-7')

δ 4.18-4.25 (m, 3H, H-1,6)

δ 4.53 (ddd, 1H, $J_{2,4}=1.2, J_{3,4}=7.8$ Hz, H-4)

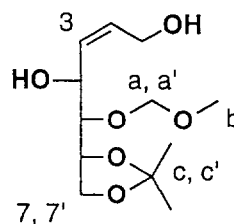
δ 4.73, 4.77 (2d, 2H, $J_{\text{gem}}=6.6$ Hz, H-a,a')

δ 5.66 (ddt, 1H, $J_{1,3}=1.3, J_{2,3}=11.5$ Hz, H-3)

δ 5.88 (ddt, 1H, $J_{1,2}=6.5$ Hz, H-2).

^{13}C NMR (67.8 MHz, CDCl_3)

δ 25.3, 26.5, 56.3, 58.7, 66.2, 68.3, 75.8, 81.0, 97.8, 109.3, 131.2, 132.2.



(2Z)-1-*O*-*tert*-butyldiphenylsilyl-2,3-dideoxy-6,7-*O*-isopropylidene-5-*O*-methoxymethyl-D-arabino-hept-2-enitol (**40**)

To a stirred solution of **39** (2.83 g, 10.7 mmol) in dry dichloromethane (20 mL) were added triethylamine (4.5 mL, 32.2 mmol), TBSCl (4.2 mL, 16.1 mmol) and a catalytic amount of DMAP at 0°C under argon. After being

stirred for 2 h, the reaction mixture was partitioned between ethyl acetate (200 mL) and saturated aq. NH_4Cl (100 mL), and the layers were separated. The aqueous layer was extracted with further ethyl acetate (2 x 100 mL) and the combined extracts were washed with 1 M HCl , saturated aq. NaHCO_3 and brine, dried over MgSO_4 , filtered and evaporated *in vacuo*. The residue was subjected to flash chromatography, eluting with 4:1 hexane:ethyl acetate to afford **40** (4.78 g, 9.55 mmol, 89%) as a colorless syrup (Rf 0.45 in 3:1 toluene:ethyl acetate).

$[\alpha]_D +6.0^\circ$ (c 1.3, CHCl_3).

IR (neat)

3450, 2926, 1214, 1155, 1109, 1059, 822, 757, 703, 505.

^1H NMR (270 MHz, CDCl_3)

δ 1.05 (s, 9H, ^tBu)

δ 1.31, 1.33 (2s, 6H, H-c,c')

δ 2.72 (d, 1H, $J_{4,\text{OH}}=6.3\text{Hz}$, OH)

δ 3.34 (s, 3H, H-b)

δ 3.57 (dd, 1H, $J_{4,5}=4.8, J_{5,6}=5.5\text{Hz}$, H-5)

δ 3.86 (dd, 1H, $J_{6,7}=7.1, J_{\text{gem}}=8.1\text{Hz}$, H-7)

δ 3.95 (dd, 1H, $J_{6,7}=6.4\text{Hz}$, H-7')

δ 4.12 (ddd, 1H, H-6)

δ 4.20-4.28 (m, 1H, H-4)

δ 4.23 (ddd, 1H, $J_{\text{gem}}=13.6, J_{1,2}=5.6, J_{1,3}=5.0\text{Hz}$, H-1)

δ 4.32 (ddd, 1H, $J_{1',2}=6.4, J_{1',3}=5.0\text{Hz}$, H-1')

δ 4.65 (s, 2H, H-a)

δ 5.53 (dddd, 1H, $J_{2,3}=11.3, J_{3,4}=8.4\text{Hz}$, H-3)

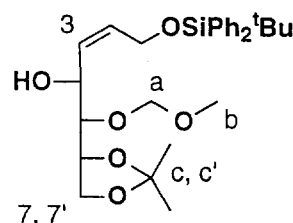
δ 5.80 (dddd, 1H, H-2)

δ 7.34-7.46 (m, 6H, Ph)

δ 7.65-7.69 (m, 4H, Ph).

^{13}C NMR (67.8 MHz, CDCl_3)

δ 19.2, 25.3, 26.5, 26.8, 56.1, 60.5, 65.9, 68.0, 75.8, 81.1, 97.8, 108.9, 127.8x2, 129.6, 129.8x2, 132.7, 133.5x2, 135.6, 135.7.



2,3-Anhydro-1-*O*-*tert*-butyldiphenylsilyl-6,7-*O*-isopropylidene-5-*O*-methoxymethyl-D-glycero-D-galacto-heptitol
(**41**)

To a stirred solution of **40** (4.71 g, 9.40 mmol) in dry dichloromethane (140 mL) were added $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ (33.4 g, 187 mmol) and 70% *m*CPBA (16.2 g, 65.7 mmol) at 0 °C and the reaction mixture was stirred at room temperature for 5 h under argon. Then, dichloromethane (70 mL) was added and the mixture was stirred for additional 5 h. The mixture was filtered through Celite and the filtrate was poured into saturated aq. $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ (150 mL) and 50% aq. K_2CO_3 (150 mL), and the layers were separated. The aqueous layer was extracted with chloroform (2 x 200 mL) and the combined extracts were washed with 50% aq. K_2CO_3 (150 mL) and brine, dried over MgSO_4 , filtered and evaporated *in vacuo*. The residue was subjected to flash chromatography, eluting with 3:1 hexane:ethyl acetate to afford the epoxy **41** (3.57 g, 6.91 mmol, 73%) as a colorless syrup (Rf 0.37 in 3:1 toluene:ethyl acetate).

$[\alpha]_D -7.9^\circ$ (c 1.1, MeOH).

IR (neat)

3438, 2926, 1214, 1154, 1110, 1027, 823, 756, 704, 507.

^1H NMR (270 MHz, CDCl_3)

δ 1.07 (s, 9H, ^tBu)

δ 1.31, 1.33 (2s, 6H, H-c,c')

δ 2.50 (d, 1H, $J_{4,\text{OH}}=7.6\text{Hz}$, OH)

δ 3.16 (dd, 1H, $J_{2,3}=4.8, J_{3,4}=5.6\text{Hz}$, H-3)

δ 3.25 (ddd, 1H, $J_{1,2}=J_{1,2'}=5.0\text{Hz}$, H-2)

δ 3.35 (s, 3H, H-b)

δ 3.63 (ddd, 1H, $J_{4,5}=2.3\text{Hz}$, H-4)

δ 3.69 (dd, 1H, $J_{5,6}=6.3\text{Hz}$, H-5)

δ 3.86-3.88 (m, 2H, H-1,1')

δ 3.91 (dd, 1H, $J_{6,7}=6.3, J_{\text{gem}}=8.3\text{Hz}$, H-7)

δ 4.07 (dd, 1H, $J_{6,7}=6.3\text{Hz}$, H-7')

δ 4.17 (ddd, 1H, H-6)

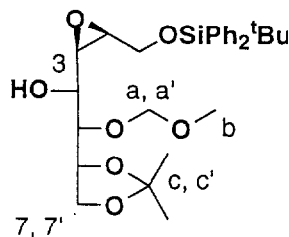
δ 4.67, 4.70 (2d, 2H, $J_{\text{gem}}=6.9\text{Hz}$, H-a,a')

δ 7.36-7.44 (m, 6H, Ph)

δ 7.66-7.70 (m, 4H, Ph).

^{13}C NMR (67.8 MHz, CDCl_3)

δ 19.3, 25.3, 26.6, 26.9, 56.2, 57.1, 57.4, 62.4, 66.7, 69.4, 75.8, 79.6, 97.6, 109.1, 127.8x2, 129.6x2, 133.2x2, 135.6, 135.7.



2,3-Anhydro-1-*O*-*tert*-butyldiphenylsilyl-6,7-*O*-isopropylidene-5-*O*-methoxymethyl-4-*O*-(*N*-phenylcarbamoyl)-D-glycero-D-galacto-heptitol (**4 2**)

To a stirred solution of **4 1** (3.45 g, 6.67 mmol) in dry dichloromethane (20 mL) were added dry pyridine (1.6 mL, 19.7 mmol), phenylisocyanate (1.1 mL, 10.1 mmol) and a catalytic amount of DMAP at 0 °C under argon. After being stirred for 12 h, the reaction mixture was partitioned between ethyl acetate (200 mL) and saturated aq. NH_4Cl (100 mL), and the layers were separated. The aqueous layer was extracted with further ethyl acetate (2 x 100 mL) and the combined extracts were washed with 1 M HCl, saturated aq. NaHCO_3 and brine, dried over MgSO_4 , filtered and evaporated *in vacuo*. The residue was subjected to flash chromatography, eluting with 85:15 hexane:ethyl acetate to afford **4 2** (3.78 g, 5.94 mmol, 89%) as an amorphous mass (R_f 0.60 in 3:1 toluene:ethyl acetate).

$[\alpha]_D^{20} +30.4^\circ$ (c 2.0, MeOH).

IR (KBr)

3322, 2928, 1600, 1541, 1422, 1215, 1110, 1081, 1025, 742, 703, 505.

^1H NMR (270 MHz, CDCl_3)

δ 1.08 (s, 9H, ^tBu)

δ 1.28, 1.33 (2s, 6H, H-c,c')

δ 3.27 (dt, 1H, $J_{1,2}=5.6, J_{2,3}=4.6\text{Hz}$, H-2)

δ 3.34 (s, 3H, H-b)

δ 3.35 (dd, 1H, $J_{3,4}=7.9\text{Hz}$, H-3)

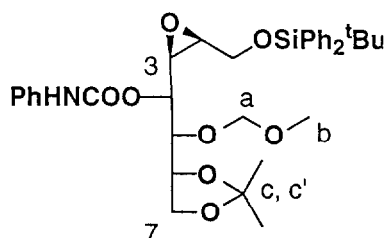
δ 3.90 (d, 2H, H-1)

δ 3.98 (d, 2H, $J_{6,7}=6.3\text{Hz}$, H-7)

δ 4.03 (dd, 1H, $J_{4,5}=2.8, J_{5,6}=4.9\text{Hz}$, H-5)

δ 4.16 (dt, 1H, H-6)

δ 4.72 (s, 2H, H-a)



δ 4.95 (dd, 1H, H-4)
 δ 6.84 (br-s, 1H, NH)
 δ 7.02-7.08 (m, 1H, Ph)
 δ 7.24-7.46 (m, 10H, Ph)
 δ 7.66-7.71 (m, 4H, Ph).
 ^{13}C NMR (67.8 MHz, CDCl_3)
 δ 19.3, 25.1, 26.5, 26.9, 55.9, 56.3, 56.9, 62.5, 65.6, 73.1, 75.8, 77.7, 97.9, 108.9, 118.8, 123.7, 127.9x2, 129.1, 130.2x2, 133.0, 133.1, 135.6, 135.7, 137.6, 152.2.

1-*O*-*tert*-Butyldiphenylsilyl-2,3-*O*-carbonyl-6,7-*O*-isopropylidene-5-*O*-methoxymethyl-D-glycero-D-galacto-heptitol (44)

To a stirred solution of **42** (4.58 g, 7.20 mmol) in dry ether (90 mL) was added 0.95 M solution of Et_2AlCl in hexanes (25 mL, 23.7 mmol) at 0 °C under argon. The reaction mixture was stirred for 1 h and then 1 M H_2SO_4 (90 mL) was added. After being stirred at room temperature for 6 h, ethyl acetate (200 mL) was added and the layers were separated. The aqueous layer was extracted with further ethyl acetate (2 x 100 mL) and the combined extracts were washed with saturated aq. NaHCO_3 and brine, dried over MgSO_4 , filtered and evaporated *in vacuo*. The residue was subjected to flash chromatography, eluting with 4:1 hexane:ethyl acetate to afford **44** (1.98 g, 3.53 mmol, 49%) as an amorphous mass (R_f 0.39 in 3:1 toluene:ethyl acetate).

$[\alpha]_D -29.0^\circ$ (c 2.0, MeOH).

IR (KBr)

3430, 2928, 1804, 1112, 1027, 704, 505.

^1H NMR (270 MHz, CDCl_3)

δ 1.06 (s, 9H, ^tBu)

δ 1.34, 1.39 (2s, 6H, H-c,c')

δ 2.80 (d, 1H, $J_{4,\text{OH}}=7.6\text{Hz}$, OH)

δ 3.38 (s, 3H, H-b)

δ 3.70 (dd, 1H, $J_{\text{gem}}=11.9, J_{1,2}=2.0\text{Hz}$, H-1)

δ 3.76 (dd, 1H, $J_{4,5}=2.3, J_{5,6}=6.3\text{Hz}$, H-5)

δ 3.85-3.93 (m, 1H, H-4)

δ 3.91 (dd, 1H, $J_{6,7}=6.3, J_{\text{gem}}=8.5\text{Hz}$, H-7)

δ 4.02 (dd, 1H, $J_{1',2}=2.0\text{Hz}$, H-1')

δ 4.13 (dd, 1H, $J_{6,7}=6.3\text{Hz}$, H-7')

δ 4.25 (ddd, 1H, H-6)

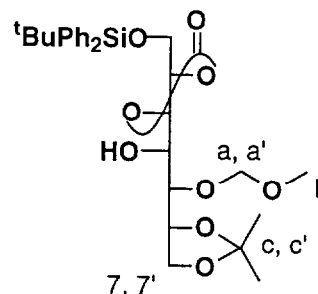
δ 4.71-4.78 (m, 4H, H-2,3,a,a')

δ 7.37-7.49 (m, 6H, Ph)

δ 7.63-7.68 (m, 4H, Ph).

^{13}C NMR (67.8 MHz, CDCl_3)

δ 19.3, 25.2, 26.5, 26.7, 56.2, 63.7, 66.8, 71.5, 75.4, 75.6, 77.9, 79.4, 97.9, 109.7, 128.0x2, 130.1x2, 132.2, 132.8, 135.6, 135.8, 154.5.



1-*O*-*tert*-Butyldiphenylsilyl-2,3-*O*-carbonyl-6,7-*O*-isopropylidene-4,5-di-*O*-methoxymethyl-D-glycero-D-galacto-heptitol (45)

To a stirred solution of **44** (1.44 g, 2.56 mmol) in dry dichloromethane (4.5 mL) were added *N,N*-diisopropylethylamine (13.5 mL, 77.5 mmol) and chloromethyl methyl ether (6.0 mL, 79.0 mmol) at room temperature under argon. After being stirred at 40 °C for 3 h, the reaction mixture was partitioned between ethyl acetate (100 mL) and saturated aq. NH₄Cl (50 mL), and the layers were separated. The aqueous layer was extracted with further ethyl acetate (2 x 50 mL) and the combined extracts were washed with 1 M HCl, saturated aq. NaHCO₃ and brine, dried over MgSO₄, filtered and evaporated *in vacuo*. The residue was subjected to flash chromatography, eluting with 85:15 hexane:ethyl acetate to afford **45** (1.37 g, 2.27 mmol, 88%) as an amorphous mass (R_f 0.50 in 3:1 toluene:ethyl acetate).

[α]_D -1.6° (c 1.2, MeOH).

IR (neat)

3438, 2928, 1805, 1173, 1154, 1112, 1060, 756, 705, 505.

¹H NMR (270 MHz, CDCl₃)

δ 1.06 (s, 9H, ^tBu)

δ 1.32, 1.35 (2s, 6H, H-e,e')

δ 3.32 (2s, 6H, H-b,d)

δ 3.69 (dd, 1H, *J*_{4,5}=2.6, *J*_{5,6}=8.3Hz, H-5)

δ 3.70 (dd, 1H, *J*_{gem}=11.3, *J*_{1,2}=2.3Hz, H-1)

δ 3.95 (dd, 1H, *J*_{6,7}=6.3, *J*_{gem}=7.8Hz, H-7)

δ 4.01 (dd, 1H, *J*_{1,2}=2.3Hz, H-1')

δ 4.03 (dd, 1H, *J*_{3,4}=6.4Hz, H-4)

δ 4.07 (ddd, 1H, *J*_{6,7}=5.9Hz, H-6)

δ 4.17 (dd, 1H, H-7')

δ 4.61, 4.71 (2d, 2H, *J*_{gem}=6.8Hz, H-a,a' or c,c')

δ 4.69, 4.87 (2d, 2H, *J*_{gem}=6.6Hz, H-a,a' or c,c')

δ 4.84 (dd, 1H, *J*_{2,3}=4.0Hz, H-3)

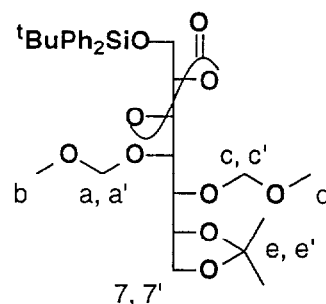
δ 4.92 (ddd, 1H, H-2)

δ 7.40-7.46 (m, 6H, Ph)

δ 7.64-7.68 (m, 4H, Ph).

¹³C NMR (67.8 MHz, CDCl₃)

δ 19.3, 25.4, 26.7x2, 56.2, 56.5, 63.8, 67.9, 74.4, 75.8, 78.7, 79.0, 79.3, 98.0, 98.7, 109.7, 128.0x2, 130.1x2, 132.2, 132.8, 135.6, 135.8, 154.6.



1-*O*-*tert*-Butyldiphenylsilyl-6,7-*O*-isopropylidene-4,5-di-*O*-methoxymethyl-D-glycero-D-galacto-heptitol (**46**)

To a stirred solution of **45** (1.31 g, 2.16 mmol) in dry THF (106 mL) were added ethyleneglycol (5.3 mL, 95.0 mmol) and 55% sodium hydride (1.66 g, 38.0 mmol) at room temperature under argon. After being stirred for 1 day, the reaction mixture was partitioned between ethyl acetate (100 mL) and saturated aq. NH₄Cl (50 mL), and the layers were separated. The aqueous layer was extracted with further ethyl acetate (2 x 50 mL) and the combined extracts were washed with brine, dried over MgSO₄, filtered and evaporated *in vacuo*. The residue was subjected to flash chromatography, eluting with 3:1 hexane:ethyl acetate to afford **46** (1.11 g, 1.92 mmol, 89%) as an amorphous mass (R_f 0.42 in 3:1 toluene:ethyl acetate).

[α]_D +23.1° (c 1.4, MeOH).

IR (neat)

3460, 2928, 1214, 1152, 1111, 1021, 757, 705, 505.

^1H NMR (270 MHz, CDCl_3)

δ 1.06 (s, 9H, ^tBu)

δ 1.35, 1.40 (2s, 6H, H-e,e')

δ 3.04 (d, 1H, $J=5.9\text{Hz}$, OH)

δ 3.11 (d, 1H, $J=5.9\text{Hz}$, OH)

δ 3.38, 3.42 (2s, 6H, H-b,d)

δ 3.79-4.23 (m, 9H, H-1,1',2,3,4,5,6,7,7')

δ 4.73, 4.83 (2d, 2H, $J_{\text{gem}}=6.8\text{Hz}$, H-a,a' or c,c')

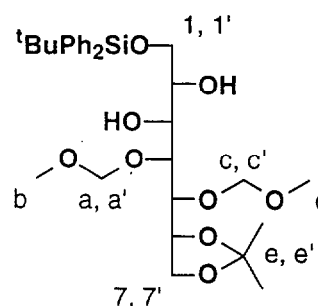
δ 4.73, 4.89 (2d, 2H, $J_{\text{gem}}=6.1\text{Hz}$, H-a,a' or c,c')

δ 7.36-7.43 (m, 6H, Ph)

δ 7.66-7.70 (m, 4H, Ph).

^{13}C NMR (67.8 MHz, CDCl_3)

δ 19.3, 25.5, 26.7, 26.9, 56.3, 56.7, 65.9, 67.4, 69.2, 69.6, 74.9, 78.8, 79.4, 98.6, 99.0, 109.0, 127.8x2, 129.9x2, 133.1, 133.2, 135.6x2.



1-*O*-*tert*-Butyldiphenylsilyl-2,3:6,7-di-*O*-isopropylidene-4,5-di-*O*-methoxymethyl-D-glycero-D-galacto-heptitol (**47**)

To a stirred solution of **46** (1.06 g, 1.83 mmol) in dry dichloromethane (9 mL) were added 2,2-dimethoxypropane (2.3 mL, 1.87 mmol) and a catalytic amount of PPTS at room temperature under argon. After being stirred for 12 h, the reaction mixture was neutralized with triethylamine. The solvent was removed *in vacuo* and the residue was subjected to flash chromatography, eluting with 9:1 hexane:ethyl acetate to afford **47** (0.89 g, 1.44 mmol, 79%) as an amorphous mass (R_f 0.62 in 3:1 toluene:ethyl acetate).

$[\alpha]_D +14.8^\circ$ (c 1.4, MeOH).

IR (neat)

2926, 1214, 1150, 1111, 1066, 1022, 757, 705, 504.

^1H NMR (270 MHz, CDCl_3)

δ 1.06 (s, 9H, ^tBu)

δ 1.34, 1.38, 1.39x2 (4s, 12H, H-a,a',f,f')

δ 3.31, 3.36 (2s, 6H, H-c,e)

δ 3.71-4.37 (m, 9H, H-1,1',2,3,4,5,6,7,7')

δ 4.63, 4.86 (2d, 2H, $J_{\text{gem}}=6.8\text{Hz}$, H-b,b' or d,d')

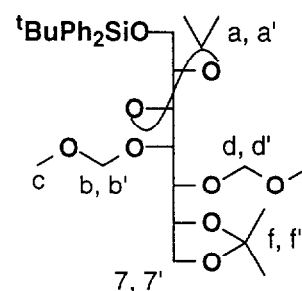
δ 4.64, 4.86 (2d, 2H, $J_{\text{gem}}=6.8\text{Hz}$, H-b,b' or d,d')

δ 7.34-7.39 (m, 6H, Ph)

δ 7.70-7.74 (m, 4H, Ph).

^{13}C NMR (67.8 MHz, CDCl_3)

δ 19.3, 25.5, 26.8, 26.9, 27.5, 27.7, 56.1, 56.5, 65.5, 67.8, 74.1, 74.5, 79.5, 80.0, 81.4, 98.1, 98.2, 109.3, 109.8, 127.6, 127.7, 129.7x2, 133.5, 133.6, 135.7, 135.9.



2,3:6,7-di-*O*-Isopropylidene-4,5-di-*O*-methoxymethyl-D-glycero-D-galacto-heptitol (**48**)

To a stirred solution of **47** (0.82 g, 1.32 mmol) in dry THF (3.3 mL) was added 1 M solution of tetrabutylammonium fluoride in THF (6.6 mL, 6.60 mmol) at room temperature under argon. After being stirred for 2 h, the reaction mixture was partitioned between chloroform (50 mL) and saturated aq. NaHCO₃ (30 mL), and the layers were separated. The aqueous layer was extracted with further chloroform (2 x 30 mL) and the combined extracts were washed with brine, dried over MgSO₄, filtered and evaporated *in vacuo*. The residue was subjected to flash chromatography, eluting with 3:7 hexane:ethyl acetate to afford **48** (0.50 g, 1.31 mmol, 99%) as an amorphous mass (R_f 0.08 in 3:1 toluene:ethyl acetate).

[α]_D +45.7° (c 0.84, MeOH).

IR (neat)

3482, 2982, 2930, 1370, 1212, 1153, 1029, 920, 853, 756.

¹H NMR (270 MHz, CDCl₃)

δ 1.14, 1.35x2, 1.39 (4s, 12H, H-a,a',f,f')

δ 2.20 (br-s, 1H, OH)

δ 3.38, 3.42 (2s, 6H, H-c,e)

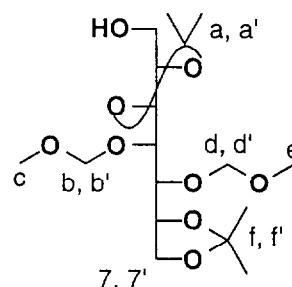
δ 3.69-4.30 (m, 9H, H-1,1',2,3,4,5,6,7,7')

δ 4.69, 4.85 (2d, 2H, *J*_{gem}=6.8Hz, H-b,b' or d,d')

δ 4.71, 4.92 (2d, 2H, *J*_{gem}=6.4Hz, H-b,b' or d,d').

¹³C NMR (67.8 MHz, CDCl₃)

δ 25.5, 26.8, 27.3, 27.4, 56.1, 56.7, 64.0, 67.8, 74.1, 75.0, 79.7, 80.1, 81.0, 98.2, 98.4, 109.3, 109.7.



tert-Butyl 2-C-cyano-3-deoxy-2-*O*-(1-ethoxyethyl)-4,5:8,9-di-*O*-isopropylidene-6,7-di-*O*-methoxymethyl-D-erythro-L-glucoside and *tert*-Butyl 2-C-cyano-3-deoxy-2-*O*-(1-ethoxyethyl)-4,5:8,9-di-*O*-isopropylidene-6,7-di-*O*-methoxymethyl-D-erythro-L-mannoside (**50**)

To a stirred solution of **48** (0.46 g, 1.20 mmol) in dry dichloromethane (6 mL) were added 2,6-lutidine (0.43 mL, 3.69 mmol) and trifluoromethanesulfonic anhydride (0.31 mL, 1.84 mmol) at -78 °C under argon. After being stirred at the same temperature for 30 min, the reaction mixture was partitioned between ethyl acetate (50 mL) and saturated aq. NH₄Cl (30 mL), and the layers were separated. The aqueous layer was extracted with further ethyl acetate (2 x 30 mL) and the combined extracts were washed with saturated aq. NaHCO₃ and brine, dried over MgSO₄, filtered and evaporated *in vacuo*. The residue was used for the next reaction without further purification.

To a stirred 55% sodium hydride (0.11 g, 2.52 mmol), washed two times with dry hexane, was added a solution of **8** (0.44 g, 1.91 mmol) in dry DMF (2.4 mL) at 0 °C and the mixture was stirred for 15 min under argon. Then, a solution of the residue in dry DMF (2.4 mL) was added at 0 °C. After being stirred for 2 h, the mixture was diluted with ether and poured into saturated aq. NH₄Cl with cooling, and the layers were separated. The aqueous layer was extracted with ethyl acetate (50 mL) and the combined extracts were washed with brine, dried over MgSO₄, filtered and evaporated *in vacuo*. The residue was subjected to flash chromatography, eluting with 85:15 hexane:ethyl acetate to afford **50** (0.51 g, 0.862 mmol, 71%) as an amorphous mass (R_f 0.33 in 5:1 toluene:ethyl acetate).

IR (neat)

2980, 2930, 1745, 1369, 1155, 1091, 1026, 757.

¹H NMR (270 MHz, CDCl₃)

δ 1.14-1.34 (m, 18H, H-b,d,e,e',j,j')

δ 1.51, 1.52, 1.53x2 (4s, 9H, ^tBu)

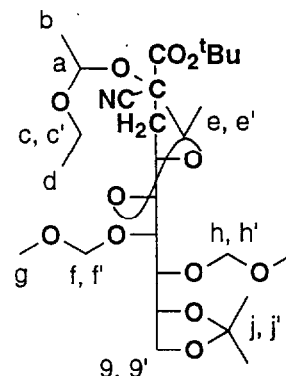
δ 2.28-2.63 (m, 2H, H-3,3')

δ 3.38-4.52 (m, 15H, H-4,5,6,7,8,9,9',c,c',g,i)

δ 4.67-4.90 (m, 4H, H-f,f',h,h')

δ 5.00-5.14 (m, 1H, H-a).

MS (FAB, NBA): C₂₈H₄₉NO₁₂Na Found: 614 (M+Na) Calculated: 614 (M+Na).



Benzyl 2,4,5,7,8,9-hexa-*O*-acetyl-3-deoxy-D-glycero- β -D-galacto-2-nonulopyranosonate (**5 3**)

To a stirred solution of **5 0** (0.38 g, 0.642 mmol) in methanol (13 mL) was added 80% aq. TFA (13 mL) at room temperature. After being stirred for 3 days, the reaction mixture was concentrated and azeotrope three times from toluene to give a residue as a white solid. To a stirred solution of the residue in water (6.5 mL) was added 5 M NH₄OH (26 mL, 130 mmol) at 0 °C. After being stirred for 1.5 h, the mixture was freeze-dried to give crude KDN ammonium salt **5 2** as a white solid (R_f 0.24 in 2:1:1 2-propanol:butanol:0.1 M HCl).

To a stirred solution of crude KDN ammonium salt **5 2** in dry DMF (6.4 mL) were added Drierite (0.68 g), cesium carbonate (0.24 g, 0.736 mmol) and benzyl bromide (0.31 mL, 2.60 mmol) at room temperature. After being stirred for 12 h, the mixture was neutralized with IR-120B and filtered. The filtrate was concentrated and azeotrope five times from toluene to give crude benzyl ester of KDN.

To a stirred solution of crude benzyl ester of KDN in dry pyridine (6.4 mL) were added acetic anhydride (0.55 mL, 5.82 mmol) and a catalytic amount of DMAP at 0 °C under argon and the mixture was stirred at room temperature for 1 day. Then, methanol was added and the mixture was concentrated and azeotrope three times from toluene. The residue was subjected to flash chromatography, eluting with 65:35 hexane:ethyl acetate to afford **5 3** (0.12 g, 0.197 mmol, 31%) as an amorphous mass (R_f 0.30 in 1:5 hexane:ether).

$[\alpha]_D -14.7^\circ$ (c 1.1, CHCl₃).

IR (KBr)

2962, 1748, 1370, 1231, 1054.

¹H NMR (270 MHz, CDCl₃)

δ 2.00, 2.01, 2.02x2, 2.10, 2.11 (5s, 15H, Ac)

δ 2.02-2.10 (m, 1H, H-3ax.)

δ 2.62 (dd, 1H, $J_{gem}=13.5, J_{3eq,4}=5.4$ Hz, H-3eq.)

δ 4.15 (dd, 1H, $J_{gem}=12.5, J_{8,9}=5.9$ Hz, H-9)

δ 4.19 (dd, 1H, $J_{5,6}=10.1, J_{6,7}=2.2$ Hz, H-6)

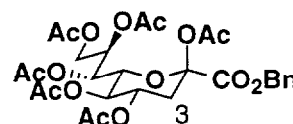
δ 4.41 (dd, 1H, $J_{8,9}=2.3$ Hz, H-9')

δ 4.97 (dd, 1H, $J_{4,5}=9.9$ Hz, H-5)

δ 5.13-5.18 (m, 1H, H-8)

δ 5.16, 5.23 (2d, 2H, $J_{gem}=12.4$ Hz, Bn)

δ 5.21-5.31 (m, 1H, H-4)



δ 5.39 (dd, 1H, $J_{7,8}=6.4\text{Hz}$, H-7)

δ 7.35-7.36 (m, 5H, Bn).

^{13}C NMR (67.8 MHz, CDCl_3)

δ 20.6x2, 20.7x2, 20.8x2, 35.4, 61.8, 66.9, 67.5, 68.0, 68.7, 70.2, 71.6, 97.5, 128.3, 128.5, 128.6, 134.9, 165.3, 168.2, 169.6, 169.7, 170.0, 170.1, 170.5.

MS (FAB, NBA): $\text{C}_{28}\text{H}_{34}\text{O}_{15}\text{Na}$ Found: 633 (M+Na) Caluculated: 633 (M+Na).

***tert*-Butyl *tert*-butyldimethylsilyloxy-cyano-acetate (7 6)**

To a stirred mixture of **1 3** (35.1 g, 270 mmol) and trimethylsilyl cyanide (36 mL, 256 mmol) was added a catalytic amount of KCN-DC18-crown-6 at 0 °C and the reaction mixture was stirred for 1 h under argon. Then, THF (35 mL) and 1 M HCl (105 mL) were added at 0 °C. After being stirred at room temperature for 4 h, ethyl acetate (300 mL) was added and the layers were separated. The aqueous layer was extracted with further ethyl acetate (2 x 100 mL) and the combined extracts were washed with brine, dried over MgSO₄, filtered and evaporated *in vacuo*. The residue was used for the next reaction without further purification.

To a stirred solution of the cyanohydrin in dry DMF (120 mL) were added TBSCl (39.7 g, 263 mmol) and imidazole (24.7 g, 362) at 0 °C under argon and the mixture was allowed to warm to room temperature. After being stirred for 12 h, the mixture was partitioned between ether (300 mL) and saturated aq. NH₄Cl (200 mL), and the layers were separated. The aqueous layer was extracted with further ether (2 x 200 mL) and the combined extracts were washed with saturated aq. NaHCO₃ and brine, dried over MgSO₄, filtered and evaporated *in vacuo*. The residue was subjected to flash chromatography, eluting with 98.5:1.5 hexane:ether to afford the protected cyanohydrin **7 6** (32.9 g, 121 mmol, 45%) as a colorless oil (Rf 0.44 in 1:1 hexane:ether).

IR (neat)

2928, 1764, 1471, 1370, 1255, 1146, 839, 785.

¹H NMR (270 MHz, CDCl₃)

δ 0.20 (s, 6H, MeSi)

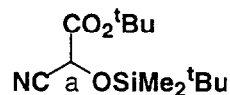
δ 0.92 (s, 9H, ^tBuSi)

δ 1.53 (s, 9H, ^tBuO₂C)

δ 4.86 (s, 1H, H-a)

¹³C NMR (67.8 MHz, CDCl₃)

δ -5.24, -5.16, 18.3, 25.5, 27.8, 62.4, 84.8, 116.1, 163.7.



(7Z)-4-*O*-Acetyl-1-bromo-1,2,3-trideoxy-6,7-*O*-isopropylidene-5-*O*-methoxymethyl-D-arabino-hept-2-enitol (7 7)

To a stirred solution of **3 9** (4.50 g, 17.1 mmol) in dry dichloromethane (85 mL) were added carbon tetrabromide (8.51 g, 25.6 mmol) and triphenylphosphine (5.00 g, 19.0 mmol) at 0 °C under argon. The reaction mixture was stirred for 15 min and then 2,6-lutidine (12 mL, 103 mmol), acetyl bromide (6.4 mL, 86.5 mmol) and a catalytic amount of DMAP were added. After being stirred at room temperature for 1 h, the mixture was diluted with hexane and filtered through Celite. The filtrate was partitioned between ether (200 mL) and saturated aq. NH₄Cl (100 mL), and the layers were separated. The aqueous layer was extracted with further ether (2 x 100 mL) and the combined extracts were washed with 1 M HCl, saturated aq. NaHCO₃ and brine, dried over MgSO₄, filtered and evaporated *in vacuo*. The residue was subjected to flash chromatography, eluting with 9:1 hexane:ethyl acetate to afford **7 7** (5.22 g, 14.2 mmol, 83%) as a colorless syrup (Rf 0.31 in 1:1 hexane:ether).

[α]_D +135° (c 0.89, MeOH).

IR (neat)

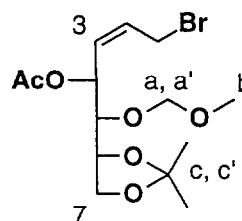
2980, 2926, 1737, 1370, 1231, 1154, 1019.

¹H NMR (270 MHz, CDCl₃)

δ 1.34, 1.43 (2s, 6H, H-c,c')

δ 2.09 (s, 3H, Ac)

δ 3.41 (s, 3H, H-b)



δ 3.86 (dd, 1H, $J_{4,5}=4.0, J_{5,6}=5.3$ Hz, H-5)
 δ 3.98 (dd, 1H, $J_{\text{gem}}=10.5, J_{1,2}=7.6$ Hz, H-1)
 δ 4.03 (d, 2H, $J_{6,7}=5.3$ Hz, H-7)
 δ 4.15 (dt, 1H, H-6)
 δ 4.24 (dd, 1H, $J_{1',2}=9.9$ Hz, H-1')
 δ 4.73, 4.78 (2d, 2H, $J_{\text{gem}}=6.8$ Hz, H-a,a')
 δ 5.56 (dd, 1H, $J_{2,3}=9.8, J_{3,4}=9.6$ Hz, H-3)
 δ 5.65 (dd, 1H, H-4)

δ 5.95 (ddd, 1H, H-2).

^{13}C NMR (67.8 MHz, CDCl_3)

δ 21.1, 25.3, 26.2, 26.6, 56.3, 65.7, 69.2, 75.3, 79.0, 98.1, 109.1, 128.9, 130.3, 169.9.

tert-Butyl (4Z)-6-*O*-acetyl-2-*C*-cyano-3,4,5-trideoxy-2-*O-tert*-butyldimethylsilyl-8,9-*O*-isopropylidene-7-*O*-methoxymethyl-D-glucO-non-4-enonate or *tert*-butyl (4Z)-6-*O*-acetyl-2-*C*-cyano-3,4,5-trideoxy-2-*O-tert*-butyldimethylsilyl-8,9-*O*-isopropylidene-7-*O*-methoxymethyl-D-manno-non-4-enonate (**78**)

To a stirred 55% sodium hydride (2.40 g, 55.0 mmol), washed two times with dry hexane, was added a solution of **76** (11.9 g, 43.8 mmol) in dry THF (55 mL) at 0 °C and the mixture was stirred for 15 min under argon. Then, a solution of **77** (10.1 g, 27.5 mmol) in dry THF (45 mL) was added at 0 °C. After being stirred at room temperature for 1 h, the mixture was diluted with ether and poured into saturated aq. NH_4Cl with cooling, and the layers were separated. The aqueous layer was extracted with ethyl acetate (2 x 100 mL) and the combined extracts were washed with brine, dried over MgSO_4 , filtered and evaporated *in vacuo*. The residue was subjected to flash chromatography, eluting with 88:12 hexane:ethyl acetate to afford **78** (14.5 g, 26.0 mmol, 95%) as a colorless syrup (R_f 0.37 in 1:1 hexane:ether).

$[\alpha]_D^{+21.1^\circ}$ (c 1.1, MeOH).

IR (neat)

2928, 1741, 1369, 1231, 1149, 1023, 842, 758.

^1H NMR (270 MHz, CDCl_3)

δ 0.22 (s, 6H, MeSi)

δ 0.91 (s, 9H, $^t\text{BuSi}$)

δ 1.33, 1.40 (2s, 6H, H-c,c')

δ 1.52 (s, 9H, $^t\text{BuO}_2\text{C}$)

δ 2.07 (s, 3H, Ac)

δ 2.80-2.97 (m, 2H, H-3,3')

δ 3.39 (s, 3H, H-b)

δ 3.84 (dd, 1H, $J_{6,7}=4.0, J_{7,8}=5.1$ Hz, H-7)

δ 3.98 (d, 2H, $J_{8,9}=6.3$ Hz, H-9)

δ 4.14 (dt, 1H, H-8)

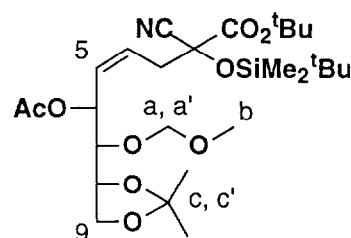
δ 4.72, 4.77 (2d, 2H, $J_{\text{gem}}=6.6$ Hz, H-a,a')

δ 5.57 (dd, 1H, $J_{5,6}=8.3$ Hz, H-6)

δ 5.61-5.78 (m, 2H, H-4,5).

^{13}C NMR (67.8 MHz, CDCl_3)

δ -4.5, -3.8, 18.4, 21.2, 25.3, 25.7, 26.6, 27.8, 39.3, 56.3, 65.7, 70.0, 73.3, 75.6, 79.0, 84.8, 98.1, 108.9, 118.2, 126.7, 128.8, 166.3, 169.8.



MS (FAB, NBA): C₂₇H₄₇NO₉SiNa Found: 580 (M+Na) Caluculated: 580 (M+Na).

tert-Butyl (4Z)-2-C-cyano-3,4,5-trideoxy-2-O-*tert*-butyldimethylsilyl-8,9-O-isopropylidene-7-O-methoxymethyl-D-glucro-non-4-enonate or *tert*-butyl (4Z)-2-C-cyano-3,4,5-trideoxy-2-O-*tert*-butyldimethylsilyl-8,9-O-isopropylidene-7-O-methoxymethyl-D-manno-non-4-enonate(**79**)

To a stirred solution of **78** (5.67 g, 10.1 mmol) in methanol (100 mL) was added K₂CO₃ (5.64 g, 40.8 mmol) at room temperature. After being stirred for 2 h, the reaction mixture was neutralized with citric acid (4.19 g, 21.8 mmol) and filtered through Celite. The filtrate was concentrated and the residue was partitioned between dichloromethane (150 mL) and saturated aq. NH₄Cl (80 mL), and the layers were separated. The aqueous layer was extracted with further dichloromethane (2 x 80 mL) and the combined extracts were washed with saturated aq. NaHCO₃ and brine, dried over MgSO₄, filtered and evaporated *in vacuo*. The residue was subjected to flash chromatography, eluting with 85:15 hexane:ethyl acetate to afford **79** (4.07 g, 7.89 mmol, 78%) as a colorless syrup (R_f 0.47 in 9:1 chloroform:acetone).

[α]_D +10.2° (c 1.2, MeOH).

IR (neat)

3472, 2928, 1753, 1369, 1255, 1215, 1151, 1029, 843.

¹H NMR (270 MHz, CDCl₃)

δ 0.22 (s, 6H, MeSi)

δ 0.91 (s, 9H, ^tBuSi)

δ 1.34, 1.40 (2s, 6H, H-c,c')

δ 1.51 (s, 9H, ^tBuO₂C)

δ 2.76 (ddd, 1H, *J*_{gem}=14.8, *J*_{3,4}=6.6, *J*_{3,5}=1.3Hz, H-3)

δ 2.89 (ddd, 1H, *J*_{3',4'}=7.4, *J*_{3',5'}=1.3Hz, H-3')

δ 3.39 (s, 3H, H-b)

δ 3.65 (dd, 1H, *J*_{6,7}=3.6, *J*_{7,8}=5.9Hz, H-7)

δ 3.95 (dd, 1H, *J*_{8,9}=6.3, *J*_{gem}=7.9Hz, H-9)

δ 4.05 (dd, 1H, *J*_{8,9'}=6.8Hz, H-9')

δ 4.20 (ddd, 1H, H-8)

δ 4.44 (dd, 1H, *J*_{5,6}=7.9Hz, H-6)

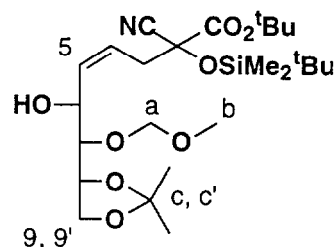
δ 4.72 (s, 2H, H-a)

δ 5.66 (ddd, 1H, *J*_{4,5}=11.2Hz, H-4)

δ 5.79 (dddd, 1H, H-5).

¹³C NMR (67.8 MHz, CDCl₃)

δ -4.5, -3.8, 18.4, 25.3, 25.6, 26.6, 27.8, 39.1, 56.2, 66.2, 67.9, 73.5, 75.7, 81.2, 84.9, 97.9, 109.1, 118.4, 124.4, 133.9, 166.3.



tert-Butyl 4,5-anhydro-2-C-cyano-3-deoxy-2-O-*tert*-butyldimethylsilyl-8,9-O-isopropylidene-7-O-methoxymethyl-D-erythro-L-galacto-nononate or *tert*-butyl 4,5-anhydro-2-C-cyano-3-deoxy-2-O-*tert*-butyldimethylsilyl-8,9-O-isopropylidene-7-O-methoxymethyl-D-erythro-L-talo-nononate (**80**)

To a stirred solution of **79** (3.38 g, 6.55 mmol) in dry dichloromethane (100 mL) were added Na₂HPO₄·2H₂O (23.4 g, 131 mmol) and 70% *m*CPBA (11.3 g, 45.8 mmol) at 0 °C under argon. After being stirred at room

temperature for 24 h, the reaction mixture was poured into saturated aq. $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ and saturated aq. NaHCO_3 and filtered through Celite. Chloroform (200 mL) was added to the filtrate and the layers were separated. The aqueous layer was extracted with further chloroform (2 x 100 mL) and the combined extracts were washed with brine, dried over MgSO_4 , filtered and evaporated *in vacuo*. The residue was subjected to flash chromatography, eluting with 85:15 hexane:ethyl acetate to afford the epoxy **80** (2.35 g, 4.42 mmol, 68%) as a colorless syrup (R_f 0.42 in 9:1 chloroform:acetone).

$[\alpha]_D -15.0^\circ$ (c 0.82, MeOH).

IR (neat)

3454, 2928, 1754, 1370, 1255, 1150, 1061, 1028, 842, 757.

^1H NMR (270 MHz, CDCl_3)

δ 0.24, 0.25 (2s, 6H, MeSi)

δ 0.92 (s, 9H, $^t\text{BuSi}$)

δ 1.35, 1.40 (2s, 6H, H-c,c')

δ 1.53 (s, 9H, $^t\text{BuO}_2\text{C}$)

δ 2.34 (dd, 1H, $J_{\text{gem}}=14.5, J_{3,4}=7.4\text{Hz}$, H-3)

δ 2.46 (dd, 1H, $J_{3,4}=3.6\text{Hz}$, H-3')

δ 3.15 (dd, 1H, $J_{4,5}=4.0, J_{5,6}=4.3\text{Hz}$, H-5)

δ 3.30 (ddd, 1H, H-4)

δ 3.39 (s, 3H, H-b)

δ 3.70 (dd, 1H, $J_{6,7}=2.5, J_{7,8}=6.6\text{Hz}$, H-7)

δ 3.89 (dd, 1H, H-6)

δ 3.96 (dd, 1H, $J_{8,9}=6.3, J_{\text{gem}}=8.4\text{Hz}$, H-9)

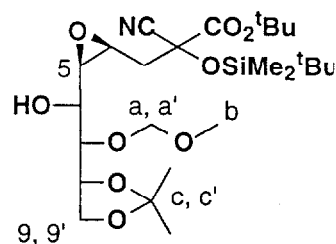
δ 4.12 (dd, 1H, $J_{8,9}=6.1\text{Hz}$, H-9')

δ 4.24 (ddd, 1H, H-8)

δ 4.72, 4.76 (2d, 2H, $J_{\text{gem}}=6.9\text{Hz}$, H-a,a').

^{13}C NMR (67.8 MHz, CDCl_3)

δ -4.5, -3.8, 18.3, 25.3, 25.6, 26.7, 27.8, 39.3, 51.6, 56.2, 56.3, 66.9, 68.4, 72.5, 75.7, 80.0, 85.1, 97.6, 109.3, 118.2, 166.3.



tert-Butyl 4,5-anhydro-2-*C*-cyano-3-deoxy-2-*O*-*tert*-butyldimethylsilyl-8,9-*O*-isopropylidene-7-*O*-methoxymethyl-6-*O*-trichloroacetimidoyl-D-erythro-L-galacto-nononate or *tert*-butyl 4,5-anhydro-2-*C*-cyano-3-deoxy-2-*O*-*tert*-butyldimethylsilyl-8,9-*O*-isopropylidene-7-*O*-methoxymethyl-6-*O*-trichloroacetimidoyl-D-erythro-L-talo-nononate (**81**)

To a stirred solution of **80** (4.73 g, 8.89 mmol) in dry dichloromethane (27 mL) were added trichloroacetonitrile (2.1 mL, 20.9 mmol) and DBU (1.6 mL, 10.6 mmol) at 0 °C under argon. After being stirred for 30 min, the reaction mixture was subjected to flash chromatography, eluting with 85:15 hexane:ether to afford **81** (4.63 g, 6.85 mmol, 77%) as a colorless syrup (R_f 0.48 in 1:1 hexane:ether).

$[\alpha]_D -7.2^\circ$ (c 0.91, MeOH).

IR (neat)

2928, 1753, 1666, 1369, 1255, 1150, 1072, 1027, 841.

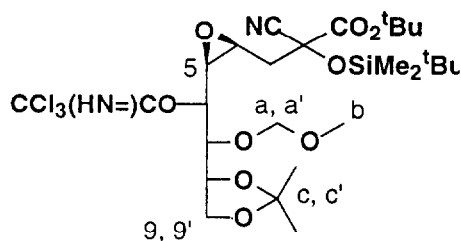
^1H NMR (270 MHz, CDCl_3)

δ 0.23, 0.25 (2s, 6H, MeSi)

δ 0.92 (s, 9H, ^tBuSi)
 δ 1.33, 1.39 (2s, 6H, H-c,c')
 δ 1.52 (s, 9H, ^tBuO₂C)
 δ 2.11 (dd, 1H, $J_{\text{gem}}=14.5, J_{3,4}=8.7\text{Hz}$, H-3)
 δ 2.52 (dd, 1H, $J_{3',4'}<1\text{Hz}$, H-3')
 δ 3.34-3.38 (m, 2H, H-4,5)
 δ 3.40 (s, 3H, H-b)
 δ 4.00 (dd, 1H, $J_{6,7}=3.8, J_{7,8}=5.9\text{Hz}$, H-7)
 δ 4.01 (dd, 1H, $J_{8,9}=6.6, J_{\text{gem}}=8.4\text{Hz}$, H-9)
 δ 4.08 (dd, 1H, $J_{8,9}=6.3\text{Hz}$, H-9')
 δ 4.26 (ddd, 1H, H-8)
 δ 4.72, 4.85 (2d, 2H, $J_{\text{gem}}=6.6\text{Hz}$, H-a,a')
 δ 5.13 (dd, 1H, $J_{5,6}=7.3\text{Hz}$, H-6).

¹³C NMR (67.8 MHz, CDCl₃)

δ -4.5, -3.8, 18.3, 25.0, 25.6, 26.5, 27.7, 40.7, 51.6, 54.6, 56.4, 66.2, 72.7, 75.5, 85.2, 91.2, 97.7, 109.2, 118.0, 161.9, 166.1.



(4R,5R)-4,5-Dihydro-4-[(1S)-3-*tert*-butyldimethylsilyloxy-3-*tert*-butyloxycarbonyl-3-cyano-1-hydroxy-propyl]-5-[(1R,2R)-2,3-(isopropylidenedioxy)-1-methoxymethoxy-propyl]-2-trichloromethyl-1,3-oxazole (**82**)

To a stirred solution of **81** (1.49 g, 1.90 mmol) in dry dichloromethane (10 mL) was added boron trifluoride diethyl etherate (47 μ L, 0.383 mmol) at 0 °C under argon. After being stirred at for 30 min, the reaction mixture was diluted with dichloromethane and poured into saturated aq. NaHCO₃ with cooling, and the layers were separated. The aqueous layer was extracted with further dichloromethane (2 x 50 mL) and the combined extracts were washed with brine, dried over MgSO₄, filtered and evaporated *in vacuo*. The residue was subjected to flash chromatography, eluting with 3:1 hexane:ether to afford **82** (0.90 g, 1.33 mmol, 70%) as an amorphous mass (Rf 0.41 in 1:1 hexane:ether).

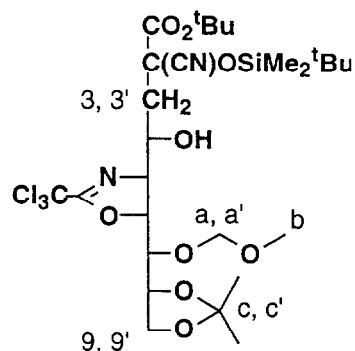
$[\alpha]_D^{25} +52.8^\circ$ (c 1.6, MeOH).

IR (KBr)

3480, 2930, 1753, 1661, 1370, 1257, 1218, 1144, 1073, 1031, 842, 787.

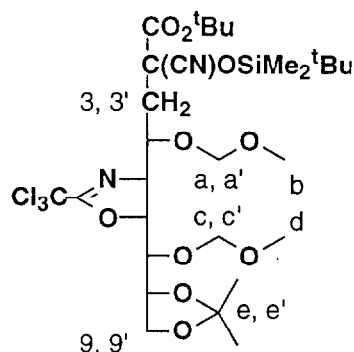
¹H NMR (270 MHz, CDCl₃)

δ 0.23, 0.25 (2s, 6H, MeSi)
 δ 0.93 (s, 9H, ^tBuSi)
 δ 1.34, 1.44 (2s, 6H, H-c,c')
 δ 1.52 (s, 9H, ^tBuO₂C)
 δ 2.13 (dd, 1H, $J_{\text{gem}}=14.5, J_{3,4}=2.8\text{Hz}$, H-3)
 δ 2.48 (d, 1H, $J_{4,\text{OH}}=6.6\text{Hz}$, OH)
 δ 2.58 (dd, 1H, $J_{3',4'}=9.6\text{Hz}$, H-3')
 δ 3.40 (s, 3H, H-b)
 δ 3.97 (dd, 1H, $J_{8,9}=6.3, J_{\text{gem}}=7.3\text{Hz}$, H-9)
 δ 4.11 (ddd, 1H, $J_{7,8}=6.3, J_{8,9}=5.9\text{Hz}$, H-8)
 δ 4.18 (dd, 1H, H-9')
 δ 4.21 (dd, 1H, $J_{4,5}=2.3, J_{5,6}=9.2\text{Hz}$, H-5)
 δ 4.31 (dd, 1H, $J_{6,7}=6.6\text{Hz}$, H-7)



8-4.5, -3.7, 18.4, 25.1, 25.7, 26.4, 27.8, 44.5, 56.5, 66.2, 67.3, 71.9, 72.6, 75.2, 77.3 85.0, 86.7, 97.8, 109.7, 118.5, 163.7, 166.6.

8 -4.3, -3.7, 18.4, 25.5, 25.8, 26.4, 27.8, 42.0, 56.3, 56.5, 65.9, 70.7, 72.4, 73.2, 74.3, 76.2, 85.1, 86.3, 97.2, 97.6, 109.6, 118.4, 162.9, 166.6.



73

To a stirred solution of **85** (80.6 mg, 0.111 mmol) in dry pyridine (1.2 mL) and water (0.3 mL) was added PTS monohydrate (21.3 mg, 0.111 mmol) at room temperature. After being stirred at 80 °C for 6 h, the reaction mixture was cooled to room temperature and saturated aq. NaHCO₃ was added. The mixture was stirred for additional 1 h, azeotroped three times from toluene and diluted with dichloromethane, and the layers were separated. The aqueous layer was extracted with further dichloromethane (2 x 30 mL) and the combined extracts were washed with brine, dried over MgSO₄, filtered and evaporated *in vacuo*. The residue was subjected to flash chromatography, eluting with 9:1 hexane:ethyl acetate to afford **86** (59.1 mg, 0.0801 mmol, 72%) as an amorphous mass (Rf 0.28 in 1:1 hexane:ether).

[α]_D +12.9° (c 0.84, CHCl₃).

IR (KBr)

3410, 2928, 1755, 1717, 1509, 1370, 1255, 1214, 1150, 1030, 842, 785.

¹H NMR (270 MHz, CDCl₃)

δ 0.23x2 (2s, 6H, MeSi)

δ 0.93 (s, 9H, ^tBuSi)

δ 1.34, 1.37 (2s, 6H, H-e,e')

δ 1.50 (s, 9H, ^tBuO₂C)

δ 1.99 (dd, 1H, *J*_{gem}=14.5, *J*_{3,4}=3.3Hz, H-3)

δ 2.27 (dd, 1H, *J*_{3',4}=8.9Hz, H-3')

δ 3.31 (d, 1H, *J*_{6,OH}=6.9Hz, OH)

δ 3.42 (dd, 1H, *J*_{6,7}=5.4, *J*_{7,8}=5.8Hz, H-8)

δ 3.37, 3.46 (2s, 6H, H-b,d)

δ 3.92-4.03 (m, 3H, H-5,6,9)

δ 4.13 (dd, 1H, *J*_{8,9}=6.3, *J*_{gem}=8.6Hz, H-9')

δ 4.28 (ddd, 1H, *J*_{8,9}=5.9Hz, H-8)

δ 4.64 (ddd, 1H, *J*_{4,5}<1Hz, H-4)

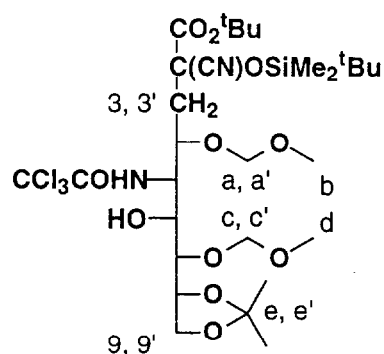
δ 4.74 (s, 2H, H-a,a' or c,c')

δ 4.84, 4.88 (2d, 2H, *J*_{gem}=6.9Hz, H-a,a' or c,c')

δ 7.00 (d, 1H, *J*_{5,NH}=9.2Hz, NH).

¹³C NMR (67.8 MHz, CDCl₃)

δ -4.4, -3.7, 18.4, 25.3, 25.7, 26.8, 27.8, 43.5, 56.1x2, 67.5, 69.2, 71.7, 73.8, 75.6, 79.4, 85.1, 92.7, 98.7, 98.8, 109.2, 118.1, 162.3, 166.6.



tert-Butyl 5-acetamide-2-*O-tert*-butyldimethylsilyl-2-*C*-cyano-3,5-dideoxy-8,9-*O*-isopropylidene-4,7-di-*O*-methoxymethyl-D-erythro-L-glucos-9-nonate or *tert*-butyl 5-acetamide-2-*O-tert*-butyldimethylsilyl-2-*C*-cyano-3,5-dideoxy-8,9-*O*-isopropylidene-4,7-di-*O*-methoxymethyl-D-erythro-L-mannos-9-nonate (**87**)

A mixture of **86** (0.29 g, 0.392 mmol), AIBN (50.0 mg, 0.304 mmol) and tributyltin hydride (0.86 mL, 3.19 mmol) was refluxed in dry benzene (4 mL). After being stirred for 1.5 h, the reaction mixture was concentrated and the residue was subjected to flash chromatography, eluting with 1:1 hexane:ethyl acetate to afford **87** (0.25 g, 0.392 mmol, quant.) as an amorphous mass (Rf 0.44 in 3:1 chloroform:acetone).

[α]_D +8.5° (c 0.71, MeOH).

IR (KBr)

3428, 2930, 1755, 1660, 1370, 1255, 1214, 1152, 1031, 843.

¹H NMR (270 MHz, CDCl₃)

δ 0.23x2 (2s, 6H, MeSi)

δ 0.93 (s, 9H, ^tBuSi)

δ 1.34, 1.38 (2s, 6H, H-e,e')

δ 1.52 (s, 9H, ^tBuO₂C)

δ 2.01 (dd, 1H, *J*_{gem}=14.5, *J*_{3,4}=3.0Hz, H-3)

δ 2.03 (s, 3H, Ac)

δ 2.19 (dd, 1H, *J*_{3',4}=8.6Hz, H-3')

δ 3.25 (d, 1H, *J*_{6,OH}=8.2Hz, OH)

δ 3.37, 3.45 (2s, 6H, H-b,d)

δ 3.49 (dd, 1H, *J*_{6,7}<1, *J*_{7,8}=6.9Hz, H-7)

δ 3.77 (dd, 1H, *J*_{5,6}=9.9Hz, H-6)

δ 4.01 (dd, 1H, *J*_{8,9}=6.3Hz, *J*_{gem}=8.6Hz, H-9)

δ 3.97-4.04 (m, 1H, H-5)

δ 4.12 (dd, 1H, *J*_{8,9}=6.3Hz, H-9')

δ 4.26 (ddd, 1H, H-8)

δ 4.53 (ddd, 1H, *J*_{4,5}<1Hz, H-4)

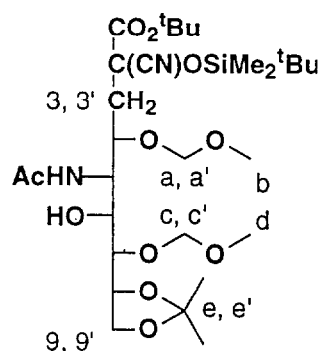
δ 4.71, 4.82 (2d, 2H, *J*_{gem}=6.9Hz, H-a,a' or c,c')

δ 4.78, 4.87 (2d, 2H, *J*_{gem}=6.9Hz, H-a,a' or c,c')

δ 5.70 (d, 1H, *J*_{5,NH}=9.9Hz, NH).

¹³C NMR (67.8 MHz, CDCl₃)

δ -4.4, -3.7, 18.4, 23.5, 25.3, 25.7, 26.9, 27.8, 43.7, 53.9, 56.1, 56.5, 67.3, 69.4, 71.8, 74.0, 75.8, 78.8, 85.0, 98.8, 98.9, 108.9, 118.4, 166.7, 170.0.



tert-Butyl 5-acetamide-3,5-dideoxy-8,9-*O*-isopropylidene-4,7-di-*O*-methoxymethyl-D-glycer-β-D-galacto-non-2-ulopyranosonate (**90**)

To a stirred solution of **87** (44.4 mg, 0.0699 mmol) in dry THF (0.7 mL) was added 1 M solution of tetrabutylammonium fluoride in THF (0.21mL, 0.210 mmol) at 0 °C under argon. After being stirred for 30 min, the reaction mixture was partitioned between chloroform (50 mL) and saturated aq. NaHCO₃ (30 mL), and the layers were separated. The aqueous layer was extracted with further chloroform (2 x 30 mL) and the combined extracts were washed with brine, dried over MgSO₄, filtered and evaporated *in vacuo*. The residue was subjected to flash chromatography, eluting with 3:1 chloroform:acetone to afford **90** (28.0 mg, 0.0567 mmol, 81%) as an amorphous mass (R_f 0.13 in 3:1 chloroform:acetone).

[α]_D +15.1° (c 0.68, MeOH).

IR (KBr)

3370, 2978, 1739, 1658, 1552, 1369, 1306, 1278, 1215, 1149, 1030.

¹H NMR (270 MHz, CDCl₃)

δ 1.33, 1.39 (2s, 6H, H-e,e')

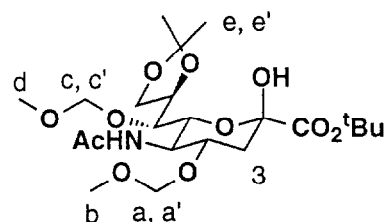
δ 1.50 (s, 9H, ^tBuO₂C)

δ 1.98 (s, 3H, Ac)

δ 1.99 (dd, 1H, *J*_{gem}=12.5, *J*_{3ax,4}=11.2Hz, H-3ax.)

δ 2.22 (dd, 1H, *J*_{3eq,4}=5.0Hz, H-3eq.)

δ 3.36, 3.44 (2s, 6H, H-b,d)



δ 3.56 (ddd, 1H, $J_{4,5}=10.2, J_{5,6}=10.4, J_{5,NH}=7.9$ Hz, H-5)
 δ 3.89-4.01 (m, 3H, H-7,9,9')
 δ 4.18 (ddd, 1H, $J_{7,8}=3.1, J_{8,9}=J_{8,9'}=6.9$ Hz, H-8)
 δ 4.38 (dd, 1H, $J_{6,7}=1.7$ Hz, H-6)
 δ 4.55 (ddd, 1H, H-4)
 δ 4.65, 4.69 (2d, 2H, $J_{gem}=6.9$ Hz, H-a,a' or c,c')
 δ 4.74, 4.85 (2d, 2H, $J_{gem}=6.4$ Hz, H-a,a' or c,c')
 δ 6.01 (d, 1H, $J_{5,NH}=9.9$ Hz, NH).
 ^{13}C NMR (67.8 MHz, CDCl_3)
 δ 23.8, 25.2, 26.4, 27.8, 37.2, 53.2, 55.5, 56.3, 65.4, 71.0, 72.4, 76.9, 83.5, 95.0, 96.1, 99.4, 107.9, 168.4, 170.5.

Methyl 5-acetamide-4,7,8,9-tetra-*O*-acetyl-3,5-dideoxy-D-glycer- β -D-galacto-non-2-ulopyranosonate (89**)**

To a stirred solution of **90** (28.0 mg, 0.0567 mmol) in methanol (1.1 mL) was added 80% aq. TFA (1.1 mL) at room temperature. After being stirred for 3 days, the reaction mixture was concentrated and azeotroped three times from toluene to give a residue as a white solid. To a stirred solution of the residue in water (1.1 mL) was added 10% NH_4OH (0.13 mL, 130 mmol) at 0 °C. After being stirred for 2 h, the mixture was freeze-dried to give crude Neu5Ac ammonium salt **88** as a white solid (Rf 0.31 in 2:1:1 2-propanol:butanol:0.1 M HCl).

To a stirred solution of crude Neu5Ac ammonium salt **88** in dry methanol (6.4 mL) was added an adequate amount of DOWEX 50W-X4 at room temperature. After being stirred for 8 h, the mixture was filtered. The filtrate was concentrated to give crude methyl ester of Neu5Ac.

To a stirred solution of crude methyl ester of Neu5Ac in dry pyridine (1.1 mL) were added acetic anhydride (49 μL , 0.519 mmol) and a catalytic amount of DMAP at 0 °C under argon and the mixture was stirred at room temperature for 12 h. Then, methanol was added and the mixture was concentrated and azeotroped three times from toluene. The residue was subjected to flash chromatography, eluting with 98:2 chloroform:methanol to afford **89** (23.6 mg, 0.0442 mmol, 78%) as an amorphous mass.

$[\alpha]_D -10.3^\circ$ (c 0.56, MeOH), -13.8° (c 0.56, CHCl_3).

IR (KBr)

3382, 2956, 1745, 1665, 1550, 1440, 1371, 1230, 1111, 1036.

^1H NMR (270 MHz, CDCl_3)

δ 2.05-2.13 (m, 1H, H-3-ax.)

δ 1.89, 2.03x2, 2.06, 2.14x2 (6s, 18H, Ac)

δ 2.58 (dd, 1H, $J_{gem}=13.5, J_{3eq,4}=4.9$ Hz, H-3eq.)

δ 3.79 (s, 3H, MeO_2C)

δ 4.08-4.15 (m, 3H, H-5,6,9)

δ 4.49 (dd, 1H, $J_{8,9}=2.3, J_{gem}=12.4$ Hz, H-9')

δ 5.07 (ddd, 1H, $J_{7,8}=4.5, J_{8,9}=6.9$ Hz, H-8)

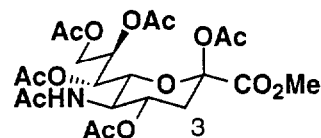
δ 5.22-5.36 (m, 2H, H-4,NH)

δ 5.37 (dd, 1H, $J_{6,7}<1$ Hz, H-7).

^{13}C NMR (67.8 MHz, CDCl_3)

δ 20.88x3, 20.93, 21.00, 23.3, 36.0, 49.5, 55.3, 62.2, 68.0, 68.4, 71.4, 73.0, 97.6, 166.4, 168.3, 170.25, 170.34x2, 170.7, 171.1.

MS (FAB, NBA): $\text{C}_{22}\text{H}_{31}\text{NO}_{14}\text{Na}$ Found: 556 (M+Na) Caluculated: 556 (M+Na).



第3章 新規な隣接基を利用したシアル酸の α 選択的グリコシル化反応の開発

1 シアル酸のグリコシル化反応¹⁾

シアロ糖鎖合成上の第2の問題点は、いかにして糖鎖上の特定の位置にシアル酸を α -グリコシド結合させるかにある。一般にグリコシル化反応の立体化学の制御は糖供与体のC-2の隣接基関与とアノメリック効果を利用している。しかしながら、シアル酸は3-デオキシ-2-ケト酸という特殊な骨格を持っており、通常のグルコースやガラクトースなどのアルドピラノース類と異なり、以下の理由からそのグリコシル化反応は困難である。

- 1) 反応点であるアノマー位が4級炭素であるために、立体障害が大きく、反応性に乏しい。
- 2) C-3位がデオキシ糖であるために、立体化学の制御に隣接基関与が利用できない。
- 3) 容易に2, 3-デヒドロ体が生成する。
- 4) 天然型である α 結合は熱力学的に不安定である。

次に、従来のシアル酸のグリコシル化反応に関する種々のアプローチとその問題点について述べる。

1-1 従来のシアル酸のグリコシル化反応とその問題点

1-1-1 2 β -クロル体を用いる方法 (Figure 3-1)

1965年 Meindl らがアセチル保護されたシアル酸を塩化水素ガスで処理し、2 β -クロル体とした後、炭酸銀存在下、種々のアルコール類を作用させ、相当する α -グリコシドを30-50%の収率で合成したのが最初の例である。²⁾ 翌年 Kuhn らはこの方法をメチルエステル体に適用し、2 β -クロル体 2 を合成し、メタノール中で炭酸銀処理して α -メチルグリコシドを得た。³⁾ 2 は調整が容易なため、以後約20年間糖供与体として最も汎用されてきたが、反応性の低い受容体とのグリコシル化反応では、分子内脱塩化水素反応した2, 3-デヒドロ体が主生成物となる。さらに、得られた縮合物のうち、天然型 α -グリコシドの生成比は必ずしも良くない。このような問題点を解決する試みとして、触媒⁴⁾や保護基⁵⁾の改良などが試みられてきたが、根本的な解決には至っていない。今後、脱離反応を抑えるため、新しい触媒や受容体水酸基の活性化方法の開発が望まれる。

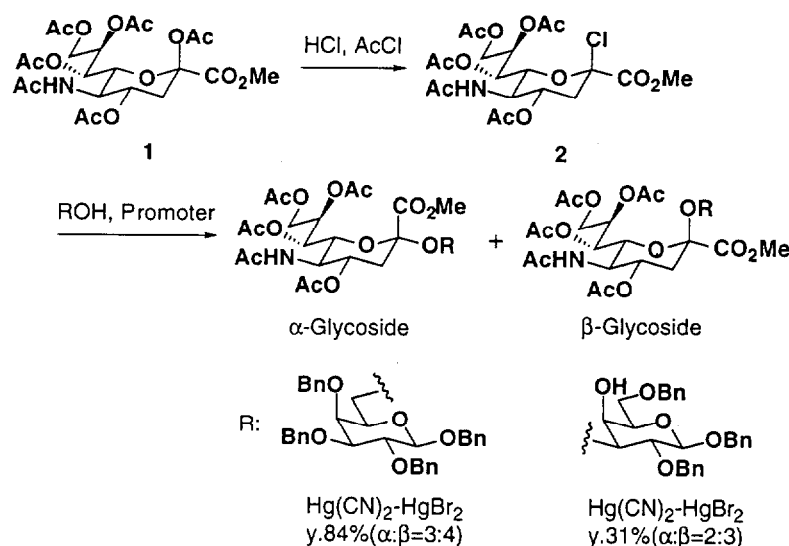


Figure 3-1

1-1-2 2-チオグリコシドを用いる方法

上記の問題点を解決する試みとして、長谷川らは2-チオグリコシドからO-グリコシドへの変換を行っている。

すなわち、メチルエステル**1**より1段階で合成される2-メチルチオグリコシド**3**⁶⁾ (α および β グリコシドの1:1混合物)とガラクトース誘導体を、アセトニトリル溶媒中、ジメチル(メチルチオ)スルホニウムトリフレート(DMTST)またはN-ヨードコハク酸イミド(NIS)で処理することにより、目的とする α -グリコシドを50-70%の好収率で合成することに成功した(Figure 3-2)⁷⁾。しかし、反応溶媒がジクロロメタンの場合、反応温度が高い場合、立体障害の少ない1級水酸基の場合には β -グリコシドの割合が増加した。一方両縮合剤の有効性を比較すると、反応性の低い水酸基の場合にはNISが、反応性の高い水酸基の場合にはDMTSTが優れていた。

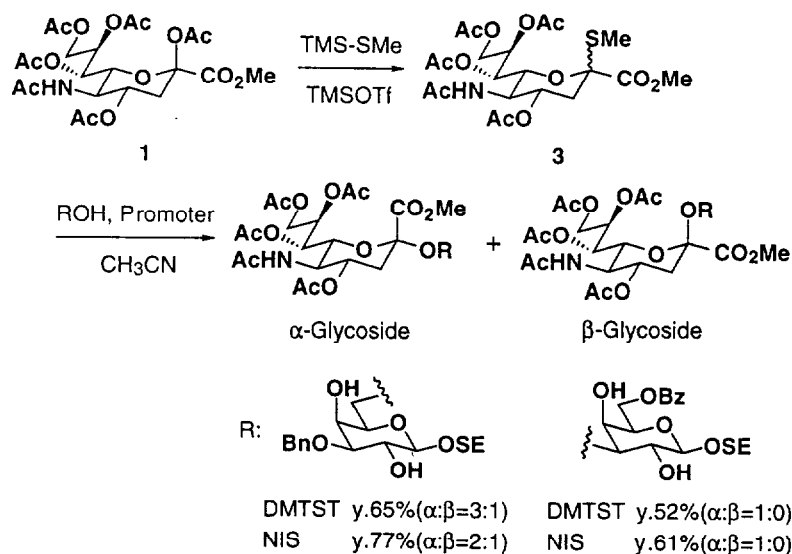


Figure 3-2

この反応機構は次のように説明される (Figure 3-3)。

糖供与体3がアセトニトリル中で親硫黄性の縮合剤と反応すると、中間体 (a, b) およびオキソカルベニウムイオン (c) を経てアセトニトリリウムイオン (d, e) が生成し、その平衡は熱力学的に安定な (d) に移行する。次いで S_N2 反応により Nu^- が α 側から攻撃し α -グリコシドが優先的に生成するものと考えられる。反応性の高い Nu^- の場合には中間体 (d, e) とともに (a-c) とも反応し、 β -グリコシドの割合が増加する。またジクロロメタン溶媒中では (d, e) の生成がないので、反応は (a-c) の段階で起こり立体選択性はなくなる。このような、溶媒であるアセトニトリルが関与する機構は、他の反応系においても観測されている。⁸⁾

同時に彼らは糖受容体にも工夫を施して、化学収率の向上を図っている。すなわち、反応点まわりの立体障害を考慮し、最小限の保護基だけを用いてグリコシル化反応を行っている。ガラクトースにおいて、その水酸基の反応性は6位 > 3位 > 2位 >> 4位であるので、3位水酸基との縮合の際には6位水酸基のみを保護して、困難とされている2級水酸基とのグリコシル化を容易にしている (エステル系保護基よりもエーテル系保護基を利用する方が、受容体の反応性がさらに高くなるので好ましい)。

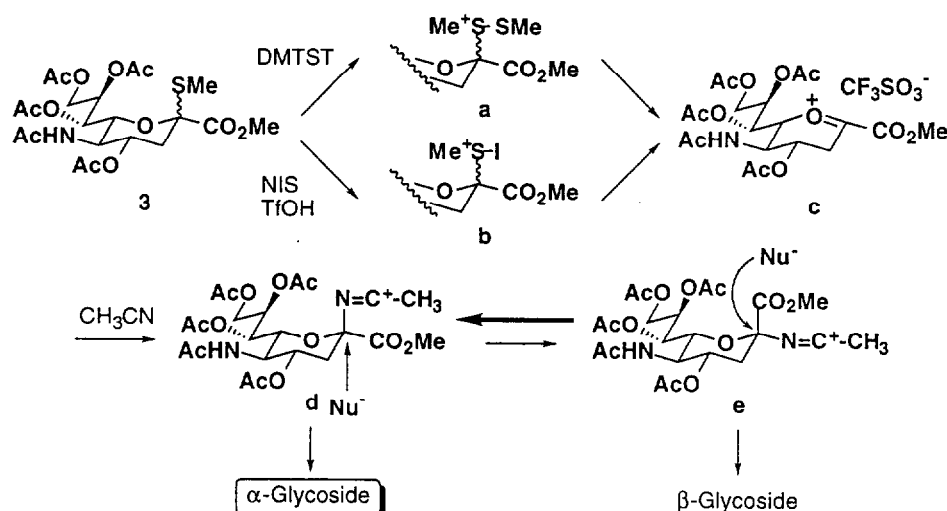


Figure 3-3

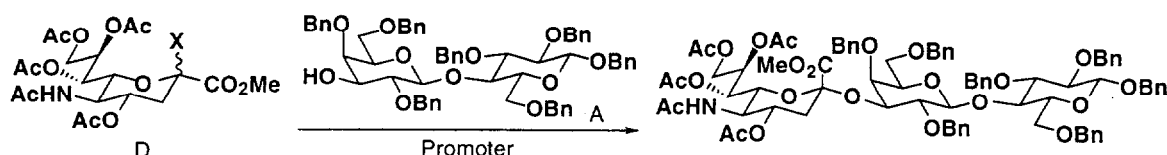
また糖供与体として2-チオグリコシルザンテート⁹⁾を代わりに用いたり、活性剤としてメチルスルフェニルトリフレート⁹⁾ ^(e)やフェニルスルフェニルトリフレート⁹⁾ ^(e)、ベンゼンセレネニルトリフレート¹⁰⁾を用いることもできる。

この方法は反応性の低い受容体とのグリコシル化反応に非常に適していると言えるが、惜しいことに反応性の高い受容体の場合にはその立体選択性は合成的に十分なものではなく、今後の改良が望まれる。

1-1-3 ホスファイト糖を用いる方法

Schmidt¹¹⁾ および Wong¹²⁾ のグループは、1992年にそれぞれホスファイト糖を用いたシアル酸の α 選択的なグリコシル化反応を報告している。この α 選択性は2-チオグリコシドを用いた場合と同様に、アセトニトリルの溶媒効果を利用したものである。チオグリコシドは化学量論量の親硫黄剤を用いなければならないのに対し、ホスファイト糖は触媒量のトリメチルシリルトリフルオロメタンスルホン酸 (TMSOTf) により活性化できる点で優れていると言える。またその反応性も高く、ラクトース誘導体を糖受容体として用いた際、2-チオグリコシドや2-チオグリコシルザンテートなどに比べて、最も良い収率で α -グリコシドを与えることが Schmidt らによって報告されている (Table 3-1)。

Table 3-1



X	ratio D:A [eq.]	solvent	temp. [°C]	Promoter [eq.]	yield [%]
SC(=S)OEt	1:2	CH ₃ CN	-15	DMTST (2 eq.)	26 (α)
SC(=S)OEt	1:1.5	CH ₃ CN	-30	NIS (1eq.) TfOH (0.2 eq.)	25 (α)
SC(=S)OEt	2:1	CH ₃ CN/ CH ₂ Cl ₂	-60	AgBr (2 eq.) MeSBr (2 eq.)	25-30 (α)
SMe	1.6:1	CH ₃ CN	-40	NIS (2eq.) TfOH (0.2 eq.)	45-50 (α)
OP(OEt) ₂	1:1.5	CH ₃ CN	-40	TMSOTf (0.1 eq.)	50-55 (α)

1-1-4 3位に隣接基関与する置換基を導入する方法

小川ら¹³⁾、後藤ら¹⁴⁾ はシアル酸の C-3 位に隣接基関与をする置換基を導入し、グリコシドを形成させた後、再び C-3 位の置換基を除去することにより、 α -グリコシドを選択的に合成している。

小川らの結果から、3- β -フェニルチオ基は最も α 選択性を向上させる置換基であることが分かった。その後近藤らは、2, 3-デヒドロ体4に塩化フェニルスルフェニルを作用させて2-クロル-3- β -チオ体5を1段階 (収率77%) で合成し、 α 選択的なグリコシル化に成功した (Figure 3-4)。グリコシル化後、フェニルチオ基はスズヒドリド還元により容易に除去される。

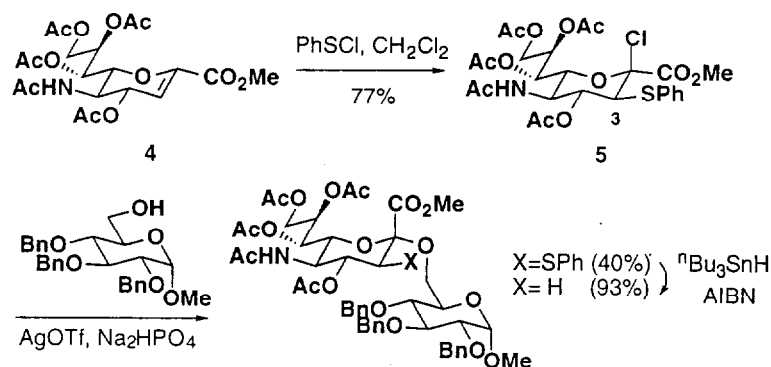


Figure 3-4

しかし、2 β -クロル体は既に述べたように反応性が低く、収率は必ずしも満足できるものではない。最近、Magnusson¹⁵⁾ および Whitesides¹⁶⁾ のグループにより 2 β -クロル体5の2-チオグリコシド6と7への変換が報告され、これらが有効な糖供与体であることが示された (Figure 3-5)。

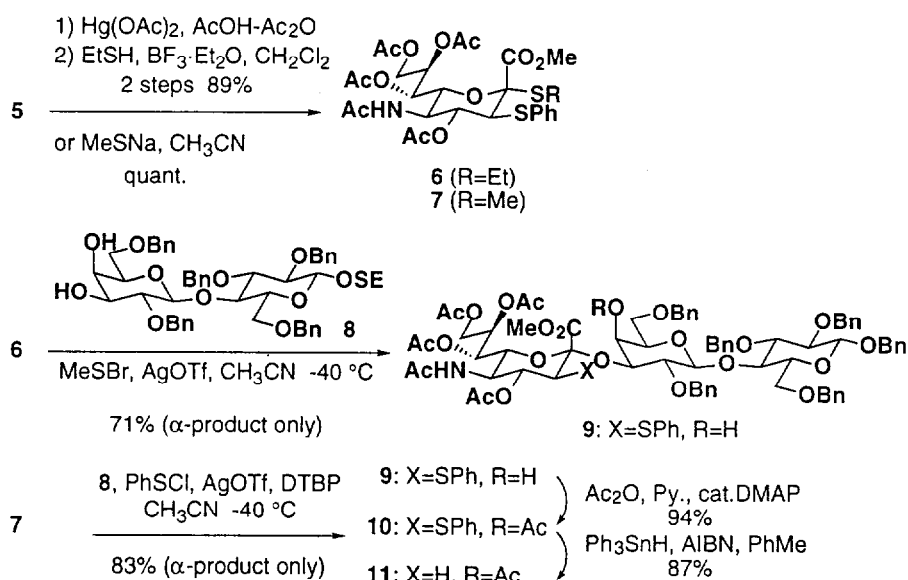


Figure 3-5

また Schmidt ら¹⁷⁾ は 2, 3-デヒドロ体4より数工程を経て得られたホスファイト糖12の3位チオベンゾイルオキシ基の隣接基効果を利用し、シアル酸13の8位水酸基への α 選択的なグリコシル化を行っている (Figure 3-6)。チオベンゾイルオキシ基もフェニルチオ基と同様にスズヒドリドにより還元的に除去することができる。

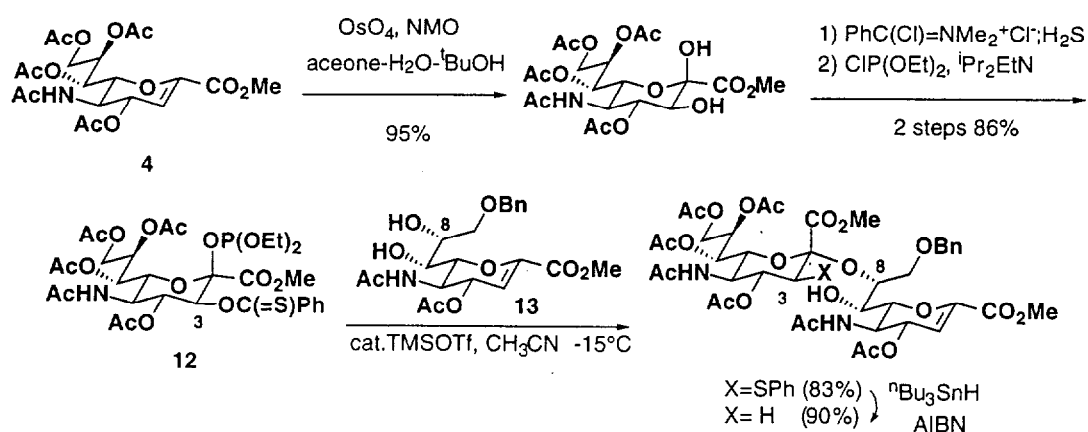


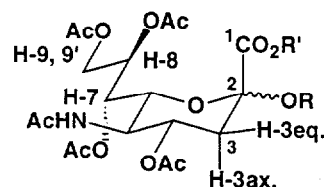
Figure 3-6

これらの方法は α 選択性には優れてはいるが、糖供与体の合成に多段階を要するのが唯一の問題点である。

1-2 シアル酸のアノマー位立体化学の決定法

シアル酸のグリコシル化研究でもう1つの問題点は、アノマー位立体化学の決定である。決定法として、シアリダーゼによる酵素的加水分解法¹⁸⁾、酸加水分解速度の違いによる方法¹⁹⁾、CDスペクトル法²⁰⁾、¹H NMRスペクトル法⁴⁾ (c) 5) (a) 21) などが知られている。シアリダーゼ法は、この酵素が α -グリコシドのみを加水分解することを利用して立体化学を決定するものであるが、完全脱保護体でなければ利用できない。酵素に不慣れな合成化学者には不向きである。酸加水分解法は、希酸中で加水分解されやすい方を α 、またCDスペクトル法は負のコットン効果を示す方を α -グリコシドと推定するものであるが、やはり脱保護後でなければ用いることができず、特殊なグリコシドの時は必ずしも適用できない。非破壊分析であるNMR法は最も簡便で広く利用されているが、シアル酸はアノマー位に水素を持たないので通常のアルドピラノース類のように $J_{1,2}$ 値から立体化学を決定することはできない。しかし、シアル酸特有の次の4つの経験則がアセチル保護のシアル酸グリコシドに対して知られている。

- (1) $\alpha\text{-H-3eq. (ppm)} > \beta\text{-H-3eq. (ppm)}$ ²¹⁾
- (2) $\alpha\text{-H-4 (ppm)} < \beta\text{-H-4 (ppm)}$ ^{4) (b) 22)}
- (3) $\alpha\text{-}J_{7,8} > \beta\text{-}J_{7,8}$ ²³⁾
- (4) $\alpha\text{-}|H\text{-9'}\text{-H-9}|(\text{ppm}) < \beta\text{-}|H\text{-9'}\text{-H-9}|(\text{ppm})$ ²³⁾



経験則(1)、(2)はウラシルのような特殊なアグリコンや上述の3位に置換基を持つものには適用できないが、(3)、(4)は3位に置換基を有していても適用できる。このことは3位の置換基の有無に関係なく、アノマー位の立体化学によってのみ側鎖の立体配座が決定されることを示唆する。¹³C NMR法を用いたアノマー位の立体化学決定法も報告された。²⁴⁾ この方法はシアル酸の $J_{C-1, H-3ax}$ 値に基づいてい

る。 α と β -アノマーのC-1-C-2-C-3-H-3ax.の2面角は約 180° と 60° でありKarplusの関係式より求められる α -アノマーの $J_{\text{C-1, H-3ax}}$ 値は β 体より大きい。実際には β -アノマーの $J_{\text{C-1, H-3ax}}$ 値はほぼ 0° であるためシングレットとして現れ、 α -アノマーはダブルットで現れる(エステルアルコキシ基の α 炭素に結合しているプロトンによる分裂を防ぐため、選択的にデカップリングする)。この方法は3-アキシアル位に置換基があるときには適用できないが、保護基の有無に関係なく、また、一方のみのアノマーにも適用でき有用である。

2 新規な隣接基を利用したシアル酸の α 選択的グリコシル化反応²⁵⁾

2-1 反応設計

前節で述べたように、C-3位に隣接基関与をする置換基を導入する方法は、高い立体選択性を得ることができるが、糖供与体の合成に多段階を要するのが難点である。

そこで筆者は、C-3位と同様にアノマー位に隣接するC-1位カルボキシル基の保護基に隣接基効果を有する置換基を導入し、アセトニトリルと同様な効果を得ることにより、立体化学の制御を行うことにした (Figure 3-7)。この方法を用いることにより、通常用いられるメチルエステル-アセチル保護体と同じ工程数 (シアル酸から3段階) で目的とする供与体が合成できる。

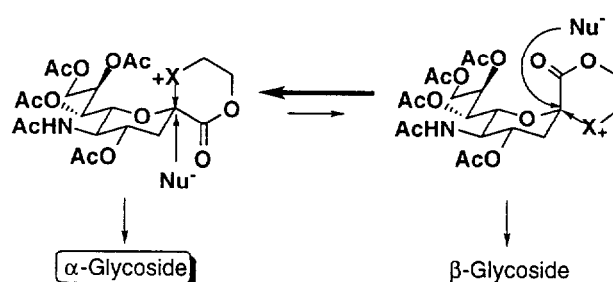


Figure 3-7

供与体としては、調整容易で反応性の高い2-チオグリコシドを、受容体としては次の3化合物を選択した (Figure 3-8)。

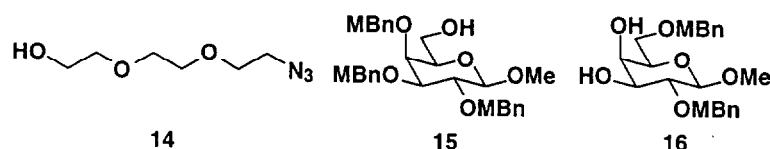


Figure 3-8

受容体 $14^{26)}$ は立体障害の少ない1級水酸基を有している。グリコシル化後、アジド部分を還元し、アミンにすることにより他の分子との連結が可能となり、様々なシアル酸のハイブリッド分子が合成できるように設計されている。

受容体 15 、 16 はガングリオシドに見られる Neu5Ac $\alpha(2-6)$ Gal, Neu5Ac $\alpha(2-3)$ Gal 結合を生成するための受容体である。なお、 16 には3・4位に遊離の水酸基が存在するが、より反応性の高い3位水酸基のみを選択的にグリコシル化することができる。⁷⁾

また縮合剤としては、活性の高い NIS-TfOH を選択した。NIS は DMTST のように吸湿性を持たず、長期間保存が可能な点からも優れていると言える。

2-2 糖供与体および受容体の合成

2-2-1 糖供与体の合成

まず、シアル酸のカルボキシル基に用いる保護基を検討するため、Figure 3-9 のようなエステルへと誘導することにした。

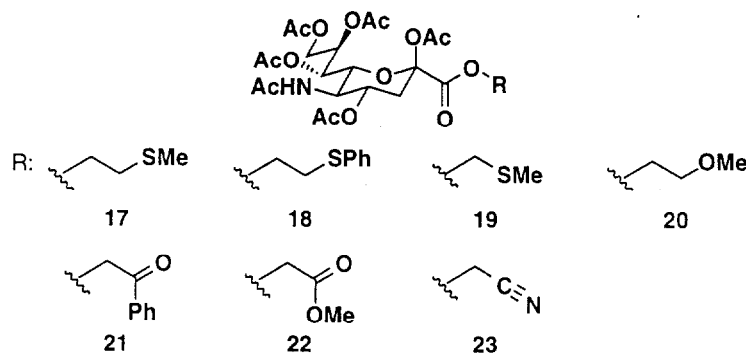


Figure 3-9

2-メチルチオエチル基**17**、2-フェニルチオエチル基**18**、メチルチオメチル基**19**は硫黄原子の、2-メトキシエチル基**20**、フェナシル基**21**、メトキシカルボニルメチル基**22**は酸素原子の、シアノメチル基**23**は窒素原子の孤立電子対により配位し、6員環（**19**のみ5員環）を形成して隣接基関与するように設計されている。なお、**17**、**18**、**19**、**21**は既存の保護基²⁷⁾であり、**20**、**22**、**23**はこのために新しく用意した保護基である。

2-メチルチオエチル基**17**は以下のような方法でシアル酸に導入した。

17の既存の導入法は、カルボン酸を2-メチルチオエタノールと *p*-トルエンスルホン酸存在下、ベンゼン中で加熱還流するか、2-塩化エチルメチルスルフィドとトリエチルアミン中で加熱するというものであり、収率は50%前後と極めて低い。²⁸⁾ シアル酸は言うまでもなく高価であり、高収率なエステル化法が望まれる。

まず、シアル酸のアセチル保護体**24**と2-メチルチオエタノールを、各種縮合剤²⁹⁾を用いてエステル化を試みた。しかしながら、どの縮合剤を用いても目的の化合物は得られなかった (Figure 3-10)。これはシアル酸のカルボキシル基がネオペンチル位にあり、反応性が乏しいからだと思われる。

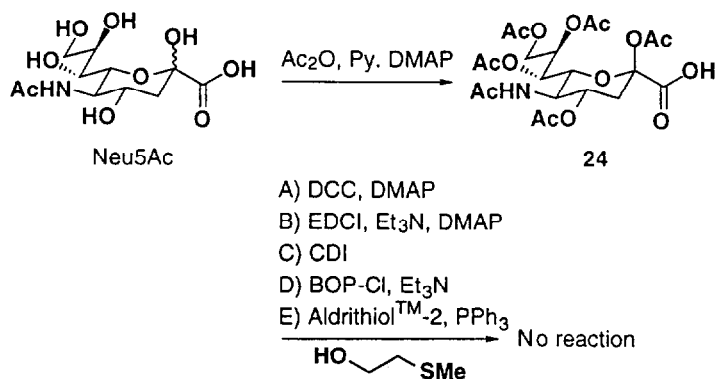


Figure 3-10

次に、シアル酸にベンジルエステル³⁰⁾ やアリルエステル⁵⁾ を導入する際に用いられる方法を適用したが、反応は進行しなかった (Figure 3-11)。この原因が塩化物の乏しい反応性にあると考え、脱離基をトシレートに変換しようと試みたが、得られたのはエーテル**26**のみであった。これはトシレートの反応性が高すぎたために、3員環**25**を経由して得られた化合物と考えられる (Figure 3-12)。

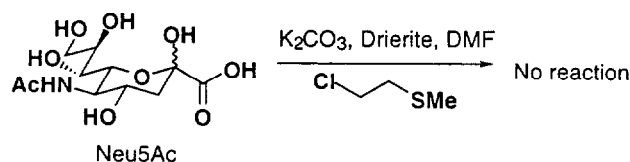


Figure 3-11

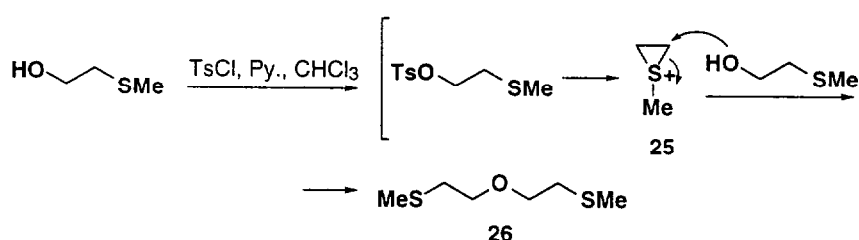


Figure 3-12

さらに、脱離基をトリクロロアセトイミデート基に変換した (Figure 3-13)。トリクロロアセトイミデート基は酸性条件で脱離する置換基であるため、イミデートを調製する際の塩基性条件でエーテル**26**になることはない。得られたトリクロロアセトイミデート**27**は、カルボン酸**24**とトリフルオロメタンスルホン酸存在下、ジクロロメタン中で加熱還流することにより、低収率ながら保護基**17**を導入することができた (収率30%、Figure 3-14)。この反応もまた、3員環**25**経由の機構で進行していると推測される。

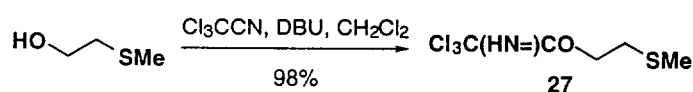


Figure 3-13

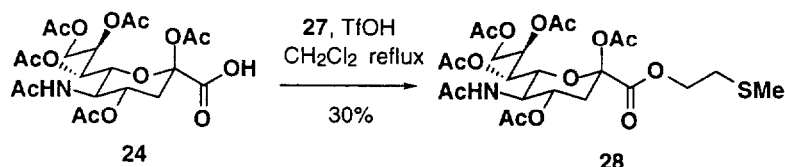


Figure 3-14

そこで、**24**と2-塩化エチルメチルスルフィドを銀塩で処理すれば、同様に3員環**25**を経由して2-メチルチオエチルエステル**28**が得られると予想した。酸化銀 (I) 存在下、DMF 溶媒中で70度に加熱することにより、**28**を収率70%で得ることに成功

した。同様な手法を用いて、**24**に保護基**18**、**19**、**20**を導入し、それぞれ2-フェニルチオエチルエステル**29**、メチルチオメチルエステル**30**、2-メトキシエチルエステル**31**を得た (Figure 3-15)。

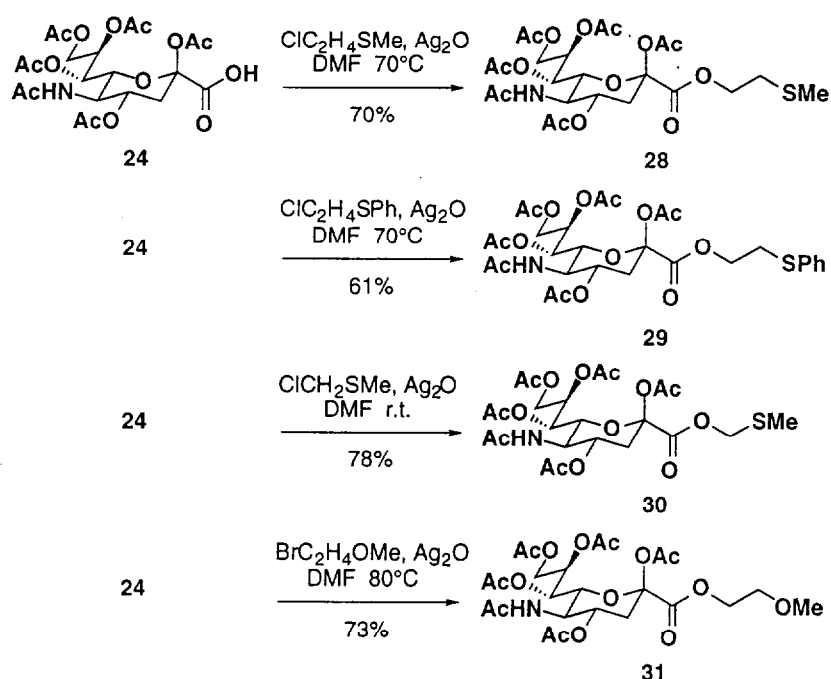


Figure 3-15

フェナシル基**21**はフッ化カリウム存在下、臭化フェナシルを作用させることにより³¹⁾ フェナシルエステル**32**を収率89%で得た。保護基**22**、**23**についても、構造上の類似性から同様な反応条件を用いたところ、メトキシカルボニルメチルエステル**33**、シアノメチルエステル**34**を得ることに成功した (Figure 3-16)。

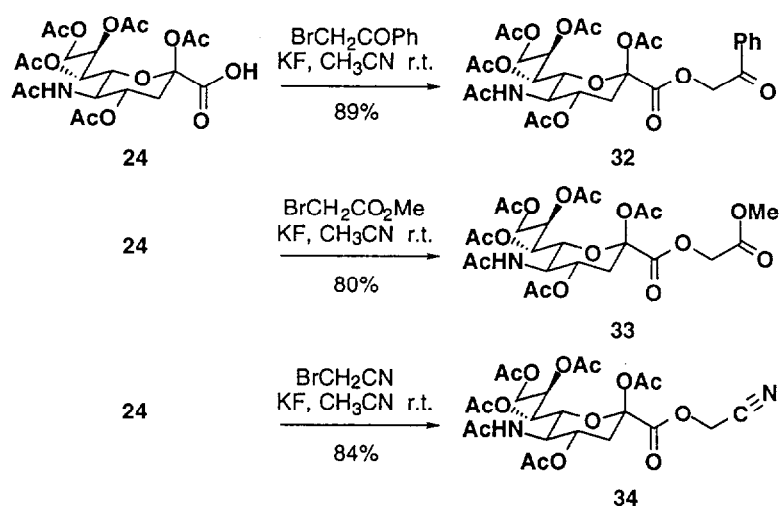


Figure 3-16

得られたエステル**28**、**29**、**31**、**32**、**33**、**34**は、長谷川らの方法により⁶⁾、1段階

で相当する 2-チオグリコシド **35**、**36**、**37**、**38**、**39**、**40**に変換した (Figure 3-17)。

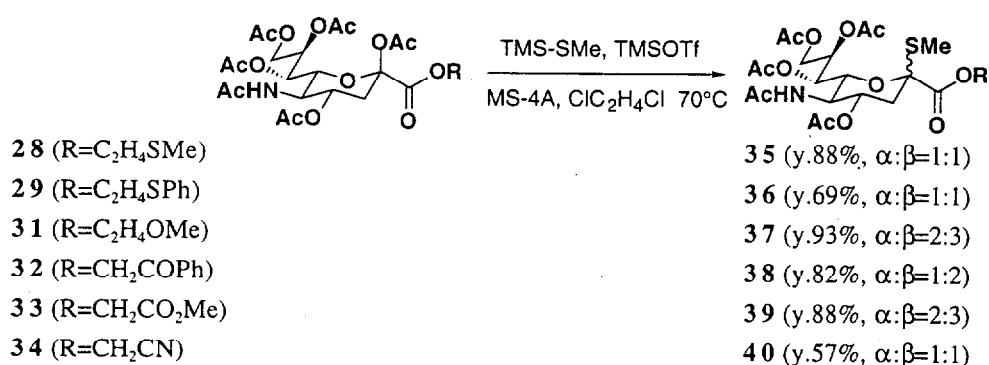


Figure 3-17

しかしながら、メチルチオメチルエステル**30**はこの方法を用いると下に示した副反応により、カルボキシル基の保護基が一部除去され、収率が低下した (Figure 3-18)。

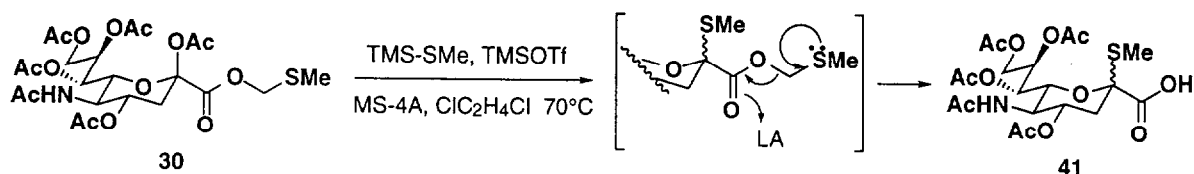


Figure 3-18

そこで、シアル酸より 2 段階で合成したアリルエステル**42**をチオグリコシド**43**へと変換した後、アリル基を除去し、メチルチオメチル基**19**を導入することにした。アリルエステル**43**は、Pd(0) 触媒により生成したπ-アリルパラジウムをモルホリンと反応させてアリルモルホリンとすることによって、アセチル基を除去することなく、カルボン酸**41**へと変換することができる。この方法を用いることにより、シアル酸から 5 段階、収率66%でチオグリコシド**44**を合成することに成功した (Figure 3-19)。

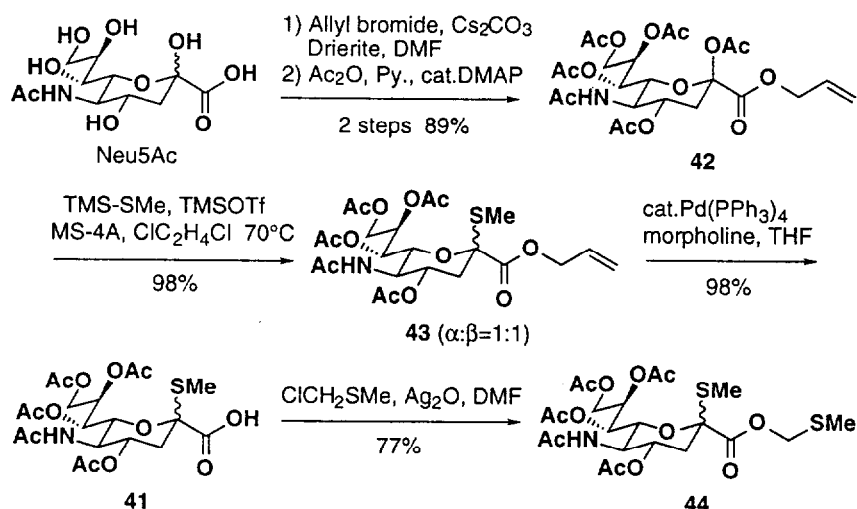


Figure 3-19

なお、このようにして得られた2-チオグリコシドの隣接基効果を調べるために、メチルエステル3も既知法により合成した (Figure 3-20)。

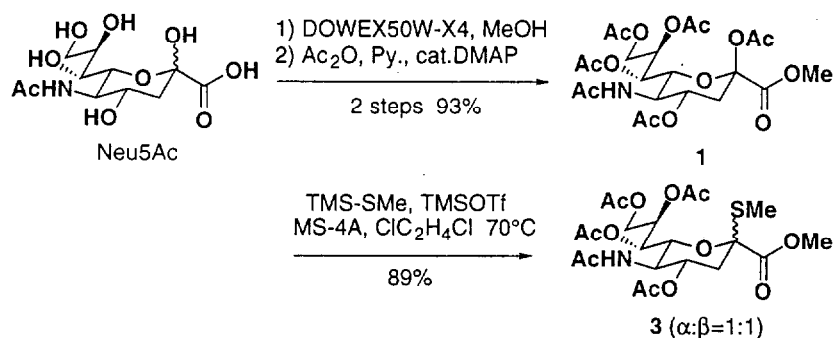


Figure 3-20

2-2-2 糖受容体の合成

受容体14は対応する塩化物をアジド化することにより、収率92%で得た (Figure 3-21)。

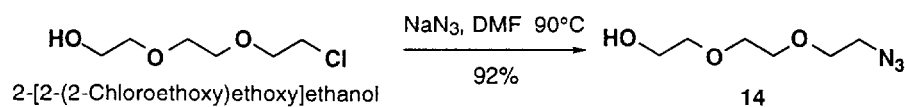


Figure 3-21

受容体15はメチルβ-D-ガラクトピラノシドの6位水酸基をトリチルエーテル化した後、残り3つの水酸基を4-メチルベンジルエーテル化し、再びトリチル基を酸加水分解することにより得た (3段階、収率40%、Figure 3-22)。

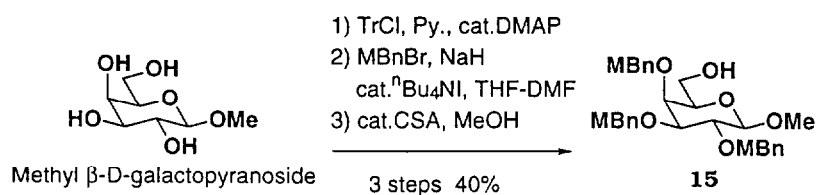


Figure 3-22

受容体16はメチルβ-D-ガラクトピラノシドの3・4位の両水酸基をイソプロピリデン基で保護した後、残りの2つの水酸基を4-メチルベンジルエーテル化し、再びイソプロピリデン基を酸加水分解することにより得た (3段階、収率63%、Figure 3-23)。

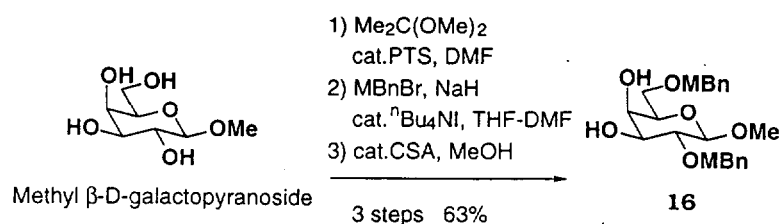


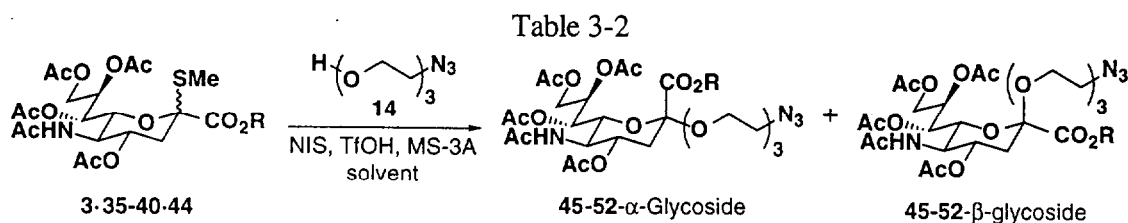
Figure 3-23

2-3 グリコシル化反応の検討

2-3-1 保護基の検討

まず、高い α 選択性の得難い受容体**14**を用いて、最も効果的に隣接基関与を示す保護基の探索を行った。グリコシル化反応は以下のようにして行った。

トルエン共沸した基質（供与体**1**に対して受容体 2.5 当量）を溶媒（ジクロロメタンまたはアセトニトリル）に溶解し、モレキュラシーブス 3 A 存在下、室温で 1 時間攪拌した後 NIS を 2 当量加え、 -40°C （アセトニトリルの場合は凝固点の関係で -35°C ）に冷却してトリフルオロメタンスルホン酸を 1 当量弱加えた。この温度で 1 時間攪拌した後、 0°C まで約 1 時間をかけて昇温し、さらにこの温度で 1 時間攪拌した。系中にトリエチルアミンと亜硫酸水素ナトリウムを加えることにより反応を終了し、セライトろ過、濃縮をして、シリカゲルカラム、続くゲルろ過で精製を行った。実験結果を Table 3-2 に示す。



R	product	CH ₂ Cl ₂ at -40°C yield ($\alpha : \beta$)	CH ₃ CN at -35°C yield ($\alpha : \beta$)
Me (3)	(45)	70% (1 : 1.6)	62% (1.6 : 1)
C ₂ H ₄ SMe (35)	(46)	67% (2.1 : 1)	50% (4.0 : 1)
C ₂ H ₄ SPh (36)	(47)	50% (1 : 1.3)	46% (3.5 : 1)
C ₂ H ₄ OMe (37)	(48)	51% (1 : 1.7)	50% (2.1 : 1)
CH ₂ COPh (38)	(49)	43% (1 : 2.1)	37% (1.5 : 1)
CH ₂ CO ₂ Me (39)	(50)	55% (1 : 2.2)	54% (2.3 : 1)
CH ₂ CN (40)	(51)	53% (1 : 1.1)	52% (1.8 : 1)
CH ₂ SMe (44)	(52)	48% (1 : 1.2)	55% (1.7 : 1)

この結果を見ると、2-メチルチオエチルエステル**35**がジクロロメタン中においてもアセトニトリル中においても、最も良好な α 選択性を示すことが分かる。**35**と同様

に硫黄原子の配位が期待される 2-フェニルチオエチルエステル**36**は、アセトニトリル中においてのみ良好な選択性を示す。しかし、**35**に比べて炭素数が1つだけ少ないメチルチオメチルエステル**44**においては、隣接基効果のないメチルエステル**3**とほぼ同程度の選択性しか示さない。これは、配位する際に形成される環の大きさの違いによるものと推測される。すなわち、形成される環にはエステルの sp^2 炭素が含まれるために、5員環は6員環に比べて形成されにくいと考えられる。

また、**35**の硫黄原子を酸素原子に置き換えた 2-メトキシエチルエステル**37**や、その他のフェナシルエステル**38**、メトキシカルボニルメチルエステル**39**、シアノメチルエステル**40**は**3**とほぼ同程度の選択性しか示さないことから、隣接基関与を示すには硫黄原子の強い配位力が必要不可欠であることが分かった。

なお、受容体**14**のグリコシル化反応でのアノマーの生成比は経験則 (1) に従って、 $^1\text{H NMR}$ スペクトル上での H-3eq. の積分比により求めた。

次に、この有効な糖供与体**35**を用いて、**14**よりも α 選択性の得やすい受容体**15**、更に最も高い選択性が期待される**16**のグリコシル化反応を検討した。

供与体に対し受容体**15**を 1.7 当量用いて、グリコシル化反応を行った。実験結果を Table 3-3 に示す。

Table 3-3

R	product	CH ₂ Cl ₂ at -40 °C yield (α : β)	CH ₃ CN at -35 °C yield (α : β)
Me (3)	(53)	63% (1 : 1.6)	58% (3.5 : 1)
C ₂ H ₄ SMe (35)	(54)	58% (1.0 : 1)	51% (5.2 : 1)

供与体に対し受容体**16**を 2.2 当量用いて、グリコシル化反応を行った。実験結果を Table 3-4 に示す。

Table 3-4

R	product	CH ₂ Cl ₂ at -40 °C yield (α : β)	CH ₃ CN at -35 °C yield (α : β)
Me (3)	(55)	49% (1 : 2.8)	50% (5.6 : 1)
C ₂ H ₄ SMe (35)	(56)	35% (1.5 : 1)	37% (5.0 : 1)

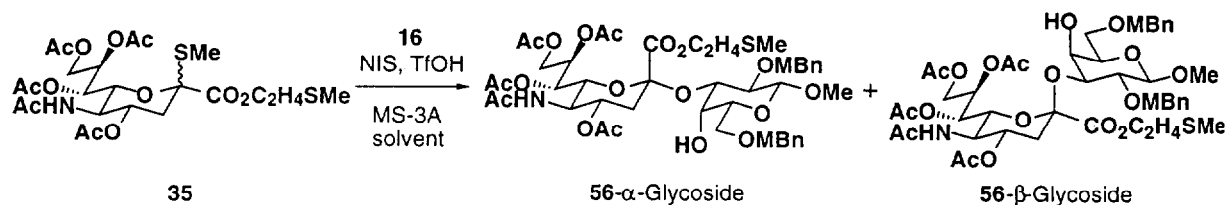
受容体**15**における結果を見ると、**14**の場合と同様に、ジクロロメタン中においてもアセトニトリル中においても、メチルエステル**3**に比べて α 選択性が向上していることが分かる。

しかし、受容体**16**の場合は、ジクロロメタン中においては α 選択性が向上しているが、アセトニトリル中ではわずかに選択性が低下していることが分かった。

続いて、**35**を用いてより高い α 選択性を与える溶媒を探索することにした (Table 3-5)。

この実験結果から、 α 選択性は溶媒の極性の増加に伴って向上し、1, 2-ジメトキシエタン (DME) を溶媒として用いた際に、収率は低いものの、その選択性が最大となることが分かった。

Table 3-5

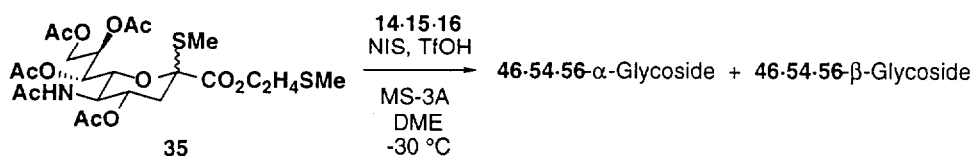


solvent	temp.[°C]	yield (α : β)
Et ₂ O	-30	0%
PhMe	-30	30% (1.0 : 1)
CH ₂ Cl ₂	-40	35% (1.5 : 1)
THF	-30	21% (2.0 : 1)
CH ₃ CN	-35	37% (5.0 : 1)
DME	-30	21% (10 : 1)

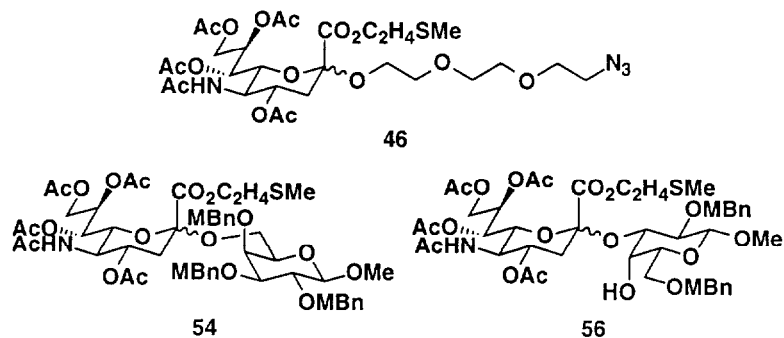
他の受容体**14**と**15**についてもDMEを用いてグリコシル化反応を行った (Table 3-6)。

副生する2, 3-デヒドロ体の割合が高いために両者とも収率は低いものになってしまったが、受容体**14**についてはアセトニトリル溶媒の時よりも飛躍的に α 選択性が向上し、受容体**15**についてはアセトニトリルと同程度の選択性が得られた。

Table 3-6



acceptor	product	yield (α : β)
14	(46)	45% (18 : 1)
15	(54)	39% (5.1 : 1)
16	(56)	21% (10 : 1)



2-3-2 グリコシドのアノマー位立体化学の決定

ここで得られたメチルエステル誘導体45、53、55および2-メチルチオエチルエステル誘導体46、54、56については、GPCとHPLCを用いてジアステレオマーを分離し、¹H NMR スペクトルより、前述の経験則に従って、αとβを決定した (Table 3-7)。アノマーの生成比は、45と46については前述したように¹H NMR スペクトル上での H-3eq. の積分比により、53、54、55、56については単離収率より求めた。

また55、56に対しアセチル化を行うと、ガラクトースの4位プロトンのケミカルシフトが大きく低磁場側へシフトすることから、受容体16のグリコシル化が3位選択的に行われていることを確認した (Figure 3-24)。

Table 3-7

	H-3eq. (ppm)	H-4 (ppm)	$J_{7,8}$ (Hz)	$\Delta H-9'-H-9 $ (ppm)
38- α	2.62	4.85	8.5	<0.29
38- β	2.44	5.27	2.6	0.79
39- α	2.65	4.95	8.4	<0.29
39- β	2.45	5.26	2.7	0.76
46- α	2.57	-	8.1	0.22
46- β	2.26	4.88	7.7	0.46
47- α	2.65	-	7.4	0.31
47- β	2.31	4.88	7.3	0.46
48- α	2.52	4.85	8.2	0.33
48- β	2.51	5.04	6.1	0.58
49- α	2.56	4.93	7.8	0.36
49- β	2.53	5.04	6.3	>0.47

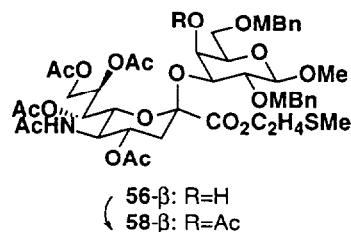
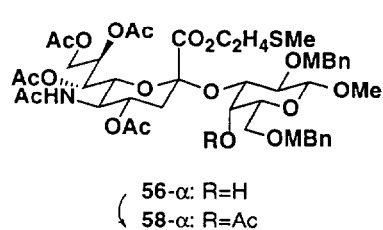
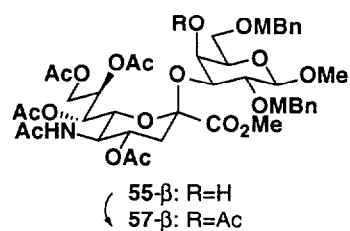
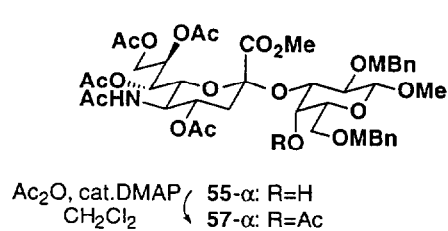
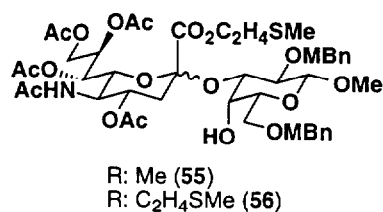
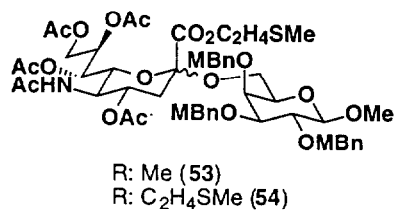
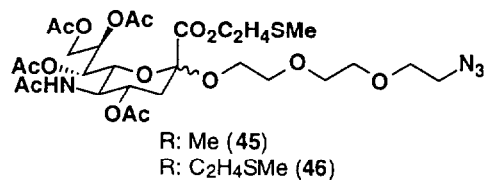


Figure 3-24

今回筆者は、シアル酸のカルボキシル基を2-メチルチオエチルエステルとして保護し、グリコシル化反応におけるその隣接基効果を検討した。その結果、反応性の異なる受容体に対しても一定した、良好な α 選択性が得られることを見出した。また、DME溶媒と組み合わせることによって、低収率ながらも、いまだかつてない高い α 選択性でグリコシル化を達成することができた。一般に、隣接基効果は溶媒の極性が低いほど有効となるので、この高い α 選択性は、溶媒であるDMEが2-メチルチオエチルエステルの隣接基効果を高めたことによるものではなく、溶媒そのものにアセトニトリルと同様な配位効果が存在し、隣接基効果と溶媒効果が独立に機能して得られたものであると推測される。したがって、この反応のメカニズムはFigure 3-25のようにまとめることができる。

糖供与体**35**がDME中で親硫黄性の縮合剤と反応すると、中間体(a)およびオキソカルベニウムイオン(b)を経て2-メチルチオエチルエステルが配位した中間体(c, d)およびDMEが配位した中間体(e, f)が生成し、その平衡は熱力学的に安定な(c, e)にそれぞれ移行する。次いで S_N2 反応によりNu⁻が α 側から攻撃し α -グリコシドが優先的に生成するものと考えられる。

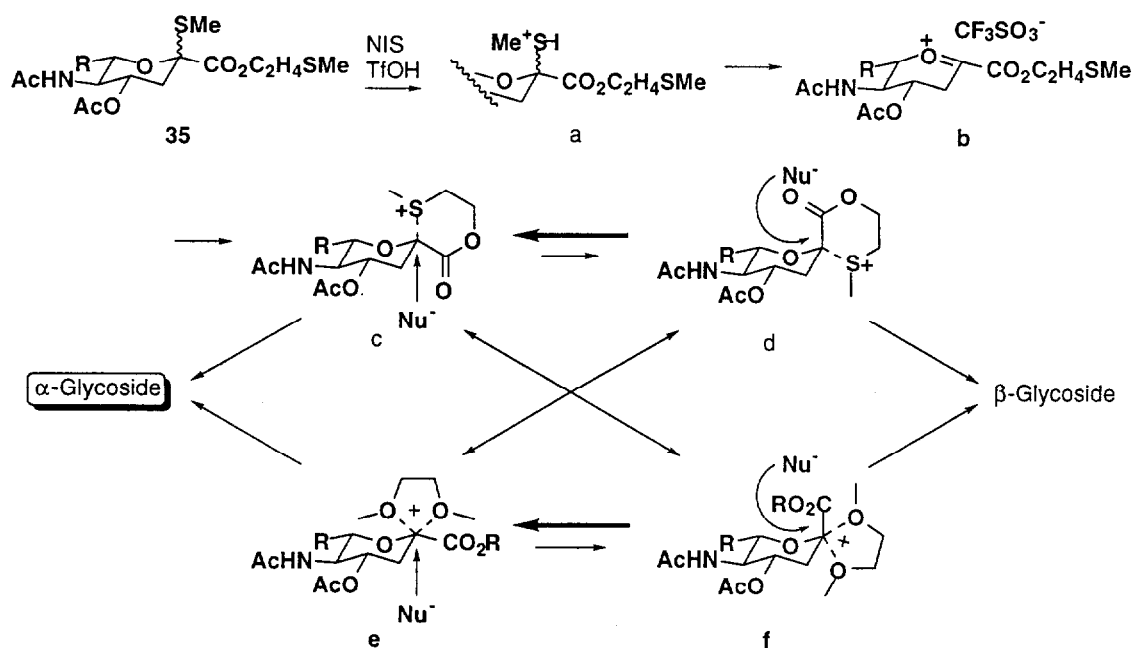
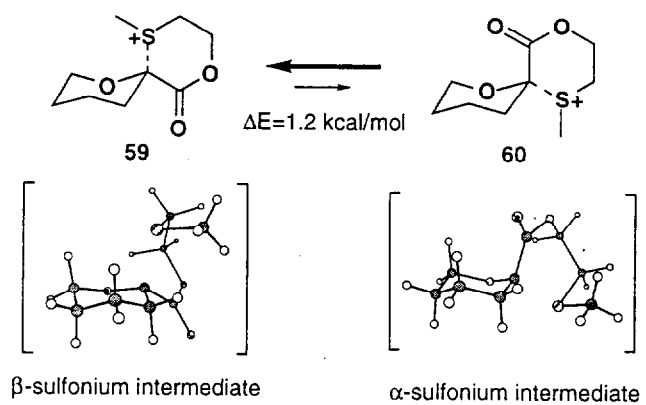


Figure 3-25

なお中間体(c, d)の熱力学的な安定性について、PM3法による半経験的MO計算を行ってみた。その結果、中間体cに相当するモデル**59**のエンタルピーは、中間体dに相当するモデル**60**のそれに比べて1.2 kcal/mol安定であることが示唆された(Figure 3-26)。



3 シアル酸を含むハイブリッド分子の合成³²⁾

3-1 はじめに

前節で高立体選択的に得られたグリコシド**46-α**は、アジド部分を還元し、アミンに変換することによって、他の様々な分子とのハイブリッド化が可能になることは先に述べた。今回筆者は次のような経緯から、シアル酸とタキソールのハイブリッド分子を合成することにした (Figure 3-27)。

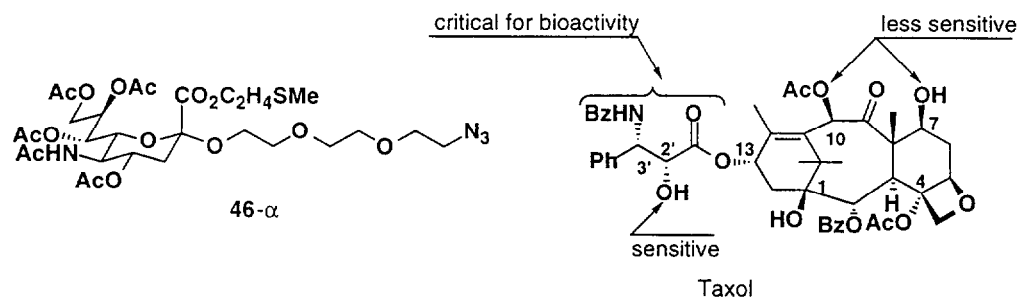


Figure 3-27

タキソールは、1971年、Wani ら³³⁾ によって、米国北西産イチイ (*Taxus brevifolia*) の樹皮から単離、構造決定された抗腫瘍性抗生物質である。臨床研究の結果、卵巣癌、乳癌、肺癌、メラノーマ (黒色腫) など、広範囲に顕著な抗癌活性が見られ、また末期癌に非常によく効き、かつ副作用が少ないことが分かっている。このタキソールの抗癌活性は、従来見られなかった微小管の脱重合阻害による有糸分裂阻害が原因であることが明らかにされた。³⁴⁾

タキソールの生理活性作用機構は未だ明らかでないが、活性発現には、C-13位の側鎖とC-4・5位のオキセタン環が必須であり、C-7・10位の官能基は、ほとんど活性に影響しないことが、合成類縁体の活性試験により明らかになった。³⁵⁾

タキソールはその高い抗癌活性にもかかわらず、水溶性が乏しいために臨床上の投与が困難であり、現在はクレマファーと呼ばれるポリエチレングリコール化したひまし油とエタノールの中に混合して処方されている。³⁶⁾ しかしながら、この投与方法はしばしば、重大な副作用をもたらしてしまう。最近、この問題を解決すべく、様々な研究者によって、タキソールの水溶性を上げる試みがなされている。³⁷⁾

一方、シアル酸は水酸基とカルボキシル基を有しているため、非常に水溶性に富んだ分子である。また癌細胞の表面にはシアル酸を加水分解するシアリダーゼが多く存在することが知られており³⁸⁾、タキソール分子にシアル酸を導入することにより、タキソールの水溶性を向上させるだけでなく、タキソールを癌細胞のところまで運ぶ、ドラッグデリバリーシステム (DDS) の機能を持たせることができる。シアル酸は生体内において種々の重要な機能を担っていることから、シアル酸のハイブリッド分子の生理活性は興味深い。

3-2 合成計画

ハイブリッド化は、比較的活性に影響のないタキソールの7位水酸基を用いて行うことにした。7位の水酸基に、カーバメイトとして種々のアミンを導入する方法は最近 Greenwald らにより報告され^{37) (g)}、今回筆者はその手法に基づき、リンカーを介してシアル酸を導入することにした。

グリコシド**46-α**はアセチル保護体であるため、ハイブリッド化後に、タキソールのエステル部分を分解させずに、脱保護することは不可能である。そこで、最終生成物の精製などを考慮し、**46-α**をベンジル保護体に変換した後に、ハイブリッド化を行うことにした (Figure 3-28)。ベンジル基はアジドに比べて還元されにくく、リンドラー触媒存在下、水素添加を行うとアジドのみを選択的にアミンへ還元できる。³⁹⁾ また、ベンジル基はハイブリッド化後、パラジウム-炭素存在下、水素添加することによってタキソールの4置換オレフィン部分を還元することなく除去できる。また反応終了後の後処理も、ろ過という簡単な操作で済むことから、このような水溶性分子の合成に適した保護基と言える。

そこで、ハイブリッド前駆体として、ベンジルエーテル-ベンジルエステル体**61**とアルコール無保護のベンジルエステル体**62**を用意することにした。

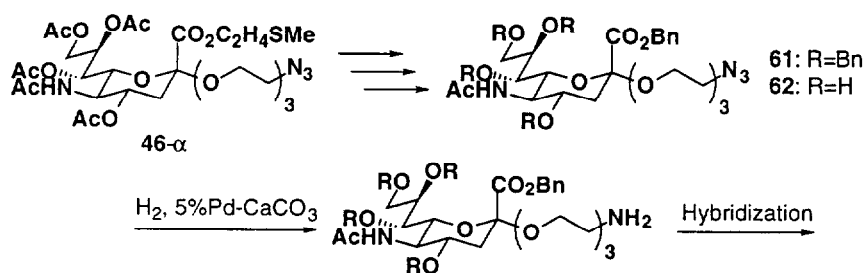


Figure 3-28

3-3 合成の検討

タキソールは、以下のようにしてハイブリッド前駆体**65**に誘導した (Figure 3-29)。

タキソールの2'位水酸基が、7位水酸基に比べて反応性が高いということは既に知られているので、まず2'位水酸基をベンジルオキシカルボニル基により保護し**63**に導いた。続いて1, 1'-カルボニルジイミダゾールを作用させて、7位水酸基をイミダゾイルカルボニル化し、水素添加により2'位の保護基を除去して**65**を得た (3段階、収率97%)。

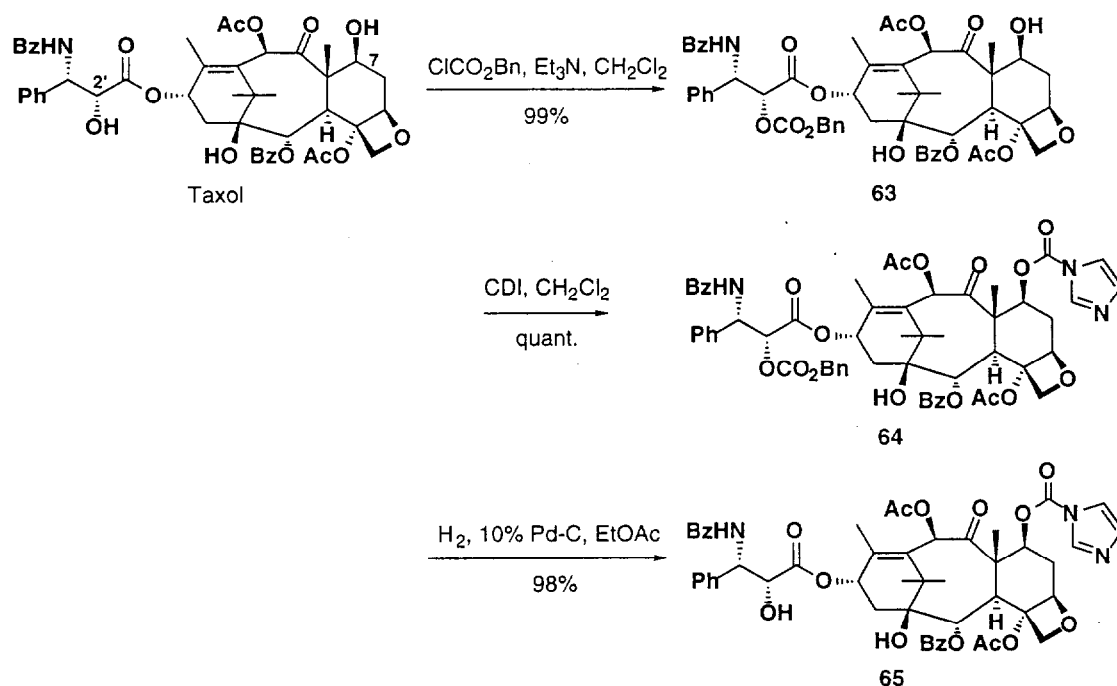


Figure 3-29

シアル酸は、以下のようにしてハイブリッド前駆体に誘導した。

まず、**46-α**をメタノール-水混合溶媒中において、3 M水酸化ナトリウム水溶液で処理した後、陽イオン交換樹脂を用いて中和、凍結乾燥することにより脱保護体**66**を得た。**66**は、*N*-ベンジル化を防ぐために塩基として酸化バリウム-水酸化バリウム-水酸化カリウムを用いてベンジルエーテル化し、続いて臭化ベンジルと炭酸カリウムを用いてベンジルエステル化した、得られたのは目的とする化合物**61**と**67**と推定される化合物の混合物であった (Figure 3-30)。なお、1 位のカルボキシル基と 5 位のアセトアミド基がシス配置を持たない**46-β**について同様な反応を行ったところ、得られたのは**61-β**のみであった (Figure 3-31)。

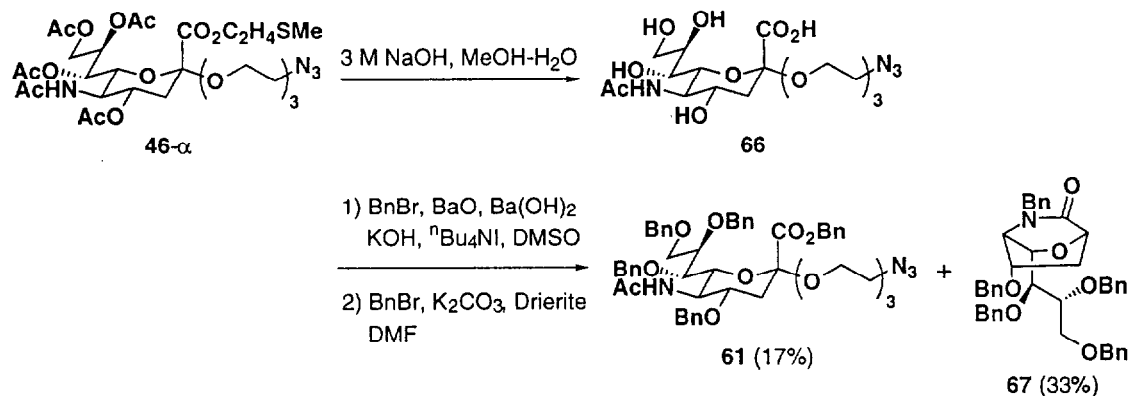


Figure 3-30

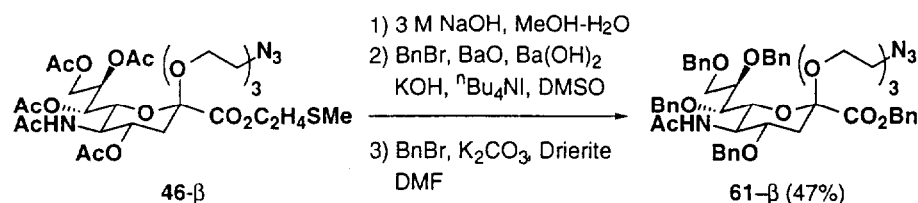


Figure 3-31

そこで、この副反応がベンジルエーテル化の段階で起きていると判断し、ハイブリッド前駆体を**61**ではなく、カルボキシル基のみを保護した**62**とすることにした。カルボン酸**66**をDMF溶媒中で、臭化ベンジルと炭酸カリウムで処理することにより、**46-α**より2段階、収率73%でベンジルエステル**62**を得た (Figure 3-32)。

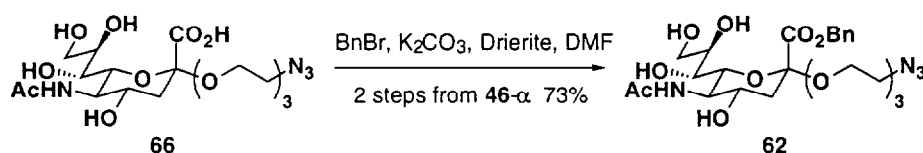


Figure 3-32

得られた**62**は、リンドラ触媒存在下、水素添加することによってアジドのみを選択的にアミンに還元し、続くハイブリッド化に用いた。

得られたアミンのイソプロパノール中での溶解度が低かったため、反応はジクロロメタン-イソプロパノール混合溶媒中で加熱還流を30時間行い、ハイブリッド分子**68**を収率85%で得ることに成功した (Figure 3-33)。意外にも、**68**はメタノールや水には溶解しなかった。

脱保護体**69**は、**68**を10%パラジウム-炭素存在下、水素添加することにより収率85%で得られ、この分子はメタノールに溶解した。なお、構造決定は¹H NMRスペクトルとマスペクトルにより行った。

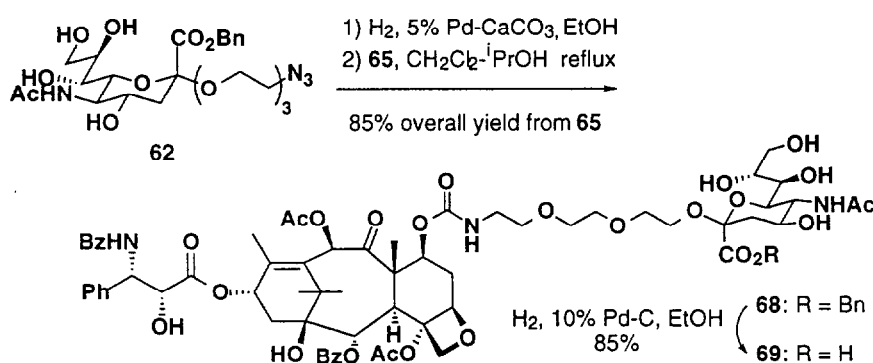


Figure 3-33

またハイブリッド分子**69**の生理活性と比較するため、シアル酸の含まれていない**14**についてもアジドをアミンに還元し、タキソールとの縮合を行い**70**を得た (Figure 3-34)。

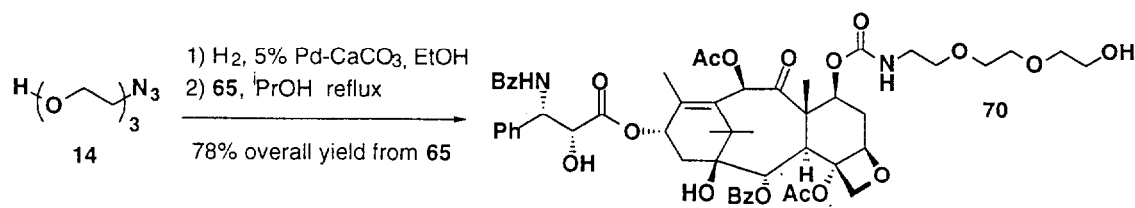


Figure 3-34

3-4 ハイブリッド分子の水溶性および生理活性

まず、ハイブリッド分子**69**の水溶性について検討することにした。

69はメタノールに対して非常に高い溶解性を示すことから、38 mMのメタノール溶液を調製し、これを標準溶液として逆相HPLCを行いUV吸収[254 nm]を測定した。続いて、**69**の飽和水溶液のUV吸収を測定し標準溶液との比較を行ったところ、水に対する溶解度として28 mg/mLという値が得られた。タキソールの水に対する溶解度はおよそ0.01 mg/mLであることから、その水溶性を十分に向上できたと言える。

さらに、ハイブリッド分子**69**の生理活性について検討した。生理活性試験はチューブリンの合成促進作用と、殺細胞効果の2つの試験を行った。

チューブリン合成促進作用については、ブタの脳から粗精製したチューブリンを**69**とともに37度でインキュベートして、1 mM GTPの重合を100%として50%重合を起こす濃度(ED₅₀)を測定した。その結果3.86 mMという値が得られた。タキソールのED₅₀が0.86 mMであることから、**69**の活性が若干低下したことが伺える。リンカーのみを導入した**70**についてもED₅₀を測定し、2.22 mMという値が得られたことを考慮すると、活性の低下はシアル酸そのものというよりもリンカーの導入によるものと思われる。

また殺細胞効果については人肺ガン細胞A427と、A427を制ガン剤ビンクリスチンで耐性化したA427/VCRの2種のガン細胞を用いてin vitroの殺細胞効果を検討した。タキソールのA427およびA427/VCRに対するIC₅₀が4.3×10⁻⁹ M、2.6×10⁻⁷ Mなのに対し、**69**のIC₅₀は<10⁻⁷ M、<10⁻⁶ Mとかなり活性が低下することが分かった。また**70**のIC₅₀は、**69**のそれとかわりがなかったことから、やはり活性の低下はリンカーの導入によるものと考えられる。

これらの結果から、シアル酸分子はタキソールの乏しい水溶性を高めることできた。しかし、その生理活性を保つ、あるいは向上するにはリンカーとして適切な化合物を選ぶ必要がある。

今回、リンカーを介してシアル酸をハイブリッド化する方法論を確立したことで、この手法は今後様々な生理活性分子とのハイブリッド化に応用できるものと期待される。また、そのシアル酸ハイブリッド分子の生理活性も興味のもたれるところである。

References

- 1) (a) 岡本馨、複合糖質の化学と応用、小倉治夫監修、pp. 80-104、シーエムシー (1989) (b) 岡本馨・後藤俊夫、有機合成化学、1989、第47巻第4号、pp. 349. (c) 長谷川明・木曾真、有機合成化学、1992、第50巻第5号、pp. 429. (d) Okamoto, K.; Goto, T. *Tetrahedron* **1990**, *46*, 5835. (e) DeNinno, M. P. *Synthesis* **1991**, 583. (f) Ito, Y.; Gaudino, J. J.; Paulson, J. C. *Pure & Appl. Chem.* **1993**, *65*, 753.
- 2) Meindl, P.; Tuppy, H. *Monatsh. Chem.* **1965**, *96*, 802.
- 3) Kuhn, R.; Lutz, P.; MacDonald, D. L. *Chem. Ber.* **1966**, *99*, 611.
- 4) (a) Eschenfelder, V.; Brossmer, R. *Carbohydr. Res.* **1980**, *78*, 190. (b) van der Vleugel, D. J. M.; van Heeswijk, W. A. R.; Vliegthart, J. F. G. *Carbohydr. Res.* **1982**, *102*, 121. (c) van der Vleugel, D. J. M.; Wassenburg, F. R.; Zwikker, J. W.; Vliegthart, J. F. G. *Carbohydr. Res.* **1982**, *104*, 221.
- 5) (a) Kunz, H.; Waldmann, H. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1985**, 638. (b) Kunz, H.; Waldmann, H.; Klinkhammer, U. *Helv. Chim. Acta* **1988**, *71*, 1868.
- 6) Hasegawa, A.; Ohki, H.; Nagahama, T.; Ishida, H.; Kiso, M. *Carbohydr. Res.* **1991**, *212*, 277.
- 7) Hasegawa, A.; Nagahama, T.; Ohki, H.; Hotta, K.; Ishida, H.; Kiso, M. *J. Carbohydr. Chem.* **1991**, *10*, 493.
- 8) Ratcliffe, A.J.; Fraser-Reid, B. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1990**, 747.
- 9) (a) Marra, A.; Sinay, P. *Carbohydr. Res.* **1990**, *195*, 303. (b) Birberg, W.; Lohn, H. *Tetrahedron Lett.*, **1991**, *32*, 7453. (c) Birberg, W.; Lohn, H. *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 7457. (d) Lohn, H.; Stenvall, K. *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 115. (e) Liebe, B.; Kunz, H. *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 8777. (f) Martichonok, V.; Whitesides, G. M. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 1702.
- 10) (a) Ito, Y.; Ogawa, T. *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 1061. (b) Ito, Y.; Ogawa, T. *Carbohydr. Res.* **1990**, *202*, 165.
- 11) (a) Martin, T. J.; Schmidt, R. R. *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 6123. (b) Schmidt, R. R. In *Synthetic Oligosaccharides*; Kovac, P., Ed.; ACS Symposium Series 560; Am. Chem. Soc., Washington, DC, **1994**, pp. 276-296.
- 12) (a) Kondo, S.; Ichikawa, Y.; Wong, C.-H. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 8748. (b) Sim, M. M.; Kondo, H.; Wong, C.-H. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 2260.
- 13) (a) Ito, Y.; Ogawa, T. *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 6221. (b) Ito, Y.; Ogawa, T. *Tetrahedron* **1990**, *46*, 89. (c) Wang, Z.-G.; Zhang, X.-F.; Ito, Y.; Nakahara, Y.; Ogawa, T. *Bioorg. Med. Chem.* **1996**, *4*, 1901. (d) Kononov, L. O.; Ito, Y.; Ogawa, T. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 1599.
- 14) Kondo, T.; Abe, H.; Goto, T. *Chem. Lett.* **1988**, 1657.
- 15) (a) Ercegovic, T.; Magnusson, G. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1994**, 831. (b) Ercegovic, T.; Magnusson, G. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 3378.

- 16) (a) Martichonok, V.; Whitesides, G. M. *Carbohydr. Res.* **1997**, 302, 123. (b) Martichonok, V.; Whitesides, G. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, 118, 8187.
- 17) Castro-Palomino, J. C.; Tsvetkov, Y. E.; Schmidt, R. R. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, 120, 5434.
- 18) Yu, R. K.; Ledeen, R. *J. Biol. Chem.* **1969**, 244, 1306.
- 19) Holmquist, L.; Brossmer, R. *FEBS Lett.* **1972**, 22, 46.
- 20) (a) Furuhata, K.; Anazawa, K.; Itoh, M.; Shitori, Y.; Ogura, H. *Chem. Pharm. Bull.* **1986**, 34, 2725. (b) Keilich, G.; Brossmer, R.; Eshenfelder, V.; Holmquist, L. *Carbohydr. Res.* **1975**, 40, 255.
- 21) Dabrowski, U.; Friebolin, H.; Brossmer, R.; Supp, M. *Tetrahedron Lett.* **1979**, 4637.
- 22) Paulsen, H.; Tietz, H. *Carbohydr. Res.* **1984**, 125, 47.
- 23) (a) Okamoto, K.; Kondo, T.; Goto, T. *Chem. Lett.* **1986**, 1449. (b) Okamoto, K.; Kondo, T.; Goto, T. *Tetrahedron* **1987**, 43, 5909. (c) Okamoto, K.; Kondo, T.; Goto, T. *Tetrahedron Lett.* **1986**, 27, 5229. (d) Okamoto, K.; Kondo, T.; Goto, T. *Tetrahedron Lett.* **1986**, 27, 5233. (e) Okamoto, K.; Kondo, T.; Goto, T. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1987**, 60, 637. (f) Okamoto, K.; Kondo, T.; Goto, T. *Tetrahedron* **1987**, 43, 5919. (g) Okamoto, K.; Kondo, T.; Goto, T. *Tetrahedron* **1988**, 44, 1291.
- 24) Hori, H.; Nakajima, T.; Nishida, Y.; Ohru, H.; Meguro, H. *Tetrahedron Lett.* **1988**, 29, 6317.
- 25) Takahashi, T.; Tsukamoto, H.; Yamada, H. *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38, 8223.
- 26) Sasaki, A.; Murahashi, N.; Yamada, H.; Morikawa, A. *Biol. Pharm. Bull.* **1994**, 17, 680.
- 27) Green, T. W.; Wuts, P. G. *Protective Groups in Organic Synthesis*; 2nd Ed.; Wiley, New York, NY, **1991**.
- 28) Amaral, M. J. S. A.; Barrett, G. C.; Rydon, H. N.; Willet, J. E. *J. Chem. Soc. C* **1966**, 807.
- 29) (a) Hassner, A.; Alexanian, V. *Tetrahedron Lett.* **1978**, 4475. (b) Diago-Meseguer, J.; Palomo-Coll, A. L. *Synthesis* **1980**, 547. (c) Ohta, S.; Shimabayashi, A.; Aono, M.; Okamoto, M. *Synthesis* **1982**, 833. (d) Mukaiyama, T.; Matsuda, R.; Suzuki, M. *Tetrahedron Lett.* **1970**, 1901.
- 30) Furuhata, K.; Sato, S.; Anazawa, K.; Goto, M.; Takayanagi, H.; Ogura, H. *Chem. Pharm. Bull.* **1987**, 35, 3609.
- 31) Tjoeng, F. S.; Heavner, G. A. *Synthesis* **1981**, 897.
- 32) Takahashi, T.; Tsukamoto, H.; Yamada, H. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1998**, 8, 113.
- 33) Wani, M. C.; Taylor, H. L.; Wall, M. E. *J. Am. Chem. Soc.* **1971**, 93, 2325.
- 34) Nicolaou, K. C.; Dai, W.-M.; Guy, R. K. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1994**, 33, 15.
- 35) (a) Parness, J.; Kingston, D. G. I.; Powell, R. G.; Harracksingh, C.; Horwitz, S. B. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **1982**, 105, 1082. (b) Mellado, W.; Magri, N. F.; Kingston, D. G. I.; Garcia-Arenas, R.; Orr, G. A.; Horwitz, S. B. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **1984**, 124, 329. (c) Lataste, H.; Senlh, V.; Wright, M.; Guenard, D.; Potier, P.

- Proc. Nat. Acad. Sci. U.S.A.* **1984**, *81*, 4090. (d) Gueritte-Voegelein, F.; Guenard, D.; Lavelle, F.; Goff, M.-T. L.; Mangatal, L.; Potier, P. *J. Med. Chem.* **1991**, *34*, 992. (e) Swindell, C. S.; Krauss, N. E. *J. Med. Chem.* **1991**, *34*, 1176. (f) Guenard, D.; Gueritte-Voegelein, F.; Potier, P. *Acc. Chem. Res.* **1993**, *26*, 160.
- 36) Nicolaou, K. C.; Guy, R. K.; Pitsinos, E. N.; Wrasidlo, W. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1994**, *33*, 1583.
- 37) (a) Deutsch, H. M.; Glinski, J. A.; Hernandez, M.; Haugwitz, R. D.; Narayanan, V. L.; Suffness, M.; Zalkow, L. H. *J. Med. Chem.* **1989**, *32*, 788. (b) Mathew, A. E.; Mejillano, M. R.; Nath, J. P.; Himes, R. H.; Stella, V. J. *J. Med. Chem.* **1992**, *35*, 145. (c) Nicolaou, K. C.; Riemer, C.; Kerr, M. A.; Rideout, D.; Wrasidlo, W. *Nature* **1993**, *364*, 464. (d) Paloma, L. G.; Guy, R. K.; Wrasidlo, W.; Nicolaou, K. C. *Chemistry & Biology* **1994**, *1*, 107. (e) Vyas, D. M.; Wong, H.; Crosswell, A. R.; Casazza, A. M.; Knipe, J. O.; Mamber, S. W.; Doyle, T. W. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1993**, *3*, 1357. (f) Ueda, Y.; Matiskella, J. D.; Mikkilineni, A. B.; Farina, V.; Knipe, J. O.; Rose, W. C.; Casazza, A. M. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1995**, *5*, 247. (g) Greenwald, R. B.; Pendri, A.; Bolikal, D. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 331.
- 38) (a) Schengrund, C.-L.; Lausch, R. N.; Rosenberg, A. *J. Biol. Chem.* **1973**, *248*, 4424. (b) Schengrund, C.-L.; Duff, R.; Rosenberg, A. *Virology* **1974**, *58*, 595.
- 39) Corey, E. J.; Nicolaou, K. C.; Balanson, R. D.; Machida, Y. *Synthesis* **1975**, 590.

Experimental Section

Preparation for glycosyl acceptors

2-[2-(2-Azidoethoxy)ethoxy]ethanol (**14**)

A stirred mixture of 2-[2-(2-chloroethoxy)ethoxy]ethanol (1.5 mL, 10.3 mmol), NaN₃ (1.00 g, 15.3 mmol) and dry DMF (10 mL) was heated at 90 °C under argon. After being stirred for 16 h, the reaction mixture was filtered through Celite. The filtrate was concentrated and azeotroped five times from toluene, and the residue was subjected to flash chromatography, eluting with ethyl acetate to afford **14** (1.65 g, 9.42 mmol, 92%) as a colorless oil.

IR (neat)

3404, 2866, 2106, 1284, 1117, 1069.

¹H NMR (270 MHz, CDCl₃)

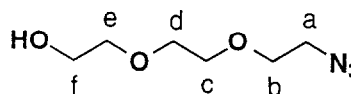
δ 2.25 (br-s, 1H, H-a)

δ 3.40 (t, 2H, H-a)

δ 3.60-3.74 (m, 10H, H-b,c,d,e,f).

¹³C NMR (67.8 MHz, CDCl₃)

δ 50.7, 61.9, 70.2, 70.5, 70.8, 72.6.



Methyl 2,3,4-tri-*O*-(4-methylbenzyl)-β-D-galactopyranoside (**15**)

A stirred mixture of methyl β-D-galactopyranoside (1.03 g, 5.30 mmol), TrCl (1.62 g, 5.81 mmol), a catalytic amount of DMAP and dry pyridine (2.5 mL) was heated at 60 °C for 12 h under argon. Then, methanol was added and the mixture was concentrated and azeotroped three times from toluene. The residue was subjected to flash chromatography, eluting with 9:1 chloroform:methanol to give crude methyl 6-*O*-triphenylmethyl-β-D-galactopyranoside.

To a stirred suspension of 55% sodium hydride (1.12 g, 25.6 mmol), washed three times with dry hexane, in dry THF (10 mL) was added a solution of the crude in dry DMF (10 mL) at 0 °C and the mixture was stirred for 30 min under argon. Then, a solution of 4-methylbenzyl bromide (4.02 g, 21.7 mmol) and ^tBu₄NI (0.60 g, 1.6 mmol) in dry DMF (10 mL) was added at 0 °C. After being stirred at room temperature for 1 day, the mixture was diluted with ether and poured into saturated aq. NH₄Cl with cooling, and the layers were separated. The aqueous layer was extracted with ethyl acetate (2 x 100 mL) and the combined extracts were washed with saturated aq. NaHCO₃ and brine, dried over MgSO₄, filtered and evaporated *in vacuo*. The residue was used for the next reaction without further purification.

To a stirred solution of the residue in methanol (100 mL) was added CSA (0.25 g, 1.1 mmol) at room temperature. After being stirred for 12 h, the reaction mixture was concentrated and the residue was partitioned between ethyl acetate (100 mL) and saturated aq. NaHCO₃ (50 mL), and the layers were separated. The aqueous layer was extracted with further ethyl acetate (2 x 50 mL) and the combined extracts were washed with brine, dried over MgSO₄, filtered and evaporated *in vacuo*. The residue was subjected to flash chromatography, eluting with 7:3 hexane:ethyl acetate to afford **15** (1.07 g, 2.11 mmol, 40% yield based on methyl β-D-galactopyranoside) as a white solid.

IR (KBr)

3350, 2920, 2860, 1084, 1051, 804, 780.

^1H NMR (270 MHz, CDCl_3)

δ 2.34x2, 2.36 (3s, 9H, MBn-Me)

δ 3.33 (ddd, 1H, $J_{4,5}=0.7, J_{5,6}=J_{5,6}=6.1$ Hz, H-5)

δ 3.41-3.49 (m, 1H, H-6)

δ 3.49 (dd, 1H, $J_{2,3}=9.6, J_{3,4}=3.0$ Hz, H-3)

δ 3.54 (s, 3H, OMe)

δ 3.66-3.76 (m, 1H, H-6')

δ 3.73 (dd, 1H, H-4)

δ 3.79 (dd, 1H, $J_{1,2}=7.7$ Hz, H-2)

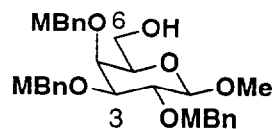
δ 4.26 (d, 1H, H-1)

δ 4.59-4.93 (m, 6H, MBn- CH_2)

δ 7.12-7.28 (m, 12H, MBn-Ar).

^{13}C NMR (67.8 MHz, CDCl_3)

δ 21.3x3, 57.1, 62.0, 72.3, 73.4, 73.8, 74.4, 75.1, 79.7, 82.1x2, 105.2, 127.9, 128.3, 128.9, 129.0, 129.2x2, 135.3, 135.5, 135.8, 137.3, 137.5, 137.8.



Methyl 2,6-di-O-(4-methylbenzyl)- β -D-galactopyranoside (**16**)

To a stirred mixture of methyl β -D-galactopyranoside (5.00 g, 25.7 mmol), 2,2-dimethoxypropane (8.0 mL, 65 mmol) and dry DMF (26 mL) was added PTS (67 mg, 0.39 mmol) at room temperature under argon. After being stirred for 3 days, the reaction mixture was neutralized with triethylamine, concentrated, and azeotroped five times from toluene. The residue was used for the next reaction without further purification.

To a stirred suspension of 55% sodium hydride (3.6 g, 83 mmol), washed three times with dry hexane, in dry THF (40 mL) was added a solution of the crude in dry DMF (40 mL) at 0 $^\circ\text{C}$ and the mixture was stirred for 30 min under argon. Then, a solution of 4-methylbenzyl bromide (13 g, 70 mmol) and $^t\text{Bu}_4\text{NI}$ (0.95 g, 2.6 mmol) in dry DMF (40 mL) was added at 0 $^\circ\text{C}$. After being stirred at room temperature for 1 day, the mixture was diluted with ether and poured into saturated aq. NH_4Cl with cooling, and the layers were separated. The aqueous layer was extracted with ethyl acetate (2 x 300 mL) and the combined extracts were washed with saturated aq. NaHCO_3 and brine, dried over MgSO_4 , filtered and evaporated *in vacuo*. The residue was used for the next reaction without further purification.

To a stirred solution of the residue in methanol (250 mL) was added CSA (1.20 g, 5.2 mmol) at room temperature. After being stirred for 12 h, the reaction mixture was concentrated and the residue was partitioned between ethyl acetate (200 mL) and saturated aq. NaHCO_3 (100 mL), and the layers were separated. The aqueous layer was extracted with further ethyl acetate (2 x 100 mL) and the combined extracts were washed with brine, dried over MgSO_4 , filtered and evaporated *in vacuo*. The residue was subjected to flash chromatography, eluting with 7:3 hexane:ethyl acetate to afford **16** (6.48 g, 16.0 mmol, 63% yield based on methyl β -D-galactopyranoside) as a white solid.

IR (KBr)

3286, 2912, 2870, 1102, 1071, 1051, 808.

^1H NMR (270 MHz, CDCl_3)

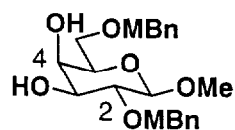
δ 2.33x2 (2s, 6H, MBn-Me)

δ 2.61, 2.50 (2br-s, 2H, OH)

δ 3.47 (dd, 1H, $J_{1,2}=7.5, J_{2,3}=9.4$ Hz, H-2)

δ 3.57 (s, 3H, OMe)

δ 3.52-3.61 (m, 2H, H-3,5)



δ 3.71 (dd, 1H, $J_{5,6}=5.6, J_{gem}=9.9$ Hz, H-6)
 δ 3.77 (dd, 1H, $J_{5,6}=5.6$ Hz, H-6')
 δ 3.95-3.99 (m, 1H, H-4)
 δ 4.26 (d, 1H, H-1)
 δ 4.54 (s, 2H, H-d)
 δ 4.60, 4.89 (2d, 2H, MBn-CH₂)
 δ 7.13-7.26 (m, 8H, MBn-Ar).
¹³C NMR (67.8 MHz, CDCl₃)
 δ 21.3x2, 57.0, 68.9, 69.2, 73.1, 73.3, 73.6, 74.5, 78.9x2, 104.8, 128.0, 128.3, 129.2, 129.3, 134.8, 135.4, 137.6, 137.7.

Preparation for glycosyl donors

Methyl 5-acetamide-2,4,7,8,9-penta-*O*-acetyl-3,5-dideoxy-D-glycero- β -D-galacto-2-nonulopyranosonate (**1**)

To a stirred mixture of Neu5Ac (2.00 g, 6.46 mmol) and methanol (500 mL) was added DOWEX50W-X4 (100-200 mesh, H form; 8.2 g) at room temperature under argon. After being stirred for 12 h, the reaction mixture was filtered and the filtrate was concentrated. The residue was used for the next reaction without further purification.

To a stirred solution of the residue in dry pyridine (13 mL) were added acetic anhydride (4.4 mL) and a catalytic amount of DMAP at 0 °C under argon and the mixture was stirred at room temperature for 4 h. Then, methanol was added and the mixture was concentrated and azeotroped three times from toluene. The residue was subjected to flash chromatography, eluting with 97:3 chloroform:methanol to afford **1** (3.20 g, 5.99 mmol, 93%) as an amorphous mass.

IR (KBr)

3380, 1745, 1664, 1552, 1537, 1439, 1370, 1230, 1038.

¹H NMR (270 MHz, CDCl₃)

δ 1.90, 2.04x2, 2.07, 2.15x2 (6s, 18H, NAc,OAc)

δ 2.10 (dd, 1H, $J_{gem}=13.5, J_{3ax,4}=10.8$ Hz, H-3ax.)

δ 2.55 (dd, 1H, $J_{3eq,4}=4.9$ Hz, H-3eq.)

δ 3.80 (s, 3H, CO₂Me)

δ 4.07-4.20 (m, 3H, H-5,6,9)

δ 4.50 (dd, 1H, $J_{8,9}=2.5, J_{gem}=12.5$ Hz, H-9')

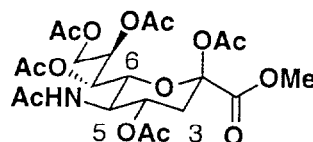
δ 5.08 (ddd, 1H, $J_{7,8}=5.1, J_{8,9}=6.6$ Hz, H-8)

δ 5.26 (ddd, 1H, $J_{4,5}=10.8$ Hz, H-4)

δ 5.32-5.45 (m, 2H, H-7,NH).

¹³C NMR (67.8 MHz, CDCl₃)

δ 20.8x2, 20.89x2, 20.95, 23.2, 36.0, 49.3, 53.2, 62.2, 67.9, 68.4, 71.4, 72.9, 97.6, 166.4, 168.3, 170.3x3, 170.6, 171.0.



5-Acetamide-2,4,7,8,9-penta-*O*-acetyl-3,5-dideoxy-D-glycero- β -D-galacto-2-nonulopyranosonic acid (**2** **4**)

To a stirred solution of Neu5Ac (307 mg, 0.991 mmol) in dry pyridine (3.6 mL) were added acetic anhydride (0.7 mL, 7.4 mmol) and a catalytic amount of DMAP at 0 °C under argon and the mixture was stirred at room temperature

temperature for 8 h. Then, methanol was added and the mixture was concentrated and azeotroped three times from toluene. The residue was subjected to flash chromatography, eluting with 1:1 chloroform:methanol to afford peracetylated neuraminic acid **24** (511 mg, 0.983 mmol, 99%) as an amorphous mass. This compound was used for the next reaction without further purification.

2-Methylthioethyl 5-acetamide-2,4,7,8,9-penta-*O*-acetyl-3,5-dideoxy-D-glycero- β -D-galacto-2-nonulopyranosonate (28**)**

A stirred mixture of **24** (121 mg, 0.231 mmol), Ag₂O (127 mg, 0.548 mmol), 2-chloroethyl methyl sulfide (26 μ L, 0.26 mmol), and dry DMF (1 mL) was heated at 70 °C under argon. After being stirred for 18 h, the reaction mixture was filtered through Celite. The filtrate was concentrated and azeotroped five times from toluene, and the residue was subjected to flash chromatography, eluting with 97:3 chloroform:methanol to afford **28** (96.3 mg, 0.162 mmol, 70%) as an amorphous mass.

IR (KBr)

3382, 1745, 1664, 1553, 1538, 1432, 1371, 1231, 1038.

¹H NMR (270 MHz, CDCl₃)

δ 1.90, 2.04x2, 2.07, 2.14, 2.16, 2.17 (7s, 21H, NAc,OAc,SMe)

δ 2.01-2.13 (m, 1H, H-3ax.)

δ 2.56 (dd, 1H, $J_{\text{gem}}=13.5, J_{3\text{eq},4}=5.0\text{Hz}$, H-3eq.)

δ 2.76 (dd, 2H, $J_{a,b}=J_{a',b}=6.9\text{Hz}$, H-b)

δ 4.06-4.20 (m, 3H, H-5,6,9)

δ 4.336, 4.345 (2dd, 2H, $J_{\text{gem}}=6.9\text{Hz}$, H-a,a')

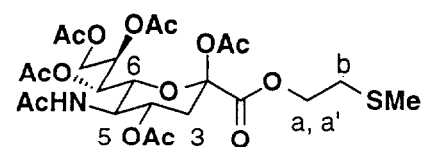
δ 4.48 (dd, 1H, $J_{8,9}=2.6, J_{\text{gem}}=11.3\text{Hz}$, H-9')

δ 5.07 (ddd, 1H, $J_{7,8}=5.2, J_{8,9}=7.3\text{Hz}$, H-8)

δ 5.21-5.34 (m, 1H, H-4)

δ 5.34 (br-s, 1H, NH)

δ 5.39 (dd, 1H, $J_{6,7}=1.3\text{Hz}$, H-7).



2-Phenylthioethyl 5-acetamide-2,4,7,8,9-penta-*O*-acetyl-3,5-dideoxy-D-glycero- β -D-galacto-2-nonulopyranosonate (29**)**

A stirred mixture of **24** (107 mg, 0.206 mmol), Ag₂O (114 mg, 0.491 mmol), 2-chloroethyl phenyl sulfide (34 μ L, 0.26 mmol), and dry DMF (1 mL) was heated at 70 °C under argon. After being stirred for 18 h, the reaction mixture was filtered through Celite. The filtrate was concentrated and azeotroped five times from toluene, and the residue was subjected to flash chromatography, eluting with 97:3 chloroform:methanol to afford **29** (83.0 mg, 0.126 mmol, 61%) as an amorphous mass.

IR (KBr)

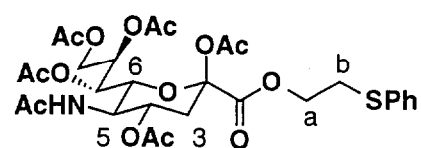
3378, 1744, 1662, 1552, 1537, 1438, 1369, 1230, 1036, 746.

¹H NMR (270 MHz, CDCl₃)

δ 1.90, 2.03, 2.04, 2.07, 2.15, 2.16 (6s, 18H, NAc,OAc)

δ 2.08 (dd, 1H, $J_{\text{gem}}=13.5, J_{3\text{ax},4}=11.5\text{Hz}$, H-3ax.)

δ 2.54 (dd, 1H, $J_{3\text{eq},4}=4.9\text{Hz}$, H-3eq.)



δ 3.16 (t, 2H, $J_{a,b}=6.9\text{Hz}$, H-b)
 δ 4.06-4.34 (m, 3H, H-5,6,9)
 δ 4.31 (t, 2H, H-a)
 δ 4.48 (dd, 1H, $J_{8,9}=2.6, J_{gem}=12.5\text{Hz}$, H-9')
 δ 5.08 (ddd, 1H, $J_{7,8}=5.3, J_{8,9}=6.6\text{Hz}$, H-8)
 δ 5.25 (ddd, 1H, $J_{4,5}=10.2\text{Hz}$, H-4)
 δ 5.28 (br-s, 1H, NH)
 δ 5.39 (dd, 1H, $J_{6,7}=1.7\text{Hz}$, H-7)
 δ 7.22-7.43 (m, 5H, SPh).

Methythiomethyl 5-acetamide-2,4,7,8,9-penta-*O*-acetyl-3,5-dideoxy-D-glycero- β -D-galacto-2-nonulopyranosonate (30)

To a stirred solution of **24** (168 mg, 0.323 mmol) in dry DMF (1.6 mL) were added Ag_2O (0.34 g, 1.5 mmol) and chloromethyl methyl sulfide (60 μL , 0.72 mmol) at room temperature under argon. After being stirred for 12 h, the reaction mixture was filtered through Celite. The filtrate was concentrated and azeotroped five times from toluene, and the residue was subjected to flash chromatography, eluting with 97:3 chloroform:methanol to afford **30** (146 mg, 0.251 mmol, 78%) as an amorphous mass.

IR (KBr)

3382, 1746, 1663, 1541, 1436, 1370, 1230, 1036.

^1H NMR (270 MHz, CDCl_3)

δ 1.90, 2.03, 2.04, 2.07, 2.15, 2.15, 2.25 (7s, 21H, NAc, OAc, SMe)

δ 2.06-2.17 (m, 1H, H-3ax.)

δ 2.57 (dd, 1H, $J_{gem}=13.5, J_{3eq,4}=5.0\text{Hz}$, H-3eq.)

δ 4.06-4.18 (m, 3H, H-5,6,9)

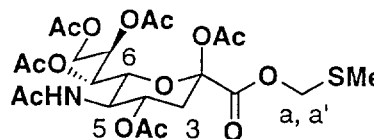
δ 4.47 (dd, 1H, $J_{8,9}=2.6, J_{gem}=12.5\text{Hz}$, H-9')

δ 5.08 (ddd, 1H, $J_{7,8}=5.3, J_{8,9}=6.6\text{Hz}$, H-8)

δ 5.23, 5.29 (2d, 2H, $J_{gem}=11.7\text{Hz}$, H-a,a')

δ 5.22-5.39 (m, 2H, H-4, NH)

δ 5.38 (dd, 1H, $J_{6,7}=1.7\text{Hz}$, H-7).



2-Methoxyethyl 5-acetamide-2,4,7,8,9-penta-*O*-acetyl-3,5-dideoxy-D-glycero- β -D-galacto-2-nonulopyranosonate (31)

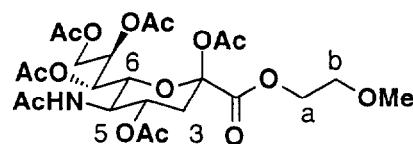
A stirred mixture of **24** (147 mg, 0.283 mmol), Ag_2O (0.14 g, 0.60 mmol), 2-bromoethyl methyl ether (0.12 mL, 1.3 mmol), and dry DMF (1.5 mL) was heated at 80 $^\circ\text{C}$ under argon. After being stirred for 6 h, the reaction mixture was filtered through Celite. The filtrate was concentrated and azeotroped five times from toluene, and the residue was subjected to flash chromatography, eluting with 97:3 chloroform:methanol to afford **31** (118 mg, 0.204 mmol, 73%) as an amorphous mass.

IR (KBr)

3388, 1745, 1663, 1552, 1537, 1442, 1370, 1231, 1038.

^1H NMR (270 MHz, CDCl_3)

δ 1.90, 2.04x2, 2.07, 2.14, 2.15 (6s, 18H, NAc,OAc)
 δ 2.07-2.17 (m, 1H, H-3ax.)
 δ 2.57 (dd, 1H, $J_{\text{gem}}=13.4, J_{3\text{eq},4}=5.1\text{Hz}$, H-3eq.)
 δ 3.38 (s, 3H, OMe)
 δ 3.60 (t, 2H, $J_{a,b}=4.8\text{Hz}$, H-b)
 δ 4.10-4.19 (m, 3H, H-5,6,9)
 δ 4.32 (t, 2H, H-a)
 δ 4.47 (dd, 1H, $J_{8,9}=2.5, J_{\text{gem}}=12.4\text{Hz}$, H-9')
 δ 5.08 (ddd, 1H, $J_{7,8}=5.3, J_{8,9}=6.6\text{Hz}$, H-8)
 δ 5.20-5.39 (m, 3H, H-4,7,NH).



Phenacyl 5-acetamide-2,4,7,8,9-penta-O-acetyl-3,5-dideoxy-D-glycero- β -D-galacto-2-nonulopyranosonate (**3 2**)

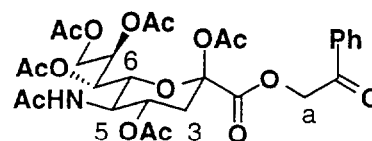
To a stirred solution of **2 4** (319 mg, 0.613 mmol) in dry acetonitrile (3 mL) were added KF (126 mg, 2.16 mmol) and phenacyl bromide (132 mg, 0.661 mmol) at room temperature under argon. After being stirred for 2 days, the reaction mixture was filtered through Celite. The filtrate was concentrated and the residue was subjected to flash chromatography, eluting with 97:3 chloroform:methanol to afford **3 2** (347 mg, 0.543 mmol, 89%) as an amorphous mass.

IR (KBr)

3378, 1745, 1664, 1540, 1448, 1431, 1369, 1236, 1038, 755.

^1H NMR (270 MHz, CDCl_3)

δ 1.91, 2.04, 2.06x2, 2.15, 2.19 (6s, 18H, NAc,OAc)
 δ 2.33 (dd, 1H, $J_{\text{gem}}=13.4, J_{3\text{ax},4}=11.7\text{Hz}$, H-3ax.)
 δ 2.64 (dd, 1H, $J_{3\text{eq},4}=5.1$, H-3eq.)
 δ 4.10-4.24 (m, 3H, H-5,6,9)
 δ 4.58 (dd, 1H, $J_{8,9}=2.4, J_{\text{gem}}=12.4\text{Hz}$, H-9')
 δ 5.06 (ddd, 1H, $J_{7,8}=4.4, J_{8,9}=6.9\text{Hz}$, H-8)
 δ 5.35 (ddd, 1H, $J_{4,5}=9.9\text{Hz}$, H-4)
 δ 5.40 (dd, 1H, $J_{6,7}=2.1\text{Hz}$, H-7)
 δ 5.45 (s, 2H, H-a)
 δ 5.45-5.51 (m, 1H, NH)
 δ 7.47-7.91 (m, 5H, CPh).



Methoxycarbonylmethyl 5-acetamide-2,4,7,8,9-penta-O-acetyl-3,5-dideoxy-D-glycero- β -D-galacto-2-nonulopyranosonate (**3 3**)

To a stirred solution of **2 4** (187 mg, 0.359 mmol) in dry acetonitrile (1.8 mL) were added KF (77.0 mg, 1.32 mmol) and methyl bromoacetate (61 μL , 0.64 mmol) at room temperature under argon. After being stirred for 12 h, the reaction mixture was filtered through Celite. The filtrate was concentrated and the residue was subjected to flash chromatography, eluting with 97:3 chloroform:methanol to afford **3 3** (170 mg, 0.287 mmol, 80%) as an amorphous mass.

IR (KBr)

3384, 1746, 1664, 1540, 1438, 1370, 1227, 1111, 1039.

¹H NMR (270 MHz, CDCl₃)

δ 1.90, 2.03, 2.04, 2.06, 2.14, 2.17 (6s, 18H, NAc,OAc)

δ 2.13 (dd, 1H, $J_{\text{gem}}=13.5, J_{3\text{ax},4}=10.3\text{Hz}$, H-3ax.)

δ 2.57 (dd, 1H, $J_{3\text{eq},4}=5.0$, H-3eq.)

δ 3.78 (s, 3H, CO₂Me)

δ 4.09-4.21 (m, 3H, H-5,6,9)

δ 4.53 (dd, 1H, $J_{8,9}=2.6, J_{\text{gem}}=12.5\text{Hz}$, H-9')

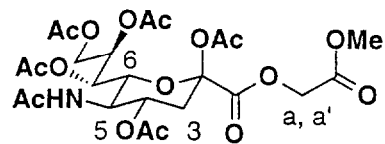
δ 4.69, 4.76 (2d, 2H, $J_{\text{gem}}=15.8\text{Hz}$, H-a,a')

δ 5.05 (ddd, 1H, $J_{7,8}=4.9, J_{8,9}=6.6\text{Hz}$, H-8)

δ 5.31 (ddd, 1H, $J_{4,5}=11.4\text{Hz}$, H-4)

δ 5.35-5.40 (m, 1H, NH)

δ 5.38 (dd, 1H, $J_{6,7}=1.8\text{Hz}$, H-7).



Cyanomethyl 5-acetamide-2,4,7,8,9-penta-*O*-acetyl-3,5-dideoxy-D-glycero-β-D-galacto-2-nonulopyranosonate (**34**)

To a stirred solution of **24** (86.0 mg, 0.165 mmol) in dry acetonitrile (1 mL) were added KF (32.8 mg, 0.564 mmol) and bromoacetonitrile (17 μL, 0.24 mmol) at room temperature under argon. After being stirred for 12 h, the reaction mixture was filtered through Celite. The filtrate was concentrated and the residue was subjected to flash chromatography, eluting with 97:3 chloroform:methanol to afford **34** (77.5 mg, 0.138 mmol, 84%) as an amorphous mass.

IR (KBr)

3390, 1745, 1666, 1540, 1434, 1370, 1230, 1038.

¹H NMR (270 MHz, CDCl₃)

δ 1.91, 2.05x2, 2.07, 2.16, 2.18 (6s, 18H, NAc,OAc)

δ 2.10 (dd, 1H, $J_{\text{gem}}=13.5, J_{3\text{ax},4}=10.4\text{Hz}$, H-3ax.)

δ 2.58 (dd, 1H, $J_{3\text{eq},4}=4.9$, H-3eq.)

δ 4.05 (dd, 1H, $J_{8,9}=6.9, J_{\text{gem}}=12.5\text{Hz}$, H-9)

δ 4.12 (dd, 1H, $J_{4,5}=10.4, J_{5,6}=10.0\text{Hz}$, H-5)

δ 4.17 (dd, 1H, $J_{6,7}=1.8\text{Hz}$, H-6)

δ 4.55 (dd, 1H, $J_{8,9}=2.5\text{Hz}$, H-9')

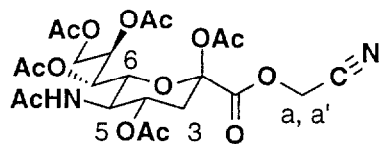
δ 4.80, 4.87 (2d, 2H, $J_{\text{gem}}=15.8\text{Hz}$, H-a,a')

δ 5.05 (ddd, 1H, $J_{7,8}=4.8\text{Hz}$, H-8)

δ 5.30 (ddd, 1H, H-4)

δ 5.38 (dd, 1H, H-7)

δ 5.45 (br-s, 1H, NH).



Allyl 5-acetamide-2,4,7,8,9-penta-*O*-acetyl-3,5-dideoxy-D-glycero-β-D-galacto-2-nonulopyranosonate (**42**)

To a stirred mixture of Neu5Ac (0.82 g, 2.7 mmol), Drierite (1.29 g), Cs₂CO₃ (0.54 g, 1.7 mmol) and dry DMF (13 mL) was added allyl bromide (0.70 mL, 8.1 mmol) at room temperature under argon. After being stirred for 6 h, the reaction mixture was neutralized with Amberlite IR-120B, filtered through Celite. The filtrate was concentrated and azeotroped three times from toluene, and the residue was used for the next reaction without further purification.

To a stirred solution of the residue in dry pyridine (10 mL) were added acetic anhydride (2.0 mL) and a catalytic amount of DMAP at 0 °C under argon and the mixture was stirred at room temperature for 12 h. Then, methanol was added and the mixture was concentrated and azeotroped three times from toluene. The residue was subjected to flash chromatography, eluting with 97:3 chloroform:methanol to afford **42** (1.32 g, 2.35 mmol, 89%) as an amorphous mass.

IR (KBr)

3380, 1744, 1662, 1542, 1434, 1370, 1230, 1038.

¹H NMR (270 MHz, CDCl₃)

δ 1.90, 2.036, 2.039, 2.06, 2.147, 2.151 (6s, 18H, NAc,OAc)

δ 2.04-2.15 (m, 1H, H-3ax.)

δ 2.56 (dd, 1H, $J_{\text{gem}}=13.5$, $J_{3\text{eq},4}=5.0$ Hz, H-3eq.)

δ 4.11-4.19 (m, 3H, H-5,6,9)

δ 4.47 (dd, 1H, $J_{8,9}=2.6$, $J_{\text{gem}}=12.2$ Hz, H-9')

δ 4.64, 4.71 (2ddddd, 2H, $J_{\text{gem}}=13.2$, $J_{a,b}=J_{a',b}=5.6$, $J_{a,c}=J_{a',c}=J_{a,d}=J_{a',d}=1.3$ Hz, H-a,a')

δ 5.08 (ddd, 1H, $J_{7,8}=5.0$, $J_{8,9}=6.6$ Hz, H-8)

δ 5.24 (dddd, 1H, $J_{b,d}=11.0$, $J_{c,d}=1.3$ Hz, H-d)

δ 5.21-5.33 (m, 1H, H-4)

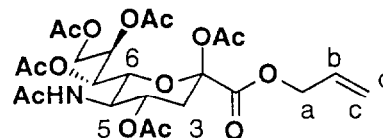
δ 5.36 (dddd, 1H, $J_{h,c}=16.9$ Hz, H-c)

δ 5.37-5.47 (m, 2H, H-7,NH)

δ 5.91 (dddd, 1H, H-b).

¹³C NMR (67.8 MHz, CDCl₃)

δ 20.79x2, 20.84x2, 20.9, 23.2, 35.9, 49.3, 62.1, 66.8, 67.9, 68.3, 71.4, 72.9, 97.6, 119.0, 131.2, 165.4, 168.2, 170.3x3, 170.6, 171.0.



Methyl (methyl 5-acetamide-4,7,8,9-tetra-*O*-acetyl-3,5-dideoxy-2-thio-D-glycero-D-galacto-2-nonulopyranosid)onate (**3**)

To a stirred mixture of **1** (1.44 g, 2.69 mmol), powdered molecular sieves 4A (MS-4A), and dry 1,2-dichloroethane (30 mL) was added TMS-SMe (1.6 mL, 11 mmol) at room temperature under argon and the mixture was stirred for 1 h. Then, TMSOTf (0.52 mL, 2.7 mmol) was added and the mixture was heated at 70°C. After being stirred for 5 h, the mixture was cooled, neutralized with triethylamine and filtered through Celite. The filtrate was concentrated and the residue was subjected to flash chromatography, eluting with 97:3 chloroform:methanol to afford **3** (1.25 g, 2.39 mmol, 89%, α:β=1:1) as an amorphous mass.

IR (KBr)

3368, 1744, 1664, 1543, 1437, 1369, 1227, 1037.

¹H NMR (270 MHz, CDCl₃)

δ 1.72-2.21 (m, 19H, H-3ax.,NAc,OAc,SMe)

δ 2.54 (dd, 0.5H, $J_{\text{gem}}=13.9$, $J_{3\text{eq},4}=4.9$ Hz, H-(β-3eq.))

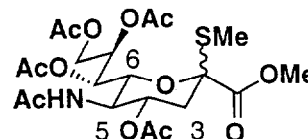
δ 2.73 (dd, 0.5H, $J_{\text{gem}}=12.7$, $J_{3\text{eq},4}=4.8$ Hz, H-(α-3eq.))

δ 3.80-3.85 (m, 3.5H, H-(α-6),CO₂Me)

δ 4.01-4.21 (m, 2H, H-5,9)

δ 4.28-4.35 (m, 1H, H-(α-9'),(β-6))

δ 4.77-4.94 (m, 1H, H-(α-4'),(β-9'))



δ 5.14-5.46 (m, 3.5H, H-7,8,(β -4),NH).

The preparations of the Methyl 2-Thio Glycoside series were carried out in the same manner as described above.

2-Methylthioethyl (methyl 5-acetamide-4,7,8,9-tetra-*O*-acetyl-3,5-dideoxy-2-thio-D-glycero-D-galacto-2-nonulopyranosid)onate (**3 5**)

28 (290 mg, 0.487 mmol)

1,2-dichloroethane (5.0 mL)

TMS-SMe (0.28 mL, 2.0 mmol)

TMSOTf (0.10 mL, 0.52 mmol)

35 (250 mg, 0.429 mmol, 88%, α : β =1:1)

IR (KBr)

3368, 1742, 1662, 1551, 1537, 1370, 1227, 1037.

¹H NMR (270 MHz, CDCl₃)

δ 1.89-2.23 (m, 22H, H-3ax.,NAc,OAc,SMe)

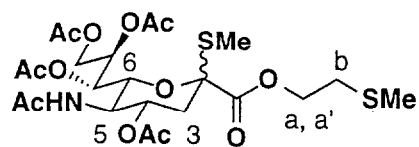
δ 2.53 (dd, 0.5H, $J_{gem}=13.9$, $J_{3eq,4}=4.9$ Hz, H-(β -3eq.))

δ 2.75 (dd, 0.5H, $J_{gem}=12.9$, $J_{3eq,4}=4.6$ Hz, H-(α -3eq.))

δ 2.75-2.83 (m, 1H, H-b)

δ 3.84-4.79 (m, 6H, H-5,6,9,9',a,a')

δ 4.97-5.46 (m, 4H, H-4,7,8,NH).



2-Phenylthioethyl (methyl 5-acetamide-4,7,8,9-tetra-*O*-acetyl-3,5-dideoxy-2-thio-D-glycero-D-galacto-2-nonulopyranosid)onate (**3 6**)

29 (172 mg, 0.262 mmol)

1,2-dichloroethane (4.5 mL)

TMS-SMe (0.16 mL, 1.12 mmol)

TMSOTf (52 μ L, 0.21 mmol)

36 (117 mg, 0.181 mmol, 69%, α : β =1:1)

IR (KBr)

3360, 1741, 1662, 1543, 1437, 1369, 1226, 1037, 745.

¹H NMR (270 MHz, CDCl₃)

δ 1.87-2.14 (m, 19H, H-3ax.,NAc,OAc,SMe)

δ 2.46 (dd, 0.5H, $J_{gem}=13.9$, $J_{3eq,4}=5.0$ Hz, H-(β -3eq.))

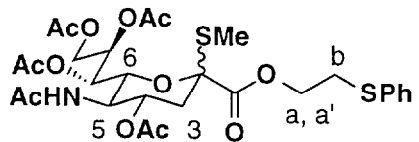
δ 2.71 (dd, 0.5H, $J_{gem}=12.5$, $J_{3eq,4}=4.6$ Hz, H-(α -3eq.))

δ 3.16-3.23 (m, 2H, H-b)

δ 3.82-4.79 (m, 6H, H-5,6,9,9',a,a')

δ 4.92-5.46 (m, 4H, H-4,7,8,NH)

δ 7.20-7.44 (m, 5H, SPh).



2-Methoxyethyl (methyl 5-acetamide-4,7,8,9-tetra-*O*-acetyl-3,5-dideoxy-2-thio-D-glycero-D-galacto-2-nonulopyranosid)onate (**37**)

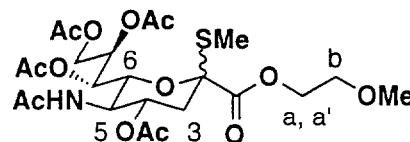
31 (83.6 mg, 0.144 mmol)
 1,2-dichloroethane (1.4 mL)
 TMS-SMe (0.90 μ L, 0.63 mmol)
 TMSOTf (28 μ L, 0.15 mmol)
37 (76.3 mg, 0.134 mmol, 93%, α : β =2:3)

IR (KBr)

3368, 1743, 1662, 1543, 1436, 1370, 1227, 1036.

^1H NMR (270 MHz, CDCl_3)

δ 1.88-2.23 (m, 19H, H-3ax., NAc, OAc, SMe)
 δ 2.55 (dd, 0.6H, $J_{\text{gem}}=14.0$, $J_{3\text{eq},4}=4.8\text{Hz}$, H-(β -3eq.))
 δ 2.77 (dd, 0.4H, $J_{\text{gem}}=12.7$, $J_{3\text{eq},4}=4.8\text{Hz}$, H-(α -3eq.))
 δ 3.37, 3.38 (2s, 3H, OMe)
 δ 3.60-3.67 (m, 2H, H-b)
 δ 3.79-3.84 (m, 0.4H, H-(α -6))
 δ 4.03-4.56 (m, 2H, H-5,9,a,a',(α -9'),(β -6))
 δ 4.75-4.99 (m, 1H, H-(α -4),(β -9'))
 δ 5.16-5.46 (m, 3.6H, H-7,8,(β -4),NH).



Phenacyl (methyl 5-acetamide-4,7,8,9-tetra-*O*-acetyl-3,5-dideoxy-2-thio-D-glycero-D-galacto-2-nonulopyranosid)onate (**38**)

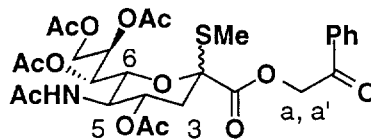
32 (267 mg, 0.418 mmol)
 1,2-dichloroethane (6 mL)
 TMS-SMe (0.24 mL, 1.7 mmol)
 TMSOTf (80 μ L, 0.41 mmol)
38 (213 mg, 0.340 mmol, 82%, α : β =1:2)

IR (KBr)

3372, 1743, 1700, 1537, 1449, 1429, 1369, 1225, 1038, 754.

^1H NMR (270 MHz, CDCl_3)

δ 1.90-2.37 (m, 19H, H-3ax., NAc, OAc, SMe)
 δ 2.62 (dd, (2/3)H, $J_{\text{gem}}=13.9$, $J_{3\text{eq},4}=5.0\text{Hz}$, H-(β -3eq.))
 δ 2.86 (dd, (1/3)H, $J_{\text{gem}}=12.9$, $J_{3\text{eq},4}=5.0\text{Hz}$, H-(α -3eq.))
 δ 3.65-3.99 (m, (1/3)H, H-(α -6))
 δ 4.08-4.40 (m, 3H, H-5,9,(α -9'),(β -6))
 δ 4.82-4.88 (m, (2/3)H, H-(β -9'))
 δ 5.15-5.70 (m, 6H, H-4,7,8,a,a',NH)
 δ 7.48-7.94 (m, 5H, H-COPh).



Methoxycarbonylmethyl (methyl 5-acetamide-4,7,8,9-tetra-*O*-acetyl-3,5-dideoxy-2-thio-D-glycero-D-galacto-2-

nonulopyranosid)onate(39)

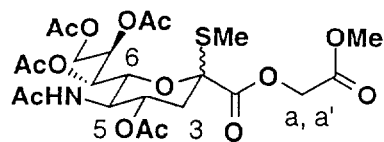
33 (106 mg, 0.178 mmol)
1,2-dichloroethane (1.7 mL)
TMS-SMe (0.10 mL, 0.70 mmol)
TMSOTf (35 μ L, 0.18 mmol)
39 (90.6 mg, 0.156 mmol, 88%, α : β =2:3)

IR (KBr)

3370, 1743, 1664, 1537, 1437, 1370, 1224, 1042.

^1H NMR (270 MHz, CDCl_3)

δ 1.89-2.28 (m, 19H, H-3ax., NAc, OAc, SMe)
 δ 2.57 (dd, 0.6H, $J_{\text{gem}}=13.9$, $J_{3\text{eq},4}=5.0\text{Hz}$, H-(β -3eq.))
 δ 2.79 (dd, 0.4H, $J_{\text{gem}}=12.7$, $J_{3\text{eq},4}=4.8\text{Hz}$, H-(α -3eq.))
 δ 3.79-3.88 (m, 3.4H, H-(α -6), CO_2Me)
 δ 4.05-4.45 (m, 3H, H-5,9, (α -9'), (β -6))
 δ 4.56-4.91 (m, 3H, H-a,a', (α -4), (β -9'))
 δ 5.13-5.52 (m, 3.6H, H-7,8, (β -4), NH).



Cyanomethyl (methyl 5-acetamide-4,7,8,9-tetra-*O*-acetyl-3,5-dideoxy-2-thio-D-glycero-D-galacto-2-nonulopyranosid)onate (40)

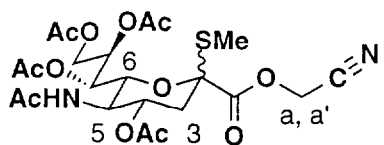
34 (235 mg, 0.420 mmol)
1,2-dichloroethane (4.2 mL)
TMS-SMe (0.24 mL, 1.7 mmol)
TMSOTf (82 μ L, 0.43 mmol)
40 (130 mg, 0.237 mmol, 57%, α : β =1:1)

IR (KBr)

3372, 1744, 1666, 1536, 1432, 1370, 1227, 1036.

^1H NMR (270 MHz, CDCl_3)

δ 1.89-2.24 (m, 19H, H-3ax., NAc, OAc, SMe)
 δ 2.55 (dd, 0.5H, $J_{\text{gem}}=13.9$, $J_{3\text{eq},4}=5.0\text{Hz}$, H-(β -3eq.))
 δ 2.75 (dd, 0.5H, $J_{\text{gem}}=12.9$, $J_{3\text{eq},4}=4.6\text{Hz}$, H-(α -3eq.))
 δ 3.80-3.84 (m, 0.5H, H-(α -6))
 δ 4.00-4.14 (m, 2H, H-5,9)
 δ 4.28-4.34 (m, 1H, H-(α -9'), (β -6))
 δ 4.77-4.94 (m, 3H, H-a,a', (α -4), (β -9'))
 δ 5.12-5.43 (m, 3.5H, H-7,8, (β -4), NH).



Allyl (methyl 5-acetamide-4,7,8,9-tetra-*O*-acetyl-3,5-dideoxy-2-thio-D-glycero-D-galacto-2-nonulopyranosid)onate (43)

42 (0.44 g, 0.79 mmol)

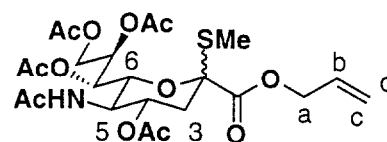
1,2-dichloroethane (7.5 mL)
 TMS-SMe (0.50 mL, 3.5 mmol)
 TMSOTf (0.16 mL, 0.83 mmol)
43 (0.42 g, 0.77 mmol, 98%, $\alpha:\beta=1:1$)

IR (KBr)

3370, 1742, 1663, 1541, 1437, 1370, 1227, 1037.

¹H NMR (270 MHz, CDCl₃)

δ 1.89-2.17 (m, 19H, H-3ax., NAc, OAc, SMe)
 δ 2.55 (dd, 0.5H, $J_{gem}=13.9$, $J_{3eq,4}=5.0$ Hz, H-(β -3eq.))
 δ 2.78 (dd, 0.5H, $J_{gem}=12.7$, $J_{3eq,4}=4.5$ Hz, H-(α -3eq.))
 δ 3.81-3.86 (m, 0.5H, H-(α -6))
 δ 4.02-4.35 (m, 3H, H-5,9, (α -9'), (β -6))
 δ 4.70-4.96 (m, 3H, H-a,a', (α -4), (β -9'))
 δ 5.13-5.46 (m, 5.5H, H-7,8,c,d, (β -4), NH).



Methyl 5-acetamide-4,7,8,9-tetra-*O*-acetyl-3,5-dideoxy-2-thio-D-glycero-D-galacto-2-nonulopyranosidonic acid (**41**)

To a stirred mixture of **43** (0.92 g, 1.7 mmol), tetrakis(triphenylphosphine) palladium(0) (42 mg, 0.036 mmol), and dry THF (32 mL) was added morpholine (0.17 mL, 1.9 mmol) at room temperature under argon. After being stirred for 1 h, the reaction mixture was concentrated and the residue was subjected to flash chromatography, eluting with 1:1 chloroform:methanol to afford **41** (0.83 g, 1.6 mmol, 98%) as an amorphous mass. This compound was used for the next reaction without further purification.

Methylthiomethyl (methyl 5-acetamide-4,7,8,9-tetra-*O*-acetyl-3,5-dideoxy-2-thio-D-glycero-D-galacto-2-nonulopyranosid)onate (**44**)

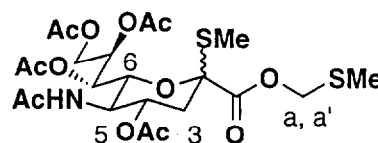
To a stirred solution of **41** (117 mg, 0.229 mmol) in dry DMF (1.1 mL) were added Ag₂O (0.21 g, 0.91 mmol) and chloromethyl methyl sulfide (76 μ L, 0.91 mmol) at room temperature under argon. After being stirred for 5 h, the reaction mixture was filtered through Celite. The filtrate was concentrated and azeotroped five times from toluene, and the residue was subjected to flash chromatography, eluting with 97:3 chloroform:methanol to afford **44** (103 mg, 0.180 mmol, 77%, $\alpha:\beta=1:1$) as an amorphous mass.

IR (KBr)

3372, 1741, 1661, 1541, 1437, 1369, 1227, 1036.

¹H NMR (270 MHz, CDCl₃)

δ 1.89-2.30 (m, 22H, H-3ax., NAc, OAc, SMe)
 δ 2.55 (dd, 0.5H, $J_{gem}=13.9$, $J_{3eq,4}=5.0$ Hz, H-(β -3eq.))
 δ 2.77 (dd, 0.5H, $J_{gem}=12.7$, $J_{3eq,4}=4.8$ Hz, H-(α -3eq.))
 δ 3.84-3.89 (m, 0.5H, H-(α -6))
 δ 4.03-4.23 (m, 2H, H-5,9)
 δ 4.29-4.34 (m, 1H, H-(α -9'), (β -6))
 δ 4.75-4.98 (m, 1H, H-(α -4), (β -9'))
 δ 5.17-5.46 (m, 5.5H, H-7,8,a,a', (β -4), NH).



Glycosylation Procedures

To powdered molecular sieves 3A (MS-3A) was added a solution of a glycosyl donor and an acceptor, azeotroped three times with toluene, in dry solvent (**method A: dichloromethane, method B: acetonitrile, method C: DME, method D: THF, method E: toluene**) at room temperature and the mixture was stirred for 1 h under argon. Then, NIS was added and the mixture was cooled at **-40 °C for method A•C, -35 °C for method B, or -30 °C for method D•E**. To the cooled mixture was added TfOH. After being stirred for 1 h at the same temperature, the mixture was allowed to warm to 0 °C for 1 h and stirred at 0 °C for additional 1 h. An adequate amount of Na₂S₂O₃·5H₂O was added and the mixture was neutralized with triethylamine, diluted with ethyl acetate and stirred for 1 h at room temperature. When getting white, the mixture was filtered through Celite. The filtrate was concentrated and the residue was subjected to flash chromatography, eluting with 97:3 chloroform:methanol to give the product, which was further purified by GPC to afford the glycoside as an amorphous mass.

[1] **2-[2-(2-Azidoethoxy)ethoxy]ethanol (14) was used as glycosyl acceptor**

1) Methyl (methyl 5-acetamide-4,7,8,9-tetra-*O*-acetyl-3,5-dideoxy-2-thio-D-glycero-D-galacto-2-nonulopyranosid)onate (**3**) was used as glycosyl donor

method A: see Chart 1

3 (29.7 mg, 0.057 mmol)

14 (24.5 mg, 0.139 mmol)

dichloromethane (1.5 mL)

NIS (28.2 mg, 0.125 mmol)

TfOH (2 µL, 0.03 mmol)

product (26.0 mg, 0.040 mmol, 70%, $\alpha:\beta=1:1.6$)

method B: see Chart 2

3 (48.0 mg, 0.092 mmol)

14 (41.7 mg, 0.238 mmol)

acetonitrile (2.5 mL)

NIS (42.5 mg, 0.188 mmol)

TfOH (4 µL, 0.05 mmol)

product (30.2 mg, 0.047 mmol, 51%, $\alpha:\beta=1.6:1$)

The diastereoisomers of the product were separated by GPC over 24 times of recycling. The first effluent was α -product and the second was β -product.

Methyl (2-[2-(2-azidoethoxy)ethoxy]ethyl 5-acetamide-4,7,8,9-tetra-*O*-acetyl-3,5-dideoxy-D-glycero- α -D-galacto-2-nonulopyranosid)onate (**4 5- α**)

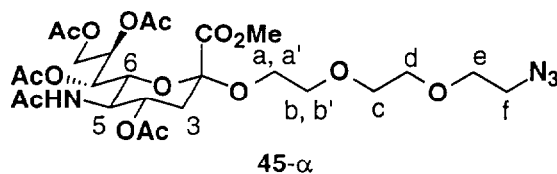
$[\alpha]_D -11.0^\circ$ (c 0.93, MeOH).

IR (KBr)

3468, 2106, 1745, 1655, 1543, 1453, 1369, 1221, 1129, 1042.

¹H NMR (270 MHz, CDCl₃)

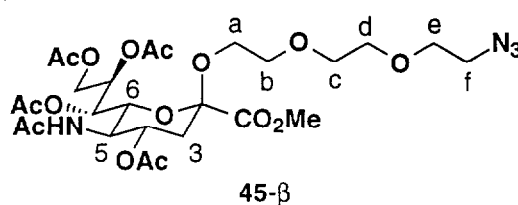
δ 1.88, 2.03, 2.04, 2.14, 2.15 (5s, 15H, NAc,OAc)
 δ 1.98 (dd, 1H, $J_{\text{gem}}=12.7, J_{3\text{ax},4}=11.6\text{Hz}$, H-3ax.)
 δ 2.62 (dd, 1H, $J_{3\text{eq},4}=4.6\text{Hz}$, H-3eq.)
 δ 3.40 (t, 2H, $J_{\text{c},\text{f}}=5.1\text{Hz}$, H-f)
 δ 3.46 (ddd, 1H, $J_{\text{gem}}=10.7, (J_{\text{a},\text{b}}, J_{\text{a},\text{b}'})=(3.6, 6.3)\text{Hz}$, H-a)
 δ 3.63-3.70 (m, 8H, H-b,b',c,d,e)
 δ 3.80 (s, 3H, CO₂Me)
 δ 3.91 (ddd, 1H, $(J_{\text{a}',\text{b}}, J_{\text{a}',\text{b}'})=(3.6, 5.3)\text{Hz}$, H-a')
 δ 4.01-4.13 (m, 3H, H-5,6,9)
 δ 4.30 (dd, 1H, $J_{8,9}=2.5, J_{\text{gem}}=12.4\text{Hz}$, H-9')
 δ 4.85 (ddd, 1H, $J_{4,5}=9.9\text{Hz}$, H-4)
 δ 5.26 (br-s, 1H, NH)
 δ 5.32 (dd, 1H, $J_{6,7}=0.7, J_{7,8}=8.5\text{Hz}$, H-7)
 δ 5.39 (ddd, 1H, $J_{8,9}=5.3\text{Hz}$, H-8).
¹³C NMR (67.8 MHz, CDCl₃)
 δ 20.8x2, 20.9, 21.2, 23.2, 38.0, 49.4, 50.7, 52.8, 62.4, 64.5, 67.3, 68.5, 69.1, 70.1, 70.2, 70.6, 70.7, 72.5, 98.8, 168.3, 170.1, 170.2, 170.3, 170.7, 171.1.



Methyl (2-[2-(2-azidoethoxy)ethoxy]ethyl 5-acetamide-4,7,8,9-tetra-*O*-acetyl-3,5-dideoxy-D-glycero-β-D-galacto-2-nonulopyranosid)onate (45-β)

$[\alpha]_D -5.0^\circ$ (c 0.84, MeOH).
 IR (KBr)
 3380, 2108, 1744, 1660, 1548, 1440, 1370, 1228, 1121, 1036.

¹H NMR (270 MHz, CDCl₃)
 δ 1.89, 2.01, 2.03, 2.06, 2.15 (5s, 15H, NAc,OAc)
 δ 1.89 (dd, 1H, $J_{\text{gem}}=12.9, J_{3\text{ax},4}=11.2\text{Hz}$, H-3ax.)
 δ 2.44 (dd, 1H, $J_{3\text{eq},4}=4.9\text{Hz}$, H-3eq.)
 δ 3.40-3.92 (m, 12H, H-a,b,c,d,e,f)
 δ 3.80 (s, 3H, CO₂Me)
 δ 4.12 (dd, 1H, $J_{8,9}=8.3, J_{\text{gem}}=12.4\text{Hz}$, H-9)
 δ 4.14 (ddd, 1H, $J_{4,5}=10.9, J_{5,6}=10.6, J_{5,\text{NH}}=10.2\text{Hz}$, H-5)
 δ 4.49 (dd, 1H, $J_{6,7}=2.5\text{Hz}$, H-6)
 δ 4.91 (dd, 1H, $J_{8,9}=2.6\text{Hz}$, H-9')
 δ 5.27 (ddd, 1H, H-4)
 δ 5.28 (ddd, 1H, $J_{7,8}=2.6\text{Hz}$, H-8)
 δ 5.40 (dd, 1H, H-7)
 δ 5.96 (d, 1H, NH).
¹³C NMR (67.8 MHz, CDCl₃)



δ 20.9x2, 21.0x2, 23.0, 37.3, 48.8, 50.7, 52.8, 62.7, 63.1, 68.6, 69.0, 69.3, 69.8, 70.0, 70.6, 71.1, 72.4, 98.0, 167.6, 170.3, 170.4, 170.7, 170.8, 170.9.

2) 2-Methylthioethyl (methyl 5-acetamide-4,7,8,9-tetra-*O*-acetyl-3,5-dideoxy-2-thio-D-glycero-D-galacto-2-nonulopyranosid)onate (35) was used as glycosyl donor

method A: see Chart 3

3 5 (24.1 mg, 0.041 mmol)

1 4 (20.0 mg, 0.114 mmol)

dichloromethane (0.9 mL)

NIS (22.5 mg, 0.100 mmol)

TfOH (4 μ L, 0.05 mmol)

product (19.5 mg, 0.028 mmol, 67%, α : β =2.1:1)

method B: see Chart 4

3 5 (26.4 mg, 0.045 mmol)

1 4 (21.3 mg, 0.121 mmol)

acetonitrile (1.0 mL)

NIS (23.8 mg, 0.105 mmol)

TfOH (4 μ L, 0.05 mmol)

product (16.1 mg, 0.023 mmol, 50%, α : β =4.0:1)

method C: see Chart 17

3 5 (97.7 mg, 0.167 mmol)

1 4 (74.8 mg, 0.427 mmol)

DME (1.7 mL)

NIS (95.2 mg, 0.423 mmol)

TfOH (8 μ L, 0.090 mmol)

product (53.1 mg, 0.0749 mmol, 45%, α : β =18:1)

The diastereoisomers of the product were separated by HPLC (Lichrosorb Si60-5, 7.5x300 mm, eluted with 21% ^{i} PrOH in hexane, 2.96 ml/min). The first effluent (R_t =12-14 min) was α -product and the second (R_t =14-20 min) was β -product.

2-Methylthioethyl (2-[2-(2-azidoethoxy)ethoxy]ethyl 5-acetamide-4,7,8,9-tetra-*O*-acetyl-3,5-dideoxy-D-glycero- α -D-galacto-2-nonulopyranosid)onate (**4 6**- α)

$[\alpha]_D -13.8^\circ$ (c 0.96, MeOH).

IR (KBr)

3272, 2938, 2106, 1743, 1661, 1544, 1438, 1368, 1226, 1127, 1040.

^1H NMR (270 MHz, CDCl_3)

δ 1.89, 2.03, 2.04, 2.14, 2.15, 2.16 (6s, 18H, NAc,OAc,SMe)

δ 1.98 (dd, 1H, $J_{\text{gem}}=12.6, J_{3\text{ax},4}=12.3\text{Hz}$, H-3ax.)

δ 2.65 (dd, 1H, $J_{3\text{eq},4}=4.6\text{Hz}$, H-3eq.)

δ 2.79 (dd, 2H, $J_{a,b}=6.5, J_{d',b}=6.7\text{Hz}$, H-b)

δ 3.40 (t, 2H, $J_{g,h}=5.1\text{Hz}$, H-h)

δ 3.51 (ddd, 1H, $J_{\text{gem}}=10.6, (J_{c,d}, J_{c,d'})=(3.8, 5.9)\text{Hz}$, H-c)

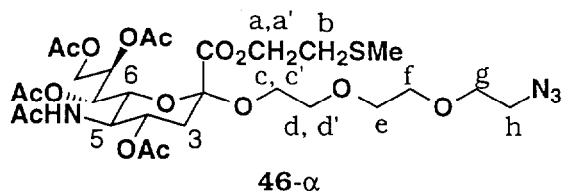
δ 3.61-3.70 (m, 8H, H-d,d',e,f,g)

δ 3.93 (ddd, 1H, $(J_{c',d}, J_{c',d'})=(3.6, 5.3)\text{Hz}$, H-c')

δ 4.02-4.13 (m, 3H, H-5,6,9)

δ 4.31 (dd, 1H, $J_{8,9}=2.6, J_{\text{gem}}=11.2\text{Hz}$, H-9')

δ 4.31 (dt, 1H, $J_{\text{gem}}=10.5\text{Hz}$, H-a)



δ 4.47 (dt, 1H, H-a')
 δ 4.95 (ddd, 1H, $J_{4,5}=9.9\text{Hz}$, H-4)
 δ 5.12 (d, 1H, $J_{5,\text{NH}}=9.6\text{Hz}$, NH)
 δ 5.32 (dd, 1H, $J_{6,7}=1.3, J_{7,8}=8.4\text{Hz}$, H-7)
 δ 5.39 (ddd, 1H, $J_{8,9}=5.6\text{Hz}$, H-8).
 ^{13}C NMR (67.8 MHz, CDCl_3)
 δ 15.5, 20.8x2, 20.9, 21.2, 23.3, 32.5, 38.0, 49.3, 50.7, 62.4, 63.4, 64.5, 67.3, 68.5, 69.1, 70.0, 70.2, 70.6, 70.7, 72.6, 98.8, 167.5, 170.0, 170.15, 170.19, 170.7, 170.9.

2-Methylthioethyl (2-[2-(2-azidoethoxy)ethoxy]ethyl 5-acetamide-4,7,8,9-tetra-*O*-acetyl-3,5-dideoxy-D-glycero- β -D-galacto-2-nonulopyranosid)onate (**4 6- β)**

$[\alpha]_D -2.1^\circ$ (c 1.0, MeOH).

IR (KBr)

3352, 2922, 2104, 1743, 1662, 1538, 1439, 1369, 1228, 1122, 1038.

^1H NMR (270 MHz, CDCl_3)

δ 1.89, 2.02, 2.03, 2.06, 2.15, 2.17 (6s, 18H, NAc, OAc, SMe)

δ 1.91 (dd, 1H, $J_{\text{gem}}=12.2, J_{3\text{ax},4}=11.4\text{Hz}$, H-3ax.)

δ 2.45 (dd, 1H, $J_{3\text{eq},4}=5.0\text{Hz}$, H-3eq.)

δ 2.77 (dd, 2H, $J_{a,b}=6.7, J_{a',b}=7.0\text{Hz}$, H-b)

δ 3.39-3.93 (m, 12H, H-c,d,e,f,g,h)

δ 4.13 (dd, 1H, $J_{8,9}=8.6, J_{\text{gem}}=12.4\text{Hz}$, H-9)

δ 4.15 (ddd, 1H, $J_{4,5}=10.7, J_{5,6}=10.5, J_{5,\text{NH}}=10.2\text{Hz}$, H-5)

δ 4.34 (dt, 1H, $J_{\text{gem}}=11.2\text{Hz}$, H-a)

δ 4.40 (dt, 1H, H-a')

δ 4.51 (dd, 1H, $J_{6,7}=2.5\text{Hz}$, H-6)

δ 4.89 (dd, 1H, $J_{8,9}=2.6\text{Hz}$, H-9')

δ 5.26 (ddd, 1H, H-4)

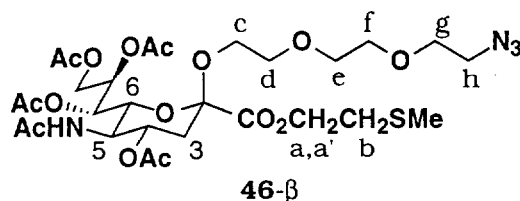
δ 5.28 (ddd, 1H, $J_{7,8}=2.7\text{Hz}$, H-8)

δ 5.41 (dd, 1H, H-7)

δ 5.95 (d, 1H, NH).

^{13}C NMR (67.8 MHz, CDCl_3)

δ 15.7, 20.83, 20.88, 20.97, 21.04, 23.0, 32.3, 37.3, 48.7, 50.6, 62.7, 63.1, 64.2, 68.6, 68.9, 69.2, 69.7, 70.0, 70.5, 71.1, 72.3, 98.0, 166.8, 170.2, 170.4, 170.67, 170.76, 170.83.



3) 2-Phenylthioethyl (methyl 5-acetamide-4,7,8,9-tetra-*O*-acetyl-3,5-dideoxy-2-thio-D-glycero-D-galacto-2-nonulopyranosid)onate (**3 6**) was used as glycosyl donor

method A: see Chart 5

3 6 (27.0 mg, 0.042 mmol)

1 4 (19.6 mg, 0.111 mmol)

dichloromethane (1.2 mL)

NIS (21.0 mg, 0.093 mmol)

TfOH (2 μL , 0.02 mmol)

product (16.0 mg, 0.021 mmol, 50%, $\alpha:\beta=1:1.3$)

method B: see Chart 6

3 6 (32.7 mg, 0.051 mmol)

1 4 (25.3 mg, 0.144 mmol)

acetonitrile (1.1 mL)

NIS (26.4 mg, 0.117 mmol)

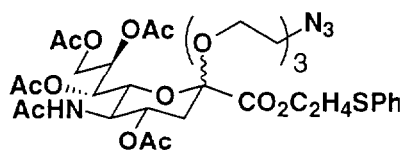
TfOH (5 μ L, 0.06 mmol)

product (18.1 mg, 0.023 mmol, 46%, α : β =3.5:1)

2-Phenylthioethyl (2-[2-(2-azidoethoxy)ethoxy]ethyl 5-acetamide-4,7,8,9-tetra-*O*-acetyl-3,5-dideoxy-D-glycero-D-galacto-2-nonulopyranosid)onate (**4 7**)

IR (KBr)

3352, 2926, 2104, 1744, 1662, 1542, 1438, 1368,
1227, 1124, 1038, 745.



4) 2-Methoxyethyl (methyl 5-acetamide-4,7,8,9-tetra-*O*-acetyl-3,5-dideoxy-2-thio-D-glycero-D-galacto-2-nonulopyranosid)onate (**3 7**) was used as glycosyl donor

method A: see Chart 7

3 7 (25.0 mg, 0.044 mmol)

1 4 (21.0 mg, 0.119 mmol)

dichloromethane (0.9 mL)

NIS (23.0 mg, 0.102 mmol)

TfOH (4 μ L, 0.05 mmol)

product (15.5 mg, 0.022 mmol, 51%, α : β =1:1.7)

method B: see Chart 8

3 7 (23.3 mg, 0.041 mmol)

1 4 (18.1 mg, 0.103 mmol)

acetonitrile (0.9 mL)

NIS (24.5 mg, 0.108 mmol)

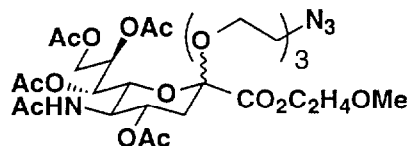
TfOH (4 μ L, 0.05 mmol)

product (14.2 mg, 0.021 mmol, 50%, α : β =2.1:1)

2-Methoxyethyl (2-[2-(2-azidoethoxy)ethoxy]ethyl 5-acetamide-4,7,8,9-tetra-*O*-acetyl-3,5-dideoxy-D-glycero-D-galacto-2-nonulopyranosid)onate (**4 8**)

IR (KBr)

3364, 2928, 2106, 1743, 1662, 1541, 1440, 1369,
1227, 1122, 1038.



5) Phenacyl (methyl 5-acetamide-4,7,8,9-tetra-*O*-acetyl-3,5-dideoxy-2-thio-D-glycero-D-galacto-2-nonulopyranosid)onate (**3 8**) was used as glycosyl donor

method A: see Chart 9

38 (27.3 mg, 0.043 mmol)

14 (20.1 mg, 0.114 mmol)

dichloromethane (1.2 mL)

NIS (21.6 mg, 0.096 mmol)

TfOH (2 μ L, 0.02 mmol)

product (14.1 mg, 0.019 mmol, 43%, $\alpha:\beta=1:2.1$)

method B: see Chart 10

38 (38.2 mg, 0.061 mmol)

14 (38.0 mg, 0.216 mmol)

acetonitrile (1.3 mL)

NIS (32.2 mg, 0.143 mmol)

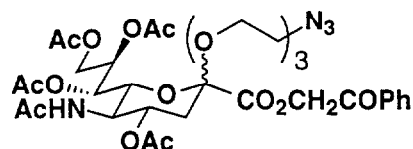
TfOH (4 μ L, 0.05 mmol)

product (17.1 mg, 0.023 mmol, 37%, $\alpha:\beta=1.5:1$)

Phenacyl (2-[2-(2-azidoethoxy)ethoxy]ethyl 5-acetamide-4,7,8,9-tetra-*O*-acetyl-3,5-dideoxy-D-glycero-D-galacto-2-nonulopyranosid)onate (**49**)

IR (KBr)

3384, 2936, 2106, 1744, 1700, 1541, 1448, 1369,
1226, 1123, 1038, 754.



6) Methoxycarbonylmethyl (methyl 5-acetamide-4,7,8,9-tetra-*O*-acetyl-3,5-dideoxy-2-thio-D-glycero-D-galacto-2-nonulopyranosid)onate (**39**) was used as glycosyl donor

method A: see Chart 11

39 (30.5 mg, 0.053 mmol)

14 (23.6 mg, 0.134 mmol)

dichloromethane (1.1 mL)

NIS (26.4 mg, 0.117 mmol)

TfOH (6 μ L, 0.07 mmol)

product (20.4 mg, 0.029 mmol, 55%, $\alpha:\beta=1:2.2$)

method B: see Chart 12

39 (24.4 mg, 0.042 mmol)

14 (19.4 mg, 0.110 mmol)

acetonitrile (0.9 mL)

NIS (22.0 mg, 0.098 mmol)

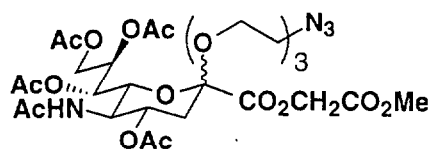
TfOH (4 μ L, 0.05 mmol)

product (16.1 mg, 0.023 mmol, 54%, $\alpha:\beta=2.3:1$)

Methoxycarbonylmethyl (2-[2-(2-azidoethoxy)ethoxy]ethyl 5-acetamide-4,7,8,9-tetra-*O*-acetyl-3,5-dideoxy-D-glycero-D-galacto-2-nonulopyranosid)onate (**50**)

IR (KBr)

3362, 2952, 2106, 1746, 1663, 1541, 1438, 1370,
224, 1121, 1039.



7) Cyanomethyl (methyl 5-acetamide-4,7,8,9-tetra-*O*-acetyl-3,5-dideoxy-2-thio-D-glycero-D-galacto-2-nonulopyranosid)onate (**40**) was used as glycosyl donor

method A: see Chart 13

40 (39.0 mg, 0.071 mmol)

14 (33.3 mg, 0.190 mmol)

dichloromethane (1.5 mL)

NIS (36.5 mg, 0.162 mmol)

TfOH (3 μ L, 0.03 mmol)

product (25.6 mg, 0.038 mmol, 53%, α : β =1:1.1)

method B: see Chart 14

40 (22.4 mg, 0.041 mmol)

14 (24.2 mg, 0.138 mmol)

acetonitrile (0.9 mL)

NIS (21.0 mg, 0.093 mmol)

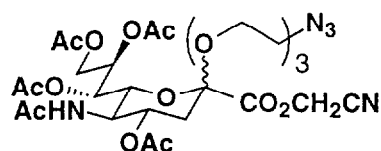
TfOH (4 μ L, 0.05 mmol)

product (14.4 mg, 0.021 mmol, 52%, α : β =1.8:1)

Cyanomethyl (2-[2-(2-azidoethoxy)ethoxy]ethyl 5-acetamide-4,7,8,9-tetra-*O*-acetyl-3,5-dideoxy-D-glycero-D-galacto-2-nonulopyranosid)onate (**51**)

IR (KBr)

3374, 2932, 2106, 1744, 1663, 1542, 1437, 1369,
1225, 1119, 1038.



8) Methylthiomethyl (methyl 5-acetamide-4,7,8,9-tetra-*O*-acetyl-3,5-dideoxy-2-thio-D-glycero-D-galacto-2-nonulopyranosid)onate (**44**) was used as glycosyl donor

method A: see Chart 15

44 (27.5 mg, 0.048 mmol)

14 (22.9 mg, 0.130 mmol)

dichloromethane (1.0 mL)

NIS (24.4 mg, 0.108 mmol)

TfOH (3 μ L, 0.03 mmol)

product (16.2 mg, 0.023 mmol, 48%, α : β =1:1.2)

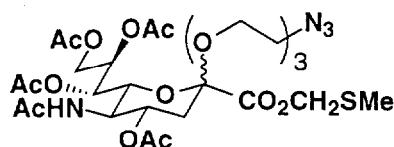
method B: see Chart 16

44 (29.9 mg, 0.053 mmol)

14 (24.6 mg, 0.140 mmol)
 acetonitrile (1.1 mL)
 NIS (27.6 mg, 0.122 mmol)
 TfOH (5 μ L, 0.06 mmol)
 product (20.0 mg, 0.029 mmol, 55%, α : β =1.7:1)

Methylthiomethyl (2-[2-(2-azidoethoxy)ethoxy]ethyl 5-acetamide-4,7,8,9-tetra-*O*-acetyl-3,5-dideoxy-D-glycero-D-galacto-2-nonulopyranosid)onate (**5 2**)

IR (KBr)
 3380, 2926, 2106, 1743, 1662, 1542, 1438, 1369,
 1226, 1118, 1037.



[2] Methyl 2,3,4-tri-*O*-(4-methylbenzyl)- β -D-galactopyranoside (**15**) was used as glycosyl acceptor

1) Methyl (methyl 5-acetamide-4,7,8,9-tetra-*O*-acetyl-3,5-dideoxy-2-thio-D-glycero-D-galacto-2-nonulopyranosid)onate (**3**) was used as glycosyl donor

method A:

3 (41.7 mg, 0.080 mmol)
15 (72.0 mg, 0.142 mmol)
 dichloromethane (1.5 mL)
 NIS (44.0 mg, 0.195 mmol)
 TfOH (7 μ L, 0.08 mmol)
 α -product (18.7 mg, 0.019 mmol, 24%)
 β -product (30.9 mg, 0.032 mmol, 39%)

method B:

3 (39.2 mg, 0.075 mmol)
15 (68.5 mg, 0.135 mmol)
 acetonitrile (1.5 mL)
 NIS (42.0 mg, 0.186 mmol)
 TfOH (7 μ L, 0.08 mmol)
 α -product (33.1 mg, 0.034 mmol, 45%)
 β -product (9.5 mg, 0.010 mmol, 13%)

The diastereoisomers of the product were separated by HPLC (Lichrosorb Si60-5, 7.5x300 mm, eluted with 30% hexane in ethyl acetate, 2.96 ml/min). The first effluent (R_t =19-27 min) was β -product and the second (R_t =27-37 min) was α -product.

Methyl *O*-(methyl 5-acetamide-4,7,8,9-tetra-*O*-acetyl-3,5-dideoxy-D-glycero- α -D-galacto-2-nonulopyranosylonate)-(2 $\rightarrow$ 6)-2,3,4-tri-*O*-(4-methylbenzyl)- β -D-galactopyranoside (**5 3- α**)

$[\alpha]_D +10.2^\circ$ (c 0.45, MeOH).

IR (KBr)

3380, 2920, 1745, 1687, 1664, 1515, 1367, 1221, 1074, 1038.

¹H NMR (270 MHz, CDCl₃)

(Gal moiety)

δ 2.32, 2.34, 2.35 (3s, 9H, MBn)

δ 3.49 (dd, 1H, $J_{2,3}=9.4, J_{3,4}=2.6$ Hz, H-3)

δ 3.50-3.55 (m, 2H, H-5,6)

δ 3.55 (s, 3H, OMe)

δ 3.75 (dd, 1H, $J_{1,2}=7.8$ Hz, H-2)

δ 3.80-3.88 (m, 2H, H-4,6')

δ 4.27 (d, 1H, H-1)

δ 4.58-4.92 (m, 6H, MBn)

δ 7.07-7.26 (m, 12H, MBn)

(Neu5Ac moiety)

δ 1.88, 2.02, 2.03, 2.11, 2.13 (5s, 15H, NAc, OAc)

δ 1.98 (dd, 1H, $J_{\text{gem}}=12.7, J_{3\text{ax},4}=12.5$ Hz, H-3ax.)

δ 2.57 (dd, 1H; $J_{3\text{eq},4}=4.6$ Hz, H-3eq.)

δ 3.64 (s, 3H, CO₂Me)

δ 3.96-4.09 (m, 2H, H-5,6)

δ 4.09 (dd, 1H, $J_{8,9}=5.3, J_{\text{gem}}=12.4$ Hz, H-9)

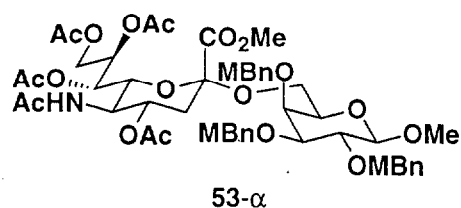
δ 4.31 (dd, 1H, $J_{8,9}=2.1$ Hz, H-9')

δ 4.77-4.92 (m, 1H, H-4)

δ 5.16 (d, 1H, $J_{5,\text{NH}}=9.6$ Hz, NH)

δ 5.31 (dd, 1H, $J_{6,7}<1, J_{7,8}=8.1$ Hz, H-7)

δ 5.35 (ddd, 1H, H-8).



53-α

Methyl *O*-(methyl 5-acetamide-4,7,8,9-tetra-*O*-acetyl-3,5-dideoxy-D-glycero-β-D-galacto-2-nonulopyranosylate)-(2→6)-2,3,4-tri-*O*-(4-methylbenzyl)-β-D-galactopyranoside (53-β)

$[\alpha]_D +15.9^\circ$ (c 0.45, MeOH).

IR (KBr)

3380, 2950, 1745, 1689, 1514, 1368, 1227, 1077, 1034.

¹H NMR (270 MHz, CDCl₃)

(Gal moiety)

δ 2.33, 2.35, 2.40 (3s, 9H, MBn)

δ 3.55 (s, 3H, OMe)

δ 3.52-3.64 (m, 4H, H-3,5,6,6')

δ 3.74 (dd, 1H, $J_{1,2}=7.6, J_{2,3}=10.6$ Hz, H-2)

δ 4.05 (dd, 1H, $J_{3,4}=3.0, J_{4,5}<1$ Hz, H-4)

δ 4.27 (d, 1H, H-1)

δ 4.65-4.83 (m, 5H, MBn)

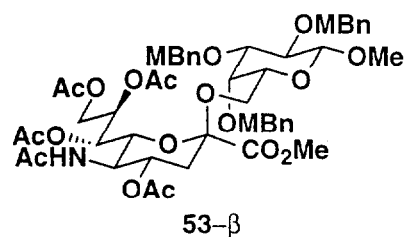
δ 5.44 (d, 1H, $J_{\text{gem}}=13.5$ Hz, MBn)

δ 7.10-7.43 (m, 12H, MBn)

(Neu5Ac moiety)

δ 1.69, 2.00, 2.06, 2.09, 2.23 (5s, 15H, NAc, OAc)

δ 1.86 (dd, 1H, $J_{\text{gem}}=12.5, J_{3\text{ax},4}=11.5$ Hz, H-3ax.)



53-β

δ 2.26 (dd, 1H, $J_{3eq,4}=4.8\text{Hz}$, H-3eq.)
 δ 3.51 (dd, 1H, $J_{5,6}=10.3, J_{6,7}=2.5\text{Hz}$, H-6)
 δ 3.76 (d, 1H, $J_{5,NH}=10.5\text{Hz}$, NH)
 δ 3.80 (s, 3H, CO₂Me)
 δ 3.98 (ddd, 1H, $J_{4,5}=10.7\text{Hz}$, H-5)
 δ 4.05 (dd, 1H, $J_{8,9}=4.8, J_{gem}=12.6\text{Hz}$, H-9)
 δ 4.51 (dd, 1H, $J_{8,9}=2.4\text{Hz}$, H-9')
 δ 4.88 (ddd, 1H, H-4)
 δ 5.08 (dd, 1H, $J_{7,8}=7.7\text{Hz}$, H-7)
 δ 5.24 (ddd, 1H, H-8).

2) 2-Methylthioethyl (methyl 5-acetamide-4,7,8,9-tetra-*O*-acetyl-3,5-dideoxy-2-thio-D-glycero-D-galacto-2-nonulopyranosid)onate (**35**) was used as glycosyl donor

method A:

35 (35.2 mg, 0.061 mmol)
15 (44.0 mg, 0.087 mmol)
 dichloromethane (1.2 mL)
 NIS (35.7 mg, 0.158 mmol)
 TfOH (6 μL , 0.07 mmol)
 α -product (18.6 mg, 0.018 mmol, 30%)
 β -product (17.9 mg, 0.017 mmol, 28%)

method B:

35 (32.9 mg, 0.057 mmol)
15 (51.5 mg, 0.101 mmol)
 acetonitrile (1.1 mL)
 NIS (32.2 mg, 0.143 mmol)
 TfOH (5 μL , 0.06 mmol)
 α -product (25.2 mg, 0.024 mmol, 43%)
 β -product (4.8 mg, 0.005 mmol, 8%)

method C:

35 (85.2 mg, 0.146 mmol)
15 (135.0 mg, 0.266 mmol)
 DME (1.1 mL)
 NIS (85.9 mg, 0.381 mmol)
 TfOH (15 μL , 0.17 mmol)
 α -product (49.7 mg, 0.048 mmol, 33%)
 β -product (9.7 mg, 0.009 mmol, 6%)

The diastereoisomers of the product were separated by HPLC (Lichrosorb Si60-5, 7.5x300 mm, eluted with 30% hexane in ethyl acetate, 2.96 ml/min). The first effluent ($R_t=18\text{-}22$ min) was β -product and the second ($R_t=22\text{-}38$ min) was α -product.

Methyl *O*-(2-methylthioethyl 5-acetamide-4,7,8,9-tetra-*O*-acetyl-3,5-dideoxy-D-glycero- α -D-galacto-2-nonulopyranosylonate)-(2 $\rightarrow$ 6)-2,3,4-tri-*O*-(4-methylbenzyl)- β -D-galactopyranoside (5 4- α)

$[\alpha]_D +7.0^\circ$ (c 0.37, MeOH).

IR (KBr)

3386, 2916, 1743, 1685, 1662, 1515, 1367, 1224, 1125, 1074, 1039.

^1H NMR (270 MHz, CDCl_3)

(Gal moiety)

δ 2.32, 2.34, 2.35 (3s, 9H, MBn)

δ 3.49 (dd, 1H, $J_{2,3}=9.8$, $J_{3,4}=2.8$ Hz, H-3)

δ 3.56 (s, 3H, OMe)

δ 3.52-3.60 (m, 2H, H-5,6)

δ 3.75 (dd, 1H, $J_{1,2}=7.7$ Hz, H-2)

δ 3.85-3.93 (m, 2H, H-4,6')

δ 4.27 (d, 1H, H-1)

δ 4.59-4.92 (m, 6H, MBn)

δ 7.07-7.26 (m, 12H, MBn)

(Neu5Ac moiety)

δ 1.89, 2.01, 2.03, 2.08, 2.12x2 (6s, 18H, NAc,OAc,SMe)

δ 1.92 (dd, 1H, $J_{\text{gem}}=12.6$, $J_{3\text{ax},4}=12.4$ Hz, H-3ax.)

δ 2.61 (dd, 1H, $J_{3\text{eq},4}=4.6$ Hz, H-3eq.)

δ 2.65 (dd, 2H, $J_{a,b}=J_{a',b}=6.9$ Hz, H-b)

δ 4.01-4.12 (m, 4H, H-5,6,9,a)

δ 4.32 (dd, 1H, $J_{8,9}=2.3$ Hz, H-9')

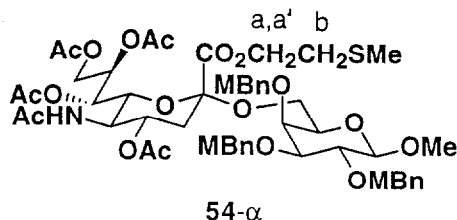
δ 4.36 (dt, 1H, $J_{\text{gem}}=11.2$ Hz, H-a')

δ 4.90-5.00 (m, 1H, H-4)

δ 5.13 (d, 1H, $J_{5,\text{NH}}=9.6$ Hz, NH)

δ 5.31 (dd, 1H, $J_{6,7}<1$, $J_{7,8}=7.4$ Hz, H-7)

δ 5.35 (ddd, 1H, $J_{8,9}=7.6$ Hz, H-8).



Methyl *O*-(2-methylthioethyl 5-acetamide-4,7,8,9-tetra-*O*-acetyl-3,5-dideoxy-D-glycero- β -D-galacto-2-nonulopyranosylonate)-(2 $\rightarrow$ 6)-2,3,4-tri-*O*-(4-methylbenzyl)- β -D-galactopyranoside (5 4- β)

$[\alpha]_D +19.8^\circ$ (c 0.23, MeOH).

IR (KBr)

3384, 2918, 1744, 1688, 1514, 1368, 1227, 1122, 1078, 1034.

^1H NMR (270 MHz, CDCl_3)

(Gal moiety)

δ 2.33, 2.35, 2.40 (3s, 9H, MBn)

δ 3.54 (s, 3H, OMe)

δ 3.54-3.68 (m, 4H, H-3,5,6,6')

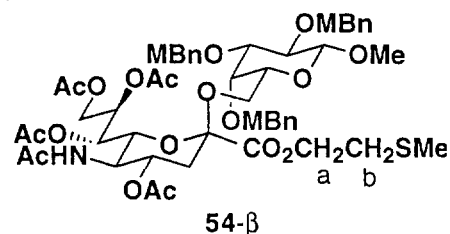
δ 3.75 (dd, 1H, $J_{1,2}=7.6$, $J_{2,3}=9.7$ Hz, H-2)

δ 4.05 (dd, 1H, $J_{3,4}=3.1$, $J_{4,5}<1$ Hz, H-4)

δ 4.27 (d, 1H, H-1)

δ 4.65-4.83 (m, 5H, MBn)

δ 5.44 (d, 1H, $J_{\text{gem}}=13.2$ Hz, MBn)



δ 7.10-7.43 (m, 12H, MBn)
 (Neu5Ac moiety)
 δ 1.69, 1.98, 2.05, 2.09, 2.16, 2.23 (6s, 18H, NAc, OAc, SMe)
 δ 1.89 (dd, 1H, $J_{\text{gem}}=12.0$, $J_{3\text{ax},4}=11.5$ Hz, H-3ax.)
 δ 2.31 (dd, 1H, $J_{3\text{eq},4}=4.8$ Hz, H-3eq.)
 δ 2.76 (t, 2H, $J_{\text{a,b}}=6.6$ Hz, H-b)
 δ 3.50 (dd, 1H, $J_{5,6}=10.5$, $J_{6,7}=2.6$ Hz, H-6)
 δ 3.78 (d, 1H, $J_{5,\text{NH}}=10.6$ Hz, NH)
 δ 3.98 (ddd, 1H, $J_{4,5}=10.6$ Hz, H-5)
 δ 4.04 (dd, 1H, $J_{8,9}=5.0$, $J_{\text{gem}}=12.6$ Hz, H-9)
 δ 4.37 (t, 2H, H-a)
 δ 4.50 (dd, 1H, $J_{8,9}=2.6$ Hz, H-9')
 δ 4.88 (ddd, 1H, H-4)
 δ 5.08 (dd, 1H, $J_{7,8}=7.3$ Hz, H-7)
 δ 5.23 (ddd, 1H, H-8).

[3] Methyl 2,6-di-*O*-(4-methylbenzyl)- β -D-galactopyranoside (16) was used as glycosyl acceptor

1) Methyl (methyl 5-acetamide-4,7,8,9-tetra-*O*-acetyl-3,5-dideoxy-2-thio-D-glycero-D-galacto-2-nonulopyranosid)onate (**3**) was used as glycosyl donor

method A:

3 (42.6 mg, 0.082 mmol)
16 (72.8 mg, 0.180 mmol)
 dichloromethane (1.6 mL)
 NIS (40.0 mg, 0.177 mmol)
 TfOH (4 μ L, 0.05 mmol)
 α -product (8.8 mg, 0.010 mmol, 12%)
 β -product (24.2 mg, 0.028 mmol, 34%)

method B:

3 (45.5 mg, 0.087 mmol)
16 (76.3 mg, 0.189 mmol)
 acetonitrile (1.7 mL)
 NIS (45.0 mg, 0.200 mmol)
 TfOH (4 μ L, 0.08 mmol)
 α -product (32.4 mg, 0.034 mmol, 42%)
 β -product (5.8 mg, 0.010 mmol, 8%)

The diastereoisomers of the product were separated by HPLC (Lichrosorb Si60-5, 7.5x300 mm, eluted with 16% ¹PrOH in hexane, 2.96 ml/min). The first effluent (Rt=17-24 min) was β -product and the second (Rt=24-32 min) was α -product.

Methyl *O*-(methyl 5-acetamide-4,7,8,9-tetra-*O*-acetyl-3,5-dideoxy-D-glycero- α -D-galacto-2-nonulopyranosyl)onate)

-(2→3)-2,6-di-*O*-(4-methylbenzyl)-β-D-galactopyranoside (**5 5-α**)

$[\alpha]_D -5.2^\circ$ (*c* 0.50, MeOH).

IR (KBr)

3384, 2924, 1744, 1686, 1665, 1535, 1517, 1444, 1368, 1225, 1121, 1074, 1041.

¹H NMR (270 MHz, CDCl₃)

(Gal moiety)

δ 2.33x2 (2s, 6H, MBn)

δ 2.65 (d, 1H, $J_{4,OH}=2.3$ Hz, OH)

δ 3.50 (dd, 1H, $J_{1,2}=7.8, J_{2,3}=9.6$ Hz, H-2)

δ 3.56 (s, 3H, OMe)

δ 3.61-3.81 (m, 4H, H-4,5,6,6')

δ 4.13 (dd, 1H, $J_{3,4}=3.0$ Hz, H-3)

δ 4.33 (d, 1H, H-1)

δ 4.54 (s, 2H, MBn)

δ 4.64, 4.78 (2d, 2H, $J_{gem}=11.2$ Hz, MBn)

δ 7.12-7.30 (m, 8H, MBn)

(Neu5Ac moiety)

δ 1.88, 1.99, 2.01, 2.03, 2.10 (5s, 15H, NAc,OAc)

δ 1.95 (dd, 1H, $J_{gem}=12.8, J_{3ax,4}=12.2$ Hz, H-3ax.)

δ 2.52 (dd, 1H, $J_{3eq,4}=4.7$ Hz, H-3eq.)

δ 3.78 (s, 3H, CO₂Me)

δ 3.99 (dd, 1H, $J_{8,9}=5.5, J_{gem}=12.5$ Hz, H-9)

δ 4.01 (dd, 1H, $J_{5,6}=10.0, J_{6,7}=2.0$ Hz, H-6)

δ 4.09 (ddd, 1H, $J_{4,5}=9.8, J_{5,NH}=9.6$ Hz, H-5)

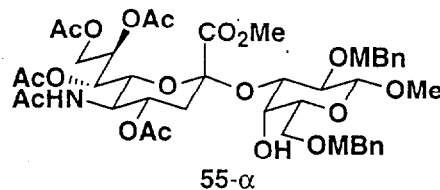
δ 4.32 (dd, 1H, $J_{8,9}=2.4$ Hz, H-9')

δ 4.85 (ddd, 1H, H-4)

δ 5.13 (d, 1H, NH)

δ 5.31 (dd, 1H, $J_{7,8}=8.2$ Hz, H-7)

δ 5.40 (ddd, 1H, H-8).



Methyl *O*-(methyl 5-acetamide-4,7,8,9-tetra-*O*-acetyl-3,5-dideoxy-D-glycero-β-D-galacto-2-nonulopyranosylonate)

-(2→3)-2,6-di-*O*-(4-methylbenzyl)-β-D-galactopyranoside (**5 5-β**)

IR (neat)

3388, 2952, 1742, 1678, 1514, 1369, 1249, 1215, 1072, 843, 757.

¹H NMR (270 MHz, CDCl₃)

(Gal moiety)

δ 2.34, 2.36 (2s, 6H, MBn)

δ 3.58 (s, 3H, OMe)

δ 3.52-3.83 (m, 5H, H-2,4,5,6,6')

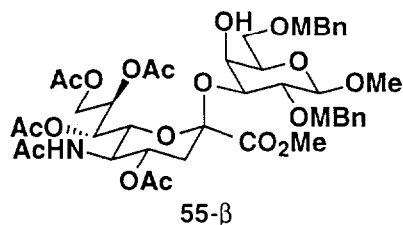
δ 3.87 (dd, 1H, $J_{2,3}=9.6, J_{3,4}=3.3$ Hz, H-3)

δ 4.37 (d, 1H, $J_{1,2}=7.9$ Hz, H-1)

δ 4.55 (s, 2H, MBn)

δ 4.53, 4.98 (2d, 2H, $J_{gem}=10.4$ Hz, MBn)

δ 7.13-7.38 (m, 8H, MBn)



(Neu5Ac moiety)

δ 1.64, 1.99, 2.07, 2.08, 2.16 (5s, 15H, NAc, OAc)
 δ 2.05 (dd, 1H, $J_{\text{gem}}=13.3, J_{3\text{ax},4}=11.2\text{Hz}$, H-3ax.)
 δ 2.51 (dd, 1H, $J_{3\text{eq},4}=4.5\text{Hz}$, H-3eq.)
 δ 3.69 (s, 3H, CO₂Me)
 δ 4.01 (dd, 1H, $J_{8,9}=6.1, J_{\text{gem}}=12.4\text{Hz}$, H-9)
 δ 4.13 (ddd, 1H, $J_{4,5}=9.8, J_{5,6}=10.3, J_{5,\text{NH}}=10.7\text{Hz}$, H-5)
 δ 4.17 (d, 1H, NH)
 δ 4.27 (dd, 1H, $J_{6,7}=2.3\text{Hz}$, H-6)
 δ 4.59 (dd, 1H, $J_{8,9}=2.3\text{Hz}$, H-9')
 δ 5.04 (ddd, 1H, H-4)
 δ 5.20 (ddd, 1H, $J_{7,8}=6.1\text{Hz}$, H-8)
 δ 5.24 (dd, 1H, H-7).

2) 2-Methylthioethyl (methyl 5-acetamide-4,7,8,9-tetra-*O*-acetyl-3,5-dideoxy-2-thio-D-glycero-D-galacto-2-nonulopyranosid)onate (**35**) was used as glycosyl donor

method A:

35 (32.2 mg, 0.055 mmol)
16 (31.7 mg, 0.079 mmol)
dichloromethane (1.1 mL)
NIS (27.2 mg, 0.120 mmol)
TfOH (3 μL , 0.03 mmol)
 α -product (12.5 mg, 0.013 mmol, 24%)
 β -product (8.2 mg, 0.009 mmol, 16%)

method B:

35 (38.4 mg, 0.066 mmol)
16 (37.9 mg, 0.094 mmol)
acetonitrile (1.3 mL)
NIS (45.5 mg, 0.202 mmol)
TfOH (4 μL , 0.05 mmol)
 α -product (18.2 mg, 0.019 mmol, 29%)
 β -product (3.6 mg, 0.004 mmol, 6%)

method C:

35 (92.3 mg, 0.158 mmol)
16 (114.4 mg, 0.225 mmol)
DME (1.0 mL)
NIS (224.9 mg, 0.379 mmol)
TfOH (16 μL , 0.18 mmol)
 α -product (29.5 mg, 0.030 mmol, 19%)
 β -product (2.9 mg, 0.003 mmol, 2%)

method D:

3 5 (32.0 mg, 0.075 mmol)
1 6 (35.5 mg, 0.088 mmol)
 THF (1.1 mL)
 NIS (30.7 mg, 0.136 mmol)
 TfOH (5 μ L, 0.06 mmol)
 α -product (7.2 mg, 0.008 mmol, 14%)
 β -product (3.6 mg, 0.004 mmol, 7%)

method E:

3 5 (32.7 mg, 0.056 mmol)
1 6 (40.6 mg, 0.100 mmol)
 toluene (1.0 mL)
 NIS (31.0 mg, 0.137 mmol)
 TfOH (12 μ L, 0.135 mmol)
 α -product (7.7 mg, 0.008 mmol, 15%)
 β -product (7.9 mg, 0.008 mmol, 15%)

The diastereoisomers of the product were separated by HPLC (Lichrosorb Si60-5, 7.5x300 mm, eluted with 25% hexane in ethyl acetate, 2.96 ml/min). The first effluent (R_t =17-27 min) was α -product and the second (R_t =29-40 min) was β -product.

Methyl *O*-(2-methylthioethyl 5-acetamide-4,7,8,9-tetra-*O*-acetyl-3,5-dideoxy-D-glycero- α -D-galacto-2-nonulopyranosylonate)-(2 $\rightarrow$ 3)-2,6-di-*O*-(4-methylbenzyl)- β -D-galactopyranoside (**5 6- α**)

IR (KBr)

3390, 2922, 1743, 1685, 1663, 1535, 1515, 1445, 1369, 1224, 1121, 1074, 1041.

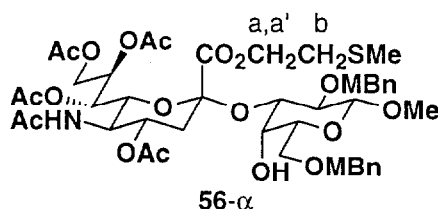
^1H NMR (270 MHz, CDCl_3)

(Gal moiety)

δ 2.33x2 (2s, 6H, MBn)
 δ 2.70 (br-s, 1H, OH)
 δ 3.50 (dd, 1H, $J_{1,2}=7.7, J_{2,3}=9.7\text{Hz}$, H-2)
 δ 3.56 (s, 3H, OMe)
 δ 3.61-3.80 (m, 4H, H-4,5,6,6')
 δ 4.16 (dd, 1H, $J_{3,4}=3.3\text{Hz}$, H-3)
 δ 4.33 (d, 1H, H-1)
 δ 4.53 (s, 2H, MBn)
 δ 4.64, 4.78 (2d, 2H, $J_{\text{gem}}=11.6\text{Hz}$, MBn)
 δ 7.12-7.30 (m, 8H, MBn)

(Neu5Ac moiety)

δ 1.88, 1.98, 2.00, 2.03, 2.09, 2.11 (6s, 18H, NAc, OAc, SMe)
 δ 1.89 (dd, 1H, $J_{\text{gem}}=12.0, J_{3\text{ax},4}=11.4\text{Hz}$, H-3ax.)
 δ 2.56 (dd, 1H, $J_{3\text{eq},4}=4.7\text{Hz}$, H-3eq.)
 δ 2.77 (dd, 1H, $J_{a,b}=6.4, J_{a',b}=5.9\text{Hz}$, H-b)
 δ 3.99 (dd, 1H, $J_{8,9}=5.6, J_{\text{gem}}=12.3\text{Hz}$, H-9)
 δ 4.03 (dd, 1H, $J_{5,6}=10.2, J_{6,7}=1.8\text{Hz}$, H-6)
 δ 4.10 (ddd, 1H, $J_{4,5}=10.5, J_{5,\text{NH}}=9.6\text{Hz}$, H-5)



δ 4.23 (dt, 1H, $J_{\text{gem}}=11.3\text{Hz}$, H-a)
 δ 4.35 (dd, 1H, $J_{8,9}=2.4\text{Hz}$, H-9')
 δ 4.44 (dt, 1H, H-a')
 δ 4.93 (ddd, 1H, H-4)
 δ 5.09 (d, 1H, NH)
 δ 5.32 (dd, 1H, $J_{7,8}=7.8\text{Hz}$, H-7)
 δ 5.41 (ddd, 1H, H-8).

Methyl *O*-(2-methylthioethyl 5-acetamide-4,7,8,9-tetra-*O*-acetyl-3,5-dideoxy-D-glycero- β -D-galacto-2-nonulopyranosylonate)-(2 $\rightarrow$ 3)-2,6-di-*O*-(4-methylbenzyl)- β -D-galactopyranoside (**56- β**)

IR (KBr)

3386, 2920, 1742, 1686, 1661, 1539, 1515, 1444, 1369, 1227, 1126, 1071, 1038.

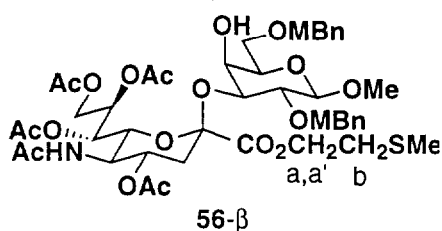
^1H NMR (270 MHz, CDCl_3)

(Gal moiety)

δ 2.34, 2.36 (2s, 6H, MBn)
 δ 3.57 (s, 3H, OMe)
 δ 3.63-3.86 (m, 5H, H-2,4,5,6,6')
 δ 3.91 (dd, 1H, $J_{2,3}=9.4$, $J_{3,4}=2.8\text{Hz}$, H-3)
 δ 4.37 (d, 1H, $J_{1,2}=7.9\text{Hz}$, H-1)
 δ 4.53 (s, 2H, MBn)
 δ 4.52, 4.98 (2d, 2H, $J_{\text{gem}}=10.6\text{Hz}$, MBn)
 δ 7.13-7.38 (m, 8H, MBn)

(Neu5Ac moiety)

δ 1.63, 1.99, 2.060, 2.069, 2.071, 2.17 (6s, 18H, NAc, OAc, SMe)
 δ 2.03 (dd, 1H, $J_{\text{gem}}=13.7$, $J_{3\text{ax},4}=9.6\text{Hz}$, H-3ax.)
 δ 2.53 (dd, 1H, $J_{3\text{eq},4}=4.5\text{Hz}$, H-3eq.)
 δ 2.66 (ddd, 1H, $J_{a,b}=J_{a',b}=6.6$, $J_{b,b}=14.2\text{Hz}$, H-b)
 δ 2.73 (ddd, 1H, $J_{a,b}=J_{a',b}=6.6$, H-b')
 δ 4.03 (dd, 1H, $J_{8,9}=6.3$, $J_{\text{gem}}=12.5\text{Hz}$, H-9)
 δ 4.07-4.34 (m, 5H, H-5,6,a,a',NH)
 δ 4.50-4.53 (m, 1H, H-9')
 δ 5.04 (ddd, 1H, $J_{4,5}=11.6\text{Hz}$, H-4)
 δ 5.19 (ddd, 1H, $J_{7,8}=6.3$, $J_{8,9}=2.1\text{Hz}$, H-8)
 δ 5.24 (dd, 1H, $J_{6,7}=5.3\text{Hz}$, H-7).



Acetylation Procedures

Methyl *O*-(methyl 5-acetamide-4,7,8,9-tetra-*O*-acetyl-3,5-dideoxy-D-glycero- α -D-galacto-2-nonulopyranosylonate)-(2 $\rightarrow$ 3)-4-*O*-acetyl-2,6-di-*O*-(4-methylbenzyl)- β -D-galactopyranoside (**57- α**)

To a stirred solution of **55- α** (25.0 mg, 0.029 mmol) in dry dichloromethane (1 mL) were added acetic anhydride (8 μL , 0.08 mmol) and DMAP (17.5 mg, 0.143 mmol) at room temperature and the mixture was stirred for 6 h under argon. Then, methanol was added and the solvent was removed *in vacuo*. The residue was subjected to flash chromatography, eluting with 98:2 chloroform:methanol to give **57- α** (28.3 mg, 0.031 mmol, quant.) as an

amorphous mass.

IR (KBr)

3392, 1744, 1687, 1515, 1444, 1369, 1230, 1073, 1042.

¹H NMR (270 MHz, CDCl₃)

(Gal moiety)

δ 2.33x2 (2s, 6H, MBn)

δ 3.40-3.54 (m, 3H, H-2,6,6')

δ 3.57 (s, 3H, OMe)

δ 3.80 (ddd, 1H, $J_{4,5} < 1$, $J_{5,6} = J_{5,6'} = 5.9$ Hz, H-5)

δ 4.43 (d, 1H, $J_{1,2} = 7.6$ Hz, H-1)

δ 4.44 (dd, 1H, $J_{2,3} = 8.3$, $J_{3,4} = 3.3$ Hz, H-3)

δ 4.41, 4.50 (2d, 2H, $J_{gem} = 11.7$ Hz, MBn)

δ 4.76 (s, 2H, MBn)

δ 5.02 (dd, 1H, H-4)

δ 7.11-7.34 (m, 8H, MBn)

(Neu5Ac moiety + Gal(4-OAc))

δ 1.84, 1.87, 2.019, 2.024, 2.04, 2.12 (6s, 18H, NAc, OAc)

δ 1.75 (dd, 1H, $J_{gem} = 11.8$, $J_{3ax,4} = 10.6$ Hz, H-3ax.)

δ 2.55 (dd, 1H, $J_{3eq,4} = 4.5$ Hz, H-3eq.)

δ 3.70 (dd, 1H, $J_{5,6} = 10.6$, $J_{6,7} = 2.4$ Hz, H-6)

δ 3.84 (s, 3H, CO₂Me)

δ 4.00 (dd, 1H, $J_{8,9} = 4.8$, $J_{gem} = 12.6$ Hz, H-9)

δ 4.12 (ddd, 1H, $J_{4,5} = 10.4$, $J_{5,NH} = 10.3$ Hz, H-5)

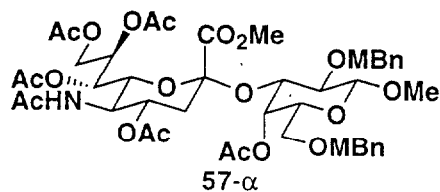
δ 4.34 (dd, 1H, $J_{8,9} = 2.4$ Hz, H-9')

δ 4.90 (ddd, 1H, H-4)

δ 5.07 (d, 1H, NH)

δ 5.34 (dd, 1H, $J_{7,8} = 8.3$ Hz, H-7)

δ 5.58 (ddd, 1H, H-8).



The acetylation was carried out in the same manner as described above.

Methyl *O*-(methyl 5-acetamide-4,7,8,9-tetra-*O*-acetyl-3,5-dideoxy-D-glycero-β-D-galacto-2-nonulopyranosylonate)-(2→3)-4-*O*-acetyl-2,6-di-*O*-(4-methylbenzyl)-β-D-galactopyranoside (57-β)

57-β (4.3 mg, 4.9 μmol)

dichloromethane (0.25 mL)

acetic anhydride (2 μL, 21 μmol)

DMAP (3.7 mg, 30 μmol)

57-β (4.5 mg, 4.9 μmol, quant.)

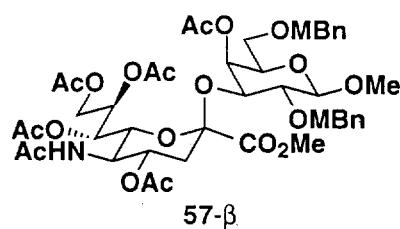
IR (KBr)

3402, 1743, 1688, 1515, 1370, 1242, 1125, 1073, 1038.

¹H NMR (270 MHz, CDCl₃)

(Gal moiety)

δ 2.33, 2.34 (2s, 6H, MBn)
 δ 3.31 (s, 3H, OMe)
 δ 3.48 (dd, 1H, $J_{1,2}=7.8, J_{2,3}=9.7$ Hz, H-2)
 δ 3.49-3.57 (m, 2H, H-6,6')
 δ 3.99 (ddd, 1H, $J_{4,5}<1, J_{5,6}=J_{5,6'}=5.9$ Hz, H-5)
 δ 4.36 (d, 1H, H-1)



δ 4.51 (dd, 1H, $J_{3,4}=3.3$ Hz, H-3)
 δ 4.45, 4.55 (2d, 2H, $J_{gem}=10.4$ Hz, MBn)
 δ 4.54, 4.67 (2d, 2H, $J_{gem}=11.9$ Hz, MBn)
 δ 5.36 (dd, 1H, H-4)
 δ 7.10-7.26 (m, 8H, MBn)
 (Neu5Ac moiety + Gal(4-OAc))
 δ 1.92, 2.02x2, 2.03, 2.14, 2.17 (6s, 18H, NAc,OAc)
 δ 1.78 (dd, 1H, $J_{gem}=13.0, J_{3ax,4}=12.1$ Hz, H-3ax.)
 δ 2.58 (dd, 1H, $J_{3eq,4}=4.5$ Hz, H-3eq.)
 δ 3.57 (s, 3H, CO₂Me)
 δ 3.91 (dd, 1H, $J_{8,9}=9.2, J_{gem}=12.2$ Hz, H-9)
 δ 4.06 (ddd, 1H, $J_{4,5}=10.4, J_{5,6}=10.2, J_{5,NH}=10.2$ Hz, H-5)
 δ 4.64 (dd, 1H, $J_{6,7}=2.3$ Hz, H-6)
 δ 5.03 (dd, 1H, $J_{8,9}=2.2$ Hz, H-9')
 δ 5.06 (ddd, 1H, H-4)
 δ 5.29 (ddd, 1H, $J_{7,8}=2.4$ Hz, H-8)
 δ 5.38 (dd, 1H, H-7)
 δ 5.61 (d, 1H, NH).

Methyl *O*-(2-Methylthioethyl) 5-acetamide-4,7,8,9-tetra-*O*-acetyl-3,5-dideoxy-D-glycero- α -D-galacto-2-nonulopyranosylonate)-(2 $\rightarrow$ 3)-4-*O*-acetyl-2,6-di-*O*-(4-methylbenzyl)- β -D-galactopyranoside (**58- α**)

56- α (8.4 mg, 9.0 μ mol)
 dichloromethane (0.4 mL)
 acetic anhydride (3 μ L, 32 μ mol)
 DMAP (6.2 mg, 51 μ mol)
58- α (7.3 mg, 7.5 μ mol, 83%)

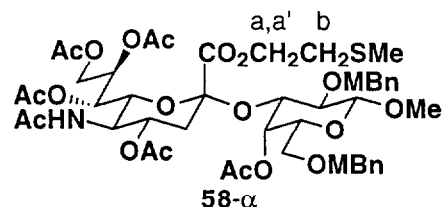
IR (KBr)

3390, 2922, 1743, 1687, 1665, 1535, 1515, 1443, 1369, 1228, 1126, 1074, 1040.

¹H NMR (270 MHz, CDCl₃)

(Gal moiety)

δ 2.33x2 (2s, 6H, MBn)
 δ 3.42 (dd, 1H, $J_{1,2}=7.7, J_{2,3}=9.8$ Hz, H-2)
 δ 3.43 (dd, 1H, $J_{5,6}=6.3, J_{gem}=9.9$ Hz, H-6)
 δ 3.51 (dd, 1H, $J_{5,6}=6.3$ Hz, H-6')
 δ 3.57 (s, 3H, OMe)
 δ 3.81 (ddd, 1H, $J_{4,5}<1$ Hz, H-5)
 δ 4.43 (d, 1H, H-1)



δ 4.40, 4.50 (2d, 2H, $J_{\text{gem}}=11.9\text{Hz}$, MBn)
 δ 4.51 (dd, 1H, $J_{3,4}=3.3\text{Hz}$, H-3)
 δ 4.76 (s, 2H, MBn)
 δ 5.08 (dd, 1H, H-4)
 δ 7.11-7.35 (m, 8H, MBn)
 (Neu5Ac moiety + Gal(4-OAc))
 δ 1.88, 1.91, 2.01x3, 2.04, 2.11 (7s, 21H, NAc,OAc)
 δ 1.70 (dd, 1H, $J_{\text{gem}}=12.5, J_{3\text{ax},4}=12.4\text{Hz}$, H-3ax.)
 δ 2.56 (dd, 1H, $J_{3\text{eq},4}=4.6\text{Hz}$, H-3eq.)
 δ 2.83 (dd, 1H, $J_{a,b}=5.3, J_{a',b}=7.0\text{Hz}$, H-b)
 δ 3.75 (dd, 1H, $J_{5,6}=10.6, J_{6,7}=2.5\text{Hz}$, H-6)
 δ 4.01 (dd, 1H, $J_{8,9}=4.8, J_{\text{gem}}=12.7\text{Hz}$, H-9)
 δ 4.16 (ddd, 1H, $J_{4,5}=10.4, J_{5,\text{NH}}=10.3\text{Hz}$, H-5)
 δ 4.25 (dt, 1H, $J_{\text{gem}}=11.8\text{Hz}$, H-a)
 δ 4.35 (dd, 1H, $J_{8,9}=2.3\text{Hz}$, H-9')
 δ 4.63 (dt, 1H, H-a')
 δ 5.01-5.11 (m, 2H, H-4,NH)
 δ 5.35 (dd, 1H, $J_{7,8}=8.2\text{Hz}$, H-7)
 δ 5.52 (ddd, 1H, H-8).

Methyl *O*-(2-methylthioethyl 5-acetamide-4,7,8,9-tetra-*O*-acetyl-3,5-dideoxy-D-glycero- β -D-galacto-2-nonulopyranosylonate)-(2 $\rightarrow$ 3)-4-*O*-acetyl-2,6-di-*O*-(4-methylbenzyl)- β -D-galactopyranoside (**58- β**)

56- β (20.1 mg, 0.021 mmol)
 dichloromethane (0.8 mL)
 acetic anhydride (7 μL , 0.07 mmol)
 DMAP (15.2 mg, 0.124 mmol)
58- β (17.0 mg, 0.017 mmol, 81%)

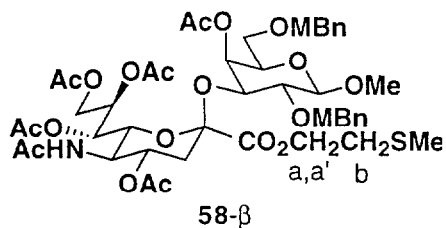
IR (KBr)

3398, 2920, 1742, 1689, 1515, 1370, 1241, 1126, 1072, 1038.

^1H NMR (270 MHz, CDCl_3)

(Gal moiety)

δ 2.33, 2.34 (2s, 6H, MBn)
 δ 3.48 (dd, 1H, $J_{1,2}=7.9, J_{2,3}=9.9\text{Hz}$, H-2)
 δ 3.53 (dd, 1H, $J_{5,6}=5.9, J_{\text{gem}}=11.9\text{Hz}$, H-6)
 δ 3.56 (dd, 1H, $J_{5,6}=5.9\text{Hz}$, H-6')
 δ 3.59 (s, 3H, OMe)
 δ 4.01 (ddd, 1H, $J_{4,5}<1\text{Hz}$, H-5)
 δ 4.38 (d, 1H, H-1)
 δ 4.45, 4.56 (2d, 2H, $J_{\text{gem}}=11.4\text{Hz}$, MBn)
 δ 4.51, 4.64 (2d, 2H, $J_{\text{gem}}=10.2\text{Hz}$, MBn)
 δ 4.60 (dd, 1H, $J_{3,4}=2.3\text{Hz}$, H-3)
 δ 5.38 (dd, 1H, H-4)
 δ 7.10-7.26 (m, 8H, MBn)



(Neu5Ac moiety + Gal(4-OAc))

δ 1.89, 1.93, 2.017, 2.025, 2.028, 2.14, 2.18 (7s, 21H, NAc, OAc)

δ 1.82 (dd, 1H, $J_{gem}=13.0, J_{3ax,4}=12.2$ Hz, H-3ax.)

δ 2.48 (dd, 2H, $J_{a,b}=J_{a',b}=6.6$ Hz, H-b)

δ 2.59 (dd, 1H, $J_{3eq,4}=4.8$ Hz, H-3eq.)

δ 3.78-3.87 (m, 2H, H-a,a')

δ 3.95 (dd, 1H, $J_{8,9}=9.3, J_{gem}=12.1$ Hz, H-9)

δ 4.07 (ddd, 1H, $J_{4,5}=10.3, J_{5,6}=10.5, J_{5,NH}=10.3$ Hz, H-5)

δ 4.66 (dd, 1H, $J_{6,7}=2.3$ Hz, H-6)

δ 4.94 (dd, 1H, $J_{8,9}=2.4$ Hz, H-9')

δ 5.06 (ddd, 1H, H-4)

δ 5.28 (ddd, 1H, $J_{7,8}=2.4$ Hz, H-8)

δ 5.38 (dd, 1H, H-7)

δ 5.66 (d, 1H, NH).

Chart 1

03-SEP-95 17:07:17

DFILE SUZUKI

08NUC 1H

EXMOD NON

QFR 270.05 MHz

OBSET 112.00 kHz

GBFIN 5800.0 Hz

POINT 32768

FREQU 5405.4 Hz

SCANS 32

ACQTM 3.031 sec

PD 3.969 sec

PW1 4.7 us

IRNUC 1H

CTEMP 23.1 c

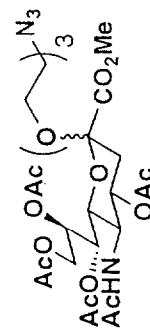
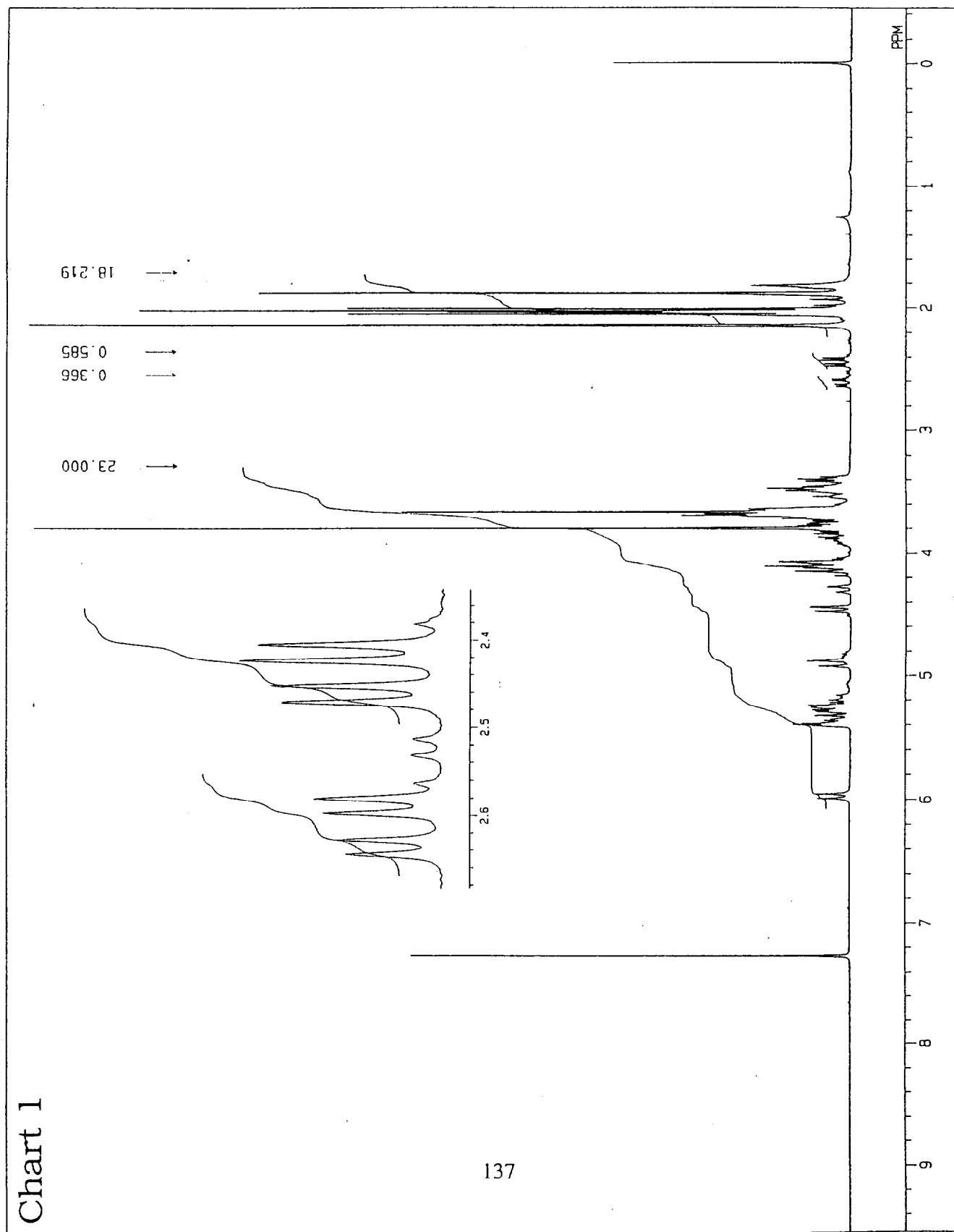
SLVNT CDCL3

EXREF 0.00 ppm

3F 0.16 Hz

AGAIN 17

OPERATOR :



45 (β-major)
in CH₂Cl₂

Chart 2

03-SEP-95 17:24:58

DFILE SUZUKI

GENUC 1H

EXMOD NON

OFF 270.05 MHz

OBSET 112.00 kHz

OBFIN 5800.0 Hz

POINT 32768

FREQU 5405.4 Hz

SCANS 32

ACQTM 3.031 sec

PD 3.969 sec

PW1 4.7 us

IRNUC 1H

CTEMP 23.1 c

SLVNT CDCL3

EXREF 0.00 ppm

BF 0.16 Hz

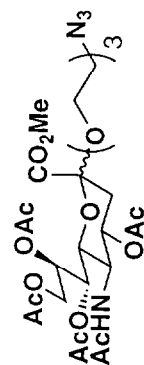
RGAIN 16

OPERATOR :

18.091

0.363
0.573

23.000



45 (α-major)
in CH₃CN

Chart 3

22-OCT-95 12: 44: 10

DFILE SAVING

CBNUC 1H

EXMOD NON

OFR 270.05 MHz

OBSET 112.00 kHz

OBFIN 5800.0 Hz

POINT 32768

FREQU 5405.4 Hz

SCANS 32

ACQTM 3.031 sec

PD 3.969 sec

PW1 4.7 us

IRNUC 1H

CTEMP 23.0 c

SLVNT CDCL3

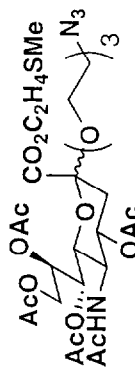
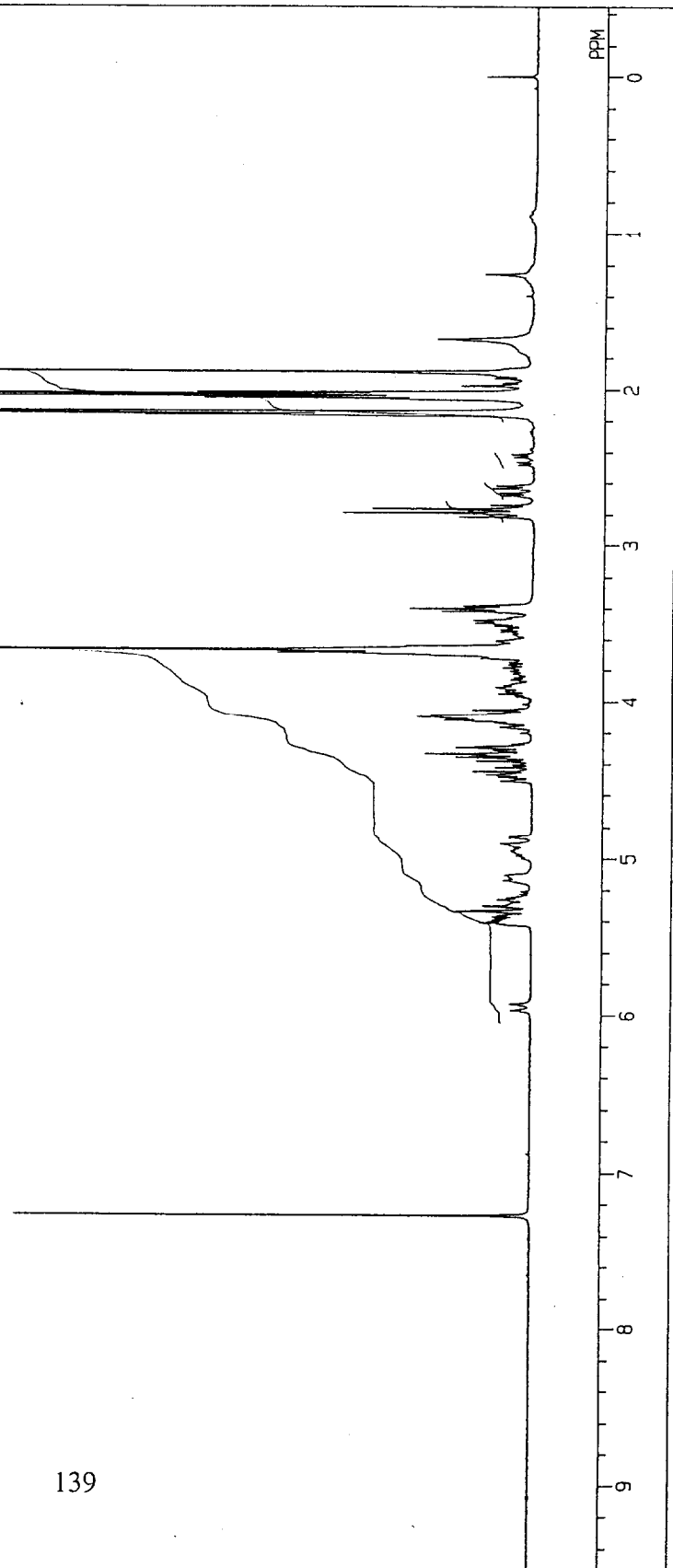
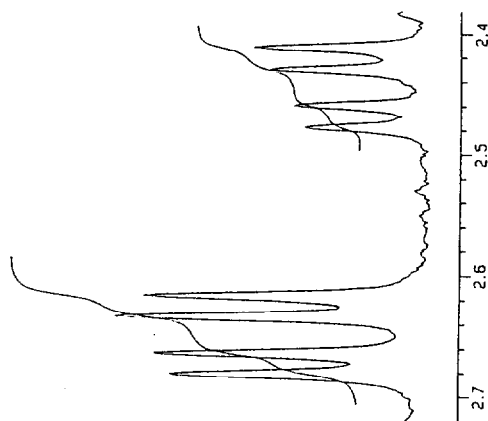
EXREF 0.00 ppm

BF 0.16 Hz

RGAIN 19

OPERATOR :

23.007
1.923
0.617
0.290
19.000



46 (α-major)
in CH₂Cl₂

Chart 4

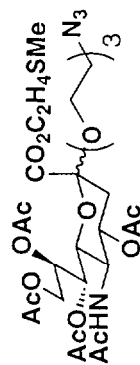
22-OCT-95 12:22:54
 OFILE SAVING
 OBNUC 1H
 EXMOD NON
 OFR 270.05 MHz
 OBSET 112.00 KHz
 OBFIN 5800.0 Hz
 POINT 32768
 FREQU 5405.4 Hz
 SCANS 32
 ACQTM 3.031 sec
 PD 3.969 sec
 PW1 4.7 us
 IRNUC 1H
 CTEMP 23.1 c
 SLVNT CDCL3
 EXREF 0.00 ppm
 BF 0.16 Hz
 RGAIN 20
 OPERATOR :

23.906
 1.897
 0.693
 0.175
 19.000



140

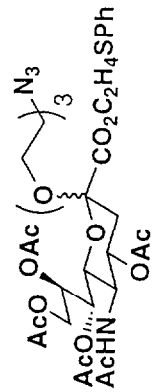
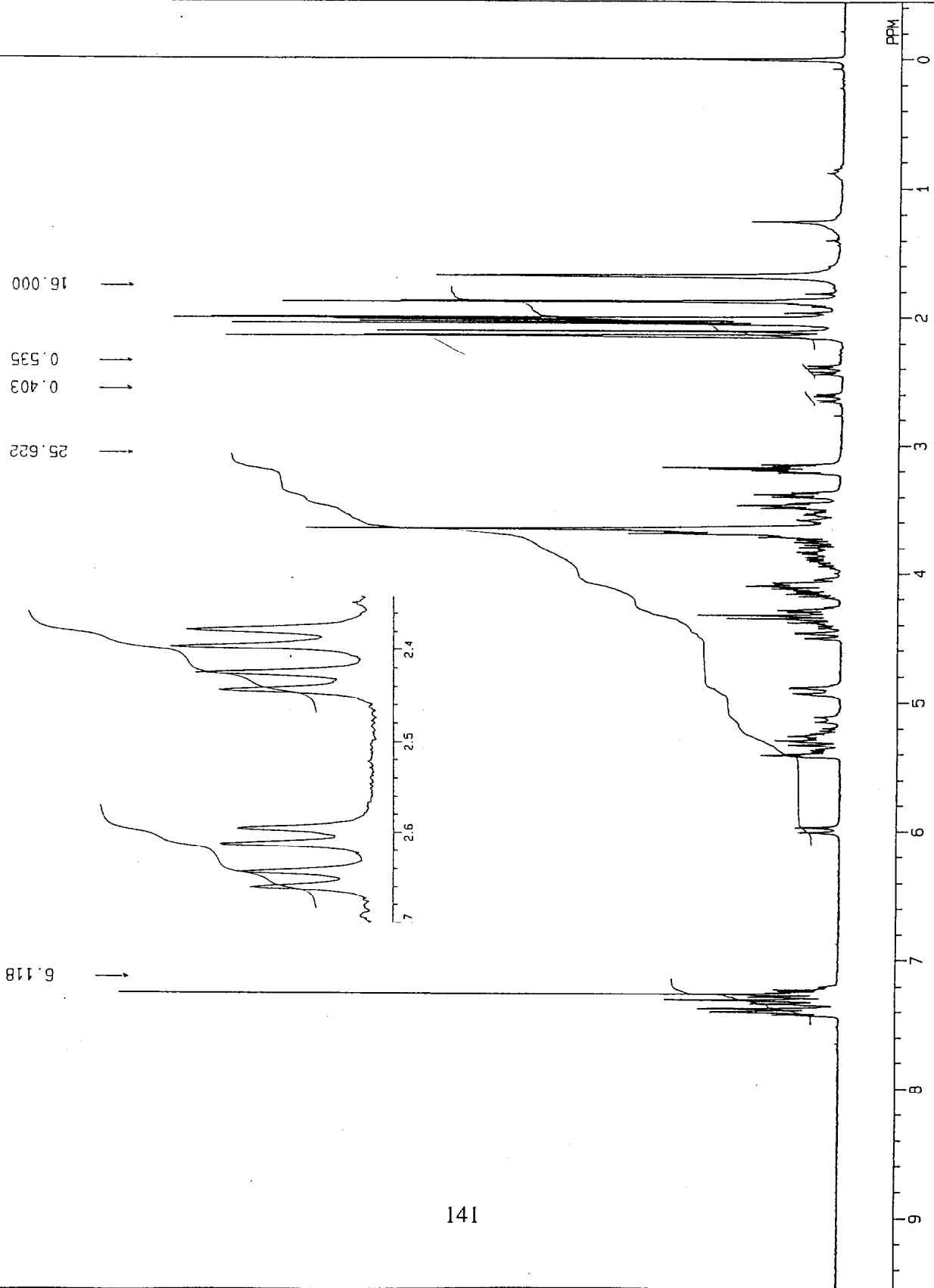
PPM
 0
 1
 2
 3
 4
 5
 6
 7
 8
 9



46 (α-major)
 in CH₃CN

Chart 5

03-SEP-95 16:03:48
 DFILE SUZUKI
 OBNUC 1H
 EXMCD NOM
 OFR 270.05 MHz
 CBSET 112.00 KHZ
 OFIN 5800.0 Hz
 POINT 32768
 FREQU 5405.4 Hz
 SCANS 32
 ACQTM 3.031 sec
 PD 3.969 sec
 PW1 4.7 us
 IRNUC 1H
 CTEMP 23.1 c
 SLVNT COCL3
 EXREF 0.00 ppm
 BF 0.16 Hz
 RGAIN 19
 OPERATOR :



47 (β-major)
 in CH₂Cl₂

22-OCT-95 11:34:50

OF FILE SAVING

OBNUC 1H

EXMOD NON

OFR 270.05 MHz

OBSET 112.00 kHz

OBFIN 5800.0 Hz

POINT 32768

FREQU 5405.4 Hz

SCANS 32

ACQTM 3.031 sec

PD 3.969 sec

PW1 4.7 us

IRNUC 1H

CTEMP 23.2 c

SLVNT COCL3

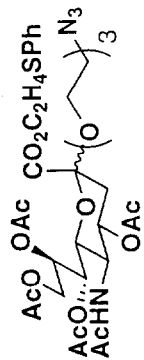
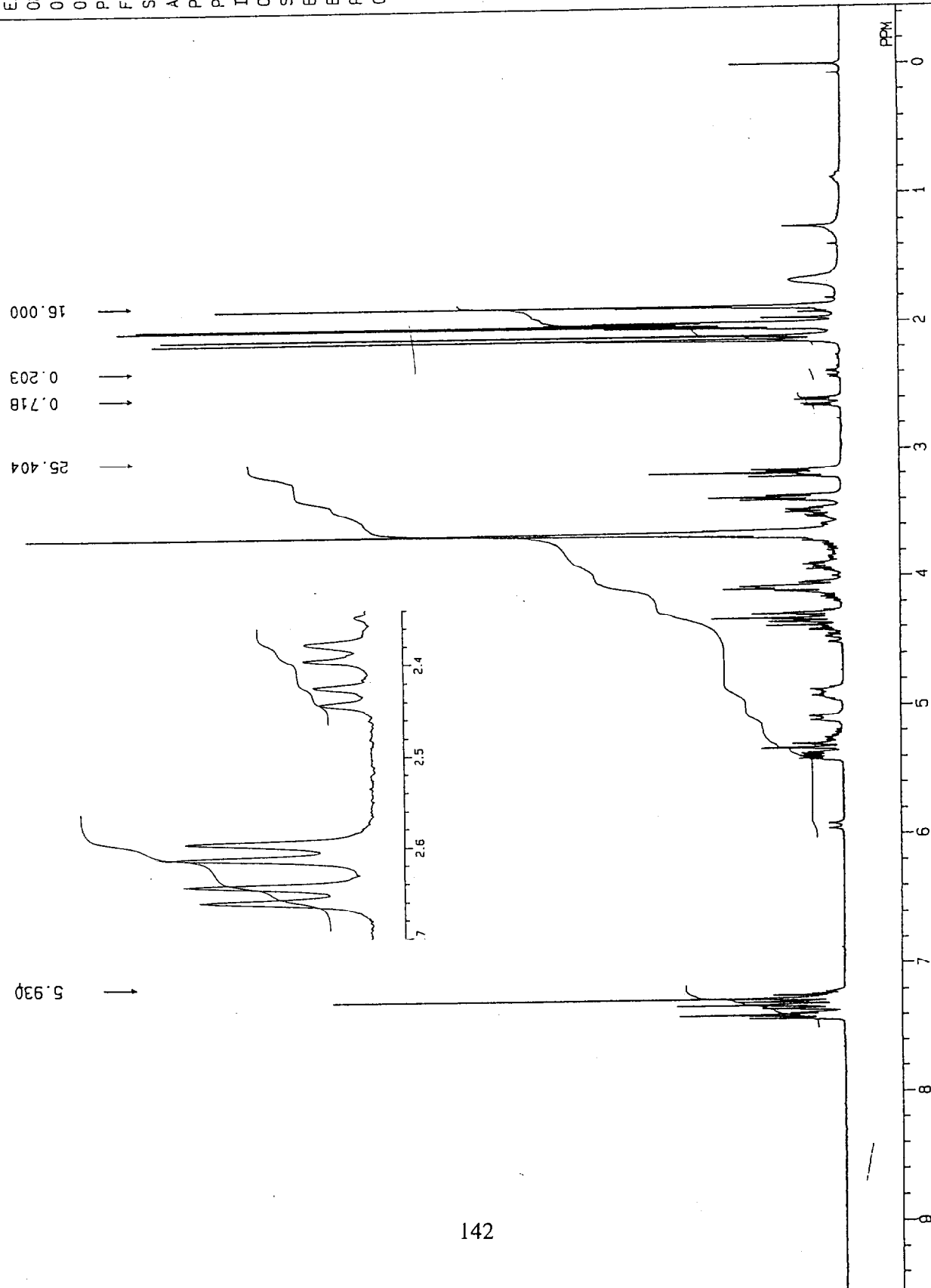
EXREF 0.00 ppm

BF 0.16 Hz

RGAIN 19

OPERATOR :

Chart 6



47 (α -major)
in CH₃CN

Chart 7

03-SEP-95 15:39:52
 DF IL SUZUKI
 CNUC 1H
 EXMOD NON
 OFR 270.05 MHz
 OBSET 112.00 kHz
 OFIN 5800.0 Hz
 POINT 32768
 FREGU 5405.4 Hz
 SCANS 32
 ACQTM 3.031 sec
 PD 3.969 sec
 PW1 4.7 us
 IRNUC 1H
 CTEMP 23.1 c
 SLVNT CDCL3
 EXREF 0.00 ppm
 BF 0.16 Hz
 RGAIN 19
 OPERATOR :

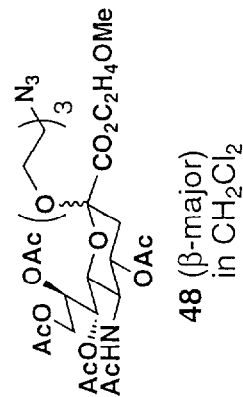
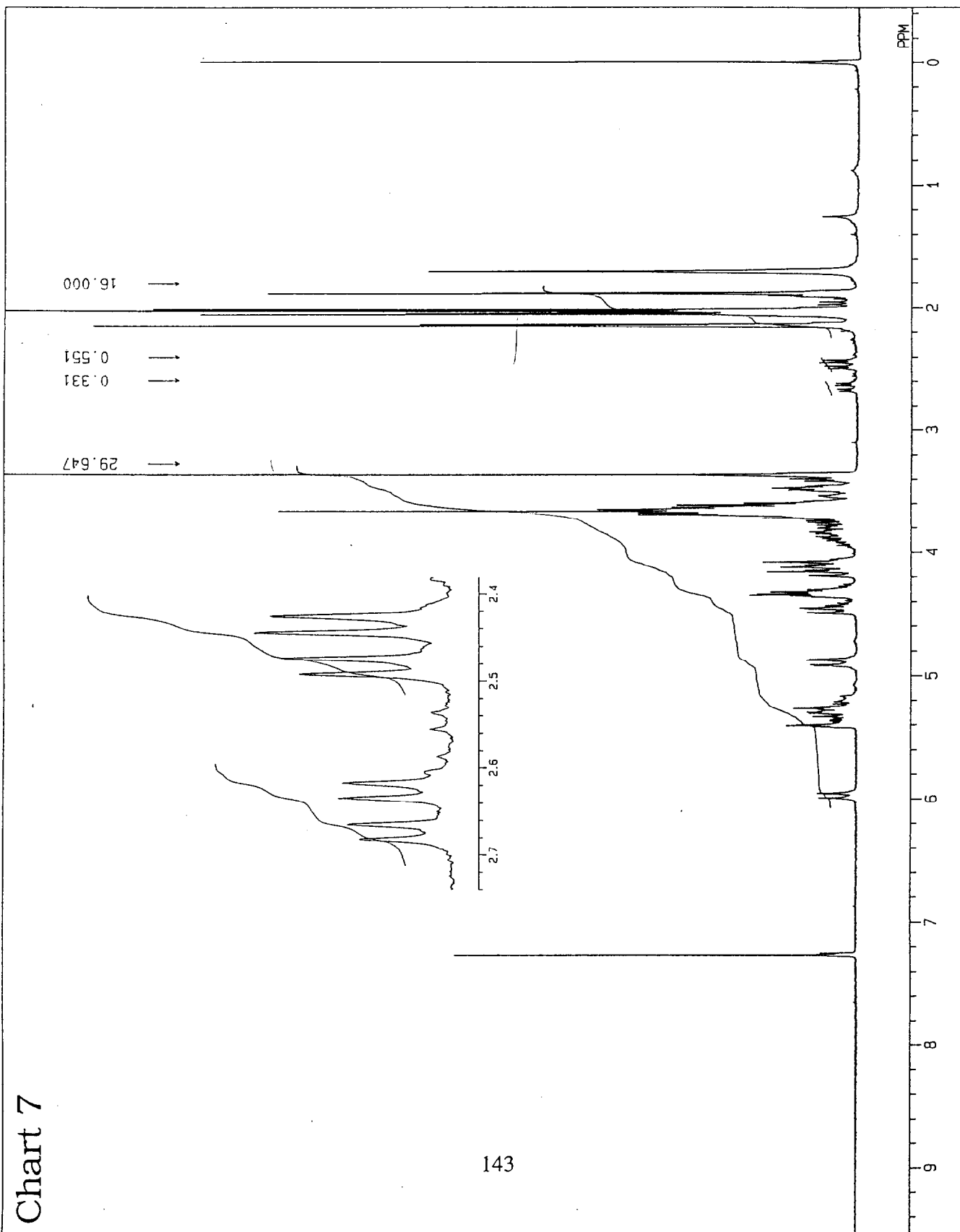
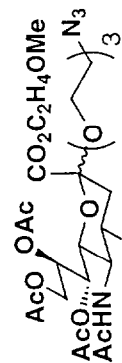
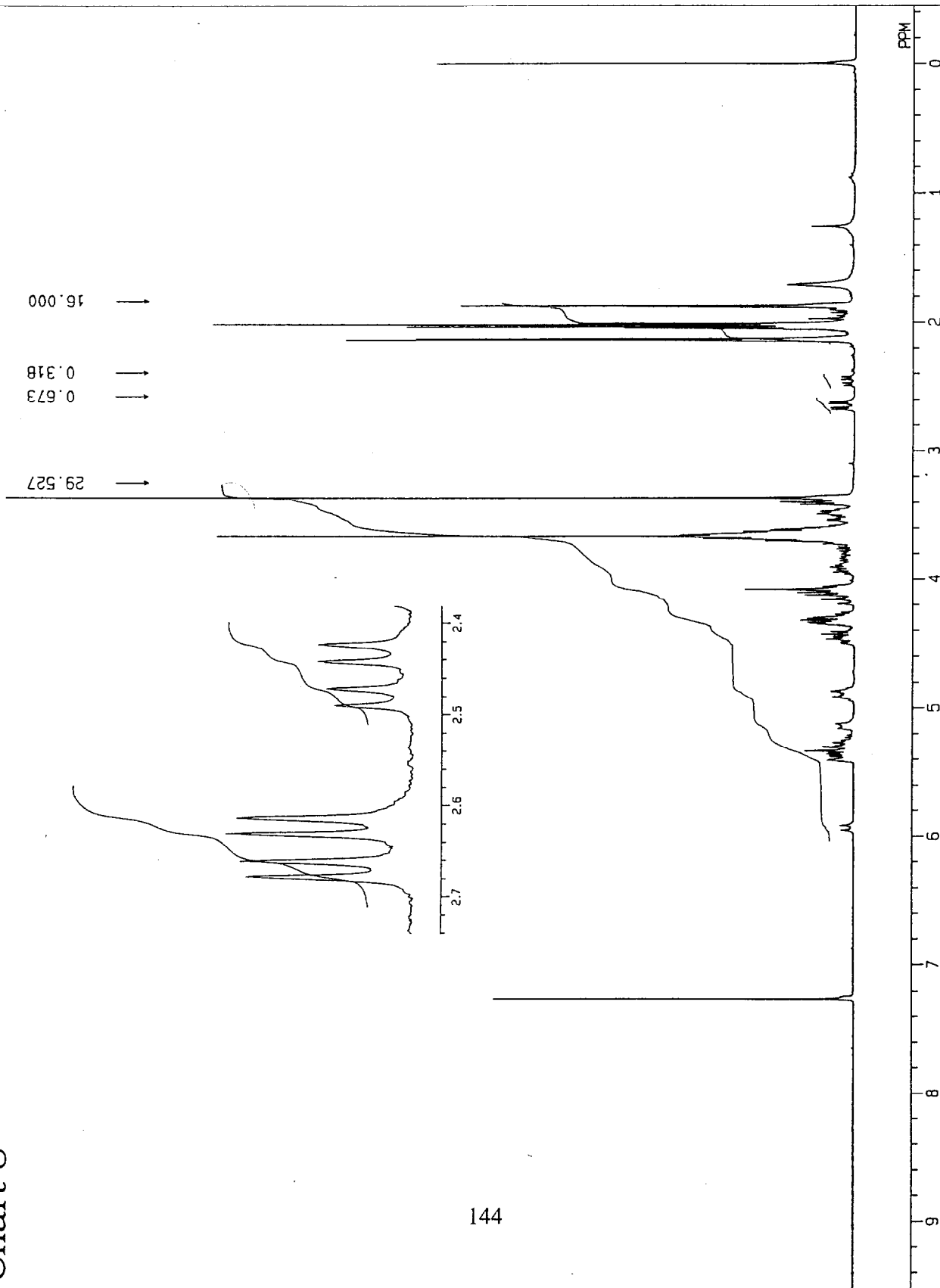


Chart 8

144

22-OCT-95 13:00:21
 DFIL SAVING
 OBNUC 1H
 EXMOD NON
 OFR 270.05 MHz
 OBSET 112.00 kHz
 OBFIN 5800.0 Hz
 POINT 32768
 FREQ 5405.4 Hz
 SCANS 32
 ACQTM 3.031 sec
 PD 3.969 sec
 PW1 4.7 us
 IRNUC 1H
 CTEMP 22.9 c
 SLVNT CDCL3
 EXREF 0.00 ppm
 BF 0.16 Hz
 RGAIN 19
 OPERATOR :



48 (α-major)
 in CH₃CN

Chart 9

145

03-SEP-95 16:2

DFILE SUZUKI

08NUC 1H

EXMOD NON

OFR 270.05 MHz

OBSET 112.00 kHz

OBFIN 5800.0 Hz

POINT 32768

FREQU 5405.4 Hz

SCANS 32

ACQTM 3.031 sec

PD 3.969 sec

PW1 4.7 us

IRNUC 1H

CTEMP 23.1 c

SLVNT CDCL3

EXREF 0.00 ppm

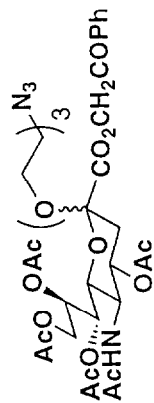
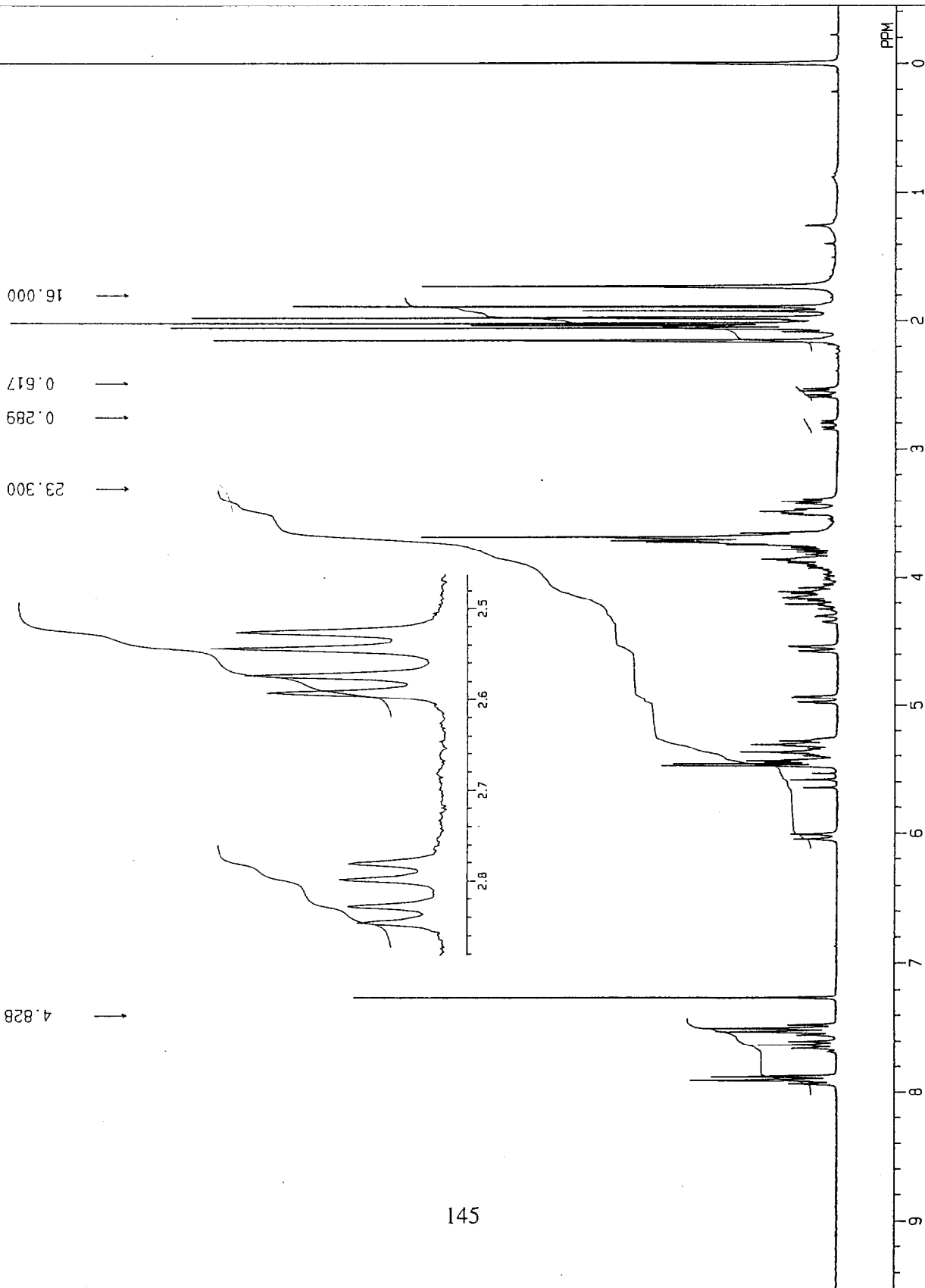
BF 0.16 Hz

RGAIN 19

OPERATOR :

23.300
0.289
0.617
16.000

4.828



49 (β-major)
in CH₂Cl₂

Chart 10

22-OCT-95 12:06:41
 DFILE SAVING
 OBNUC 1H
 EXMOD NON
 OFR 270.05 MHz
 OBSET 112.00 KHz
 OBFIN 5800.0 Hz
 POINT 32768
 FREQU 5405.4 Hz
 SCANS 32
 ACQTM 3.031 sec
 PD 3.969 sec
 PW1 4.7 US
 IRNUC 1H
 CTEMP 23.1 C
 SLVNT CDCL3
 EXREF 0.00 ppm
 BF 0.16 Hz
 RGAIN 20
 OPERATOR :

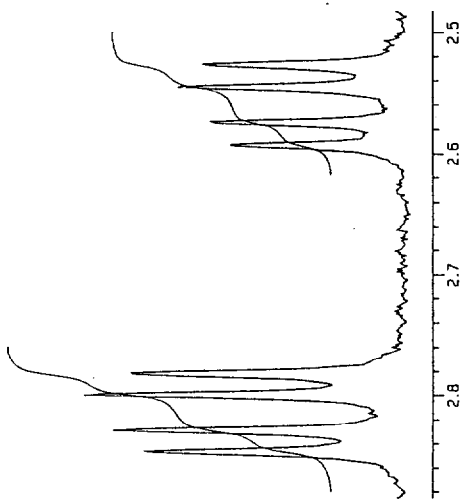
16.553

0.370

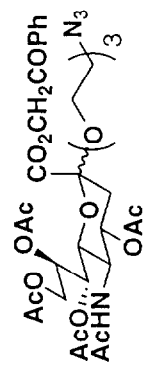
0.549

23.328

5.000



146



49 (α-major)
 in CH₃CN

PPM 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9

Chart 11

147

03-SEP-95 15:38:58

DFILE SUZUKI

QNUC 1H

EXMOD NON

QFR 270.05 MHz

QBSF 112.00 kHz

QBFN 5800.0 Hz

POINT 32768

FREQ 5405.4 Hz

SCANS 32

ACQTM 3.031 sec

PD 3.969 sec

PW1 4.7 us

IRNUC 1H

CTEMP 23.1 c

SLVNT CDCL3

EXREF 0.00 ppm

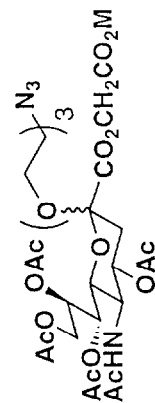
BF 0.15 Hz

RGAIN 17

OPERATOR :

25.000
0.285
0.616
17.362

PPM



22-OCT-95 13:22:44

DFILE SAVING

ORNUC 1H

EXMOD NON

OFR 270.05 MHz

OBSET 112.00 kHz

OBFIN 5800.0 Hz

POINT 32768

FREQU 5405.4 Hz

SCANS 32

ACQTM 3.031 sec

PD 3.969 sec

PW1 4.7 us

IRNUC 1H

CTEMP 22.9 c

SLVNT CDCL3

EXREF 0.00 ppm

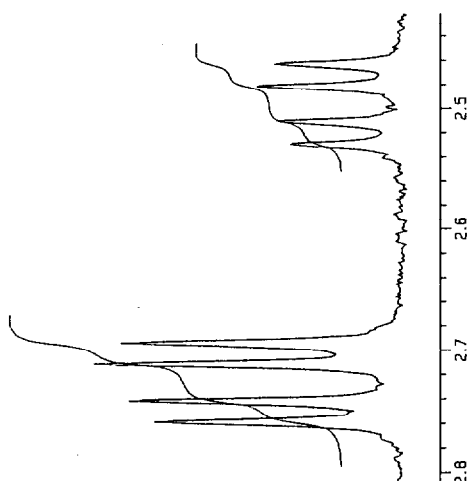
BF 0.16 Hz

RGAIN 20

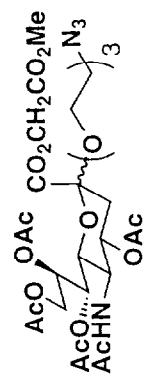
OPERATOR :

Chart 12

16.000
0.267
0.614
26.230



148



50 (α -major)
in CH_3CN

PPM 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9

Chart 13

149

03-SEP-95 16:54:18
 OFILE SUZUKI
 OBNUC 1H
 EXMOD NON
 OFR 270.05 MHz
 OBSET 112.00 KHz
 OBFIN 5800.0 Hz
 POINT 32768
 FREQU 5405.4 Hz
 SCANS 32
 ACQTM 3.031 sec
 PD 3.969 sec
 PW1 4.7 US
 IRNUC 1H
 CTEMP 23.1 C
 SLVNT CDCL3
 EXREF 0.00 ppm
 BF 0.16 Hz
 RGAIN 18
 OPERATOR :

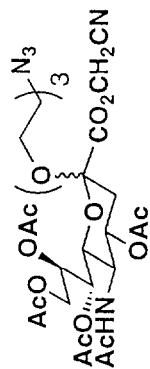
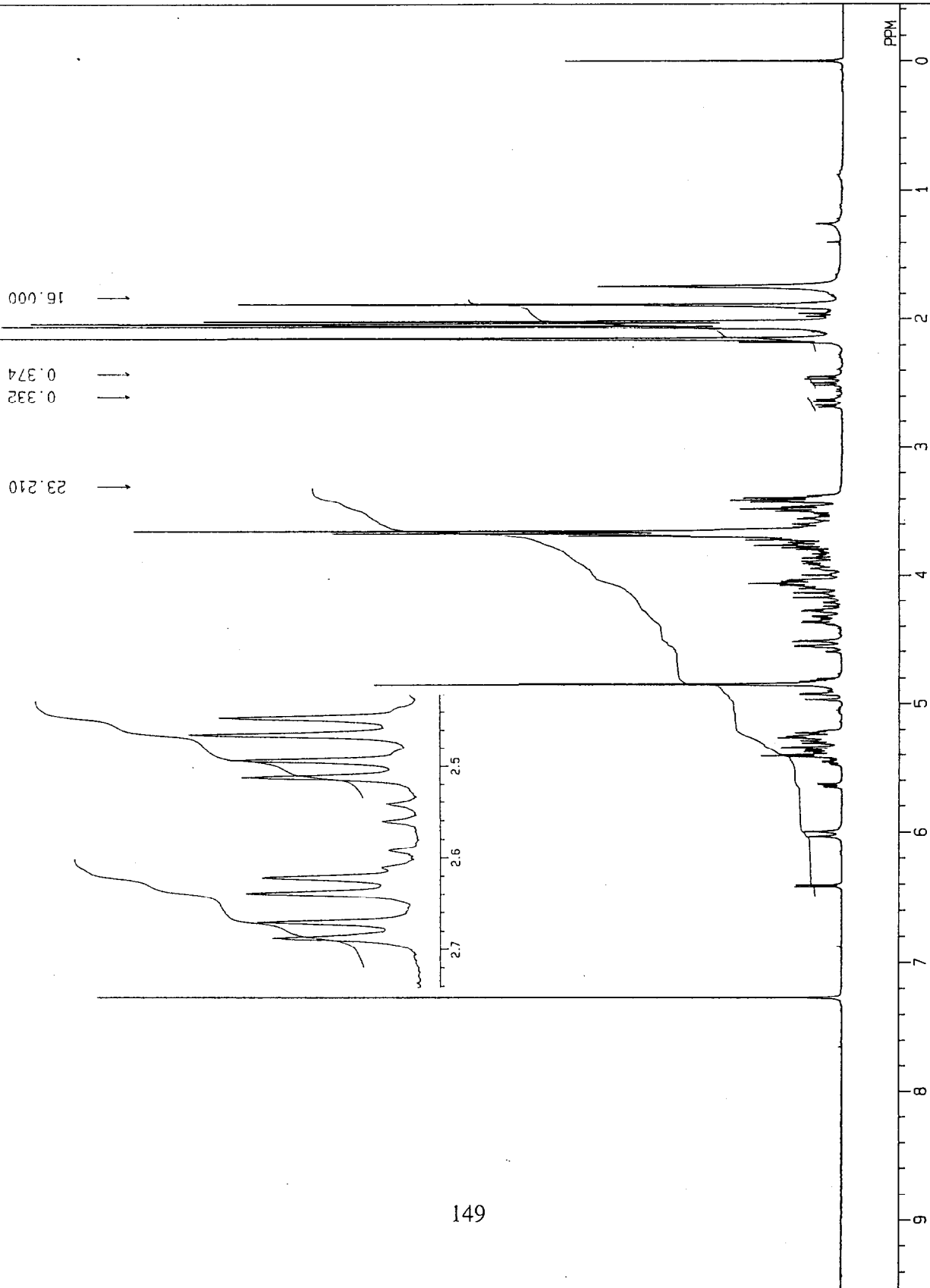
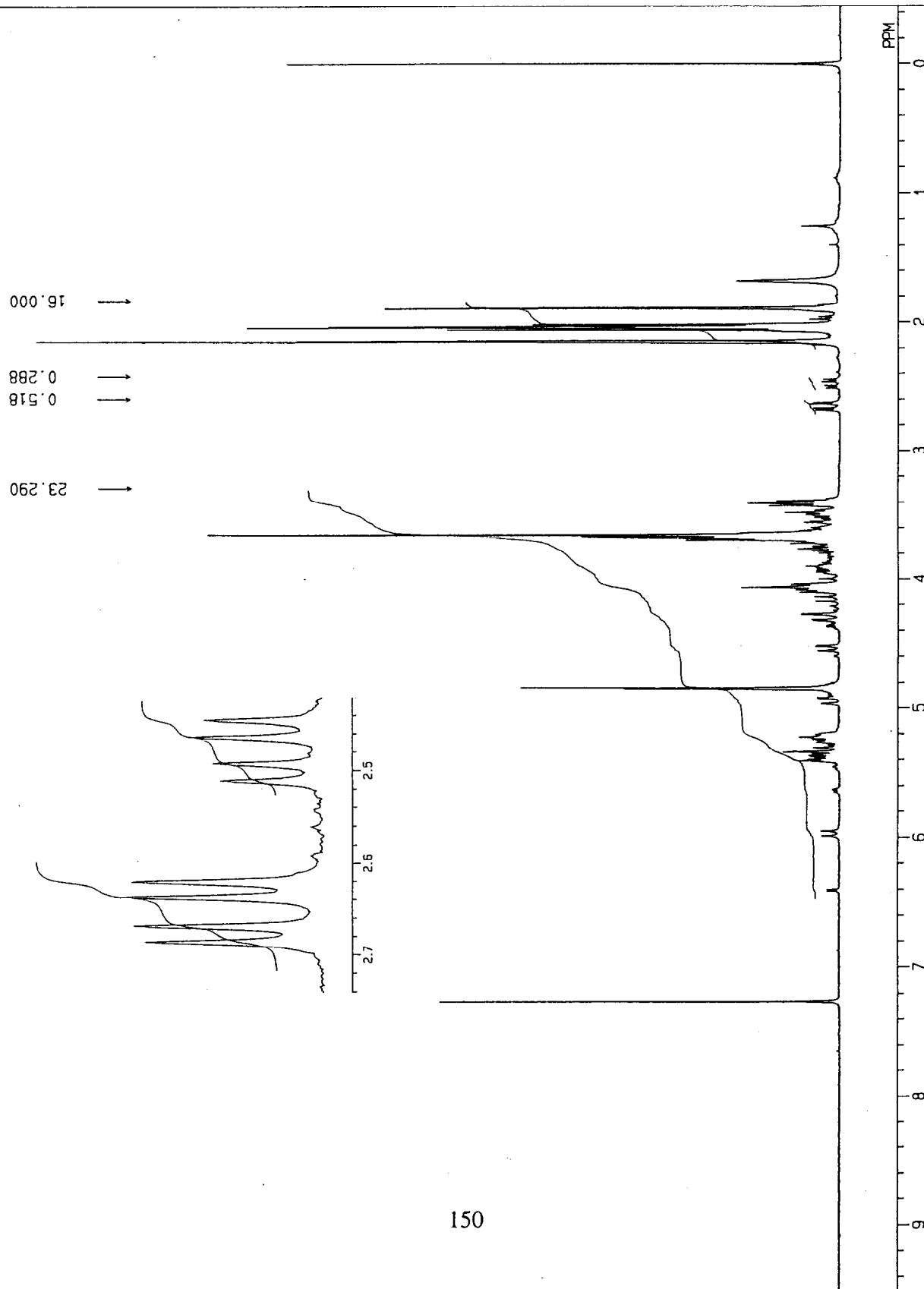
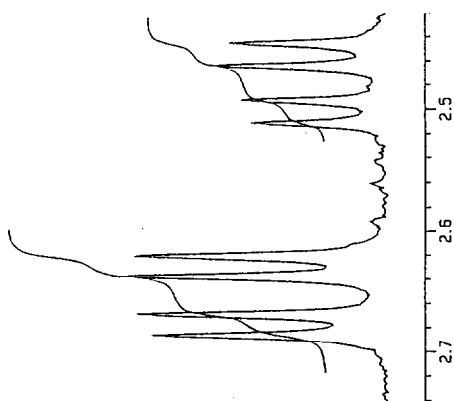


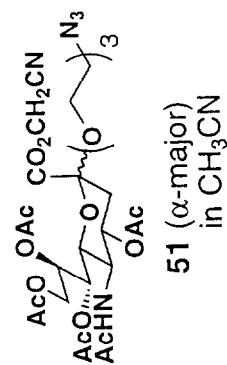
Chart 14

150

23.290
0.518
0.288
16.000



22-OCT-95 13:42:30
OF FILE SAVING
OBNUC 1H
EXMOD NON
OFR 270.05 MHz
OBSET 112.00 kHz
OBFIN 5800.0 Hz
POINT 32768
FREQU 5405.4 Hz
SCANS 32
ACQTM 3.031 sec
PD 3.969 sec
PW1 4.7 US
IRNUC 1H
CTEMP 23.0 C
SLVNT CDCL3
EXREF 0.00 ppm
BF 0.16 Hz
RGAIN 19
OPERATOR :



17-SEP-95 16:32:40

OFILS SAVING

0611UC 1H

EX100 NON

CPR 270.05 MHz

OBSET 112.00 kHz

OBFIN 5800.0 Hz

POINT 32768

FREQU 5405.4 Hz

SCANS 32

ACQTM 3.031 sec

PD 3.969 sec

PW1 4.7 us

IRNUC 1H

CTEMP 23.3 c

SLVNT CDCL3

EXREF 0.00 ppm

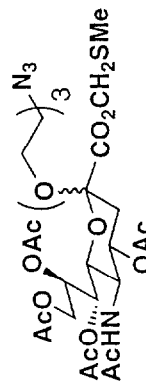
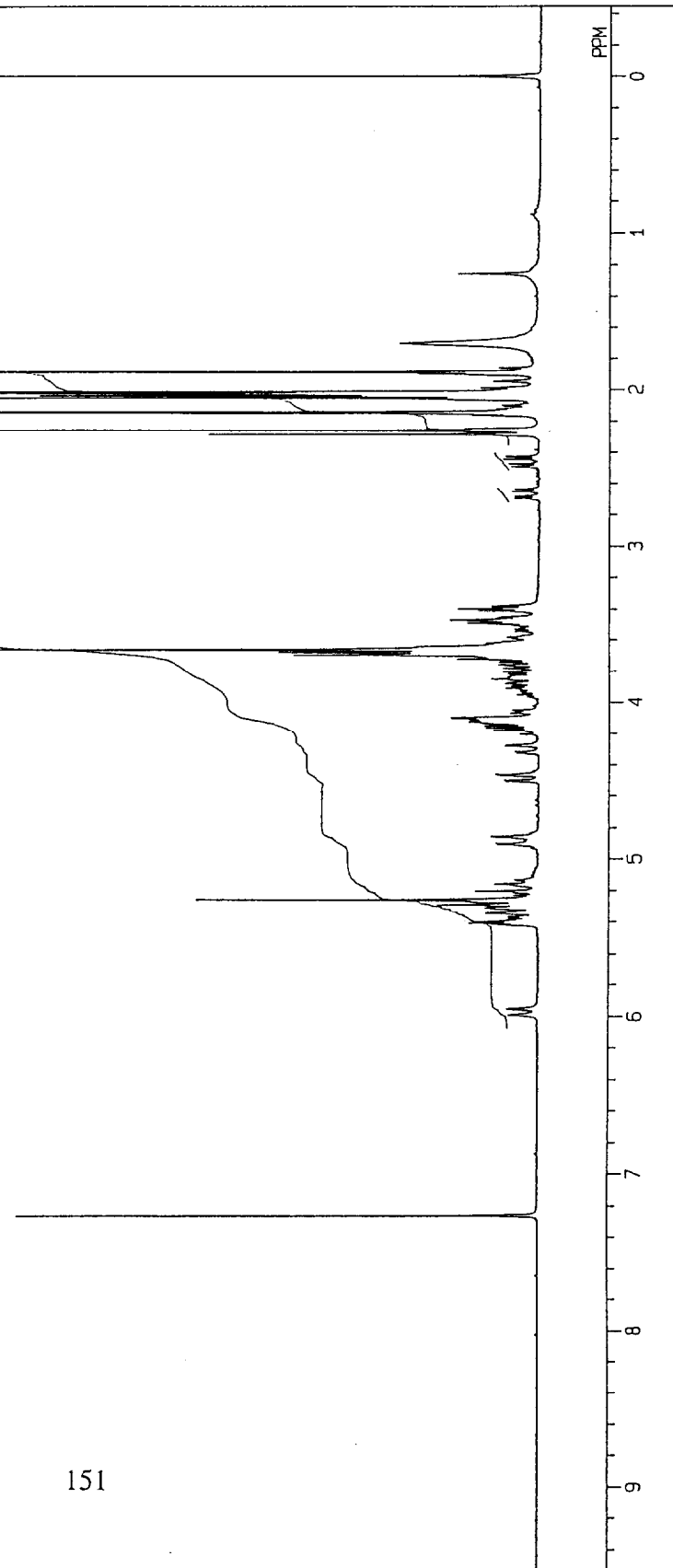
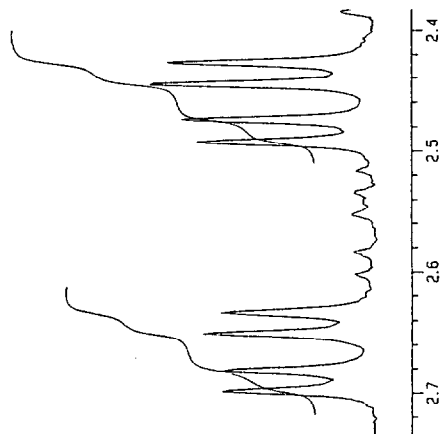
BF 0.16 Hz

RGAIN 19

OPERATOR :

Chart 15

22.000
0.385
0.469
20.059

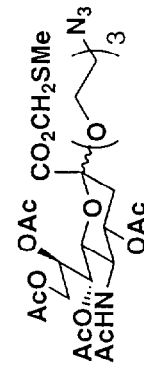
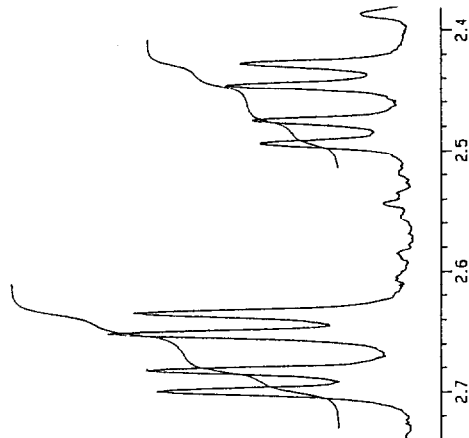


52 (β-major)
in CH₂Cl₂

Chart 16

22-OCT-95 11:48:06
 DFIL SAVING
 OBNUC 1H
 EXMOD NON
 OFR 270.05 MHz
 OBSET 112.00 kHz
 OFIN 5800.0 Hz
 POINT 32768
 FREQU 5405.4 Hz
 SCANS 32
 ACQTM 3.031 sec
 PD 3.969 sec
 PW1 4.7 us
 IRNUC 1H
 CTEMP 22.9 c
 SLVNT CDCL3
 EXREF 0.00 ppm
 BF 0.16 Hz
 RGAIN 18
 OPERATOR :

23.456
 0.524
 0.305
 19.000



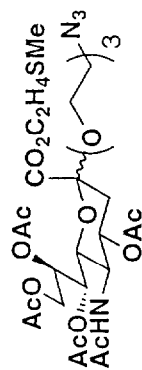
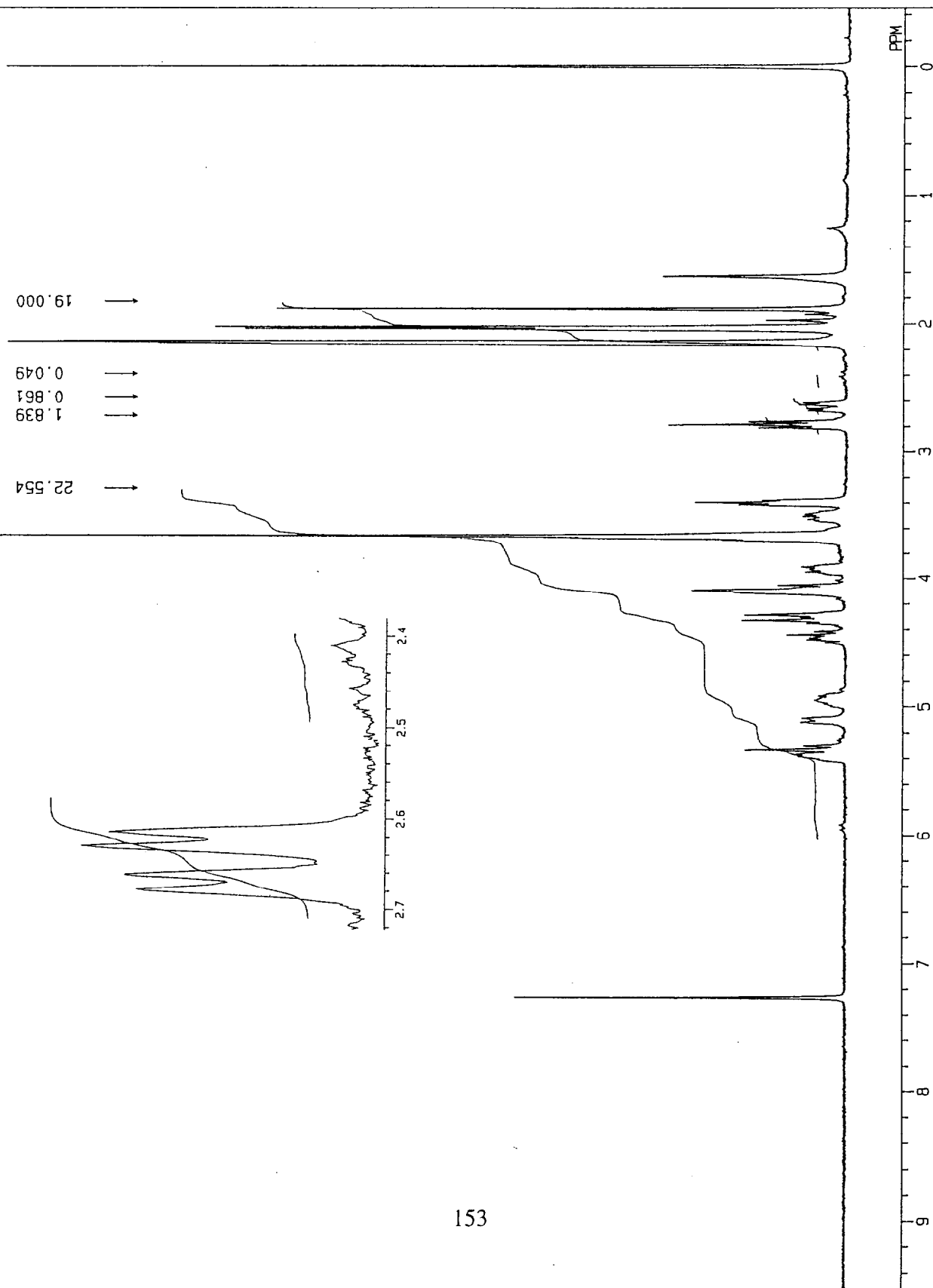
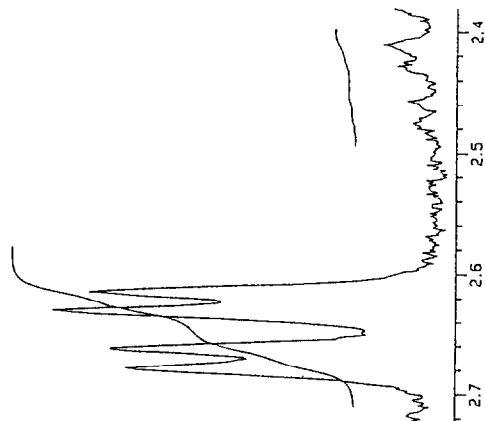
52 (α-major)
 in CH₃CN

Chart 17

153

JAN-96 21: 41: 07
 OF FILE SAVING
 OBNUC 1H
 EXM00 NON
 OFR 270.05 MHz
 OBSET 112.00 kHz
 OFIN 5800.0 Hz
 POINT 32768
 FREQU 5405.4 Hz
 SCANS 16
 ACQTM 3.031 sec
 PD 3.959 sec
 PW1 4.7 us
 IRNUC 1H
 CTEMP 21.3 c
 SLVNT CDCL3
 EXREF 0.00 ppm
 BF 0.15 Hz
 RGAIN 20
 OPERATOR :

22.554
 1.839
 0.861
 0.049
 19.000



2'-O-(Benzyloxycarbonyl) taxol **63**

To a stirred solution of taxol (203 mg, 0.237 mmol) and triethylamine (1.0 mL, 7.2 mmol) in dry dichloromethane (2 mL) was slowly added benzyl chloroformate (0.50 mL, 3.5 mmol) at 0 °C and the mixture was stirred for 1 h under argon. Then, methanol was added and the solvent was removed *in vacuo*. The residue was subjected to flash chromatography, eluting with 7:3 hexane:ethyl acetate to afford **63** (233 mg, 0.235 mmol, 99%) as a white solid.

$[\alpha]_D -43.4^\circ$ (*c* 0.93, MeOH).

IR (KBr)

3498, 2924, 1727, 1665, 1641, 1535, 1484, 1452, 1371, 1271, 1238, 1069, 709.

^1H NMR (270 MHz, CDCl_3)

δ 1.13, 1.24 (2s, 6H, Me-16,17)

δ 1.68, 1.92 (2s, 6H, Me-19,18)

δ 1.88 (ddd, 1H, $J_{5,6\beta}=2.3$, $J_{\text{gem}}=14.2$, $J_{6\beta,7}=10.8$ Hz, H-6 β)

δ 2.18 (dd, 1H, $J_{13,14}=6.4$, $J_{\text{gem}}=8.8$ Hz, H-14)

δ 2.38 (dd, 1H, $J_{13,14}=6.3$ Hz, H-14')

δ 2.23, 2.44 (2s, 6H, OAc)

δ 2.56 (ddd, 1H, $J_{5,6\alpha}=9.8$, $J_{6\alpha,7}=6.5$ Hz, H-6 α)

δ 3.81 (d, 1H, $J_{2,3}=7.1$ Hz, H-3)

δ 4.20 (d, 1H, $J_{\text{gem}}=8.4$ Hz, H-20 β)

δ 4.32 (d, 1H, H-20 α)

δ 4.44 (dd, 1H, H-7)

δ 4.97 (dd, 1H, H-5)

δ 5.14, 5.19 (2d, 2H, $J_{\text{gem}}=12.0$ Hz, OBn)

δ 5.44 (d, 1H, $J_{2',3'}=2.6$ Hz, H-2')

δ 5.68 (d, 1H, H-2)

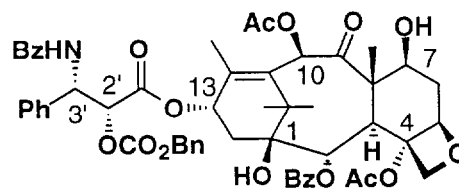
δ 5.98 (dd, 1H, $J_{3',\text{NH}}=9.2$ Hz, H-3')

δ 6.28 (s, 1H, H-10)

δ 6.28 (dd, 1H, H-13)

δ 6.95 (d, 1H, NH)

δ 7.35-8.15 (m, 20H, Ar).



2'-O-(Benzyloxycarbonyl)-7-O-(imidazolylcarbonyl) taxol **64**

To a stirred solution of **63** (233 mg, 0.235 mmol) in dry dichloromethane (3 mL) was added 1,1'-carbonyldiimidazole (0.50 mL, 3.5 mmol) at room temperature under argon. After being stirred for 4 h, the solvent was removed *in vacuo* and the residue was subjected to flash chromatography, eluting with 11:9 hexane:ethyl acetate to afford **64** (254 mg, 0.234 mmol, quant.) as a white solid.

$[\alpha]_D -7.6^\circ$ (*c* 0.98, MeOH).

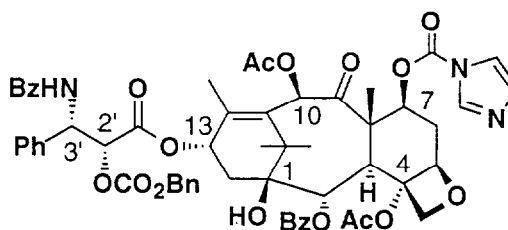
IR (KBr)

3430, 2942, 1749, 1722, 1665, 1578, 1396, 1276, 1241, 997, 709.

^1H NMR (270 MHz, CDCl_3)

δ 1.16, 1.22 (2s, 6H, Me-16,17)

δ 1.91, 1.99, 2.01 (3s, 9H, Me-19,18,OAc)
 δ 1.99-2.06 (m, 1H, H-6 β)
 δ 2.25 (dd, 1H, $J_{13,14}=9.2$, $J_{gem}=15.2$ Hz, H-14)
 δ 2.43 (dd, 1H, $J_{13,14}=9.2$ Hz, H-14')
 δ 2.49 (s, 3H, OAc)
 δ 2.84 (ddd, 1H, $J_{5,6\alpha}=9.3$, $J_{gem}=14.1$, $J_{6\alpha,7}=7.1$ Hz, H-6 α)
 δ 4.01 (d, 1H, $J_{2,3}=7.1$ Hz, H-3)
 δ 4.24 (d, 1H, $J_{gem}=8.3$ Hz, H-20 β)
 δ 4.37 (d, 1H, H-20 α)
 δ 5.01 (dd, 1H, $J_{5,6\beta}=1.4$ Hz, H-5)
 δ 5.14, 5.20 (2d, 2H, $J_{gem}=12.0$ Hz, OBn)
 δ 5.46 (d, 1H, $J_{2',3'}=2.6$ Hz, H-2')
 δ 5.68 (dd, 1H, $J_{6\beta,7}=10.4$ Hz, H-7)
 δ 5.74 (d, 1H, H-2)
 δ 6.00 (dd, 1H, $J_{3',NH}=9.3$ Hz, H-3')
 δ 6.27 (dd, 1H, H-13)
 δ 6.32 (s, 1H, H-10)
 δ 6.98 (d, 1H, NH)
 δ 7.33-8.16 (m, 23H, Ar).



7-O-(Imidazolylcarbonyl) taxol **65**

To 10% Pd-C (145 mg) was added a solution of **64** (144 mg, 0.132 mmol) in ethyl acetate (6 mL) at room temperature under hydrogen. After being stirred for 4 h, the reaction mixture was filtered through Celite. The filtrate was concentrated and the residue **65** (123 mg, 0.129 mmol, 98%) as a white solid was used for the next reaction without further purification.

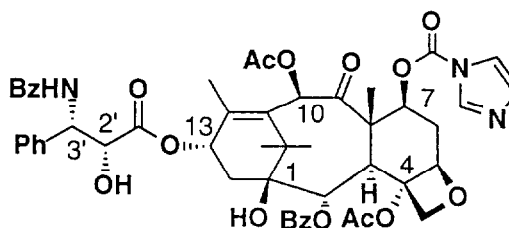
$[\alpha]_D -2.8^\circ$ (c 0.78, MeOH).

IR (KBr)

3422, 2928, 1724, 1662, 1514, 1482, 1396, 1278, 1242, 1095, 1066, 997, 709.

^1H NMR (270 MHz, CDCl_3)

δ 1.15, 1.21 (2s, 6H, Me-16,17)
 δ 1.83, 1.90, 2.01 (3s, 9H, Me-19,18,OAc)
 δ 1.96-2.06 (m, 1H, H-6 β)
 δ 2.35 (d, 2H, $J_{13,14}=8.9$ Hz, H-14)
 δ 2.42 (s, 3H, OAc)
 δ 2.81 (ddd, 1H, $J_{5,6\alpha}=9.2$, $J_{gem}=14.4$, $J_{6\alpha,7}=7.2$ Hz, H-6 α)
 δ 3.98 (d, 1H, $J_{2,3}=6.8$ Hz, H-3)
 δ 4.23 (d, 1H, $J_{gem}=8.6$ Hz, H-20 β)
 δ 4.35 (d, 1H, H-20 α)
 δ 4.81 (d, 1H, $J_{2',3'}=2.5$ Hz, H-2')
 δ 4.98 (dd, 1H, $J_{5,6\beta}=0.7$ Hz, H-5)
 δ 5.64 (dd, 1H, $J_{6\beta,7}=10.4$ Hz, H-7)
 δ 5.72 (d, 1H, H-2)
 δ 5.79 (dd, 1H, $J_{3',NH}=8.9$ Hz, H-3')



δ 6.20 (t, 1H, H-13)
 δ 6.27 (s, 1H, H-10)
 δ 7.15 (d, 1H, NH)
 δ 7.32-8.14 (m, 18H, Ar).

Taxol 7-(2-[2-(2-hydroxyethoxy)ethoxy]ethyl)carbamate **70**

To 5% Pd-CaCO₃ (17.6 mg) was added a solution of **14** (17.0 mg, 0.132 mmol) in ethanol (4.5 mL) at room temperature under hydrogen. After being stirred for 2 h, the reaction mixture was filtered through Celite. The filtrate was concentrated and the residue was used for the next reaction without further purification.

A stirred solution of the residue and **65** (32.5 mg, 0.034 mmol) in dry ¹propanol (2.0 mL) was refluxed for 4 h. Then, the solvent was removed *in vacuo* and the residue was purified by GPC to afford **70** (27.5 mg, 0.027 mmol, 78% yield based on **65**).

$[\alpha]_D -25.4^\circ$ (c 0.71, MeOH).

IR (KBr)

3416, 2926, 1724, 1647, 1513, 1452, 1369, 1241, 1107, 1066, 710.

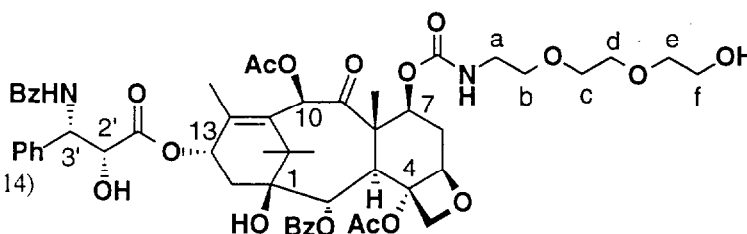
¹H NMR (270 MHz, CD₃OD)

δ 1.13, 1.15 (2s, 6H, Me-16,17)
 δ 1.76, 1.95 (2s, 6H, Me-19,18)
 δ 1.76-1.84 (m, 1H, H-6 β)
 δ 2.02 (dd, 1H, $J_{13,14}=8.9$, $J_{gem}=15.5$ Hz, H-14)
 δ 2.25 (dd, 1H, $J_{13,14}=9.6$ Hz, H-14')
 δ 2.13, 2.36 (2s, 6H, OAc)
 δ 2.47-2.59 (m, 1H, H-6 α)
 δ 3.27 (t, 2H, $J_{a,b}=5.0$ Hz, H-a)
 δ 3.53-3.70 (m, 10H, H-b,c,d,e,f)
 δ 3.92 (d, 1H, $J_{2,3}=6.9$ Hz, H-3)
 δ 4.19 (s, 2H, H-20)
 δ 4.75 (d, 1H, $J_{2,3}=5.1$ Hz, H-2')
 δ 4.99 (dd, 1H, $J_{5,6\alpha}=9.0$, $J_{5,6\beta}=0.8$ Hz, H-5)
 δ 5.50 (dd, 1H, $J_{6\alpha,7}=6.9$, $J_{6\beta,7}=10.4$ Hz, H-7)
 δ 5.64 (d, 1H, H-2)
 δ 5.65 (d, 1H, H-3')
 δ 6.16 (dd, 1H, H-13)
 δ 6.46 (s, 1H, H-10)
 δ 7.26-8.12 (m, 15H, Ar).

¹³C NMR (67.8 MHz, CD₃OD)

δ 11.4, 14.8, 20.7, 22.0, 23.2, 26.8, 34.7, 36.5, 41.8, 44.6, 48.2, 57.5, 57.6, 62.2, 70.8, 71.2, 71.4, 72.2, 73.3, 73.7, 74.8, 75.9, 76.8, 77.3, 78.9, 82.0, 85.3, 128.5, 129.0, 129.6, 129.7, 131.2, 131.3, 132.8, 134.5, 134.6, 135.6, 139.9, 141.9, 157.4, 167.6, 170.3, 171.8, 174.4, 204.2.

MS (FAB, NBA): C₅₄H₆₄N₂O₁₈Na Found: 1051 (M+Na) Calculated: 1051 (M+Na)



Benzyl (2-[2-(2-Azidoethoxy)ethoxy]ethyl 5-acetamide-3,5-dideoxy-D-glycero- α -D-galacto-2-nonulopyranosid)onate

(62)

To a stirred solution of **46- α** (47.8 mg, 0.067 mmol) in methanol (1 mL) and water (2 mL) was added 3 M NaOH (0.17 mL, 0.51 mmol) at room temperature. After being stirred for 1 h, the reaction mixture was neutralized with Amberlite IR-120B and filtered. The filtrate was concentrated and freeze-dried.

To a stirred mixture of the residue, Drierite (0.07 g), K_2CO_3 (6.2 mg, 0.045 mmol) and DMF (0.7 mL) was added benzyl bromide (25 μ L, 0.21 mmol) at room temperature under argon. After being stirred for 3 h, the reaction mixture was neutralized with Amberlite IR-120B and filtered through Celite. The filtrate was concentrated and azeotroped three times from toluene, and the residue was subjected to flash chromatography, eluting with 95:5 chloroform:methanol to afford **62** (27.4 mg, 0.049 mmol, 73%) as an amorphous mass.

$[\alpha]_D -3.1^\circ$ (c 0.70, MeOH).

IR (KBr)

3408, 2930, 2106, 1727, 1644, 1552, 1284, 1130, 1074, 1038.

^1H NMR (270 MHz, CD_3OD)

δ 1.76 (dd, 1H, $J_{gem}=12.5$, $J_{3ax,4}=12.2$ Hz, H-3ax.)

δ 1.99 (s, 3H, NAc)

δ 2.73 (dd, 1H, $J_{3eq,4}=4.3$ Hz, H-3eq.)

δ 3.34 (t, 2H, $J_{a,b}=5.1$ Hz, H-a)

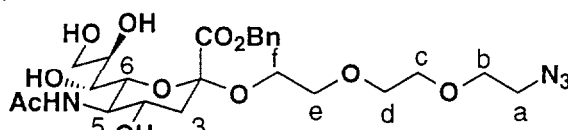
δ 3.45-3.91 (m, 17H, H-4,5,6,7,8,9,9',b,c,d,e,f)

δ 5.26, 5.32 (2d, 2H, $J_{gem}=12.0$ Hz, Bn)

δ 7.34-7.45 (m, 5H, Bn).

^{13}C NMR (67.8 MHz, CD_3OD)

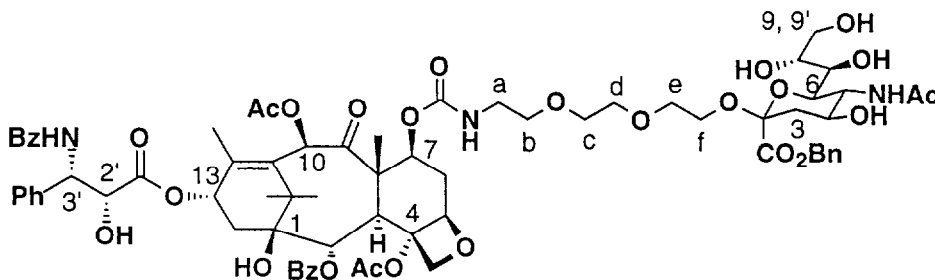
δ 22.7, 41.7, 51.8, 53.8, 64.7x2, 68.5, 68.9, 70.2, 71.2x2, 71.5, 71.6, 72.6, 75.0, 100.1, 129.67, 129.74, 129.8, 136.7, 170.3, 175.2.



Hybrid molecule of Taxol and protected Neu5Ac (**68**)

To 5% Pd- $CaCO_3$ (103 mg) was added a solution of **62** (70.7 mg, 0.127 mmol) in ethanol (3.5 mL) at room temperature under hydrogen. After being stirred for 4 h, the reaction mixture was filtered through Celite. The filtrate was concentrated and the residue was used for the next reaction without further purification.

A stirred solution of the residue and **65** (53.0 mg, 0.056 mmol) in dry dichloromethane (1.0 mL) and dry ^{i} propanol (1.5 mL) was refluxed for 30 h. Then, the solvent was removed *in vacuo* and the residue was subjected to flash chromatography, eluting with 95:5 chloroform:methanol to afford **68** (66.6 mg, 0.047 mmol, 85% yield based on **65**) as an amorphous mass.



$[\alpha]_D -32.1^\circ$ (c 0.62, $CHCl_3$).

IR (KBr)

3380, 2918, 1727, 1644, 1536, 1435, 1373, 1269, 1116, 1068, 705.

^1H NMR (270 MHz, $\text{CDCl}_3/\text{CD}_3\text{OD}=2/1$, 40 $^\circ\text{C}$)

δ 1.18, 1.20 (2s, 6H, Me-16,17)

δ 1.85 (dd, 1H, $J_{\text{gem}}=13.0$, $J_{3\text{ax},4}=11.5\text{Hz}$, H-3ax.)

δ 1.79-1.96 (m, 1H, H-6 β)

δ 1.79, 1.96, 2.01 (3s, 9H, Me-19,18,NAc)

δ 2.23 (dd, 1H, $J_{13,14}=8.9$, $J_{\text{gem}}=15.4\text{Hz}$, H-14)

δ 2.36 (dd, 1H, $J_{13,14}=9.2\text{Hz}$, H-14')

δ 2.14, 2.38 (2s, 6H, OAc)

δ 2.52-2.68 (m, 1H, H-6 α)

δ 2.78 (dd, 1H, $J_{3\text{eq},4}=4.5\text{Hz}$, H-3eq.)

δ 3.25-3.95 (m, 20H, H-3,a,b,c,d,e,f,(Neu5Ac-4,5,6,7,8,9,9'))

δ 4.24 (d, 1H, $J_{\text{gem}}=8.4\text{Hz}$, H-20 β)

δ 4.31 (d, 1H, H-20 α)

δ 4.79 (d, 1H, $J_{2',3}=3.0\text{Hz}$, H-2')

δ 4.98 (dd, 1H, $J_{5,6\alpha}=9.2$, $J_{5,6\beta}=1.4\text{Hz}$, H-5)

δ 5.25, 5.30 (2d, 2H, $J_{\text{gem}}=11.9\text{Hz}$, Bn)

δ 5.45 (dd, 1H, $J_{6\alpha,7}=7.3$, $J_{6\beta,7}=10.1\text{Hz}$, H-7)

δ 5.70 (d, 1H, $J_{2,3}=6.9\text{Hz}$, H-2)

δ 5.74 (d, 1H, H-3')

δ 6.18 (dd, 1H, H-13)

δ 6.42 (s, 1H, H-10)

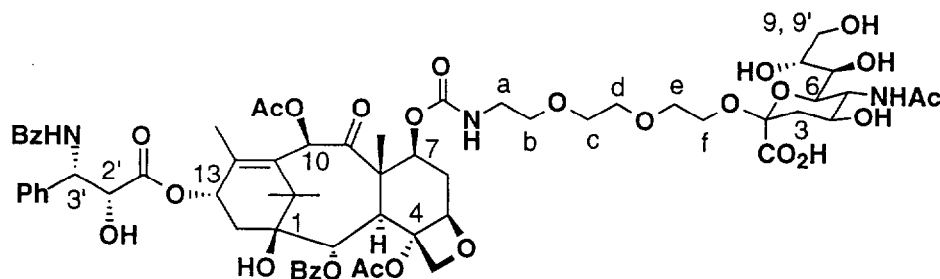
δ 7.35-8.14 (m, 20H, Ar).

^{13}C NMR (67.8 MHz, $\text{CDCl}_3/\text{CD}_3\text{OD}=2/1$)

δ 11.1, 14.5, 20.8, 21.5, 22.5, 22.7, 26.4, 30.0, 34.0, 35.7, 40.6, 41.1, 43.8, 47.2, 53.0, 55.8, 56.6, 63.7, 64.0, 67.7, 68.4, 69.3, 70.15, 70.26, 70.33, 70.7, 71.3, 72.0, 72.5, 73.3, 74.2, 74.9, 75.9, 76.8, 81.3, 84.6, 99.1, 127.3, 127.5, 128.3, 128.8, 128.9, 129.0, 129.1, 129.9, 130.4, 132.3, 133.4, 133.9, 134.2, 135.1, 138.6, 141.0, 156.1, 166.9, 169.1, 169.3, 169.5, 170.6, 173.3, 174.6, 203.6.

Hybrid molecule of Taxol and Neu5Ac (**69**)

To 10% Pd-C (35.5 mg) was added a solution of **68** (30.8 mg, 0.022 mmol) in ethanol (2.5 mL) at room temperature under hydrogen. After being stirred for 30 min, the reaction mixture was filtered through Celite. The filtrate was concentrated to afford **69** (24.6 mg, 0.019 mmol, 85%).



$[\alpha]_D -19.0^\circ$ (c 0.48, MeOH).

IR (KBr)

3408, 2930, 1720, 1636, 1535, 1372, 1244, 1107, 1067, 1025, 709.

^1H NMR (270 MHz, CD_3OD)

δ 1.14, 1.16 (2s, 6H, Me-16,17)

δ 1.58-1.71 (m, 1H, H-6 β)
 δ 1.77-1.86 (m, 1H, H-3ax.)
 δ 1.77, 1.96, 2.00 (3s, 9H, Me-19,18,NAc)
 δ 2.04 (dd, 1H, $J_{13,14}=9.1, J_{gem}=15.3$ Hz, H-14)
 δ 2.14 (dd, 1H, $J_{13,14}=9.2$ Hz, H-14')
 δ 2.13, 2.36 (2s, 6H, OAc)
 δ 2.47-2.64 (m, 1H, H-6 α)
 δ 2.80-2.85 (m, 1H, H-3eq.)
 δ 3.27-3.92 (m, 19H, H-a,b,c,d,e,f,(Neu5Ac-4,5,6,7,8,9,9'))
 δ 3.93 (d, 1H, $J_{2,3}=7.1$ Hz, H-3)
 δ 4.21 (s, 2H, H-20)
 δ 4.77 (d, 1H, $J_{2',3'}=5.0$ Hz, H-2')
 δ 4.98-5.01 (m, 1H, H-5)
 δ 5.48 (dd, 1H, $J_{6\alpha,7}=7.4, J_{6\beta,7}=9.7$ Hz, H-7)
 δ 5.65 (d, 1H, H-2)
 δ 5.66 (d, 1H, H-3')
 δ 6.16 (dd, 1H, H-13)
 δ 6.46 (s, 1H, H-10)
 δ 7.26-8.12 (m, 15H, Ar).

MS (FAB, NBA): C₆₅H₈₁N₃O₂₆Na Found: 1342 (M+Na) Caluculated: 1342 (M+Na)

第4章 分子内グリコシル化反応を用いたシアル酸含有糖鎖の合成

1 シアル酸のカルボキシル基を利用した位置選択的分子内グリコシル化反応

1-1 はじめに

シアリルルイスX (sLe^x) などの合成中間体として、しばしば下に示したラクトン構造が単離される (Figure 4-1)。¹⁾ このラクトンは、シアル酸をグリコシル化した後の、官能基変換の過程で得られるものである。

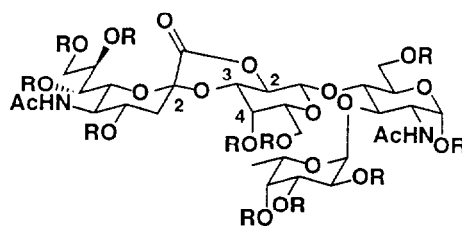


Figure 4-1

では逆に、シアル酸の1位カルボキシル基とガラクトースの水酸基をエステル化した後に、グリコシル化することはできないものであろうか。すなわちエステル化しておくことで、分子内反応によりシアル酸のグリコシル化が達成できるのである (Figure 4-2)。さらにエステル化する水酸基の位置をうまく選べば、受容体は無保護の状態でも位置選択的にグリコシル化できるはずである。そうすることによって、今まで問題になった反応性の低い2級水酸基とのグリコシル化反応が容易に進行すると考えられる。

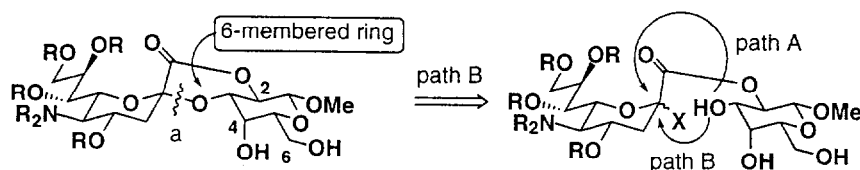


Figure 4-2

当研究室では、既に今村が理論計算に基づいた分子設計を行い、位置選択的な分子内グリコシル化に成功している (Figure 4-3)。²⁾ また最近になって、立体選択的な分子内グリコシル化反応も何例か報告されている。³⁾

今回筆者は、シアル酸の新たなグリコシル化のアプローチとして、位置選択的な分子内グリコシル化反応を行うことにした。

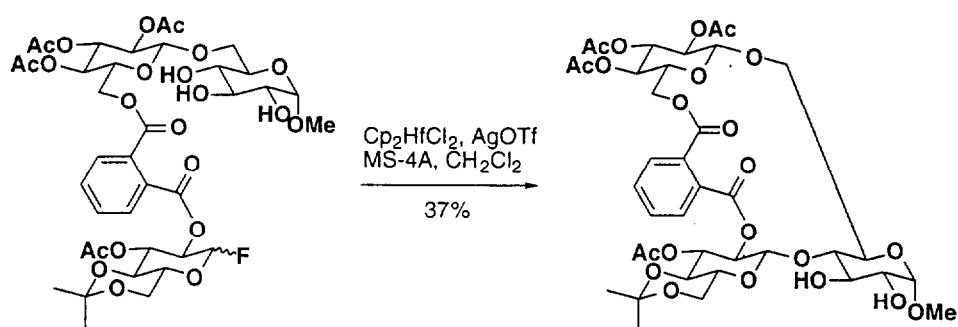


Figure 4-3

1-2 反応設計

sLe^xの合成でよく単離されるラクトン構造は、ガラクトースの3位でグリコシル化して、2位または4位で6員環を形成している (Figure 4-1)。

したがって、ガラクトースの2位または4位でエステル化しておき、グリコシル化を行えば、3位でグリコシド結合を生成することができる (Figure 4-2)。しかしながら、4位でエステル化を行うと、反応性の高い6位の1級水酸基と反応してしまう可能性がある。また第3章での実験結果から、シアル酸のカルボキシル基とのエステル化が困難ということも考慮に入れると、より反応性の高い2位のエクアトリアル水酸基でエステル化するのが最善と考えた。

この手法は、第2章のアルコキシシアノ酢酸エステルのアルキル化反応によるシアル酸の合成とも組み合わせることができる。すなわち、ガラクトース由来のアルコキシシアノ酢酸エステルを用いてアルキル化反応を行えば、官能基の導入、シアノヒドリンのケトンへの変換、続くラクトール化、生じたアノマー水酸基の脱離基への変換を行うことで、今回行おうとする分子内グリコシル化反応の前駆体が得られる (Figure 4-4)。まず、鍵反応である分子内グリコシル化を検討することにした。

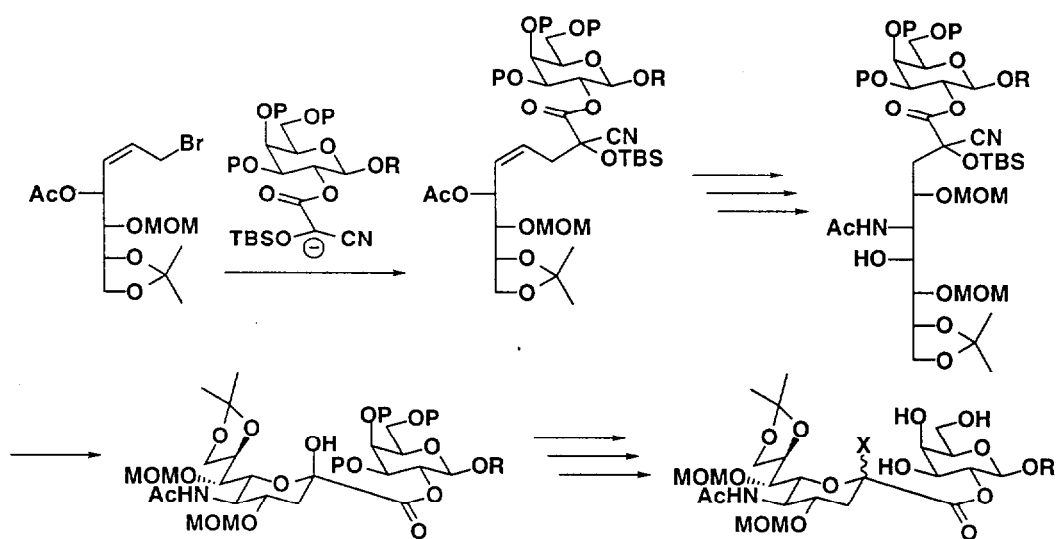


Figure 4-4

糖供与体は、2-アセテート体では立体障害が大きくエステル化が困難なため、2, 3-デヒドロ体と通常の供与体（フッ化糖、チオグリコシドなど）に変換して、エステル化およびグリコシル化を検討することにした（Figure 4-5）。2, 3-デヒドロ体1のオレフィン部分はビニルエーテルかつ、 α , β -不飽和エステルという特殊な系であり、各種親電子剤（*N*-ブロモコハク酸イミド（NBS）、トリフルオロ酢酸水銀など）を用いることによって活性化されることが知られている（Figure 4-6）。⁴⁾ しかしながら、2, 3-デヒドロ体1を用いたグリコシル化反応は、受容体として溶媒量のメタノールを用いた場合以外は成功しておらず、分子内反応にすることにより、それが可能となるかが注目するところである。

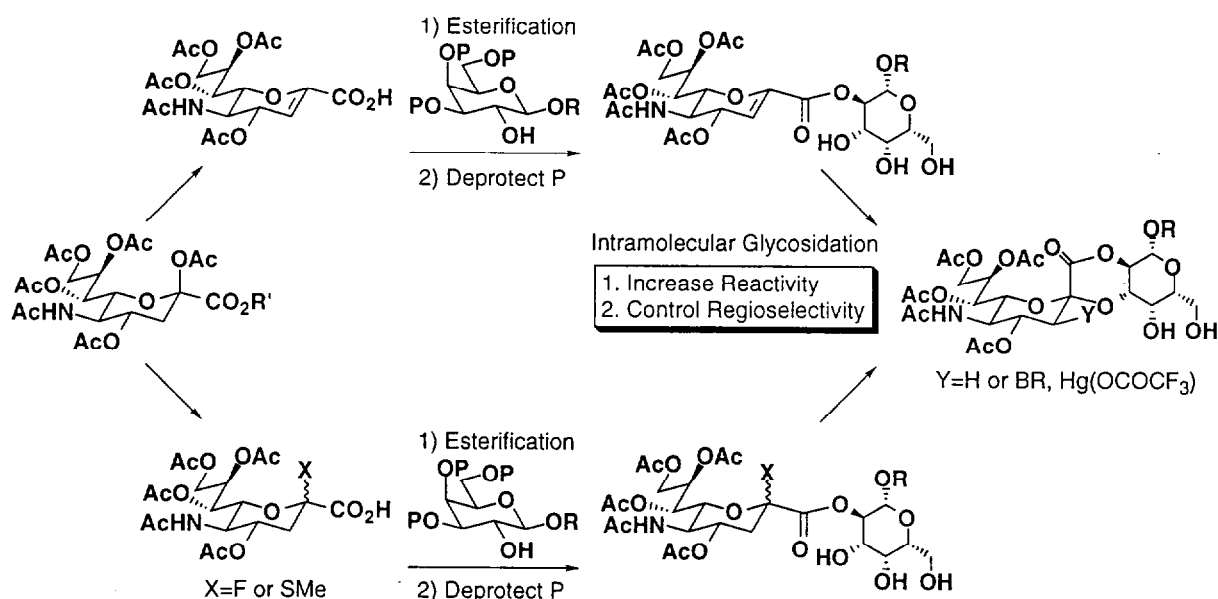


Figure 4-5

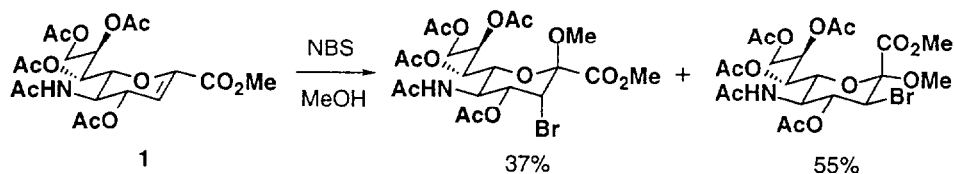


Figure 4-6

1-3 実験結果

ガラクトース誘導体2は、メチル β -D-ガラクトピラノシドの3・4位の両水酸基をイソプロピリデン基で保護した後、6位の1級水酸基をtert-ブチルジメチルシリル基により保護することにより、2段階、収率51%で得ることができた（Figure 4-7）。

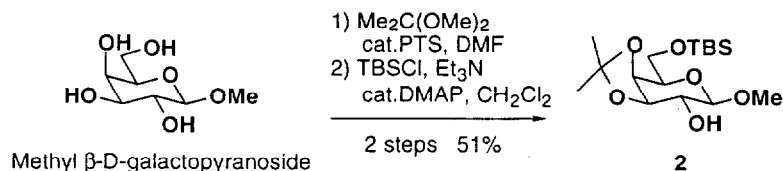


Figure 4-7

グリコシル化前駆体**5**は以下のようにして合成した (Figure 4-8)。

メチルエステル**3**をトリメチルシリルトリフルオロメタンスルホン酸 (TMSOTf) で処理して得られる**1**⁵⁾ に、乾燥メタノール中、触媒量のナトリウムメトキシドを加えてアセチル基を除去した後、系中に水を加えてメチルエステルを加水分解した。系中を陽イオン交換樹脂にて中和し、凍結乾燥して得られた脱保護体は、再びアセチル化することによって遊離のカルボン酸とし、アルコール**2**と EDCI を用いてエステル化した。このエステル化は、良好な収率で目的とする化合物**4**を与えた (3 段階、収率 49%)。エステル**4**はメタノール溶媒中で触媒量のカンファースルホン酸 (CSA) を作用させることにより、収率 78% で脱保護体**5**に誘導した。この際、メチルグリコシドや分子内グリコシル化したものは単離されておらず、**5**のオレフィンは CSA のようなプロトン酸では活性化されないことが分かった。

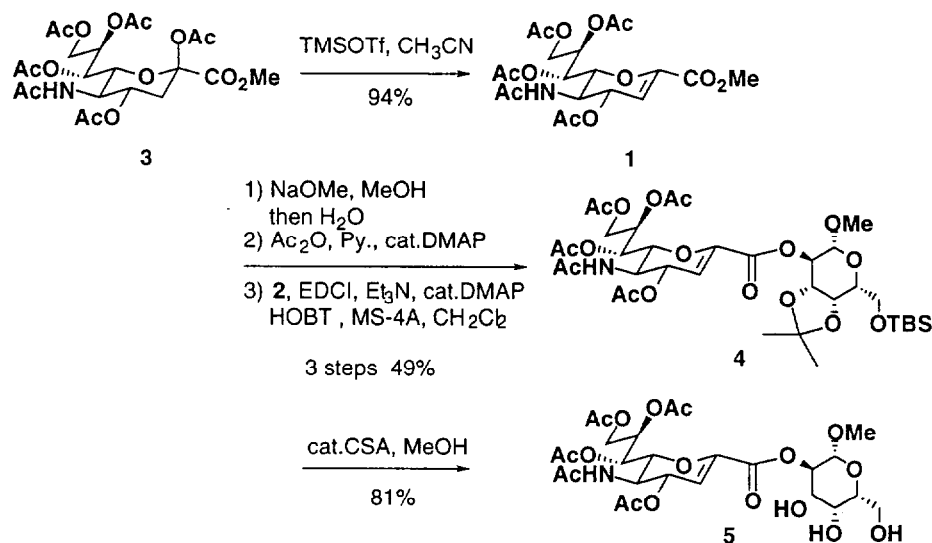


Figure 4-8

まず、エステル**5**に対してモレキュラシーブス 4 A 存在下、アセトニトリル溶媒中、室温で NBS を作用させた。反応は TLC 上できれいに進行したが、得られたのはジブロモ体**6**であった。この結果は、最近報告された文献の記述と一致しており、臭化水素の副生によるものと考えられる。⁶⁾ 次に、環化には熱が必要であると考え、前述の反応を加熱還流して行った。反応は室温の時に比べて、TLC は汚くなったが、やはり**6**を与えた (Figure 4-9)。

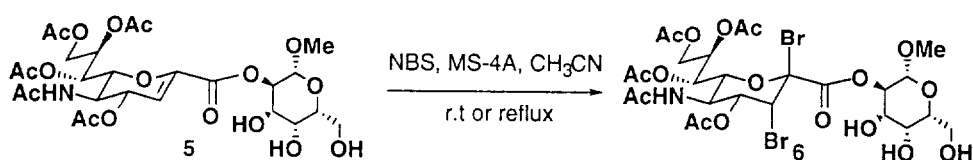


Figure 4-9

続いて、トリフルオロ酢酸水銀を用いて分子内グリコシル化を試みた。まず、TLCの挙動を確かめるために、2, 3-デヒドロ体**1**を用いてメチルグリコシド化することにした。乾燥メタノール溶媒中で、**1**に対しトリフルオロ酢酸水銀を室温で作用させたところ、スポットは原点に落ちた（化合物**7**に相当）。さらに塩化カリウムを加えると、スポットは再び原料の少し下に現れた（化合物**8**に相当、Figure 4-10）。TLCの挙動を確かめたところで、**5**に対して反応を行った。反応はTHF溶媒中、室温で行ったが、進行しなかったため加熱還流した。その結果、TLC上でスポットが原点に落ちたが、塩化カリウムを加えてもスポットは上がってくることはなく、原料が分解したと判断した（Figure 4-11）。

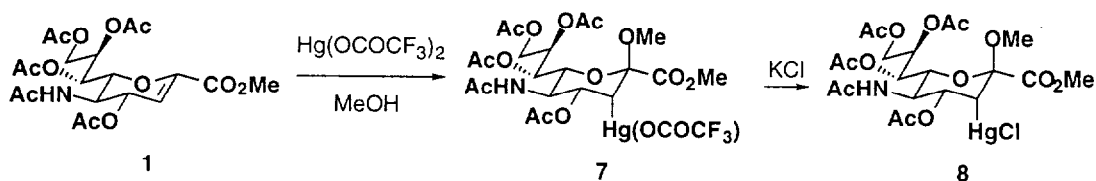


Figure 4-10

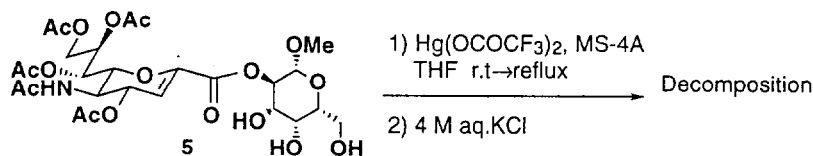


Figure 4-11

その他にも、*N*-ヨードコハク酸イミド (NIS) やベンゼンセレネニルトリフレート⁷⁾を用いて分子内環化を試みたが、原料回収に終わった（Figure 4-12）。

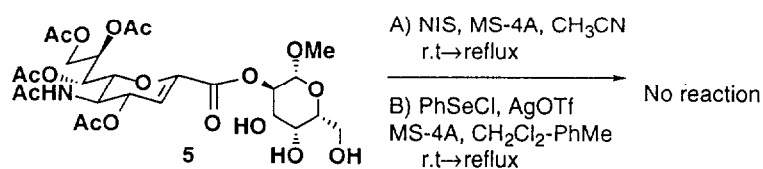


Figure 4-12

そこで、2, 3-デヒドロ体**1**は糖供与体として機能しないと考え、フッ化糖を供与体することにした。これは、その活性には若干の疑問が残るが、フッ素は比較的小さいため、エステル化しやすいと考えたからである。

メチルエステル**3**をフッ化水素・ピリジンを用いてフッ化糖**9**に導き⁸⁾、アルカリ

加水分解を行ったところ、フッ素が分解してしまった (Figure 4-13)。そこで、既知法⁹⁾に基づきシアル酸をベンジルエステル**10**に変換し、同様な条件でフッ化糖**11**を合成した (Figure 4-14)。F核と H-3eq., H-3ax.の結合定数はそれぞれ 4.8, 35.5 Hz であることから、**11**のフッ素原子は β 配置をとっていることが分かった。

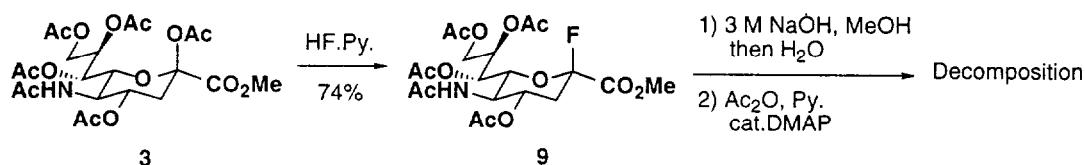


Figure 4-13

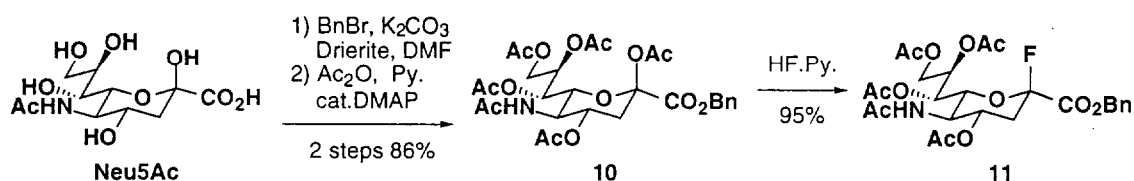


Figure 4-14

続いて、ベンジルエステルを接触水添により脱保護し、得られたカルボン酸をアルコール**2**と EDCI を用いて縮合したところ、2 段階、収率 50% でエステル**12**を得ることに成功した (Figure 4-15)。保護体**12**は CSA で処理し、収率 81% でグリコシル化前駆体**13**に誘導した。

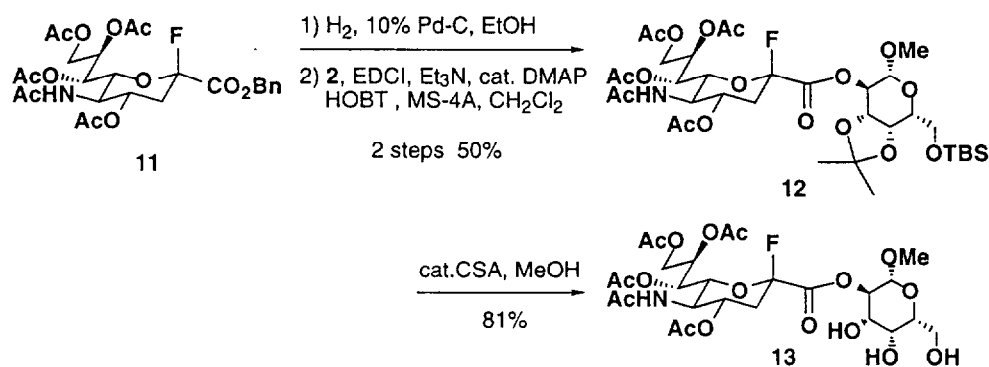


Figure 4-15

得られた**13**に対して、各種縮合剤 (三フッ化ホウ素ジエチルエーテル錯体¹⁰⁾、塩化スズ (II) ートリフルオロメタンスルホン酸銀 (AgOTf)¹¹⁾、二塩化ハフノセン-AgOTf¹²⁾) を作用させたが、得られたのは 2, 3-デヒドロ体**5**のみであった (Figure 4-16)。この原因が、フッ化糖の活性の低さにあると考え、次にチオグリコシドを糖供与体にすることにした。

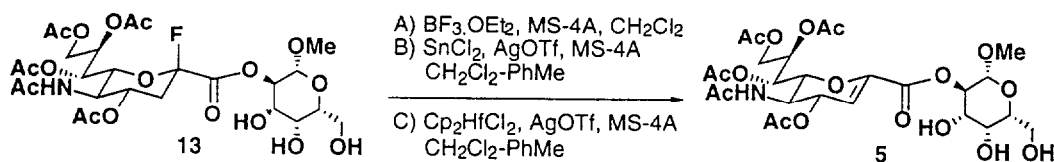


Figure 4-16

しかしながら、2節で合成したチオグリコシド**14**とアルコール**2**を用いて、EDCIでエステル化したところ、収率は18%と非常に低いものであった (Figure 4-17)。そこで、最近開発されたPyBroP®¹³⁾を縮合剤として用いエステル化を行ったところ、収率は飛躍的に向上し、エステル**15**を53%で得ることに成功した (Figure 4-18)。PyBroP®は、N-メチルアミノ酸用の縮合剤として開発された試薬であり、反応性の乏しいアミド化に用いられる。エステル**15**を酸加水分解することにより、グリコシル化前駆体**16**を収率77%で得た。

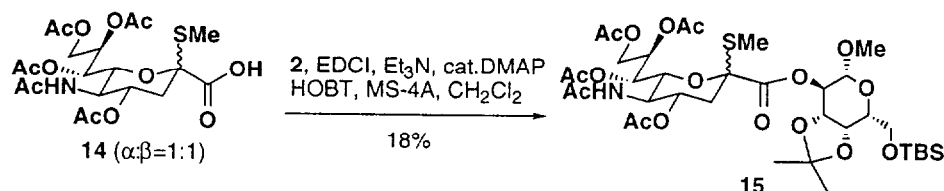


Figure 4-17

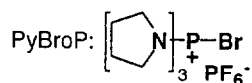
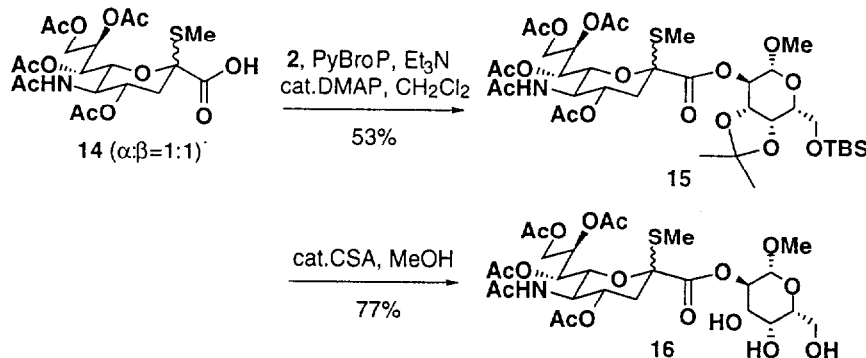


Figure 4-18

得られた**16**は、NIS-TfOHを用いて活性化したが、フッ化糖の場合と同様に得られたのは2, 3-デヒドロ**5**のみであった (Figure 4-19)。チオグリコシドは2級水酸基との反応性が高いので、このシステムがよほど環化しにくい系であることが予想された。

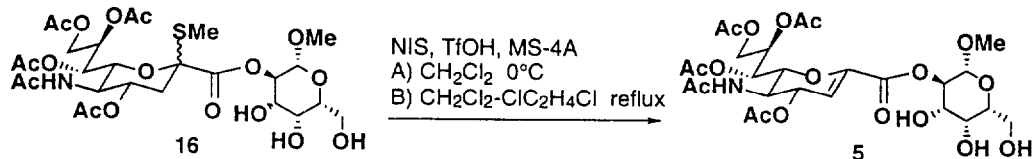


Figure 4-19

そこで、 β 脱離の起こらない系とされるジブロモ体 $6^{14)}$ を合成し、グリコシル化反応を試みることにした。

エステル体 4 を臭素化し、酸加水分解することにより、グリコシル化前駆体 6 を合成した（2段階、69%、Figure 4-20）。この方法により合成した 6 のスペクトルデータは、先程デヒドロ体 5 をNBSで処理して得られたもののそれと一致した。

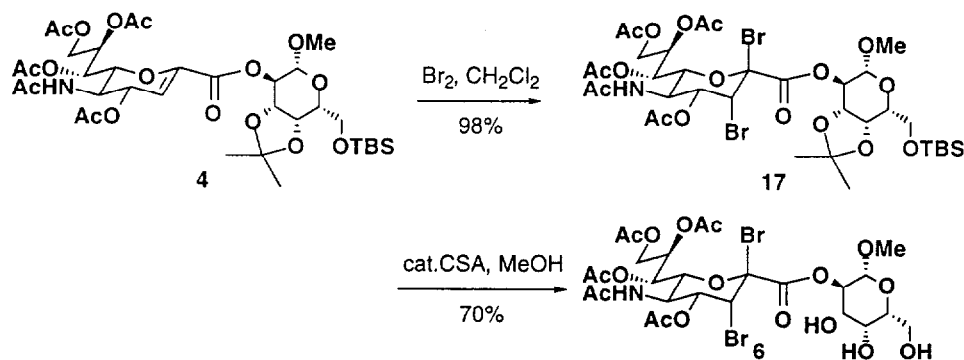


Figure 4-20

得られた 6 は、縮合剤としてAgOTfを用いて、THF-トルエン混合溶媒中で加熱還流した。しかしながら、得られたのはやはりデヒドロ体 5 であった（Figure 4-21）。これは、活性化されて生じたBr $^+$ が、3位の臭素原子を攻撃することにより、生成したものと推測される。

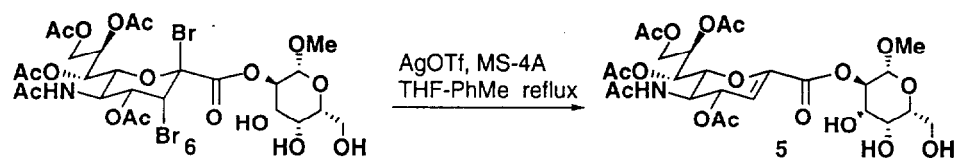


Figure 4-21

1-4 考察

同一の生成物を与えるのにもかかわらず、なぜグリコシル化後のラクトン化（エステル化）が進行するのに対して、エステル化後のグリコシル化は進行しないのだろうか。それはエステル結合の性質によるものと考えられる。

すなわち、エステルは通常A（1，2）歪みを避けるため、Figure 4-22の（a）の立体配座をとっている。分子内でグリコシル化反応が進むためには、エステルは（b）の立体配座に変化し、環を形成しなければならない。しかしながら、図のRに相当するのはシアル酸分子であり、R'に相当するのがガラクトース分子であるため、（b）の歪みはかなり大きくなり、このような立体配座を実際にとることは不可能である。MM2計算によってモデル 18 の最安定配座を求めたところ、Figure 4-23に示すような結果が得られた。この結果も 18 が（a）の立体配座をとっていることを支持しており、

(b) への変化が容易でないことが察せられる。この結果、分子内グリコシル化反応は進行せず、2, 3-デヒドロ体5のみが生成したと考えられる。

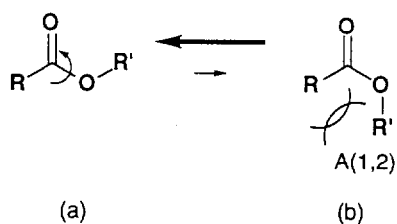


Figure 4-22

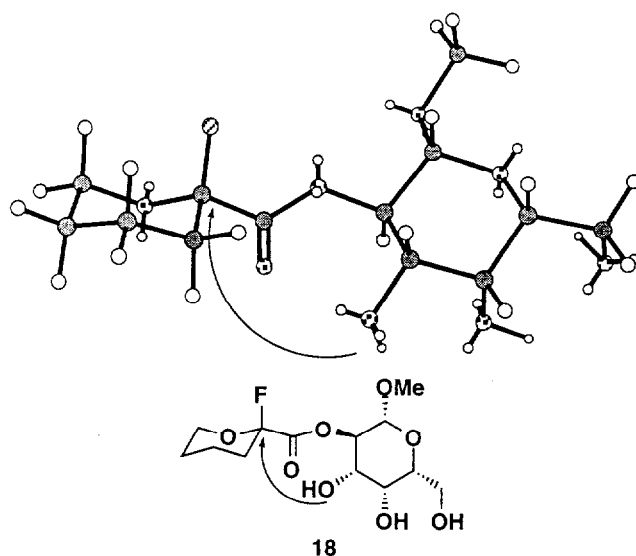


Figure 4-23 エステル18の最安定配座 (MM2)

同様な知見が Schmidt らによって得られており、彼らはシアル酸の1位カルボキシル基にエチレングリコールを縮合して、そのグリコシル化反応を行い、望む分子内でグリコシル化した化合物が得られなかったことを報告している (Figure 4-24)。¹⁵⁾ その代わりとして、筆者の実験では得られなかった、分子間でグリコシル化した化合物が得られてきている。それは、エチレングリコールの水酸基が反応性に富んでおり、また反応点 (アノマー位) の近傍に存在するエステル部位 (エチレングリコール) も立体的に小さいためと考えられる。

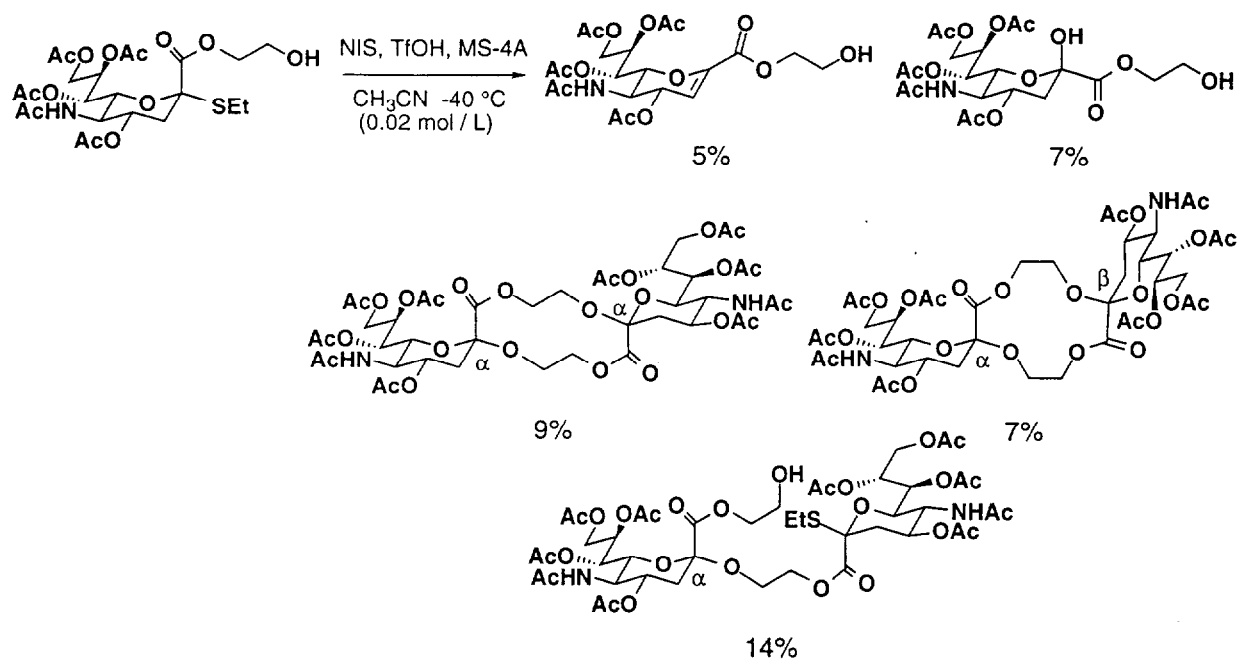


Figure 4-24

2 α -アルコキシフェニルチオ酢酸エステルを利用した立体選択的分子内グリコシル化反応

2-1 合成戦略

前節の分子内グリコシル化反応では、エステル結合の強固な性質により望むグリコシル化生成物は得られなかった。そこで、aではなく、bの結合を分子内グリコシル化反応で生成させることにした (Figure 4-25)。この方法では、グリコシル化が行われる際にエステル結合は関与しないので、反応は容易に進行すると予想される。

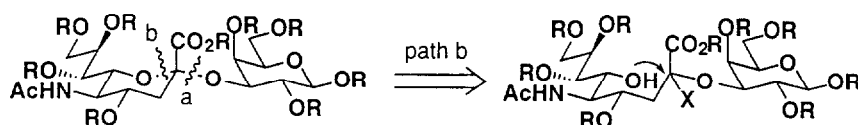


Figure 4-25

このような箇所では結合を生成し、シアル酸を含む2糖を得る方法は1例知られている (Figure 4-26)。¹⁶⁾ (a) この方法は Wittig 反応によってアルデヒド **20** と **19** との間にビニルエーテル **21** を生成させ、続く分子内のオキシ水銀化、脱水銀化により2糖を得るという試みである。しかしながらこの手法では、グリコシル化の立体化学の制御に必須なビニルエーテル **21** の E/Z の作り分けが困難であるために、その α 選択性は非常に低いものとなっている。

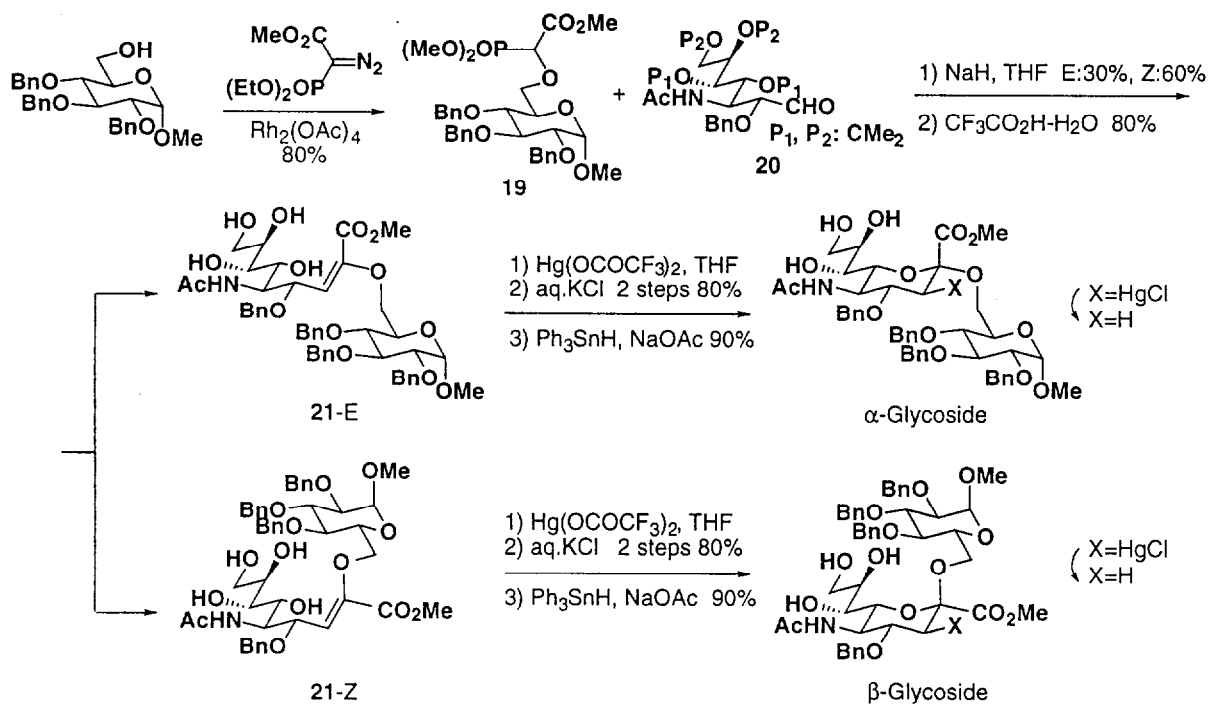


Figure 4-26

筆者は通常のグリコシル化で使用する脱離基を用いた反応により、この結合を生成

しようと考えた。この際に用いる脱離基としては、分子間反応においても強力な脱離能を有するフェニルチオ基を選んだ。また、シアル酸の1位カルボキシル基に相当するエステル部をガラクトースの4位水酸基と結合させてラクトン22としておくことで、ラクトン部位とガラクトースのピラノース環によって形成されるコンベックス面より水酸基の攻撃が起こり、望む α -グリコシド結合を優先的に得ることができると考えた (Figure 4-27)。

分子内グリコシル化前駆体22は、アルキル化剤23と α -アルコキシフェニルチオ酢酸エステル24のアルキル化反応により構築することができる。したがって、24のフェニルチオ基はアルキル化の際にはアニオンを安定化し、グリコシル化の際には脱離基としての機能を有するため25のように表記することができ、そのラクトン部位はアルキル化およびグリコシル化の立体制御に必須である。さらに、24の原料としてガラクトースの代わりにラクトースを用いることで、GM4だけでなくGM3の合成も可能となるので、24はシアル酸含有糖鎖の有用な新規合成中間体であると言える。

アルキル化剤については、アルキル化後の工程数をなるべく少なくするために高度に官能基化された23が望ましいが、実際、このようなアルキル化剤が24と反応するかは疑問である。しかしながら、脱離基に隣接する2, 3位を立体的に小さいエポキシとした26や、第2章でシアル酸の合成に用いた臭化アリル27は十分に反応性が高いことが予想され、今回のアルキル化剤としても用いることができる。

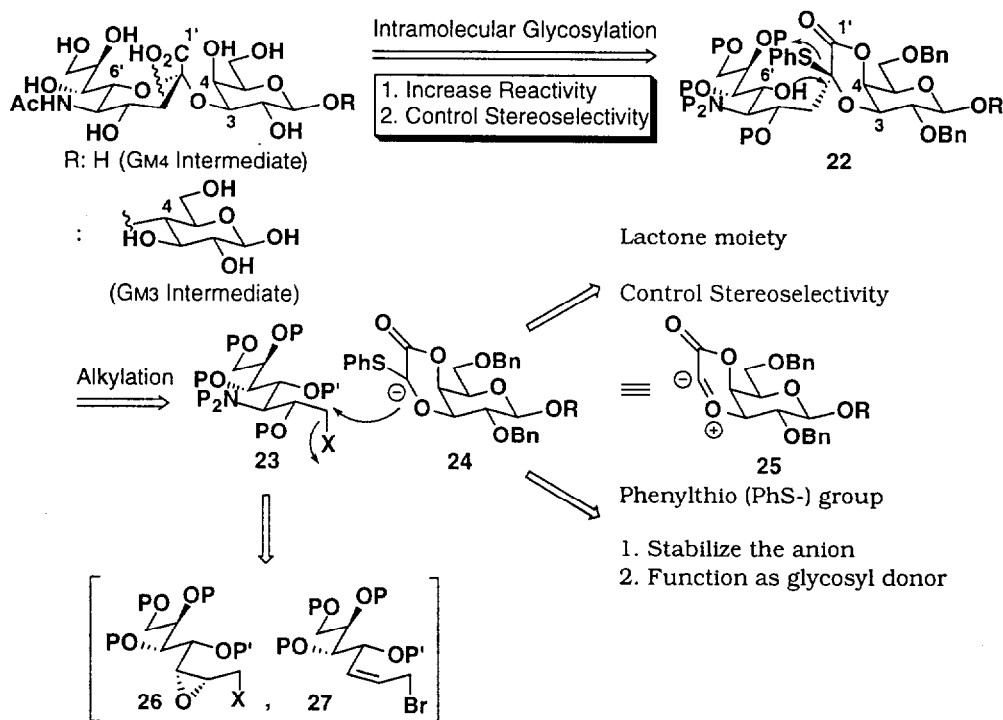


Figure 4-27

分子内グリコシル化反応を用いた例としては、アルドフラノースを含む2糖の合成が報告されている (Figure 4-28)。¹⁷⁾ Hindsgaul らは¹⁷⁾ (b)、ジチオアセタール28より得られる塩化物29を、銀塩を用いてアルコール30に対して分子間でグリコシル化を

行い、*O*、*S*–アセタール**31**とした後、水酸基の保護基の除去を行って、分子内グリコシル化反応前駆体とした。グリコシル化反応はメタノールという求核性のある溶媒を用いているにもかかわらず、メチルグリコシドを得ることなしに、望むフラノース体のみを得ることに成功している。また、得られたグリコシドは S_N2 反応を経由したものであり、筆者の立案した計画においても、アルキル化がコンベックス面より進行すれば、望む α –グリコシドは S_N2 反応により得られる化合物なので、 α –グリコシドが選択的に得られる可能性は高い。

実験を行うにあたり、まずガラクトース誘導体を用いて、 α –アルコキシフェニルチオ酢酸エステルの合成について検討を行った。

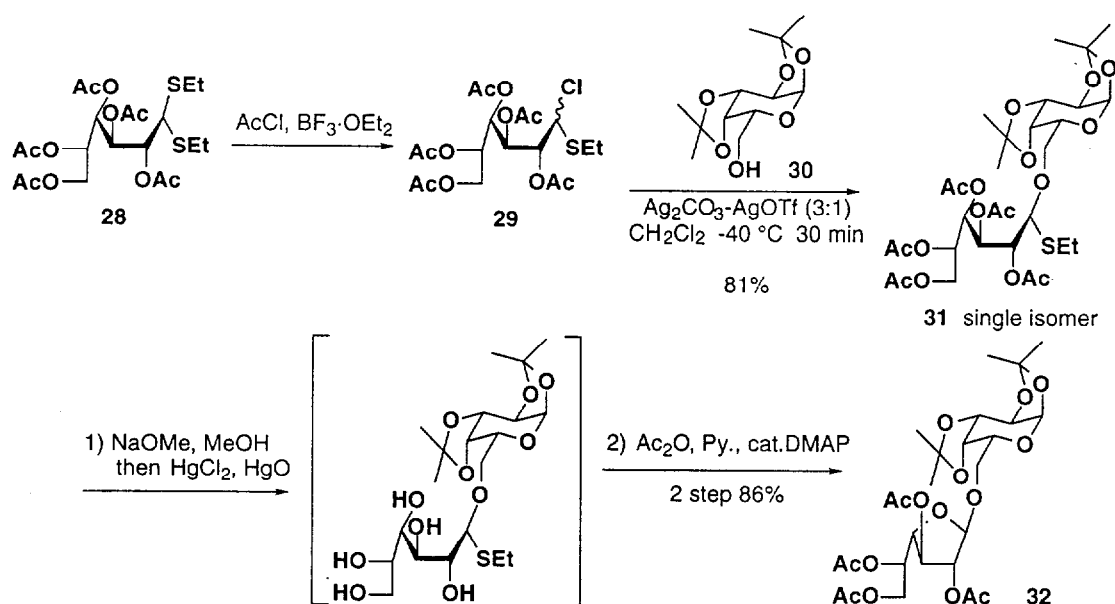


Figure 4-28

2-2 合成の検討

まず、 α –アルコキシフェニルチオ酢酸エステルのフェニルチオ基をラクトン合成後に導入しようと考えた。フェニルチオ基のないラクトン**33**はシアリルルイスXミメティクスの合成中間体としてWongらによって報告されている (Figure 4-29)。¹⁸⁾

そこで、筆者は同様にして3・4位水酸基が遊離のガラクトース誘導体**34**¹⁹⁾を既知法により調製し、Wongと同じ条件で反応を行ったところ、ラクトン**35**が得られた (Figure 4-30)。

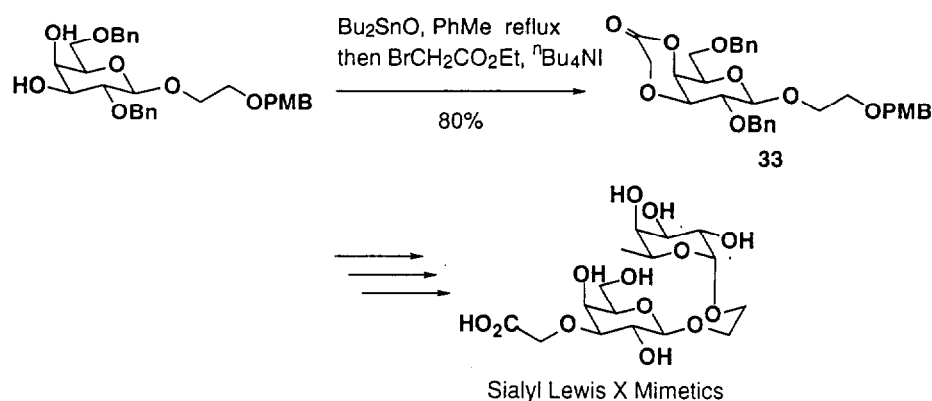


Figure 4-29

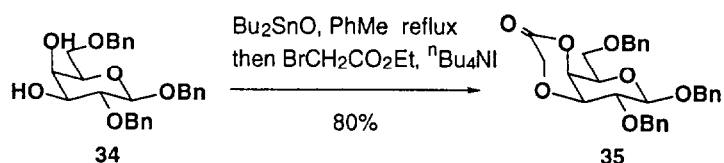


Figure 4-30

続いて、Trost らによって報告されている²⁰⁾ エステルの α 位でのフェニルチオ基の捕捉を試みた (Figure 4-31)。反応溶液を TLC で分析した結果、原料の上と原点付近に、それぞれスポットが現れた。原料の上のスポットは時間を経過するに従って減少し、原点付近のスポットは増加することが分かった。これは、反応によって生成した α -アルコキシフェニルチオ酢酸エステル **36** が α 位にアルコキシ基とフェニルチオ基という 2 つの電子吸引基を有するために非常に求核攻撃を受けやすく、副生するリチウムフェニルチオラートにより攻撃を受けたか、あるいは加水分解を受けたためと推測された。

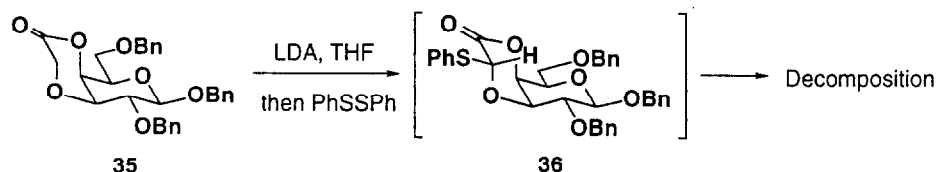


Figure 4-31

さらに、求核置換反応を利用して合成しようと考えた。すなわち、プロモ酢酸エステルの代わりにジクロロ酢酸エステルを用いることにより、同様なラクトン化を行えばエステルの α 位に塩素を有したラクトンが得られるはずである。それに対し弱塩基性条件下、チオフェノールを作用させることによって、望む **36** が合成できる。しかしながら、塩素の脱離能が低いためにエーテル化ではなく、エステル交換反応が起こり、化合物 **37** が得られた (Figure 4-32)。

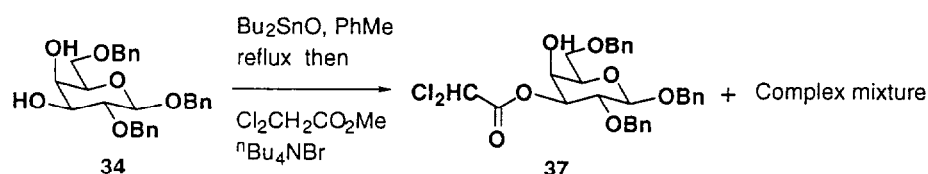


Figure 4-32

そこで、直接的にフェニルチオ基を導入することにした (Figure 4-33)。すなわち、フェニルチオ酢酸メチルを *N*-クロロコハク酸イミドで処理することにより得られる α -クロロフェニルチオ酢酸メチル **38** を、臭化テトラブチルアンモニウム存在下、3, 4-*O*-ジブチルスタニレン誘導体に作用させた。その結果、望むラクトン **36** をジアステレオ混合物として得ることができた。しかしながら、その純度はあまり高くなく、特に反応のスケールを上げるに従ってその傾向は増加した。副生成物としては、1) 前述のエステル交換による生成物、2) 2回エーテル化が進行した化合物、3) エーテル化で反応が終了しラクトン化しなかった化合物が考えられたので、 α -クロロフェニルチオ酢酸エステルの当量を下げることににより 2) を、エステル部位を嵩高くすることにより 1) と 2) を抑えようと試みた。

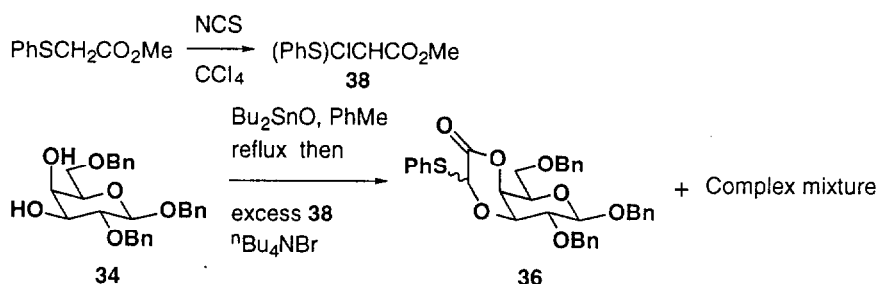


Figure 4-33

その結果、 α -クロロフェニルチオ酢酸エステル **40** を 3 当量まで下げ、エステル部位を嵩高くすることにより、大量スケールにおいても純度よくラクトン **36** を得ることができた。また、エステル基を変化させると **36** のジアステレオ選択比が変化することが分かった (Figure 4-34)。**40** 自体はラセミ体であり、このエーテル化は $\text{S}_{\text{N}}2$ 反応により進行し、またエピ化をしない条件であることから、エステル部位を大きくすることにより分子自体の反応性が低下し、より速度論的分割が起きやすくなったものと考えられる。またラクトンの立体化学は NOE を用いて決定した。すなわち、主生成物についてはラクトンの α -プロトンとガラクトースの 2 位のプロトン、マイナー生成物についてはラクトンの α -プロトンとガラクトースの 4 位のプロトンとの NOE から、その立体化学を明らかにした。

この他にも銀塩やアミンを用いてエーテル化を試みたが、スタニレン誘導体を経る方法が最も良い合成法であることが分かった。

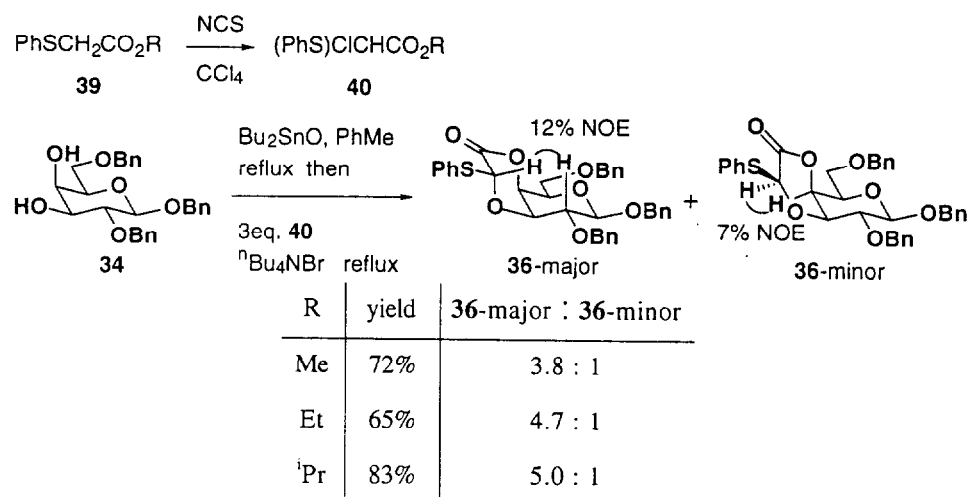


Figure 4-34

得られた**36**の主生成物は結晶化したため、主生成物のみを用いて続くアルキル化反応の検討を行った。 α 位に硫黄原子を有するエステルのアルキル化は何例か知られているが²¹⁾、 α 位に硫黄原子と酸素原子が存在するエステルのアルキル化はその例がない。そこで、まず塩基等の条件検討を行うため、2章で用いたジオール**41**を臭化アリル誘導体**42**に変換し、アルキル化剤として用いてその検討を行った (Figure 4-35)。

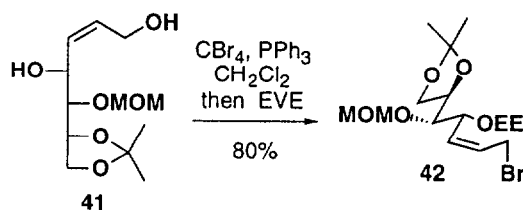


Figure 4-35

アルキル化反応の塩基と溶媒の組合せとして LDA-THF(HMPA)、KHMDs-THF(HMPA)、NaH-DMF、KH-DMF など種々条件検討した結果、LDA-THF-HMPA が収率80%と、最も良い収率でアルキル化体**43**を与えた (Figure 4-36)。なおこの化合物はジアステレオ混合物であったため、エトキシエチル基を除去し単一化合物であることを確認してから、4'位のビニルプロトンとガラクトースの4位のプロトンとのNOE差スペクトルを測定することにより、アルキル化反応がコンベックス面で起きていることを明らかにした。

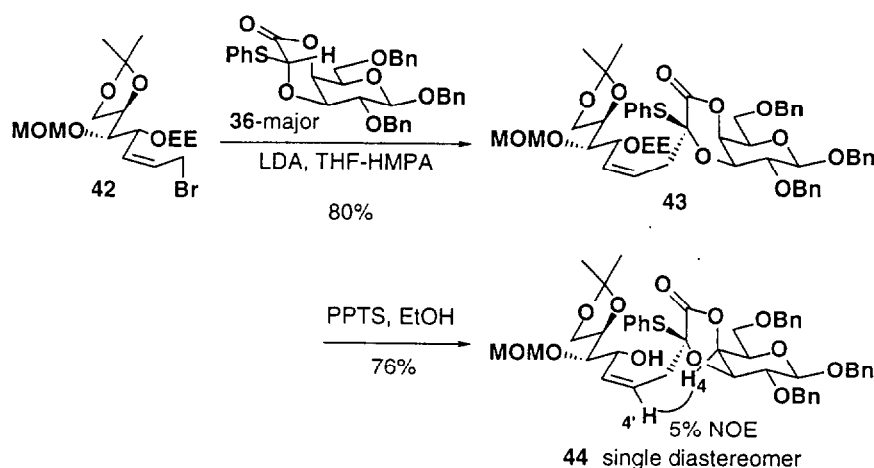


Figure 4-36

得られた**44**に対して、第2章で行ったシアル酸合成と同様な手順で官能基の導入を行おうとすると、オレフィンのエポキシ化条件（過安息香酸による酸化）でフェニルチオ基はスルホキシド、スルホンへと酸化され、折角のよい脱離基を失うことになる（スルホンも脱離基となりうるが、実際の糖のグリコシル化には利用されていない²²⁾）。したがって、すでにエポキシ化されたアルキル化剤をアルキル化することによって、この問題は回避できると考えた。そこで、エポキシを有するヨウ化アルキル**45**、および環状サルファイト**46**を合成し、そのアルキル化反応を試みた（Figure 4-37）。しかしながら、これらのアルキル化剤は反応性が低く原料回収に終わった。一方、**36-major**は室温付近まで温度を上昇したために、分解してしまった。

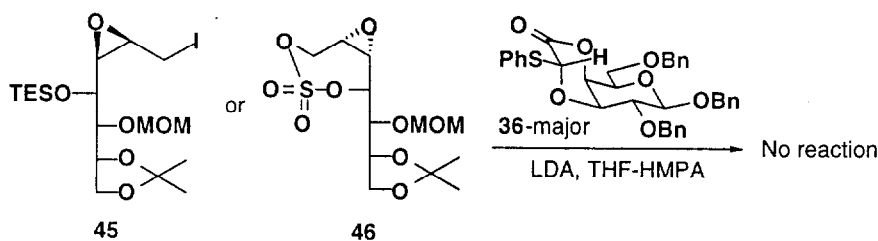


Figure 4-37

そこで、より反応性が高いトリフレートを合成し、そのアルキル化反応を検討した。なおトリフレートは、4位水酸基の保護基によってその安定性がかなり異なることが分かった。4位水酸基がトリエチルシリル基で保護されたトリフレートは不安定であり、アリルオキシカルボニル基で保護されたトリフレートは安定であった。そこで、後者のトリフレート**47**をアルキル化剤として用い反応を行った（Figure 4-38）。

臭化アリル**42**を用いた場合と同じ条件で反応を行ったところ**47**は消失し、明らかにカップリングした化合物を得ることができた。しかしながら、¹H NMRスペクトルよりアルキル化生成物に見られる 2.5–3.0 ppm 付近のメチレンプロトンが存在しないこと、¹³C NMRよりエステルカルボニル基のカーボンが消失していることが分かり、カップリングした化合物はC-アルキル化ではなく、O-アルキル化が起きた**48**

であることが明らかとなった。

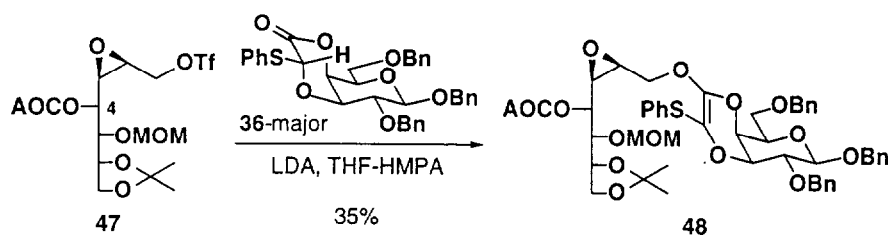
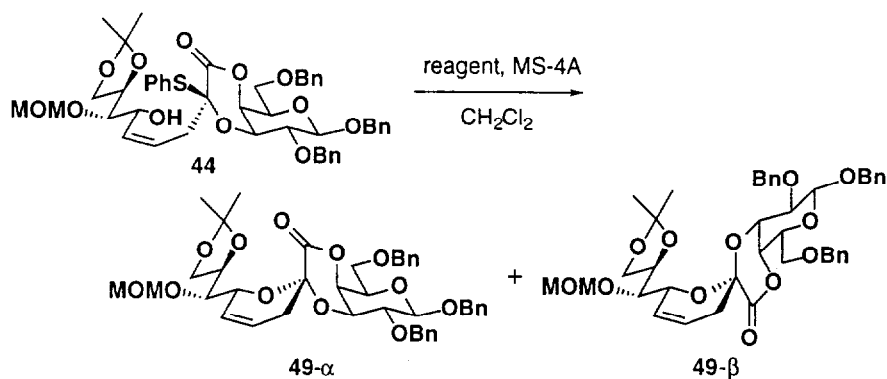


Figure 4-38

やむを得ず、先ほど得られた**44**を用いて、分子内グリコシル化反応を行うことにした。オレフィンに対する官能基の導入については、分子内グリコシル化反応をする前に行うとその保護をしなければならないので、グリコシル化反応後に官能基を導入することにした。

グリコシル化は種々の活性剤を用いて行った (Figure 4-39)。いずれの活性剤においても、分子間反応で見られたようなβ脱離した化合物を副生することもなく、良好な収率で分子内グリコシル化体**49-α**および**49-β**を与えた。また、低極性成分を主生成物 (後に**49-α**であることが判明した) として与え、特にフェニルスルフェニルトリフレート (PST)²³⁾と2,6-ジ-tert-ブチルピリジン (DTBP)を用いた際に、最も高い4:1という選択比を与えた。しかし、PSTを単独で用いた際には2:1までその選択比が低下した。これはDTBPの配位によってPSTの親電子性が低下し、S_N1反応よりもS_N2反応の経路が増加したからだと考えられる。

しかしこの時点で、グリコシル化反応により得られた**49-α**および**49-β**の立体化学の決定は行うことができなかったため、主生成物**49-α**のシアル酸への誘導を行った。



reagent	temp.	yield	dr	
MST/DTBP	-70 °C	72%	1.8 : 1	MST: MeSOTf
DMTST	0 °C	66%	2.3 : 1	DMTST: $\begin{matrix} \text{H}_3\text{C} & \text{OTf} \\ & \text{S}^+ \\ \text{H}_3\text{C} & \text{SCH}_3 \end{matrix}$
NIS/TfOH	-70 °C	89%	2.3 : 1	
PST/DTBP	-70 °C	79%	4.0 : 1	PST: PhSOTf
PST only	-70 °C	73%	2.0 : 1	

Figure 4-39

シアル酸は4'位に水酸基、5'位にアセトアミド基を有しているが、それらの官能基を**49- α** のオレフィンに対して一挙に、正しい立体化学で導入するのは困難である。そこで Sharpless の触媒的アミノヒドロキシル化反応²⁴⁾で得られると予想される**50**に対して、4'位水酸基の反転を行えば望む官能基を導入できたことになる (Figure 4-40)。そこで**49- α** に対して、触媒的アミノヒドロキシル化反応を行ってみたが、全く反応は進行せず原料回収に終わった。

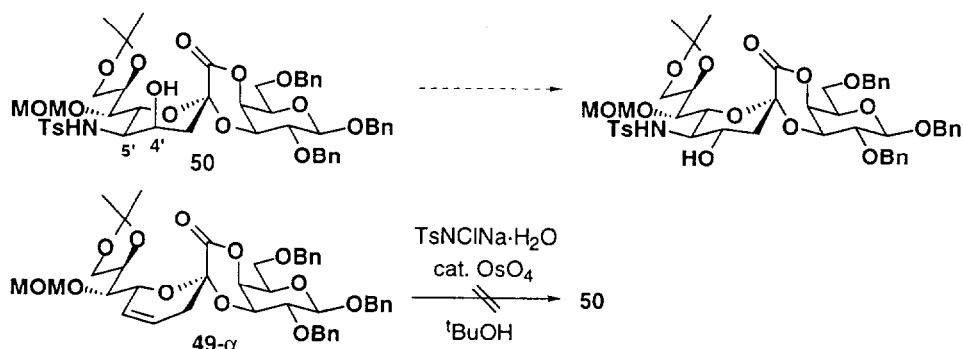


Figure 4-40

続いて、四酸化オスミウムによるジヒドロキシル化反応を行った。通常、シクロヘキセン誘導体のジヒドロキシル化反応はアリル位の置換基の立体反発を避けて、進行する (Figure 4-41)。しかしながらこの系においては、アリル位である6'位の置換基の立体反発を避けて酸化が行われようとする、環の内側に向いているシアル酸の1位カルボニル基が立体障害となって効いてくるので、その立体選択性に関しては検討の余地がある。

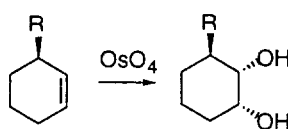


Figure 4-41

その結果は、やはりアリル位の6'位の置換基を避けて酸化が進行したジオール**51**が得られた (Figure 4-42)。**51**の立体化学については、2つの水酸基をアセチル化してから¹H NMRにより各プロトン間の結合定数を求め、 $J_{5,6}=8.1$ Hz より5'位と6'位のプロトンはジアキシャルな関係、すなわち5'位の水酸基と6'位の置換基はトランスの関係にあることを明らかにした。

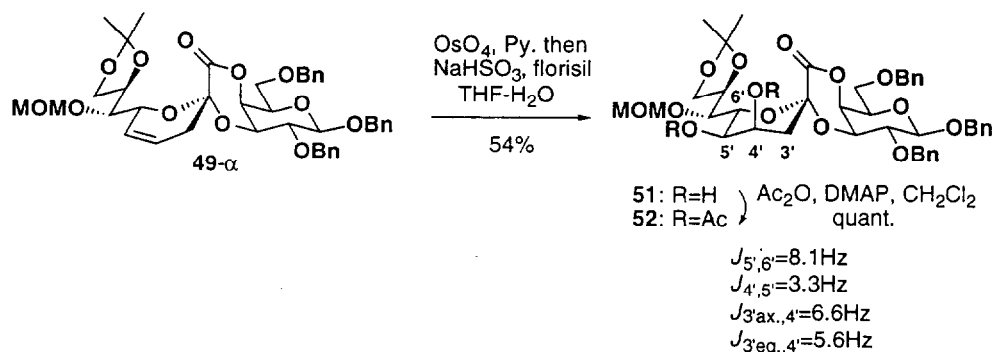


Figure 4-42

四酸化オスミウムは毒性が高い上に、コストも高いので触媒的な酸化反応も試みることにした (Figure 4-43)。この反応は 0.1 M 以上の高濃度条件でないと反応が進行せず、このオレフィンの反応性の低さを物語っていた。

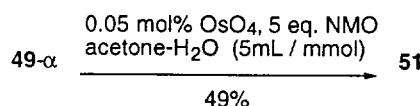


Figure 4-43

最近になり、このような問題点の多い四酸化オスミウムに代わるものとして、酸化ルテニウム (VIII) を用いる方法が報告された。²⁵⁾ この方法は、安価な塩化ルテニウム (III) と化学量論量の過ヨウ素酸ナトリウムを用いる方法であり、反応速度も触媒的な四酸化オスミウムによる酸化に比べ極めて速い。この方法によって酸化反応を行ったところ、収率87%で51を得ることができた (Figure 4-44)。

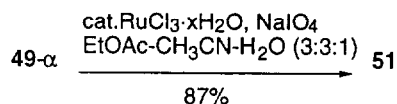


Figure 4-44

なお、分子内グリコシル化によって得られた化合物49をジアステレオ混合物のまま、上と同じ条件で酸化反応を行うと、マイナー成分の方がより速く酸化された。これは、マイナー成分ではアキシアルにアルコキシ基が配向するだけで、環の内側には孤立電子対しか存在せず、より酸化を受けやすいためであると思われる。

実際にシアル酸へ誘導するには、この反応により生じた51とは逆の立体化学を持った水酸基をもつ53の方が望ましい。それを得ることができれば、4' 位のエクアトリアル水酸基を保護し、5' 位のアキシアル水酸基を立体反転でアジドを導入することで、望む官能基を得ることができる (Figure 4-45)。

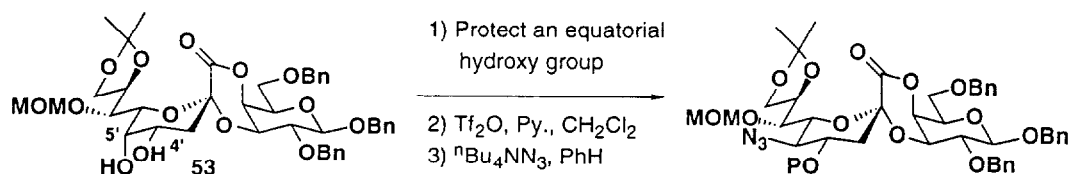


Figure 4-45

では、分子内グリコシル化反応を行う前に四酸化オスミウムによる酸化を行うと、**53**の4'・5'位と同じ立体化学を持ったジオールが得られるのだろうか。通常、化学量論的な四酸化オスミウムによる酸化ではスルフィド基は酸化されないため、この反応を利用することができる。

鎖状のアリルアルコール保護体の四酸化オスミウムによるジアステレオ選択的なジヒドロキシル化についても数多くの報告がなされており²⁶⁾、やはり**51**の4'・5'位と同じ立体化学を持ったジオールが得られると予想される (Figure 4-46)。

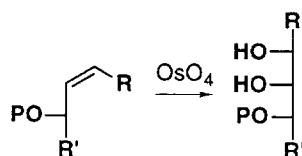


Figure 4-46

しかし最近になって、アリルアルコールに対し化学量論量の四酸化オスミウムとテトラメチレンジアミン (TMEDA) を用いることによって、この酸化反応が水酸基配向性を示すという報告がされた (Figure 4-47)。²⁷⁾ したがって、シスオレフィンを有するアリルアルコール**44**のように立体配座が厳密に固定されているような系においてもこの方法が適用できれば、望む立体化学を有するジオールが得られるのではないかと予想した。

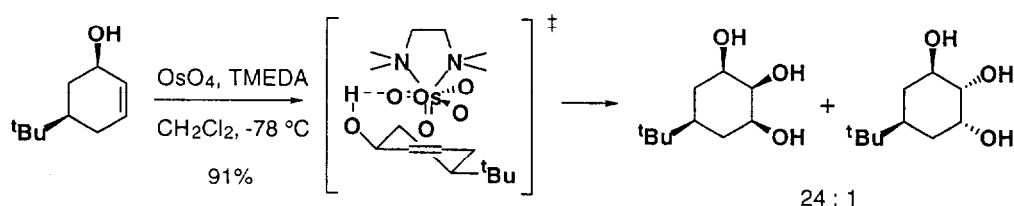


Figure 4-47

アリルアルコール**44**に対し、文献に記載された方法を用いることによってトリオール**54**を得ることができた。その立体化学については以下のようにして決定した (figure 4-48)。まず、**44**の水酸基をトリエチルシリル基で保護して**56**とした後、四酸化オスミウムによる酸化を行い、**51**と同じ立体化学を持ったジオール**57**を得た。続いて**57**のシリル基を除去し、得られたトリオールに対しアセチル化を行いそのスペクトルデータを測定したところ、先ほど得られた**54**のアセチル体**55**のそれと一致す

ることが分かった。すなわち、望む立体化学を持ったトリオールではないことが明らかとなった。

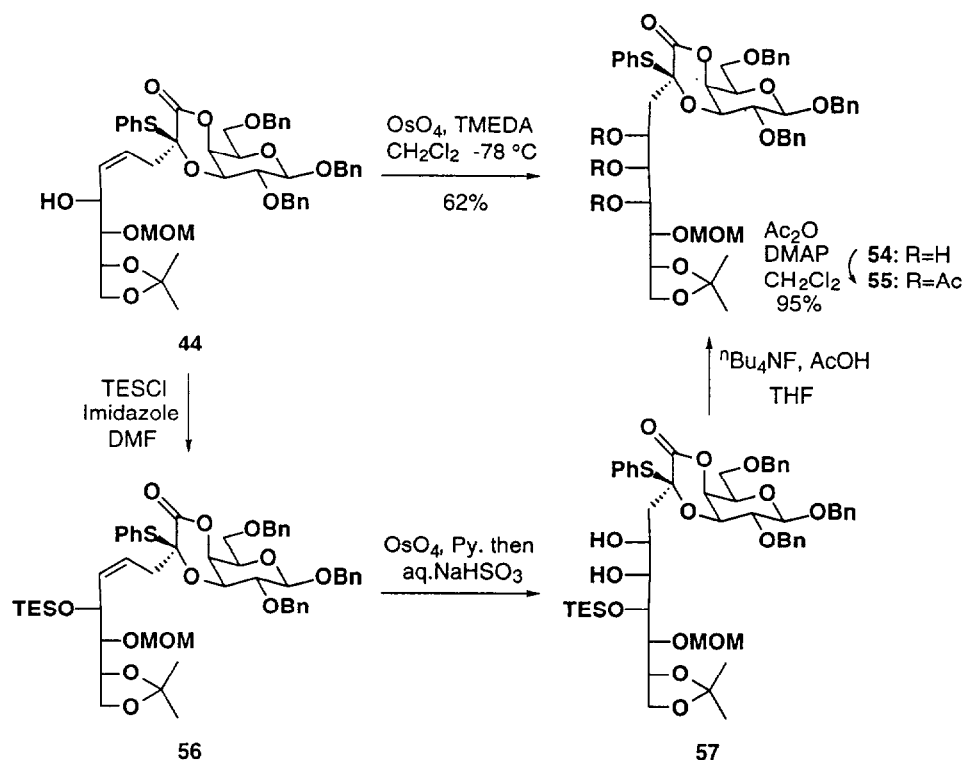


Figure 4-48

やむを得ず、分子内グリコシル化反応後にジヒドロキシル化を行って得られた**51**の両水酸基を、立体反転することにした (Figure 4-49)。なお、**51**の1, 2-ジオールはそれぞれアキシアルとエクアトリアル配置をとっているので反応性が異なり、様々な官能基を区別して導入することができる。したがって、4'・5'位を置換した多くのシアル酸誘導体を合成することができることになる。

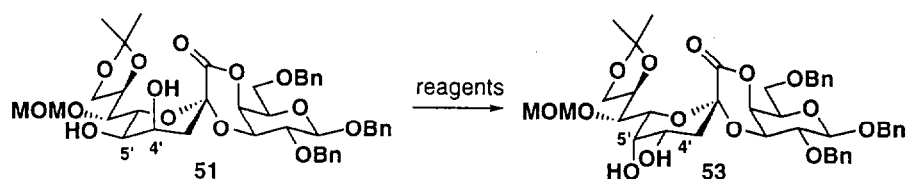


Figure 4-49

立体反転の仕方については、光延法²⁸⁾をはじめとして様々な方法が知られているが、光延法は反応性の低い2級水酸基には適していないと考え、トリフレートを経由した立体反転²⁹⁾を試みることにした。

佐藤らは、ガラクトースのビストリフレート**58**に対する位置選択的な立体反転による官能基の導入に成功している (Figure 4-50)。³⁰⁾ すなわち、アキシアル配置の4位トリフレートの方が反応性が高いので、まずこれに対して求核剤を反応させ、残った

エクアトリアル配置の2位トリフレートにまた別の求核剤を反応させることができる。

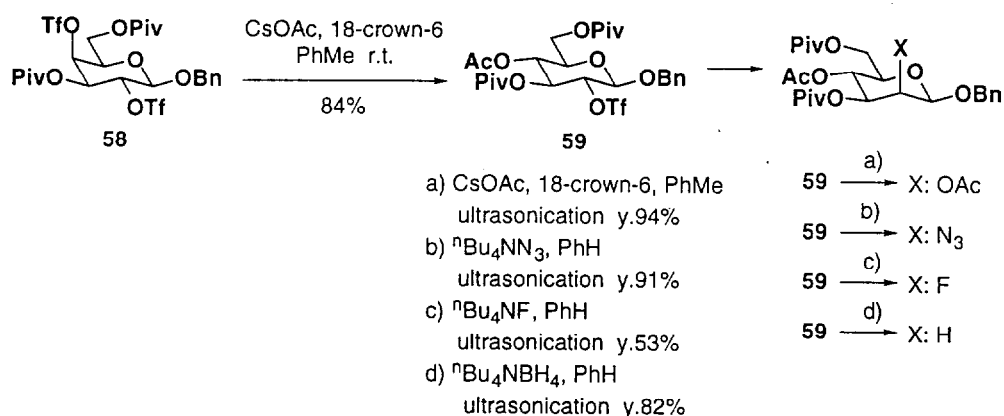


Figure 4-50

そこで筆者は4'・5'位ビストリフレート**60**に対して、まず4'位に酢酸セシウムを用いてアセトキシ基を立体反転で導入し、続いて5'位にヨウ化テトラブチルアンモニウムを用いてヨウ素を導入して**61**とし、さらに**61**のヨウ素に対してアジドを立体反転で導入して**62**を得ようと考えた (Figure 4-51)。まずガラクトース誘導体**63**を使って、そのモデル反応を行った。

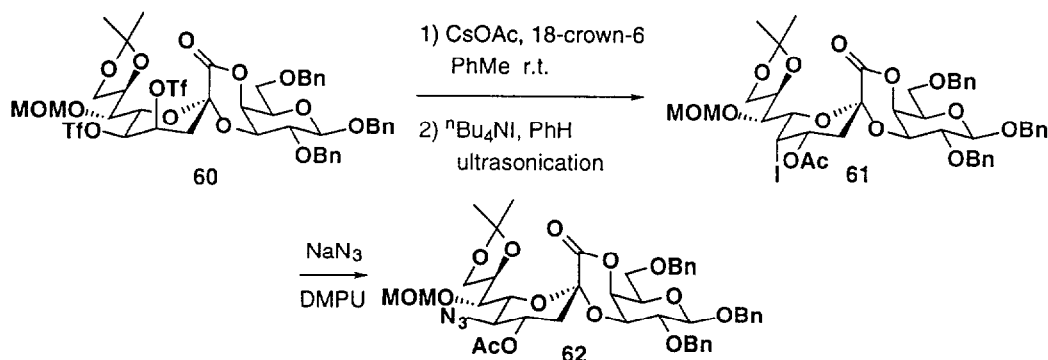


Figure 4-51

63のビストリフレート**64**は安定に存在し、アセトキシ基の立体反転での導入、後処理後のヨウ素の導入は問題なく進行した (Figure 4-52)。しかしアジドの導入の段階で、望む**66**とβ脱離した**67**がほぼ1:1の比で得られた。

したがって、ヨウ素の置換反応に対する反応性が低いと考え、やはりアジドの導入もトリフレートを脱離基とした方がよいと考えた。そこで1, 2-ジオールを一度に立体反転する方法を採ることにした。

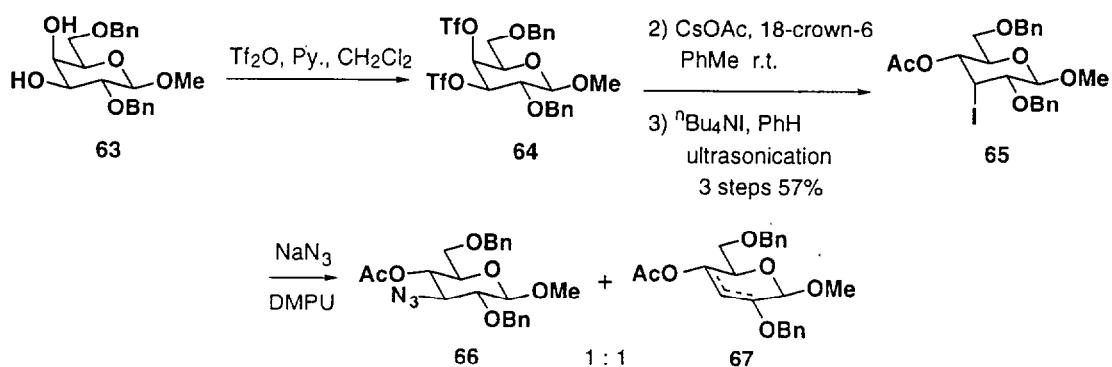


Figure 4-52

佐藤らは、ビストリフレート**58**を一度に反転し、ジオール**68**を得ることに成功している (Figure 4-53)。この際、求核剤としてトリフルオロ酢酸セシウムを用いることによって、糖の保護基に用いられるアセチル、ベンゾイル、ピバロイルなどのエステル系保護基を損なうことなく、重曹水-メタノールという非常に穏和な条件で生じたトリフルオロ酢酸エステルの加水分解を行っている。

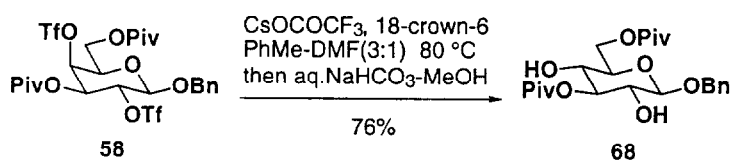


Figure 4-53

また Schmidt は、硝酸テトラブチルアンモニウムを求核剤として用いることによって、脱保護を行わずに直接的に立体反転した水酸基を得ている (Figure 4-54)。³¹⁾

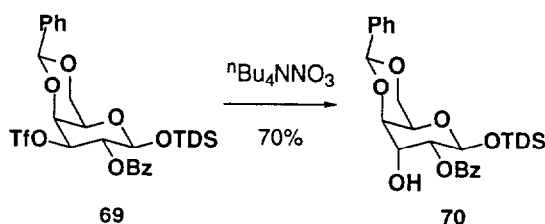


Figure 4-54

筆者も、ビストリフレート**64**に対し佐藤らの方法を適用したところ、収率77%で望むジオール**71**を得ることができた (Figure 4-55)。

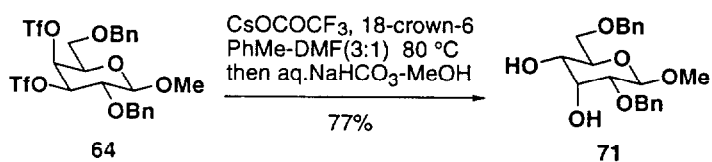


Figure 4-55

そこで、この方法を基質**51**に適用することにした。モデル反応と同じ手法により反応を行ったところ、両水酸基が反転した化合物**53**を収率59%で得ることに成功した (Figure 4-56)。**53**の立体化学については、2つの水酸基をアセチル化してから¹H NMRにより各プロトン間の結合定数を求め、 $J_{5',6'} < 1 \text{ Hz}$ より5'位の水酸基が立体反転してアキシアルに配置し、 $J_{4',5'} = 2.8 \text{ Hz}$ より4'位の水酸基が立体反転してエクアトリアルに配置していることが分かった。

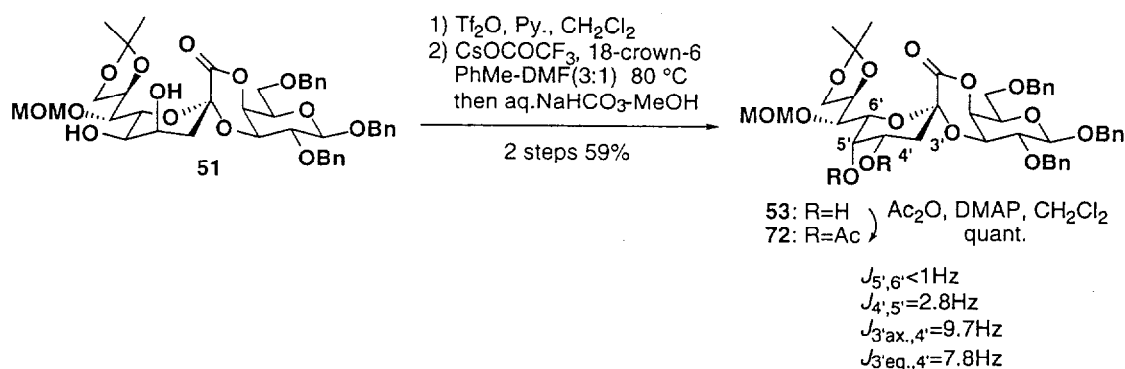


Figure 4-56

続いて、4'位のエクアトリアル水酸基の選択的保護を行うことにした。保護基としては選択的に保護することができ、官能基導入後に酸性条件下でシアル酸の水酸基の保護基を一度に除去することができるよう、シリル基を選択した。2級水酸基の *tert*-ブチルジメチルシリル基は酸性条件に対して強い耐性を持つことが予想されたので、今回はトリエチルシリル基を用いて保護し、収率64%で**73**を得ることができた (Figure 4-57)。

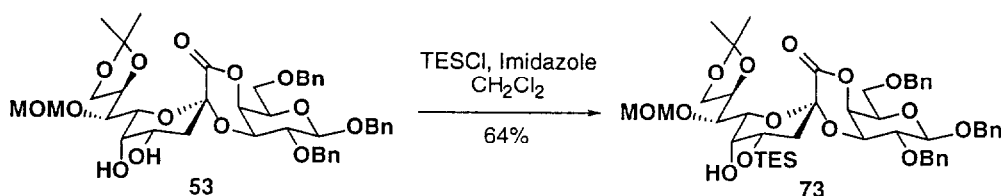


Figure 4-57

さらに、**73**の5'位のアキシアル水酸基を過剰な無水トリフルオロメタンスルホン酸を用いてトリフレートとした後、テトラブチルアンモニウムアジドを用いて立体反転でアジドを導入し、収率80%で**74**を得ることに成功した (Figure 4-58)。

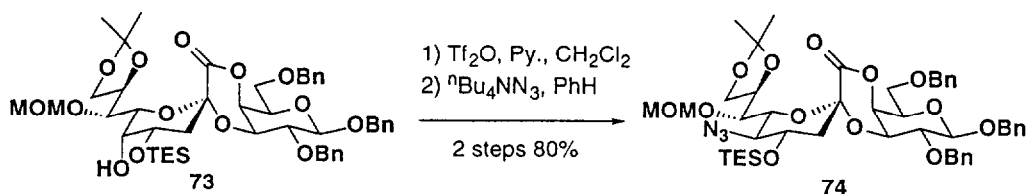


Figure 4-58

最後に、シアル酸の水酸基の保護基をトリフルオロ酢酸-メタノール条件を用いて除去し、収率68%で脱保護体**75**に導いた (Figure 4-59)。**75**に対し、リンドラ触媒存在下、接触水添を行ってアジドをアミンへと還元し、アミノ基および水酸基を全てアセチル化することによって、アセチル体**76**へと変換した (2段階、収率68%)。

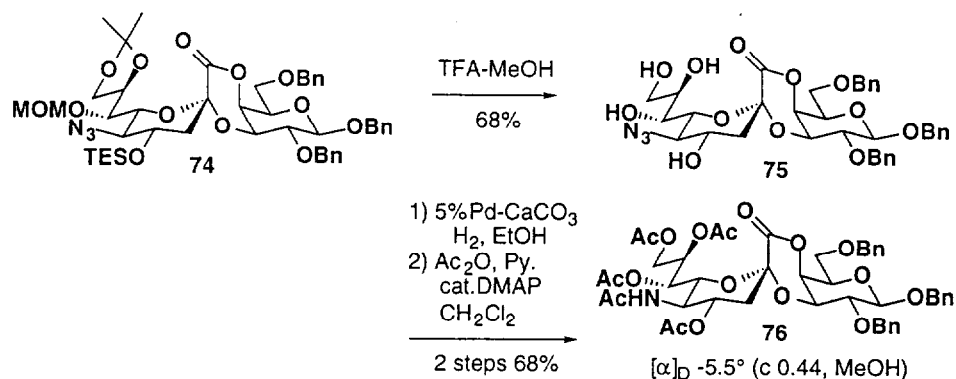


Figure 4-59

76は長谷川らの手法³²⁾により合成した2糖**77**¹⁹⁾ (b), (c)³³⁾をDBUで処理して得られるラクトンと、そのスペクトルデータが全て一致したことにより立体化学の一致を確認した (Figure 4-60)。すなわち、分子内グリコシル化反応によって得られた**49**の主生成物は、望む α -グリコシドであることが分かった。

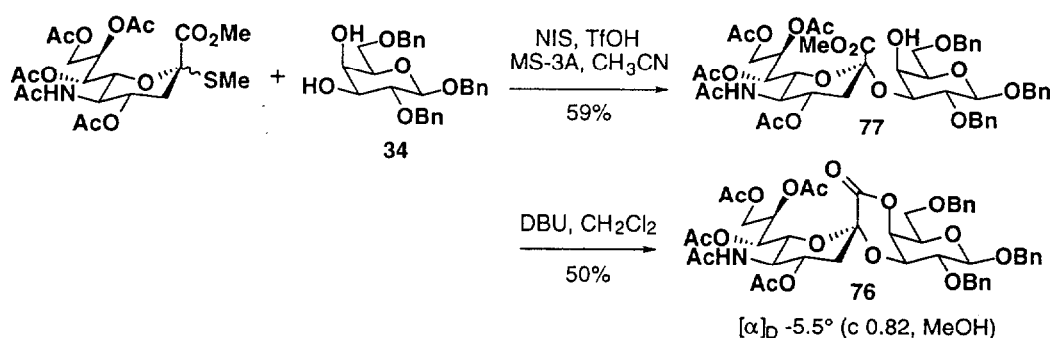


Figure 4-60

出発原料としてガラクトース誘導体**34**を用いることによってGM4中間体**76**を得ることができた。次に2糖であるラクトース誘導体**78**³⁴⁾を用いて、GM3中間体の合成を行った。

78の3, 4-O-ジブチルスタニレン誘導体に対し、3当量の α -クロロフェニルチオ酢酸イソプロピル**40**と1当量の臭化テトラブチルアンモニウムを作用させるところ、 α -アルコキシフェニルチオ酢酸エステル**79**を収率63%、2.9:1のジアステレオ混合物として得ることができた (Figure 4-61)。ラクトンの立体化学はNOEを用いて決定した。すなわち、主生成物についてはラクトンの α -プロトンとラクトースの2'位のプロトン、マイナー生成物についてはラクトンの α -プロトンとラクトースの4'位のプロトンとのNOEから明らかにした。

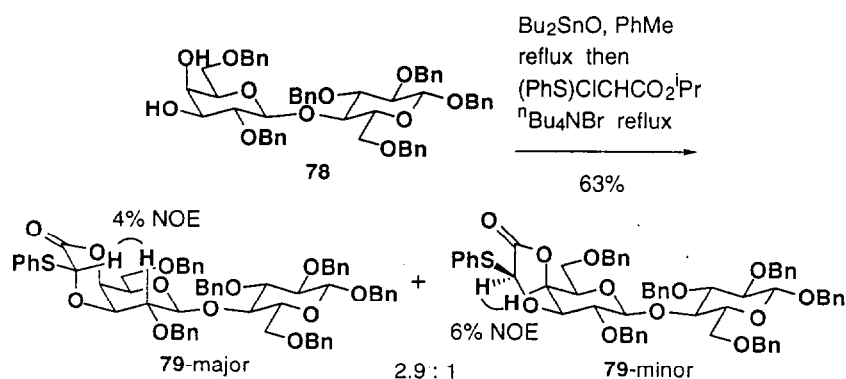


Figure 4-61

得られた**79**の主生成物に対し、ガラクトース誘導体**36-major**を用いた時と同じ条件でアルキル化反応を行ったところ、望むアルキル化体**80**を収率68%で得ることに成功した (Figure 4-62)。なおこの化合物はジアステレオ混合物であったため、エトキシエチル基を除去し単一化合物であることを確認してから、4' '位のビニルプロトンとラクトースの4'位のプロトンとのNOE差スペクトルを測定することにより、アルキル化反応がコンベックス面で起きていることを明らかにした。

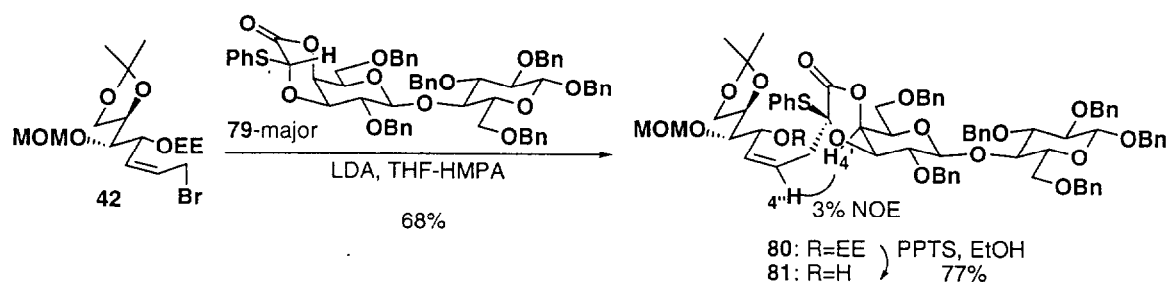


Figure 4-62

鍵反応である分子内グリコシル化は、先ほど最も良い選択比を与えた PST-DTBP を用いて行った。その結果、分子内グリコシル化体**82-α**および**82-β**を収率81%、選択比約3 : 1で得ることができた (Figure 4-63)。

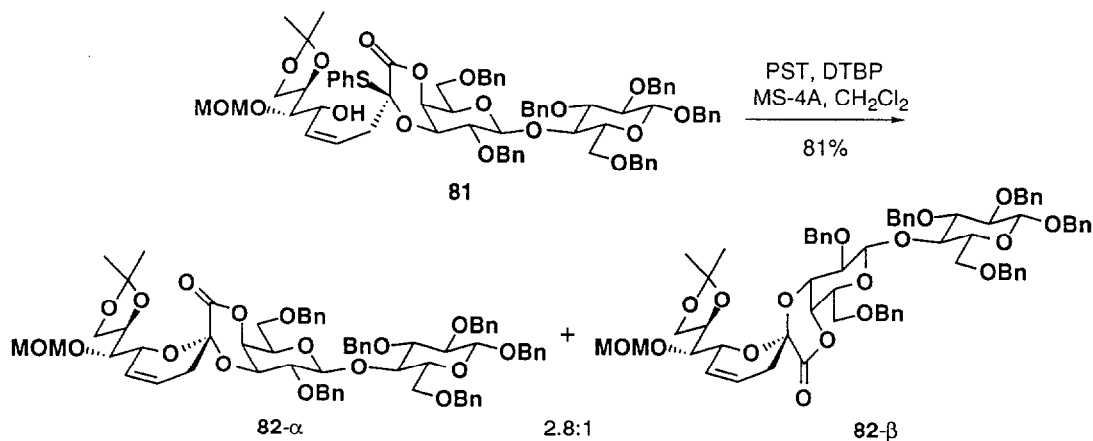


Figure 4-63

しかしこの時点で、立体化学を決定することができなかったため、主生成物**82- α** のシアル酸への誘導を行った (Figure 4-64)。この誘導は、オレフィンのジオールへの酸化、ジオールの立体反転、エクアトリアル水酸基の選択的保護、アキシアル水酸基のアジドへの変換、保護基の除去、アセチル化という一連の操作によって行い、これにより**90**を得ることができた。**90**は、別途合成した**91**^{19) (b) 35)}より得られるラクトンとそのスペクトルデータが一致したことにより、望む α -グリコシドであると決定した (Figure 4-65)。

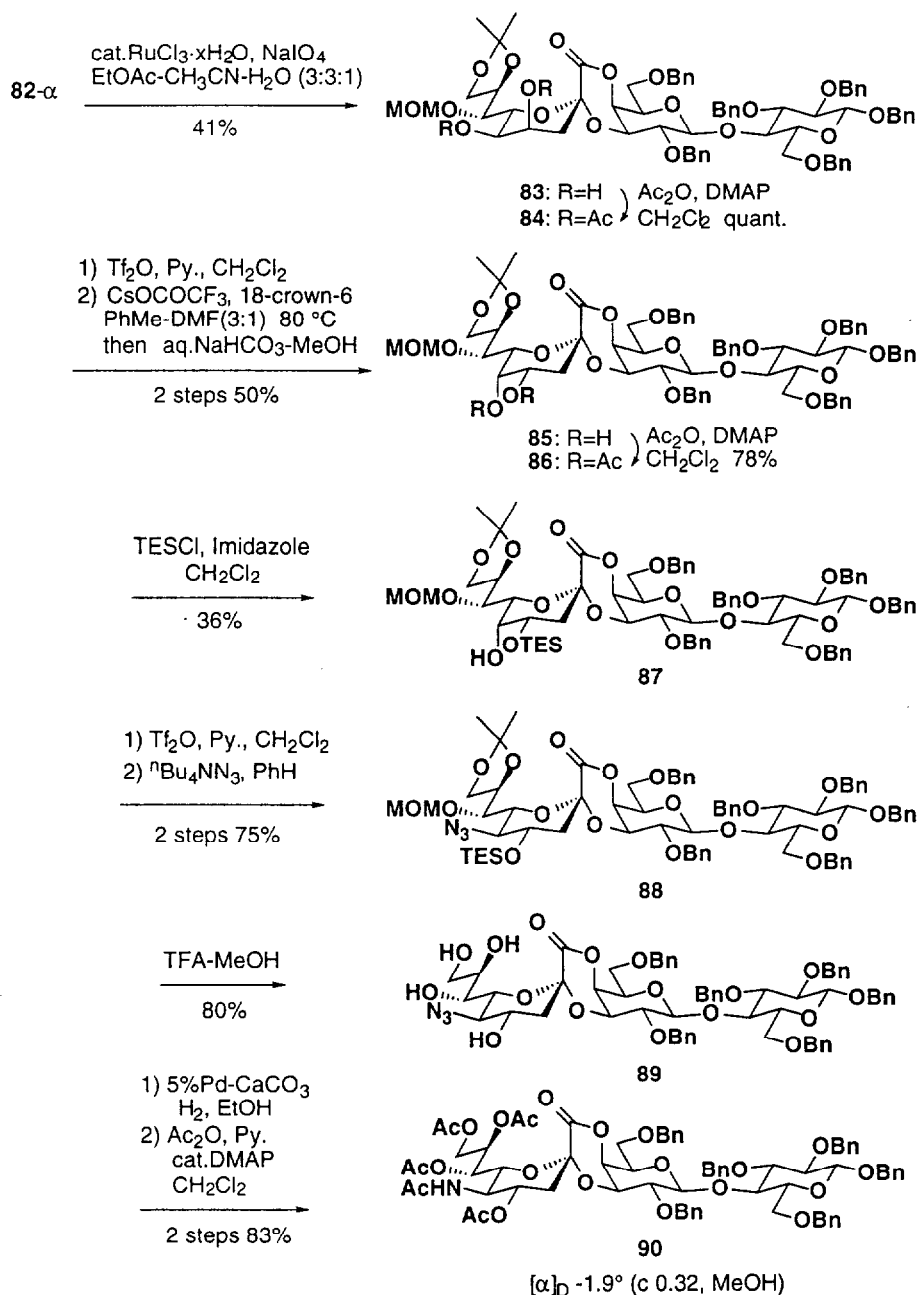


Figure 4-64

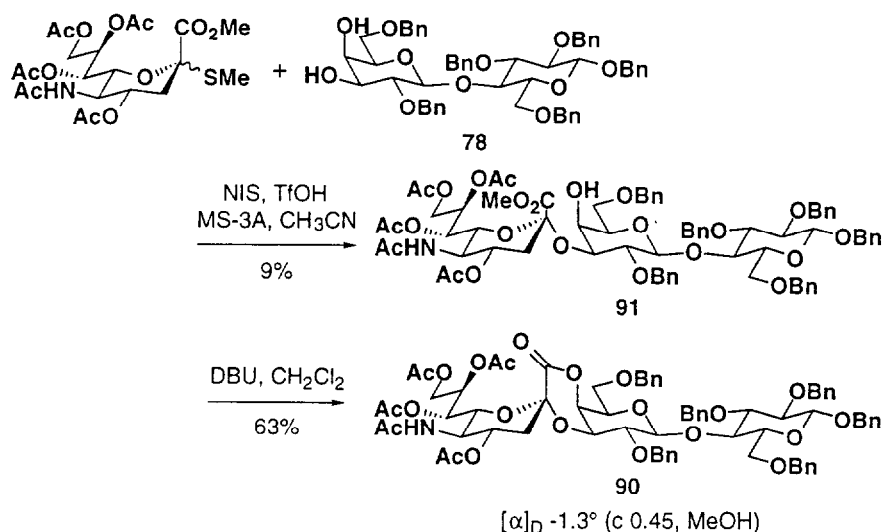


Figure 4-65

またこの手法は、一般に構築が困難なシアル酸同士の α 2-8 結合の合成にも応用できる。すなわち、シアル酸の 7・8 位に α -アルコキシフェニルチオ酢酸エステルを位置選択的に導入することができれば、このラクトン上の 2つの置換基は同一方向に存在しているため、アルキル化は置換基のない側から起こり、グリコシル化もその置換基を避け、かつ S_N2 反応で進行するので、望む α -グリコシドを得ることが可能となる (Figure 4-66)。

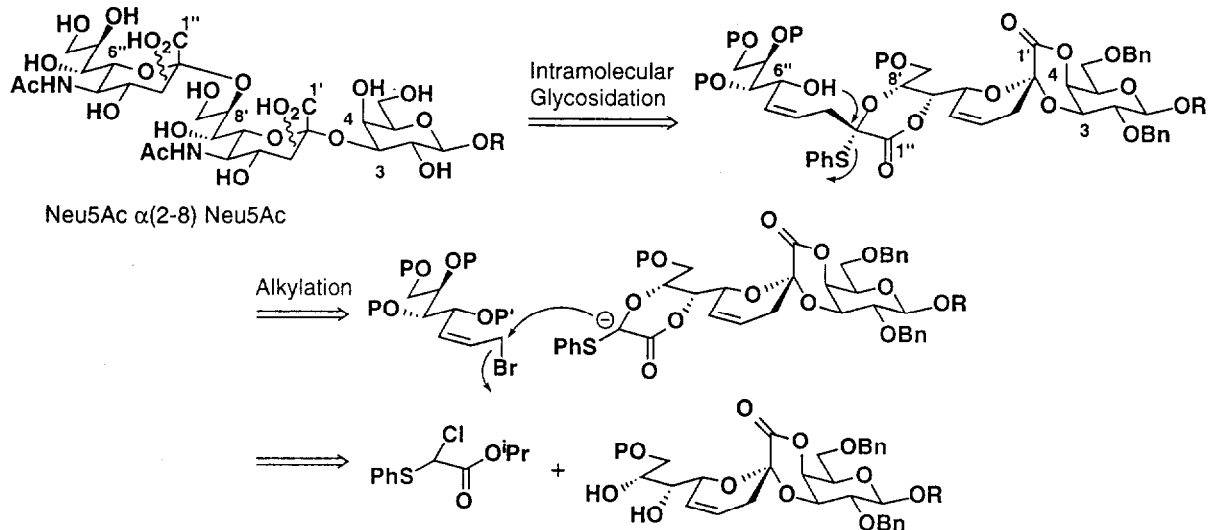


Figure 4-66

References

- 1) (a) Nicolaou, K. C.; Hummel, C. W.; Bockovich, N. J.; Wong, C.-H. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1991**, 870. (b) Nicolaou, K. C.; Hummel, C. W.; Iwabuchi, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 3126. (c) Danishefsky, S. J.; Koseki, K.; Griffith, D. A.; Gervay, J.; Peterson, J. M.; McDonald, F. E.; Oriyama, T. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 8331. (d) Danishefsky, J. D.; Gervay, J.; Peterson, J. M.; McDonald, F. E.; Koseki, K.; Griffith, D. A.; Oriyama, T.; Marsden, S. P. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 1940.
- 2) Yamada, H.; Imamura, K.; Takahashi, T. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 391.
- 3) (a) Ziegler, T.; Lau, R. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 1417. (b) Lau, R.; Schule, G.; Schwaneberg, U.; Ziegler, T. *Liebigs Ann.* **1995**, 1745. (c) Ziegler, T.; Lemanski, G.; Rakoczy, A. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 8973. (d) Ziegler, T.; Lemanski, G. *Eur. J. Org. Chem.* **1998**, 163. (e) Ziegler, T.; Lemanski, G. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 3129. (f) Valverde, S.; Gomez, A. M.; Hernandez, A.; Herradon, B.; Lopez, J. C. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1995**, 2005. (g) Valverde, S.; Gomez, A. M.; Hernandez, A.; Herradon, B.; Lopez, J. C. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 1105. (h) Schmidt, R. R.; Huchel, U. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 7693.
- 4) (a) Okamoto, K.; Kondo, T.; Goto, T. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1987**, *60*, 631. (b) Banaszek, A. *Tetrahedron* **1995**, *51*, 4231.
- 5) (a) Claesson, A.; Luthman, K. *Acta Chem. Scand. B* **1982**, *36*, 719. (b) Schmid, W.; Christian, R.; Zbiral, E. *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 3643.
- 6) Lubineau, A.; Queneau, Y. *J. Carbohydr. Chem.* **1995**, *14*, 1295.
- 7) Ikeda, K.; Akamatsu, S.; Achiwa, K. *Carbohydr. Res.* **1989**, *189*, c1.
- 8) Kunz, H.; Waldmann, H.; Klinkhammer, U. *Helv. Chim. Acta* **1988**, *71*, 1868.
- 9) Furuhata, K.; Sato, S.; Anazawa, K.; Goto, M.; Takayanagi, H.; Ogura, H. *Chem. Pharm. Bull.* **1987**, *35*, 3609.
- 10) Kunz, H.; Sager, W. *Helv. Chim. Acta* **1985**, *68*, 283.
- 11) Mukaiyama, T.; Murai, Y.; Shoda, S. *Chem. Lett.* **1981**, 431.
- 12) Suzuki, K.; Maeta, H.; Matsumoto, T. *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 4853.
- 13) Frerot, E.; Coste, J.; Pantaloni, A.; Dufour, M.-N.; Jouin, P. *Tetrahedron* **1991**, *47*, 259.
- 14) (a) Okamoto, K.; Kondo, T.; Goto, T. *Chem. Lett.* **1986**, 1449. (b) Okamoto, K.; Kondo, T.; Goto, T. *Tetrahedron* **1987**, *43*, 5909.
- 15) Tsvetkov, Y. E.; Schmidt, R. R. *Carbohydr. Lett.* **1996**, *2*, 149.
- 16) (a) Paquet, F.; Sinay, P. *Tetrahedron Lett.* **1984**, *25*, 3071. (b) Vlahov, I. R.; Vlahova, P. I.; Schmidt, R. R. *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 7503.
- 17) (a) Mukaiyama, T.; Sugaya, T.; Marui, S.; Nakatsuka, T. *Chem. Lett.* **1982**, 1555. (b) Hindsgaul, O.; McAuliffe, J. C. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 1234. (c) McAuliffe, J. C.; Hindsgaul, O. *Synlett* **1998**, 307.
- 18) (a) Huang, H.; Wong, C.-H. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 3100. (b) Hiruma, K.; Kajimoto,

- T.; Weitz-Schmidt, G.; Ollmann, Ian; Wong, C.-H. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 9265.
- 19) (a) Liptak, A.; Janossy, L.; Imre, J.; Nanasi, P. *Acta Chim. Acad. Sci. Hung.* **1979**, *101*, 81. (b) Ogawa, T.; Sugimoto, M. *Carbohydr. Res.* **1985**, *135*, C5. (c) Numata, M.; Sugimoto, M.; Koike, K.; Ogawa, T. *Carbohydr. Res.* **1987**, *163*, 209.
- 20) (a) Trost, B.M.; Hiroi, K.; Kurozumi, S. *J. Am. Chem. Soc.* **1975**, *97*, 438. (b) Trost, B.M.; Salzmann, T. N.; Hiroi, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1976**, *98*, 4887. (c) Brocksom, T. J.; Petragnani, N.; Rodrigues, R. *J. Org. Chem.* **1974**, *39*, 2114.
- 21) (a) Takahashi, T.; Hashiguchi, S.; Kasuga, K.; Tsuji, J. *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, *100*, 7424. (b) Kamata, S.; Uyeo, S.; Haga, N.; Nagata, W. *Synth. Commun.* **1973**, *3*, 265. (c) Hirai, K.; Iwano, Y.; Kishida, Y. *Tetrahedron Lett.* **1977**, 2677. (d) Yamagiwa, S.; Kosugi, H.; Uda, H. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1978**, *51*, 3011. (e) Kato, M.; Saito, H.; Yoshikoshi, A. *Chem. Lett.* **1984**, 213. (f) Oehlschlager, A. C.; Wong, J. W.; Verigin, V. G.; Pierce, Jr. H. D. *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 5009.
- 22) Brown, D. S.; Ley, S. V.; Vile, S.; Thompson, M. *Tetrahedron* **1991**, *47*, 1329.
- 23) Martichonok, V.; Whitesides, G. M. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 1702.
- 24) (a) Sharpless, K. B.; Chong, A. O.; Oshima, K. *J. Org. Chem.* **1976**, *41*, 177. (b) Sharpless, K. B.; Herranz, E. *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 2544.
- 25) Shing, T. K. M.; Tam, E. K. W.; Tai, V. W.-F.; Chung, I. H. F.; Jiang, Q. *Chem. Eur. J.* **1996**, *2*, 50.
- 26) (a) Cha, J. K.; Christ, W. J.; Kishi, Y. *Tetrahedron Lett.* **1983**, *24*, 3943. (b) Christ, W. J.; Cha, J. K.; Kishi, Y. *Tetrahedron Lett.* **1983**, *24*, 3947. (c) Cha, J. K.; Christ, W. J.; Kishi, Y. *Tetrahedron* **1984**, *40*, 2247.
- 27) Donohoe, T. J.; Moore, P. R.; Waring, M. J.; Newcombe, N. J. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 5027.
- 28) (a) Mitsunobu, O. *Synthesis* **1981**, 1. (b) Martin, S. F.; Dodge, J. A. *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 3017. (c) Saiah, M.; Bessodes, M.; Antonakis, K. *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 4317.
- 29) (a) David, S.; Fernandez-Mayoralas, A. *Carbohydr. Res.* **1987**, *165*, c11. (b) Alais, J.; David, S. *Carbohydr. Res.* **1990**, *201*, 69.
- 30) (a) Sato, K.; Yoshitomo, A. *Chem. Lett.* **1995**, 39. (b) Sato, K.; Yoshitomo, A.; Takai, Y. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1997**, *70*, 885.
- 31) Eisele, T.; Toepfer, A.; Kretzschmar, G.; Schmidt, R. R. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 1389.
- 32) Hasegawa, A.; Nagahama, T.; Ohki, H.; Hotta, K.; Ishida, H.; Kiso, M. *J. Carbohydr. Chem.* **1991**, *10*, 493.
- 33) Marra, A.; Sinay, P. *Gazz. Chim. Ital.* **1987**, *117*, 563.
- 34) Koike, K.; Sugimoto, M.; Sato, S.; Ito, Y.; Nakahara, Y.; Ogawa, T. *Carbohydr. Res.* **1987**, *163*, 189. (b) Paulsen, H.; Paal, M. *Carbohydr. Res.* **1985**, *137*, 39.
- 35) Paulsen, H.; von Dessen, U. *Carbohydr. Res.* **1986**, *146*, 147.

Experimental Section

Methyl 6-*O*-*tert*-butyldimethylsilyl-3,4-*O*-isopropylidene- β -D-galactopyranoside (**2**)

To a stirred mixture of methyl β -D-galactopyranoside (3.00 g, 15.4 mmol), 2,2-dimethoxypropane (4.5 mL, 37 mmol) and dry DMF (20 mL) was added PTS (41 mg, 0.24 mmol) at room temperature under argon. After being stirred for 3 days, the reaction mixture was neutralized with triethylamine, concentrated and azeotroped five times from toluene. The residue was used for the next reaction without further purification.

To a stirred solution of the crude in dry dichloromethane (25 mL) were added triethylamine (1.8 mL, 13 mmol), TBSCl (1.53 g, 10.1 mmol) and DMAP (72 mg, 0.59 mmol) at room temperature under argon. After being stirred for 4 h, the mixture was partitioned between ethyl acetate (100 mL) and saturated aq. NH_4Cl (50 mL), and the layers were separated. The aqueous layer was extracted with further ethyl acetate (2 x 50 mL) and the combined extracts were washed with saturated aq. NaHCO_3 and brine, dried over MgSO_4 , filtered and evaporated *in vacuo*. The residue was subjected to flash chromatography, eluting with 17:3 hexane:ethyl acetate to afford **2** (2.74 g, 7.9 mmol, 51%) as a colorless oil.

IR (KBr)

3452, 2926, 1469, 1379, 1248, 1217, 1080, 1038, 838.

^1H NMR (270 MHz, CDCl_3)

δ 0.08 (s, 6H, Me_2Si)

δ 0.90 (s, 9H, $^t\text{BuSi}$)

δ 1.33, 1.51 (2s, 6H, acetonide)

δ 3.50 (dd, 1H, $J_{1,2}=8.3, J_{2,3}=7.3\text{Hz}$, H-2)

δ 3.53 (s, 3H, OMe)

δ 3.80 (ddd, 1H, $J_{4,5}=2.0, J_{5,6}=5.6, J_{5,6}=7.3\text{Hz}$, H-5)

δ 3.86 (dd, 1H, $J_{\text{gem}}=9.6\text{Hz}$, H-6)

δ 3.93 (dd, 1H, H-6')

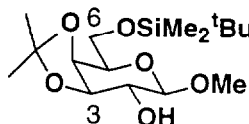
δ 4.05 (dd, 1H, $J_{3,4}=5.3\text{Hz}$, H-3)

δ 4.07 (d, 1H, H-1)

δ 4.20 (dd, 1H, H-4).

^{13}C NMR (67.8 MHz, CDCl_3)

δ -5.5, -5.4, 18.2, 25.8, 26.3, 28.2, 56.8, 62.0, 73.1, 73.7, 73.8, 78.8, 103.4, 110.0.



Methyl 5-acetamido-4,7,8,9-tetra-*O*-acetyl-2,3,5-trideoxy-D-glycero-D-galacto-non-2-enopyranosonate (**1**)

To a stirred solution of **3** (457 mg, 0.856 mmol), azeotroped two times from toluene, in dry acetonitrile (12 mL) was added TMSOTf (0.20 mL, 1.0 mmol) at 0 °C under argon. After being stirred for 2 h at the same temperature, the mixture was neutralized with triethylamine. The solvent was removed *in vacuo* and the residue was subjected to flash chromatography, eluting with ethyl acetate to afford **1** (381 mg, 0.805 mmol, 94%) as an amorphous mass.

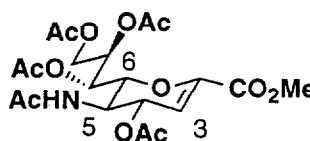
IR (KBr)

3376, 1743, 1661, 1540, 1438, 1371, 1222.

^1H NMR (270 MHz, CDCl_3)

δ 1.94, 2.06, 2.07, 2.08, 2.13 (5s, 15H, NAc, OAc)

δ 3.81 (s, 3H, CO_2Me)



δ 4.20 (dd, 1H, $J_{8,9}=7.0, J_{gem}=12.4$ Hz, H-9)

δ 4.37-4.42 (m, 2H, H-5,6)

δ 4.61 (dd, 1H, $J_{8,9}=3.1$ Hz, H-9')

δ 5.36 (ddd, 1H, $J_{7,8}=4.8$ Hz, H-8)

δ 5.47-5.53 (m, 2H, H-4,7)

δ 5.61 (br-s, 1H, NH)

δ 6.01 (d, 1H, $J_{3,4}=3.0$ Hz, H-3).

^{13}C NMR (67.8 MHz, CDCl_3)

δ 20.8x2, 20.9x2, 23.2, 46.7, 52.7, 62.0, 67.7, 67.8, 70.6, 107.9, 145.1, 161.7, 170.1x2, 170.2, 170.6, 170.8.

Methyl 2-*O*-(5-acetamido-4,7,8,9-tetra-*O*-acetyl-2,3,5-trideoxy-D-glycero-D-galacto-non-2-enopyranosonyl)-6-*O*-*tert*-butyldimethylsilyl-3,4-*O*-isopropylidene- β -D-galactopyranoside (**4**)

To a stirred solution of **1** (1.81 g, 3.82 mmol) in dry methanol (70 mL) was added a catalytic amount of sodium methoxide at room temperature and the mixture was stirred for 7 h under argon. Then, water was added and the mixture was stirred for additional 2 h. The mixture was neutralized with Amberlite IR-120B, filtered, concentrated and freeze-dried.

To a stirred solution of the residue in dry pyridine (12 mL) were added acetic anhydride (5.5 mL, 58 mmol) and a catalytic amount of DMAP at 0 °C under argon and the mixture was stirred at room temperature for 8 h. Then, methanol was added and the mixture was acidified with 6 M HCl. Chloroform (100 mL) was added and the layers were separated. The aqueous layer was extracted with further chloroform (3 x 50 mL) and the combined extracts were washed with brine, dried over MgSO_4 , filtered and evaporated *in vacuo*. The residue was used for the next reaction without further purification.

To powdered MS-4A were added a solution of the residue and the alcohol **2** (0.78 g, 2.2 mmol), azeotroped two times from toluene, in dry dichloromethane (60 mL) and HOBT (0.66 g, 4.9 mmol) at room temperature and the mixture was stirred for 30 min under argon. Then, dry triethylamine (0.68 mL, 4.9 mmol), EDCI (0.94 g, 4.9 mmol) and DMAP (0.20 g, 1.6 mmol) were added. After being stirred for 1 day, the mixture was filtered through Celite. The filtrate was concentrated and the residue was subjected to flash chromatography, eluting with ethyl acetate to give the product, which was further purified by GPC to afford **4** (1.49 g, 1.88 mmol, 49%) as a colorless oil.

IR (KBr)

3374, 2930, 1746, 1663, 1534, 1371, 1222, 1110, 1076, 1047, 839.

^1H NMR (270 MHz, CDCl_3)

(Gal moiety)

δ 0.08 (s, 6H, Me_2Si)

δ 0.89 (s, 9H, $^t\text{BuSi}$)

δ 1.31, 1.54 (2s, 6H, acetonide)

δ 3.48 (s, 3H, OMe)

δ 3.82-3.92 (m, 3H, H-5,6,6')

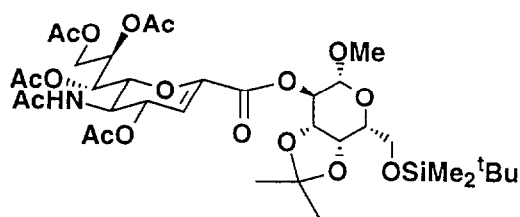
δ 4.20 (dd, 1H, $J_{2,3}=7.3, J_{3,4}=2.6$ Hz, H-3)

δ 4.21 (dd, 1H, $J_{4,5}<1$ Hz, H-4)

δ 4.33 (d, 1H, $J_{1,2}=8.3$ Hz, H-1)

δ 5.01 (dd, 1H, H-2)

(Neu5Ac moiety)



δ 1.92, 2.04, 2.055, 2.060, 2.12 (5s, 15H, NAc,OAc)
 δ 4.17 (dd, 1H, $J_{8,9}=6.9, J_{\text{gem}}=12.2\text{Hz}$, H-9)
 δ 4.32-4.40 (m, 2H, H-5,6)
 δ 4.32 (dd, 1H, $J_{8,9}=3.1\text{Hz}$, H-9')
 δ 5.30 (ddd, 1H, $J_{7,8}=4.8\text{Hz}$, H-8)
 δ 5.46-5.59 (m, 3H, H-4,7,NH)
 δ 6.01 (d, 1H, $J_{3,4}=3.0\text{Hz}$, H-3).

Methyl 2-*O*-(5-acetamido-4,7,8,9-tetra-*O*-acetyl-2,3,5-trideoxy-D-glycero-D-galacto-non-2-enopyranosonyl)- β -D-galactopyranoside (**5**)

To a stirred solution of **4** (193 mg, 0.244 mmol) in methanol (7.5 mL) was added CSA (17.0 mg, 0.073 mmol) at room temperature. After being stirred for 8 h, the reaction mixture was neutralized with triethylamine (10 μL). The solvent was removed *in vacuo* and the residue was subjected to flash chromatography, eluting with 9:1 chloroform:methanol to afford **5** (120 mg, 0.189 mmol, 78%) as a white solid.

IR (KBr)

3422, 2922, 1741, 1657, 1541, 1372, 1227, 1140, 1047.

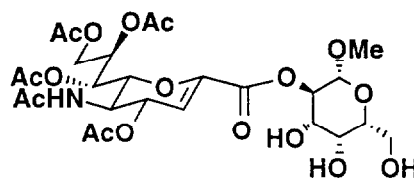
^1H NMR (270 MHz, CD_3OD)

(Gal moiety)

δ 3.49 (s, 3H, OMe)
 δ 3.58 (ddd, 1H, $J_{4,5}<1, J_{5,6}=J_{5,6}=5.9\text{Hz}$, H-5)
 δ 3.72 (dd, 1H, $J_{2,3}=9.9, J_{3,4}=3.3\text{Hz}$, H-3)
 δ 3.73-3.83 (m, 2H, H-6,6')
 δ 3.89 (dd, 1H, H-4)
 δ 4.44 (d, 1H, $J_{1,2}=7.9\text{Hz}$, H-1)
 δ 5.07 (dd, 1H, H-2)

(Neu5Ac moiety)

δ 1.87, 2.027, 2.033, 2.04, 2.10 (5s, 15H, NAc,OAc)
 δ 4.15 (dd, 1H, $J_{8,9}=6.5, J_{\text{gem}}=12.4\text{Hz}$, H-9)
 δ 4.26 (dd, 1H, $J_{4,5}=8.6, J_{5,6}=10.6\text{Hz}$, H-5)
 δ 4.46 (dd, 1H, $J_{6,7}=2.3\text{Hz}$, H-6)
 δ 4.59 (dd, 1H, $J_{8,9}=2.7\text{Hz}$, H-9')
 δ 5.35 (ddd, 1H, $J_{7,8}=6.1\text{Hz}$, H-8)
 δ 5.50 (dd, 1H, H-7)
 δ 5.55 (dd, 1H, $J_{3,4}=2.6\text{Hz}$, H-4)
 δ 5.95 (d, 1H, H-3).



Methyl 2-*O*-(5-acetamido-4,7,8,9-tetra-*O*-acetyl-2,3-dibromo-2,3,5-trideoxy-D-erythro- β -L-manno-2-nonulopyranosonyl)-6-*O*-*tert*-butyldimethylsilyl-3,4-*O*-isopropylidene- β -D-galactopyranoside (**17**)

To a stirred solution of **4** (270 mg, 0.341 mmol) in dry dichloromethane (3.5 mL) was added bromine (20 μL , 0.39 mmol) at 0 $^{\circ}\text{C}$ under argon. After being stirred for 30 min, the reaction mixture was diluted dichloromethane and poured into saturated aq. $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ and saturated aq. NaHCO_3 , and the layers were separated. The aqueous layer was

extracted with further dichloromethane (4 x 20 mL) and the combined extracts were washed with brine, dried over MgSO_4 , filtered and evaporated *in vacuo*. The residue was subjected to flash chromatography, eluting with ethyl acetate to afford **17** (317 mg, 0.341 mmol, 98%) as a colorless oil.

IR (KBr)

3384, 2930, 1749, 1692, 1668, 1536, 1371, 1220, 1077, 1049, 839, 598.

^1H NMR (270 MHz, CDCl_3)

(Gal moiety)

δ 0.09 (s, 6H, Me_2Si)

δ 0.90 (s, 9H, $^t\text{BuSi}$)

δ 1.33, 1.56 (2s, 6H, acetonide)

δ 3.50 (s, 3H, OMe)

δ 3.84-4.07 (m, 3H, H-5,6,6')

δ 4.21-4.32 (m, 2H, H-3,4)

δ 4.36 (d, 1H, $J_{1,2}=7.7\text{Hz}$, H-1)

δ 4.98 (dd, 1H, $J_{2,3}=7.3\text{Hz}$, H-2)

(Neu5Ac moiety)

δ 1.96, 2.05, 2.09, 2.12, 2.15 (5s, 15H, NAc,OAc)

δ 4.14 (dd, 1H, $J_{8,9}=5.9, J_{\text{gem}}=12.4\text{Hz}$, H-9)

δ 4.43 (dd, 1H, $J_{8,9}=2.6\text{Hz}$, H-9')

δ 4.46 (dd, 1H, $J_{5,6}=9.8, J_{6,7}=1.8\text{Hz}$, H-6)

δ 4.55 (ddd, 1H, $J_{4,5}=10.2, J_{5,\text{NH}}=10.4\text{Hz}$, H-5)

δ 5.05 (d, 1H, $J_{3,4}=3.3\text{Hz}$, H-3)

δ 5.21 (ddd, 1H, $J_{7,8}=7.1\text{Hz}$, H-8)

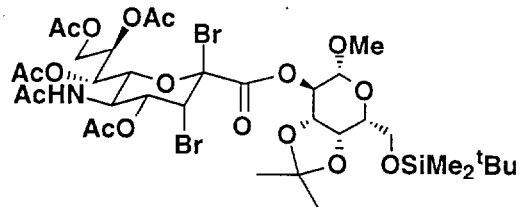
δ 5.43 (dd, 1H, H-7)

δ 5.59 (d, 1H, NH)

δ 5.76 (dd, 1H, H-4).

^{13}C NMR (67.8 MHz, CDCl_3)

δ -5.4, -5.3, 18.3, 20.7, 20.8x2, 21.1, 23.3, 25.9, 26.4, 27.8, 45.6, 52.5, 57.0, 62.1x2, 67.1, 68.9, 69.9, 73.2, 73.3, 73.5, 76.0, 76.4, 76.5, 91.8, 101.3, 110.4, 162.3, 169.8, 170.30, 170.34, 170.5, 170.7.



Methyl 2-*O*-(5-acetamido-4,7,8,9-tetra-*O*-acetyl-2,3-dibromo-2,3,5-trideoxy-D-erythro- β -L-manno-2-nonulopyranosonyl)- β -D-galactopyranoside (**6**)

To a stirred solution of **17** (287 mg, 0.301 mmol) in methanol (9.0 mL) was added CSA (21.8 mg, 0.094 mmol) at room temperature. After being stirred for 6 h, the reaction mixture was neutralized with triethylamine (13 μL). The solvent was removed *in vacuo* and the residue was subjected to flash chromatography, eluting with 16:1 chloroform:methanol to afford **6** (168 mg, 0.211 mmol, 70%) as a white solid.

IR (KBr)

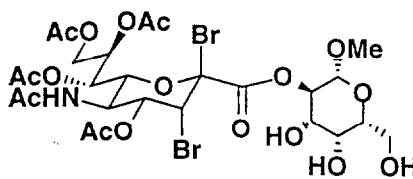
3432, 2930, 1745, 1664, 1550, 1371, 1225, 1049, 757, 597.

^1H NMR (270 MHz, CD_3OD)

(Gal moiety)

δ 3.52 (s, 3H, OMe)

δ 3.59 (ddd, 1H, $J_{4,5}<1, J_{5,6}=J_{5,6}=5.8\text{Hz}$, H-5)



δ 3.70-3.79 (m, 2H, H-6,6')
 δ 3.82 (dd, 1H, $J_{2,3}=9.9, J_{3,4}=3.3$ Hz, H-3)
 δ 3.89 (dd, 1H, H-4)
 δ 4.45 (d, 1H, $J_{1,2}=7.9$ Hz, H-1)
 δ 5.04 (dd, 1H, H-2)
 (Neu5Ac moiety)
 δ 1.90, 2.02, 2.07, 2.09, 2.11 (5s, 15H, NAc, OAc)
 δ 4.08 (dd, 1H, $J_{8,9}=5.5, J_{\text{gem}}=12.5$ Hz, H-9)
 δ 4.40 (dd, 1H, $J_{8,9}=2.6$ Hz, H-9')
 δ 4.48 (dd, 1H, $J_{5,6}=11.1, J_{6,7}=2.2$ Hz, H-6)
 δ 4.70 (dd, 1H, $J_{4,5}=10.6$ Hz, H-5)
 δ 5.17 (d, 1H, $J_{3,4}=3.4$ Hz, H-3)
 δ 5.26 (ddd, 1H, $J_{7,8}=8.0$ Hz, H-8)
 δ 5.46 (dd, 1H, H-7)
 δ 5.58 (d, 1H, H-4).

Benzyl 5-acetamide-2,4,7,8,9-penta-O-acetyl-3,5-dideoxy-D-glycero- β -D-galacto-2-nonulopyranosonate (10**)**

To a stirred mixture of Neu5Ac (150 mg, 0.485 mmol), Drierite (0.24 g), K_2CO_3 (48.8 mg, 0.353 mmol) and dry DMF (3.6 mL) was added benzyl bromide (0.18 mL, 1.5 mmol) at room temperature under argon. After being stirred for 3 h, the reaction mixture was neutralized with Amberlite IR-120B, filtered through Celite. The filtrate was concentrated and azeotroped five times from toluene, and the residue was used for the next reaction without further purification.

To a stirred solution of the residue in dry pyridine (1.7 mL) were added acetic anhydride (0.33 mL) and a catalytic amount of DMAP at 0 °C under argon and the mixture was stirred at room temperature for 12 h. Then, methanol was added and the mixture was concentrated and azeotroped three times from toluene. The residue was subjected to flash chromatography, eluting with 97:3 chloroform:methanol to afford **10** (252 mg, 0.413 mmol, 86%) as an amorphous mass.

IR (KBr)

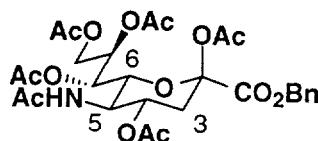
3380, 2952, 1743, 1662, 1542, 1431, 1369, 1231, 1038.

^1H NMR (270 MHz, CDCl_3)

δ 1.89, 2.02x3, 2.11, 2.13 (6s, 18H, NAc, OAc)
 δ 2.05-2.15 (m, 1H, H-3ax.)
 δ 2.55 (dd, 1H, $J_{\text{gem}}=13.5, J_{3\text{eq},4}=5.0$ Hz, H-3eq.)
 δ 4.09-4.18 (m, 3H, H-5,6,9)
 δ 4.45 (dd, 1H, $J_{8,9}=2.6, J_{\text{gem}}=12.4$ Hz, H-9')
 δ 5.09 (ddd, 1H, $J_{7,8}=5.1, J_{8,9}=6.4$ Hz, H-8)
 δ 5.16, 5.25 (2d, 2H, $J_{\text{gem}}=12.2$ Hz, Bn)
 δ 5.18-5.31 (m, 1H, H-4)
 δ 5.35 (br-s, 1H, NH)
 δ 5.38 (dd, 1H, $J_{6,7}=1.8$ Hz, H-7)
 δ 7.33-7.37 (m, 5H, Bn).

^{13}C NMR (67.8 MHz, CDCl_3)

δ 20.79, 20.82x2, 20.89x2, 23.2, 35.9, 49.4, 62.0, 67.9, 68.0, 68.3, 71.3, 72.9, 97.7, 128.5, 128.6, 135.0,



165.4, 168.3, 170.2, 170.3x2, 170.6, 171.0.

Benzyl 5-acetamide-4,7,8,9-tetra-*O*-acetyl-2,3,5-trideoxy-2-fluoro-D-glycero-β-D-galacto-2-nonulopyranosonate (**11**)

A mixture of **10** (46.1 mg, 0.076 mmol) and hydrogen fluoride-pyridine (0.4 mL) was stirred for 2 h at 0 °C under argon. Then, the reaction mixture was partitioned between dichloromethane (20 mL) and cold water (10 mL), and the layers were separated. The aqueous layer was extracted with further dichloromethane (4 x 10 mL) and the combined extracts were washed with saturated aq. NaHCO₃ and brine, dried over MgSO₄, filtered and evaporated *in vacuo*. The residue was subjected to flash chromatography, eluting with ethyl acetate to afford **11** (41.0 mg, 0.413 mmol, 95%) as an amorphous mass.

IR (KBr)

3380, 1747, 1660, 1541, 1370, 1225, 1038.

¹H NMR (270 MHz, CDCl₃)

δ 1.90, 2.032x2, 2.035, 2.13 (5s, 15H, NAc,OAc)

δ 2.22 (ddd, 1H, *J*_{3ax..F}=35.5, *J*_{gem}=13.6, *J*_{3ax..4}=11.4Hz, H-3ax.)

δ 2.52 (ddd, 1H, *J*_{3eq..F}=*J*_{3eq..4}=4.8Hz, H-3eq.)

δ 4.07 (dd, 1H, *J*_{8,9}=5.9, *J*_{gem}=12.5Hz, H-9)

δ 4.23-4.33 (m, 2H, H-5,6)

δ 4.38 (dd, 1H, *J*_{8,9}=2.6Hz, H-9')

δ 5.15-5.27 (m, 2H, H-4,8)

δ 5.23, 5.30 (2d, 2H, *J*_{gem}=12.0Hz, Bn)

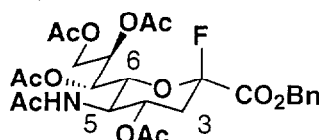
δ 5.43 (dd, 1H, *J*_{6,7}=1.8, *J*_{7,8}=6.6Hz, H-7)

δ 5.47 (br-s, 1H, NH)

δ 7.36-7.39 (m, 5H, Bn).

¹³C NMR (67.8 MHz, CDCl₃)

δ 20.71, 20.77x2, 20.82, 23.1, 35.4 (*J*_{C-3,F}=28Hz), 48.5, 62.2, 67.1, 68.2, 68.3, 70.2, 73.2, 107.8 (*J*_{C-2,F}=231Hz), 128.4, 128.7x2, 134.6, 164.0 (*J*_{C-1,F}=31Hz), 169.9, 170.1, 170.4, 170.6, 171.0.



Methyl 2-*O*-(5-acetamide-4,7,8,9-tetra-*O*-acetyl-2,3,5-trideoxy-2-fluoro-D-glycero-β-D-galacto-2-nonulopyranosonyl)-6-*O*-*tert*-butyldimethylsilyl-3,4-*O*-isopropylidene-β-D-galactopyranoside (**12**).

To 10% Pd-C (100 mg) was added a solution of **11** (41.0 mg, 0.072 mmol) in ethanol (3 mL) at room temperature under hydrogen. After being stirred for 30 min, the reaction mixture was filtered through Celite. The filtrate was concentrated and the residue was used for the next reaction without further purification.

To powdered MS-4A was added a solution of the residue, the alcohol **2** (46.0 mg, 0.131 mmol), HOBT (16.0 mg, 0.118 mmol), DMAP (4.4 mg, 0.036 mmol), azeotrope three times from toluene and triethylamine (14 μL, 0.10 mmol) in dry dichloromethane (2.5 mL) at room temperature and the mixture was stirred for 30 min under argon. Then, EDCI (20.7 mg, 0.107 mmol) was added. After being stirred for 15 h, the mixture was filtered through Celite. The filtrate was concentrated and the residue was subjected to flash chromatography, eluting with ethyl acetate to give the product, which was further purified by GPC to afford **12** (29.0 mg, 0.036 mmol, 50%) as a colorless oil.

IR (KBr)

3380, 2930, 1747, 1664, 1537, 1371, 1223, 1113, 1076, 1044, 839.

¹H NMR (270 MHz, CDCl₃)

(Gal moiety)

δ 0.09 (s, 6H, Me₂Si)

δ 0.90 (s, 9H, ^tBuSi)

δ 1.33, 1.55 (2s, 6H, acetonide)

δ 3.51 (s, 3H, OMe)

δ 3.88-3.94 (m, 3H, H-5,6,6')

δ 3.79-4.28 (m, 2H, H-3,4)

δ 4.39 (d, 1H, *J*_{1,2}=8.2Hz, H-1)

δ 4.95 (dd, 1H, *J*_{2,3}=8.2Hz, H-2)

(Neu5Ac moiety)

δ 1.91, 2.04, 2.05, 2.08, 2.13 (5s, 15H, NAc,OAc)

δ 2.28 (ddd, 1H, *J*_{3ax..F}=35.7, *J*_{gem}=14.2, *J*_{3ax..4}=11.2Hz, H-3ax.)

δ 2.56 (ddd, 1H, *J*_{3eq..F}=4.8, *J*_{3eq..4}=4.9Hz, H-3eq.)

δ 4.04 (dd, 1H, *J*_{8,9}=5.9, *J*_{gem}=12.5Hz, H-9)

δ 4.11-4.23 (m, 2H, H-5,6)

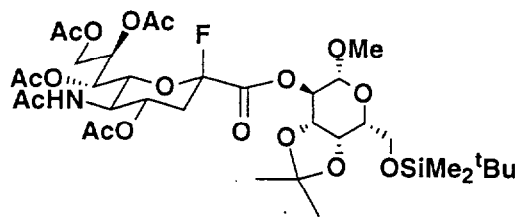
δ 4.36 (dd, 1H, *J*_{8,9}=2.7Hz, H-9')

δ 5.13 (ddd, 1H, *J*_{7,8}=7.6Hz, H-8)

δ 5.25 (ddd, 1H, *J*_{4,5}=10.7Hz, H-4)

δ 5.30-5.38 (m, 1H, NH)

δ 5.42 (dd, 1H, *J*_{6,7}=1.8Hz, H-7).



Methyl 2-*O*-(5-acetamide-4,7,8,9-tetra-*O*-acetyl-2,3,5-trideoxy-2-fluoro-D-glycero-β-D-galacto-2-nonulopyranosonyl)-β-D-galactopyranoside (13)

To a stirred solution of **12** (27.0 mg, 0.033mmol) in methanol (1.0 mL) was added CSA (2.4 mg, 0.010 mmol) at room temperature. After being stirred for 5 h, the reaction mixture was neutralized with triethylamine (2 μL). The solvent was removed *in vacuo* and the residue was subjected to flash chromatography, eluting with 16:1 chloroform:methanol to afford **13** (17.7 mg, 0.027 mmol, 81%) as a white solid.

IR (KBr)

3420, 2916, 1747, 1652, 1556, 1541, 1456, 1373, 1227, 1123, 1075, 1038.

¹H NMR (270 MHz, CD₃OD)

(Gal moiety)

δ 3.51 (s, 3H, OMe)

δ 3.58 (ddd, 1H, *J*_{4,5}<1, (*J*_{5,6}, *J*_{5,6'})=(4.9,5.9)Hz, H-5)

δ 3.72-3.84 (m, 3H, H-3,6,6')

δ 3.90 (dd, 1H, *J*_{3,4}=3.3Hz, H-4)

δ 4.46 (d, 1H, *J*_{1,2}=7.9Hz, H-1)

δ 5.02 (dd, 1H, *J*_{2,3}=9.9Hz, H-2)

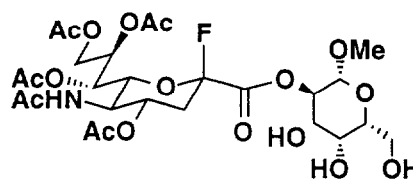
(Neu5Ac moiety)

δ 1.87, 2.01x2, 2.07, 2.10 (5s, 15H, NAc,OAc)

δ 2.14 (ddd, 1H, *J*_{3ax..F}=36.1, *J*_{gem}=13.9, *J*_{3ax..4}=11.2Hz, H-3ax.)

δ 2.59 (ddd, 1H, *J*_{3eq..F}=*J*_{3eq..4}=4.8Hz, H-3eq.)

δ 4.06 (dd, 1H, *J*_{8,9}=5.8, *J*_{gem}=12.5Hz, H-9)



δ 4.12 (dd, 1H, $J_{4,5}=J_{5,6}=10.6\text{Hz}$, H-5)
 δ 4.36 (dd, 1H, $J_{6,7}=2.4\text{Hz}$, H-6)
 δ 4.38 (dd, 1H, $J_{8,9}=3.0\text{Hz}$, H-9')
 δ 5.18 (ddd, 1H, H-4)
 δ 5.20 (ddd, 1H, $J_{7,8}=8.3\text{Hz}$, H-8)
 δ 5.44 (dd, 1H, H-7).

Methyl 2-*O*-(methyl 5-acetamide-4,7,8,9-tetra-*O*-acetyl-3,5-dideoxy-2-thio-D-glycero-D-galacto-2-nonulopyranosidonyl)-6-*O*-*tert*-butyldimethylsilyl-3,4-*O*-isopropylidene- β -D-galactopyranoside (**15**)

To a stirred solution of methyl 5-acetamide-4,7,8,9-tetra-*O*-acetyl-3,5-dideoxy-2-thio-D-glycero-D-galacto-2-nonulopyranosidonic acid (**14**) (0.62 g, 1.2 mmol) and the alcohol **2** (0.62 g, 1.8 mmol), azeotroped three times from toluene, in dry dichloromethane (3.0 mL) were added PyBroP (0.85 g, 1.8 mmol), triethylamine (0.17 mL, 1.2 mmol) and DMAP (76 mg, 0.62 mmol) at room temperature under argon. After being stirred for 36 h, the reaction mixture was concentrated and the residue was subjected to flash chromatography, eluting with 11:1 dichloromethane:acetone to afford **15** (0.54 g, 0.64 mmol, 53%) as a colorless oil.

The diastereoisomers of the product were separated by HPLC (Lichrosorb Si60-5, 7.5x300 mm, eluted with 17% ¹PrOH in hexane, 2.96 ml/min). The first effluent (*R*_t=9-12 min) was α -product and the second (*R*_t=12-17 min) was β -product.

Methyl 2-*O*-(methyl 5-acetamide-4,7,8,9-tetra-*O*-acetyl-3,5-dideoxy-2-thio-D-glycero- α -D-galacto-2-nonulopyranosidonyl)-6-*O*-*tert*-butyldimethylsilyl-3,4-*O*-isopropylidene- β -D-galactopyranoside (**15- α**)

IR (KBr)

3264, 2926, 1743, 1648, 1542, 1370, 1233, 1217, 1117, 1092, 1079, 1047, 1035, 837.

¹H NMR (270 MHz, CDCl₃)

(Gal moiety)

δ 0.09 (s, 6H, Me₂Si)

δ 0.90 (s, 9H, ¹BuSi)

δ 1.32, 1.54 (2s, 6H, acetonide)

δ 3.49 (s, 3H, OMe)

δ 3.81-3.97 (m, 3H, H-5,6,6')

δ 4.12 (dd, 1H, $J_{2,3}=7.9, J_{3,4}=5.0\text{Hz}$, H-3)

δ 4.21 (dd, 1H, $J_{4,5}=1.8\text{Hz}$, H-4)

δ 4.28 (d, 1H, $J_{1,2}=8.4\text{Hz}$, H-1)

δ 5.04 (dd, 1H, H-2)

(Neu5Ac moiety)

δ 1.89, 2.02, 2.04, 2.11, 2.13x2 (6s, 18H, NAc, OAc, SMe)

δ 1.97 (dd, 1H, $J_{\text{gem}}=12.4, J_{3\text{ax},4}=11.9\text{Hz}$, H-3ax.)

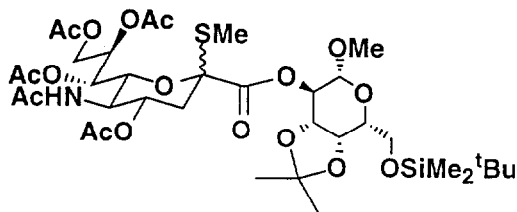
δ 2.75 (dd, 1H, $J_{3\text{eq},4}=4.6\text{Hz}$, H-3eq.)

δ 3.89 (dd, 1H, $J_{5,6}=10.6, J_{6,7}=2.0\text{Hz}$, H-6)

δ 4.07 (dd, 1H, $J_{8,9}=4.3, J_{\text{gem}}=12.5\text{Hz}$, H-9)

δ 4.20 (ddd, 1H, $J_{4,5}=J_{5,\text{NH}}=10.6\text{Hz}$, H-5)

δ 4.28 (dd, 1H, $J_{8,9}=2.6\text{Hz}$, H-9')



δ 4.84 (ddd, 1H, H-4)
 δ 5.15 (d, 1H, NH)
 δ 5.37 (dd, 1H, $J_{7,8}=9.2\text{Hz}$, H-7)
 δ 5.42 (ddd, 1H, H-8).

Methyl 2-*O*-(methyl 5-acetamide-4,7,8,9-tetra-*O*-acetyl-3,5-dideoxy-2-thio-D-glycero- β -D-galacto-2-nonulopyranosidonyl)-6-*O*-*tert*-butyldimethylsilyl-3,4-*O*-isopropylidene- β -D-galactopyranoside (**15**- β)

IR (KBr)

3380, 2930, 1745, 1687, 1665, 1535, 1438, 1371, 1228, 1076, 1039, 839.

^1H NMR (270 MHz, CDCl_3)

(Gal moiety)

δ 0.09 (s, 6H, Me_2Si)
 δ 0.90 (s, 9H, $^t\text{BuSi}$)
 δ 1.33, 1.56 (2s, 6H, acetonide)
 δ 3.48 (s, 3H, OMe)
 δ 3.83-3.92 (m, 3H, H-5,6,6')
 δ 4.13 (dd, 1H, $J_{2,3}=7.6, J_{3,4}=5.1\text{Hz}$, H-3)
 δ 4.22 (dd, 1H, $J_{4,5}<1\text{Hz}$, H-4)
 δ 4.28 (d, 1H, $J_{1,2}=8.1\text{Hz}$, H-1)
 δ 4.99 (dd, 1H, H-2)

(Neu5Ac moiety)

δ 1.89, 2.03x2, 2.05, 2.08, 2.14 (6s, 18H, NAc, OAc, SMe)
 δ 2.22 (dd, 1H, $J_{\text{gem}}=13.7, J_{3\text{ax},4}=11.5\text{Hz}$, H-3ax.)
 δ 2.57 (dd, 1H, $J_{3\text{eq},4}=5.0\text{Hz}$, H-3eq.)
 δ 4.08 (ddd, 1H, $J_{4,5}=J_{5,6}=10.3, J_{5,\text{NH}}=10.2\text{Hz}$, H-5)
 δ 4.22 (dd, 1H, $J_{8,9}=8.0, J_{\text{gem}}=12.6\text{Hz}$, H-9)
 δ 4.34 (dd, 1H, $J_{6,7}=2.2\text{Hz}$, H-6)
 δ 4.73 (dd, 1H, $J_{8,9}=2.7\text{Hz}$, H-9')
 δ 5.17 (ddd, 1H, $J_{7,8}=3.1\text{Hz}$, H-8)
 δ 5.26 (ddd, 1H, H-4)
 δ 5.39-5.44 (m, 1H, NH)
 δ 5.45 (dd, 1H, H-7).

Methyl 2-*O*-(methyl 5-acetamide-4,7,8,9-tetra-*O*-acetyl-3,5-dideoxy-2-thio-D-glycero-D-galacto-2-nonulopyranosidonyl)- β -D-galactopyranoside (**16**)

To a stirred solution of **15** (137 mg, 0.163 mmol) in methanol (5.0 mL) was added CSA (12.4 mg, 0.053 mmol) at room temperature. After being stirred for 8 h, the reaction mixture was neutralized with triethylamine (8 μL). The solvent was removed *in vacuo* and the residue was subjected to flash chromatography, eluting with 16:1 chloroform:methanol to afford **16** (85.4 mg, 0.124 mmol, 77%) as a white solid.

The diastereoisomers of the product were separated by HPLC (Lichrosorb Si60-5, 7.5x300 mm, eluted with 50% $^i\text{PrOH}$ in hexane, 2.96 ml/min). The first effluent ($R_t=19\text{-}27\text{ min}$) was α -product and the second ($R_t=27\text{-}36\text{ min}$) was β -product.

Methyl 2-*O*-(methyl 5-acetamide-4,7,8,9-tetra-*O*-acetyl-3,5-dideoxy-2-thio-D-glycero- α -D-galacto-2-nonulopyranosidonyl)- β -D-galactopyranoside (**16- α**)

IR (KBr)

3424, 2932, 1742, 1663, 1542, 1437, 1370, 1231, 1038.

¹H NMR (270 MHz, CD₃OD)

(Gal moiety)

δ 3.52 (s, 3H, OMe)

δ 3.56 (ddd, 1H, $J_{4,5} < 1$, $J_{5,6} = J_{5,6} = 5.8$ Hz, H-5)

δ 3.71 (dd, 1H, $J_{2,3} = 10.0$, $J_{3,4} = 3.4$ Hz, H-3)

δ 3.72-3.84 (m, 2H, H-6,6')

δ 3.89 (dd, 1H, H-4)

δ 4.42 (d, 1H, $J_{1,2} = 8.1$ Hz, H-1)

δ 5.09 (dd, 1H, H-2)

(Neu5Ac moiety)

δ 1.84, 1.98, 2.00, 2.10, 2.12, 2.14 (6s, 18H, NAc, OAc, SMe)

δ 1.83 (dd, 1H, $J_{\text{gem}} = 12.3$, $J_{3\text{ax},4} = 11.7$ Hz, H-3ax.)

δ 2.83 (dd, 1H, $J_{3\text{eq},4} = 4.8$ Hz, H-3eq.)

δ 3.94-4.04 (m, 2H, H-5,6)

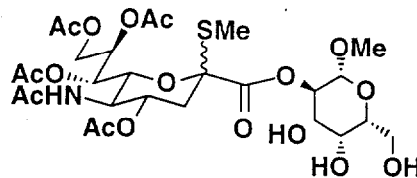
δ 4.09 (dd, 1H, $J_{8,9} = 4.9$, $J_{\text{gem}} = 12.3$ Hz, H-9)

δ 4.39 (dd, 1H, $J_{8,9} = 2.2$ Hz, H-9')

δ 4.85 (ddd, 1H, $J_{4,5} = 10.1$ Hz, H-4)

δ 5.35 (dd, 1H, $J_{6,7} = 1.5$, $J_{7,8} = 7.9$ Hz, H-7)

δ 5.39 (ddd, 1H, H-8).



Methyl 2-*O*-(methyl 5-acetamide-4,7,8,9-tetra-*O*-acetyl-3,5-dideoxy-2-thio-D-glycero- β -D-galacto-2-nonulopyranosidonyl)- β -D-galactopyranoside (**16- β**)

IR (KBr)

3450, 2928, 1743, 1649, 1426, 1371, 1232, 1124, 1075, 1038.

¹H NMR (270 MHz, CD₃OD)

(Gal moiety)

δ 3.51 (s, 3H, OMe)

δ 3.58 (ddd, 1H, $J_{4,5} < 1$, $J_{5,6} = 5.6$, $J_{5,6} = 6.4$ Hz, H-5)

δ 3.68 (dd, 1H, $J_{2,3} = 9.9$, $J_{3,4} = 3.3$ Hz, H-3)

δ 3.74 (dd, 1H, $J_{\text{gem}} = 11.2$ Hz, H-6)

δ 3.79 (dd, 1H, H-6')

δ 3.88 (dd, 1H, H-4)

δ 4.40 (d, 1H, $J_{1,2} = 7.9$ Hz, H-1)

δ 5.05 (dd, 1H, H-2)

(Neu5Ac moiety)

δ 1.85, 1.98, 2.01, 2.04, 2.08, 2.09 (6s, 18H, NAc, OAc, SMe)

δ 2.16 (dd, 1H, $J_{\text{gem}} = 13.9$, $J_{3\text{ax},4} = 11.7$ Hz, H-3ax.)

δ 2.58 (dd, 1H, $J_{3\text{eq},4} = 5.0$ Hz, H-3eq.)

δ 3.96 (dd, 1H, $J_{4,5} = 11.0$, $J_{5,6} = 10.5$ Hz, H-5)

δ 4.19 (dd, 1H, $J_{8,9}=7.3, J_{gem}=12.4$ Hz, H-9)
 δ 4.44 (dd, 1H, $J_{6,7}=2.1$ Hz, H-6)
 δ 4.72 (dd, 1H, $J_{8,9}=2.6$ Hz, H-9')
 δ 5.20 (ddd, 1H, H-4)
 δ 5.24 (ddd, 1H, $J_{7,8}=4.6$ Hz, H-8)
 δ 5.45 (dd, 1H, H-7).

(2Z)-1-bromo-1,2,3-trideoxy-4-*O*-(1-ethoxyethyl)-6,7-*O*-isopropylidene-5-*O*-methoxymethyl-D-arabino-hept-2-enitol (**42**)

To a stirred solution of **41** (3.28 g, 12.5 mmol) in dry dichloromethane (40 mL) were added carbon tetrabromide (5.00 g, 15.1 mmol) and triphenylphosphine (3.6 g, 13.7 mmol) at 0 °C under argon. The reaction mixture was stirred for 10 min and then ethyl vinyl ether (1.44 mL, 15.1 mmol) was added. After being stirred for 10 min, the mixture was partitioned between ethyl acetate (200 mL) and saturated aq. NaHCO₃ (50 mL), and the layers were separated. The aqueous layer was extracted with further ethyl acetate (50 mL) and the combined extracts were washed with saturated aq. NaHCO₃ and brine, dried over MgSO₄, filtered and evaporated *in vacuo*. The residue was subjected to flash chromatography, eluting with 9:1 hexane:ethyl acetate to afford **42** (3.99 g, 10.0 mmol, 80%) as a colorless syrup.

IR (neat)

2976, 2926, 2888, 1444, 1379, 1209, 1152, 1082, 1024, 922, 861, 789.

¹H NMR (270 MHz, CDCl₃)

δ 1.14-1.23 (m, 3H, H-d)

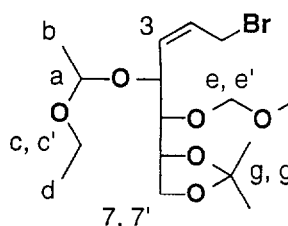
δ 1.31-1.42 (m, 9H, H-b,g,g')

δ 3.37-4.33 (m, 11H, H-1,1',5,6,7,7',c,c',f)

δ 4.54-4.81 (m, 4H, H-4,a,e,e')

δ 5.52-5.71 (m, 1H, H-3)

δ 5.81-6.02 (m, 1H, H-2).



Isopropyl (phenylthio)acetate (**39**)

A mixture of (phenylthio)acetic acid (30.6 g, 182 mmol) and 2-propanol (50 mL, 653 mmol) was refluxed in benzene (90 mL) with conc. H₂SO₄ (0.45 mL, 8.1 mmol) in a Dean-Stark apparatus. After being stirred for 12 h, the reaction mixture was partitioned between ether (300 mL) and saturated aq. NaHCO₃ (100 mL), and the layers were separated. The aqueous layer was extracted with further ether (100 mL) and the combined extracts were washed with brine, dried over MgSO₄, filtered and evaporated *in vacuo*. The residue was distilled at 107 °C (2 mmHg) to afford **39** (35.2g, 167 mmol, 92%) as a colorless oil.

IR (neat)

2974, 1727, 1276, 1104, 741, 691.

¹H NMR (270 MHz, CDCl₃)

δ 1.19 (d, 6H, J_{b,c}=J_{b,c'}=6.3Hz, H-c,c')

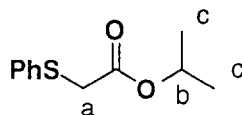
δ 3.60 (s, 2H, H-a)

δ 5.00 (qq, 1H, H-b)

δ 7.19-7.43 (m, 5H, SPh).

¹³C NMR (67.8 MHz, CDCl₃)

δ 21.7, 37.0, 69.2, 127.0, 129.0x2, 130.1.



Lactone derivative of benzyl 2,6-di-*O*-benzyl-3-*O*-[(*R*)-1-carboxyl-1-(phenylthio)-methyl]-β-D-galactopyranoside and lactone derivative of benzyl 2,6-di-*O*-benzyl-3-*O*-[(*S*)-1-carboxyl-1-(phenylthio)-methyl]-β-D-galactopyranoside (**36**)

To a stirred solution of isopropyl (phenylthio)acetate (**39**) (6.4 mL, 33.5 mmol) in dry carbon tetrachloride (16 mL) was added NCS (8.9 g, 66.7 mmol) at room temperature under argon. After being stirred for 12 h, the reaction mixture was filtered through Celite and the filtrate was concentrated to give the crude isopropyl 2-chloro-2-(phenylthio)-acetate (**40**), which was used for the next reaction without further purification.

34 (5.2 g, 11.6 mmol) was refluxed in dry toluene (50 mL) with dibutyltin oxide (3.0 g, 12.1 mmol) in a Dean-Stark apparatus for 8 h. Then, the mixture was cooled to room temperature and a solution of the crude **40** in dry toluene (50 mL) and tetrabutylammonium bromide (3.9 g, 12.1 mmol) were added. After being refluxed for 6 h, the mixture was concentrated and the residue was subjected to flash chromatography, eluting with 90:10-85:15 hexane:ethyl acetate to afford **36**-major (4.73 g, 7.91 mmol, 69%) as a white solid (Rf 0.46 in 2:1 hexane:ethyl acetate) and **36**-minor (0.95 g, 1.59 mmol, 14%) as an amorphous mass (Rf 0.34 in 2:1 hexane:ethyl acetate).

Lactone derivative of benzyl 2,6-di-*O*-benzyl-3-*O*-[(*R*)-1-carboxyl-1-(phenylthio)-methyl]- β -D-galactopyranoside (**36**-major)

$[\alpha]_D +18.4^\circ$ (c 0.90, CHCl₃).

IR (KBr)

2876, 1735, 1452, 1234, 1085, 736, 694.

¹H NMR (270 MHz, CDCl₃)

δ 3.48 (dd, 1H, $J_{1,2}=7.8, J_{2,3}=9.6$ Hz, H-2)

δ 3.67-3.73 (m, 3H, H-5,6,6')

δ 4.01 (dd, 1H, $J_{3,4}=4.0$ Hz, H-3)

δ 4.46 (d, 1H, H-1)

δ 4.51 (dd, 1H, $J_{4,5}<1$ Hz, H-4)

δ 4.54 (s, 1H, Bn)

δ 4.64, 4.93 (2d, 2H, $J_{gem}=11.9$ Hz, Bn)

δ 4.67, 4.84 (2d, 2H, $J_{gem}=11.4$ Hz, Bn)

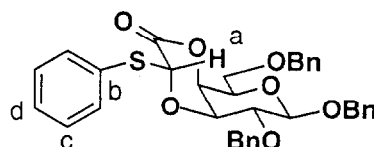
δ 4.99 (s, 1H, H-a)

δ 7.31-7.34 (m, 9H, H-c,d,Bn)

δ 7.54-7.56 (m, 2H, H-b).

¹³C NMR (67.8 MHz, CDCl₃)

δ 67.0, 71.1, 71.5, 72.7, 72.9, 73.7, 74.5, 75.6, 79.2, 102.1, 127.8, 127.9x2, 128.0, 128.1, 128.39, 128.46, 128.50, 128.62, 129.3, 129.4, 130.6, 134.6, 136.9, 137.6, 137.7, 164.9.



Lactone derivative of benzyl 2,6-di-*O*-benzyl-3-*O*-[(*S*)-1-carboxyl-1-(phenylthio)-methyl]- β -D-galactopyranoside (**36**-minor)

$[\alpha]_D -141^\circ$ (c 1.2, CHCl₃).

IR (KBr)

2868, 1736, 1452, 1365, 1252, 1168, 1102, 957, 747, 691.

¹H NMR (270 MHz, CDCl₃)

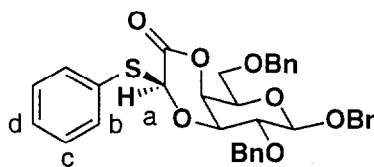
δ 3.74-3.91 (m, 3H, H-5,6,6')

δ 4.05 (dd, 1H, $J_{1,2}=6.6, J_{2,3}=9.7$ Hz, H-2)

δ 4.11 (dd, 1H, $J_{3,4}=2.8$ Hz, H-3)

δ 4.48 (d, 1H, H-1)

δ 4.56, 4.61 (2d, 2H, $J_{gem}=11.9$ Hz, Bn)



δ 4.79 (dd, 1H, $J_{4,5} < 1$ Hz, H-4)
 δ 4.65, 4.95 (2d, 2H, $J_{gem} = 11.7$ Hz, Bn)
 δ 4.83, 5.02 (2d, 2H, $J_{gem} = 10.9$ Hz, Bn)
 δ 5.88 (s, 1H, H-a)
 δ 7.28-7.34 (m, 9H, H-c,d,Bn)
 δ 7.59-7.62 (m, 2H, H-b).
 ^{13}C NMR (67.8 MHz, CDCl_3)
 δ 67.0, 71.3, 71.7, 73.1, 73.9, 74.3, 74.7, 76.2, 79.5, 102.8, 127.5, 127.7, 127.9, 128.02, 128.06, 128.10, 128.19, 128.3, 128.5, 128.6, 129.1, 132.6, 133.0, 136.9, 137.7, 138.3, 165.1.

Lactone derivative of benzyl 2,6-di-*O*-benzyl-3-*O*-[(1*S*)-(3*Z*)-1-carboxy-2,3,4-trideoxy-5-*O*-(1-ethoxyethyl)-7,8-*O*-isopropylidene-6-*O*-methoxymethyl-1-(phenylthio)-D-arabino-oct-3-enitityl]- β -D-galactopyranoside (**43**)

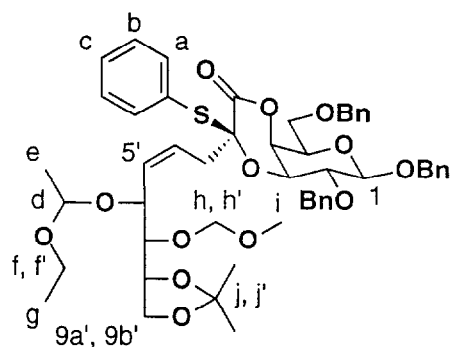
To a stirred solution of diisopropylamine (0.59 mL, 4.21 mmol) in dry THF (2.5 mL) was added 1.53 M solution of $n\text{BuLi}$ in hexanes (2.6 mL, 3.98 mmol) at 0 °C under argon. After being stirred for 20 min, the mixture was cooled to -78 °C and **36**-major (1.60 g, 2.68 mmol), azeotroped three times from toluene, in dry THF (5 mL) was added. After 15 min, to the mixture was added HMPA (2 mL, 11.5 mmol) at -40 °C, followed by **42** (0.80 g, 2.02 mmol). After being stirred at the same temperature for 1 h, the mixture was diluted with ether and poured into saturated aq. NH_4Cl with cooling, and the layers were separated. The aqueous layer was extracted with ethyl acetate (200 mL) and the combined extracts were washed with water and brine, dried over MgSO_4 , filtered and evaporated *in vacuo*. The residue was subjected to flash chromatography, eluting with 85:15 hexane:ethyl acetate to afford **43** (1.52 g, 1.66 mmol, 83%) as an amorphous mass (R_f 0.19 and 0.23 in 2:1 hexane:ethyl acetate).

IR (KBr)

2976, 2926, 2878, 1745, 1204, 1155, 1111, 1079, 1024.

^1H NMR (270 MHz, CDCl_3)

δ 0.99-1.34 (m, 12H, H-e,g,j,j')
 δ 2.51-2.88 (m, 2H, H-3a',3b')
 δ 3.17-4.22 (m, 14H, H-3,5,6a,6b,6',7',8',9a',9b',f,f',i)
 δ 4.39-5.19 (m, 12H, H-1,2,4,Bn,d,h,h')
 δ 5.47-5.73 (m, 2H, H-4',5')
 δ 7.17-7.35 (m, 18H, H-b,c,Bn)
 δ 7.69-7.73 (m, 2H, H-a).



Lactone derivative of benzyl 2,6-di-*O*-benzyl-3-*O*-[(1*S*)-(3*Z*)-1-carboxy-2,3,4-trideoxy-7,8-*O*-isopropylidene-6-*O*-methoxymethyl-1-(phenylthio)-D-arabino-oct-3-enitityl]- β -D-galactopyranoside (**44**)

To a stirred solution of **43** (1.50 g, 1.64 mmol) in ethanol (8 mL) was added PPTS (0.12 g, 0.477 mmol) at room temperature. After being stirred for 10 h, the reaction mixture was neutralized with triethylamine (0.06 mL, 0.430 mmol) and concentrated. The residue was partitioned between chloroform (100 mL) and 1 M HCl (50 mL), and the layers were separated. The aqueous layer was extracted with further chloroform (50 mL) and the combined extracts were washed with saturated aq. NaHCO_3 and brine, dried over MgSO_4 , filtered and evaporated *in vacuo*. The residue was subjected to flash chromatography, eluting with 4:1 hexane:ethyl acetate to afford **44** (1.05 g, 1.25 mmol, 76%) as an amorphous mass (R_f 0.15 in 3:2 hexane:ethyl acetate).

$[\alpha]_D -127^\circ$ (c 0.53, MeOH).

IR (KBr)

3460, 2924, 1743, 1204, 1155, 1109, 1076, 1025, 750, 697.

^1H NMR (270 MHz, CDCl_3)

δ 1.36, 1.32 (2s, 6H, H-f,f')

δ 2.51 (dd, 1H, $J_{\text{gem}}=14.2, J_{3a',4}=7.6\text{Hz}$, H-3a')

δ 2.53 (d, 1H, $J_{6,\text{OH}}=5.4\text{Hz}$, OH)

δ 2.88 (dd, 1H, $J_{3b',4}=8.1\text{Hz}$, H-3b')

δ 3.30 (s, 3H, H-e)

δ 3.59 (dd, 1H, $J_{6,7}=4.0, J_{7,8}=4.3\text{Hz}$, H-7')

δ 3.73-3.94 (m, 5H, H-5,6a,6b,9a',9b')

δ 4.03-4.10 (m, 2H, H-3,8')

δ 4.19 (ddd, 1H, $J_{5,6}=8.9\text{Hz}$, H-6')

δ 4.52 (dd, 1H, $J_{1,2}=6.9, J_{2,3}=7.6\text{Hz}$, H-2)

δ 4.53 (d, 1H, H-1)

δ 4.58, 4.60 (2d, 2H, $J_{\text{gem}}=5.6\text{Hz}$, H-d,d')

δ 4.61, 4.68 (2d, 2H, $J_{\text{gem}}=6.9\text{Hz}$, Bn)

δ 4.76 (dd, 1H, $J_{3,4}=3.6, J_{4,5}<1\text{Hz}$, H-4)

δ 4.66, 4.96 (2d, 2H, $J_{\text{gem}}=11.7\text{Hz}$, Bn)

δ 4.91, 5.19 (2d, 2H, $J_{\text{gem}}=10.9\text{Hz}$, Bn)

δ 5.52 (ddd, 1H, $J_{4,5}=11.2\text{Hz}$, H-4')

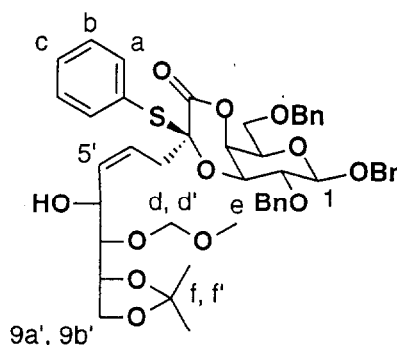
δ 5.68 (dd, 1H, H-5')

δ 7.17-7.39 (m, 18H, H-b,c,Bn)

δ 7.68-7.71 (m, 2H, H-a).

^{13}C NMR (67.8 MHz, CDCl_3)

δ 25.3, 26.4, 40.1, 56.1, 65.6, 67.0, 67.5, 71.2, 71.9, 72.8, 73.7, 73.8, 74.5, 74.9, 76.2, 80.1, 86.9, 97.7, 103.3, 108.7, 124.5, 127.5, 127.8, 127.9, 128.0, 128.1, 128.2, 128.3, 128.5x2, 128.8, 129.5, 129.6, 134.8, 136.6, 136.7, 137.7, 138.4, 167.2.



Benzyl 2,6-di-*O*-benzyl-3-*O*-[3,4,5-trideoxy-8,9-*O*-isopropylidene-7-*O*-methoxymethyl- α -D-arabino-non-4-en-2-ulopyranosylono-1',4-lactone]- β -D-galactopyranoside (**49- α**) and benzyl 2,6-di-*O*-benzyl-3-*O*-[3,4,5-trideoxy-8,9-*O*-isopropylidene-7-*O*-methoxymethyl- β -D-arabino-non-4-en-2-ulopyranosylono-1',4-lactone]- β -D-galactopyranoside (**49- α**)

method A :

To powdered MS-4A were added a solution of **44** (1.02 g, 1.21 mmol), azeotroped three times from toluene, in dry dichloromethane (30 mL) and DTBP (0.44 mL, 1.96 mmol) at room temperature and the mixture was stirred for 15 min under argon. Then, AgOTf (0.47 g, 1.83 mmol) was added and the mixture was cooled to -78°C . To the cooled mixture was added 2 M solution of phenylsulfenyl chloride in dichloromethane (0.85 mL, 1.70 mmol) and the mixture was allowed to warm to -40°C for 2 h. The mixture was neutralized with triethylamine and filtered through Celite. The filtrate was concentrated and the residue was subjected to flash chromatography, eluting with 4:1 hexane:ethyl acetate to afford **49** (0.70 g, 0.956 mmol, 79%, α : β =4.0:1) as an amorphous mass.

The diastereoisomers of the product were separated by HPLC (Lichrosorb Si60-5, 7.5x300 mm, eluted with 35%

ethyl acetate in hexane, 2.96 ml/min). The first effluent (R_t =8-11 min) was α -product (R_f 0.32 in 3:2 hexane:ethyl acetate) and the second (R_t =11-14 min) was β -product (R_f 0.24 in 3:2 hexane:ethyl acetate).

method B:

To powdered MS-4A was added a solution of **44** (18.7 mg, 0.0222 mmol), azeotroped three times from toluene, in dry dichloromethane (2.2 mL) at room temperature and the mixture was stirred for 15 min under argon. Then, AgOTf (10.3 mg, 0.0401 mmol) was added and the mixture was cooled to $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$. To the cooled mixture was added 2 M solution of phenylsulfenyl chloride in dichloromethane (18 μL , 0.0360 mmol) and the mixture was allowed to warm to $-70\text{ }^{\circ}\text{C}$ for 1 h. The mixture was neutralized with triethylamine and filtered through Celite. The filtrate was concentrated and the residue was subjected to flash chromatography, eluting with 4:1 hexane:ethyl acetate to afford **49** (11.9 mg, 0.0163 mmol, 73%, α : β =2.0:1) as an amorphous mass.

The diastereoisomers of the product were separated in the same manner as described above.

method C:

To powdered MS-4A were added a solution of **44** (21.0 mg, 0.0249 mmol), azeotroped three times from toluene, in dry dichloromethane (2 mL) and DTBP (13 μL , 0.0579 mmol) at room temperature and the mixture was stirred for 15 min under argon. Then, AgOTf (15.5 mg, 0.0603 mmol) was added and the mixture was cooled to $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$. To the cooled mixture was added 3 M solution of methylsulfenyl bromide in dichloromethane (17 μL , 0.0510 mmol) and the mixture was allowed to warm to $-70\text{ }^{\circ}\text{C}$ for 1 h. The mixture was neutralized with triethylamine and filtered through Celite. The filtrate was concentrated and the residue was subjected to flash chromatography, eluting with 4:1 hexane:ethyl acetate to afford **49** (13.1 mg, 0.956 mmol, 72%, α : β =1.8:1) as an amorphous mass.

The diastereoisomers of the product were separated in the same manner as described above.

method D:

To powdered MS-4A was added a solution of **44** (20.0 mg, 0.0238 mmol), azeotroped three times from toluene, in dry dichloromethane (2 mL) at room temperature and the mixture was stirred for 15 min under argon. Then, the mixture was cooled to $-40\text{ }^{\circ}\text{C}$ and to the cooled mixture was added 1.3 M solution of DMTST in dichloromethane (30 μL , 0.090 mmol) and the mixture was allowed to warm to $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ for 2 h. The mixture was neutralized with triethylamine and filtered through Celite. The filtrate was concentrated and the residue was subjected to flash chromatography, eluting with 4:1 hexane:ethyl acetate to afford **49** (11.5 mg, 0.0157 mmol, 66%, α : β =2.3:1) as an amorphous mass.

The diastereoisomers of the product were separated in the same manner as described above.

method E:

To powdered MS-4A was added a solution of **44** (21.0 mg, 0.0249 mmol), azeotroped three times from toluene, in dry dichloromethane (2 mL) at room temperature and the mixture was stirred for 15 min under argon. Then, NIS (19.0 mg, 0.0844 mmol) was added and the mixture was cooled to $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$. To the cooled mixture was added TfOH (0.6 μL , 0.0068 mmol) and the mixture was stirred for 30 min at the same temperature. Then, an adequate amount of $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ was added and the mixture was neutralized with triethylamine, diluted with ethyl acetate and stirred for additional 1 h at room temperature. When getting white, the mixture was filtered through Celite. The filtrate was concentrated and the residue was subjected to flash chromatography, eluting with 4:1 hexane:ethyl acetate to afford **49** (16.2 mg, 0.0221 mmol, 89%, α : β =2.3:1) as an amorphous mass.

The diastereoisomers of the product were separated in the same manner as described above.

Benzyl 2,6-di-*O*-benzyl-3-*O*-[3,4,5-trideoxy-8,9-*O*-isopropylidene-7-*O*-methoxymethyl- α -D-arabino-non-4-en-2-ulopyranosylono-1',4-lactone]- β -D-galactopyranoside (**4 9- α**)

$[\alpha]_D +7.6^\circ$ (c 0.26, MeOH).

IR (KBr)

2920, 1763, 1156, 1076, 1028, 739, 699.

^1H NMR (270 MHz, CDCl_3)

δ 1.25, 1.33 (2s, 6H, H-c,c')

δ 2.24-2.32 (m, 1H, H-3a')

δ 2.44-2.50 (m, 1H, H-3b')

δ 3.33 (s, 3H, H-b)

δ 3.46 (dd, 1H, $J_{1,2}=7.8, J_{2,3}=9.1\text{ Hz}$, H-2)

δ 3.75-3.85 (m, 4H, H-5,6a,6b,7')

δ 3.94 (dd, 1H, $J_{8',9a}=6.3, J_{\text{gem}}=8.3\text{ Hz}$, H-9a')

δ 3.99 (dd, 1H, $J_{8',9b}=6.3\text{ Hz}$, H-9b')

δ 4.16 (dd, 1H, $J_{3,4}=4.5\text{ Hz}$, H-3)

δ 4.20 (ddd, 1H, $J_{7,8}=6.3\text{ Hz}$, H-8')

δ 4.40 (m, 1H, H-6')

δ 4.47 (d, 1H, H-1)

δ 4.54-4.98 (m, 8H, H-a,a',Bn)

δ 5.29 (dd, 1H, $J_{4,5}<1\text{ Hz}$, H-4)

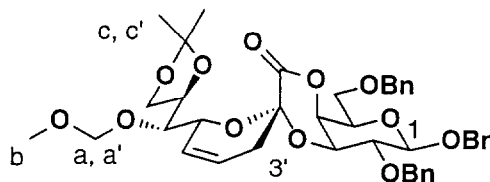
δ 5.67-5.71 (m, 1H, H-5')

δ 5.87-5.95 (m, 1H, H-4')

δ 7.26-7.36 (m, 15H, Bn).

^{13}C NMR (67.8 MHz, CDCl_3)

δ 25.3, 26.6, 31.4, 56.0, 66.3, 68.2, 71.0, 71.9, 72.1, 73.66, 73.73x2, 74.8x2, 78.3, 78.8, 94.6, 97.5, 101.6, 108.8, 124.1, 124.5x2, 127.7, 127.87, 128.92, 128.2, 128.3, 128.4, 128.5, 137.2, 137.8, 138.0, 164.8.



Benzyl 2,6-di-*O*-benzyl-3-*O*-[3,4,5-trideoxy-8,9-*O*-isopropylidene-7-*O*-methoxymethyl- β -D-arabino-non-4-en-2-ulopyranosylono-1',4-lactone]- β -D-galactopyranoside (**4 9- β**)

$[\alpha]_D +2.8^\circ$ (c 0.14, MeOH).

IR (KBr)

2920, 1758, 1104, 1076, 1041, 738, 698.

^1H NMR (270 MHz, CDCl_3)

δ 1.25, 1.27 (2s, 6H, H-c,c')

δ 2.21-2.28 (m, 1H, H-3a')

δ 2.74-2.82 (m, 1H, H-3b')

δ 3.21 (s, 3H, H-b)

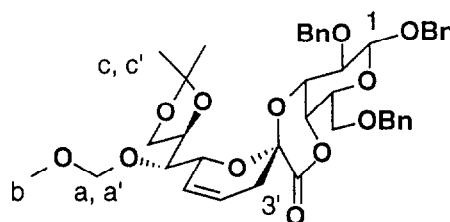
δ 3.71-4.18 (m, 9H, H-2,3,5,6a,6b,7',8',9a',9b')

δ 4.43 (d, 1H, $J_{1,2}=6.9\text{ Hz}$, H-1)

δ 4.53-5.07 (m, 10H, H-4,6',a,a',Bn)

δ 5.87-5.88 (m, 2H, H-4',5')

δ 7.23-7.37 (m, 15H, Bn).



^{13}C NMR (67.8 MHz, CDCl_3)

δ 25.4, 26.3, 34.3, 55.9, 65.5, 67.0, 71.1, 71.3, 72.0, 72.5, 73.4, 73.8, 75.3x2, 78.4, 93.8, 97.8, 103.1, 108.3, 121.2, 125.3, 126.6, 127.3, 127.9, 128.0, 128.16, 128.23, 128.4, 128.5, 136.8, 137.7, 138.8, 165.9.

Benzyl 2,6-di-*O*-benzyl-3-*O*-[3-deoxy-8,9-*O*-isopropylidene-7-*O*-methoxymethyl-D-glycero- α -D-talo-non-2-ulopyranosylono-1',4-lactone]- β -D-galactopyranoside (**5 1**)

To a stirred solution of **4 9- α** (0.56 g, 0.765 mmol) in ethyl acetate (6 mL) and acetonitrile (6 mL) was added a solution of RuCl_3 hydrate (18.0 mg, 0.0688 mmol) and NaIO_4 (0.31 g, 1.45 mmol) in water (2 mL) at 0 °C and the reaction mixture was stirred for 10 min. Then, the mixture was diluted with ethyl acetate (100 mL) and poured into saturated aq. $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ (10 mL) and saturated aq. NaHCO_3 (10 mL), and the layers were separated. The aqueous layer was extracted with further ethyl acetate (2 x 50 mL) and the combined extracts were washed with brine, dried over MgSO_4 , filtered and evaporated *in vacuo*. The residue was subjected to flash chromatography, eluting with 3:2 hexane:ethyl acetate to afford **5 1** (0.51 g, 0.666 mmol, 87%) as an amorphous mass (R_f 0.093 in 3:2 hexane:ethyl acetate).

$[\alpha]_D -11.2^\circ$ (c 0.52, MeOH).

IR (KBr)

3428, 2928, 1733, 1075, 1015, 740, 699.

^1H NMR (270 MHz, CDCl_3)

δ 1.19, 1.32 (2s, 6H, H-c,c')

δ 1.68 (br-s, 1H, OH)

δ 2.10 (dd, 1H, $J_{\text{gem}}=15.5$, $J_{3a',4}=4.6\text{Hz}$, H-3a')

δ 2.19 (dd, 1H, $J_{3b',4}=2.5\text{Hz}$, H-3b')

δ 2.83 (br-s, 1H, OH)

δ 3.37 (s, 3H, H-b)

δ 3.40 (dd, 1H, $J_{1,2}=7.8$, $J_{2,3}=9.1\text{Hz}$, H-2)

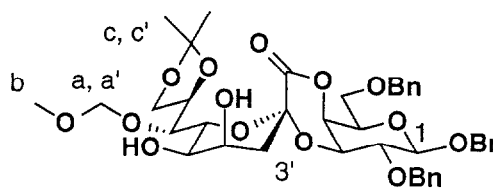
δ 3.63–4.99 (m, 20H, H-1,3,5,6a,6b,Bn,4',5',6',7',8',9a',9b',a,a')

δ 5.14 (dd, 1H, $J_{3',4}=4.5$, $J_{4',5}<1\text{Hz}$, H-4)

δ 7.26–7.39 (m, 15H, Bn).

^{13}C NMR (67.8 MHz, CDCl_3)

δ 25.6, 27.0, 38.1, 56.0, 65.5x2, 67.2, 68.9, 71.2, 72.2x2, 72.9, 73.2, 73.7, 74.7, 74.8, 78.0, 78.2, 95.4, 98.5, 101.5, 108.8, 127.6, 127.86, 128.97x3, 128.01, 128.3x2, 128.5, 128.6, 137.0, 137.8, 137.9, 168.7.



Benzyl 3-*O*-[4,5-di-*O*-acetyl-3-deoxy-8,9-*O*-isopropylidene-7-*O*-methoxymethyl-D-glycero- α -D-talo-non-2-ulopyranosylono-1',4-lactone]-2,6-di-*O*-benzyl- β -D-galactopyranoside (**5 2**)

To a stirred solution of **5 1** (13.8 mg, 0.0180 mmol) in dry dichloromethane (0.5 mL) were added acetic anhydride (7 μL , 0.0742 mmol) and DMAP (9.5 mg, 0.0778 mmol) at room temperature under argon. The mixture was stirred for 12 h, after which time methanol was added. The mixture was partitioned between chloroform (20 mL) and 1 M HCl (10 mL), and the layers were separated. The aqueous layer was extracted with further chloroform (10 mL) and the combined extracts were washed with saturated aq. NaHCO_3 and brine, dried over MgSO_4 , filtered and evaporated *in vacuo* to give the crude acetate **5 2** (15.3 mg, 0.0180 mmol, quant.) as an amorphous mass (R_f 0.23 in 3:2 hexane:ethyl acetate).

$[\alpha]_D -17.1^\circ$ (c 0.30, MeOH).

IR (KBr)

2924, 1742, 1369, 1244, 1074, 739, 699.

^1H NMR (270 MHz, CDCl_3)

δ 1.25, 1.37 (2s, 6H, H-c,c')

δ 1.87 (dd, 1H, $J_{\text{gem}}=14.8, J_{3a',4}=5.6\text{Hz}$, H-3a')

δ 2.07, 2.10 (2s, 6H, Ac)

δ 2.67 (dd, 1H, $J_{3b',4}=6.6\text{Hz}$, H-3b')

δ 3.31 (s, 3H, H-b)

δ 3.41 (dd, 1H, $J_{1,2}=7.8, J_{2,3}=9.1\text{Hz}$, H-2)

δ 3.76-3.79 (m, 4H, H-5,6a,6b,7')

δ 3.98 (d, 2H, $J_{8',9}=5.8\text{Hz}$, H-9')

δ 4.08 (dt, 1H, $J_{7,8}=6.3\text{Hz}$, H-8')

δ 4.11 (dd, 1H, $J_{3,4}=4.6\text{Hz}$, H-3)

δ 4.20 (dd, 1H, $J_{5,6}=8.1, J_{6,7}=2.6\text{Hz}$, H-6')

δ 4.46 (d, 1H, H-1)

δ 4.57-4.98 (m, 8H, H-a,a',Bn)

δ 5.19 (dd, 1H, $J_{4,5}=3.3\text{Hz}$, H-5')

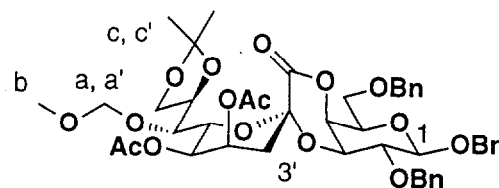
δ 5.23 (dd, 1H, $J_{4,5}<1\text{Hz}$, H-4)

δ 5.40 (ddd, 1H, H-4')

δ 7.27-7.36 (m, 15H, Bn).

^{13}C NMR (67.8 MHz, CDCl_3)

δ 20.8, 21.0, 25.3, 26.6, 33.5, 56.5, 65.0, 66.3, 66.7, 67.9, 71.1, 71.75, 71.82, 73.2, 73.7x2, 75.0, 75.4, 78.0, 78.3, 95.6, 98.4, 101.7, 109.2, 127.7, 127.9x2, 128.3, 128.4x2, 128.5, 137.1, 137.8, 137.9, 164.1, 169.8, 170.4.



Benzyl 2,6-di-O-benzyl-3-O-[3-deoxy-8,9-O-isopropylidene-7-O-methoxymethyl-D-glycero- α -D-gulo-non-2-ulopyranosylono-1',4-lactone]- β -D-galactopyranoside (**53**)

To a stirred solution of **51** (0.41 g, 0.535 mmol) in dry dichloromethane (5 mL) were added dry pyridine (0.17 mL, 2.10 mmol) and trifluoromethanesulfonic anhydride (0.27 mL, 1.60 mmol) at 0 °C under argon. After being stirred for 30 min, the reaction mixture was partitioned between ethyl acetate (100 mL) and saturated aq. NH_4Cl (50 mL), and the layers were separated. The aqueous layer was extracted with further ethyl acetate (50 mL) and the combined extracts were washed with water, saturated aq. NaHCO_3 and brine, dried over MgSO_4 , filtered and evaporated *in vacuo* to give the residue, which was used for the next reaction without further purification.

To a stirred solution of the residue in dry toluene (5.4 mL) and dry DMF (1.8 mL) were added cesium trifluoroacetate (0.53 g, 2.16 mmol) and 18-Crown-6 (0.42 g, 1.59 mmol) at room temperature under argon. The mixture was heated to 80 °C and stirred for 30 min. Then, the mixture was cooled to room temperature and saturated aq. NaHCO_3 (1.8 mL) and methanol (5.4 mL) were added. After being stirred for 1 h, the mixture was partitioned between chloroform (100 mL) and brine (30 mL), and the layers were separated. The aqueous layer was extracted with further chloroform (2 x 30 mL) and the combined extracts were dried over MgSO_4 , filtered and evaporated *in vacuo*. The residue was subjected to flash chromatography, eluting with 3:2 hexane:ethyl acetate to afford **53** (0.24 g, 0.313 mmol, 59%) as an amorphous mass (R_f 0.19 in 2:3 hexane:ethyl acetate).

$[\alpha]_D +3.8^\circ$ (c 0.58, MeOH).

The diagram shows a branched oligosaccharide structure. It consists of a central glucose unit (labeled 1 and 3') linked to two other glucose units. The central glucose has a hydroxyl group (HO) at C2 and a benzyloxy group (OBn) at C4. The two side glucose units are also substituted with OBn groups. Labels a, a', b, c, and c' indicate specific atoms or groups in the structure: 'a' and 'a'' are on the leftmost glucose, 'b' is on the oxygen of the leftmost glucose, 'c' and 'c'' are on the topmost glucose, and '1' and '3'' are on the central glucose.

¹H NMR (270 MHz, CDCl₃)

δ 1.67 (br-s, 1H, OH)

δ 2.10 (dd, 1H, $J_{3eq,4}=5.4$ Hz, H-3eq.)

δ 2.47 (br-s, 1H, OH)

δ 3.19 (s, 3H, H-b)

δ 3.16-4.10 (m, 10H, H-2,5,6a,6b,5',6',7',8',9a',9b')

δ 4.15 (dd, 1H, $J_{2,3}=9.2, J_{3,4}=4.1$ Hz, H-3)

δ 4.28-4.39 (m, 1H, H-4')

δ 4.47 (d, 1H, $J_{1,2}=7.9\text{Hz}$, H-1)

δ 4.52-4.96 (m, 8H, H-a,a',Bn)

δ 5.18 (dd, 1H, $J_{4,5} < 1\text{ Hz}$, , H-4)

δ 7.28-7.36 (m, 15H, Bn).

 ^{13}C NMR (67.8 MHz, CDCl_3)

8 25.6, 26.5, 36.3, 56.1, 66.7, 66.8, 67.3, 67.5, 71.2, 71.4, 71.6, 73.8, 73.9, 75.0x2, 77.6, 78.3, 80.1, 95.6, 98.4, 101.7, 110.0, 127.86, 127.90, 127.97x2, 128.4, 128.5, 128.6, 137.1, 137.7, 137.9, 168.7.

Benzyl 3-*O*-[4,5-di-*O*-acetyl-3-deoxy-8,9-*O*-isopropylidene-7-*O*-methoxymethyl-D-glycero- α -D-gulo-non-2-ulopyranosylono-1',4-lactone]-2,6-di-*O*-benzyl- β -D-galactopyranoside (72)

To a stirred solution of **53** (14.3 mg, 0.0187 mmol) in dry dichloromethane (0.5 mL) were added acetic anhydride (7 μ L, 0.0742 mmol) and DMAP (9.9 mg, 0.0810 mmol) at room temperature under argon. The mixture was stirred for 12 h, after which time methanol was added. The mixture was partitioned between chloroform (20 mL) and 1 M HCl (10 mL), and the layers were separated. The aqueous layer was extracted with further chloroform (10 mL) and the combined extracts were washed with saturated aq. NaHCO₃ and brine, dried over MgSO₄, filtered and evaporated *in vacuo* to give the crude acetate **72** (15.9 mg, 0.0187 mmol, quant.) as an amorphous mass (R_f 0.53 in 2:3 hexane:ethyl acetate).

 $[\alpha]_D +1.9^\circ$ (c 0.32, MeOH).

IR (KBr)

2924, 1751, 1367, 1244, 1096, 1024, 740, 699.

¹H NMR (270 MHz, CDCl₃) δ 1.29, 1.31 (2s, 6H, H-c,c')

δ 2.03-2.11 (m, 2H, H-3ax.',3eq.)

δ 1.99, 2.13 (2s, 6H, Ac)

δ 3.17 (s, 3H, H-b)

δ 3.45 (dd, 1H, $J_{1,2}=7.7, J_{2,3}=9.2$ Hz, H-2)

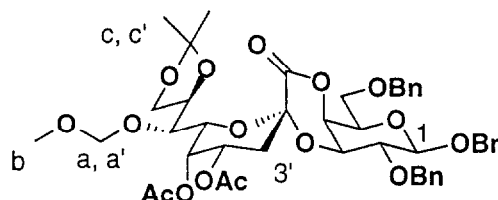
δ 3.59-3.86 (m, 6H, H-5,6a,6b,6',7',9a')

 δ 3.95 (ddd, 1H, $J_{7',8'}=J_{8',9a'}=J_{8',9b'}=6.3\text{Hz}$, H-8')

δ 4.02 (dd, 1H, $J_{gem}=6.9\text{Hz}$, H-9b')

δ 4.16 (dd, 1H, $J_{3,4}=4.1$ Hz, H-3)

δ 4.48 (d, 1H, H-1)



δ 4.49-4.97 (m, 8H, H-a,a',Bn)

δ 5.25 (dd, 1H, $J_{4,5}<1$ Hz, H-4)

δ 5.47 (dd, 1H, $J_{4',5'}=2.8, J_{5',6'}<1$ Hz, H-5')

δ 5.55 (ddd, 1H, $J_{3ax',4'}=9.7, J_{3eq',4'}=7.8$ Hz, H-4')

δ 7.28-7.35 (m, 15H, Bn).

^{13}C NMR (67.8 MHz, CDCl_3)

δ 20.9, 21.0, 25.3, 26.3, 32.7, 56.2, 65.9, 67.0, 67.4, 68.0, 71.2, 71.5, 71.6, 73.8, 74.1, 74.7, 75.0, 75.9, 77.7, 78.1, 95.5, 98.2, 101.7, 109.9, 127.9, 128.0x2, 128.4, 128.5x2, 137.1, 137.7, 137.9, 164.5, 169.8x2.

Benzyl 2,6-di-*O*-benzyl-3-*O*-[3-deoxy-8,9-*O*-isopropylidene-7-*O*-methoxymethyl-4-*O*-triethylsilyl-D-glycero- α -D-gulo-non-2-ulopyranosylono-1',4-lactone]- β -D-galactopyranoside (**73**)

To a stirred solution of **53** (0.22 g, 0.287 mmol) in dry dichloromethane (2 mL) were added imidazole (0.15 g, 2.20 mmol) and TESCOI (74 μL , 0.441 mmol) at 0 °C under argon. After being stirred for 30 min, the reaction mixture was partitioned between ethyl acetate (50 mL) and saturated aq. NH_4Cl (20 mL), and the layers were separated. The aqueous layer was extracted with further ethyl acetate (20 mL) and the combined extracts were washed with saturated aq. NaHCO_3 and brine, dried over MgSO_4 , filtered and evaporated *in vacuo*. The residue was subjected to flash chromatography, eluting with 4:1 hexane:ethyl acetate to afford **73** (0.16 g, 0.182 mmol, 64%) as an amorphous mass (R_f 0.57 in 2:3 hexane:ethyl acetate).

$[\alpha]_D^{+11.4^\circ}$ (c 0.93, MeOH).

IR (KBr)

3454, 2948, 2872, 1756, 1097, 1017, 741, 698.

^1H NMR (270 MHz, CDCl_3)

δ 0.65 (q, 6H, $J_{a,b}=7.7$ Hz, H-a)

δ 0.98 (t, 9H, H-b)

δ 1.32, 1.39 (2s, 6H, H-e,e')

δ 1.88 (dd, 1H, $J_{gem}=12.9, J_{3eq',4'}=6.3$ Hz, H-3eq')

δ 1.94 (dd, 1H, $J_{3ax',4'}=10.2$ Hz, H-3ax')

δ 2.58 (br-s, 1H, OH)

δ 3.26 (s, 3H, H-d)

δ 3.40-4.00 (m, 9H, H-2,5,6a,6b,5',6',7',9a',9b')

δ 4.15 (dd, 1H, $J_{2,3}=9.2, J_{3,4}=4.3$ Hz, H-3)

δ 4.24 (ddd, 1H, $J_{7,8}=4.6, J_{8',9a'}=J_{8',9b'}=6.3$ Hz, H-8')

δ 4.36 (ddd, 1H, $J_{4',5'}=3.3$ Hz, H-4')

δ 4.47 (d, 1H, $J_{1,2}=7.6$ Hz, H-1)

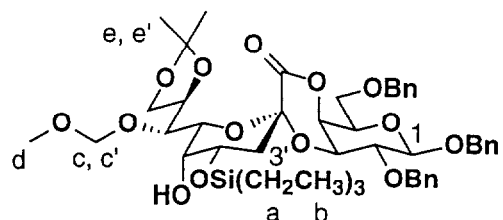
δ 4.59-4.97 (m, 8H, H-c,c',Bn)

δ 5.31 (dd, 1H, $J_{4,5}<1$ Hz, H-4)

δ 7.26-7.38 (m, 15H, Bn).

^{13}C NMR (67.8 MHz, CDCl_3)

δ 4.8, 6.8, 25.0, 26.4, 35.7, 56.1, 65.8, 67.0, 67.9, 68.0, 71.1, 71.7, 71.8, 73.7, 73.9, 74.8, 75.4, 75.6, 77.6, 78.4, 95.6, 98.3, 101.7, 109.2, 127.77, 127.86, 127.90, 127.95, 128.26, 128.35, 128.47, 128.51, 137.2, 137.9, 138.0, 165.4.



Benzyl 3-*O*-[5-azide-3,5-dideoxy-8,9-*O*-isopropylidene-7-*O*-methoxymethyl-4-*O*-triethylsilyl-D-glycero- α -D-galacto-non-2-ulopyranosylono-1',4-lactone]-2,6-di-*O*-benzyl- β -D-galactopyranoside (**74**)

To a stirred solution of **73** (0.11 g, 0.125 mmol) in dry dichloromethane (1.5 mL) were added dry pyridine (0.13 mL, 1.61 mmol) and trifluoromethanesulfonic anhydride (0.13 mL, 0.773 mmol) at 0 °C under argon. After being stirred at room temperature for 30 min, the reaction mixture was partitioned between ethyl acetate (50 mL) and saturated aq. NH_4Cl (20 mL), and the layers were separated. The aqueous layer was extracted with further ethyl acetate (20 mL) and the combined extracts were washed with 1 M HCl, saturated aq. NaHCO_3 and brine, dried over MgSO_4 , filtered and evaporated *in vacuo* to give the residue, which was used for the next reaction without further purification.

To a stirred solution of the residue in dry benzene (1 mL) was added 0.8 M solution of tetrabutylammonium azide in benzene (1.0 mL, 0.800 mmol) at room temperature under argon. After being stirred for 1 h, the mixture was partitioned between ethyl acetate (50 mL) and saturated aq. NaHCO_3 (20 mL), and the layers were separated. The aqueous layer was extracted with further ethyl acetate (20 mL) and the combined extracts were washed with brine, dried over MgSO_4 , filtered and evaporated *in vacuo*. The residue was subjected to flash chromatography, eluting with 85:15 hexane:ethyl acetate to afford **74** (87.9 mg, 0.0971 mmol, 80%) as an amorphous mass (R_f 0.33 in 2:1 hexane:ethyl acetate).

$[\alpha]_D -21.7^\circ$ (c 0.70, MeOH).

IR (KBr)

2948, 2872, 2108, 1758, 1096, 1027, 739, 698.

^1H NMR (270 MHz, CDCl_3)

δ 0.70 (q, 6H, $J_{a,b}=7.7\text{Hz}$, H-a)

δ 1.01 (t, 9H, H-b)

δ 1.16, 1.31 (2s, 6H, H-e,e')

δ 1.77 (dd, 1H, $J_{gem}=13.2, J_{3ax,4}=11.2\text{Hz}$, H-3ax.)

δ 2.19 (dd, 1H, $J_{3eq,4}=5.4\text{Hz}$, H-3eq.)

δ 3.41 (s, 3H, H-d)

δ 3.55-4.18 (m, 11H, H-2,3,5,6a,6b,5',6',7',8',9a',9b')

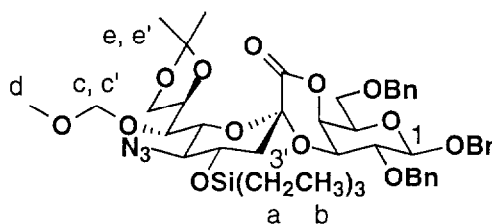
δ 4.40-4.99 (m, 10H, H-1,Bn,4',c,c')

δ 5.07 (dd, 1H, $J_{3,4}=4.3, J_{4,5}<1\text{Hz}$, H-4)

δ 7.27-7.39 (m, 15H, Bn).

^{13}C NMR (67.8 MHz, CDCl_3)

δ 5.0, 6.8, 25.4, 27.0, 41.4, 56.2, 63.1, 67.0, 68.9, 70.8, 71.1, 72.3, 73.0, 73.8x2, 74.8, 74.9, 78.3, 78.6, 95.5, 98.6, 101.6, 109.4, 127.77, 127.8, 127.9, 128.0, 128.2, 128.3, 128.5, 128.6, 137.2, 137.9, 138.0, 164.8.



Benzyl 3-*O*-[5-azide-3,5-dideoxy-D-glycero- α -D-galacto-non-2-ulopyranosylono-1',4-lactone]-2,6-di-*O*-benzyl- β -D-galactopyranoside (**75**)

To a stirred solution of **74** (89.5 mg, 0.0989 mmol) in methanol (1 mL) was added TFA (2 mL) at room temperature. After being stirred for 1 day, the mixture was concentrated and azeotroped five times from toluene, and the residue was subjected to flash chromatography, eluting with 97:3 chloroform:methanol to afford **75** (51.2 mg, 0.0676 mmol, 68%) as an amorphous mass (R_f 0.38 in 9:1 chloroform:methanol).

$[\alpha]_D -14.6^\circ$ (c 0.99, MeOH).

IR (KBr)

3488, 2110, 1755, 1285, 1185, 1073, 1025, 746, 698.

¹H NMR (270 MHz, CDCl₃)

δ 1.72 (dd, 1H, $J_{\text{gem}}=13.4, J_{3\text{ax},4}=11.2\text{Hz}$, H-3ax.)

δ 2.28 (dd, 1H, $J_{3\text{eq},4}=5.6\text{Hz}$, H-3eq.)

δ 3.27-4.02 (m, 10H, H-2,5,6a,6b,5',6',7',8',9a',9b')

δ 4.14 (dd, 1H, $J_{2,3}=9.4, J_{3,4}=4.3\text{Hz}$, H-3)

δ 4.31-4.39 (m, 1H, H-4')

δ 4.46 (d, 1H, $J_{1,2}=7.9\text{Hz}$, H-1)

δ 4.58 (s, 2H, Bn)

δ 4.61, 4.91 (2d, 2H, $J_{\text{gem}}=11.7\text{Hz}$, Bn)

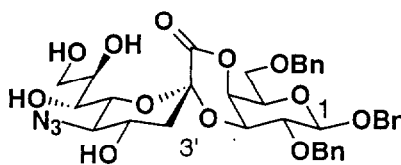
δ 4.67, 4.81 (2d, 2H, $J_{\text{gem}}=11.4\text{Hz}$, Bn)

δ 5.21 (dd, 1H, $J_{4,5}<1\text{Hz}$, H-4)

δ 7.29-7.41 (m, 15H, Bn).

¹³C NMR (67.8 MHz, CDCl₃)

δ 39.9, 62.6, 64.2, 66.8, 68.9, 69.6, 70.2, 70.9, 71.1, 71.2, 72.9, 73.9, 74.2, 75.0, 78.0, 96.0, 101.8, 127.9, 128.0, 128.4, 128.5, 128.6, 128.8, 136.8, 137.1, 137.7, 164.8.



Benzyl 3-*O*-[5-acetamide-4,7,8,9-tetra-*O*-acetyl-3,5-dideoxy-D-glycero- α -D-galacto-non-2-ulopyranosylono-1',4-lactone]-2,6-di-*O*-benzyl- β -D-galactopyranoside (**76**): see Chart 1

To a suspension of 5% Pd-CaCO₃ (0.05 g) in ethanol (0.5 mL) was added a solution of **75** (49.4 mg, 0.0653 mmol) in ethanol (2.5 mL) at room temperature under hydrogen. After being stirred for 10 h, the reaction mixture was filtered through Celite. The filtrate was concentrated and the residue as an amorphous mass was used for the next reaction without further purification.

To a stirred solution of the residue in dry dichloromethane (1.3 mL) were added dry pyridine (0.06 mL, 0.742 mmol), acetic anhydride (0.06 mL, 0.636 mmol) and a catalytic amount of DMAP at room temperature and the mixture was stirred for 12 h under argon. Then, methanol was added and the mixture was concentrated and azeotroped three times from toluene. The residue was subjected to flash chromatography, eluting with 98:2 chloroform:methanol to afford **76** (41.8 mg, 0.0445 mmol, 68%) as an amorphous mass (R_f 0.53 in 5:1 toluene:2-propanol).

$[\alpha]_D -5.5^\circ$ (c 0.44, MeOH) (authentic sample $[\alpha]_D^{29} -5.5^\circ$ (c 0.82, MeOH)).

IR (KBr)

3442, 1745, 1665, 1370, 1223, 1086, 1044, 745, 699.

¹H NMR (270 MHz, CDCl₃)

δ 1.82 (dd, 1H, $J_{\text{gem}}=13.9, J_{3\text{ax},4}=10.9\text{Hz}$, H-3ax.)

δ 2.01-2.07 (m, 1H, H-3eq.)

δ 1.88, 1.98x2, 2.04, 2.14 (5s, 15H, Ac)

δ 3.38 (dd, 1H, $J_{1,2}=7.8, J_{2,3}=9.2\text{Hz}$, H-2)

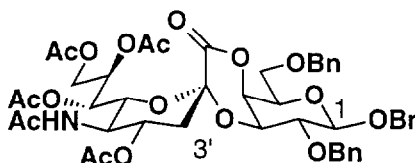
δ 3.64 (dd, 1H, $J_{5,6}=10.6, J_{6,7}=2.0\text{Hz}$, H-6')

δ 3.73-4.00 (m, 4H, H-5,6a,6b,9a')

δ 4.16 (ddd, 1H, $J_{4,5}=J_{5,\text{NH}}=10.9\text{Hz}$, H-5')

δ 4.16 (dd, 1H, $J_{3,4}=4.0\text{Hz}$, H-4)

δ 4.37 (dd, 1H, $J_{8,9b}=2.8, J_{\text{gem}}=12.5\text{Hz}$, H-9b')



δ 4.49 (d, 1H, H-1)

δ 4.59, 4.65 (2d, 2H, $J_{\text{gem}}=12.2\text{Hz}$, Bn)

δ 4.67, 4.83 (2d, 2H, $J_{\text{gem}}=11.4\text{Hz}$, Bn)

δ 4.92 (dd, 1H, $J_{4,5}<1\text{Hz}$, H-4)

δ 4.69, 4.97 (2d, 2H, $J_{\text{gem}}=11.9\text{Hz}$, Bn)

δ 5.11 (ddd, 1H, $J_{7,8}=7.6, J_{8',9a'}=6.6\text{Hz}$, H-8')

δ 5.23 (dd, 1H, H-7')

δ 5.32 (d, 1H, NH)

δ 5.45 (ddd, 1H, $J_{3\text{eq}',4}=5.3\text{Hz}$, H-4')

δ 7.27-7.36 (m, 15H, Bn).

^{13}C NMR (67.8 MHz, CDCl_3)

δ 20.6, 20.7, 20.8, 20.9, 23.2, 38.2, 49.3, 62.0, 67.3, 68.4, 69.3, 69.5, 71.2, 72.4, 72.9x2, 73.3, 73.7, 74.8, 77.9, 95.0, 101.6, 127.7, 127.8, 128.0, 128.35, 128.44, 137.0, 137.8, 138.0, 163.9, 170.1x2, 170.4, 170.6, 170.9.

Benzyl 3-*O*-[methyl 5-acetamide-4,7,8,9-tetra-*O*-acetyl-3,5-dideoxy-D-glycero- α -D-galacto-non-2-ulopyranosylonate]-2,6-di-*O*-benzyl- β -D-galactopyranoside (**77**)

To powdered MS-3A was added a solution of methyl (methyl 5-acetamide-4,7,8,9-tetra-*O*-acetyl-3,5-dideoxy-2-thio-D-glycero-D-galacto-2-nonulopyranosid)onate (1.68 g, 3.22 mmol) and **34** (1.97 g, 4.38 mmol), azeotroped three times from toluene, in dry acetonitrile (30 mL) at room temperature and the mixture was stirred for 15 min under argon. Then, NIS (1.45 g, 6.44 mmol) was added and the mixture was cooled at -40°C . To the cooled mixture was added TfOH (0.18 mL, 2.03 mmol) and the mixture was stirred for 30 min at the same temperature. Then, an adequate amount of $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_5 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ was added and the mixture was neutralized with triethylamine, diluted with ethyl acetate and stirred for additional 1 h at room temperature. When getting white, the mixture was filtered through Celite. The filtrate was concentrated and the residue was subjected to flash chromatography, eluting with 98:2 chloroform:methanol to afford **77** (1.75 g, 1.90 mmol, 59%) as an amorphous mass.

$[\alpha]_D -7.2^\circ$ (c 0.28, MeOH).

IR (KBr)

3396, 2922, 1743, 1683, 1665, 1368, 1225, 1104, 1072, 1041, 742, 700.

^1H NMR (270 MHz, CDCl_3)

δ 1.97-2.08 (m, 1H, H-3ax.)

δ 1.87, 1.95, 1.99, 2.00, 2.10 (5s, 15H, Ac)

δ 2.54 (dd, 1H, $J_{\text{gem}}=13.2, J_{3\text{eq}',4}=4.6\text{Hz}$, H-3eq.)

δ 2.73 (br-s, 1H, OH)

δ 3.62 (dd, 1H, $J_{1,2}=7.9, J_{2,3}=9.6\text{Hz}$, H-2)

δ 3.65-3.87 (m, 4H, H-5,6a,6b)

δ 3.97 (dd, 1H, $J_{8',9a'}=5.9, J_{\text{gem}}=12.5\text{Hz}$, H-9a')

δ 3.98-4.12 (m, 2H, H-5',6')

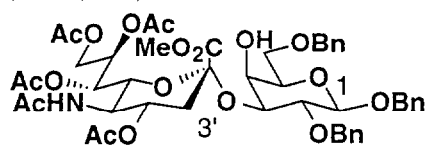
δ 4.16 (dd, 1H, $J_{3,4}=3.3\text{Hz}$, H-3)

δ 4.33 (dd, 1H, $J_{8',9b'}=2.3\text{Hz}$, H-9b')

δ 4.55 (d, 1H, H-1)

δ 4.61-4.98 (m, 7H, H-4',Bn)

δ 4.67, 4.83 (2d, 2H, $J_{\text{gem}}=11.4\text{Hz}$, Bn)



δ 4.92 (dd, 1H, $J_{4,5} < 1$ Hz, H-4)
 δ 5.16 (d, 1H, $J_{5,NH} = 8.9$ Hz, NH)
 δ 5.30 (dd, 1H, $J_{6,7} = 1.3$, $J_{7,8} = 7.9$ Hz, H-7')
 δ 5.39 (ddd, 1H, H-8')
 δ 7.28-7.35 (m, 15H, Bn).
 ^{13}C NMR (67.8 MHz, CDCl_3)
 δ 20.65, 20.77, 20.83, 21.2, 23.2, 36.7, 49.3, 53.1, 62.3, 67.3, 68.3, 68.8, 69.0, 69.4, 71.0, 72.76, 72.83, 73.6, 74.9, 75.8, 77.5, 98.1, 102.7, 127.3, 127.6x2, 127.7, 127.8, 127.9, 128.1, 128.3, 128.4, 137.6, 138.2, 138.9, 168.6, 170.0, 170.1, 170.3, 170.6, 170.9.

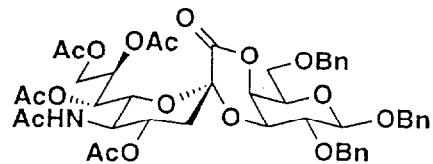
Benzyl 3-*O*-[5-acetamide-4,7,8,9-tetra-*O*-acetyl-3,5-dideoxy-D-glycero- α -D-galacto-non-2-ulopyranosylono-1',4-lactone]-2,6-di-*O*-benzyl- β -D-galactopyranoside (**76**): see Chart 2

To a stirred solution of **77** (1.75 g, 1.90 mmol) in dry dichloromethane (19 mL) was added DBU (0.28 mL, 1.87 mmol) at room temperature under argon. After being stirred for 1 h, the reaction mixture the mixture was partitioned between chloroform (150 mL) and 1 M HCl (50 mL), and the layers were separated. The aqueous layer was extracted with further chloroform (2 x 50 mL) and the combined extracts were washed with saturated aq. NaHCO_3 and brine, dried over MgSO_4 , filtered and evaporated *in vacuo*. The residue was subjected to flash chromatography, eluting with 98:2 chloroform:methanol to give the product **76** (0.90 g, 0.96 mmol, 50%) as an amorphous mass. The product was further purified by HPLC (Lichrosorb Si60-5, 7.5x300 mm, eluted with 22% 2-propanol in hexane, 2.96 ml/min, R_t =10-13 min).

Chart 1

217

10-JUN-98 16:44:50
 OFILE SAVING
 OBNUC 1H
 EXMOD NON
 OFR 270.05 MHz
 OBSET 112.00 kHz
 OBFIN 5800.0 Hz
 POINT 32768
 FREQU 5405.4 Hz
 SCANS 32
 ACQTM 3.031 sec
 PD 3.969 sec
 PW1 4.7 us
 IRNUC 1H
 CTEMP 25.0 c
 SLVNT CDCL3
 EXREF 0.00 ppm
 BF 0.16 Hz
 RGAIN 19
 OPERATOR :



76 (synthetic sample)

18.473

0.900
 0.945
 2.202
 1.907
 1.923
 6.264
 3.066
 0.958
 3.000

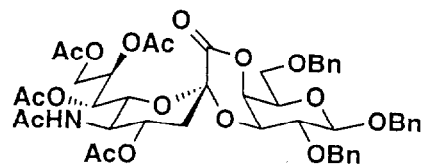
19.916

PPM
 0
 1
 2
 3
 4
 5
 6
 7
 8
 9

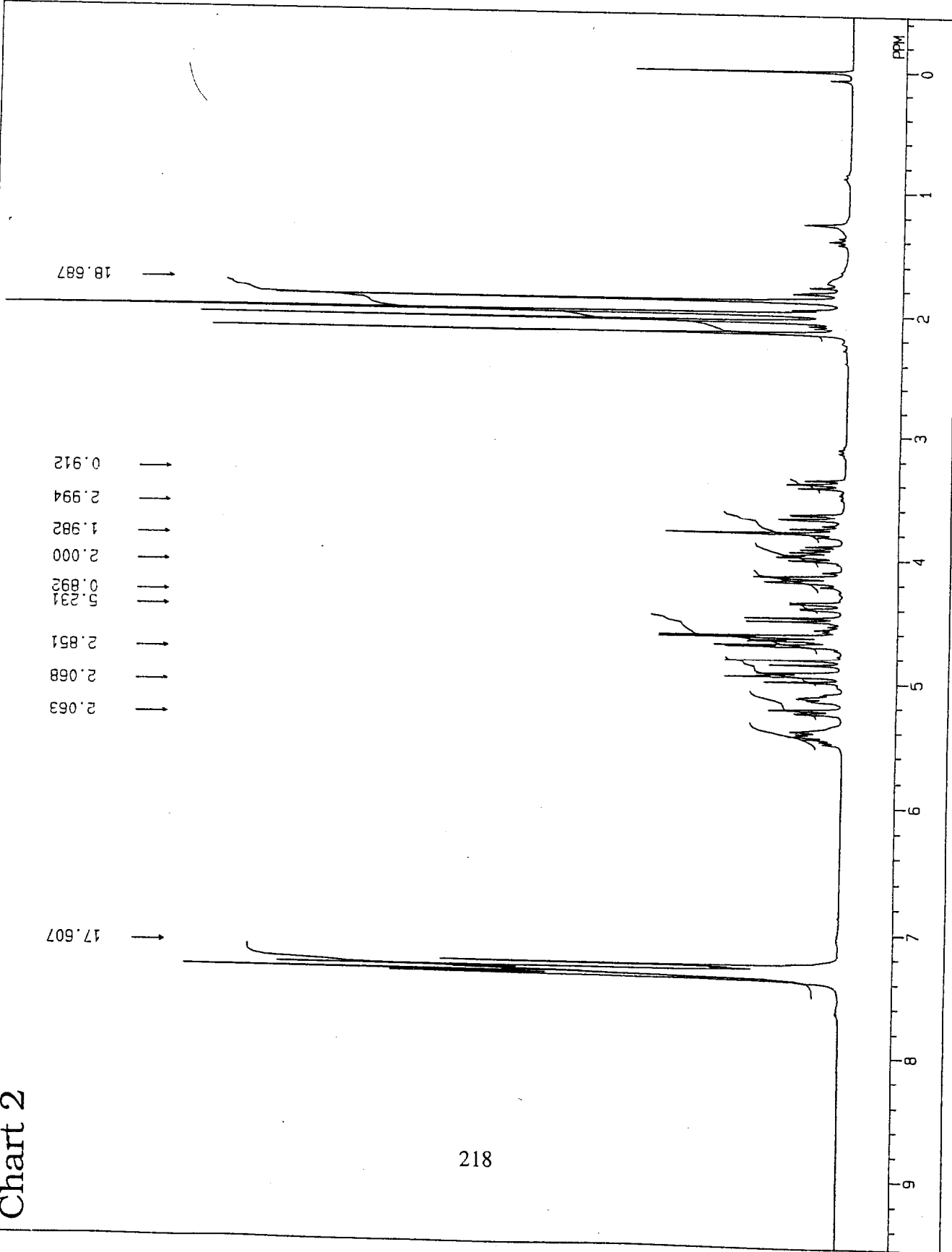
Chart 2

218

07-NOV-98 22:27:52
 DF1E KN2214LC6
 OBNUC 1H
 EXMOD NON
 OFR 270.05 MHz
 OBSET 112.00 kHz
 OBFIN 5800.0 Hz
 POINT 32768
 FREQU 5405.4 Hz
 SCANS 16
 ACQTM 3.031 sec
 PD 3.969 sec
 PW1 4.7 us
 IRNUC 1H
 CTEMP 22.9 c
 SLVNT CDCL3
 EXREF 0.00 ppm
 BF 0.16 Hz
 RGAIN 16
 OPERATOR :



76 (authentic sample)



Lactone derivative of benzyl 2,3,6-tri-*O*-benzyl-*O*-[2,6-di-*O*-benzyl-3-*O*-[(*R*)-1-carboxyl-1-(phenylthio)-methyl]- β -D-galactopyranosyl]- β -D-glucopyranoside and lactone derivative of benzyl 2,3,6-tri-*O*-benzyl-*O*-[2,6-di-*O*-benzyl-3-*O*-[(*S*)-1-carboxyl-1-(phenylthio)-methyl]- β -D-galactopyranosyl]- β -D-glucopyranoside (**79**)

To a stirred solution of isopropyl (phenylthio)acetate (**39**) (3.3 mL, 17.3 mmol) in dry carbon tetrachloride (8 mL) was added NCS (4.6 g, 34.4 mmol) at room temperature under argon. After being stirred for 12 h, the reaction mixture was filtered through Celite and the filtrate was concentrated to give the crude isopropyl 2-chloro-2-(phenylthio)-acetate (**40**), which was used for the next reaction without further purification.

78 (4.8 g, 5.44 mmol) was refluxed in dry toluene (25 mL) with dibutyltin oxide (1.6 g, 6.43 mmol) in a Dean-Stark apparatus for 8 h. Then, the mixture was cooled to room temperature and a solution of the crude **40** in dry toluene (25 mL) and tetrabutylammonium bromide (2.0 g, 6.20 mmol) were added. After being refluxed for 8 h, the mixture was concentrated and the residue was subjected to flash chromatography, eluting with 90:10-85:15 hexane:ethyl acetate to afford **79**-major (2.62 g, 2.54 mmol, 47%) as a white solid (R_f 0.46 in 2:1 hexane:ethyl acetate) and **79**-minor (0.92 g, 0.89 mmol, 16%) as an amorphous mass (R_f 0.36 in 2:1 hexane:ethyl acetate).

Lactone derivative of benzyl 2,3,6-tri-*O*-benzyl-*O*-[2,6-di-*O*-benzyl-3-*O*-[(*R*)-1-carboxyl-1-(phenylthio)-methyl]- β -D-galactopyranosyl]- β -D-glucopyranoside (**79**-major)

$[\alpha]_D +2.4^\circ$ (c 1.3, CHCl₃).

IR (KBr)

2916, 2866, 1753, 1452, 1361, 1245, 1094, 738, 698.

¹H NMR (270 MHz, CDCl₃)

δ 3.30-3.57 (m, 7H, H-2,3,5,2',5',6a',6b')

δ 3.72 (dd, 1H, $J_{5,6a} < 1$, $J_{gem} = 10.9$ Hz, H-6a)_d

δ 3.85 (dd, 1H, $J_{5,6b} = 3.6$ Hz, H-6b)

δ 3.86 (dd, 1H, $J_{2,3} = 9.4$, $J_{3,4} = 4.0$ Hz, H-3')

δ 3.96 (dd, 1H, $J_{3,4} = J_{4,5} = 9.1$ Hz, H-4)

δ 4.30-4.96 (m, 15H, H-1,1',4',Bn)

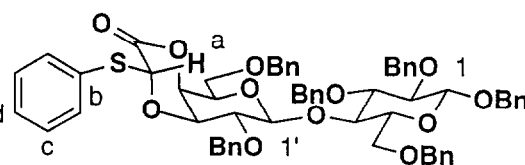
δ 5.09 (s, 1H, H-a)

δ 7.22-7.35 (m, 33H, H-c,d,Bn)

δ 7.54-7.58 (m, 2H, H-b).

¹³C NMR (67.8 MHz, CDCl₃)

δ 66.2, 68.0, 71.0, 71.2, 72.2, 73.2, 73.3, 73.4, 74.8, 75.0x2, 7.56, 76.8, 77.0, 79.4, 81.9, 82.6, 102.3, 102.5, 127.4, 127.6, 127.7, 127.8, 127.9, 128.01, 128.08, 128.14, 128.2, 128.3, 128.4, 129.3, 130.8, 134.4, 137.5, 137.6, 137.9, 138.3, 138.5, 138.7, 165.1.



Lactone derivative of benzyl 2,3,6-tri-*O*-benzyl-*O*-[2,6-di-*O*-benzyl-3-*O*-[(*S*)-1-carboxyl-1-(phenylthio)-methyl]- β -D-galactopyranosyl]- β -D-glucopyranoside (**79**-minor)

$[\alpha]_D -88.6^\circ$ (c 1.4, CHCl₃).

IR (KBr)

2862, 1754, 1452, 1361, 1248, 1092, 1069, 738, 698.

¹H NMR (270 MHz, CDCl₃)

δ 3.31-3.83 (m, 9H, H-2,3,5,6a,6b,2',5',6a',6b')

δ 3.93 (dd, 1H, $J_{2,3} = 9.9$, $J_{3,4} = 3.6$ Hz, H-3')

δ 3.99 (dd, 1H, $J_{3,4} = J_{4,5} = 8.8$ Hz, H-4)

δ 4.33-4.98 (m, 15H, H-1,1',4',Bn)

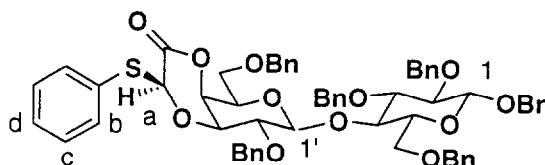
δ 5.86 (s, 1H, H-a)

δ 7.23-7.38 (m, 33H, H-c,d,Bn)

δ 7.56-7.60 (m, 2H, H-b).

^{13}C NMR (67.8 MHz, CDCl_3)

δ 66.2, 68.0, 71.0, 71.2, 73.1, 73.5, 73.6, 73.7, 74.90, 74.95, 75.1, 75.6, 76.9, 77.3, 79.5, 81.9, 82.5, 102.6, 102.7, 127.5, 127.6, 127.7, 127.83, 127.89, 128.08, 128.17, 128.28, 128.32, 128.41, 128.44, 129.1, 132.3, 132.9, 137.5, 137.8, 138.2x2, 138.5, 138.7, 165.5.



Lactone derivative of benzyl 2,3,6-tri-*O*-benzyl-*O*-[2,6-di-*O*-benzyl-3-*O*-[(1*S*)-(3*Z*)-1-carboxy-2,3,4-trideoxy-5-*O*-(1-ethoxyethyl)-7,8-*O*-isopropylidene-6-*O*-methoxymethyl-1-(phenylthio)-D-arabino-oct-3-enitityl]- β -D-galactopyranosyl]- β -D-glucopyranoside (**80**)

To a stirred solution of diisopropylamine (0.85 mL, 6.06 mmol) in dry THF (3.8 mL) was added 1.53 M solution of $^t\text{BuLi}$ in hexanes (3.8 mL, 5.81 mmol) at 0 °C under argon. After being stirred for 20 min, the mixture was cooled to -78 °C and **79**-major (3.45 g, 3.35 mmol), azeotroped three times from toluene, in dry THF (11.4 mL) was added. After 15 min, to the mixture was added HMPA (5.2 mL, 29.9 mmol) at -40 °C, followed by **42** (1.15 g, 2.90 mmol). After being stirred at the same temperature for 1.5 h, the mixture was diluted with ether and poured into saturated aq. NH_4Cl with cooling, and the layers were separated. The aqueous layer was extracted with ethyl acetate (300 mL) and the combined extracts were washed with water and brine, dried over MgSO_4 , filtered and evaporated *in vacuo*. The residue was subjected to flash chromatography, eluting with 85:15 hexane:ethyl acetate to afford **80** (2.72 g, 1.97 mmol, 68%) as an amorphous mass (R_f 0.28 and 0.24 in 2:1 hexane:ethyl acetate).

IR (KBr)

2872, 1745, 1452, 1365, 1206, 1094, 1026, 737, 698.

^1H NMR (270 MHz, CDCl_3)

δ 1.01-1.37 (m, 12H, H-d,g,j,j')

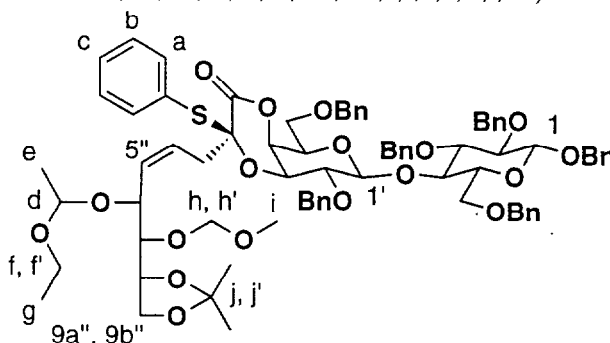
δ 2.53-2.90 (m, 2H, H-3a'',3b'')

δ 3.23-4.99 (m, 39H, H-1,2,3,4,5,6a,6b,1',2',3',4',5',6a',6b',6'',7'',8'',9a'',9b'',e,f,f',h,h',i,Bn)

δ 5.48-5.74 (m, 2H, H-4'',5'')

δ 7.12-7.42 (m, 33H, H-b,c,Bn)

δ 7.63-7.66 (m, 2H, H-a).



Lactone derivative of benzyl 2,3,6-tri-*O*-benzyl-*O*-[2,6-di-*O*-benzyl-3-*O*-[(1*S*)-(3*Z*)-1-carboxy-2,3,4-trideoxy-7,8-*O*-isopropylidene-6-*O*-methoxymethyl-1-(phenylthio)-D-arabino-oct-3-enitityl]- β -D-galactopyranosyl]- β -D-glucopyranoside (**81**)

To a stirred solution of **80** (2.67 g, 1.93 mmol) in ethanol (10 mL) was added PPTS (0.16 g, 0.637 mmol) at room temperature. After being stirred for 10 h, the reaction mixture was neutralized with triethylamine (0.08 mL,

0.574 mmol) and concentrated. The residue was partitioned between chloroform (200 mL) and 1 M HCl (50 mL), and the layers were separated. The aqueous layer was extracted with further chloroform (50 mL) and the combined extracts were washed with saturated aq. NaHCO₃ and brine, dried over MgSO₄, filtered and evaporated *in vacuo*. The residue was subjected to flash chromatography, eluting with 4:1 hexane:ethyl acetate to afford **81** (1.96 g, 1.50 mmol, 77%) as an amorphous mass (Rf 0.21 in 3:2 hexane:ethyl acetate).

$[\alpha]_D -78.3^\circ$ (c 1.2, MeOH).

IR (KBr)

3452, 2918, 1745, 1452, 1366, 1206, 1096, 1025, 736, 697.

¹H NMR (270 MHz, CDCl₃)

δ 1.33, 1.38 (2s, 6H, H-f,f')

δ 2.52 (d, 1H, $J_{6'',OH}=5.6$ Hz, OH)

δ 2.53 (dd, 1H, $J_{gem}=14.5$, $J_{3a'',4''}=6.6$ Hz, H-3a'')

δ 2.90 (dd, 1H, $J_{3b'',4''}=8.3$ Hz, H-3b'')

δ 3.31 (s, 3H, H-e)

δ 3.24-4.12 (m, 14H, H-2,3,4,5,6a,6b,3',5',6a',6b',7'',8'',9a'',9b'')

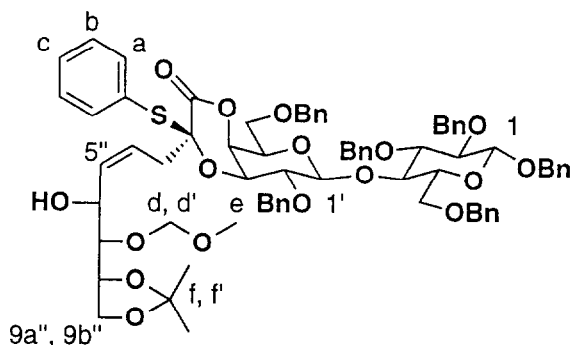
δ 4.20-4.99 (m, 19H, H-1,1',2',4',6'',d,d',Bn)

δ 5.53 (ddd, 1H, $J_{4'',5''}=10.9$ Hz, H-4'')

δ 5.69 (dd, 1H, $J_{5'',6''}=8.9$ Hz, H-5'')

δ 7.13-7.41 (m, 33H, H-b,c,Bn)

δ 7.64 (d, 2H, $J_{a,b}=7.3$ Hz, H-a)



¹³C NMR (67.8 MHz, CDCl₃)

δ 25.4, 26.5, 40.0, 56.1, 65.7, 66.3, 67.6, 68.0, 71.1, 71.6, 73.0, 73.3, 73.7, 73.8, 74.6, 74.9, 75.1, 75.5, 75.7, 76.2x2, 80.2, 82.0, 82.4, 87.0, 97.8, 102.6, 103.4, 108.8, 124.7, 127.1, 127.4, 127.6, 127.7, 127.8, 128.0, 128.1, 128.28, 128.38, 128.46, 128.49, 128.55, 128.8, 129.5, 129.6, 134.7, 136.6, 137.5, 137.9, 138.2, 138.54, 138.59, 138.64, 167.2.

Benzyl 2,3,6-tri-*O*-benzyl-4-*O*-[2,6-di-*O*-benzyl-3-*O*-[3,4,5-trideoxy-8,9-*O*-isopropylidene-7-*O*-methoxymethyl- α -D-arabino-non-4-en-2-ulopyranosylono-1'',4'-lactone]- β -D-galactopyranosyl]- β -D-glucopyranoside (**82- α**) and benzyl 2,3,6-tri-*O*-benzyl-4-*O*-[2,6-di-*O*-benzyl-3-*O*-[3,4,5-trideoxy-8,9-*O*-isopropylidene-7-*O*-methoxymethyl- β -D-arabino-non-4-en-2-ulopyranosylono-1'',4'-lactone]- β -D-galactopyranosyl]- β -D-glucopyranoside (**82- β**)

To powdered MS-4A were added a solution of **81** (1.93 g, 1.47 mmol), azeotroped three times from toluene, in dry dichloromethane (36 mL) and DTBP (0.53 mL, 2.36 mmol) at room temperature and the mixture was stirred for 15 min under argon. Then, AgOTf (0.57 g, 2.22 mmol) was added and the mixture was cooled to -78 °C. To the cooled mixture was added 2 M solution of phenylsulfenyl chloride in dichloromethane (1.05 mL, 2.10 mmol) and the mixture was allowed to warm to -40 °C for 4 h. The mixture was neutralized with triethylamine and filtered through Celite. The filtrate was concentrated and the residue was subjected to flash chromatography, eluting with 4:1 hexane:ethyl acetate to afford **82** (1.43 g, 1.19 mmol, 81%, α : β =2.8:1) as an amorphous mass.

The diastereoisomers of the product were separated by HPLC (Lichrosorb Si60-5, 7.5x300 mm, eluted with 32% ethyl acetate in hexane, 2.96 ml/min). The first effluent (Rt=7-10 min) was α -product (Rf 0.36 in 3:2 hexane:ethyl acetate) and the second (Rt=11-14 min) was β -product (Rf 0.27 in 3:2 hexane:ethyl acetate).

Benzyl 2,3,6-tri-*O*-benzyl-4-*O*-[2,6-di-*O*-benzyl-3-*O*-[3,4,5-trideoxy-8,9-*O*-isopropylidene-7-*O*-methoxymethyl- α -D-arabino-non-4-en-2-ulopyranosylono-1'',4'-lactone]- β -D-galactopyranosyl]- β -D-glucopyranoside (**8 2- α**)

$[\alpha]_D +4.8^\circ$ (c 0.37, MeOH).

IR (KBr)

2916, 1763, 1452, 1366, 1210, 1157, 1069, 1027, 737, 698.

^1H NMR (270 MHz, CDCl_3)

δ 1.25, 1.35 (2s, 6H, H-c,c')

δ 2.25-2.33 (m, 1H, H-3a'')

δ 2.47-2.53 (m, 1H, H-3b'')

δ 3.34 (s, 3H, H-b)

δ 3.22-4.02 (m, 14H, H-2,3,4,5,6a,6b,2',3',5',6a',6b',7'',9a'',9b'')

δ 4.19 (ddd, 1H, $J_{7'',8''}=J_{8'',9a''}=J_{8'',9b''}=6.0\text{Hz}$, H-8'')

δ 4.29-4.97 (m, 17H, H-1,1',6'',a,a',Bn)

δ 5.20 (dd, 1H, $J_{3',4'}=4.0$, $J_{4',5'}<1\text{Hz}$, H-4')

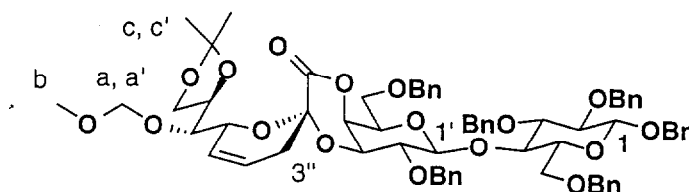
δ 5.69-5.73 (m, 1H, H-5'')

δ 5.90-5.96 (m, 1H, H-4'')

δ 7.20-7.36 (m, 30H, Bn).

^{13}C NMR (67.8 MHz, CDCl_3)

δ 25.1, 26.5, 31.4, 56.0, 66.0, 67.1, 68.0, 71.0, 71.4, 71.6, 73.2, 73.5, 73.9, 74.1, 75.0x4, 75.2, 75.6, 78.5, 79.1, 81.9, 82.7, 94.6, 97.5, 101.7, 102.6, 108.7, 124.2, 124.4, 127.35, 127.58, 127.67, 127.73, 127.9, 128.1, 128.3, 128.4, 137.5, 138.1x2, 138.3, 138.5, 138.8, 165.0.



Benzyl 2,3,6-tri-*O*-benzyl-4-*O*-[2,6-di-*O*-benzyl-3-*O*-[3,4,5-trideoxy-8,9-*O*-isopropylidene-7-*O*-methoxymethyl- β -D-arabino-non-4-en-2-ulopyranosylono-1'',4'-lactone]- β -D-galactopyranosyl]- β -D-glucopyranoside (**8 2- β**)

$[\alpha]_D -9.6^\circ$ (c 0.54, MeOH).

IR (KBr)

2866, 1760, 1452, 1365, 1263, 1210, 1098, 1059, 737, 698.

^1H NMR (270 MHz, CDCl_3)

δ 1.24, 1.26 (2s, 6H, H-c,c')

δ 2.23-2.31 (m, 1H, H-3a'')

δ 2.72-2.78 (m, 1H, H-3b'')

δ 3.14 (s, 3H, H-b)

δ 3.13-3.16 (m, 1H, H-5)

δ 3.39-4.03 (m, 13H, H-2,3,4,6a,6b,2',3',5',6a',6b',7'',9a'',9b'')

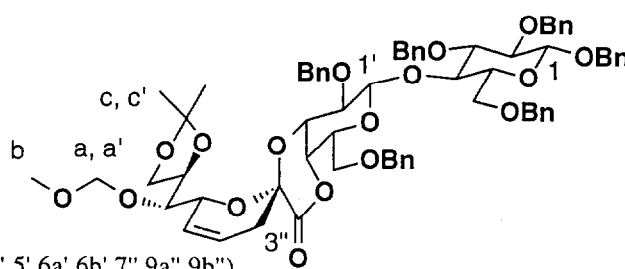
δ 4.15-4.94 (m, 19H, H-1,1',4',6'',8'',a,a',Bn)

δ 5.83-5.93 (m, 2H, H-4'',5'')

δ 7.19-7.40 (m, 30H, Bn).

^{13}C NMR (67.8 MHz, CDCl_3)

δ 25.3, 26.3, 34.5, 55.8, 65.2, 66.3, 67.9, 71.0x2, 71.6, 72.7, 73.1, 73.5, 74.0, 74.7, 75.0x2, 75.2, 75.7, 76.4, 77.3, 78.1, 81.8, 82.5, 93.5, 97.7, 102.5, 103.0, 108.1, 121.1, 125.2, 126.6, 127.3, 127.4, 127.7, 127.8, 127.9, 128.08, 128.16, 128.25, 128.34, 128.37, 128.43, 137.4, 137.9, 138.1, 138.5, 138.7x2, 165.9.



Benzyl 2,3,6-tri-*O*-benzyl-4-*O*-[2,6-di-*O*-benzyl-3-*O*-[3-deoxy-8,9-*O*-isopropylidene-7-*O*-methoxymethyl-D-glycero- α -D-talo-non-2-ulopyranosylono-1'',4'-lactone]- β -D-galactopyranosyl]- β -D-glucopyranoside (**8 3**)

To a stirred solution of **8 2- α** (1.02 g, 0.851 mmol) in ethyl acetate (5.1 mL) and acetonitrile (5.1 mL) was added a solution of RuCl₃ hydrate (33.5 mg, 0.128 mmol) and NaIO₄ (0.54 g, 2.52 mmol) in water (1.7 mL) at 0 °C and the reaction mixture was stirred for 40 min. Then, the mixture was diluted with ethyl acetate (100 mL) and poured into saturated aq. Na₂S₂O₃·5H₂O (20 mL) and saturated aq. NaHCO₃ (20 mL), and the layers were separated. The aqueous layer was extracted with further ethyl acetate (2 x 50 mL) and the combined extracts were washed with brine, dried over MgSO₄, filtered and evaporated *in vacuo*. The residue was subjected to flash chromatography, eluting with 3:2 hexane:ethyl acetate to afford **8 3** (0.43 g, 0.349 mmol, 41%) as an amorphous mass (Rf 0.12 in 3:2 hexane:ethyl acetate).

[α]_D -1.4° (c 0.14, MeOH).

IR (KBr)

3428, 2918, 1735, 1452, 1369, 1260, 1211, 1070, 1027, 737, 698.

¹H NMR (270 MHz, CDCl₃)

δ 1.19, 1.34 (2s, 6H, H-c,c')

δ 2.11 (dd, 1H, $J_{gem}=15.5$, $J_{3a'',4''}=4.3$ Hz, H-3a'')

δ 2.23 (dd, 1H, $J_{3b'',4''}=2.1$ Hz, H-3b'')

δ 2.87 (br-s, 1H, OH)

δ 3.25 (dd, 1H, $J_{1',2'}=8.3$, $J_{2',3'}=8.9$ Hz, H-2')

δ 3.39 (s, 3H, H-b)

δ 3.35-4.15 (m, 17H, H-2,3,4,5,6a,6b,3',5',6a',6b',4'',5'',6'',7'',8'',9a'',9b'')

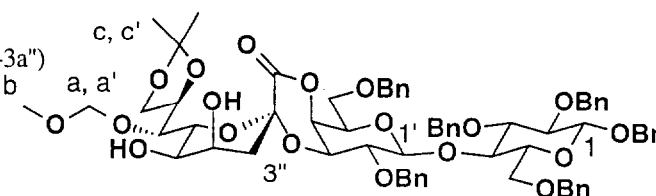
δ 4.24-4.97 (m, 16H, H-1,1',a,a',Bn)

δ 5.05 (dd, 1H, $J_{3',4'}=4.6$, $J_{4',5'}<1$ Hz, H-4')

δ 7.20-7.38 (m, 30H, Bn).

¹³C NMR (67.8 MHz, CDCl₃)

δ 25.3, 26.9, 38.1, 56.1, 65.5, 65.53, 66.8, 67.8, 68.0, 71.0, 71.9, 72.4, 72.5, 73.2, 73.5, 73.6, 74.9, 75.0x2, 75.5, 76.6, 77.6, 78.9, 81.9, 82.6, 95.3, 98.5, 101.5, 102.6, 109.2, 124.2, 124.4, 127.35, 127.58, 127.67, 127.73, 127.9, 128.1, 128.3, 128.4, 137.5, 138.1x2, 138.3, 138.5, 138.8, 165.0.



Benzyl 4-*O*-[3-*O*-[4,5-di-*O*-acetyl-3-deoxy-8,9-*O*-isopropylidene-7-*O*-methoxymethyl-D-glycero- α -D-talo-non-2-ulopyranosylono-1'',4'-lactone]-2,6-di-*O*-benzyl- β -D-galactopyranosyl]-2,3,6-tri-*O*-benzyl- β -D-glucopyranoside (**8 4**)

To a stirred solution of **8 3** (7.0 mg, 0.0057 mmol) in dry dichloromethane (0.3 mL) were added acetic anhydride (3 μ L, 0.0742 mmol) and an adequate amount of DMAP at room temperature under argon. The mixture was stirred for 6 h, after which time methanol was added. The mixture was partitioned between chloroform (20 mL) and 1 M HCl (10 mL), and the layers were separated. The aqueous layer was extracted with further chloroform (10 mL) and the combined extracts were washed with saturated aq. NaHCO₃ and brine, dried over MgSO₄, filtered and evaporated *in vacuo* to give the crude acetate **8 4** (7.5 mg, 0.0057 mmol, quant.) as an amorphous mass (Rf 0.26 in 3:2 hexane:ethyl acetate).

[α]_D -7.8° (c 0.15, MeOH).

IR (KBr)

2918, 1742, 1452, 1367, 1244, 1223, 1156, 1069, 738, 698.

^1H NMR (270 MHz, CDCl_3)

δ 1.24, 1.38 (2s, 6H, H-c,c')

δ 1.88 (dd, 1H, $J_{\text{gem}}=14.9$, $J_{3\text{a}'',4''}=5.3$ Hz, H-3a'')

δ 2.07, 2.11 (2s, 6H, Ac)

δ 2.70 (dd, 1H, $J_{3\text{b}'',4''}=6.6$ Hz, H-3b'')

δ 3.30 (s, 3H, H-b)

δ 3.25-4.08 (m, 15H, H-2,3,4,5,6a,6b,2',3',5',6a',6b',7'',8'',9a'',9b'')

δ 4.20 (dd, 1H, $J_{5'',6''}=8.1$, $J_{6'',7''}=2.6$ Hz, H-6'')

δ 4.33-4.97 (m, 16H, H-1,1',a,a',Bn)

δ 5.17 (dd, 1H, $J_{3',4'}=4.3$, $J_{4',5'}<1$ Hz, H-4')

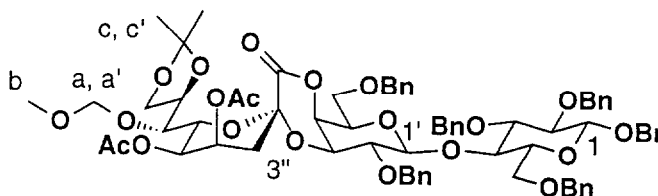
δ 5.22 (dd, 1H, $J_{4'',5''}=3.6$ Hz, H-5'')

δ 5.40 (ddd, 1H, H-4'')

δ 7.21-7.39 (m, 30H, Bn).

^{13}C NMR (67.8 MHz, CDCl_3)

δ 20.8, 21.0, 25.1, 26.6, 33.5, 56.4, 64.9, 66.1, 66.6, 66.9, 68.1, 71.0, 71.3x2, 73.1, 73.3, 73.4, 74.1, 75.0, 75.2, 75.6, 75.7, 77.7, 79.0, 81.9, 82.7, 95.6, 98.3, 101.9, 102.5, 109.1, 127.3, 127.5, 127.6, 127.7, 127.9, 128.1, 128.28, 128.32, 137.5, 137.8, 138.0, 138.3, 138.5, 138.8, 164.3, 169.8, 170.4.



Benzyl 2,3,6-tri-*O*-benzyl-4-*O*-[2,6-di-*O*-benzyl-3-*O*-[3-deoxy-8,9-*O*-isopropylidene-7-*O*-methoxymethyl-D-glycero- α -D-gulo-non-2-ulopyranosylono-1'',4'-lactone]- β -D-galactopyranosyl]- β -D-glucopyranoside (**85**)

To a stirred solution of **83** (0.40 g, 0.324 mmol) in dry dichloromethane (3 mL) were added dry pyridine (0.11 mL, 1.36 mmol) and trifluoromethanesulfonic anhydride (0.16 mL, 0.951 mmol) at 0 °C under argon. After being stirred for 30 min at room temperature, the reaction mixture was partitioned between ethyl acetate (50 mL) and saturated aq. NH_4Cl (20 mL), and the layers were separated. The aqueous layer was extracted with further ethyl acetate (20 mL) and the combined extracts were washed with water, saturated aq. NaHCO_3 and brine, dried over MgSO_4 , filtered and evaporated *in vacuo* to give the residue, which was used for the next reaction without further purification.

To a stirred solution of the residue in dry toluene (3.3 mL) and dry DMF (1.1 mL) were added cesium trifluoroacetate (0.32 g, 1.30 mmol) and 18-Crown-6 (0.26 g, 0.984 mmol) at room temperature under argon. The mixture was heated to 80 °C and stirred for 30 min. Then, the mixture was cooled to room temperature and saturated aq. NaHCO_3 (1.1 mL) and methanol (3.3 mL) were added. After being stirred for 1 h, the mixture was partitioned between chloroform (50 mL) and brine (20 mL), and the layers were separated. The aqueous layer was extracted with further chloroform (2 x 20 mL) and the combined extracts were dried over MgSO_4 , filtered and evaporated *in vacuo*. The residue was subjected to flash chromatography, eluting with 65:35 hexane:ethyl acetate to afford **85** (0.20 g, 0.162 mmol, 50%) as an amorphous mass (Rf 0.28 in 2:3 hexane:ethyl acetate).

$[\alpha]_D +6.3^\circ$ (c 0.16, MeOH).

IR (KBr)

3440, 2918, 1757, 1369, 1261, 1097, 738, 698.

^1H NMR (270 MHz, CDCl_3)

δ 1.34, 1.42 (2s, 6H, H-c,c')

δ 1.85 (dd, 1H, $J_{\text{gem}}=12.5$, $J_{3\text{ax}'',4''}=12.2$ Hz, H-3ax'')

δ 2.14 (dd, 1H, $J_{3\text{eq}'',4''}=5.4$ Hz, H-3eq'')

δ 3.15 (s, 3H, H-b)

δ 3.27-4.10 (m, 17H, H-2,3,4,5,6a,6b,2',3',5',6a',6b',5'',6'',7'',8'',9a'',9b'')

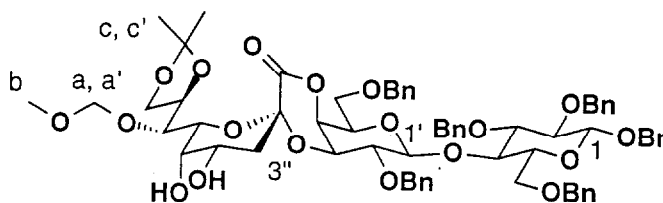
δ 4.31-4.97 (m, 17H, H-1,1',4'',a,a',Bn)

δ 5.07 (dd, 1H, $J_{3,4}=4.3$, $J_{4,5}<1$ Hz, H-4')

δ 7.22-7.42 (m, 30H, Bn).

^{13}C NMR (67.8 MHz, CDCl_3)

δ 25.6, 26.4, 36.4, 56.0, 66.6x3, 67.5, 68.0, 70.9, 71.0, 71.1, 73.1, 73.5, 74.3, 75.1x4, 75.7, 78.2, 79.0, 80.1, 81.9, 82.7, 95.6, 98.5, 101.8, 102.6, 110.1, 127.4, 127.56, 127.69, 127.74, 127.83, 127.90, 128.1, 128.26, 128.30, 128.39, 137.5, 137.86, 137.91, 138.4, 138.5, 138.8, 165.0.



Benzyl 4-*O*-[3-*O*-[4,5-di-*O*-acetyl-3-deoxy-8,9-*O*-isopropylidene-7-*O*-methoxymethyl-D-glycero- α -D-gulo-non-2-ulopyranosylono-1'',4'-lactone]-2,6-di-*O*-benzyl- β -D-galactopyranosyl]-2,3,6-tri-*O*-benzyl- β -D-glucopyranoside (**86**)

To a stirred solution of **85** (8.0 mg, 0.0065 mmol) in dry dichloromethane (0.3 mL) were added acetic anhydride (3 μL , 0.0032 mmol) and an adequate amount of DMAP at room temperature under argon. The mixture was stirred for 12 h, after which time methanol was added. The mixture was partitioned between chloroform (20 mL) and 1 M HCl (10 mL), and the layers were separated. The aqueous layer was extracted with further chloroform (10 mL) and the combined extracts were washed with saturated aq. NaHCO_3 and brine, dried over MgSO_4 , filtered and evaporated *in vacuo* to give the crude acetate **86** (6.6 mg, 0.0050 mmol, 78%) as an amorphous mass (Rf 0.56 in 2:3 hexane:ethyl acetate).

$[\alpha]_D +18.2^\circ$ (c 0.13, CHCl_3).

IR (KBr)

2918, 1751, 1452, 1365, 1244, 1096, 1071, 1025, 786, 739.

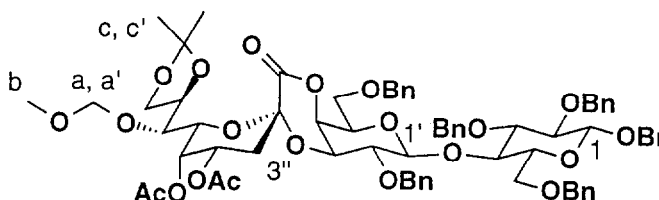
^1H NMR (270 MHz, CDCl_3)

δ 1.29, 1.31 (2s, 6H, H-c,c')

δ 1.99-2.09 (m, 2H, H-3ax'',3eq'')

δ 1.99, 2.13 (2s, 6H, Ac)

δ 3.13 (s, 3H, H-b)



δ 3.29-4.04 (m, 16H, H-2,3,4,5,6a,6b,2',3',5',6a',6b',6'',7'',8'',9a'',9b'')

δ 4.31-4.97 (m, 16H, H-1,1',a,a',Bn)

δ 5.15 (dd, 1H, $J_{3,4}=4.0$, $J_{4,5}<1$ Hz, H-4')

δ 5.49 (dd, 1H, $J_{4,5}=3.0$, $J_{5,6}<1$ Hz, H-5'')

δ 5.58 (ddd, 1H, $J_{3ax'',4''}=10.2$, $J_{3eq'',4''}=7.3$ Hz, H-4'')

δ 7.22-7.35 (m, 30H, Bn).

^{13}C NMR (67.8 MHz, CDCl_3)

δ 20.8, 21.0, 25.3, 26.3, 32.7, 56.1, 65.8, 66.4, 67.2, 67.9, 70.9, 71.0, 71.2, 73.1, 73.5, 74.5, 74.6, 75.06x2, 75.13, 75.7, 78.8, 81.9, 82.7, 95.4, 98.1, 101.8, 102.6, 109.9, 127.4, 127.6, 127.7, 127.8, 127.9, 128.1, 128.2, 128.3, 137.5, 137.8x2, 138.3, 138.5, 138.7, 164.7, 169.6, 169.7.

Benzyl 2,3,6-tri-*O*-benzyl-4-*O*-[2,6-di-*O*-benzyl-3-*O*-[3-deoxy-8,9-*O*-isopropylidene-7-*O*-methoxymethyl-4-*O*-triethylsilyl-D-glycero- α -D-gulo-non-2-ulopyranosylono-1'',4'-lactone]- β -D-galactopyranosyl]- β -D-glucopyranoside

(87)

To a stirred solution of **85** (0.18 g, 0.146 mmol) in dry dichloromethane (1.5 mL) were added imidazole (61.7 mg, 0.906 mmol) and TESCl (30 μ L, 0.179 mmol) at 0 °C under argon. After being stirred for 15 min, the reaction mixture was partitioned between ethyl acetate (50 mL) and saturated aq. NH_4Cl (20 mL), and the layers were separated. The aqueous layer was extracted with further ethyl acetate (20 mL) and the combined extracts were washed with saturated aq. NaHCO_3 and brine, dried over MgSO_4 , filtered and evaporated *in vacuo*. The residue was subjected to flash chromatography, eluting with 4:1 hexane:ethyl acetate to afford **87** (71.2 mg, 0.0529 mmol, 36%) as an amorphous mass (R_f 0.67 in 2:3 hexane:ethyl acetate).

$[\alpha]_D +4.4^\circ$ (c 0.27, MeOH).

IR (KBr)

3450, 2870, 1756, 1453, 1367, 1208, 1095, 1070, 1025, 738, 698.

^1H NMR (270 MHz, CDCl_3)

δ 0.65 (q, 6H, $J_{a,b}=7.6\text{Hz}$, H-a)

δ 0.97 (t, 9H, H-b)

δ 1.33, 1.41 (2s, 6H, H-e,e')

δ 1.92-1.95 (m, 2H, H-3ax,3eq.)

δ 2.58 (br-s, 1H, OH)

δ 3.23 (s, 3H, H-d)

δ 3.16-3.43 (m, 16H, H-2,3,4,5,6a,6b,2',3',5',6a',6b',5'',6'',7'',9a'',9b'')

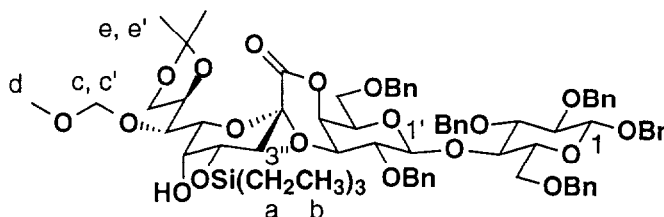
δ 4.19-4.98 (m, 18H, H-1,1',4'',8'',c,c',Bn)

δ 5.22 (dd, 1H, $J_{3',4'}=4.3, J_{4',5'}<1\text{Hz}$, H-4')

δ 7.21-7.36 (m, 30H, Bn).

^{13}C NMR (67.8 MHz, CDCl_3)

δ 4.8, 6.7, 25.0, 26.3, 35.7, 56.0, 65.9, 66.7, 66.9, 67.9x3, 71.0, 71.1, 71.3, 73.1, 73.4, 74.3, 74.9, 75.1x2, 75.6, 75.8, 75.9, 77.3, 79.1, 81.9, 82.9, 95.6, 98.2, 101.8, 102.6, 109.2, 127.4, 127.62, 127.67, 127.73, 127.9, 128.1, 128.2, 128.3, 128.4, 137.5, 138.0x2, 138.3, 138.5, 138.8, 165.6.



Benzyl 2,3,6-tri-*O*-benzyl-4-*O*-[3-*O*-[5-azide-3,5-dideoxy-8,9-*O*-isopropylidene-7-*O*-methoxymethyl-4-*O*-triethylsilyl-D-glycero- α -D-galacto-non-2-ulopyranosylono-1'',4'-lactone]-2,6-di-*O*-benzyl- β -D-galactopyranosyl]- β -D-glucopyranoside (**88**)

To a stirred solution of **87** (67.3 mg, 0.0500 mmol) in dry dichloromethane (1 mL) were added dry pyridine (51 μ L, 0.631 mmol) and trifluoromethanesulfonic anhydride (51 μ L, 0.303 mmol) at 0 °C under argon. After being stirred at room temperature for 30 min, the reaction mixture was partitioned between ethyl acetate (50 mL) and saturated aq. NH_4Cl (20 mL), and the layers were separated. The aqueous layer was extracted with further ethyl acetate (20 mL) and the combined extracts were washed with 1 M HCl, saturated aq. NaHCO_3 and brine, dried over MgSO_4 , filtered and evaporated *in vacuo* to give the residue, which was used for the next reaction without further purification.

To a stirred solution of the residue in dry benzene (0.4 mL) was added 0.8 M solution of tetrabutylammonium azide in benzene (0.4 mL, 0.320 mmol) at room temperature under argon. After being stirred for 1.5 h, the mixture was partitioned between ethyl acetate (50 mL) and saturated aq. NaHCO_3 (20 mL), and the layers were separated. The aqueous layer was extracted with further ethyl acetate (20 mL) and the combined extracts were washed with brine, dried over MgSO_4 , filtered and evaporated *in vacuo*. The residue was subjected to flash chromatography, eluting with

85:15 hexane:ethyl acetate to afford **88** (51.7 mg, 0.0377mmol, 75%) as an amorphous mass (Rf 0.34 in 2:1 hexane:ethyl acetate).

$[\alpha]_D -19.2^\circ$ (c 0.26, MeOH).

IR (KBr)

2926, 2108, 1759, 1453, 1363, 1268, 1208, 1094, 1027, 738, 698.

^1H NMR (270 MHz, CDCl_3)

δ 0.70 (q, 6H, $J_{a,b}=7.3\text{Hz}$, H-a)

δ 1.01 (t, 9H, H-b)

δ 1.34, 1.45 (2s, 6H, H-e,e')

δ 1.78 (dd, 1H, $J_{\text{gem}}=13.2, J_{3\text{ax},4''}=11.2\text{Hz}$, H-3ax.)

δ 2.22 (dd, 1H, $J_{3\text{eq},4''}=5.3\text{Hz}$, H-3eq.)

δ 3.43 (s, 3H, H-d)

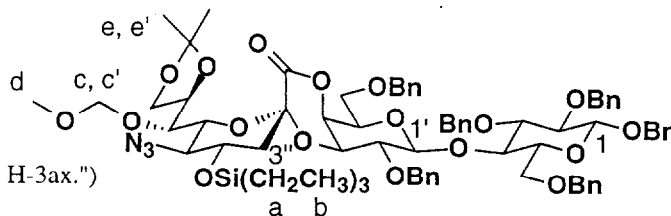
δ 3.27-4.12 (m, 17H, H-2,3,4,5,6a,6b,2',3',5',6a',6b',5'',6'',7'',8'',9a'',9b'')

δ 4.19-4.98 (m, 18H, H-1,1',4',4'',c,c',Bn)

δ 7.21-7.38 (m, 30H, Bn).

^{13}C NMR (67.8 MHz, CDCl_3)

δ 4.9, 6.7, 25.0, 26.8, 41.3, 56.2, 63.1, 66.4, 67.7, 68.0, 70.7, 71.0, 71.8, 71.9, 73.1, 73.3, 73.5, 74.1, 74.9, 75.0x2, 75.3, 75.6, 76.8, 78.0, 79.0, 81.8, 82.7, 95.4, 98.6, 101.6, 102.6, 109.2, 127.3, 127.5, 127.60, 127.65, 127.76, 127.89, 127.92, 128.1, 128.2, 128.3, 128.4, 137.5, 138.0, 138.1, 138.3, 138.5, 138.8, 165.0.



Benzyl 2,3,6-tri-*O*-benzyl-4-*O*-[3-*O*-[5-azido-3,5-dideoxy-*D*-glycero- α -*D*-galacto-non-2-ulopyranosylono-1'',4'-lactone]-2,6-di-*O*-benzyl- β -*D*-galactopyranosyl]- β -*D*-glucopyranoside (**89**)

To a stirred solution of **88** (33.0 mg, 0.0241 mmol) in methanol (0.3 mL) was added TFA (0.6 mL) at room temperature. After being stirred for 1 day, the mixture was concentrated and azeotroped five times from toluene, and the residue was subjected to flash chromatography, eluting with 98:2 chloroform:methanol to afford **89** (23.4 mg, 0.0224 mmol, 80%) as an amorphous mass (Rf 0.53 in 9:1 chloroform:methanol).

$[\alpha]_D -1.0^\circ$ (c 0.34, MeOH).

IR (KBr)

3440, 2106, 1757, 1452, 1361, 1279, 1070, 1027, 738, 698.

^1H NMR (270 MHz, CDCl_3)

δ 1.73 (dd, 1H, $J_{\text{gem}}=13.0, J_{3\text{ax},4''}=11.2\text{Hz}$, H-3ax.)

δ 2.30 (dd, 1H, $J_{3\text{eq},4''}=5.3\text{Hz}$, H-3eq.)

δ 3.15-4.03 (m, 17H, H-2,3,4,5,6a,6b,2',3',5',6a',6b',5'',6'',7'',8'',9a'',9b'')

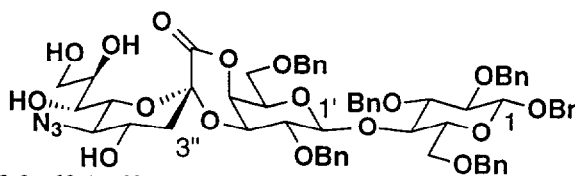
δ 4.32-4.98 (m, 15H, H-1,1',4',4'',Bn)

δ 5.08 (dd, 1H, $J_{3',4}=4.3, J_{4',5}<1\text{Hz}$, H-4')

δ 7.23-7.40 (m, 30H, Bn).

^{13}C NMR (67.8 MHz, CDCl_3)

δ 39.7, 56.2, 62.7, 64.3, 66.5, 68.0, 68.2, 69.1, 69.7x2, 70.6, 70.7, 71.1, 72.8, 73.2, 74.2, 74.6, 75.06x2, 75.15, 75.7, 78.7, 81.9, 82.7, 96.0, 102.0, 102.5, 127.5, 127.6, 127.8, 127.9, 128.0, 128.1, 128.2, 128.35, 128.43, 128.46, 128.66, 128.75, 136.7, 137.4, 137.7, 138.3, 138.5, 138.7, 164.8.



Benzyl 2,3,6-tri-*O*-benzyl-4-*O*-[3-*O*-[5-acetamide-4,7,8,9-tetra-*O*-acetyl-3,5-dideoxy-D-glycero- α -D-galacto-non-2-ulopyranosylono-1'',4'-lactone]-2,6-di-*O*-benzyl- β -D-galactopyranosyl]- β -D-glucopyranoside (**90**): see Chart 3

To a suspension of 5% Pd-CaCO₃ (0.04 g) in ethanol (0.5 mL) was added a solution of **89** (23.4 mg, 0.0191 mmol) in ethanol (1.5 mL) at room temperature under hydrogen. After being stirred for 10 h, the reaction mixture was filtered through Celite. The filtrate was concentrated and the residue as an amorphous mass was used for the next reaction without further purification.

To a stirred solution of the residue in dry dichloromethane (0.6 mL) were added dry pyridine (19 μ L, 0.235 mmol), acetic anhydride (22 μ L, 0.233 mmol) and a catalytic amount of DMAP at room temperature and the mixture was stirred for 12 h under argon. Then, methanol was added and the mixture was concentrated and azeotroped three times from toluene. The residue was subjected to flash chromatography, eluting with 98:2 chloroform:methanol to afford **90** (22.2 mg, 0.0158 mmol, 83%) as an amorphous mass (R_f 0.56 in 5:1 toluene:2-propanol).

$[\alpha]_D -1.9^\circ$ (c 0.32, MeOH) (authentic sample $[\alpha]_D -1.3^\circ$ (c 0.45, MeOH)).

IR (KBr)

3390, 2920, 1748, 1683, 1452, 1367, 1221, 1094, 1071, 738, 699.

¹H NMR (270 MHz, CDCl₃)

δ 1.85 (dd, 1H, $J_{gem}=13.5, J_{3ax'',4''}=10.9$ Hz, H-3ax'')

δ 2.15 (dd, 1H, $J_{3eq'',4''}=5.3$ Hz, H-3eq'')

δ 1.89, 1.93, 2.01, 2.04, 2.15 (5s, 15H, Ac)

δ 3.25 (dd, 1H, $J_{1',2'}=7.9, J_{2',3'}=9.2$ Hz, H-2')

δ 3.36-3.59 (m, 5H, H-2,3,5,5',6a')

δ 3.69-4.97 (m, 24H, H-1,4,6a,6b,1',3',4',6b',5'',6'',9a'',9b'',Bn)

δ 5.06 (ddd, 1H, $J_{7'',8''}=6.3, J_{8'',9a''}=6.4, J_{8'',9b''}=2.5$ Hz, H-8'')

δ 5.25 (dd, 1H, $J_{6'',7''}=2.0$ Hz, H-7'')

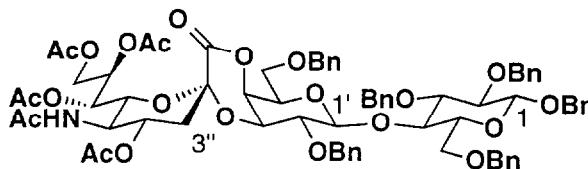
δ 5.29 (d, 1H, $J_{5'',NH}=10.9$ Hz, NH)

δ 5.50 (ddd, 1H, $J_{4'',5''}=10.9$ Hz, H-4'')

δ 7.20-7.39 (m, 30H, Bn).

¹³C NMR (67.8 MHz, CDCl₃)

δ 20.7x2, 20.8, 20.9, 23.2, 38.2, 49.1, 62.0, 67.4, 67.8, 69.6, 70.3, 71.0, 72.2, 72.5, 73.2, 73.4, 73.6, 73.8, 75.0x4, 75.5, 76.8, 78.8, 81.8, 82.6, 95.1, 101.7, 102.5, 127.3, 127.60, 127.65, 127.74, 127.85, 127.89, 128.07, 128.10, 128.17, 128.3, 128.4, 137.5, 137.8, 138.2x2, 138.5, 138.9, 164.2, 170.1, 170.2, 170.4, 170.7, 170.8.



Benzyl 2,3,6-tri-*O*-benzyl-4-*O*-[3-*O*-[methyl 5-acetamide-4,7,8,9-tetra-*O*-acetyl-3,5-dideoxy-D-glycero- α -D-galacto-non-2-ulopyranosylono-1'',4'-lactone]-2,6-di-*O*-benzyl- β -D-galactopyranosyl]- β -D-glucopyranoside (**91**)

To powdered MS-3A was added a solution of methyl (methyl 5-acetamide-4,7,8,9-tetra-*O*-acetyl-3,5-dideoxy-2-thio-D-glycero-D-galacto-2-nonulopyranosid)onate (0.30 g, 0.576 mmol) and **78** (0.88 g, 0.998 mmol), azeotroped three times from toluene, in dry acetonitrile (6 mL) at room temperature and the mixture was stirred for 15 min under argon. Then, NIS (0.26 g, 1.16 mmol) was added and the mixture was cooled at -40 °C. To the cooled mixture was added TfOH (0.02 mL, 0.226 mmol) and the mixture was stirred for 30 min at the same temperature. Then, an adequate amount of Na₂S₂O₃·5H₂O was added and the mixture was neutralized with triethylamine, diluted with ethyl acetate and stirred for additional 1 h at room temperature. When getting white, the mixture was filtered through Celite. The filtrate was concentrated and the residue was subjected to flash chromatography, eluting with 98:2 chloroform:methanol to give the product, which was further purified by GPC to afford **91** (67.4 mg, 0.0497 mmol,

9%) as an amorphous mass (Rf 0.56 in 5:1 toluene:2-propanol).

$[\alpha]_D +11.0^\circ$ (c 0.31, MeOH).

IR (KBr)

3456, 2862, 1742, 1665, 1452, 1368, 1224, 1046, 738, 700.

^1H NMR (270 MHz, CDCl_3)

δ 2.06 (dd, 1H, $J_{\text{gem}}=13.0, J_{3\text{ax},4''}=12.9\text{Hz}$, H-3ax.)

δ 1.87, 1.89, 1.98, 2.01, 2.09 (5s, 15H, Ac)

δ 2.51 (dd, 1H, $J_{3\text{eq},4''}=4.5\text{Hz}$, H-3eq.)

δ 2.70 (br-s, 1H, OH)

δ 3.76 (s, 3H, CO_2Me)

δ 3.33-3.82 (m, 10H, H-2,3,5,6a,6b,2',4',5',6a',6b')

δ 3.92-4.13 (m, 5H, H-4,3',5'',6'',9a'')

δ 4.26-5.00 (m, 16H, H-1,1',4'',9b'',Bn)

δ 5.12 (d, 1H, $J_{5'',\text{NH}}=9.6\text{Hz}$, NH)

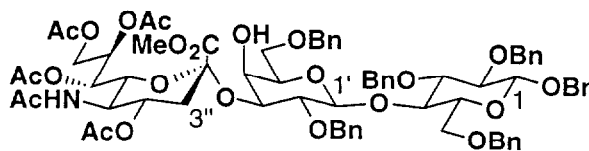
δ 5.31 (dd, 1H, $J_{6'',7''}=2.0, J_{7'',8''}=8.1\text{Hz}$, H-7'')

δ 5.40 (ddd, 1H, $J_{8'',9a''}=5.6, J_{8'',9b''}=2.6\text{Hz}$, H-8'')

δ 7.20-7.41 (m, 30H, Bn).

^{13}C NMR (67.8 MHz, CDCl_3)

δ 20.5, 20.7, 20.8, 21.1, 23.2, 36.5, 49.3, 53.1, 62.3, 67.2, 67.9, 68.4, 69.1, 70.9, 72.5, 72.7, 73.1, 73.3, 74.9, 75.0, 75.1, 75.4, 78.5, 81.9, 83.0, 98.4, 102.35, 102.44, 127.2, 127.3, 127.5, 127.6, 127.7, 127.9, 128.0, 128.1, 128.3, 128.4, 137.6, 138.4, 138.5, 138.6, 139.0, 139.1, 168.4, 170.0x2, 170.3, 170.6, 170.8.



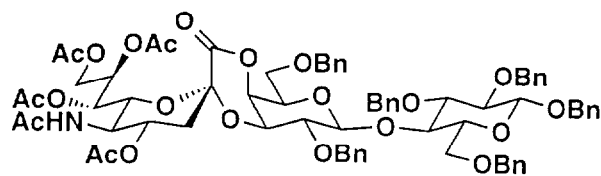
Benzyl 2,3,6-tri-*O*-benzyl-4-*O*-[3-*O*-[5-acetamide-4,7,8,9-tetra-*O*-acetyl-3,5-dideoxy-D-glycero- α -D-galacto-non-2-ulopyranosylono-1'',4'-lactone]-2,6-di-*O*-benzyl- β -D-galactopyranosyl]- β -D-glucopyranoside (**90**): see Chart 4

To a stirred solution of **91** (33.4 mg, 0.0246 mmol) in dry dichloromethane (0.5 mL) was added DBU (4 μL , 0.0267 mmol) at room temperature under argon. After being stirred for 1 h, the reaction mixture the mixture was partitioned between chloroform (50 mL) and 1 M HCl (20 mL), and the layers were separated. The aqueous layer was extracted with further chloroform (2 x 20 mL) and the combined extracts were washed with saturated aq. NaHCO_3 and brine, dried over MgSO_4 , filtered and evaporated *in vacuo*. The residue was subjected to flash chromatography, eluting with 98:2 chloroform:methanol to give the product **90** (22.0 mg, 0.0156 mmol, 63%) as an amorphous mass. The product was further purified by HPLC (Lichrosorb Si60-5, 7.5x300 mm, eluted with 18% 2-propanol in hexane, 2.96 ml/min, $R_t=12$ -16 min).

Chart 3

230

01-JUN-98 17:13:26
 DFILE SAVING
 OBNUC 1H
 EXMOD NON
 OFR 270.05 MHz
 OBSET 112.00 kHz
 OBFIN 5800.0 Hz
 POINT 32768
 FREQU 5405.4 Hz
 SCANS 16
 ACQTM 3.031 sec
 PD 3.969 sec
 PW1 4.7 us
 IRNUC 1H
 CTEMP 21.0 c
 SLVNT CDCL3
 EXREF 0.00 ppm
 BF 0.16 Hz
 RGAIN 17
 OPERATOR :



90 (synthetic sample)

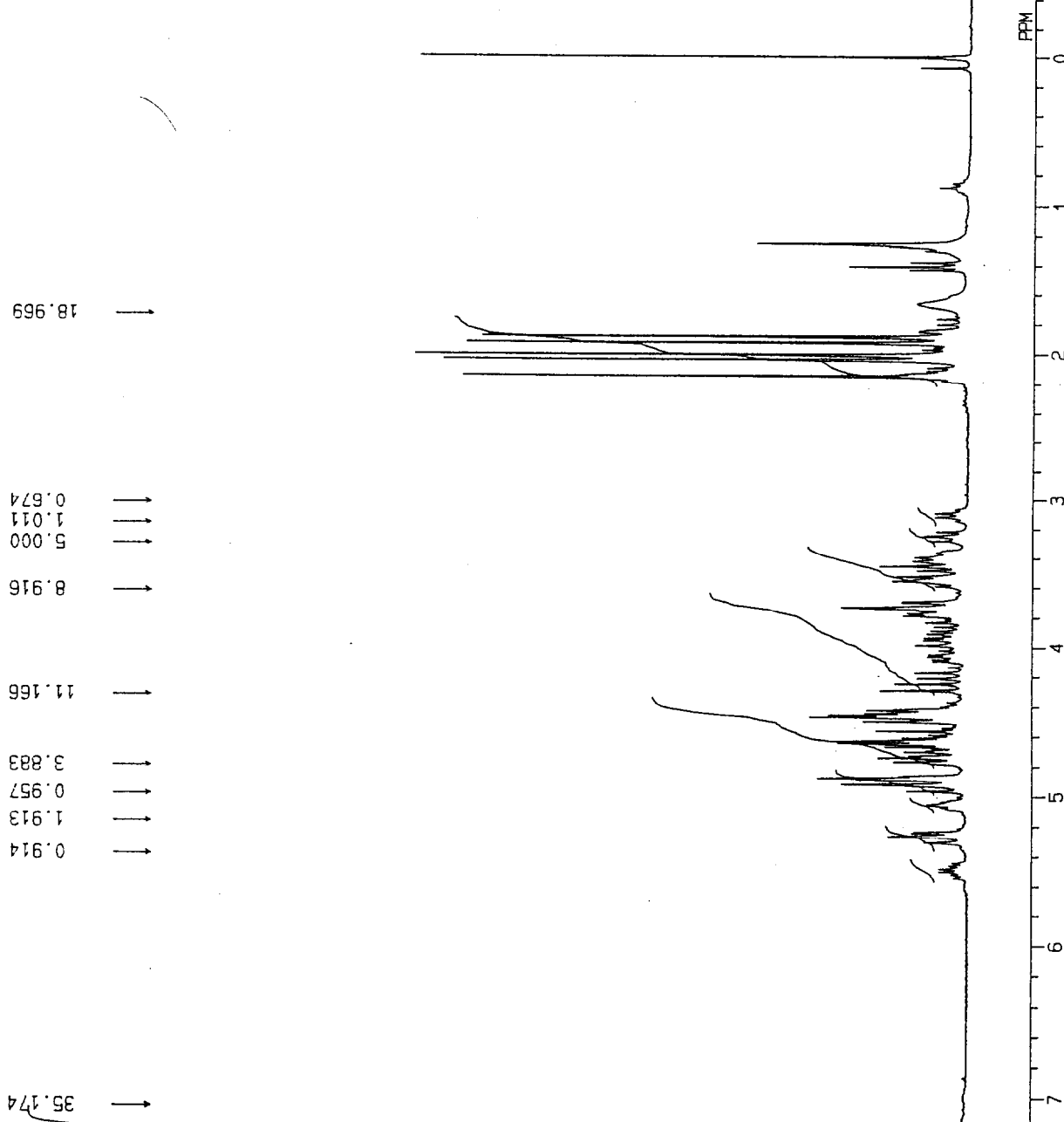
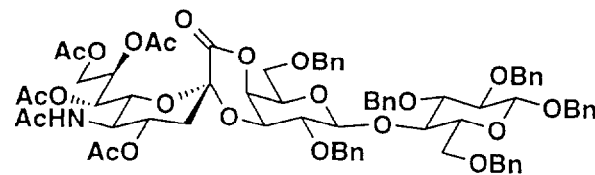


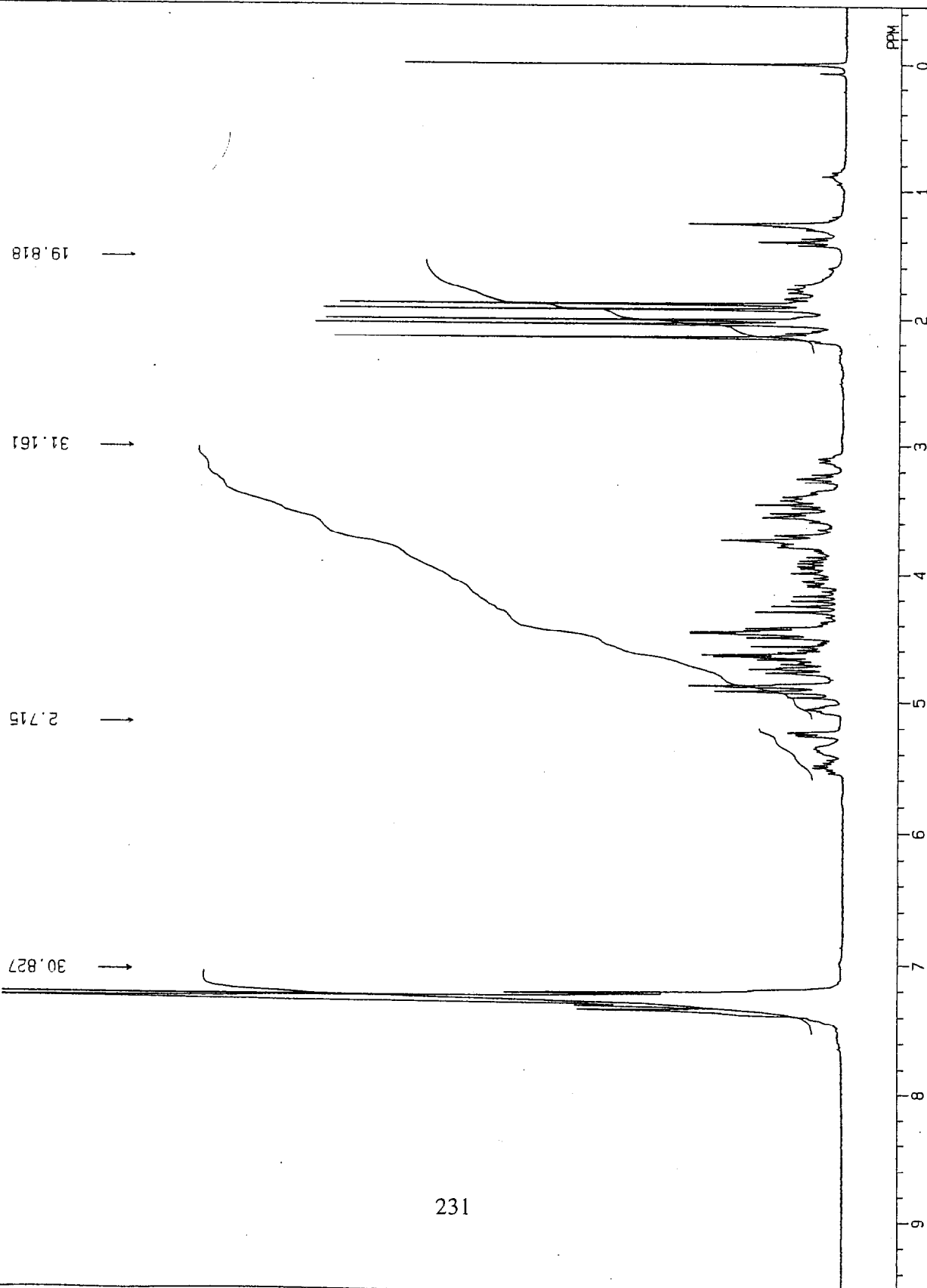
Chart 4

231

30-MAY-98 23:07:19
 DFILE SAVING
 OBNUC 1H
 EXMOD NON
 OFR 270.05 MHz
 OBSEI 112.00 kHz
 OBFIN 5800.0 Hz
 POINT 32768
 FREQU 5405.4 Hz
 SCANS 16
 ACQTM 3.031 sec
 PD 3.969 sec
 PW1 4.7 us
 IRNUC 1H
 CTEMP 24.2 c
 SLVNT CDCL3
 EXREF 0.00 ppm
 BF 1.22 Hz
 RGAIN 16
 OPERATOR :



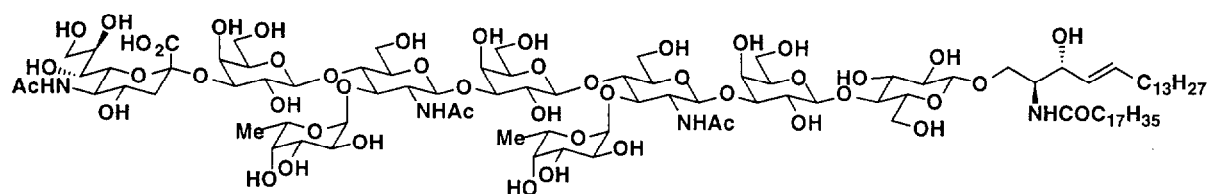
90 (authentic sample)



第5章 ワンポット三連続グリコシル化反応を用いたシアリルダイメリックルイスXの効率的合成法の開発

1 効率的糖鎖合成法の開発

第4章において筆者は、シアル酸-ガラクトースの2糖部分の立体選択的な合成に成功した。しかしながら、シアロ糖鎖はこの2糖部分に様々な糖質が結合して、形作られている。その1例が下に示したシアリルダイメリックルイスX (sdLe^x) である (Figure 5-1)。



Sialyl Dimeric Lewis X (sdLe^x; 1)

Figure 5-1

筆者は sdLe^x を標的化合物とし、その「効率的」合成法の開発を目的として、研究を始めることにした。

筆者の意図する「効率的」とは、次の3つのことである。

- (1) 各ステップの収率がよい
- (2) ステップ数が短い (保護・脱保護の手間が少ない)
- (3) 短時間で反応が終結する

(1) については言うまでもないであろう。また糖の化学は「保護・脱保護・グリコシル化」と言われるように、この3つの要素からなっている。グリコシル化の回数はグリコシド結合の数だけ行わなければならないので、糖鎖合成を行うにあたっては、保護・脱保護といった作業をなるべく少なくすることで全体のステップ数は短くなる。

さらに糖の化学の主役となる「グリコシル化」は重労働であり、基質の秤量・脱水、試薬の脱水、反応後の後処理・精製と1回のグリコシル化には多くの時間と労力を必要とする。直列で、1日に2回グリコシル化するのが限界である (保護・脱保護をしたら1回が限界である)。したがって (3) の項目は重要であり、短い時間でなるべく多くのグリコシル化反応をすることが、糖鎖の「効率的合成」には必要不可欠なのである。

1-1 グリコシル化反応の合成戦略¹⁾

糖鎖の合成法、すなわちグリコシル化反応の繰り返し作業は従来、以下のようにして行われてきた (Figure 5-2)。

まずアノマー位に脱離基を有する糖 (糖供与体) を調製し、それと遊離の水酸基を

持つ糖（糖受容体）との縮合を行う。これにより得られた糖は、アノマー位の保護基を除去し、脱離基へと変換して糖供与体へと誘導した後、糖受容体との縮合を行うか、もしくは水酸基の保護基の除去を行うことによって糖受容体とし、糖供与体との縮合を行う。この作業の繰り返しによって、さらに多くのグリコシド結合を持った糖鎖を合成できるわけである。

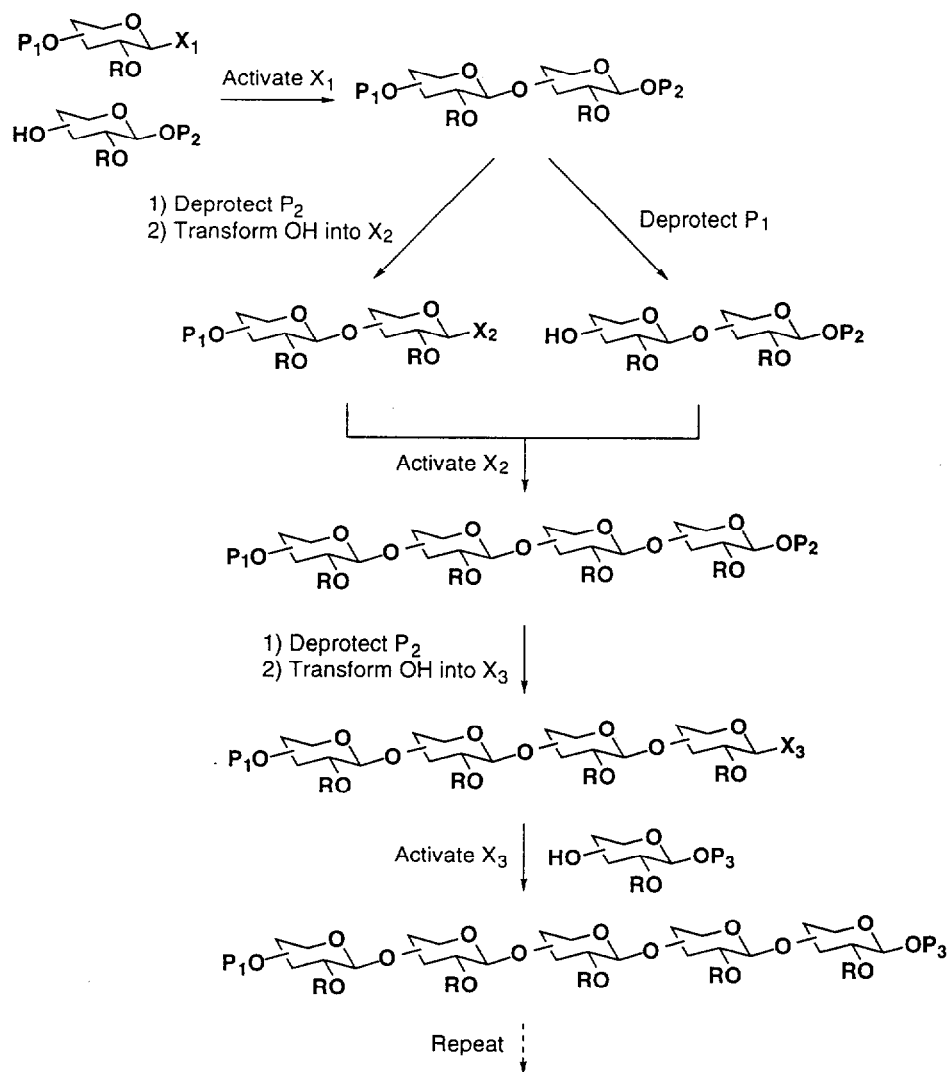


Figure 5-2

一般に合成を効率的に行うには、出発物から目的物まで全てが直線的（linear）に進められるよりも、経路が枝分かれしているブロック（大きなフラグメント）同士のカップリングを基本とする収束型（convergent）の合成の方が有利な場合が多い。すなわち、単糖誘導体を1つずつ段階的に伸長してゆく直線的合成では、合成が進むにつれ大きくなってしまいう糖受容体の特定の位置での脱保護の繰り返しが必須で、この工程は標的分子が大きくなるほど困難を伴う。一方ブロック的な方法は、目的物に繰り返し構造や母核構造が含まれる際に威力を発揮するが、一般に反応性の乏しいオリゴ糖フラグメントを糖供与体にも糖受容体にも変換しなければならないので、そのための

工夫が必要である。

従来の合成法においては、脱離基はハロゲンやトリクロロアセトイミデートなどの反応性がきわめて高い反面、他の水酸基の保護、脱保護条件には不安定なものが利用されていたので、糖鎖合成をブロック合成的に進めていく際には、一般にアノマー位には一時的な保護が必要とされていた。つまり、糖供与体に変換するにはアノマー位の保護基の除去、および水酸基の活性基への変換の2工程を行わなければならない、これが収率の低下を招いていた。またアノマー水酸基の保護基は限られており、アノマー水酸基が遊離の場合には2位のエピ化や3位水酸基の脱離の可能性も否めない。したがって、この工程を最小限に抑えることができれば、「効率的」な糖鎖合成が可能となるのである。

では、最近の糖鎖合成法のめざましい進歩を眺めてみることにしよう。

1-2 選択的2段階グリコシル化反応

チオグリコシドやペンテニルグリコシドは糖供与体としての機能を持ちながらにして、臭化糖やトリクロロアセトイミデート糖の活性化条件には安定に存在することが知られている。したがって、糖受容体のアノマー位をチオグリコシドをとしておくことで、グリコシル化後に、アノマー位の保護基の除去およびアノマー位の脱離基への変換という2段階の工程を行わずに次のグリコシル化を行えるのである (Figure 5-3)。しかしながら、この方法ではグリコシル化反応を2段階までしか行うことができない。

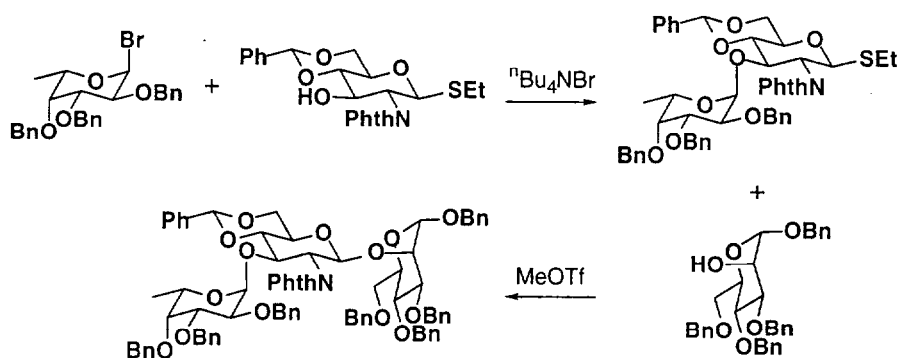


Figure 5-3

そこで Nicolaou らは、糖供与体としてフッ化糖、糖受容体としてチオグリコシドを用い、グリコシル化反応後、あえて1段階かけてチオグリコシドをフッ化糖に変換することで、この手法を半永久的に行えるようにした (Figure 5-4)。この手法はスルホキシド糖とチオグリコシドとのグリコシル化反応にも応用されている (Figure 5-5)。

2)

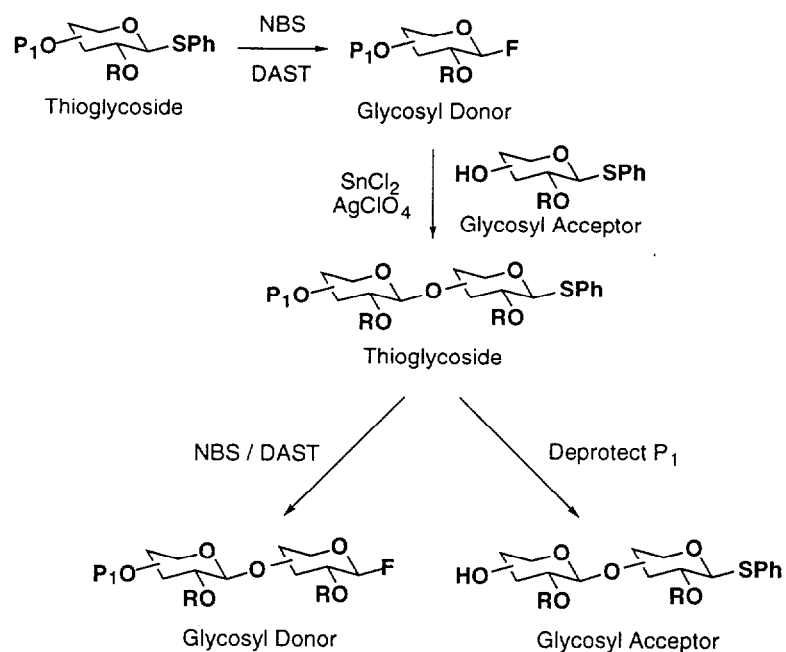


Figure 5-4

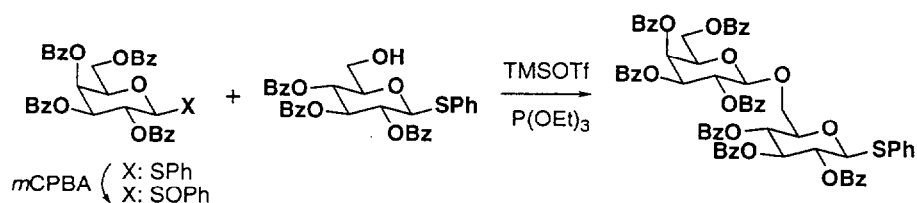


Figure 5-5

また、小川らはフッ化糖がチオグリコシドの活性化条件に耐えうることを利用することにより、Nicolaouらが行ったチオグリコシドのフッ化糖への変換を行わなくても、半永久的にグリコシル化が繰り返し行える、オルトゴナルグリコシル化反応の開発に成功した。³⁾ この手法は、後に述べる固相合成法に非常に適していると言える (Figure 5-6)。

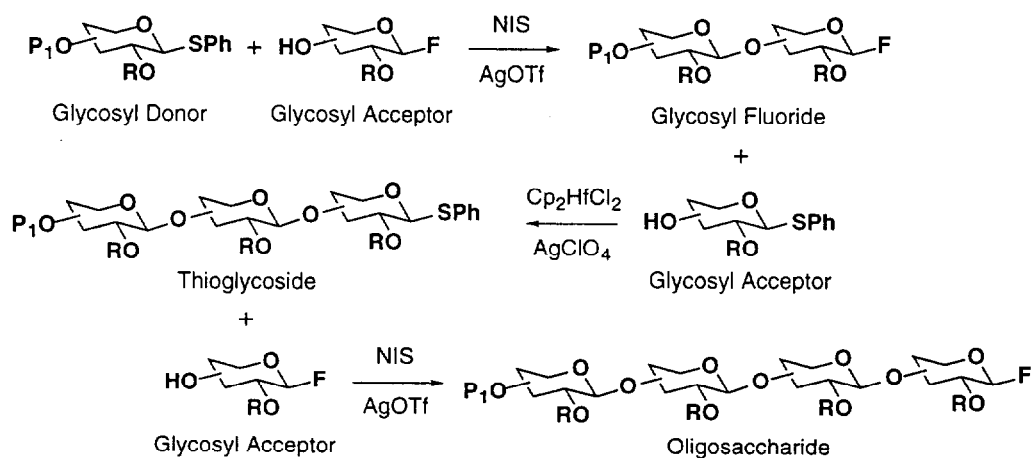


Figure 5-6

1-3 官能基選択的グリコシル化反応

同じ活性剤によって活性化できる糖供与体と糖受容体の組み合わせでも、選択的に供与体のみを活性化できる方法がある。

1つの方法は、Fraiser-Reid らにより提唱された”armed - disarmed” の概念を利用したグリコシル化反応である。

ペンテニルグリコシドは、*N*-ブロモコハク酸イミド (NBS) やヨードニウムジコリジンパークロレート (IDCP) の付加反応による環状ブロモニウムイオンあるいはヨードニウムイオンの生成、ついで1位酸素原子の求核攻撃によりオキシラニウムイオンを形成後、最終的にテトラヒドロフラン誘導体の脱離で生成するオキシカルベニウムイオンとアルコール (糖受容体) との反応によりグリコシドを与える。この際、ペンテニルグリコシドの2位の保護基がアシル系の置換基であれば、この電子吸引性のアシルオキシ基が1位の酸素の電子密度を低下させてしまい、オキシラニウムイオンの形成にとって不利となる (Figure 5-7)。つまり、Figure 5-8 に示すようにペンテニルグリコシドの2位の保護基がベンジル基 (armed) かアセチル基 (disarmed) かの違いで、糖供与体、糖受容体の使い分けができる。さらに、NBS や IDCP よりも強力な *N*-ヨードコハク酸イミド (NIS) -トリフルオロメタンスルホン酸 (TfOH) から生成する $\Gamma^+\text{TfO}^-$ を活性剤とすれば、2位がアシル基であっても活性化されて、隣接基関与を利用した立体選択的グリコシル化も可能である。このような”armed - disarmed” の概念は、ペンテニルグリコシドに限らず、チオグリコシド、セレノグリコシド⁴⁾、フッ化糖⁵⁾ など様々な糖供与体にも応用できる。また、保護基についても2位だけではなく、糖上の全ての水酸基にこの概念はあてはまると考えられる。

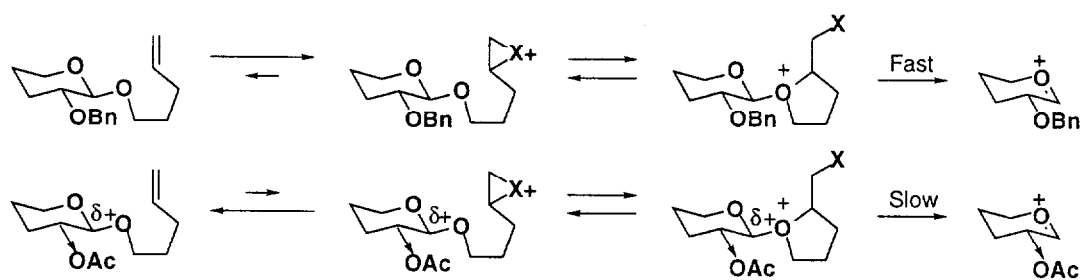


Figure 5-7

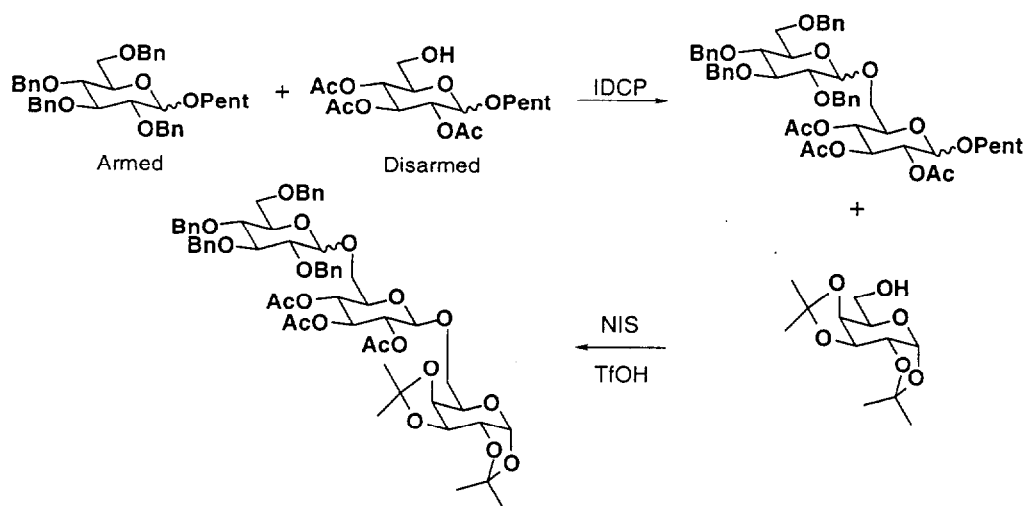


Figure 5-8

また、環状アセタール系の保護基はエーテル系保護基とエステル系保護基の間に位置する反応性を持つことが知られており、Ley らは3つの反応性の異なるエチルチオグリコシドの選択的な活性化に成功している (Figure 5-9)。

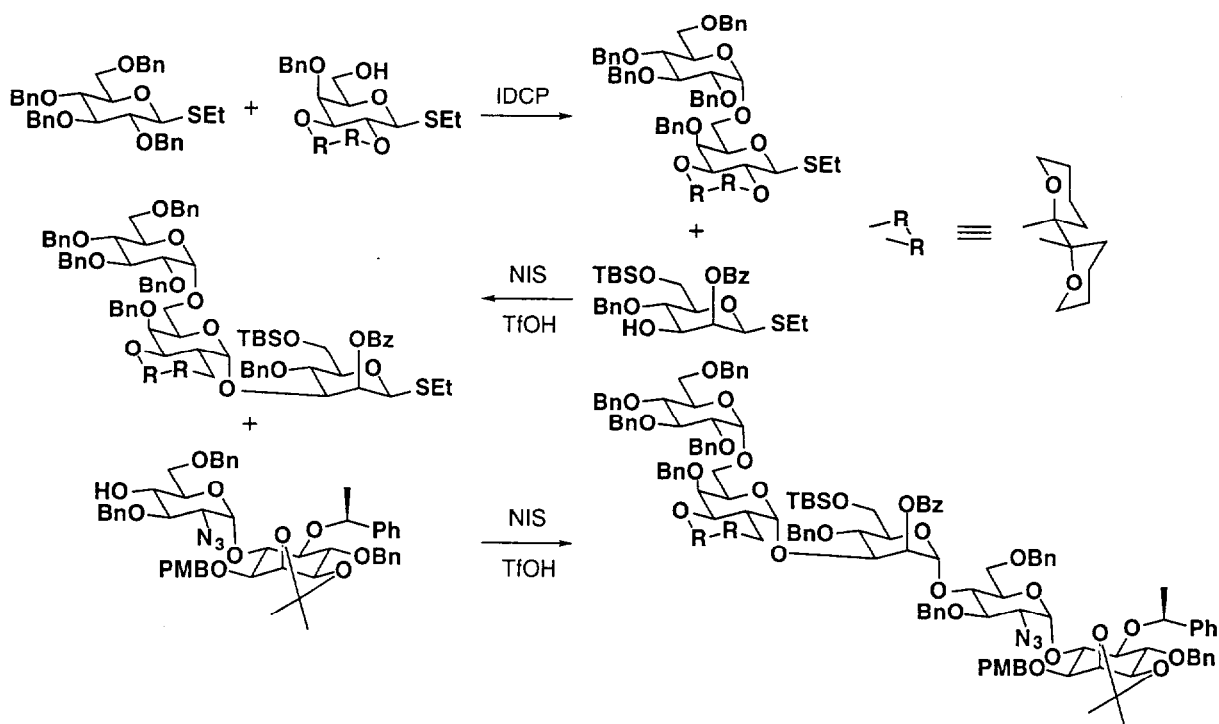


Figure 5-9

しかしながら、この方法はグリコシル化反応の立体化学の制御に必要な2位水酸基の隣接基効果を利用することができないので、限られた場合にしか用いることができない。また、いくつかの、またはどの保護基を armed もしくは disarmed にすれば、確実に反応性に差がつくのかといった、定量的な判断ができないので、試行錯誤を必要とすることが予想される。

もう一つの方法は、脱離基そのものに工夫を施すことによって達成された。すなわち、Boons らはチオグリコシドの置換基を嵩高くすることによって、エチルチオグリコシドとの反応性に差をつけることに成功している (Figure 5-10)。⁶⁾

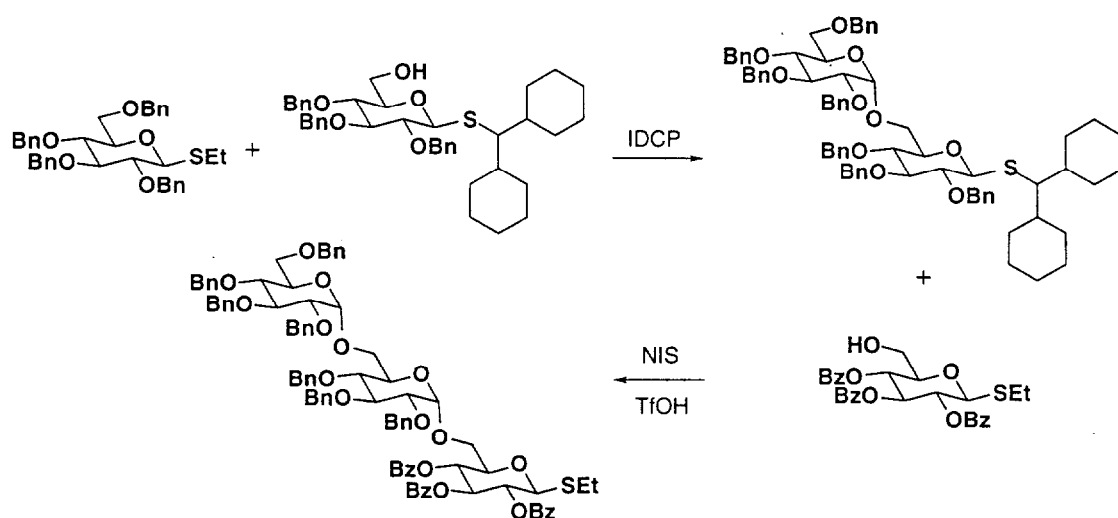


Figure 5-10

またセレノグリコシド⁴⁾ (a), (b)⁷⁾ やテルログリコシド⁸⁾ は、チオグリコシドと同じ活性化条件で活性化できるのはもとより、それに比べて非常に反応性が高いことが知られている (Figure 5-11)。

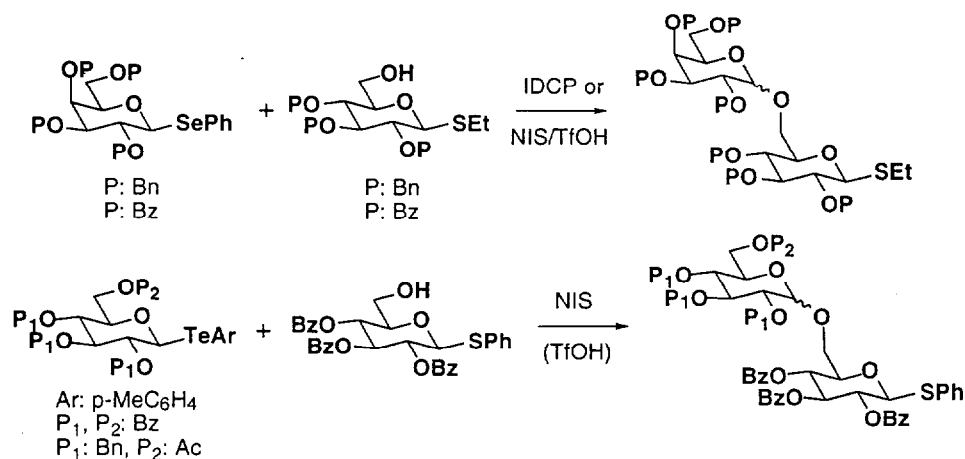


Figure 5-11

1-4 潜在-活性グリコシル化反応

これは簡単な化学反応により、アノマー位の置換基を脱離基に変換し、グリコシル化を繰り返し行う方法である。

このような例としては、以下に示すものがある (Figure 5-12)。p-ニトロフェニルチオグリコシドは、フェニルチオグリコシドの活性化条件に安定である (Latent)

が、ニトロ基を還元し、アセトアミドとすることで容易に活性化を行えるようになる (Active)。⁹⁾

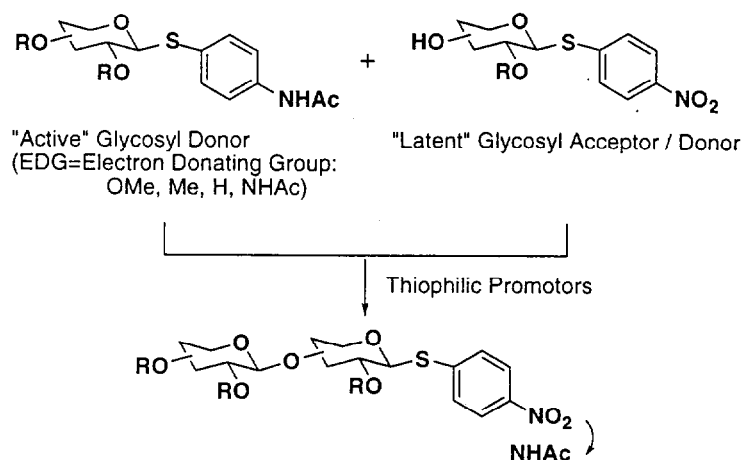


Figure 5-12

また、アリルグリコシドはビニルグリコシドの活性化条件であるルイス酸に安定であるが、グリコシル化後、ウィルキンソン触媒を用いてオレフィンを異性化することで、容易に活性化を行えるようになる (Figure 5-13)。¹⁰⁾

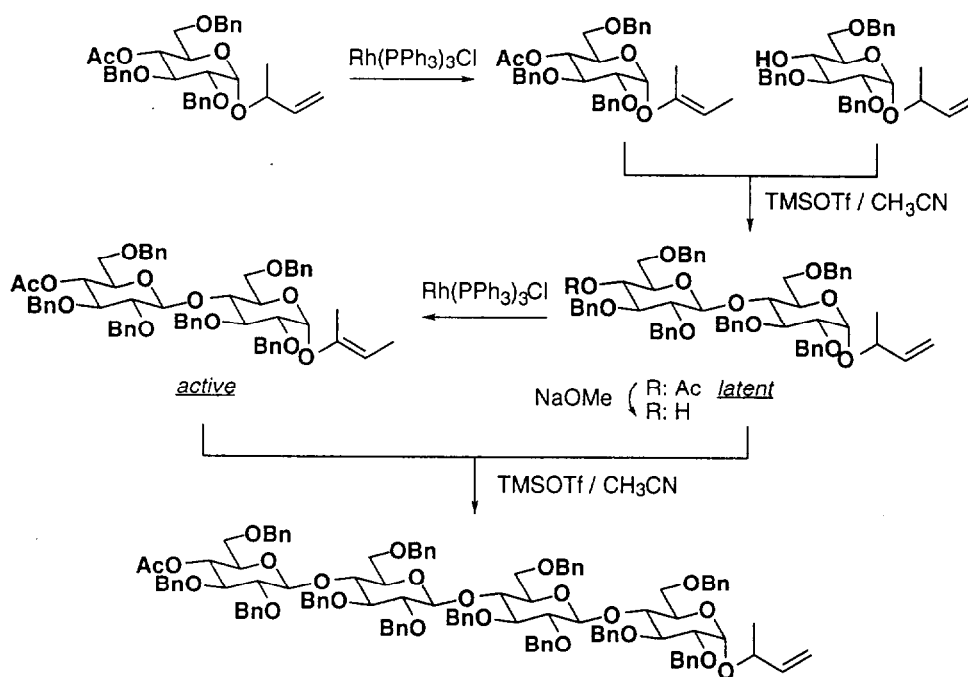


Figure 5-13

4, 5-ジブロモペンタニルグリコシドもペンテニルグリコシドの活性化条件に安定であるが、亜鉛による脱臭素化を行うことで、ペンテニルグリコシドに再生することができる (Figure 5-14)。

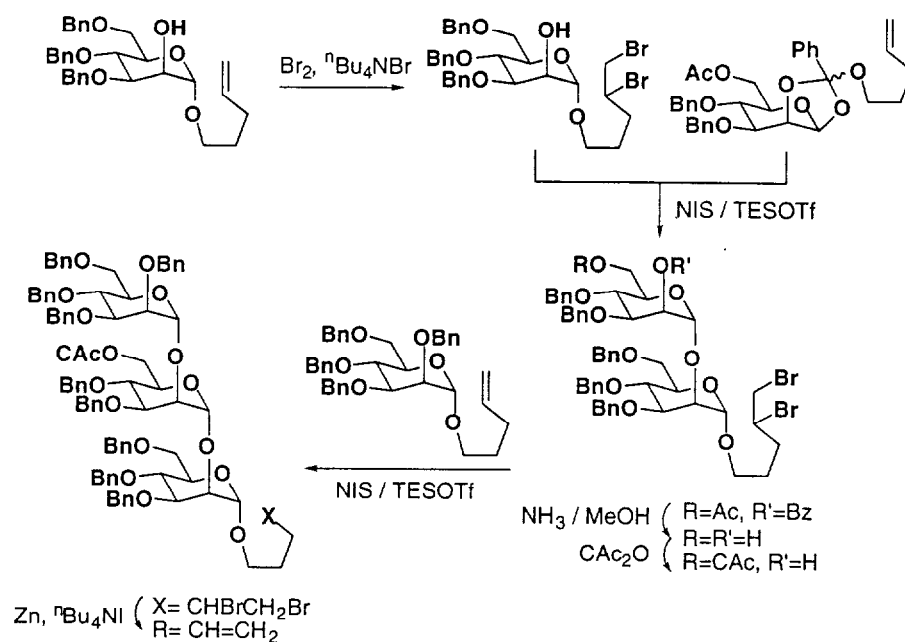


Figure 5-14

1-5 ワンポット連続グリコシル化反応¹¹⁾

今までに述べた、1-2や1-3の方法を利用して1つの反応容器内で複数のグリコシド結合を連続的に生成させる方法である。この方法の最大の長所は、グリコシル化後の後処理、精製といった手間を最小限に抑えることができ、「短時間な」合成が可能となる点である。

1-2の方法を使ったワンポット連続グリコシル化反応の例として、当研究室の原田は、直鎖型3糖**6**の合成を行った (Figure 5-15)。

この方法では、臭化糖**2**と6位水酸基遊離のフェニルチオグリコシド**3**に対し、トリフルオロメタンスルホン酸銀 (AgOTf) を加えて臭化糖のみを活性化して2糖**4**を得た後、系中に6位水酸基遊離のメチルグリコシド**5**とNISを加えることによって、3糖**6**を収率84%で得ることに成功している。

また当研究室の加藤は、分岐型3糖**9**の合成にも成功している (Figure 5-16)。

この方法では、2種類の糖供与体**2**、**7**と反応性の異なる2つの水酸基を有した糖受容体**8**を混在させておき、まずAgOTfを加えることにより**2**のみを活性化し、より反応性の高い6位水酸基とのみ反応させ、さらにNIS-TfOHを加えることにより**7**を活性化し、残った3位水酸基との縮合を行い、収率76%で3糖**9**を得ることに成功している。

1. Linear Type

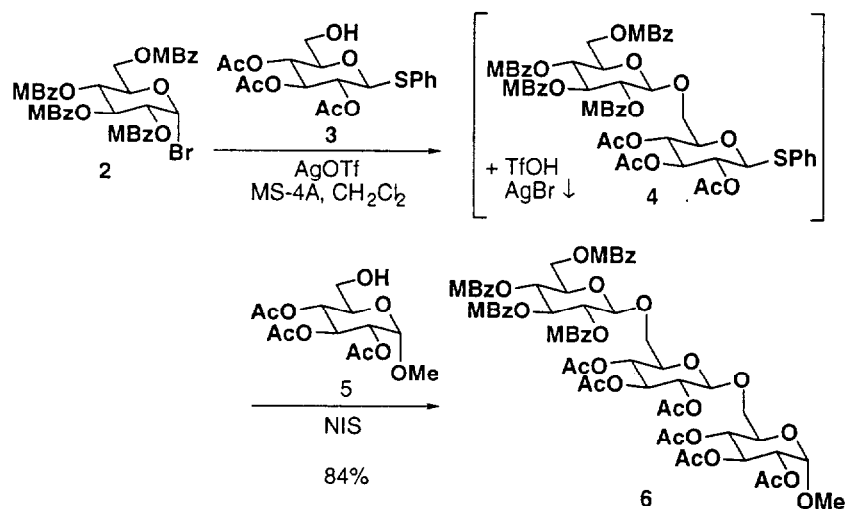


Figure 5-15

2. Branch Type

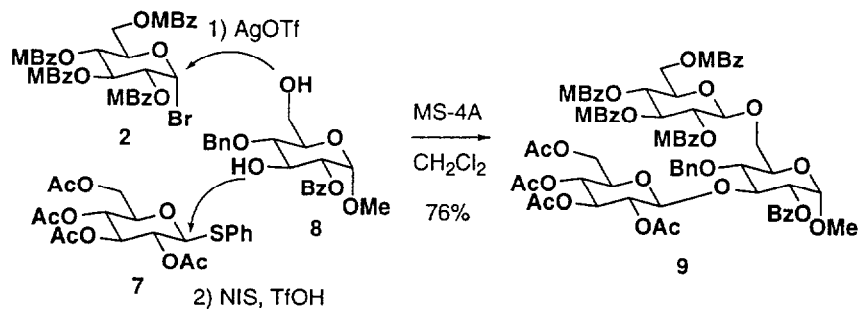


Figure 5-16

さらに当研究室の滝本は、反応性の異なる2つの水酸基を有した糖受容体**11**に脱離基を導入することによって、収率58%で分岐-直鎖型4糖**12**を得ることに成功している (Figure 5-17)。またこの手法を2回使うことによって、ファイトアレキシンエリシター活性を有する7糖**13**の合成に成功している。

3. Branch-Linear Type

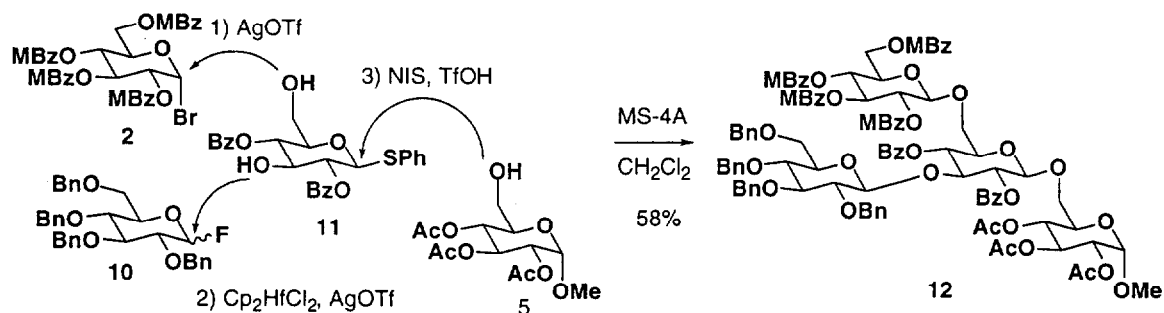


Figure 5-17

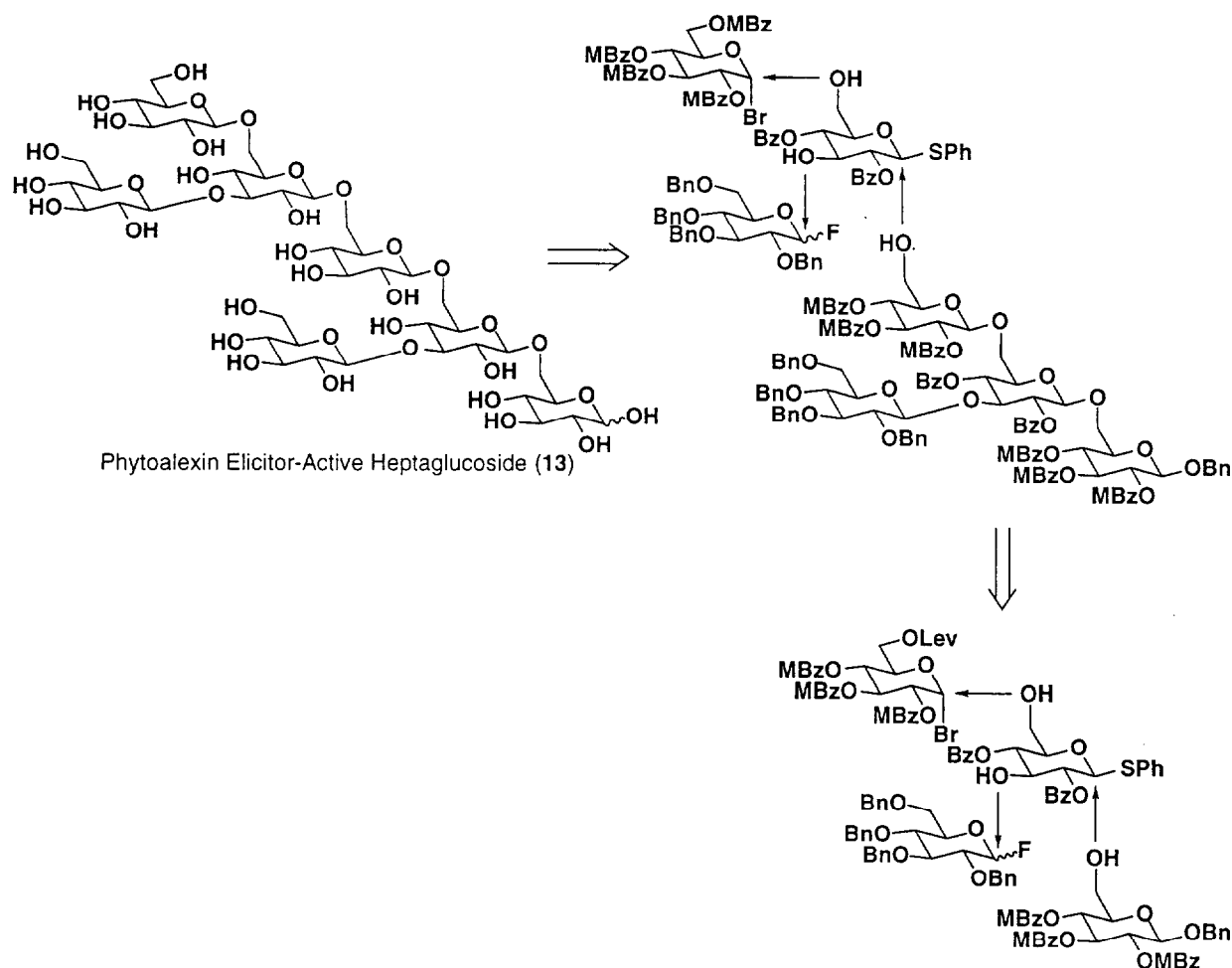


Figure 5-18

また1-3の方法を使ったワンポット連続グリコシル化反応の例として、Leyらはベンジル基で保護されたarmedなエチルチオグリコシド**14**と2位水酸基遊離のシクロヘキサン1,2-ジアセタールで保護されたdisarmedなエチルチオグリコシド**15**に対し、NIS-TfOHで処理することにより**14**のみを活性化して**16**を得た後、系中に2位水酸基遊離のメチルグリコシド**17**とさらにNIS-TfOHを加えることによって3糖**18**を収率62%で得ることに成功している (Figure 5-19)。

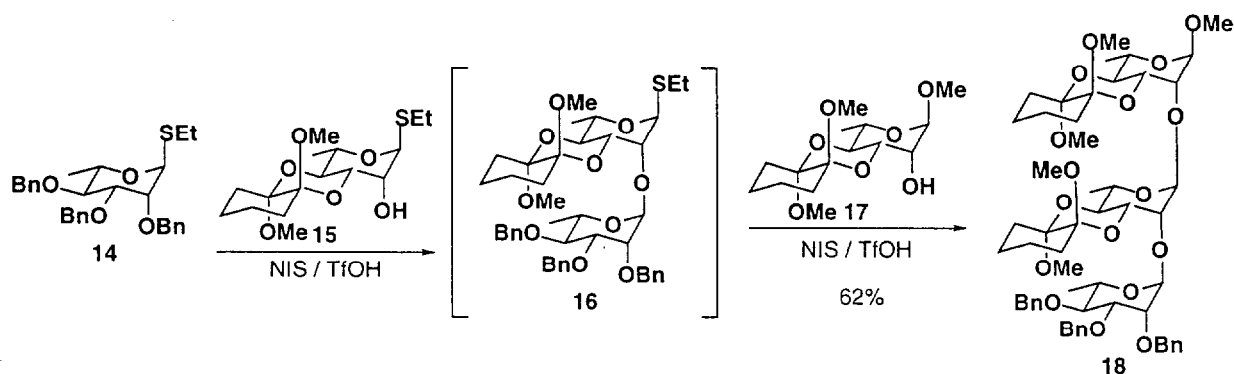


Figure 5-19

しかしながら、この方法を繰り返し利用するには、さらにアノマー位に脱離基を用意しておかなければならず、複数のグリコシル化条件に耐えうる活性基を探索しなければならない。今後、このワンポット連続グリコシル化反応とオルトゴナルグリコシル化反応を組み合わせることができれば、液相における糖鎖合成の最大の武器となるであろう (Figure 5-20)。

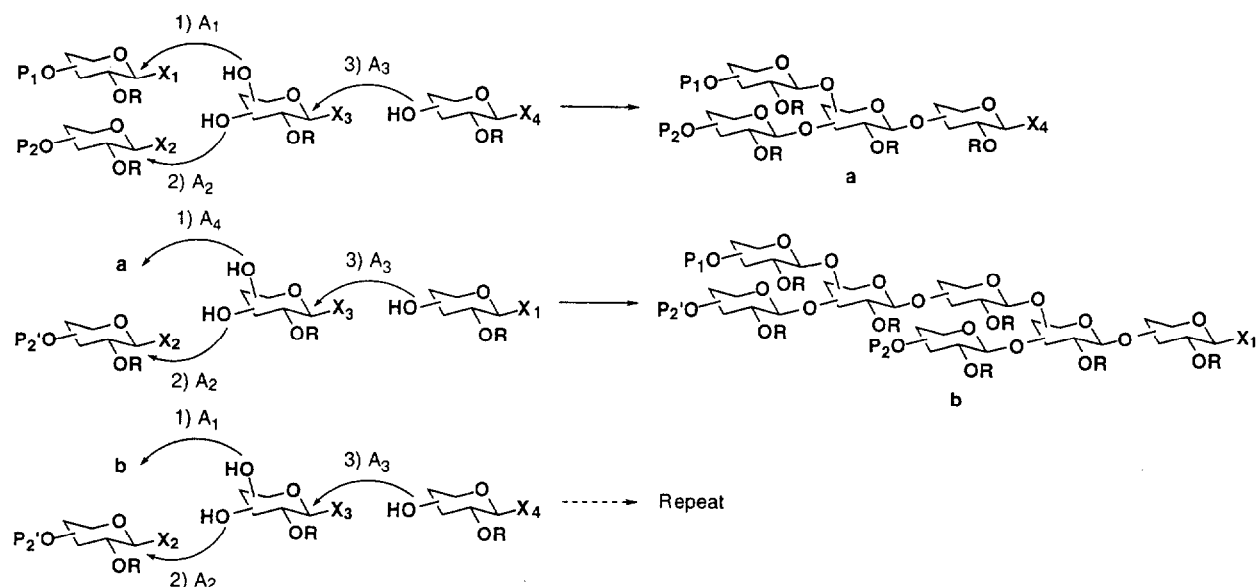


Figure 5-20

1-6 固相合成法¹²⁾

固相合成はペプチドや核酸の合成においては常にポピュラーとなっている手法だが、糖鎖合成に関してはまだ発展途上と言っていいだろう。その遅れの原因としては、グリコシル化がアミド化やリン酸エステル化などと異なり、非常に厳密な禁水条件を必要とし、また高収率で糖を導入する方法が確立されていなかったためである。最近になり、ようやくこういった方法論が確立されるようになり、固相合成に関する研究も盛んに行われるようになってきた。

糖鎖の固相合成には大きく分けて2つの方法がある (Figure 5-21)。^{12) (a)-(e)}

すなわち、糖供与体を固相側につなぐ方法^{12) (i)-(h)}と、糖受容体を固相側につなぐ方法^{12) (i)-(zi)}である。グリコシル化条件においては、糖供与体は副反応として、加水分解を受けてしまうことがままあるので、糖供与体を過剰に使える後者の方法が好まれる傾向にある。しかしながら、前述のオルトゴナルグリコシル化反応を固相合成に応用することによって、前者の方法が有効であることが分かってきた。それは、後者の方法では、グリコシル化後に、水酸基の保護基の除去を行わなければならないのに対し、オルトゴナルグリコシル化反応では、そういった面倒な工程がなく、グリコシル化だけを次々に行えるからである。

固相合成の最大の長所は、後処理、精製という面倒な操作が、洗浄という簡単な操作で置き換えられるという点である。さらに、固相合成法が確立にされたあかつきに

は、糖鎖の自動合成機が完成するのも、夢ではないだろう。

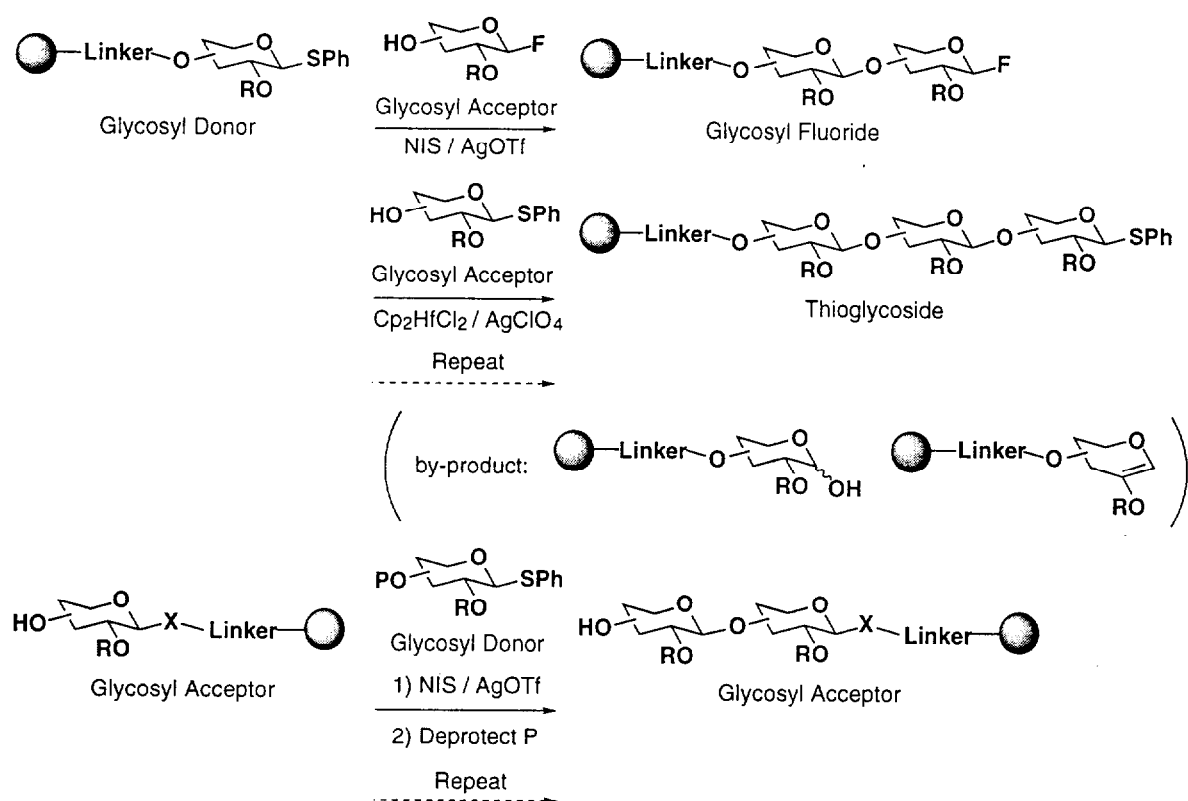


Figure 5-21

以上述べてきたように、最近になり様々な効率的糖鎖合成法が開発されるようになってきた。筆者は、大量合成が可能な液相合成の中でも、最も有用であるワンポット連続グリコシル化反応を利用して sdLe^x (1) の合成を行おうと考えた。

2 ワンポット三連続グリコシル化反応を用いたシアリルダイメリックルイスXの効率的合成法の開発

合成計画を示す前に、まず過去の sdLe^x (1) の合成法について見ていくことにする。

2-1 過去の合成例

2-1-1 長谷川らの合成¹³⁾

長谷川らは、以下のようなステップで1の合成を行っている (Figure 5-22)。

1) ラクトース**31**と3・4位の水酸基に区別して脱保護できる保護基 (*p*-メトキシベンジル基、アセチル基) を有したグルコサミン**27**を縮合し、続くガラクトース**29**の導入に備えアセチル基の除去を行って、**30**を構築する。

2) ガラクトース**29**の導入後、*p*-メトキシベンジル基の除去を行いフコース**21**と縮合を行う。続く**27**の導入に備え、アセチル基の除去を行ってトリオール**26**を構築する。

3) グルコサミン**27**を3位選択的に導入した後、アセチル基の除去および*N*-フタロイル基の*N*-アセチル基への変換を行って、トリオール**23**を構築する。

4) **23**に対して、シアル酸の2-チオグリコシド**24**とガラクトース**25**の縮合物より数段階を経て得られた**22**を位置選択的に導入した後、続く**21**の導入に備えアセチル化、*p*-メトキシベンジル基の除去を行い**20**を構築する。

5) フコース**21**の導入後、ベンジル基のアセチル基への変換、2-トリメチルシリルエチル基 (SE) の除去、アノマー水酸基のトリクロロアセトイミデート基への変換、スフィンゴシン誘導体**19**との縮合、セラミドへの誘導を行い、**1**の全合成を達成している。

この合成ルートの最大の特徴は、全てのグリコシド結合をチオグリコシドを用いて構築しているところにある。また収率および立体制御の困難なシアル酸の導入を2糖鎖ブロック**22**として完了させておいて、糖鎖合成の後半に用いる点も注目すべきである。しかしながら、極めて直線的で多段階の合成ルートをとっているため、効率的とは言いがたい。

なお最後にセラミドを導入する理由としては、セラミドは二重結合を含むため、セラミド導入後に、糖鎖合成の保護基に用いるベンジル基の除去を接触水添により行うことができなくなるからである。したがって、セラミドを導入する前にベンジル基は全てアセチル基に変換しておいてからセラミドを導入することになっている。以下に述べる合成ルートも全てこの手法をとっている。また、セラミドそのものよりもアジドスフィンゴシン**19**の方が立体的に導入しやすいことが知られている。¹⁴⁾

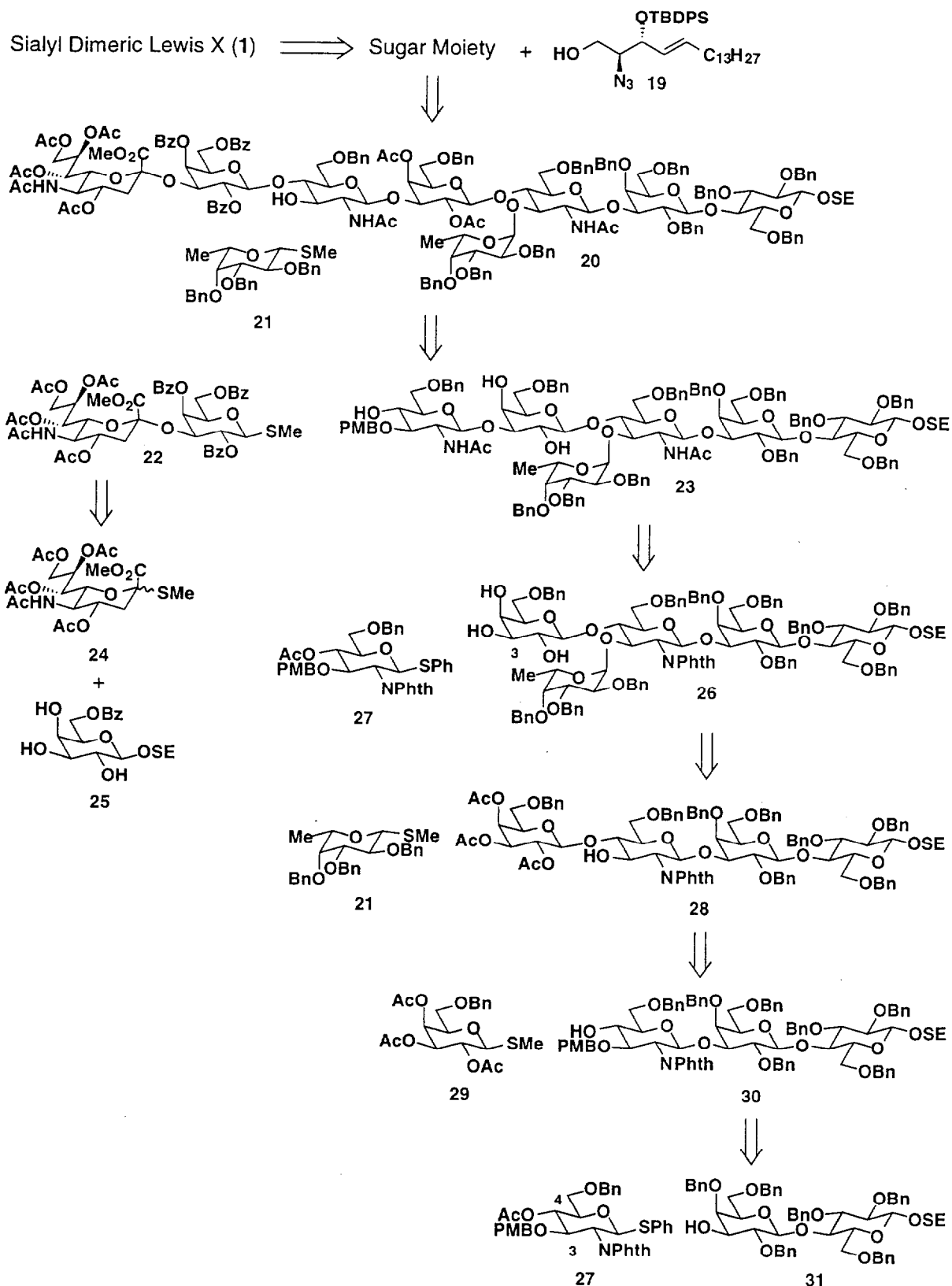


Figure 5-22

2-1-2 小川らの合成¹⁵⁾

小川らは、以下のようなルートで1の合成を行っている (Figure 5-23)。

1) 3・4位水酸基遊離のグルコサミン**40**に対してガラクトース**29**を4位選択的に導入し、さらにフコース**21**を縮合することにより、**1**の繰り返し構造である3糖鎖ユニット**39**を構築する。

2) **39**のアセチル基の除去を行って**36**とした後、シアル酸**35**の位置選択的導入、アセチル化、アリル基の除去、アノマー水酸基のトリクロロアセトイミデート基への変換を行って糖供与体**33**を構築する。

3) また**39**のアリル基の除去、アノマー水酸基のトリクロロアセトイミデート基への変換を行って**38**とした後、ラクトース**37**と縮合を行う。続く**33**の導入に備え、アセチル基の除去および*N*-フタロイル基の*N*-アセチル基への変換を行って糖受容体**34**を構築する。

4) **33**と**34**の縮合の後、長谷川とほぼ同じのルートでセラミドを導入し、**1**の全合成を達成している。

この合成ルートは収束的であるが、糖供与体としてトリクロロアセトイミデート糖を多く用いているので、アノマー位の保護基の除去、および水酸基の活性基への変換に多段階の工程を必要とする。

また、小川らが用いているラクトース**37**は水酸基のほとんどが armed なベンジル基によって保護されており、反応点である3'位のみが遊離の水酸基となっているので糖受容体として反応性が高い。¹⁶⁾ それに加え、セラミド導入の際に問題となるオルトエステルの副生を防ぐために2位水酸基には隣接基関与を示すピバロイル基が導入されている。

2-1-3 Schmidtらの合成¹⁷⁾

Schmidtらは、以下のようなルートで**1**の合成を行っている (Figure 5-24)。

1) 3位水酸基遊離のグルコサミン**50**に対してフコース**49**を縮合した後、続くガラクトース**46**、**47**の導入に備え、ベンジリデンの還元的開裂を行い、**1**の繰り返し構造である2糖鎖ユニット**48**を構築する。

2) **48**に対してガラクトース**46**を導入した後、テキシルジメチルシリル基 (TDS) の除去、アノマー水酸基のトリクロロアセトイミデート基への変換を行って糖供与体**44**を構築する。

3) また**48**に対してガラクトース**47**を導入した後、アセチル基の除去、4, 6-O-ベンジリデンの形成を行って、糖受容体**45**を構築する。

4) **44**と**45**の縮合の後、アセチル化、シリル基の除去、アノマー水酸基のトリクロロアセトイミデート基への変換を行って糖供与体**43**を構築する。

5) **43**に対してラクトース**37**を縮合した後、続くシアル酸**35**の導入に備え、アセチル基の除去を行い、糖受容体**42**を構築する。

6) **42**に対してシアル酸**35**を3位選択的に導入した後、長谷川とほぼ同じのルートでセラミドを導入し、**1**の全合成を達成している。

この合成ルートは収束的ではあるが、小川らの方法が大きな糖同士のカップリング

を行っているのに対し、Schmidtの方法では大きな糖と小さな糖のカップリングを多用している。これもやはり、糖供与体としてトリクロロアセトイミデート糖だけを用いているので、アノマー位の保護基の除去、および水酸基の活性基への変換に多段階の工程を必要とする。

長谷川と小川が、*N*-アセチルグルコサミンの前駆体として*N*-フタロイルグルコサミンを利用しているのに対して、Schmidtはアジド糖を用い、 β 選択的なグリコシル化をアセトニトリルによる溶媒効果によって達成している。

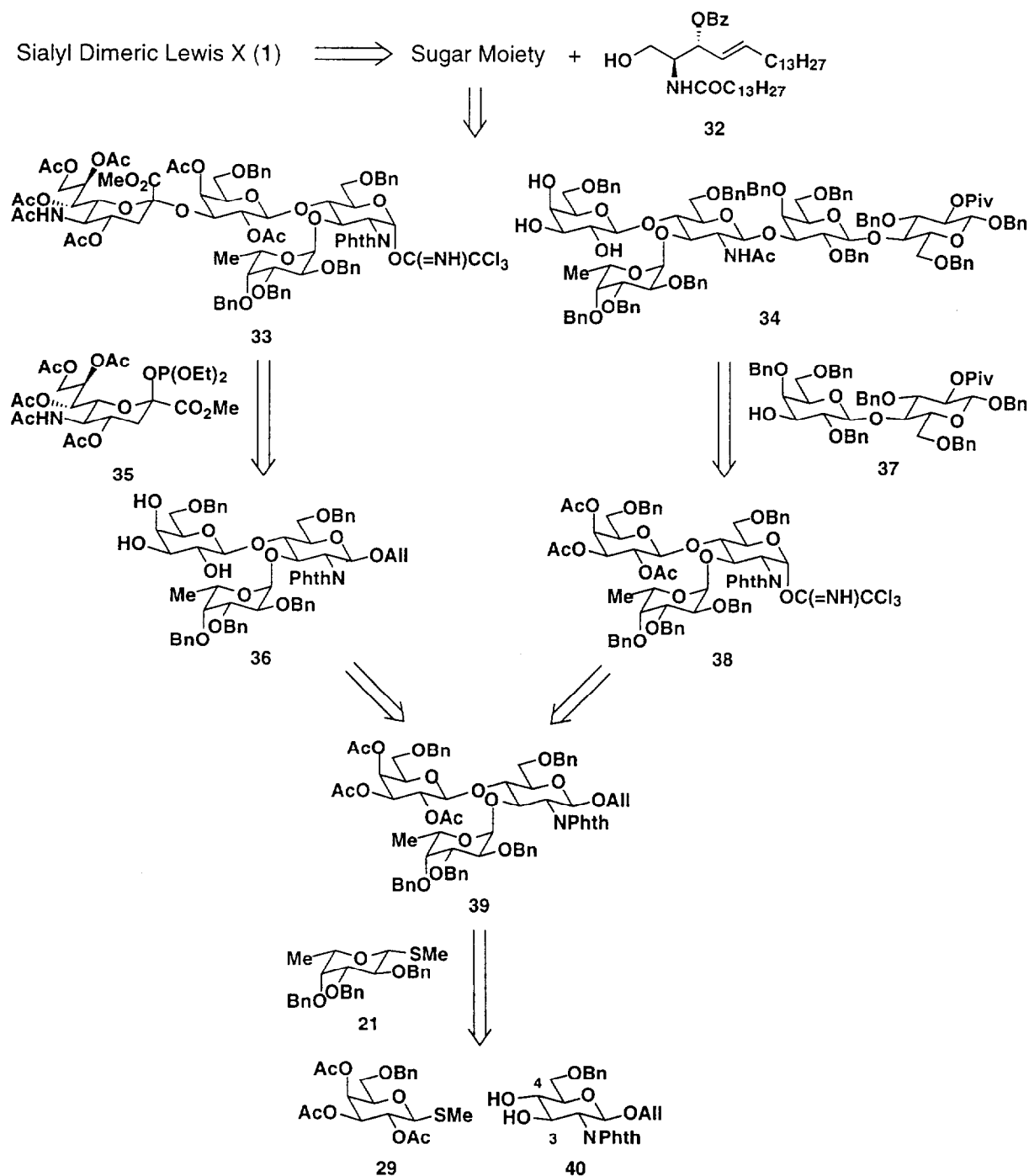
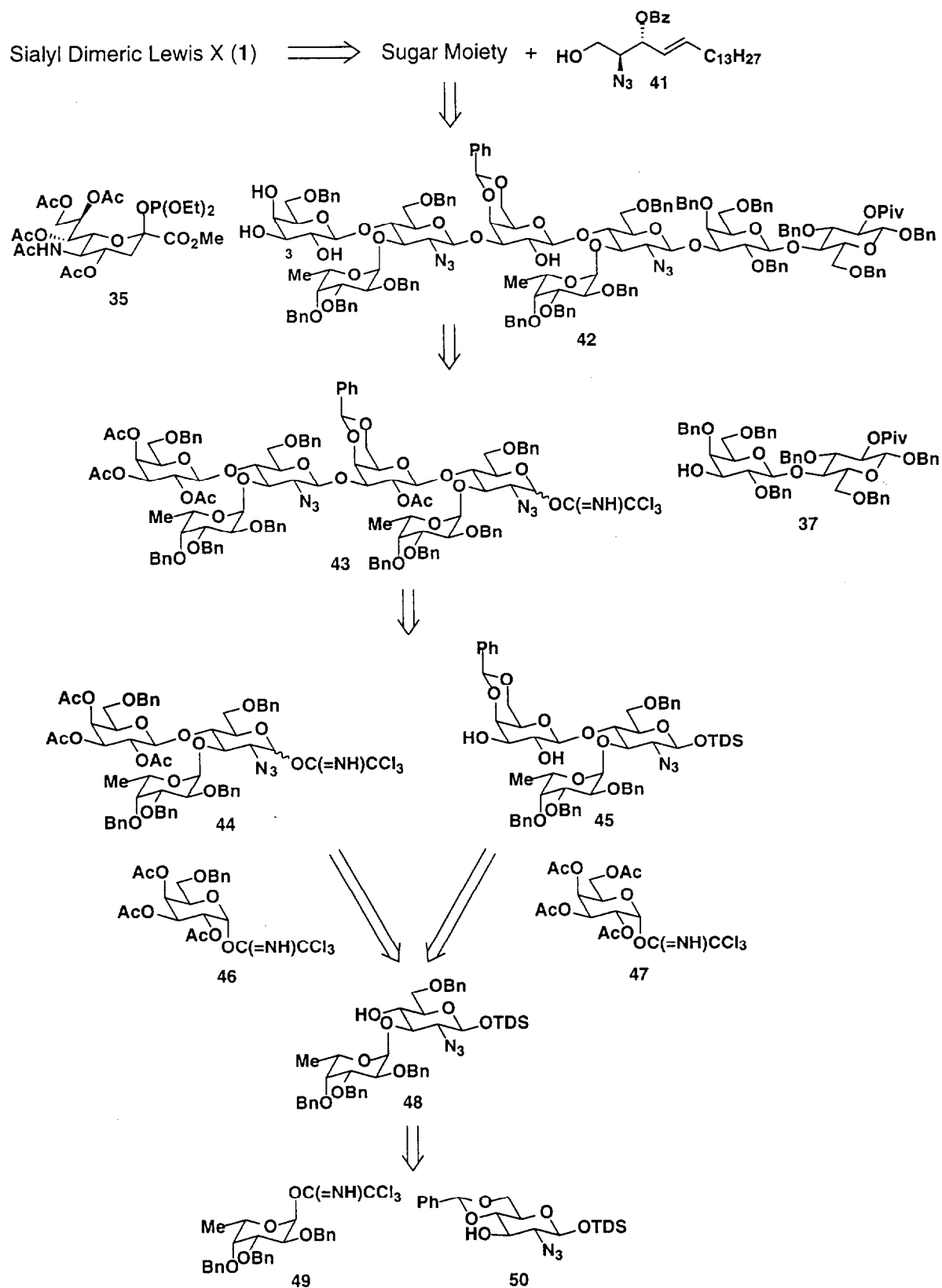
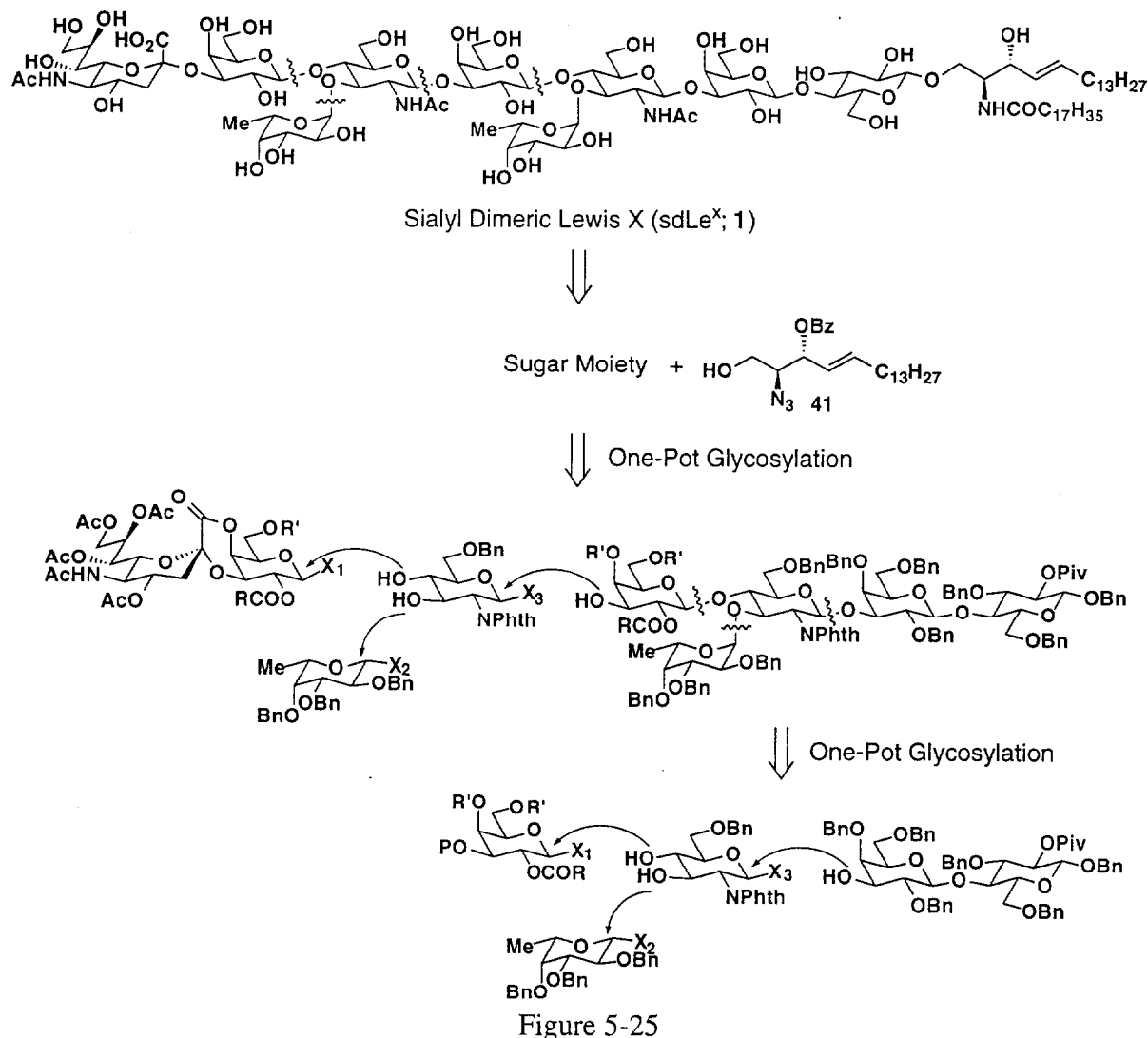


Figure 5-23



2-2 合成計画

sdLe^x (1) の構造をよく観察すると、*N*-アセチルグルコサミンを中心として分岐一直鎖型の4成分からなることが分かる (Figure 5-25)。したがって、Figure 5-18 に示したように、ワンポット三連続グリコシル化を2回適用することにより、1を合成できると考えられる。



しかしながら、前述のワンポット連続グリコシル化は全てグルコースという限られた基質にしか適用されておらず、また生成するグリコシド結合は全てβ-結合である。今回取り上げた1は、シアル酸の他にも、ガラクトース、グルコサミン、フコース、ラクトースと様々な糖質を含んでおり、また結合様式を見てもβ-結合だけではなく、α-グリコシド結合を含む複雑な系である。したがって、実際にこのように複雑な糖鎖の合成にワンポット連続グリコシル化反応が適用できるのか、以下に示すモデル反応を用いて確かめることにした (Figure 5-26)。

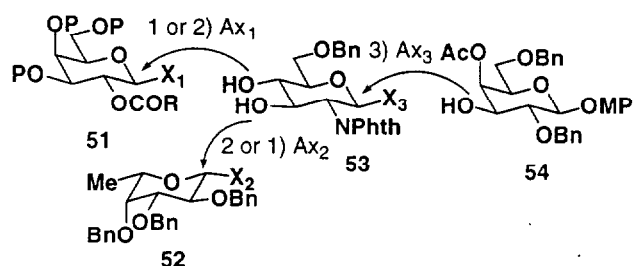


Figure 5-26

このモデルはシアル酸を含まず、2糖であるラクトースの代わりに単糖であるガラクトース**54**を用いている。

各糖質の必要条件について見ていくことにする。

まず、問題となるのが、中央に位置するグルコサミン**53**に対するガラクトース**51**、およびフコース**52**の位置選択的な導入である。同じ2級水酸基である3位と4位の水酸基に、果たして反応性の違いが存在するのであろうか。

次に問題となるのが、グリコシル化反応における立体選択性である。

グルコサミンは3段階目のグリコシル化において β 選択的でなければならない。隣接基関与を示すグルコサミンの2位のアミノ基の保護基としては古くからN-フタロイル基¹⁸⁾が使われていたが、最近になってN-テトラクロロフタロイル基¹⁹⁾、N-ジチアスクシノイル基²⁰⁾、N-ジメチルマレオイル基²¹⁾、N, N-ジアセチル基²²⁾、N-トリクロロエトキシカルボニル基²³⁾、2, 5-ジメチルピロール²⁴⁾など様々な保護基が用いられるようになってきた。長谷川・小川の2つのグループはともにN-フタロイル基を用いていたので、筆者もこれを利用することにした。

糖供与体であるガラクトース**51**については、 β 選択的なグリコシル化が行わなければならないため、2位の保護基にはエステル系の保護基を用いることにした。

フコース**52**については、 α 選択的なグリコシル化を行わなければならないので、2位水酸基の保護基にはベンジル基を用いることにした。

最後に問題となるのが、脱離基の選択である。特に、グルコサミンの脱離基としては、2つの活性化条件に安定に存在し、かつ生じた3糖を十分に活性化できるものを選ぶ必要がある。

そこで、脱離基としては以下のようなものを選択肢として選ぶことにした (Figure 5-27)。²⁵⁾

1) 臭化糖

活性剤として銀塩や水銀塩を用いる Koenigs-Knorr 法および4級アンモニウム塩を用いた *In situ* 異性化による Lemieux 法が知られている。前者は主に隣接基関与による1, 2-トランス型グリコシドの合成に用いられ、反応性に富んでいるが、触媒の毒性やコストの点で問題がある。後者は1, 2-シス- α -グルコ型の合成に用いられるが、単糖性の糖供与体のみにおいて有効であり、反応が遅く、収率もあまり高くない。

い。

一般に、糖の調製にはかなり過激な条件を必要とする。また、糖自体も armed な糖になるとかなり不安定である。遊離の水酸基を持った臭化糖は調製困難なため、糖受容体の機能を持つことはできない。

2) トリクロロアセトイミデート糖

触媒量の様々なルイス酸、プロトン酸によって活性化を受け、低温でも速やかに反応する。したがって、反応性が高いがゆえに他のグリコシル化条件に耐えうることができず、糖供与体としての機能しか持たない。

糖の調製はアノマー水酸基より簡単に行えるため、オリゴ糖への適用が容易である。

3) フッ化糖

活性剤として塩化スズ (II) (SnCl_2) - 過塩素酸銀 (または AgOTf) を用いる向山法、二塩化ハフノセン - 過塩素酸銀を用いる鈴木法が知られており、その他にも三フッ化ホウ素ジエチルエーテル錯体 ($\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$) や無水トリフルオロメタンスルホン酸 (Tf_2O) を用いる方法が報告されている。臭化糖に比べて格段に安定であり、オルトゴナルグリコシル化反応で紹介したように糖受容体としても用いることができる。

糖の調製は、NBS とジエチルアミノサルファートリフルオリド (DAST) あるいは $\text{HF} \cdot \text{ピリジン}$ を用いてフェニルチオグリコシドから得る方法や、DAST を用いてアノマー水酸基から、フッ化銀 (I) を用いて臭化糖から得る方法も知られている。

4) フェニルチオグリコシド

活性剤として NIS- TfOH や、ジメチル (メチルチオ) スルホニウムトリフレート (DMTST)、メチルスルフェニルトリフレート (MST)、フェニルスルフェニルトリフレート (PST) など様々な親硫黄剤がある。一般に高い収率を与え、disarmed な糖においても高い反応性を示す。糖の安定性はかなり高く、通常用いられるグリコシル化条件で影響を受けないため、糖受容体として用いることができる。

5) アルキル (エチル・メチル) チオグリコシド

フェニルチオグリコシドと同様な活性化剤で、活性化できる。フェニルチオグリコシドよりも反応性は高く、メチルトリフレートを用いることによってフェニルチオグリコシドを活性化することなく、選択的に活性化できる。また臭素- AgOTf や臭化銅 (II) - 臭化テトラブチルアンモニウム- AgOTf などの条件を用いると、*In situ.* で臭化糖を経由したグリコシル化反応が行える。

フェニルチオグリコシドよりも反応性が高いので、ワンポット連続グリコシル化反

応で用いる際にはそれよりも前に糖供与体として利用しなければならない。

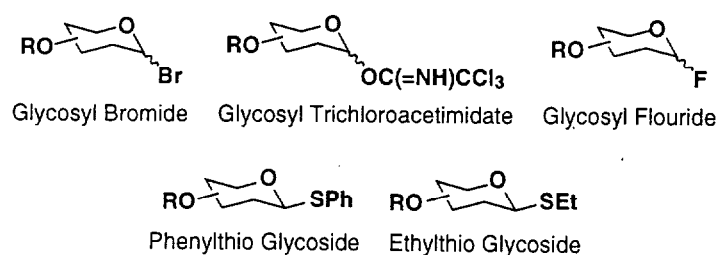


Figure 5-27

2-3 反応の検討

2-3-1 段階的なグリコシル化反応

まず、グルコサミンの位置選択的なグリコシル化反応について検討することにした。前述した小川らの合成の他にも、位置選択的なグリコシル化は数多く報告されている (Table 5-1)。²⁶⁾

Table 5-1

entry	X	P1	P2	Y	R	P3	Ax	O4/O3 yield	ref. ²⁶⁾
1	F	Ac	Ac	SPh	NPhth	Bn	SnCl ₂ -AgOTf	70:0	(a)
2	F	Ac	Ac	SEt	NPhth	Bn	SnCl ₂ -AgOTf	45:25	(b)
3	F	Ac	Piv	SPh	NPhth	Piv	SnCl ₂ -AgOTf	48:8	(c)
4	F	Ac	Piv	OBn	NPhth	Piv	SnCl ₂ -AgOTf	50:17	(d)
5	F	Ac	Piv	OMe	NPhth	Piv	SnCl ₂ -AgOTf	48:27	(d)
6	SMe	Ac	Bn	OAll	NPhth	Bn	MeOTf	61:17	(e)
7	SPh	Ac	Bn	OSE	NPhth	Bn	MeSOTf	>87:1	(f)
8	SPh	Ac	Bn	OMP	NTCP	Bn	MeSOTf	>84:1	(f)
9	OC(=NH)CCl ₃	PhCH<		OC ₂ H ₄ N ₃	NPhth	Bn	TMSOTf	81:0	(g)
10	OC(=NH)CCl ₃	Ac	Ac	SPh	NTCP	Bn	BF ₃ ·OEt ₂	87:0	(h)
11	OC(=NH)CCl ₃	Ac	Ac	OTDS	NTCP	Bn	BF ₃ ·OEt ₂	82:0	(h)
12	OC(=NH)CCl ₃	Ac	Ac	OTBS	N ₃	Bn	TMSOTf	22:65	(i), (j)
13	SEt	Ac	Bn	OC ₃ H ₆ NHCOCF ₃	NHAc	Bn	CuBr ₂ - ⁿ Bu ₄ NBr-HgBr ₂	0:88	(j)

この位置選択的グリコシル化反応は、糖供与体よりもむしろ糖受容体によって、その選択比は変わるようである。高い4位選択性を得るには、糖受容体において*N*-フタロイル基または*N*-テトラクロロフタロイル基が必須であることが分かる (entry 1, 7, 8, 9, 10, 11)。また、アノマー位の置換基も大きなものの方が好ましい (entry 1 vs. 2, 3 vs. 4 vs. 5)。

逆に3位選択性を選ぶには、アセトアミド基やアジドなどの立体的に小さな置換基が必須である (entry 12, 13)。

当研究室の滝本も、グルコサミン**56**に対し臭化糖**55**を用いると、4位選択的かつ94%という高収率で望む2糖**57**が得られることを見出している (Figure 5-28)。

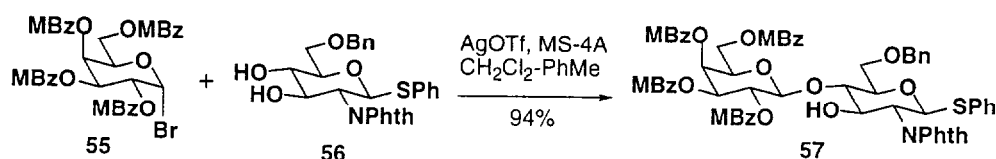


Figure 5-28

続いて、得られた2糖**57**にフッ化糖**58**²⁷⁾を用いて、フコースの導入を試みることにした。

しかしながら、1段階目のグリコシル化で使用する塩化メチレン-トルエン溶媒で、様々な活性化条件を試してみたものの、3糖**59**を得ることはできなかった (Figure 5-29)。ただし溶媒としてエーテルを用いた場合のみ、 TiF_4 を活性剤として、低収率ではあるが**59**を得ることができた。

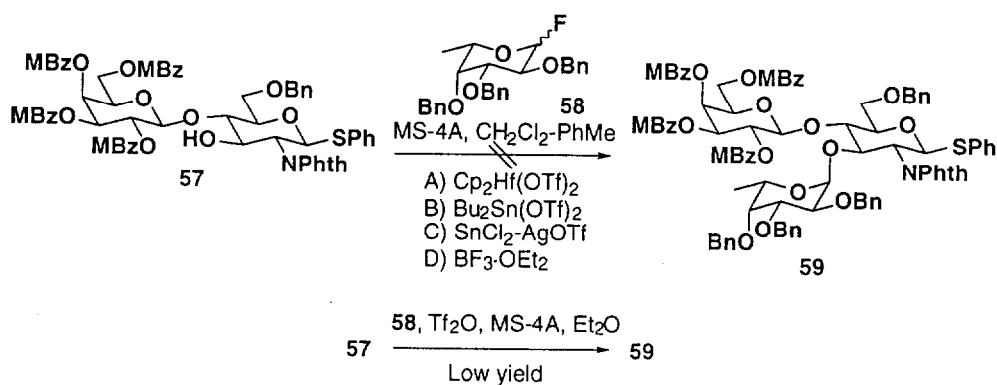


Figure 5-29

また、エチルチオグリコシドやトリクロロアセトイミデート糖、ホスファイト糖を糖供与体として用いた場合にも、**59**を得ることはできなかった (Figure 5-30)。

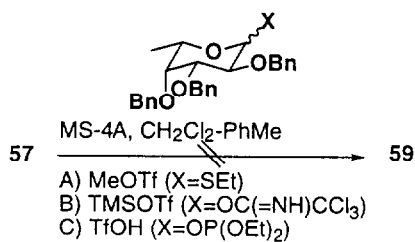


Figure 5-30

これは、グルコサミンの4位水酸基に結合したガラクトースの保護基である4-メチルベンゾイル基が立体的に大きく、フコースの接近を妨げたためと思われる。したがって、このガラクトースの保護基をより小さいアセチル基に変換すれば、フコースの導入が容易に行えると考えた。保護基をアセチル基に変換（すなわち、隣接基をアセチル基に変換）した際には、臭素を脱離基として用いるとオルトエステルを副生成物として生じることが知られているので、脱離基を他のものに変える必要があった。文献既知であるフッ化糖という選択もあったが、2当量もの糖供与体が必要な点、また2段階目のフコース導入の際にフッ化糖58の利用を希望していたので、当時文献既知ではなかったトリクロロアセトイミデート基を脱離基として用いることにした。

種々条件検討を重ねた結果、活性剤として触媒量のトリメチルシリルトリフルオロメタンスルホン酸（TMSOTf）、反応溶媒としてトルエンを用いた際に、最も良い収率81%で4位選択的にグリコシル化することができた（Figure 5-31）。これは、得られた2糖60をアセチル化して61とし、グルコサミンの3位プロトンのケミカルシフトが大きく低磁場側へシフトすることにより確認している。

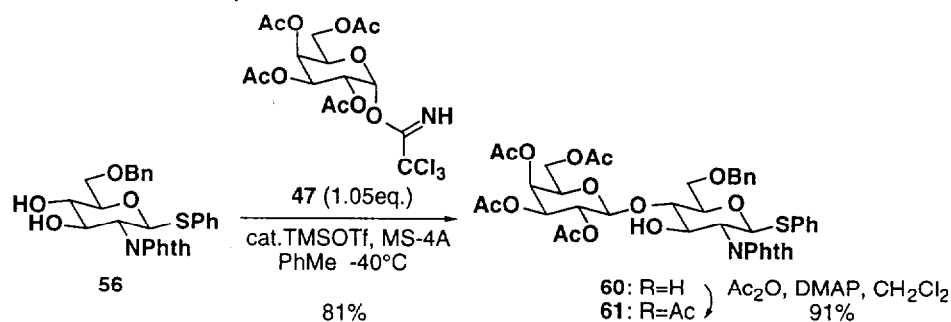


Figure 5-31

続いて、60に対してフコースの導入を試みた。

フッ化糖58を1.5当量用い、トルエン溶媒中、様々な活性化条件でグリコシル化を行ったところ、BF₃·OEt₂を化学量論量用いた際に、糖受容体60の消失が確認できた（Figure 5-32）。しかしながら、得られた生成物はα:β=3.3:1のジアステレオ混合物であった。

実際に sdLe^x を合成する際には、ガラクトース**54**の代わりにラクトースを用いなければならないので、ラクトース誘導体**37**を用いてその導入が可能であるか調べてみることにした。グリコシル化は**54**を糖受容体として用いた時と同じ条件で行ったが、望む5糖**66**は得られなかった (Figure 5-36)。

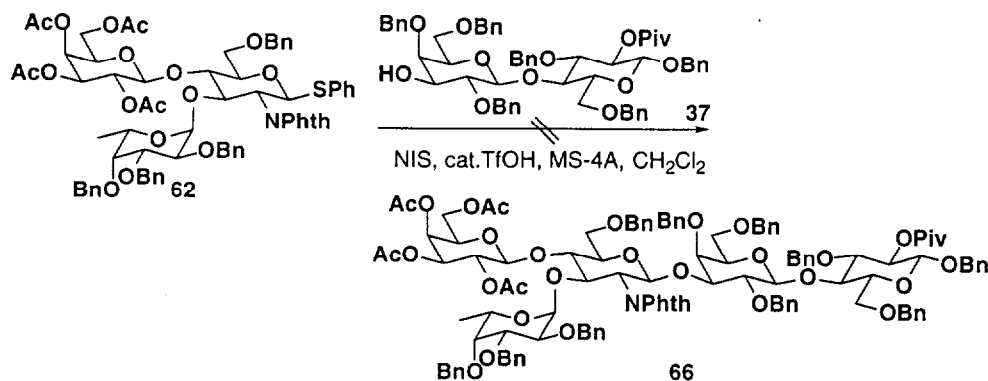


Figure 5-36

そこで、フェニルチオグリコシドよりも活性が高いエチルチオグリコシドを用いてこのグリコシル化反応を行うことにした。基質の合成はフェニルチオグリコシドの場合と同様に行った。注目すべきは、フッ化糖を糖供与体として用いた場合には、受容体がエチルチオグリコシドであると、その位置選択比が45:25なのに対して (Table 5-1)、トリクロロアセトイミデート糖**47**を糖供与体として用いた場合には、完全に4位選択的にグリコシル化が行える点である (Figure 5-37)。またフコース導入の際の立体選択性についてはほぼ、フェニルチオ糖の時と変わりなかった。

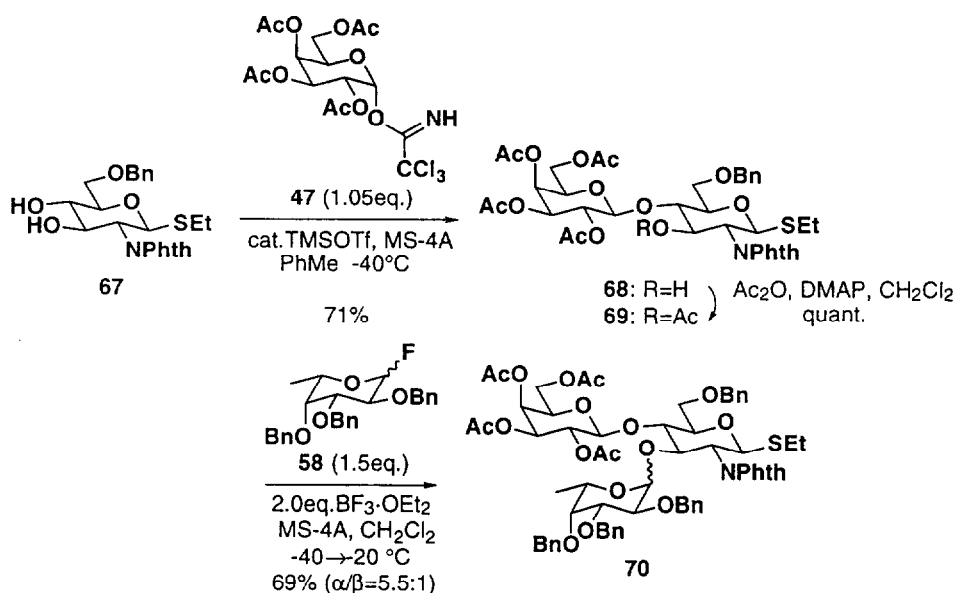


Figure 5-37

得られたエチルチオグリコシド**70**に対し、ガラクトース**54**とラクトース**37**をそれぞれ糖受容体として用い、グリコシル化反応を行ったところ、ガラクトースでは73%、

ラクトースでは5%と低収率ではあるが、フェニルチオグリコシドの時よりも良い結果が得られた (Figure 5-38)。

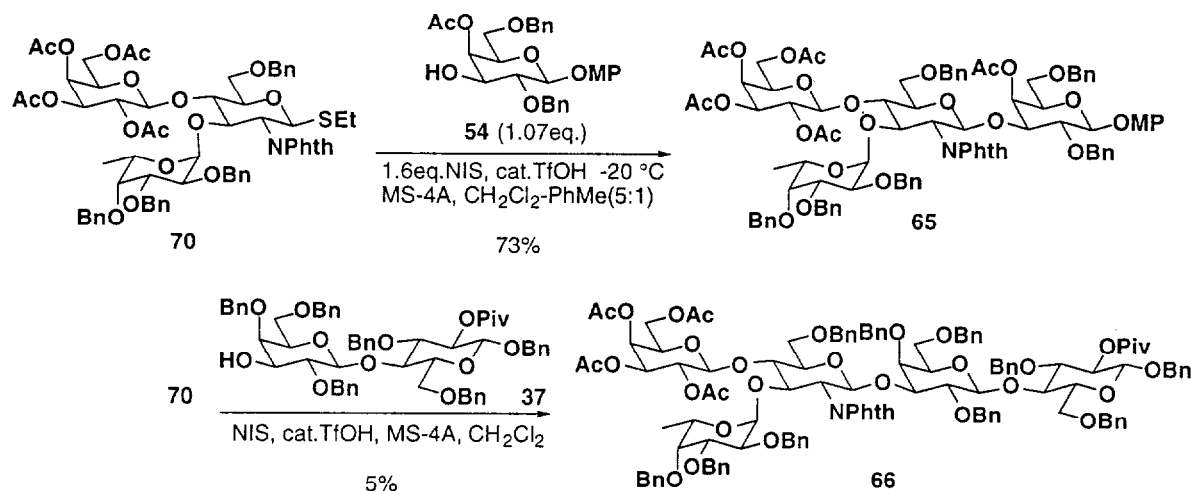


Figure 5-38

この低い収率は、反応性の低いシアル酸のグリコシル化や、sdLe^xの合成の際に用いた方法によって解決することができる。すなわち、受容体であるガラクトースの2位と4位の水酸基の保護基を省くことによって、その立体障害を軽減し、3位選択的にグリコシル化を行うというものである。

実際に71のような受容体を用意し、フェニルチオグリコシド62およびエチルチオグリコシド70とのグリコシル化を試みたところ、それぞれ収率53%、60%とその収率は大幅に向上した (Figure 5-39)。

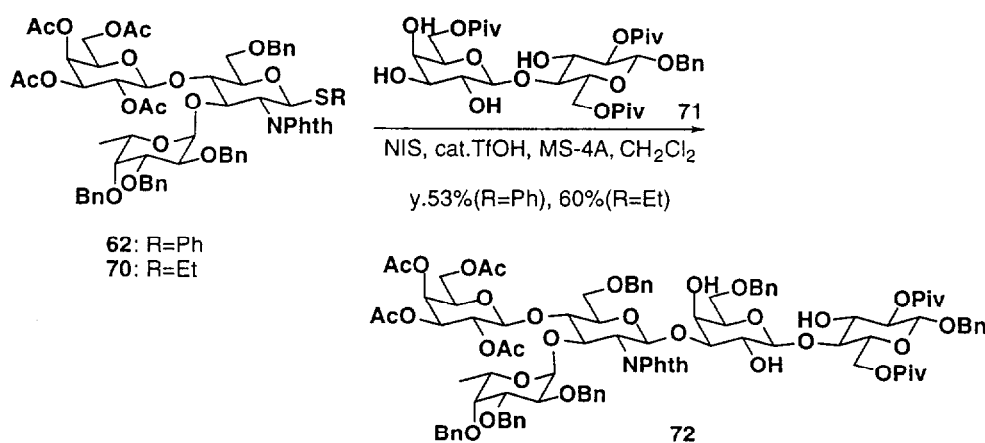


Figure 5-39

ラクトースのグリコシル化も可能であることが分かったので、続いてこの段階的な反応をワンポット三連続グリコシル化反応へ応用することにした。この際のグルコサミンの脱離基としては、ガラクトースおよびラクトースのグリコシル化で明らかなように、より反応性が高いエチルチオグリコシドを用いることにした。

2-3-2 ワンポット三連続グリコシル化反応

段階的なグリコシル化反応で示したように、1段階目のグリコシル化には溶媒としてトルエンが、2段階目のグリコシル化には高い α 選択性を得るために、塩化メチレンが必須であることが分かった。そこで、塩化メチレン：トルエン＝3：1の溶媒中にガラクトース**47**、フコース**58**、グルコサミン**67**を溶解させて、2段階目までのグリコシル化を行うことにした。

触媒量のTMSOTfを系中に加えたところ、フッ化糖**58**の一部が分解することが分かった。この現象は、前述のグルコースのワンポット三連続グリコシル化反応においても見られた現象であり、**58**を後から加えることにより、この問題を解決することにした。

塩化メチレン：トルエン＝1：1の溶媒中に**47**、**67**を溶解し、触媒量のTMSOTfを加えることにより、TLC上で2糖**68**の生成を確認した。続いて系中に**58**の塩化メチレン溶液と2当量の $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ を順次加えることによって、3糖**70**の生成を確認した。最後にガラクトースの塩化メチレン溶液を加え、NIS-TfOHによってグリコシル化を行った。しかしながら、望む4糖**65**は得られず、3糖**70**が分解するのみであった (Figure 5-40)。

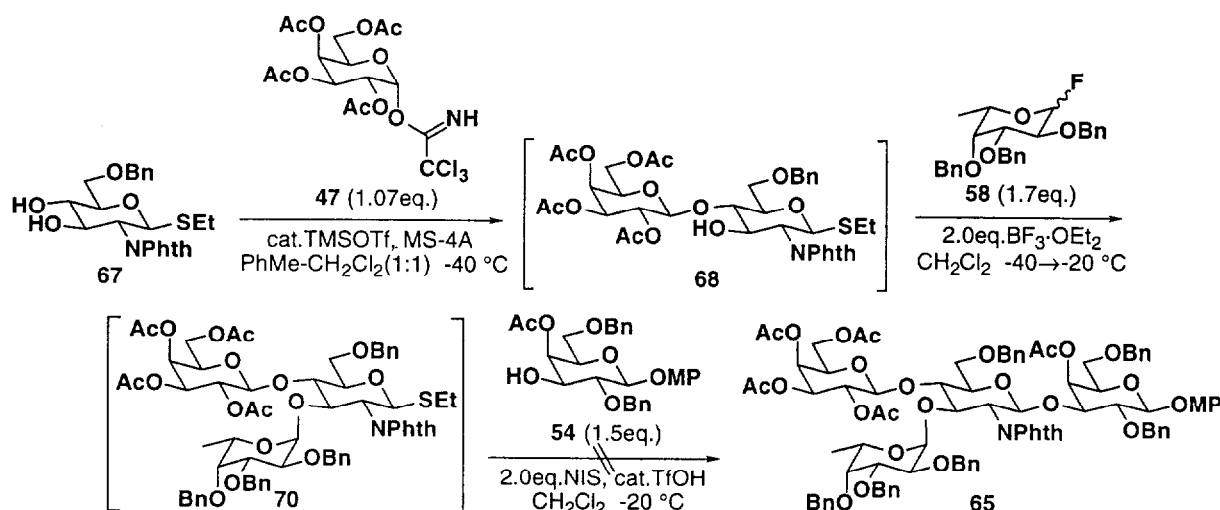


Figure 5-40

TfOHを入れる前の時点で、系中が赤く呈色していたことから、NISが2段階目のフッ化糖**58**の活性化剤として使用した $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ によって活性化され、ヨードカチオンを生じていたことが分かる。したがって、ヨードカチオンによりエチルチオ基が活性化を受け、オキシカルベニウムイオンを生じる。しかしながら、この対イオンはコハク酸という非常に弱いものであるためグリコシル化がうまく進行せず、 β 脱離や加水分解が副反応として起きたものと考えられる (Figure 5-41)。

そこで、TfOHをNISを入れる前に系中に加えてみたが、やはり望む4糖**65**は得られなかった。

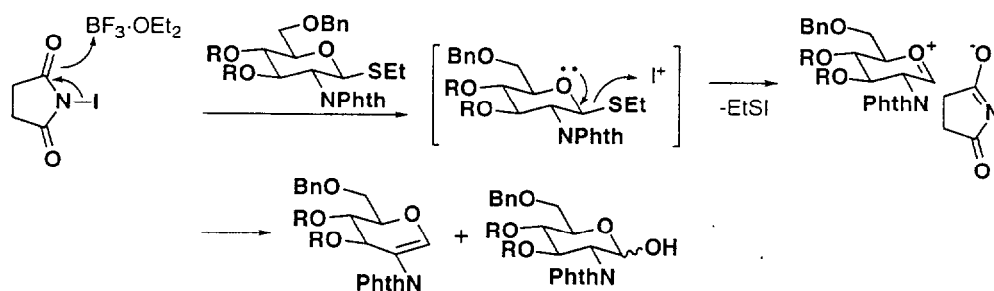


Figure 5-41

この問題を解決するためには、2段階目のフッ化糖の活性剤を変えるのが適切であると思われたが、それについては十分に検討を重ねたので、次に述べる解決策を採ることにした。

2-4 反応の検討その2

2-4-1 段階的なグリコシル化反応

この問題を解決するために、トリクロロアセトイミデート糖による1段階目のグリコシル化後、グルコサミンのチオグリコシドの活性化を2段階目に行い、フコースの導入を3段階目に行うことを考えた。グリコシル化の順序を変えることで、2段階目に行うチオグリコシドの活性化が問題なく進行すると考えられる。もしこれが可能なら、フコースの脱離基は、もはやフッ素ではなくグルコサミンと同じ反応性の高いチオグリコシドでよい。つまり、たった2種類の活性基を利用するだけで3つのグリコシド結合を生成することができるわけである (Figure 5-42)。

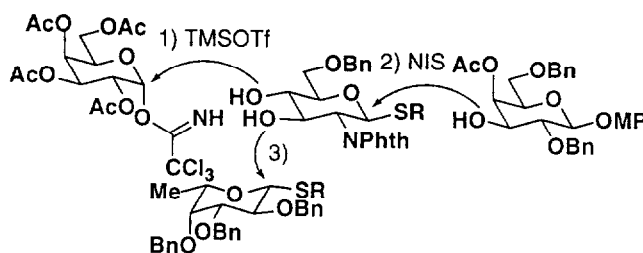


Figure 5-42

しかしながら、これを可能にするにはグルコサミンの3位水酸基を遊離の状態にしたまま、グリコシル化反応を行って、しかも2量体やポリマーを得ることなしに、ガラクトースの水酸基とのみ縮合させなければならない。

最近になり、Boonsらは、遊離の水酸基を持った糖供与体と糖受容体の水酸基の反応性の違いを利用し、ヘテロなカップリングに成功している (Figure 5-43)。²⁹⁾

彼らは、1級水酸基と2級水酸基では1級水酸基のほうが反応性が高く、同じ1級、2級水酸基同士でも、armedに保護された糖の水酸基の方が、反応性が高いと報告している。

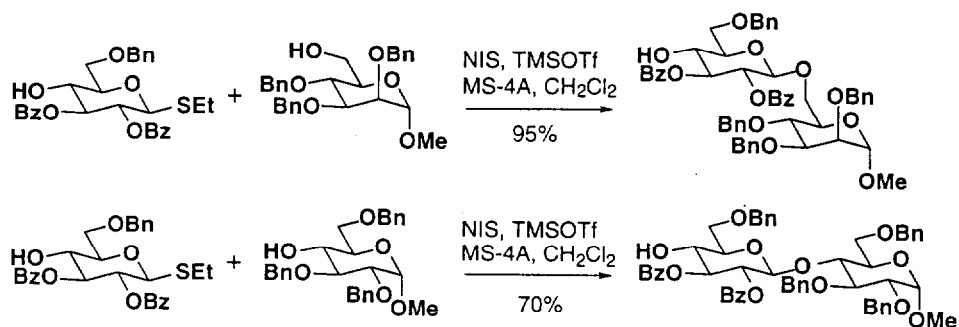


Figure 5-43

では、基質**60**および**54**ではどうであろうか。両基質において armed、disarmed の差はあまりないように思われる。しかしながら、グルコサミンの4位水酸基には糖が結合しており、立体障害によって隣接する3位水酸基の反応性は低下していることが予想される。一方、ガラクトースの3位水酸基は、隣接する4位水酸基がアキシアル配置をとっているため、立体障害が少なく、その反応性は高いと予想される。

そこで実際にグルコサミンの3位水酸基を遊離のまま、ガラクトース**54**とのグリコシル化反応を行ってみた。糖供与体としてはフェニルチオグリコシド**60**を、活性剤としては Boons らの用いている NIS-TMSOTf を使用することにした (Figure 5-44)。

その結果、反応は非常にきれいに進行し、86%という高い収率で3糖**73**を得ることができた。この際、3糖**62**を糖供与体として用いた場合に比べて、かなりの収率の向上が見られた。

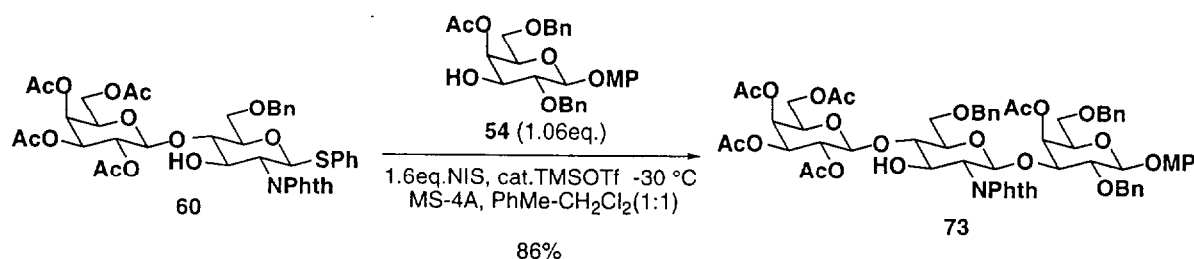


Figure 5-44

続いて、ラクトース**37**とのグリコシル化を試みた。先ほどの場合は、糖供与体が2糖、糖受容体が単糖であったが、今度は2糖同士のカップリングであり同様に反応が進行するのか、興味のもたれるところであった (Figure 5-45)。

反応は非常にきれいに進行し、70%という良好な収率で4糖**74**を得ることができた。これは3糖**62**を糖供与体として用いた場合には、5糖**66**は得られなかったことから、フコースを3位水酸基に導入すると、グルコサミンの反応性が低下することを意味する。これは、Sinay らの知見に一致する。^{26) (b)}

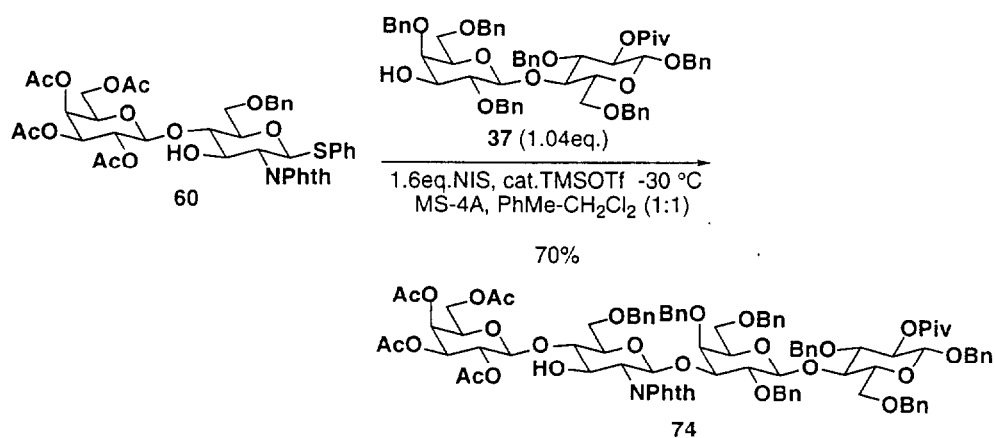


Figure 5-45

得られた3糖73、および4糖74に対して、最後にフコース75³⁰⁾の導入を行うことにした。この導入は、ワンポット三連続グリコシル化の最終段階なので、過剰量のフコースを利用することができ、それぞれ86%、90%という高い収率でしかも立体選択的に4糖65、5糖66を得ることができた (Figure 5-46)。

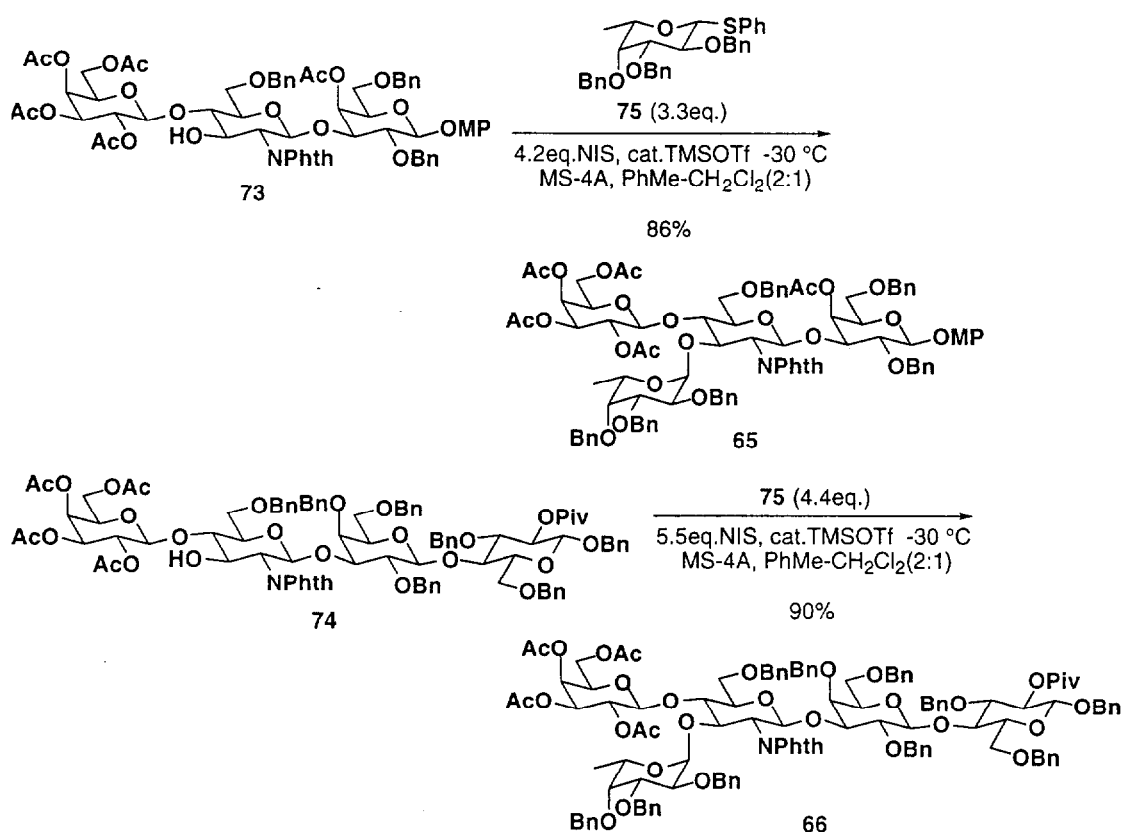


Figure 5-46

段階的にグリコシル化反応を達成することができたので、続いてワンポット三連続グリコシル化反応に適用することにした。

2-4-2 ワンポット三連続グリコシル化反応

まずトルエン溶媒中にガラクトース**47**とグルコサミン**56**を溶解し、触媒量のTMSOTfを加えることにより、TLC上で2糖**60**の生成を確認した。続いて系中にガラクトース**54**の塩化メチレン溶液と過剰量のNIS および TMSOTfを順次加えることによって、3糖**73**の生成を確認した。最後にフコース**75**のトルエン溶液を加えることで、4糖**65**をワンポット収率61%で得ることに成功した (Figure 5-47)。

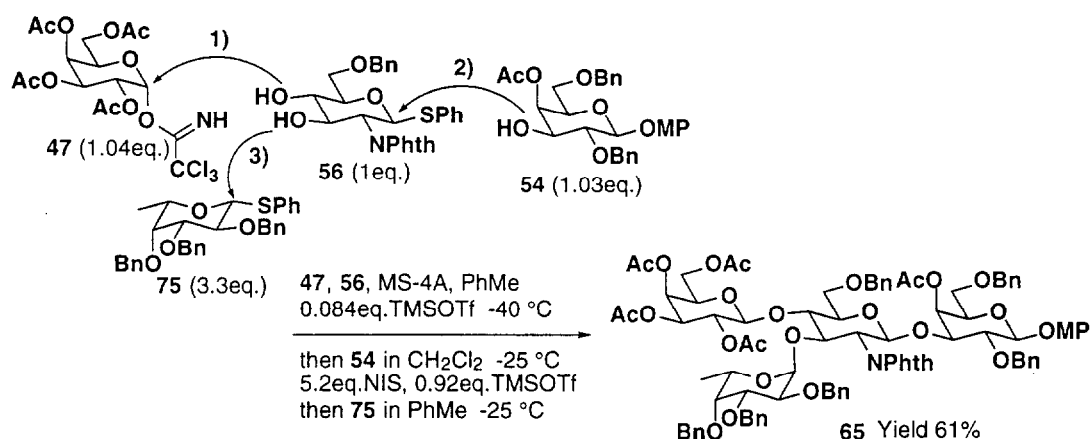


Figure 5-47

同様にして、ラクトース**37**の場合にもワンポット収率45%で、望む5糖**66**を得ることができた。これらの収率は段階的に行った場合とほぼ同じであるが、1時間という短い時間で3つのグリコシドを生成させることができたという点において、非常に「効率的」とは言える (Figure 5-48)。

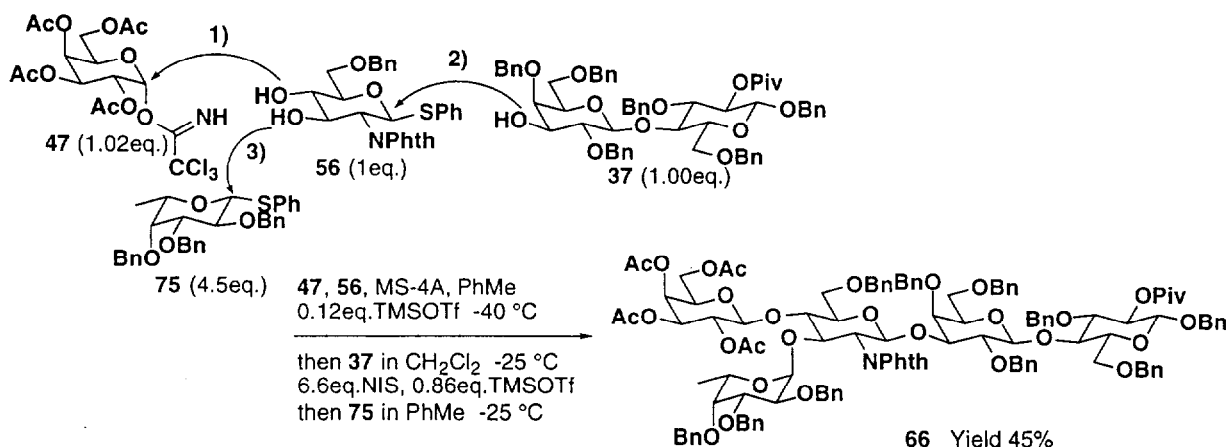


Figure 5-48

今後、最初に導入するガラクトース**47**の3位水酸基に選択的に除去できる保護基を導入しておけば、5糖完成後その脱保護を行って糖受容体**76**として用いることで、ダイメリックルイスXが合成できる (Figure 5-49)。

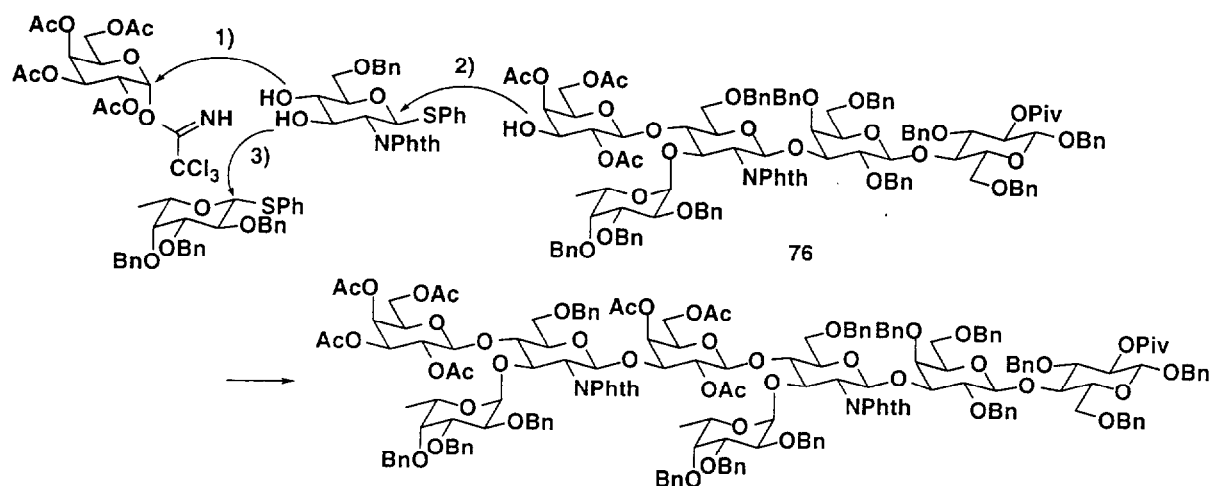


Figure 5-49

さらに、ガラクトースの代わりに4章で得られたシアル酸の結合したガラクトース77を用いれば、シアリルルイスXやシアリルダイメリックルイスXの合成につながる (Figure 5-50)。

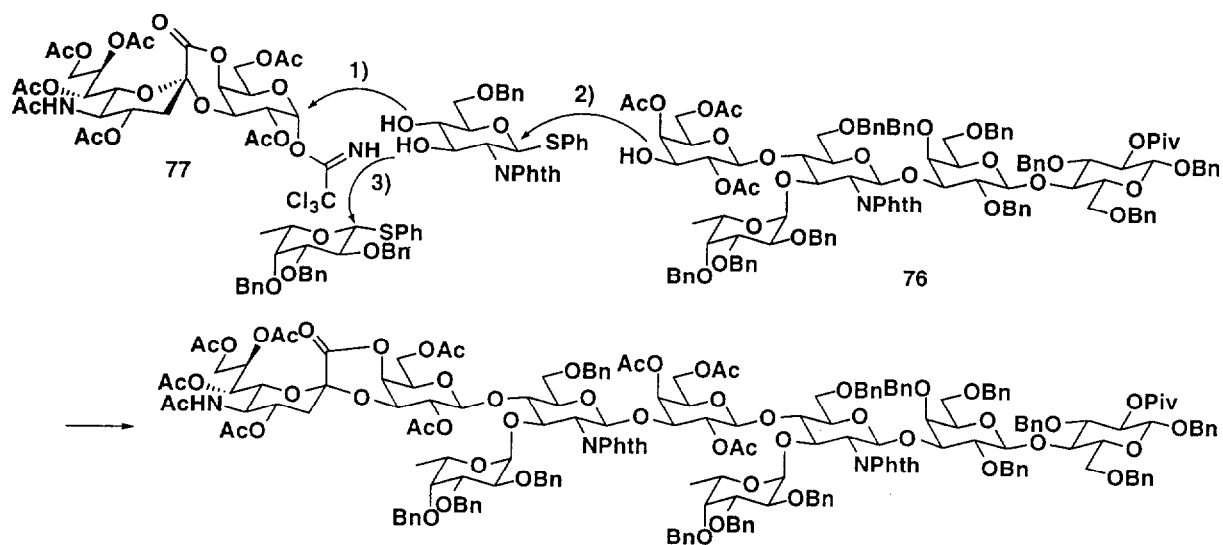


Figure 5-50

また、今回のワンポット三連続グリコシル化反応においては2種類の活性基しか使用しておらず、還元末端の糖にフッ素などの脱離基を導入しておけば、得られた4糖78を糖供与体として用いることができ、新たなダイメリックルイスX、シアリルダイメリックルイスXの合成法となるであろう (Figure 5-51)。

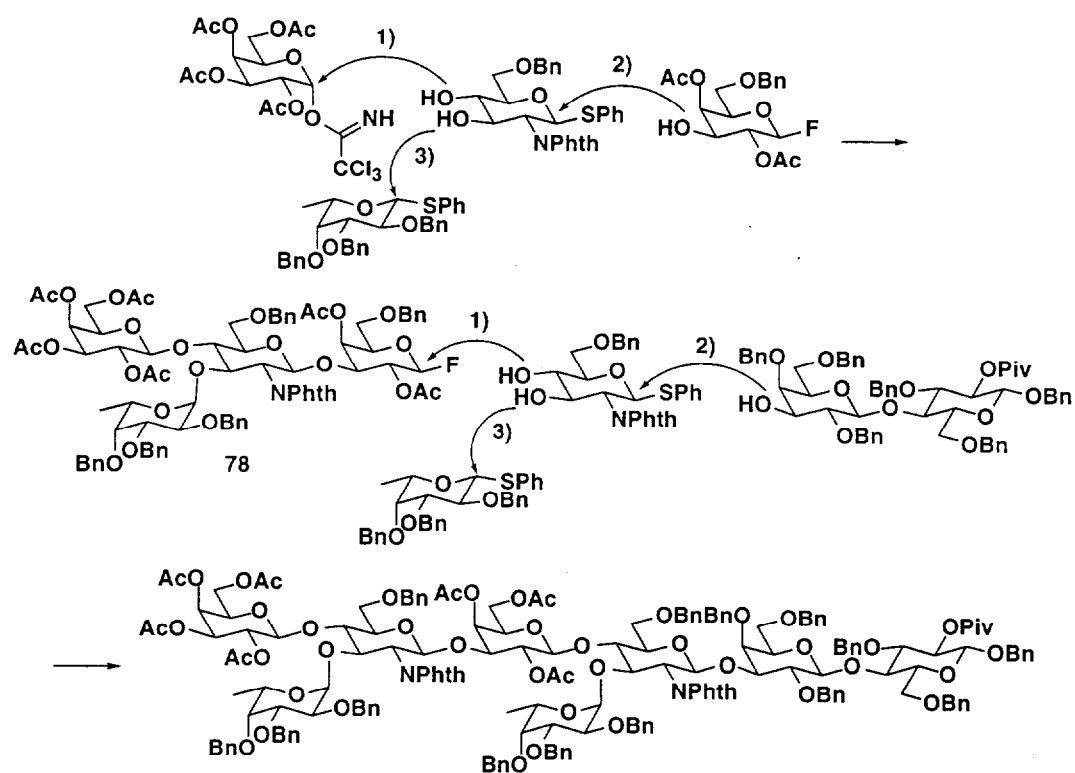


Figure 5-51

References

- 1) (a) 西村紳一郎、糖質の科学と工学、pp.49-69、講談社 (1997) (b) Boons, G.-J. *Tetrahedron* **1996**, *52*, 1095 and references cited therein.
- 2) (a) Sliedregt, L. A. J. M.; van der Marel, G. A.; van Boom, J. H. *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 4015. (b) Zhang, H.; Wang, Y.; Voelter, W. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 1243. (c) Alonso, I.; Khiar, N.; Martin-Lomas, M. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 1477.
- 3) (a) Kanie, O.; Ito, Y.; Ogawa, T. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 12073. (b) Kanie, O.; Ito, Y.; Ogawa, T. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 4551.
- 4) (a) Zuurmond, H. M.; van der Klein, P. A. M.; van der Meer, P. H.; van der Marel, G. A.; van Boom, J. H. *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas* **1992**, *111*, 365. (b) Zuurmond, H. M.; van der Meer, P. H.; van der Klein, P. A. M.; van der Marel, G. A.; van Boom, J. H. *J. Carbohydr. Chem.* **1993**, *12*, 1091.
- 5) Barrena, M. I.; Echarrri, R.; Castillon, S. *Synlett* **1996**, 675.
- 6) (a) Boons, G.-J.; Geurtsen, R.; Holmes, D. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 6325. (b) Geurtsen, R.; Holmes, D. S.; Boons, G.-J. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 8145.
- 7) Sliedregt, L. A. J. M.; Broxterman, H. J. G.; van der Marel, G. A.; van Boom, J. H. *Carbohydr. Lett.* **1994**, *1*, 61.
- 8) Yamago, S.; Kokubo, K.; Murakami, H.; Mino, Y.; Hara, O.; Yoshida, J. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 7905.
- 9) (a) Roy, R.; Anderson, F. O.; Letellier, M. *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 6053. (b) Cao, S.; Meunier, S. J.; Anderson, F. O.; Letellier, M.; Roy, R. *Tetrahedron: Asymmetry* **1994**, *5*, 2303. (c) Cao, S.; Hernandez-Mateo, F.; Roy, R. *J. Carbohydr. Chem.* **1998**, *17*, 609. (d) Sliedregt, L. A. J. M.; Zegelaar-Jaarsveld, K.; van der Marel, G. A.; van Boom, J. H. *Synlett* **1993**, 335. (e) Sliedregt, L. A. J. M.; Zegelaar-Jaarsveld, K.; van der Marel, G. A.; van Boom, J. H. *Proc. Indian Acad. Sci.* **1994**, *106*, 1213.
- 10) (a) Boons, G.-J.; Isles, S. *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 3593. (b) Boons, G.-J.; Isles, S. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 4262. (c) Boons, G.-J.; Heskamp, B.; Hout, F. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1996**, *35*, 2845.
- 11) (a) Raghavan, S.; Kahne, D. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 1580. (b) Yamada, H.; Harada, T.; Miyazaki, H.; Takahashi, T. *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 3979. (c) Yamada, H.; Harada, T.; Takahashi, T. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 7919. (d) Chenault, H. K.; Castro, A. *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 9145. (e) Ley, S. V.; Priepke, H. W. M. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1994**, *33*, 2292. (f) Grice, P.; Ley, S. V.; Pietruszka, J.; Priepke, H. W. M.; Walther, E. P. E. *Synlett* **1995**, 781. (g) Cheung, M. C.; Douglas, N. L.; Hinzen, B.; Ley, S. V.; Pannecoucke *Synlett* **1997**, 257. (h) Grice, P.; Ley, S. V.; Pietruszka, J.; Osborn, H. M. I.; Priepke, H. W. M.; Warriner, S. L. *Chem. Eur. J.* **1997**, *3*, 431. (i) Green, L.; Hinzen, B.; Ince, S. J.; Langer, P.; Ley, S. V.; Warriner, S. L. *Synlett* **1998**, 440. (j) Duynstee, H. I.; van Vliet, M. J.; van der Marel, G. A.; van Boom, J. H. *Eur. J.*

- Org. Chem.* **1998**, 303. (k) Tsukida, T.; Yoshida, M.; Kurokawa, K.; Nakai, Y.; Achiha, T.; Kiyoi, T.; Kondo, H. *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 6876. (l) Yoshida, M.; Kiyoi, T.; Tsukida, T.; Kondo, H. *J. Carbohydr. Chem.* **1998**, 17, 673. (m) Zhang, Z.; Ollmann, I. R.; Ye, X.-S.; Wischnat, R.; Baasov, T.; Wong, C.-H. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, 121, 734.
- 12) (a) Randolph, J. T.; Danishefsky, S. J. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1994**, 33, 1470. (b) Randolph, J. T.; McClure, K. F.; Danishefsky, S. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, 117, 5712. (c) Zheng, C.; Seeberger, P. H.; Danishefsky, S. J. *J. Org. Chem.* **1998**, 63, 1126. (d) Zhu, T.; Boons, G.-J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, 37, 1898. (e) Rodebaugh, R.; Joshi, S.; Fraser-Reid, B.; Geysen, H. M. *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 5660. (f) Danishefsky, S. J.; McClure, K. F.; Randolph, J. T.; Ruggeri, R. B. *Science* **1993**, 260, 1307. (g) Ito, Y.; Kanie, O.; Ogawa, T. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1996**, 35, 2510. (h) Ito, Y.; Ogawa, T. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, 119, 5562. (i) Douglas, S. P.; Whitfield, D. M.; Krepinsky, J. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, 113, 5095. (j) Douglas, S. P.; Whitfield, D. M.; Krepinsky, J. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, 117, 2116. (k) Wang, Z.-G.; Douglas, S. P.; Krepinsky, J. J. *Tetrahedron Lett.* **1996**, 37, 6985. (l) Mehta, S.; Whitfield, D. *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 5907. (m) Verduyn, R.; van der Klein, P. A. M.; Douwes, M.; van der Marel, G. A.; van Boom, J. H. *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas* **1993**, 112, 464. (n) Yan, L.; Taylor, C. M.; Goodnow, R.; Kahne, D. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, 116, 6953. (o) Liang, R.; Yan, L.; Loebach, J.; Ge, M.; Uozumi, Y.; Sekanina, K.; Horan, N.; Gildersleeve, J.; Thompson, C.; Smith, A.; Biswas, K.; Still, W. C. *Science* **1996**, 274, 1520. (p) Schuster, M.; Wang, P.; Paulson, J. C.; Wong, C.-H. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, 116, 1135. (q) Halcomb, R. L.; Huang, H.; Wong, C.-H. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, 116, 11315. (r) Wang, Y.; Zhang, H.; Voelter, W. *Chem. Lett.* **1995**, 273. (s) Adinolfi, M.; Barone, G.; Napoli, L. D.; Iadonisi, A.; Piccialli, G. *Tetrahedron Lett.* **1996**, 37, 5007. (t) Adinolfi, M.; Barone, G.; Napoli, L. D.; Iadonisi, A.; Piccialli, G. *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 1953. (u) Shimizu, H.; Ito, Y.; Kanie, O.; Ogawa, T. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1996**, 6, 2841. (v) Manabe, S.; Ito, Y.; Ogawa, T. *Synlett* **1998**, 630. (w) Hunt, J. A.; Roush, W. R. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, 118, 9998. (x) Rademann, J.; Schmidt, R. R. *Tetrahedron Lett.* **1996**, 37, 3989. (y) Nicolaou, K. C.; Winssinger, N.; Pastor, J.; DeRoose, F. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, 119, 449. (z) Nicolaou, K. C.; Watanabe, N.; Li, J.; Pastor, J.; Winssinger, N. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, 37, 1559. (zi) Paulsen, H.; Schleyer, A.; Mathieux, N.; Meldal, M.; Bock, K. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1997**, 281.
- 13) Kameyama, A.; Ehara, T.; Yamada, Y.; Ishida, H.; Kiso, M.; Hasegawa, A. *J. Carbohydr. Chem.* **1995**, 14, 507.
- 14) Schmidt, R. R. *Pure & Appl. Chem.* **1989**, 61, 1257.
- 15) (a) Iida, M.; Endo, A.; Fujita, S.; Numata, M.; Matsuzaki, Y.; Sugimoto, M.; Nunomura, S.; Ogawa, T. *Carbohydr. Res.* **1995**, 270, C15. (b) Iida, M.; Endo, A.; Fujita, S.; Numata, M.; Suzuki, K.; Nunomura, S.; Ogawa, T. *Glycoconjugate J.* **1996**, 13, 203.
- 16) Sato, S.; Nunomura, S.; Nakano, T.; Ito, Y.; Ogawa, T. *Tetrahedron Lett.* **1988**, 29, 4097.

- 17) Hummel, G.; Schmidt, R. R. *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38, 1173.
- 18) (a) Lemieux, R. U.; Takeda, T.; Chung, B. Y. In *Synthetic Methods for Carbohydrates*; El Khadem H. S. Ed.; ACS Symp. Ser. 39; Am. Chem. Soc., Washington, DC, **1976**, pp. 90-115. (b) Debenham, J.; Rodebaugh, R.; Fraser-Reid, B. *Liebigs Ann.* **1997**, 791 and references cited therein.
- 19) (a) Castro-Palomino, J. C.; Schmidt, R. R. *Tetrahedron Lett.* **1995**, 36, 5343. (b) Debenham, J. S.; Debenham, S. D.; Fraser-Reid, B. *Bioorg. Med. Chem.* **1996**, 4, 1909.
- 20) Jensen, K. J.; Hansen, P. R.; Venugopal, D.; Barany, G. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, 118, 3148.
- 21) Aly, M. R. E.; Castro-Palomino, J. C.; Ibrahim, E. I.; El-Ashry, E. H.; Schmidt, R. R. *Eur. J. Org. Chem.* **1998**, 2305.
- 22) Castro-Palomino, J. C.; Schmidt, R. R. *Tetrahedron Lett.* **1995**, 36, 6871.
- 23) (a) Ellervik, U.; Magnusson, G. *Carbohydr. Res.* **1996**, 280, 251. (b) Dullenkopf, W.; Castro-Palomino, J. C.; Manzoni, L.; Schmidt, R. R. *Carbohydr. Res.* **1996**, 296, 135.
- 24) Bowers, S. G.; Coe, D. M.; Boons, G.-J. *J. Org. Chem.* **1998**, 63, 4570.
- 25) Toshima, K.; Tatsuta, K. *Chem. Rev.* **1993**, 93, 1501 and references cited therein.
- 26) (a) Zhang, Y.-M.; Brodzki, A.; Sinay, P.; Uzabiaga, F.; Pocard, C. *Carbohydr. Lett.* **1996**, 2, 67. (b) Zhang, Y.-M.; Brodzky, A.; Sinay, P.; Saint-Marcoux, G.; Perly, B. *Tetrahedron: Asymmetry* **1995**, 6, 1195. (c) Jain, R. K.; Huang, B.-G.; Chandrasekaran, E. V.; Matta, K. L. *Chem. Commun.* **1997**, 23. (d) Jain, R. K.; Vig, R.; Locke, R. D.; Mohammad, A.; Matta, K. L. *Chem. Commun.* **1996**, 65. (e) Nunomura, S.; Iida, M.; Numata, M.; Sugimoto, M.; Ogawa, T. *Carbohydr. Res.* **1994**, 263, C1. (f) Ellervik, U.; Magnusson, G. *J. Org. Chem.* **1998**, 63, 9314. (g) Figueroa-Perez, S.; Verev-Bencomo, V. *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 9143. (h) Lay, L.; Manzoni, L.; Schmidt, R. R. *Carbohydr. Res.* **1998**, 310, 157. (i) Toepfer, A.; Schmidt, R. R. *J. Carbohydr. Chem.* **1993**, 12, 809. (j) Toepfer, A.; Kinzy, W.; Schmidt, R. R. *Liebigs Ann. Chem.* **1994**, 449. (k) Nifant'ev, N. E.; Shashkov, I. V.; Gluzman, D. F.; Bovin, N. V. In *Synthetic Oligosaccharides*; Kovac, P., Ed.; ACS Symposium Series 560; Am. Chem. Soc., Washington, DC, **1994**, pp. 267-275.
- 27) (a) Nicolaou, K. C.; Caulfield, T. J.; Kataoka, H.; Stylianides, N. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, 112, 3693. (a) Nicolaou, K. C.; Hummel, C. W.; Iwabuchi, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, 114, 3126.
- 28) Nakahara, Y.; Iijima, H.; Ogawa, T. *Tetrahedron Lett.* **1994**, 35, 3321.
- 29) (a) Boons, G.-J.; Zhu, T. *Synlett* **1997**, 809. (b) Zhu, T.; Boons, G.-J. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1998**, 857.
- 30) Komba, S.; Ishida, H.; Kiso, M.; Hasegawa, A. *Carbohydr. Res.* **1996**, 285, C1.

Experimental Section

2,3,4,6-Tetra-*O*-acetyl- α -D-galactopyranosyl trichloroacetimidate (**47**)

To a stirred solution of hydrazine monohydrate (1.5 mL, 30.9 mmol) and acetic acid (1.7 mL, 29.7 mmol) in DMF (20 mL) was added 1,2,3,4,6-penta-*O*-acetyl- β -D-galactose (8.0 g, 20.5 mmol) at room temperature under argon. After being stirred for 1 h, the reaction mixture was partitioned between ethyl acetate (150 mL) and 1 M HCl (80 mL), and the layers were separated. The aqueous layer was extracted with further ethyl acetate (80 mL) and the combined extracts were washed with water (x 2), saturated aq. NaHCO₃ and brine, dried over MgSO₄, filtered and evaporated *in vacuo*. The residue was used for the next reaction without further purification.

To a stirred solution of the residue in dichloromethane (20 mL) were added trichloroacetonitrile (0.31 mL, 30.9 mmol) and cesium carbonate (0.33 g, 1.0 mmol) at room temperature under argon. After being stirred for 2 h, the mixture was diluted with ether and filtered through Celite. The filtrate was concentrated and the residue was recrystallized with ether-hexane to afford **47** (5.2 g, 10.6 mmol, 51%) as a brown crystal.

IR (KBr)

3488, 1748, 1676, 1372, 1223, 11139, 1066, 1033, 971, 904.

¹H NMR (270 MHz, CDCl₃)

δ 2.021, 2.024, 2.03, 2.17 (4s, 12H, Ac)

δ 4.08 (dd, 1H, $J_{5,6}=6.6$, $J_{gem}=11.2$ Hz, H-6)

δ 4.17 (dd, 1H, $J_{5,6}=6.6$ Hz, H-6')

δ 4.45 (ddd, 1H, $J_{4,5}<1$ Hz, H-4)

δ 5.36 (dd, 1H, $J_{1,2}=3.1$, $J_{2,3}=10.9$ Hz, H-2)

δ 5.43 (dd, 1H, $J_{3,4}=3.0$ Hz, H-3)

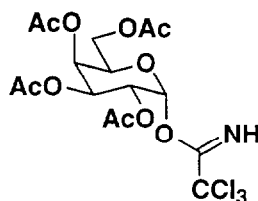
δ 5.56 (dd, 1H, H-4)

δ 6.61 (d, 1H, H-1)

δ 8.68 (s, 1H, NH).

¹³C NMR (67.8 MHz, CDCl₃)

δ 20.62, 20.68, 20.7x2, 61.3, 67.0, 67.5, 67.6, 69.1, 90.8, 93.6, 161.0, 170.1, 170.2x2, 170.4.



Phenylthio 2,3,4-tri-*O*-benzyl- β -L-fucopyranoside (**75**)

To a stirred solution of L-fucose (5.0 g, 30.5 mmol) in dry pyridine (30 mL) were added acetic anhydride (17 mL, 180 mmol) and a catalytic amount of DMAP at 0 °C under argon. After being stirred at room temperature for 6 h, the reaction mixture was partitioned between ethyl acetate (200 mL) and water (100 mL), and the layers were separated. The aqueous layer was extracted with further ethyl acetate (100 mL) and the combined extracts were washed with 3 M HCl, water, saturated aq. NaHCO₃ and brine, dried over MgSO₄, filtered and evaporated *in vacuo*. The residue was used for the next reaction without further purification.

To a stirred solution of the residue in dry dichloromethane (60 mL) were added thiophenol (3.3 mL, 32.1 mmol) and tin chloride(IV) (1.5 mL, 12.8 mmol) at 0 °C. After being stirred for 3 h, the mixture was partitioned between dichloromethane (200 mL) and 1 M NaOH (100 mL), and the layers were separated. The aqueous layer was extracted with further dichloromethane (100 mL) and the combined extracts were washed with water and brine, dried over MgSO₄, filtered and evaporated *in vacuo*. The residue was used for the next reaction without further purification.

To a stirred solution of the residue in dry THF (30 mL) and methanol (30 mL) was added sodium (0.07 g, 3.0 mmol) at room temperature under argon. After being stirred for 1 h, the mixture was neutralized with acetyl chloride

(0.20 mL, 2.8 mmol), concentrated and azeotroped from toluene. The residue was used for the next reaction without further purification.

To a stirred 55% sodium hydride (6.0 g, 138 mmol), washed two times with dry hexane, was added a solution of the residue in dry DMF (60 mL) at 0 °C and the mixture was stirred for 15 min under argon. Then, benzyl bromide (13 mL, 109 mmol) and a catalytic amount of ⁿBu₄NI were added at 0 °C and the mixture was allowed to warm to room temperature. After being stirred for 12 h, the mixture was diluted with ether and poured into saturated aq. NH₄Cl with cooling, and the layers were separated. The aqueous layer was extracted with further ether (200 mL) and the combined extracts were washed with water and brine, dried over MgSO₄, filtered and evaporated *in vacuo*. The residue was recrystallized with ether-hexane to afford **75** (11.8 g, 22.4 mmol, 74%) as a white crystal.

IR (KBr)

2854, 1120, 1087, 1054, 739, 697.

¹H NMR (270 MHz, CDCl₃)

δ 1.27 (d, 3H, *J*_{5,6}=6.6Hz, H-6)

δ 3.53 (dq, 1H, *J*_{4,5}<1Hz, H-5)

δ 3.59 (dd, 1H, *J*_{2,3}=9.2, *J*_{3,4}=2.5Hz, H-3)

δ 3.64 (dd, 1H, H-4)

δ 3.93 (dd, 1H, *J*_{1,2}=9.6Hz, H-2)

δ 4.61 (d, 1H, H-1)

δ 4.74 (s, 2H, Bn)

δ 4.67, 5.01 (2d, 2H, *J*_{gem}=11.9Hz, Bn)

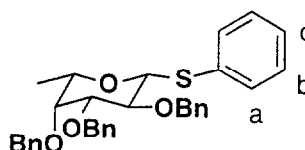
δ 4.73, 4.79 (2d, 2H, *J*_{gem}=10.2Hz, Bn)

δ 7.19-7.40 (m, 18H, H-b,c,Bn)

δ 7.56-7.60 (m, 2H, H-a).

¹³C NMR (67.8 MHz, CDCl₃)

δ 17.4, 72.9, 74.7, 74.71, 75.6, 76.6, 77.2, 84.6, 87.6, 127.0, 127.56, 127.65, 127.8, 128.0, 128.3, 128.4x2, 128.5, 128.8, 131.6x2, 134.4, 138.4, 138.5, 138.8.



4-Methoxyphenyl 4-O-acetyl-2,6-di-O-benzyl-β-D-galactopyranoside (**54**)

To a stirred solution of 4-methoxyphenyl 2,6-di-O-benzyl-β-D-galactopyranoside (1.0 g, 2.15 mmol) in dry acetonitrile (3 mL) were added trimethyl orthoacetate (0.33 mL, 2.58 mmol) and a catalytic amount of CSA at room temperature under argon. The reaction mixture was stirred for 4 h and then 90% aq. TFA (1 mL) was added. After being stirred for 30 min, the mixture was partitioned between ethyl acetate (50 mL) and saturated aq. NaHCO₃ (30 mL), and the layers were separated. The aqueous layer was extracted with further ethyl acetate (30 mL) and the combined extracts were washed with saturated aq. NaHCO₃ and brine, dried over MgSO₄, filtered and evaporated *in vacuo*. The residue was subjected to flash chromatography, eluting with 4:1 hexane:ethyl acetate to afford **54** (0.98 g, 1.93 mmol, 90%) as a white solid.

IR (KBr)

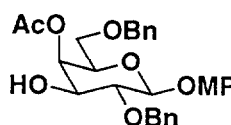
3488, 2904, 2864, 1738, 1507, 1453, 1376, 1289, 1216, 1076, 940, 830, 754, 702.

¹H NMR (270 MHz, CDCl₃)

δ 2.10 (s, 3H, Ac)

δ 2.41 (d, 1H, *J*_{3,OH}=3.0Hz, OH)

δ 3.60 (d, 2H, *J*_{5,6}=6.3Hz, H-6)



δ 3.76 (dd, 1H, $J_{1,2}=7.6, J_{2,3}=9.3$ Hz, H-2)
 δ 3.77 (s, 3H, MP)
 δ 3.85 (ddd, 1H, $J_{3,4}=3.3$ Hz, H-3)
 δ 3.88 (dt, 1H, $J_{4,5}<1.1$ Hz, H-5)
 δ 4.46, 4.55 (2d, 2H, $J_{gem}=11.9$ Hz, Bn)
 δ 4.90 (d, 1H, H-1)
 δ 4.78, 5.07 (2d, 2H, $J_{gem}=11.2$ Hz, Bn)
 δ 5.43 (dd, 1H, H-4)
 δ 6.81, 7.05 (2d, 4H, $J=9.1$ Hz, MP)
 δ 7.27-7.36 (m, 10H, Bn)
 ^{13}C NMR (67.8 MHz, CDCl_3)
 δ 20.9, 55.7, 68.5, 69.5, 72.1, 73.0, 73.7, 75.1, 79.1, 102.08, 114.6, 118.3, 127.9x2, 128.1, 128.2, 128.5, 128.7, 137.8, 138.1, 151.4, 155.4, 171.0.

Phenylthio *O*-(2,3,4,6-tetra-*O*-acetyl- β -D-galactopyranosyl)-(1 $\rightarrow$ 4)-6-*O*-benzyl-2-deoxy-2-phthalimide- β -D-glucopyranoside (**60**)

To powdered MS-4A was added a solution of **56** (0.70 g, 1.43 mmol) and **47** (0.80 g, 1.63 mmol), azeotroped three times from toluene, in dry toluene (20 mL) at room temperature and the mixture was stirred for 15 min under argon. Then, the mixture was cooled to -40°C and TMSOTf (13 μL , 0.072 mmol) was added. After being stirred for 15 min at the same temperature, the mixture was neutralized with triethylamine and filtered through Celite. The filtrate was concentrated and the residue was subjected to flash chromatography, eluting with 65:35 hexane:ethyl acetate to afford **60** (0.97 g, 1.18 mmol, 83%) as an amorphous mass.

IR (KBr)

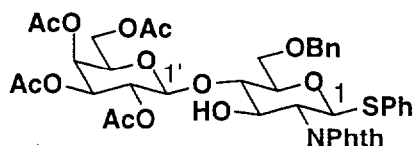
3470, 2926, 1750, 1713, 1384, 1369, 1223, 1076, 721.

^1H NMR (270 MHz, CDCl_3)

δ 1.90, 1.97, 2.01, 2.11 (4s, 12H, Ac)
 δ 3.70-3.79 (m, 4H, H-4,5,6a,6b)
 δ 3.90 (dt, 1H, $J_{4,5}<1, J_{5,6}=6.2$ Hz, H-5')
 δ 4.03-4.06 (m, 3H, H-6', OH)
 δ 4.24 (dd, 1H, $J_{1,2}=10.6, J_{2,3}=10.2$ Hz, H-2)
 δ 4.42 (dd, 1H, $J_{3,4}=6.6$ Hz, H-3)
 δ 4.51 (d, 1H, $J_{1',2}=7.9$ Hz, H-1')
 δ 4.53, 4.71 (2d, 2H, $J_{gem}=11.9$ Hz, Bn)
 δ 4.94 (dd, 1H, $J_{2,3}=10.6, J_{3,4}=3.3$ Hz, H-3')
 δ 5.19 (dd, 1H, H-2')
 δ 5.32 (dd, 1H, H-4')
 δ 5.60 (d, 1H, H-1')
 δ 7.20-7.44 (m, 10H, Ar)
 δ 7.72-7.77 (m, 2H, SPh)
 δ 7.82-7.86 (m, 2H, Phth).

^{13}C NMR (67.8 MHz, CDCl_3)

δ 20.4, 20.57, 20.62, 20.8, 55.2, 61.5, 66.9, 68.2, 68.7, 70.8x2, 71.2, 73.7, 78.2, 81.8, 83.4, 101.6, 123.4, 123.7, 127.86, 127.94, 128.0, 128.6, 128.9, 131.8, 131.9, 132.0, 132.9, 134.2x2, 138.2, 167.5, 168.2, 169.2,



170.0, 170.1, 170.5.

Phenylthio 3-*O*-acetyl-*O*-(2,3,4,6-tetra-*O*-acetyl- β -D-galactopyranosyl)-(1 $\rightarrow$ 4)-6-*O*-benzyl-2-deoxy-2-phthalimide- β -D-glucopyranoside (**6 1**)

To a stirred solution of **6 0** (39.3 mg, 0.0479 mmol) in dry dichloromethane (0.9 mL) were added acetic anhydride (14 μ L, 0.148 mmol) and DMAP (19.3 mg, 0.158 mmol) at room temperature under argon. The mixture was stirred for 12 h, after which time methanol was added. The mixture was partitioned between chloroform (20 mL) and 1 M HCl (10 mL), and the layers were separated. The aqueous layer was extracted with further chloroform (10 mL) and the combined extracts were washed with saturated aq. NaHCO₃ and brine, dried over MgSO₄, filtered and evaporated *in vacuo* to give the crude acetate **6 1** (37.4 mg, 0.0433 mmol, 91%) as an amorphous mass.

IR (KBr)

3474, 2930, 1747, 1715, 1369, 1219, 1073, 721.

¹H NMR (270 MHz, CDCl₃)

δ 1.86, 1.96, 1.97, 2.04, 2.10 (5s, 15H, Ac)

δ 3.66-4.05 (m, 7H, H-4,5,6a,6b,5',6a',6b')

δ 4.29 (dd, 1H, $J_{1,2}=10.6$, $J_{2,3}=10.2$ Hz, H-2)

δ 4.51 (d, 1H, $J_{1,2}=7.9$ Hz, H-1')

δ 4.53, 4.77 (2d, 2H, $J_{\text{gem}}=12.0$ Hz, Bn)

δ 4.84 (dd, 1H, $J_{2,3}=10.2$, $J_{3,4}=3.0$ Hz, H-3')

δ 5.02 (dd, 1H, H-2')

δ 5.27 (dd, 1H, $J_{4,5}<1$ Hz, H-4')

δ 5.70 (d, 1H, H-1)

δ 5.71 (dd, 1H, $J_{3,4}=9.6$ Hz, H-3)

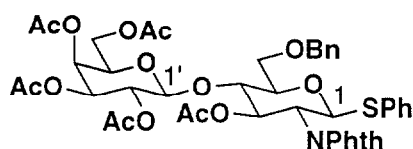
δ 7.22-7.43 (m, 10H, Ar)

δ 7.72-7.75 (m, 2H, SPh)

δ 7.84-7.85 (m, 2H, Phth).

¹³C NMR (67.8 MHz, CDCl₃)

δ 20.6x2, 20.7x3, 20.8x2, 54.0, 60.9, 66.8, 67.6, 69.2, 70.5, 71.1, 72.0, 73.7, 75.3, 79.0, 83.2, 100.5, 123.6, 123.8, 128.0, 128.1, 128.3, 128.7, 129.0, 131.3, 131.5, 131.8, 133.2, 134.2, 134.4, 137.9, 167.3, 167.8, 168.9, 170.0, 170.2, 170.3, 170.4.



Phenylthio *O*-(2,3,4,6-tetra-*O*-acetyl- β -D-galactopyranosyl)-(1 $\rightarrow$ 4)-6-*O*-benzyl-*O*-(2,3,4-tri-*O*-benzyl- α -L-fucopyranosyl)-(1 $\rightarrow$ 3)-2-deoxy-2-phthalimide- β -D-glucopyranoside (**6 2- α**) and Phenylthio *O*-(2,3,4,6-tetra-*O*-acetyl- β -D-galactopyranosyl)-(1 $\rightarrow$ 4)-6-*O*-benzyl-*O*-(2,3,4-tri-*O*-benzyl- β -L-fucopyranosyl)-(1 $\rightarrow$ 3)-2-deoxy-2-phthalimide- β -D-glucopyranoside (**6 2- β**)

To powdered MS-4A was added a solution of **6 0** and **5 8**, azeotroped three times from toluene, in dry solvent (**method A: dichloromethane, method B: toluene**) at room temperature and the mixture was stirred for 15 min under argon. Then, the mixture was cooled to -40 $^{\circ}$ C and boron trifluoride diethyl etherate was added. The mixture was allowed to warm to at -20 $^{\circ}$ C for 2 h, neutralized with triethylamine and filtered through Celite. The filtrate was concentrated and the residue was subjected to flash chromatography, eluting with 7:3 hexane:ethyl acetate to afford **6 2** as an amorphous mass.

The diastereoisomers of the product were separated by HPLC (Lichrosorb Si60-5, 7.5x300 mm, eluted with 30% ethyl acetate in hexane, 2.96 ml/min). The first effluent (Rt=8-10 min) was α -product and the second (Rt=11-13 min) was β -product.

method A:

60 (51.6 mg, 0.0629 mmol)

58 (41.3 mg, 0.0947 mmol)

dichloromethane (1.2 mL)

boron trifluoride diethyl etherate (16 μ L, 0.126 mmol)

62 (54.5 mg, 0.0441 mmol, 70%, α : β =6.3:1)

method B:

60 (51.6 mg, 0.0629 mmol)

58 (41.3 mg, 0.0947 mmol)

toluene (1.2 mL)

boron trifluoride diethyl etherate (32 μ L, 0.253 mmol)

62 (48.9 mg, 0.0395 mmol, 63%, α : β =3.3:1)

Phenylthio *O*-(2,3,4,6-tetra-*O*-acetyl- β -D-galactopyranosyl)-(1 $\rightarrow$ 4)-6-*O*-benzyl-*O*-(2,3,4-tri-*O*-benzyl- α -L-fucopyranosyl)-(1 $\rightarrow$ 3)-2-deoxy-2-phthalimide- β -D-glucopyranoside (**62- α**)

IR (KBr)

3472, 2928, 1751, 1713, 1368, 1218, 1082, 742, 721, 698.

^1H NMR (270 MHz, CDCl_3)

δ 1.19 (d, 3H, $J_{5'',6''}$ =6.3Hz, H-6'')

δ 1.83, 1.94, 1.99, 2.00 (4s, 12H, Ac)

δ 3.51-3.62 (m, 3H, H-5,5',4'')

δ 3.77-3.99 (m, 5H, H-6a,6b,6a',2'',3'')

δ 4.10-4.19 (m, 2H, H-4,6b')

δ 4.24-4.82 (m, 14H, H-2,3,1',3',1'',5'',Bn)

δ 5.01 (dd, 1H, $J_{1,2}$ =8.3, $J_{2,3}$ =10.2Hz, H-2')

δ 5.23 (dd, 1H, $J_{3,4}$ =3.0, $J_{4,5}$ <1Hz, H-4')

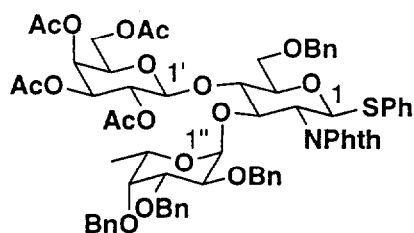
δ 5.48 (d, 1H, $J_{1,2}$ =10.6Hz, H-1)

δ 7.02-7.41 (m, 25H, Ar)

δ 7.67 (m, 4H, SPh, Phth).

^{13}C NMR (67.8 MHz, CDCl_3)

δ 16.7, 20.5x2, 20.6, 20.7, 55.5, 60.2, 66.5, 66.7, 67.8, 68.9, 70.4, 71.0, 72.3, 73.0, 73.5x2, 74.1, 74.5, 74.9, 79.5, 79.8, 84.3, 97.6, 99.5, 123.7, 127.0, 127.1, 127.2, 127.4, 127.9, 128.0, 128.1, 128.16, 128.22, 128.6, 128.8, 131.7, 132.3, 132.5, 134.2, 137.8, 138.1, 138.6, 138.8, 167.1, 168.2, 168.7, 169.8, 170.0x2.



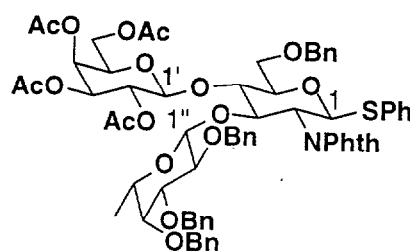
Phenylthio *O*-(2,3,4,6-tetra-*O*-acetyl- β -D-galactopyranosyl)-(1 $\rightarrow$ 4)-6-*O*-benzyl-*O*-(2,3,4-tri-*O*-benzyl- β -L-fucopyranosyl)-(1 $\rightarrow$ 3)-2-deoxy-2-phthalimide- β -D-glucopyranoside (**62- β**)

IR (KBr)

3466, 2926, 2864, 1749, 1713, 1387, 1367, 1220, 1062, 740, 720, 699.

^1H NMR (270 MHz, CDCl_3)

δ 0.51 (d, 3H, $J_{5'',6''}=6.2\text{Hz}$, H-6'')
 δ 1.87, 1.93, 1.94, 2.05 (4s, 12H, Ac)
 δ 3.23 (dq, 1H, $J_{4'',5''}<1\text{Hz}$, H-5'')
 δ 3.28 (dd, 1H, $J_{3'',4''}=2.6\text{Hz}$, H-4'')
 δ 3.34 (dd, 1H, $J_{2'',3''}=9.9\text{Hz}$, H-3'')
 δ 3.50 (dd, 1H, $J_{1'',2''}=7.6\text{Hz}$, H-2'')
 δ 3.63-4.01 (m, 7H, H-4,5,6a,6b,5',6a',6b')
 δ 4.17-4.84 (m, 12H, H-2,3,3',1'',Bn)
 δ 4.89 (d, 1H, $J_{1',2'}=7.6\text{Hz}$, H-1')
 δ 5.01 (dd, 1H, $J_{2,3}=10.2\text{Hz}$, H-2')
 δ 5.10 (dd, 1H, $J_{3,4}=3.5, J_{4,5}<1\text{Hz}$, H-4')
 δ 5.71 (d, 1H, $J_{1,2}=10.6\text{Hz}$, H-1)
 δ 7.00-7.70 (m, 29H, Ar)
 ^{13}C NMR (67.8 MHz, CDCl_3)



δ 16.0, 20.5, 20.6x2, 21.0, 54.7, 60.6, 66.6, 68.4, 69.8, 70.3, 70.7, 71.3, 72.7, 73.6, 74.4, 76.0, 76.7, 78.6, 78.7, 80.0, 82.5, 83.3, 100.1, 101.1, 123.0, 123.5, 127.2, 127.3, 127.5, 127.65, 127.74, 127.80, 127.85, 127.89, 128.0, 128.3, 128.41, 128.44, 128.8, 129.0, 132.5, 138.4, 138.5, 138.7, 138.9, 167.5, 168.5, 169.5, 169.7, 170.0, 170.2.

Ethylthio *O*-(2,3,4,6-tetra-*O*-acetyl- β -D-galactopyranosyl)-(1 $\rightarrow$ 4)-6-*O*-benzyl-2-deoxy-2-phthalimide- β -D-glucopyranoside (**68**)

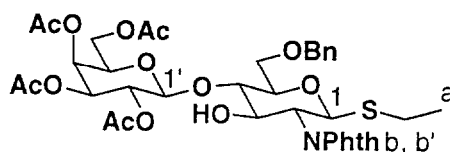
To powdered MS-4A was added a solution of **67** (0.96 g, 2.17 mmol) and **47** (1.33 g, 2.70mmol), azeotroped three times from toluene, in dry toluene (20 mL) at room temperature and the mixture was stirred for 15 min under argon. Then, the mixture was cooled to $-40\text{ }^{\circ}\text{C}$ and TMSOTf (22 μL , 0.12 mmol) was added. After being stirred for 15 min at the same temperature, the mixture was neutralized with triethylamine and filtered through Celite. The filtrate was concentrated and the residue was subjected to flash chromatography, eluting with 65:35 hexane:ethyl acetate to afford **68** (1.19 g, 1.54 mmol, 71%) as an amorphous mass.

IR (KBr)

3470, 2926, 1751, 1711, 1386, 1221, 1076, 722.

^1H NMR (270 MHz, CDCl_3)

δ 1.22 (dd, 3H, $J_{a,b}=J_{a,b'}=7.6\text{Hz}$, H-a)
 δ 1.93, 1.98, 2.01, 2.12 (4s, 12H, Ac)
 δ 2.64 (dq, 1H, $J_{\text{gem}}=12.5\text{Hz}$, H-b)
 δ 2.71 (dq, 1H, H-b')
 δ 3.65-3.79 (m, 4H, H-4,5,6a,6b)
 δ 3.90 (dt, 1H, $J_{4,5}<1, J_{5,6}=6.6\text{Hz}$, H-5')
 δ 4.02 (d, 1H, $J_{3,\text{OH}}=1.3\text{Hz}$, OH)
 δ 4.06 (d, 2H, H-6')
 δ 4.25 (dd, 1H, $J_{1,2}=10.2, J_{2,3}=10.6\text{Hz}$, H-2)
 δ 4.44 (ddd, 1H, $J_{3,4}=9.2\text{Hz}$, H-3)
 δ 4.51 (d, 1H, $J_{1',2'}=7.9\text{Hz}$, H-1')
 δ 4.52, 4.74 (2d, 2H, $J_{\text{gem}}=12.0\text{Hz}$, Bn)
 δ 4.94 (d, 1H, $J_{2,3}=10.6, J_{3,4}=3.6\text{Hz}$, H-3')



δ 5.20 (dd, 1H, H-2')
 δ 5.33 (d, 1H, H-1)
 δ 5.33 (dd, 1H, H-4')
 δ 7.31-7.88 (m, 9H, Ar).
 ^{13}C NMR (67.8 MHz, CDCl_3)
 δ 15.0, 20.4, 20.57, 20.62, 20.8, 24.0, 55.2, 61.5, 66.9, 68.2, 68.8, 70.6, 70.8, 71.2, 73.7, 78.2, 81.1, 81.8, 101.5, 123.3, 123.7, 128.0, 128.6, 131.8, 131.9, 134.1x2, 138.1, 167.8, 168.2, 169.2, 170.0, 170.1, 170.5.

Ethylthio 3-*O*-acetyl-*O*-(2,3,4,6-tetra-*O*-acetyl- β -D-galactopyranosyl)-(1 $\rightarrow$ 4)-6-*O*-benzyl-2-deoxy-2-phthalimide- β -D-glucopyranoside (**69**)

To a stirred solution of **68** (47.1 mg, 0.0609 mmol) in dry dichloromethane (0.9 mL) were added acetic anhydride (17 μL , 0.180 mmol) and DMAP (23.4 mg, 0.192 mmol) at room temperature under argon. The mixture was stirred for 12 h, after which time methanol was added. The mixture was partitioned between chloroform (20 mL) and 1 M HCl (10 mL), and the layers were separated. The aqueous layer was extracted with further chloroform (10 mL) and the combined extracts were washed with saturated aq. NaHCO_3 and brine, dried over MgSO_4 , filtered and evaporated *in vacuo* to give the crude acetate **69** (49.7 mg, 0.0609 mmol, quant.) as an amorphous mass.

IR (KBr)

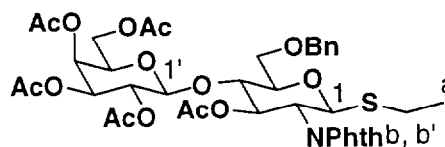
3472, 2926, 1751, 1714, 1383, 1223, 1074, 722.

^1H NMR (270 MHz, CDCl_3)

δ 1.21 (dd, 3H, $J_{a,b}=7.3, J_{a,b}=7.6\text{Hz}$, H-a)
 δ 1.88, 1.96, 1.97, 2.07, 2.11 (5s, 15H, Ac)
 δ 2.63 (dq, 1H, $J_{\text{gem}}=12.5\text{Hz}$, H-b)
 δ 2.71 (dq, 1H, H-b')
 δ 3.66-4.09 (m, 7H, H-4,5,6a,6b,5',6a',6b')
 δ 4.32 (dd, 1H, $J_{1,2}=10.6, J_{2,3}=10.2\text{Hz}$, H-2)
 δ 4.51 (d, 1H, $J_{1',2}=8.1\text{Hz}$, H-1')
 δ 4.51, 4.80 (2d, 2H, $J_{\text{gem}}=11.9\text{Hz}$, Bn)
 δ 4.83 (dd, 1H, $J_{2',3}=10.2, J_{3',4}=3.5\text{Hz}$, H-3')
 δ 5.03 (dd, 1H, H-2')
 δ 5.28 (dd, 1H, $J_{4',5'}<1\text{Hz}$, H-4')
 δ 5.45 (d, 1H, H-1)
 δ 5.74 (dd, 1H, $J_{3,4}=9.2\text{Hz}$, H-3)
 δ 7.34-7.88 (m, 9H, Ar).

^{13}C NMR (67.8 MHz, CDCl_3)

δ 15.0, 20.59, 20.62, 20.68, 20.71, 20.77, 24.2, 54.0, 60.9, 66.8, 67.6, 69.2, 70.5, 71.1, 71.9, 73.7, 75.4, 78.9, 81.0, 100.4, 123.6, 123.7, 128.1x2, 128.7, 131.3, 131.8, 134.2, 134.4, 137.9, 167.5, 167.8, 168.9, 170.0, 170.1, 170.3, 170.4.



Ethylthio *O*-(2,3,4,6-tetra-*O*-acetyl- β -D-galactopyranosyl)-(1 $\rightarrow$ 4)-6-*O*-benzyl-*O*-(2,3,4-tri-*O*-benzyl- α -L-fucopyranosyl)-(1 $\rightarrow$ 3)-2-deoxy-2-phthalimide- β -D-glucopyranoside (**70- α**) and Ethylthio *O*-(2,3,4,6-tetra-*O*-acetyl- β -D-galactopyranosyl)-(1 $\rightarrow$ 4)-6-*O*-benzyl-*O*-(2,3,4-tri-*O*-benzyl- β -L-fucopyranosyl)-(1 $\rightarrow$ 3)-2-deoxy-2-phthalimide- β -D-glucopyranoside (**70- β**)

To powdered MS-4A was added a solution of **68** and **58**, azeotroped three times from toluene, in dry solvent (**method A: dichloromethane, method B: toluene**) at room temperature and the mixture was stirred for 15 min under argon. Then, the mixture was cooled to $-40\text{ }^{\circ}\text{C}$ and boron trifluoride diethyl etherate was added. The mixture was allowed to warm to at $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ for 2 h, neutralized with triethylamine and filtered through Celite. The filtrate was concentrated and the residue was subjected to flash chromatography, eluting with 7:3 hexane:ethyl acetate to afford **70** as an amorphous mass.

The diastereoisomers of the product were separated by HPLC (Lichrosorb Si60-5, 7.5x300 mm, eluted with 30% ethyl acetate in hexane, 2.96 ml/min). The first effluent ($R_t=9\text{--}12\text{ min}$) was α -product and the second ($R_t=12\text{--}15\text{ min}$) was β -product.

method A:

68 (46.3 mg, 0.0599 mmol)

58 (45.5 mg, 0.104 mmol)

dichloromethane (1.2 mL)

boron trifluoride diethyl etherate (15 μL , 0.118 mmol)

70 (49.2 mg, 0.0414 mmol, 69%, $\alpha:\beta=5.5:1$)

method B:

68 (46.3 mg, 0.0599 mmol)

58 (45.5 mg, 0.104 mmol)

toluene (1.2 mL)

boron trifluoride diethyl etherate (15 μL , 0.118 mmol)

70 (52.8 mg, 0.0395 mmol, 74%, $\alpha:\beta=3.8:1$)

Ethylthio *O*-(2,3,4,6-tetra-*O*-acetyl- β -D-galactopyranosyl)-(1 $\rightarrow$ 4)-6-*O*-benzyl-*O*-(2,3,4-tri-*O*-benzyl- α -L-fucopyranosyl)-(1 $\rightarrow$ 3)-2-deoxy-2-phthalimide- β -D-glucopyranoside (**70- α**)

IR (KBr)

3472, 2926, 2868, 1751, 1712, 1452, 1367, 1219, 1080, 740, 721, 699.

^1H NMR (270 MHz, CDCl_3)

δ 1.17 (dd, 3H, $J_{a,b}=J_{a,b}=7.3\text{ Hz}$, H-a)

δ 1.21 (d, 3H, $J_{5',6''}=6.3\text{ Hz}$, H-6'')

δ 1.82, 1.95, 2.01, 2.02 (4s, 12H, Ac)

δ 2.61 (dq, 1H, $J_{\text{gem}}=12.4\text{ Hz}$, H-b)

δ 2.71 (dq, 1H, H-b')

δ 3.48-3.56 (m, 2H, H-5,5')

δ 3.63 (dd, 1H, $J_{3'',4''}<1, J_{4'',5''}<1\text{ Hz}$, H-4'')

δ 3.78-3.92 (m, 4H, H-6a,6b,2'',3'')

δ 3.97 (dd, 1H, $J_{5',6a}=5.6, J_{\text{gem}}=10.9\text{ Hz}$, H-6a')

δ 4.14 (dd, 1H, $J_{5',6b}=8.9\text{ Hz}$, H-6b')

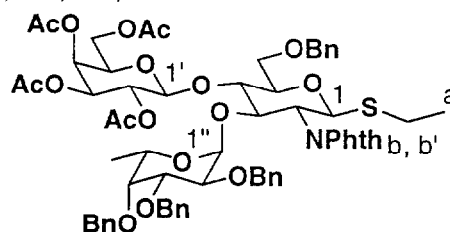
δ 4.18 (dd, 1H, $J_{3,4}=9.7, J_{4,5}=9.6\text{ Hz}$, H-4)

δ 4.26-4.84 (m, 14H, H-2,3,1',3',1'',5'',Bn)

δ 5.02 (dd, 1H, $J_{1',2}=8.3, J_{2',3}=10.1\text{ Hz}$, H-2')

δ 5.19 (d, 1H, $J_{1,2}=10.6\text{ Hz}$, H-1)

δ 5.23 (dd, 1H, $J_{3',4}=3.0, J_{4',5}<1\text{ Hz}$, H-4')



δ 7.02-7.79 (m, 24H, Ar).

^{13}C NMR (67.8 MHz, CDCl_3)

δ 14.8, 16.7, 20.5x2, 20.6, 20.7, 23.6, 55.3, 60.1, 66.4, 66.7, 67.8, 68.9, 70.3, 70.9, 72.3, 73.0, 73.3, 73.5, 74.1, 74.5, 74.9, 79.5, 79.8, 81.3, 97.4, 99.5, 123.6, 126.9, 127.1, 127.2, 127.4, 127.83, 127.90, 127.97, 128.08, 128.15, 128.22, 128.6, 131.7, 134.2, 137.8, 138.1, 138.6, 138.8, 167.2, 168.4, 168.7, 169.8, 170.0x2.

Ethylthio *O*-(2,3,4,6-tetra-*O*-acetyl- β -D-galactopyranosyl)-(1 $\rightarrow$ 4)-6-*O*-benzyl-*O*-(2,3,4-tri-*O*-benzyl- β -L-fucopyranosyl)-(1 $\rightarrow$ 3)-2-deoxy-2-phthalimide- β -D-glucopyranoside (**70**- β)

IR (KBr)

3468, 2926, 2864, 1749, 1712, 1388, 1367, 1220, 1062, 737, 720, 699.

^1H NMR (270 MHz, CDCl_3)

δ 0.53 (d, 3H, $J_{5'',6''}=6.3\text{Hz}$, H-6'')

δ 1.23 (dd, 3H, $J_{a,b}=J_{a,b}=7.4\text{Hz}$, H-a)

δ 1.88, 1.93, 1.94, 2.05 (4s, 12H, Ac)

δ 2.64 (dq, 1H, $J_{\text{gem}}=12.5\text{Hz}$, H-b)

δ 2.72 (dq, 1H, H-b')

δ 3.24 (dq, 1H, $J_{4'',5''}<1\text{Hz}$, H-5'')

δ 3.28 (dd, 1H, $J_{3'',4''}=2.6\text{Hz}$, H-4'')

δ 3.35 (dd, 1H, $J_{2'',3''}=9.7\text{Hz}$, H-3'')

δ 3.50 (dd, 1H, $J_{1'',2''}=7.6\text{Hz}$, H-2'')

δ 3.63-4.02 (m, 7H, H-4,5,6a,6b,5',6a',6b')

δ 4.17-4.81 (m, 12H, H-2,3,3',1'',Bn)

δ 4.26-4.84 (m, 14H, H-2,3,1',3',1'',5'',Bn)

δ 4.91 (d, 1H, $J_{1',2'}=7.8\text{Hz}$, H-1')

δ 5.02 (dd, 1H, $J_{2',3'}=10.2\text{Hz}$, H-2')

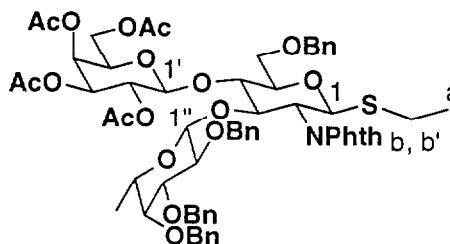
δ 5.11 (dd, 1H, $J_{3',4'}=3.5$, $J_{4',5'}<1\text{Hz}$, H-4')

δ 5.46 (d, 1H, $J_{1,2}=10.7\text{Hz}$, H-1)

δ 7.02-7.73 (m, 24H, Ar).

^{13}C NMR (67.8 MHz, CDCl_3)

δ 15.1, 16.0, 20.5, 20.6x2, 21.0, 24.2, 54.8, 60.6, 66.6, 68.4, 69.8, 70.3, 70.7, 71.3, 72.7, 73.6, 74.4, 76.0, 76.6, 78.7, 78.8, 80.0, 81.0, 82.4, 100.1, 101.1, 122.9, 123.4, 127.2, 127.3, 127.5, 127.7, 127.8, 128.0, 128.3, 128.4, 128.9, 132.1, 132.4, 133.0, 133.4, 138.3, 138.5, 138.7, 138.9, 167.6, 168.5, 169.5, 169.7, 170.0, 170.2.



4-Methoxyphenyl 4-*O*-acetyl-*O*-(2,3,4,6-tetra-*O*-acetyl- β -D-galactopyranosyl)-(1 $\rightarrow$ 4)-6-*O*-benzyl-2-deoxy-2-phthalimide- β -D-glucopyranosyl)-(1 $\rightarrow$ 3)-2,6-di-*O*-benzyl- β -D-galactopyranoside (**73**)

To powdered MS-4A was added a solution of **60** (40.3 mg, 0.0491 mmol) and **54** (26.4 mg, 0.0520 mmol), azeotroped three times from toluene, in dry dichloromethane (0.5 mL) and dry toluene (0.5 mL) at room temperature and the mixture was stirred for 15 min under argon. Then, NIS (17.8 mg, 0.0791 mmol) was added and the mixture was cooled at -30 $^{\circ}\text{C}$. To the cooled mixture was added TMSOTf (3 μL , 0.0166 mmol) and the mixture was stirred for 30 min at the same temperature. Then, an adequate amount of $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ was added and the mixture was neutralized with triethylamine, diluted with ethyl acetate and stirred for additional 1 h at room temperature. When getting white, the mixture was filtered through Celite. The filtrate was concentrated and the residue was subjected to flash chromatography, eluting with 65:35 hexane:ethyl acetate to give the product, which was further purified by

GPC to afford **73** (51.4 mg, 0.0422 mmol, 86%) as an amorphous mass.

IR (KBr)

3472, 2920, 1749, 1712, 1505, 1388, 1369, 1219, 1066, 723.

¹H NMR (270 MHz, CDCl₃)

δ 1.92, 1.98x2, 2.08, 2.12 (5s, 15H, Ac)

δ 3.72 (s, 3H, MP)

δ 3.48-3.91 (m, 11H, H-2,3,5,6a,6b,4',5',6a',6b',OH,5'')

δ 4.05 (d, 2H, $J_{5'',6''}=6.6\text{Hz}$, H-6'')

δ 4.19 (dd, 1H, $J_{1,2}=8.3, J_{2,3}=10.7\text{Hz}$, H-2')

δ 4.32-4.80 (m, 9H, H-1,3',1'',Bn)

δ 4.92 (dd, 1H, $J_{2'',3''}=10.2, J_{3'',4''}=3.3\text{Hz}$, H-3'')

δ 5.18 (dd, 1H, $J_{1'',2''}=7.8\text{Hz}$, H-2'')

δ 5.33 (dd, 1H, $J_{4'',5''}<1\text{Hz}$, H-4'')

δ 5.46 (dd, 1H, $J_{3,4}=4.0, J_{4,5}<1\text{Hz}$, H-4)

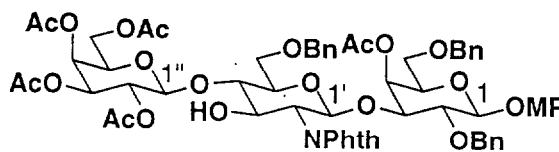
δ 5.47 (d, 1H, H-1')

δ 6.69, 6.87 (2d, 4H, $J=9.1\text{Hz}$, MP)

δ 6.99-7.65 (m, 19H, Bn,Phth).

¹³C NMR (67.8 MHz, CDCl₃)

δ 20.4, 20.5, 20.6, 20.7, 20.9, 55.6, 56.3, 61.5, 66.9, 67.8, 68.7, 69.2, 69.4, 69.7, 70.8, 71.2, 73.3, 73.6, 73.7, 74.1, 74.7, 78.0, 79.0, 81.6, 98.6, 101.5, 102.5, 114.4, 118.2, 123.2, 127.2, 127.68, 127.74, 127.8, 127.9, 128.1, 128.4, 128.6, 131.5, 133.9, 138.0, 138.1, 138.3, 151.3, 155.2, 168.1, 169.2, 170.0, 170.1, 170.4, 170.5.



4-Methoxyphenyl 4-O-acetyl-O-[O-(2,3,4,6-tetra-O-acetyl-β-D-galactopyranosyl)-(1→4)-6-O-benzyl-O-(2,3,4-tri-O-benzyl-α-L-fucopyranosyl)-(1→3)-2-deoxy-2-phthalimide-β-D-glucopyranosyl]-(1→3)-2,6-di-O-benzyl-β-D-galactopyranoside (**65**)

Stepwise Glycosidation Procedure:

method A:

To powdered MS-4A was added a solution of **62-α** (42.4 mg, 0.0343 mmol) and **54** (18.6 mg, 0.0366 mmol), azeotroped three times from toluene, in dry dichloromethane (1.0 mL) and dry toluene (0.2 mL) at room temperature and the mixture was stirred for 15 min under argon. Then, NIS (12.4 mg, 0.0551 mmol) was added and the mixture was cooled at -20 °C. To the cooled mixture was added TfOH (1.5 μL, 0.0170 mmol) and the mixture was stirred for 30 min at the same temperature. Then, an adequate amount of Na₂S₂O₃·5H₂O was added and the mixture was neutralized with triethylamine, diluted with ethyl acetate and stirred for additional 1 h at room temperature. When getting white, the mixture was filtered through Celite. The filtrate was concentrated and the residue was subjected to flash chromatography, eluting with 75:25 hexane:ethyl acetate to give the product, which was further purified by GPC to afford **65** (38.4 mg, 0.0235 mmol, 69%) as an amorphous mass.

method B:

To powdered MS-4A was added a solution of **69-α** (41.7 mg, 0.0351 mmol) and **54** (19.2 mg, 0.0378 mmol), azeotroped three times from toluene, in dry dichloromethane (1.0 mL) and dry toluene (0.2 mL) at room temperature

and the mixture was stirred for 15 min under argon. Then, NIS (13.1 mg, 0.0582 mmol) was added and the mixture was cooled at -20 °C. To the cooled mixture was added TfOH (1.5 μ L, 0.0170 mmol) and the mixture was stirred for 30 min at the same temperature. Then, an adequate amount of Na₂S₂O₃·5H₂O was added and the mixture was neutralized with triethylamine, diluted with ethyl acetate and stirred for additional 1 h at room temperature. When getting white, the mixture was filtered through Celite. The filtrate was concentrated and the residue was subjected to flash chromatography, eluting with 75:25 hexane:ethyl acetate to give the product, which was further purified by GPC to afford **65** (41.6 mg, 0.0254 mmol, 73%) as an amorphous mass.

method C:

To powdered MS-4A was added a solution of **73** (24.6 mg, 0.0202 mmol) and **75** (35.1 mg, 0.0667 mmol), azeotroped three times from toluene, in dry dichloromethane (0.2 mL) and dry toluene (0.4 mL) at room temperature and the mixture was stirred for 15 min under argon. Then, NIS (19.0 mg, 0.0844 mmol) was added and the mixture was cooled at -30 °C. To the cooled mixture was added TMSOTf (2.2 μ L, 0.0122 mmol) and the mixture was stirred for 30 min at the same temperature. Then, an adequate amount of Na₂S₂O₃·5H₂O was added and the mixture was neutralized with triethylamine, diluted with ethyl acetate and stirred for additional 1 h at room temperature. When getting white, the mixture was filtered through Celite. The filtrate was concentrated and the residue was subjected to flash chromatography, eluting with 75:25 hexane:ethyl acetate to give the product, which was further purified by GPC to afford **65** (32.8 mg, 0.0173 mmol, 86%) as an amorphous mass.

One-Pot Glycosidation Procedure:

To powdered MS-4A was added a solution of **56** (32.4 mg, 0.0660 mmol) and **47** (33.9 mg, 0.0689 mmol), azeotroped three times from toluene, in dry toluene (0.6 mL) at room temperature and the mixture was stirred for 15 min under argon. Then, the mixture was cooled to -40 °C and TMSOTf (1 μ L, 0.0055 mmol) was added. After 15 min, a solution of **54** (34.7 mg, 0.0683 mmol), azeotroped three times from toluene, in dry dichloromethane (0.6 mL) was added at -30 °C, followed by NIS (77.7 mg, 0.345 mmol) and TMSOTf (11 μ L, 0.0608 mmol). After 10 min, a solution of **75** (115.3 mg, 0.219 mmol), azeotroped three times from toluene, in dry toluene (0.6 mL) was added and the mixture was stirred for 10 min. Then, an adequate amount of Na₂S₂O₃·5H₂O was added and the mixture was neutralized with triethylamine, diluted with ethyl acetate and stirred for additional 1 h at room temperature. When getting white, the mixture was filtered through Celite. The filtrate was concentrated and the residue was subjected to flash chromatography, eluting with 75:25 hexane:ethyl acetate to give the product, which was further purified by GPC to afford **65** (65.6 mg, 0.0401 mmol, 61%) as an amorphous mass.

IR (KBr)

3472, 2928, 2868, 1749, 1713, 1504, 1452, 1367, 1218, 1065, 741, 723, 698.

¹H NMR (270 MHz, CDCl₃)

δ 1.19 (d, 3H, $J_{5'',6''}=6.6$ Hz, H-6'')

δ 1.82, 1.94, 2.00, 2.01, 2.09 (5s, 15H, Ac)

δ 3.70 (s, 3H, MP)

δ 3.44-3.89 (m, 12H, H-2,3,5,6a,6b,5',6a',6b',5'',2''',3''',4''')

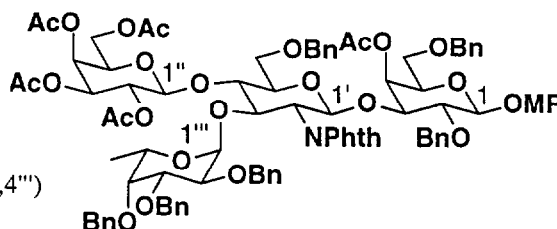
δ 3.95 (dd, 1H, $J_{5'',6''}=5.6$, $J_{gem}=10.6$ Hz, H-6a'')

δ 4.10-4.89 (m, 21H, H-1,2',3',4',1'',3'',6b'',1''',5''',Bn)

δ 5.00 (dd, 1H, $J_{1'',2''}=8.3$, $J_{2'',3''}=10.2$ Hz, H-2'')

δ 5.24 (dd, 1H, $J_{3'',4''}=3.0$, $J_{4'',5''}<1$ Hz, H-4'')

δ 5.34 (d, 1H, $J_{1,2}=8.3$ Hz, H-1')



δ 5.43 (dd, 1H, $J_{3,4}=3.3, J_{4,5}<1\text{Hz}$, H-4)

δ 6.67, 6.82 (2d, 4H, $J=9.2\text{Hz}$, MP)

δ 7.00-7.47 (m, 34H, Bn, Phth).

^{13}C NMR (67.8 MHz, CDCl_3)

δ 16.7, 20.5x2, 20.6, 20.7, 20.8, 55.6x2, 56.7, 60.4, 66.5, 66.9, 67.7, 69.2, 69.3, 69.7, 70.5, 71.1, 72.5x2, 72.8, 73.4, 73.5, 73.7, 74.3, 74.4, 74.9, 75.1, 75.4, 78.3, 78.4, 79.8, 97.4, 98.8, 99.6, 102.8, 114.5, 118.3, 123.4, 127.0, 127.1, 127.4, 127.65, 127.73, 127.83, 127.89, 127.98, 128.05, 128.08, 128.14, 128.21, 128.3, 128.5, 128.6, 131.6, 133.9, 138.1, 138.2, 138.3, 138.4, 138.8, 139.0, 151.4, 155.3, 167.8, 168.7, 169.8, 169.9, 170.0, 170.3.

Benzyl *O*-[*O*-[*O*-(2,3,4,6-tetra-*O*-acetyl- β -D-galactopyranosyl)-(1 $\rightarrow$ 4)-6-*O*-benzyl-2-deoxy-2-phthalimide- β -D-glucopyranosyl]-(1 $\rightarrow$ 3)-2,4,6-tri-*O*-benzyl- β -D-galactopyranosyl]-(1 $\rightarrow$ 4)-3,6-di-*O*-benzyl-2-*O*-pivaloyl- β -D-glucopyranoside (**74**)

To powdered MS-4A was added a solution of **60** (22.1 mg, 0.0269 mmol) and **37** (27.6 mg, 0.0280 mmol), azeotroped three times from toluene, in dry dichloromethane (0.3 mL) and dry toluene (0.3 mL) at room temperature and the mixture was stirred for 15 min under argon. Then, NIS (9.8 mg, 0.0436 mmol) was added and the mixture was cooled at -30°C . To the cooled mixture was added TMSOTf (1.5 μL , 0.0083 mmol) and the mixture was stirred for 30 min at the same temperature. Then, an adequate amount of $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ was added and the mixture was neutralized with triethylamine, diluted with ethyl acetate and stirred for additional 1 h at room temperature. When getting white, the mixture was filtered through Celite. The filtrate was concentrated and the residue was subjected to flash chromatography, eluting with 7:3 hexane:ethyl acetate to give the product, which was further purified by GPC to afford **74** (31.8 mg, 0.0188 mmol, 70%) as an amorphous mass.

IR (KBr)

3470, 2864, 1750, 1714, 1386, 1367, 1220, 1134, 1062, 739, 723, 698.

^1H NMR (270 MHz, CDCl_3)

δ 1.09 (s, 9H, Piv)

δ 1.87, 1.93, 1.99, 2.13 (4s, 12H, Ac)

δ 3.03-5.06 (m, 40H, H-1,2,3,4,5,6a,6b,

1',2',3',4',5',6a',6b',2'',3'',4'',5'',6a'',6b'',OH,1''',3''',5''',6a''',6b''',Bn)

δ 5.21 (dd, 1H, $J_{1''-2''}=7.9, J_{2''-3''}=10.2\text{Hz}$, H-2'')

δ 5.33 (dd, 1H, $J_{3''-4''}=3.0, J_{4''-5''}<1\text{Hz}$, H-4'')

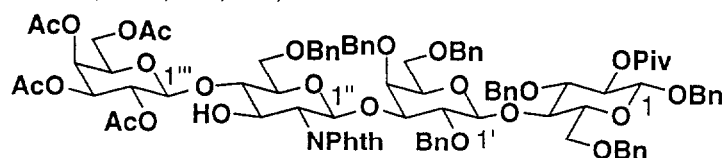
δ 5.48 (d, 1H, $J_{1''-2''}=8.6\text{Hz}$, H-1'')

δ 6.93-7.67 (m, 39H, Ar)

^{13}C NMR (67.8 MHz, CDCl_3)

δ 20.3, 20.5, 20.6, 20.7, 27.1, 38.7, 56.5, 61.5, 66.8, 67.6, 68.2, 68.3, 68.7, 69.2, 69.9, 70.8, 71.2, 72.1, 73.0x2, 73.3, 73.8, 73.9x2, 74.2, 75.09, 75.15, 75.9, 76.7, 78.9, 81.0, 82.0, 82.1, 99.57, 99.62, 101.6, 102.6, 123.1, 126.4, 126.8, 127.2, 127.47, 127.53, 127.6, 127.76, 127.81, 127.9, 128.0, 128.1, 128.2, 128.3, 128.6, 131.3, 133.7, 137.2, 137.9, 138.2, 138.3, 138.5, 138.8, 139.4, 167.9, 169.1, 170.0, 170.1, 170.4, 170.6.

Benzyl *O*-[*O*-[*O*-(2,3,4,6-tetra-*O*-acetyl- β -D-galactopyranosyl)-(1 $\rightarrow$ 4)-6-*O*-benzyl-*O*-(2,3,4-tri-*O*-benzyl- α -L-fucopyranosyl)-(1 $\rightarrow$ 3)-2-deoxy-2-phthalimide- β -D-glucopyranosyl]-(1 $\rightarrow$ 3)-2,4,6-tri-*O*-benzyl- β -D-galactopyranosyl]-(1 $\rightarrow$ 4)-3,6-di-*O*-benzyl-2-*O*-pivaloyl- β -D-glucopyranoside (**66**)



Stepwise Glycosidation Procedure:

To powdered MS-4A was added a solution of **74** (29.3 mg, 0.0173 mmol) and **75** (40.3 mg, 0.0766 mmol), azeotroped three times from toluene, in dry dichloromethane (0.2 mL) and dry toluene (0.4 mL) at room temperature and the mixture was stirred for 15 min under argon. Then, NIS (21.3 mg, 0.0947 mmol) was added and the mixture was cooled at -30 °C. To the cooled mixture was added TMSOTf (2.5 μ L, 0.0138 mmol) and the mixture was stirred for 30 min at the same temperature. Then, an adequate amount of Na₂S₂O₃·5H₂O was added and the mixture was neutralized with triethylamine, diluted with ethyl acetate and stirred for additional 1 h at room temperature. When getting white, the mixture was filtered through Celite. The filtrate was concentrated and the residue was subjected to flash chromatography, eluting with 75:25 hexane:ethyl acetate to give the product, which was further purified by GPC to afford **66** (32.8 mg, 0.0173 mmol, 90%) as an amorphous mass.

One-Pot Glycosidation Procedure:

To powdered MS-4A was added a solution of **56** (22.2 mg, 0.0452 mmol) and **47** (22.7 mg, 0.0461 mmol), azeotroped three times from toluene, in dry toluene (0.5 mL) at room temperature and the mixture was stirred for 15 min under argon. Then, the mixture was cooled to -40 °C and TMSOTf (1 μ L, 0.0055 mmol) was added. After 15 min, a solution of **37** (44.5 mg, 0.0452 mmol), azeotroped three times from toluene, in dry dichloromethane (0.5 mL) was added at -30 °C, followed by NIS (67.0 mg, 0.298 mmol) and TMSOTf (7 μ L, 0.0387 mmol). After 10 min, a solution of **75** (107.5 mg, 0.204 mmol), azeotroped three times from toluene, in dry toluene (0.5 mL) was added and the mixture was stirred for 10 min. Then, an adequate amount of Na₂S₂O₃·5H₂O was added and the mixture was neutralized with triethylamine, diluted with ethyl acetate and stirred for additional 1 h at room temperature. When getting white, the mixture was filtered through Celite. The filtrate was concentrated and the residue was subjected to flash chromatography, eluting with 75:25 hexane:ethyl acetate to give the product, which was further purified by GPC to afford **66** (43.3 mg, 0.0205 mmol, 45%) as an amorphous mass.

IR (KBr)

3470, 2864, 1750, 1713, 1452, 1387, 1366, 1219, 1132, 1057, 737, 697.

¹H NMR (270 MHz, CDCl₃)

δ 1.08 (s, 9H, Piv)

δ 1.20 (d, 3H, $J_{5'',6''}=6.6$ Hz, H-6'')

δ 1.86, 1.94, 1.96, 2.00 (4s, 12H, Ac)

δ 2.99-5.10 (m, 51H, H-1,2,3,4,5,6a,6b,

1',2',3',4',5',6a',6b',2'',3'',4'',5'',6a'',6b'',1''',2''',3''',5''',6a''',6b''',1''''',2''''',3''''',4''''',5''''',Bn)

δ 5.24 (dd, 1H, $J_{3'',4''}=3.3$, $J_{4'',5''}<1$ Hz, H-4'')

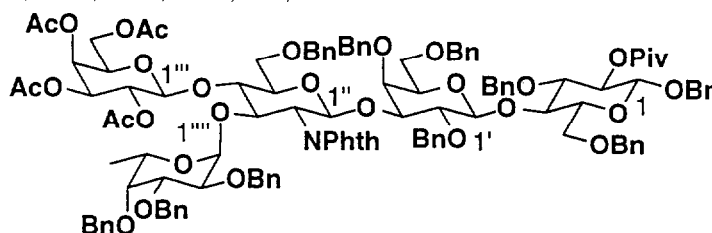
δ 5.38 (d, 1H, $J_{1'',2''}=8.3$ Hz, H-1'')

δ 6.89-7.35 (m, 54H, Ar)

¹³C NMR (67.8 MHz, CDCl₃)

δ 16.7, 20.5x2, 20.7x2, 27.2, 38.7, 57.1, 60.4, 66.6, 67.0, 67.9, 68.3, 68.6, 69.3, 70.0, 70.7, 71.2, 72.36, 72.43, 72.6, 72.9, 73.1, 73.3, 73.4, 73.9x2, 74.1, 74.4, 75.1x2, 75.2, 75.4, 75.5, 76.0, 77.8, 78.9, 79.8, 81.1, 82.1, 97.4, 99.7, 99.87, 99.93, 102.8, 123.3, 126.5, 126.9, 127.06, 127.11, 127.19, 127.22, 127.38, 127.46, 127.53, 127.6, 127.7, 127.80, 127.85, 127.92, 127.99, 128.1, 128.2, 128.3, 128.7, 129.0, 129.7, 131.5, 133.7, 137.4, 137.8, 138.3, 138.4, 138.56, 138.60, 138.87, 138.96, 139.05, 139.5, 167.6, 168.6, 169.8, 169.9x2, 176.6.

MS: C₁₂₁H₁₃₁NO₃₁Na Found: 2116 (M+Na) Calculated: 2116 (M+Na).



第6章 結論

本研究では、生理活性を有する糖鎖とその機能解析を分子レベルで行うために必要な、純粋な糖鎖、とりわけシアル酸含有糖鎖の化学的合成法の確立を目指し、構成成分である3-デオキシ-2-ケト酸骨格を有する単糖の合成と、シアル酸の新規なグリコシル化反応の開発、およびその他の糖質間の効率的グリコシル化反応の開発を行った。

第1章「序論」では、生命現象における糖鎖の役割と、その多くを担っているシアル酸の重要性について述べ、シアル酸含有糖鎖の新規合成法の開発を行う本研究の意義と目的を明らかにした。

第2章「アルコキシシアノ酢酸エステルを用いたKDO・KDN・シアル酸の合成」では、当研究室で開発されたアルコキシシアノ酢酸エステル3および9のアルキル化反応を利用することにより、糖鎖の生理作用発現の鍵となる3-デオキシ-2-ケト酸骨格を有する単糖の一般的合成法を確立した。KDO (4) についてはマンニトール誘導体1より誘導したヨウ化アルキル2を、KDN (7) については α , β -不飽和ラクトン5より誘導したトリフレート6を用いて、アルコキシシアノ酢酸エステル3をアルキル化した後、脱保護することによって、その合成を達成した。またシアル酸 (10) についても、ラクトン5より誘導した臭化アリル8を用いて、アルコキシシアノ酢酸エステル9をアルキル化した後、官能基の導入と脱保護を行うことによって、その合成を達成した (Figure 6-1)。また、この合成ルートはインフルエンザウイルス・シアリダーゼ阻害剤GG167の合成にも対応できるように設計されており、様々な単糖の合成に応用することができる。

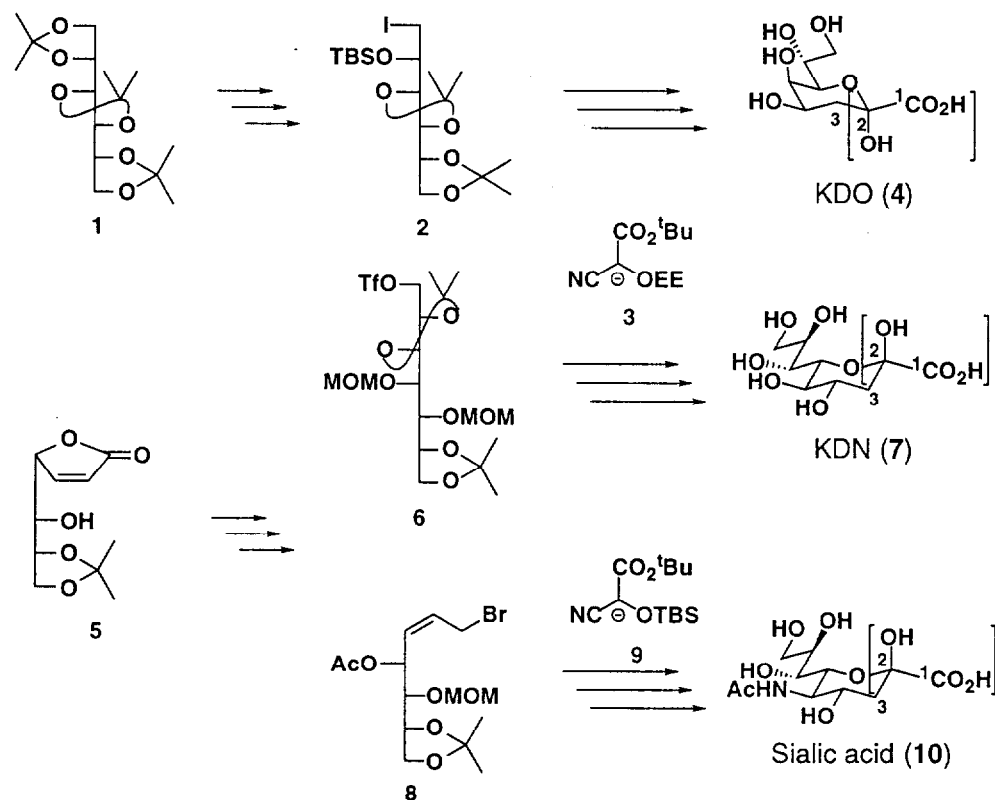


Figure 6-1

第3章「新規な隣接基を利用したシアル酸の α 選択的グリコシル化反応の開発」では、シアル酸の1位カルボキシル基に導入した隣接基の効果を活用した、新規な α 選択的グリコシル化法を試みた。その結果、隣接基として2-メチルチオエチル基を用いることにより、反応性の異なる受容体に対して、良好な α 選択性が得られることを見出した。ができた。またDME溶媒と組み合わせることによって、いまだかつてない高い α 選択性でシアル酸のグリコシル化を達成することができた (Figure 6-2)。

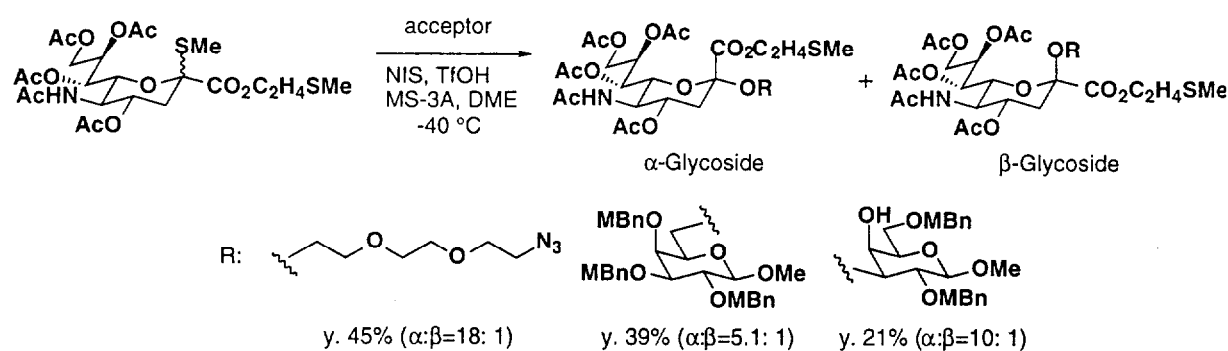


Figure 6-2

また、この手法を用いて高立体選択的に得られたグリコシド**11**は、アジドをアミンに還元して、タキソールとのハイブリッド化を行うことによって、その水溶性を向上することに成功した (Figure 6-3)。リンカーを介してシアル酸をハイブリッド化する方法論を確立したことで、この手法は今後様々な生理活性分子とのハイブリッド化に応用できるものと期待される。

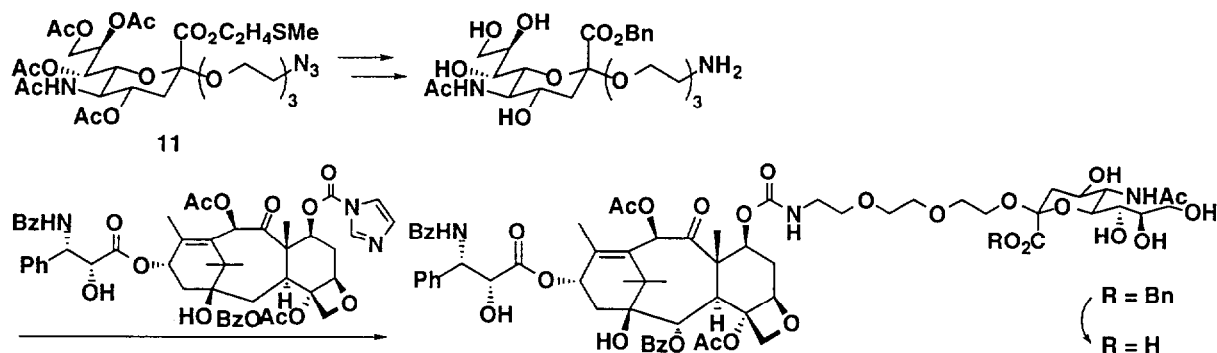


Figure 6-3

第4章「分子内グリコシル化反応を用いたシアル酸含有糖鎖の合成」では、反応性の低い2級水酸基とシアル酸とのグリコシド結合を、分子内グリコシル化反応によって生成させる2つのアプローチを行った。

第1のアプローチでは、ガラクトースの2位水酸基とシアル酸の1位カルボキシル基をエステル化により結合し、ガラクトースの3位水酸基との位置選択的な分子内グリコシル化反応を検討した。受容体の保護基を最小限にとどめ、グリコシル化反応を分子内

で位置選択的に行うことにより、今まで特に困難であった反応性の低い2級水酸基との縮合を容易にすることができると考えた。しかし、実際に種々の条件で分子内グリコシル化反応を検討したが、アリアル歪みにより望む反応は進行せず、2, 3-デヒドロ体を与えるにとどまった (Figure 6-4)。

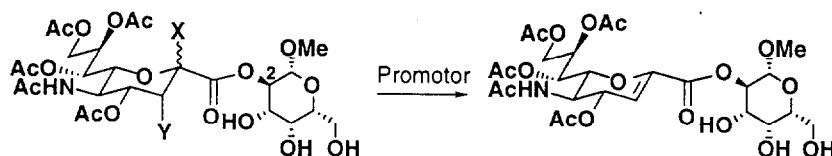


Figure 6-4

第2のアプローチでは、シアル酸の6位水酸基を分子内反応によって、 α 選択的にグリコシル化する方法を試みた。 α -アルコキシフェニルチオ酢酸エステル**13**に対しアルキル化剤**12**を反応させて**14**とした後、フェニルチオ基を活性化させ分子内でグリコシル化を行うことによって α -グリコシド**15**を3~4:1の比で優先的に得ることに成功した (Figure 6-5)。**15**をGM4およびGM3中間体**16**に導くことで、 α -アルコキシフェニルチオ酢酸エステルがシアル酸含有糖鎖の有用な新規合成中間体であることを明らかにした。

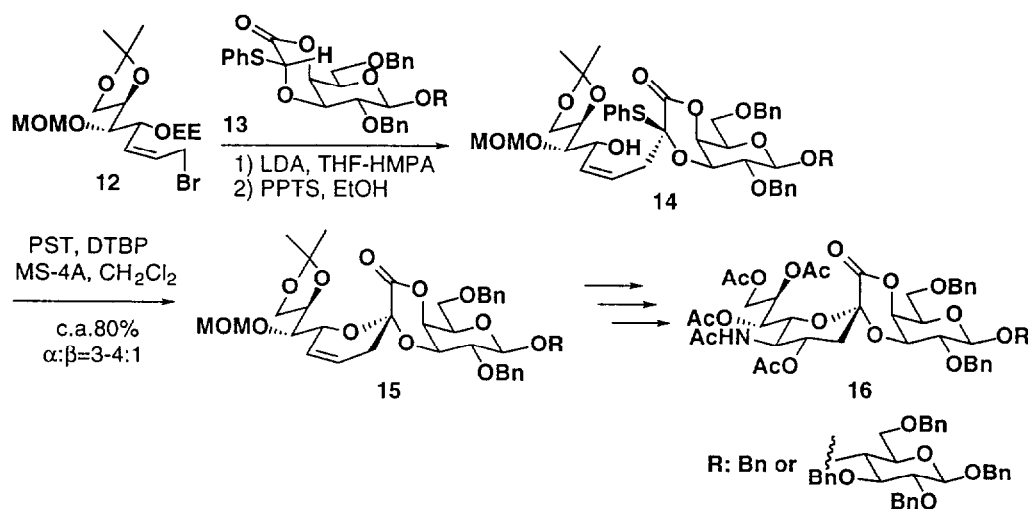


Figure 6-5

第5章「ワンポット三連続グリコシル化反応を用いたシアリルダイメリックルイスXの効率的合成法の開発」では、1つの反応容器内で複数のグリコシド結合を一挙に構築することができるワンポット連続グリコシル化反応を利用し、シアリルダイメリックルイスXガングリオシドの合成法の開発を行った。ガラクトース誘導体**17**、グルコサミン誘導体**18**、ラクトース誘導体**19**、フコース誘導体**20**を用いて、わずか1時間という短い時間で3つのグリコシド結合を生成させることに成功し、収率45%でルイスXのエピトープである5糖**21**を得ることができた (Figure 6-6)。

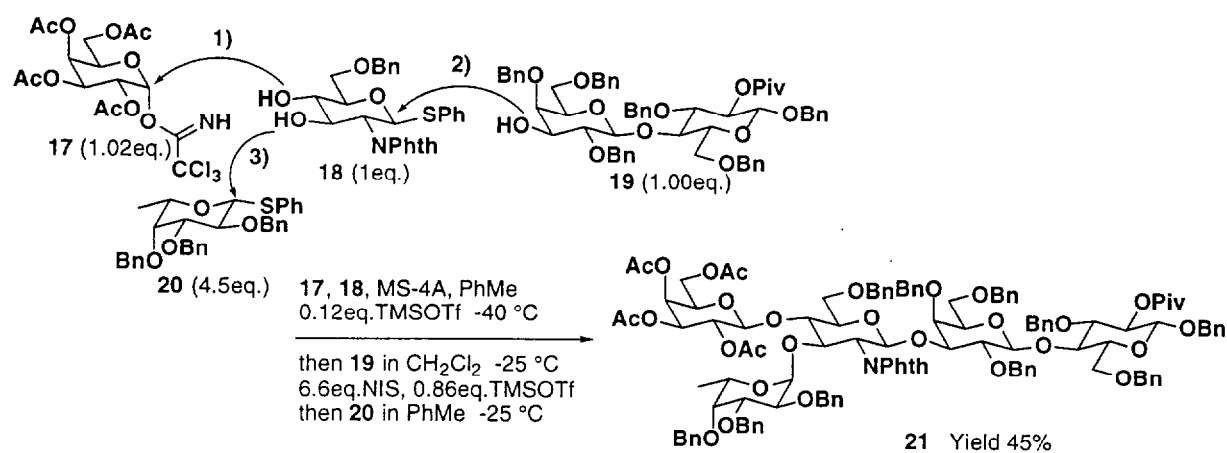


Figure 6-6

今後、これらの方法論を結びつけることで、シアリルダイメリックルイスXなどの複雑なシアル酸含有糖鎖を合成できると考えられる。

謝辞

本研究を行うにあたり、終始適切な御指導をしていただきました高橋孝志教授に心より感謝いたします。

本研究を行うにあたり、終始御助言と御激励をいただきました山本經二教授に厚く感謝いたします。

本研究を行うにあたり、適切な御指導をしていただきました山田晴夫助教授に深く感謝いたします。

本研究を行うにあたり、御相談にのっていただきました土井隆行助手に深く感謝いたします。

日常の実験が円滑に行えるように取り計らっていただきました伊達迪子技官に心から御礼申し上げます。

シアル酸とタキソールを提供、またマススペクトルを測定していただきました旭化成工業株式会社に感謝いたします。

最後に、実験の御指導をしていただきました田中浩士氏、6年間ともに研究に励んだ富田聰志氏、共同研究者である黒崎聖英氏と滝本久美氏を始めとする高橋、山田研究室の皆様心から感謝いたします。