

論文 / 著書情報
Article / Book Information

題目(和文)	5-チオアルドヘキソピラノース誘導体の合成、反応及び生理活性
Title(English)	
著者(和文)	湯浅英哉
Author(English)	HIDEYA YUASA
出典(和文)	学位:理学博士, 学位授与機関:東京工業大学, 報告番号:甲第2355号, 授与年月日:1991年3月26日, 学位の種別:課程博士, 審査員:
Citation(English)	Degree:Doctor of Science, Conferring organization: Tokyo Institute of Technology, Report number:甲第2355号, Conferred date:1991/3/26, Degree Type:Course doctor, Examiner:
学位種別(和文)	博士論文
Type(English)	Doctoral Thesis

博士論文

5-チオアルドヘキソピラノース誘導体の 合成、反応及び生理活性

指導教官 橋本弘信 教授

東京工業大学 生命化学専攻 8568

湯浅英哉

目次

序論	1
第一章 5-チオグルコース誘導体の合成と反応	
緒言	9
第一節 5-チオグルコノラクトン誘導体の合成	13
第二節 5-チオグルコース誘導体の酸性条件下の加溶媒分解における 環硫黄原子の渡環関与	17
第三節 5チオ糖の簡便な合成法の検討	23
まとめ	30
第二章 5-チオアルドヘキソース類の合成とグリコシダーゼ阻害活性	
緒言	31
第一節 5-チオ-D-マンノースの合成	35
第二節 5-チオ-L-フコースの合成	38
第三節 5-チオ糖類のグリコシダーゼに対する阻害活性	41
まとめ	46
第三章 スルフィドの求電子的酸化における立体選択性 — 5-チオ糖を用いた検証	
緒言	47
第一節 5-チオグルコース誘導体のmCPBA酸化 — スルホキシドの構造と立体選択性	55
第二節 mCPBA酸化における立体選択性と1位の置換基効果の関連	62
第三節 オキサジリジン誘導体による酸化—立体効果の検証	70
第四節 立体選択性発現の原理	73
まとめ	88
実験の部	90
総括	132
参考文献	134
発表報文	143
謝辞	144

序論

ある有機化合物の反応性や生理活性などを詳細に検討しようとする際、その有機化合物中でこれらの性質を支配していると思われる部分を他の原子や置換基に置換する方法が常套的に広く用いられている。本論文では、アルドヘキソピラノース類の基本的な性質の根源をなすと思われる環酸素原子を硫黄原子に置換した5-チオアルドヘキソピラノースの合成、反応、および生理活性の研究により得られた成果を基に、本来のアルドヘキソピラノースとの比較、硫黄原子そのものの性質について議論を行う。以下に、この研究の背景、動機について概説する。

炭水化物、あるいは糖質は「炭素と水の化合物で $(CH_2O)_n$ の分子式をもつ一群の有機化合物」と定義されるポリアルコールで¹、天然においてはほとんどが環状ヘミアセタールあるいは環状アセタールとして存在する。生体において、糖類が構造物質（セルロース、キチン）やエネルギー源（デンプン、グリコーゲン）として利用されていることは古くから知られているが、1970年頃から細胞膜上に存在する糖タンパク質・糖脂質が生物学的特異性決定基として機能することが次々と明らかにされている。例えば、ウイルスや病原菌、ホルモンのエンドサイトーシス²、精子と卵子の結合（受精）³、細胞同志の接着⁴などの初期段階においては、細胞上の糖鎖を蛋白質あるいは糖鎖が認識することが引き金になっている（図-1）。

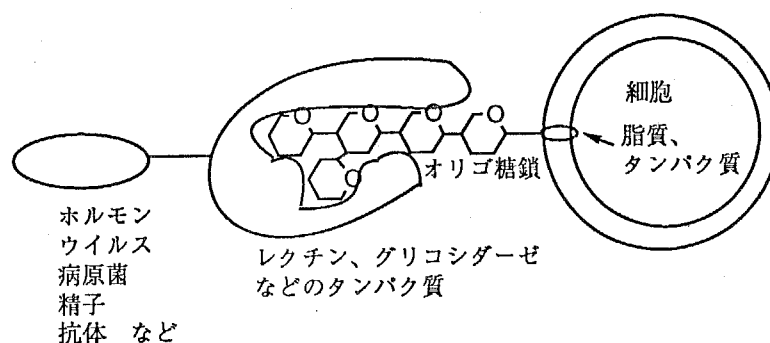


図-1 糖鎖認識の模式図

さて、生体がこれらの機能に糖鎖を利用している理由は何であろうか。糖鎖は、アルドヘキソースのみを考慮にいれても16の立体異性体が存在し得るうえに、各異性体は図-2に示すように5つの異なった構造をとり得る⁵。また、アルドヘキソピラノースに限定して、その2量体、

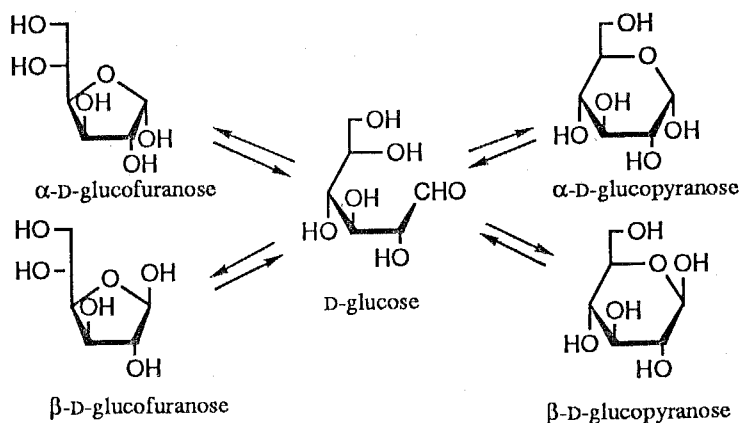


図-2 グルコースの可能な構造

3量体の異性体の数を計算するとペプチドに比べ非常に多くの異性体が存在することがわかる(表-1)⁶。このような構造の多様性のため、生体がオリゴ糖を特異性決定基として利用するこ

表-1 ペプチド及びオリゴ糖について考えられる異性体の数

組成	生成物	異性体の数	
		ペプチド	オリゴ糖
xx	2量体	1	11
xxx	3量体	1	176
xyz	3量体	6	1056

とは容易に理解される。しかし、オリゴ糖を形成する基本単位であるそれぞれの単糖に普遍的に存在する構造的特徴は、環状アセタールを形成している点である。生体はこのアセタールの反応性を利用し、グリコシルトランスフェラーゼやグリコシダーゼなどの酵素を使って脱水縮合、加水分解を繰り返してオリゴ糖を構築する^{6,7}。この際、環内の酸素原子が必要不可欠な反応性を与えていることは言うまでもない(図-3)。

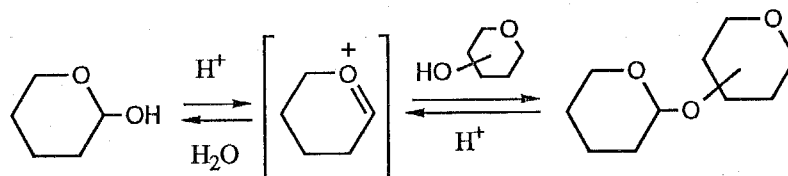


図-3 ピラノースの脱水縮合、加水分解の機構

アセタールの性質として忘れてはならないものの1つにアノマー効果が挙げられるが、これは元々アルドヘキソピラノースのアノマー位の極性基が、相当するシクロヘキサン類似体から予想されるのとは逆にアキシアル配向を好むという現象に付けられた名前である^{8,10}。アノマー効果は、現在ではより一般的なアセタール化合物においてアセタール結合軸回りの立体配座を規制する一因子として捉えられており¹¹、糖類ではピラノース環あるいはフラノース環の立体配座を規制する一因子をエンド-アノマー効果(endo-anomeric effect)、グリコシド結合軸回りの立体配座を規制する一因子をエキソ-アノマー効果(exo-anomeric effect)として定義されている(図-4)¹²。アノマー効果の発現は、一方の酸素原子の孤立電子対の軌道がもう一方のC-O結合

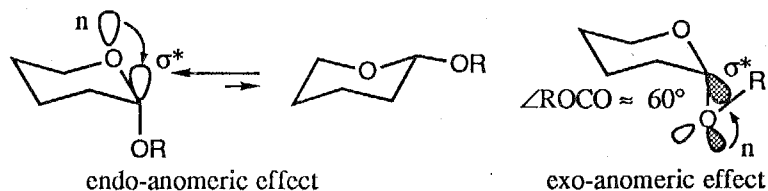


図-4 エンド-アノマー効果とエキソ-アノマー効果

と並行関係にあるときC-O反結合性軌道との重なりが最大となりエネルギー的に安定になることが主な原因と考えられている^{9,10}。アノマー効果は、単糖の立体配座、アノマー位の立体配置

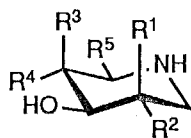
やオリゴ糖の立体配座に深く関わっているため^{10,13}、特異性決定基としてタンパク質に認識されるオリゴ糖が3次元構造を形成するうえで重要な因子であることは言うまでもない。

以上述べてきたように、生体は縮合、分解が比較的容易で多様な異性体を持つ糖類の性質を生かし、特異性決定基としてこれを用いている可能性が示唆される。さて、オリゴ糖とタンパク質の認識において、どのような三次元構造のもとでどのような相互作用が含まれるかを調べることは、病原菌感染の阻害剤開発¹⁴や特定細胞へ薬を運搬するドラッグデリバリーシステムへの応用¹⁵などから興味を持たれる。これらの手法として、プロトンNMRとコンピューターを用いたオリゴ糖の立体配座の解析¹³と疑似オリゴ糖を用いたレセプタータンパクとの結合エネルギーの評価を併用した方法¹⁶が現在のところもっとも有用である。立体配座解析の必要がない単糖レベルでは、疑似糖を用いたタンパクとの相互作用の研究例は非常に多く¹⁷そのほとんどはピラノース環上の一部の水酸基を水素やフッ素あるいはメトキシ基に置換する方法を用いている。一方、先にも述べたように糖のアセタール部分はオリゴ糖を構成する単糖に普遍的に存在する基本構造であるにも拘わらず、この部分を修飾した疑似オリゴ糖を用いてタンパク質との相互作用を調べる系統的な研究例はいまだに報告されていない。これは、1つにはアセタ

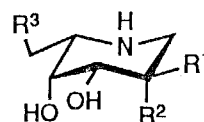
表-2 環窒素原子置換疑似糖類のグリコシダーゼに対する阻害活性

化合物 ^a		グリコシダーゼ	阻害活性	参考文献
DNJ	1a	β -グルコシダーゼ(emulsin)	I_{50} 8.1×10^5 M	21
DMJ	1b	α -マンノシダーゼ(Jack bean)	I_{50} 1.5×10^4 M	21
DGalJ	1c	α -ガラクトシダーゼ(coffee bean)	K_i 1.6×10^9 M	22
		β -ガラクトシダーゼ(<i>Asp. wentii</i>)	K_i 1.6×10^7 M	22
DGlcAJ	1d	β -グルクロニダーゼ(human liver)	K_i 8.0×10^5 M	23
DGlcNAcJ	1e	β -N-アセチルグルコサミニダーゼ(Jack bean)	K_i 2.3×10^7 M	24
DL-FucJ	2a	α -フコシダーゼ(bovine epididymis)	K_i 4.8×10^9 M	25
DTalJ	2b	α -フコシダーゼ(bovine epididymis)	K_i 2.5×10^5 M	26
1,6DTalJ	2c	α -フコシダーゼ(bovine epididymis)	K_i 7.0×10^7 M	27

^a略記名はref. 19に従った。例) DNJ; 1-Deoxy-nojirimycin, DMJ; 1-Deoxy-mannojirimycin



- 1a $R^1=R^3=H$, $R^2=R^4=OH$, $R^5=CH_2OH$
 b $R^1=R^4=OH$, $R^2=R^3=H$, $R^5=CH_2OH$
 c $R^1=R^4=H$, $R^2=R^3=OH$, $R^5=CH_2OH$
 d $R^1=R^3=H$, $R^2=R^4=OH$, $R^5=CO_2H$
 e $R^1=R^3=H$, $R^2=NHAc$, $R^4=OH$, $R^5=CH_2OH$



- 2a $R^1=OH$, $R^2=R^3=H$
 b $R^1=H$, $R^2=R^3=OH$
 c $R^1=R^3=H$, $R^2=OH$

ール部分が各種酵素において触媒作用を受ける部分であり、特異的に認識される部分ではないことから重要視されていないためと考えられる。また、これらの疑似オリゴ糖類の合成の困難さもこれらの研究を行う上で障害となり得る。しかし、単糖レベルでは環ヘテロ原子置換疑似糖類が数多く合成されており、中でも環窒素置換疑似糖類はグリコシダーゼに対する有用な阻害剤として注目を集めている(表-2)¹⁸⁻²⁰。この阻害機構としては、グリコシダーゼに取り込まれた際に図-5のようにアンモニウムイオンとなり、触媒部位のカルボキシレートアニオンと安定な対イオンを作るためと考えられている²⁰。即ち、顕著な阻害活性が観測されるのは窒素

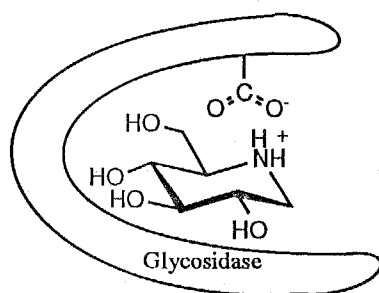


図-5 ノジリマイシンのグリコシダーゼ阻害機構

原子の塩基性が酸素原子に比べ非常に大きいためである¹⁸。しかし窒素原子は酸素原子と性質が大きく異なるため、先にも述べたような比較検討によるタンパク質との相互作用や反応性の評価を行うのは困難である。このような評価を行うには、一般的に注目する原子に類似した性質を持つ原子を用いるのが適している。総合的に判断して酸素原子にもっとも性質が類似しているのは周期律表において同族(VIA族)で周期が1つ上(第3周期)の硫黄原子と思われる(表-3)。

表-3 酸素原子と硫黄原子の種々の性質

	O	S
酸化数	-II	-II — +VI
ファンデルワールス半径	1.4 A	1.85 A
電気陰性度	3.5	2.5
H ₂ X結合角	104.5°	92.2°

このような見地から環酸素原子を硫黄原子に置換した糖、即ち5チオ糖を用いて、その構造、反応性やタンパク質との相互作用の比較が行われている。以下、表-4、5に今までに行われた比較研究の概略を示す。

表-4 アルドピラノースと相当する5-チオアルドピラノースの構造と反応性の比較

	化合物	X = O	X = S	参考文献
立体配座と α/β 組成比(D ₂ O中)	3 a	⁴ C ₁ , 38 / 62	⁴ C ₁ , 85 / 15	28
加水分解速度(x 10 ⁻⁵ sec ⁻¹)	4 a	3.45	35.0	29
加水分解速度(x 10 ⁻⁵ sec ⁻¹)	4 b	6.90	100	29
加メタノール分解速度(x 10 ⁻⁵ sec ⁻¹)	4 c	178	4.36	29

表-5 アルドピラノースと相当する5-チオアルドピラノースの受容タンパク質に対する解離定数の比較

受容タンパク質	化合物	X = O (mM)	X = S (mM)	参考文献
β -グルコシダーゼ(almonds)	3 a	K _i ; 127(α), 189(β)	K _i ; 245	30
β -グルコシダーゼ(almonds)	5	K _i ; 9.7	K _i ; 6.3	31
ラク トースシンセターゼ(bovine milk)	3 a	K _M ; 5.4	K _M ; 7.4	32
ヘキシキナーゼ(yeast)	3 a	K _M ; 0.25	K _M ; 4	33
ヘキシキナーゼ(<i>Trypanosoma cruzi</i> epimastigotes)	3 a	K _M ; 0.09	K _i ; 0.4	34
ヘキシキナーゼ(rat brain)	3 b	K _i ; 4 x 10 ⁻³	K _i ; 4 x 10 ⁻⁴	35
ホスホグルコムターゼ(rabbit skeltal muscle)	3 c	K _M ; 8 x 10 ⁻³	K _M ; 6 x 10 ⁻²	36
グルコース輸送タンパク(rabbit kidney-cortex)	3 a	K _M ; 2.1	K _M ; 2.4	37

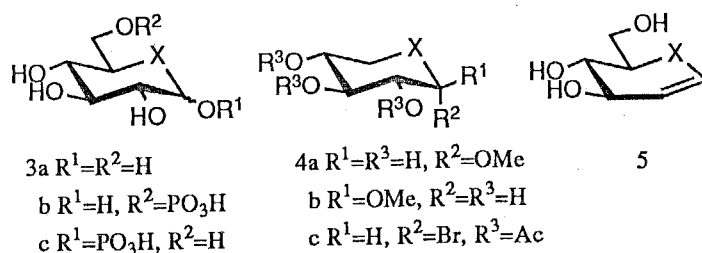


表-4ではアノマー位が関与する物理化学的挙動においてアルドピラノースと5-チオアルドピラノースの差が顕著に現われている。この中で、メチルグリコシド2a,bとグリコシルブロミド2cの間で加溶媒分解速度の相対的大きさが逆転しているが、これは次のように説明されている²⁹。グリコシルブロミド2cの加メタノール分解速度は、相当するオニウムイオン中間体の安定性を反映するが、メチルグリコシドの加水分解ではグリコシド酸素原子へのプロトン化が律速段階となるため環ヘテロ原子への競争的プロトン化の存否が反応速度を決定する(図-6)。し

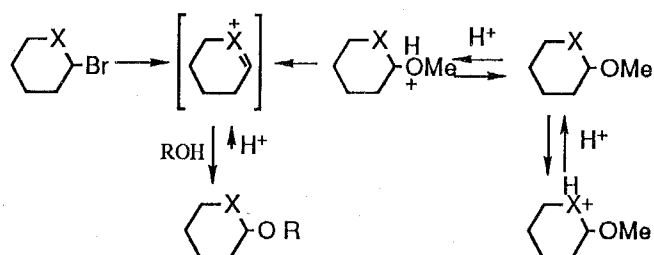


図-6 アルドピラノースあるいは5-チオアルドピラノースのグリコシルブロミド2c及びメチルグリコシド2a,bの加溶媒分解の機構

たがって、C-S結合が長いことスルホニウムイオンを形成しにくく、プロトン化されにくい環硫黄原子を持つ5-チオアルドピラノース誘導体の加溶媒分解速度が表-4に示す結果となることは容易に理解される。また、重水中における α/β 組成比も硫黄原子がプロトン化を受けにくいことを反映していることが示唆される。即ち、一般に非極性溶媒中でアルドピラノースの α 比が大きいのはアノマー効果として説明されているが、極性溶媒中で β 比が大きくなるのは、エキソ-アノマー効果のみが寄与している β 体の環酸素原子の方が、エンド-、エキソ-両アノマー効果が寄与する α 体のそれより塩基性が大きく³⁸溶媒和され易いためと考えられている(図-7)⁹。したがって、プロトン化されにくい硫黄原子を環内に持つ5-チオアルドピラノースは重水中でも一般的なアノマー効果に見られる挙動を示すと考えられる。表-5に示すアルドピラノースと5-チオアルドピラノースのタンパク質との相互作用の比較においては、両者の間に顕著な差は見られない。これは、一般にタンパク質が単糖を認識する際に環酸素原子が重要な認識部位ではないことを示している³⁷。

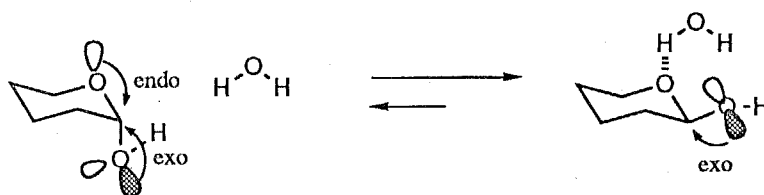


図-7 水溶液中でのアノマー比とアノマー効果の関係

さて、先にも述べたように生体におけるいくつかの認識現象においては、オリゴ糖鎖あるいはその一部のタンパク質による認識が含まれるので、疑似オリゴ糖鎖を用いたタンパク質との相互作用の研究が有用である。しかし、5-チオ糖をグリコン部位に持つ2糖以上の合成例はまだない。ここで、5-チオ糖をグリコンとして含むオリゴ糖の興味について触れておこう。まず、

表-5に挙げた結果から、上に述べたように単糖レベルでは環内に硫黄原子を導入しても顕著な差が期待されない。したがって、オリゴ糖としての立体配座に差がなければ5-チオ糖を含む疑似オリゴ糖は本来のオリゴ糖と同様に認識されるであろう。しかし、表-4の結果も示すように酸素原子と硫黄原子の水素結合能には顕著な差があるため水溶液中でのエキソ-アノマー効果の発現²⁹⁾に大きな差が現われる。したがって、5-チオ糖をグリコンとして含む疑似オリゴ糖は特に水溶液中において本来のオリゴ糖と異なった立体配座をとる可能性が示唆される(図-8)。このような性質が実際に発現するならば、プロトンNMRとコンピューターを用いた立体配座解析およびタンパク質との解離定数測定を併用して、オリゴ糖の立体配座とタンパク質による認識の関連という今までにない新しい知見を得ることが期待できる。

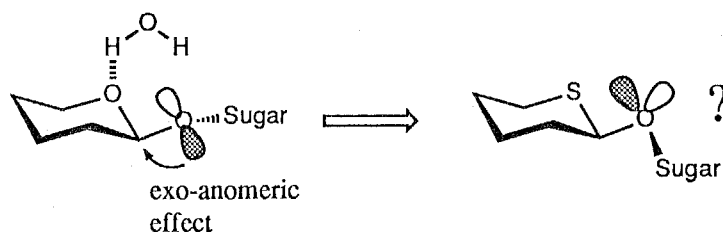


図-8 チオ糖を含む疑似二糖と本来の二糖の水溶液中での立体配座

以上のような興味から、本研究では5-チオ糖誘導体の合成、反応性、生理活性に関する基礎的検討を行った。まず第一章では、糖類の中で天然にもっとも多く存在するグルコースの類似体であり、1960年代にすでに合成されている5-チオ-D-グルコースに着目し、糖合成で一般に用いられる各種の反応に対する適用範囲を明らかにするために、種々の誘導体の合成、反応性の検討を行った。第一章第一節においては、オルトソマイシン類抗生物質合成の重要中間体であるD-グルコノラクトンの類似体である5-チオ-D-グルコノラクトン誘導体の合成を行った。第一章第二節においては5-チオ-D-グルコース誘導体の酸性条件下における加溶媒分解反応を種々検討し、硫黄原子の渡環関与により、D-グルコース誘導体では得られない化合物が生成することを見いだした。種々の反応条件の検討から、これらの生成機構について論ずる。第一章第三節では、5-チオ糖誘導体の簡便な合成法の検討を種々行った。その結果、メチルグリコシドに対しジメチルボロンプロミドとチオ酢酸を用い開環し、O,S-アセタール誘導体とし5位に脱離基を導入した後、ナトリウムメトキシドで処理することによりL系列の5-チオ糖が容易に得られることを見いだした。この方法により、5-チオ-L-イドース誘導体および5-チオ-L-ガラクトース誘導体の合成を行った。第二章では、今までに合成例がない5チオ糖の合成を行い、それらのグリコシダーゼに対する阻害活性の測定を行った。第二章第一節では最近5チオ糖として天然より初めて単離された5-チオ-D-マンノースの合成を行った。第二章第二節では細胞膜上の各種糖脂質、糖タンパク質においてそのオリゴ糖鎖の非還元末端を修飾するL-フコースの類似体である5-チオ-L-フコースの合成を行った。第二章第三節では、いくつかの5-チオ-D-グルコース誘導体および5-チオ-L-フコース誘導体の合成を行い、これまで著者らにより合成された5チオ糖類も合わせてグリコシダーゼに対する阻害活性を測定した。その結果、5-チオ-L-フコース及び

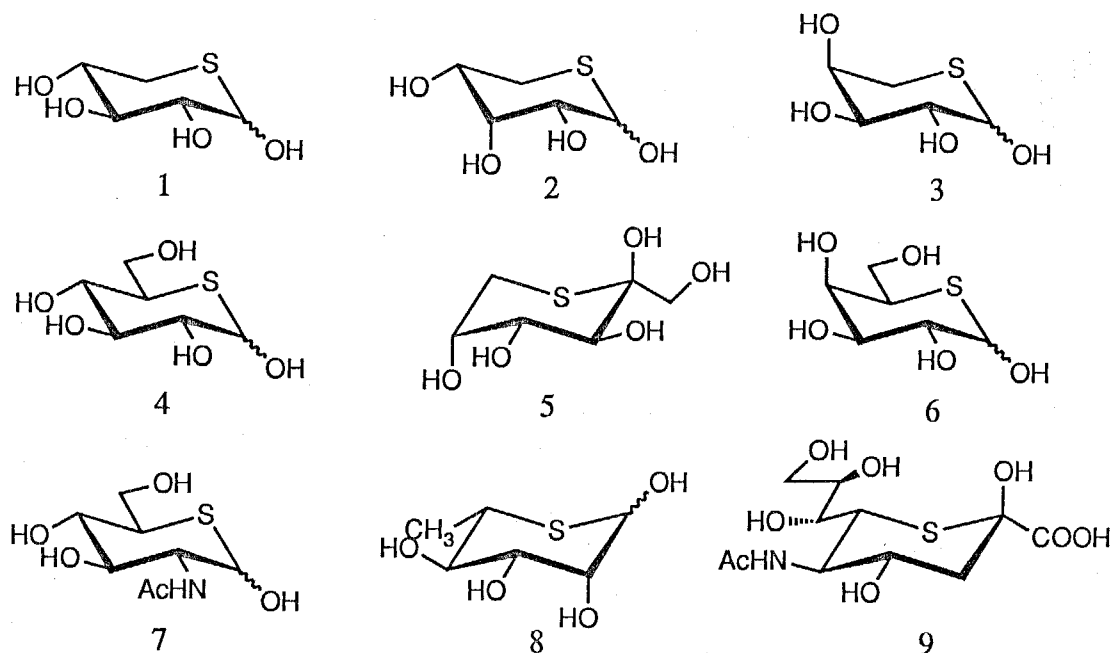
その4-ニトロフェニルチオグリコシド誘導体がL-フコシダーゼに対し顕著な阻害活性を示すことを見いだした。

以上の研究では、主に糖の環内に硫黄原子を導入することにより反応性、生理活性に与える影響という観点から5チオ糖を扱っているが、第三章では視点を換え、硫黄原子上での反応が糖の骨格の中でどのように影響されるかという観点での検討を行った。即ち、種々の5-チオ-D-グルコース誘導体を用いて、硫黄原子の求電子的酸化における立体選択性の発現とその要因を明らかにした。第三章第一節ではメトキシ基あるいはアセトキシ基を各位置に含む種々の5-チオ-D-グルコース誘導体をm-クロロ過安息香酸(mCPBA)により酸化してえられるスルホキシドの立体構造及び生成比をX線解析と¹HNMRを用いて決定した。その結果、1位がメトキシ基の時アキシアルスルホキシド、1位がアセトキシ基の時エクアトリアルスルホキシドが優先して生成することを見いだした。第三章第二節では第一節で得られた立体選択性の要因を探るため、種々の置換基を1位に持つ5-チオ-D-グルコース誘導体を合成し、それらのmCPBA酸化を検討した。ここで得られた立体選択性につきハメットプロットによる解析を行い、主に1位の置換基の誘起効果と共鳴効果の両者が立体選択性を支配することを見いだした。第三章第三節では、第二節で合成された5-チオ-D-グルコース誘導体をオキサジリジン誘導体を用いて酸化し、得られるスルホキシドの立体選択性をハメットプロットにより解析した。その結果、オキサジリジンによる酸化では電子的効果以外に立体的効果も重要であることが見いだされたため、逆に各置換基の立体因子のパラメーターを算出し、これを用いてmCPBA酸化におけるハメットプロットの補正を行った。第三章第四節では第二節及び第三節で得られた結果のうち電子的効果について、モデル化合物に対する拡張ヒュッケル分子軌道計算を用いて解析を行った。その結果、2つの電子的効果のうち誘起効果はアノマー効果と関連することが示唆された。また、これを支持する実験結果もいくつか得られた。また、5-チオ-D-マンノース誘導体及び5-チオ-D-ガラクトース誘導体を合成しmCPBA酸化を行い、立体的因子が絡むことが支持された。以上の実験結果及びその解析の結果から、スルフィドの求電子的酸化における立体選択性の発現とその要因について考察を行う。

第一章 5-チオグルコース誘導体の合成と反応

緒言

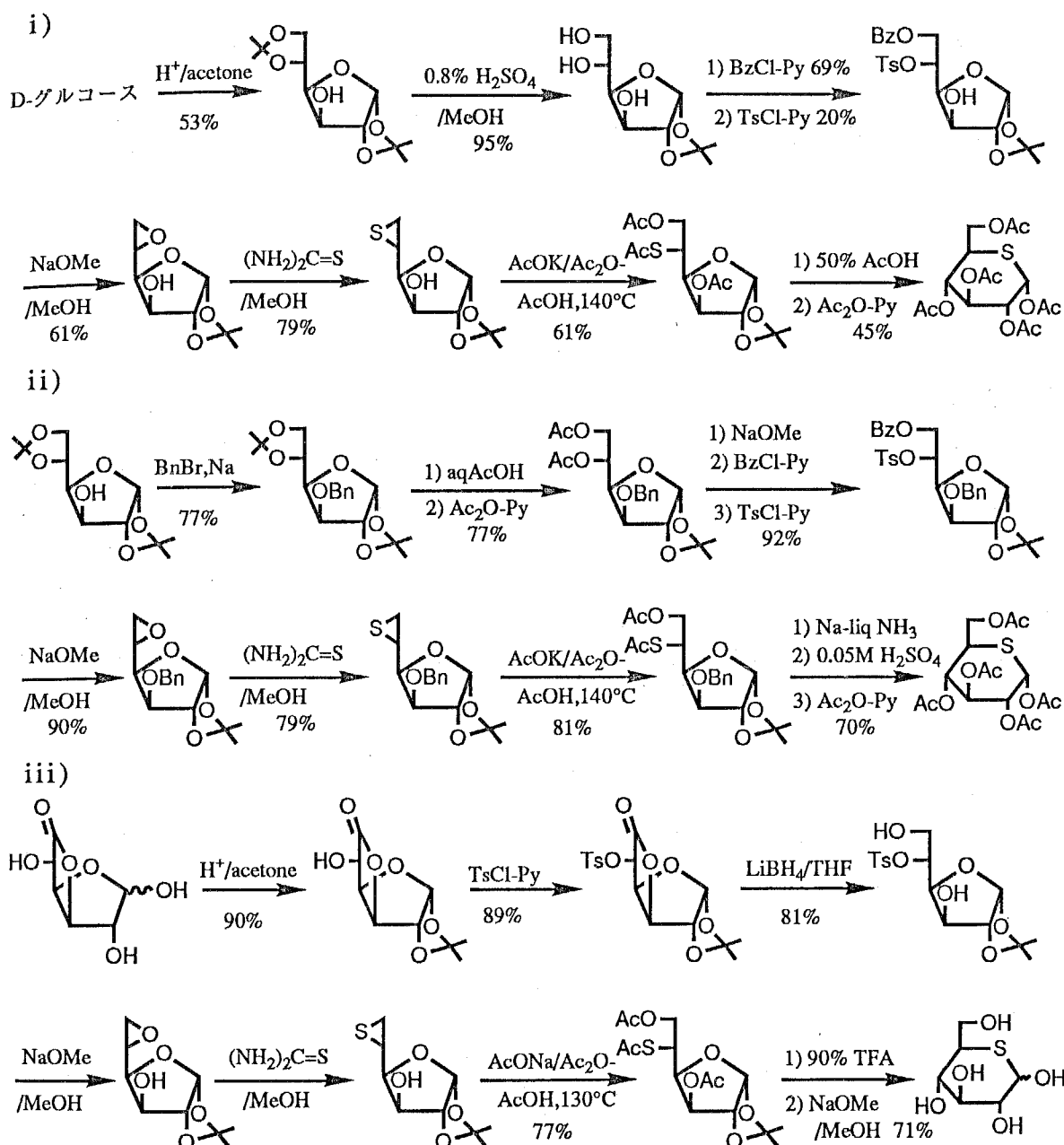
ピラノース環内に硫黄原子を持つ糖としては、5-チオキシロース¹⁾が1961年に初めて合成された⁴⁰。以来、主に生化学的興味から、5-チオリボース^{2^{40b},41}、5-チオ-L-アラビノース^{3⁴²}、5-チオグルコース^{4⁴³}、6-チオフルクトース^{5⁴⁴}、5-チオガラクトース^{6⁴⁵}、5-チオ-N-アセチルグルコサミン^{7⁴⁶}、5-チオラムノース^{8⁴⁷}、6-チオ-N-アセチルノイラミン酸^{9⁴⁸}など数多くの環硫黄原子疑似糖が合成されている。これらは、あらかじめ5位又は、6位に硫黄原子を導入しておき後で



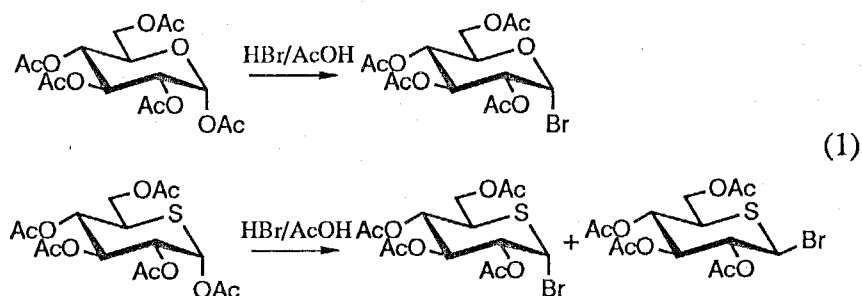
巻き直しによりチオピラン環を形成するという手法をとっており、中でも5-チオアルドヘキソピラノースは全て相当するフラノースの5,6-エピスルフィド誘導体を経由して合成されている。ここで、5-チオグルコースの代表的な合成例を3つ挙げる。

i)⁴³は初めての合成で意義深い、ペンタアセチル誘導体まで9工程で全収率1%と収率が非常に悪い。また、ii)⁴⁹はあらかじめグルコフラノースの3位にベンジル基を導入することにより、以後のトシル化の工程において3,5-ジトシル体の副生をふせぎ全収率を15%に向上させているが工程数が13工程と長い。一方、iii)⁵⁰はグルコフラヌロノ-6,3-ラクトンから8工程35%で合成しているが、原料のコスト及びラクトンの還元を用いる LiBH_4 のコストの点で問題が残されている。5-チオ糖類の生理活性や反応性などの研究の発展には、より簡便で一般的な合成法の確立が望まれる。

¹⁾ 5-チオ-D-キシロース; 以後、D系列の糖についてはその表記を省略する。

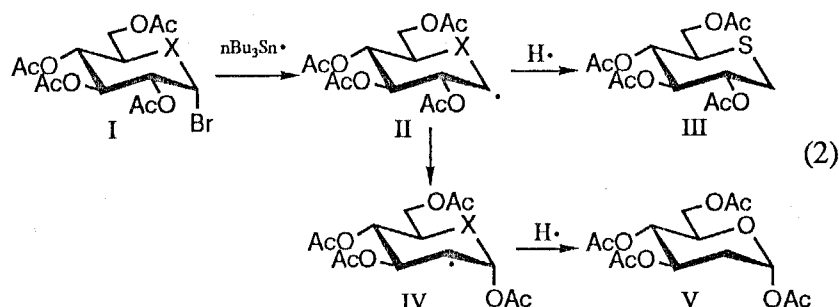


さて、序論でも述べたように5-チオ糖の反応性として特に興味深いのはアノマー位における反応であろう。序論、表-4 に挙げた例以外にもいくつかの興味深い反応性が報告されている。一般的に、アルドピラノースのパーアセタートのプロモ化では熱力学的に安定な α -プロモ誘導体のみが生成するが、ペンタアセチル-5-チオグルコースのプロモ化では、ほぼ1:1の比率で α -, β -両プロモ誘導体が生成する(式1)⁵¹。これは、C-S結合が長いこと硫黄原子のローンペアと

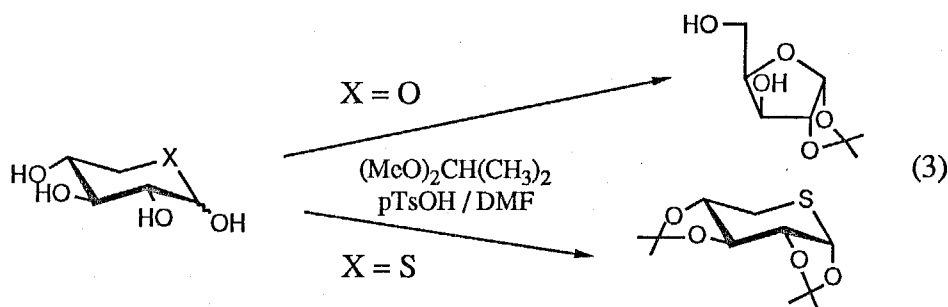


C-Br反結合性軌道の重なりが少なくアノマー効果が小さい⁵²ためと考えられている。また、プ

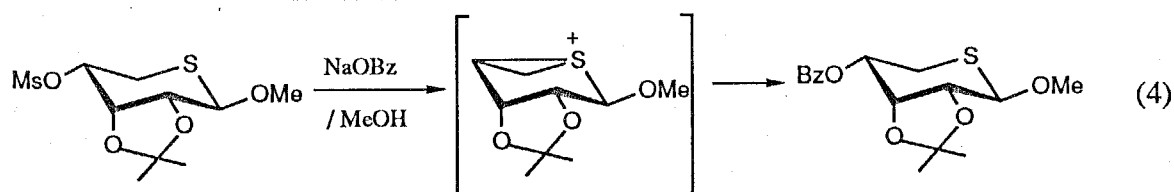
ロモ誘導体I(X=O,S)のスズヒドリドによるラジカル的還元において、アルドピラノース誘導体では2-デオキシ体Vが生成するのに対し⁵³、5-チオグルコース誘導体では1-デオキシ体IIIが生成することが報告されている(式2)⁵⁴。Vの生成は、IV(X=O)のアセタール部分が熱力学的に安定で、



II(X=O)から2位のアセチル基が容易に転移するため、5-チオグルコースの場合はIV(X=S)におけるモノチオアセタール部分の熱力学的安定性が小さいためII(X=S)を経由してIIIが生成するものと説明されている。以上の反応性は、いずれもアノマー位に関連したものであったが、それ以外にもいくつかの興味深い反応性を示す。例えば、キシロースのイソプロピリデン化では、1,2-O-イソプロピリデン-フラノース誘導体が生成するのに対し、5-チオキシロースでは1,2;3,4-ジ-O-イソプロピリデン-ピラノース誘導体を与える(式3)⁵⁵。このようなイソプロピリデン化に

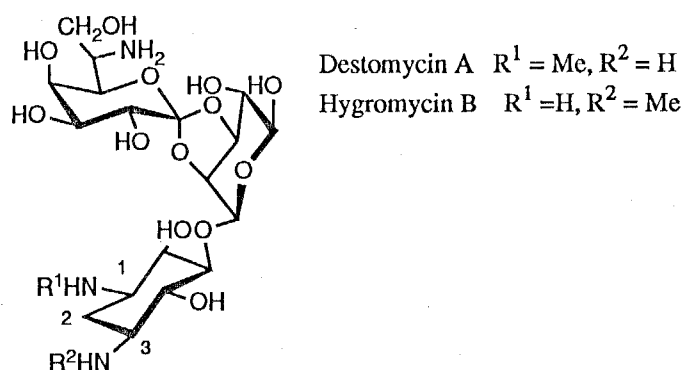


対する反応性の差はリボース、アロースやグルコースとそれぞれの5-チオアナログの間でも見いだされている⁵⁶。これらの反応性の差は、チオピラン環が相当するピラン環より熱力学的に安定であるためと考えられている。また、環硫黄原子の渡環関与により、5-チオアルドペントピラノースの4位上での置換反応が立体保持で容易に進行することも見いだされている(式4)⁵⁷。



以上示したように、5チオ糖の種々の反応性を検討する報告は数多くあるが、5チオ糖をグリコン部位に含む2糖以上の疑似オリゴ糖の合成例はない。これは、序論、表-4で示したように、5-チオグリコシルプロミドの反応性が相当するグリコシルプロミドに比して顕著に低い

ためKoenigs-Knorr型のグリコシル化反応が適用し難い^{51,58}ことが原因と考えられる。そこで、酸性条件化でのグリコシル化反応の適用範囲を明らかにするための基礎的な研究が必要となつてこよう。一方、デストマイシン類などのオルトソマイシン群抗生物質は、スピロ環状オルトエステル結合という特異な結合様式で2糖が縮合したオリゴ糖鎖を含み、この部分が生理活性



発現に重要な役割を果たしていることが知られており⁵⁹、このオルトエステル結合を構築している酸素原子の一部を硫黄原子に置換した類似体の生理活性にも興味を持たれる。スピロ環状オルトエステル結合の構築法としてはグリコノラクトンとジオールのトリメチルシリルエーテル(TMS)誘導体をTMSトリフレートを用いて縮合する方法が開発されており(式5)⁶⁰、この方法の5-チオグリコノラクトンに対する適用範囲を明らかにすることも必要であろう。



以上より、本章では、5チオ糖を含む種々の疑似オリゴ糖を合成する際に問題となりうる点、即ち、合成中間体としての5チオ糖誘導体の合成(第一節)、酸性条件下での5チオ糖の挙動(第二節)、5チオ糖の簡便な合成法(第三節)などについて基礎的検討を行った。

第一節 5-チオグルコノラクトン誘導体の合成

緒言で述べたように、オルトソマイシン群抗生物質のオルトエステル結合部分に含まれる酸素原子の一部を硫黄原子に置換した類似体は生化学的に興味深い。そこで、この類似体合成の中間体となり得る5-チオグルコノラクトン誘導体の合成について、以下検討を行う。原料となる5-チオグルコースの合成は緒言に示した通り、いくつかの方法がすでに確立されているが、それぞれ問題点を残している。そこで、著者らは、グルコフラノースの3位にあらかじめアセチル基を導入すること、5位の脱離基としてより導入が容易なメシル基を用いることなどの若干の改良を加えて5-チオグルコースの合成を行うこととした。

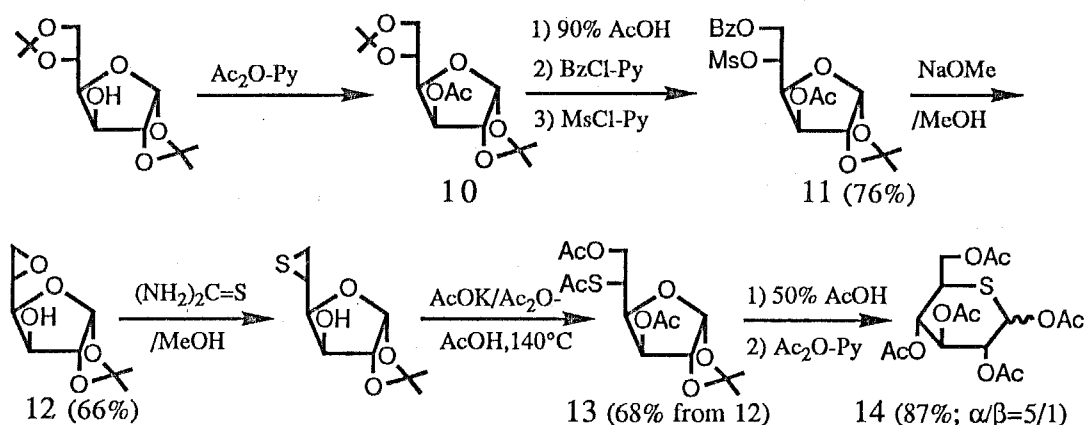
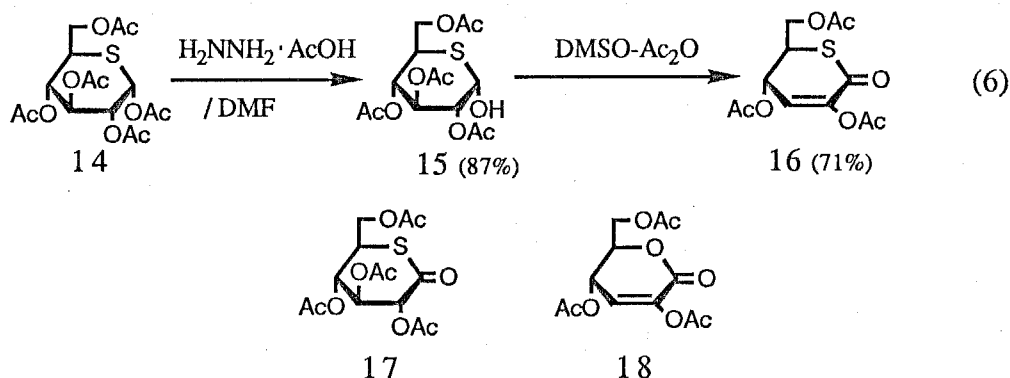


図-9 5-チオグルコースの合成

この結果、図-9に示すように、Whistlerらの改良法ii)⁹⁾と同様の全収率14%でかつ3工程短い10工程でペンタアセチル-5-チオグルコース14を合成することができた。



次にアシル基で保護した5-チオ-D-グルコノラクトン誘導体17の合成について検討した。まず14をヒドラジンアセート⁶⁾によりアノマー位を選択的に脱保護し、2,3,4,6-テトラ-O-アセチル-5-チオ-D-グルコピラノース15を得た。これを、ジメチルスルホキシド(DMSO)-無水酢酸により酸化を行うと、目的とするラクトン17は得られず2,4,6-トリ-O-アセチル-3,5-デオキシ-5-チオ-D-エリスロ-ヘキサ-2-エノ-1,5-ラクトン16が生成した(式6)。即ち、17がさらに β -脱離反応を起こした結果で、酸素類似体ですでに知られている変換である⁶²⁾。このことより5チオ糖の場合にもアシル型の保護基は使用できないことが判明した。¹HNMRスペクトルにおける16と

表-6 2つの環置換類似体16と18の比較

化合物	結合定数(Hz)		H-4とH-5の二面角	
	$J_{3,4}$	$J_{4,5}$	$^xH_5 (J_{aa})$	$^5H_X (J_{cc})$
図-10 X=O	4.6	5.2	133°, 227°	25°
図-10 X=S	4.6	7.0	145°, 225°	25°

その環酸素類似体18の結合定数(表-6)から改良Karplus式⁶³を用いて各プロトン間の二面角を計算すると図-10に示すような3つの立体配座が考えられる。この中で環酸素類似体について報告されている 5H_O 配座⁶²に相当するのは 5H_S 配座であるが、チオピラン環にかかる歪みを考慮すると 5H_S に相当するIIの立体配座がもっとも安定と考えられる。

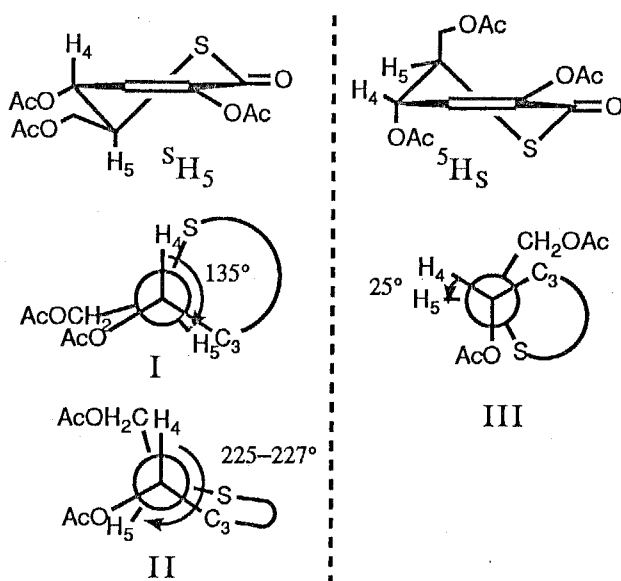
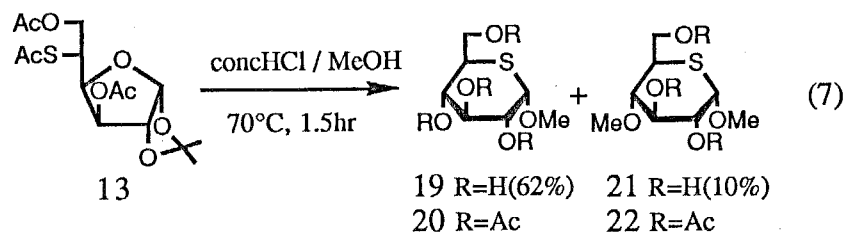
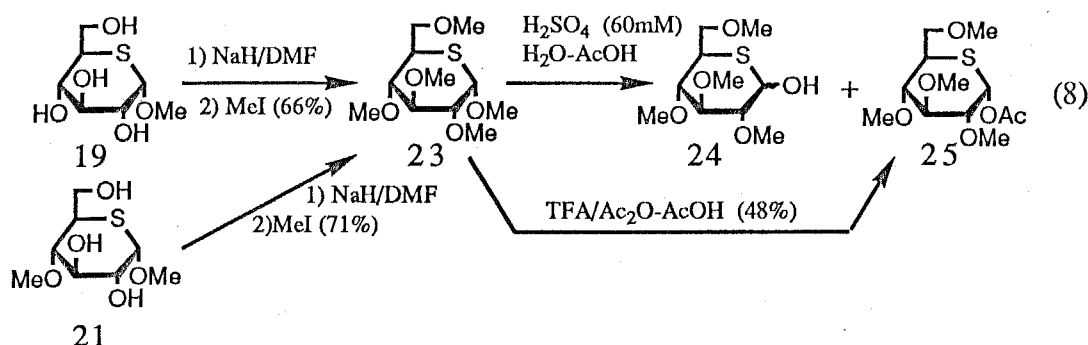


図-10 改良Karplus式より算出される可能な16の立体配座

アシル系の保護基が使用できないことが判明したので、次にO-アルキル置換5-チオグルコノラクトン誘導体の合成について検討した。まず、Hughesらの方法⁶⁴で5-チオフラノース誘導体13の加メタノール分解を行い、メチルグリコシド19を62%の収率で得た(式7)。この際、予期せぬ



1,4-ジ-O-メチル誘導体21が副生したが、この構造はアセタート22の¹HNMRスペクトルにおいて、2,3,6位のシグナルが低磁場（4–5.5ppm）にあること、結合定数($J_{3,4}=8.5\text{Hz}$, $J_{4,5}=11.0\text{Hz}$)がグルコ型を支持すること、以下に述べるように19と21のメチル化をそれぞれ行くと同一のペンタ-O-メチル誘導体が得られることなどにより確認された。21の生成機構については第二節で詳述する。

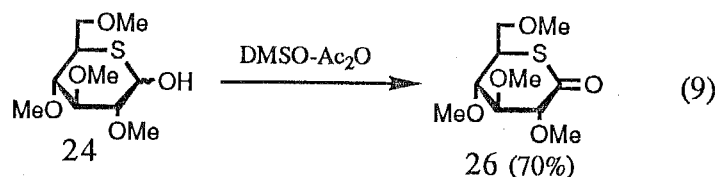


次に、メチルグリコシド21のO-メチル化を検討した。これまでに5チオ糖類のO-メチル化の報告はなく、環硫黄原子に対するメチル化などの副反応も予想されたが、ヨー化メチルと水素化ナトリウムを用いて比較的良い収率で19あるいは21をペンタメチルエーテル23へ導くことができた(式8)。表-7に23の加水分解の検討を行った結果を示したが、水の含有量が少ないと加水分解物24の生成比は低いが、副生するアセタート25との総収率は比較的高く(entry 1)、一方、水の含有量を多くすると24の生成比は向上するが総収率は低下する(entry 2,3)ことがわかった。1-アセタート25は脱アセチル化して容易に24とすることが出来ることを考え合わせると、総収率の良いentry 1の条件が適当であろう。加酢酸分解により25のみを収率良く得られれば最適と考えられるが、常用される無水酢酸-硫酸によるアセトリシスでは、1,4-アセタートが主生成物として得られた。この生成機構については、第二節で述べる。そこでより弱い酸であるトリフルオロ酢酸(TFA)を用いたアセトリシスを行い、25を48%の収率で得ることが出来た(式8)。

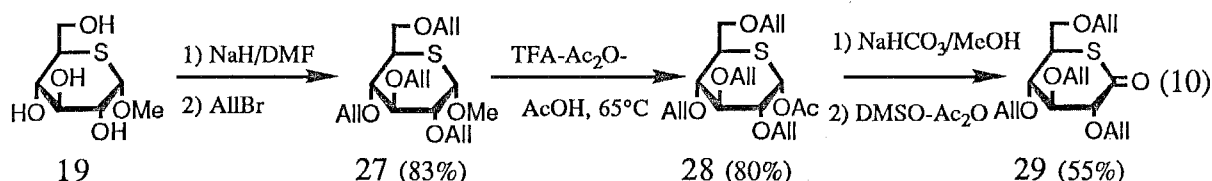
表-7 23の加水分解

entries	H ₂ O / %	Temp / °C	Time	24 / %	25 / %	Total / %
1	6.3	60	3 hr	29	35	64
2	37.5	60	3 days	38	14	52
3	23.4	90	2 hr	43	9	52

24をDMSO-無水酢酸にて酸化することにより、2,3,4,6-テトラ-O-メチル-D-グルコノ-1,5-ラクトン26を70%の収率で得た(式9)。



メチルグリコシド19をアリル化して得られる2,3,4,6-テトラ-O-アリル誘導体27をアセトリシスし1-アセタート28を80%の収率で得た。これをNaHCO₃/MeOHによる脱アセチル化に続いて、DMSO-無水酢酸により酸化することにより、2,3,4,6-テトラ-O-アリル-D-グルコノラクトン29を55%の収率で得ることが出来た(式10)。



一方、メチルグリコシド19をベンジル化して得られる2,3,4,6-テトラ-O-ベンジル誘導体30のアセトリシスを行うと、ベンジル基の脱離を伴ったと予想される構造未確認の多数の生成物を与えた。そこで、加水分解による方法を検討した(式11)。表-8に示すように、水の含有量が少ないとチオフエンアルデヒド誘導体33を生成する傾向がある。このチオフエンアルデヒド誘導体の生成機構については、第二節で詳述する。31をDMSO-無水酢酸にて酸化することにより、目的とする2,3,4,6-テトラ-O-ベンジル-D-グルコノラクトン34を77%の収率で得た。

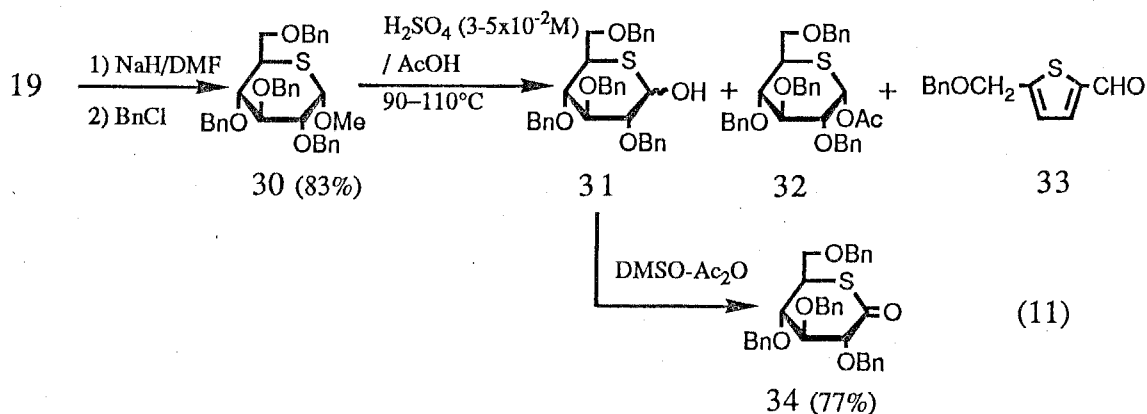


表-8 30の加水分解

entries	H ₂ O / %	31/%	32/%	33/%
1	4.4	trace	trace	59
2	29.0	30	5	9
3	43.4	38	11	trace

第二節 5-チオグルコース誘導体の酸性条件下の加溶媒分解における環硫黄原子の渡環関与

第一節において、5-チオフラノース誘導体13の加メタノール分解において、予期せぬ副生物、即ち1,4-ジ-O-メチルグリコシド21が得られた。また、ペンタメチル誘導体23のアセトリシスにおいて1,4-アセチル誘導体、テトラベンジルグリコシド30の加水分解においてチオフエンアルデヒド33が生成するなど種々の副生成物を得られた。これらの副生物は、通常の糖誘導体に対する同様の反応では得られない化合物であり、ピラン環内の硫黄原子に起因する特有の機構が介在していることが示唆される。Perlinらは、メチル 5-チオガラクトピラノシドの酸性条件下のプロモ化においてチオフエン誘導体が生成する機構として、硫黄原子の渡環関与による図-11の様な機構を提唱しており³⁶、33の生成も同様の機構によるものと推定される。また、

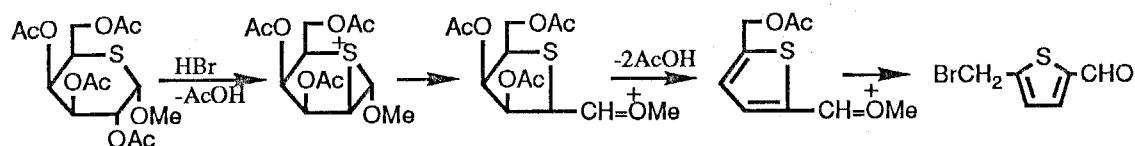
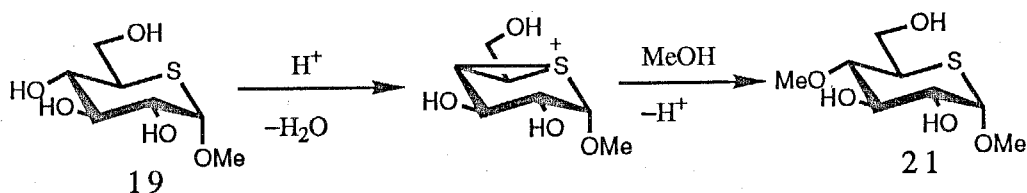


図-11 5-チオガラクトース誘導体のヒドロプロモリシス

緒言でも触れたように5-チオアルドピラノースの4位に脱離基があると、硫黄原子の渡環関与により容易に置換反応が立体保持で進行することが報告されており³⁷、21などの4-置換体の生成も同様の渡環関与によるものと思われる。そこで本節では、種々の条件下における加メタノール分解を検討し、これらの副生成物の生成機構を調べた。



まず、5-チオフラノース誘導体13の加メタノール分解(式12)を時間を追って調べた(表-9、entries 1-7)。これをグラフで示すと図-12のようになる。

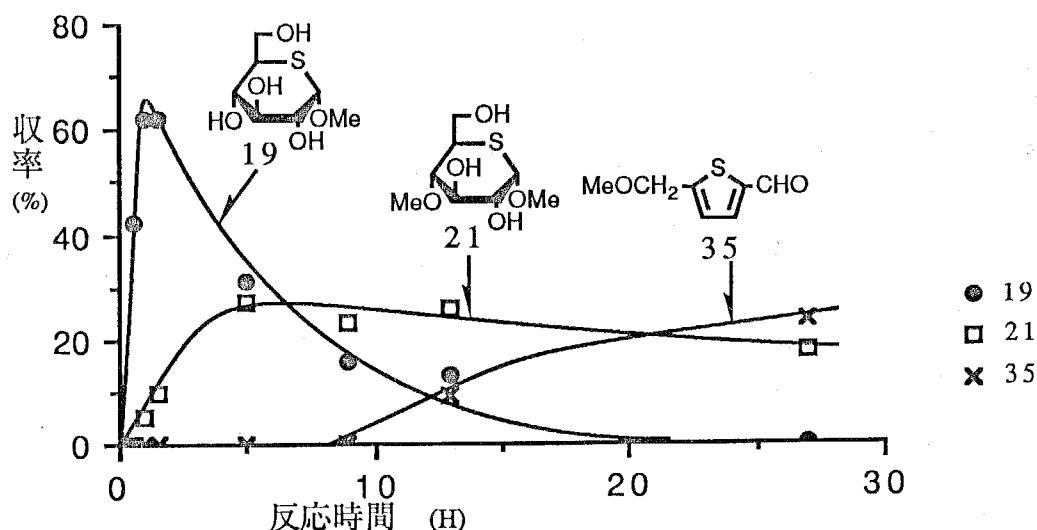


図-12 13の加メタノール分解による生成物の時間追跡

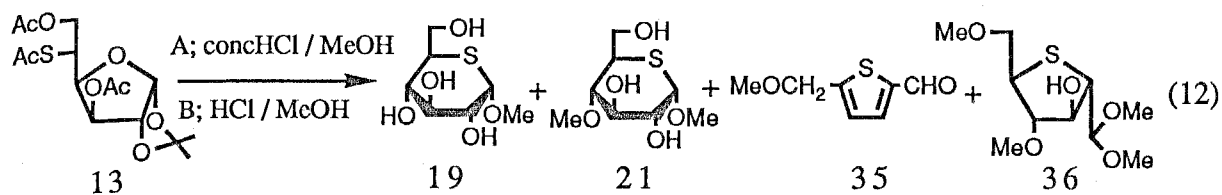


表-9 チオグルコース誘導体の加メタノール分解

Entries	Starting Materials (mmol, mM) ^a	Acidic Media ^b	Conditions		Products ^d / %			
			Temp ^c	Time / h	19	21	35	36
1	13 (0.58, 135)	A	reflux	1/2	42	—	—	—
2	13 (1.38, 162)	A	reflux	1	62	5	—	—
3	13 (1.40, 164)	A	reflux	3/2	62	10	—	—
4	13 (1.37, 161)	A	reflux	5	31	27	—	—
5	13 (0.55, 130)	A	reflux	9	16	23	—	trace
6	13 (1.38, 162)	A	reflux	13	13	26	—	9
7	13 (1.39, 163)	A	reflux	27	trace	18	—	24
8	14 (7.55, 142)	A	reflux	2/3	49	1	—	—
9	14 (7.45, 146)	A	reflux	7	27	23	—	—
10	14 (5.78, 143)	A	reflux	34	3	16	—	27
11	4 (0.66, 125)	A	reflux	12	11	24	—	16
12	4 (1.23, 144)	A	reflux	36	—	23	—	15
13	19 (0.26, 14)	A	reflux	20	trace	40	—	—
14	13 (0.28, 17)	B	r.t.	24	34	—	—	—
15	13 (0.28, 17)	B	r.t.	50	33	7	—	—
16	13 (0.32, 30)	A	r.t.	168	60	—	—	—
17	4 (0.53, 53)	B	reflux	12	—	27	14	—
18	19 (0.57, 29)	B	reflux	20	—	14	18	—

^aAmount in mmol and concn in mM. ^bA: 2.8% HCl/MeOH (4.4% H₂O), B: 3% HCl/MeOH. ^cThe reflux was carried out at the bath temperature of 70°C. ^dDashed line indicates that the corresponding product was not detected on TLC.

メチルグリコシド19の生成は、1-1時間30分で最大となりその後徐々に減少し27時間後に消失した。1,4-ジメチル誘導体21は約1時間後に生成し始め、メチルグリコシド19の減少と共に増加し、5時間後からはほぼ一定となった。9時間後には新たな副生成物であるチオフエン35が生成し始めメチルグリコシド19が消失する27時間後には24%に達した。ペンタアセチル誘導体14(entries 8-10)、5-チオグルコース4(entries 11,12)の加メタノール分解でも同様の傾向が見られることから、13,14からメチルグリコシド19への経路では共通の中間体を経るものと思われる。中間体と思われる5-チオグルコース4は単離はされなかったが、TLCにより相当するスポットが確認された。1,4-ジメチル誘導体21はメチルグリコシド19の急激な減少と共に現われることから、19より生成すると思われる。実際19の加メタノール分解(entry 13)では21のみが得られている。

著者らの研究とほぼ時を同じくして、5-チオヘキソピラノシド類の4位上での置換反応が立体保持で進行することがAl-MasoudiとHughesにより報告されており⁶⁵、彼らは環硫黄原子の渡環関与によって形成される双環状のエピスルホニウムイオンを中間体として提唱している(式4)。著者らの場合もこの双環状エピスルホニウムイオンを中間体として考えるのが妥当であろう。また、entries 14-15で見られるように、無水条件下の方が1,4-ジメチル誘導体21の生成が速く、水の存在化では渡環関与が抑制されることが推定される。これは、グリコシド酸素原子への水和によりアノマー効果が大きくなり図-13に示したように硫黄原子の渡環関与能が減少するためと考えられる。実際、5-チオグルコース4とメチルグリコシド19の無水条件下における加メ

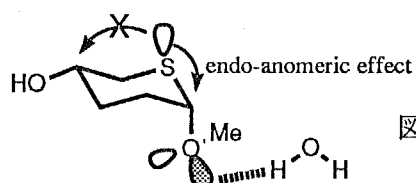


図-13 水による渡環関与の抑制

タノール分解(entries 17,18)では、1,4-ジメチル誘導体21のほかにさらにC-2、C-6への渡環関与により生成したと思われるジメチルアセタール36が得られた。36の¹³CNMRスペクトルにおけるC-2とC-5の化学シフト(50.7, 47.2 ppm)は2,5-エピチオ環の形成を支持している。また、36の¹HNMRにおける環プロトンの結合定数($J_{2,3}=J_{3,4}=J_{4,5}$ 6.3 Hz)は立体構造を決定するには不十分であるが、4,6-ジ-O-ベンゾイル-2,5-ジデオキシ-2,5-エピチオ-3-O-p-トリルスルホニル-D-マンノースについて報告されている結合定数($J_{2,3}=J_{3,4}$ 6.0, $J_{4,5}=6.5$ Hz)⁶⁶と酷似していることや、生成機構(式13)から推定した。6位への渡環関与は6-O-メチルピラノシド誘導体が見られていないことから異常にも思われるが、2-(p-ニトロベンゾイロキシメチル)-テトラヒドロチオフエンにおける加水分解速度が非常に大きいことが報告されており(図-14)⁶⁶、37に示すエピスルホニウムイオンが形成しやすいことを支持している。また、2-O-メタンスルホニル-5-チオアルドピラノシドのメタノール中塩酸存在下における環縮合が同様の機構で説明されている⁶⁶。

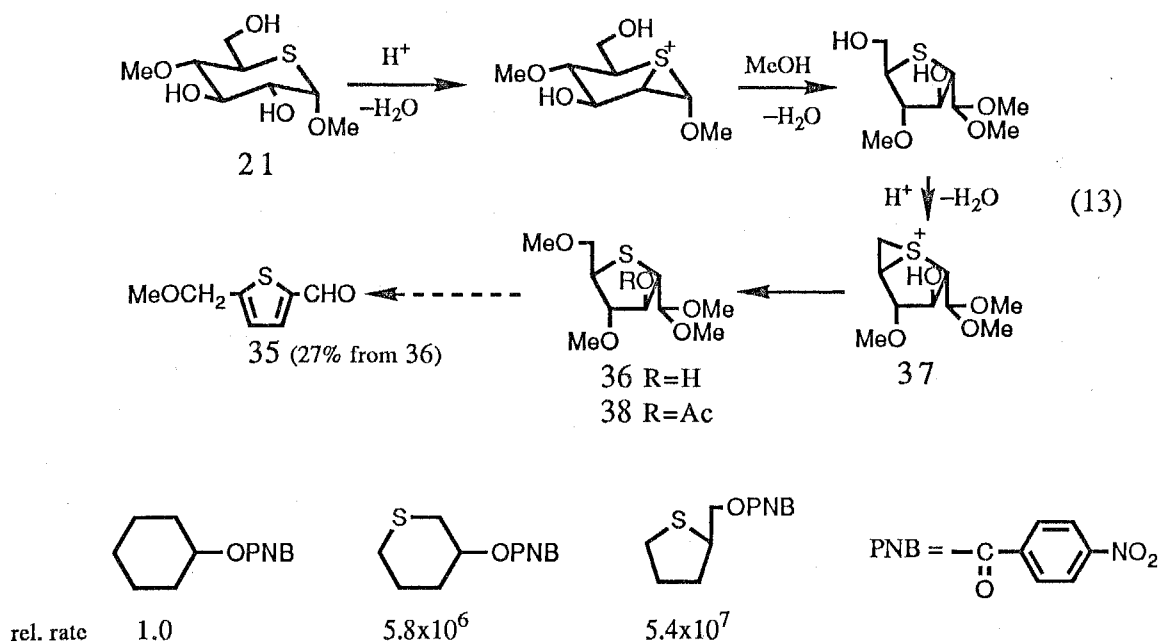
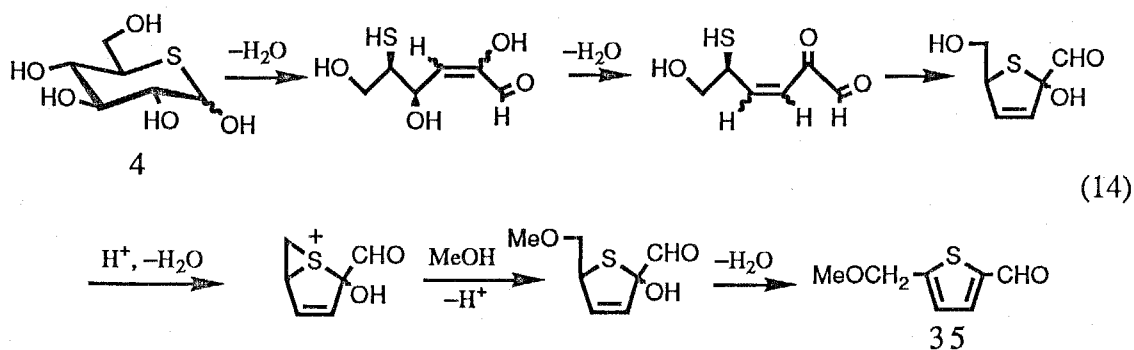
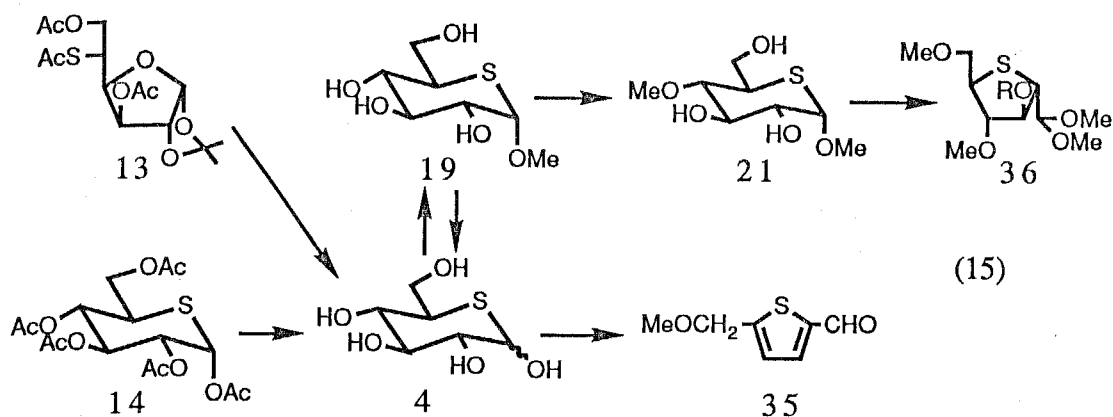


図-14 80%アセトン-水中における相対加水分解速度⁶⁶

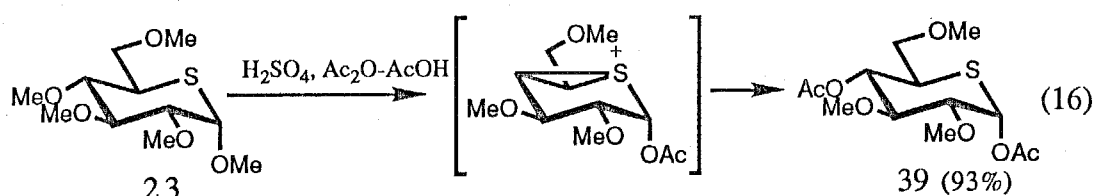
さて、チオフエン35の生成機構としてはジメチルアセタール36の相当するアルデヒド誘導体を経る連続的な β -脱離反応による経路がまず考えられる。実際、36の含水条件下での加メタノール分解でチオフエン35が27%で得られている。しかしながら、メチルグリコシド19と1,4-ジメチル誘導体21の加メタノール分解ではチオフエンが生成しないこと、及び、図-12に示す加メタノール分解の時間追跡においてチオフエン35の増加に伴う1,4-ジメチル誘導体21の減少が見られないことなどからこの経路は否定される。よって、4位への渡環関与と同様に、水の存在下では2位への渡環関与は起こりにくく、この機構による環縮合の可能性は少ないと考えられる。したがって、チオフエン35の生成機構として最も妥当なのは、アルドヘキソース類が酸性条件下において β -脱離し3-デオキシ-ヘキスロースを経て2-フルアルデヒドを生成する⁶⁷と同様の機構と考えられる(式14)。また、第一節においてテトラベンジル体30の加水分解でチ



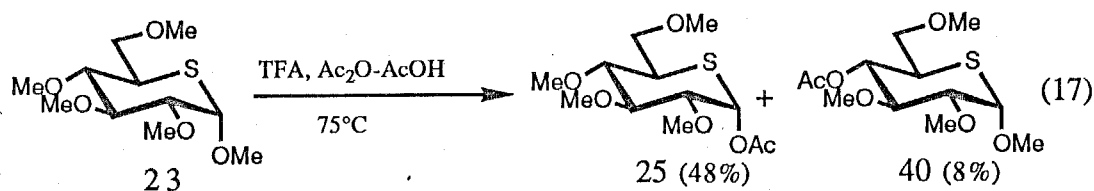
オフエン誘導体33が得られる機構もこれと同様であると考えられる。以上より、加メタノール分解の反応経路は式15のように推定される。



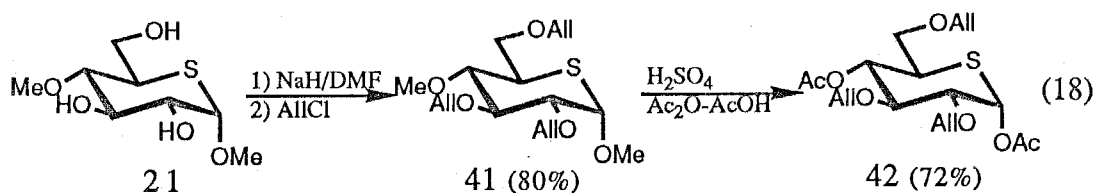
第一節で、ペンタメチル誘導体23の硫酸-無水酢酸によるアセトリシスを行ったところ1,4-アセタート39が生成したが、これも環硫黄原子の渡環関与による生成物と考えられる(式16)。



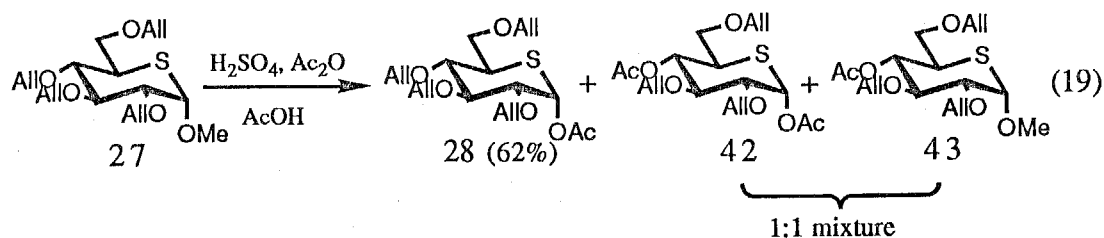
加メタノール分解において、メチルグリコシド19が1,4-ジメチル誘導体21の中間体であったのと同様に、1-アセタート25が39生成の中間体になるものと推定されたため、反応を1時間で停止させたが、¹HNMRスペクトルにおいて23と39のみが確認されるのみであった。そこで次に、酸の強度を変化させることによる硫黄原子の渡環関与への影響を調べるために硫酸より弱酸であるトリフルオロ酢酸(TFA)を用いたアセトリシスを検討したところ、室温では反応は全く進行しないが、75°Cにおいて1-アセタート25及び4-アセタート40がそれぞれ48%、8%の収率で得られた(式17)。これより酸の強度により渡環関与をコントロールし得ることが判明した。1,4-



ジメチル誘導体21をアリル化して得られる41を硫酸-無水酢酸によりアセトリシスを行うと、やはり1,4-アセタート42が得られた(式18)。ところが、テトラ-O-アリル誘導体27の同様なアセ



トリシスでは1-アセタート28が主生成物となり、1,4-アセタート42及び4-アセタート43は少量生成するのみであった(式19)。4位がメトキシ基の場合に比べて4置換体が生成しにくいのは



アリルエーテルのオレフィン部位へのプロトン化が優先し、エーテル酸素へのプロトン化を阻害しているためと考えられる(図-15)。なお、42と43は分離困難のため、混合物の¹H及び¹³CNMRより構造を推定した。また、第一節で述べたように、27をTFAによりアセトリシスすると4-アセタート類42、43は全く生成せず、28のみが好収率で得られた(式10)。

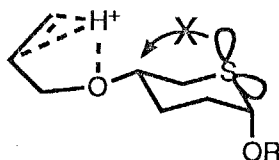


図-15 オレフィンと酸素原子のプロトン化の競争による渡環関与の阻害

以上述べてきた渡環関与が酸素原子では見られず硫黄原子においてのみ発現する理由について考えてみよう。森田と大饗はβ-置換チアシクロアルカン類の加水分解速度が環の大きさに強く依存することを見いだしている(図-16)⁶⁸。この依存性は硫黄原子のローンペアとβ-カルベニ

EtSCH ₂ CH ₂ Cl						
rel. rate	3x10 ³	2x10 ²	6x10 ⁶	1	7.8	1x10 ⁴

図-16 50%水-ジオキサン中における相対加水分解速度⁶⁸

ウムイオンの2p軌道の重なるの程度を反映しているものと理解される。一方、硫黄原子の孤立電子対が3p軌道からなることが光電子分光法⁶⁹やX線解析による電子密度図⁷⁰から確認されている。したがって、5-チオグルコースの様に立体配座が椅子型に固定されているチオピランでは、C5-S-C1平面に対し垂直で大きい硫黄原子の3p軌道はβ-カルベニウムイオンの2p軌道と充分な重なりを持つことが可能である。この大きな軌道の重なりが硫黄原子の渡環関与の原因と考え得る(図-17)。

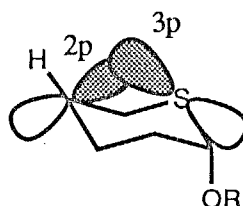
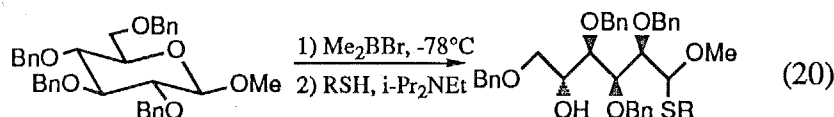


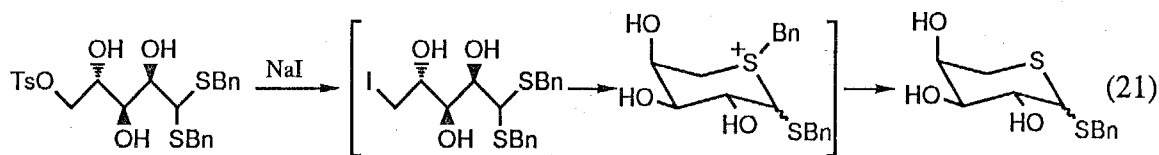
図-17 3p軌道と2p軌道の重なりによる渡環関与の発現

第三節 5チオ糖の簡便な合成法の検討

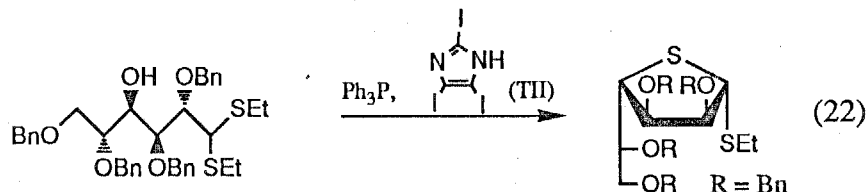
緒言で述べた、10工程以上を要する5-チオグルコースの合成例のように、5位の酸素原子を立体特異的に硫黄原子で置換し5チオ糖を合成する方法は、一般に工程数が多く困難である。そこで、1位にあらかじめ硫黄原子を導入した鎖状誘導体を5位炭素上への求核置換反応により閉環させる方法の可能性について検討することにした。最近Guindonらによりジメチルボロンブロミド(Me_2BBr)とチオールによるメチルグリコピラノシドの開環反応によりモノチオアセタールを得る方法が報告されている(式20)⁷¹。この開環反応では1位に硫黄原子が導入されるの



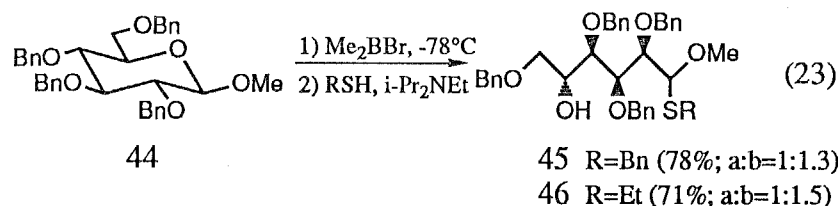
と同時に5位が遊離の水酸基となる点で次の閉環反応にとって好都合である。閉環反応については、ジチオアセタール誘導体に対していくつかの試みがなされている。例えば、HughesらはL-アラビノースのジチオアセタール誘導体にヨウ化ナトリウムを作用させ5-L-チオアラビノース誘導体を合成している(式21)⁷²。しかしこの方法は1級炭素上の置換反応による閉環反応であ



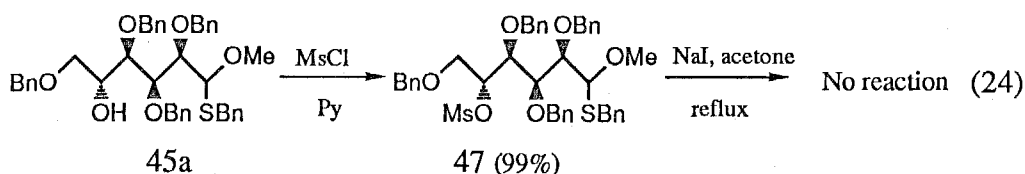
り、アルドヘキソースの合成、即ち2級炭素上の置換反応による閉環に用い得るかどうかは検討の余地がある。Classonらは、マンノースのジチオアセタール誘導体に対してトリフェニルホスフィン、2,3,5-トリヨードイミダゾールを用いてヨウ素化に続く環化を狙った方法を報告しているが(式22)⁷³、4位において立体配置が反転していることからヨウ素化される前にスルフィ



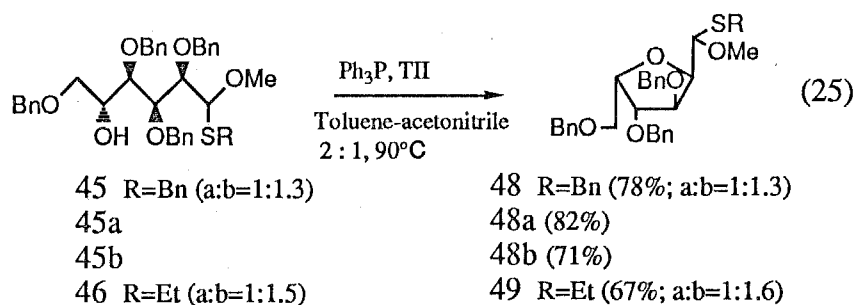
ドによる求核置換を受けたものと考えられる。この反応もアルドヘキソピラノース誘導体合成への適用については報告されていない。以上より本節では、ジメチルボロンブロミドとチオールを用いる開環反応によるアセタールの合成及びトリフェニルホスフィンを用いる閉環反応と5位に脱離基を導入することによる閉環反応について検討した。まず5-チオグルコースの合成を検討するために、グルコースより5工程で導かれるメチル β -D-グルコピラノシド誘導体44の開環反応を検討した。Guindonらの方法に従い、44にジメチルボロンブロミドとベンジルチオール又は、エタンチオールを作用させ、直鎖状モノチオアセタール誘導体45、46をそれぞ



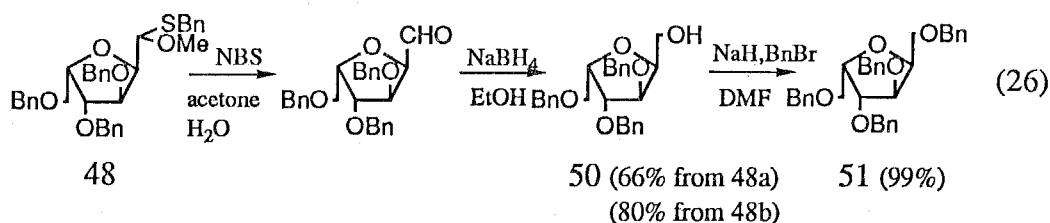
れジアステレオ混合物として得た(式23)。なおこの際、生成する1位の不斉に基づく2つのジアステレオマーをa,bで表し、その比率を括弧内に示した。45aに対しHughesらの方法を検討するため、5位の水酸基をメタンスルホニル化し、アセトン還流下ヨウ化ナトリウムを作用させたところ反応は進行せず、メシレート47が回収された(式24)。Hughesらの方法は2級炭素上で



は進行しないものと考えられる。そこで、45, 46に対し、トリフェニルホスフィン(TPP)と2,3,5-トリヨードイミダゾール(TII)を用いるClassonらの方法を検討したところ、求核性の比較的高いスルフィド部分で閉環反応が起こるという当初の予想に反して2,5-アンヒドロ誘導体48、49が得られた。また、45の各ジアステレオマー45a, 45bはTPPとTIIを用いる閉環反応において、それぞれ別の生成物48a, 48bを与えた(式25)。2,5-アンヒドロ誘導体48の構造は、反応機

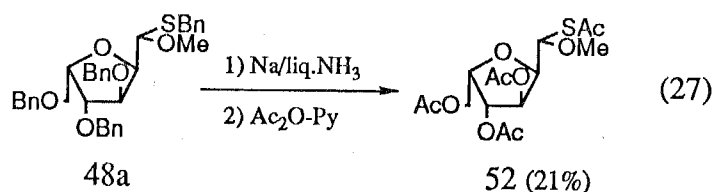


構及び ^1H NMR, ^{13}C NMRスペクトルから推定されたが、立体配置を証明するために48のモノチオアセタール部分を変換し対称軸を持つ51に導いた(式26)。51の ^1H 及び ^{13}C NMRスペクトルは、



分子の対称性を示すパターンを示しており、48の立体構造が確認された。48aの脱ベンジル化をいくつか検討したところ、Birch還元が続いてアセチル化することによりアセチル誘導体52

が低収率ながら得られることがわかった(式27)。



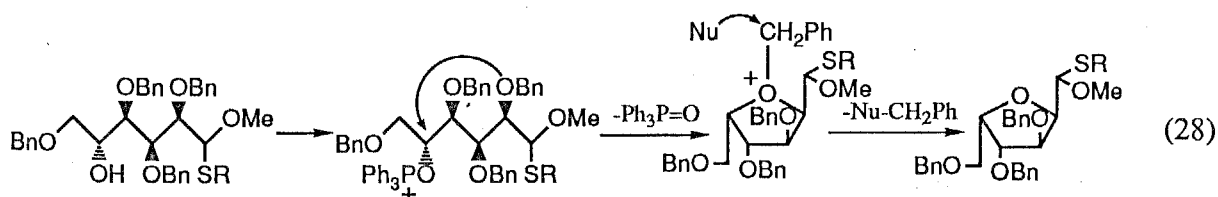
さて、TPPとTIIを用いた上記の閉環反応においては、5位炭素上で立体反転が起こることから、5位がヨウ素化される前に2位の酸素原子による求核置換が起きたものと考えられる。このことから、TII以外の促進剤によっても閉環反応が起こる可能性があるものと考え、表-10に挙げる種々の促進剤による閉環反応を検討した。この結果、TIIの代わりにジエチルアザジカルボキシレート(DEAD)を用いても低収率ながら48が得られることが判明した。

表-10 トリフェニルホスフィンを用いた閉環反応における種々の促進剤の検討

Entries	Promoters	Time / hr	Yield / %	(48a : 48b)
1	TII	1	75	(1.0 : 1.3)
2	I ₂ , Imd ^a	1	66	(1.0 : 1.5)
3	Br ₂ , Imd	2	Decomp	—
4	Imd	3	No reaction	—
5	DEAD	2	33	(1.0 : 1.5)

^aImd; Imidazole

以上の結果より、2,5-アンヒドロ誘導体の生成機構は式28の様に推定される。スルフィドに比べて求核性が低いと考えられるエーテル酸素原子から優先的に閉環が起こるのは5員環形成



速度が6員環形成速度に比べて大きいと考えられる。例えば表-11に示すラクトン形成反応でもγ-ブチロラクトン(n=5)の方がδ-バレロラクトン(n=6)より100倍以上生成速度が速いことが知られている¹⁴⁾。この反応機構に従うのなら、アルトロースのモノチオアセタール誘導体の閉環反応では5員環形成の遷移状態で立体障害が大きくなるため、6員環形成が有利になりメ

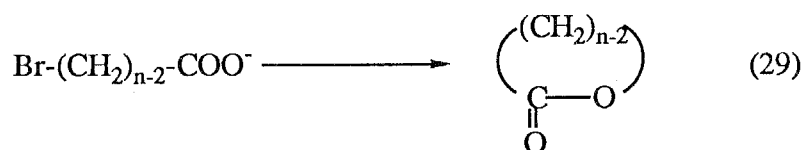
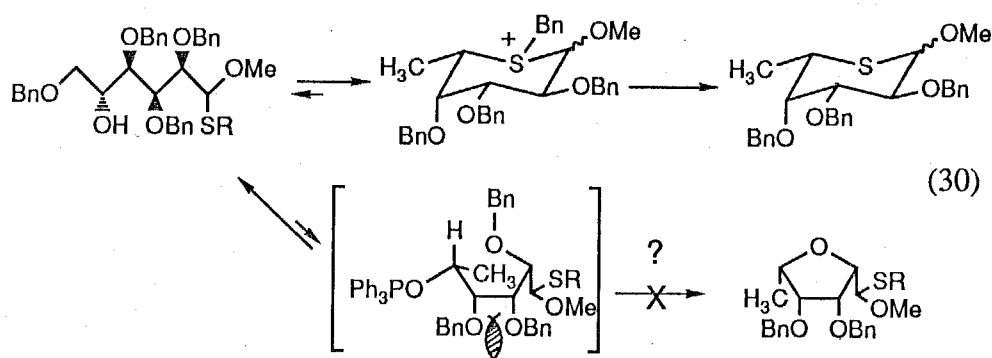


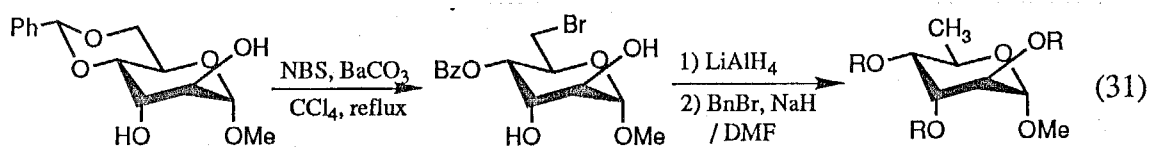
表-11 ラクトン形成反応(式29)における反応速度定数⁷⁴

n	$k_{\text{intra}} [\text{s}^{-1}]$ at 50°C
4	2.2
5	310
6	2.9

チル 5-チオ-L-フコピラノシド誘導体が得られるものと期待される(式30)。そこで、原料となるメチル 6-デオキシ-D-アルトロピラノシド誘導体54の合成を検討した。メチルアルトロピラノ



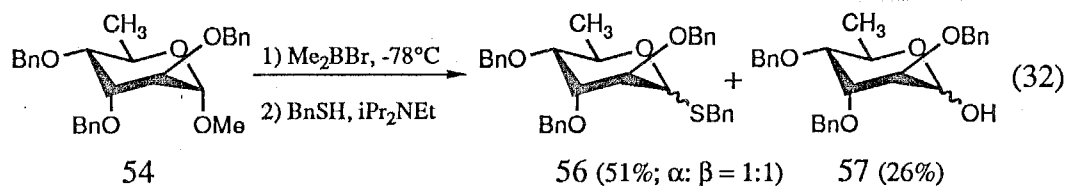
シド誘導体55のベンジリデン基をN-ブロモスクシンイミド(NBS)により選択的に開環し⁷⁶6-ブromo体とした後、水素化アルミニウムリチウム (LAH) により還元し、続いて遊離の水酸基をベンジル基で保護して54を合成した(式31)。54に対して、ジメチルボロンプロミドとベンジルチ



55

1) 53; R=H (68% from 55)
2) 54; R=Bn (79%)

オールを用いる開環反応を試みたところ、直鎖状モノチオアセタール誘導体は生成せずチオグリコシド誘導体56と1位が遊離の水酸基となった化合物57が生成した(式32)。これは恐らく6



位に酸素原子がないため、図-18に示す様なボロンの架橋配位⁷⁶が形成し得ないと思われる。

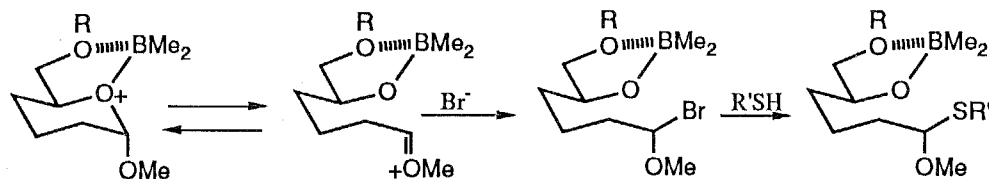
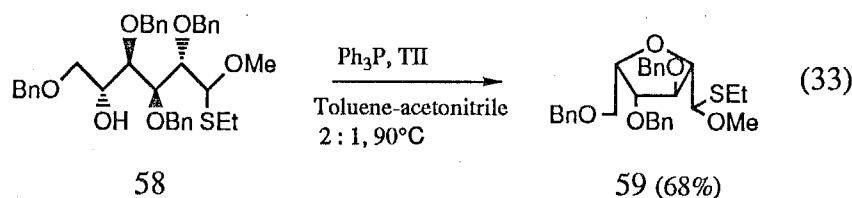
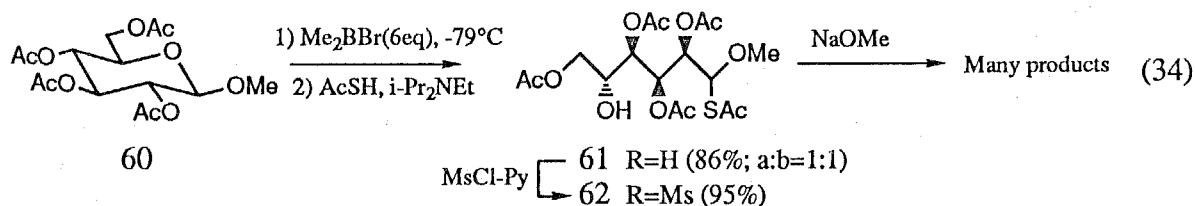


図-18 ジメチルボロンブロミドによる開環反応の機構

そこで、アルトロース誘導体と同様に閉環の遷移状態で立体障害が大きいと考えられるマンノースのモノチオアセタール誘導体58⁷⁷のTPPとTIIによる閉環反応を検討したところ、やはり2,5-アンヒドロ誘導体59が好収率で生成した(式33)。59の構造は¹HNMR及び¹³CNMRスペクトルにより決定した。したがって、立体障害により2,5-アンヒドロ誘導体の生成を抑え、5チオ糖を合成する方法は困難であると思われる。

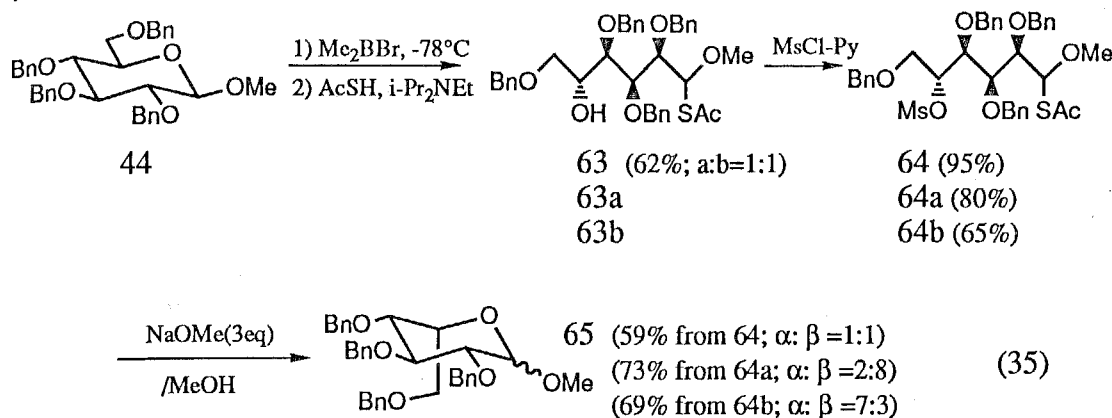


このように2,5-アンヒドロ誘導体のみが得られるのは、スルフィドの求核性が劣るため酸素原子を求核体とする5員環形成反応が優先することによると考えられる。そこで次に、積極的に硫黄のアニオンを発生させて5位上へ分子内求核置換反応させる方法の検討を行った。まず、メチル テトラアセチル-グルコピラノシド60をジメチルボロンブロミド6当量とチオール酢酸により開環させモノチオアセタール61とし、5位の水酸基をメシル化しメシル体62を得た。62をナトリウムメトキシドで処理することにより、閉環反応を試みたが、構造未知の複数の生成物を与えるのみであった(式34)。そこで、テトラベンジル誘導体44をジメチルボロンプロミ



ドとチオール酢酸により開環させ63とし、これをメシル化した64にナトリウムメトキシドを作用させたところ閉環が起こり、メチル 5-チオ-L-イドピラノシド誘導体65が α : β =1:1のジアステレオ混合物として得られた。モノチオアセタール誘導体63は1:1のジアステレオマー混合物であるが、分離可能であるため各ジアステレオマーにつき同様の環化反応を行ったところ、興

味深いことに一方のジアステレオマー63aからは $\alpha:\beta=2:8$ 、もう一方のジアステレオマー63bからは $\alpha:\beta=7:3$ の65のジアステレオマー混合物が得られた(式35)。これは、アセチル基が脱離した



状態をそのまま保って硫黄アニオンが求核攻撃を起こす機構と、モノチオヘミアセタールの異性化が系内で起こる機構の両方が介在しているためと考えられる(図-19)。この閉環反応は、モノチオアセタール誘導体63に対して光延反応の条件⁷⁸を適用することによっても起こることが判明した(式36)。

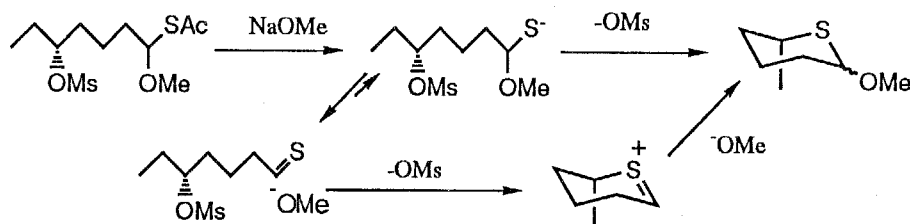
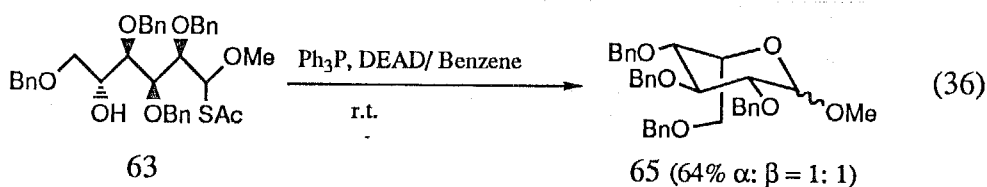


図-19 閉環反応の機構



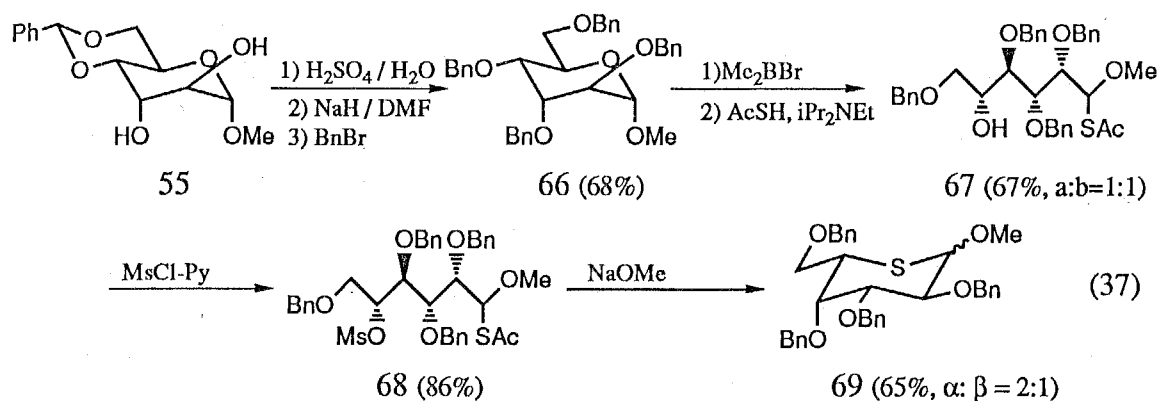
5-チオ-L-イドピラノース誘導体65 α と65 β の立体構造は¹HNMRスペクトルにおける環プロトンの結合定数より決定された。また、結合定数から改良Karplus式⁶³により立体配座を解析したところ両ジアステレオマーとも⁴C₁配座であることが判明した(表-12)。

表-12 65 α と65 β の¹HNMRスペクトルにおける結合定数と各二面角

Compds	$J_{1,2}$	$J_{2,3}$	$J_{3,4}$	$J_{4,5}$	Conformation
65 α	8.2 ^a (167°) ^b	8.2 (162°)	8.6 (167°)	5.2 (48°)	⁴ C ₁
65 β	3.2 (53°)	9.3 (170°)	9.5 (175°)	4.3 (53°)	⁴ C ₁

^aCoupling constants in Hz. ^bDihedral angles between two vicinal protons calculated by modified Karplus equation.⁶³

次に、この閉環反応を用いた5-チオ-L-ガラクトース誘導体の合成を試みた。メチル アルトロピラノシド誘導体55より導かれるテトラベンジル誘導体66をジメチルボロンプロミドとチオール酢酸により開環させモノチオアセタール誘導体67を1:1のジアステレオマー混合物として得た。67をメシル化した後ナトリウムメトキシドにより閉環させ5-チオ-L-ガラクトース誘導体69を得ることが出来た(式37)。



以上より、ジメチルボロンプロミドとチオール酢酸によるメチルグリコシドの開環と、ナトリウムメトキシドあるいはトリフェニルホスフィンを用いた閉環反応を用いてL-系列の5-チオ糖を効率良く合成し得ることが明かとなった。

まとめ

本章では、第一節でオルトエステル結合形成の中間体として5-チオグルコノラクトン誘導体の合成を検討した。2,3,4,6-テトラ-O-アセチル誘導体のDMSO酸化による方法では目的とするラクトンは得られず α,β -不飽和ラクトンが生成した。そこで、メチルグリコシドのテトラアルキル誘導体を加水分解した後DMSO酸化を行う方法を検討したところ、いずれの反応も本来のアルドピラノースとほぼ同様に進行し5-チオグルコノラクトンのテトラアルキル誘導体を得られた。しかし、酸性条件下の加溶媒分解反応において環硫黄原子の渡環関与によると思われる1,4-ジメチルピラノシド誘導体やチオフエン誘導体などの副生成物が確認された。そこで、第二節ではこれらの生成機構の詳細を明らかにするための検討を行った。その結果、メチルグリコシドのテトラアルキル誘導体のアセトリシスにおいても1,4-アセチル誘導体を得られること、水の存在や酸の強度で渡環関与を抑制し得ること、チオフエン誘導体は通常のアルドヘキソースが酸性条件下において2-フルアルデヒドを生成するのと同様の機構に従うことなどを明らかにした。

第三節では、新しい5-チオ糖の合成法の開発を目的として直鎖状アルドースのモノチオアセタール誘導体の合成とその閉環反応を検討した。まず、グルコピラノシド誘導体とアルトロピラノシド誘導体に対し、ジメチルボロンブロミドを用いるGuindonらの開環反応を適用し、ベンゼンチオール、エタンチオールやチオール酢酸との反応で直鎖状モノチオアセタール誘導体が収率良く得られることを明らかにした。これらのモノチオアセタール誘導体に対し、トリフェニルホスフィン(TPP)とトリヨードイミダゾール(THI)を用いるClassonらによる環化反応を検討したところ、スルフィド部分の硫黄原子の関与により閉環するであろうという予想とは異なり、2,5-アンヒドロ誘導体が生成した。しかし、S-アセチル-モノチオアセタール誘導体の5位の水酸基をメシル化した後、ナトリウムメトキシドを作用させると、5位での反転を伴った閉環反応が進行し、相当するL-グリコピラノシド誘導体を得られた。これにより、L-系列の5チオ糖を得る簡便な合成法が確立された。

第二章 5-チオアルドヘキソース類の合成とグリコシダーゼ阻害活性

緒言

序論でも述べたように、細胞膜上に存在する糖タンパク質、糖脂質のオリゴ糖鎖は各種認識現象において重要な役割を果たしている。認識現象にオリゴ糖鎖が関連することは1974年にAshwellとMorellらにより始めて見いだされた⁷⁹。彼らは、シアリダーゼ処理したセルロプラスミン（血漿タンパク質）がウサギ血中で速やかにクリアランスされることを見だし、これが肝実質細胞表面上のガラクトースレセプターにより糖タンパク質糖鎖の非還元末端ガラクトースが認識されるために起こることを明らかにした。その後、ニワトリ肝のN-アセチルグルコサミンレセプター、繊維芽細胞のマンノース-6-リン酸レセプター、マクロファージのマンノース/N-アセチルグルコサミンレセプター、哺乳動物肝のフコースレセプターなどが発見されている⁸⁰。この他、糖鎖自身がレセプターとして機能する認識現象も多く知られている。例えば、コレラ毒素などの毒素、インフルエンザウイルスなどのウイルス、甲状腺刺激ホルモンなどの糖ペプチドホルモンなどのレセプターはガングリオシド（表-13参照）であると考えられている²。また、マクロファージ遊走阻止因子とマクロファージの結合³、カタユウレイボヤにおける精子と卵子の結合³などにおいてはL-フコースを非還元末端に含む糖鎖がレセプターとして機能することが示唆されている。以上挙げた認識現象は基本的にはオリゴ糖鎖とタンパク質の結合によるものであるが、最近細胞接着の初期段階においてオリゴ糖鎖同志の認識現象が存在することが見いだされている^{82,83}。これら認識の特異性を調べるに当たっては、様々な構造を有するオリゴ糖を用いて結合能を測定する方法が現在唯一の手段である。例えば、Leeらは、ガラクトースあるいはグルコサミンが末端に結合した種々の脂肪族鎖を合成し、これを疑似オリゴ糖鎖として用い哺乳動物肝あるいはニワトリ肝のレクチンとの結合能を測定した結果、末端単糖がある特定の空間的配置にあるとき結合能が最大となることを見だしている⁸²。また、特異性の概略を調べるに当たっては、多くの場合単糖を用いる結合の阻害実験が行なわれる^{3,82,84}。しかし、単糖レベルでは特異性に顕著な差が現われない場合が多く、同定は困難なものとなっている。そこで、疑似単糖に期待される強力な阻害活性と顕著な特異性に興味を持たれる。

グリコシダーゼに対する阻害剤としては、序論で述べたように環窒素原子置換疑似糖であるノジリマイシン類が非常に有効である。しかし、加水分解反応の遷移状態の類似体として阻害が発言されるらしいことから、ノジリマイシン類がレクチンや抗体などの認識タンパク質と強く結合することは期待できない。実際、ノジリマイシン類がグリコシダーゼ以外の認識タンパク質と強く結合するという報告は著者の知る限りない。また、ノジリマイシン類のグリコシダーゼに対する阻害活性は環窒素原子の高い塩基性により発現することは序論で述べたが、このため時として基質特異性が低くなる場合がある²¹。一方、5-チオグルコースは序論でも述べたように各種糖代謝関連酵素や認識タンパク質との結合能が測

表-13 生体内に存在する主な糖脂質と糖タンパク質の構造

糖脂質の基本糖鎖系列			
基本糖鎖系列	代表的糖鎖	構 造	略号
Globo	globotriaose	Gal α 1-4Gal β 1-4Glc β 1-1Cer	Gb ₃ Cer
	globotetraose	GalNAc β 1-3Gal α 1-4Gal β 1-4Glc β 1-1Cer	Gb ₄ Cer
Isoglobo	globoisotriaose	Gal α 1-3Gal β 1-4Glc β 1-1Cer	iGb ₃ Cer
	globoisotetraose	GalNAc β 1-3Gal α 1-3Gal β 1-4Glc β 1-1Cer	iGb ₄ Cer
Lacto	lactotriaose	GlcNAc β 1-3Gal β 1-4Glc β 1-1Cer	Lc ₃ Cer
	lactotetraose	Gal β 1-3GlcNAc β 1-4Gal β 1-4Glc β 1-1Cer	Lc ₄ Cer
Neolacto	lactoneotetraose	Gal β 1-4GlcNAc β 1-3Gal β 1-4Glc β 1-1Cer	nLc ₄ Cer
	lactoneohexaose	Gal β 1-4GlcNAc β 1-3Gal β 1-4GlcNAc β 1-3Gal β 1-4Glc β 1-1Cer	nLc ₆ Cer
	lactonooctaose	Gal β 1-4GlcNAc β 1-3(Gal β 1-4GlcNAc β 1) ₂ -3Gal β 1-4Glc β 1-1Cer	nLc ₈ Cer
	lacto-IV ^k kladohexaose	Gal β 1-4GlcNAc β 1-3Gal β 1-4GlcNAc β 1-3Gal β 1-4Glc β 1-1Cer	
Ganglio	gangliotriaose	GalNAc β 1-4Gal β 1-4Glc β 1-1Cer	Gg ₃ Cer
	gangliotetraose	Gal β 1-3GalNAc β 1-4Gal β 1-4Glc β 1-1Cer	Gg ₄ Cer
Lactoganglio		GalNAc β 1-4Gal β 1-4Glc β 1-1Cer	
		GalNAc β 1-4Gal β 1-4Glc β 1-1Cer	
Gala	galabiose	Gal α 1-4Gal β 1-1Cer	Ga ₂ Cer
	galatrisaose	Gal β 1-4Gal α 1-4Gal β 1-1Cer	Ga ₃ Cer
Muco	mucotriaose	Gal β 1-4Gal β 1-4Glc β 1-1Cer	Mc ₃ Cer
	mucotetraose	Gal β 1-3Gal β 1-4Gal β 1-4Glc β 1-1Cer	Mc ₄ Cer
Arthro	arthropentaose	GalNAc α 1-4GalNAc β 1-4GlcNAc β 1-3Man β 1-4Glc β 1-1Cer	Ar ₃ Cer
Mollu	mollupentaose	Fuc α 1-4GalNAc β 1-4Man α 1-3Man β 1-4Glc β 1-1Cer	ML ₃ Cer

Cer; セラミド鎖。

岩森正男、永井克孝、生体の科学、40, 514 (1989).

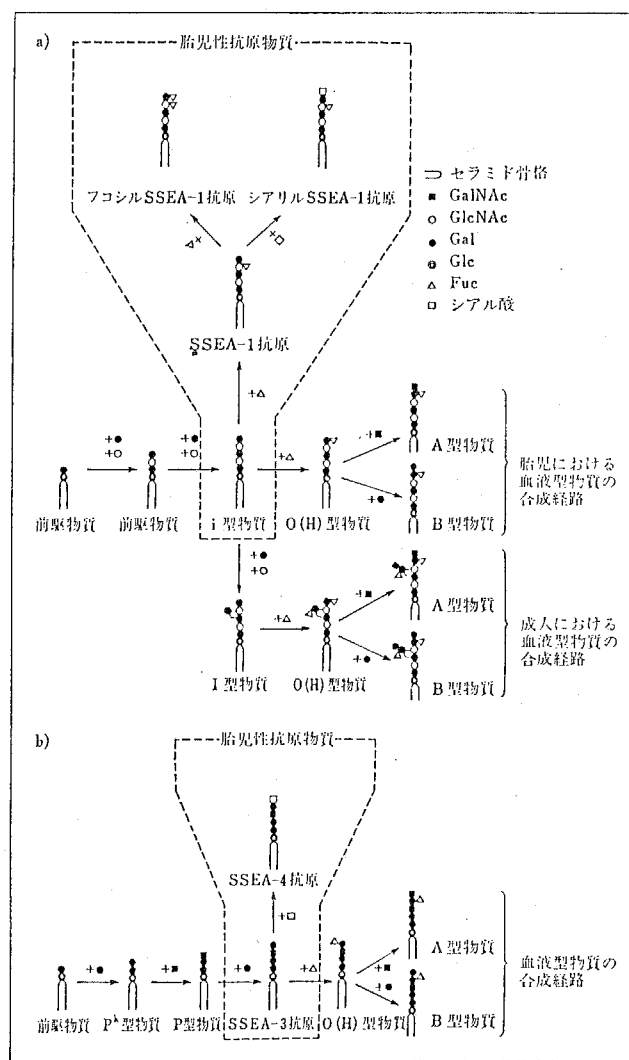
糖蛋白質糖鎖の分類と構造

分 類	構 造	試 料
A. Asn 結合型		
高マannoース型	$\begin{array}{c} \text{(Man}\alpha\text{1}\rightarrow\text{2)}_n\text{Man}\alpha\text{1} \xrightarrow{6} \text{Man}\alpha\text{1} \xrightarrow{6} \text{Man}\beta\text{1}\rightarrow\text{4GlcNAc}\beta\text{1}\rightarrow\text{4GlcNAc}\rightarrow\text{Asn} \\ \text{(Man}\alpha\text{1}\rightarrow\text{2)}_n\text{Man}\alpha\text{1} \xrightarrow{3} \text{Man}\alpha\text{1} \xrightarrow{3} \text{Man}\beta\text{1}\rightarrow\text{4GlcNAc}\beta\text{1}\rightarrow\text{4GlcNAc}\rightarrow\text{Asn} \end{array}$	bovine thyroglobulin ovalbumin
	$\begin{array}{c} \pm\text{Man}\alpha\text{1} \xrightarrow{6} \text{Man}\alpha\text{1} \xrightarrow{6} \text{Man}\beta\text{1}\rightarrow\text{4GlcNAc}\beta\text{1}\rightarrow\text{4GlcNAc}\rightarrow\text{Asn} \\ \text{Man}\alpha\text{1} \xrightarrow{3} \text{Man}\alpha\text{1} \xrightarrow{3} \text{Man}\beta\text{1}\rightarrow\text{4GlcNAc}\beta\text{1}\rightarrow\text{4GlcNAc}\rightarrow\text{Asn} \end{array}$	ovalbumin
複合型	$\begin{array}{c} \text{(Neu5Ac}\alpha\text{2}\rightarrow\text{3or6Gal}\beta\text{1}\rightarrow\text{4GlcNAc)}_{1-2}\text{Man}\alpha\text{1} \xrightarrow{6} \text{Man}\beta\text{1}\rightarrow\text{4GlcNAc}\beta\text{1}\rightarrow\text{4GlcNAc}\rightarrow\text{Asn} \\ \text{(Neu5Ac}\alpha\text{2}\rightarrow\text{3or6Gal}\beta\text{1}\rightarrow\text{4GlcNAc)}_{1-2}\text{Man}\alpha\text{1} \xrightarrow{3} \text{Man}\beta\text{1}\rightarrow\text{4GlcNAc}\beta\text{1}\rightarrow\text{4GlcNAc}\rightarrow\text{Asn} \end{array}$	human transferrin, IgG (2本鎖) fetuin (2, 4分岐 3本鎖) ¹⁾
	$\begin{array}{c} \text{側鎖} \left\{ \begin{array}{l} \pm\text{Neu5Ac}\alpha\text{2} \xrightarrow{6} \text{Neu5Ac}\alpha\text{2}\rightarrow\text{3Gal}\beta\text{1}\rightarrow\text{3GlcNAc}\beta\text{1}\rightarrow\text{, Gal}\beta\text{1}\rightarrow\text{4GlcNAc}\beta\text{1}\rightarrow\text{,} \\ \text{(Gal}\beta\text{1}\rightarrow\text{4GlcNAc}\beta\text{1}\rightarrow\text{3)}_n\text{Gal}\beta\text{1}\rightarrow\text{4GlcNAc}\beta\text{1}\rightarrow\text{, SO}_4\rightarrow\text{4GalNAc}\beta\text{1}\rightarrow\text{4GlcNAc}\beta\text{1}\rightarrow\text{,} \end{array} \right. \end{array}$	human placenta glycoproteins (2, 6分岐3本鎖) ¹⁾ human α_1 -acid glycoprotein, SRBC glycoproteins (4本鎖)
B. マチン型		
	$\begin{array}{c} \pm\text{Neu5Ac}\alpha\text{2} \xrightarrow{6} \text{Neu5Ac}\alpha\text{2}\rightarrow\text{3Gal}\beta\text{1}\rightarrow\text{3GalNAc}\rightarrow\text{Ser/Thr} \\ \text{Neu5Ac}\alpha\text{2}\rightarrow\text{3Gal}\beta\text{1}\rightarrow\text{3GalNAc}\rightarrow\text{Ser/Thr} \\ \text{Neu5Ac}\alpha\text{2}\rightarrow\text{3Gal}\beta\text{1}\rightarrow\text{4GlcNAc}\beta\text{1} \xrightarrow{6} \text{GalNAc}\rightarrow\text{Ser/Thr} \\ \text{Neu5Ac}\alpha\text{2}\rightarrow\text{3Gal}\beta\text{1} \xrightarrow{3} \text{GalNAc}\rightarrow\text{Ser/Thr} \end{array}$	human erythrocyte glycophorin A human platelet glycolalicin
	$\begin{array}{c} \pm\text{Neu5Ac}\alpha\text{2} \xrightarrow{6} \text{Gal}\beta\text{1}\rightarrow\text{4GlcNAc}\beta\text{1}\rightarrow\text{3GalNAc}\rightarrow\text{Ser/Thr} \\ \pm\text{Neu5Ac}\alpha\text{2}\rightarrow\text{3Gal}\beta\text{1}\rightarrow\text{4GlcNAc}\beta\text{1} \xrightarrow{6} \text{GalNAc}\rightarrow\text{Ser/Thr} \\ \text{GlcNAc}\beta\text{1} \xrightarrow{3} \text{GalNAc}\rightarrow\text{Ser/Thr} \end{array}$	human colonic mucin ²⁾ human bronchial mucin ³⁾

古川清、生体の科学、40, 521 (1989).

定されており、グルコースと同等の結合能を持つことがわかっている。また、5-チオ糖類はアノマー位の置換反応を触媒する酵素に対しては基質となり得ない。例えばメチル 5-チオガラクトピラノシドは α -ガラクトシダーゼに対して⁸⁵、ウリジン-(5'-チオグルコピラノシルホスフェート)はラット肝グリコーゲンシンターゼに対して⁸⁶、5-チオグルカールは β -グルコシダーゼに対して⁸¹それぞれ基質とはならない。これらの性質が原因と考えられる生理活性が5-チオグルコースについていくつか報告されている⁸⁶。例えば、抗腫瘍細胞活性⁸⁷、抗寄生虫活性⁸⁶、オスに対する生殖能停止作用⁸⁸などが知られている。しかしながら、5-チオグルコース以外の5-チオ糖の生理活性等についてはほとんど知られておらず⁸⁹興味を持たれる。そこで著者らは、生体内で重要な機能を持つと思われる糖脂質、糖タンパク質の構成単糖のうち特に興味深い2つの単糖に着目し、そのチオ類似体の合成及び生理活性の探索を行なうことにした。

生体内の糖脂質、糖タンパク質はその構造から表-13の様に大きく分類されるが、これらの構成単糖は、グルコース(Glc)、ガラクトース(Gal)、マンノース(Man)、グルコサミン(GlcNAc)、ガラクトサミン(GalNAc)、L-フコース(Fuc)、シアル酸(NeuNAc)のわずか7糖から成る。糖脂質、糖タンパク質のオリゴ糖鎖の構造は細胞の分化、発生において変化することが知られているが(図-20)⁹⁰、その中でも特にシアル酸とL-フコースの結合が著しく変化する。このことから、この2つの糖はオリゴ糖鎖の修飾物質的性格を持つものと考えられている⁹¹。また、先に述べたいくつかの認識現象においてもフコースが重要な役割を担っており、この単糖の生化学的意義に興味を持たれる。また、マンノースは糖タンパク質糖鎖のうちアスパラギン結合型糖鎖の基本骨格に存在するが、先にも述べたようにマクロファージやいくつかの肝細胞¹⁵の認識作用において重要な役割を果たしている。しかしながら、この2つの単糖の5-



■糖鎖抗原の合成経路の例
a) ネオラットシリーズの血液型物質の合成経路と関連糖鎖抗原との関係
b) グロボシリーズの血液型物質の合成経路と関連糖鎖抗原との関係

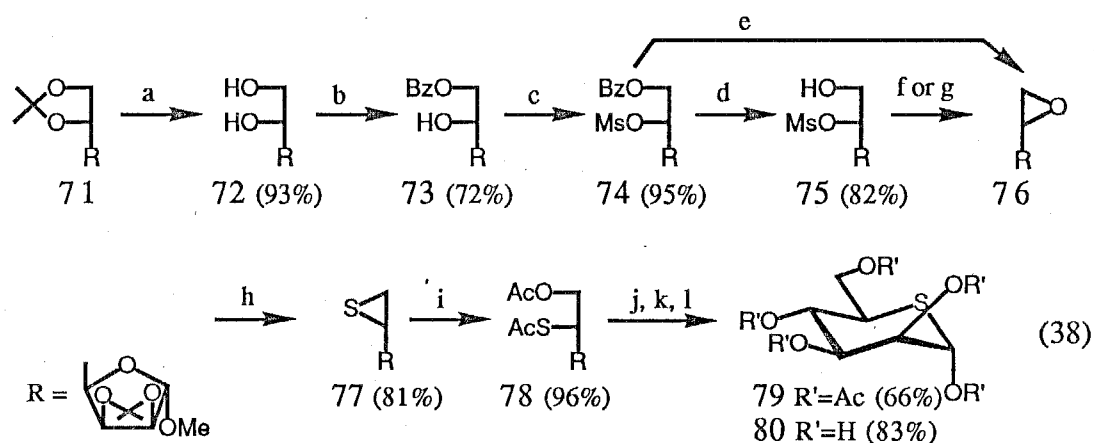
図-20 (ref. 90)

チオ類似体、即ち、5-チオ-L-フコース、5-チオマンノースはまだ合成例がない。そこでこの2つのチオ糖の合成を行なうことにした。このうち5-チオマンノースは最近、5-チオ糖として初めて天然から単離されており⁹²、その生合成や生理機能に興味を持たれる。

第一節では5-チオマンノースの合成について、第二節では5-チオ-L-フコースの合成について述べる。また、第三節ではこれらの5-チオ糖とその誘導体及び5-チオグルコース誘導体のグリコシダーゼに対する阻害活性を測定し、環内に硫黄原子が存在することの活性への影響について調べる。

第一節 5-チオ-D-マンノースの合成

第一章緒言で述べた、Whistlerらによる5-チオグルコースの合成法⁹³を参考に、D-マンノースのイソプロピリデン化により容易に得られる2,3;5,6-ジ-O-イソプロピリデン-D-マンノース70⁹³を出発原料に選んだ(式38)。70をRandall⁹³の方法によりアノマー水酸基をメチル化し、メチルフラノシド71とした後、80%酢酸で5,6-イソプロピリデン基を選択的に脱保護し、2,3-O-イソプロピリデン誘導体72を得た。72の一級水酸基を選択的にベンゾイル化し6-ベンゾアート73とし、ついでメタンスルホニル化し6-O-ベンゾイル-5-O-メシル誘導体74を得た。次に常法に従い74にナトリウムメトキシドを作用させエポキシ化を試みたが目的とするエポキシド76は得られず、ベンゾイル基が脱保護された化合物75のみが得られた。そこで反応温度を68°Cとして同様の反応を行なったところ28%の収率で76が得られるのみであった。また、還流下での同様の反応では76の収率が6%と低下し、エポキシ環が開環したと思われる化合物が10%の収率で生成した。



a; 80% AcOH, b; BzCl, DMAP/Py, -28°C, c; MsCl/Py, d; NaOMe/MeOH, e; NaOMe/MeOH, reflux
f; tBuOK/THF(63%), g; NaH/DMF(74%), h; (NH₂)₂C=S/MeOH, i; AcOK/Ac₂O-AcOH, 140°C,
j; 50% AcOH, 70°C, k; Ac₂O-Py, l; TEA-McOH-H₂O

第一章第一節では、74に類似した構造をもつグルコフラノース誘導体11にナトリウムメトキシドを作用させ66%の収率でエポキシド12を得ているので、上の結果は予想外であった。11と74の反応性の差は、分子内求核種である6位の酸素原子アニオンが5位の炭素原子を攻撃する際の周囲の嵩高さの違いによるものと考えられる。実際、¹HNMRスペクトルにおける結合定数は、11が²T₃、74が⁰T₁の立体配座をとることを支持しており(図-21)、11の反応が5-5双環構造のエキソ側、74の反応がエンド側で起こることが示唆される。従って、6位の酸素原子アニオンまたは脱離基であるメシルオキシ基がイソプロピリデン基のエンドメチル基による立体反発を受けるため74の反応性が低いものと考えられる。

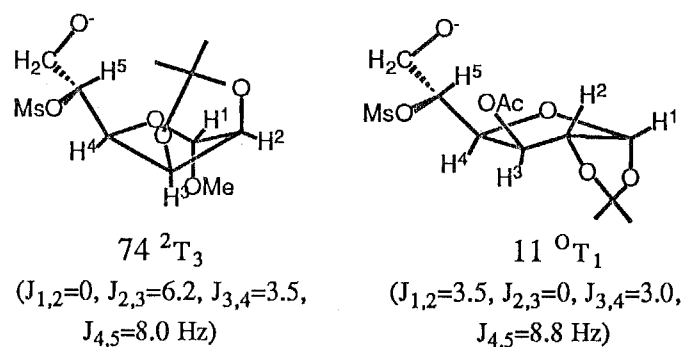


図-21 74 と11の立体配座

そこで5-O-メシル誘導体75に対して強塩基を作用させてアンヒドロ環の形成を行なう方法を検討した。この際、求核性の高い塩基を用いると、エポキシ環の開環など望ましくない副反応が予想されたため、求核性の低い強塩基を選択した。t-BuOKのTHF溶液にて反応を行なうと63%の収率で、水素化ナトリウムのDMF懸濁液にて反応を行なうと74%の収率でそれぞれ76を得ることが出来た。次に、Hallらの方法⁹⁴に従い、76をチオ尿素によりエピチオ化し、相当する5,6-エピチオ誘導体77を得た。77をWhistlerらと同様の方法⁹⁵でアセトリシスを行ない、5-チオマンノフラノース誘導体78とし、これを50%酢酸により加水分解した後アセチル化することにより1,2,3,4,6-ペンタ-O-アセチル-5-チオ- α -D-マンノピラノース79を得た。79の¹³CNMRおよび¹HNMRスペクトル(表-14,15)は、天然物から導かれるペンタアセタート⁹²のものと完全に一致した。また、79を脱アセチル化して、5-チオ- α -D-マンノース80をD-マンノースよりの全収率10%で得ることができた。80の¹³CNMRスペクトル(表-15)及び旋光度は文献値⁹²とよい一致を示した。

表-14 72-79の¹H NMRデータ (化学シフト δ /ppm; 結合定数 /Hz)^{a)}

Compd	H-1	H-2	H-3	H-4	H-5	H-6a	H-6b	Others
	$J_{1,2}$	$J_{2,3}$	$J_{3,4}$	$J_{4,5}$	$J_{5,6a}$	$J_{5,6b}$	$J_{6a,6b}$	
72 ^{b)}	4.87	4.54	4.82	-4.01-3.51-				1.74, 1.87 (Isp ^{c)} , 3.30 (OMe), 3.00, 3.80 (bs, OH) ^{d)}
	0	6.0	3.2					
73 ^{b)}	4.91	4.56	4.86	3.98	4.30	4.59	4.65	1.34, 1.50 (Isp), 3.30 (OMe), 7.29-8.08 (OBz), 3.08 (bs, OH) ^{d)}
	0	5.5	3.7	8.0	5.3	3.0	10.0	
74	4.89	4.57	4.78	4.20	5.19	4.57	4.85	1.34, 1.51 (Isp), 3.11 (OMs), 3.24 (OMe), 7.34-8.12 (OBz)
	0	6.2	3.5	8.0	5.6	2.2	12.5	
75 ^{b)}	4.88	4.56	4.74	4.17	4.87	3.86	4.09	1.32, 1.48 (Isp), 3.14 (OMs), 3.32 (OMe), 2.70 (OH) ^{d)}
	0	5.8	3.5	8.0	4.0	2.8	12.6	
76	4.95	4.55	4.72	3.48	3.20	2.64	2.90	1.32, 1.50 (Isp), 3.34 (OMe)
	0	5.9	3.6	7.8	2.8	4.6	4.6	
77	4.89	4.54	4.70	3.39	3.19	2.32	2.62	1.34, 1.50 (Isp), 3.31 (OMe)
	0	5.9	3.4	8.2	5.3	5.8	1.8	
78	4.87	4.51	4.67	4.40	-4.08-4.44-			1.29, 1.48 (Isp), 2.06 (OAc), 2.35 (SAC), 3.29 (OMe)
	0	5.5	2.4	0				
79	5.80	5.33	5.22	5.45	3.54	4.06	4.30	2.02, 2.06, 2.10, 2.18, 2.20 (OAc)
	4.0	3.0	10.0	10.0	3.5	5.8	12.0	

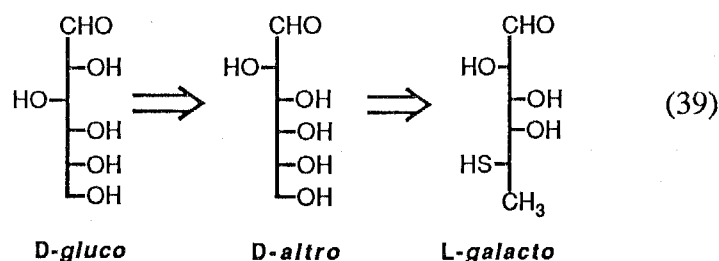
a) Measured at 100 MHz in CDCl₃. b) After shaking with D₂O. c) Isopropylidene. d) Without exchange with D₂O.表-15 76-80の¹³C NMRデータ (化学シフト δ /ppm)^{a)}

Compd	C-1	C-2	C-3	C-4	C-5	C-6	Others
76	107.5	85.1	80.6	82.3	50.0	43.6	24.9, 26.1, 113.0 (Isp), 54.8 (OMe)
77	107.7	84.9	80.7	85.5	29.6	24.4	24.8, 26.1, 112.6 (Isp), 54.6 (OMe)
78	107.0	84.8	79.6	77.5	41.5	64.3	25.0, 26.0, 113.0 (Isp), 54.6 (OMe), 20.7, 170.5 (OAc), 30.7, 193.6 (SAC)
79	72.7	69.8	68.6	70.1	40.3	61.7	20.5, 20.9, 168.2, 169.5 (OAc)
80 ^{b)}	77.8	74.7	73.5	72.0	45.6	62.9	

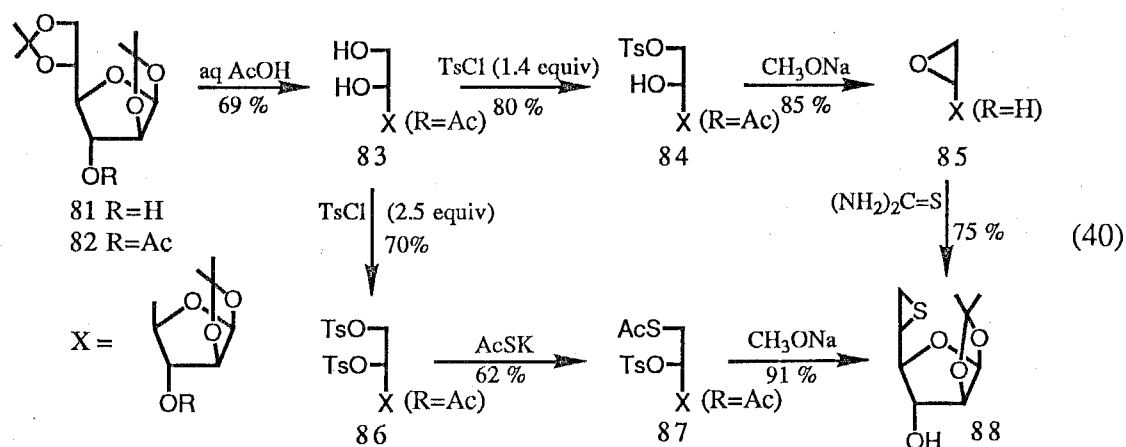
a) Measured at 22.5 MHz in CDCl₃. b) In CD₃OD.

第二節 5-チオ-L-フコースの合成

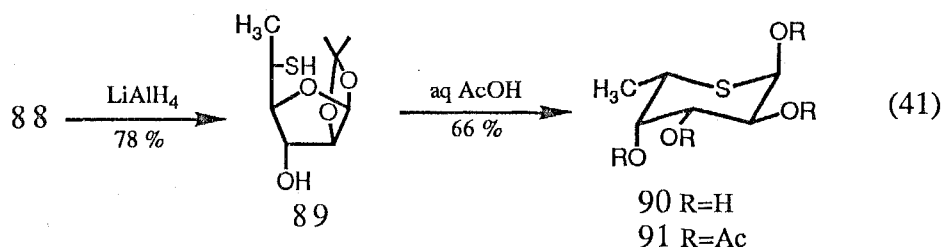
5-チオ-L-フコースは式39に従い、D-グルコースよりD-アルトロースに誘導し、立体反転を伴って硫黄原子を5位に導入し、6位をデオキシ化して合成することにした。CreightonとOwenは6-デオキシ-5-チオ-L-イドースの合成において同様のルートをすでに開発している⁹⁾。即ち、5,6-アンヒドロ-グルコフラノース誘導体にチオ尿素を作用させ5位が反転した5,6-エピチオ-L-イドフラノース誘導体とした後、6位の水素化によりエピチオ環を開環させ6-デオキシ-5-チオ-L-イドース誘導体へ導いている。従って出発原料としてはD-グルコースから9工程で合成し得る⁹⁾1,2;5,6-ジ-O-イソプロピリデン-β-D-アルトロフラノース81が最適であろう。



ジアセタール81をアセチル化しアセタート82とした後、10%酢酸により5,6-イソプロピリデン基を選択的に脱保護し、3-O-アセチル-1,2-O-イソプロピリデン-β-D-アルトロフラノース83を得た。83の6位の水酸基を1.4当量のp-トルエンスルホニル(トシル)クロリドを用いて選択的にトシル化を行ないモノトシル誘導体84を80%の収率で得た。一方、83に対し2.5当量のトシルクロリドを用いて同様に反応を行なうと70%の収率でジトシル誘導体86が得られた。84と86は両方ともエピスルフィド88の前駆体となり得る。実際84にナトリウムメトキシドを作用させエポキシド85とした後チオ尿素を作用させる方法、86にチオ酢酸カリウムを作用させ6-チオ誘導体87とした後ナトリウムメトキシドを作用させる方法のいずれによっても88へ導くことが出来た(式40)。



エピスルフィド88をリチウムアルミニウムヒドライド(LAH)により還元し、6-デオキシ-1,2-O-イソプロピリデン-5-チオ- α -L-ガラクトフラノース89へ誘導した後、50%酢酸により加水分解を行ない5-チオ- α -L-フコース90を得ることが出来た(式41)。



^1H NMRスペクトルにおける5-チオ- α -L-フコース90の結合定数 ($J_{1,2}=3.0$, $J_{2,3}=10.8$, $J_{3,4}=3.0$, $J_{4,5}=1.8$ Hz) 及びそのテトラアセタート91の結合定数 ($J_{1,2}=2.8$, $J_{2,3}=11.2$, $J_{3,4}=3.0$, $J_{4,5}=1.5$ Hz) はいずれもL-ガラクト型の立体配置を支持する。また、改良Karplus式⁶³より90の各環プロトン間の二面角を求めた結果、表-16に示す様に α -L-フコース97と同様の $^1\text{C}_4$ 型の立体配座を持つことがわかった。5-チオ- α -L-フコース90は水中で変旋光を示すが($[\alpha]_D^{22}-259^\circ \rightarrow [\alpha]_D^{19}-233^\circ$, 2日で平衡)、その変化はわずかである。また、重水中で ^1H NMRスペクトルを測定しても β -アノマーに相当するシグナルが見られないことから考えても、90は水中でそのほとんどが α -アノマーとして存在するものと思われる。これは、第一節における5-チオマンノース、5-チオグルコース²⁸など他の5-チオ糖でも見られる性質であり、本来のアルドヘキソピラノースのほとんどが水中で β -アノマー優先的に存在するのと対照的である(表-17)⁹⁸。これは、序論でも述べたように環硫黄原子が水和されにくく、エキソアノマー効果が発現しにくいためと考えられる。

表-16 90と α -L-フコースの各プロトン間の二面角 (deg.)

	$\Phi(1,2)$	$\Phi(2,3)$	$\Phi(3,4)$	$\Phi(4,5)$
90	59	150	59	66
α -L-フコース	56	147	58	72

$\Phi(a,b)$; H-aとH-bの間の二面角

表-17 アルドース類の水における環構造異性体比 (%)

アルドース	ピラノース		フラノース
	α	β	
グルコース	37.3	62.6	0.1
ガラクトース	30	64	6
マンノース	63.7	35.5	0.8
L-フコース	28	67	5

第三節 5-チオ糖類のグリコシダーゼに対する阻害活性

緒言で述べた種々の認識作用に対して5-チオ糖が阻害剤として有効かどうかを判断するに当たっては、ある一つの認識タンパク質に対する阻害活性を調べればある程度の指標となり得る。認識タンパク質の中で比較的入手が容易なのはグリコシダーゼ類であり、中でも α -L-フコシダーゼはカタユウレイボヤの受精の初期段階において精子側の認識タンパク質となっていることから³、5-チオ-L-フコースの α -L-フコシダーゼに対する阻害活性を調べることは有意義なものと思われる。

序論でも述べたように、5-チオアルドピラノース類が本来のアルドピラノースと著しく異なる点は、環内の硫黄原子が酸素原子より大きく酸化数も多様であることと、アノマー位の反応性である。そこでこの点に着目し、メチルグリコシド19、1-デオキシ誘導体などの1位置換誘導体及びそれらのスルホキシド誘導体を合成しそのグルコシダーゼに対する50%阻害活性を調べた。1-デオキシ誘導体92は既知の2,3,4,6-テトラ-O-アセチル-1-デオキシシ-5-チオ-D-グルコピラノース³⁴をナトリウムメトキシドにより脱アセチル化して得た。また、スルホキシド誘導体93, 94は19, 92に対して過酸化水素水-酢酸を作用させて合成した(式42)。これらの誘導体と5-チオグルコース4の α -グルコシダーゼ(brewer's yeast)及び β -グルコシダーゼ(almonds)に対する50%阻害活性を測定した結果を表-18に示す。

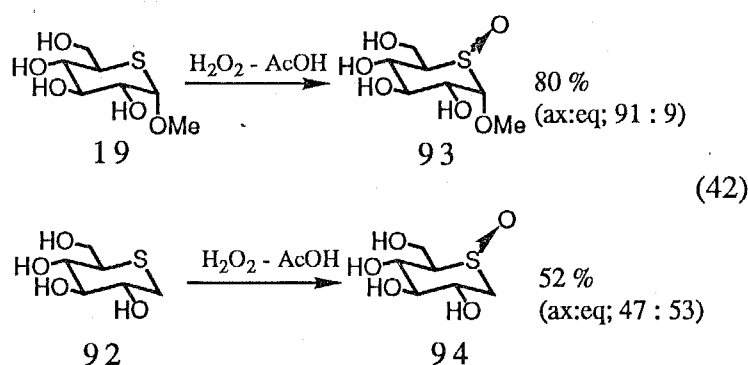


表-18 5-チオグルコース誘導体のグルコシダーゼに対する50%阻害

阻害剤	α -グルコシダーゼ (Brewers Yeast)	β -グルコシダーゼ (Almonds)
4	5 mM	N.I. ($K_i=245\text{mM}$) ³⁰
19	23 mM	—
92	N.I. (30% at 17 mM)	N.I. (6% at 17 mM)
93	90 mM	N.I.
94	N.I. (25% at 20 mM)	N.I. (30% at 20 mM)

試験を行なった全ての5-チオグルコース誘導体は β -グルコシダーゼに対しては阻害活性を示さなかったが、 α -グルコシダーゼに対しては5-チオグルコース4が比較的強い阻害を示した。しかしながら、 α -グルコシダーゼに対するD-グルコースの K_i 値が2.0mMであることから⁹⁹、50%阻害活性を示す5-チオグルコース4の濃度5mMは顕著なものとは言えない。メチルグリコシド19、1-デオキシ体92では順次阻害活性が低下しており、 α -グルコシダーゼが1位の水酸基を認識する部分を含むことが示唆される(図-22)。実際、ウサギ筋肉のホスホリラーゼ¹⁰⁰やアラビノース輸送タンパク質¹⁰¹にもアノマー水酸基を水素結合により認識する部分が含まれることが報告されている。また、スルホキシド誘導体93、94の阻害活性はいずれも著しく低下しており、環スルホキシド部分の嵩高さが強く影響することが示唆される。

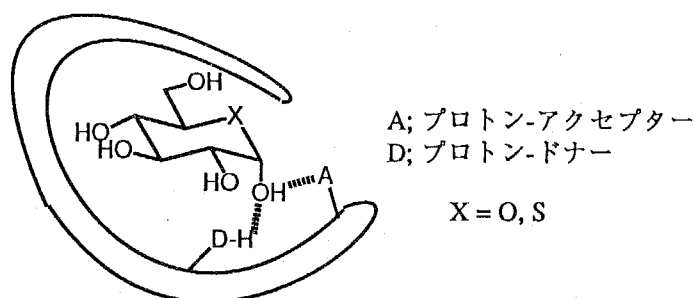


図-22 グリコシダーゼ-阻害剤複合体における1位の認識機構

次に5-チオマンノース80の α -マンノシダーゼ(Jack beans)に対する阻害活性を測定したが、17mMで3%以下の阻害しか観測されなかった。p-ニトロフェニル α -D-マンノピラノシドの K_M 値が2.5mMであることから¹⁰²、5-チオマンノースの α -マンノシダーゼに対する結合能はマンノースに比べかなり低いものと思われる。

次に5-チオ-L-フコース90について、種々のグリコシダーゼに対する50%阻害を調べた(表-19)。なお、90の濃度が 5.9×10^{-3} M以上で阻害が見られないものに対しては、NI (No Inhibition)で示した。

表-19 5-チオ-L-フコース90の各種グリコシダーゼに対する50%阻害

グリコシダーゼ	由来	50%阻害 (M)
α -グルコシダーゼ	brewers yeast	NI
β -グルコシダーゼ	almonds	NI
α -ガラクトシダーゼ	green coffee beans	NI
β -ガラクトシダーゼ	<i>Aspergillus niger</i>	NI
α -マンノシダーゼ	Jack beans	NI
α -L-フコシダーゼ	bovine epididymis	2.6×10^{-4}
α -L-フコシダーゼ	bovine kidney	1.8×10^{-3}

この結果、5-チオ-L-フコース90は α -L-フコシダーゼに対し特異的に比較的強い阻害活性を持つことが明かとなった。そこで、更に詳細な測定を行ないDixon-plots¹⁰³により解析を行なった結果(図-23)、 K_i 値が $8.4 \times 10^{-5} \text{ M}$ (bovine Kidney), $4.2 \times 10^{-5} \text{ M}$ (bovine epididymis)の拮抗型阻害であることが判明した。これは序論表-2に示したDL-FucJ (K_i ; $4.8 \times 10^{-3} \text{ M}$)²⁵や1,6DTalJ (K_i ; $7.0 \times 10^{-7} \text{ M}$)²⁷よりも弱い阻害活性であるが、1,5-フコノラクトン95 (K_i ; $8.1 \times 10^{-3} \text{ M}$)¹⁰⁴や1,5-フコノラクタム96 (K_i ; $3.0 \times 10^{-4} \text{ M}$)¹⁰⁵などの阻害剤よりも強く、DTalJ (K_i ; $2.5 \times 10^{-5} \text{ M}$)²⁶と同等の阻害活性である。このような高いグリコシダーゼ阻害活性は、5-チオ糖類としては例がない。

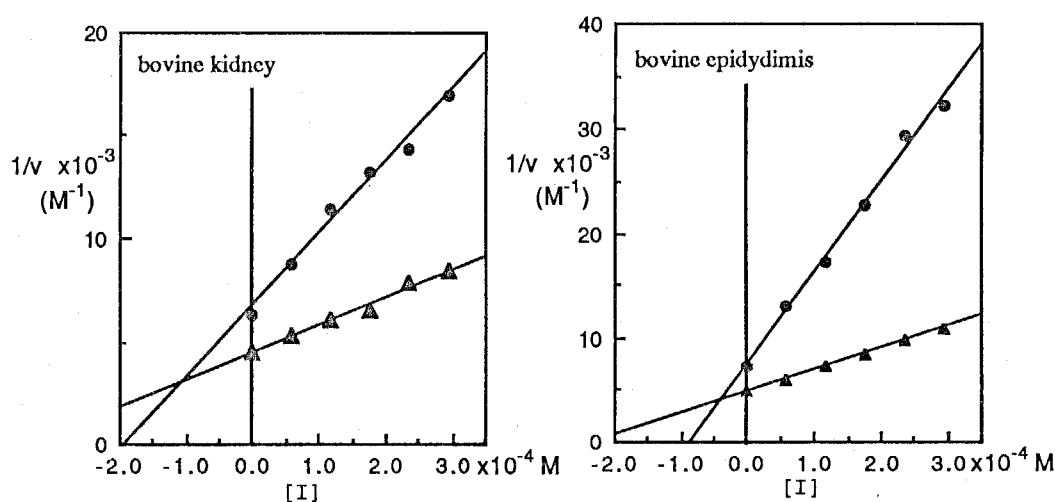
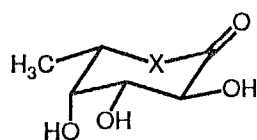


図-23 Dixon-plots showing inhibition of α -L-fucosidases with 5-thio- α -L-fucopyranose (90).

Concentrations of the substrate: (•) $2.5 \times 10^{-4} \text{ M}$, (▲) $7.4 \times 10^{-4} \text{ M}$.



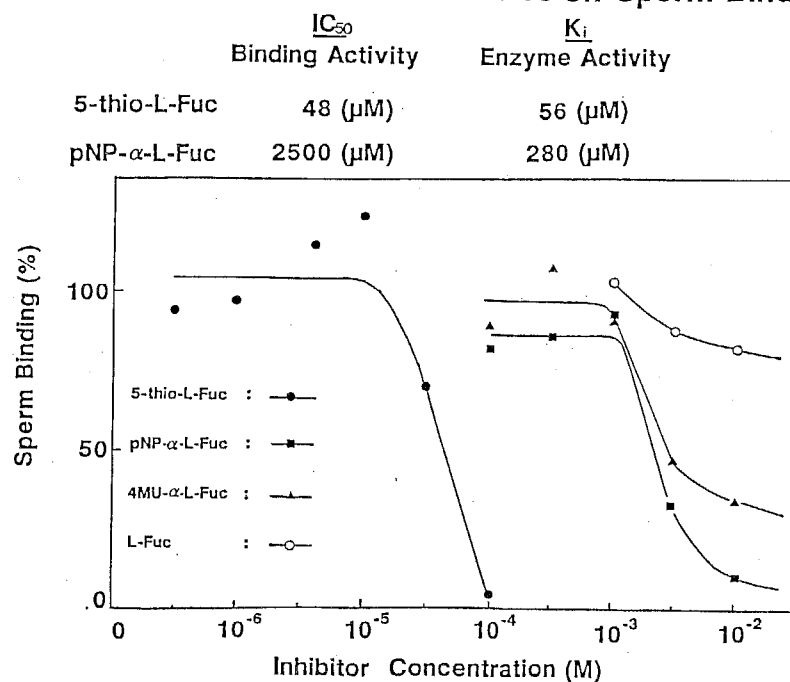
95 X = O

96 X = NH

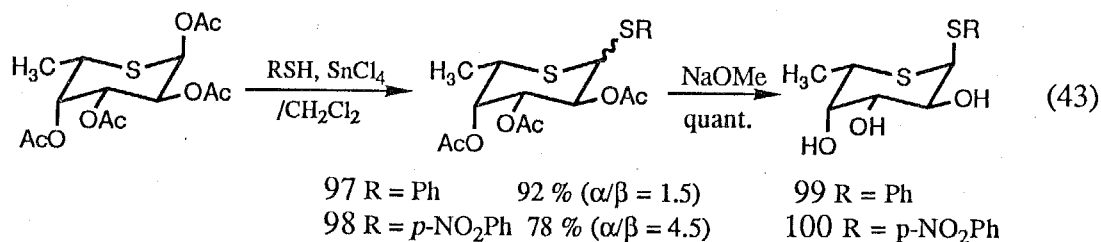
最近、星と広橋は原索動物マボヤ(*Halocynthia roretzi*)における卵-精子相互作用の研究に5-チオ-L-フコース90を用いている¹⁰⁶。即ち、精子の卵黄膜への結合を50%阻害する有効濃度(IC_{50})がp-ニトロフェニル α -L-フコピラノシド(pNP- α -L-Fuc)では2.5mMであるのに対し、5-チオ-L-フコース(5-thio-L-Fuc)では48 μ Mと低濃度で作用する。一方、精子 α -L-フコシダーゼに対する K_i 値がpNP- α -L-Fucでは280 μ Mに対し、5-thio-L-Fucでは56 μ Mとなる(図-24)。従って、精子 α -L-フコシダーゼ阻害活性と卵黄膜結合阻害活性に対応関係が見られ、精子 α -L-フコシダーゼが卵黄膜上の糖鎖を認識して結合するという星らの仮説³を裏付けている。

図-24 (ref. 106)

Effects of α -L-Fucosidase Inhibitors on Sperm Binding



さて、一般的にフェニルグリコシド誘導体がグリコシダーゼに対し比較的強い阻害作用を持つことが知られており¹⁰⁷、これは、フェニル基による疎水性効果に起因すると考えられている。そこで、5-チオ-L-フコースのフェニルグリコシド誘導体の合成を検討した。当初、Koenigs-Knorr法¹⁰⁸や酸性条件化のグリコシド化¹⁰⁹など種々検討を行なったが、O-グリコシド誘導体は得られなかったためフェニルチオグリコシド化を行なうことにした。テトラアセタート91に対し、四塩化スズ存在下ベンゼンチオールあるいはp-ニトロフェニルチオールを作用させ相当するチオグリコシド誘導体97,98を得ることが出来た(式43)。97,98



の α -体をそれぞれナトリウムメトキシドにより脱アセチル化を行ないフェニルチオグリコシド99,100を得たが、99は水への溶解度が非常に低いため阻害実験を行なうことが出来なかった。一方、p-ニトロフェニルチオグリコシド100の α -L-フコシダーゼに対する阻害活性を測定した結果、5-チオ-L-フコース90よりも更に約20倍高い阻害活性(bovine kidney;

$K_i=7.5 \times 10^{-6} \text{M}$, bovine epididymis; $K_i=2.4 \times 10^{-6} \text{M}$ を持つことがわかった(図-25)。相当する環酸素類似体101は α -L-フコシダーゼ(clam)に対してほとんど阻害活性を持たないことから¹¹⁾、この高い阻害活性が環硫黄原子に起因することは明らかである。しかしながら、その機構を明らかにするには更に検討が必要であろう。

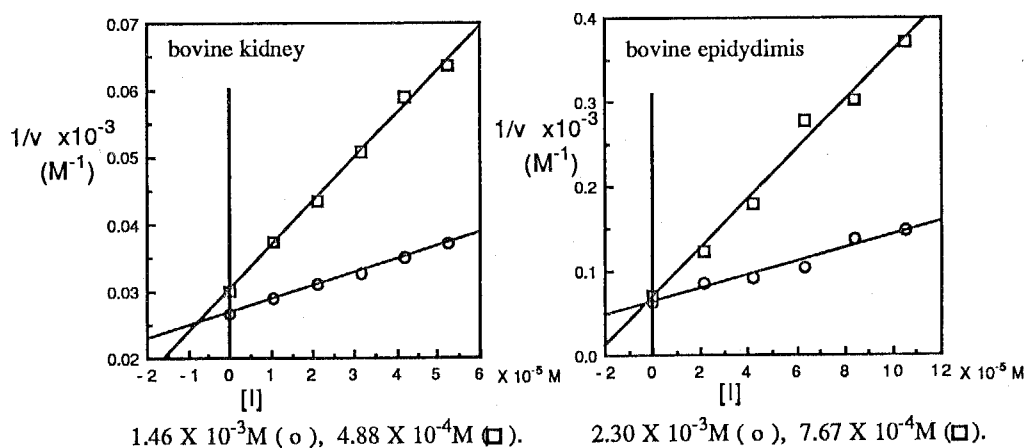


図-25 Dixon-plots showing inhibition of α -L-fucosidases with p-nitrophenyl 5-thio- α -L- fucopyranoside(100).

まとめ

本章では、第一節において、N-グリコシド型糖タンパク質糖鎖の主要成分であるD-マンノースの5-チオアナログとして、最近天然より単離された5-チオ-D-マンノースの合成を検討した。この結果D-マンノースより12工程、全収率10%で5-チオマンノースを得ることができた。

第二節では、糖タンパク質や糖脂質のオリゴ糖鎖において修飾物質的な機能を持つL-フコースの5-チオアナログとして、5-チオ-L-フコースの合成を検討した。この結果、D-グルコースからD-アルトロースに誘導した後5位に立体反転でチオオールを導入し6位をデオキシ化するルートに従い、16工程、全収率0.7%で5-チオ-L-フコースを得ることができた。

第一節、第二節の成果により、糖タンパク質や糖脂質に含まれる主要な7種の構成単糖のうちN-アセチル-D-ガラクトサミンを除く6種の単糖につき、その5-チオ類似体の合成経路が確立された。

第三節では、5-チオグルコースとその誘導体、5-チオマンノース、及び5-チオ-L-フコースのグリコシダーゼに対する阻害活性を調べた。この結果、5-チオ-L-フコースが α -L-フコシダーゼに対し特異的な強い阻害作用を持つことがわかった。また、Dixon plotsにより K_i 値が 4.2×10^{-5} M (bovine epididymis), 8.4×10^{-5} M (bovine kidney)の拮抗阻害であることが判明した。さらに、p-ニトロフェニルチオグリコシド誘導体を合成し、5-チオ-L-フコースよりも約20倍高い阻害活性、即ち $K_i = 2.43 \times 10^{-6}$ M (bovine epididymis), 7.47×10^{-6} M (bovine kidney)を持つことがわかった。以上より、5-チオ-L-フコース及びその誘導体が、卵と精子の結合など種々の認識現象の研究の試薬として有用であることが示唆された。

第三章 スルフィドの求電子的酸化における立体選択性—5チオ糖を用いた検証

緒言

プロキラルなものからキラルなものが生成する反応、いわゆる不斉合成においてはほとんどの場合不斉誘起、即ち反応中心近傍のキラルな要素が何らかの相互作用により不斉中心に転写する現象を利用している。新しい不斉合成を開発するにあたっては不斉誘起における相互作用を理解することが重要となろう。これらの相互作用の研究は、ケトンあるいはアルデヒドに対する求核付加反応における π 面選択性について最も広く行なわれている。さて、この π 面選択性研究は、対象となる化合物が i)鎖状か ii)環状かによって大きく2つのグループに分類される。

i) 鎖状化合物における1,2不斉誘導の発現においては、特に反応の遷移状態における立体配座を仮定し、その上で求核剤と各置換基との相互作用を考慮しなければならず、実験的に結論を導くのは困難である。例えば、カルボニル還元剤の1,2不斉誘導に関するCram則¹¹については、非常に多くのモデルが提唱されているが^{12,14}、現在では*ab initio*分子軌道計算による評価から¹³Felkin-Anhモデル¹⁴が最も多くの支持を得ている(図-26)。

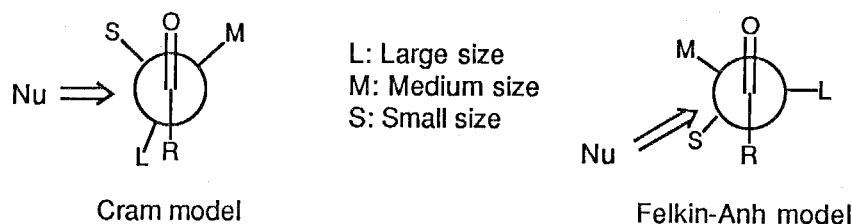


図-26 Cram則とFelkin-Anhモデル

ii) 一方、立体配座が固定された環状ケトンの還元反応などにおいては、必ずしもキラルな要素を含まなくとも π 面選択性研究が可能である。即ち、遷移状態の立体配座が自動的に決まり反応試剤と各置換基との相互作用のみが浮き彫りにされるので不斉誘導を考えるうえでの基本的な相互作用が理解し得る。例えば、2-メチルシクロヘキサノンの還元においては一般にエクアトリアルアルコールが優先的に生成するが、嵩高い還元剤を用いるとアキシアルアルコールが優先する(図-27)。前者の選択性の要因を第一因子、後者の選

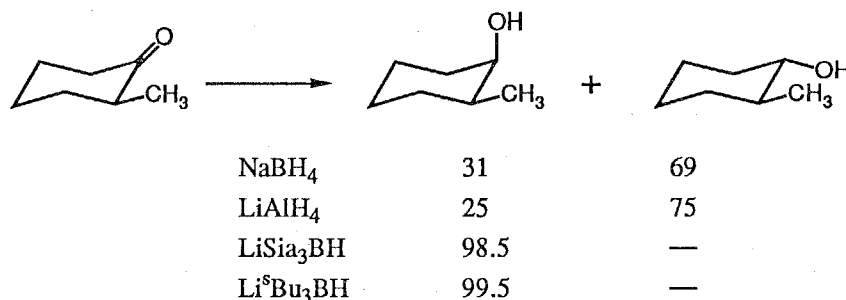


図-27 2-メチルシクロヘキサノンの還元における立体選択性

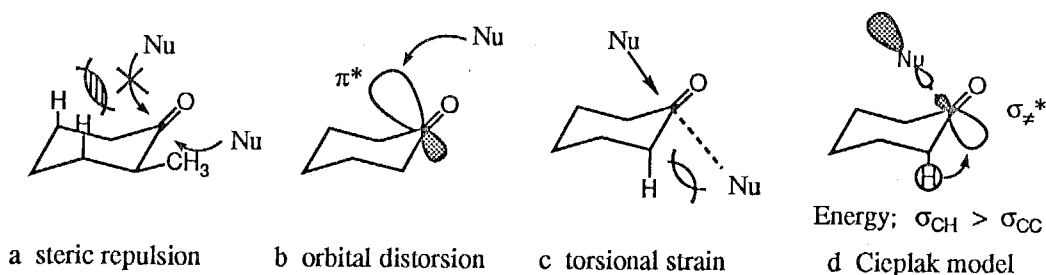


図-28 シクロヘキサノンの還元立体選択性を決める因子

択性の要因を第二因子とすると、3位と5位のアキシアル水素原子との立体反発によるアキシアル側からの攻撃の不安定化が第二因子であることは疑う余地がない(図-28a)¹¹⁵。しかし、第一因子については未だに結論が出ていない。いくつかのグループは、 π および π^* 軌道の変形を原因としてあげているが、実験的証拠を欠いている(図-28b)¹¹⁶。現在主流となっている学説はFelkinのTorsional Strain (TS)モデル¹¹⁷とCieplakモデル^{115,118}であろう。TSモデルは遷移状態における求核剤とカルボニル炭素の間の結合 $\sigma_{\neq}$ と、2位および6位のアキシアル水素原子(H-2a, H-6a)とのねじれ力(TS)によりエクアトリアル側からの攻撃が不安定化されるというもので(図-28c)、MM2計算により支持されている^{113,119}。また、Cieplakモデルは遷移状態における $\sigma_{\neq}^*$ とH-2a, H-6a(σ_{CH})との2電子安定化相互作用により、アキシアル側からの攻撃が安定化されるというもので(図-28d)、このような相互作用の存在を支持する実験結果がいくつか報告されている^{118,120}。しかし、これらの実験は、図-29に示す化合物の還元反応の立体選択性が置換基Xの電子吸引性誘起効果と相関することを実証したものであり、もちろん $\sigma_{\neq}^*-\sigma_{CH}$ 相互作用を直接的に観測したものではない。

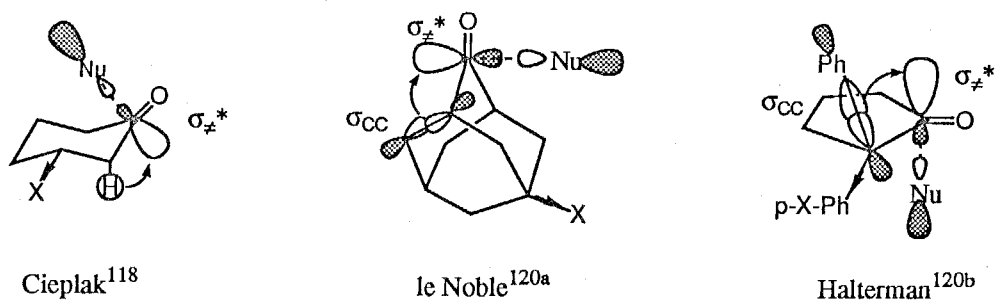


図-29 Cieplakモデルを支持する実験事実(Xが電子吸引性基のときの π 面選択性)

カルボニル化合物以外では、メチレンシクロヘキササンやノルボルネンなどの環状オレフィンに対する求核付加、求電子付加、あるいはペリ環状付加の π 面選択性の研究が行われている。4-tert-ブチルメチレンシクロヘキササン誘導体の求電子付加はアキシアル側から優先的に起こるが、これについてもTSモデルを主張するグループと¹²¹、Cieplakモデルを主張するグループ¹¹⁸に2分される(図-30)。また、ノルボルネンに対する付加反応は反応の種類にかかわらずexo選択性を示すが¹²²、これについては π 軌道の変形を主張するグループ^{116b,123}

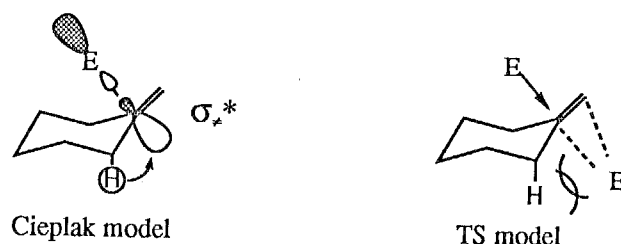


図-30 メチレンシクロヘキサン誘導体の求電子付加反応におけるアキシャル選択性を説明する2つのモデル

とプロトン間の一種のねじれ力を主張するグループ^{113,124}に2分される(図-31)。さらに、Diels-Alder反応の π 面選択性をCieplakモデル¹²⁵あるいは軌道変形モデル¹²⁶により説明する報告もある。

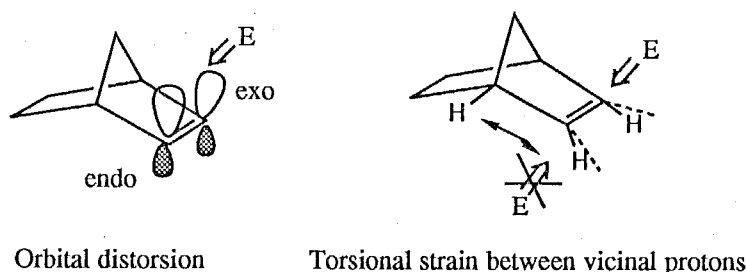


図-31 ノルボルネンの付加反応におけるexo選択性の説明

以上の広範にわたる研究はいずれも二重結合に対する付加反応の π 面選択性に関するものであった。これらの議論は、 S_N1 型置換反応の中間体であるカルベニウムイオンへの付加の面選択性についても適用し得るであろう。では、多くの酸化数を取り得るヘテロ原子類に対する酸化的付加反応の立体選択性はどうかであろうか。例えば、スルフィドは酸化されてスルホキシドとなり、新たな不斉中心を形成する。光学活性スルホキシドは、不斉合成におけるキラル補助剤として活用されており¹²⁷スルホキシド自体の不斉合成も重要となつてこよう。しかしながら、スルフィドの酸化によるスルホキシドの生成における立体選択性の発現や機構などについて系統的に研究された例はほとんどない。

Johnsonらは環状スルフィドに対し各種酸化剤により酸化を行い、その立体選択性と酸化の機構との関連を調べている(表20)¹²⁸。彼らの研究により、速度論支配の酸化(Type A)、生成物に近い中間体を持つ酸化(Type B)および熱力学支配の酸化(Type C)という反応機構上の3つの分類と立体選択性の発現の間に関連性が見いだされた。また、Type Aの立体選択性は立体的因子によるもので(図-32a)、Type B, Cはスルホキシド酸素原子と水素原子

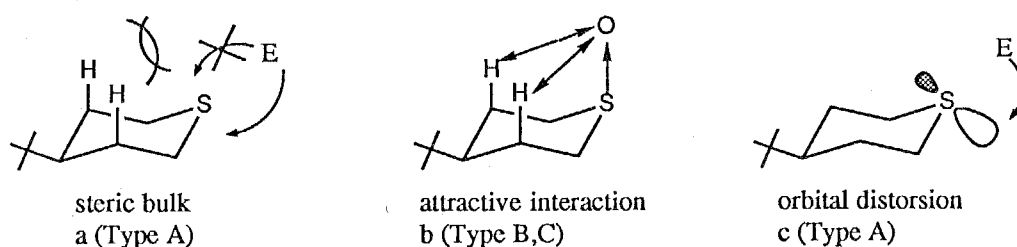
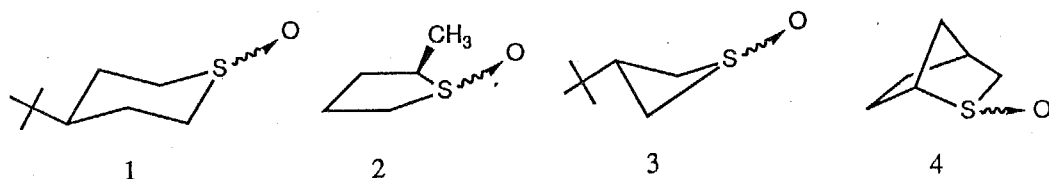


図-32 チアン誘導体の酸化における立体選択性と考える各種相互作用

表-20 環状スルフィドの酸化における立体選択性

Reagents	Type	Sulfoxides			
		1 (cis:trans) ^a	2 (cis:trans) ^b	3 (cis:trans) ^c	4 (endo:exo) ^d
H ₂ O ₂ -acetone	A	37:63	56:44	46:54	15:85
mCPBA	A	36:64	54:46	45:55	23:77
O ₃	A	10:90	22:70	41:59	8:92
CrO ₃ -Py	—	27:73	16:84	54:46	12:88
t-BuOCl-MeOH	— ^e	100: 0	65:35	55:45	65:35
NaIO ₄	B	75:25	43:57	59:41	24:76
N ₂ O ₅	C	81:19	62:38	75:25	18:82
tBuOOH	A	27:73	—	—	14:86
HNO ₃ -Ac ₂ O	C	67:33	—	sulfone	25:75
Iodosobenzen	A	46:54	58:38	—	16:84

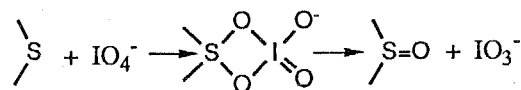
a; ref. 128a, b; ref. 128b, c; ref. 128c, d; ref. 128d, e; Electrophilic attack by chlorium ion, then replacement by methanol.



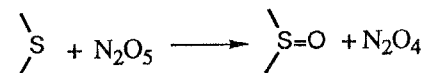
Type A: Steric approach control



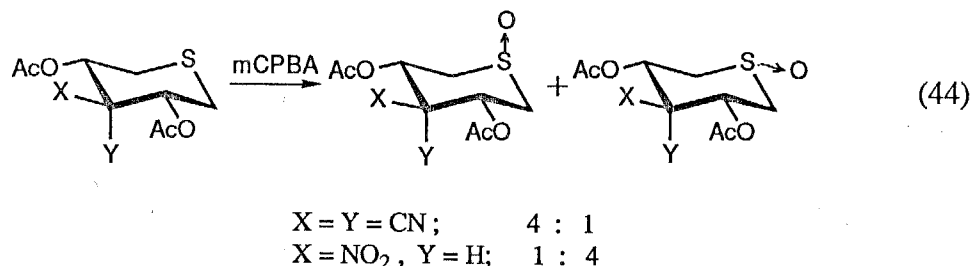
Type B: Product development control



Type C: Thermodynamic product control



の間の非結合吸引性の相互作用¹²⁹によるものと推定されている(図-32b)。また、KleinらはType Aの立体選択性が硫黄原子の孤立電子対の軌道の変形によるものと考えている(図-32c)¹³⁰。この他、興味深い例として遠隔置換基の違いによって立体選択性が逆転する例が知られているが、原因についてはわかっていない(式44)¹³¹。以上示したように、スルフィ



ドの酸化の立体選択性においては、特に求電子的酸化剤による速度論支配の反応、即ちType Aについて不明な点が多い。そこで、本研究では、このType Aの立体選択性に着目することにした。

酸化の生成物であるスルホキシドについては、その結合状態(軌道の混成状態)すら良くわかっていない¹³²。従って、酸化の詳細な機構は不明である。しかしながら、Type Aの酸化剤による酸化のほとんどは求電子的攻撃が律速段階であることが知られている¹³³。速度論支配の反応における選択性は、考えうる反応経路の活性化自由エネルギーの差($\Delta\Delta G^\ddagger = -RT \ln X/Y$; X/Y は生成比)によって発現されるので¹³⁴、遷移状態に至るまでの機構のみで論ずることができる。即ち、酸化剤がスルフィドの孤立電子対に求電子的に付加するまでの過程で選択性が決定する。さて、従来の多くの文献や成書では硫黄原子の孤立電子対は2つの等価な sp^3 混成軌道として取り扱われているが、最近の実験や理論は、 $3p$ 軌道と sp^2 混成軌道の2つの非等価な軌道より成ることを示している。例えば光電子分光法による研究^{69,135}、多数のX線データにおけるスルフィドと求電子置換基との空間配置の解析¹³⁶、理論計算¹³⁷、拡張ヒュッケル法¹³⁸および*ab initio*法(図-33)⁷⁰による電子密度図、X線解析による差電子密度図(図-34)⁷⁰はいずれも硫黄原子の孤立電子対の1つが $3p$ 軌道であることを支持している。また、求電子酸化剤であるオキサジリジン誘導体¹³⁹による硫化水素の酸化反応をモデル

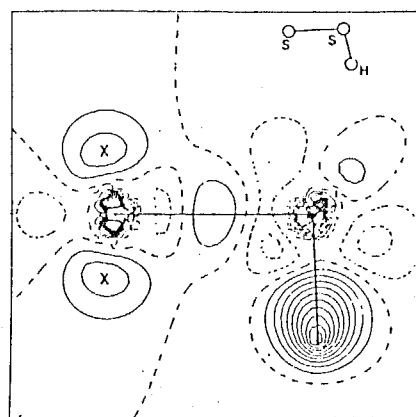


Figure 6. Theoretical deformation density for H_2S_2 according to Rys and Dupuis;³⁶ Gaussian basis set (12, 7, 1/5, 1) contracted to (7, 5, 1/4, 1); crosses indicate residual density in the sulfur lone pair regions; contours at $0.1 \text{ e } \text{\AA}^{-3}$; geometry, $\text{S}-\text{S} = 2.055 \text{ \AA}$, $\text{S}-\text{H} = 1.327 \text{ \AA}$, $\angle\text{SSH} = 91^\circ 20'$, dihedral angle (HSS) (SSH) = $90^\circ 45'$.

図-33 *ab initio*法によるジスルフィドの電子密度図¹³⁹

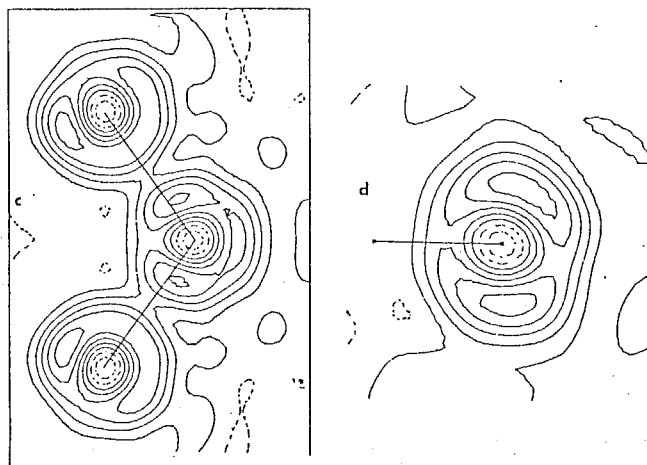


Figure 4. (a) X-X deformation density at 100 K in the plane of SSS with scale factor from HF core, STO valence refinement (Table II). Contours and averaging as in Figure 3a; (b) as 4a bisecting the two S-S bonds; (c) as 4a with $U'_{ij} = 0.92U_{ij}$; (d) as 4b with $U'_{ij} = 0.92U_{ij}$. Note that 4a-b and 4b-c both indicate excess density at 0.6 Å from the nucleus and an extension of the sulfur atom density in the direction perpendicular to the plane of the S-S bonds.

図-34 X線解析によるシクロオクタサルファーの一部の差電子密度図¹³⁹

として行った *ab initio* 計算は、遷移状態で酸化剤が3p軌道軸上で硫黄原子から比較的遠い位置にあり弱い相互作用しか持たないことを示している(図-35)¹⁴⁰。即ち、遷移状態がかなり原系に片寄っていることを示している。以上より、スルフィドの求電子の酸化における立体選択性は酸化剤が sp^2 平面をはさんで、3p軌道のどちら側とより良く相互作用できるかで決まってくる。即ち、カルボニルやオレフィンに対する付加反応と同様、 π 面選択性として扱ってよいものと考えられる。

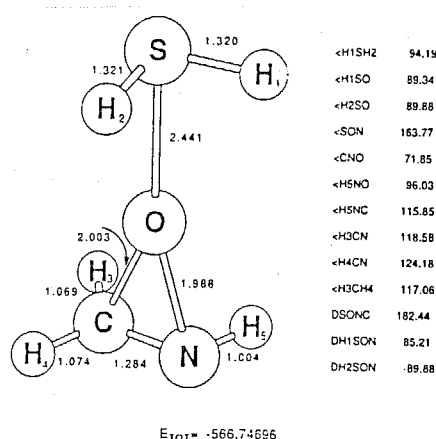


Figure 8. Transition structure for oxygen transfer from oxaziridine to hydrogen sulfide (HF/4-31G(d)).

図-35 硫化水素のオキサジリジン誘導体による酸化の遷移状態(*ab initio*計算)^{140d}

先にも少し触れたが、 π 面選択性の研究には環状化合物が適している。さらに、より適した化合物を選択するには、次にあげる条件をより多く満たしていることが望ましい。i) 骨格となる環状構造の立体配座が固定されていること。ii) 生成物の異性体比の決定が容易であること。iii) 各種誘導体の合成が容易であること。iv) 骨格の π 面に関する対称性が良く、ある置換基が π 面選択性に与える影響を調べる際に骨格による影響を無視できること。

以上のうち、iiとivは相容れない性質である。即ち、対称性が良いことは、スペクトルによる異性体比の決定を困難にすることを意味する。実際、Ie Nobleらは対称性の良いアダマンタノン誘導体(図-29)の還元における π 面選択性に関する研究において、後に生成物の異性体比の決定について訂正を行っている^{120a}。一方、iv以外の条件を満たす骨格化合物として、アルドヘキソピラノース誘導体、中でも α -D-グルコピラノシド誘導体があげられる。即ち、ピラン骨格上の多くのエクアトリアル置換基⁵、アノマー効果⁸⁻¹⁰、ビシナルな酸素原子同志のアトラクティブゴーシュ効果¹⁴¹などにより高度にイス型の立体配座に固定されていること(i)、¹HNMRスペクトルにおける環プロトンの特徴的シグナル(ii)、糖化学における合成の発達により、選択的な官能基変換が比較的容易に行えること(iii)¹⁴²などより π 面選択性の研究に適した骨格を持つと考えられる。ivに関する骨格の非対称性の問題点は、多種の置換基を用いて π 面選択性を調べることによりその効果を相殺し得る。以上より、糖の環内に硫黄原子を持つ5-チオ- α -D-グルコピラノシド誘導体はスルフィドの求電子的酸化の π 面選択性における置換基の効果を調べるのに適した化合物と考えられる(図-36)。

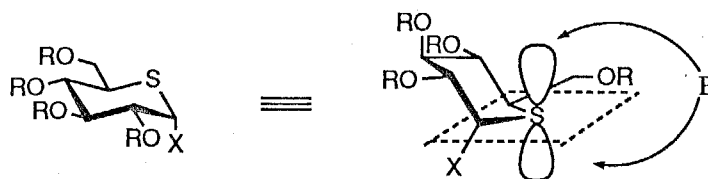


図-36 スルフィドの求電子的酸化の立体選択性を研究する道具としての5-チオグルコース誘導体

5-チオ糖誘導体の酸化は今までにも試みられているが、立体選択性については詳しく調べられていない。例えば、Whistlerらはメチル 5-チオ-D-キシロピラノシド誘導体の過ヨウ素酸による酸化を行っているが、スルホキシドの立体構造については推定にとどまっている(図-37)¹⁴³。また、Claytonらはメチル 5-チオ-D-リボピラノシド誘導体の過ヨウ素酸あ

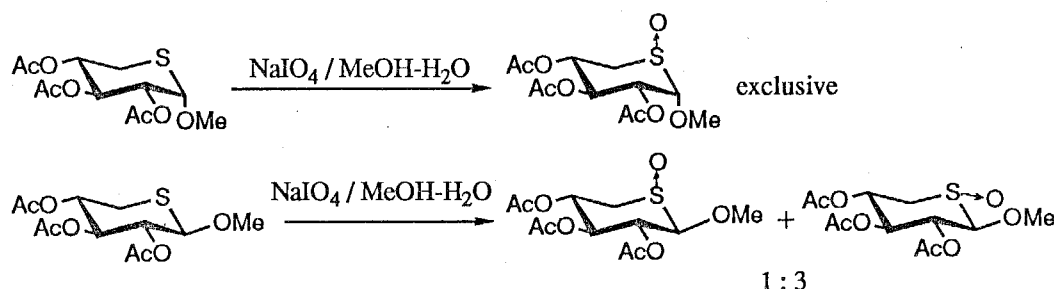


図-37 5-チオ-D-キシロピラノシド誘導体の過ヨウ素酸酸化¹⁴³

るいは過酸化水素による酸化を行い¹⁴⁴、酸化剤やアノマー位の立体配置にかかわらずアキシャルスルホキシドが優先して生成することを見いだしている(図-38)。Whistlerらの推定構造が正しいとすれば、メチル 2,3,4-トリ-O-アセチル-5-チオ-β-D-キシロピラノシドと相当する5-チオ-D-リボピラノシド誘導体の間で、過ヨウ素酸酸化の立体選択性が逆転している。即ち、γ位の置換基に対しtransのスルホキシドが優先しており、これは式44のチアン誘導体でもみられた傾向であり、興味深い。

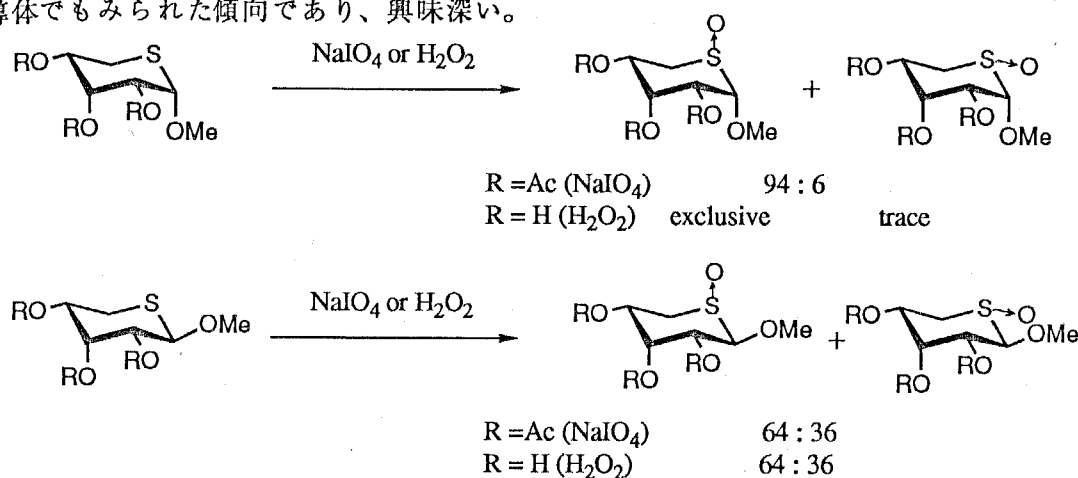


図-38 5-チオ-D-リボピラノシド誘導体の酸化¹⁴⁴

さて、先にも触れたようにπ面選択性を支配する因子としては立体効果以外に立体電子的效果も見逃せない。スルフィドの酸化における立体選択性に立体電子的效果が関与するという実験的証拠は今まで見いだされていないが、酸化反応速度が電子的效果に強く依存することは古くから知られている^{133,145}。例えば、ジイソプロピルスルフィドの過酸による酸化の速度がジメチルスルフィドに比して約50%であるのに対し、β,β'-ジクロロジエチルスルフィドの過酸による酸化速度はジエチルスルフィドに比して約2%とかなり低下する(表-21)¹⁴⁵。即ち、酸化速度が、α位の分岐よりもβ位の電子吸引基にはるかに強く依存している。本研究ではこの点に着目し、5-チオ-α-D-グルコピラノシド骨格の各位置に種々の電子的性質が異なる置換基を配置し、求電子的酸化の立体選択性に与える影響を調べることにした。

表-21 H_2O_2 -AcOHによるスルフィドの酸化速度

Substrate	K	Rel. Rate
MeSMe	0.02	100
EtSEt	0.015	75
iPrSiPr	0.011	55
ClEtSEt	0.0023	11.5
ClEtSEtCl	0.00027	1.4
ClPrSPrCl	0.0032	16

第一節 5-チオグルコース誘導体のmCPBA酸化—スルホキシドの構造と立体選択性 酸化反応

メトキシ基($\sigma_I=0.30$, $\sigma_R=-0.58$)¹⁴⁶とアセトキシ基($\sigma_I=0.38$, $\sigma_R=-0.30$)¹⁴⁶はその電子的性質に顕著な差があるので、立体電子効果が関わる種々の現象への影響にも差が出てくる可能性が大きい^{9,10}。そこで、第一章ですでに合成を行った、メチル 2,3,4,6-テトラ-O-メチル-5-チオ- α -D-グルコピラノシド23、メチル 2,3,6-トリ-O-アセチル-4-O-メチル-5-チオ- α -D-グルコピラノシド22、メチル 2,3,4,6-テトラ-O-アセチル-5-チオ- α -D-グルコピラノシド20、1-O-アセチル-2,3,4,6-テトラ-O-メチル-5-チオ- α -D-グルコピラノース25、1,4-ジ-O-アセチル-2,3,6-トリ-O-メチル-5-チオ- α -D-グルコピラノース39、及び1,2,3,4,6-ペンタ-O-アセチル-5-チオ- α -D-グルコピラノース14の6種類の5-チオグルコース誘導体を基質として選び、そのmCPBA酸化の検討を種々の条件下で行った(表-22、式45)。なお、アキシアルスルホキシドとエクアトリアルスルホキシドの生成比は¹HNMRスペクトルにおける積分値より求め、立体配置は102aのX線解析と¹HNMRスペクトルにおける経験則より決定したがこれらについては後で述べる。

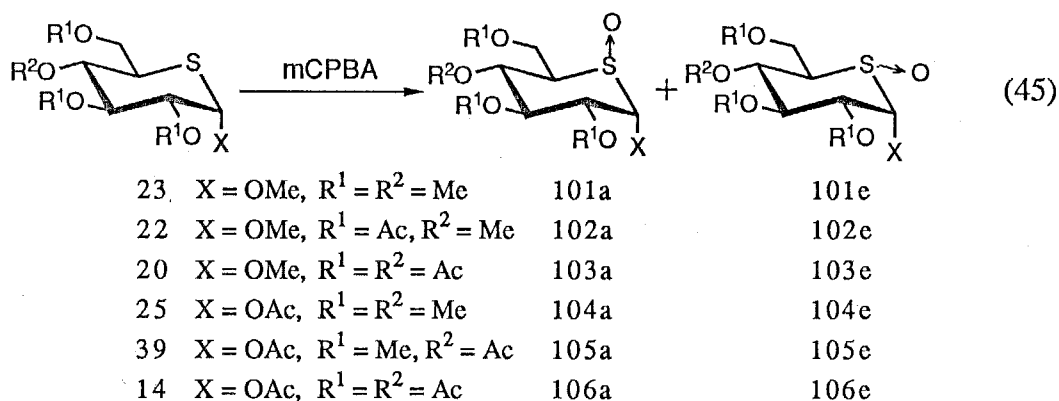


表-22にあげた結果より以下の傾向が観察された。i) 1位がメトキシ基のときアキシアルスルホキシド、1位がアセトキシ基のときエクアトリアルスルホキシドが優先して生成する。ii) 1位以外の置換基の変化は立体選択性にほとんど影響しない。iii) 反応温度の上昇に伴い選択性は低下するが、その影響は顕著ではない。iv) 極性溶媒(アセトニトリル)は選択性に顕著な影響を与えない(但し、14のアセトニトリル中の酸化では顕著な選択性の低下が見られた)。

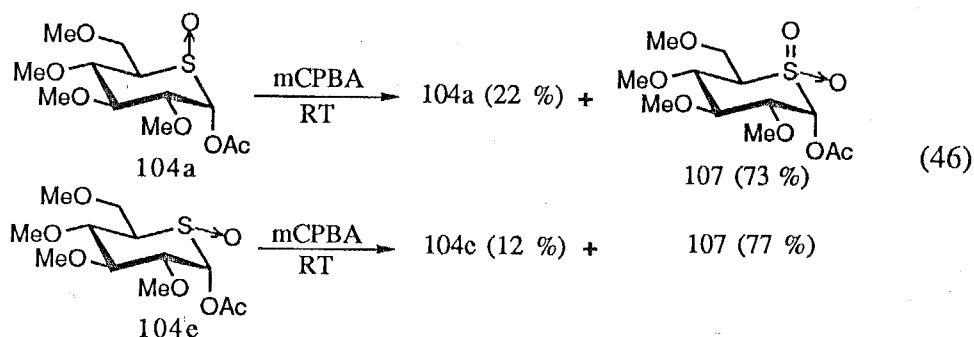
緒言でも述べたように一般にスルフィドの過酸による酸化は速度論支配の反応であることがわかっている。しかし、速度論支配の反応であるか熱力学支配の反応であるかは選択性を論ずる上で非常に重要なので¹³⁴、これを確認することにした。アキシアルスルホキシド104a、エクアトリアルスルホキシド104eにそれぞれ室温においてmCPBAを作用させたところ、スルホン誘導体107が得られたが、このとき回収されるスルホキシドにはいずれも異性体が含まれていなかった(式46)。これにより、mCPBA酸化の反応系内ではスルホキ

表-22 5-チオグルコース誘導体のmCPBA酸化

	Compound			Solvent	Temp/°C ^{a)}		Product	
	X	R ¹	R ²				ax:eq ^{b)}	Yield/%
23	MeO	Me	Me	CH ₂ Cl ₂	-20	101	85:15	86
					0		83:17	86
					RT		81:19	73
				CH ₃ CN	-20		86:14	85
					RT		87:13	43
22	MeO	Ac	Me	CH ₂ Cl ₂	-20	102	85:15	92
					0		83:17	96
					RT		76:24	93
				CH ₃ CN	-20		87:13	74
					RT		86:14	97
20	MeO	Ac	Ac	CH ₂ Cl ₂	-20	103	83:17	86
					0		80:20	96
					RT		75:25	87
				CH ₃ CN	-20		92: 8	66
					RT		90:10	98
25	AcO	Me	Me	CH ₂ Cl ₂	-20	104	35:65	85
					0		38:62	96
					RT		41:59	89
				CH ₃ CN	-20		34:66	85
					RT		38:62	100
39	AcO	Me	Ac	CH ₂ Cl ₂	-20	105	31:69	93
				CH ₃ CN	-20		39:61	60
				AcOEt	-20		30:70	75
14	AcO	Ac	Ac	CH ₂ Cl ₂	-20	106	29:71	69
					0		32:68	86
					RT		34:66	88
				CH ₃ CN	-20		51:49	32
					RT		51:49	87

a) RT; 20-30°C. b) Determined by 100 MHz ¹H NMR. In the cases of **104** and **105**, the ratios were estimated by the isolated yields.

シドの反転が起こらないことが確認され、従って速度論支配の反応であることが支持された。



緒言で述べた4-tert-ブチルチアンのmCPBA酸化におけるエクアトリアル選択性についてJohnsonらは3,5位アキシアル水素原子とmCPBAの立体反発によるものと考えている¹²⁸。しかし本研究で見いだされた立体選択性の逆転は、メトキシ基とアセトキシ基の嵩高さに起因するとは考えにくい。また、高い極性を持ちルイス塩基性が比較的高いアセトニトリルを溶媒に用いても立体選択性に顕著な変化が見られないことから、遷移状態におけるS-O結合とグリコシド結合との双極子-双極子相互作用¹⁴⁷やmCPBAと基質が持つ酸素原子との間の水素結合¹⁴⁸が関連するとは思えない。したがって、何らかの軌道相互作用が関連する可能性が強いが、これを検証するためには電子的性質が異なる種々の置換基を5-チオグルコースの1位に導入し、その立体選択性と電子的効果の関連を調べる必要がある。これについては第二節で検討を行う。

スルホキシド誘導体の立体構造

102aのスルホキシド酸素の配向はX線結晶解析によりaxial(R配置)であることがわかった(図-39)。

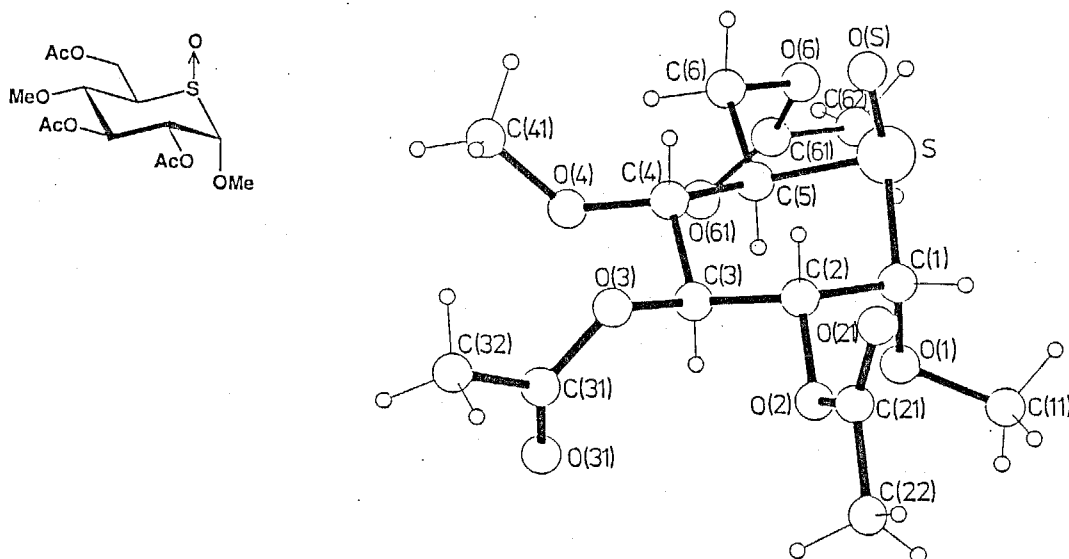


図-39 102aの分子構造

表-23 102aの各結合の長さ (1/Å) ^{a)}

S-O(S)	1.492(7)	O(3)-C(31)	1.34(1)	C(1)-C(2)	1.53(1)
S-C(1)	1.839(9)	O(4)-C(4)	1.41(1)	C(2)-C(3)	1.48(1)
S-C(5)	1.833(9)	O(4)-C(41)	1.41(1)	C(3)-C(4)	1.52(1)
O(1)-C(1)	1.42(1)	O(6)-C(6)	1.43(1)	C(4)-C(5)	1.53(1)
O(1)-C(11)	1.41(1)	O(6)-C(61)	1.34(1)	C(5)-C(6)	1.51(1)
O(2)-C(2)	1.46(1)	O(21)-C(21)	1.19(1)	C(21)-C(22)	1.48(1)
O(2)-C(21)	1.33(1)	O(31)-C(31)	1.19(1)	C(31)-C(32)	1.53(1)
O(3)-C(3)	1.44(1)	O(61)-C(61)	1.18(1)	C(61)-C(62)	1.51(1)

a) Numbers in parentheses are estimated standard deviations.

表-24 102aの各結合角 (°) ^{a)}

S-C(1)-O(1)	107.4(5)	O(6)-C(6)-C(5)	111.3(7)
S-C(1)-C(2)	109.7(6)	O(6)-C(61)-O(61)	123.6(9)
S-C(5)-C(4)	110.2(5)	O(6)-C(61)-C(62)	110.7(8)
S-C(5)-C(6)	108.4(6)	O(21)-C(21)-C(22)	126.5(8)
O(S)-S-C(1)	106.7(4)	O(31)-C(31)-C(32)	125.1(9)
O(S)-S-C(5)	106.6(3)	O(61)-C(61)-C(62)	124.3(9)
O(1)-C(1)-C(2)	109.6(7)	C(1)-S-C(5)	96.0(4)
O(2)-C(2)-C(1)	106.5(6)	C(1)-O(1)-C(11)	113.4(7)
O(2)-C(2)-C(3)	106.3(6)	C(1)-C(2)-C(3)	115.6(7)
O(2)-C(21)-O(21)	122.3(8)	C(2)-O(2)-C(21)	118.8(6)
O(2)-C(21)-C(22)	111.2(7)	C(2)-C(3)-C(4)	112.7(6)
O(3)-C(3)-C(2)	107.5(6)	C(3)-O(3)-C(31)	118.5(6)
O(3)-C(3)-C(4)	106.4(6)	C(3)-C(4)-C(5)	111.6(6)
O(3)-C(31)-O(31)	124.1(8)	C(4)-O(4)-C(41)	115.5(7)
O(3)-C(31)-C(32)	110.6(8)	C(4)-C(5)-C(6)	113.1(7)
O(4)-C(4)-C(3)	109.2(6)	C(6)-O(6)-C(61)	114.6(7)
O(4)-C(4)-C(5)	109.0(6)		

a) Numbers in parentheses are estimated standard deviations.

表-25 102aの各二面角 ($\phi/^\circ$)^{a)}

S-C(1)-O(1)-C(11)	103.3(7)	O(21)-C(21)-O(2)-C(2)	2.(1)
S-C(1)-C(2)-O(2)	179.4(5)	O(31)-C(31)-O(3)-C(3)	2.(1)
S-C(1)-C(2)-C(3)	61.6(8)	O(61)-C(61)-O(6)-C(6)	348.(1)
S-C(5)-C(4)-O(4)	174.0(5)	C(1)-S-C(5)-C(4)	60.2(6)
S-C(5)-C(4)-C(3)	294.6(7)	C(1)-S-C(5)-C(6)	184.5(6)
S-C(5)-C(6)-O(6)	64.9(8)	C(1)-C(2)-O(2)-C(21)	98.2(8)
O(S)-S-C(1)-O(1)	171.7(5)	C(1)-C(2)-C(3)-C(4)	301.(1)
O(S)-S-C(1)-C(2)	52.6(7)	C(2)-O(2)-C(21)-C(22)	182.5(7)
O(S)-S-C(5)-C(4)	310.8(7)	C(2)-C(1)-S-C(5)	303.3(6)
O(S)-S-C(5)-C(6)	75.0(6)	C(2)-C(1)-O(1)-C(11)	222.4(8)
O(1)-C(1)-S-C(5)	62.3(6)	C(2)-C(3)-O(3)-C(31)	233.3(8)
O(1)-C(1)-C(2)-O(2)	61.6(8)	C(2)-C(3)-C(4)-C(5)	59.8(9)
O(1)-C(1)-C(2)-C(3)	304.(1)	C(3)-O(3)-C(31)-C(32)	186.1(7)
O(2)-C(2)-C(3)-O(3)	66.1(7)	C(3)-C(2)-O(2)-C(21)	222.0(7)
O(2)-C(2)-C(3)-C(4)	183.0(6)	C(3)-C(4)-O(4)-C(41)	112.8(8)
O(3)-C(3)-C(2)-O(1)	184.0(6)	C(3)-C(4)-C(5)-C(6)	173.1(7)
O(3)-C(3)-C(4)-O(4)	297.9(8)	C(4)-C(3)-O(3)-C(31)	112.4(8)
O(3)-C(3)-C(4)-C(5)	177.3(6)	C(5)-C(4)-O(4)-C(41)	235.0(8)
O(4)-C(4)-C(3)-C(2)	180.3(7)	C(5)-C(6)-O(6)-C(61)	91.0(9)
O(4)-C(4)-C(5)-C(6)	52.4(9)	C(6)-O(6)-C(61)-C(62)	181.0(8)
O(6)-C(6)-C(5)-C(4)	187.4(7)		

a) Numbers in parentheses are estimated standard deviations.

表-26 ¹H NMRデータ

Compd	H-1	H-2	H-3	H-4	H-5	H-6a	H-6b	Others
	J _{1,2}	J _{2,3}	J _{3,4}	J _{4,5}	J _{5,6a}	J _{5,6b}	J _{6a,6b}	
23 ^a	4.55	— ^b 3.2~3.7—	—	—	2.99	3.80	—	3.38, 3.45, 3.51, 3.57, and 3.61(OMe)
	1.5	— ^b	—	9.0	4.0	1.2	9.5	
101a ^c	4.62	—	—	—	—	—	—	3.44, 3.53, 3.57, 3.60, and 3.62(OMe)
	2.5	—	—	—	—	—	—	
101e ^c	4.96	—	—	—	—	—	—	3.4~3.9(OMe)
	2.0	—	—	—	—	—	—	
22 ^a	4.56	5.09	5.42	3.54	3.23	4.36	4.36	2.05, 2.08, 2.10(Ac), 3.41, and 3.44(OMe)
	2.8	9.8	8.5	11.0	3.5	3.5	0	
102a ^c	4.75	5.67	5.46	3.88	3.10	4.41	4.80	2.10(Acx2), 2.14(Ac), 3.46, and 3.62(OMe)
	2.2	10.0	8.5	11.0	9.2	4.0	11.0	
102e ^c	5.00	—	5.31	—	—	—	—	2.11, 2.12, 2.17(Ac), 3.49, and 3.92(OMe)
	0	9.0	9.0	—	—	—	—	
20 ^c	4.67	5.06	5.36	5.19	3.35	4.51	3.92	1.94, 1.96, 1.98, 2.03(Ac), and 3.47(OMe)
	3.0	10.0	8.8	10.0	4.2	2.8	12.0	
103a ^d	4.84	5.75	5.55	5.63	3.24	4.43	4.48	2.02, 2.06, 2.10, 2.11(Ac), and 3.64(OMe)
	2.4	10.0	10.0	11.2	8.7	4.6	11.5	
103e ^d	5.05	5.00	5.55	5.17	3.74	4.30	4.72	2.02, 2.05, 2.09, 2.10(Ac), and 3.89(OMe)
	~0	10.7	11.3	11.8	~0	~0	12.7	
25 ^a	6.06	—	3.02~3.62—	—	—	3.72	—	2.08(Ac), 3.32, 3.40(OMe), and 3.77(OMex2)
	2.5	—	—	—	4.8	—	9.8	
104a ^d	6.24	3.97	3.44	3.81	2.86	3.60	3.95	2.15(Ac), 3.44, 3.49, 3.57, and 3.63(OMe)
	2.8	9.8	9.8	9.8	9.8	4.3	9.2	
104e ^d	6.54	3.27	3.45	3.31	3.15	3.77	3.90	2.25(Ac), 3.43, 3.47, 3.60, and 3.61(OMe)
	2.0	9.6	9.6	11.6	2.0	2.0	10.0	
107 ^c	5.97	3.71	3.35	— ^c	3.20	—	3.9~4.0—	2.20(Ac), 3.41, 3.45(OMe), and 3.61(OMex2)
	3.0	9.4	9.4	10.5	2.0	4.3	—	
39 ^a	6.16	3.53	3.40	5.12	—	3.44~3.38—	—	2.12, 2.15(Ac), 3.31, 3.45, and 3.52(OMe)
	3.2	9.4	9.4	10.5	—	—	—	
105a ^c	6.29	4.10	—	5.44	3.01	—	3.4~3.9—	2.15, 2.19(Ac), 3.42, 3.51, and 3.55(OMe)
	3.0	10.2	11.5	9.2	4.5	11.8	—	
105e ^d	6.58	3.41	3.54	5.15	3.32	3.58	3.79	2.15, 2.28(Ac), 3.34, 3.48, and 3.50(OMe)
	2.0	10.0	10.0	11.9	—	2.6	10.3	
14 ^c	6.10	—	5.0~5.6—	—	3.58	4.04	4.36	2.00, 2.02, 2.05, 2.08, and 2.18(Ac)
	2.5	—	—	9.8	3.0	4.8	12.0	
106a ^d	6.32	5.86	5.53	5.68	3.24	4.42	4.50	2.03, 2.04, 2.08, 2.11, and 2.24(Ac)
	2.8	10.4	10.4	10.4	9.2	4.4	11.9	
106e ^d	6.55	5.20	5.53	5.25	3.58	4.27	4.73	2.01, 2.05, 2.06, 2.10, and 2.33(Ac)
	2.4	10.4	10.4	11.2	~2	~2	11.1	

a) Data from Chapter 1, Sect 1. b) Unidentified. c) Determined by 100 MHz ¹H NMR.d) Determined by 500 MHz ¹H NMR. e) 3.4~3.8

2つのC-S-O結合角(平均106.6°)とC-S-C結合角(96.0°)は典型的なスルホキシドの構造的特徴を示しているが、結合長(1.492Å)は鎖状スルホキシドに比して若干長い(表23-25)¹³²。環周囲の平均ねじれ角(60.5°)はペンタ-O-アセチル-5-チオ- α -D-グルコピラノース(58.2°)¹⁴⁹やメチル 5-チオ- α -D-リボピラノシド(57.4°)¹⁵⁰のそれよりも大きい。また、グリコシド結合(C-O-C-S)のねじれ角(103.1°)はエキソアノマー効果から予想される(60°)^{13,151}よりずっと大きい。

表-27 アキシアルスルホキシドとエクアトリアルスルホキシドの環プロトンの化学シフト差 ($\Delta\delta_{ax-eq/ppm}$)

Sulfoxides	H-1	H-2	H-3	H-4	H-5
101	-0.34	—	—	—	—
102	-0.25	—	0.15	—	—
103	-0.21	0.75	0	0.46	-0.50
104	-0.30	0.70	-0.01	0.50	-0.29
105	-0.29	0.69	—	0.29	-0.31
106	-0.23	0.66	0	0.43	-0.34

102aの¹HNMRスペクトル(表-26)はチアンオキシド類でアキシアルスルホキシドにおいて典型的に見られるシン-アキシアルプロトン(H-2,H-4)に対する非遮蔽化効果^{131,144,152}を示している。このような非遮蔽化効果は他のアキシアルスルホキシドでも見られた(表-27)。また、エクアトリアルスルホキシド誘導体における1位のエクアトリアルプロトンの化学シフトが、アキシアルスルホキシド誘導体のそれよりも低磁場側($\Delta\delta$;約0.3ppm)に現われることが見い出された(表-27)。このような現象は、チアンオキシド類において観測されているが、特に指摘はされていない^{131,144}。スルホキシド結合の磁気異方性がこれらの現象を支配しているとすれば、エクアトリアルスルホキシド誘導体におけるS-O結合とアノマー位のC-H結合との間の二面角がアキシアルスルホキシド誘導体のそれよりも小さいことが推定される(図-40)。さらに、アキシアルスルホキシド誘導体における5位のプロトンの化学シフトはエクアトリアルスルホキシド誘導体のそれよりも高磁場側($\Delta\delta$;0.3-0.5ppm)に現われることから、S-O結合がアセチレン型の磁気異方性を持つことが支持される¹⁵²。

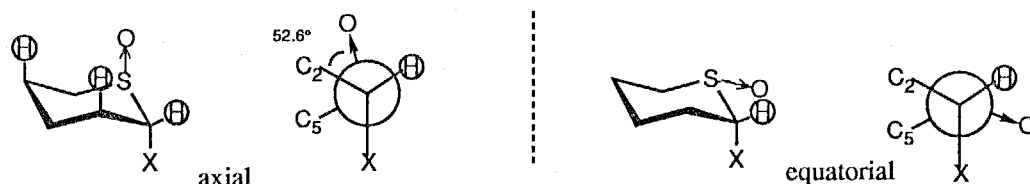


図-40 ¹HNMRスペクトルから推定されるスルホキシド結合の立体配座

第二節 mCPBA酸化における立体選択性と1位の置換基効果の関連

第一節で種々の5-チオ- α -D-グルコピラノース誘導体に対するmCPBA酸化を検討した結果、1位の置換基がメトキシ基のときアキシアルスルホキシド、アセトキシ基のときエクアトリアルスルホキシドが優先することが見い出された。また、種々の条件検討から、この立体選択性が1位置換基の電子的効果に依存することが示唆された。そこで本節では、電子的性質が異なる種々の置換基を5-チオグルコース誘導体の1位に導入し、そのmCPBA酸化における立体選択性と置換基効果との関連を調べた。

基質合成

第一章第一節において合成された、2,3,4,6-テトラ-O-アセチル-5-チオ-D-グルコピラノース15に対し種々の塩化p-置換ベンゾイル、塩化メトキシカルボニル、及び塩化ピバロイルを作用させ相当する1-O-アシル誘導体108-114を合成した(図-41)。また、15に塩化メトキシメチルを作用させ1-O-メトキシメチル誘導体115を合成した。これらの1-O-置換誘導体の¹HNMRスペクトルにおける1位プロトンの結合定数($J_{1,2}$; 1-3Hz)は α 配置を示しており、 β 配置のシグナルは観測されないか、5%以下であった。次にペンタアセタート誘導体14に対し既知の方法に従い1位をプロモ化しプロモ誘導体⁵¹とした後スズヒドリドにより還元し1-デオキシ誘導体116⁵⁴を合成した。また、アクリロニトリルを用いるラジカルトラップ反応¹⁵³により1-シアノエチル誘導体117を合成した。この反応においても、 α 配置のC-グリコシドのみが得られたが、これは相当する環酸素類似体においても見られる傾向である¹⁵³。

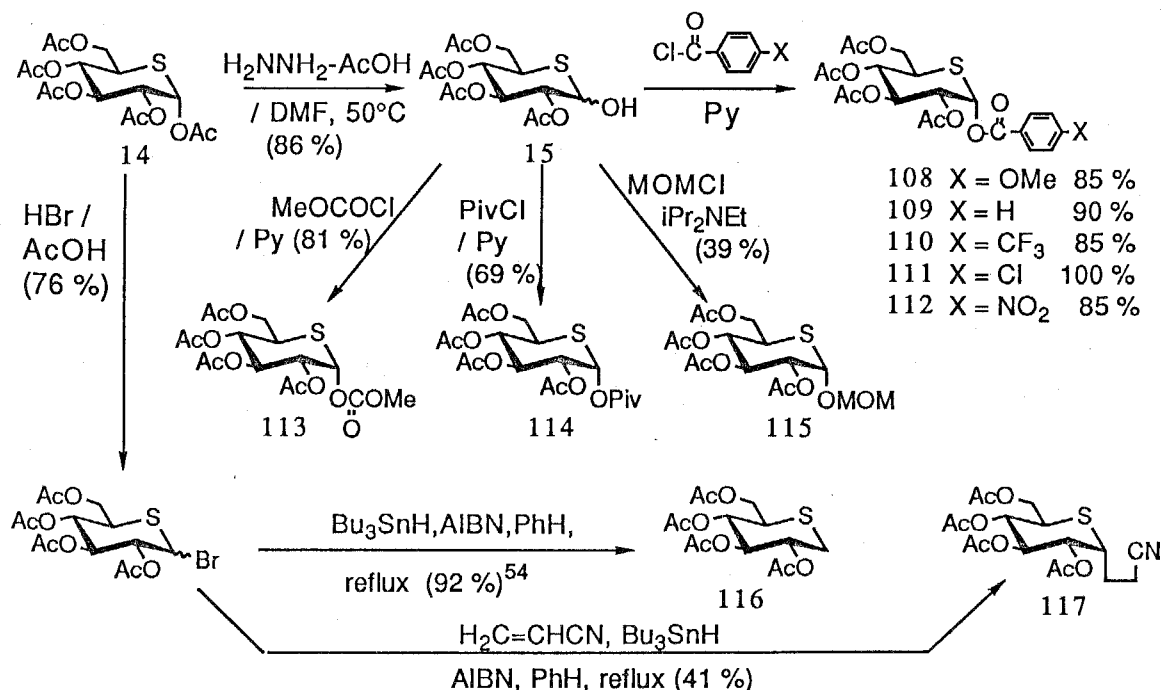


図-41 1-置換-5-チオグルコース誘導体の合成

mCPBA酸化

1-置換-5-チオグルコース誘導体108-117に対してmCPBA酸化を行った結果を表-28に示す(式47)。スルホキシドの立体配置は第一節で見いだされた¹HNMRスペクトルにおける化学シフトの経験則により決定し、異性体比はシグナルの積分比より求めた(表29-31)。

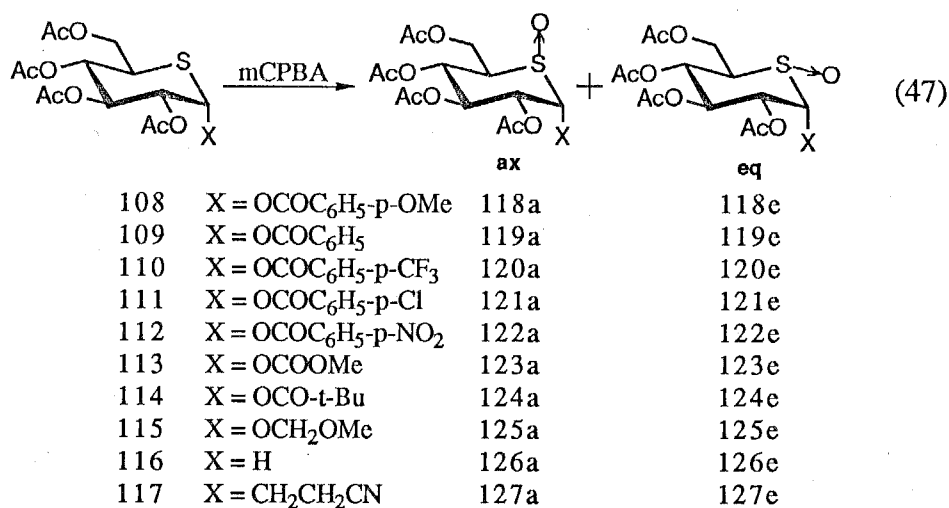


表-28 1-置換-5-チオグルコース誘導体のmCPBA酸化

Subst.	X	Sulfoxides	Yield/%	ax : eq
20	OMe	103	86	83 : 17 ^{a,c}
14	OAc	106	69	29 : 71 ^{a,c}
108	OCOC ₆ H ₄ -p-OMe	118	70	42 : 58 ^b
109	OCOC ₆ H ₅	119	50	38 : 62 ^c
110	OCOC ₆ H ₄ -p-CF ₃	120	51	27 : 73 ^b
111	OCOC ₆ H ₄ -p-Cl	121	49	36 : 64 ^b
112	OCOC ₆ H ₄ -p-NO ₂	122	55	24 : 76 ^c
113	OCOOMe	123	57	30 : 70 ^c
114	OCO-t-Bu	124	65	35 : 65 ^c
115	OCH ₂ OMe	125	78	63 : 37 ^b
116	H	126	85	44 : 56 ^b
117	CH ₂ CH ₂ CN	127	75	66 : 34 ^b

^aData from Chapt. 3, Sect. 1. ^bDetermined by 500 MHz

¹HNMR. ^cDetermined by 100 MHz ¹HNMR.

表-29 ¹H NMRデータ (化学シフト δ /ppm; 結合定数 /Hz)

Compd	H-1	H-2	H-3	H-4	H-5	H-6a	H-6b	AC	Aromatic & Others
	$J_{1,2}$	$J_{2,3}$	$J_{3,4}$	$J_{4,5}$	$J_{5,6a}$	$J_{5,6b}$	$J_{6a,6b}$		
108 ^{a)}	6.41	5.75—5.31			3.76	4.13	4.47	2.12(6H), 2.07, 2.01	8.08, 7.03 (each d)
	3.0			10.2	3.0	4.8	11.8		
118a ^{b)}	6.53	5.98	5.66	5.69	3.36	4.53	4.44	2.10, 2.07, 2.05, 2.01	8.09—8.00, 7.01—6.99
	2.8	10.4	10.4	12.0	4.3	9.3	12.2		
118e ^{b)}	6.80	5.31	5.66	5.30	3.70	4.77	4.29	2.10, 2.09, 2.04, 2.02	8.09—8.00, 7.01—6.99
	2.0	10.4	10.4	11.9	1.5	2.0	12.2		
109 ^{a)}	6.48	5.70—5.34			3.76	4.15	4.51	2.15(6H), 2.09, 2.03	8.24—8.08, 7.76—7.44
	3.0			10.8	2.8	5.2	12.0		
119a ^{b)}	6.56	5.99	5.72—5.67		3.36	4.54	4.45	2.11, 2.07, 2.05, 2.02	8.06(d), 7.70(t), 7.55(t)
	2.7	9.9	—	10.1	4.4	9.3	12.1		
119e ^{b)}	6.83	5.33	5.67	5.31	3.70	4.77	4.29	2.11, 2.09, 2.04, 2.02	8.13(d), 7.67(t), 7.54(t)
	1.8	10.1	10.1	10.1	2.1	1.8	12.8		
110 ^{a)}	6.40	5.72—5.28			3.72	4.10	4.42	2.11(6H), 2.05, 1.98	8.20, 7.78 (each d)
	3.0			11.0	3.0	5.0	12.0		
120a ^{b)}	6.57	6.00	5.67	— ^{e)}	3.40	4.55	4.45	2.11, 2.07, 2.06, 2.04	8.19(d), 7.83—7.80(m)
	2.7	10.1	10.1	— ^{e)}	4.3	9.2	12.2		
120e ^{b)}	6.82	5.34	5.67	5.30	3.67	4.77	4.30	2.11, 2.09, 2.05, 2.03	8.25(d), 7.83—7.80(m)
	2.0	10.7	9.8	11.9	1.4	2.1	12.8		
111 ^{a)}	6.39	5.72—5.24			3.72	4.11	4.46	2.12(6H), 2.08, 2.00	8.00, 7.47 (each d)
	2.0			— ^{e)}	3.0	4.8	12.0		
121a ^{b)}	6.54	5.99	5.65	— ^{e)}	3.36	4.54	4.44	2.10, 2.05, 2.04, 2.01	7.99(d), 7.53—7.50
	2.8	10.4	10.4	— ^{e)}	4.3	9.2	12.0		
121e ^{b)}	6.80	5.32	5.65	5.29	3.66	4.77	4.29	2.11, 2.09, 2.04, 2.02	8.05(d), 7.53—7.50
	2.3	10.4	9.8	11.9	1.2	2.1	12.8		

表-29 (続き)

Compd	H-1	H-2	H-3	H-4	H-5	H-6a	H-6b	Ac	Aromatic	
	$J_{1,2}$	$J_{2,3}$	$J_{3,4}$	$J_{4,5}$	$J_{5,6a}$	$J_{5,6b}$	$J_{6a,6b}$			
112 ^{a)}	6.55	5.84—5.38		3.83		4.22	4.55	2.19(6H), 2.14, 2.07	8.56—8.31	
	1.2			8.0	2.6	5.0	12.0			
122a ^{b)}	6.58	6.00	5.67	5.71	3.21		4.56	4.46	2.11, 2.08, 2.07, 2.02	8.39—8.24
	2.6	10.3	10.3	— ^{c)}	4.5	9.2	12.2			
122e ^{b)}	6.82	5.35	5.67	5.30	3.67		4.78	4.30	2.12, 2.10, 2.06, 2.04	8.39—8.24
	2.1	10.7	9.8	12.0	1.5	2.1	12.8			
113 ^{a)}	6.04	5.66—5.23			3.67		4.48	4.10	2.14, 2.11, 2.09, 2.07	3.94(OMe)
	3.0			9.8	4.5	3.0	12.0			
123a ^{b)}	6.15	5.86	5.55	5.69	3.24		4.50	4.43	2.10, 2.07, 2.05, 2.03	3.90(OMe)
	2.8	10.1	10.1	11.4	4.3	9.2	11.9			
123e ^{b)}	6.33	5.21	5.57	5.24	3.63		4.72	4.27	2.09, 2.08, 2.05, 2.01	3.91(OMe)
	2.2	10.3	10.3	11.9	1.5	2.1	12.8			
114 ^{a)}	6.21	5.28	5.62—5.30		3.64		4.45	4.14	2.12, 2.09, 2.06, 2.00	1.34(tBu)
	2.8	9.8		10.2	5.0	3.0	12.0			
124a ^{a)}	6.35	5.95—5.18			3.27		4.57—4.43	2.16—2.05		1.32(tBu)
	2.0			—	—	—				
124e ^{a)}	6.57	5.95—5.18			3.57		4.80	4.33	2.15, 2.11, 2.07, 2.05	1.41(tBu)
	2.0			13.0	2.0	2.0	13.0			
115 ^{a)}	5.12	5.27	5.59	5.31	3.53		4.46	4.10	2.10, 2.09, 2.07, 2.04	5.07, 4.64(J=7.0Hz, -CH ₂ -)
	3.0	9.2	9.2	10.0	5.0	3.8	12.0			3.45(OMe)
125a ^{b)}	5.15	5.78	5.59	5.65	3.31		4.48	4.43	2.10, 2.08, 2.06, 2.03	4.78, 4.72(J=6.9Hz, -CH ₂ -)
	2.6	10.1	10.1	9.8	4.6	8.9	11.9			3.42(OMe)
125e ^{b)}	5.35	5.04	5.62	5.20	3.67		4.75—4.6	4.27	2.101, 2.09, 2.05, 2.01	5.05, 4.86(J=6.7Hz, -CH ₂ -)
	2.1	10.7	9.6	12.0	1.8	1.8	12.5			3.49(OMe)

a) Measured at 100 MHz in CDCl₃. b) Measured at 500 MHz in CDCl₃. c) Unidentified.

表-30 116、126の¹H NMRデータ (化学シフト δ/ppm; 結合定数 /Hz)

Compd	H-1a	H-1e	H-2	H-3	H-4	H-5	H-6a	H-6b	Ac
	J _{1a,1e}	J _{1a,2}	J _{1e,2}	J _{2,3}	J _{3,4}	J _{4,5}	J _{5,6a}	J _{5,6b}	J _{6a,6b}
1g ^{a)}	2.67	2.88	— ^{b)}	—	5.21	3.17	4.14	4.25	2.01, 2.02, 2.03, and 2.07
	12.8	10.1	3.9	—	10.1	9.5	3.3	5.9	11.9
2g ^{e)}	2.60	3.65	5.73	5.34	5.68	3.05	4.35	4.46	2.04, 2.05, 2.07, and 2.10
	13.9	12.0	3.9	9.8	9.8	11.5	9.8	4.3	12.0
3g ^{e)}	2.99	3.81	5.09	5.31	5.23	3.12	4.40	4.68	2.02, 2.05, 2.07, and 2.08
	11.8	12.0	3.6	9.8	9.8	11.5	1.9	2.6	12.8

a) Data from ref.54. b) Unidentified. c) Determined by 500 MHz ¹H NMR.

表-31 117、127の¹H NMRデータ (化学シフト δ/ppm; 結合定数 /Hz)^{a)}

Compd	H-1	H-2	H-3	H-4	H-5	H-6a	H-6b	Ac	-CH ₂ CH ₂ CN
	J _{1,2}	J _{2,3}	J _{3,4}	J _{4,5}	J _{5,6a}	J _{5,6b}	J _{6a,6b}		
117	3.10	5.34	5.22	5.18	3.28	4.29	4.10	2.09, 2.07, 2.03, 2.02	2.70—2.00
	4.9	9.4	9.4	9.4	5.5	3.5	12.0		
127a	3.62	5.82	5.37	5.56	3.23	4.49	4.41	2.11, 2.10, 2.07, 2.05	2.78—2.49
	4.3	9.5	9.5	11.0	4.6	9.2	11.9		
127e	3.79	5.24	5.32	5.18	3.20	4.67	4.33	2.14, 2.10, 2.04, 2.02	2.32—1.80
	4.1	9.8	9.8	11.9	2.3	2.0	12.7		

a) Measured at 500MHz in CDCl₃.

表-28より1-O-(p-置換ベンゾイル)誘導体108-112のmCPBA酸化においては、p位置換基の電子吸引性の増加に伴い、明らかにエクアトリアル選択性の向上が見られた。そこで、これらをハメットプロットにより解析したところ、式48(追記参照)に示すように σ_p 値¹⁵⁴と立体選択性の間で高い相関性が見られた(図-42)。

$$\log (ax/eq) = -0.36\sigma_p - 0.22 \quad (r=0.982) \quad (48)$$

この結果は、反応中心よりずっと遠隔にある置換基の電子的な変化が立体選択性に影響を及ぼすことを示すものであるが、これだけで立体選択性発現の機構を論ずるのは困難である。しかしながら、 $\sigma_p = \sigma_I + \sigma_R$ ¹⁵⁴であり、置換基の誘起効果及び共鳴効果の両方がベンゼン環及びカルボニル部分を介して反応中心に作用した可能性が強い。そこで次に、1-置換誘導体14,20,109,116,117のmCPBA酸化における立体選択性を σ_I と σ_R を含むTaftの二元置換基パラメーター(Dual Substituent Parameter, DSP)¹⁵⁵式を用いて解析した(式49、図-43)。式49が示すように、1位、即ち反応中心の α 位に存在する置換基においても σ_I と σ_R の両者が立体選択性と関連しており、誘起及び共鳴効果の両者が反応中心に作用することがわかった。

$$\log (ax/eq) = -2.41(\sigma_I + \sigma_R) + 3.96 \times 10^{-2} \quad (r=0.959) \quad (49)$$

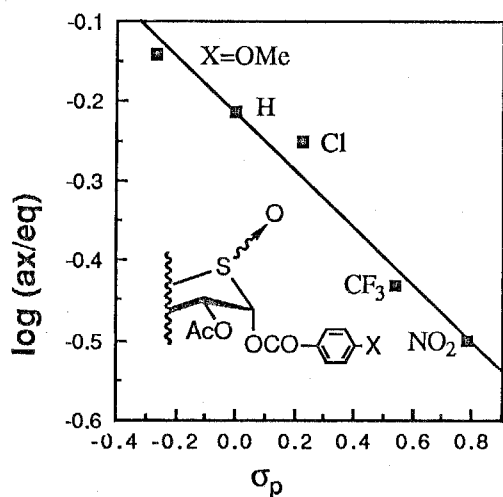


図-42 1-O-(p-置換ベンゾイル)誘導体におけるmCPBA酸化の立体選択性と σ_p 値の相関

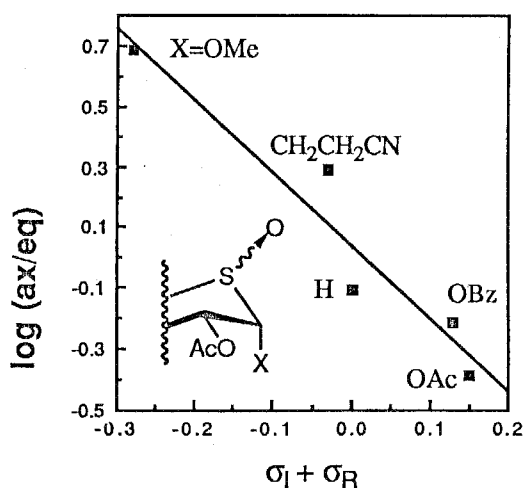


図-43 1-置換誘導体におけるmCPBA酸化の立体選択性と $\sigma_I + \sigma_R$ の相関

1-O-置換誘導体14,20,113,115のmCPBA酸化における立体選択性についても同様にDSP式を用い、式50に示す相関関係が得られるが(図-44)、 σ_I 値のみを用いても、式51のように式50と同様の相関性が得られることから、これだけでは共鳴効果が関与する証拠にはならない¹⁾。従って以後の議論では、1-O-(p-置換ベンゾイル)誘導体と1-置換誘導体を用いて得られた解析結果(式48,49)についてのみ触れる。

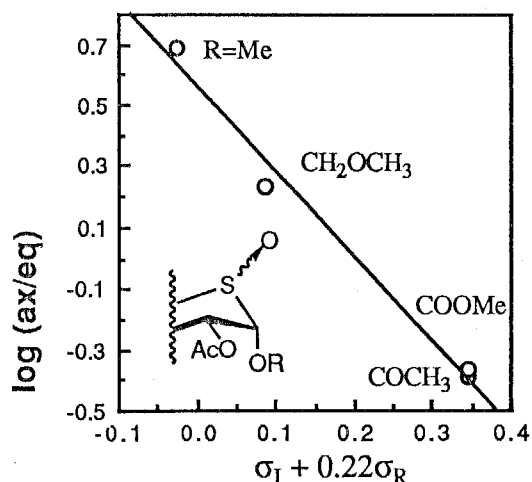


図-44 1-O-置換誘導体におけるmCPBA酸化の立体選択性と置換基定数の相関

$$\log(ax/eq) = -2.66(\sigma_I + 0.22\sigma_R) + 0.53 \quad (r=0.996) \quad (50)$$

$$\log(ax/eq) = -3.27\sigma_I + 0.629 \quad (r=0.996) \quad (51)$$

式48、を一般式として表すと $\log(ax/eq) = b_0 + b_1 X$ という形になるが(追記参照)、ここでXは置換基定数、 b_0 は置換基が水素原子のとき($X=0$)の $\log(ax/eq)$ の値に相当する定数、 b_1 は置換基定数Xに対する立体選択性 $\log(ax/eq)$ の感度をそれぞれ意味することは式から明らかである¹¹⁾。式49に比べ、式48の b_1 の絶対値が小さいのはp-置換基が反応中心から遠いため、置換基の変化に対して立体選択性が変化する感度が低いことを表すものと思われる。また、図-43に示すハメットプロットでは、より嵩高い置換基のプロットが回帰直線より上に、より小さい置換基のプロットが回帰直線より下にくる傾向が見られた。これは、立体選択性発現に立体的効果がわずかに関与することを示唆しており、1位の置換基とmCPBAの立体反発がエクアトリアルスルホキシド生成を抑制する傾向を表しているものと思われる。

¹⁾ Chartonらは置換基ZO-の置換基定数 $\sigma_{I,ZO}$ 、 $\sigma_{R,ZO}$ を置換基Zの置換基定数 $\sigma_{I,Z}$ 、 $\sigma_{R,Z}$ より見積る経験式を多くのデータから導いている(式52,53)¹⁶⁾。式52、53が示すように、ZO-の誘起効果、共鳴効果はそれぞれZの誘起、共鳴効果の両者に依存する。

$$\sigma_{I,ZO} = 0.434\sigma_{I,Z} + 0.241\sigma_{R,Z} + 0.299 \quad (52)$$

$$\sigma_{R,ZO} = 0.277(\sigma_{I,Z} + 1.5\sigma_{R,Z}) - 0.532 \quad (53)$$

式52、53より1-O-置換誘導体14,20,113,115のアノマー置換基の $\sigma_{I,ZO}$ 、 $\sigma_{R,ZO}$ を求め、立体選択性との相関を調べると、 $\sigma_{I,ZO}$ 値のみ(式54)、 $\sigma_{R,ZO}$ 値のみ(式55)、及び $\sigma_{I,ZO} + \sigma_{R,ZO}$ (式56)のいずれを置換基定数として選んでも良い相関性が得られた。

$$\log(ax/eq) = -4.77\sigma_{I,ZO} + 1.85 \quad (r=0.993) \quad (54)$$

$$\log(ax/eq) = -3.15\sigma_{R,ZO} - 1.33 \quad (r=0.973) \quad (55)$$

$$\log(ax/eq) = -1.90(\sigma_{I,ZO} + \sigma_{R,ZO}) - 6.49 \times 10^{-2} \quad (r=0.982) \quad (56)$$

これは $\sigma_{I,ZO}$ 値と $\sigma_{R,ZO}$ 値の間に比例関係が見られるためであり、1-O-置換誘導体のみを用いてDSP式による解析をすることが困難であることを示している。

立体効果の解析については第三節で触れる。

以上のように本節では、5-チオ- α -D-グルコピラノース誘導体のmCPBA酸化における立体選択性が1位置換基の電子的性質、即ち誘起及び共鳴効果に強く依存することを見出した。

<追記> $\log(ax/eq) = b_0 + b_1 X$ の誘導

基質の初濃度をa、アキシアルスルホキシドの濃度をx速度定数を k_{ax} 、エクアトリアルスルホキシドの濃度をy速度定数を k_{eq} とすると、それぞれの生成速度は

$$v_{ax} = \frac{dx}{dt} = k_{ax}(a-x-y)$$

$$v_{eq} = \frac{dy}{dt} = k_{eq}(a-x-y)$$

となる。したがって、

$$\frac{dx}{dy} = \frac{k_{ax}}{k_{eq}} \quad \therefore \frac{ax}{eq} = \frac{\int_0^\infty dx}{\int_0^\infty dy} = \frac{k_{ax}}{k_{eq}} \dots (i)$$

アキシアルスルホキシド(反応定数 ρ_{ax})、エクアトリアルスルホキシド(反応定数 ρ_{eq})の生成速度に対してそれぞれハメット則¹⁵⁴を適用し、

$$\log(k_{ax}/k_H) = a_0 + \rho_{ax}X \quad (ii)$$

$$\log(k_{eq}/k_H) = a_0' + \rho_{eq}X \quad (iii)$$

(i),(ii),(iii)より

$$\log(k_{ax}/k_{eq}) = \log(ax/eq) = (a_0 - a_0') + (\rho_{ax} - \rho_{eq})X$$

$a_0 - a_0'$ は定数だから b_0 とおいて

$$\log(ax/eq) = b_0 + (\rho_{ax} - \rho_{eq})X$$

したがって、 $b_1 = \rho_{ax} - \rho_{eq}$ ということになる。

第三節 オキサジリジン誘導体による酸化—立体効果の検証

第二節において5-チオグルコース誘導体のmCPBA酸化における立体選択性が1位置換基の電子的性質に依存していることが明かとなった。この依存性が何に由来するのかについては第四節で検討することにして、本節ではmCPBAといくつかの点で性質が異なる2-ベンゼンスルホニル-3-(m-ニトロフェニル)-オキサジリジン¹³⁹(BMNPOと略す)による酸化の検討を行った。

BMNPOによるスルフィドの酸化は求電子的であることが速度論の研究によりわかっているが^{139c}、嵩高くプロトン供与能がない点でmCPBAと性質が異なる。BMNPOにより1-O-(p-置換ベンゾイル)誘導体108-112、及び1-置換誘導体14,20,116,117の酸化を行った結果を表-32に示す(式57)。

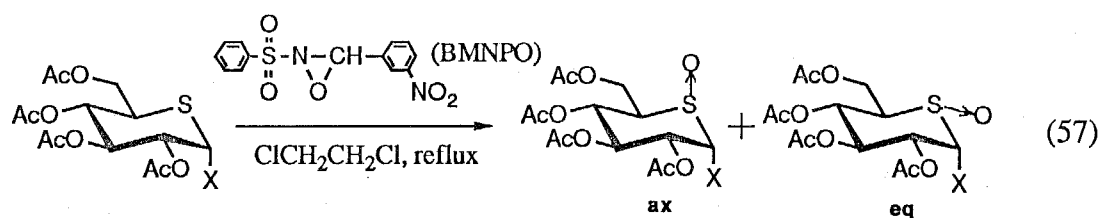


表-32 1-置換-5-チオグルコース誘導体のBMNPO酸化

Subst.	X	Sulfoxides	Yield/%	ax : eq
20	OMe	103	95	68 : 32 ^a
14	OAc	106	88	36 : 64 ^a
108	OCOC ₆ H ₄ -p-OMe	118	70	59 : 41 ^a
109	OCOC ₆ H ₅	119	90	57 : 43 ^a
110	OCOC ₆ H ₄ -p-CF ₃	120	83	46 : 54 ^a
111	OCOC ₆ H ₄ -p-Cl	121	87	49 : 51 ^a
112	OCOC ₆ H ₄ -p-NO ₂	122	69	36 : 64 ^a
116	H	126	100	31 : 69 ^b
117	CH ₂ CH ₂ CN	127	83	60 : 40 ^b

^aDetermined by 100 MHz ¹HNMR. ^bDetermined by 500 MHz ¹HNMR.

まず、1-O-(p-置換ベンゾイル)誘導体108-112における立体選択性をハメットプロットにより解析した(式58、図-45)。

$$\log (\text{ax}/\text{eq}) = -0.38\sigma_p + 8.76 \times 10^{-2} \quad (r=0.969) \quad (58)$$

この結果、mCPBA酸化と同様BMNPOによる酸化の立体選択性も1位の置換基の電子的性質に依存することが判明した。また、係数 b_1 (-0.38)がmCPBA酸化における b_1 (-0.36;式48)とほぼ等しいことから、両者の立体選択性の置換基効果に対する依存度が同等であるこ

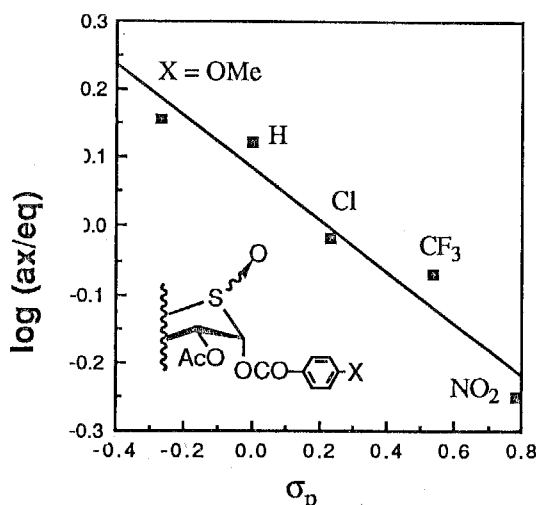


図-45 1-O-(p-置換ベンゾイル)誘導体におけるBMNPO酸化の立体選択性と σ_p 値の相関

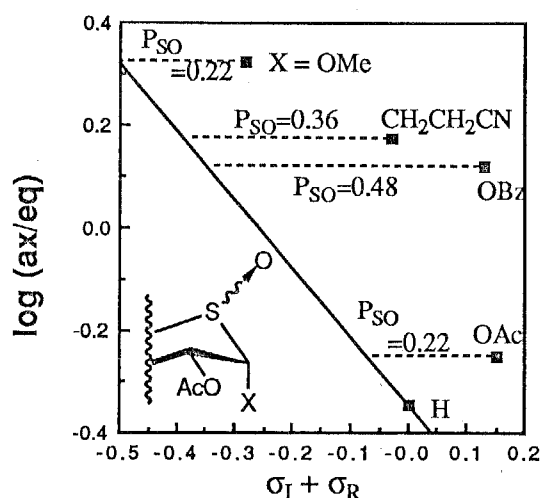


図-46 1-置換誘導体におけるBMNPO酸化の立体選択性と $\sigma_I + \sigma_R$ のプロット及び立体因子パラメーター P_{SO} の定義

とが示された。係数 b_0 (8.76×10^{-2})がmCPBA酸化における b_0 (-0.22 ; 式48)よりかなり大きい、即ち、アキシアルスルホキシドがやや優勢になっているのは、嵩高いBMNPOとベンゾイル部分との立体反発のためエクアトリアルスルホキシドの生成が抑制されるためと考えられる。

次に、1-置換誘導体14,20,109,116,117のBMNPOによる酸化の立体選択性を解析した。1-O-(p-置換ベンゾイル)誘導体における立体選択性が σ_p 値と相関性を持ち、係数 b_1 がmCPBA酸化と同様であることから、置換基定数はmCPBA酸化の場合と同様に $\sigma_I + \sigma_R$ と考えられる。しかしながら、 $\sigma_I + \sigma_R$ に対して $\log(ax/eq)$ をプロットしても直線性は得られなかった(図-46)。一方、これらのプロットのバラつきには規則性が見られる。即ち、より嵩高い置換基のプロットほど、 $\sigma_I + \sigma_R$ だけから予想される直線よりも上の方にあり、これはmCPBA酸化においても見られた傾向で、BMNPOの嵩高さのためと思われる。これを補正するには置換基定数の中に立体因子パラメーターを加えればよいのだが、本研究で用いた置換基のほとんどについて立体因子パラメーターが定められていない。また、立体因子パラメーターとしてはTaftの E_s 値¹⁵、Chartonの ν 値¹⁷が知られているが、Chartonの報告にもあるように立体的効果は各反応の遷移状態における幾可に強く依存するため、すべての反応に適用しうる立体因子パラメーターを定めるのは不可能である^{15b}。そこで、逆に図-46のプロットの仮想直線とのずれから5-チオグルコース誘導体の求電子的酸化における立体因子パラメーター(P_{SO} とする)を求めることにした。水素原子の P_{SO} を0とおき、MeOとAcOの嵩高さが等しい($P_{SO, MeO} = P_{SO, AcO}$)と仮定して、仮想直線を引きプロットとのずれを各置換基について求め、 P_{SO} として定めた(図-46)。この P_{SO} 値を用いて1-置換誘導体のmCPBA酸化における立体選択性解析(式49)の補正を行った。この結果、図-47が示すように図-45におけるプロットのバラつきが補正され、さらに高い相関性を持つ直線関係が得られた(式59)。

$$\log(ax/eq) = -2.57(\sigma_I + \sigma_R - 0.24P_{SO}) - 0.12 \quad (r=0.988) \quad (59)$$

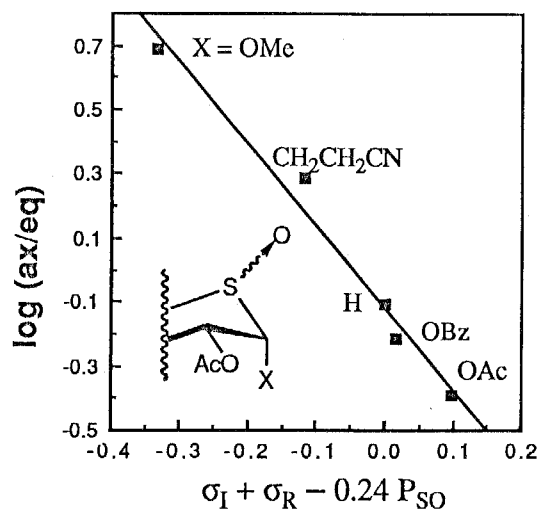


図-47 1-置換-誘導体におけるmCPBA酸化の
立体選択性と P_{SO} にて補正を行った
置換基定数の相関

以上のように、5-チオグルコース誘導体のオキサジリジン誘導体による酸化の立体選択性は1位の置換基の電子的性質とともに立体的効果にも強く依存することが見いだされた。また、この知見をもとにmCPBA酸化における立体選択性の解析を再検討し、わずかながら立体効果が関与することを見いだした。

第四節 立体選択性発現の原理

第二節、第三節より5-チオグルコース誘導体の求電子的酸化における立体選択性は1位の置換基の誘起効果及び共鳴効果の2つの電子的効果に同等に強く依存し、求電子剤の嵩高さによっては立体効果にも依存することがわかった。本節ではこの2つの電子的効果及び立体効果について、その作用機作を探讨了。

電子的効果

アルドピラノース類のアノマー位の置換基が関与する電子的効果としてアノマー効果が知られている⁸⁻¹⁰。アノマー効果はさらに、グリコシド結合のアキシアル配向性についてのエンドアノマー効果とグリコシド結合軸周りのねじれ角規制についてのエキソアノマー効果の2つに分類して考えられている¹²。これらの立体配座における現象に付随して、環酸素原子とアノマー炭素原子間の結合長の短縮(エンドアノマー効果)、グリコシド結合長の短縮(エキソアノマー効果)などの現象が観測されている¹¹。Briggsらは後者の現象についてX線解析を用いてさらに詳しい検討を行っている¹⁵⁸。即ち α -グリコシドに相当する環状アセタールの環酸素原子とアノマー炭素原子間の結合の長さ n 及びグリコシド結合の長さ x がアノマー置換基の電子的性質と相関するというもので、置換基ROの電子吸引性が高い(即ちROHの pK_a が小さい)ほど n が短くなり x が長くなることを見いだしている(図-48)。これについて彼らは、ROの電子吸引性が小さいときはエキソアノマー効果、即ち式60のAに示す極限構造の寄与と、エンドアノマー効果、即ち式60のBに示す極限構造の寄与の両者により n と x がほぼ等しいが、ROの電子吸引性が増すにつれAの寄与が小さくなるとともにBの寄与が大きくなるため n が短くなり x が長くなるものと説明している。

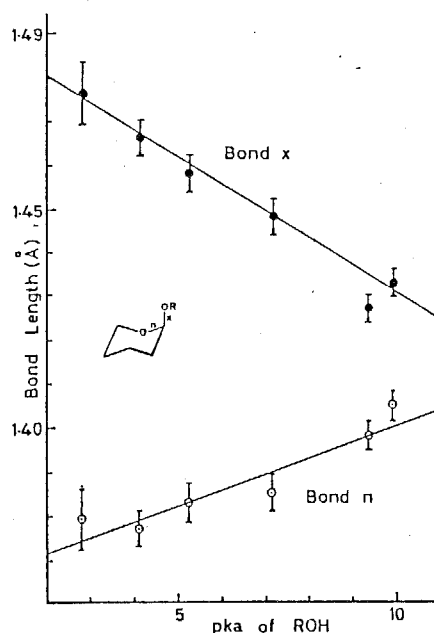
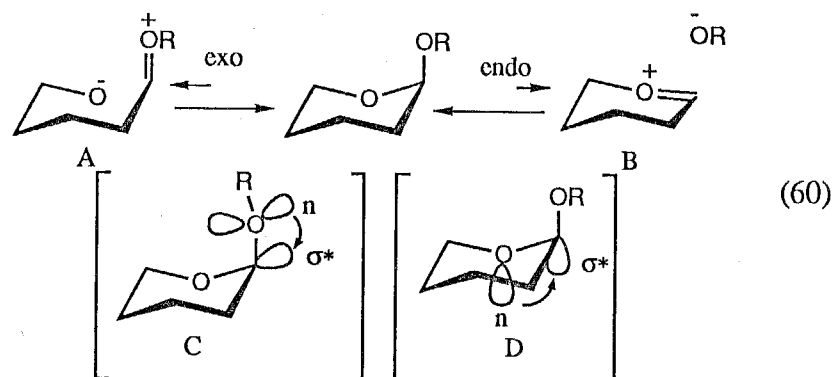


Figure 1. Plot of bond lengths vs. the pK_a of ROH for the series of axial tetrahydropyranyl acetals 1 listed in Table I. Error bars represent standard deviations in bond lengths. The equations of the lines drawn are given in the text.

図-48 環状アセタールにおける2つのCO結合の長さとお
ROHの pK_a とのプロット



本研究の5-チオグルコース誘導体の求電子酸化反応においては1位置換基の誘起効果と共鳴効果の両者が立体選択性発現に関与していることが判明したが、電子吸引力性誘起効果は式60のDに示した様な $n-\sigma^*$ 相互作用を、電子供与性共鳴効果は式60のCに示した様な $n-\sigma^*$ 相互作用を増大する可能性が示唆される。そこでこの可能性について検討するために、モデル化合物($\text{CH}_3\text{SCH}_2\text{X}$)に対する拡張ヒュッケル分子軌道計算¹⁹を行い、1位置換基の電子的性質とアノマー効果の関連について調べることにした。モデル化合物の幾何はメチル 5-チオリボピラノシドのX線解析データ¹⁰を参照した(図-49)。計算は6種の置換基($\text{X}=\text{CH}_3, \text{H}, \text{NH}_2, \text{OMe}, \text{OAc}, \text{F}$)について行ったが、各種の出力結果のうちXによる違いが顕

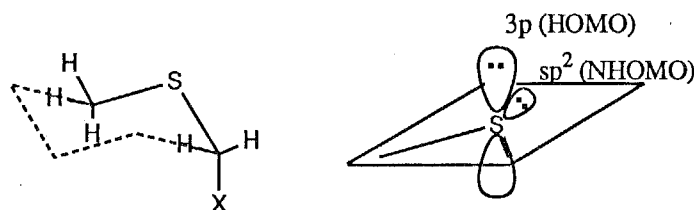
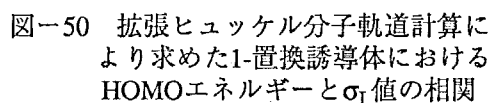


図-49 拡張ヒュッケル分子軌道計算に用いたモデル化合物

著にあらわれたのは硫黄原子の孤立電子対($3p, sp^2$)に相当する最高被占軌道(HOMO)と次最高被占軌道(NHOMO)の軌道エネルギーであった(表-33)。また、Xの置換基定数のうち σ_R はHOMOエネルギー、NHOMOエネルギーのいずれとも相関性が見られなかったが、 σ_I はHOMOエネルギーとの間で良い相関性が見られた(図-50、式61)。従って、1位置換基の誘起効果は式60Dに示したエンドアノマー効果型の $n-\sigma^*$ 相互作用を介して硫黄原子の基底状態における3p軌道エネルギーを変化しうが、共鳴効果は硫黄原子の基底状態における諸性質に何ら意味のある変化を与えないことが示唆される。

$$E_{\text{HOMO}} = 0.59\sigma_I - 12.41 \quad (r=0.947) \quad (61)$$

X	Sbst. Const.		Energy / eV	
	σ_I	σ_R	HOMO	LUMO
CH ₃	-0.01	-0.16	-12.33	-13.53
H	0	0	-12.46	-13.63
NH ₂	0.17	-0.80	-12.52	-13.07
OMe	0.30	-0.58	-12.61	-13.46
OAc	0.38	-0.23	-12.64	-13.55
F	0.54	-0.48	-12.70	-13.64



20 + 116 $\xrightarrow{0.25\text{eq mCPBA}}$ 126 23 % (ax/eq; 43/57) + 20 (97 %) + 116 (76 %)

20 + 14 $\xrightarrow{0.25\text{eq mCPBA}}$ 103 16 % (ax/eq; 80/20) + 106 8 % (ax/eq; 29/71) + 20 (77 %) + 14 (94 %)

(62)

オキシ誘導体(X=H)116と1-メトキシ誘導体(X=OMe)20の1当量ずつの混合物、及び20と1-アセトキシ誘導体(X=OAc)14の1当量ずつの混合物それぞれに0.25当量のmCPBAを作用させたところ、前者では116のみが酸化されスルホキシド126のみが生成し、後者では20が酸化されたスルホキシド103と14が酸化されたスルホキシド106が2:1の比で生成した(式62)。従って、116, 20, 及び14の酸化における相対速度比が $116 \gg 20 > 14$ (X=H $\gg$ OMe $\gg$ OAc)であることがわかり、予想と一致した。

以上の結果は、5-チオグルコース誘導体における1位置換基の誘起効果、HOMOエネルギー、及び被酸化速度の三者に相関性があることを明らかにしたものだが、この相関性がアノマー効果、即ちn- σ^* 相互作用に起因することを実証するものではない。なぜなら一般にオレフィン誘導体における置換基の誘起効果はHOMOエネルギー¹⁶⁷及び求電子付加反応速度¹⁶²に相関することが知られており、必ずしもアノマー効果が関与しなくともこのような現象が起こり得るからである。そこで、立体電子効果に特有の、立体配座と反応性の関連が存在するか否かについて調べることにした。一般的アセタール化合物において α -グルコシド型の立体配座をとるものは、エンド-、エキソ-両アノマー効果が関与するが、 β -グルコシド型の立体配座をとるものはエキソアノマー効果のみが関与する(図-51)。従って、

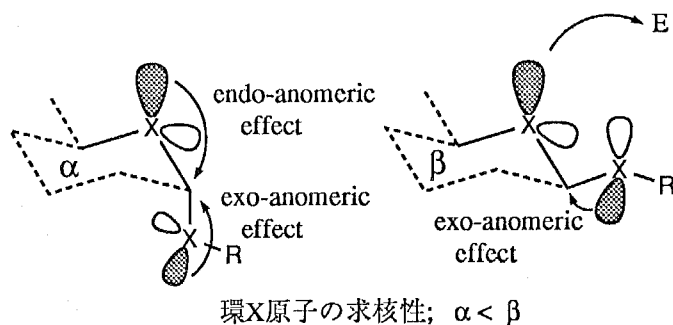
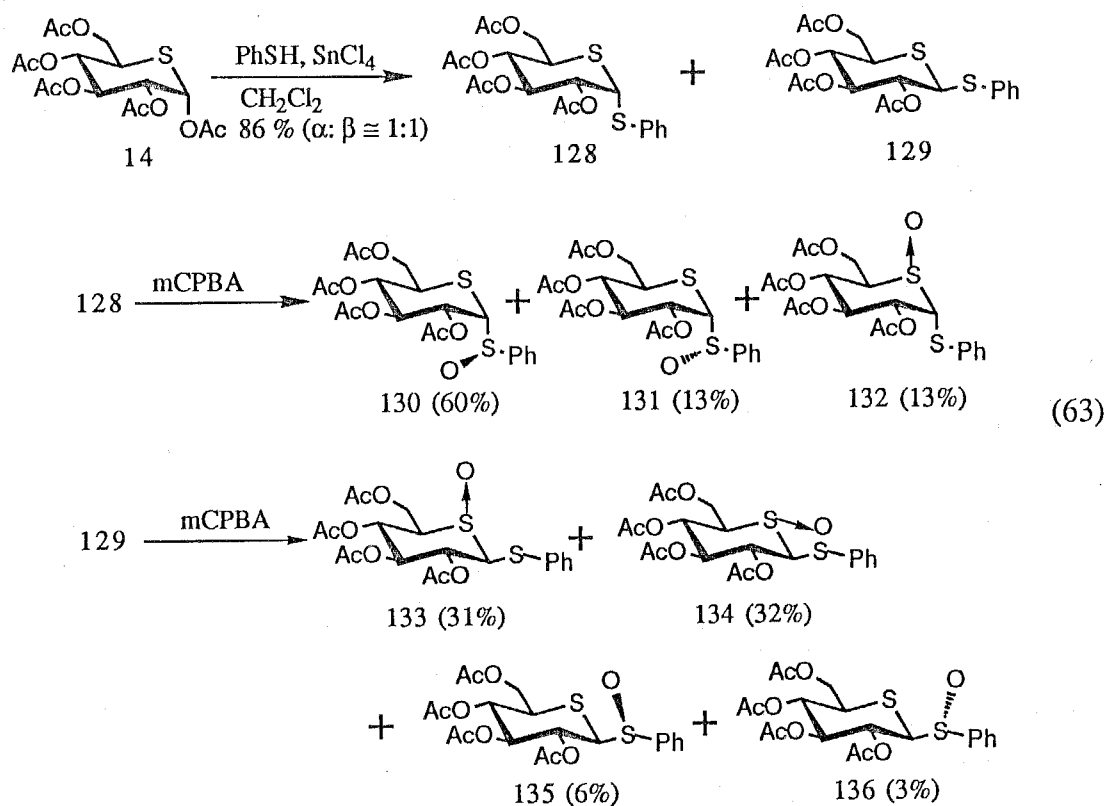


図-51 α -グルコシド型及び β -グルコシド型両アセタールにおけるアノマー効果の発現と環ヘテロ原子の求核性の関係

環酸素原子に相当する部分の塩基性あるいは求核性は β -グルコシド型のものの方が相対的に高いことが知られている^{9,39,71,163}。そこで、フェニル 1,5-ジチオ- α -グルコピラノシド誘導体128とフェニル 1,5-ジチオ- β -グルコピラノシド誘導体129を14より合成し、そのmCPBA酸化における位置選択性を調べた(式63)。

この結果、 α -誘導体128ではグリコシド硫黄原子選択的に酸化され130を、 β -誘導体129では環硫黄原子選択的に酸化され133,134をそれぞれ優先的に与えることがわかった(構造決定については追記参照)。これにより、5-チオ- β -グルコシド誘導体の環硫黄原子の方が5-チオ- α -グルコシド誘導体のものより求核性が相対的に高いことが示され、前述のアノマー効果とHOMOエネルギーの関連が支持された。 α -誘導体128ではエンド-、エキソ-両アノマー効果が発現するため、グリコシド硫黄原子が選択的に酸化されるという結果は



予想外であったが、一般にフェニル α -グルコシドにおいてはフェニル基の電子吸引性のためエキソアノマー効果よりエンドアノマー効果の方が強く発現することが知られており¹⁵⁸、このためグリコシド硫黄原子の方が環硫黄原子よりも求核性が大きいものと考え得る。

以上より、5-チオグルコース誘導体の求電子的酸化における反応速度は1位の置換基の誘起効果に相関し、それがアノマー効果型の $n-\sigma^*$ 相互作用に起因することが判明したが、立体選択性の発現についての解答は得られていない。これは、ここまでの議論では基質の基底状態におけるエネルギーと反応性の関連のみを扱っていたためであろう。1つの基質から2つの生成物が生じ得る場合の反応経路図を図-52に示した。ここで、基質のHOMOエネ

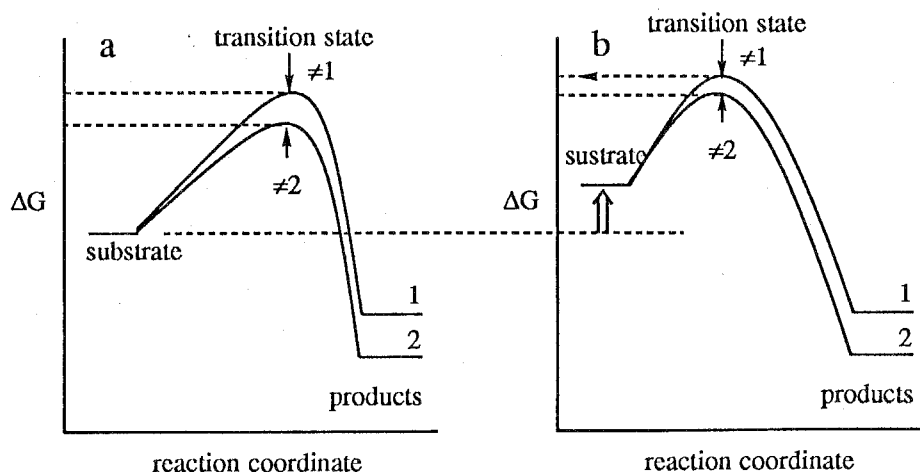


図-52 選択性の発現に関する反応経路図

ルギーが高いほど求電子付加の速度が大きいという現象は、aよりbの方がsubstrateのエネルギーが高く、その分活性化エネルギーが小さいことに起因する。この際、Hammondの仮説から導かれる反応性-選択性の原理に従えば^{164,2)}、aの方bがより選択性が高くなる。このように基質のHOMOエネルギーの高低で立体選択性に変化をきたす可能性は充分あるが、選択性の逆転を伴うほどのものではない。選択性が逆転するほどの劇的な変化をもたらす要因としては、各異性体の遷移状態におけるエネルギーの高さが逆転すること以外は考えられない。ここで、スルフィドが過酸化水素により酸化される反応経路を詳しく調べてみよう。Bell-Evans-Polanyiの原理に従えば¹⁶⁵、スルフィドと過酸化水素が付加する経路(A→B→C)と水が脱離して行く経路(C'→B→D)を独立した経路と見なし、2つの経路の交点を遷移状態と考える(図-53)。緒言でも述べたとおり、スルフィドの過酸による酸化における遷移状態は原系にかなり片寄っているので¹⁴⁰、生成物D₁, D₂のエネルギー差の変化は遷移状態B₁, B₂のエネルギー差に余り影響しないだろう。したがって立体選択性を決定するのは付加の経路(A→B→C)で、付加物C₁, C₂のエネルギー差が顕著に遷移状態B₁, B₂のエネルギー差に反映するものと考え得る。

以上の議論はオレフィンの求電子付加反応における反応速度及びマルコフニコフ則に従う位置選択性の議論に良くあてはまる。先にも述べたとおり、反応速度はオレフィンのHOMOエネルギーに相関しており¹⁶¹、これは図-53のAのエネルギーが高いほど、活性化エネルギーが小さいことに相当する。また、マルコフニコフ型の位置選択性は、付加の遷移状態あるいは中間体のカルベニウムイオンの安定化に起因し¹⁶⁶、これは図-53のB₁とB₂、あるいはC₁とC₂のエネルギー差に相当する。5-チオグルコース誘導体の求電子的酸化においても遷移状態では求電子剤から電子を奪われ、スルホニウムイオン様の電子不足状態になっていることが予想される。したがって、この電子不足状態を安定化あるいは不安定化するような立体電子的効果が立体選択性を支配するものと思われる。

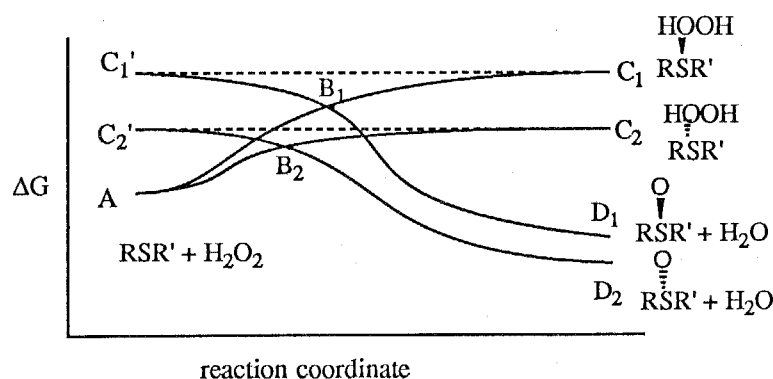


図-53 Bell-Evans-Polanyiの原理に従ったスルフィドの過酸による酸化の反応経路図

Houkらは鎖状アリル置換オレフィンの求電子付加における立体選択性について図-54に

²反応性-選択性の原理: 一連の反応種との反応において、基質の反応性が高くなると活性化エネルギーの変化は小さくなる。言い換えれば、反応性が高まると選択性は低くなる。

示すモデルを提唱している^{113,167}。即ち、電子供与性置換基は遷移状態におけるLUMOとの

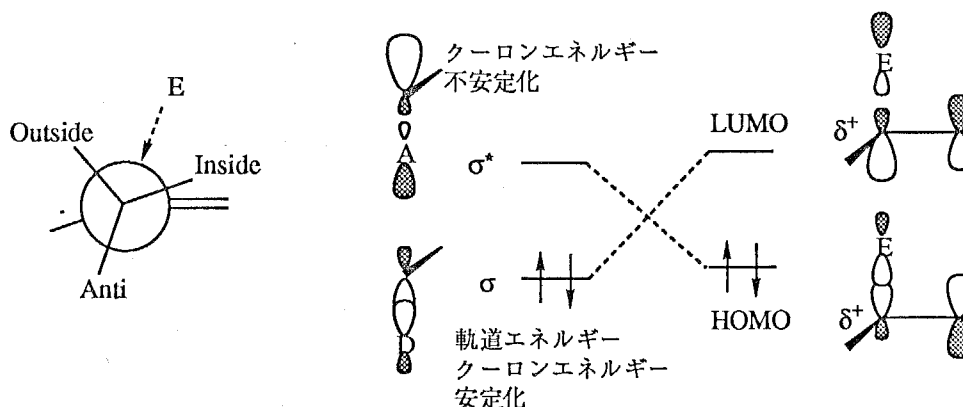


図-54 アリル置換オレフィンの求電子的付加における立体選択性に関するHoukモデル—電子吸引基(A)、電子供与基(D)がアンチ配向にあるときの相互作用

重なりが最大となるように、求電子剤の攻撃に対してアンチの位置をとろうとするが、電子吸引性置換基はアンチの位置にあると遷移状態におけるHOMOとの重なりが最大となり、電子不足の反応中心からさらに電子を奪い不安定化するため、インサイドかアウトサイドの位置をとろうとする、というものである。この立体選択性モデルはKlopmanの一般摂動式(式64)¹⁶⁸におけるクーロン項(第一項)を重視したものであり、マルコフニコフ型の位置選択性の説明と原理的には等しい。また、Houkモデルにおける電子供与性置換基の効果はCieplakモデル^{115,118}と原理的に等しいが、CieplakモデルではC-H結合の方がC-C結合より電子供与性が高いものとして扱っており、この点に関する批判も多いので^{119,121,169}本論文ではこれ以上触れないことにする。

$$\Delta E = \frac{-Q_a Q_b}{R_{ab} \epsilon} + \frac{2(c_a c_b \Delta \beta)^2}{|E_a - E_b|} \quad (64)$$

- ΔE : 反応物の軌道が互いに重なる場合のエネルギー変化
 Q_a, Q_b : 原子a及びb上の全電子密度
 R_{ab} : 原子aとbの距離
 ϵ : 局部比誘電率
 C_a, C_b : 原子軌道a及びbの係数
 $\Delta \beta$: 原子軌道aとbの間の共鳴積分
 E_a, E_b : 原子軌道a及びbのエネルギー

スルフィドの求電子的酸化はオレフィンの求電子的付加との類似点が多いことから考えて、立体選択性における置換基の効果もHoukモデルと同様に考え得るが、Houkモデルでは、置換基の立体配座が固定されていないのに対し5-チオグルコース誘導体では1位の置換基がアキシアル配向に固定されている点で異なる。そこで、Houkモデルを参考に固定された1位の置換基の電子的効果が、5-チオグルコース誘導体の求電子的酸化における立体選択性に与える効果について考察を行う。1位の置換基が電子供与性であれば、遷移状態におけ

るS-E(硫黄原子求電子剤)結合の反結合性軌道 $\sigma_{\neq}^*$ が置換基の軌道 ϕ_D との相互作用により安定化される方向、即ちアキシアル方向からの攻撃が優先するものと考え得る(図-55)。一方、1位の置換基が電子吸引性の場合、遷移状態におけるS-E結合がアキシアル配向だとその結合性軌道 $\sigma_{\neq}$ とグリコシド結合の反結合性軌道 σ_{CA}^* との相互作用により、電子不足の反応中心からさらに電子を奪い不安定化するため、エクアトリアル方向からの攻撃が優先するものと考え得る。以上より、5-チオグルコース誘導体の求電子的酸化において、1位の置換基の電子吸引性誘起効果が大きいほどエクアトリアルスルホキシドが、電子供与性共鳴効果が大きいほどアキシアルスルホキシドが優先するという実験結果を説明し得る。

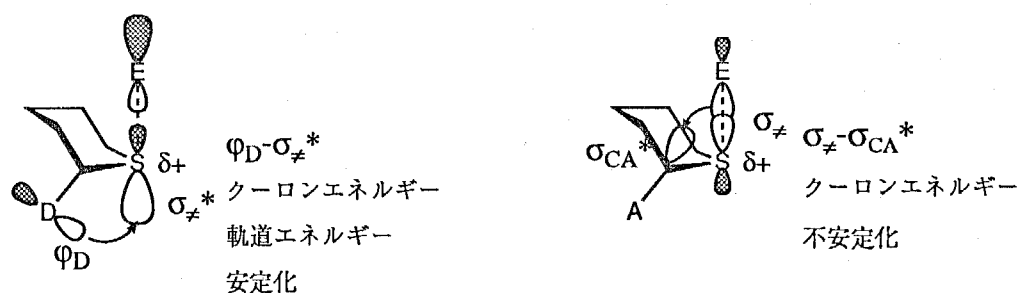


図-55 5-チオグルコース誘導体の求電子的酸化における立体選択性発現のモデル
—アキシアル攻撃を受ける際の遷移状態における電子供与基(D)、
電子吸引基(A)の相互作用

立体効果

第三節において5-チオグルコース誘導体の求電子的酸化における立体選択性が1位置換基の電子的効果だけでなく立体効果にも若干依存していることが示された。この立体的効果が1位置換基と求電子剤の立体反発に起因することは容易に推定できる(図-56A)。そうだとすれば、2位あるいは4位にアキシアル配向の置換基があればエクアトリアル選択性が向上するものと予想される(図-56B)。そこで2位の置換基がアキシアル配向の5-チオガラクトース誘導体及び2位の置換基がアキシアル配向の5-チオマンノース誘導体を合成し、そのmCPBA酸化を検討した。

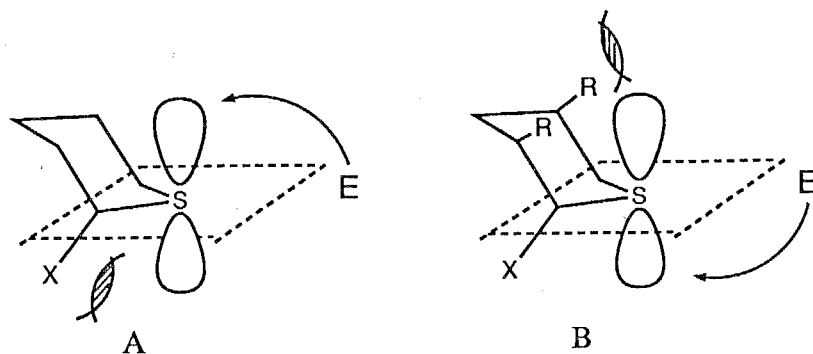
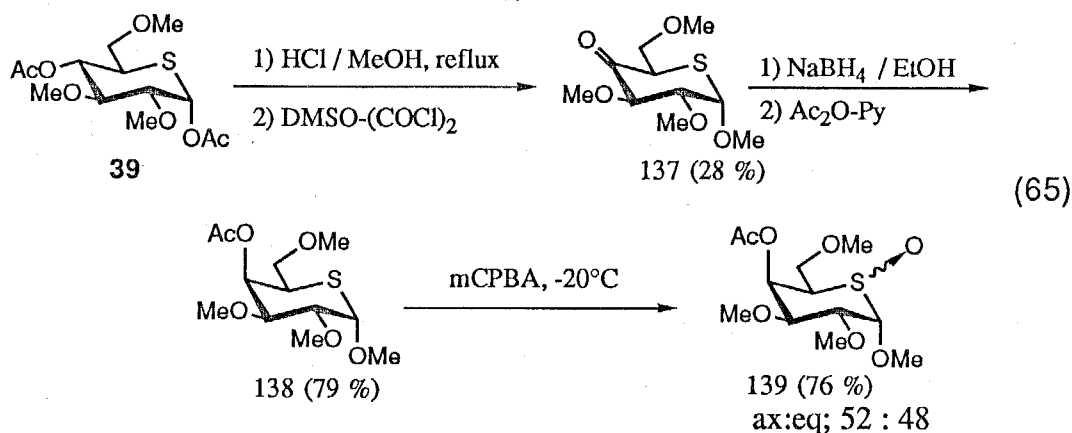


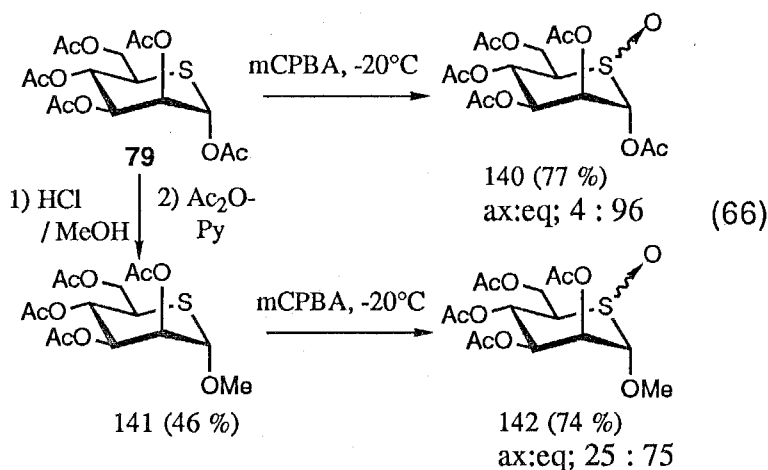
図-56 5-チオ糖誘導体の求電子的酸化における立体効果

第一章第二節で合成した1,4-アセチル誘導体39をメタノリシスに続いてSwern酸化し4-

ウロース137とした後、水素化ホウ素ナトリウムによるウロースの還元が続いてアセチル化することによりメチル 5-チオガラクトピラノシド誘導体138を得た(式65)。138の立体構造は¹HNMR スペクトルにおけるH-4の結合定数($J_{3,4}=3.0$, $J_{4,5}=0$ Hz)より支持された。138のmCPBA酸化を行ったところアキシアル対エクアトリアル52:48の比率でスルホキシド139を得た。



第二章第一節で合成した5-チオマンノース誘導体79のmCPBA酸化を行ったところアキシアル対エクアトリアル4:96の比率でスルホキシド140が得られた(式66)。また、79をメタノリシスした後アセチル化して得られるメチル 5-チオマンノピラノシド誘導体141のmCPBA酸化を行ったところアキシアル対エクアトリアル25:75の比率でスルホキシド142が得られた。



本章第一節で検討したように、メチル 2,3,4,6-テトラ-O-アセチル-5-チオ- α -D-グルコピラノシド20及びメチル 2,3,4,6-テトラ-O-メチル-5-チオ- α -D-グルコピラノシド23の同様のmCPBA酸化におけるアキシアルスルホキシドとエクアトリアルスルホキシドの生成比がそれぞれ83:17及び85:15であるのと比較して、上の結果は2位及び4位のアキシアル置換基がエクアトリアル選択性を向上させる効果を明白に示している。また、興味深いのは、5-チオガラクトース誘導体139と5-チオマンノース誘導体142のmCPBA酸化を比較すると後者のエクアトリアル選択性が顕著に大きい点である。139と142の構造的違いは2,3,6位の

置換基が前者ではメトキシ基、後者ではアセトキシ基であるという点と、前者では4位のアセトキシ基がアキシアル配向なのに対し後者では2位のアセトキシ基がアキシアル配向であるという2点だけである。本章第一節でも示した通り、5-チオグルコース誘導体のmCPBA酸化における立体選択性では、2,3,6位がメトキシ基かアセトキシ基かによって大きな影響を受けないことから、2,3,6位の置換基が立体選択性に影響したとは考えにくい。また、2位のアキシアル配向のアセトキシ基及び4位のアキシアル配向のアセトキシ基と、反応中心である硫黄原子との相対的位置関係には大きな違いがあるとは思えないので、何らかの立体電子的効果が関与するものと予想される。したがって、5-チオマンノース誘導体の2位のアキシアルC-O結合の反結合性軌道 σ^* と1位のメトキシ基の孤立電子対軌道 n との安定化相互作用によりメトキシ基の電子供与性が低下することがエクアトリアル選択性の原因と考えられる(図-57A)。

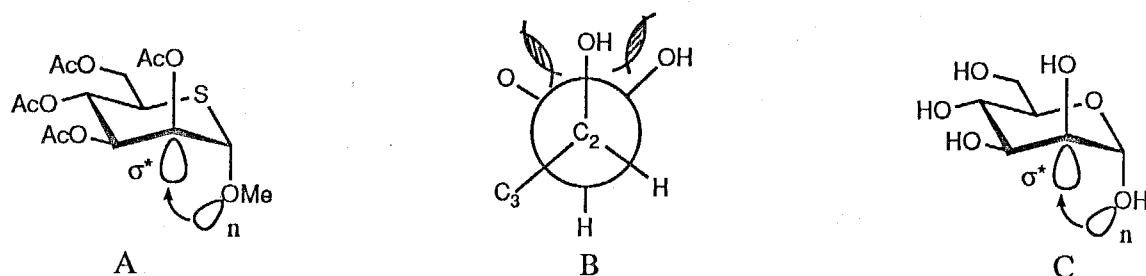
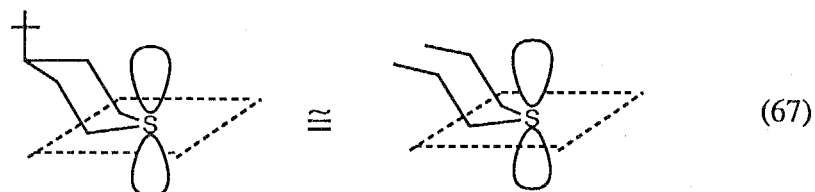


図-57 マンノース誘導体における2位C-O結合の反結合性軌道と1位酸素原子の孤立電子対との相互作用及び $\Delta 2$ 効果

一般にD-マンノースにおけるアノマー位の反応性などが他のアルドヘキソースのそれとは異なることが良く報告されている^{11,12}。例えば、第二章第二節で述べたように、アルドヘキソピラノースのほとんどが水中で β -アノマー優先的に存在するのに対し、D-マンノピラノースは α -アノマー優先的に存在する(表-17)。この現象をもたらす2位のアキシアル置換基の効果は $\Delta 2$ 効果と呼ばれており¹⁷、1位の水酸基がエクアトリアル配向だと、2位のアキシアル水酸基及び環酸素原子と合わせて3つの酸素原子がゴーシュの関係になり不安定であるためアキシアル配向が優勢になるものと説明されている(図-57B)。しかし、ビシナルな2つの酸素原子はむしろアトラクティブゴーシュ効果¹⁴¹によりゴーシュ配座を好むことを考慮すると上の説明には疑問が持たれる。 $\Delta 2$ 効果も図-57cに示した様な、2位のアキシアルC-O結合の反結合性軌道 σ^* と1位の水酸基の孤立電子対 n との安定化相互作用により α 体が安定化されていることが原因である可能性が示唆される。

さて、5-チオグルコース誘導体の求電子的酸化の立体選択性と1位の置換基効果との関連について以上で得られた知見は、一般的なチアン誘導体の求電子的酸化における立体選択性の説明にもあてはまるであろう。例えば、4-tert-ブチルチアンを式67に示すように立体配座の固定されたジ-n-プロピルスルフィドとして近似すれば、そのmCPBA酸化における



立体選択性は式59を用いて予測し得るものと考えられる。この場合、チオピラン環自体をジメチルスルフィドにおける α 位の置換基と見なすので、5-チオグルコース誘導体における1位の置換基とは sp^2 平面をはさんで逆の方向に2つのエチル基($\sigma_I; -0.01, \sigma_R; -0.14$)があるものとして考える(立体選択性の符号も逆になる)。また、立体因子パラメーターは $P_{SO,Et} \equiv P_{SO,CH_2CH_2CN} = 0.36$ として近似する。以上より、式68のように計算してアキシアルスルホキシドとエクアトリアルスルホキシドの比12:88がと予測される。

$$-\log(ax/cq) = -2.57 \{2x(-0.01) + 2x(-0.14) - 0.24 \times 0.36\} - 0.12 \quad (68)$$

実験事実は緒言で述べた様に36:64であり(表-20)¹²⁸、予測よりも選択性が悪い。したがって、式59は5-チオグルコース誘導体以外についての選択性の予測には定量性が余りないが、定性的予測には用い得るだろう。また、式44に示したような γ 位の置換基の違いによる立体選択性の逆転については全く予想がつかない。求電子的酸化における5-チオマンノース誘導体の2位の置換基効果や、5-チオアルドヘキソース類の3位(即ち γ 位)の置換基効果についてはさらに検討の余地があるだろう。

<追記> フェニル 1,5-ジチオ-グルコピラノシド誘導体128,129のmCPBA酸化による生成物の構造確認

^{13}C NMRスペクトルにおけるスルホキシドの α 位の炭素原子の化学シフトはスルフィドのそれより大きく低磁場側に現われることが知られている¹⁷¹。したがって、相当する1,5-ジチオグルコース誘導体と比較した場合、環内の硫黄原子が酸化されたエンドスルホキシドではC-1とC-5の化学シフトが、グリコシド硫黄原子が酸化されたエキソスルホキシドではC-1の化学シフトのみが大きく低磁場側に現われるだろう。この経験則に従って比較を行い(表-34)、130がエキソスルホキシド、133と134がエンドスルホキシドと決定された。また、一般的チアンスルホキシドにおける α 位炭素原子の化学シフトは、アキシアルスルホキシドのものよりエクアトリアルスルホキシドのものの方が低磁場側に現われることが知られている¹⁷²。これに従えば、133がアキシアルスルホキシドが134エクアトリアルスルホキシドと推定される。なお、131,132,135,136は混合物中に微量に存在するのみなのでシグナルの同定ができなかった。

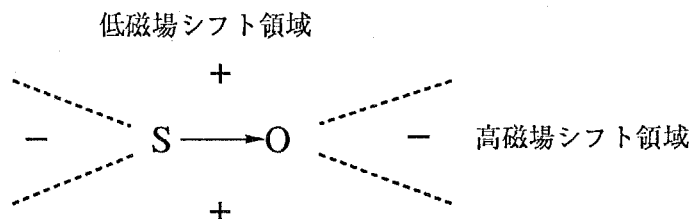


図-58 アセチレン型の磁気異方性を持つスルホキシド結合

本章第一節で述べた通り、スルホキシド結合はアセチレン型の磁気異方性を持つので¹⁵²、 ^1H NMRスペクトルにおいて図-58に示す+領域にあるプロトンは非遮蔽効果(低磁場シフト)を受け、-領域にあるプロトンは遮蔽効果(高磁場シフト)を受ける。そこでこの原理を手掛かりに、各スルホキシドの立体配置を推定することにした(表-35、図-59)。

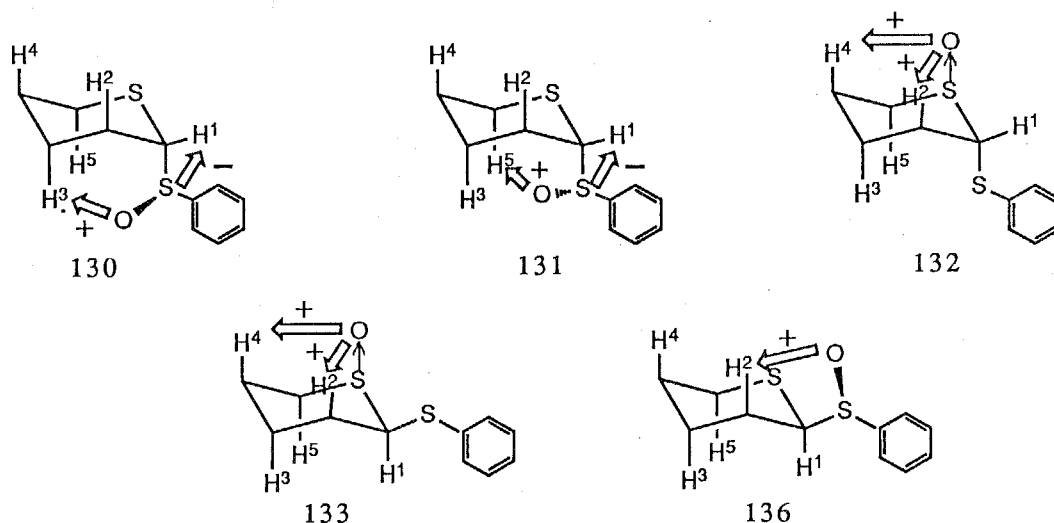


図-59 0.4ppm以上の遮蔽化(-)又は非遮蔽化(+)を受けるプロトン

130,131ではH-1の大きな遮蔽化が見られ、エキソスルホキシドであることが推定される。また、130ではH-3の、131ではH-5の大きな非遮蔽化が見られるので、図-59に示す通り130が*R*-スルホキシド、131が*S*-スルホキシドと推定される。132ではH-2,H-4が大きな非遮蔽化を受けているほか、第一節で述べた化学シフトに関するいくつかの経験則からもアキシアルスルホキシドであることが支持される。133でもH-2,H-4が大きな非遮蔽化を受けており、 ^{13}C NMRスペクトルでの推定通りアキシアルスルホキシドであることが支持される。135はH-2の大きな非遮蔽化から図-59に示す様に*R*-スルホキシドと推定されるが、対となる*S*-スルホキシドと思われる136では大きな変化が見られなかった。そこで、135と136に関してもう少し詳しく見ると(図-60)、135ではH-1が遮蔽化を受けるのに対し、136ではH-1が非遮蔽化を受けており、135,136が図-60に示した様な立体配座をとることが推定される。

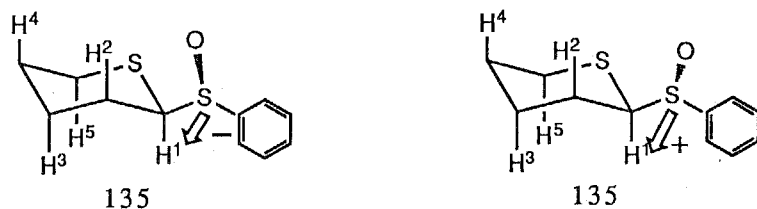


図-60 0.2-0.4ppmの遮蔽化(-)又は非遮蔽化(+)を受けるプロトン

表-34 128-130,133,134の¹³CNMRデータ (化学シフト δ/ppm)

Compd	C-1	C-2	C-3	C-4	C-5	C-6	Others
128	52.7	75.0*	72.4*	71.1*	40.0	61.2	170.3,169.8,169.5(CO),133.5,129.1,128.4(Ar),20.5(Ac)
130	62.0	74.6*	71.9*	70.3*	41.0	61.2	169.2(CO),142.6,131.5,129.7,129.2,125.1,125.0(Ar),20.5,20.0(Ac)
129	51.6	74.6*	73.9*	71.8*	44.5	61.2	170.5,169.7,169.4,169.3(CO),133.7,133.5,131.5,129.2,128.9(Ar), 20.6,20.5(Ac)
133	68.5	68.5*	73.5	67.1*	58.0	59.6	170.2,169.8,169.3,169.1(CO),133.9,131.5,129.6,129.3,125.6(Ar), 20.6,20.5(Ac)
134	73.6	67.0*	74.3	63.7*	64.0	56.0	170.1,169.4,169.1,168.8(CO),135.2,130.0,129.6,129.5,129.2(Ar), 20.5,20.3,20.0(Ac)

*These signals are interchangeable.

表-35 128—136の¹H NMRデータ (化学シフト δ/ppm; 結合定数 /Hz)

Compd	H-1	H-2	H-3	H-4	H-5	H-6a	H-6b	Ac	Aromatic
	$J_{1,2}$	$J_{2,3}$	$J_{3,4}$	$J_{4,5}$	$J_{5,6a}$	$J_{5,6b}$	$J_{6a,6b}$		
128 ^{a)}	4.80	5.29	5.60	5.29	3.82	4.42	4.11	2.11 (9H), 1.91	7.56—7.30
	4.0	9.5	9.5	10.5	6.0	3.0	11.5		
130 ^{b)}	4.18	5.40	6.04	5.27	4.03	4.26	4.09	2.17, 2.07, 2.05, 1.99	7.73—7.34
	5.0	9.6	9.6	10.7	5.5	3.1	12.3		
131 ^{b)}	3.83	5.49	5.50	5.67	4.60	4.23	4.05	2.18—2.04	7.73—7.34
	5.8	10.2	10.2	11.2	4.9	3.1	11.9		
132 ^{b)}	4.87	5.87	5.31	5.90	3.67	4.52	4.41	2.18—2.04	7.73—7.34
	4.2	10.0	10.7	10.7	4.3	9.2	11.9		
129 ^{b)}	4.11	5.20	5.06	5.25	3.22	4.23	4.07	2.08, 2.05, 2.01, 2.00	7.55—7.51 (2H), 7.37—7.34 (3H)
	10.0	10.0	10.0	10.0	5.5	3.4	12.2		
133 ^{b)}	4.01	5.62	5.39	5.69	3.01	4.46	4.37	2.11, 2.06, 2.05, 2.03	7.64—7.36
	11.0	9.7	9.7	11.6	4.3	9.0	12.0		
134 ^{b)}	4.08	5.08	5.32	5.24	3.18	4.71	4.40	2.16, 2.05, 2.03, 1.99	7.76—7.34
	11.6	9.7	9.7	11.6	2.3	2.3	12.5		
135 ^{b)}	3.91	5.60	5.15	5.28	3.13	4.30	4.00	2.14, 2.03, 2.02, 2.00	7.64—7.36
	11.0	9.6	9.6	9.6	4.8	3.2	12.2		
136 ^{b)}	4.22	5.30	5.11	5.15	3.22	4.21	4.10	2.17, 2.08, 2.02, 2.01	7.76—7.34
	10.4	9.2	9.2	9.2	5.8	3.7	11.9		

a) Measured at 100 MHz in CDCl₃. b) Measured at 500 MHz in CDCl₃.

まとめ

近年、カルボニルやオレフィンに対する付加反応の面選択性における立体効果や立体電子効果について非常に多くの研究が行われ、不斉誘導の原理について数多くの知見が得られている。しかし、スルフィドの酸化的付加における立体選択性については研究例が少なく、その発現や原理についてはほとんど知見が得られていない。一方、5-チオアルドピラノース誘導体は骨格を形成するチオピラン環の立体配座が安定なイス型に固定されているうえ、各置換基の変換が比較的容易であるため酸化の立体選択性に与える各種の置換基効果を調べるのに適した化合物である。そこで本章では5-チオアルドピラノースの各種誘導体を合成し、これらに対する求電子的酸化の立体選択性と置換基効果の関連を解明することを目的とした。

第一節では、酸化の基質として電子的性質が異なるメトキシ基とアセトキシ基を各位置に含む6種類の5-チオ- α -グルコース(5SG)誘導体を合成し、そのm-クロロ過安息香酸(mCPBA)による酸化を種々の条件下で試みた。この結果、2,3,4,6位の置換基、反応温度、溶媒の違いは立体選択性にほとんど影響しないが、1位の置換基がメトキシ基の場合はアキシアルスルホキシド、アセトキシ基の場合はエクアトリアルスルホキシドが優先して生成することを見いだした。

メトキシ基とアセトキシ基では嵩高さに大きな違いがあるとは考えにくいので、この立体選択性は電子的効果に強く依存しているものと予想される。そこで第二節では、種々の置換基を1位にもつ5SG誘導体を合成し、そのmCPBA酸化における立体選択性をハメットプロットにより解析した。この結果、1-O-(p-置換ベンゾイル)-5SG誘導体、1-置換5SG誘導体のいずれにおいても1位の置換基の誘起および共鳴効果が立体選択性に相關することが判明した。

第三節では、プロトン供与性がなく嵩高いオキサジリジン誘導体による5SG誘導体の酸化における立体選択性を調べたところ、1-O-(p-置換ベンゾイル)-5SG誘導体においては σ_p 値との相関性が見られた。このことから立体選択性には水素結合が関与していないと考えられる。しかし、1-置換5SG誘導体においては良い直線性が得られなかった。これはオキサジリジンの嵩高さによるものと思われるので、プロットと仮想直線のズレを立体因子パラメーター(P_{SO})として定めた。 P_{SO} をmCPBA酸化におけるハメット解析の補正項として用いたところ、さらに相関性が高い直線関係が得られた。即ち、一般に5SGのmCPBA酸化における立体選択性は1位置換基の誘起効果、共鳴効果以外に若干の立体効果に依存していることが示された。

これらの結果はアノマー効果、即ち硫黄原子の孤立電子対とグリコシド結合の反結合性軌道との相互作用(n- σ^*)が関連することを示唆している。そこで、第四節ではモデル化合物($\text{CH}_3\text{SCH}_2\text{X}$)に対する拡張ヒュッケル分子軌道計算により、置換基効果と孤立電子対の軌道エネルギーの関連を調べたところ、誘起効果と最高被占軌道(HOMO)エネルギー

ギーの間に相関性が見られた。この計算結果から、1X5SG誘導体の求電子的酸化の相対速度が、 $X=H>>OMe>OAc$ となることが予想されるが、これは実験により証明された。従って、置換基の誘起効果は $n-\sigma^*$ 相互作用を介して立体選択性に影響を及ぼすものと考え得る。

以上の結果より立体選択性発現の機構として、遷移状態におけるS-O結合の安定性を考慮した以下のモデルが提唱された。即ち、アキシアル側から求電子剤が攻撃する場合、1位置換基の電子供与性共鳴効果は遷移状態におけるS-E結合の反結合性軌道($\sigma_{\neq}^*$)に対し安定化相互作用($\phi_X-\sigma_{\neq}^*$)として働く。一方、電子吸引性誘起効果はアノマー効果型の相互作用($\sigma_{\neq}-\sigma_{CX}^*$)を通し電子不足のS-E結合からさらに電子を奪い不安定化する。これにより、 σ_R 値が負に大きく σ_I 値が小さい置換基ではアキシアルスルホキシド、 σ_R 値が小さく σ_I 値が大きい置換基ではエクアトリアルスルホキシドが優先することを説明し得る。

実験の部

融点は、柳本微量融点測定器を用いて測定し未補正である。¹HNMRスペクトルは、JEOL JNM-PS-100, JNM-FX-90Q, JNM-GX-500, 及びBruker AM-500型核磁気共鳴装置で、¹³CNMRは、JEOL JNM-FX-90Q型核磁気共鳴装置で、特に示さない限り重クロロホルム中、テトラメチルシランを内部標準として測定した。化学シフトは、 δ (ppm)で、結合定数は、J(Hz)で示した。旋光度は、0.5dmのセルを用いて、日本分光DIP-4旋光計を用いて測定した。IRスペクトルは、日立EPI-GS型赤外分光計を用い、吸収は波数で示した。吸光度は、日立200-20型ダブルビーム分光光度計を用いて測定した。質量分析計はJEOL JMS-SX102を用いた。X線解析に用いた装置についてはX線解析の項で述べる。シリカゲルクロマトグラフィーには、E. Merck社製のKieselgel 60(Art7734)、あるいはWako社製のC-300を、反応検査用(以下TLCと省略)としては、E. Merck社のDC-Alufolien Kieselgel 60 F₂₅₄(Art5554)を使用した。抽出した有機層はMgSO₄で乾燥し、エバポレーターは減圧下、ウォーターバスの温度を40°C以下に設定して用いた。生成物の蒸留はBuchi GKR-50 Kugel Rohrを用いて行った。

なお、拡張ヒュッケル分子軌道計算、及びX線解析の詳細はSupplementary Materialとして橋本研究室に保管してある。

第一章

第一節、第二節

3-O-アセチル-6-O-ベンゾイル-1,2-O-イソプロピリデン-5-O-メタンスルホニル- α -D-グルコフラノース(11)

3-O-アセチル-1,2;5,6-ジ-O-イソプロピリデン- α -D-グルコフラノース(10)¹⁷⁾(10g)、酢酸(150 mL)、及び水(20 mL)の混合溶液を室温にて24時間振った後濃縮。残査をトルエンにて共沸し白色固体を得た。この固体のピリジン(15 mL)及び塩化メチレン(60 mL)溶液に塩化ベンゾイル(4.9 mL)の塩化メチレン(40 mL)溶液を-30—-20°Cにおいて1時間かけてゆっくり滴下した後、塩化メタンスルホニル(14 mL)を加えた。反応溶液を徐々に室温まで昇温させた後終夜放置した。反応混液を重ソー水で数回洗浄した後濃縮し白色固体を得た。この固体をエタノールで洗浄後ろ別しスルホネート11(10g, 68%)を白色粉末として得た。m.p. 112—114°C; $[\alpha]_D^{20}$ -6.6° (c 1.18 in CHCl_3) (Found: C, 51.4; H, 5.1; S, 7.25. $\text{C}_{19}\text{H}_{20}\text{O}_{10}\text{S}$ requires C, 51.35; H, 5.4; S, 7.2%); δ_{H} 8.2—8.0, 7.6—7.3 (5H, m, ArH), 5.91 (1H, d, $J_{1,2}$ 3.5 Hz, 1-H), 5.31 (1H, d, $J_{3,4}$ 3.0 Hz, 3-H), 5.14 (1H, dd, $J_{4,5}$ 8.8, $J_{5,6a}$ 2.0, $J_{5,6b}$ 6.0 Hz, 5-H), 4.94 (1H, dd, $J_{6a,6b}$ 13.0 Hz, 6a-H), 4.54 (1H, d, 2-H), 4.52 (1H, dd, 4-H), 4.45 (1H, d, 2-H), 3.04 (3H, s, SO_2Me), 2.16 (3H, s, Ac), 1.52, 1.23 (each 3H, s, CMe_2). 母液からシリカゲルカラム(ヘキサン:酢酸エチル, 3:1)によりさらにスルホネート11(1.3g, 9%)を得た。

5,6-アンヒドロ-1,2-O-イソプロピリデン- β -L-イドフラノース(12)

11(170 mg)の0.05Mナトリウムメトキシド-メタノール(5 mL)溶液を室温にて9時間放置した。反応混液を炭酸ガスにて中和した後濃縮。残査を塩化メチレンで希釈後水で洗浄。有機層を濃縮後シリカゲルカラム(ヘキサン:酢酸エチル, 1:1)にて精製し12を白色固体として得た(30 mg, 66%)。m.p. 75—76°C (lit.,¹⁸⁾ 73—75°C); $[\alpha]_D^{28}$ -24.6° (c 1.09 in CHCl_3) [lit.,¹⁸⁾ $[\alpha]_D^{12}$ -25.2° (c 2.304 in CHCl_3)]; δ_{H} 5.92 (1H, d, $J_{1,2}$ 3.4 Hz, 1-H), 4.54 (1H, d, 2-H), 4.34 (1H, d, $J_{3,4}$ 3.0 Hz, 3-H), 4.17 (1H, dd, $J_{4,5}$ 3.4 Hz, 4-H), 3.32 (1H, q, $J_{5,6a}=J_{5,6b}$ 3.4 Hz, 5-H), 2.83 (2H, d, 6a-H and 6b-H), 1.47, 1.30 (each 3H, s, CMe_2).

3,6-ジ-O-アセチル-5-S-アセチル-1,2-O-イソプロピリデン-5-チオ- α -D-グルコフラノース(13)

エポキシド12(0.50 g)とチオ尿素(0.19 g)のメタノール(13 mL)溶液を室温にて5日間放置した後濃縮。残査に塩化メチレンを加えた後、不溶物をセライトを通して除きろ液を濃縮した。残査と酢酸カリウム(0.40 g)、酢酸(0.9 mL)および無水酢酸(4.5 mL)の混合溶液を140°Cにて19時間還流。反応溶液を冷却後、氷水を加え1時間攪拌。この混液をクロロホルムで抽出した後、有機層を濃縮。残査をエタノールに溶かし、活性炭を加え脱色した後、活性炭をろ別し濃縮。得られる結晶をエタノールにて再結晶させ13(0.51 g)を得た。母液を濃縮後シリカゲルカラム(ヘキサン:酢酸エチル, 4:1)にて精製し、さらに13を得た(0.10 g, 全収率68%)。m.p. 152—154°C (lit.,¹⁹⁾ 149°C);

$[\alpha]_D^{20} +7.6^\circ$ (c 1.09 in CHCl_3) {lit.,⁴³ $[\alpha]_D^{20} +7.4^\circ$ (c 1.8 in CHCl_3)}; δ_H 5.92 (1H, d, $J_{1,2}$ 3.8 Hz, 1-H), 5.30 (1H, d, $J_{3,4}$ 2.6 Hz, 3-H), 4.46—4.37 (4H, m, 2-H, 4-H, 6a-H, 6b-H), 4.13 (1H, ddd, 5-H), 2.21 (3H, s, SAc), 2.07 (6H, s, OAc), 1.51, 1.31 (each 3H, s, CMe_2).

2,3,4,6-テトラ-O-アセチル-5-チオ-D-グルコピラノース(15)

14(61 mg)⁴³とヒドラジンアセタート(16 mg)のN,N-ジメチルホルムアミド(DMF, 1.2 mL)溶液を50°Cで20分攪拌した。反応溶液を酢酸エチルで希釈した後塩化ナトリウム水溶液で2回洗浄し有機層を濃縮。残渣をシリカゲルカラム(ヘキサン-酢酸エチル, 1:1)にて精製し、15を白色固体として得た(47 mg, 86%)。 $[\alpha]_D^{20} +133.9^\circ$ (c 1.60 in CHCl_3) (Found: C, 46.4; H, 5.6; S, 8.2.

$\text{C}_{14}\text{H}_{20}\text{O}_9\text{S}$ requires C, 46.15; H, 5.5; S, 8.8%; δ_H 5.62—5.04 (4H, m, 1-H, 2-H, 3-H, 4-H), 4.34 (1H, dd, $J_{5,6a}$ 5.0, $J_{6a,6b}$ 12.0 Hz, 6a-H), 4.05 (1H, dd, $J_{5,6b}$ 3.0 Hz, 6b-H), 3.68 (1H, ddd, $J_{4,5}$ 10.8 Hz, 5-H), 3.32 (1H, bs, OH), 2.06 (6H, s, OAc), 2.04, 2.00 (each 3H, s, Ac).

5-チオグルコース誘導体の一般的メタノリシスの方法

基質の量、濃度、生成物の量、および反応条件は表-9に示した。反応溶液は、次のように後処理を行なった。反応溶液を必要なら冷却してから塩基性炭酸鉛により中和した後、不溶性固体をセライト濾過により除いた。ろ液を濃縮後、残渣に水を加えクロロホルムで抽出した。水層を濃縮後、残渣をDowex 1(OH⁻)カラムにて精製分離し、初期の分画から21をアモルファスとして、後の分画から19を結晶として得た。有機層は、濃縮後シリカゲルカラム[ヘキサン-酢酸エチル, 2:1(溶媒A), あるいは4:1(溶媒B)]で精製を行ない溶媒Aの場合は36を溶媒Bの場合は35をそれぞれシラップとして得た。

メチル 5-チオ- α -D-グルコピラノシド(19): m.p. 127—128°C (lit.,¹⁷⁵ 126°C); δ_H (solvent D_2O) 5.03 (1H, d, $J_{1,2}$ 3.0 Hz, 1-H), 4.50 (1H, d, $J_{5,6a}$ 4.8 Hz, 6a-H), 4.24—3.97 (3H, m, 2-H, 3-H, 4-H), 4.02 (1H, d, $J_{5,6b}$ 6.5 Hz, 6b-H), 3.86 (3H, s, OMe), 3.46 (1H, ddd, $J_{4,5}$ 8.8 Hz, 5-H).

19を常法に従い無水酢酸-ピリジンにてアセチル化を行ないメチル 2,3,4,6-テトラ-O-アセチル-5-チオ- α -D-グルコピラノシド(20)を結晶として得た。 m.p. 97—98°C (lit.,¹⁷⁵ 98—99°C); $[\alpha]_D^{22} +217.8^\circ$ (c 1.09 in CHCl_3) {lit.,¹⁷⁵ $[\alpha]_D^{25} +224.8^\circ$ (c 1.8 in CHCl_3)}; δ_C 170.4, 170.0, 169.5, 169.4 (C=O), 81.2 (C-1), 74.8, 72.3, 70.9 (C-2, C-3, C-4), 38.3 (C-5), 61.3 (C-6), 56.5 (OMe), 20.7, 20.5 (Ac).

メチル 4-O-メチル-5-チオ- α -D-グルコピラノシド(21): m.p. 101—103°C; $[\alpha]_D^{20} +287.2^\circ$ (c 1.22 in MeOH) (Found: C, 42.4; H, 6.8; S, 14.1. $\text{C}_8\text{H}_{16}\text{O}_5\text{S}$ requires C, 42.8; H, 7.2; S, 14.3%); δ_H (solvent D_2O) 5.05 (1H, d, $J_{1,2}$ 2.8 Hz, 1-H), 4.40—3.78 (5H, m, 2-H, 3-H, 4-H, 6a-H, 6b-H), 4.00, 3.87 (each 3H, s, OMe), 3.50 (1H, ddd, $J_{4,5}$ 8.0, $J_{5,6a}$ 3.5, $J_{5,6b}$ 5.0 Hz, 5-H).

21を常法に従い無水酢酸-ピリジンにてアセチル化を行ないメチル 2,3,6-トリ-O-アセチル-4-O-メチル-5-チオ- α -D-グルコピラノシド(22)をシラップとして得た。 $[\alpha]_D^{20} +220.0^\circ$ (c 1.85 in

CHCl₃) (Found: C, 47.9; H, 6.3; S, 9.1. C₁₄H₂₂O₈S requires C, 48.0; H, 6.3; S, 9.15%); δ_C 170.4, 170.1, 169.4 (C=O), 81.9 (C-4), 81.2 (C-1), 75.0 (C-2), 72.4 (C-3), 61.9 (C-6), 60.1, 56.4 (OMe), 39.4 (C-5), 20.8, 20.6 (Ac).

2,5-ジデオキシ-2,5-エピチオ-4,6-ジ-O-メチル-D-マンノース ジメチルアセタール(36): $[\alpha]_D^{20}$ +88.3° (c 1.05 in CHCl₃) (Found: C, 47.6; H, 7.4; S, 12.45. C₁₀H₂₀O₅S requires C, 47.6; H, 8.0; S, 12.7%); δ_H (500 MHz) 4.42 (1H, d, $J_{1,2}$ 8.2 Hz, 1-H), 4.12 (1H, dt, $J_{2,3}=J_{3,4}$ 6.3, $J_{3,OH}$ 4.0 Hz, 3-H), 3.62 (1H, t, $J_{4,5}$ 6.3 Hz, 4-H), 3.61 (1H, dd, $J_{5,6a}$ 4.5, $J_{6a,6b}$ 10.0 Hz, 6a-H), 3.51 (1H, dd, $J_{5,6b}$ 6.1 Hz, 6b-H), 3.50, 3.42, 3.40, 3.37 (each 3H, s, OMe), 3.40 (1H, ddd, 5-H), 3.39 (1H, dd, 2-H); δ_C 107.3 (C-1), 89.2 (C-4), 78.7 (C-3), 74.8 (C-6), 59.2, 58.5, 54.4, 53.6 (OMe), 50.7, 47.2 (C-2, C-5).

36を常法に従い無水酢酸-ピリジンにてアセチル化を行ない3-O-アセチル-2,5-ジデオキシ-2,5-エピチオ-4,6-ジ-O-メチル-D-マンノース ジメチルアセタール(38)をシラップとして得た。 $[\alpha]_D^{20}$ +91.3° (c 1.40 in CHCl₃) (Found: C, 48.6; H, 7.4; S, 11.2. C₁₂H₂₂O₆S requires C, 49.0; H, 7.53; S, 11.9%); δ_H (500 MHz) 5.46 (1H, t, $J_{2,3}=J_{3,4}$ 4.2 Hz, 3-H), 4.46 (1H, d, $J_{1,2}$ 8.2 Hz, 1-H), 3.57 (1H, dd, $J_{5,6a}$ 7.4, $J_{6a,6b}$ 9.3 Hz, 6a-H), 3.49 (1H, dd, 2-H), 3.49 (1H, ddd, $J_{4,5}$ 4.2, $J_{5,6b}$ 6.2 Hz, 5-H), 3.43 (1H, dd, 6b-H), 3.42, 3.38, 3.36, 3.35 (each 3H, s, OMe), 2.08 (3H, s, Ac); δ_C 169.6 (C=O), 105.8 (C-1), 87.3 (C-4), 78.8 (C-3), 74.4 (C-6), 58.8, 57.8, 54.5, 53.8 (OMe), 51.3, 48.5 (C-2, C-5), 21.0 (Ac).

チオフェン誘導体35の¹HNMR及び¹³CNMRスペクトルは既知化合物のものと一致した⁵⁸。 δ_H 9.78 (1H, s, CHO), 7.60 (1H, d, $J_{3,4}$ 3.6 Hz, 40H), 7.04 (1H, d, 3-H), 4.62, 4.64 (each 1H, s, CH₂), 3.43 (3H, s, OMe); δ_C 182.7 (C=O), 152.1 (C-2), 143.4 (C-5), 136.2 (C-3), 126.5 (C-4), 69.4 (C-6), 58.4 (OMe).

メチル 2,3,4,6-テトラ-O-メチル-5-チオ- α -D-グルコピラノシド(23)

(a) 19より—55%水素化ナトリウム(4 g)のDMF(5 mL)懸濁液に19(2.2 g)のDMF(20 mL)溶液をゆっくり滴下した。数時間後、ヨー化メチル(3.3 mL)のDMF(5 mL)溶液を0°Cにおいて注意深く滴下し、室温にて終夜攪拌した。反応混液に氷水を注意深く加えた後、エーテルで抽出した。有機層を水で洗浄した後濃縮し、残査をシリカゲルカラム(ヘキサン-酢酸エチル, 4:1)にて精製し、23をシラップとして得た(2.1 g, 75%)。

(b) 21より—21を(a)の方法と同様に55%水素化ナトリウム(0.2 g)及びヨー化メチル(0.17 mL)で処理し、23を得た(126 mg, 71%)。

23はKugel Rohrを用いてさらに精製を行なった。23: $[\alpha]_D^{20}$ +267.2° (c 1.22 in CHCl₃) (Found: C, 49.4; H, 8.45; S, 12.1. C₁₁H₂₂O₅S requires C, 49.6; H, 8.3; S, 12.0%); δ_C 86.2, 84.9, 83.8 (C-2, C-3, C-4), 81.1 (C-1), 70.5 (C-6), 61.1, 60.7, 58.8, 58.3, 56.2 (OMe), 40.7 (C-5).

メチル 2,3,4,6-テトラ-O-アリル-5-チオ- α -D-グルコピラノシド(27)

19(3.45 g)を上記のメチル化と同様に55%水素化ナトリウム(8 g)及び臭化アリル(8.7 mL)で処理

し、シリカゲルカラム(ヘキサン-酢酸エチル, 9:1)にて精製し、27をシラップとして得た(5.05 g, 83%)。 $[\alpha]_D^{25} +181.5^\circ$ (c 1.05 in CHCl_3) (Found: C, 61.3; H, 7.8; S, 8.7. $\text{C}_{19}\text{H}_{30}\text{O}_5\text{S}$ requires C, 61.6; H, 8.2; S, 8.65%); δ_{H} 6.20—5.70 (4H, m, $\text{CH}=\text{CH}_2$), 5.4—5.0 (8H, m, $\text{CH}=\text{CH}_2$), 4.49—3.46 (15H, m, 1-H, 2-H, 3-H, 4-H, 6a-H, 6b-H, CH_2O), 3.44 (3H, s, OMe), 3.09 (1H, m, 5-H); δ_{C} 135.6, 135.1, 134.5 ($\text{CH}=\text{CH}_2$), 117.4, 117.1, 116.5, 116.2 ($\text{CH}=\text{CH}_2$), 83.9, 82.9, 82.3, 81.9 (C-1, C-2, C-3, C-4), 74.8, 74.4, 72.4, 72.2 (CH_2O), 67.9 (C-6), 56.4 (OMe), 40.9 (C-5).

メチル 2,3,4,6-テトラ-O-ベンジル-5-チオ- α -D-グルコピラノシド(30)

19(0.78 g)を上記のメチル化と同様に55%水素化ナトリウム(1.3 g)及び塩化ベンジル(3.0 mL)で処理し、シリカゲルカラム(ヘキサン-酢酸エチル, 8:1)にて精製し、30をシラップとして得た(1.75 g, 83%)。 $[\alpha]_D^{18} +82.4^\circ$ (c 1.14 in CHCl_3) (Found: C, 73.5; H, 6.6; S, 5.7. $\text{C}_{35}\text{H}_{38}\text{O}_5\text{S}$ requires C, 73.65; H, 6.7; S, 5.6%); δ_{H} 7.3—7.1 (20H, m, ArH), 5.0—4.3 (9H, m, 1-H, $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$), 4.0—3.4 (5H, m, 2-H, 3-H, 4-H, 6a-H, 6b-H), 3.40 (3H, s, OMe), 3.18 (1H, m, 5-H); δ_{C} 139.0, 138.5, 128.4, 128.1, 128.0, 127.7 (Ar), 84.4, 83.4, 82.1 (C-2, C-3, C-4), 73.2 ($\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$), 67.9 (C-6), 56.5 (OMe), 41.1 (C-5).

メチル 2,3,6-トリ-O-アリル-4-O-メチル-5-チオ- α -D-グルコピラノシド(41)

21(75 mg)を上記のメチル化と同様に55%水素化ナトリウム(80 mg)及び塩化アリル(0.12 mL)で処理し、シリカゲルカラム(ヘキサン-酢酸エチル, 9:1)にて精製し、41をシラップとして得た(92mg, 80%)。 $[\alpha]_D^{20} +152.3^\circ$ (c 1.27 in CHCl_3) (Found: C, 59.3; H, 8.1; S, 9.35. $\text{C}_{17}\text{H}_{28}\text{O}_5\text{S}$ requires C, 59.3; H, 8.2; S, 9.3%); δ_{H} 6.2—5.7 (3H, m, $\text{CH}=\text{CH}_2$), 5.4—5.0 (6H, m, $\text{CH}=\text{CH}_2$), 4.48 (1H, d, $J_{1,2}$ 2.0 Hz, 1-H), 4.5—3.3 (11H, m, 2-H, 3-H, 4-H, 6a-H, 6b-H, CH_2O), 3.60, 3.46 (each 3H, s, OMe), 3.00 (1H, m, 5-H); δ_{C} 135.6, 135.1, 134.5 ($\text{CH}=\text{CH}_2$), 117.3, 117.0, 116.1 ($\text{CH}=\text{CH}_2$), 83.9, 82.9, 82.2 (C-1, C-2, C-3, C-4), 74.7, 72.3, 72.2, 68.0 (C-6, CH_2O), 56.4 (OMe), 41.0 (C-5).

テトラ-O-メチル グリコシド23のアセトリシス

(a) 硫酸存在下—硫酸(5×10^{-4} v/v)を含む無水酢酸(3 mL)と酢酸(12 mL)の溶液に23(185 mg)を加え室温で24時間放置した。氷水を加えた後、反応溶液をクロロホルムで抽出。有機層を重ソー水、水で順次洗浄した後濃縮。残査をシリカゲルカラム(ヘキサン-酢酸エチル, 3:1)にて精製し、1,4-ジ-O-アセチル-2,3,6-トリ-O-メチル-5-チオ- α -D-グルコピラノース(39)をシラップとして得た(209 mg, 93%)。39はさらに、ナトリウムメトキシド(1×10^{-2} M/McOH)にて脱アセチル化しシリカゲルカラム(ヘキサン-酢酸エチル, 1:2)で分離精製した後、無水酢酸-ピリジンによりアセチル化を行ない、シリカゲルカラム(ヘキサン-酢酸エチル, 2:1)にて精製した。 $[\alpha]_D^{18} +242.9^\circ$ (c 1.36 in CHCl_3) (Found: C, 48.4; H, 6.7; S, 10.0. $\text{C}_{13}\text{H}_{22}\text{O}_7\text{S}$ requires C, 48.4; H, 6.9; S, 9.95%); δ_{C} 169.5, 169.0 (C=O), 84.5, 81.5 (C-2, C-3), 74.2 (C-4), 71.0 (C-6), 69.9 (C-1), 60.9, 59.0, 58.2 (OMe), 20.9,

20.7 (Ac).

(b) トリフルオロ酢酸(TFA)存在下—23 (500 mg)のTFA(2.5 mL)-無水酢酸(5 mL)-酢酸(17.5 mL)溶液を65°Cにおいて3時間加熱した。氷水を加えた後、反応溶液をクロロホルムで抽出。有機層を重ソー水、水で順次洗浄した後濃縮。残渣をシリカゲルカラム(ヘキサン-酢酸エチル, 4:1)にて分離し、粗生成物をシラップとして得た(377 mg)。これをさらにナトリウムメトキシド(5×10^3 M/MeOH)にて脱アセチル化しシリカゲルカラム(ヘキサン-酢酸エチル, 6:1—5:1)で分離し3つの分画を得た。1番目の分画には23が回収された。2番目、3番目の分画は無水酢酸-ピリジンによりアセチル化を行ないメチル 4-O-アセチル-2,3,6-トリ-O-メチル-5-チオ- α -D-グルコピラノシド(40)(42 mg, 8%)及び1-O-アセチル-2,3,4,6-テトラ-O-メチル-5-チオ- α -D-グルコピラノース(25)(267 mg, 48%)をそれぞれシラップとして得た。

40: $[\alpha]_D^{25} +229.2^\circ$ (c 0.85 in CHCl_3) (Found: C, 48.9; H, 7.6; S, 10.9. $\text{C}_{12}\text{H}_{22}\text{O}_6\text{S}$ requires C, 49.0; H, 7.5; S, 10.9%); δ_H 5.09 (1H, t, J 8.0 Hz, 4-H), 4.59 (1H, d, $J_{1,2}$ 2.0 Hz, 1-H), 3.68—3.08 (5H, m, 2-H, 3-H, 5-H, 6a-H, 6b-H), 3.53 (6H, s, OMe), 3.49, 3.33 (each 3H, s, OMe), 2.12 (3H, s, Ac); δ_C 169.7 (C=O), 85.8, 81.9 (C-2, C-3), 81.1 (C-1), 74.8 (C-4), 71.1 (C-6), 61.1, 59.0, 58.6, 56.5 (OMe), 39.5 (C-5), 20.7 (Ac).

25: $[\alpha]_D^{20} +305.3^\circ$ (c 1.03 in CHCl_3) (Found: C, 48.7; H, 7.6; S, 10.8. $\text{C}_{12}\text{H}_{22}\text{O}_6\text{S}$ requires C, 49.0; H, 7.5; S, 10.9%); δ_C 169.2 (C=O), 85.0, 84.7, 83.3 (C-2, C-3, C-4), 70.2 (C-1, C-6), 61.3, 61.0, 59.0, 58.2 (OMe), 42.3 (C-5), 21.0 (Ac).

テトラ-O-メチル グリコシド23の加水分解

23(148 mg)の酢酸(25 mL)-水(5.6 mL)-1M 硫酸(2.1 mL)溶液を90°Cにおいて2時間加熱した。氷水を加えた後、反応溶液をクロロホルムで抽出。有機層を重ソー水、水で順次洗浄した後濃縮。残渣をシリカゲルカラム(ヘキサン-酢酸エチル, 3:1—1:1)にて分離し1番目の分画に1-アセタート 25(12 mg, 7%)、2番目の分画に2,3,4,6-テトラ-O-メチル-5-チオ- α -D-グルコピラノース(24)(63 mg, 45%)をそれぞれシラップとして得た。25の ^1H NMRスペクトルは23をアセトリシスして得られるものと一致した。

24: $[\alpha]_D^{28} +148.8^\circ$ (c 1.53 in CHCl_3) (Found: C, 47.5; H, 7.7; S, 12.6. $\text{C}_{10}\text{H}_{20}\text{O}_5\text{S}$ requires C, 47.6; H, 8.0; S, 12.7%); δ_H 4.98 (1H, s, 1-H), 3.74 (1m, dl, $J_{5,6a}$ 3.8, $J_{6a,6b}$ 10.0 Hz, 6a-H), 3.65—3.00 (5H, m, 2-H, 3-H, 4-H, 5-H, 6b-H), 3.59, 3.55, 3.49, 3.34 (each 3H, s, OMe), 2.89 (1H, bs, OH). β -アノマーに相当するシグナルは観測されなかった。24を常法に従い無水酢酸-ピリジンにてアセチル化すると1-アセタート25が得られた。

トリ-O-アリル エーテル41のアセトリシス

41(92 mg)を上記した23のアセトリシスと同様に、硫酸(5×10^{-4} v/v)を含む無水酢酸(3 mL)と酢酸(12 mL)で処理した後、シリカゲルカラム(ヘキサン-酢酸エチル, 6:1)にて精製し、1,4-ジ-O-ア

セチル-2,3,6-トリ-O-アリル-5-チオ- α -D-グルコピラノース(42)をシラップとして得た(77 mg, 72%), $[\alpha]_D^{18} +146.0^\circ$ (c 1.29 in CHCl_3) (Found: C, 56.95; H, 7.1; S, 8.0. $\text{C}_{19}\text{H}_{28}\text{O}_7\text{S}$ requires C, 57.0; H, 7.05; S, 8.0%); δ_{H} 6.08 (1H, d, $J_{1,2}$ 2.5 Hz, 1-H), 6.1—5.6 (3H, m, $\text{CH}=\text{CH}_2$), 5.4—5.0 (7H, m, 4-H, $\text{CH}=\text{CH}_2$), 4.4—3.3 (11H, m, 2-H, 3-H, 5-H, 6a-H, 6b-H, CH_2O), 2.14, 2.07 (each 3H, s, Ac); δ_{C} 169.6, 169.2 (C=O), 135.0, 134.4, 134.1 ($\text{CH}=\text{CH}_2$), 117.6, 116.2 ($\text{CH}=\text{CH}_2$), 82.2, 79.9 (C-2, C-3), 74.7, 74.4, 72.4, 71.7, 70.8, 68.6 (C-1, C-4, C-6, CH_2O), 41.2 (C-5).

テトラ-O-アリル エーテル27のアセトリシス

(a) 硫酸存在下—27(260 mg)を上記した23のアセトリシス(a)と同様に、硫酸(5×10^{-4} v/v)を含む無水酢酸(3.4 mL)と酢酸(13.8 mL)で処理した後、シリカゲルカラム(ヘキサン-酢酸エチル, 9:1—5:1)にて分離し、1番目の分画に1-O-アセチル-2,3,4,6-テトラ-O-アリル-5-チオ- α -D-グルコピラノース(28)(173 mg, 62%)を、2番目の分画に2つの化合物の混合物(43 mg)をそれぞれシラップとして得た。 ^{13}C NMR及び ^1H NMRスペクトルにより、混合物中の1つは上で合成された1,4-ジアセタート42であることがわかった。また、 ^{13}C NMR及び ^1H NMRスペクトルはもう一方の化合物がメチル 4-O-アセチル-2,3,6-トリ-O-アリル-5-チオ- α -D-グルコピラノシド(43)であることを示している。 δ_{H} 3.48 (s, OMe), 2.05 (s, Ac), 他のシグナルの帰属は不可能であった。 δ_{C} 169.7 (C=O), 135.1, 134.8, 134.3 ($\text{CH}=\text{CH}_2$), 117.3, 116.1 ($\text{CH}=\text{CH}_2$), 83.7, 82.2, 80.1 (C-1, C-2, C-3), 75.0, 72.4, 71.7, 70.8, 68.7 (C-4, C-6, CH_2O), 56.6 (OMe), 39.7 (C-5), 20.9 (Ac).

(b) トリフルオロ酢酸(TFA)存在下—27(524 mg)のTFA(5 mL)-無水酢酸(10 mL)-酢酸(35 mL)溶液を23のアセトリシス(b)と同様に処理し、シリカゲルカラム(ヘキサン-酢酸エチル, 9:1)にて精製し28をシラップとして得た(450 mg, 80%). $[\alpha]_D^{20} +175.5^\circ$ (c 1.47 in CHCl_3) (Found: C, 60.2; H, 7.7; S, 7.6. $\text{C}_{20}\text{H}_{30}\text{O}_6\text{S}$ requires C, 60.3; H, 7.6; S, 8.05%); δ_{H} 6.04 (1H, d, $J_{1,2}$ 2.5 Hz, 1-H), 6.2—5.6 (4H, m, $\text{CH}=\text{CH}_2$), 5.4—5.0 (8H, m, $\text{CH}=\text{CH}_2$), 4.5—3.1 (14H, m, 2-H, 3-H, 5-H, 6a-H, 6b-H, CH_2O), 2.10 (3H, s, Ac); δ_{C} 169.3 (C=O), 135.4, 134.9, 134.6, 134.3 ($\text{CH}=\text{CH}_2$), 117.3, 116.7, 116.2 ($\text{CH}=\text{CH}_2$), 82.8, 82.5, 81.3 (C-2, C-3, C-4), 74.9, 74.6, 72.2, 71.7, 71.2 (C-1, CH_2O), 67.6 (C-6), 42.5 (C-5), 21.1 (Ac).

テトラ-O-ベンジル エーテル30の加水分解

(a) 高含水条件下—テトラ-O-メチル エーテル23の加水分解と同様に、30(118 mg)を酢酸(12.5 mL)-水(5 mL)-1M 硫酸(0.63 mL)溶液を90°Cにおいて4時間加熱し、シリカゲルカラム(ヘキサン-酢酸エチル, 3:1)にて精製し、2,3,4,6-テトラ-O-ベンジル-5-チオ-D-グルコピラノース(31)(53 mg, 50%)をシラップとして得た。 $[\alpha]_D^{25} +54.7^\circ$ (c 1.76 in CHCl_3) (Found: C, 73.8; H, 6.7; S, 5.2. $\text{C}_{34}\text{H}_{36}\text{O}_5\text{S}$ requires C, 73.35; H, 6.5; S, 5.8%); δ_{C} 138.8, 138.3, 137.8, 128.5, 128.3, 128.0, 127.9, 127.8, 127.7, 127.5 (Ar), 84.4, 82.9, 81.9 (C-2, C-3, C-4), 76.2 (C-1), 73.2, 73.0, 71.6, 67.8 (C-6, $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$), 41.3 (C-5).

31を常法に従い無水酢酸-ピリジンによりアセチル化を行ない、1-O-アセチル-2,3,4,6-テトラ-O-ベンジル-5-チオ-D-グルコピラノース(32)をシラップとして得た。 $[\alpha]_D^{28} +133.4^\circ$ (c 1.54 in CHCl_3) (Found: C, 72.6; H, 6.3; S, 5.3. $\text{C}_{36}\text{H}_{38}\text{O}_6\text{S}$ requires C, 72.2; H, 6.4; S, 5.4%); δ_C 169.4 (C=O), 138.8, 138.2, 137.6, 128.4, 128.3, 128.2, 127.9, 127.8, 127.7, 127.5 (Ar), 83.2, 83.1, 81.5 (C-2, C-3, C-4), 75.8, 73.3, 72.6, 70.8, 67.5 (C-1, C-6, $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$), 42.6 (C-5), 21.1 (Ac).

(b) 低含水条件下—23の加水分解と同様に、30(61 mg)を酢酸(6.5 mL)-1M 硫酸(0.32 mL)溶液を90°Cにおいて1時間加熱し、シリカゲルカラム(ヘキサン-酢酸エチル, 6:1)にて精製し、2-ホルミル-5-(ベンジルオキシメチル)-チオフェン(33)(14.5 mg, 59%)をシラップとして得た。 δ_H 9.38 (1H, s, CHO), 7.63 (1H, d, $J_{3,4}$ 4.0 Hz, 4-H), 7.33 (5H, m, ArH), 7.04 (1H, d, 3-H), 4.71, 4.57 (each 2H, s, $\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{C}_6\text{H}_5$).

2,3,4,6-テトラ-O-メチル-5-チオ-D-グルコノ-1,5-ラクトン(26)

24(42.5 mg)のDMSO(2 mL)-無水酢酸(1.6 mL)溶液を室温にて42時間放置した。反応混液に氷水を加えた後、エーテルで抽出した。有機層を水で洗浄した後濃縮し、残渣をシリカゲルカラム(ヘキサン-酢酸エチル, 4:1)にて精製し、26をシラップとして得た(30 mg, 70%)。 $[\alpha]_D^{30} +213.1^\circ$ (c 1.21 in CHCl_3) (Found: C, 48.0; H, 7.3. $\text{C}_{10}\text{H}_{18}\text{O}_5\text{S}$ requires C, 48.0; H, 7.25%); δ_C 199.2 (C-1), 86.3, 84.4, 81.4 (C-2, C-3, C-4), 71.5 (C-6), 44.3 (C-5), 59.1, 58.8, 58.5, 58.3 (OMe).

2,3,4,6-テトラ-O-アリル-5-チオ-D-グルコノ-1,5-ラクトン(29)

28(173 mg)、重炭酸ソーダ(0.2 g)、及びメタノール(20 mL)の混合物を室温において2日間攪拌後濃縮。残渣に水を加えた後クロロホルムにて抽出し有機層を濃縮。残渣を上記の26の合成と同様にDMSO(10 mL)-無水酢酸(8.5 mL)で処理し、シリカゲルカラム(ヘキサン-酢酸エチル, 11:1)にて精製し、29をシラップとして得た(127 mg, 55%)。 $[\alpha]_D^{20} +136.5^\circ$ (c 1.58 in CHCl_3) (Found: C, 60.7; H, 7.5; S, 9.05. $\text{C}_{18}\text{H}_{27}\text{O}_5\text{S}$ requires C, 60.8; H, 7.7; S, 9.0%); δ_C 199.3 (C-1), 134.3, 134.1, 133.6 ($\text{CH}=\text{CH}_2$), 118.2, 117.5 ($\text{CH}=\text{CH}_2$), 84.3, 82.8, 79.8 (C-2, C-3, C-4), 72.3 (CH_2O), 68.9 (C-6), 44.6 (C-5).

2,3,4,6-テトラ-O-ベンジル-5-チオ-D-グルコノ-1,5-ラクトン(34)

31(74 mg)を上記の26の合成と同様にDMSO(3 mL)-無水酢酸(2.4 mL)で処理し、シリカゲルカラム(ヘキサン-酢酸エチル, 10:1)にて精製し、34をシラップとして得た(57 mg, 77%)。 $[\alpha]_D^{28} +120.6^\circ$ (c 0.99 in CHCl_3) (Found: C, 73.1; H, 6.2; S, 5.9. $\text{C}_{34}\text{H}_{35}\text{O}_5\text{S}$ requires C, 73.5; H, 6.35; S, 5.8%); δ_C 198.2 (C-1), 136.6, 136.5, 136.4, 135.8, 127.3, 127.2, 126.9, 126.8, 126.6 (Ar), 82.9, 81.6, 78.9 (C-2, C-3, C-4), 72.1, 71.9 ($\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$), 67.7 (C-6), 43.7 (C-5).

第三節

メチル 2,3,4,6-テトラ-O-ベンジル-β-D-グルコピラノシド(44)

メチル 2,3,4,6-テトラ-O-アセチル-β-D-グルコピラノシド¹⁷(6.59 g, 17.9 mmol)のメタノール溶液(60 mL)に、攪拌しながら、0.1 M NaOMe(1.2 mL)を加え、1日放置した。陽イオン交換樹脂IR-120(H⁺)を加え、中和した後、イオン交換樹脂をろ別し、濃縮し得られたシラップを乾燥後、DMSO(23 mL)を加える。これを、水素化ナトリウム(2.70 g, 0.11 mmol)のDMSO懸濁液(33 mL)(あらかじめ、ウグイス色になるまで加熱したもの)に氷冷下滴下し、室温で10時間攪拌した後、再び氷冷し塩化ベンジル(12.4 mL, 10.8 mmol)のDMSO溶液(13 mL)を滴下し室温で1日攪拌した。反応混液に氷水を加えた後、エーテルで抽出。有機層を水で洗浄した後濃縮し、残渣をシリカゲルカラム(ヘキサン-酢酸エチル, 10:1)にて精製し、44をシラップとして得た(6.06 g, 61%)。m.p. 71—72°C; (lit.¹⁷ 68—69°C); δ_{H} 7.5—7.0 (20H, m, ArHx5), 5.1—4.2, 3.85—3.3 (15H, m, 1-H, 2-H, 3-H, 4-H, 5-H, 6a-H, 6b-H, CH₂Arx5), 3.60 (3H, s, OMe); δ_{C} 138.0, 137.5, 127.6, 127.4, 127.2, 127.1, 126.9 (Ar), 104.1 (C-1), 84.0, 81.7, 75.0, 74.3, 74.0, 72.9 (C-2, C-3, C-4, C-5, CH₂Arx4), 68.4 (C-6), 56.4 (OMe).

2,3,4,6-テトラ-O-ベンジル-D-グルコース S-ベンジル O-メチル モノチオアセタール(45a, 45b)

44(3.24 g, 5.8 mmol)の塩化メチレン溶液(30 mL)をアルゴン雰囲気下-78°Cに冷却し、攪拌しながら1.02 Mジメチルボロンプロミド-塩化メチレン溶液(1.14 mL, 11 mmol)を滴下し、30分放置した。続いて、この反応溶液にN,N-ジイソプロピルエチルアミン(2.54 mL, 14.6 mmol)、フェニルメタンチオール(2.06 mL, 17.5 mmol)を順次滴下し-78°Cにて6時間放置した。反応混液に重ソール水を加えた後、塩化メチレンで抽出。有機層を濃縮し、残渣をシリカゲルカラム(ヘキサン-酢酸エチル, 10:1)にて精製し、45a(0.752 g, 19%), 45b(0.429 g, 11%), 及び45aと45bの混合物(1:2.11; 2.10 g, 53%)をそれぞれシラップとして得た(全収率83%, ジアステレオマー比1:1.3)。

45a: δ_{H} 7.4—7.0 (25H, m, ArH), 4.8—3.4 (17H, m, 1-H, 2-H, 3-H, 4-H, 5-H, 6a-H, 6b-H, CH₂Arx5), 3.25 (3H, s, OMe), 3.05—2.9 (bs, 1H, OH).

45b: δ_{H} 7.5—7.0 (25H, m, ArH), 5.0—3.5 (17H, m, 1-H, 2-H, 3-H, 4-H, 5-H, 6a-H, 6b-H, CH₂Arx5), 3.38 (3H, s, OMe), 3.0—2.9 (bs, 1H, OH).

45aと45bの混合物: δ_{C} 138.4, 138.1, 129.1, 129.0, 128.4, 128.3, 127.9, 127.9, 127.8, 127.6, 126.9 (Ar), 88.1 (C-1), 81.9, 79.4, 79.3, 78.9, 77.7, 77.2 (C-2, C-3, C-4, C-5), 75.4, 74.9, 74.7, 73.4, 73.1, 71.4 (C-6, CH₂Ar), 56.1 (OMe), 34.2, 33.9 (SCH₂Ar).

2,3,4,6-テトラ-O-ベンジル-D-グルコース S-エチル O-メチル モノチオアセタール(46a, 46b)

45の調製と同様に、44(460 mg, 0.83 mmol)に0.836 Mジメチルボロンプロミド-塩化メチレン溶液(1.98 mL, 1.7 mmol)、N,N-ジイソプロピルエチルアミン(0.36 mL, 2.07 mmol)、エタンチオール(0.18 mL, 2.42 mmol)を作用させ、46(365 mg, 71%)をシラップとして得た(ジアステレオマー比

1:1.5)。

46a, b: δ_{H} 7.5—7.0 (20H, m, ArH), 5.1—3.5 (15H, m, 1-H, 2-H, 3-H, 4-H, 5-H, 6a-H, 6b-H, CH_2Ar), 3.45 (1.8H, s, OMe), 3.35 (1.2H, s, OMe), 2.7, 2.6 (each q, total 2H, each J 7.4 Hz, CH_3CH_2), 1.24, 1.26 (each t, total 3H, CH_3).

2,3,4,6-テトラ-O-ベンジル-5-O-メタンスルホニル-D-グルコース S-ベンジル O-メチル モノチオアセタール(47)

45a(56 mg, 0.083 mmol)のピリジン溶液(1.1 ml)に氷冷下、攪拌しながら塩化メタンスルホニル(9.5 μl , 0.123 mmol)を滴下。この反応溶液を15時間放置した後濃縮し、残渣をシリカゲルカラム(ヘキサン-酢酸エチル, 8:1)にて精製し、47をシラップとして得た(61 mg, 99%)。

47: δ_{H} 7.5—7.2 (25H, m, ArH), 5.0—3.4 (17H, m, 1-H, 2-H, 3-H, 4-H, 5-H, 6a-H, 6b-H, CH_2Ar), 3.26 (3H, s, OMe), 2.95 (3H, s, OMs).

2,5-アンヒドロ-3,4,6-トリ-O-ベンジル-L-イドース S-ベンジル O-メチル モノチオアセタール(48a, 48b)

(i) 45(502 mg, 0.739 mmol)のトルエン-アセトニトリル溶液(2:1, 12 mL)に、トリフェニルホスフィン(TPP; 0.776 g, 2.96 mmol)、2,3,5-トリヨードイミダゾール(TII; 6.58 mg, 1.48 mmol)を加え、90°Cで1時間攪拌した。この反応溶液を濃縮し、残渣をシリカゲルカラム(ヘキサン-酢酸エチル, 20:1—10:1)にて精製し、48a(136 mg, 32%), 48b(180 mg, 43%)をそれぞれシラップとして得た。

(ii) 45(102 mg, 0.15 mmol)のトルエン-アセトニトリル溶液(2:1, 9 mL)に、TPP(156 mg, 0.59 mmol)、イミダゾール(38 mg, 0.56 mmol)を加え、90°Cで攪拌しながら、ヨウ素(114 mg, 0.45 mmol)を少量づつ加えた。1時間後反応混液を濃縮し、残渣をシリカゲルカラム(ヘキサン-酢酸エチル, 20:1—10:1)にて精製し、48a(22 mg, 26%), 48b(24 mg, 40%)をそれぞれ得た。

(iii) 45(122 mg, 0.180 mmol)にTPP(189 mg, 0.721 mmol)、ジエチルアゾジカルボキシレート(DEAD; 0.11 mL, 0.679 mmol)を用い、と同様の操作を行ない、48a(14 mg, 13%), 48b(21 mg, 20%)をそれぞれ得た。

48a: δ_{H} 7.5—7.1 (20H, m, ArH), 4.62 (1H, d, $J_{1,2}$ 9.4 Hz, 1-H), 4.55, 4.50 (each 1H, each d, J 12.0 Hz, CH_2Ar), 4.45—4.40 (1H, m, 5-H), 4.45, 4.40 (each 1H, each d, J 11.0 Hz, CH_2Ar), 4.30 (1H, dd, $J_{2,3}$ 3.5 Hz, 2-H), 3.95—3.90 (2H, m, 3-H, 4-H), 3.75, 3.70 (each 1H, each d, J 7.7 Hz, CH_2Ar), 3.67 (1H, dd, $J_{5,6a}$ 8 Hz, $J_{6a,6b}$ 9.5 Hz, 6a-H), 3.68 (1H, dd, $J_{5,6b}$ 5.5 Hz, 6b-H); δ_{C} 139.3, 138.2, 137.9, 137.6, 128.8, 128.2, 127.7, 127.6, 127.5, 127.3, 126.7 (Ar), 84.9 (C-1), 82.3, 81.6, 80.3, 80.0 (C-2, C-3, C-4, C-5), 73.3, 72.5, 71.9 (CH_2Ar), 67.9 (C-6), 55.4 (OMe), 31.5 (SCH_2Ar).

48b: δ_{H} 7.35—7.15 (20H, m, ArH), 4.60 (1H, d, $J_{1,2}$ 9 Hz, 1-H), 4.60, 4.50 (each 1H, each d, J 14 Hz, CH_2Ar), 4.50, 4.45 (each 1H, each d, J 11.0 Hz, CH_2Ar), 4.50, 4.45 (each 1H, each d, J 13 Hz, CH_2Ar), 4.45—4.35 (1H, m, 5-H), 4.25 (1H, dd, $J_{2,3}$ 3 Hz, 2-H), 4.05—4.00 (2H, m, 3-H, 4-H), 3.85,

3.75 (each 1H, each d, J 13 Hz, CH₂Ar), 3.75 (1H, dd, J_{5,6a} 7 Hz, J_{6a,6b} 9.4 Hz, 6a-H), 3.70 (1H, dd, J_{5,6b} 6 Hz, 6b-H), 3.25 (3H, s, OMe).

45 閉環反応の試み

(i) Ph₃P、イミダゾール: 45 (52 mg, 0.077 mmol) に TPP (82 mg, 0.3 mmol) と イミダゾール (14 mg, 0.21 mmol) を用い、48 の調製 (i) と同様の操作を行い、得られる残渣をシリカゲルカラム (ヘキサン-酢酸エチル, 6:1) にて精製したが、原料 45 を回収 (41 mg, 87%) するのみであった。

(ii) Ph₃P、臭素、イミダゾール: 45 (113.6 mg, 0.167 mmol) に TPP (179 mg, 0.68 mmol) と イミダゾール (46 mg, 0.68 mmol)、臭素 (48 μl, 0.50 mmol) を用い、48 の調製 (i) と同様の操作を行い、得られる残渣をシリカゲルカラム (ヘキサン-酢酸エチル, 15:1) にて精製し 7 mg の生成物を得たが、¹H NMR スペクトルにおいて、複雑なシグナルを与えるため、構造は不明である。

2,5-アンヒドロ-3,4,6-トリ-O-ベンジル-L-イドース S-エチル O-メチル モノチオアセタール (49a, 49b)

48 の調製 (i) と同様に、46 (117 mg, 0.189 mmol) のトルエン-アセトニトリル溶液 (2:1, 3 mL) に、TPP (198 mg, 0.775 mmol)、TH (168 mg, 0.378 mmol) を 1 時間作用させた後反応混液を濃縮し、残渣をシリカゲルカラム (ヘキサン-酢酸エチル, 14:1) にて精製し、49a (25 mg, 26%), 49b (40 mg, 41%) をそれぞれ得た。

49a: δ_H 7.35—7.1 (15H, m, ArH), 4.64—3.41 (13H, m, 1-H, 2-H, 3-H, 4-H, 5-H, 6a-H, 6b-H, CH₂Ar), 3.36 (3H, s, OMe), 2.64 (2H, q J 7.6 Hz, CH₃CH₂S), 1.24 (3H, t, CH₃); δ_C 138.4, 138.0, 128.4, 127.8, 127.6 (Ar), 85.6 (C-1), 81.4, 81.2, 80.1, 79.3 (C-2, C-3, C-4, C-5), 73.4, 72.5, 72.3 (CH₂Ar), 67.8 (C-6), 55.3 (OMe), 21.4 (CH₃CH₂S), 15.3 (CH₃).

49b: δ_H 7.35—7.1 (15H, m, ArH), 4.70—3.55 (13H, m, 1-H, 2-H, 3-H, 4-H, 5-H, 6a-H, 6b-H, CH₂Ar), 3.45 (3H, s, OMe), 2.58 (2H, q J 8 Hz, CH₃CH₂S), 1.23 (3H, t, CH₃); δ_C 138.3, 138.1, 137.8, 128.8, 127.8 (Ar), 85.4 (C-1), 83.2, 81.9, 81.3, 80.6 (C-2, C-3, C-4, C-5), 73.6, 73.0, 72.7 (CH₂Ar), 68.3 (C-6), 55.5 (OMe), 22.2 (CH₃CH₂S), 16.0 (CH₃).

2,5-アンヒドロ-3,4,6-トリ-O-ベンジル-L-イジトール (50)

(i) 48a (74 mg, 0.13 mmol) のアセトン溶液 (2.2 mL) に、0°C において攪拌しながら、N-プロモコハク酸イミド (71 mg, 0.399 mmol) の水-アセトン溶液 (1:9, 6.2 mL) を加えた。7 分後、この反応溶液をクロロホルムで希釈し、チオ硫酸ナトリウム水溶液で洗浄した。有機層を濃縮して得られるシラップをエタノール (8 mL) に溶かし、0°C において攪拌しながら、水素化ホウ素ナトリウム (7 mg, 0.19 mmol) を加えた。18 分後、アセトン、水を加え、炭酸ガスを用いて過剰の試薬を分解し、この反応溶液を濃縮した後、クロロホルムを加えた。クロロホルム層を水で洗浄し、濃縮した後残渣をシリカゲルカラム (ヘキサン-酢酸エチル, 3:2) にて精製し、50 (37 mg, 60%) を得た。

(ii) 48b(784 mg, 0.14 mmol)に、(i)と同様の操作を行ない、得られる残査をシリカゲルカラム(ヘキサン-酢酸エチル, 3:2)にて精製し、50(48 mg, 80%)を得た。

50: δ_H 7.4—7.1 (15H, m, ArH), 4.8—3.6 (14H, m, 1a-H, 1b-H, 2-H, 3-H, 4-H, 5-H, 6a-H, 6b-H, CH_2Ar), 2.4—2.1 (1H, bs, OH).

2,5-アンヒドロ-1,3,4,6-テトラ-O-ベンジル-L-イジトール(51)

50(48 mg, 1.10 mmol)のDMF溶液(2.2 mL)を、55%水素化ナトリウム(12 mg, 2.64 mmol)とDMFの懸濁液に加えた後、塩化ベンジル(0.019 mL, 0.17 mmol)を滴下した。7時間40分後氷水を加え、クロロホルムにより抽出し、有機層を濃縮して得られる残査をシリカゲルカラム(ヘキサン-酢酸エチル, 7:1)にて精製し、51(48 mg, 80%)をシラップとして得た。 δ_H 7.4—7.2 (20H, m, ArH), 4.76 (2H, d, 1-H, 6-H), 4.69, 4.55 (each 2H, each d, J 11.5 Hz, CH_2Ar), 4.62, 4.48 (each 2H, each d, J 11 Hz, CH_2Ar), 4.40 (2H, dd, $J_{2,3} = J_{4,5}$ 3.5, $J_{1,2} = J_{5,6}$ 6.0 Hz, 2-H, 5-H), 4.09 (2H, d, 3-H, 4-H); δ_C 138.3, 137.9, 128.4, 128.3, 127.7, 127.5 (Ar), 81.5, 79.;0 (C-2, C-3, C-4, C-5), 73.5, 72.2 (CH_2Ar), 68.5 (C-1, C-6).

2,5-アンヒドロ-3,4,6-トリ-O-アセチル-L-イドース S-アセチル O-メチル モノチオアセタール(52)

48a(136 mg, 0.238 mmol)のテトラヒドロフラン(THF)溶液(1.4 mL)をアルゴン雰囲気下、 -60°C まで冷却し、液体アンモニア(15—20 mL)を加え、攪拌しながらナトリウム(21 mg, 0.875 mmol)を加えると反応溶液が深青色を呈するが、この深青色が消えるごとにナトリウム(93 mg, 3.88 mmol)を少量ずつ、7時間かけて加えた。この反応溶液に、塩化アンモニウム(456 mg, 8.32 mmol)を加えた後、アンモニアを気化して得られる残分にピリジン(2 mL)、無水酢酸(2 mL)を加えた。14時間放置した後氷水にあけ、塩化メチレンで抽出し、有機層を濃縮して得られる残査をシリカゲルカラム(ヘキサン-酢酸エチル, 2:1)にて精製し、52(16.2 mg, 21%)をシラップとして得た。 δ_H 5.47 (1H, dd, $J_{3,4}$ 3.0, $J_{4,5}$ 5.2 Hz, 4-H), 5.43 (1H, dd, $J_{2,3}$ 5.0 Hz, 3-H), 5.41 (1H, d, $J_{1,2}$ 6.5 Hz, 1-H), 4.51 (1H, dd, $J_{5,6}$ 5.8 Hz, 5-H), 4.43 (1H, dd, 2-H), 4.15 (2H, d, 6-H).

メチル 6-デオキシ- α -D-アルトロピラノシド(53)

メチル 4,6-O-ベンジリデン- α -D-アルトロピラノシド(55)¹⁷(1.01 g, 3.58 mmol)を四塩化炭素(50 mL)と1,1,2,2-テトラクロロエタン(3 mL)に懸濁し、N-ブロモコハク酸イミド(NBS; 760 mg, 4.27 mmol)と炭酸バリウム(401 mg, 2.03 mmol)を加え、攪拌しながら1時間還流した後、熱時濾過する。ろ液を濃縮後、エーテルを加え、水で洗浄した後エーテル層を濃縮。残査をTHF(30 mL)に溶かし、これに水素化アルミニウムリチウム(LAH; 1.14 g, 30.0 mmol)を加え、攪拌しながら1時間還流した。注意深く水を加え、過剰の試薬を分解した後、酢酸を用い溶液を中和し、セライトを用い濾過した。ろ液を濃縮し、得られる残査をシリカゲルカラム(ヘキサン-酢酸エチル, 20:1)

にて精製し、53(431 mg, 68%)をシラップとして得た。δ_C (D₂O) 100.9 (C-1), 69.7, 65.7, 62.2, 55.4 (C-2, C-3, C-4, C-5), 29.2 (OMe), 17.2 (C-6).

53を常法に従い無水酢酸-ピリジンによりアセチル化し、メチル 2,3,4-トリ-O-アセチル-6-デオキシ-α-D-アルトロピラノシドを得た。δ_H 5.30 (1H, dd, J_{2,3} 4, J_{3,4} 3.5 Hz, 3-H), 5.10 (1H, d, J_{1,2} 4 Hz, 1-H), 5.05 (1H, dd, J_{4,5} 8.5 Hz, 4-H), 4.70 (1H, bs, 2-H), 4.32 (1H, dd, J_{5,6} 6.5 Hz, 5-H), 1.35 (3H, d, CH₃).

メチル 2,3,4-トリ-O-ベンジル-6-デオキシ-α-D-アルトロピラノシド(54)

53(431 mg, 2.42 mmol)のDMF溶液を氷冷下、水素化ナトリウム(260 mg, 10 mmol)のDMF懸濁液に加え、室温で1日攪拌した。反応混液に氷水を加えた後、エーテルで抽出。有機層を濃縮し、残渣をシリカゲルカラム(ヘキサン-酢酸エチル, 15:1)にて精製し、59をシラップとして得た(862 mg, 79%)。δ_H 4.9—4.5 (7H, m, CH₂Ar), 4.53 (1H, dq, J_{4,5} 9, J_{5,6} 7 Hz, 5-H), 3.87 (1H, dd, J_{2,3} 4 Hz, J_{3,4} 3 Hz, 3-H), 3.82 (1H, dd, J_{1,2} 2 Hz, 2-H), 3.57 (1H, dd, 4-H), 1.32 (3H, d, 6-H); δ_C 138.5, 138.0, 128.4, 128.3, 127.9, 127.8, 127.9 (Ar), 100.2 (C-1), 77.7, 76.0, 72.9, 64.2 (C-2, C-3, C-4, C-5), 72.7, 72.1, 71.5 (CH₂Ar), 55.3 (OMe), 17.9 (C-6).

メチル 2,3,4-トリ-O-ベンジル-6-デオキシ-α-D-アルトロピラノシド(54)のジメチルボロンブロミドを用いた開環反応の検討

45の調製と同様に、59(109 mg, 0.243 mmol)の塩化メチレン溶液(1 mL)に0.836Mジメチルボロンブロミド-塩化メチレン溶液(0.64 mL, 0.535 mmol)、N,N-ジイソプロピルエチルアミン(0.11 mL, 0.631 mmol)、ベンジルチオール(0.086 mL, 0.733 mmol)を作用させ得た粗生成物をシリカゲルカラム(ヘキサン-酢酸エチル, 20:1)にて精製し、ベンジル 2,3,4-トリ-O-ベンジル-6-デオキシ-1-チオ-α-D-アルトロピラノシド(56α; 38 mg, 29%), ベンジル 2,3,4-トリ-O-ベンジル-6-デオキシ-1-チオ-β-D-アルトロピラノシド(56β; 29 mg, 22%), 及び2,3,4-トリ-O-ベンジル-6-デオキシ-D-アルトロピラノース(57; 28 mg, 26%)をそれぞれシラップとして得た。

56α: δ_H 7.3—6.9 (20H, m, ArH), 5.00 (1H, s, 1-H), 4.65—4.10 (6H, m, OCH₂Ar), 3.80—3.60 (4H, m, 2-H, 3-H, 5-H, SCH₂Ar), 3.45 (1H, dd, J_{3,4} 2.5, J_{4,5} 9 Hz, 4-H), 1.26 (3H, d, 6-H); δ_C 138.6, 129.1, 128.4, 128.3, 128.0, 127.8, 127.7, 127.6, 126.8 (Ar), 80.7, 78.1, 77.1, 72.5, 64.5 (C-1, C-2, C-3, C-4, C-5), 72.2, 71.4 (OCH₂Ar), 32.2 (SCH₂Ar), 17.8 (C-6).

56β: δ_H 7.3—6.9 (20H, m, ArH), 4.75 (1H, s, 1-H), 4.5—4.2 (6H, m, OCH₂Ar), 3.9—3.3 (6H, m, 2-H, 3-H, 4-H, 5-H, SCH₂Ar), 1.30 (3H, d, J 7 Hz, 6-H).

57: δ_H 7.3—7.0 (15H, m, ArH), 5.0—3.2 (11H, m, 1-H, 2-H, 3-H, 4-H, 5-H, CH₂Ar), 1.34, 1.28 (3H, each d, 6-Hα, 6-Hβ); δ_C 137.9, 137.0, 137.5, 128.4, 128.1, 128.0, 127.8, 127.7, 115.4 (Ar), 92.9, 91.6 (C-1α, β), 78.5, 78.0, 77.9, 77.0, 75.0, 74.0, 73.9, 73.4, 73.1, 72.1, 72.0, 68.7, 63.0 (C-2, C-3, C-4, C-5, CH₂Ar), 18.0 (C-6).

2,5-アンヒドロ-3,4,6-トリ-O-ベンジル-L-グルコース S-エチル O-メチル モノチオアセタール(59)
48の調製(i)と同様に、2,3,4,6-テトラ-O-ベンジル-D-マンノース S-エチル O-メチル モノチオアセタール58''(100 mg, 0.162 mmol)のトルエン-アセトニトリル溶液(2:1, 2.4 mL)に、TPP(220 mg, 0.837 mmol)、TH(187 mg, 0.420 mmol)を1.5時間作用させた後反応混液を濃縮し、残渣をシリカゲルカラム(ヘキサン-酢酸エチル, 10:1)にて精製し、59(56 mg, 68%)をシラップとして得た。

59: δ_{H} 7.35—7.0 (15H, m, ArH), 4.65—3.6 (13H, m, 1-H, 2-H, 3-H, 4-H, 5-H, 6a-H, 6b-H, CH₂Ar), 3.36 (3H, s, OMe), 2.6 (2H, q, J 8 Hz, CH₃CH₂S), 1.25 (3H, t, CH₃); δ_{C} 138.3, 138.0, 137.9, 128.3, 127.7, 127.5 (Ar), 87.8 (C-1), 84.9, 83.9, 82.4, 80.2 (C-2, C-3, C-4, C-5), 73.3, 71.6, 71.4 (CH₂Ar), 67.9 (C-6), 55.9 (OMe), 22.4 (CH₃CH₂S), 15.1 (CH₃).

2,3,4,6-テトラ-O-アセチル-D-グルコース S-アセチル O-メチル モノチオアセタール(61)

メチル 2,3,4,6-テトラ-O-アセチル-β-D-グルコピラノシド^{17c}(99.9 mg, 0.28 mmol)の塩化メチレン(2 mL)溶液をアルゴン雰囲気下-78°Cに冷却し、攪拌しながら1.0Mジメチルボロンブロミド-塩化メチレン溶液(1.65 ml, 1.65 mmol)を滴下。反応温度を徐々に室温まで上げ、1時間放置した。この反応溶液を再び冷却し、N,N-ジイソプロピルエチルアミン(288 μl, 1.65 mmol)、チオ酢酸(137 μl, 17.5 mmol)を順次滴下し1時間放置した。反応混液に氷水を加えた後、塩化メチレンで抽出。有機層を重ソー水、5%塩酸、水で順次洗浄した後濃縮し、残渣をシリカゲルカラム(ヘキサン-酢酸エチル, 1:1)にて精製し、シラップ状の61をジアステレオマー混合物(1:2)として得た(103.6 mg, 86%)。 δ_{H} 5.7—4.9 (4H, m, 1-H, 2-H, 3-H, 4-H), 4.2—4.0 (2H, m, 6-H), 3.9—3.6 (1H, m, 5-H), 3.38, 3.30 (3H, each s, OMe), 2.40, 2.33 (3H, each s, SAc), 2.2—2.0 (12H, m, OAc); δ_{C} 194.7 (SC=O), 171.4, 171.2, 170.9, 170.0, 169.8 (OC=O), 85.5, 84.8 (C-1), 73.4, 72.0, 70.4, 70.0, 68.3, 64.4 (C-2, C-3, C-4, C-5, C-6), 57.2, 56.9 (OMe), 31.2, 31.1 (SAc), 20.7 (OAc).

2,3,4,6-テトラ-O-アセチル-5-O-メタンスルホニル-D-グルコース S-アセチル O-メチル モノチオアセタール(62)

61(63.0 mg, 0.14 mmol)のピリジン(1.2 mL)溶液に氷冷下、攪拌しながら塩化メタンスルホニル(16.6 μl, 0.22 mmol)を滴下。この反応溶液を室温において15時間放置した。反応混液を濃縮し、残渣に塩化メチレンを加え、5%塩酸、水で順次洗浄後、有機層を濃縮し、62をシラップとして得た(70.2 mg, 95%)。 δ_{H} 5.6—5.2 (4H, m, 1-H, 2-H, 3-H, 4-H), 4.95 (1H, m, 5-H), 4.4—4.2 (2H, m, 6-H), 3.37, 3.31 (3H, each s, OMe), 3.06 (3H, s, Ms), 2.41, 2.34 (3H, each s, SAc), 2.2—2.0 (12H, m, OAc).

2,3,4,6-テトラ-O-ベンジル-D-グルコース S-アセチル O-メチル モノチオアセタール(63a, 63b)

45の調製と同様に、44(4.96 mg, 8.94 mmol)の塩化メチレン溶液(100 mL)に1.23Mジメチルボ

ロンブロミド-塩化メチレン溶液(14.5 ml, 17.9 mmol)、N,N-ジイソプロピルエチルアミン(3.92 ml, 17.9 mmol)、チオ酢酸(1.88 ml, 26.8 mmol)を作用させ、得られる生成物をシリカゲルカラム(ヘキサン-酢酸エチル, 6:1)にて分離精製し63a(0.96 g), 63b(1.04 g), 及び63aと63bの混合物(1:1; 1.48 g)をそれぞれシラップとして得た(収率62%, ジアステレオマー比 1:1)。

63a: $[\alpha]_D^{25} +24.7^\circ$ (c 2.3 in CHCl_3) (Found: C, 70.10; H, 6.77; S, 4.85. $\text{C}_{37}\text{H}_{42}\text{O}_7\text{S}$ requires C, 70.45; H, 6.71; S, 5.08%); δ_{H} 7.4—7.2 (20H, m, ArH), 5.49 (1H, d, $J_{1,2}$ 2.5 Hz, 1-H), 4.95—3.58 (14H, m, 2-H, 3-H, 4-H, 5-H, 6-H, CH_2Ar), 3.25 (3H, s, OMe), 2.96 (1H, bs, OH), 2.33 (3H, s, SAce); δ_{C} 195.8 (SC=O), 138.6, 138.3, 138.1, 128.4, 128.2, 128.1, 127.9, 127.7, 127.5 (Ar), 88.8 (C-1), 82.3, 79.7, 77.9, 75.1, 74.9, 73.4, 73.1, 71.4, 70.5 (C-2, C-3, C-4, C-5, C-6, CH_2Ar), 56.4 (OMe), 31.1 (Ac).

63a: $[\alpha]_D^{25} -15.3^\circ$ (c 2.0 in CHCl_3) (Found: C, 70.34; H, 6.73; S, 4.55. $\text{C}_{37}\text{H}_{42}\text{O}_7\text{S}$ requires C, 70.45; H, 6.71; S, 5.08%); δ_{H} 7.4—7.2 (20H, m, ArH), 5.62 (1H, d, $J_{1,2}$ 2.5 Hz, 1-H), 4.93—3.60 (14H, m, 2-H, 3-H, 4-H, 5-H, 6-H, CH_2Ar), 3.30 (3H, s, OMe), 2.96 (1H, bs, OH), 2.37 (3H, s, SAce); δ_{C} 196.2 (SC=O), 138.1, 138.0, 128.4, 128.1, 127.9, 127.7 (Ar), 86.9 (C-1), 81.5, 79.1, 77.6, 75.4, 74.8, 73.4, 73.2, 71.3, 70.9 (C-2, C-3, C-4, C-5, C-6, CH_2Ar), 56.7 (OMe), 31.1 (Ac).

2,3,4,6-テトラ-O-ベンジル-5-O-メタンスルホニル-D-グルコース S-アセチル O-メチル モノチオアセタール(64a, 64b)

(i) 63a, 63b の1:1混合物(650.7 mg, 1.03 mmol)のピリジン溶液に氷冷下、攪拌しながら塩化メタンスルホニル(119 μl , 1.55 mmol)を滴下。この反応溶液を室温において10時間放置した。反応混液を濃縮し、残渣に塩化メチレンを加え水で洗浄後、濃縮して得られる生成物をシリカゲルカラム(ヘキサン-酢酸エチル, 6:1)にて分離精製し64a, 64b混合物(695.6 mg)をシラップとして得た(収率95%, ジアステレオマー比 1:1)。

(ii) (i)と同様に63a(211 mg, 0.33 mmol)を塩化メタンスルホニル(38.7 μl , 0.50 mmol)で処理し、64a(189 mg, 80%)をシラップとして得た。

(iii) (i)と同様に63b(247 mg, 0.39 mmol)を塩化メタンスルホニル(45.4 μl , 0.59 mmol)で処理し、64b(157 mg, 65%)をシラップとして得た。

64a: (Found: C, 64.33; H, 6.37; S, 9.57. $\text{C}_{38}\text{H}_{44}\text{O}_9\text{S}_2$ requires C, 64.38; H, 6.26; S, 9.05%); δ_{H} 7.4—7.2 (20H, m, ArH), 5.40 (1H, d, $J_{1,2}$ 2.9 Hz, 1-H), 4.96—3.67 (14H, m, 2-H, 3-H, 4-H, 5-H, 6-H, CH_2Ar), 3.25 (3H, s, OMe), 2.91 (3H, s, OMs), 2.39 (3H, s, SAce); δ_{C} 195.8 (SC=O), 138.5, 138.0, 137.8, 128.6, 128.4, 128.3, 128.1, 127.8, 127.7, 127.5 (Ar), 88.0 (C-1), 83.9, 82.2, 80.4, 80.1, 75.5, 74.8, 74.6, 73.3, 69.3 (C-2, C-3, C-4, C-5, C-6, CH_2Ar), 56.3 (OMe), 38.2 (Ms), 31.1 (Ac).

64b: δ_{H} 7.4—7.2 (20H, m, ArH), 5.53 (1H, d, $J_{1,2}$ 2.6 Hz, 1-H), 4.92—3.64 (14H, m, 2-H, 3-H, 4-H, 5-H, 6-H, CH_2Ar), 3.35 (3H, s, OMe), 2.90 (3H, s, OMs), 2.36 (3H, s, SAce); δ_{C} 195.9 (SC=O), 138.0, 137.9, 137.7, 128.3, 128.2, 127.7 (Ar), 86.3 (C-1), 83.2, 81.1, 80.3, 79.1, 75.3, 74.9, 74.8,

73.3, 69.2 (C-2, C-3, C-4, C-5, C-6, CH₂Ar), 56.9 (OMe), 38.3 (Ms), 31.1 (Ac).

メチル 2,3,4,6-テトラ-O-ベンジル-5-チオ-L-イドピラノシド(65 α , 65 β)

(i) 64a, 64b の1:1混合物(102 mg, 0.14 mmol)のメタノール溶液(2 mL)に0.36M NaOMe(1.2 mL)を加え、室温で10時間放置した。反応溶液に陽イオン交換樹脂Dowex 50(H⁺)を加え中和した後イオン交換樹脂をろ別し、ろ液を濃縮して得られる残渣をシリカゲルカラム(ヘキサン-酢酸エチル, 10:1)にて分離精製し、65 α (23.0mg, 28%), 65 β (25.8 mg, 31%)をそれぞれシラップとして得た。

(ii) (i)と同様に64a(148 mg, 0.21 mmol)をナトリウムメトキシド(0.36M, 1.16 mL)で処理し、65 α (18.1 mg, 15.2%)及び65 β (68.4 mg, 57.5%)を得た。

(iii) (i)と同様に64b(135 mg, 0.19 mmol)をナトリウムメトキシド(0.36M, 1.06 mL)で処理し、65 α (49.8 mg, 45.8%)及び65 β (24.9 mg, 22.9%)を得た。

(iv) 63a, 63bの1:1.3混合物(38.5 mg, 0.056 mmol)のベンゼン溶液(0.7 mL)にTPP(36.9 mg, 0.14 mmol), DEAD(22.0 μ L, 0.14 mmol)を加え、室温で2時間放置した。反応溶液を濃縮して得られる残渣をシリカゲルカラム(ヘキサン-酢酸エチル, 150:1)にて分離精製し、65 α (11.5mg, 36%), 65 β (9.1 mg, 28%)をそれぞれシラップとして得た。

65 α : $[\alpha]_D^{25}$ -67.2° (c 1.5 in CHCl₃) (Found: C, 73.32; H, 6.93; S, 5.37. C₃₅H₃₈O₅S requires C, 73.65; H, 6.71; S, 5.62%); δ_H (500 MHz) 7.4—7.2 (20H, m, ArH), 4.86 (1H, d, J_{1,2} 8.2 Hz, 1-H), 4.84, 4.73 (each 1H, each d, J 11.0 Hz, CH₂Ar), 4.73 (2H, s, CH₂Ar), 4.67, 4.60 (each 1H, each d, J 11.6Hz, CH₂Ar), 4.59 (2H, s, CH₂Ar), 3.93 (1H, dd, J_{3,4} 8.6, J_{4,5} 5.2 Hz, 4-H), 3.86 (1H, dd, J_{5,6a} 5.5, J_{6a,6b} 9.5 Hz, 6a-H), 3.76 (1H, dd, J_{2,3} 8.2 Hz, 3-H), 3.73 (1H, dd, J_{5,6b} 4.0 Hz, 6b-H), 3.68 (1H, t, 2-H), 3.50 (3H, s, OMe), 3.13 (1H, m, 5-H); δ_C 138.9, 138.3, 128.3, 128.0, 127.9, 127.7, 127.6 (Ar), 85.6, 84.7, 81.9, 81.7 (C-1, C-2, C-3, C-4), 73.1 (CH₂Ar), 69.5 (C-6), 58.7 (OMe), 40.9 (C-5).

65 β : $[\alpha]_D^{25}$ -23.2° (c 0.7 in CHCl₃) (Found: C, 72.56; H, 7.01; S, 6.10. C₃₅H₃₈O₅S requires C, 73.65; H, 6.71; S, 5.62%); δ_H (500 MHz) 7.4—7.2 (20H, m, ArH), 4.86, 4.80 (each 1H, each d, J 10.2 Hz, CH₂Ar), 4.78, 4.65 (each 1H, each d, J 11.9Hz, CH₂Ar), 4.68, 4.64 (each 1H, each d, J 11.4Hz, CH₂Ar), 4.55 (2H, s, CH₂Ar), 4.36 (1H, d, J_{1,2} 3.2 Hz, 1-H), 4.01 (1H, dd, J_{3,4} 9.5, J_{4,5} 4.3 Hz, 4-H), 3.92 (1H, dd, J_{5,6a} 5.2, J_{6a,6b} 9.5 Hz, 6a-H), 3.84 (1H, dd, J_{2,3} 9.5 Hz, 3-H), 3.83 (1H, t, J_{5,6b} 9.5 Hz, 6b-H), 3.77 (1H, dd, 2-H), 3.38 (3H, s, OMe), 3.21 (1H, m, 5-H); δ_C 139.0, 138.4, 128.5, 128.3, 128.1, 128.0, 127.6 (Ar), 84.1, 83.7, 83.0, 78.9 (C-1, C-2, C-3, C-4), 73.4, 73.3 (CH₂Ar), 69.8 (C-6), 56.3 (OMe), 43.2 (C-5).

メチル 2,3,4,6-テトラ-O-ベンジル- α -D-アルトロピラノシド(66)

55^{17a}(2.02 g, 7.16 mmol)の0.1N硫酸(4 mL)-水(70 mL)溶液を60°Cにおいて3時間加熱。反応液を酸化バリウムにより中和した後、不要物をセライトによりろ別し、ろ液を濃縮し粗メチル α -D-アルトロピラノシドを定量的に粉末として得た。このメチル α -D-アルトロピラノシド(1.28 g)の

DMF溶液(40 mL)を、55%水素化ナトリウム(3.3 g, 75.6 mmol)とDMFの懸濁液に加えた後、臭化ベンジル(6.4 mL, 53.9 mmol)を滴下した。1時間後氷水を加えエーテルにより抽出。有機層を水で洗浄後濃縮して得られる残渣をシリカゲルカラム(ヘキサン-酢酸エチル, 8:1)にて精製し、66(2.49 g, 68%)をシラップとして得た。 δ_{H} 5.4—5.2 (20H, m, ArH), 3.7—1.7 (15H, m, 1-H, 2-H, 3-H, 4-H, 5-H, 6-H, CH_2Ar) 3.40 (3H, s, OMe); δ_{C} 138.6, 138.5, 138.1, 128.4, 128.3, 127.9, 127.5 (Ar), 100.8 (C-1), 76.2, 73.8, 73.4, 73.0, 72.6, 72.2, 71.7, 69.8, 68.2 (C-1, C-2, C-3, C-4, C-5, C-6, CH_2Ar), 55.4 (OMe).

2,3,4,6-テトラ-O-ベンジル-D-アルトロース S-アセチル O-メチル モノチオアセタール(67)

45の調製と同様に、66(578 mg, 1.04 mmol)に1.23Mジメチルボロンプロミド塩化メチレン溶液(1.7 mL, 2.09 mmol)、N,N-ジイソプロピルエチルアミン(457 μL , 2.62 mmol)、チオ酢酸(219 μL , 3.09 mmol)を作用させ、得られる生成物をシリカゲルカラム(ヘキサン-酢酸エチル, 6:1)にて分離精製し63a(0.96 g), 67(438 mg)をシラップとして得た(収率67%, ジアステレオマー比 1:1)。

67: (Found: C, 70.11; H, 6.72; S, 5.06. $\text{C}_{37}\text{H}_{42}\text{O}_7\text{S}$ requires C, 70.45; H, 6.71; S, 5.08%); δ_{H} 7.4—7.2 (20H, m, ArH), 5.61, 5.54 (1H, each d, $J_{1,2}$ 2.5, 3.2 Hz respectively, 1-H), 4.8—3.6 (14H, m, 2-H, 3-H, 4-H, 5-H, 6-H, CH_2Ar), 3.33 (3H, s, OMe), 2.74 (1H, bs, OH), 2.37, 2.35 (3H, each s, SAc); δ_{C} 138.8, 138.2, 128.4, 128.2, 127.8, 127.7, 127.5 (Ar), 88.9, 87.3 (C-1), 82.6, 82.4, 81.2, 80.4, 80.0, 79.7, 75.2, 75.0, 74.9, 73.4, 72.7, 72.4, 71.6, 71.5, 70.0 (C-2, C-3, C-4, C-5, C-6, CH_2Ar), 56.5 (OMe), 31.2 (Ac).

2,3,4,6-テトラ-O-ベンジル-5-O-メタンスルホニル-D-アルトロース S-アセチル O-メチル モノチオアセタール(68)

65の調製と同様に67(ジアステレオマー比1:1; 209 mg, 0.33 mmol)を塩化メタンスルホニル(38.5 μL , 0.50 mmol)で処理し、68(ジアステレオマー比1:1; 202 mg, 86%)をシラップとして得た。 δ_{H} 7.4—7.2 (20H, m, ArH), 5.59, 5.54 (1H, each d, $J_{1,2}$ 3.9, 4.0 Hz respectively, 1-H), 5.2—3.7 (14H, m, 2-H, 3-H, 4-H, 5-H, 6-H, CH_2Ar), 3.31, 3.29 (3H, each s, OMe), 2.96, 2.94 (3H, each s, OMs), 2.36, 2.32 (3H, each s, SAc).

メチル 2,3,4,6-テトラ-O-ベンジル-5-チオ-L-ガラクトピラノシド(69)

65の調製と同様に68(ジアステレオマー比1:1; 202 mg, 0.28 mmol)をナトリウムメトキシド(0.36M, 2.4 mL)で処理し、65(125 mg, 65%)を $\alpha:\beta = 2:1$ の比率で得た。

69: δ_{H} (500 MHz) 7.4—7.2 (20H, m, ArH), 5.1—4.6 (6H, m, CH_2Ar), 4.49 (0.3H, d, $J_{1,2}$ 8.0 Hz, 1-H β), 4.45 (0.7H, d, $J_{1,2}$ 3.1 Hz, 1-H α), 4.38 (0.6H, s, CH_2Ar - β), 4.34 (1.4H, s, CH_2Ar - α), 4.3—4.2 (1.4H, m, 2-H α , 4-H α), 4.17 (0.3H, t, $J_{3,4} = J_{4,5}$ 2.3 Hz, 4-H β), 4.10 (0.3H, t, $J_{2,3}$ 8.0 Hz, 2-H β), 3.88 (0.7H, dd, $J_{2,3}$ 10.1, $J_{3,4}$ 2.5 Hz, 3-H α), 3.59 (0.3H, t, $J_{5,6a} = J_{6a,6b}$ 9.3 Hz, 6a-H β), 3.54 (0.3H, dd, $J_{5,6b}$

6.4 Hz, 6b-H β), 3.50 (1H, s, OMe- β), 3.49 (0.7H, t, $J_{5,6a} = J_{6a,6b}$ 8.6 Hz, 6a-H α), 3.42 (2H, s, OMe- α), 3.39 (0.3H, dd, 3-H β), 3.37 (0.7H, dd, $J_{5,6b}$ 5.2 Hz, 6b-H α), 3.34 (0.7H, ddd, 5-H α), 3.05 (0.3H, dt, 5-H β); δ_c 139.1, 138.9, 128.3, 128.2, 128.1, 127.9, 127.7, 127.6, 127.4 (Ar), 85.7, 83.2, 82.6, 80.2, 75.5, 75.3, 74.7, 74.1, 73.7, 73.4, 73.2 (C-1, C-2, C-3, C-4, CH₂Ar), 69.2, 68.4 (C-6), 58.3, 56.7 (OMe), 43.2, 41.4 (C-5).

第二章

第一節

メチル 2,3-O-イソプロピリデン- α -D-マンノフラノシド(72)

71(9.53 g, 34.7 mmol)の80%酢酸(100mL)溶液を室温において24時間放置した。反応溶液を濃縮後シリカゲルカラム(ヘキサン-アセトン, 2:1)にて精製し72をシラップとして得た(7.56 g, 93%)。b.p. 197—200°C/0.5 mm; (Found: C, 51.25; H, 7.84. $C_{10}H_{18}O_6$ requires C, 51.27; H, 7.75).

メチル 6-O-ベンゾイル-2,3-O-イソプロピリデン- α -D-マンノフラノシド(73)

72(0.202 g, 0.86 mmol)のピリジン(0.42 mL)-塩化メチレン(2 mL)溶液に塩化ベンゾイル(0.10 mL, 0.90 mmol)の塩化メチレン(2 mL)溶液を-28°Cにおいてゆっくり滴下した。10分後反応溶液に水を加えクロロホルムで抽出。有機層を重ソー水、水で順次洗浄後濃縮して得られる残渣をシリカゲルカラム(ヘキサン-酢酸エチル, 2:1)にて精製し73をシラップとして得た(0.209 g, 72%)。 $[\alpha]_D^{20} +54.2^\circ$ (c 0.76, $CHCl_3$) (Found: C, 60.58; H, 6.50. $C_{17}H_{22}O_7$ requires C, 60.35; H, 6.55).

メチル 6-O-ベンゾイル-2,3-O-イソプロピリデン-5-O-メタンスルホニル- α -D-マンノフラノシド(74)

73(0.335 g, 0.99 mmol)のピリジン(0.64 mL)-塩化メチレン(3 mL)溶液に塩化メタンスルホニル(0.46 mL, 5.95 mmol)の塩化メチレン(3 mL)溶液を0°Cにおいてゆっくり滴下した。反応温度を室温に上げ20時間後、反応溶液に水を加えクロロホルムで抽出。有機層を重ソー水、水で順次洗浄後濃縮して得られる残渣をシリカゲルカラム(ヘキサン-酢酸エチル, 3:1)にて精製し74をシラップとして得た(0.393 g, 95%)。 $[\alpha]_D^{21} +37.0^\circ$ (c 1.12, $CHCl_3$) (Found: C, 52.25; H, 6.00; S, 7.53. $C_{18}H_{24}O_9S$ requires C, 51.91; H, 5.81; S, 7.70).

メチル 2,3-O-イソプロピリデン-5-O-メタンスルホニル- α -D-マンノフラノシド(75)

74(1.13 g, 2.71 mmol)の0.01M ナトリウムメトキシド(12 mL)溶液を室温において終夜放置した。反応溶液を炭酸ガスで中和した後濃縮。残渣にアセトンを加え、不溶物をセライトによりろ別した後、ろ液を濃縮。残渣をシリカゲルカラム(ヘキサン-酢酸エチル, 3:2)にて精製し75を結晶として得た(0.694 g, 82%)。75はヘキサン-酢酸エチルにより再結晶させた。m.p. 127—128°C; $[\alpha]_D^{20} +34.7^\circ$ (c 1.02, $CHCl_3$) (Found: C, 42.12; H, 6.47; S, 10.46. $C_{11}H_{20}O_8S$ requires C, 42.30; H, 6.45; S, 10.27).

メチル 5,6-アンヒドロ-2,3-O-イソプロピリデン- β -L-グロフラノシド(76)

(i) 74(0.236 g, 0.364 mmol)の0.03M ナトリウムメトキシド(16 mL)溶液を5時間還流した。反応溶液を冷却後炭酸ガスで中和した後濃縮。残渣にクロロホルムを加え、水で洗浄後有機層を濃縮。残渣をシリカゲルカラム(ヘキサン-酢酸エチル, 4:1)にて精製し76を結晶として得た(0.022 g,

28%)。

(ii) 75 (1.14 g, 3.65 mmol) の N,N-ジメチルホルムアミド (DMF; 5 mL) 溶液を、55% 水素化ナトリウム (0.18 g, 3.7 mmol) の DMF (2 mL) 懸濁液に攪拌しながらゆっくり加えた。15 分後、反応混液に氷水を加えた後、エーテルで抽出。有機層を水で洗浄し濃縮。残渣をシリカゲルカラム (ヘキサン-酢酸エチル, 4:1) にて精製し 76 を結晶として得た (0.585 g, 74%)。

(iii) 75 (0.468 g, 1.50 mmol) と tert-ブトキシカリウム (0.184 g, 1.65 mmol) をテトラヒドロフラン (THF; 2.5 mL) 中で室温において 40 分攪拌した。反応混液を炭酸ガスで中和した後、水で希釈。THF を留去した後、水層をクロロホルムにて抽出。有機層を濃縮した後、残渣をシリカゲルカラム (ヘキサン-酢酸エチル, 4:1) にて精製し 76 を結晶として得た (0.203 g, 63%)。

76 はヘキサンにより再結晶させた。m.p. 66°C; $[\alpha]_D^{20} +71.6^\circ$ (c 0.79, CHCl_3) (Found: C, 55.51; H, 7.44. $\text{C}_{10}\text{H}_{16}\text{O}_5$ requires C, 55.55; H, 7.46).

メチル 5,6-ジデオキシ-5,6-エピチオ-2,3-O-イソプロピリデン- α -D-マンノフラノシド (77)

76 (0.585 g, 2.70 mmol) とチオ尿素 (0.58 g, 7.57 mmol) をメタノール (10 mL) 中室温において 4 日間放置した。反応溶液を濃縮後、残渣に塩化メチレンを加え不溶物をセライトによりろ別した。ろ液を濃縮した後、残渣をシリカゲルカラム (ヘキサン-酢酸エチル, 12:1) にて精製し 77 をシラップとして得た (0.511 g, 81%)。 $[\alpha]_D^{20} +34.0^\circ$ (c 0.73, CHCl_3) (Found: C, 51.54; H, 6.87; S, 13.38. $\text{C}_{10}\text{H}_{16}\text{O}_4\text{S}$ requires C, 51.70; H, 6.94; S, 13.80).

メチル 5,6-ジデオキシ-5,6-エピチオ-2,3-O-イソプロピリデン- α -D-マンノフラノシド (77)

76 (0.585 g, 2.70 mmol) とチオ尿素 (0.58 g, 7.57 mmol) をメタノール (10 mL) 中室温において 4 日間放置した。反応溶液を濃縮後、残渣に塩化メチレンを加え不溶物をセライトによりろ別した。ろ液を濃縮した後、残渣をシリカゲルカラム (ヘキサン-酢酸エチル, 12:1) にて精製し 77 をシラップとして得た (0.511 g, 81%)。 $[\alpha]_D^{20} +34.0^\circ$ (c 0.73, CHCl_3) (Found: C, 51.54; H, 6.87; S, 13.38. $\text{C}_{10}\text{H}_{16}\text{O}_4\text{S}$ requires C, 51.70; H, 6.94; S, 13.80).

メチル 6-O-アセチル-5-S-アセチル-2,3-O-イソプロピリデン-5-チオ- α -D-マンノフラノシド (78)

77 (0.309 g, 1.33 mmol)、酢酸カリウム (0.66 g, 6.73 mmol)、酢酸 (1.5 mL)、及び無水酢酸 (1.7 mL) の混合物を 140°C において 30 時間還流した。反応混液を冷却後濃縮し、塩化メチレンを加え不溶物をセライトによりろ別した。ろ液を濃縮した後、残渣をシリカゲルカラム (ヘキサン-酢酸エチル, 6:1) にて精製し 78 を結晶として得た (0.403 g, 91%)。78 は石油エーテルにより再結晶させた。m.p. 60—61°C; $[\alpha]_D^{21} +47.7^\circ$ (c 0.94, CHCl_3) (Found: C, 50.10; H, 6.80; S, 9.50. $\text{C}_{14}\text{H}_{22}\text{O}_7\text{S}$ requires C, 50.29; H, 6.80; S, 9.50).

1,2,3,4,6-ペンタ-O-アセチル-5-チオ- α -D-マンノピラノシド (79)

78(0.302 g, 0.90 mmol)の50%酢酸(8 mL)溶液を100°Cにおいて38時間加熱した。反応溶液を濃縮後、水を加えクロロホルムにより洗浄した。トルエン共沸により水層から完全に水を留去。残査を常法に従い無水酢酸-ピリジンによりアセチル化を行ない、シリカゲルカラム(ヘキサン-酢酸エチル, 2:1)にて精製し79をアモルファスとして得た(0.241 g, 66%)。m.p. 85—87°C; $[\alpha]_D^{21} +83.1^\circ$ (c 1.22, CHCl_3) (Found: C, 47.69; H, 5.54; S, 8.05. $\text{C}_{16}\text{H}_{22}\text{O}_{10}\text{S}$ requires C, 47.29; H, 5.46; S, 7.89).

5-チオ- α -D-マンノピラース(80)

79(0.099 g, 0.24 mmol)のメタノール-水-トリエチルアミン(7:3:1; 15 mL)溶液を室温において7時間放置した。反応溶液を濃縮後、水を加えクロロホルムにより洗浄した。トルエン共沸により水層から完全に水を留去し80をシラップとして得た(0.040 g, 83%)。 $[\alpha]_D^{20} +49.7^\circ$ (c 0.78, H_2O). lit.²²; $[\alpha]_D +49.3^\circ$ (c 0.75, H_2O).

第二節

3-O-アセチル-1,2;5,6-ジ-O-イソプロピリデン-β-D-アルトロフラノース(82)

1,2;5,6-ジ-O-イソプロピリデン-β-D-アルトロフラノシド(81; 300 mg, 1.15 mmol)を常法に従い、無水酢酸-ピリジンによりアセチル化を行いシリカゲルカラム(ヘキサン-酢酸エチル, 3:1)により精製し82を結晶として得た(299 mg, 86%)。82はジエチルエーテル-石油エーテルにて再結晶させた。m.p. 94°C; $[\alpha]_D^{26} +16.0^\circ$ (c 1.0, CHCl_3) (Found: C, 55.89; H, 7.50. $\text{C}_{14}\text{H}_{22}\text{O}_7$ requires C, 55.62; H, 7.33); δ_{H} 5.81 (1H, d, $J_{1,2}$ 4.0 Hz, 1-H), 5.28 (1H, s, 3-H), 4.53 (1H, d, 2-H), 4.40—3.82 (4H, m, 4-H, 5-H, 6a-H, 6b-H), 2.09 (3H, s, Ac), 1.55, 1.41, 1.35, 1.31 (each 3H, each s, Isp).

3-O-アセチル-1,2-O-イソプロピリデン-β-D-アルトロフラノース(83)

82(299 mg, 1.00 mmol)と10%酢酸(5 mL)の混合物を室温にて30時間攪拌した。反応混液を濃縮後、シリカゲルカラム(ヘキサン-酢酸エチル, 1:2)により精製し83をシラップとして得た(208 mg, 80%)。 $[\alpha]_D^{27} -8.8^\circ$ (c 1.0, CHCl_3) (Found: C, 50.03; H, 7.34. $\text{C}_{11}\text{H}_{18}\text{O}_7$ requires C, 50.03; H, 6.92); δ_{H} 5.86 (1H, d, $J_{1,2}$ 4.0 Hz, 1-H), 5.29 (1H, s, 3-H), 4.55 (1H, d, 2-H), 4.38—3.52 (4H, m, 4-H, 5-H, 6a-H, 6b-H), 3.44 (2H, bs, OH), 2.10 (3H, s, Ac), 1.52, 1.32 (each 3H, each s, Isp).

3-O-アセチル-1,2-O-イソプロピリデン-6-O-(p-トルエンスルホニル)-β-D-アルトロフラノース(84)

83(778 mg, 2.97 mmol)のピリジン(20 mL)溶液に塩化-p-トルエンスルホニル(729 mg, 4.15 mmol)を0°Cにおいて攪拌しながらゆっくり加え、室温まで徐々に昇温。44時間後反応混液に水を加え、クロロホルムにて抽出。有機層を濃縮後、シリカゲルカラム(ヘキサン-酢酸エチル, 2:1)により精製し84をシラップとして得た(988 mg, 80%)。 $[\alpha]_D^{23} +25.8^\circ$ (c 1.0, CHCl_3) (Found: C, 51.84; H, 5.70; S, 7.81. $\text{C}_{18}\text{H}_{24}\text{O}_9\text{S}$ requires C, 51.91; H, 5.81; S, 7.70); δ_{H} 7.77, 7.30 (each 2H, each d, J 9.9 Hz, Ar), 5.85 (1H, d, $J_{1,2}$ 4.0 Hz, 1-H), 5.29 (1H, s, 3-H), 4.56 (1H, d, 2-H), 4.40—3.88 (4H, m, 4-H, 5-H, 6a-H, 6b-H), 3.02 (1H, bs, OH), 2.45 (3H, s, $\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}_3$), 2.09 (3H, s, Ac), 1.45, 1.24 (each 3H, each s, Isp).

5,6-アンヒドロ-1,2-O-イソプロピリデン-β-D-アルトロフラノース(85)

84(541 mg, 1.30 mmol)の0.09M ナトリウムメトキシド(20 mL)溶液を室温にて1時間放置。反応溶液に水を加え濃縮し、メタノールを留去。残渣をクロロホルムにて抽出し、有機層を濃縮後、シリカゲルカラム(ヘキサン-酢酸エチル, 2:1)により精製し85を結晶として得た(226 mg, 85%)。85はジエチルエーテル-石油エーテルにより再結晶させた。m.p. 124°C; $[\alpha]_D^{25} +22.0^\circ$ (c 1.0, CHCl_3) (Found: C, 53.05; H, 6.94. $\text{C}_9\text{H}_{14}\text{O}_5$ requires C, 53.46; H, 6.98); δ_{H} 5.90 (1H, d, $J_{1,2}$ 4.0 Hz, 1-H), 4.54 (1H, d, 2-H), 4.40 (1H, bs, 3-H), 3.61 (1H, dd, $J_{3,4}$ 1.5, $J_{4,5}$ 8.0 Hz, 4-H), 3.35 (1H, bs, OH), 3.24 (1H, dd, $J_{5,6a}$ 4.0, $J_{5,6b}$ 2.5 Hz, 5-H), 2.88 (1H, dd, $J_{6a,6b}$ 5.0 Hz, 6a-H), 2.69 (1H, dd, 6b-H),

1.53, 1.34 (each 3H, each s, Isp); δ_c 112.5 (Isp), 106.0 (C-1), 89.0 (C-4), 86.5 (C-2), 76.3 (C-3), 51.2 (C-5), 47.2 (C-6), 26.7, 25.8 (Isp).

3-O-アセチル-1,2-O-イソプロピリデン-5,6-ジ-O-(p-トルエンシルホニル)- β -D-アルトロフラノース(86)

84の調製と同様、83 (2.36 g, 9.0 mmol)を塩化-p-トルエンシルホニル(4.28 g, 22.4 mmol)で処理しシリカゲルカラム(ヘキサン-酢酸エチル, 2:1)により精製し86をシラップとして得た(750 mg, 70%)。 $[\alpha]_D^{25} +5.4^\circ$ (c 1.0, CHCl_3) (Found: C, 52.62; H, 5.40; S, 11.02. $\text{C}_{25}\text{H}_{30}\text{O}_{11}\text{S}_2$ requires C, 52.62; H, 5.30; S, 11.24); δ_H 7.75, 7.71 (each 2H, each d, J 8.0 Hz, Ar), 7.30 (4H, d, Ar), 5.82 (1H, d, $J_{1,2}$ 4.0 Hz, 1-H), 5.08 (1H, s, 3-H), 4.96 (1H, m, 5-H), 4.46 (1H, d, 2-H), 4.38—4.02 (3H, m, 4-H, 6-H), 2.47 (6H, s, $\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}_3$), 2.04 (3H, s, Ac), 1.45, 1.25 (each 3H, each s, Isp).

3-O-アセチル-6-S-アセチル-1,2-O-イソプロピリデン-6-チオ-5-O-(p-トルエンシルホニル)- β -D-アルトロフラノース(87)

86(106 mg, 0.186 mmol)とチオ酢酸カリウム(22 mg, 1.05 mmol)及びアセトン(10 mL)の混合物を4時間還流した。反応混液に水を加えクロロホルムで抽出し、有機層を濃縮した。残渣をシリカゲルカラム(ヘキサン-酢酸エチル, 2:1)により精製し87をシラップとして得た(55 mg, 62%)。 $[\alpha]_D^{25} +7.2^\circ$ (c 1.0, CHCl_3) (Found: C, 51.10; H, 5.68; S, 13.61. $\text{C}_{20}\text{H}_{26}\text{O}_9\text{S}_2$ requires C, 50.62; H, 5.52; S, 13.51); δ_H 7.90, 7.40 (each 2H, each d, J 4.0 Hz, Ar), 5.93 (1H, d, $J_{1,2}$ 4.4 Hz, 1-H), 5.20 (1H, d, $J_{3,4}$ 1.5, 3-H), 5.07 (1H, dt, $J_{4,5}$ 9.0, $J_{5,6a}=J_{5,6b}$ 4.0 Hz, 5-H), 4.56 (1H, d, 2-H), 4.17 (1H, dd, 4-H), 3.54 (1H, dd, $J_{6a,6b}$ 15.0 Hz, 6a-H), 3.31 (1H, dd, 6b-H), 2.50 (3H, s, $\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}_3$), 2.32 (3H, s, SAc), 2.08 (3H, s, Ac), 1.57, 1.29 (each 3H, each s, Isp).

5,6-ジデオキシ-5,6-エピチオ-1,2-O-イソプロピリデン- α -L-ガラクトフラノース(88)

(i) エボキシド85より: 85 (250 mg, 1.22 mmol)とチオ尿素(279 mg, 3.67 mmol)及びメタノール(10 mL)の混合物を19時間攪拌。反応混液に水を加えエーテルで抽出し、有機層を濃縮した。残渣をシリカゲルカラム(ヘキサン-酢酸エチル, 2:1)により精製し88を結晶として得た(202 mg, 75%)。

(ii) 6-チオ誘導体87より: 87(681 mg, 1.43 mmol)のクロロホルム(8 mL)溶液に1.0M ナトリウムメトキシド(1.4 mL)を -30°C において攪拌しながらゆっくり加えた。反応温度を徐々に上げ 0°C とし、3.5時間放置。反応混液に水を加えクロロホルムで抽出し、有機層を濃縮した。残渣をシリカゲルカラム(ヘキサン-酢酸エチル, 2:1)により精製し88を結晶として得た(286 mg, 91%)。

88は塩化メチレンにより再結晶させた。 m.p. $152-155^\circ\text{C}$; $[\alpha]_D^{25} +84.0^\circ$ (c 1.0, CHCl_3) (Found: C, 49.70; H, 6.42; S, 14.21. $\text{C}_9\text{H}_{14}\text{O}_4\text{S}$ requires C, 49.53; H, 6.46; S, 14.69); δ_H (methanol- d_4) 5.83 (1H, d, $J_{1,2}$ 3.8 Hz, 1-H), 4.49 (1H, d, 2-H), 4.09 (1H, bs, 3-H), 3.25 (1H, m, 4-H), 2.64—2.24 (3H,

m, 5-H, 6-H), 1.44, 1.28 (each 3H, each s, Isp); δ_c (DMSO- d_6) 111.5 (Isp), 105.3 (C-1), 92.8 (C-4), 86.3 (C-2), 77.3 (C-3), 36.1 (C-5), 26.8, 25.9 (Isp), 22.2 (C-6).

6-デオキシ-1,2-O-イソプロピリデン-5-チオ- α -L-ガラクトフラノース(89)

88(202 mg, 0.926 mmol)と水素化アルミニウムリチウム(106 mg, 2.79 mmol)及びジエチルエーテル(20 mL)の混合物を1.5時間還流。冷却後反応混液に酢酸エチル、1N酢酸を順次加えエーテルで抽出。有機層を重ソー水で洗浄後濃縮し、残査をシリカゲルカラム(ヘキサン-酢酸エチル, 2:1)により精製し89を結晶として得た(159 mg, 78%)。89はジエチルエーテルにより再結晶させた。m.p. 157—158°C; $[\alpha]_D^{28} +41.7^\circ$ (c 1.0, CH_2Cl_2) (Found: C, 49.15; H, 7.59; S, 14.27.

$C_9H_{16}O_4S$ requires C, 49.07; H, 7.32; S, 14.55); δ_H 6.08 (1H, d, $J_{1,2}$ 3.5 Hz, 1-H), 4.68 (1H, d, 2-H), 4.34 (1H, d, $J_{3,4}$ 3.2 Hz, 3-H), 3.83 (1H, dd, $J_{4,5}$ 8.5 Hz, 4-H), 3.28 (1H, m, 5-H), 1.59, 1.38 (each 3H, each s, Isp), 1.41 (3H, d, $J_{5,6}$ 6.0 Hz, 6-H); δ_c 113.1 (Isp), 105.0 (C-1), 91.6 (C-4), 87.5 (C-2), 67.1 (C-3), 36.5 (C-5), 27.2, 26.4 (Isp), 20.1 (C-6).

5-チオ- α -L-フコピラノース(90)

89(159 mg, 0.72 mmol)の50%酢酸(1 mL)溶液を75°Cにおいて1.5時間加熱。冷却後、反応溶液を濃縮し結晶が得られた。メタノールにより再結晶を行ない90が得られた(86 mg, 66%)。m.p. 159—160°C, $[\alpha]_D^{22} -259.1^\circ \rightarrow [\alpha]_D^{19} -233.0^\circ$ (2日間で平衡)(c 1.2, H_2O) (Found: C, 40.16; H, 6.47; S, 17.68. $C_6H_{12}O_4S$ requires C, 39.99; H, 6.71; S, 17.79); δ_H (D_2O) 5.43 (1H, d, $J_{1,2}$ 3.0 Hz, 1-H), 4.57 (1H, dd, $J_{3,4}$ 3.0, $J_{4,5}$ 1.8 Hz, 4-H), 4.49 (1H, dd, $J_{2,3}$ 10.8 Hz, 2-H), 4.33 (1H, dd, 3-H), 4.04 (1H, dq, $J_{5,6}$ 7.0 Hz, 5-H), 1.70 (3H, d, 6-H); δ_c (D_2O) 75.6, 75.1, 72.1, 71.5 (C-1, C-2, C-3, C-4), 37.4 (C-5), 17.0 (C-6). 相当する β -アノマーのシグナルは観測されなかった。

90を常法に従い、無水酢酸-ピリジンによりアセチル化を行ない1,2,3,4-テトラ-O-アセチル-5-チオ- α -L-フコピラノース(91)を結晶として得た。m.p. 132—133°C, $[\alpha]_D^{23} -269.2^\circ$ (c 1.0, $CHCl_3$) (Found: C, 48.24; H, 5.72; S, 9.31. $C_{14}H_{20}O_8S$ requires C, 48.27; H, 5.79; S, 9.20); δ_H 6.06 (1H, d, $J_{1,2}$ 2.8 Hz, 1-H), 5.54 (1H, dd, $J_{3,4}$ 3.0, $J_{4,5}$ 1.5 Hz, 4-H), 5.43 (1H, dd, $J_{2,3}$ 11.2 Hz, 2-H), 5.26 (1H, dd, 3-H), 3.64 (1H, dq, $J_{5,6}$ 7.0 Hz, 5-H), 2.18, 2.14 (each 3H, each s, Ac), 1.97 (6H, s, Ac), 1.17 (3H, d, 6-H); δ_c 170.5, 169.8, 169.7, 169.1 (C=O), 72.2, 71.9, 69.2, 69.0 (C-1, C-2, C-3, C-4), 35.6 (C-5), 20.8, 20.5 (Ac), 15.7 (C-6).

第三節

1,5-ジデオキシ-1,5-エピチオ-D-グルシトール (92)

2,3,4,6-テトラ-O-アセチル-1,5-ジデオキシ-1,5-エピチオ-D-グルシトール⁴⁴ (0.396 g, 1.14 mmol) の0.01Mナトリウムメトキシド(20 mL)溶液を1時間20分放置。陽イオン交換樹脂IR-120(H⁺)(3 mL)を加え反応溶液を中和した後、IR-120を除き濃縮。92を結晶として得た(0.203 g, 99%)。m.p. 132—134°C; (Found: C, 39.90; H, 6.74; S, 17.78. C₆H₁₂O₄S requires C, 39.99; H, 6.71; S, 17.79); δ_c (D₂O) 79.7, 74.7, 74.2 (C-2, C-3, C-4), 61.8 (C-6), 49.4 (C-5), 32.4 (C-1).

メチル 5-チオ- α -D-グルコピラノシド (R)-, (S)-S-オキシド (93)

19(0.164 g, 0.78 mmol)の酢酸(0.8 mL)溶液に30%過酸化水素水(0.1 mL)-酢酸(0.8 mL)溶液を加え1日放置。反応溶液にジメチルスルフィドを適量(ヨー素デンプン紙で過酸の存在を検査)加えた後濃縮。残渣に水を加え、クロロホルムで洗浄後、水層を濃縮し93をシラップとして得た(0.1421 g, 80%)。

93_(R): δ_H (D₂O) 5.37 (1H, d, J_{1,2} 3.0 Hz, 1-H), 4.85—4.0 (5H, m, 2-H, 3-H, 4-H, 6a-H, 6b-H), 3.45 (1H, d, J 4.0, 10.0 Hz, 5-H), 3.18 (3H, s, OMe); δ_c (D₂O) 91.3 (C-1), 74.1 (C-3), 69.4 (C-2), 68.4 (C-4), 62.4 (OMe), 58.3 (C-5), 57.9 (C-6).

93を常法に従い、無水酢酸-ピリジンによりアセチル化し、メチル 2,3,4,6-テトラ-O-セチル-5-チオ- α -D-グルコピラノシド (R)-, (S)-S-オキシド(103)とし¹HNMRスペクトル(表-26)より異性体比がaxial(R):equatorial(S); 91:9であることがわかった。

1,5-ジデオキシ-1,5-エピチオ-D-グルシトール (R)-, (S)-S-オキシド (94)

93の調製と同様に、92(0.109 g, 0.608 mmol)の酢酸(0.5 mL)溶液を30%過酸化水素水(0.051 mL)-酢酸(0.5 mL)で処理し、94をシラップとして得た(0.062 g, 52%)。 δ_c (D₂O) 78.7, 78.5 (C-3_(R,S)), 79.2, 68.9, 66.7 (C-2_(R,S), C-4_(R,S)), 65.8 (C-5_(S)), 62.6 (C-5_(R)), 58.5 (C-6_(R)), 55.1 (C-6_(S)), 54.0 (C-1_(S)), 48.7 (C-1_(R)).

94を常法に従い、無水酢酸-ピリジンによりアセチル化し、2,3,4,6-テトラ-O-セチル-5-チオ-D-グルシトール (R)-, (S)-S-オキシド(126)とし¹HNMRスペクトル(表-30)より異性体比がaxial(R):equatorial(S); 47:53であることがわかった。

フェニル 2,3,4-トリ-O-アセチル-1,5-ジチオ- α,β -L-フコピラノシド (97 α , 97 β)

91(209 mg, 0.599 mmol)とベンゼンチオール(0.079 mL, 0.769 mmol)の塩化メチレン(6 mL)溶液に0°Cにおいて、攪拌しながら四塩化スズ(0.083 mL, 0.709 mmol)を滴下した。8分後、反応溶液をクロロホルムで希釈し、炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄した。有機層を濃縮して得られる残渣をシリカゲルカラム(ヘキサン-酢酸エチル, 4:1)にて分離精製し、97 α (132 mg, 55%)及び97 β (90 mg, 38%)をそれぞれシラップとして得た。

97 α : δ_{H} 7.50—7.25 (5H, m, ArH), 5.60—5.40 (3H, m, 2-H, 3-H, 4-H), 4.75 (1H, d, $J_{1,2}$ 3.0 Hz, 1-H), 3.75 (1H, t, $J_{4,5} = J_{5,6}$ 7.0 Hz, 5-H), 2.18, 2.08, 2.00 (each 3H, each s, Ac), 1.17 (3H, d, 6-H); δ_{C} 170.6, 170.3, 169.8 (C=O), 133.8, 133.1, 129.1, 128.1 (Ar), 72.7, 71.5, 69.6 (C-2, C-3, C-4), 53.2 (C-1), 35.9 (C-5), 20.5 (Ac), 15.7 (C-6).

97 β : δ_{H} 7.65—7.20 (5H, m, ArH), 5.60—5.30 (2H, m, 2-H, 4-H), 4.92 (1H, dd, $J_{2,3}$ 10.0, $J_{3,4}$ 3.0 Hz, 3-H), 4.24 (1H, d, $J_{1,2}$ 12 Hz, 1-H), 3.36 (1H, dq, $J_{4,5}$ 2.0, $J_{5,6}$ 7.0 Hz, 5-H), 2.22, 2.08, 1.98 (each 3H, each s, Ac), 1.15 (3H, d, 6-H).

p-ニトロフェニル 2,3,4-トリ-O-アセチル-1,5-ジチオ- α,β -L-フコピラノシド (98 α , 98 β)

97の調製と同様、91 (60 mg, 0.172 mmol)にp-ニトロベンゼンチオール(35 mg, 0.226 mmol)と四塩化スズ(0.038 mL, 0.207 mmol)を作用して得られる粗生成物をシリカゲルカラム(ヘキサン-酢酸エチル, 6:1)にて分離精製し、98 α (49 mg, 64%)及び98 β (11 mg, 14%)をそれぞれ結晶として得た。

98 α : δ_{H} 8.13, 7.44 (each 2H, each d, J 9 Hz, ArH), 5.75 (1H, dd, $J_{2,3}$ 11, $J_{3,4}$ 3 Hz, 3-H), 5.64—5.42 (2H, m, 2-H, 4-H), 4.77 (1H, d, $J_{1,2}$ 4 Hz, 1-H), 3.70 (1H, dq, $J_{4,5}$ 1.5, $J_{5,6}$ 7.0 Hz, 5-H), 2.22, 2.02, 1.96 (each 3H, each s, Ac), 1.17 (3H, d, 6-H); δ_{C} 170.4, 170.0, 169.6 (C=O), 146.58, 143.2, 130.4, 124.0 (Ar), 72.2, 70.8, 69.4 (C-2, C-3, C-4), 52.0 (C-1), 36.1 (C-5), 20.5 (Ac), 15.4 (C-6).

98 β : δ_{H} 8.07, 7.53 (each 2H, each d, J 8.5 Hz, ArH), 5.43 (1H, t, $J_{1,2} = J_{2,3}$ 10 Hz, 2-H), 5.50—5.35 (1H, m, 4-H), 4.88 (1H, dd, $J_{3,4}$ 3 Hz, 3-H), 3.37 (1H, dq, $J_{4,5}$ 2, $J_{5,6}$ 7.0 Hz, 5-H), 2.20, 2.00, 1.96 (each 3H, each s, Ac), 1.13 (3H, d, 6-H).

p-ニトロフェニル 1,5-ジチオ- α -L-フコピラノシド (100)

98 α (239 mg, 0.538 mmol)のメタノール溶液に、0.1Mナトリウムメトキシド(27 μ L)を加え、18時間放置した。反応溶液を陽イオン交換樹脂IR-120(H⁺)を用い中和した後、樹脂を除き濃縮。得られる結晶をエタノールにて再結晶させ、100を得た(116 mg, 68%)。m.p. 217—218°C; δ_{H} (DMSO- d_6) 8.00, 7.44 (each 2H, each d, J 9 Hz, ArH), 4.83 (1H, dd, $J_{1,2}$ 4 Hz, 1-H), 4.16 (1H, dd, $J_{2,3}$ 10 Hz, 2-H), 3.88—3.75 (1H, m, 4-H), 3.50 (1H, dd, $J_{3,4}$ 2.5 Hz, 3-H), 3.45—3.15 (1H, m, 5-H), 1.11 (3H, d, $J_{5,6}$ 7 Hz, 6-H).

酵素活性測定

グリコシダーゼ類はシグマ社(St. Louis, Mo., U. S. A.)より、基質(ニトロフェニルグリコシド)は生化学工業社より購入した。測定法はEvansらの方法²¹に従った。即ち、阻害剤を含む緩衝溶液(600 μ L; 終濃度 5.9×10^{-6} — 5.9×10^{-3} M)を25°Cにおいて適当な時間インキュベートした後、50 mM グリシン緩衝液(pH 10.1, a mL)により反応を停止させ、400 nmにおける吸光度を測定した。K_i置

はDixon-プロットを用いて計算した。

α -グルコシダーゼ (brewers yeast由来; シグマ G-4634, 2.8 $\mu\text{g/mL}$), 4.8×10^{-4} M p-ニトロフェニル α -D-グルコピラノシド, 17 mM クエン酸緩衝液 (pH 6.0), 12分インキュベート。

β -グルコシダーゼ (almonds由来; シグマ G-8625, 0.33 $\mu\text{g/mL}$), 6.6×10^{-4} M p-ニトロフェニル β -D-グルコピラノシド, 17 mM クエン酸緩衝液 (pH 4.8), 12分インキュベート。

α -ガラクトシダーゼ (green coffee beans由来; シグマ G-8507, 0.50 $\mu\text{g/mL}$), 1.5×10^{-3} M p-ニトロフェニル α -D-ガラクトピラノシド, 17 mM クエン酸緩衝液 (pH 4.0), 10分インキュベート。

β -ガラクトシダーゼ (*Aspergillus niger*由来; シグマ G-9132, 1.9 $\mu\text{g/mL}$), 7.1×10^{-4} M o-ニトロフェニル β -D-ガラクトピラノシド, 17 mM クエン酸緩衝液 (pH 4.0), 10分インキュベート。

α -マンノシダーゼ (Jack beans由来; シグマ M-7257, 0.83 $\mu\text{g/mL}$), 1.0×10^{-3} M p-ニトロフェニル α -D-マンノピラノシド, 17 mM クエン酸緩衝液 (pH 4.5), 12分インキュベート。

α -フコシダーゼ (bovine epididymis由来; シグマ F-7753, 1.7 $\mu\text{g/mL}$), 2.5×10^{-4} , 7.4×10^{-4} M p-ニトロフェニル α -L-フコピラノシド, 17 mM クエン酸緩衝液 (pH 5.8), 10分インキュベート。

α -フコシダーゼ (bovine kidney由来; シグマ F-5884, 1.3 $\mu\text{g/mL}$), 2.5×10^{-4} , 7.4×10^{-4} M p-ニトロフェニル α -L-フコピラノシド, 17 mM クエン酸緩衝液 (pH 5.5), 10分インキュベート。

第三章

第一節

5-チオグルコース誘導体のmCPBA酸化の一般的方法

5-チオグルコース誘導体 (0.5 mmol) の表-22 にあげた溶媒 (1.5×10^{-2} ml/mg) の溶液に mCPBA (0.65 mmol) の同じ溶媒 (1.5×10^{-2} ml/mg) の溶液を表-22 にあげた温度においてゆっくり加える。15分後、反応溶液をクロロホルムで希釈しチオ硫酸ソーダ水溶液、重ソー水で順次洗浄。有機層を濃縮後、残渣をシリカゲルカラム (ヘキサン-アセトン, 4:1—5:3) にて分離精製し、初期の分画にチオグルコース誘導体が回収され、後の分画にスルホキシドのジアステレオマー混合物が得られた。収率及びジアステレオマー比は表-1 に示した通りである。

メチル 2,3,4,6-テトラ-O-メチル-5-チオ- α -D-グルコピラノシド (R)-, (S)-S-オキシド (101)

23 の mCPBA 酸化を行ないシリカゲルカラム (ヘキサン-アセトン, 4:1—3:1) にて分離精製し、101a と 101e の混合物をシラップとして得た。 $[\alpha]_D^{22} + 17^\circ$ (c 0.92, CHCl_3 , ax (R) : eq (S) = 85:15), IR (neat) 1035 cm^{-1} ; Found: C, 46.70; H, 7.98; S, 11.40%. Calcd for $\text{C}_{11}\text{H}_{22}\text{O}_6\text{S}$: C, 46.79; H, 7.85; S, 11.36%. 101a; $\delta_C = 56.0$ (5-C), 59.2, 59.7, 61.2, 61.4 (OMe), 67.0 (6-C), 77.4, 78.8 (2-C, 4-C), 84.2 (3-C), 89.0 (1-C).

メチル 2,3,6-トリ-O-アセチル-4-O-メチル-5-チオ- α -D-グルコピラノシド (R)-, (S)-S-オキシド (102)

22 の mCPBA 酸化を行ないシリカゲルカラム (ヘキサン-アセトン, 2:1) にて精製分離し、102a と 102e の混合物を白色固体として得た。 $[\alpha]_D^{20} + 144^\circ$ (c 0.67, CHCl_3 , ax (R) : eq (S) = 85:15); 混合物をエタノールにより再結晶させ (R)-スルホキシド 102a を白色結晶として得た。mp $172\text{--}173^\circ\text{C}$; $[\alpha]_D^{20} + 176^\circ$ (c 1.38, CHCl_3); X線結晶解析に用いたサンプルはヘキサン-アセトン (2:1) 溶液の自然蒸発により得た。mp $168\text{--}170^\circ\text{C}$; Found: C, 45.83; H, 6.09; S, 8.65%. Calcd for $\text{C}_{14}\text{H}_{22}\text{O}_9\text{S}$: C, 45.89; H, 6.05; S, 8.75%; δ_C 20.6, 20.7 (C=O), 54.5 (5-C), 59.0 (6-C), 60.5, 61.7 (OMe), 69.1 (2-C), 71.6 (3-C), 74.8 (4-C), 88.7 (1-C), 169.3, 169.6, 170.4 (Ac).

メチル 2,3,4,6-テトラ-O-アセチル-5-チオ- α -D-グルコピラノシド (R)-, (S)-S-オキシド (103)

20 の mCPBA 酸化を行ないシリカゲルカラム (ヘキサン-アセトン, 2:1) にて精製分離し、103a と 103e の混合物をシラップとして得た。 $[\alpha]_D^{24} + 166^\circ$ (c 2.25, CHCl_3 , ax (R) : eq (S) = 83:17); Found: C, 45.88; H, 5.93; S, 7.74%. Calcd for $\text{C}_{15}\text{H}_{22}\text{O}_{10}\text{S}$: C, 45.68; H, 5.62; S, 8.13%.

1-O-アセチル-2,3,4,6-テトラ-O-メチル-5-チオ- α -D-グルコピラノース (R)-, (S)-S-オキシド (104)

25 の mCPBA 酸化を行ないシリカゲルカラム (ヘキサン-アセトン, 5:2) にて精製分離し、初期の分画に 104a をシラップとして、後の分画に 104e を白色結晶として得た。

104 a: $[\alpha]_D^{20} + 247^\circ$ (c 1.33, CHCl_3); IR (neat) 1050 cm^{-1} . Found: C, 46.10; H, 7.24; S, 10.18%.
Calcd for $\text{C}_{12}\text{H}_{22}\text{O}_7\text{S}$: C, 46.44; H, 7.14; S, 10.33%.

104 e: mp $88-90^\circ\text{C}$ (石油エーテル); $[\alpha]_D^{23} + 164^\circ$ (c 1.13, CHCl_3); IR (neat) 1050 cm^{-1} . Found: C, 46.35; H, 7.23; S, 10.28%. Calcd for $\text{C}_{12}\text{H}_{22}\text{O}_7\text{S}$: C, 46.44; H, 7.14; S, 10.33%.

1,4-ジ-O-アセチル-2,3,6-トリ-O-メチル-5-チオ- α -D-グルコピラノース (R)-, (S)-S-オキシド (105)

39のmCPBA酸化を行ないシリカゲルカラム (ヘキサン-アセトン, 4:1-2:1) にて精製分離し、初期の分画に105 aをシラップとして、後の分画に105 eを白色結晶として得た。

105 a: $[\alpha]_D^{20} + 207^\circ$ (c 1.10, CHCl_3); Found: C, 46.22; H, 6.75; S, 10.28%. Calcd for $\text{C}_{13}\text{H}_{22}\text{O}_8\text{S}$: C, 46.14; H, 6.55; S, 9.48%; IR (neat) 1065 cm^{-1} ; δ_C 20.6, 20.8 (C=O), 56.1 (5-C), 59.0, 59.4, 61.0 (OMe), 66.9 (6-C), 68.8 (4-C), 75.8 (1-C), 77.3 (2-C), 81.1 (3-C), 168.2, 169.6 (Ac).

105 e: mp $169-171^\circ\text{C}$; $[\alpha]_D^{20} + 105^\circ$ (c 0.96, CHCl_3); Found: C, 46.21; H, 6.53; S, 9.06%. Calcd for $\text{C}_{13}\text{H}_{22}\text{O}_8\text{S}$: C, 46.14; H, 6.55; S, 9.48%; IR (neat) 1065 cm^{-1} ; δ_C 20.4, 20.6 (C=O), 58.6, 59.4 (OMe), 59.6 (5-C), 61.1 (OMe), 64.3 (6-C), 66.2 (4-C), 77.5 (2-C), 78.4 (1-C), 81.8 (3-C), 168.9 (Ac).

1,2,3,4,6-ペンタ-O-アセチル-5-チオ- α -D-グルコピラノース (R)-, (S)-S-オキシド (106)

14のmCPBA酸化を行ないシリカゲルカラム (ヘキサン-アセトン, 5:3) にて精製分離し、106 aと106 eの混合物を白色固体として得た。 $[\alpha]_D^{27} + 128^\circ$ (c 0.93, CHCl_3 , ax (R) : eq (S) = 29:71), $[\alpha]_D^{23} + 136^\circ$ (c 1.17, CHCl_3 , ax (R) : eq (S) = 51:49). 混合物をエタノールにより再結晶させ(S)-スルホキシド106 eを白色結晶として得た。 mp $175-177^\circ\text{C}$; $[\alpha]_D^{20} + 123^\circ$ (c 0.85, CHCl_3); Found: C, 45.74; H, 5.35; S, 7.59%. Calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{22}\text{O}_{11}\text{S}$: C, 45.50; H, 5.25; S, 7.59%.

1-O-アセチル-2,3,4,6-テトラ-O-メチル-5-チオ- α -D-グルコピラノース S,S-ジオキシド (107)

104 aと104 eをそれぞれ上記の方法と同様に、塩化メチレン中室温においてmCPBAで処理した。粗生成物をシリカゲルカラム (ヘキサン-アセトン, 5:3) にて精製分離し、初期の分画に107をシラップとして、後の分画に原料の回収を得た。 $[\alpha]_D^{30} + 116^\circ$ (c 0.94, CHCl_3); IR (neat) 1330 cm^{-1} . Found: C, 43.91; H, 6.72; S, 9.72%. Calcd for $\text{C}_{12}\text{H}_{22}\text{O}_8\text{S}$: C, 44.16; H, 6.79; S, 9.83%.

X線解析

消滅則が $h00$ 指数に対して $h \neq 2n$ 、 $0k0$ 指数にたいして $k \neq 2n$ 、 $00l$ 指数に対して $l \neq 2n$ であることから102 aの空間群は $P2_12_12_1$ と決定した。より正確な値は、 $0.7 \times 0.3 \times 0.2\text{ mm}$ の大きさを持つ結晶に対してグラファイトで単色化したMo $K\alpha$ 線($\lambda = 0.71073\text{ \AA}$)を用い、理学電気製四軸型自動回析計により測定した75個の高角反射の 2θ 値を用い最小二乗法で精密化し求めた。結晶データのそれぞれの値は、表-36に示す通りである。

強度データは、 $3^{\circ} \leq 2\theta \leq 50^{\circ}$ の範囲で、 $2\theta/\omega$ 走査法により走査速度を $8^{\circ} (\omega) \text{ min}^{-1}$ として測定した。強度の大きい5個の反射を標準反射として選び強度測定の間チェックしたが、有意な変動はなかった。各反射の標準偏差は式 $\sigma^2(F_o) = \sigma_p^2(F_o) + qF_o^2$ に従って求めた。ここで、 σ_p は強度測定における計量数誤差、 $q (= 0.0182)$ は標準反射の変動から求めた補正係数である。1676個の反射強度のうち $|F_o| \geq 3\sigma(F_o)$ となる1016個の反射を構造解析に用いた。強度データは、Lorenz因子及び偏光因子により補正した。

MULTAN 78¹⁷⁾ のプログラムを使用し、直接法により構造解析を行なった。原子パラメーターはブロック対角近似最小二乗法により異方性温度因子を用い精密化した。精密化において、 $\Sigma \omega (|F_o| - |F_c|)^2$ (ここで $\omega = 1/\sigma^2(F_o)$) が最小になるようにした。水素原子の座標は幾可学的に計算した。最終サイクルにおけるR因子は 0.055 ($R_w = 0.085$) であった。原子散乱因子は "International Tables for X-Ray Crystallography"¹⁸⁾ の値を用いた。各原子の最終パラメーターを表-37に示す。

表-36 結晶データ

$C_{14}H_{22}O_9S$
M.W.=366.39
Orthorhombic
$P2_12_12_1$
$a/\text{\AA}=14.886(2)$
$b/\text{\AA}=14.479(2)$
$c/\text{\AA}= 8.2770(1)$
$V/\text{\AA}^3=1784.0(4)$
$Z=4$
$D_x/\text{gcm}^{-3}=1.364$
$\mu (\text{MoK}\alpha) / \text{cm}^{-1}=2.26$

表-37 Fractional Coordinates and Equivalent Isotropic
Temperature Factors of 102a^{a)}

Atom	X	Y	Z	B _{eq} /Å ²
S	0.0166(2)	0.5139(2)	0.2966(3)	4.1<10>
O(S)	-0.0682(4)	0.4633(4)	0.2587(8)	5.4<28>
O(1)	0.0619(4)	0.6770(4)	0.4124(8)	4.6<13>
O(2)	-0.1088(4)	0.7243(4)	0.5265(8)	4.2<20>
O(3)	-0.1356(4)	0.5814(4)	0.7444(7)	3.9<10>
O(4)	-0.0037(4)	0.4473(4)	4.7670(8)	4.5<11>
O(6)	0.1701(4)	0.3799(5)	0.3951(8)	4.6<13>
O(21)	-0.2308(4)	0.7206(5)	0.374(1)	6.3<32>
O(31)	-0.0619(4)	0.6532(5)	0.9441(9)	5.6<16>
O(61)	0.2462(5)	0.4167(7)	0.616(1)	7.6<28>
C(1)	-0.0160(6)	0.6320(6)	0.354(1)	4.1<16>
C(2)	-0.0872(6)	0.6285(6)	0.486(1)	3.3<10>
C(3)	-0.0587(5)	0.5841(6)	0.640(1)	3.0<6>
C(4)	-0.0291(5)	0.4846(6)	0.616(1)	3.4<12>
C(5)	0.0506(5)	0.4775(6)	0.500(1)	3.5<11>
C(6)	0.0890(6)	0.3813(6)	0.489(1)	3.8<9>
C(11)	0.0998(8)	0.7390(7)	0.301(2)	5.5<11>
C(21)	-0.1814(6)	0.6625(6)	0.461(1)	4.0<8>
C(22)	-0.1903(7)	0.8606(7)	0.510(1)	5.5<19>
C(31)	-0.1281(6)	0.6169(7)	0.8931(1)	4.2<13>
C(32)	-0.2131(7)	0.598(1)	0.992(1)	6.7<24>
C(41)	-0.0596(8)	0.3767(8)	0.827(1)	6.4<29>
C(61)	0.2454(7)	0.3919(7)	0.481(1)	4.5<9>
C(62)	0.3269(7)	0.3910(8)	0.371(1)	5.5<18>

a) $B_{eq} = 8\pi^2(U_1 + U_2 + U_3)/3$, where U_1 , U_2 , and U_3 are the principal components of the mean square displacement matrix U . Values in <> are the anisotropy defined by $(\sum(B_{eq} - 8\pi^2 U_i)^2/3)^{1/2}$ and those in () are e.s.d.'s; they refer to the last decimal places.

第二節、第三節

2,3,4,6-テトラ-O-アセチル-1-O-(4-メトキシベンゾイル)-5-チオ- α -D-グルコピラノース (108)

15 (0.1065 g, 0.292 mmol)のピリジン(1.6 mL)溶液を攪拌しながら塩化(4-メトキシベンゾイル)(0.17 g, 0.997 mmol)を0°Cにおいてゆっくり加えた。室温において45分放置した後、反応溶液に氷水を加えクロロホルムで抽出。有機層を重ソー水で洗浄後濃縮し、残渣をシリカゲルカラム(ヘキサン-酢酸エチル, 2:1)により分離精製し108をシラップとして得た(0.1240 g, 85.1%)。

$[\alpha]_D^{25} + 214.3^\circ$ (c 1.21, CHCl_3); Found: C, 52.90; H, 5.23; S, 6.37%. Calcd for $\text{C}_{22}\text{H}_{26}\text{O}_{11}\text{S}$: C, 53.01; H, 5.26; S, 6.43%.

2,3,4,6-テトラ-O-アセチル-1-O-ベンゾイル-5-チオ- α -D-グルコピラノース (109)

108の調製と同様にして、15 (0.1263 g, 0.347 mmol)のピリジン(1.9 mL)溶液を塩化ベンゾイル(0.15 mL, 1.30 mmol)で処理し(反応時間; 1時間40分)、シリカゲルカラム(ヘキサン-酢酸エチル, 3:1)により分離精製し109をシラップとして得た(0.1465 g, 90.2%)。 $[\alpha]_D^{25} + 223.4^\circ$ (c 1.6, CHCl_3); Found: C, 53.71; H, 4.99; S, 6.64%. Calcd for $\text{C}_{21}\text{H}_{24}\text{O}_{10}\text{S}$: C, 53.84; H, 5.16; S, 6.84%.

2,3,4,6-テトラ-O-アセチル-1-O-(4-トリフルオロメチルベンゾイル)-5-チオ- α -D-グルコピラノース (110)

108の調製と同様にして、15 (0.1399 g, 0.384 mmol)のピリジン(2.1 mL)溶液を塩化(4-トリフルオロメチルベンゾイル)(0.205 mL, 1.38 mmol)で処理し(反応時間; 20分)、シリカゲルカラム(ヘキサン-酢酸エチル, 3:1)により分離精製し110をシラップとして得た(0.1757 g, 85.3%)。 $[\alpha]_D^{25} + 186.5^\circ$ (c 1.70, CHCl_3); Found: C, 49.05; H, 4.26%. Calcd for $\text{C}_{22}\text{H}_{23}\text{O}_{10}\text{F}_3\text{S}$: C, 49.25; H, 4.32%.

2,3,4,6-テトラ-O-アセチル-1-O-(4-クロロメチルベンゾイル)-5-チオ- α -D-グルコピラノース (111)

108の調製と同様にして、15 (0.1438 g, 0.395 mmol)のピリジン(2.2 mL)溶液を塩化(4-クロロベンゾイル)(0.181 mL, 1.42 mmol)で処理し(反応時間; 45分)、シリカゲルカラム(ヘキサン-酢酸エチル, 5:2)により分離精製し111をシラップとして得た(0.198 g, 100%)。 Found: C, 49.91; H, 4.72; Cl, 6.09%. Calcd for $\text{C}_{21}\text{H}_{23}\text{O}_{10}\text{SCl}$: C, 50.15; H, 4.61; Cl, 7.05%.

2,3,4,6-テトラ-O-アセチル-1-O-(4-ニトロベンゾイル)-5-チオ- α -D-グルコピラノース (112)

108の調製と同様にして、15 (0.0942 g, 0.259 mmol)のピリジン(1.5 mL)溶液を塩化(4-ニトロベンゾイル)(0.17 g, 0.916 mmol)で処理し(反応時間; 1時間20分)、シリカゲルカラム(ヘキサン-酢酸エチル, 3:1)により分離精製し112をシラップとして得た(0.1134 g, 85.4%)。 $[\alpha]_D^{25} + 218.0^\circ$ (c 1.145, CHCl_3); Found: C, 49.47; H, 4.66; N, 2.42; S, 5.74%. Calcd for $\text{C}_{21}\text{H}_{23}\text{NO}_{12}\text{S}$: C, 49.12; H, 4.51; N, 2.73; S, 6.24%.

2,3,4,6-テトラ-O-アセチル-1-O-メトキシカルボニル-5-チオ- α -D-グルコピラノース (113)

15 (0.1564 g, 0.429 mmol)のピリジン(0.69 mL, 8.53 mmol)-塩化メチレン(3.0 mL)溶液を攪拌しながら塩化メチルクロホルメート(0.66 mL, 8.54 mmol)を -25°C においてゆっくり加え、徐々に室温に昇温した。45分後、反応溶液をクロロホルムで希釈し水で洗浄。有機層を濃縮して得られる残査をシリカゲルカラム(ヘキサン-酢酸エチル, 5:2)により分離精製し113を白色固体として得た(0.1467 g, 80.9%)。m.p. $79-81^{\circ}\text{C}$; $[\alpha]_{\text{D}}^{25} +189.0^{\circ}$ (c 1.275, CHCl_3); Found: C, 45.34; H, 5.22; S, 7.27%. Calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{22}\text{O}_{11}\text{S}$: C, 45.50; H, 5.25; S, 7.59%.

2,3,4,6-テトラ-O-アセチル-1-O-ピバロイル-5-チオ- α -D-グルコピラノース (114)

108の調製と同様にして、15 (0.1322 g, 0.363 mmol)のピリジン(2 mL)溶液を塩化トリメチルアセチル(0.15 mL, 1.22 mmol)で処理し(反応時間; 36時間)、シリカゲルカラム(ヘキサン-酢酸エチル, 3:1—2:1)により分離精製し114をシラップとして得た(0.1128 g, 69.3%)。

2,3,4,6-テトラ-O-アセチル-1-O-メトキシメチル-5-チオ- α -D-グルコピラノース (115)

15 (0.2343 g, 0.643 mmol)、N,N-ジイソプロピルエチルアミン(0.169 mL, 0.970 mmol)、及び塩化メトキシメチル(0.730 mL, 9.61 mmol)の塩化メチレン(5 mL)溶液を室温において3日間放置した。反応溶液をクロロホルムで希釈し、重ソー水で洗浄。有機層を濃縮して得られる残査をシリカゲルカラム(ヘキサン-酢酸エチル, 2:1)により分離精製し115を白色固体として得た(0.1196 g, 39.2%)。m.p. $162-165^{\circ}\text{C}$; $[\alpha]_{\text{D}}^{25} +257.9^{\circ}$ (c 1.274, CHCl_3); Found: C, 46.90; H, 5.88; S, 8.13%. Calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{24}\text{O}_{10}\text{S}$: C, 47.05; H, 5.92; S, 7.85%.

1-(2',3',4',6'-テトラ-O-アセチル-5-チオ- α -D-グルコピラノシル)-プロピオニトリル (117)

14 (0.324 g, 0.80 mmol)の塩化メチレン(3 mL)溶液を攪拌しながら30%臭化水素-酢酸(2 mL)を 0°C においてゆっくり加えた。1時間後、反応溶液に氷水を加えクロロホルムで抽出。有機層を重ソー水で洗浄後濃縮。残査をアクリロニトリル(1.6 mL, 24 mmol)のベンゼン(25 mL)溶液に還流下溶解させた。この還流溶液にトリブチルスズ(0.23 mL, 0.86 mmol)とアゾイソブチロニトリル(32 mg)のベンゼン(16 mL)溶液をゆっくり滴下し14時間還流した。反応溶液を冷却後濃縮。残査にクロロホルムを加え、フッ化ナトリウムで洗浄。不溶物をセライトろ過により除いた後、ろ液を濃縮して得られる残査をシリカゲルカラム(ヘキサン-酢酸エチル, 2:1—3:2)により分離精製し117を結晶として得た(0.032 g, 12%)。m.p. $103-106^{\circ}\text{C}$; $[\alpha]_{\text{D}}^{25} +99.3^{\circ}$ (c 0.992, CHCl_3); Found: C, 50.61; H, 5.76; N, 3.69; S, 7.76%. Calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{23}\text{NO}_8\text{S}$: C, 50.86; H, 5.77; N, 3.49; S, 7.99%; δ_{C} 170.4, 169.7, 169.3 (C=O), 118.6 (CN), 73.2, 72.4, 70.6 (C-2, C-3, C-4), 61.4 (C-6), 40.9, 38.9 (C-1, C-5), 23.2 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CN}$), 20.7, 20.6, 20.5 (Ac), 15.5 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CN}$).

酸化反応

m-クロロ過安息香酸(mCPBA)は東京化成工業より購入した純度80%のものをを用いた。2-ベンゼン

スルホニル-3-(*m*-ニトロフェニル) オキサジリジン(BMNPO)はDavisらの方法に従い^{13a}調製した(m.p. 115—116°C; lit.^{13a} 113—114°C)。

2,3,4,6-テトラ-*O*-アセチル-1-*O*-(4-メトキシベンゾイル)-5-チオ- α -D-グルコピラノース (R)-, (S)-S-オキシド (118)

(a) mCPBA酸化: 108 (0.1240 g, 0.249 mmol)の塩化メチレン(1.9 mL)溶液を攪拌しながら mCPBA(0.061 g, 0.283 mmol)の塩化メチレン(1.9 mL)溶液を-20°Cにおいてゆっくり加えた。15分後、反応溶液にクロロホルムを加えチオ硫酸ソーダ水溶液、重ソー水で順次洗浄後濃縮。残渣をシリカゲルカラム(ヘキサン-アセトン, 2:1)により分離精製し、初期の分画に108(0.0375 g, 30.2%)を回収し、後の分画に118(0.0897 g, 70.1%)をシラップとして得た。axial(R):equatorial(S)=42:58 (500 MHz ¹HNMRスペクトルにおける積分値より); [α]_D¹⁸+130.1° (c 1.72, CHCl₃)。

(b) BMNPO酸化: 108 (0.1209 g, 0.243 mmol)の1,2-ジクロロエタン(1.8 mL)溶液にBMNPO(0.074 g, 0.242 mmol)の1,2-ジクロロエタン(1.8 mL)溶液を還流下加え1時間還流した(湯浴温度; 90°C)。反応溶液を冷却した後、クロロホルムで希釈しチオ硫酸ソーダ水溶液で洗浄後濃縮。残渣をシリカゲルカラム(ヘキサン-アセトン, 2:1)により分離精製し、118(0.0927 g, 74.3%)をシラップとして得た。axial(R):equatorial(S)=59:41 (100 MHz ¹HNMRスペクトルにおける積分値より); [α]_D¹⁷+144.3° (c 0.949, CHCl₃)。

Found: C, 51.29; H, 5.45; S, 5.96%. Calcd for C₂₂H₂₆O₁₂S: C, 51.36; H, 5.09; S, 6.23%。

2,3,4,6-テトラ-*O*-アセチル-1-*O*-ベンゾイル-5-チオ- α -D-グルコピラノース (R)-, (S)-S-オキシド (119)

(a) mCPBA酸化: 118の調製と同様にして、109 (0.0959 g, 0.205 mmol)の塩化メチレン(1.4 mL)溶液をmCPBA(0.048 g, 0.223 mmol)の塩化メチレン(1.4 mL)溶液で処理し、シリカゲルカラム(ヘキサン-アセトン, 3:1—5:2)により分離精製し、初期の分画に109(0.0380 g, 39.6%)を回収し、後の分画に119(0.0493 g, 49.7%)をシラップとして得た。axial(R):equatorial(S)=38:62 (100 MHz ¹HNMRスペクトルにおける積分値より); [α]_D²⁶+123.0° (c 0.874, CHCl₃)。

(b) BMNPO酸化: 118の調製と同様にして、109 (0.1573 g, 0.336 mmol)の1,2-ジクロロエタン(2.4 mL)溶液をBMNPO(0.101 g, 0.330 mmol)の1,2-ジクロロエタン(2.4 mL)溶液で処理し、シリカゲルカラム(ヘキサン-アセトン, 5:2)により分離精製し、119(0.1456 g, 89.5%)をシラップとして得た。axial(R):equatorial(S)=57:43 (100 MHz ¹HNMRスペクトルにおける積分値より); [α]_D²¹+143.1° (c 1.46, CHCl₃)。

Found: C, 51.84; H, 5.07; S, 6.55%. Calcd for C₂₁H₂₄O₁₁S: C, 52.06; H, 4.99; S, 6.62%。

2,3,4,6-テトラ-*O*-アセチル-1-*O*-(4-トリフルオロメチルベンゾイル)-5-チオ- α -D-グルコピラノース (R)-, (S)-S-オキシド (120)

(a) mCPBA酸化: 118の調製と同様にして、110 (0.1757 g, 0.328 mmol)の塩化メチレン(2.6 mL)溶液をmCPBA(0.077 g, 0.357 mmol)の塩化メチレン(2.6 mL)溶液で処理し、シリカゲルカラム(ヘキサン-アセトン, 3:1—5:2)により分離精製し、初期の分画に110(0.0612 g, 34.8%)を回収し、後の分画に120(0.0914 g, 50.5%)をシラップとして得た。axial(R):equatorial(S)=27:73 (500 MHz ^1H NMRスペクトルにおける積分値より); $[\alpha]_D^{18}+121.3^\circ$ (c 1.148, CHCl_3).

(b) BMNPO酸化: 118の調製と同様にして、110 (0.2176 g, 0.406 mmol)の1,2-ジクロロエタン(3.3 mL)溶液をBMNPO(0.125 g, 0.408 mmol)の1,2-ジクロロエタン(3.3 mL)溶液で処理し、シリカゲルカラム(ヘキサン-アセトン, 3:1—5:2)により分離精製し、120(0.1865 g, 83.2%)をシラップとして得た。axial(R):equatorial(S)=46:54 (100 MHz ^1H NMRスペクトルにおける積分値より); $[\alpha]_D^{21}+118.7^\circ$ (c 1.87, CHCl_3).

Found: C, 47.61; H, 4.15%. Calcd for $\text{C}_{22}\text{H}_{23}\text{O}_{11}\text{F}_3\text{S}$: C, 47.83; H, 4.20%.

2,3,4,6-テトラ-O-アセチル-1-O-(4-クロロベンゾイル)-5-チオ- α -D-グルコピラノース (R)-, (S)-S-オキシド (121)

(a) mCPBA酸化: 118の調製と同様にして、111 (0.2082 g, 0.414 mmol)の塩化メチレン(3.1 mL)溶液をmCPBA(0.0928 g, 0.430 mmol)の塩化メチレン(3.1 mL)溶液で処理し、シリカゲルカラム(ヘキサン-アセトン, 3:1—5:2)により分離精製し、初期の分画に111(0.0829 g, 39.8%)を回収し、後の分画に121(0.1052 g, 49.0%)をシラップとして得た。axial(R):equatorial(S)=36:64 (500 MHz ^1H NMRスペクトルにおける積分値より); $[\alpha]_D^{18}+127.7^\circ$ (c 1.006, CHCl_3).

(b) BMNPO酸化: 118の調製と同様にして、111 (0.1531 g, 0.304 mmol)の1,2-ジクロロエタン(2.3 mL)溶液をBMNPO(0.094 g, 0.307 mmol)の1,2-ジクロロエタン(2.3 mL)溶液で処理し、シリカゲルカラム(ヘキサン-アセトン, 5:2)により分離精製し、121(0.1369 g, 86.7%)をシラップとして得た。axial(R):equatorial(S)=49:51 (100 MHz ^1H NMRスペクトルにおける積分値より); $[\alpha]_D^{21}+133.7^\circ$ (c 1.37, CHCl_3).

Found: C, 48.97; H, 4.83; S, 5.95%. Calcd for $\text{C}_{21}\text{H}_{23}\text{O}_{11}\text{SCl}$: C, 48.61; H, 4.47; S, 6.18%.

2,3,4,6-テトラ-O-アセチル-1-O-(4-ニトロベンゾイル)-5-チオ- α -D-グルコピラノース (R)-, (S)-S-オキシド (122)

(a) mCPBA酸化: 118の調製と同様にして、112 (0.0994 g, 0.194 mmol)の塩化メチレン(1.5 mL)溶液をmCPBA(0.046 g, 0.213 mmol)の塩化メチレン(1.5 mL)溶液で処理し、シリカゲルカラム(ヘキサン-アセトン, 3:1—5:2)により分離精製し、初期の分画に112(0.0457 g, 45.2%)を回収し、後の分画に122(0.0533 g, 54.8%)をシラップとして得た。axial(R):equatorial(S)=24:76 (100 MHz ^1H NMRスペクトルにおける積分値より); $[\alpha]_D^{21}+125.9^\circ$ (c 0.916, CHCl_3).

(b) BMNPO酸化: 118の調製と同様にして、112 (0.1219 g, 0.237 mmol)の1,2-ジクロロエタン(1.8 mL)溶液をBMNPO(0.073 g, 0.238 mmol)の1,2-ジクロロエタン(1.8 mL)溶液で処理し、シリカゲルカ

ラム(ヘキサン-アセトン, 5:2)により分離精製し、122(0.0868 g, 69.1%)をシラップとして得た。axial(R):equatorial(S)=36:64 (100 MHz ^1H NMRスペクトルにおける積分値より); $[\alpha]_D^{17}+127.1^\circ$ (c 1.722, CHCl_3).

Found: C, 47.26; H, 4.55; N, 2.45; S, 6.05%. Calcd for $\text{C}_{21}\text{H}_{23}\text{NO}_{13}\text{S}$: C, 47.64; H, 4.38; N, 2.65; S, 6.06%.

2,3,4,6-テトラ-O-アセチル-1-O-メトキシカルボニル-5-チオ- α -D-グルコピラノース (R)-, (S)-S-オキシド (123)

(a) mCPBA酸化: 118の調製と同様にして、113 (0.0839 g, 0.199 mmol)の塩化メチレン(1.3 mL)溶液をmCPBA(0.047 g, 0.218 mmol)の塩化メチレン(1.3 mL)溶液で処理し、シリカゲルカラム(ヘキサン-アセトン, 2:1)により分離精製し、初期の分画に113(0.0357 g, 42.6%)を回収し、後の分画に123(0.0493 g, 56.6%)をシラップとして得た。axial(R):equatorial(S)=30:70 (100 MHz ^1H NMRスペクトルにおける積分値より); $[\alpha]_D^{26}+105.7^\circ$ (c 0.914, CHCl_3).

Found: C, 43.54; H, 5.19; S, 7.34%. Calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{22}\text{O}_{12}\text{S}$: C, 43.83; H, 5.06; S, 7.31%.

2,3,4,6-テトラ-O-アセチル-1-O-ピバロイル-5-チオ- α -D-グルコピラノース (R)-, (S)-S-オキシド (124)

(a) mCPBA酸化: 118の調製と同様にして、114 (0.1128 g, 0.252 mmol)の塩化メチレン(1.7 mL)溶液をmCPBA(0.060 g, 0.278 mmol)の塩化メチレン(1.7 mL)溶液で処理し、シリカゲルカラム(ヘキサン-アセトン, 3:1—5:2)により分離精製し、初期の分画に114(0.0361 g, 32.0%)を回収し、後の分画に124(0.0757 g, 64.8%)をシラップとして得た。axial(R):equatorial(S)=35:65 (100 MHz ^1H NMRスペクトルにおける積分値より); $[\alpha]_D^{27}+94.1^\circ$ (c 1.53, CHCl_3).

Found: C, 48.79; H, 6.16; S, 6.80%. Calcd for $\text{C}_{19}\text{H}_{28}\text{O}_{11}\text{S}$: C, 49.13; H, 6.08; S, 6.90%.

2,3,4,6-テトラ-O-アセチル-1-O-メトキシメチル-5-チオ- α -D-グルコピラノース (R)-, (S)-S-オキシド (125)

(a) mCPBA酸化: 118の調製と同様にして、115 (0.1079 g, 0.264 mmol)の塩化メチレン(1.6 mL)溶液をmCPBA(0.063 g, 0.292 mmol)の塩化メチレン(2.1 mL)溶液で処理し、シリカゲルカラム(ヘキサン-アセトン, 2:1)により分離精製し、初期の分画に115(0.0233 g, 21.6%)を回収し、後の分画に125(0.0880 g, 78.4%)を白色固体として得た。axial(R):equatorial(S)=63:37 (500 MHz ^1H NMRスペクトルにおける積分値より); $[\alpha]_D^{17}+175.9^\circ$ (c 1.92, CHCl_3).

Found: C, 45.00; H, 5.86; S, 7.57%. Calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{24}\text{O}_{11}\text{S}$: C, 45.28; H, 5.70; S, 7.56%.

2,3,4,6-テトラ-O-アセチル-1,5-ジデオキシ-1,5-エピチオ-D-グルシトール (R)-, (S)-S-オキシド (126)

(a) mCPBA酸化: 118の調製と同様にして、116 (0.0502 g, 0.144 mmol)の塩化メチレン(0.75 mL)溶液をmCPBA(0.0341 g, 0.158 mmol)の塩化メチレン(1 mL)溶液で処理し、シリカゲルカラム(ヘキサン-アセトン, 2:1—5:3)により分離精製し、初期の分画に116(0.0045 g, 9.0%)を回収し、後の分画に126(0.0445 g, 84.8%)を白色固体として得た。axial(R):equatorial(S)=44:56 (500 MHz ^1H NMRスペクトルにおける積分値より); $[\alpha]_D^{25} +15.25^\circ$ (c 0.83, CHCl_3).

(b) BMNPO酸化: 118の調製と同様にして、116 (0.1047 g, 0.301 mmol)の1,2-ジクロロエタン(1.5 mL)溶液をBMNPO(0.0923 g, 0.301 mmol)の1,2-ジクロロエタン(1.5 mL)溶液で処理し、シリカゲルカラム(ヘキサン-アセトン, 5:3)により分離精製し、126(0.1095 g, 100%)を白色固体として得た。axial(R):equatorial(S)=31:69 (500 MHz ^1H NMRスペクトルにおける積分値より); $[\alpha]_D^{21} -0.9^\circ$ (c 0.98, CHCl_3).

m.p. 124—126°C; Found: C, 45.93; H, 5.58; S, 8.66%. Calcd for $\text{C}_{14}\text{H}_{20}\text{O}_9\text{S}$: C, 46.15; H, 5.53; S, 8.80%; δ_{C} 170.2, 169.5, 169.0, 168.9 (C=O), 73.7, 73.4, 67.4, 66.4, 65.4, 64.5, 64.3, 59.2, 58.3, 55.4, 52.5, 47.2 (C-1, C-2, C-3, C-4, C-5, C-6), 20.6, 20.5, 20.5, 20.3 (Ac).

1-(2',3',4',6'-テトラ-O-アセチル-5-チオ- α -D-グルコピラノシル)-プロピオニトリル (R)-, (S)-S-オキシド (127)

(a) mCPBA酸化: 118の調製と同様にして、117 (0.0737 g, 0.184 mmol)の塩化メチレン(1.1 mL)溶液をmCPBA(0.0435 g, 0.202 mmol)の塩化メチレン(1.1 mL)溶液で処理し、シリカゲルカラム(ヘキサン-アセトン, 2:1)により分離精製し、初期の分画に117(0.0053 g, 7.2%)を回収し、後の分画に127(0.0575 g, 75.0%)をシラップとして得た。axial(R):equatorial(S)=66:34 (500 MHz ^1H NMRスペクトルにおける積分値より); $[\alpha]_D^{29} +67.6^\circ$ (c 1.09, CHCl_3).

(b) BMNPO酸化: 118の調製と同様にして、117 (0.0772 g, 0.193 mmol)の1,2-ジクロロエタン(1.2 mL)溶液をBMNPO(0.059 g, 0.193 mmol)の1,2-ジクロロエタン(1.2 mL)溶液で処理し、シリカゲルカラム(ヘキサン-アセトン, 2:1)により分離精製し、127(0.0662 g, 82.5%)をシラップとして得た。axial(R):equatorial(S)=60:40 (500 MHz ^1H NMRスペクトルにおける積分値より); $[\alpha]_D^{21} +59.0^\circ$ (c 1.32, CHCl_3).

Found: C, 48.73; H, 5.65; N, 3.30; S, 7.29%. Calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{23}\text{NO}_9\text{S}$: C, 48.91; H, 5.55; N, 3.36; S, 7.68%.

14のBMNPOによる酸化

118の調製(b)と同様にして、14 (0.1153 g, 0.284 mmol)の1,2-ジクロロエタン(1.7 mL)溶液をBMNPO(0.087 g, 0.284 mmol)の1,2-ジクロロエタン(1.7 mL)溶液で処理し、シリカゲルカラム(ヘキサン-アセトン, 2:1)により分離精製し、106(0.1050 g, 87.6%)をシラップとして得た。axial(R):equatorial(S)=36:64 (100 MHz ^1H NMRスペクトルにおける積分値より); $[\alpha]_D^{21} +144.8^\circ$ (c 0.96,

CHCl_3).

20のBMNPOによる酸化

118の調製(b)と同様にして、20 (0.1063 g, 0.281 mmol)の1,2-ジクロロエタン(1.6 mL)溶液をBMNPO(0.086 g, 0.281 mmol)の1,2-ジクロロエタン(1.6 mL)溶液で処理し、シリカゲルカラム(ヘキサン-アセトン, 4:1—2:1)により分離精製し、103(0.1047 g, 94.5%)をシラップとして得た。
axial(R):equatorial(S)=68:32 (100 MHz ^1H NMRスペクトルにおける積分値より); $[\alpha]_D^{25} +148.6^\circ$ (c 0.959, CHCl_3).

第四節

20と116のmCPBA酸化における相対速度の比較

118の調製(a)と同様にして、20 (0.2000 g, 0.529 mmol)と116 (0.184 g, 0.530 mmol)の塩化メチレン(6 mL)溶液をmCPBA(0.029 g, 0.134 mmol)の塩化メチレン(2 mL)溶液で処理し、シリカゲルカラム(ヘキサン-アセトン, 3:1—5:3)により分離精製し、初期の分画に20と116の混合物{0.3328 g; 20:116 = 56:44 (500 MHz ^1H NMRスペクトルにおける積分値より): 20(96.7%), 116(75.8%)}を回収し、後の分画に126{0.0433 g, 22.5%; axial(R):equatorial(S)=43:57 (500 MHz ^1H NMRスペクトルにおける積分値より); $[\alpha]_D^{25}+16.1^\circ$ (c 2.09, CHCl_3)}を得た。

14と20のmCPBA酸化における相対速度の比較

118の調製(a)と同様にして、14 (0.215 g, 0.529 mmol)と20 (0.200 g, 0.529 mmol)の塩化メチレン(6 mL)溶液をmCPBA(0.029 g, 0.134 mmol)の塩化メチレン(2 mL)溶液で処理し、シリカゲルカラム(ヘキサン-アセトン, 3:1—5:2)により分離精製し、初期の分画に14と20の混合物{0.3543 g; 14:20 = 55:45 (500 MHz ^1H NMRスペクトルにおける積分値より): 14(93.5%), 20(76.6%)}を回収し、後の分画に106と103の混合物{0.0509 g; 106:103 = 33:67 (500 MHz ^1H NMRスペクトルにおける積分値より): 106(8%; ax(R):eq(S)=29:71), 103(16%; ax(R):eq(S)=80:20)}を得た。

フェニル 2,3,4,6-テトラ-O-アセチル-1,5-ジチオ- α,β -D-グルココピラノシド (128, 129)

14(248 mg, 0.610 mmol)とベンゼンチオール(0.09 mL, 0.876 mmol)の塩化メチレン(2.5 mL)溶液を攪拌しながら四塩化スズ(0.09 mL, 0.769 mmol)を0°Cにおいて滴下し、室温において45分間放置。反応溶液をクロロホルムで希釈し、炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄した。有機層を濃縮して得られる残査をシリカゲルカラム(ヘキサン-酢酸エチル, 4:1)にて分離精製し、128 (99 mg, 36%)を白色結晶として、129 (89 mg, 32%)を白色固体として、及び128と129の混合物(52 mg, 18%)をそれぞれ得た(全収率; 86%)。

128: m.p. 99—102°C; $[\alpha]_D^{21}+293.7^\circ$ (c 0.89, CHCl_3); Found: C, 52.20; H, 4.95; S, 13.66%.
Calcd for $\text{C}_{20}\text{H}_{24}\text{O}_8\text{S}_2$: C, 52.62; H, 5.30; S, 14.05%.

129: m.p. 95—97°C; $[\alpha]_D^{21}+30.1^\circ$ (c 1.34, CHCl_3); Found: C, 52.72; H, 5.31; S, 14.04%. Calcd for $\text{C}_{20}\text{H}_{24}\text{O}_8\text{S}_2$: C, 52.62; H, 5.30; S, 14.05%.

128のmCPBA酸化

118の調製(a)と同様にして、128 (0.5106 g, 1.12 mmol)の塩化メチレン(8 mL)溶液をmCPBA (0.264 g, 1.22 mmol)の塩化メチレン(8 mL)溶液で処理し、シリカゲルカラム(ヘキサン-アセトン, 3:1—5:2)により分離精製し、初期の分画に128(0.0539 g; 10.6%)を回収し、後の分画にフェニル 2,3,4,6-テトラ-O-アセチル-1,5-ジチオ- α -D-グルココピラノシド (R)-1-S-オキシド(130)、フェニル 2,3,4,6-テトラ-O-アセチル-1,5-ジチオ- α -D-グルココピラノシド (S)-1-S-オキシド(131)、及びフェニ

ル 2,3,4,6-テトラ-O-アセチル-1,5-ジチオ- α -D-グルココピラノシド (R)-5-S-オキシド(132)の混合物 {0.4510 g; 130:131:132 = 70:15:15 (500 MHz ^1H NMRスペクトルにおける積分値より): 130(60%), 131(13%), 132(13%)}を得た。130、131、及び132の混合物: Found: C, 50.58; H, 5.12; S, 13.42%. Calcd for $\text{C}_{20}\text{H}_{24}\text{O}_9\text{S}_2$: C, 50.84; H, 5.12; S, 13.57%.

129のmCPBA酸化

118の調製(a)と同様にして、129 (0.4881 g, 1.07 mmol)の塩化メチレン(7.3 mL)溶液をmCPBA (0.252 g, 1.17 mmol)の塩化メチレン(7.3 mL)溶液で処理し、シリカゲルカラム(ヘキサン-アセトン, 5:2—2:1)により分離精製し、初期の分画に129(0.0585 g; 12.0%)を回収し、二番目の分画にフェニル 2,3,4,6-テトラ-O-アセチル-1,5-ジチオ- β -D-グルココピラノシド (S)-5-S-オキシド(134)とフェニル 2,3,4,6-テトラ-O-アセチル-1,5-ジチオ- β -D-グルココピラノシド (R)-1-S-オキシド(136)の混合物 {0.1795 g, 35.5%; 134:136 = 91:9 (500 MHz ^1H NMRスペクトルにおける積分値より): 134(32%), 136(3%)}, 三番目の分画にフェニル 2,3,4,6-テトラ-O-アセチル-1,5-ジチオ- β -D-グルココピラノシド (R)-5-S-オキシド(133)とフェニル 2,3,4,6-テトラ-O-アセチル-1,5-ジチオ- β -D-グルココピラノシド (S)-1-S-オキシド(135)の混合物 {0.1841 g, 36.4%; 133:135 = 84:16 (500 MHz ^1H NMRスペクトルにおける積分値より): 133(31%), 135(6%)}を得た。

133と135の混合物: Found: C, 51.09; H, 5.36; S, 13.63%. Calcd for $\text{C}_{20}\text{H}_{24}\text{O}_9\text{S}_2$: C, 50.84; H, 5.12; S, 13.57%.

134と136の混合物: Found: C, 50.80; H, 5.12; S, 13.47%. Calcd for $\text{C}_{20}\text{H}_{24}\text{O}_9\text{S}_2$: C, 50.84; H, 5.12; S, 13.57%.

メチル 2,3,6-トリ-O-メチル-5-チオ- α -D-キシロ-ヘキソピラノシド-4-ウロース (137)

39(1.0661 g, 3.307 mmol)の塩酸(0.9 mL)-メタノール(50 mL)溶液を10時間還流した。反応溶液を冷却後、重ソー水を加え中和し濃縮。残渣に塩化メチレンを加えた後、不溶物をろ別。ろ液を濃縮して得られる残渣をシリカゲルカラム(ヘキサン-酢酸エチル, 5:2—1:1)により精製分離し、中間体 (0.4611 g; ヘキサン-酢酸エチル, 1:1におけるRf値 0.24)を得た。

アルゴン雰囲気下、塩化オキサリル(0.11 mL, 1.26 mmol)の塩化メチレン(3.2 mL)溶液を攪拌しジメチルスルホキシド(0.31 mL, 5.50 mmol)の塩化メチレン(0.9 mL)溶液を -78°C においてゆっくり滴下した。15分後、反応溶液に先の中間体の塩化メチレン(1.8 mL)溶液を滴下し1時間攪拌した。トリエチルアミン(0.76 mL, 5.45 mmol)を反応溶液に注意深く加え徐々に室温まで昇温させ後、水を加えクロロホルムで抽出した。有機層を濃縮して得られる残渣をシリカゲルカラム(ヘキサン-酢酸エチル, 1:1)にて精製分離し137をシラップとして得た(0.2293 g, 27.7%)。 δ_{H} 4.74 (1H, d, $J_{1,2}$ 3.0 Hz, 1-H), 4.12 (1H, d, $J_{2,3}$ 9.8 Hz, 3-H), 4.0—3.3 (m, 5-H, 6a-H, 6b-H), 3.72 (1H, dd, 2-H), 3.59 (6H, s, OMe), 3.52, 3.40 (each 3H, each s, OMe); δ_{C} 197.4 (C-4), 89.3 (C-2), 86.4(C-3), 82.0 (C-1), 68.3 (C-6), 59.6, 59.3, 57.1 (OMe $\times$ 4), 42.5 (C-5).

メチル 4-O-アセチル-2,3,6-トリ-O-メチル-5-チオ- α -D-ガラクトピラノシド (138)

137(0.2249 g, 0.898 mmol)とナトリウムボロヒドリド(0.052 g, 1.37 mmol)のエタノール(11 mL)溶液を0°Cにおいて10分放置した。反応溶液にアセトンを加えた後、濃縮してえられる残査をショートカラム(シリカゲル、酢酸エチル展開)に通した。化合物を含む分画を濃縮後、常法に従い無水酢酸-ピリジンによりアセチル化し、シリカゲルカラム(ヘキサン-酢酸エチル, 1:1)にて精製し138を白色結晶として得た(0.2084 g, 78.7%)。m.p. 73—74°C; Found: C, 49.30; H, 7.57; S, 10.84%. Calcd for $C_{12}H_{22}O_6S$: C, 48.96; H, 7.53; S, 10.89%; δ_H 5.71 (1H, d, $J_{3,4}$ 4.0 Hz, 4-H), 4.64 (1H, d, $J_{1,2}$ 2.8 Hz, 1-H), 3.74 (1H, dd, $J_{2,3}$ 9.6 Hz, 2-H), 3.5—3.3 (m, 3-H, 5-H, 6a-H, 6b-H), 3.52, 3.49, 3.44, 3.34 (each 3H, each s, OMe), 2.17 (3H, s, Ac); δ_C 170.4 (C=O), 81.8 (C-1), 81.0 (C-2), 78.9 (C-3), 71.2 (C-6), 68.6 (C-4), 59.0, 58.4, 56.7 (OMe), 39.7 (C-5), 20.9 (Ac).

メチル 4-O-アセチル-2,3,6-トリ-O-メチル-5-チオ- α -D-ガラクトピラノシド (R)-, (S)-S-オキシド (139)

118の調製(a)と同様にして、138 (0.1116 g, 0.379 mmol)の塩化メチレン(1.7 mL)溶液をmCPBA(0.089 g, 0.413 mmol)の塩化メチレン(1.7 mL)溶液で処理し、シリカゲルカラム(ヘキサン-アセトン, 5:4)により分離精製し、139(0.0888 g, 75.5%)をシラップとして得た。axial(R):equatorial(S)=52:48 (100 MHz 1 HNMRスペクトルにおける積分値より); Found: C, 46.67; H, 7.31; S, 10.18%. Calcd for $C_{12}H_{22}O_7S$: C, 46.44; H, 7.14; S, 10.33%; δ_H 5.79, 5.78 (1H, each d, each J 2.8 Hz, 4-H_(R,S)), 5.00 (0.48H, d, $J_{1,2}$ 2.0 Hz, 1-H_(S)), 4.71 (0.52H, d, $J_{1,2}$ 2.2 Hz, 1-H_(R)), 4.17 (0.52H, dd, $J_{2,3}$ 10.0 Hz, 2-H_(R)), 5.4—4.1 (m, 2-H_(S), 3-H_(R,S), 4-H_(R,S), 5-H_(S), 6a-H_(R,S), 6b-H_(R,S)), 3.90, 3.65, 3.58, 3.55, 3.45, 3.43, 3.33 (each s, OMe_(R,S)), 2.89 (0.52H, ddd, $J_{4,5}$ 2.8, $J_{5,6}$ 6.4, 9.0 Hz, 5-H_(R)), 2.13 (1.56H, s, Ac_(R)), 2.07 (1.44H, s, Ac_(S)).

1,2,3,4,6-ペンタ-O-アセチル-5-チオ- α -D-マンノピラノース (R)-, (S)-S-オキシド (140)

118の調製(a)と同様にして、79 (0.1340 g, 0.330 mmol)の塩化メチレン(2 mL)溶液をmCPBA (0.078 g, 0.362 mmol)の塩化メチレン(2 mL)溶液で処理し、シリカゲルカラム(ヘキサン-アセトン, 5:2—2:1)により分離精製し、初期の分画に79(0.0237 g, 17.7%)を回収し、後の分画に140(0.1073 g, 77.0%)をシラップとして得た。axial(R):equatorial(S)=4:96 (500 MHz 1 HNMRスペクトルにおける積分値より); $[\alpha]_D^{17} +63.9^\circ$ (c 1.176, $CHCl_3$); Found: C, 45.51; H, 5.53; S, 7.35%. Calcd for $C_{16}H_{22}O_{11}S$: C, 45.50; H, 5.25; S, 7.59%.

140_(R): δ_H (500 MHz) 5.96 (1H, d, $J_{1,2}$ 2.6 Hz, 1-H), 5.76 (1H, t, $J_{2,3}$ 2.6 Hz, 2-H), 5.52 (1H, dd, $J_{3,4}$ 10.4, $J_{4,5}$ 11.9 Hz, 4-H), 5.25 (1H, dd, 3-H), 4.74 (1H, dd, $J_{5,6a}$ 2.5, $J_{6a,6b}$ 12.8 Hz, 6a-H), 4.44 (1H, dd, $J_{5,6b}$ 2.5 Hz, 6b-H), 3.18 (1H, dt, 5-H), 2.22, 2.20, 2.11, 2.07, 1.98 (each 3H, each s, Ac).

140_(S): δ_H (500 MHz) 6.34 (1H, d, $J_{1,2}$ 4.9 Hz, 1-H), 5.65 (1H, dd, $J_{2,3}$ 3.1 Hz, 2-H), 5.47 (1H, dd, $J_{3,4}$

10.1, $J_{4,5}$ 11.6 Hz, 4-H), 5.34 (1H, dd, 3-H), 4.74 (1H, dd, $J_{5,6a}$ 2.5, $J_{6a,6b}$ 12.8 Hz, 6a-H), 4.29 (1H, dd, $J_{5,6b}$ 2.5 Hz, 6b-H), 3.39 (1H, dt, 5-H), 2.31, 2.21, 2.11, 2.06, 2.00 (each 3H, each s, Ac).

メチル 2,3,4,6-テトラ-O-アセチル-5-チオ- α -D-マンノピラノシド(140)

79 (0.2006 g, 0.494 mmol)のメタノール(4 mL)溶液に還流下(湯浴温度; 70°C)、塩酸 (0.5 mL)のメタノール(4 mL)溶液を滴下。1時間後、反応溶液を冷却してから塩基性炭酸鉛で中和した。不溶物をろ別後、濃縮して得られる残査をシリカゲルカラム(クロロホルム-メタノール, 6:1)によりメチル 5-チオ- α -D-マンノピラノシド(0.0594 g; クロロホルム-メタノール, 3:1におけるRf値 0.33)を分離精製し、これを常法に従い無水酢酸-ピリジンによりアセチル化した。粗生成物をシリカゲルカラム(ヘキサン-アセトン, 3:1)により精製し141をシラップとして得た(0.0867 g, 46.4%) $[\alpha]_D^{25}+103.0^\circ$ (c 1.78, CHCl_3); HRMS (FAB) m/e 401.0875 ((M+Na)⁺), calcd for $\text{C}_{15}\text{H}_{22}\text{O}_9\text{NaS}$ 401.0882; δ_{H} 5.42 (1H, t, $J_{3,4}=J_{4,5}$ 9.4 Hz, 4-H), 5.37—5.16 (2H, m, 2-H, 3-H), 4.47 (1H, d, $J_{1,2}$ 3.6 Hz, 1-H), 4.34 (1H, dd, $J_{5,6a}$ 5.5, $J_{6a,6b}$ 11.8 Hz, 6a-H), 4.05 (1H, dd, $J_{5,6b}$ 4.0 Hz, 6b-H), 3.48—3.28 (1H, m, 5-H), 3.47 (3H, s, OMe), 2.19, 2.10, 2.05, 2.01 (each 3H, each s, Ac).

メチル 2,3,4,6-テトラ-O-アセチル-5-チオ- α -D-マンノピラノシド (R)-, (S)-S-オキシド (142)

118の調製(a)と同様にして、141 (0.0579 g, 0.153 mmol)の塩化メチレン(0.9 mL)溶液をmCPBA (0.036 g, 0.167 mmol)の塩化メチレン(0.9 mL)溶液で処理し、シリカゲルカラム(ヘキサン-アセトン, 3:1—5:2)により分離精製し、初期の分画に141(0.0131 g, 22.6%)を回収し、後の分画に142(0.0444 g, 73.6%)をシラップとして得た。axial(R):equatorial(S)=25:75 (500 MHz ^1H NMRスペクトルにおける積分値より); $[\alpha]_D^{25}+40.4^\circ$ (c 1.97, CHCl_3); HRMS (FAB) m/e 395.1023 ((M+H)⁺), calcd for $\text{C}_{15}\text{H}_{23}\text{O}_{10}\text{S}$ 395.1012.

142_(R): δ_{H} (500 MHz) 5.89 (1H, t, $J_{3,4}=J_{4,5}$ 10.4 Hz, 4-H), 5.62 (1H, t, $J_{1,2}=J_{2,3}$ 3.7 Hz, 2-H), 5.38 (1H, dd, 3-H), 4.68 (1H, d, 1-H), 4.55 (1H, dd, $J_{5,6a}$ 4.9, $J_{6a,6b}$ 11.9 Hz, 6a-H), 4.47 (1H, dd, $J_{5,6b}$ 9.5 Hz, 6b-H), 3.66 (3H, s, OMe), 3.30 (1H, ddd, 5-H), 2.16, 2.12, 2.09, 2.04 (each 3H, each s, Ac).

142_(S): δ_{H} (500 MHz) 5.58 (1H, dd, $J_{1,2}$ 4.9, $J_{2,3}$ 2.9 Hz, 2-H), 5.40 (1H, t, $J_{3,4}=J_{4,5}$ 10.6 Hz, 4-H), 5.36 (1H, dd, 3-H), 4.88 (1H, d, 1-H), 4.76 (1H, dd, $J_{5,6a}$ 1.8, $J_{6a,6b}$ 12.5 Hz, 6a-H), 4.32 (1H, dd, $J_{5,6b}$ 1.8 Hz, 6b-H), 3.90 (3H, s, OMe), 3.60 (1H, dt, 5-H), 2.19, 2.10, 2.05, 1.98 (each 3H, each s, Ac).

総括

本論文では、オリゴ糖鎖への導入などにより生理機能の修飾などが期待される環酸素疑似糖の一種である5-チオ糖に関して、単糖の入手法の確立、酸性条件下の反応における硫黄原子の渡環関与、グリコシダーゼに対する阻害活性、求電子的酸化剤による酸化における立体選択性など基礎的な研究を行なった。

第一章第一節ではオルトエステル型オリゴ糖抗生物質の単糖間に見られるオルトエステル結合を形成する際の中間体となるD-グルコノラクトンの5-チオアナログとして5-チオ-D-グルコノラクトンを合成した。

第二節では、第一節に述べた合成研究の途上、5-チオグルコース誘導体の酸性条件下の加溶媒分解反応において見いだされた、硫黄原子の渡環関与を経て生成すると思われる化合物の生成機構を明らかにした。

第三節では、新しい5-チオ糖の合成法の開発を目的として直鎖状アルドースのモノチオアセタール誘導体の合成とその閉環反応を検討し、1位にチオアセチル基を導入した後5位に脱離基を導入し、塩基性条件下で閉環させる方法によりL-系列の5-チオ糖を容易に合成できることを明らかにした。

第二章第一節では、N-グリコシド型糖鎖の主要成分であるD-マンノースの5-チオアナログである5-チオ-D-マンノースをD-マンノースから合成する方法を確立した。

第二節では、糖タンパク質や糖脂質のオリゴ糖鎖において修飾物質的な機能を持つL-フコースの5-チオアナログである5-チオ-L-フコースをD-グルコースから合成する方法を確立した。

第三節では、5-チオ-D-グルコースとその誘導体、5-チオ-D-マンノース、及び5-チオ-L-フコースとその誘導体の各種グリコシダーゼに対する阻害活性を調べ、5-チオ-L-フコースとそのp-ニトロフェニルチオグリコシド誘導体が α -L-フコシダーゼに対して顕著な阻害活性を持つことが明かとなった。

第三章第一節では、各種5-チオ- α -D-グルコース誘導体に対するmCPBA酸化を検討し、その生成物であるスルホキシド誘導体の立体構造を¹H-NMRスペクトルにおける化学シフトより決定する経験則を見いだすとともに、1位の置換基がメトキシ基の時アキシアルスルホキシド、1位の置換基がアセトキシ基の時エクアトリアルスルホキシドが優先して生成することを見いだした。

第二節では、第一節で見られた立体選択性の要因を明らかにするために各種1-置換5-チオ- α -D-グルコース誘導体のmCPBA酸化を検討し、ハメットプロットによりその立体選択性が1位の置換基の電子的効果、即ち誘起効果と共鳴効果に強く依存していることを見いだした。

第三節では、各種1-置換5-チオ- α -D-グルコース誘導体のオキサジリジン誘導体による酸化を検討し、ハメットプロットによりその立体選択性が1位の置換基の電子的効果と立体効

果に強く依存していることを見だし、これをもとにmCPBA酸化における若干の立体効果をハメットプロットにおいて補正した。

第四節では、第二節、第三節で見い出された立体選択性と1位の電子的効果の相関性の要因を明らかにするため、拡張ヒュッケル分子軌道計算及び相対酸化速度の検証などを行い、アノマー効果が関連することを見いだした。これらをもとに、遷移状態における軌道相互作用と電荷の安定性を考慮した立体選択性発現のモデルを提唱した。

参考文献

1. 大木道則、大沢利昭、田中元治、千原秀昭編、化学大辞典、東京化学同人、p1374 (1989).
2. 辻崇一、永井克孝、化学増刊、110(レセプターの化学), 59 (1987); 鈴木康夫、蛋白質核酸酵素、33, 117 (1988).
3. 星元紀、細胞工学、16, 206 (1987).
4. a) S. Hakomori, *Sci. Amer.*, 254, 32 (1986); T. Feizi and R. A. Childs, *Trends Biochem. Sci.*, 24 (1985); b) N. Kojima and S. Hakomori, *J. Biol. Chem.*, 264, 20159 (1989).
5. 吉村寿次、西沢一俊、炭水化物、朝倉書店 (1980); W. Pigman and E. F. L. J. Anet, *The Carbohydrates Chemistry and Biochemistry*, W. Pigman and D. Horton Eds., Second Ed., Vol. IA, pp.165-194, Academic Press, New York (1972).
6. N. Sharon, *Complex Carbohydrates, Their Chemistry, Biosynthesis, and Functions*, Addison-Wesley Publishing, Massachusetts (1975); N.シャロン、複合糖質-構造・生合成・機能、大沢利昭訳、学会出版センター (1977).
7. 木幡陽、有機合成化学協会誌、46, 1061 (1988).
8. R. U. Lemieux, *Abstr. Pap. Am. Chem. Soc.*, 135, 5E (1959); R. U. Lemieux and S. Koto, *Tetrahedron*, 30, 1933 (1974); R. U. Lemieux, *Molecular Rearrangements*, P. de Mayo Ed., Vol. 2, pp.709-769, Interscience, New York (1964).
9. A. J. Kirby, *The Anomeric Effect and Related Stereoelectronic Effects at Oxygen*, Springer-Verlag, Berlin (1983); P. Deslongchamps, *Stereoelectronic Effects in Organic Chemistry*, Pergamonn, Oxford (1983).
10. I. Tvaroska and T. Bleha, *Adv. Carbohydr. Chem. Biochem.*, 47, 45 (1989).
11. A. J. de Hoog, H. R. Buys, C. Altona, and E. Havinga, *Tetrahedron*, 25, 3365 (1969).
12. R. U. Lemieux, A. A. Pavia, J. C. Martin, and K. A. Watanabe, *Can. J. Chem.*, 47, 4427 (1969).
13. H. Thøgersen, R. U. Lemieux, K. Bock, and B. Meyer, *Can. J. Chem.*, 60, 44 (1982); R. U. Lemieux and K. Bock, *Arch. Biochem. Biophys.*, 221, 125 (1983); G. A. Jeffrey, J. A. Pople, J. S. Binkley, and S. Vishveshwara, *J. Am. Chem. Soc.*, 100, 373 (1978).
14. K-A. Karlsson, *Pure Appl. Chem.*, 59, 1477 (1987).
15. M. M. Ponpipom, R. L. Bugianesi, J. C. Robbins, T. W. Doebber, and T. Y. Shen, *NATO ASI Ser., Ser.A*, 82 (Recept.-Mediated Targeting Drugs), 53 (1984); J. A. Summerfield, *ibid.*, 113 (Targeting Drugs Synth. Syst.), 1 (1986).

16. U. Spohr, O. Hindsgaul, and R. U. Lemieux, *Can. J. Chem.*, 63, 2644 (1985); O. Hindsgaul, D. P. Khare, M. Buch, and R. U. Lemieux, *ibid.*, 63, 2653 (1985); U. Spohr, N. Morishima, O. Hindsgaul, and R. U. Lemieux, *ibid.*, 63, 2659 (1985); R. U. Lemieux, A. P. Venot, U. Spohr, P. Bird, G. Mandal, N. Morishima, O. Hindsgaul, and D. R. Bundle, *ibid.*, 63, 2664 (1985).
17. N. F. Tayler (Ed.), *Fluorinated Carbohydrates, Chemical and Biochemical Aspects*, ACS Symposium Ser. 374 (1988).
18. G. Legler, *Pure Appl. Chem.*, 59, 1457 (1987).
19. L. E. Fellows, *Chem. Britain*, 842 (1987).
20. E. Truscheit, W. Frommer, B. Junge, L. Müller, D. D. Schmidt, and W. Wingender, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, 20, 744 (1981).
21. S. V. Evans, L. E. Fellows, T. K. Shing, and G. W. J. Fleet, *Phytochem.*, 24, 1953 (1985).
22. G. Legler and S. Pohl, *Carbohydr. Res.*, 115, 119 (1986).
23. J. Rule, B. A. Wurzburg, and B. Ganem, *Tetrahedron Lett.*, 26, 5379 (1985).
24. G. W. J. Fleet, P. W. Smith, R. J. Nash, L. E. Fellows, R. B. Parekh, and T. W. Rademacher, *Chem. Lett.*, 1051 (1986).
25. G. W. J. Fleet, A. N. Shaw, S. B. Evans, and L. E. Fellows, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 841 (1985).
26. H. Hashimoto and M. Hayakawa, *Chem. Lett.*, 1881 (1989).
27. K. Md. Wahab, *Dissertation of 25 th International Postgraduate Course in Chemistry and Chemical Engineering at Tokyo Institute of Technology*, 1990.
28. J. B. Lambert and S. M. Wharry, *J. Org. Chem.*, 46, 3193 (1981).
29. R. L. Whistler and T. V. Es, *J. Chem. Soc.*, 2303 (1963).
30. M. P. Dale, H. E. Ensley, K. Kern, K. A. R. Sastry, and L. D. Byers, *Biochem.*, 24, 3530 (1985).
31. W. Korytnyk, N. Angelino, O. D. Simmons, M. Hanchak, M. Madson, and S. V. Horvath, *Carbohydr. Res.*, 113, 166 (1983).
32. A. A. Bushway and T. W. Keenan, *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 81, 305 (1978).
33. M. Chen and R. L. Whistler, *Arch. Biochem. Biophys.*, 169, 392 (1975).
34. G. E. Racagni and E. E. M. de Domenech, *Mol. Biochem. Parasitol.*, 9, 181 (1983).
35. J. E. Wilson and V. Chung, *Arch. Biochem. Biophys.*, 269, 517 (1989).
36. A. Kleinzeller, J. Kolinska, and I. Benes, *Biochem. J.*, 104, 843 (1967).
37. R. L. Whistler and W. C. Lake, *Biochem. J.*, 180, 919 (1972).

38. C. W. Andrews, J. P. Bowen, and B. Frader-Reid, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 1913 (1989).
39. J.-P. Praly and R. U. Lemieux, *Can. J. Chem.*, 65, 213 (1987).
40. a) T. J. Adley and L. N. Owen, *Proc. Chem. Soc.*, 418 (1961); J. C. P. Shwarz and K. C. Yule, *ibid.*, 417 (1961); b) R. L. Whistler, M. S. Feathers, and D. L. Ingles, *J. Am. Chem. Soc.*, 84, 122 (1962); C. J. Clayton and N. A. Hughes, *Chem. & Ind. (London)*, 1795 (1962).
41. C. J. Clayton and N. A. Hughes, *Carbohydr. Res.*, 4, 32 (1967).
42. R. L. Whistler and R. M. Rowell, *J. Org. Chem.*, 29, 1259 (1964).
43. M. S. Feather and R. L. Whistler, *Tetrahedron Lett.*, 667 (1962); R. M. Rowell and R. L. Whistler, *J. Org. Chem.*, 31, 1514 (1966).
44. M. Chmielewski, M.-S. Chen, and R. L. Whistler, *Carbohydr. Res.*, 49, 479 (1976).
45. J. E. N. Shin and A. S. Perlin, *Carbohydr. Res.*, 76, 165 (1979).
46. A. Hasegawa, Y. Kawai, H. Kasugae, and M. Kiso, *Carbohydr. Res.*, 63, 131 (1978); E. Tanahashi, M. Kiso, and A. Hasegawa, *Carbohydr. Res.*, 117, 304 (1983).
47. A. K. M. Anisuzzaman and R. L. Whistler, *Carbohydr. Res.*, 55, 205 (1977).
48. H. Mack and R. Brossmer, *Tetrahedron Lett.*, 28, 191 (1987).
49. U. G. Nayak and R. L. Whistler, *J. Org. Chem.*, 34, 97 (1969).
50. H. Driguez and B. Henrissat, *Tetrahedron Lett.*, 22, 5061 (1981).
51. W. Korytnyk, S. V. Horvath, and O. D. Simmons, *Carbohydr. Res.*, 108, 293 (1982).
52. S. Wolfe, M.-H. Whangbo, and D. J. Mitchell, *Carbohydr. Res.*, 69, 1 (1979).
53. B. Giese, K. S. Gröninger, T. Witzel, H.-G. Korth, and R. Sustmann, *Angew. Chem.*, 99, 246 (1987); *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, 26, 233 (1987).
54. H.-G. Korth, R. Sustmann, K. S. Gröninger, M. Leisung, and B. Giese, *J. Org. Chem.*, 53, 4364 (1988).
55. N. A. Hughes and C. J. Wood, *Carbohydr. Res.*, 49, 225 (1976).
56. N. A. L. Al-Masoudi and N. A. Hughes, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 1413 (1987).
57. N. A. Hughes and C. J. Wood, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 695 (1986).
58. J. E. N. Shin and A. S. Perlin, *Carbohydr. Res.*, 84, 315 (1980).
59. K. Asano, S. Horito, J. Yoshimura, T. Kanazawa, N.-I. Ohya, and T. Watanabe, *Carbohydr. Res.*, 138, 325 (1985).
60. S. Horito, K. Asano, K. Umemura, H. Hashimoto, and J. Yoshimura, *Carbohydr. Res.*, 121, 175 (1983).

61. G. Excoffier, D. Gagnaire, and J.-P. Uille, *Carbohydr. Res.*, 39, 368 (1975).
62. G. M. Cree, D. W. Mackie and A. S. Perlin, *Can. J. Chem.*, 47, 511 (1969).
63. C. Altona and C. A. G. Haasnoot, *Org. Magn. Reson.*, 13, 417 (1980).
64. N. A. L. Al-Masoudi and N. A. Hughes, *Carbohydr. Res.*, 148, 25 (1986).
65. N. A. L. Al-Masoudi and N. A. Hughes, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 2061 (1987).
66. S. Ikegami, T. Asai, K. Tsuneoka, S. Matsumura, and S. Akaboshi, *Tetrahedron*, 30, 2087 (1974).
67. W. Pigman and E. F. L. J. Anet, *Mutarotations and Actions of Acids and Bases in The Carbohydrates*, W. Pigman and D. Horton Eds., IA, p181, Academic Press, New York (1972).
68. H. Morita and S. Oae, *Heterocycles*, 6, 1593 (1977).
69. D. A. Swcigart and D. W. Turner, *J. Am. Chem. Soc.*, 94, 5599 (1972).
70. P. Coppens, Y. W. Yang, R. H. Blessing, W. F. Cooper, and F. K. Larsen, *J. Am. Chem. Soc.*, 99, 760 (1977).
71. Y. Guindon and P. C. Anderson, *Tetrahedron Lett.*, 28, 2485 (1987).
72. J. Harness and N. A. Hughes, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 811 (1971).
73. B. Classon, P. J. Garegg, B. Samuelsson, and Z. Liu, *J. Carbohydr. Chem.*, 593 (1987).
74. L. Mandolini, *J. Am. Chem. Soc.*, 100, 550 (1978).
75. S. Hannessian, *Carbohydr. Res.*, 2, 86 (1966).
76. Y. Guindon, M. Therien, Y. Girard, and C. Yoakim, *J. Org. Chem.*, 52, 1680 (1987).
77. E. M. K. Wijeratna, *Dessertation of 23rd International Postgraduate Course in Chemistry and Chemical Engineering at Tokyo Institute of Technology*, 1988.
78. O. Mitsunobu, *Synthesis*, 1 (1981).
79. G. Ashwell and A. G. Morell, *Adv. Enzymol.*, 41, 99 (1974).
80. E. F. Neufeld and G. Ashwell, *The Biochmistry of Glycoproteins and Proteoglycans*, W. J. Lennarz Ed., p241, Plenum Press, New York (1980).
81. S. Hakomori, N. Kojima, and B. Fenderson, *FASEB J.*, 4, A1862 (1990); N. Kojima, S. Levery, R. Goldberg, and S. Hakomori, *ibid.*, 4, A2139 (1990).
82. R. T. Lee, P. Lin, and Y. C. Lee, *Biochem.*, 23, 4255 (1984); R. T. Lee, K. G. Rice, N. B. N. Rao, Y. Ichikawa, R. Barthel, B. Piskarev, and Y C. Lee, *ibid.*, 28, 8351 (1989).
83. Y. Maynard and J. U. Baezinger, *J. Biol. Chem.*, 257, 3788 (1982); M. D. Brownell,

- K. J. Colley, and J. U. Baezinger, *ibid.*, 259, 3925 (1984); H. Leffler and S. H. Baronds, *ibid.*, 261, 10119 (1986).
84. M. Sarker, J. Liao, E. A. Kabat, T. Tanabe, and G. Ashwell, *J. Biol. Chem.*, 254, 3170 (1979); N. Shibuya, I. J. Goldstein, E. J. M. V. Damme, and W. J. Peumans, *ibid.*, 263, 728 (1988); C. P. Stowell, R. T. Lee, and Y. C. Lee, *Biochem.*, 19 4904 (1980).
 85. A. S. Perlin, *Pure Appl. Chem.*, 50, 1401 (1978).
 86. M. Chen and R. L. Whistler, *Misc. Pap.-Landbouwhoges. Wageningen*, 12 (*Carbohydr. Res. Plants Anim.*), 17 (1976).
 87. C. W. Song, D. P. Guertin, and S. H. Levitt, *J. Rad. Oncol. Biol. Phys.*, 5, 965 (1979).
 88. A. G. Davis and S. J. Meanock, *Arch. Androl.*, 7, 153 (1981).
 89. 5-チオキシロースは β -キシロシダーゼに対して $K_i=2.0 \times 10^{-3} \text{M}$ の阻害活性を持つが、これはキシロース($K_i=2.5 \times 10^{-3} \text{M}$)と同等である: M. Claeysens and C. K. De Bruyne, *Naturwissenschaften*, 52, 515 (1965).
 90. 神奈木玲児、三宅正幸、銭田晃一、森由美子、*化学と生物*、26, 220 (1988).
 91. 神奈木玲児、銭田晃一、*臨床医*、15, 1146 (1989).
 92. R. J. Capon and J. K. MacLeod, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 1200 (1987).
 93. M. H. Randall, *Carbohydr. Res.*, 11, 173 (1969).
 94. L. D. Hall, L. Hough, and R. A. Pritchard, *J. Chem. Soc.*, 1537 (1961).
 95. A. M. Creighton and L. N. Owen, *J. Chem. Soc.*, 1024 (1960).
 96. T. S. Fuller and R. U. Stick, *Aust. J. Chem.*, 33, 2509 (1980).
 97. F. Longchambon, J. O'Hannessian, D. Avenel, and A. Neuman, *Acta Crystallogr. Sect. B*, 31, 2623 (1975).
 98. P. M. Collins, ed., *Carbohydrates*, Chapman and Hall, London (1987).
 99. J. E. G. Barnett, D. Mercier, and S. D. Gero, *FEBS Lett.*, 16, 37 (1971).
 100. I. P. Street, C. R. Armstrong, and S. G. Withers, *Biochem.*, 25, 6021 (1986).
 101. F. A. Quiocho and N. K. Vyas, *Nature*, 310, 381 (1984).
 102. Y.-T. Li, *J. Biol. Chem.*, 241, 1010 (1966).
 103. M. Dixon and E. C. Webb, *Enzymes*, 3rd Ed., Longmans (1979).
 104. G. Y. Wiedershain and E. L. Rosenfeld, *Bull. Soc. Chim. Biol.*, 51, 1075 (1969).
 105. G. N. J. Fleet, N. G. Ramsden, R. A. Dwek, T. W. Rademacher, L. E. Fellows, R. J. Nash, D. S. C. Green, and B. Winchester, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 483 (1988).
 106. 星元紀、広橋教貴、未公開データ。

107. A. K. Grover and R. J. Cushley, *Biochem. Biophys. Acta*, 109, 482 (1977).
108. H. Paulsen, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, 21, 155 (1982).
109. T. Ogawa, K. Beppu and S. Nakabayashi, *Carbohydr. Res.*, 93, C6 (1981).
110. M. L. Chawla and O. P. Bahl, *Carbohydr. Res.*, 32, 25 (1974).
111. D. J. Cram and F. A. Abdelhafez, *J. Am. Chem. Soc.*, 74, 5828 (1952); D. J. Cram and F. D. Greene, *ibid.*, 75, 6005 (1953).
112. J. W. Conforth, R. H. Conforth, and K. K. Mathew, *J. Chem. Soc.*, 112 (1959); G. J. Karabatsos, *J. Am. Chem. Soc.*, 89, 1367 (1967); M. N. Paddon-Row, N. G. Rondan, and K. N. Houk, *ibid.*, 104, 7162 (1982); and references cited therein.
113. K. N. Houk, M. N. Paddon-Row, N. G. Rondan, Y.-D. Wu, F. K. Brown, D. C. Spellmeyer, J. T. Metz, Y. Li, and R. J. Loncharich, *Science*, 231, 1108 (1986); and references cited therein.
114. M. Chérest, H. Felkin, and N. Prudent, *Tetrahedron Lett.*, 2199 (1968); N. T. Anh and O. Eisenstein, *Nouv. J. Chim.*, 1, 61 (1977).
115. A. S. Cieplak, *J. Am. Chem. Soc.*, 103, 4540 (1981).
116. a) J. Klein, *Tetrahedron Lett.*, 4307 (1973); N. T. Anh, O. Eisenstein, J.-M. Lefour, and M. E. T. H. Dau, *J. Am. Chem. Soc.*, 95, 6146 (1973); C. L. Liotta, E. M. Burgess, and W. H. Eberhardt, *ibid.*, 106, 4849 (1984); b) S. Inagaki, H. Fujimoto, and K. Fukui, *ibid.*, 98, 4054 (1976); c) E. C. Ashby and J. R. Boone, *J. Org. Chem.*, 41, 2890 (1976); M. R. Giddings and J. Hudec, *Can. J. Chem.*, 59, 459 (1981).
117. M. Chérest, and H. Felkin, *Tetrahedron Lett.*, 2205 (1968).
118. A. S. Cieplak, B. D. Tait, and C. R. Johnson, *J. Am. Chem. Soc.*, 111, 8447 (1989).
119. Y.-D. Wu, K. N. Houk, and B. M. Trost, *J. Am. Chem. Soc.*, 109, 5560 (1987); D. Mukherjee, Y.-D. Wu, F. R. Fronczek, and K. N. Houk, *ibid.*, 110, 3328 (1988).
120. a) C. K. Cheung, L. T. Tseng, M.-H. Lin, S. Srivastava, and W. J. le Noble, *J. Am. Chem. Soc.*, 108, 1598 (1986); H. Li and W. J. le Noble, *Tetrahedron Lett.*, 131, 4391 (1990); b) R. L. Halterman and M. A. McEvoy, *J. Am. Chem. Soc.*, 112, 6690 (1990).
121. E. Vedejs and W. H. Dent, III, *J. Am. Chem. Soc.*, 111, 6861 (1989).
122. R. Huisgen, P. H. J. Ooms, M. Mingin, and N. L. Allinger, *J. Am. Chem. Soc.*, 102, 3951 (1980); R. Huisgen, *Pure Appl. Chem.*, 53, 171 (1981).
123. E. M. Burgess and C. L. Liotta, *J. Org. Chem.*, 46, 1703 (1981).
124. K. N. Houk, N. G. Rondan, F. K. Brown, W. L. Jorgensen, J. D. Madura, and D. C.

- Spellmeyer, *J. Am. Chem. Soc.*, 105, 5980 (1983); H. Ingartinger, J. Deuter, P. Charumilind, and L. A. Paquette, *ibid.*, 111, 9236 (1989).
125. J. B. Macaulay and A. G. Fallis, *J. Am. Chem. Soc.*, 112, 1136 (1990).
126. M. Ishida, Y. Beniya, S. Inagaki, and S. Kato, *J. Am. Chem. Soc.*, 112, 8980 (1990).
127. J. D. Morrison, ed., *Asymmetric Synthesis*, Vol. 2, p125, p157, and p225, and Vol. 4, p227, Academic Press, New York (1983-85); 小杉紘史、宇田尚、化学増刊、115, 167 (1988).
128. a) C. R. Johnson and D. McCants, Jr., *J. Am. Chem. Soc.*, 87, 1109 (1965); b) J. J. Rigau, C. C. Bacon, and C. R. Johnson, *J. Org. Chem.*, 35, 3655 (1970); c) W. O. Siegel and C. R. Johnson, *ibid.*, 35, 3657 (1970); d) C. R. Johnson, H. Diefenbach, J. E. Keiser, and J. C. Sharp, *Tetrahedron*, 25, 5649 (1969).
129. N. L. Allinger, J. A. Hirsch, M. A. Miller, and I. J. Tyminski, *J. Am. Chem. Soc.*, 91, 337 (1969).
130. J. Klein and H. Stollar, *Tetrahedron*, 30, 2541 (1974); J. Klein, *ibid.*, 30 3349 (1974).
131. S. Gonzalez, G. Mendoza, and F. J. L. Aparicio, *Carbohydr. Res.*, 183, 227 (1988).
132. 大饗茂、有機硫黄化学、反応機構編、pp19-28、化学同人 (1982).
133. C. G. Overberger and R. W. Cummins, *J. Am. Chem. Soc.*, 75, 4250 (1953); R. Curci, A. Giovine, and G. Modena, *Tetrahedron*, 22, 1235 (1966).
134. See for example: N. S. Isaacs, *Physical Organic Chemistry*, pp104-108, Longman Scientific & Technical, New York (1987).
135. R. S. Glass, S. W. Andruski, J. L. Broeker, H. Firouzabadi, L. K. Steffen, and G. S. Wilson, *J. Am. Chem. Soc.*, 111, 4036 (1989); R. S. Glass, S. W. Andruski, and J. L. Broeker, *Reviews on Heteroatom Chemistry*, Ed. by S. Oae, Vol. 1, p31, Myu, Tokyo (1988).
136. R. E. Rosenfield, Jr., R. Parthasarathy, and J. D. Dunitz, *J. Am. Chem. Soc.*, 99, 4860 (1977).
137. F. P. Boer and W. N. Lipscomb, *J. Chem. Phys.*, 50, 989 (1969); M. F. Guest and W. R. Rodwell, *Mol. Phys.*, 32, 1075 (1976); H. Sakai, T. Yamabe, H. Kato, S. Nagata, and K. Fukui, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, 48, 33 (1975); P. D. Mollere and K. N. Houk, *J. Am. Chem. Soc.*, 99, 3226 (1977).
138. D. B. Boyd, *J. Phys. Chem.*, 78, 2604 (1974); D. B. Boyd, *ibid.*, 82, 1407 (1978).
139. a) F. A. Davis, J. Lamendola, Jr., U. Nadir, E. W. Kluger, T. C. Sedergran, T. W. Panunto, R. Billmers, R. Jenkins, Jr., I. J. Turchi, W. H. Watson, J. S. Chen, and

- M. Kimura, *J. Am. Chem. Soc.*, 102, 2000 (1980); b) F. A. Davis, R. Jenkins, Jr., and S. G. Yocklovich, *Tetrahedron Lett.*, 5171 (1978); c) F. A. Davis, J. M. Billmers, D. J. Gosciniak, and J. C. Towson, *J. Org. Chem.*, 51, 4240 (1986).
140. R. D. Bach, B. A. Coddens, J. J. W. McDouall, H. B. Schlegel, and F. A. Davis, *J. Org. Chem.*, 55, 3325 (1990).
141. S. Wolfe, *Acc. Chem. Res.*, 5, 102 (1972); E. Juaristi, *J. Chem. Educ.*, 56, 438 (1979).
142. See for example: R. W. Binkley, *Modern Carbohydrate Chemistry*, Marcel Dekker, New York (1988).
143. R. L. Whistler, T. V. Es, and R. M. Rowell, *J. Org. Chem.*, 30, 2719 (1965).
144. C. J. Clayton, N. A. Hughes, and T. D. Inch, *Carbohydr. Res.*, 45, 55 (1975).
145. 石田重雄、日本化学会誌、64, 242 (1943).
146. M. Charton, *Prog. Phys. Org. Chem.*, 13, 119 (1981).
147. E. Juaristi, E. A. González, B. M. Pinto, B. D. Johnston, and R. Nagelkerke, *J. Am. Chem. Soc.*, 111, 6745 (1989); E. Juaristi, *Acc. Chem. Res.*, 22, 357 (1989).
148. P. Kocovsky and I. Stary, *J. Org. Chem.*, 55, 3236 (1990).
149. J. Vitali, R. Parthasarathy, M. Hanchak, and W. Korytnyk, *Acta Crystallogr., Sect. A*, 34, s80 (1978).
150. R. L. Gidding and G. A. Jeffrey, *Acta Crystallogr., Sect. B*, 29, 1102 (1973).
151. G. A. Jeffrey, J. Pople, and L. Radom, *Carbohydr. Res.*, 25, 117 (1972).
152. K. W. Buck, A. B. Foster, W. D. Pardoe, M. H. Qadir, and J. M. Webber, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 759 (1966).
153. B. Giese and J. Dupuis, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, 22, 622 (1983).
154. L. P. Hammett, *Physical Organic Chemistry*, 2nd Ed., Chapter 11, MacGraw-Hill, New York (1970); 稲本直樹、ハメット則—構造と反応性、丸善 (1983).
155. S. Ehrenson, R. T. C. Brownlee, and R. W. Taft, *Phys. Org. Chem.*, 10, 1 (1973).
156. R. W. Taft, *J. Am. Chem. Soc.*, 74, 3120 (1952); R. W. Taft, *Steric Effects in Organic Chemistry*, Ed. by M. S. Newman, p556, Wiley, New York (1956).
157. a) M. Charton, *J. Am. Chem. Soc.*, 91, 615 (1969); M. Charton, *ibid.*, 97, 1552 (1975); M. Charton, *J. Org. Chem.*, 41, 2217 (1976); M. Charton, *ibid.*, 42, 3531 (1977); b) M. Charton, *ibid.*, 43, 3995 (1978).
158. A. J. Briggs, R. Glenn, P. G. Jones, A. J. Kirby, and P. Ramaswamy, *J. Am. Chem. Soc.*, 106, 6200 (1984).
159. R. Hoffmann, *J. Chem. Phys.*, 39, 1397 (1963).
160. I. Fleming, *Frontier Orbitals and Organic Chemical Reactions*, Wiley, New York

(1976).

161. L. S. Levitt, B. W. Levitt, and C. Parkanyi, *Tetrahedron*, 28, 3369 (1972); F. Freeman, *Chem. Rev.*, 75, 473 (1975).
162. M. Charton and B. I. Charton, *J. Org. Chem.*, 38, 1631 (1973).
163. C. B. Post and M. Karplus, *J. Am. Chem. Soc.*, 108, 1317 (1986); R. B. Gupta and P. W. Franck, *ibid.*, 109, 6554 (1987); ref. 38.
164. G. L. Hammond, *J. Am. Chem. Soc.*, 77, 334 (1955); 安藤喬志、大学院 有機化学、岩村秀、野依良治、仲井武、北川勲編、上巻、pp244—245、講談社(1988); ref 134などを参照。
165. M. G. Evans and M. Polanyi, *Trans. Faraday Soc.*, 31, 875 (1935); M. J. S. Dewar and R. C. Dougherty, *The PMO Theory of Organic Chemistry*, Plenum, New York (1975); J. E. Leffler and E. Grunwald, *Rates and Equilibria of Organic Reactions*, John Wiley & Sons (1963); 井本稔、仲矢忠雄、有機反応論、(上)、p456、東京化学同人 (1982).
166. p556 in ref 134; K. Yates, G. H. Schmid, T. W. Regulski, D. G. Garratt, H.-W. Leung, and R. McDonald, *J. Am. Chem. Soc.*, 95, 160 (1973); E. Bienvenue-Goetz and J.-E. Dubois, *ibid.*, 103, 5385 (1981).
167. K. N. Houk, S. R. Moses, Y.-D. Wu, N. G. Rondan, V. Jäger, R. Schohe, and F. R. Fronczek, *J. Am. Chem. Soc.*, 106, 3880 (1984).
168. G. Klopman, *Chemical Reactivity and Reaction Paths*, pp55—165, John Wiley, New York (1974); G. Klopman, *J. Am. Chem. Soc.*, 90, 223 (1968); L. Salem, *ibid.*, 90, 543 and 553 (1968).
169. S. S. Wong and M. N. Paddon-Row, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 456 (1990).
170. R. E. Reeves, *J. Am. Chem. Soc.*, 72, 1499 (1950).
171. H.-O. Kalinowski, S. Berger, and S. Braun, *Carbon-13 NMR Spectroscopy*, p183, John Wiley, New York (1984).
172. E. Block, A. A. Bazzi, J. B. Lambert, and S. M. Wharry, *J. Org. Chem.*, 45, 4807 (1980); G. W. Buchanan and T. Durst, *Tetrahedron Lett.*, 1683 (1975).
173. I. E. Muskat, *J. Am. Chem. Soc.*, 56, 2449 (1934).
174. A. S. Meyer and T. Reichstein, *Helv. Chim. Acta*, 29, 139 (1946).
175. R. L. Whistler and J. R. Stark, *Carbohydr. Res.*, 13, 15 (1970).
176. L. R. Schroeder and J. W. Green, *J. Chem. Soc. (C)*, 530 (1966).
177. R. U. Lemieux, K. B. Hendriks, R. V. Stick, and K. James, *J. Am. Chem. Soc.*, 97, 4056 (1975).
178. N. K. Richtmyer, *Methods Carbohydr. Chem.*, 1, 107 (1962).

179. P. Main, S. E. Hull, L. Lessinger, G. Germain, J. P. Declercq, and M. M. Woolfson, "MULTAN 78, A System of Computer Programms for the Automatic Solution of Crystal Structures from X-Ray Diffraction Data," University of York, England (1978).
180. "International Tables for X-Ray Crystallography," The Kynoch Press, Birmingham (1974)(Present distributor D. Reidel, Dordrecht.), Vol. IV, p. 72.

発表報文

- 1) H. Hashimoto and H. Yuasa, "Sulfur Participation in Methanolysis and Acetolysis of 5-Deoxy-5-thio-D-Glucose Derivatives," *Tetrahedron Lett.*, 29, 1939 (1988).
- 2) H. Yuasa, Y. Izukawa, and H. Hashimoto, "Synthesis of 5-Thio-D-mannose," *J. Carbohydr. Chem.*, 8, 753 (1989).
- 3) H. Hashimoto, T. Fujimori, and H. Yuasa, "Synthesis of 5-Thio-L-fucose and Its Inhibitory Effect on Fucosidase," *J. Carbohydr. Chem.*, 9, 683 (1990).
- 4) H. Yuasa, J. Tamura, and H. Hashimoto, "Synthesis of Per-O-alkylated 5-Thio-D-glucono-1,5-lactones and Transannular Participation of the Ring Sulphur Atom of 5-Thio-D-glucose Derivatives on Solvolysis under Acidic Conditions," *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1*, 2763 (1990).
- 5) H. Yuasa, A. Takenaka, and H. Hashimoto, "Stereoselectivity in the Oxidation of 5-Thiogluucose Derivatives with 3-Chloroperoxybenzoic Acid," *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, 63, 3473 (1990).

謝辞

本研究を行なうにあたり、終始御指導、御鞭撻を賜りました本学教授 橋本弘信先生に深く感謝いたします。

また、有益な御助言と御討論を賜りました本学助手 堀戸重臣博士に深く感謝いたします。

X線解析をしていただくとともに、有益な知見を賜りました本学助教授 竹中章郎博士に深く感謝いたします。

また、500MHz ^1H NMR の測定をしていただいた資源化学研究所 中村義之博士、及び日本たばこ産業株式会社中央研究所 児玉久博士に深く感謝いたします。

さらに、元素分析を担当していただいた資源化学研究所 元素分析室の方々に深く感謝いたします。

マボヤ精子-卵結合阻害活性の研究に関する資料を提供していただいた本学 生命理学科 星研究室の広橋教貴氏に深く感謝いたします。

直接に御指導していただき、絶大な御助力を賜りました日本大学 田村純一博士に深く感謝いたします。

また、共同実験者として貴重な御助力をいただいた伊豆川嘉男氏、藤森健敏氏、河西真史氏に感謝いたします。

さらに、本論文をまとめるにあたり、親切な御助力を賜りました中野幸夫氏をはじめとする橋本研究室の方々に感謝いたします。

博士課程3年間にわたり学資を援助していただいた三菱油化株式会社、及び日本育英会に深く感謝いたします。

最後に、博士課程に進学することを許していただき、生活面での援助をしていただいた両親、湯浅達治 朝子 夫妻に感謝いたします。