

シアル酸、KDO、及びKDNアナログと それらのケトシド誘導体の合成

(課題番号 06651014)

平成6、7年度科学研究費補助金(一般研究C)研究成果報告書

平成8年3月

研究代表者 佐藤 憲一

(神奈川大学工学部教授)

はしがき

本冊子は、平成6、7年度の2年間、文部省科学研究費補助金（一般研究C）を受けて行った「シアル酸、KDO、及びKDNアナログとそれらのケトシド誘導体の合成」と題する研究の報告書である。

当初の研究の目的としては、以下のような主旨を申請した。すなわち、天然には形式上、糖の還元末端にピルビン酸が縮合した3-デオキシ-2-ウロソン酸構造を有する糖の一群、シアル酸、3-デオキシ-D-マンノ-2-オクツロソン酸（KDO）および3-デオキシ-D-グリセロ-D-ガラクト-2-ノヌロソン酸（KDN）などの酸性糖が存在しており、ケトシド結合を介して糖タンパク質や糖脂質のヘテロオリゴ糖鎖の非還元末端に結合しているこれらの糖の生物学的意義や構造の種族特異性に興味を持たれ、注目を集めている。このことから、それらの機能を解明する上で研究道具となる上記ウロソン酸類及びそれらのアナログの大量合成可能な、かつ一般性の高い化学合成手法の確立が望まれている。その点に関して申請者らは、アミノ酸合成において多用されるアミノ型Horner-wittig試薬を用いる増炭法が、反応条件を積極的に改良することにより、ケトカルボン酸類の合成にも有効であることを見出したことから、上記試薬のアミノ基の保護基を必要に応じて換えることにより、幅広い適用範囲を持つ実用性の高いウロソン酸類の新規合成法になると考えた。そこで、1) その手法を用いて、シアル酸、KDO、KDNをはじめ、それらのアナログが簡便かつ大量合成できることを明らかにする。2) 上記化合物のケトシド化（グリコシド化）について検討し、反応性の差を明らかにする。3) 生物的に重要な機能を果たしているポリシアル酸の合成が困難な理由の一つとして、アセトアミド基の存在が考えられることから、それを証明するためにアセトアミド基をヒドロキシル基で置換したポリKDNの合成を検討する。以上の点にそって出来る限り研究を進めるということであった。

結果として、1) については、シアル酸、KDO、およびKDNの誘導体ならびにアナログ類が比較的効率良く合成できたことから、本手法がウロソン酸類の合成において幅広い適用範囲を持つ新規な、かつ一般性の高い方法であることを明らかにすることができた。しかし、2)、3) については十分な検討をするには至らず、今後の研究課題として残ってしまった。従って、当該分野における研究活動が各地で活発に展開されている現状を考えると、申請者らの研究も一層加速されるべき状況であると判断している。

最後に、本小冊子が関係各位の研究に少しでもお役に立てば、幸甚である。

平成8年3月

研究組織

研究代表者： 佐藤 憲一（神奈川県工学部教授）

研究経費

平成6年度	800千円
平成7年度	400千円
計	1,200千円

研究発表

(1) 学会誌等

佐藤憲一、「糖鎖合成における重要ユニットの簡便な合成法の開発」、
化学工業、45(6), 58-66(1994).

K. Sato, T. Miyata, I. Tanai, and Y. Yonezawa, "Convenient Syntheses of 3-Deoxy-D-manno-2-octulosonic Acid (KDO) and 3-Deoxy-D-glycero-D-galacto-2-nonulosonic Acid (KDN) Derivatives from D-Mannose", *Chem. Lett.*, 129-132(1994).

(2) 口頭発表

佐藤憲一、良知 照、宮田智行、関 博、七海 裕、「糖鎖合成における重要ユニットの簡便な合成法」、第65回有機合成シンポジウム、平成6年6月（東京）。

K.Sato, A. Yoshitomo, T. Miyata, H. Seki, H. Nanaumi, and Y. Ishido, "Methods for Synthesizing Valuable Sugar Units in Biologically Active Sugar Chains", XVIIth International Carbohydrate Symposium, 1994, July (Canada).

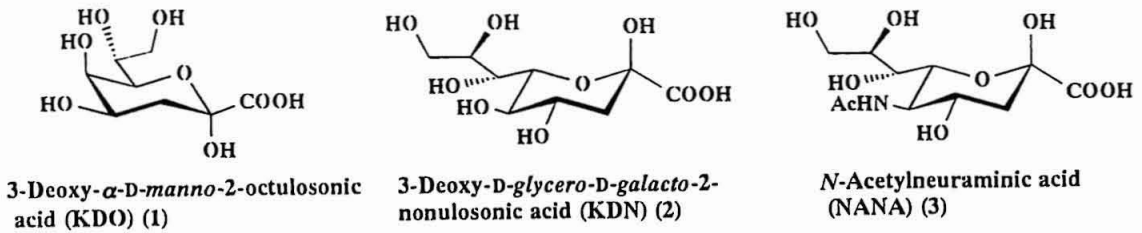
佐藤憲一、田内郁男、鈴木正智、「安定同位体標識N-アセチルノイラミン酸の合成研究」、日本化学会第70春季年会、平成8年3月（東京）。

目次

	頁
序論	1
第1章 アミノ型Horner-Wittig試薬を用いた3-Deoxy- α -D-manno-2-octulosonic acid (KDO)、3-Deoxy-D-glycero-D-galacto-2-nonulosonic acid (KDN)、及びN-Acetylneuraminic acid (シアル酸、NANA) の新規合成法	
第1節 緒言	7
第2節 アミノ型Horner-Wittig試薬の簡便な合成	10
第3節 N-Benzylloxycarbonyl (Z) 型試薬を用いたKDO及びKDN誘導体の合成	12
第4節 N-t-Butoxycarbonyl (Boc) 型試薬を用いたKDO及びKDN誘導体の合成とN-Z型試薬を用いた方法との比較検討	17
第5節 シアル酸ならびに他のウロソン酸アナログ合成への応用	22
第6節 まとめ	28
第2章 上記試薬を用いた5- <i>epi</i> -KDNの新規合成法の検討と安定同位体標識シアル酸合成への応用	
第1節 緒言	29
第2節 5- <i>epi</i> -KDNならびに安定同位体標識シアル酸の合成計画	31
第3節 5- <i>epi</i> -KDNならびに安定同位体標識シアル酸の合成検討	33
第4節 まとめ	41
第3章 オキサロ酢酸増炭法を用いた5,7- <i>epi</i> -KDNの新規合成法の検討	
第1節 緒言	42
第2節 5,7- <i>epi</i> -KDNの合成検討	43
第3節 まとめ	49
総括	50
実験の部	51
参考文献	84

序論

天然には形式上、ヘキソース類にケトカルボン酸部分を増炭した構造を有する糖の一群が存在する。酸性糖として知られているこれらは、近年、機器分析の発展により、多くの化学者によって研究され、動物界、細菌類などに広く存在することが明らかとなり、生体内におけるこれら糖類の役割が注目されている。例えば、Fig.1に示した3-Deoxy- α -D-manno-2-octulosonic acid(KDO)は、1958年、*Pseudomonas aeruginosa*からリン酸塩の形で単離された8炭糖¹⁾であり、この発見



天然に存在するウロソン酸

Fig. 1

以後、KDOは現在知られているグラム陰性菌のLipopolysaccharide(LPS)部分や、酸性のexolipopolysaccharide(K-antigen)に特異的に存在している糖の一つであることが明らかとされている²⁾。Fig.2に代表的なLipopolysaccharideの構造を示す。Fig.2に示すようにLPSは、Lipid A、Coreoligosaccharide、O-antigenの3構成要素

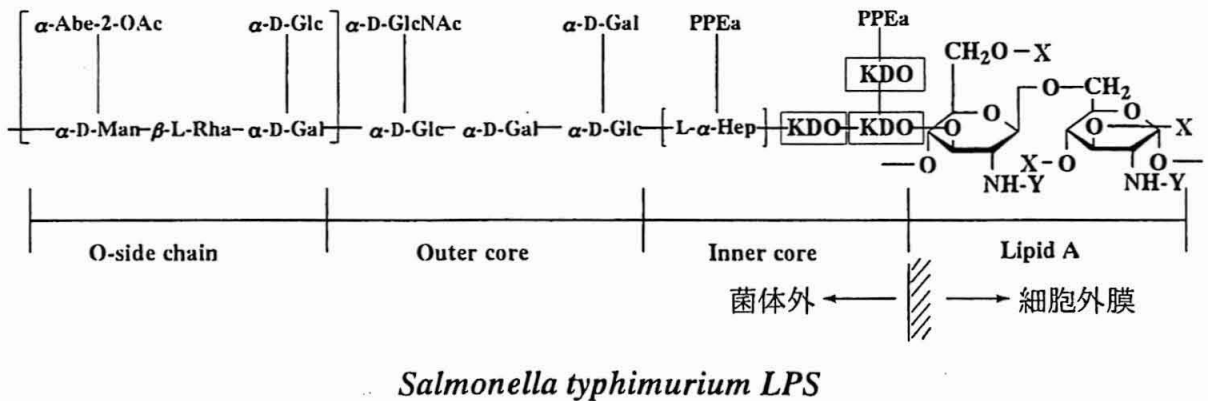


Fig. 2

で成り立っている。Lipid Aの構造は、近縁の菌では一様な構造を取っているが、O-antigen、Coreoligosaccharideの構造は血液型決定に利用される程、多種多様である。1950年代、O. Westhalは、LPSの活性本体は糖脂質部分であるLipid Aであることを報告した^{3,4)}。また、このLipid AとKDOが結合することにより免疫アジュバント活性、抗腫瘍活性などが増大する⁵⁾ことや、マクロファージ依存性のBリ

ンパ球活性化において、LPS中のKDO部分が、マクロファージに結合する際の認識部位になっている⁶⁾ということなどが明らかにされている。さらに、グラム陰性菌の研究グループからも、1)KDOの合成酵素の欠損株が生息できない⁷⁾、2)哺乳類細胞にKDOが存在しない⁸⁾、3) β -KDOの2-Deoxy誘導体が、グラム陰性菌に有効な新規合成医薬としての可能性がある⁹⁾、などの報告がなされ、KDOに対する関心が高まっている。また、3-Deoxy-D-glycero-D-galacto-2-nonulosonic acid(KDN)(Fig. 1)は、1986年、井上らによりニジマスの卵から単離構造決定された新規なシアル酸類縁体である¹⁰⁾。KDNは、このほかに、哺乳類にも存在するであろうことが示唆されているものの、先に述べた一部のサケ科の卵や、細菌である *Klebsiella azaenae* Serotype K4の Polysaccharide部分から発見されている¹¹⁾ だけである。Fig.3にニジマスの卵由来である、代表的な Polysialoglycoprotein (PSGP)を示す。Fig.3に示すようにPSGPはN-glycolyl neuraminic acid (NeuGc)

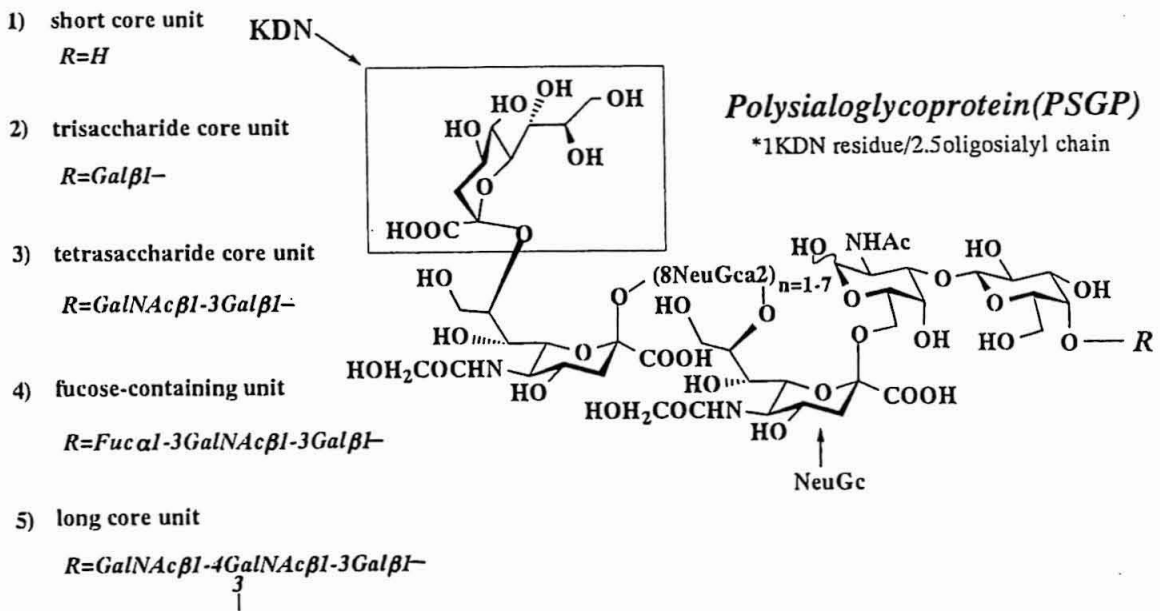


Fig. 3

で構成され、その非還元末端にKDNが存在している。シアル酸類縁体であるKDNは、N残基を有していないことから、シアル酸のN残基を認識して取り込むことが知られているバクテリアなどのシアリダーゼ阻害剤になるのではないかという報告¹²⁾や、ごく最近では、ヒメマスの卵のPSGPから9-O-Acetyl-KDN誘導体も発見されており、アセチル化シアル酸残基がある種の悪性形質転換細胞特異的抗原としても認識されているという報告¹³⁾もあることから、注目が集まっている。

また、シアル酸は、1936年、Blix¹⁴⁾らによって牛の唾液腺ムチンから単離された9炭糖であり、糖タンパク質、糖脂質、ムコ多糖、などの構成成分として、主

に動物界に広く存在している。さらに、大腸菌から発見されたコロミン酸の構成成分としても知られている。シアル酸は、生体内において細胞表層糖鎖の非還元末端等に存在し、細胞の分化、癌化、老化などの生命現象に深く関与していると考えられている¹⁵⁾。また、最近の報告では、インフルエンザウイルスの表面に存在する赤血球凝集素(ヘマグルチニン)が、細胞表層に存在するシアル酸を特異的に認識して結合することから、ヘマグルチニンのレセプター(受容体)として機能していることが明らかとなっている^{16,17)}。この様なことから、細胞表層での認識において糖鎖の末端に存在するシアル酸が重要な役割を担っていることが示唆されている。この認識に関して、近年、細胞表層に存在する糖鎖が、糖鎖とタンパク質、あるいは糖鎖と糖鎖で相互作用していることが明らかとなっている¹⁸⁾(Fig.4)。箱守ら^{19,20)}は細胞表層糖鎖中のルイスX(Le^x , $Gal\beta 1-4GlcNAc(Fuc\alpha 1-3)$)という3糖構造が Le^x - Le^x 間で相互作用していることや、シアル酸含有

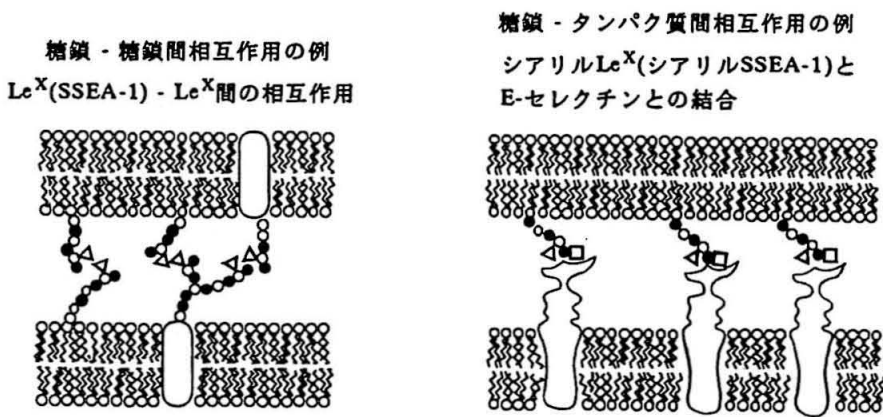
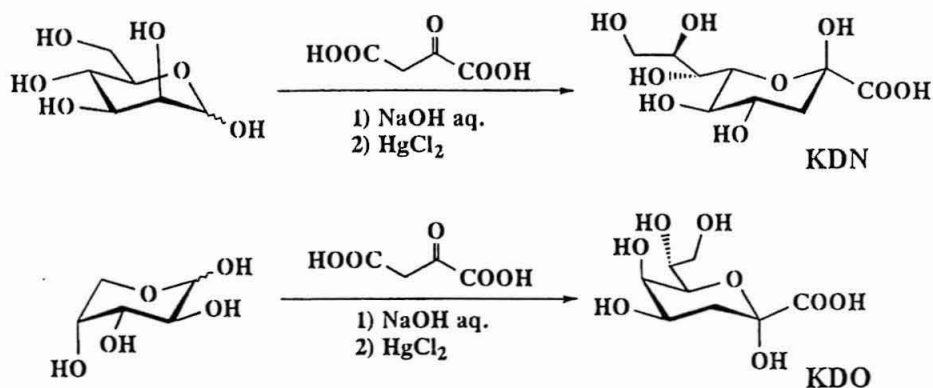


Fig. 4

糖鎖についても、ある特定の糖鎖と相互作用していることを報告している。このことからシアル酸が認識に何らかの形で関与していることが考えられ、シアル酸自身の持つ機能について興味を持たれている。しかしながら、KDO、KDNやシアル酸などのウロソン酸は、天然では複雑な糖鎖中に微量しか存在しないことから、それらの持つ機能を詳細に解明するためには、アナログ合成をも可能とする、有機化学的な合成法の確立が望まれている。

現在までに、これらの合成法として有機化学的な手法が数多く報告されている²¹⁾。これら手法は、基本的には不斉炭素をもつ糖に対して炭素鎖を伸長していくものであり、2つに大別される。

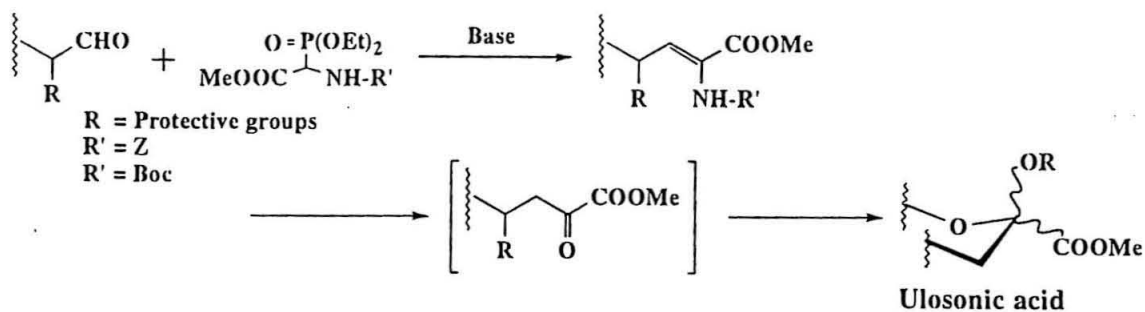


Scheme 1

1)無保護の糖(炭素数5-6のアルドース)に対し、水溶液中でオキサロ酢酸等を用いて炭素3個分増炭して目的物へ導く方法²²⁻²⁴⁾。

2)保護された糖に対して様々な有機反応を用いて増炭反応を行い炭素鎖を伸長し、保護基を除去してウロソン酸へ変換する手法²⁵⁻²⁹⁾。

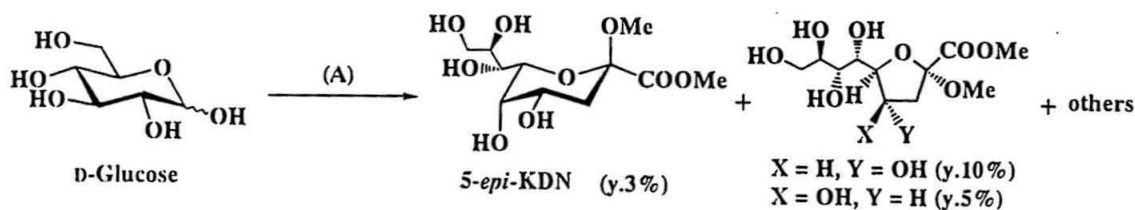
前者の例として小倉ら²²⁾は、マンノースまたはアラビノースとオキサロ酢酸をアルカリ条件下でアルドール縮合させ、次いで塩化ニッケルを用いて脱炭酸することで効率良くKDNやKDOが合成できることを報告している(Scheme 1)。この手法は非常に優れたものであるが、欠点として新たに不斉炭素が生じるため、立体のコントロールが困難であり、そのエピマーを目的物と分離するのも難しい。また、原料とする糖の水溶液中での非環状構造をとる割合に強く影響されるため、アナログ等の合成をも含めた一般性の高い手法とは言い難い点がある。一方後者は、多少工程数は長くなるものの、立体選択的に炭素鎖を伸長していくため、天然型、非天然型を問わず、様々なウロソン酸が合成可能である。ここで用いられる増炭試薬は、Wittigイリド²⁵⁻²⁷⁾、ニトロメタン²⁸⁾、ジクロロ酢酸メチル²⁹⁾など多種多様である。これに関連して、当研究室³⁰⁾では、アミノ酸合成に良く用いられるアミノ型のHorner-Wittig試薬を用いた反応において、ケトカルボン酸が副生することに着目し、これを糖に適用し、積極的に条件検討することで幅広い適用範囲を持つウロソン酸類の新規合成法が確立できると考えた(Scheme 2)。この手法は、原料とする糖の性質に左右されない事から、様々なアナログ合成に有用であると考えられる。そこで本研究では、このアミノ型のHorner-Wittig試薬を用いてウロソン酸(1)~(3)をはじめ、それらのアナログの新規合成について検討することとした。また、上記知見を基にアナログの一つである5位のみ遊離な5-epi-



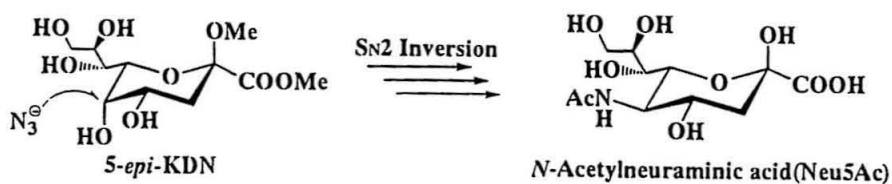
Scheme 2

KDNの新規合成法について検討するとともに、それを用いてシアル酸の詳細な機能解明や糖鎖-糖鎖間相互作用の解明に有用な化学的道具になると考えられる、シアル酸アナログである安定同位体標識N-アセチルノイラミン酸の合成についても検討することとした。

一方、上述したようにKDNとシアル酸の5位官能基の違いが持つ生物学的意義に興味を持たれ、その解明のため5位のアナログ合成も盛んである。シアル酸の5位アナログを合成する方法として、シアル酸の5位のアセトアミド基を直接変換させる方法が知られている。しかし、収率、反応条件に課題を残しており、また何よりも希少価値の高いシアル酸を原料として用いていること自体に難点がある。また、1992年、芝ら³¹⁾は、D-グルコースから合成した5-*epi*-KDNに対し、S_N2反転を利用することによりシアル酸を合成している(Scheme 3)。しかしながら、重



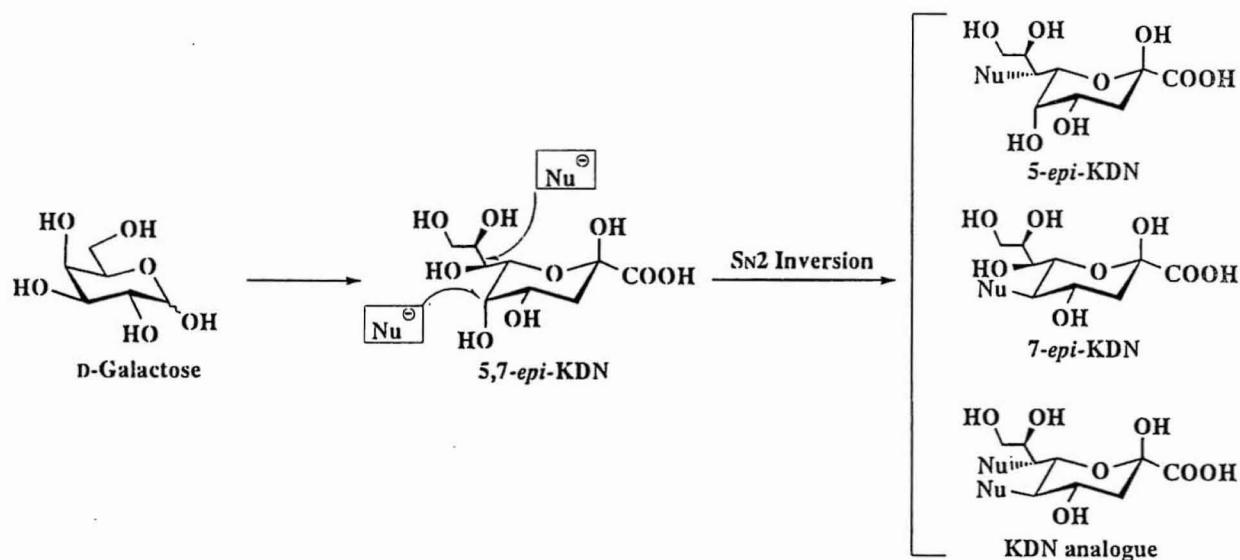
(A) 1) Oxalacetic acid, 10M NaOH. 2) NiCl₂, Dowex(H⁺). 3) MeOH, Dowex(H⁺).



Scheme 3

要中間体となる5-*epi*-KDNの収率が低く、また数多く副生成物が生じるといった問題を残している。それは、D-グルコースが非環状構造を取りにくいいため反応性が悪く、多くの反応時間を要するからである。そこで、D-グルコースよりも非環

状構造を取りやすいD-ガラクトースを用いれば、容易に反応が進行すると推測できる。また、この手法の S_N2 反転にのみ着目すると、芝らが用いたアジドの他に各種求核種を用いることであらゆる種類の置換基を導入することができれば、様々なシアル酸、KDNアナログの合成が可能になると考えられる。D-ガラクトースを用いた場合、5,7-*epi*-KDNが生成されると考えられるが、この5,7-*epi*-KDNの7



Synthetic strategy of KDN analogue from D-Galactose

Scheme 4

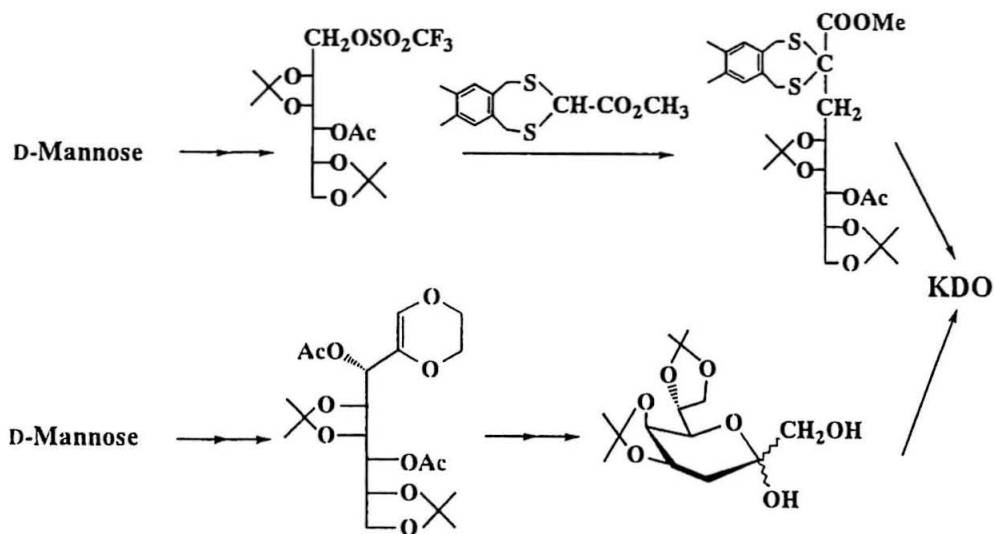
位を S_N2 反転すれば5-*epi*-KDN、5位を反転すれば7-*epi*-KDNが得られる(Scheme 4)。そこで、アミノ型Horner-Wittig試薬を用いるウロソン酸合成法とは別に、D-ガラクトースとオキサロ酢酸を用いて、様々なシアル酸、KDNアナログが合成可能となる5,7-*epi*-KDNの新規合成法についても検討することとした。

第1章 アミノ型Horner-Wittig試薬を用いた3-Deoxy- α -D-manno-2-octulosonic acid(KDO)、3-Deoxy-D-glycero-D-galacto-2-nonulosonic acid(KDN)、およびN-Acetylneuraminic acid(シアル酸, NANA)の新規合成法

第1節 緒言

序論でも述べたように、ケトカルボン酸構造を有する化合物の合成法については、今までに数多く報告されているが^{32~37)}、基本的には不斉炭素を持つ糖に対して炭素骨格を伸長していく方法が一般的である。Hersbergら³⁸⁾は、KDO合成の際、アルカリ存在下においてピルビン酸(オキサロ酢酸)とマンノースの縮合により、低収率ながら目的物を得ることに成功している(Scheme 1 参照)。また、小倉らは、この手法を改良し、KDO、KDNなどのウロソン酸類の化合物が効率よく得られることを報告している²²⁾。この手法は安価な原料を用い、大量に合成可能であることから、化学的手法としては優れた手法と考えられる。しかしながら、合成した糖を出発原料にし、さらに部分修飾した糖に変換するには多段階の工程数を要さなければならない。また、水酸基遊離な状態で得られるため、単離、精製も難しい面がある。

一方、あらかじめ保護した糖に対し、炭素骨格を増炭していく方法も多く行われている。楠本³⁹⁾、堀戸⁴⁰⁾らは、イソプロピリデンマンノースを出発原料にし、それぞれの水酸基が区別可能なIsop KDOの合成に成功している(Scheme 5)。ま



Scheme 5

た、N-アセチルノイラミン酸⁴¹⁾やKDNのエステル体の合成も多く報告⁴²⁾されている。しかしながら、あらかじめ保護した糖を出発原料に用いた場合、増炭試薬

の調製、また反応の際に生成するカルバニオンが不安定なため極低温下での反応が多く、収率の問題や大量合成には向いていない場合が多い。ここで、上述したこれら3種の糖(Fig.5)の構造に着目すると、これら3種の糖はそれぞれマンノース、またはマンノサミン部分と、ケトカルボン酸部分の2つに分けることが可能である。著者らは四角で囲んだケトカルボン酸部分に着目し、この部分が効率よく合成できれば、短工程でこれら糖類の合成ができると考え、種々文献検索した結果、Horner-Wittig反応が最も良いと考えた。Horner-Wittig反応は、その試薬

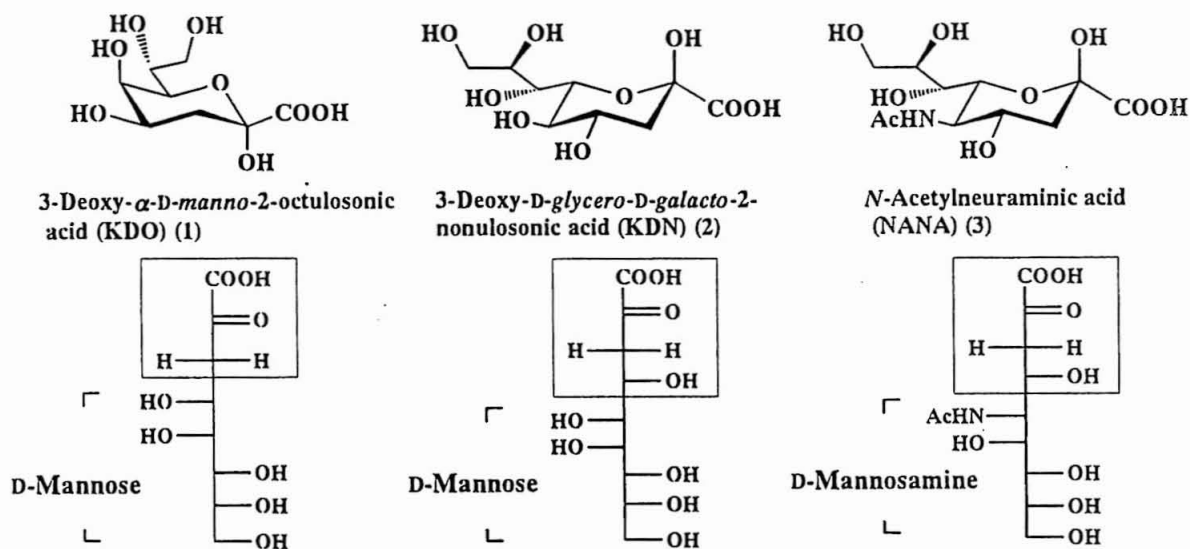
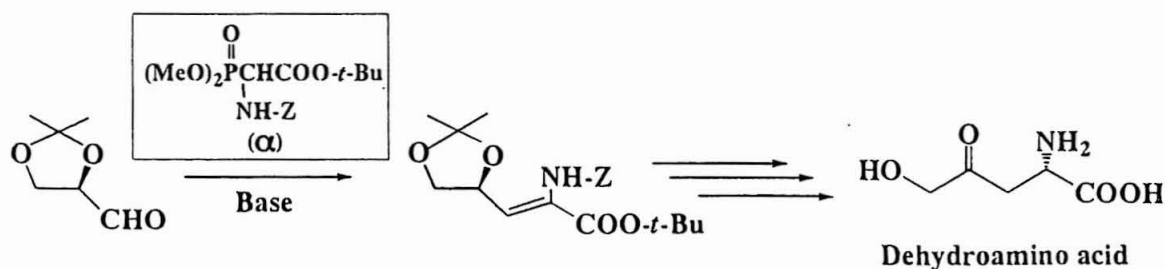


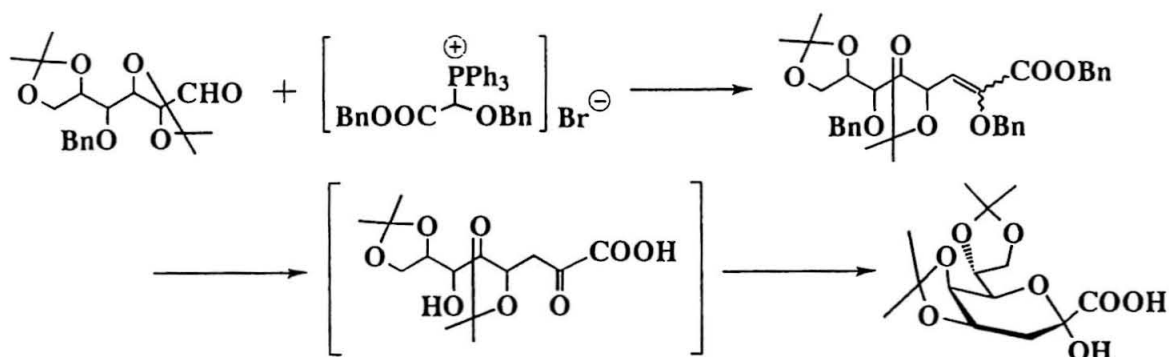
Fig. 5

が単に安定化されたカルボニルとして作用するため、温和な条件下で進行する反応として既に知られている。実際に、Horner-Wittig試薬を用いてのケトカルボン酸類の合成も幾つか報告されている⁴³⁾が、試薬の調製、収率に問題があった。最近、Schmidtらは、デヒドロアミノ酸合成の際、アミノ型Horner-Wittig試薬(α)を用い効率よく目的物を得ている(Scheme 6)。一方、辛らもこの試薬を用い同様にアミノ酸合成を行っており、その際、ケトカルボン酸化合物が副生成物として



Scheme 6

得られることも報告⁴⁴⁾している。この手法を糖アルデヒドに適用し、条件を改良すれば、室温下で簡便にケトカルボン酸部分の合成が可能となることから、効率的な合成法が確立できると考えられる。また、Scheme 6のような反応が生体内において起きていることも報告⁴⁵⁾されており、この反応は、生合成過程に近いものであるので非常に有用性の高いものであると思われる。ウロソン酸類の合成法としてSchmidtら²⁷⁾は、Horner-Wittig反応を用いて8炭糖誘導体へ導き、脱保護する



Scheme 7

ことでKDO誘導体の合成に成功している(Scheme 7)が、これに対してアミノ型 Horner-Wittig試薬を用いた場合のメリットとしては、アミノ基の保護基を必要に応じて変えることにより幅広い反応に適用できることである。そこで著者らは、アミノ酸合成に多用されるアミノ型Horner-Wittig試薬を用い、各種ウロソン酸ならびにそれらのアナログ合成を行い、有用な知見が得られたので以下に述べる。

第2節 アミノ型Horner-Wittig試薬の簡便な合成

酒石酸を用いた簡便なMethyl 2-benzyloxycarbonylamino-2-(diethoxyphosphoryl)acetate試薬の合成

Schmidtらの報告⁴⁶⁾している試薬(A)(Fig.6)の合成法は、高価なグリオキシル酸(CHO-COOH)を用い、硫酸存在下での長時間の還流が必要なことから、効率的な方法とは言い難い。そこで本節では、より簡便な合成が可能と考え検討を行った。

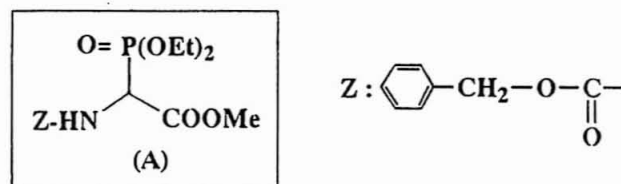
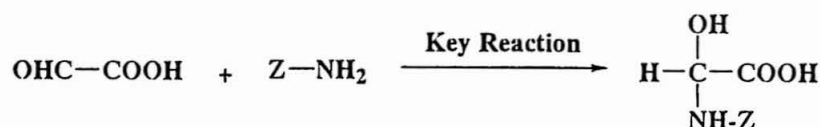


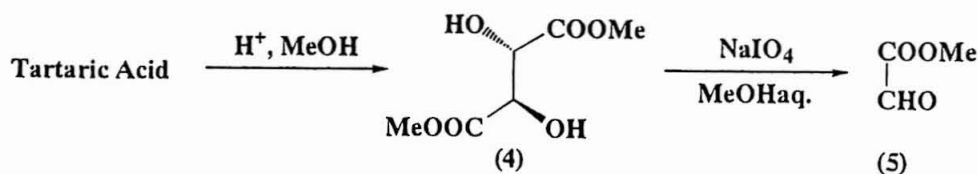
Fig. 6

た。Schmidtらの試薬の合成法は、簡単に考えた場合、カルバミン酸とグリオキシル酸との反応がポイントになると考えられる(Scheme 8)。著者らは、グリオキ



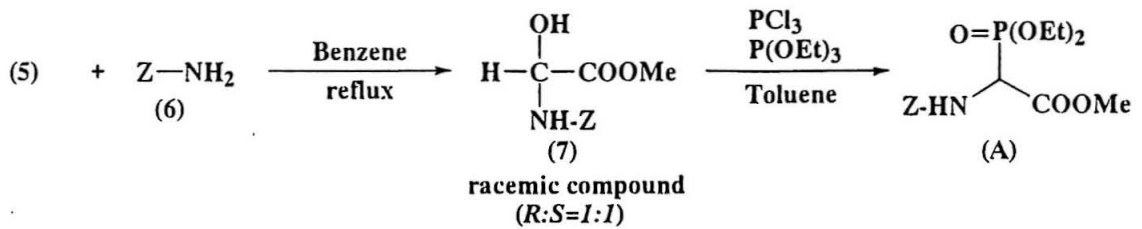
Scheme 8

シル酸が酒石酸から合成できることと同時に、Meエステル化が行えることに着目し合成を行った。酒石酸を、メタノール溶媒中で酸性条件下で処理することにより、ジメチルエステル化された4を収率80%で得た。4は、過ヨウ素酸ナトリウムで処理することで、グリオキシル酸メチルエステル体(5)に変換した(Scheme 9)。次に、5と常法により合成したカルバミン酸ベンジル(6)との縮合を試みた。



Scheme 9

しかしながら、目的とする7は10%程度しか得られなかった。この原因として、グリオキシル酸が抱水体として存在していたためと考えられる。このことから、脱水を行いながら反応を行えば良いと考え、ベンゼン溶媒中で脱水装置を付け、同様の反応を試みた。その結果、約12時間で7をほぼ定量的に得ることに成功した。7の構造は、¹H NMRスペクトルでOH, COOMe, NHZが確認され、さらに元



Scheme 10

素分析値が計算値と一致したことから確認した。また7の比旋光度を測定したところ、旋光性を示さなかったことから、R:S=1:1の混合物であることが判明した。7をSchmidtらが報告している方法を用い、Horner-Wittig試薬(A)に変換した(Scheme 10)。この合成の際においても、蒸留したトルエンを用いた方が副生成物は少なくなることも明らかとなった。なお、Aの構造は、¹H NMRスペクトルで(EtO)₂のピークが見られたこと、さらに元素分析値が計算値と一致したことにより確認した。Aの立体について比旋光度を測定したが、先と同様、旋光性を示さなかったことからRS混合物であると考えられる。また、(A)の試薬に対し接触還元を行い、次いでアミノ基保護のため、酸で除去可能なBoc基を用い(B)の試薬も合成した(Fig.7)。

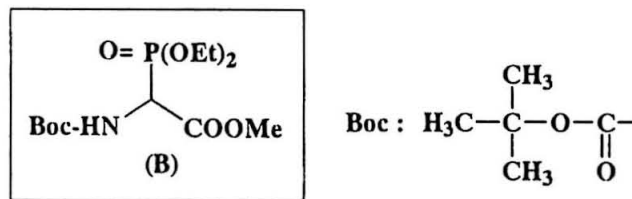


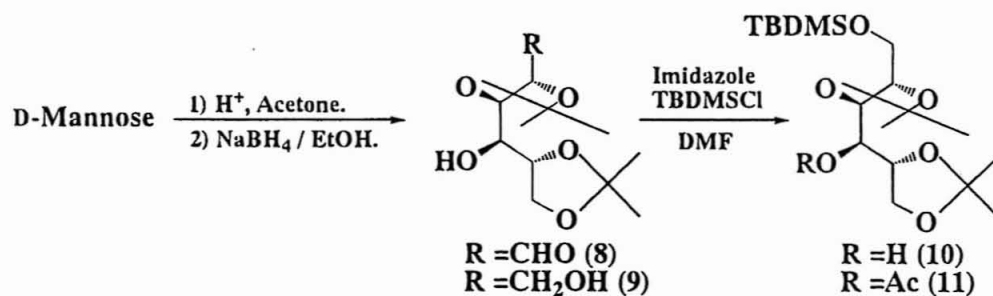
Fig. 7

以上の結果から、この手法を用いることで目的とする試薬が従来法と比較し、簡便に合成できることが明らかとなった。

第3節 N-Benzoyloxycarbonyl(Z)型試薬を用いたKDOおよびKDN誘導体の合成

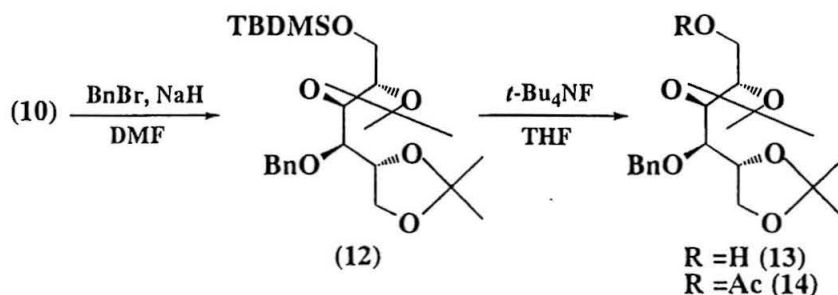
(1) KDO誘導体の合成

修飾KDOは、それぞれの水酸基が区別可能であることから、それを含む糖鎖の合成などに用いられる重要中間体の一つである。著者は、第2節で述べた試薬(A)を用い、KDOのイソプロピリデン誘導体(Isop KDO)の合成を行った。その際、先に述べたように出発原料にはマンノースを用いることとした。マンノースに対し、イソプロピリデン化を行い8とした後、これを還元し9に導いた。9の1位を選択的に保護するため、嵩高いTBDMS基を用いて処理し、収率95%という高収率で10を得ることができた。10の構造は、IRスペクトルで 3490cm^{-1} にOHに起因する吸収が見られたこと、 ^1H NMRスペクトルで0.91ppmにTBDMS基のブチル基、および0.07ppmに $(\text{CH}_3)_2$ に起因するシグナルが見られたこと、さらに元素分析値が計算値と一致したことから確認した。また、アセチル化を行い、11に導き、 ^1H -NMRスペクトルで2.09ppmにアセチル基に起因するシグナル、およびH-4が低磁場にシフトしたことからも確認できた(Scheme 11)。次に、4位水酸基を保護



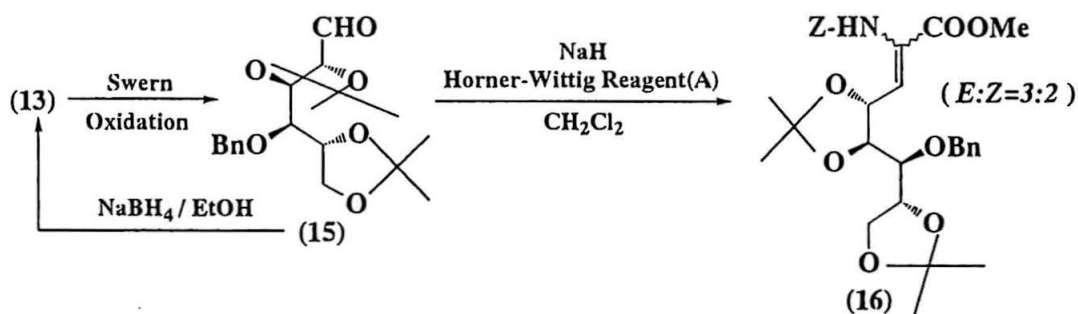
Scheme 11

するため、酸、塩基に安定で脱保護容易なベンジル基を用い反応を行ったところ、収率90%でベンジル体(12)を得た。12の構造は、IRスペクトルで水酸基に起因する吸収が消失したこと、 ^1H NMRスペクトルでTBDMS基に起因するシグナルが残っていたこと、4.80ppm付近にBn基のメチレンのシグナルが認められたことにより決定した。次に、TBDMS基を脱保護するため、12にフッ化テトラブチルアンモニウム($t\text{-Bu}_4\text{NF}$)を作用させたところ、脱保護体(13)を収率88%で得た。13の構造は、IRスペクトルで 3490cm^{-1} にOH基に起因する吸収が見られたこと、 ^1H NMRスペクトルでTBDMS基に起因するシグナルが消失したこと、さらに元素分析値が計算値と一致したことから確認した。またアセチル化し、14に導き、H-1、H-1'プロトンが低磁場シフトしたことからも明らかとなった(Scheme 12)。次に、13の1級水酸基を酸化するためSwern酸化し、アルデヒド体(15)に変換した。15



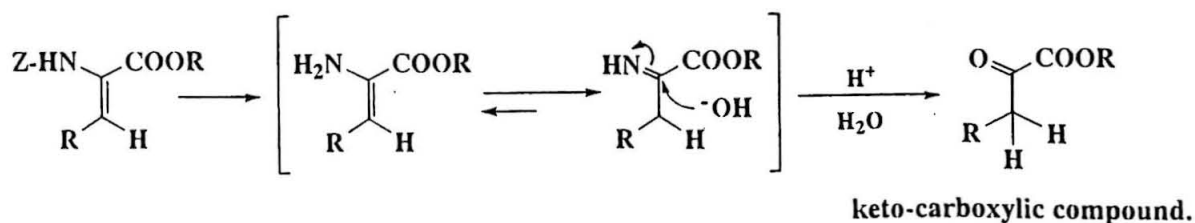
Scheme 12

の構造は、 ^1H NMR スペクトルで9.50ppmにアルデヒド基に起因するシグナルが見られたこと、またエタノール溶媒中で水素化ホウ素ナトリウムで還元し13に導き、 ^1H NMR スペクトルが原料と完全に一致したことにより確認した。次にアルデヒド体(15)に対し、(A)の試薬を用い増炭を行った。(A)の試薬を塩化メチレンに溶かした溶液に、水素化ナトリウムを作用させ、次いで15を加えることで、極めて短時間、高収率で、16のEZ混合物(E : Z = 3 : 2)を得た(Scheme 13)。



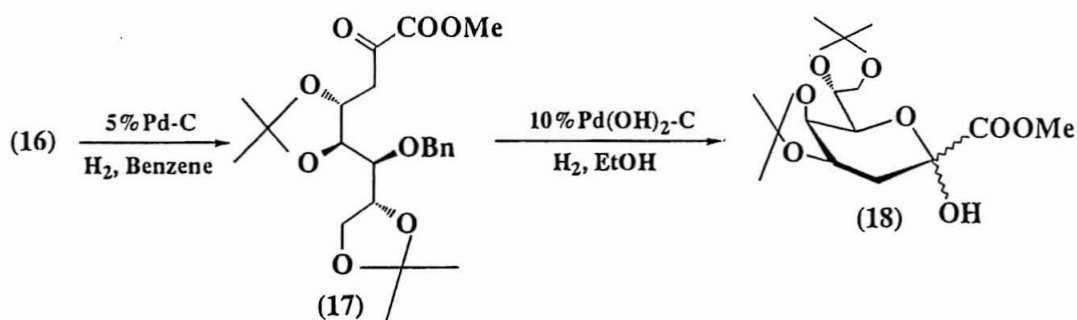
Scheme 13

16の構造は、IR スペクトルで 1728cm^{-1} にカルボニル基の吸収が見られ、また ^1H NMR スペクトルで7ppm付近にNHの吸収が見られたこと、3.8ppm付近にOMeの吸収が見られたこと、さらに元素分析値が計算値と一致したことからも確認した。E体、Z体は γ プロトンのケミカルシフトで決定可能であることが報告されていることから、この報告⁴⁷⁾に基づき決定した。16は、混合物のまま接触還元を行うこととした。基本的にZ基を脱保護すれば、Scheme 14 に示したような反応機構でカルボニル基に変換可能である。しかしながら、基質内に二重結合、ベンジル



Scheme 14

基を有するので、これらに影響を与えることなく脱保護するのは困難である。そこでその問題を解決するため、ベンゼン中で5%Pd-Cを用い、水素添加を行った。その結果、収率65%で16を目的とするKDO前駆体(17)に導いた。また副生成物として二重結合が還元された化合物も得られた。カルボニル体(17)は、¹H NMRスペクトルで3.25ppmと3.16ppmにデオキシ由来のピークが見られたこと、IRス

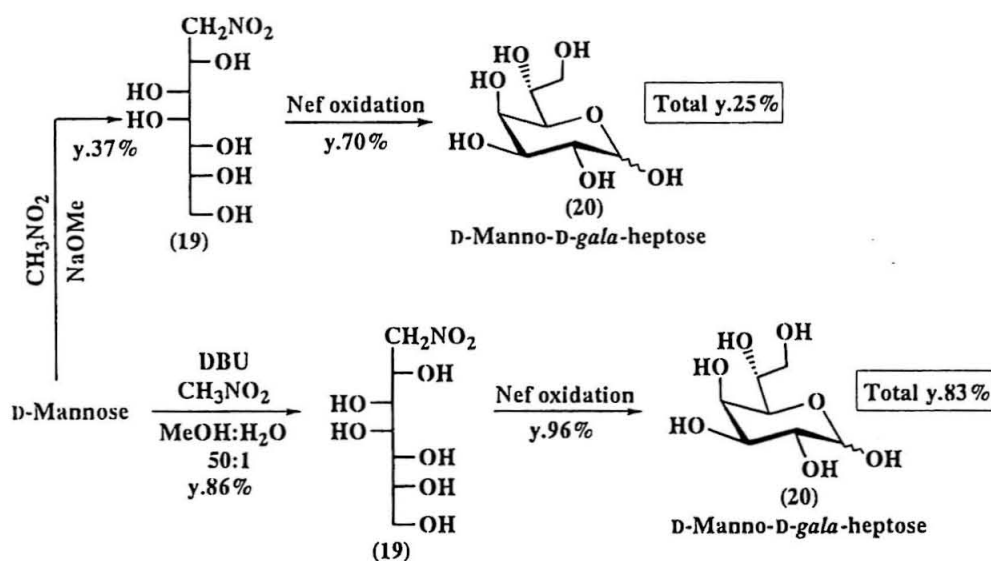


Scheme 15

ペクトルで1732cm⁻¹にジケトンの吸収が見られたことから確認した。最後に、17を脱ベンジル化し目的物である(18)へ導くことに成功した(Scheme 15)。構造は、¹H NMRスペクトルデータが文献値⁴⁸⁾と一致したことから確認した。

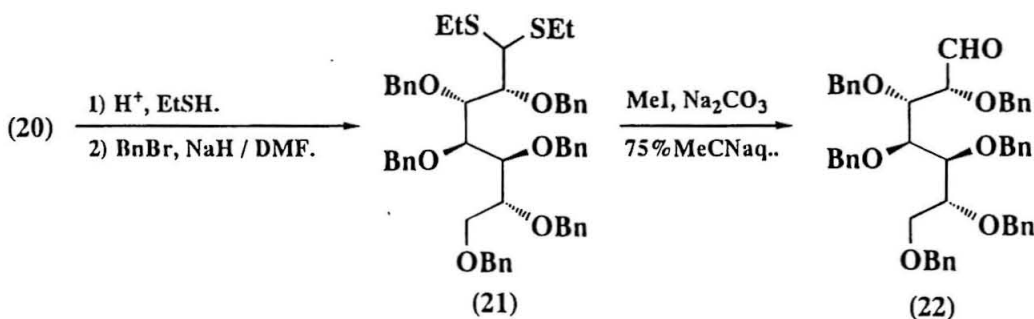
(2) KDN誘導体の合成

KDNを合成する際、ポイントとなるのは7炭糖(ヘプトース)の効率的な合成である。従来、この方法としては、J. C. Sowdenら⁴⁹⁾の糖アルデヒドに対するニトロメタン縮合法が挙げられる。しかしながら、この方法の場合、立体選択性に欠け、また低収率であることから大量合成法として用いるのは難しい。一方、当研究室ではこの問題を解決するための検討を行っており、塩基を1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]-ウンデク-7-エン(DBU)に変えることで、**20**の収率を従来法と比較し、60%向上させることに成功した(Scheme 16)。今回、この手法を用い、原料とな



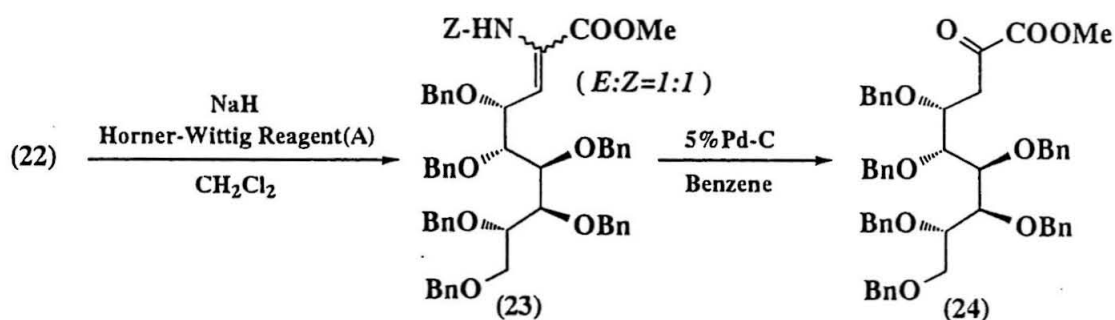
Scheme 16

る**20**の合成を行った。その結果、得られた**20**の構造は、融点、比旋光度が文献値と一致したこと、また元素分析値が計算値と一致したことからも確認した。次に、**20**をジチオアセタール化した後、比較的、酸、塩基に安定なベンジル基で水酸基を保護し、ヘキサ-*O*-ベンジル体(**21**)を得た。**21**の構造は、IRスペクトルでOH起因の吸収が消失したこと、¹H NMRスペクトルでベンジル基由来の吸収が



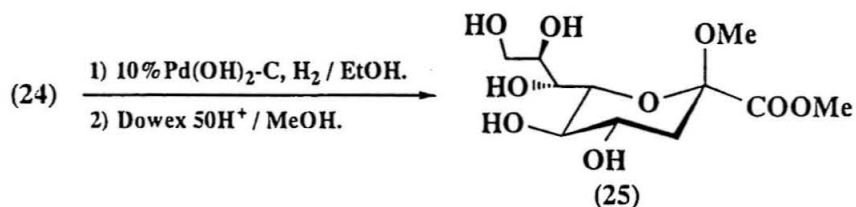
Scheme 17

6個分見られたことにより確認した。次に、21のジチオアセタール基を脱保護するため、21をヨウ化メチルと炭酸ナトリウムで処理し、アルデヒド体(22)を得た(Scheme 17)。22の構造は、¹H NMRスペクトルで10ppm付近にアルデヒドの吸収が見られたことから確認したが、基質が壊れやすいため、単離、精製をせず、そのまま次の反応を行うこととした。22をKDO合成のときと同様に(A)の試薬と反応させたところ、収率80%で増炭体(23)がEZ混合物(E:Z=1:1)として得られた。23の構造は、¹H NMRスペクトルでNHのプロトンが7ppm付近に見られたこと、また3.80ppmにCOOMeの吸収が見られたことから確認した。またEとZは、先と同様にγ-プロトンのケミカルシフトで帰属した。得られた23は混合物のまま接触還元を行うこととした。この際、23にはベンジル基、二重結合が存在しているので、Z基のみを脱保護するために、ベンゼン溶媒中で5%Pd-Cを作用させたところ、収率40%でカルボニル体(24)が得られた(Scheme 18)。24の構造は



Scheme 18

IRスペクトルで1728cm⁻¹にジケトンの吸収が見られたこと、¹H NMRスペクトルで3.30ppmと3.03ppmにデオキシ由来のピークが見られたことから確認した。24は脱ベンジル化し、さらに酸処理することで収率30%で目的物であるKDN誘導体(25)に導いた(Scheme 19)。25の構造は、¹H NMRスペクトルが文献値¹¹⁾と一致したことから確認した。

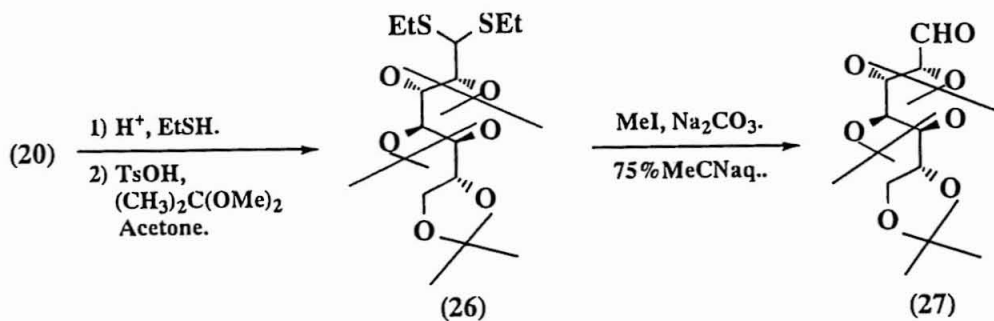


Scheme 19

第4節 *N*-*t*-Butoxycarbonyl(Boc)型試薬を用いたKDOおよびKDN誘導体の合成と*N*-*Z*型試薬を用いた方法との比較検討

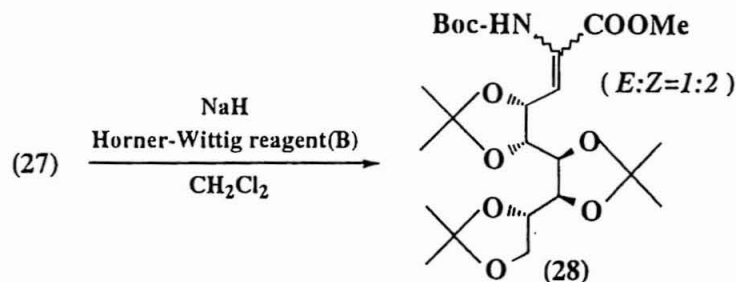
(1) KDN誘導体の合成

本手法が、KDNの合成に有用であることは明らかだが、さらに*N*基や水酸基の保護を考慮すれば、収率の大幅な向上が期待できると考え、実際に行うこととした。**20**を、先と同様にジチオアセタール化し、次いで水酸基を酸で除去可能なイソプロピリデン基で保護し**26**とした。**26**の構造は、IRスペクトルで水酸基に起因する吸収が消失したこと、¹H NMRスペクトルで2.7ppmにSEt基由来の吸収



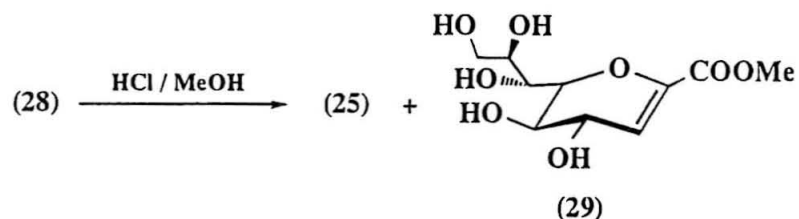
Scheme 20

が見られ、また1.50ppm付近にイソプロピリデン基のメチル基に由来する吸収が6個分見られたことから確認した。**26**を、先と同様に脱ジチオアセタール化し、アルデヒド体(**27**)とした(Scheme 20)。**27**の構造は、¹H NMRスペクトルで10ppm付近にアルデヒドの吸収が見られたことから確認した。**27**に対し試薬(B)と水素化ナトリウムを作用させることで、増炭体(**28**)のEZ混合物(*E* : *Z* = 1 : 2)を収率80%で得た(Scheme 21)。**28**の構造は、¹H NMRスペクトルでNHのプロト



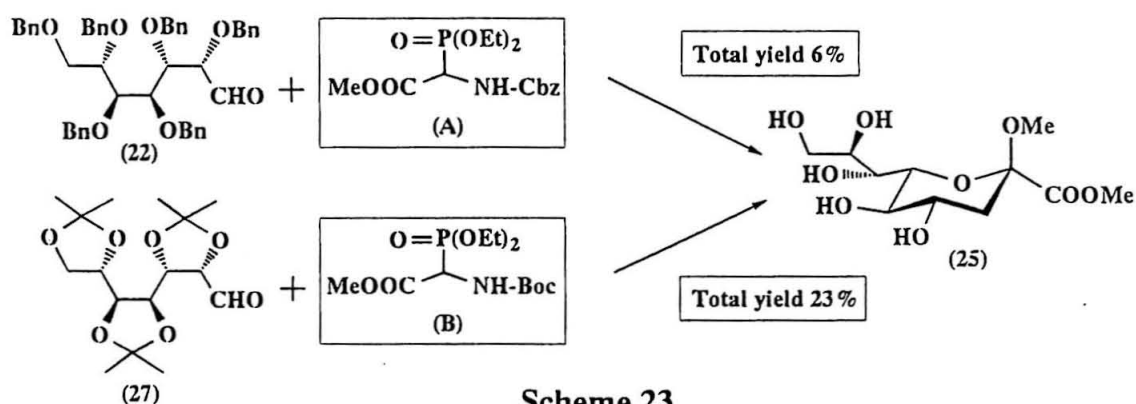
Scheme 21

ンが7ppm付近に見られたこと、3.80ppmにCOOMeの吸収が見られたことから確認し、また*E*と*Z*は、 γ -プロトンのケミカルシフトで帰属した。**28**を混合物のまま、無水メタノール溶媒中、濃塩酸で処理することにより、**25**を収率50%で得た。



Scheme 22

また副生成物として、 β 脱離した(29)も得られた(Scheme 22)。29の構造は、 ^1H NMRスペクトルで6ppm付近にデオキシ由来のシグナルが見られたことから決定した。以上の検討結果からZ基で保護した試薬(A)を用いる場合よりも、Boc基で保護した試薬(B)を用いた方がKDN誘導体の合成に有用であることが明らかとなった(Scheme 23)。

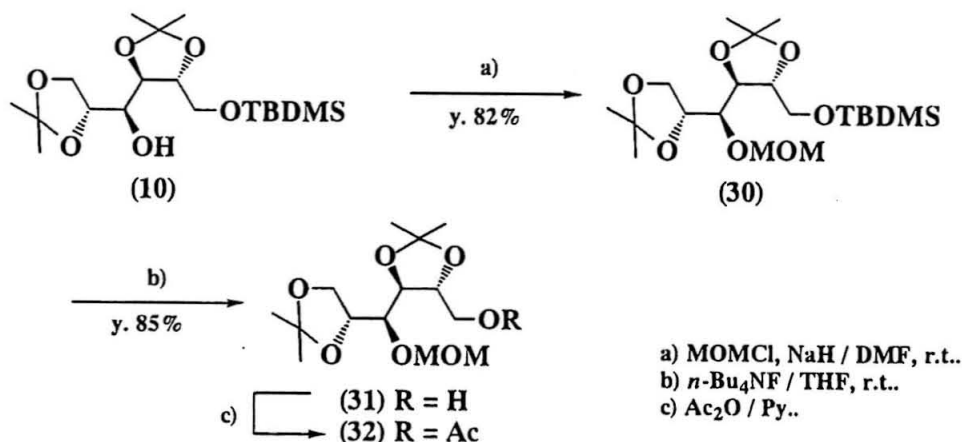


Scheme 23

(2) KDO誘導体の合成

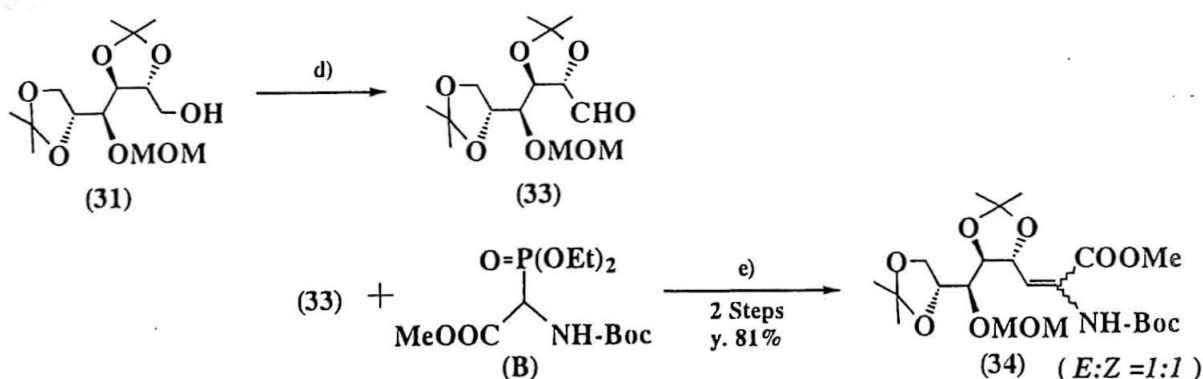
第3節および本節において、アミノ型Horner-Wittig試薬を用いた新規手法によるKDN誘導体の合成について述べたが、その中でアミノ基をBoc基で保護した試薬を用いる方法がZ基で保護した試薬を用いる方法に比べて、有用であることが判明している。そこでKDO誘導体の合成においても、*N*-Boc型試薬を用いた方法を採用すれば、その収率が向上すると考え、以下検討した。

第3節のScheme11に従い合成した10の4位水酸基に酸性条件下でBoc基と共に脱保護可能な保護基を導入するため、メトキシメチル化を行った。10に対しクロロメチルメチルエーテル(MOMCl)を用いてMOM化を行い、収率82%で30を得た。30の構造は、¹H NMRスペクトルで4.83ppmと3.41ppmにMOM基に起因するシグナルが現れ、水酸基に起因するシグナルが消失したこと、また、元素分析値が計算値と一致したことにより確認した。次に、テトラブチルアンモニウムフロリドを用いてTBDMS基を脱保護し、収率85%で31を得た。31の構造は、¹H NMRスペクトルで水酸基に起因するシグナルが現れ、TBDMS基に起因するシグナルが



Scheme 24

消失したこと、元素分析値が計算値と一致したことにより確認した。また、常法によりアセチル化し32へ導き、¹H NMRスペクトルで2.11ppmにアセチル基のメチルに起因するシグナルが一本現れ、H-1、H-1'に起因するシグナルが低磁場にシフトしたことからも確認した(Scheme 24)。次に、31に対し、ジメチルスルホキシド(DMSO)、オキサリルクロリドを用いてスワン酸化し、アルデヒド体(33)を得た。構造は、¹H NMRスペクトルで9.50ppmにアルデヒド基に起因するシグナルが見られ、また、33をエタノール中、水素化ホウ素ナトリウムで還元した化合物の¹H NMRスペクトルが31と一致したことにより確認した。次に、アルデ

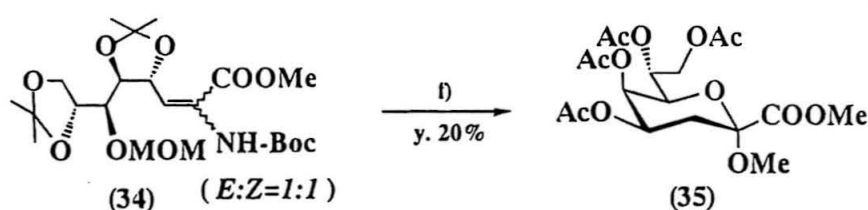


d) $(\text{COCl})_2$, DMSO, Et_3N / CH_2Cl_2 , -78°C .

e) NaH / CH_2Cl_2 , r.t..

Scheme 25

ヒド体(33)に対し、水素化ナトリウム、*N*-Boc型試薬(B)を用いてHorner-Wittig反応を行った。その結果、増炭体(34)のEZ混合物(E : Z = 1 : 1)を収率81%で得た(Scheme 25)。34は、EZ混合物であるが、この部分は後にケトンおよびデオキシ部分となることから、立体を考慮する必要はない。34の構造は、 ^1H NMRスペクトルでアルデヒド基に起因するシグナルが消失し、NHBoc基の*t*-ブチルに起因するシグナルが1.46ppm, 1.44ppmに、NHに起因するシグナルが6.96ppm, 6.49ppmにそれぞれ現れ、メチルエステル基のメチル基に起因するシグナルが3.83 ppm, 3.80 ppmに現れたことにより確認した。次に、34のイソプロピリデン基、MOM基、NHBoc基を脱保護し、環化させるため酸で処理した。34を



f) 3M HCl / MeOH, 60°C then Ac_2O / Py..

Scheme 26

混合物のまま、3M塩酸-メタノールで処理し、次いでアセチル化し、低収率ながら目的物であるKDO誘導体(35)へ導くことができた(Scheme 26)。構造は ^1H NMRスペクトルが文献値と一致したことから確認した。この際、収率が低下してしまった原因として、酸処理により2位水酸基と3位水素原子が β 脱離したデヒドロ体および水酸基とカルボニル基が縮合してしまったラクトン体の副生が考えられる。今後、酸の種類や濃度、溶媒等を変えることで、目的物の収率が向上出

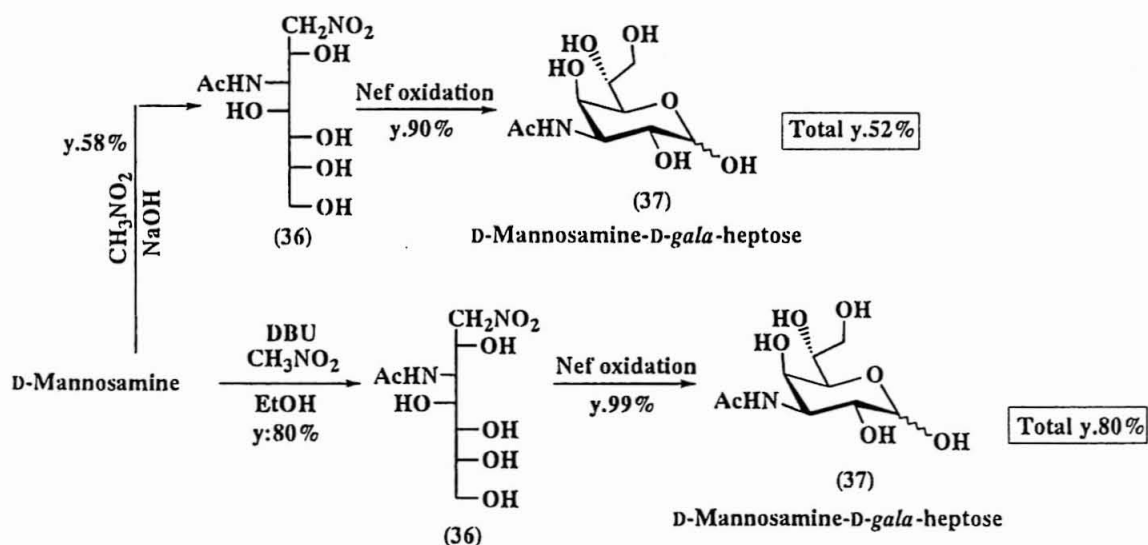
来ると考えているが、現在のところ、KDO誘導体の合成においては、*N-Z*型試薬を用いた方法の方が有用であることが判明した。

第5節 シアル酸ならびに他のウロソン酸アナログ合成への応用

(1) *N*-Boc型試薬を用いたシアル酸(*N*-Acetylneuraminic acid, NANA)誘導体の合成

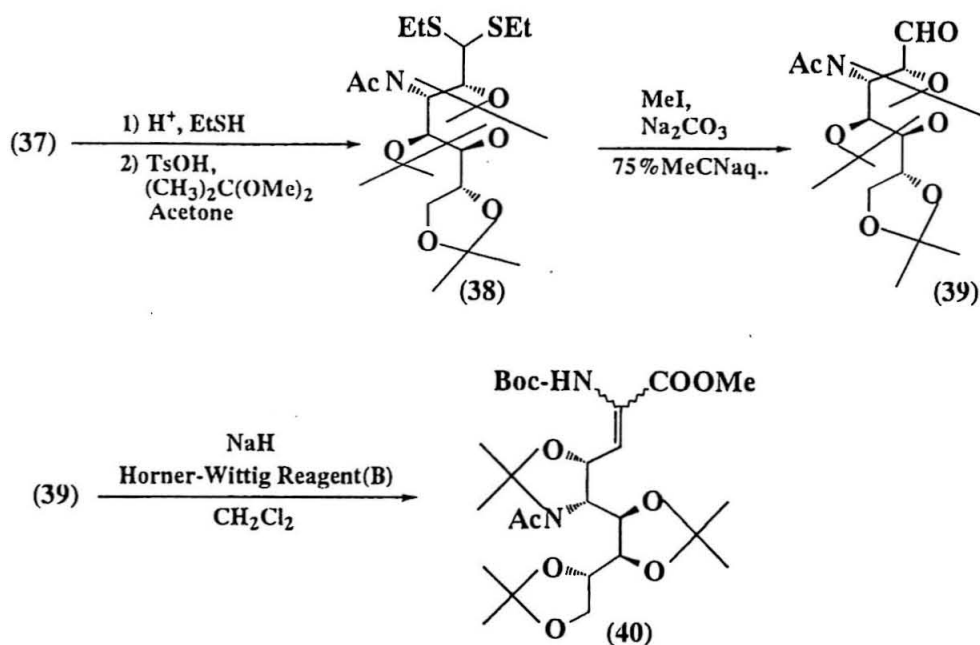
シアル酸(NANA)は、KDNの5位水酸基がアセタミド基に代わったものである。従って、KDNの合成と同様にヘプトースの合成がポイントとなる。ヘプトースの合成法に関しては、Perryら⁵⁰⁾が報告しているが、収率が低く、あまり有用な方法とは言えない。一方、当研究室では、マンノサミンに対するニトロメタン縮合についても検討しており、その手法はヘプトースを合成する際に有用な知見となっている(Scheme 27)。今回、この手法と先に述べたKDN合成において有効であった*N*-Boc型Horner-Wittig試薬による増炭法を組み合わせることでNANAの新規合成法が確立できると考え、検討した。

まず原料となるヘプトサミン(37)の合成を行った。合成した37の構造は、融点、比旋光度が文献値と一致したこと、さらに元素分析値が計算値と一致したこ



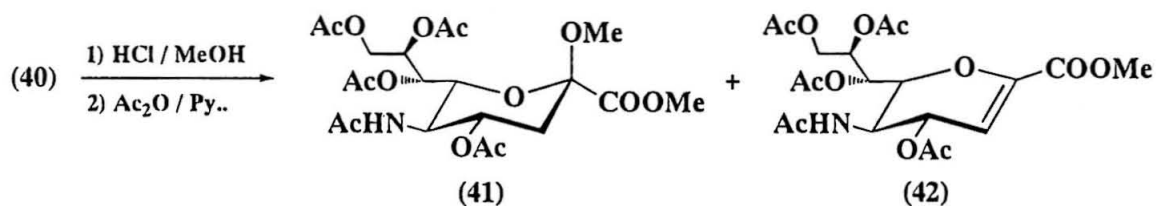
Scheme 27

とから確認した。37をジチオアセタール化した後、アセトンジメチルアセタールを用いてイソプロピリデン化し、38を収率77%で得た。38の構造は、 ^1H NMRスペクトルで、イソプロピリデン基のメチルに由来する吸収が6個分見られたことと、NHのプロトンが消失したことから確認した。次に、38を75%アセトニトリル溶媒中で、ヨウ化メチルと炭酸ナトリウムで処理し、アルデヒド体(39)を得た。39の構造は、 ^1H NMRスペクトルで9.87ppmにアルデヒドのピークが見られたことにより確認した。次にアルデヒド体(39)に対し、増炭試薬(B)を用い反応



Scheme 28

を行った。(B)に対し水素化ナトリウムを作用させた後、これに39を加えることで極めて短時間で増炭体(40)のEZ混合物(E : Z = 1 : 2)を収率80%で得た(Scheme 28)。40の構造は、 ^1H NMRスペクトルで6.75ppmにNHの吸収が見られたこと、3.88ppmにOMeの吸収が見られたこと、さらに元素分析値が計算値と一致したことから確認した。またEとZは、 γ -プロトンのケミカルシフトで帰属した。最後に、40は混合物のまま酸処理し、さらにアセチル化することで目的物である(41)へ収率50%で変換した(Scheme 29)。また、 β 脱離した(42)も得られた。41の構造は、 ^1H NMRスペクトルが文献値⁵¹⁾と一致したことから確認した。

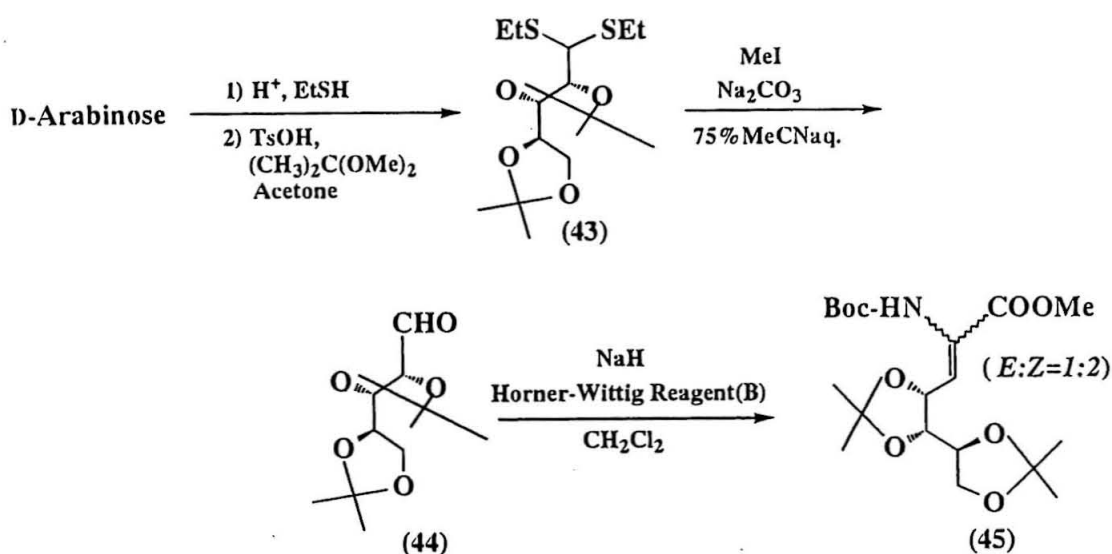


Scheme 29

以上、アミノ型Horner-Wittig試薬を用いた増炭反応によりウロソン酸類の中でも代表的なKDO, KDN, NANA誘導体が効率よく合成できることが明らかとなったが、本手法の適用範囲をさらに明らかにするため、実際にアラビノースやグルコースなどの単糖に本手法を適用し、ウロソン酸アナログの合成を行った。

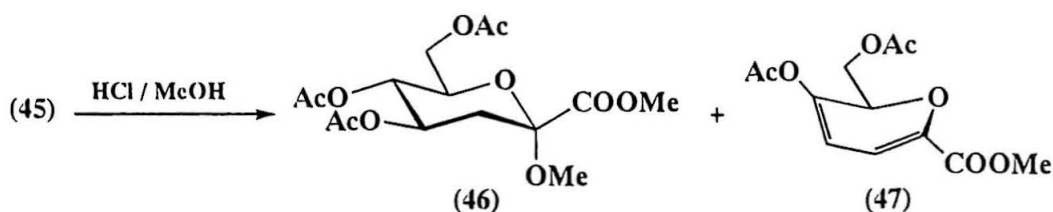
(2) *N*-Boc型試薬を用いた3-Deoxy- α -D-arabino-2-heptosonic acid誘導体の合成

D-アラビノースから、Bonnerら⁵²⁾の方法で得た43に対し、75%アセトニトリル溶媒中でヨウ化メチル、炭酸ナトリウムを用いて脱ジチオアセタール化し、アルデヒド体(44)を得た。44は、酢酸エチルで抽出後、そのまま乾燥した。44に対し、増炭試薬(B)と水素化ナトリウムを作用させることにより目的とする増炭体(45)のEZ混合物(E : Z = 1 : 2)を収率83%で得た(Scheme 30)。この際、E体は結晶化するため、単離可能であるがZ体はE体と同一スポットのため、単離は不可



Scheme 30

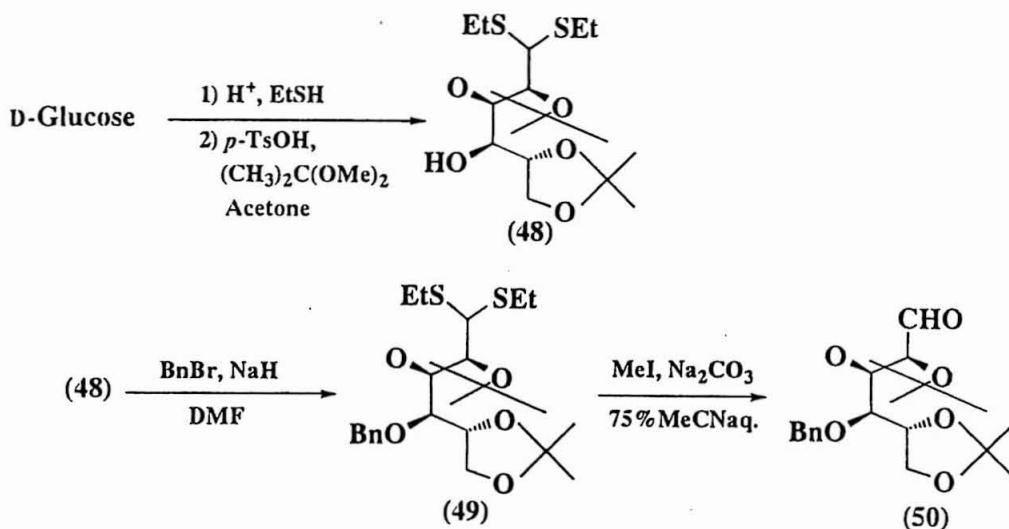
能であった。45の構造は、IRスペクトルによりアミド、カルボニルの吸収が見られたこと、¹H NMRスペクトルで7.30ppmにNH由来のブロードの吸収が見られたこと、3.79ppmにOMeの吸収が見られたことから確認した。また、E体に限っては、元素分析値が計算値と一致したことから確認した。45は混合物のままメタノール溶媒中で酸処理することで、目的物(46)と脱離した(47)がそれぞれ収率50%と30%で得られた(Scheme 31)。46の構造は、¹H NMRスペクトルで2.52ppm



Scheme 31

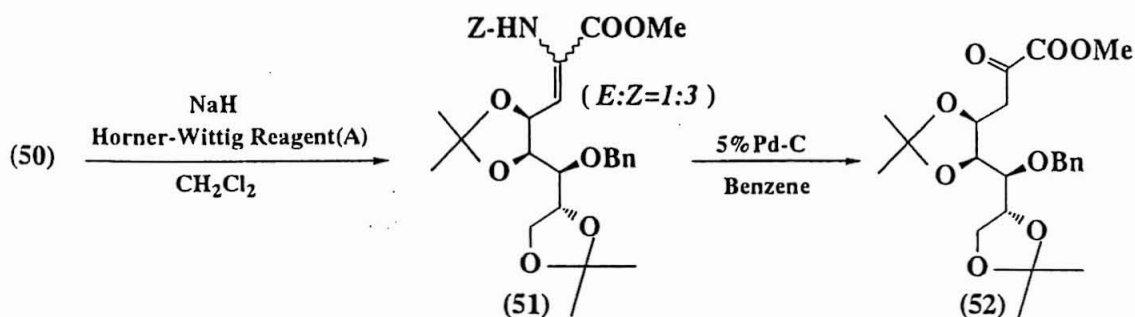
と1.88ppmにデオキシ由来のピークが見られたことから確認した。また、47の構造は、 ^1H NMRスペクトルで7.09ppmと6.50ppmに二重線の特徴的なピークが見られ、元素分析値が計算値と一致したことから確認した。

(3) *N-Z*型試薬を用いた3-Deoxy- α -D-*gluco*-2-octulosonic acid誘導体の合成
 D-Glucoseから常法で得られる4位水酸基のみ遊離な、イソプロピリデン体(48)をベンジル化し49とした。49の構造は、IRスペクトルでOH起因の吸収が消失したこと、¹H NMRスペクトルでベンジル基由来のピークが見られたことから確認した。49はヨウ化メチル、炭酸ナトリウムを用い、脱ジチオアセタール化し、



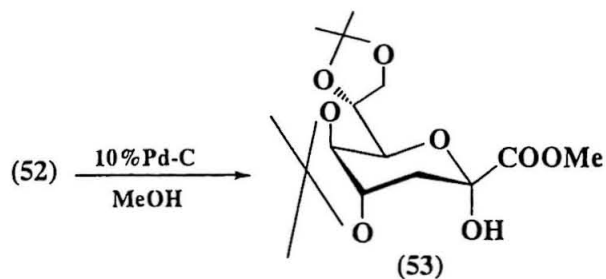
Scheme 32

アルデヒド体(50)に導いた(Scheme 32)。得られた50に対し、増炭試薬(A)と水素化ナトリウムを作用させることにより、51のEZ混合物(E : Z = 1 : 3)を収率75%で得た。51の構造は、¹H NMRスペクトルで7ppm付近にNH由来のシグナルが見られたこと、3.70ppmにOMeの吸収が見られたこと、さらに元素分析値が計算値と一致したことから確認した。また、EとZは、 γ -プロトンのケミカルシフトで帰属した。51は、混合物のまま接触還元を行うこととした。51をIsop KDO



Scheme 33

の合成と同様に、ベンゼン溶媒中で5%Pd-Cで処理することにより、カルボニル体(52)を収率50%で得た(Scheme 33)。52の構造は、¹H NMRスペクトルで3.20



Scheme 34

ppm付近にデオキシ由来のピークが見られたことから確認した。最後に52を脱ベンジル化し目的物である53が得られた(Scheme 34)。53の構造は、 ^1H NMRスペクトルが一致したことから確認した。

第6節 まとめ

本章では、一般的にアミノ酸合成に用いられるアミノ型Horner-Wittig試薬を糖アルデヒドに初めて適用した、ウロソン酸誘導体合成法の有用性について述べた。第1節の序論では、ウロソン酸類の従来の合成法について述べるとともに、本手法を用いたときに予測できるメリットについて述べた。第2節では、アミノ型Horner-Wittig試薬(A),(B)が酒石酸を用いることにより、簡便かつ高収率で得られることを明らかにした。第3節では、部分保護したマンノースに対し、Z基で保護したHorner-Wittig試薬を用いることにより、低収率ながらIsop KDOが合成できること、また当研究室で有用な知見を得ているニトロメタン縮合を適用してヘプトースを合成し、それに対し上記試薬を適用することで、KDN誘導体の合成ができることを明らかにした。第4節では、Boc基で保護したアミノ型Horner-Wittig試薬を用いることによりN-Z型試薬を用いた方法に比較し、KDN誘導体が短工程、高収率で得られることを明らかにした。また、同試薬を用いることによりKDOが合成できることも明らかとしたが、その場合にはZ基で保護した試薬を用いた方法に比較し、目的物の収率が低下することが分かった。その理由としては、Z型試薬を用いた場合の副生成物であるアミノ体は生成しないが、酸性条件のため、2位水酸基と3位水素が β 脱離したデヒドロ体や、ラクトン体が生成してしまうためと考えられる。今後、これらの生成を押さえることで、KDNと同様にKDO誘導体の収率が向上すると考えている。第5節では、以上の知見を生かし、KDOやKDNと同様、生化学的に有用なシアル酸(*N*-Acetylneuraminic acid, NANA)誘導体の合成を行い、その結果、従来法と比較し、短工程、高収率で合成できることから、大量合成法として非常に有用であることを明らかにした。また、アラビノース、グルコースに対しても同様の検討を行い、いずれからも相当するウロソン酸アナログが合成できたことで、本手法が幅広い適用範囲を持つことが明らかとなった。

第2章 上記試薬を用いた5-*epi*-KDNの新規合成法の検討と安定同位体標識シアル酸合成への応用

第1節 緒言

第1章では、アミノ型Horner-Wittig試薬を用いた各種ウロソン酸類の新規合成法について述べた。本章では、そこでの知見を応用し、5位のみ遊離な5-*epi*-KDNが合成できれば、その位置に対しSN2反応を行うことで様々な官能基を5位に持つKDNやシアル酸アナログが合成できると考え、5-*epi*-KDNの合成とその安定同位体標識シアル酸への誘導について検討を行うこととした。ここで安定同位体標識シアル酸を合成しようと考えた背景ならびに意義は以下の通りである。

近年、細胞表層に存在する糖鎖が、細胞接着時に糖鎖-糖鎖間および糖鎖-タンパク質間で相互作用していることが明らかとなり¹⁸⁾、その詳細解明が重要な課題となっている。この様な細胞間の認識や相互作用について、箱守ら¹⁹⁾は細胞表層糖鎖中のルイスX(Le^x)と呼ばれる3糖が、 Le^x - Le^x 間で相互作用していることを報告している。これは、細胞間の特異的な認識や接着が糖鎖同士の特異的な相互作用によって引き起こされていることを証明した大変興味深い報告である。さらに、最近の報告では Le^x 以外にもシアル酸(*N*-アセチルノイラミン酸)含有糖鎖などが相互作用を示すことが明らかとなり(Table 1)²⁰⁾、認識や接着に関与する糖鎖

Table 1. 糖鎖-糖鎖間相互作用を示す糖脂質

糖脂質	構造	親和性のある糖脂質
Le^x 糖脂質	Gal β 1 - 4GlcNAc β 1 - 3Gal β 1 - 4Glc β 1 - Ger <div style="text-align: center;"> \downarrow 3 \downarrow Fucα1 </div>	Le^x 糖脂質
G_{M3}	NeuAc α 2 - 3Gal β 1 - 4Glc β 1 - Cer	Gg $_3$ Cer, Gb4Cer, LacCer
Gg $_3$ Cer	GalNAc β 1 - 4Gal β 1 - 4Glc β 1 - Cer	G_{M3}
Gb4Cer (グロボシド)	GalNAc β 1 - 3Gal α 1 - 4Gal β 1 - 4Glc β 1 - Cer	G_{M3}
LacCer (ラクトシルセラミド)	Gal β 1 - 4Glc β 1 - Cer	G_{M3}

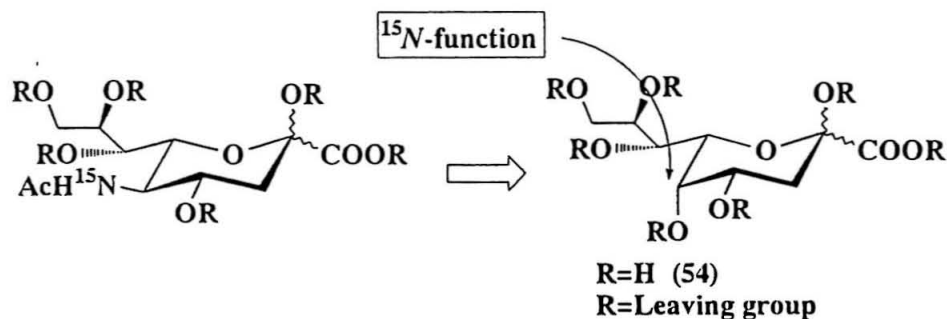
や、そのメカニズムについて興味を持たれている。しかしながら、この細胞間の認識や接着の機構については、巨視的には理解されているものの微視的な官能基レベルでの機能解明には至っておらず、糖鎖同士の相互作用の物理的な理由については未だ明らかとなっていない。しかし、糖鎖は、そのコンフォメーションか

ら一方の面が疎水性を示し、他方は親水性を示すことから、疎水面同士の疎水結合、あるいは、親水面同士の水素結合によるものであると考えられている⁵³⁾。この水素結合による相互作用について、核酸関連分野では安定同位体を導入し、その¹⁵Nおよび¹³C NMRを測定することで、NOE(核オーバーハウザー効果)から相互作用している分子間の距離的情報を得て、溶液中でのRNAの3次構造の解析等に威力を発揮している。この手法を糖鎖に適用すれば、細胞表層糖鎖の相互作用を官能基レベルで解明するうえで有用な知見が得られると考えられる。

このことから、糖鎖-糖鎖間相互作用を解明する上で有用な化学的道具となるだけでなく、糖鎖の末端に存在しながら、種々の推論はあるものの未だ明らかとなっていないシアル酸の詳細な機能解明に役立つと考えられる、安定同位体¹⁵Nおよび¹³C標識シアル酸(*N*-アセチルノイラミン酸)の合成は重要な意味を持つ。

第2節 5-*epi*-KDNならびに安定同位体標識シアル酸の合成計画

安定同位体標識シアル酸(*N*-アセチルノイラミン酸)の合成において、高価で貴重な標識試薬は、合成の最終段階で導入するのが最も望ましい。そこで、一旦5位のみ遊離な5-*epi*-KDN(54)を合成した後、脱離基を導入しSN2反応を行い標識化するのが最も有効である(Scheme 35)。この54は、分子内にD-グルコース骨格



Scheme 35

を有していることから、グルコ型の単糖に増炭反応を行えば合成可能である(Fig. 8)。54の合成に関しては、序論でも述べたように芝ら³¹⁾のD-グルコースと

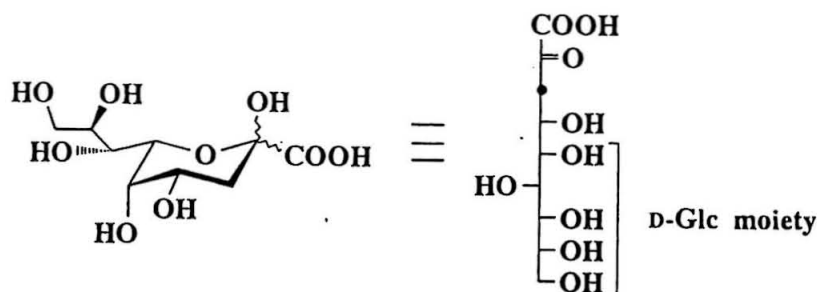
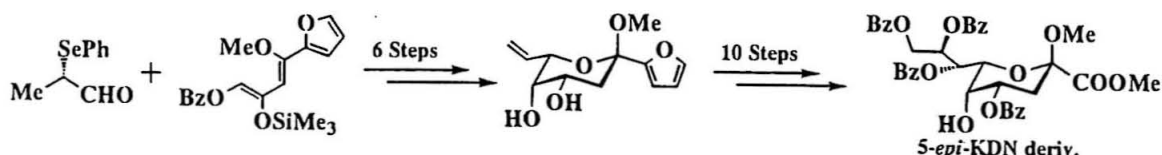


Fig. 8

オキサリ酢酸をアルドール縮合する方法が知られているが(Scheme 3参照)、副生する5員環やエピマーを単離するのが困難で、収率も良くない。また、Danishefsky⁵⁴⁾らは、糖以外の出発原料からDiels-Alder反応を用いて合成しているが、工程数が長く実用的とは言い難い(Scheme 36)。



Scheme 36

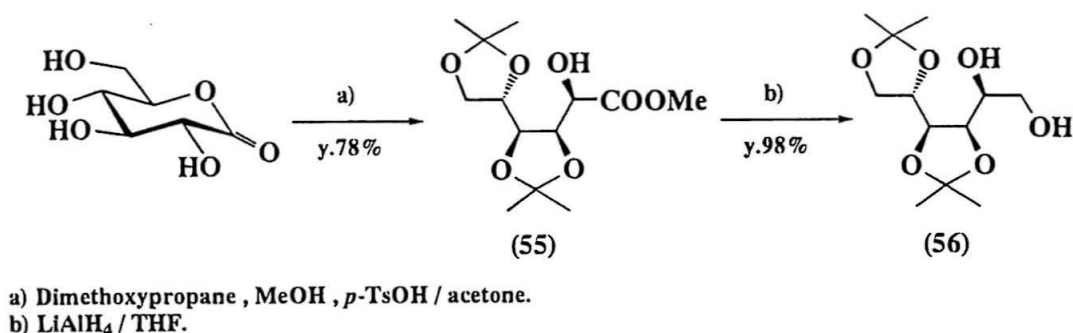
そこで、当研究室の知見³⁰⁾をグルコ型の単糖に適用すれば54が合成可能と考えた。その際、グルコ型の単糖では、溶液中で非環状構造をとる割合が低いことから二

トロメタン縮合が適用できないこと、選択的な保護が必要となることを考慮し、出発原料にはD-グルコノ-1,5-ラクトンを用いることとした。また、炭素一個分の増炭には、アルデヒドファンクションへと容易に変換できるビスフェニルチオメタンを用い、7単糖誘導体へと導いた後、Horner-Wittig反応を行い、環化させることで54が合成可能であると考え、以下検討を行うこととした。

第3節 5-*epi*-KDNならびに安定同位体標識シアル酸の合成検討

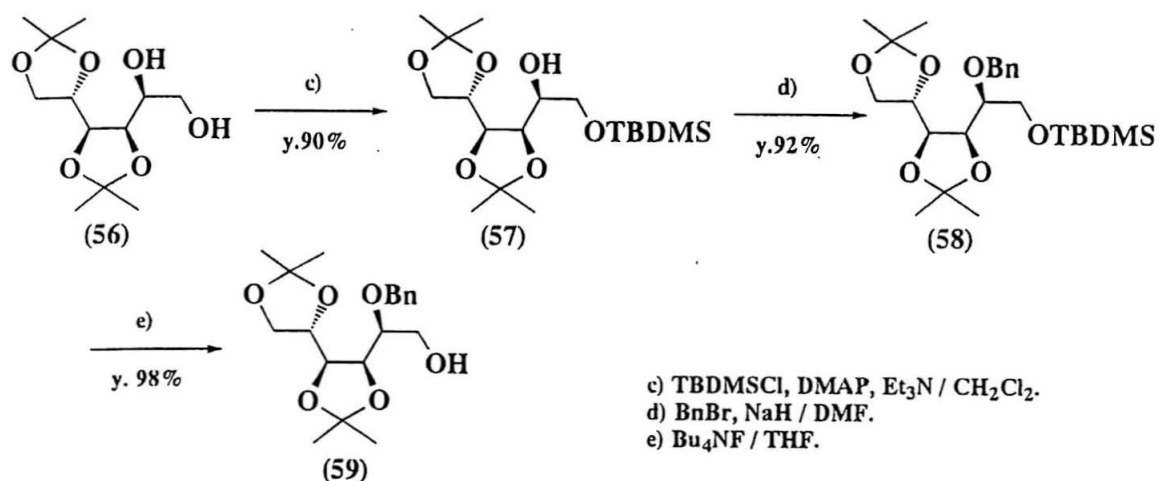
(1) ビス(フェニルチオ)メタンを用いた7炭糖誘導体の合成

安定同位体標識シアル酸の合成の際、重要中間体となるのが5位のみ遊離な5-*epi*-KDN(54)である。この54は、分子内にD-グルコース骨格を有していることから、グルコ型の単糖に増炭反応を行えば合成可能である。そこで出発原料にはグルコ型の単糖で、Regelingら⁵⁵⁾の報告から選択的保護が行えるD-グルコノ-1,5-ラクトンを用いることにした。D-グルコノ-1,5-ラクトンをRegelingらの手法に



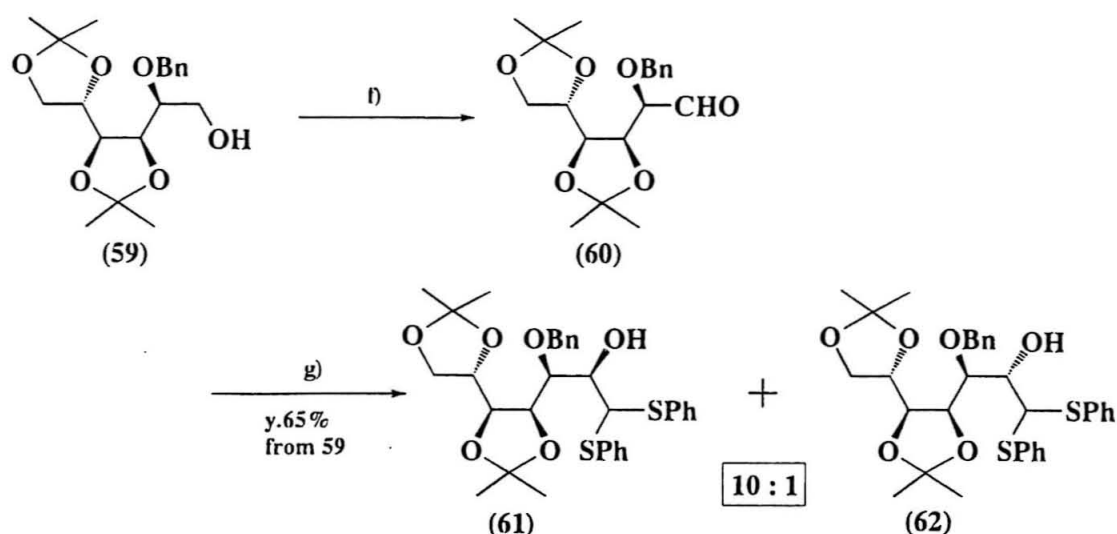
Scheme 37

従いメチルエステル化とイソプロピリデン化を同時に行い、2位のみ遊離な55を収率78%で得た。次いで、テトラヒドロフラン(THF)中、水素化リチウムアルミニウム(LAH)を作用させ、還元反応を行いジオール体(56)を収率98%で得た(Scheme 37)。構造は、¹H NMRにおいてメチルエステル基に起因するシグナルが消失し、水酸基に起因するシグナルが2.41ppmに現れたこと、元素分析値が計算値と一致したことにより確認した。次に、56の一級水酸基を選択的に保護するため、トリエチルアミン、ジメチルアミノピリジン、*t*-ブチルジメチルシリルクロリドを用いてTBDMS化し、57を収率90%で得た。得られた57の構造は、¹H NMRスペクトルで一級水酸基に起因するシグナルが消失し、0.92ppmと0.08ppmにTBDMS基に起因するシグナルが見られたこと、更に、元素分析値が計算値と一致したことから確認した。次に57の2位水酸基の保護を行った。この部分は、重要中間体(54)の5位部分となるため、他の保護基と区別でき、穏和な中性条件下で脱保護可能なベンジル基で保護することとした。57に対し、水素化ナトリウム、臭化ベンジルを用いてベンジル化し、58を収率95%で得た。構造は、¹H NMRスペクトルで水酸基に起因するシグナルが消失し、7.3ppm付近にベンジル基のフェニルに起因するシグナルが現れ、4.74ppmにベンジル基のメチレンに起因するシグナルが現れたこと、更に、元素分析値が計算値と一致したことにより



Scheme 38

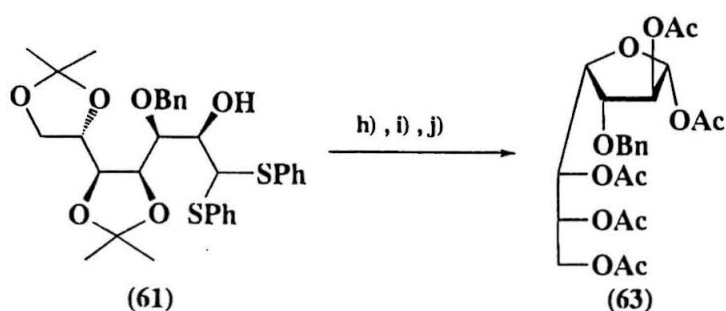
確認した。次に、58をTHF中、フッ化テトラブチルアンモニウムを用いて脱シリル化を行い、アルコール体(59)を収率98%で得た(Scheme 38)。構造は、¹H NMRスペクトルでTBDMS基に起因するシグナルが消失し、2.54ppmに水酸基に起因するシグナルが現れたこと、元素分析値が計算値と一致したことにより確認した。次に、59の一級水酸基を酸化するため、ジメチルスルホキシド(DMSO)、オキサリルクロリドを用いてスワン酸化を行い、アルデヒド体(60)を得た。構造は、¹H NMRスペクトルで水酸基に起因するシグナルが消失し、アルデヒド基に起因するシグナルが9.72ppmに見られ、IRスペクトルにおいて1734 cm⁻¹にC=Oの吸収が見られたことから確認した。また、60をエタノール中、水素化ホウ素ナトリウムを用いて還元反応を行なった化合物の¹H NMRスペクトルが原料である59と一致したことからも確認した。ここで、Horner-Wittig反応を行うためには、さらに炭素一個分増炭しなければならない。そこで、Horner-Wittig反応を考慮し、アルデヒドに変換可能な増炭試薬としてよく用いられる、ビス(フェニルチオ)メタン⁵⁶⁾で増炭反応を行うこととした。アルデヒド体(60)に対し、無水THF中、ビス(フェニルチオ)メタン、*n*-ブチルリチウムを用いて増炭反応を行い、7炭糖誘導体(61 : 62 =10 : 1)を59から2工程収率65%で得た(Scheme 39)。この反応では、新たに不斉炭素が生じるため2位炭素の立体配置を確認する必要がある。しかし、この生成物は直鎖状であり、¹H NMR等での立体配置の決定は困難である。そこで、保護基を除去し環化させれば¹H NMRで容易に立体の決定が可能であると考えた。まず主生成物(61)の立体配置を決定するため、61をメタノール中、*p*-TsOHを用いて脱イソプロピリデン化した。次いで、75%アセトニトリル中、塩化第二水銀、酸化水銀を用いてジフェニルジチオアセタールをアルデヒド



f) $(\text{COCl})_2$, DMSO, Et_3N / CH_2Cl_2 . g) $(\text{PhS})_2\text{CH}_2$, $n\text{-BuLi}$ / THF, -78°C .

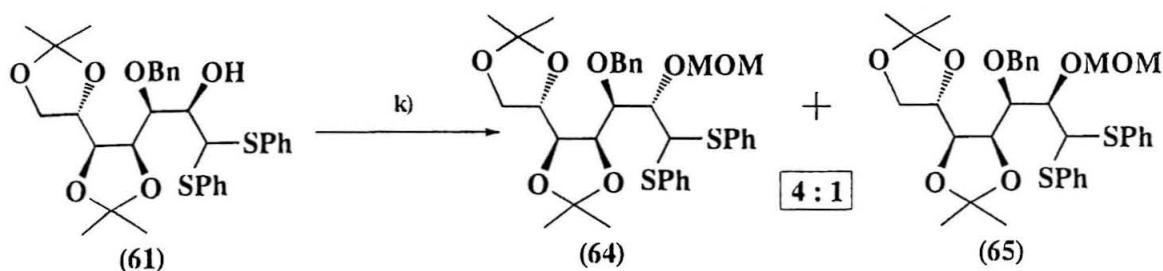
Scheme 39

ドに変換し、環化させ、ピリジン、無水酢酸でアセチル化したところ、**63**が得られた(Scheme 40)。**63**の構造を決定するため ^1H NMRスペクトルを測定した。その結果、H-4に起因するシグナルが低磁場側に現れ、H-5, H-6に起因するシグナルが高磁場側に現れたことから、**63**は5員環であり、カップリング定数が $J_{1,2}=0\text{Hz}$, $J_{2,3}=0\text{Hz}$ であったことから、これらのプロトン間の二面角が 90° で、H-3が上向きであることを考慮すると、H-2は下向きであり、H-1は上向きのD-グリセロ-D-イド-ヘプトフラノースであると決定した。つまり、ここで得られた**63**は、2R-配置であり、目的とする**54**の4-S配置とは異なった立体配置であった。しかし、この**61**の2位水酸基は、隣接するチオフェニル基の強い電子吸引力により、塩基性条件下でエピメリゼーションし易いと考えられる。そこで2位水酸基に、後に酸性条件下で容易に脱保護可能なMOM基を塩基性条件下で導入する



h) $p\text{-TsOH}$ / MeOH. i) HgCl_2 , HgO / CH_3CN . j) Ac_2O / Py..

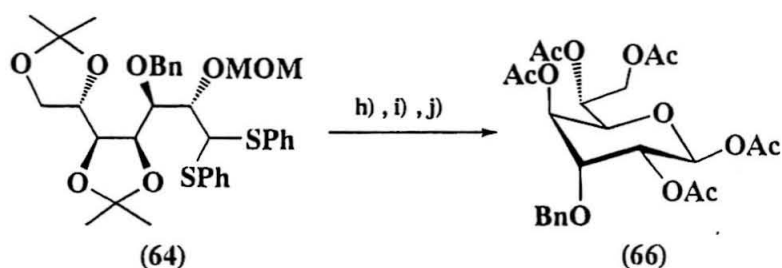
Scheme 40



k) MOMCl(3eq.), NaH(3eq.) / DMF, r.t..

Scheme 41

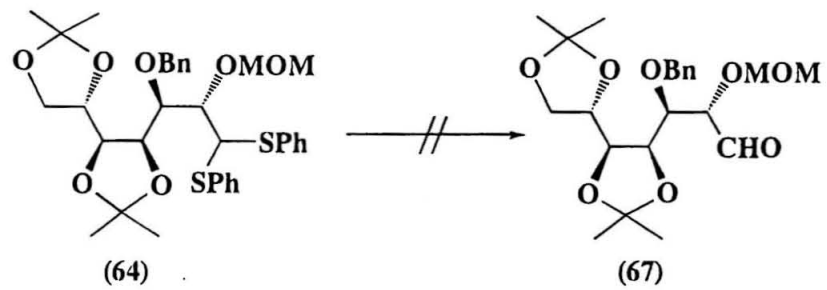
と共に、立体反転させる検討を行った。その結果、61に対し、DMF中、過剰量の水素化ナトリウム、クロロメチルメチルエーテルを作用させ、MOM化を行ったところ、予想通り2位水酸基が立体反転したと考えられる、2種類の生成物(64 : 65=4 : 1)を得た(Scheme 41)。主生成物(64)の2位立体配置を確認するため、先ほどと同様に脱保護、環化、アセチル化を行ったところ66が得られた。66の構造は¹H NMRスペクトルより、H-5に起因するシグナルが4.33ppmに現れ、H-4, H-6に起因するシグナルが、それぞれ5.04ppm, 5.16ppmに現れたことから6員環であり、カップリング定数が、 $J_{1,2}=8.9\text{Hz}$ 、 $J_{2,3}=3.3\text{Hz}$ であったことからH-2はアキシャル方向であり、H-1もアキシャル方向のD-グリセロ-D-グロウヘプトースであると決定した。つまり、64の2位の立体配置は54の4位と同じ2S-配置であることが確認された(Scheme 42)。また、副生成物である65についても同様に環化



h) *p*-TsOH/MeOH. i) HgCl₂, HgO/CH₃CN. j) Ac₂O/Py..

Scheme 42

させ、次いでアセチル化したところ63が得られた。このことから、64の2位は、立体反転していることが明らかとなった。ここで得られた64に対し、脱チオフェニル化を行った。一般にチオフェニル基は、ルイス酸で処理することで簡単に除去できること⁵⁷⁾が知られている。そこで、チオフェニル基の脱保護反応において、比較的穏和な条件である酸化第二水銀、塩化水銀を用いて64の脱チオフェニル化を行ったところ、一級のイソプロピリデン基が脱保護されてしまい、アルデヒ

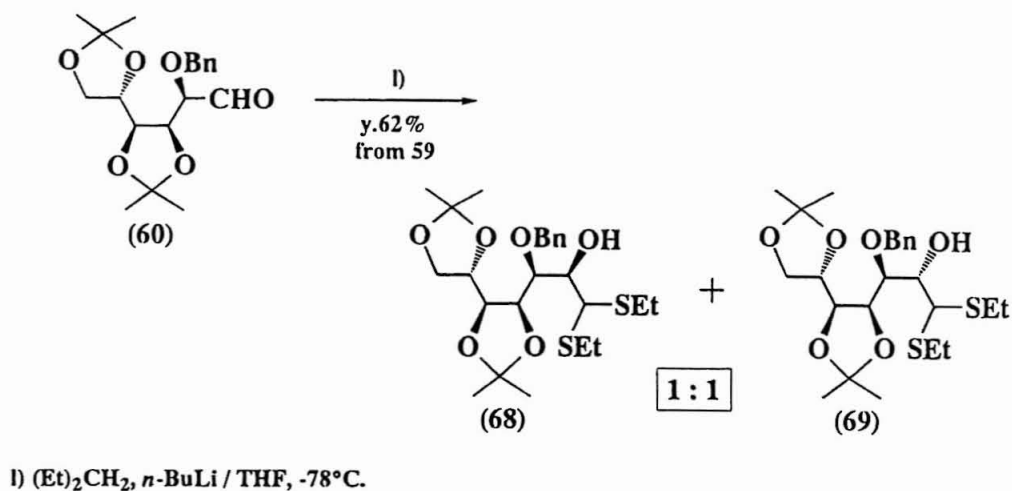


Scheme 43

れなかった(Scheme 43)。この反応について種々条件検討を行ったが、いずれの場合もアルデヒド体は数パーセントしか得られなかった。このことから、アルデヒドの保護基として使用していたチオフェニル基を他の保護基に変更する必要性が生じた。

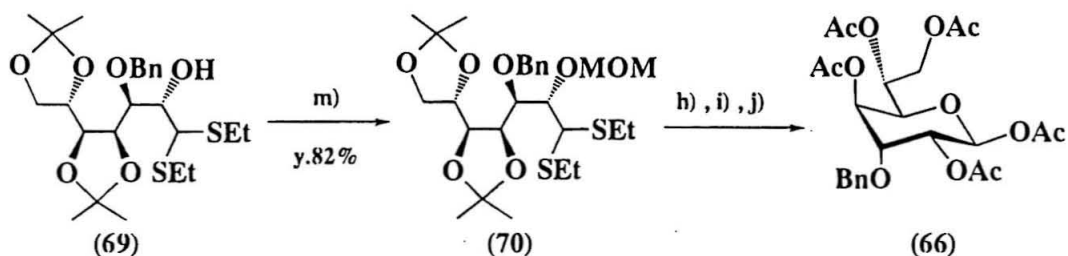
(2) ビス(エチルチオ)メタンを用いた7炭糖誘導体の合成

前述の通り54と同一の立体配置を持つヘプトース誘導体(64)の合成については達成できたが、ジフェニルジチオアセタールのアルデヒドへの変換に問題点があった。そこで、第1章で得られている知見で、同一分子内に一級のイソプロピリデン基があってもヨウ化メチル、無水炭酸ナトリウムで処理することで、容易にアルデヒドへと変換可能なジエチルジチオアセタールへ変更する事とした。しかし、ジフェニルジチオアセタールをアセタール交換でジエチルジチオアセタールへ変換するのは困難なため、6炭糖のアルデヒド体(60)に対し、ジエトキシメ



Scheme 44

タンとエタンチオールを三フッ化ホウ素エーテル錯体で縮合させることで、簡単に合成できる、ビス(エチルチオ)メタン⁵⁸⁾を用いて増炭反応を行うこととした。THF中、 -78°C で60に対し、ビス(エチルチオ)メタン、 n -ブチルリチウムを作用させて、ビス(エチルチオ)メタン誘導体(68 : 69 = 1 : 1)を59から2工程収率62%で得た(Scheme 44)。ここで得られた68, 69の2位立体配置の確認は、先と同様にして行った。構造確認は、 ^1H NMRスペクトルにおいてアルデヒドに起因するシグナルが消失し、ジエチルジチオアセタールに起因するシグナルが現れたこと、更に、元素分析値が計算値と一致したことにより確認した。次に、2S-体(69)に対してメトキシメチル化を行い、収率82%で70を得た。ここでも立体反転する可能性があったが、69からは、ほぼ単一の生成物(70)しか得られず、また、2位炭素の立体確認のため、先と同様に環化させたところ、66が得られたことから、エピメリゼーションせずに保護されていることが解った(Scheme 45)。構造は ^1H NMRスペクトルにおいて水酸基に起因するシグナルが消失し、MOM基のメチレンおよびメチル基に起因するシグナルが4.79 ppm、3.48ppmに見られたことによ

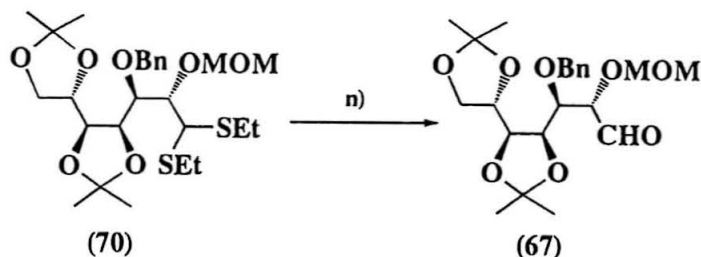


m) MOMCl, NaH / DMF.

h) *p*-TsOH / MeOH. i) HgCl₂, HgO / CH₃CN. j) Ac₂O / Py..

Scheme 45

り確認した。次いで70に対し、75%アセトニトリル水溶液中45℃で、ヨウ化メチル、無水炭酸ナトリウムを作用させたところ、他の保護基に影響を与えることなく、アルデヒド体(67)へ変換できた(Scheme 46)。構造は、¹H NMRスペクトル



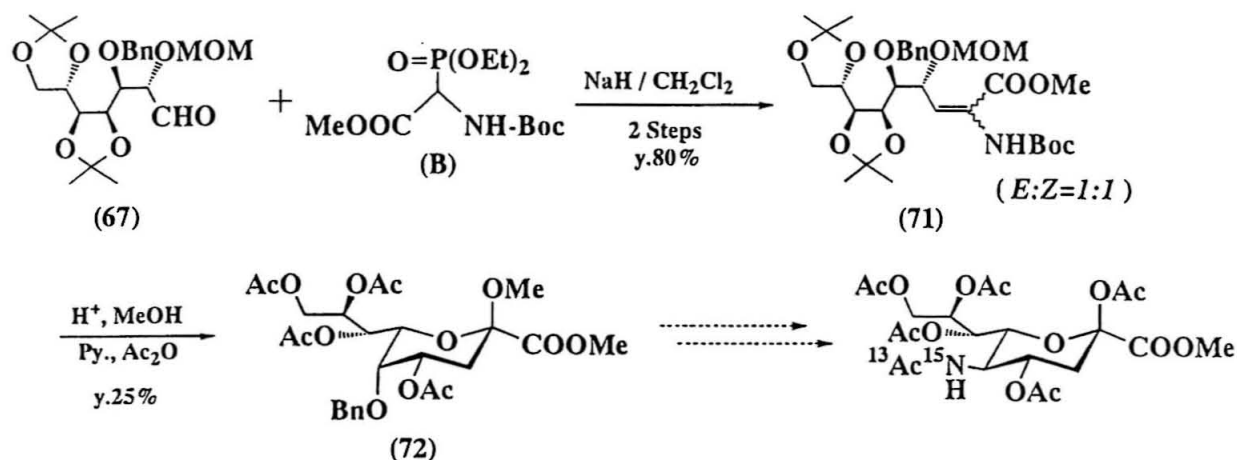
n) MeI, Na₂CO₃ / 75% CH₃CNaq..

Scheme 46

でチオエチル基に起因するシグナルが消失し、アルデヒドに起因するシグナルが9.82ppmに見られたことから確認した。このことから、目的の立体配置を持つ直鎖状のアルデヒドを持つ7炭糖誘導体(67)を効率よく合成することが出来た。

(3) *N*-Boc型Horner-Wittig試薬を用いた重要中間体5-*epi*-KDNの合成とその安定同位体標識シアル酸への誘導の検討

以上の検討により得られたアルデヒド体(67)に対し、*N*-Boc型Horner-Wittig試薬(B)、水素化ナトリウムを用いて反応を行った。その結果、重要中間体5-*epi*-KDNの前駆体(71)が70から2工程収率80%で得られた。ここで得られた71はEZ混合物であるが、この部分は、後にケトンおよびデオキシ部分となること



Scheme 47

から立体を考慮する必要はない。構造確認は、¹H NMRスペクトルでアルデヒドに起因するシグナルが消失し、新たにNHBocのNHとBoc基の*t*-ブチルに起因するシグナルが現れたことにより確認した。次に、得られた71をメタノール中、酸で処理して保護基を脱保護ならびに環化し、次いで無水酢酸、ピリジンでアセチル化し5-*epi*-KDN誘導体(72)を得た(Scheme 47)。72の構造は、¹H NMRスペクトルで2.34、2.18ppmにデオキシ由来のシグナルが観測されたことにより決定した。これにより目的とする5-*epi*-KDNの合成が完了した。今後さらに、S_N2反応を行うことで安定同位体標識シアル酸(*N*-アセチルノイラミン酸)の合成が達成できる。

第4節 まとめ

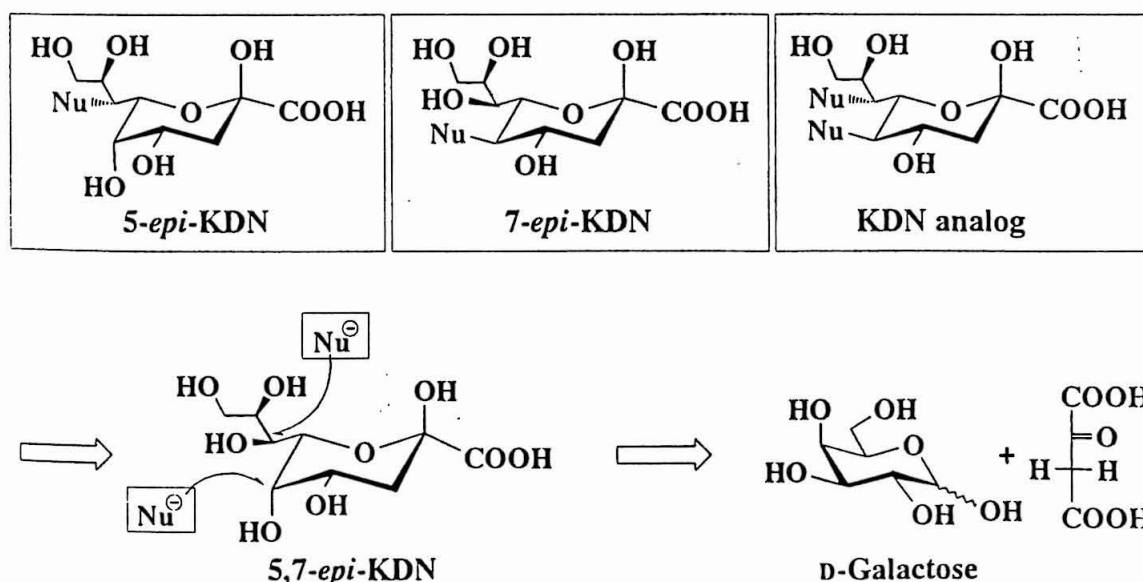
本章では、これまでのHorner-Wittig反応を用いたウロソン酸の合成に関する知見を基に、5-*epi*-KDNの合成検討を行うとともに、シアル酸の機能解明や糖鎖-糖鎖間相互作用を官能基レベルで解明するための化学的道具となると考えられる、安定同位体標識シアル酸(*N*-アセチルノイラミン酸)の合成について検討を行った。

その結果、D-グルコノ-1,5-ラク톤を出発原料とし、直鎖状のアルデヒド体へと導き、ビス(フェニルチオ)メタンを用いて増炭し、エピメリゼーションする事で、効率よく2S-配置を持つ7炭糖誘導体を合成することができた。しかし、チオフェニル基のアルデヒドへの変換が困難であった。そこで、ビス(フェニルチオ)メタンに換わり、ビス(エチルチオ)メタンを用いることで、その問題点を改良し、穏和な条件で脱チオエチル化を行い、7炭糖直鎖状アルデヒド誘導体へと変換した。さらに、*N*-Boc型 Horner-Wittig 試薬を用いて反応を行い、重要中間体 5-*epi*-KDNの合成を行った。今後、S_N2反応を行うことで安定同位体標識シアル酸(*N*-アセチルノイラミン酸)の合成が達成でき、糖鎖-糖鎖間相互作用の解明だけでなく、シアル酸の詳細な機能解明に役立つものと期待される。

第3章 オキサロ酢酸増炭法を用いた5,7-*epi*-KDNの新規合成法の検討

第1節 緒言

前章において5-*epi*-KDNの有用性とアミノ型Horner-Wittig試薬を用いたその新規合成法に関する検討結果を述べたが、本章では、別法としてオキサロ酢酸法に再度着目し、5-*epi*-KDNの合成をも可能とする5,7-*epi*-KDNの新規合成法について検討することとした。既に述べたように、1992年、芝らは、シアル酸の合成を目的としてD-グルコースとオキサロ酢酸の縮合反応を行い、5-*epi*-KDNを得、それに対してSN2反応を行っている。しかし、その後の報告によると、β-ピラノース型のKDN5位アナログはわずかに収率3%でしか単離されておらず、フラノース型が主に得られることが明らかになっている。これは、D-グルコースが非環状構造を取りにくく、反応が進みにくいためだと考えられる。したがって、他の方法で5-*epi*-KDNを合成し、これを用いて様々なシアル酸やKDNの5位誘導体が合成できると考えた。そこで、非環状構造を取りやすいD-ガラクトース(Gal)に対して、オキサロ酢酸を用いたアルドール縮合を行えば、5,7-*epi*-KDNが高収率で合成でき、7位に対してSN2反応を適用すれば、シアル酸やKDNの5位誘導体を合成するための重要中間体である5-*epi*-KDNが合成できると考えられる。また逆に、7位に対してSN2反応を適用すれば、7-*epi*-KDNが合成できると考えられる(Scheme 48)。このように、応用範囲が広く有用な5,7-*epi*-KDNの合成について検討することとした。

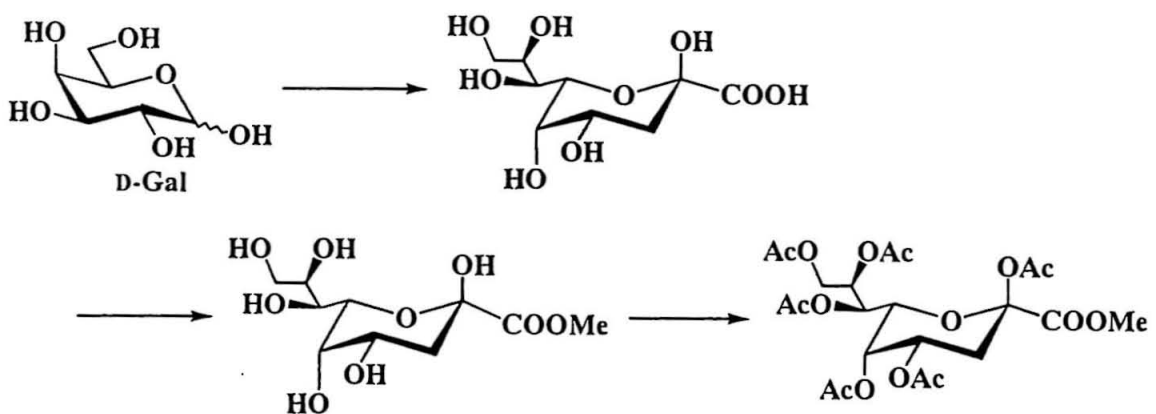


Scheme 48

第2節 5,7-*epi*-KDNの合成検討

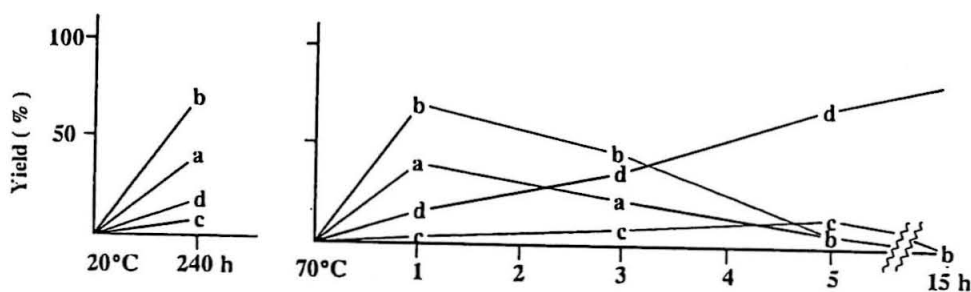
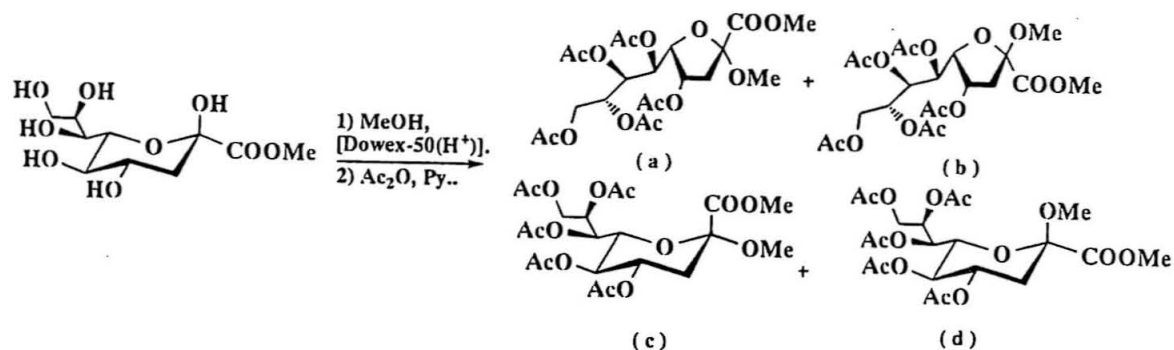
(1) D-ガラクトース(Gal)を出発原料とした5,7-*epi*-KDNの合成検討

小倉ら²²⁾のKDNの合成法と同じ反応条件で行った。水酸化ナトリウムとオキサロ酢酸でpH11に調整した水溶液に対し、D-Galを加え、室温で2時間攪拌したところ、TLC上に新たなスポットが現れた。その後、塩化ニッケル(II)を加え、50℃で還流し脱炭酸を行い、樹脂カラム(HCOO⁻型)を用いて未反応の原料であるD-Galを除いた。増炭反応は、予想通りうまく進んだが、¹H NMRにおいてKDNのように3位のデオキシに起因するシグナルがはっきりと現れず、しかも数成分の混合物であることがわかった。この段階では構造決定ができず、また単離、精製も困難であったので、KDNの構造決定法と同様に1位のカルボン酸部分をメチルエステル化した後、水酸基をすべてアセチル化し、構造決定しようと考えた(Scheme 49)。KDNの場合、室温、6時間でメチルエステル化が終了するが、同



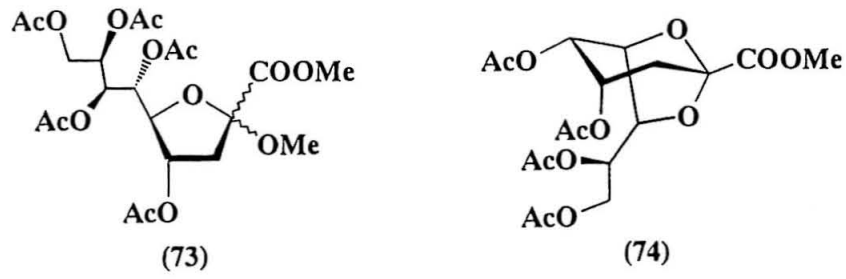
Scheme 49

じように室温、6時間で反応を行ったところ、目的とするメチルエステル体の他に、KDNの場合には温度をかけないと生成しない2-OMe体が生成していた。それは¹H NMRにおいて-COOMeに起因するシグナルの他に、-OMeに起因するシグナルがみられたことにより示唆された。増炭生成物はKDNよりも2位の反応性が高いと考えられるので、反応条件を抑えて0℃でメチルエステル化を行ったところ、2-OMe体は生成されなくなったものの、室温で行ったときよりも他の副生成物が多く存在し、良い結果は得られなかった。そこで、別の方法で構造確認することにした。1992年、小倉ら⁵⁹⁾は、KDNのメチルエステル体に対してFischer法によるメチルグリコシル化反応を行うと、低温では速度論支配による生成物のフラノース型誘導体を得られるが、70℃で5時間以上反応させるとほとんどがβ-ピラノシド型の生成物を得られると報告している(Scheme 50)。そこで、この報告をもと



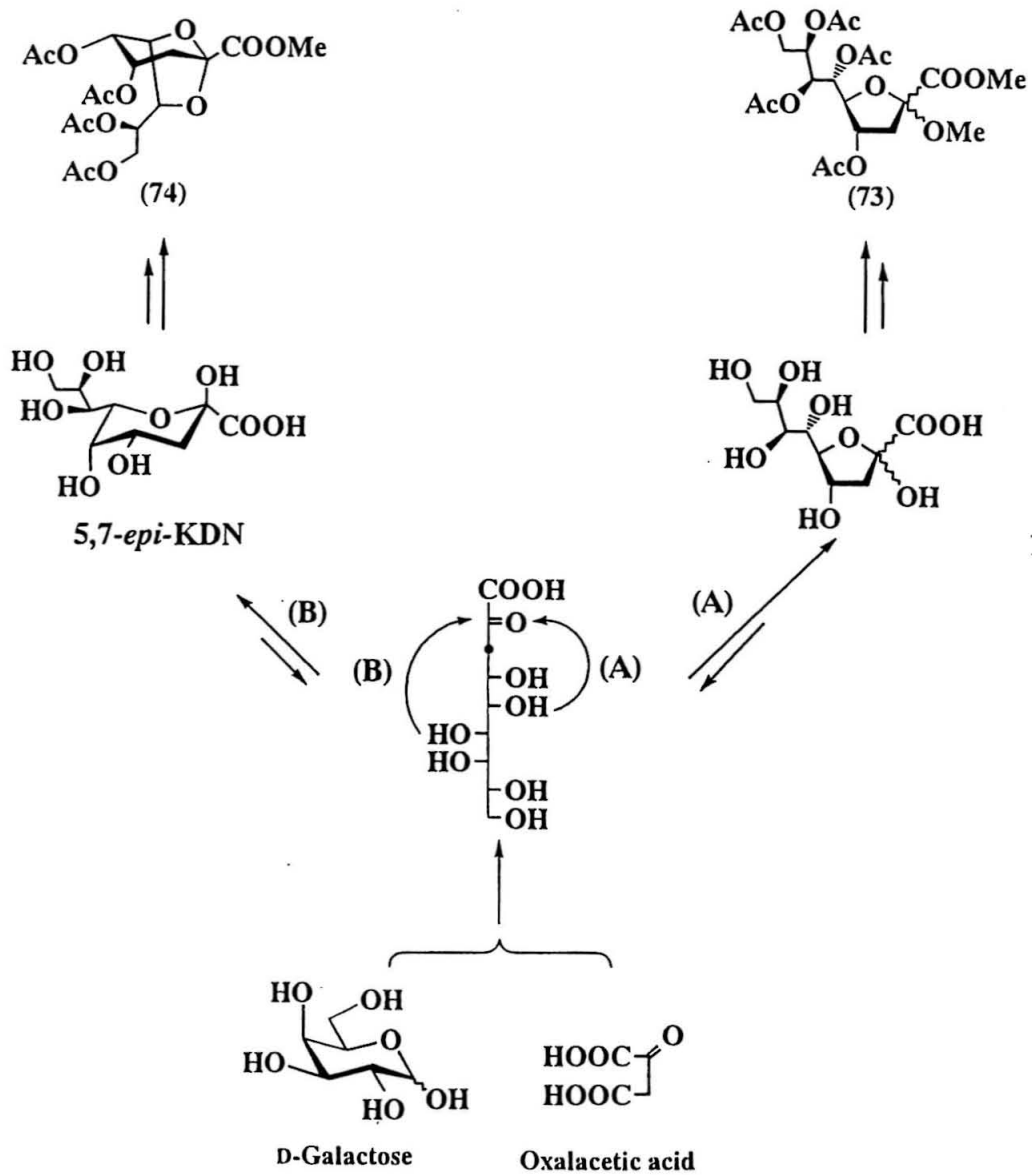
Scheme 50

に、副生成物を減らすことを目的としたメチルグリコシル化反応を行うことにした。メチルエステル体の混合物に対し70°Cで6時間反応を行うと、TLC上では9割程度のメインスポットが確認でき、¹H NMRにおいても、生成物が3成分程度に収束していた。生成物の数は-COOMeや-OMeに起因するシグナルの本数により確認した。この状態において、シリカゲルカラムやTLC板精製でそれぞれを単離しようと考えた。しかし、R_f値がほぼ同じであり、それぞれの単離は不可能であったので、そのままアセチル化することにした。KDNの時と同じようにメチルグリコシル体に対してピリジンと無水酢酸の混合物を0°Cで加え、室温に戻して6時間攪拌すると、5成分程度の混合物が得られた。この段階でも生成物のR_f値がほぼ同じであり、精製は困難ではあったが、度々のシリカゲルカラムやTLC板精製、展開溶媒の検討などの努力の甲斐があって、そのうちの3成分については、¹H NMRにおいて構造が確認できる程度まで何とか精製できた。得られたそれぞれの¹H NMRデータと既に報告されている類似化合物の¹H NMRデータ^{31,59,60})とを比較検討したところ、次のような化合物(73)、(74)が生成していることが推定出来た(Scheme 51)。化合物(73)の生成はKDNの5位(ガラクトースの2位)を保護することにより防げると考えられる。また、化合物(74)の生成はKDNの7位(ガラクト



Scheme 51

ースの4位)を保護することにより抑えられると考えられる(Scheme 52)。そこで、2、4位を部分保護したGal誘導体を原料としてアルドール縮合を行うこととした。

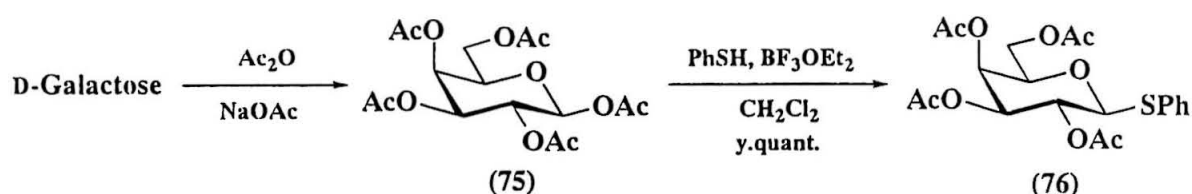


Scheme 52

(2) 部分保護された5,7-*epi*-KDNの合成検討

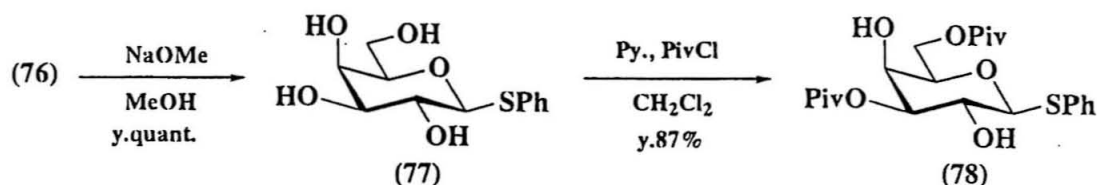
(2-1) 基質の合成

上記の結果を考慮してフラノース型などの異性体の副生を抑えることを主な目的として、5,7-*epi*-KDNの5位と7位にあたるD-ガラクトース(Gal)の2位と4位を部分保護した基質を合成しようと考えた。その際、保護基として水溶性が良く、出来るだけ小さい保護基が適していると考え、MOM基を導入することとした。まず、常法に従ってGalをパーアセチル化し75を得、得られた75をチオグリコシル化して76へと定量的に導いた。75、76の構造は、¹H NMRにおいてケミカル



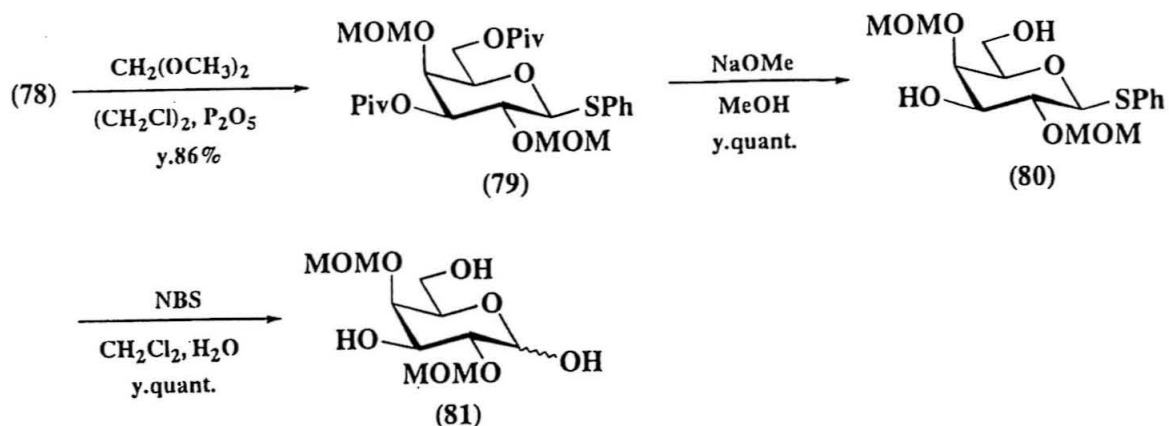
Scheme 53

シフトが文献値と一致したことにより確認した(Scheme 53)。次に76をメタノール中、ナトリウムメトキシドを作用させ、77を定量的に得た。77の構造は、¹H NMRにおいてアセチル基に起因するシグナルが消失したこと、IRスペクトルにおいて3448 cm^{-1} に水酸基に起因する吸収スペクトルが観測されたことにより確認



Scheme 54

した。次に、77のような2,3,4,6位遊離なガラクトース誘導体に対し、以前まで当研究室ではスタニル化法⁶¹⁾による3,6位選択的ピバロイル化を行ってきたが、最近になりピリジン中でピバロイルクロリドを作用させるのみで短時間かつ高収率で3,6位選択的保護が可能であることが判明し、現在、積極的に後者の手法を用いている。そこで77に対し、ピリジン中、ピバロイルクロリドを作用させ、76を収率87%で得た(Scheme 54)。78の構造は、¹H NMRにおいてピバロイル基に起因するシグナルが1.1ppm付近に2官能基(18H分)分観測されたこと、IRスペクトルにおいて1782 cm^{-1} にカルボニル基に起因する吸収が現れたこと、また78をアセチル化したところ、2位と4位に起因するシグナルが低磁場シフトしたことにより確認した。78に対し、ジクロロエタン中で五酸化二リンを触媒とし、ジ



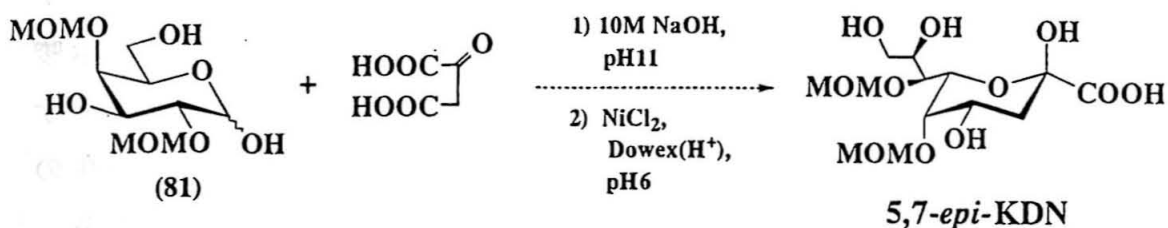
Scheme 55

メトキシメタンを作用させ、2位と4位をMOM化し、79を収率86%で得た。79の構造は、 $^1\text{H NMR}$ においてMOM基に起因する $-\text{OCH}_3$ のシグナルが3.4ppm付近に2官能基(6H分)分観測されたことにより確認した。79に対し、メタノール溶媒中、ナトリウムメトキシドを作用させて脱ピバロイル化を行い、80を定量的に得た。80の構造は、 $^1\text{H NMR}$ においてピバロイル基に起因するシグナル、およびIRスペクトルにおいてカルボニル基に起因する吸収が消失したこと、また元素分析値が計算値と一致したことにより確認した。80を水-ジクロロメタンの体積比1対2の溶液中でNBSを作用させることにより81を得た(Scheme 55)。81の構造は、 $^1\text{H NMR}$ において $-\text{SPh}$ 基に起因するシグナルが消失したことにより確認した。

以上により、Galの2位と4位をMOM基で保護した81が合成できた。

(2-2) 部分保護された糖に対するアルドール縮合の検討

79に対してオキサロ酢酸を用いたアルドール縮合を行い、5位と7位が保護された5,7-*epi*-KDNの合成を考え、検討した。反応条件として、Galに対して行った時と同じ条件で行った(Scheme 56)。Galの場合と同じ反応時間である2時間で



Scheme 56

は、TLC上ではほとんど反応が進まなかった。この原因として、79はGalと比較すると水溶性が低下し、非環状構造を取りにくくなっている可能性があり、反応が進みにくくなっていることが考えられる。従って、反応の進行が確認できるまで攪拌を続けたところ、3日後にはTLC上で若干反応が進んでいた。そこで攪拌を中止し、塩化ニッケル(II)を加え、50℃で還流し、脱炭酸を行った。次に、樹脂カラムによる単離精製を行うこととした。通常の場合、ギ酸を使用してカルボニル基を有する生成物のみを得るのであるが、MOM基が酸に対して脱離しやすい保護基であるということを考慮し、使用するのを避けた。以前、小倉らは、この樹脂カラムにおいてギ酸の代わりに炭酸水素アンモニウムを用い、カルボキシル基の部分アンモニウム塩の形に変え、生成物を得ている。そこで、この方法を用いれば、中性に近い条件下なのでMOM基が脱離する恐れはないと考えられ、試みることにした。炭酸水素アンモニウムを用いた樹脂カラム(HOOC⁻型)で原料の79を除き、カルボキシル基を有する生成物のみを得た。しかし、それが目的物かどうかの判断はこの段階では困難であった。それは生成物に多量の塩を含んでおり、しかも生成物自体の量は少なかった為である。この塩を除くため、水で共沸し¹H NMRを測定したが、KDNの場合に特徴的に観測される3位のデオキシに起因するシグナルは確認できなかった。今後、この樹脂カラムにおいて、他の溶媒を使用して生成物を溶出させるなどの検討をすれば、目的物の構造確認は可能であると考えられる。溶媒として、メタノールを使用したり、濃度の薄いギ酸を使用するなどの方法が考えられる。また、反応条件の検討(反応温度を高めてみるなど)の余地は残っている。これらを試みれば、目的物である5位と7位が保護された5,7-*epi*-KDNが合成できると考えられる。

第3節 まとめ

本章では、様々なKDNやシアル酸の5位や7位の誘導体を合成できる重要中間体である5,7-*epi*-KDNの合成について検討した結果を述べた。第1節では、5,7-*epi*-KDNの有用性について述べた。第2節では、まずD-ガラクトースを用いて5,7-*epi*-KDNの合成の検討を行い、目的物は得られず副反応が優先したことから、それを押さえるため部分保護したD-ガラクトースを原料とする必要性が示唆された。そこで、部分保護されたD-ガラクトースを合成し、それに対してオキサロ酢酸を反応させ、5,7-*epi*-KDNの合成の検討を行った。しかしながら、現在のところ、目的物を確認するには至っていないことから、更なる検討が必要である。

総括

本冊子では、「シアル酸、KDO、及びKDNアナログとそれらのケトシド誘導体の合成」と題し、平成6,7年度の2年間に文部省科学研究費補助金(一般研究C)を受けて行った研究成果について述べた。

第1章においては、アミノ酸合成の際、多用されるアミノ型Horner-Wittig試薬が、ウロソン酸類合成のための増炭試薬として有用であることを見出し、それを用いた新規合成法により、KDO、KDN、及びシアル酸をはじめとする各種ウロソン酸アナログが系統的に合成できることを述べた。またその際、上記試薬のアミノ基の保護基を必要に応じて変えることが出来ることから、幅広い適用範囲をもつ一般性の高い方法であることを明らかにした。

第2章では、第1章で得られた知見を応用し、KDNアナログである5位のみ遊離な5-*epi*-KDNの新規合成について検討を行い、目的物を得るとともに、その5位のS_N2反応により5位アナログ、とりわけ糖鎖間相互作用の分子レベルでの微視的解明を行う上で有用な研究道具になると考えられる安定同位体標識シアル酸合成への道筋を付けたことを述べた。

第3章では、フリーの糖に対する直接増炭法として大変有用なオキサロ酢酸法に着目し、D-ガラクトースを原料とした5,7-*epi*-KDNの新規合成について検討した結果を述べた。その結果より、副反応が優先することが明らかとなったことから、それを抑えるためへの部分保護糖を原料としてさらに検討を行ったが、現在のところ良好な結果を得るには至っていない。

尚、当初の目的としては、研究の進行状況により、はしがきにも述べたような点についても検討する予定であったが、今後の課題として残ったことを付記しておく。

実験の部

本論文に掲載した物性値の測定法及び、装置は次の通りである。融点は、Yanako-MP-52244型融点測定装置、未補正である。比旋光度は、Jasco-DIP-370型旋光計で50mm, 3.5φのガラスセルを用いて測定した。核磁気共鳴装置はJEOL-EX-90型, JEOL-FX-200型, JEOL-EX-270型, JEOL-JNM-A-500型で測定し、特に断りのない限り重クロロホルム(CDCl_3)溶液で、テトラメチルシラン(TMS)を内部標準として用いた。ケミカルシフト値は δ 値(ppm)で、カップリング定数はHzで示した。IRスペクトルは、HITACHI 270-30型赤外分光装置を用い、吸収は波数(cm^{-1})で示した。元素分析はPerkin-Elmer 2400 II型を使用した。シリカゲルカラムクロマトグラフィーは、和光純薬 Wakogel C-300もしくはMERCK Kieselgel 60を用い、薄層クロマトグラフィー(TLC)には、MERCK Kieselgel 60 F254 Art 1.05715を使用した。

Methyl 2-(benzyloxycarbonylamino)-2-hydroxyacetate(7)

酒石酸(500mg, 2.81mmol)から得られるグリオキシル酸(5)とカルバミン酸ベンジル(6)(635mg, 3.00mmol)をベンゼンに溶かし、これに脱水装置を付け、12時間還流を行った。TLCで原料消失を確認後、反応溶液をロータリーエバポレーターで濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(*n*-Hexane : EtOAc = 1 : 1)で精製し7を収率95%で得た。

IR(cm^{-1})

3340, 1752, 1698

^1H NMR(200MHz)

7.39(5H, s, NH-Z), 6.14(1H, bs, NH-Z), 5.51(1H, d, CH), 5.18(2H, s, Ph-CH₂-), 4.26(1H, bs, OH), 3.81(3H, s, COOMe)

E. A.	C	H	N
Calcd.	55.23%	5.48%	5.86%
Found.	54.68%	5.34%	5.81%

$[\alpha]_{\text{D}}^{25} = 0^{\circ}$ (c 0.8, CHCl₃)(RSmixture)

Methyl 2-benzyloxycarbonylamino-2-(diethoxyphosphoryl)acetate(A)

7(100mg, 0.42mmol)をトルエン1mlに溶かし、三塩化リン(69.0mg, 0.46mmol)を加え、TLCで原料消失を確認後、反応溶液を炭酸水素ナトリウム水溶液に開けた。この溶液を酢酸エチルで抽出後に水、飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。これを濾別し有機層をロータリーエバポレーターで濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(*n*-Hexane : EtOAc = 1 : 1)で精製しAを収率70%で得た。

IR(cm^{-1})

3232, 3040, 2980, 1753, 1713

E. A.	C	H	N
Calcd.	50.28%	5.91%	3.91%
Found.	50.04%	6.41%	3.89%

$[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -0.56^{\circ}$ (c 1.06, CHCl₃)(RSmixture)

2,3:5,6-Di-*O*-isopropylidene-1-*O*-*t*-butyldimethylsilyl- α -D-mannitol(10)

9(11.5g, 43.0mmol)をジメチルホルムアミド30mlに溶かし0°Cに冷却後、*t*-ブ

チルジメチルシリルクロライド(7.27g, 47.3mmol)とイミダゾール(5.86g, 86mmol)を加え攪拌した。TLCで原料消失を確認後、反応溶液を水に開け、酢酸エチルで抽出後に水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。これを濾別し、有機層をロータリーエバポレーターで濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(*n*-Hexane : EtOAc = 1 : 1)で精製しシラップ(10)を9から収率95%で得た。

IR(cm^{-1})

3490, 2932, 1464, 1383

^1H NMR(200MHz)

4.39(1H, m, H-4), 4.24(1H, ddd, $J_{4,5}=6.4\text{Hz}$, $J_{5,6}=3.9\text{Hz}$, $J_{5,6'}=6.4\text{Hz}$, H-5), 4.16 ~ 3.63(6H, m, H-1 ~ H-6'), 3.19(1H, d, OH), 1.50 ~ 1.36(3H \times 4, isop-Me), 0.91(3H \times 3, s, *t*-Bu), 0.11(6H, s, SiMe₂)

E. A.	C	H
Calcd.	57.41%	9.63%
Found.	57.21%	9.45%

$[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -19.8^\circ$ (c 0.95, CHCl₃)(RS mixture)

4-*O*-Acetyl-2,3:5,6-di-*O*-isopropylidene-1-*O*-*t*-butyldimethylsilyl- α -D-mannitol
(11)

10に常法によるアセチル化を行いシラップ(11)を定量的に得た。

IR(cm^{-1})

2938, 1749, 1464, 1373

^1H NMR(200MHz)

4.33(1H, dd, $J_{2,3}=6.3\text{Hz}$, H-3), 4.23(1H, ddd, $J_{5,6}=5.9\text{Hz}$, H-5), 4.23(1H, ddd, $J_{1,2}=6.1\text{Hz}$, H-2), 4.00(1H, dd, $J_{1,1'}=8.6\text{Hz}$, H-1), 3.91(1H, dd, $J_{1',2}=6.4\text{Hz}$, H-1'), 3.74(1H, dd, $J_{6,6'}=10.8\text{Hz}$, H-6), 3.64(1H, dd, $J_{5,6}=5.4\text{Hz}$, H-6'), 2.09(3H, s, OAc), 1.49 ~ 1.35(12H, Me \times 4), 0.89(9H, s, *t*-Bu), 0.09 ~ 0.07(3H \times 2, s, SiMe₂)

E. A.	C	H
Calcd.	57.38%	9.15%
Found.	57.47%	9.06%

$[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -36.0^\circ$ (c 0.30, CHCl₃)

4-*O*-Benzyl-2,3:5,6-di-*O*-isopropylidene-1-*O*-*t*-butyldimethylsilyl- α -D-mannitol
(12)

10(7.0g, 18mmol)をジメチルホルムアミド20mlに溶かし、水素化ナトリウム(1.53g, 36.0mmol)をゆっくり加え、15分間攪拌した。この溶液に臭化ベンジル(2.10ml, 27.0mmol)を氷冷化でゆっくり滴下し、室温に戻した後に、TLCで原料消失を確認後、ナトリウムメトキサイドを加え、これを氷水に開けた。反応溶液を酢酸エチルで抽出後に水、飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。これを濾別し有機層をロータリーエバポレーターで濃縮した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(*n*-Hexane : EtOAc = 8 : 1)で精製しシラップ(12)を収率90%で得た。

IR(cm^{-1})

2932, 1374

4-*O*-Benzyl-2,3:5,6-di-*O*-isopropylidene- α -D-mannitol(13)

12(3.0g, 6.42mmol)をテトラヒドロフランmlに溶かし、フッ化-*t*-ブチルアンモニウム(3.03g, 9.46mmol)を加えた。TLCにて原料消失を確認後、反応溶液をロータリーエバポレーターで濃縮した後、クロロホルムで抽出し、水、飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。これを濾別し有機層をロータリーエバポレーターで濃縮した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(*n*-Hexane : EtOAc = 8 : 1)で精製し、シラップ(13)を収率88%で得た。

IR(cm^{-1})

3454, 2986, 1458, 1383

^1H NMR(200MHz)

4.79(2H, s, Ph-CH₂-), 4.23~4.06(4H, m, H-2, H-3, H-4, H-5), 3.91~3.81(1H, m, H-6'), 3.75~3.71(3H, m, H-1, H-1', H-6), 2.17(1H, s, OH), 1.51~1.33(3H×4, isop-Me)

E. A.	C	H
Calcd.	64.75%	8.01%
Found.	64.36%	7.83%

$[\alpha]_{\text{D}}^{25} = +69.6^{\circ}$ (c 0.69, CHCl₃)

1-*O*-Acetyl-4-*O*-benzyl-2,3:5,6-di-*O*-isopropylidene- α -D-mannitol(14)

13に常法によるアセチル化を行い、シラップ(14)を定量的に得た。

IR(cm^{-1})

2986, 1740, 1458, 1377

^1H NMR(200MHz)

4.88, 4.72(2H, ABq, Ph-CH₂-), 4.41~4.28(2H, m, H-1, H-1'), 4.25~3.69(6H, m, H-2~H-6'), 2.10(3H, s, Ac), 1.50~1.34(3H \times 4, isop-Me)

E.A.	C	H
Calcd.	63.94%	7.66%
Found.	63.90%	7.90%

$[\alpha]_{\text{D}}^{25} = +63.1^\circ$ (c 1.03, CHCl₃)

(15)

反応はアルゴン気流下で行った。精製した塩化メチレン8mlにオキザリルクロリド(0.16g, 1.27mmol)を加え-78 $^\circ\text{C}$ に冷却した。続いてジメチルスルホキシド(20.0mg, 2.55mmol)を滴下し10分間攪拌した。この溶液に13(225mg, 0.64mmol)を塩化メチレンに溶かして加え、さらに30分後、トリエチルアミンを加えpHを7~8にした後、室温に戻した。反応溶液を炭酸水素ナトリウム水溶液に開け、よく洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。これを濾別し有機層をロータリーエバポレーターで濃縮し、シラップ15を得た。15は水素化ホウ素ナトリウム/エタノールで還元し13を得たことから、アルデヒド体であることを確認した。

Methyl (2-benzyloxycarbonylamino)-6-*O*-benzyl-4,5:7,8-di-*O*-isopropylidene- α -D-manno-2-octene-1-oate(16)

反応はアルゴン気流下で行った。Horner-Wittig試薬(A)(542mg, 1.50mmol)を、塩化メチレン5mlに溶かし、次いで水素化ナトリウムをゆっくりと加え10分間攪拌した。この溶液に15(260mg, 0.74mmol)を室温でゆっくり滴下した。TLCにて原料消失を確認後、反応溶液を陽イオン交換樹脂(Dowex 50W-X8)で中和した。中和後これをセライト濾過し、濾液をロータリーエバポレーターで濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(*n*-Hexane : EtOAc = 2 : 1)で精製し、16のEZ混合物(E : Z = 3 : 2)を収率80%で得た。

Z compound

IR(cm^{-1})

2986, 1728, 1650

^1H NMR(500MHz)

6.68(2H, m, NH-Z), 5.15(2H, q, NH-Z), 5.03(2H, ABq, Ph-CH₂-), 4.60(1H, d, H-4), 4.49(1H, m, H-5), 4.27(1H, m, H-7), 4.09(2H, m, H-8, H-8'), 3.57(3H, s, COOMe), 1.51~1.33(12H, m, isop-Me)

E. A.	C	H	N
Calcd.	64.79%	6.70%	2.52%
Found.	64.47%	6.69%	2.47%

$[\alpha]_D^{25} = +58.8^\circ$ (c 0.51, CHCl₃)

E compound

IR(cm^{-1})

2988, 1718, 1654

^1H NMR(500MHz)

7.03(1H, m, H-3), 6.75(1H, bs, NH-Z), 5.47(1H, dd, $J_{4,5} = 7.3\text{Hz}$, H-4), 5.08(2H, NH-Z), 4.73(2H, ABq, Ph-CH₂-), 4.46(1H, dd, $J_{5,6} = 3.1\text{Hz}$, H-5), 4.21(1H, ddd, $J_{7,8} = 3.7\text{Hz}$, $J_{7,8'} = 2.7\text{Hz}$, H-7), 4.05(2H, m, H-8, H-8'), 3.82(3H, s, COOMe), 3.69(1H, dd, $J_{6,7} = 3.4\text{Hz}$, H-6), 1.49~1.34(12H, m, isop-Me)

Methyl (3-deoxy-2-keto)-6-O-benzyl-4,5:7,8-di-O-isopropylidene- α -D-manno-2-octene-1-oate(17)

16(30.0mg, 0.05mmol)をベンゼン1mlに溶かし、50%wtの5%Pd-Cを加え水素ガスをバブリングした。TLCで原料消失を確認後、反応溶液をセライト濾過し、濾液をロータリーエバポレーターで濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(*n*-Hexane : EtOAc = 2 : 1)で精製し、17を収率65%で得た。

IR(cm^{-1})

1731

^1H NMR(500MHz)

4.79(2H, ABq, Ph-CH₂-), 4.73(1H, m, H-4), 4.26(1H, dd, $J_{5,6} = 5.8\text{Hz}$), 4.15(1H, m, H-7), 4.11(1H, m, H-8), 3.88(1H, dd, $J_{7,8} = 0.9\text{Hz}$, $J_{8,8'} = 6.7\text{Hz}$,

H-8'), 3.83(3H, s, COOMe), 3.61(1H, dd, $J_{6,7}=5.8$, H-6), 3.25(1H, dd, $J_{3,3'}=16.4\text{Hz}$, $J_{3,4}=8.5\text{Hz}$, H-3), 3.16(1H, dd, $J_{3',4}=4.9\text{Hz}$, H-3')

3-Deoxy-4,5:7,8-di-*O*-isopropylidene- α -D-manno-2-octulopyranosonate(18)

17(30.0mg, 0.07mmol)をエタノール1mlに溶かし、触媒量の10%Pd(OH)₂-Cを加え水素ガスをバブリングした。TLCで原料消失を確認後、反応溶液をセライト濾過し、濾液をロータリーエバポレーターで濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(*n*-Hexane : EtOAc = 2 : 1)($R_f=0.2$)で精製し18を収率60%で得た。

Lit.⁴⁸⁾

¹H NMR(250MHz)

4.51(1H, dd, $J_{4,5}=6.4\text{Hz}$, $J_{3,4}=4.9\text{Hz}$, H-4), 4.35(1H, ddd, $J_{6,7}=8.2\text{Hz}$, H-7), 4.26(1H, $J_{5,6}=2.1\text{Hz}$, H-5), 4.08(H-8'), 3.98(H-8), 3.89(H-6), 2.50(1H, dd, $J_{3,3'}=14.3\text{Hz}$, H-3'), 1.90(1H, dd, $J_{3,4}=6.7\text{Hz}$, H-3)

This work

¹H NMR(500MHz)

4.51(1H, m, H-4), 4.34(1H, m, H-7), 4.26(1H, dd, $J_{4,5}=6.7\text{Hz}$, $J_{5,6}=2.1\text{Hz}$, H-5), 4.08(1H, m, H-8'), 3.98(1H, m, H-8), 3.89(1H, dd, $J_{6,7}=8.4\text{Hz}$, H-6), 2.50(1H, dd, $J_{3',4}=6.4\text{Hz}$, H-3'), 1.90(1H, dd, $J_{3,4}=4.9\text{Hz}$, $J_{3,3'}=14.4\text{Hz}$, H-3)

2,3,4,5,6,7-Hexa-*O*-benzyl-D-glycero-D-galacto-diethyl-dithioacetal(21)

20(1.00g, 4.80mmol)を濃塩酸3mlに溶かし、これを0°Cに冷却した。この溶液にエタノール6mlをゆっくり滴下し、TLCで原料消失を確認後、反応溶液を水酸化ナトリウムで中和した。中和後これをセライト濾過し、濾液をロータリーエバポレーターで濃縮した。残渣を乾燥し、これをジメチルホルムアミド20mlに溶かし、0°Cに冷却後、水素化ナトリウム(1.29g, 33.6mmol)をゆっくり加え、15分間攪拌した。この溶液に臭化ベンジル(5.75ml, 33.6mol)をゆっくり滴下し、TLCで原料消失を確認後、反応溶液に過剰のナトリウムメトキシドを加え、これを氷水に開けた。反応溶液を酢酸エチルで抽出後に、水、飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。これを濾別し有機層をロータリーエバポレーターで濃縮した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(*n*-Hexane : EtOAc

=8 : 1)で精製し、シラップ(21)をヘプトースから収率70%で得た。

IR(cm^{-1})

3058, 3028, 2866, 1662

^1H NMR(500MHz)

7.46~7.12(30H, m, aromatic), 4.80~4.28(14H, m, Ph-CH₂-, H-1, H-2), 4.00~3.71(6H, m, H-3, H-4, H-5, H-6, H-7, H-7'), 2.62~2.61(2H, q, SEt), 2.46~2.42(2H, q, SEt), 1.15~1.12(3H, t, SEt), 1.08~1.06(3H, t, SEt)

Methyl (2-benzyloxycarbonylamino)-4,5,6,7,8,9-hexa-O-benzyl-D-glycero-D-galacto-2-nonen-1-oate(23)

21を75%アセトニトリル水溶液8mlに溶かし、ヨウ化メチル(1.78ml, 28.8mmol), 炭酸ナトリウム(307mg, 2.88mmol)を加え、45℃で攪拌した。TLCで原料消失を確認後、反応溶液を水に開け、酢酸エチルで抽出後に、水、飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。これを濾別し有機層をロータリーエバポレーターで濃縮し、22を得た。

一方、Horner-Wittig試薬(A)(124mg, 0.34mmol)を塩化メチレン3mlに溶かし、次いで水素化ナトリウム(11.0mg, 0.27mmol)をゆっくり加え、10分間攪拌した。この溶液に、22(100mg, 0.146mmol)を室温でゆっくり滴下し、TLCで原料消失を確認後、反応溶液を陽イオン交換樹脂(Dowex 50W-X8)で中和した。中和後、これをセライト濾過し、濾液をロータリーエバポレーターで濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(*n*-Hexane : EtOAc = 4 : 1)で精製し23のEZ混合物(E : Z = 1 : 1)を21から収率80%で得た。

Z compound

IR(cm^{-1})

1726, 1660

^1H NMR(500MHz)

7.38~7.12(35H, m, aromatic), 7.03(1H, bs, NH), 6.29(1H, d, H-3), 5.09(2H, q, NH-Z), 4.55~4.39(13H, m, Ph-CH₂-, H-4), 4.11(1H, m, H-6), 3.96(1H, dd, $J_{6,7}=3.4\text{Hz}$, $J_{7,8}=7.0\text{Hz}$, H-7), 3.89(1H, dd, $J_{4,5}=3.2\text{Hz}$, $J_{5,6}=7.8\text{Hz}$, H-5), 3.83(1H, dd, $J_{8,9}=3.2\text{Hz}$, $J_{9,9'}=10.3\text{Hz}$, H-9), 3.81(1H, ddd, $J_{8,9'}=3.6\text{Hz}$, H-8), 3.73(3H, bs, COOMe), 3.65(1H, d, H-9')

E compound

IR(cm^{-1})

1738, 1658

^1H NMR(500MHz)

7.37~7.17(35H, m, aromatic), 6.84(2H, m, NH, H-3), 5.29(1H, dd, H-4), 5.12(2H, q, NH-Z), 4.70~4.29(12H, m, Ph- CH_2 -), 4.07(1H, m, H-6), 3.87(4H, m, H-5, H-7, H-9, H-9'), 3.70(1H, m, H-8), 3.58(3H, s, COOMe)

Methyl (3-deoxy-2-keto)-4,5,6,7,8,9-hexa-*O*-benzyl-D-glycero-D-galacto-2-nonen-1-oate(24)

23(100mg, 0.11mmol)をベンゼン3mlに溶かし、50%wtの5%Pd-Cを加え水素ガスをバブリングした。TLCで原料消失を確認後、反応溶液をセライト濾過し、濾液をロータリーエバポレーターで濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(*n*-Hexane : EtOAc = 4 : 1)で精製し24を収率40%で得た。

IR(cm^{-1})

1728

^1H NMR(500MHz)

7.30~7.22(30H, m, aromatic), 4.47~4.41(12H, m, Ph- CH_2 -), 4.23(1H, ddd, $J_{3,4}=8.1\text{Hz}$, H-4), 3.97(1H, dd, $J_{4,5}=4.3\text{Hz}$, $J_{5,6}=3.0\text{Hz}$, H-5), 3.83(1H, dd, $J_{6,7}=10.2\text{Hz}$, H-6), 3.81~3.76(2H, m, H-8, H-9), 3.72~3.66(2H, m, H-7, H-9'), 3.65(3H, s, COOMe), 3.30(1H, dd, $J_{3,3'}=17.2\text{Hz}$, H-3), 3.03(1H, dd, $J_{3',4}=3.9\text{Hz}$, H-3')

(25)

24(30.0mg, 0.036mmol)をエタノールに溶かし、触媒量の10%Pd(OH)₂-Cを加え水素ガスをバブリングした。TLCで原料消失を確認後、反応溶液をセライト濾過し、濾液をロータリーエバポレーターで濃縮した。残渣をメタノール1mlに溶かし、過剰の陽イオン交換樹脂(Dowex 50W-X8)で煮沸、脱水し25を収率30%で得た。

Lit.¹¹⁾

^1H NMR

3.97(1H, ddd, $J_{4,5}=9.0\text{Hz}$, H-4), 3.92~3.84(2H, m, H-8, H-9), 3.92(1H, dd,

$J_{7,8}=9.0\text{Hz}$, H-7), 3.81(1H, dd, $J_{6,7}=1.3\text{Hz}$, H-6), 3.81(3H, s, OMe), 3.58(1H, dd, $J_{5,6}=9.9\text{Hz}$, H-5), 3.38(3H, s, OMe), 2.35(1H, dd, $J_{3',4}=5.1\text{Hz}$, H-3'), 1.74(1H, dd, $J_{3,3'}=13.3\text{Hz}$, $J_{3,4}=11.4\text{Hz}$, H-3)

This work

$^1\text{H NMR}$ (500MHz, D_2O , Acetone)

3.97(1H, ddd, $J_{4,5}=8.9\text{Hz}$, H-4), 3.92~3.84(3H, m, H-7, H-8, H-9), 3.81(1H, dd, $J_{6,7}=1.3\text{Hz}$, H-6), 3.81(3H, s, OMe), 3.76~3.68(1H, m, H-9'), 3.59(1H, dd, $J_{5,6}=10.0\text{Hz}$, H-5), 2.47(1H, dd, $J_{3',4}=5.2\text{Hz}$, H-3'), 1.74(1H, dd, $J_{3,3'}=13.2\text{Hz}$, $J_{3,4}=11.5\text{Hz}$, H-3)

2,3:4,5:6,7-Tri-*O*-isopropylidene-*D*-glycero-*D*-galacto-diethyl-dithioacetal(26)

20(2.00g, 9.60mmol)を濃塩酸5mlに溶かし、これを0°Cに冷却した。この溶液にエタンチオール10mlをゆっくり滴下し、TLCで原料消失を確認後、反応溶液を水酸化ナトリウムで中和した。中和後これをセライト濾過し、濾液をロータリーエバポレーターで濃縮した。残渣を乾燥し、これに過剰のアセトンジメチルアセタール、アセトン、ならびに触媒量のトシル酸を加え、超音波照射した。TLCで原料消失を確認後、反応溶液をロータリーエバポレーターで濃縮した後、残渣を酢酸エチルで抽出後に、水、飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。これを濾別し有機層をロータリーエバポレーターで濃縮した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(*n*-Hexane : EtOAc = 8 : 1)で精製し、シラップ(26)をヘプトースから収率70%で得た。

IR(cm^{-1})

2984, 2932, 2866, 1456

$^1\text{H NMR}$ (200MHz)

4.41~4.01(8H, m, H-1~H-8'), 2.79~2.70(2H × 2, m, SEt), 1.61~1.36(3H × 6, m, isop-Me), 1.31~1.22(3H × 2, m, SEt)

Methyl (2-*t*-butoxycarbonylamino)-4,5:6,7:8,9-tri-*O*-isopropylidene-*D*-glycero-*D*-galacto-2-nonen-1-oate(28)

26(104mg, 0.24mmol)を75%アセトニトリル水溶液8mlに溶かし、ヨウ化メチル(0.60ml, 0.95mmol), 炭酸ナトリウム(101mg, 0.95mmol)を加え、45°Cで攪拌

した。TLCで原料消失を確認後、反応溶液を水に開け、酢酸エチルで抽出後に、水、飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。これを濾別し有機層をロータリーエバポレーターで濃縮し、**27**を得た。

一方、Horner-Wittig試薬(**B**)(106mg, 0.29mmol)を塩化メチレン5mlに溶かし、次いで水素化ナトリウム(9.00mg, 0.22mmol)をゆっくり加え、10分間攪拌した。この溶液に、**27**(75mg, 0.15mmol)を室温でゆっくり滴下し、TLCで原料消失を確認後、反応溶液を陽イオン交換樹脂(Dowex 50W-X8)で中和した。中和後、これをセライト濾過し、濾液をロータリーエバポレーターで濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(*n*-Hexane : EtOAc = 4 : 1)で精製し**28**のEZ混合物(E : Z = 1 : 2)を**27**から収率80%で得た。

EZ mixture

¹H NMR(500MHz)

7.18(1H, bs, NHBoc(Z)), 6.80(2H, bs, NHBoc(E), H-3(E)), 6.05(1H, d, $J_{3,4}=7.9$ Hz, H-3(Z)), 5.50(1H, dd, H-4(E)), 4.77(1H, dd, H-4(Z)), 4.27 ~ 3.80(5H, m, H-5からH-9'), 3.85(3H, s, OMe(E)), 3.78(3H, s, OMe(Z)), 1.58 ~ 1.35(Me × 6(E,Z), Boc(E,Z))

(29)

28(54.0mg, 0.105mmol)をメタノール2mlに溶かし、これに濃塩酸0.1mlを加え40℃で攪拌した。TLC原料消失を確認後、反応溶液を陰イオン交換樹脂(OH⁻型)で中和した。中和後これをセライト濾過し、濾液をロータリーエバポレーターで濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(CHCl₃ : MeOH = 8 : 1)で精製し、**29**を収率50%、**29**を収率20%で得た。

¹H NMR(500MHz, D₂O, Acetone)

5.58(1H, m, H-3), 4.01(1H, dd, $J_{8,9}=1.6$ Hz, $J_{9,9'}=9.8$ Hz, H-9), 3.97(1H, dd, $J_{8,9'}=0.6$ Hz, H-9'), 3.88(1H, dd, H-4), 3.84 ~ 3.79(3H, m, H-6, H-7, H-8), 3.68(1H, dd, $J_{4,5}=11.6$ Hz, $J_{5,6}=5.5$ Hz, H-5), 3.35(3H, s, OMe)

2,3:5,6-Di-*O*-isopropylidene-4-*O*-methoxymethyl-1-*O*-*t*-butyldimethylsilyl-D-mannitol(**30**)

10をDMFに溶解させ、水素化ナトリウムをゆっくり加えた。30分後、0℃に冷却し、クロロメチルメチルエーテルをゆっくり滴下し、室温で攪拌した。TLCで

原料の消失を確認後、0°Cに冷却し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えてクエンチした。反応溶液を酢酸エチルで抽出、水、食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(*n*-Hexane : EtOAc = 4 : 1)で精製しシラップ状の**30**を(収率82%)得た。

¹H NMR(270MHz)

4.83(2H, s, MOM-CH₂-), 4.22~3.94(6H, m), 3.86(1H, dd), 3.71(1H, dd), 3.41(3H, s, MOM-CH₃), 1.45, 1.40, 1.35, 1.34(3H×4, each s, isop-CH₃), 0.90(9H, s, TBDMS-*t*-Bu), 0.08(3H×2, s, TBDMS-CH₃)

E.A.	C	H
Calcd.	57.11%	9.59%
Found.	56.81%	9.13%

2,3:5,6-Di-*O*-isopropylidene-4-*O*-methoxymethyl-D-mannitol(**31**)

30をテトラヒドロフラン(THF)に溶解させ、フッ化テトラブチルアンモニウムを加えて、室温で攪拌した。TLCで原料の消失を確認後、反応溶液を濃縮した。残渣をクロロホルムで抽出し、水、飽和食塩水で洗浄、硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(*n*-Hexane : EtOAc = 2 : 1)で精製しシラップ状の**31**を(収率85%)得た。

¹H NMR(270MHz)

4.38(1H, d, $J_{6,6'}=6.9\text{Hz}$), 4.24(1H, ddd, $J_{6,6'}=6.8\text{Hz}$), 4.15~3.97(4H, m), 3.82(1H, dd, $J=10.9\text{Hz}$, 3.6Hz), 1.50, 1.40, 1.38, 1.35(3H×4, each s, isop-CH₃)

E.A.	C	H
Calcd.	54.89%	8.55%
Found.	54.81%	8.34%

1-*O*-Acetyl-2,3:5,6-di-*O*-isopropylidene-4-*O*-methoxymethyl-D-mannitol(**32**)

31を常法によりアセチル化し、シラップ状の**32**を得た。

IR(cm⁻¹)

2950, 1730, 1372, 1244

¹H NMR(270MHz)

4.80(2H, ABq, MOM-CH₂-), 4.33(2H, m, H-1, H-1'), 4.25~3.92(5H, m, H-3,

H-4, H-5, H-6, H-6'), 3.81(1H, m, H-2), 3.40(3H, s, MOM-CH₃), 2.11(3H, s, Ac), 1.49, 1.41, 1.37, 1.344(3H × 4, each s, isop-CH₃)

2,3:5,6-Di-*O*-isopropylidene-4-*O*-methoxymethyl-D-mannitol(33)

アルゴン(Ar)気流下、CH₂Cl₂にオキザリルクロリド(0.93ml)を加え攪拌した。-78°Cに冷却した後、CH₂Cl₂で希釈したジメチルスルホキシド(DMSO, 1.5ml)をゆっくり滴下した。30分後、32(1.909g)をCH₂Cl₂に溶かし、ゆっくり滴下した。さらに30分後、CH₂Cl₂で希釈したトリエチルアミン(3.8ml)をゆっくり滴下し、pHを7~10にした。TLCで原料消失を確認後、室温に戻し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、中和した後、クロロホルムで抽出した。水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮した。さらに、残渣を酢酸エチルに溶かし、水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮した。ここでは特に精製、確認は行わず、次の工程に進んだ。

¹H NMR(200MHz)

9.50 (1H, s, CHO)

Methyl (2-*t*-butoxycarbonylamino)4,5:7,8-di-*O*-isopropylidene-6-*O*-methoxymethyl-D-*manno*-2-octenoate(34)

アルゴン(Ar)気流下、Horner-Wittig試薬(B)(2.95g)をCH₂Cl₂に溶解させ、水素化ナトリウム(287mg)を加え、室温で20分攪拌した。この溶液にCH₂Cl₂で希釈した33(1.898g)をゆっくり滴下した。TLCで原料の消失を確認後、反応溶液を陽イオン交換樹脂(Dowex H⁺型)で中和し、樹脂を濾別した後、濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(*n*-Hexane : EtOAc = 2 : 1)で精製しシラップ状の34のEZ混合物(E : Z = 1 : 1)を31から2工程収率80%で得た。

IR(cm⁻¹)

2980, 1730, 1514, 1370

Methyl (methyl 3-deoxy)-4,5,7,8-tetra-*O*-acetyl-D-*manno*-octulosonate(35)

34をメタノールに溶解させ、これに3M塩酸-メタノールを加え、60°Cで攪拌した。TLCで原料の消失を確認後、反応溶液を陰イオン交換樹脂(Dowex OH⁻型)で中和し、樹脂を濾別した後、濃縮した。残渣をピリジン、無水酢酸で処理してア

セチル化し、35を収率20%で得た。

Lit.⁵⁴⁾

¹H NMR

5.30(3H, m), 4.60(1H, dd, $J=12.3\text{Hz}$, 2.3Hz), 4.19(1H, dd, $J=12.4\text{Hz}$, 3.9Hz),
4.10(1H, dd, $J=9.8\text{Hz}$, 0.9Hz), 3.83(3H, s), 3.27(3H, s), 2.15(2H, m), 2.09,
2.08, 2.01, 1.98(3H×4, each s, isop-Me)

$[\alpha]_{\text{D}}^{25} = +79.1^{\circ}$ (c 0.23, CHCl₃)

This work

¹H NMR(500MHz)

5.30(3H, m, H-4, H-5, H-7), 4.60(1H, dd, $J_{7,8}=2.4\text{Hz}$, $J_{8,8'}=12.2\text{Hz}$, H-8)
4.19(1H, dd, $J_{7,8'}=3.9\text{Hz}$, H-8'), 4.10(1H, dd, $J_{4,5}=10.0\text{Hz}$, $J_{5,6}=1.2\text{Hz}$),
3.83(3H, s, COOMe), 3.27(3H, s, OMe), 2.15(2H, m, H-3, H-3'), 2.09, 2.08,
2.01, 1.98(3H×4, each s, Ac)

$[\alpha]_{\text{D}}^{25} = +80.0^{\circ}$ (c 0.37, CHCl₃)

2-*O*-3-*N*-Isopropylidene-4,5:6,7-di-*O*-isopropylidene-D-glycero-D-galacto-
diethyl-1-dithioacetal(38)

37(5.02g, 20.0mmol)を濃塩酸11mlに溶かし、これを0℃に冷却した。この溶液にエタンチオール11mlをゆっくり滴下し、TLCで原料消失を確認後、反応溶液を水酸化ナトリウムで中和した。中和後これをセライト濾過し、濾液をロータリーエバポレーターで濃縮した。残渣を乾燥し、これに過剰のアセトンジメチルアセタール、アセトン、ならびに触媒量のトシル酸を加え、超音波照射した。TLCで原料消失を確認後、反応溶液をロータリーエバポレーターで濃縮した後、残渣を酢酸エチルで抽出後に、水、飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。これを濾別し有機層をロータリーエバポレーターで濃縮した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(*n*-Hexane : EtOAc = 2 : 1)で精製し、シラップ38をヘプトースから収率54%で得た。

IR(cm⁻¹)

2980, 1659

¹H NMR(500MHz)

4.55(1H, dd, $J_{2,3}=1.5\text{Hz}$, $J_{3,4}=1.5\text{Hz}$, H-3), 4.35(1H, dd, $J_{1,2}=7.9\text{Hz}$, H-2),

4.24(1H, dd, $J_{4,5}=7.6\text{Hz}$, H-4), 4.21(1H, dd, $J_{6,7}=6.1\text{Hz}$, $J_{7,7'}=8.6\text{Hz}$, H-7), 4.06(1H, ddd, $J_{5,6}=8.8\text{Hz}$, $J_{6,7'}=5.8\text{Hz}$, H-6), 3.91(1H, dd, H-7'), 3.84(1H, d, H-1), 3.82(1H, dd, H-5), 2.80~2.64(2H×2, m, SEt), 2.19(3H, s, NHAc), 1.76~1.33(3H×6, isop-Me), 1.29~1.25(3H×2, m, SEt)

Methyl (2-*t*-butoxycarbonylamino)-4-*O*-5-*N*-isopropylidene-6,7:8,9-di-*O*-isopropylidene-*D*-glycero-*D*-galacto-2-nonen-1-oate(**40**)

38(117mg, 0.26mmol)を75%アセトニトリル水溶液5mlに溶かし、ヨウ化メチル(0.63ml, 10.4mmol), 炭酸ナトリウム(110mg, 1.04mmol)を加え、45°Cで撹拌した。TLCで原料消失を確認後、反応溶液を水に開け、酢酸エチルで抽出後に、水、飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。これを濾別し有機層をロータリーエバポレーターで濃縮し、**39**を得た。

一方、Horner-Wittig試薬(**B**)(126mg, 0.39mmol)を塩化メチレン2mlに溶かし、次いで水素化ナトリウム(16.0mg, 0.39mmol)をゆっくり加え、10分間撹拌した。この溶液に、**39**(189mg, 0.26mmol)を室温でゆっくり滴下し、TLCで原料消失を確認後、反応溶液を陽イオン交換樹脂(Dowex 50W-X8)で中和した。中和後、これをセライト濾過し、濾液をロータリーエバポレーターで濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(*n*-Hexane : EtOAc = 1 : 1)で精製し**40**のEZ混合物(E : Z = 1 : 2)を**38**から収率80%で得た。

E compound

IR(cm^{-1})

2986, 1728, 1644

^1H NMR(500MHz)

6.69(1H, d, $J_{3,4}=10.1\text{Hz}$, H-3), 6.75(1H, s, NH), 5.78(1H, dd, $J_{4,5}=1.8\text{Hz}$, H-4), 4.23~4.21(2H, m, H-5, H-6), 4.15(1H, dd, $J_{8,9}=6.1\text{Hz}$, $J_{9,9'}=8.9\text{Hz}$, H-9), 4.03(1H, ddd, $J_{7,8}=8.6\text{Hz}$, $J_{8,9'}=4.9\text{Hz}$, H-8), 3.92(1H, dd, H-9'), 3.88(3H, s, COOMe), 3.65(1H, dd, H-7), 2.18(3H, s, NHAc), 1.74~1.48(3H×3, isop-Me), 1.46(3H×3, s, Boc-Me), 1.45~1.31(3H×3, isop-Me)

E.A.	C	H	N
Calcd.	57.55%	7.80%	5.16%
Found.	57.49%	8.01%	4.96%

$[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -57.8^{\circ}$ (c 0.82, CHCl_3)

Methyl 5-acetamido-4,7:8,9-tetra-*O*-acetyl-3,5-dideoxy-*O*-methyl- β -D-glycero-D-galacto-2-nonulopyranosonate(41)

40(137mg, 0.247)をメタノール6mlに溶かし、これに3M塩酸0.3mlを加えて40℃で攪拌した。TLCで原料消失を確認後、反応溶液を陰イオン交換樹脂(OH⁻型)で中和した。中和後、これをセライト濾過し、濾液をロータリーエバポレーターで濃縮した。残渣をピリジン溶媒中で無水酢酸を作用させることにより、41を収率50%で得られ、副生成物として42も得られた。

IR(cm⁻¹)

3275, 1740, 1660, 1543

¹H NMR(200MHz)

5.18(1H, ddd, $J_{8,9'}=2.5\text{Hz}$, $J_{8,9}=7.1\text{Hz}$, $J_{8,7}=4.0\text{Hz}$, H-8), 4.81(1H, dd, $J_{9,9'}=12.5\text{Hz}$, $J_{9,8}=2.5\text{Hz}$, H-9'), 4.15(1H, dd, H-9), 4.14(1H, ddd, $J_{4,5}=10.5\text{Hz}$, $J_{5,6}=10.0\text{Hz}$, $J_{5,\text{NH}}=10.3\text{Hz}$, H-5), 3.95(1H, dd, H-6), 3.83(3H, s, COOMe), 3.29(3H, s, OMe), 2.50(1H, dd, $J_{3',3}=12.8\text{Hz}$, $J_{3',4}=5.0\text{Hz}$, H-3'), 2.19 ~ 2.15(6H, s, OAc × 2), 2.11 ~ 1.92(1H, m, H-3), 2.08 ~ 2.04(3H × 2, s, Ac), 1.89(3H, s, NHAc)

Methyl (2-*t*-butoxycarbonylamino)-4,5:6,7-di-*O*-isopropylidene-D-arabino-2-hepten-1-oate(45)

D-アラビノースから常法で得られる43(230mg, 0.69mmol)を75%アセトニトリル水溶液6mlに溶かし、ヨウ化メチル(1.69ml, 27.0mmol), 炭酸ナトリウム(290mg, 2.80mmol)を加え、45℃で攪拌した。TLCで原料消失を確認後、反応溶液を水に開け、酢酸エチルで抽出後に、水、飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。これを濾別し有機層をロータリーエバポレーターで濃縮し、44を得た。

一方、Horner-Wittig試薬(B)(334mg, 1.00mmol)を塩化メチレン5mlに溶かし、次いで水素化ナトリウム(35.0mg, 0.89mmol)をゆっくり加え、10分間攪拌した。この溶液に、44(158mg, 0.09mmol)を室温でゆっくり滴下し、TLCで原料消失を確認後、反応溶液を陽イオン交換樹脂(Dowex 50W-X8)で中和した。中和後、これをセライト濾過し、濾液をロータリーエバポレーターで濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(*n*-Hexane : EtOAc = 2 : 1)で精製し45のEZ混合

物(E : Z = 1 : 2)を43から収率83%で得た。

Z compound

IR(cm^{-1})

3352, 2986, 1746, 1725, 1659

^1H NMR(500MHz)

7.30(1H, bs, NHBoc), 6.08(1H, d, $J_{3,4}=8.0\text{Hz}$, H-3), 4.73(1H, dd, $J_{4,5}=0\text{Hz}$, H-4), 4.19(1H, dd, $J_{7,7'}=8.9\text{Hz}$, $J_{6,7}=6.1\text{Hz}$, H-7'), 4.12(1H, ddd, H-6), 3.93(1H, dd, $J_{6,7}=4.9\text{Hz}$, H-7), 3.79(3H, s, OMe), 3.65(1H, dd, $J_{5,6}=7.9\text{Hz}$, H-5), 1.45(12H, s, Boc, isop-Me), 1.42, 1.41, 1.38(3H \times 3, each s, isop-Me)

E.A.	C	H	N
Calcd.	56.84%	7.78%	3.49%
Found.	57.04%	7.86%	3.40%

$[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -104.3^\circ$ (c 0.60, CHCl_3)

(46), (47)

45(140mg, 0.34mmol)をメタノール2mlに溶かし、これに濃塩酸0.35mlを加えて60°Cで攪拌した。TLCで原料消失を確認後、反応溶液を陰イオン交換樹脂(OH⁻型)で中和した。中和後、これをセライト濾過し、濾液をロータリーエバポレーターで濃縮した。残渣をピリジン溶媒中で無水酢酸を作用させることにより、46を収率50%で、47を収率50%で得た。

(46)

IR(cm^{-1})

1746

^1H NMR(500MHz)

5.34(1H, ddd, $J_{3,4}=13.2\text{Hz}$, H-4), 5.04(1H, dd, $J_{5,6}=9.8\text{Hz}$, $J_{4,5}=9.4\text{Hz}$, H-5), 4.32(1H, dd, $J_{7,7'}=12.2\text{Hz}$, H-7'), 3.90(1H, ddd, H-6), 3.81(3H, s, OMe), 3.29(3H, s, OMe), 2.52(1H, dd, H-3'), 1.88(1H, dd, $J_{3,3'}=11.3\text{Hz}$, H-3)

(47)

IR(cm^{-1})

1743, 1600, 1539

^1H NMR(500MHz)

7.13(1H, d, $J_{3,4}=3.6\text{Hz}$, H-3), 6.50(1H, d, H-4), 6.09(1H, dd, $J_{6,7}=4.6\text{Hz}$, H-6), 4.51(1H, dd, 1H, $J_{7,7'}=11.9\text{Hz}$, H-7), 4.46(1H, dd, $J_{6,7'}=7.4\text{Hz}$, H-7'), 2.11, 2.06(3H \times 2, each s, Ac)

4-*O*-Benzyl-2,3:5,6-di-*O*-isopropylidene-diethyl-dithioacetal(49)

D-グルコースから2工程で得られる48(2.10g, 5.74mmol)を過剰のジメチルホルムアミドに溶かし、0°Cに冷却後、水素化ナトリウム(440mg, 11.5mmol)をゆっくり加え15分間攪拌した。この溶液に臭化ベンジル(1.66ml, 14.4mmol)をゆっくり滴下し、TLCで原料消失を確認後、反応溶液に過剰のナトリウムメトキシドを加え、これを氷水に開けた。反応溶液を酢酸エチルで抽出後、水、飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。これを濾別し、有機層をロータリーエバポレーターで濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(*n*-Hexane : EtOAc = 3 : 1)で精製しシラップ49をグルコースから収率95%で得た。

IR(cm^{-1})

2980

^1H NMR(200MHz)

7.36 ~ 7.26(5H, m, aromatic), 4.80(2H, ABq, Ph-CH₂-), 4.37(1H, dd, $J_{3,4}=7.3\text{Hz}$, H-3), 4.31(1H, ddd, $J_{4,5}=6.6\text{Hz}$, H-5), 4.20(1H, dd, $J_{5,6}=7.3\text{Hz}$, $J_{6,6'}=2.6\text{Hz}$, H-6), 4.11(1H, d, H-4), 3.94(1H, dd, $J_{6,6'}=3.2\text{Hz}$, H-6'), 3.87(1H, d, H-2), 2.79 ~ 2.59(2H \times 2, m, SEt), 1.44 ~ 1.21(18H, Me \times 4, SEt \times 2)

Methyl (2-benzyloxycarbonylamino)-6-*O*-benzyl-4,5:7,8-di-*O*-isopropylidene-D-*gluco*-2-octen-1-oate(51)

49(2.4g, 5.26mmol)を75%アセトニトリル水溶液30mlに溶かし、ヨウ化メチル(13.0ml, 210mmol), 炭酸ナトリウム(2.23g, 21.0mmol)を加え、45°Cで攪拌した。TLCで原料消失を確認後、反応溶液を水に開け、酢酸エチルで抽出後に、水、飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。これを濾別し有機層をロータリーエバポレーターで濃縮し、シラップ(50)を得た。

一方、Horner-Wittig試薬(A)(3.29g, 10.7mmol)を塩化メチレン10mlに溶かし、次いで水素化ナトリウム(330mg, 8.59mmol)をゆっくり加え、10分間攪拌した。この溶液に、50を室温でゆっくり滴下し、TLCで原料消失を確認後、反応溶液を陽イオン交換樹脂(Dowex 50W-X8)で中和した。中和後、これをセライト濾過し、

濾液をロータリーエバポレーターで濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(*n*-Hexane : EtOAc = 2 : 1)で精製し51のEZ混合物(E : Z = 1 : 3)を49から収率75%で得た。

Z compound

IR(cm^{-1})

1726

^1H NMR(500MHz)

7.35~7.26(10H, m, aromatic), 7.05(1H, s, NH-Z), 6.13(1H, d, H-3), 5.18(2H, q, NH-Z), 4.83(1H, dd, $J_{3,4}=7.3\text{Hz}$, H-4), 4.73(2H, ABq, Ph-CH₂-), 4.16(1H, m, H-7), 4.04(1H, dd, $J_{7,8}=6.1\text{Hz}$, $J_{8,8'}=8.5\text{Hz}$, H-8), 4.00(1H, dd, $J_{4,5}=7.3\text{Hz}$, $J_{5,6}=4.3\text{Hz}$, H-5), 3.97(1H, dd, $J_{7,8'}=7.3\text{Hz}$, H-8'), 3.75(3H, s, COOMe), 3.70(1H, m, H-6)

E compound

IR(cm^{-1})

1728

^1H NMR(500MHz)

7.39~7.23(10H, m, aromatic), 7.01(1H, bs, NH-Z), 6.84(1H, dd, H-3), 5.47(1H, dd, $J_{3,4}=9.2\text{Hz}$, $J_{4,5}=7.6\text{Hz}$, H-4), 5.14(2H, s, Ph-CH₂-), 4.80(2H, ABq, Ph-CH₂-), 4.23(1H, ddd, $J_{6,7}=4.3\text{Hz}$, $J_{7,8}=7.0\text{Hz}$, H-7), 4.03(2H, m, $J_{7,8'}=12.0\text{Hz}$, H-8, H-8'), 3.93(1H, dd, $J_{5,6}=2.7\text{Hz}$, H-5), 3.78(1H, dd, H-6), 3.68(3H, s, COOMe)

Methyl (3-deoxy-2-keto)-6-*O*-benzyl-4,5:7,8,-di-*O*-isopropylidene-D-*gluco*-octan-onate(52)

51(150mg, 0.27mmol)をベンゼン3mlに溶かし、50%wtの5%Pd-Cを加え、水素ガスをバブリングした。TLCで原料消失を確認後、反応溶液をセライト濾過し、濾液をロータリーエバポレーターで濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(*n*-Hexane : EtOAc = 2 : 1)で精製し、52を収率60%で得た。

IR(cm^{-1})

1728

^1H NMR(200MHz)

7.38~7.23(5H, m, aromatic), 4.79(2H, s, Ph-CH₂-), 4.45(1H, m, H-4), 4.22~3.91(3H, m, H-5, H-7, H-8), 3.84(3H, s, COOMe), 3.80~3.62(2H, m, H-8', H-6), 3.08~3.01(2H, m, H-3, H-3'), 1.41~1.32(12H, s, Me×4)

3-Deoxy-D-*gluco*-octulosonic acid(53)

52(10.0mg, 0.002mmol)をエタノールに溶かし、触媒量の10%Pd(OH)₂-Cを加え、水素ガスをバブリングした。TLCで原料消失を確認後、反応溶液をセライト濾過し、濾液をロータリーエバポレーターで濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(*n*-Hexane : EtOAc = 2 : 1)で精製し、53を収率50%で得た。

¹H NMR(500MHz)

4.40(1H, m, H-4), 4.10(1H, dd, $J_{4,5}=2.1\text{Hz}$, $J_{5,6}=6.1\text{Hz}$, H-5), 4.05~3.92(3H, m, H-7, H-8, H-8'), 2.27(1H, dd, $J_{3',4}=0.9\text{Hz}$, $J_{3,3'}=8.5\text{Hz}$, H-3'), 1.92(1H, dd, $J_{3,4}=3.4\text{Hz}$, H-3)

Methyl 3,4:5,6-di-*O*-isopropylidene-D-gluconate(55)

D-グルコノ-1,5-ラクトン(2.042g, 11.5mmol)にジメトキシプロパン(3.44ml), アセトン(1.15 ml), *p*-トルエンスルホン酸(23 mg), メタノール(0.34ml)を加え、18時間室温で攪拌した。TLCで原料の消失を確認した後、反応溶液にDowex OH⁻型を加え中和し、樹脂を濾別し、濾液を濃縮した。残渣を酢酸エチルに溶かし、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水、飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(*n*-Hexane : EtOAc = 3 : 1)で精製し、シラップ状の55を2.32g(収率78%)得た。

IR(cm⁻¹)

3514, 2986, 1746, 1458, 1377, 1254, 1215

¹H NMR(270MHz)

4.35(1H, dd, $J_{2,3}=1.2\text{Hz}$, H-2), 4.23(1H, dd, $J_{3,4}=7.3\text{Hz}$, H-3), 4.15(1H, dd, $J_{6,5}=6.1\text{Hz}$, $J_{6,6'}=8.5\text{Hz}$, H-6), 4.10(1H, ddd, $J_{5,6'}=4.3\text{Hz}$, $J_{5,4}=8.6\text{Hz}$, H-5), 4.05(1H, dd, H-4), 3.99(1H, dd, H-6'), 3.84(3H, s, -COOMe), 3.02(1H, d, $J_{\text{OH},2}=9.2\text{Hz}$, -OH), 1.43, 1.39, 1.37, 1.35(3H×4, each s, isop-Me)

E.A.	C	H
Calcd.	53.78%	7.64%
Found.	54.23%	7.87%

$$[\alpha]_D^{25} = +10^\circ$$

3,4:5,6-Di-*O*-isopropylidene-D-glucitol(56)

55(1.026 g, 3.534 mmol)をテトラヒドロフラン(THF)に溶解させ、これを水素化リチウムアルミニウム(402 mg, 10.59 mmol)のTHF溶液に滴下し室温で攪拌した。TLCで原料消失を確認後、過剰の水素化リチウムアルミニウムを含水THFで処理し、析出した塩をセライト濾過した後、酢酸エチルで抽出し、水、飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(*n*-Hexane : EtOAc = 2 : 1)で精製し、シラップ状の56を901 mg(収率98%)得た。

¹H NMR(270MHz)

4.17(1H, dd, $J_{4,5}=6.1$ Hz, H-4), 4.07(1H, dd, $J_{6,6'}=4.9$ Hz, $J_{6,5}=6.1$ Hz, H-6), 4.05(1H, dd, $J_{6',5}=6.1$ Hz, H-6'), 4.02(1H, dd, H-3), 3.97(1H, ddd, H-5), 3.82(1H, ddd, $J_{2,1}=4.3$ Hz, $J_{2,1'}=8.6$ Hz, H-2), 3.77(1H, dd, $J_{1,1'}=4.3$ Hz, H-1), 3.76(1H, dd, H-1'), 2.62(1H, d, $J_{OH,2}=8.6$ Hz, -OH), 2.41(1H, dd, $J_{OH,1}=J_{OH,1'}=4.3$ Hz, -OH), 1.43, 1.39, 1.35(3H × 4, s, isop-Me)

IR(cm^{-1})

2986, 1377, 1215

E. A.	C	H
Calcd.	54.95%	8.45%
Found.	54.85%	8.74%

$$[\alpha]_D^{25} = +81.3^\circ$$

3,4:5,6-Di-*O*-isopropylidene-1-*O*-*t*-butyldimethylsilyl-D-glucitol(57)

56(750 mg, 2.88 mmol)を塩化メチレン(CH_2Cl_2)に溶解させ、トリエチルアミン(0.48 ml)、ジメチルアミノピリジン(DMAP, 触媒量)、塩化-*t*-ブチルジメチルシラン(0.48 g, 3.17 mmol)を加え、室温で15時間攪拌した。TLCで原料消失を確認後、エーテルで希釈し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和塩化アンモニウム水溶液、飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(*n*-Hexane : EtOAc = 4 : 1)で精製し、シラップ状の57を970 mg(収率90%)得た。

¹H NMR(270MHz)

4.14(1H, dd, $J_{4,3}=8.5\text{Hz}$, $J_{4,5}=6.1\text{Hz}$, H-4), 4.08~3.99(3H, m, H-5, H-6, H-6'), 3.95(1H, dd, $J_{3,2}=4.8\text{Hz}$, H-3), 3.77(1H, ddd, $J_{2,1}=J_{2,1'}=6.1\text{Hz}$, H-2), 3.71(1H, dd, $J_{1,1'}=10.4\text{Hz}$, H-1), 3.66(1H, dd, H-1'), 2.37(1H, d, $J_{\text{OH},2}=8.0\text{Hz}$, -OH), 1.40, 1.38, 1.33(3H × 4, each s, isop-Me), 0.92(3H × 3, s, TBDMS-Me), 0.08(3H × 2, s, TBDMS-Me)

E. A.	C	H
Calcd.	57.41%	9.64%
Found.	57.76%	9.71%

$[\alpha]_{\text{D}}^{25} = +45.0^{\circ}$

2-O-Benzyl-3,4:5,6-di-O-isopropylidene-1-O-*t*-butyldimethylsilyl-D-glucitol(58)

57(644 mg, 1.72 mmol)をジメチルホルムアミド(DMF)に溶解させ、水素化ナトリウム(103 mg, 2.58 mmol)を加え、室温で20分間攪拌した。水素の発生が止まったところで、0°Cに冷やして臭化ベンジル(0.307ml, 2.58mmol)をゆっくり滴下し、室温で攪拌した。TLCで原料消失を確認後、メチルアルコールで過剰の臭化ベンジルを処理し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液にあげ酢酸エチルにて抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(*n*-Hexane : EtOAc = 6 : 1)で精製し、シラップ状の58を735 mg(収率92%)得た。

$^1\text{H NMR}(270\text{MHz})$

7.38~7.23(5H, m, aromatic), 4.74(2H, ABq, Ph-CH₂-), 4.16~3.98(4H, m, H-4, H-5, H-6, H-6'), 3.90~3.80(3H, m, H-3, H-1, H-1'), 3.64(1H, ddd, H-2), 1.41, 1.39, 1.38, 1.36(3H × 4, each s, isop-Me), 0.92(3H × 3, s, TBDMS -Me), 0.08(3H × 2, s, TBDMS-Me)

IR(cm⁻¹)

2932, 1374, 1254, 1074

E. A.	C	H
Calcd.	64.34%	9.07%
Found.	64.82%	8.73%

2-O-Benzyl-3,4:5,6-di-O-isopropylidene-D-glucitol(59)

58(7.87 g, 16.8 mmol)をTHFに溶解させ、フッ化テトラブチルアンモニウム

(18.5 ml, 18.5 mmol)を加え、室温で2時間攪拌した。TLCで原料消失を確認後、濃縮し、残渣を酢酸エチルで希釈し、水、飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(*n*-Hexane : EtOAc = 4 : 1)で精製し、シラップ状の**59**を5.82 g(収率98%)得た。

¹H NMR(270MHz)

7.40~7.25(5H, m, aromatic), 4.73(2H, ABq, Ph-CH₂-), 4.20~3.99(4H, m, H-4, H-5, H-6, H-6'), 3.96~3.81(3H, m, H-3, H-1, H-1'), 3.64(1H, ddd, H-2), 2.54(1H, bs, -OH), 1.44, 1.40, 1.37, 1.36(12H, each s, isop. -Me×4)

E.A.	C	H
Calcd.	64.75%	8.01%
Found.	64.76%	8.22%

$[\alpha]_D^{25} = +188.5^\circ$

2-*O*-Benzyl-3,4:5,6-di-*O*-isopropylidene-D-glucose(**60**)

アルゴン(Ar)気流下、CH₂Cl₂にオキザリルクロリド(0.107 ml, 1.26 mmol)を加え攪拌した。-78°Cに冷やした後、CH₂Cl₂で希釈したジメチルスルホキシド(DMSO, 0.118 ml, 1.68 mmol)をゆっくり滴下した。30分後、**59**(147 mg, 0.42 mmol)をCH₂Cl₂に溶かし、ゆっくり滴下した。さらに30分後、CH₂Cl₂で希釈したトリエチルアミン(0.347 ml, 2.52 mmol)をゆっくり滴下し、pHを7~10にした。TLCで原料消失を確認後、室温に戻し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、クエンチした後、クロロホルムで抽出した。水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮した。さらに、残渣を酢酸エチルに溶かし、水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥、濃縮し、シラップ状の**60**を得た。ここでは特に精製、確認は行わず、次の工程に進んだ。

IR(cm⁻¹)

1743

¹H NMR(200MHz)

9.72 (1H, s, -CHO)

3-*O*-Benzyl-4,5:6,7-di-*O*-isopropylidene-D-glycero-D-ido-heptose-diphenyl-dithioacetal(**61**)

アルゴン(Ar)気流下、THFにビス(フェニルチオ)メタンを溶かし攪拌した。
-78°Cに冷やした後、*n*-ブチルリチウムをゆっくり滴下した。30分後、60をTHF
に溶かし、ゆっくり滴下した。TLCで原料消失を確認後、室温に戻し、飽和塩化
アンモニウム水溶液を加えてクエンチし、クロロホルムで抽出した。水、飽和塩
化アンモニウム水溶液で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮した。残渣を
シリカゲルカラムクロマトグラフィー(*n*-Hexane : EtOAc = 8 : 1)で精製し、シラッ
プ状の61を107mg(59から2工程収率65%)得た。61は冷蔵庫中、酢酸エチル-*n*-ヘ
キサンで結晶化させ、無色プリズム状結晶を得た。

m.p. 67~68°C

¹H NMR(270MHz)

7.51~7.23(15H, m, aromatic), 4.82(2H, q, Ph-CH₂-), 4.70(1H, d, $J_{1,2}=4.6\text{Hz}$,
H-1), 4.22~3.84(7H, m, H-2, H-3, H-4, H-5, H-6, H-7, H-7'), 3.16(1H, d,
 $J_{\text{OH},2}=5.1\text{Hz}$, -OH), 1.36, 1.30(12H, each s, isop-Me × 4)

IR(cm⁻¹)

3484, 3064, 2986, 1878, 1806, 1662, 1581

E.A.	C	H
Calcd.	65.95%	6.57%
Found.	65.78%	6.20%

1,2,5,6,7-Penta-*O*-acetyl-3-*O*-Benzyl-D-glycero-D-ido-heptose(63)

61(100mg)をメタノール(3ml)に溶解させ、過剰量の

p-TsOHを加えて室温で攪
拌した。TLCで原料消失を確認後、反応溶液にDowex OH⁻型を加えて中和した。
樹脂を濾過した後、濃縮した。残渣を75%アセトニトリル水溶液に溶かし、過剰
量の塩化水銀、酸化水銀を加えて室温で攪拌した。TLCで原料消失を確認後、析
出した水銀塩をセライト濾過し、濃縮した。乾燥後、残渣にピリジン、無水酢酸
を加えて室温で攪拌した。TLCで原料消失を確認後、反応溶液にメタノールを加
えて濃縮し、トルエンで3回共沸した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー
(*n*-Hexane : EtOAc = 2 : 1)で精製し、シラップ状の63を得た。

¹H NMR(270MHz)

7.37~7.26(5H, m, aromatic), 6.03(1H, d, $J_{5,6}=1.47\text{Hz}$, H-5), 6.31(1H, ddd,
H-6), 5.03(1H, s, H-1, $J_{1,2}=0\text{Hz}$), 4.90(1H, s, H-2, $J_{2,3}=0\text{Hz}$), 4.74(2H, s,
Bn-CH₂-), 4.42(1H, dd, H-7), 4.25(1H, dd, H-4), 4.19(1H, dd, H-7'), 3.84(1H,

dd, H-3), 2.14, 2.11, 2.08, 2.06, 2.02(3H×5, each s, Ac)

3-*O*-Benzyl-4,5:6,7-di-*O*-isopropylidene-2-*O*-methoxymethyl-D-glycero-D-gulo-heptose-diphenyl-dithioacetal(64)

61(1.026g, 1.8mmol)をDMF(5ml)に溶解させ、水素化ナトリウム(211mg, 5.3mmol)を加えて室温で攪拌した。30分後、0°Cに冷却し、クロロメチルメチルエーテル(0.4ml, 5.3mmol)をゆっくり滴下した。TLCで原料消失を確認後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えてクエンチし、水にあけ酢酸エチルで抽出した。水、飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥し濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(*n*-Hexane : EtOAc = 6 : 1)で精製し、結晶の64を904mg(収率82%)得た。

m.p. 63~65°C

IR(cm⁻¹)

2986, 2896, 1824, 1662, 1584

¹H NMR(270MHz)

7.51 ~ 7.23(15H, m, aromatic), 4.82(2H, ABq, Ph-CH₂-), 4.70(1H, d, J_{1,2}=4.6Hz, H-1), 4.22 ~ 3.84(7H, m, H-2, H-3, H-4, H-5, H-6, H-7, H-7'), 3.16(1H, d, J_{OH,2}=5.1Hz, -OH), 1.36, 1.30(3H×4, each s, isop-Me)

E.A.	C	H
Calcd.	65.15%	6.75%
Found.	65.36%	6.76%

1,2,4,6,7-Penta-*O*-acetyl-3-*O*-benzyl-D-glycero-D-gulo-heptose(66)

64を63の生成の時と同様に操作し、シラップ状の66を得た。

¹H NMR(270MHz)

7.40 ~ 7.25(5H, m, aromatic), 6.08(1H, d, J_{1,2}=8.9Hz, H-1), 5.16(1H, ddd, J_{6,5}=9.7Hz, J_{6,7}=2.3Hz, J_{6,7'}=5.1Hz, H-6), 5.04(1H, dd, J_{4,3}=3.6Hz, J_{4,5}=1.3Hz, H-4), 4.89(1H, dd, J_{2,3}=3.3Hz, H-2), 4.68(2H, ABq, Bn-CH₂-), 4.42(1H, dd, J_{7,7'}=12.4Hz, H-7), 4.33(1H, dd, H-5), 4.14(1H, dd, H-7'), 3.99(1H, dd, H-3) 2.10, 2.08, 2.02, 1.96(3H×5, each s, Ac-CH₃)

3-*O*-Benzyl-4,5:6,7-di-*O*-isopropylidene-D-glycero-D-gulo-heptose-diethyl-

dithioacetal(68)

3-*O*-Benzyl-4,5:6,7-di-*O*-isopropylidene-*D*-glycero-*D*-ido-heptose-diethyl-
dithioacetal(69)

アルゴン(Ar)気流下、THFにビス(エチルチオ)メタンを溶解させ攪拌した。
-78°Cに冷却し、*n*-ブチルリチウムをゆっくり滴下した。30分後、60をTHFに溶
かし、ゆっくり滴下した。TLCで原料消失を確認後、室温に戻し、飽和塩化アン
モニウム水溶液を加えてクエンチし、クロロホルムで抽出した。水、飽和塩化アン
モニウム水溶液で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮した。残渣をシリ
カゲルカラムクロマトグラフィー(*n*-Hexane : EtOAc = 8 : 1)で精製し、シラップ
状の68と69を107 mg(59から2工程収率62%)得た。69は、結晶化したので、酢
酸エチル-*n*-ヘキサンで再結晶し、無色針状結晶を得た。

(68)(2*S*-体)

¹H NMR(500MHz)

7.40~7.24(5H, m, aromatic), 4.85(2H, ABq, Ph-CH₂-), 4.25~3.87(8H, m,
H-1, H-2, H-3, H-4, H-5, H-6, H-7, H-7'), 3.18(1H, d, $J_{\text{OH},2}$ =4.6Hz, -OH),
2.76~2.59(2H×2, m, SEt-CH₂-), 1.44, 1.42, 1.39, 1.36(3H×4, each s, isop
-CH₃), 1.29~1.21(3H×2, dt, SEt-CH₃)

IR(cm⁻¹)

3481, 2984, 1456, 1372

E. A.	C	H
Calcd.	59.23%	7.87%
Found.	59.45%	8.29%

69(2*R*-体)

m.p. 57~58°C

IR(cm⁻¹)

3490, 2986, 2926, 1641

¹H NMR(500MHz)

7.40~7.24(5H, m, aromatic), 4.85(2H, ABq, Ph-CH₂-), 4.25~3.87(8H, m,
H-1, H-2, H-3, H-4, H-5, H-6, H-7, H-7'), 3.18(1H, d, $J_{\text{OH},2}$ =4.6Hz, -OH),
2.76, 2.59(2H×2, m, SEt-CH₂-), 1.44, 1.42, 1.39, 1.36(3H×4, each s, isop
-CH₃), 1.29~1.21(3H×2, dt, SEt-CH₃)

E. A.	C	H
Calcd.	64.75%	8.01%
Found.	64.76%	8.22%

3-*O*-Benzyl-4,5:6,7-di-*O*-isopropylidene-2-*O*-methoxymethyl-D-*glycero*-D-*gulo*-heptose-diethyl-dithioacetal(**70**)

69(465mg, 0.96mmol)をDMF(3ml)に溶解させ、水素化ナトリウム(77mg, 1.9mmol)を加えて室温で攪拌した。30分後、0℃に冷却し、クロロメチルメチルエーテル(0.15ml, 2.0mmol)をゆっくり滴下した。TLCで原料消失を確認後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えてクエンチし、水にあげ酢酸エチルで抽出した。水、飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥し濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(*n*-Hexane : EtOAc = 6 : 1)で精製し、シラップ状の**70**を411mg(収率81%)得た。

¹H NMR(270MHz)

7.39~7.23(5H, m, aromatic), 4.88(2H, s, Ph-CH₂-), 4.79(2H, ABq, MOM-CH₂-), 4.23~3.85(8H, m, H-1~7'), 3.48(3H, s, MOM-CH₃), 2.80~2.58(2H × 2, m, SEt-CH₂-), 1.44, 1.38, 1.36, 1.35(3H × 4, each s, isop-CH₃), 1.27~1.18(3H × 2, dt, SEt)

IR(cm⁻¹)

2984, 2928, 1456, 1372, 1214

E. A.	C	H
Calcd.	58.84%	7.98%
Found.	58.71%	7.80%

3-*O*-Benzyl-4,5:6,7-di-*O*-isopropylidene-2-*O*-methoxymethyl-D-*glycero*-D-*gulo*-heptose(**67**)

70(385mg, 0.73mmol)を75%アセトニトリル水溶液(12ml)に溶解させ、炭酸ナトリウム(308mg, 2.9mmol)を加えて、45℃で加熱攪拌した。炭酸ナトリウムが完全に溶解してからヨウ化メチル(1.8ml, 29.2mmol)をゆっくり滴下し、そのまま45℃で10時間加熱攪拌した。TLCで原料消失を確認後、室温に戻し、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥、後濃縮し、シラップ状の**67**を得た。ここでは特に精製は行わず、次の工程に進ん

だ。

$^1\text{H NMR}$ (200MHz)

9.82(1H, d, $J_{1,2}=0.7\text{Hz}$, CHO), 7.39~7.21(5H, m, aromatic), 4.73(2H, ABq, Ph-CH₂-), 4.66(2H, ABq, MOM-CH₂-), 4.46(1H, dd, H-2), 4.24~3.85(6H, m, H-3, H-4, H-5, H-6, H-7, H-7'), 3.40(3H, s, MOM-CH₃), 1.38, 1.35(3H×4, s, isop-CH₃)

Methyl (2-*t*-butoxycarbonylamino)-5-*O*-benzyl-6,7:8,9-di-*O*-isopropylidene-4-*O*-methoxymethyl-D-*glycero*-D-*gulo*-2-nonenoate(71)

アルゴン(Ar)気流下、Horner-Wittig試薬(B)(529mg, 1.6mmol)をCH₂Cl₂に溶解させ、水素化ナトリウム(54mg, 1.4mmol)を加え、室温で20分攪拌した。この溶液にCH₂Cl₂で希釈した67(228mg, 0.54mmol)をゆっくり滴下した。TLCで原料の消失を確認後、反応溶液を陽イオン交換樹脂(Dowex H⁺型)で中和し、樹脂を濾別した後、濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(*n*-Hexane : EtOAc = 4 : 1)で精製しシラップ状の71のEZ混合物(E : Z = 1 : 1)を589mg(70)から2工程収率79%得た。

IR(cm⁻¹)

2988, 2932, 1726, 1508, 1216

$^1\text{H NMR}$ (270MHz)

9.82(1H, d, $J_{1,2}=0.7\text{Hz}$, CHO), 7.39~7.21(5H, m, aromatic), 4.73(2H, ABq, Bn-CH₂-), 4.66(2H, ABq, MOM-CH₂-), 4.46(1H, dd, H-2), 4.24~3.85(6H, m, H-3, H-4, H-5, H-6, H-7, H-7'), 3.40(3H, s, MOM-CH₃), 1.38, 1.35(3H×4, each s, isop-CH₃)

Methyl (Methyl 3-deoxy-D-*glycero*-D-*gluco*-2-nonulopyranosid)onate(72)

71(103mg)をメタノール2mlに溶かし、*p*-トルエンスルホン酸を加え、70℃で攪拌した。TLCで原料消失を確認後、反応溶液を陰イオン交換樹脂(OH⁻型)で中和した。樹脂を濾別し、濾液をロータリーエバポレーターで濃縮した。残渣を乾燥した後、無水酢酸とピリジンを用いてアセチル化した後、シリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し72を収率25%で得た。

$^1\text{H NMR}$ (500MHz)

7.39~7.23(5H, m, aromatic), 5.63(1H, dd, $J_{7,6}=6.7\text{Hz}$, $J_{7,8}=4.3\text{Hz}$, H-7),

5.33(1H, ddd, $J_{8,9'}=3.7\text{Hz}$, $J_{8,9}=6.7\text{Hz}$, H-8), 5.25(1H, ddd, $J_{4,3}=12.2\text{Hz}$, $J_{4,3'}=4.3\text{Hz}$, $J_{4,5}=2.4\text{Hz}$, H-4), 4.75, 4.69(2H, ABq, $J_{AB}=11.0\text{Hz}$, Ph-CH₂-), 4.39(1H, dd, $J_{9,9'}=12.2\text{Hz}$, H-9'), 4.16(1H, dd, H-9), 4.04(1H, dd, H-5), 3.83(1H, dd, H-6), 3.77(3H, s, COOMe), 3.22(3H, s, OMe), 2.34(1H, dd, $J_{3,3'}=12.2\text{Hz}$, H-3), 2.18(1H, dd, H-3') 2.07, 2.06, 2.00, 1.93(3H × 4, each s, Ac)

(73), (74)

10M NaOHでpH11に調整した水溶液(35ml)にオキサロ酢酸(5.0g, 37.9mmol)を加えた。この溶液に10M NaOHを用いてpH11に維持しながらD-ガラクトースを加え、2時間攪拌を行った。TLCで生成物を確認後、イオン交換樹脂Dowex 50(H⁺)でpH5に調整し、触媒量のNiCl₂を加え、50℃で加熱還流を行った。その後、0.3Mギ酸水溶液を移動相とする樹脂カラム(HCOO⁻型)により精製を行い、濃縮し、乾燥させた。得られた生成物(2.5g)にメタノール(40ml)、Dowex50(H⁺) (3.5g)を加え70℃で加熱還流を行った。6時間後、TLCで原料の消失を確認し、Dowex50を濾別後、濃縮し、乾燥させた。続いて、ここで得られた生成物(972mg)に0℃でピリジン(10ml)、無水酢酸(10ml)の混合物を加え、その後、室温に戻し、6時間攪拌した。飽和炭酸水素ナトリウム水溶液中にあげ中和し、酢酸エチルで抽出後、水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させた。濾別後、濾液を濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(*n*-Hexane : EtOAc = 1 : 1, 2 : 1, 2 : 1)で3度の精製を行い、73, 74を得た。

¹H NMR(500MHz)

(73)-1

5.59(dd, 1H, H-7), 5.38(ddd, 1H, H-8), 5.34(dd, 1H, H-6), 4.94(dd, 1H, H-4), 4.30(dd, 1H, H-9'), 4.20(dd, 1H, H-5), 3.93(dd, 1H, H-9'), 3.81(s, 3H, -COOMe), 3.30(s, 3H, -OMe), 2.56(dd, 1H, H-3'), 2.17(dd, 1H, H-3'), 2.08~2.04(each s, 3H × 5, Ac)

(73)-2

5.46(dd, 1H, H-7), 5.37(ddd, 1H, H-8), 5.29(dd, 1H, H-6), 5.03(dd, 1H, H-4), 4.33(dd, 1H, H-5), 4.32(dd, 1H, H-9'), 3.93(dd, 1H, H-9'), 3.79(s, 3H, -COOMe), 3.34(s, 3H, -OMe), 2.56(dd, 1H, H-3'), 2.27(dd, 1H, H-3'), 2.17~2.03(each s, 3H × 5, Ac)

(74)

5.36(dd, 1H, H-4), 5.24(ddd, 1H, H-8), 4.84(dd, 1H, H-6), 4.67(d, 1H, H-5), 4.30(dd, 1H, H-9'), 4.21(dd, 1H, H-9'), 3.87(dd, 1H, H-7), 3.86(s, 3H, -COOMe), 2.72(dd, 1H, H-3'), 2.44(dd, 1H, H-3'), 2.12~2.06(each s, 3H×5, Ac)

1,2,3,4,6-Penta-*O*-acetyl- β -D-galactopyranose(75)

酢酸ナトリウムに無水酢酸を加え、加熱還流を行い、反応溶液にD-ガラクトースを少量ずつ加えた。この反応溶液を氷水にあげ、攪拌して析出してきた結晶を吸引ろ過し、水で3回洗浄して無色結晶(75)を得た。

^1H NMR(200MHz)

5.71(d, 1H, H-1, $J_{1,2}=8.1\text{Hz}$), 5.43(dd, 1H, H-4), 5.34(dd, 1H, H-2, $J_{2,3}=10.5\text{Hz}$), 5.08(dd, 1H, H-3, $J_{3,4}=3.2\text{Hz}$), 4.18~4.06(m, 3H, H-6, H-6', H-5), 2.17~2.00(each s, 3H×5, Ac)

Phenyl 2,3,4,6-tetra-*O*-acetyl-1-thio- β -D-galactopyranoside(76)

75(25.0g, 73.5mmol)を塩化メチレン(200ml)に溶解させ、アルゴン気流下、 -20°C に冷却しながらチオフェノール(8.0ml, 1.1eq)と $\text{BF}_3 \cdot \text{O}(\text{C}_2\text{H}_5)_2$ を加え、攪拌した。その後、室温に戻し、TLCで原料消失を確認後、トリエチルアミンで中和し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液中にあげ、クロロホルムで抽出後、水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させた。濾別後、濾液を濃縮し、シラップ(76)を定量的に得た。

^1H NMR(200MHz)

7.54~7.26(m, 5H, aromatic), 5.42(dd, 1H, H-4), 5.25(dd, 1H, H-2, $J_{2,3}=9.8\text{Hz}$), 5.05(dd, 1H, H-3, $J_{3,4}=3.2\text{Hz}$), 4.72(d, 1H, H-1, $J_{1,2}=9.8\text{Hz}$), 4.16(m, 2H, H-6, H-6'), 3.94(ddd, 1H, H-5), 2.12~1.98(each s, 3H×4, Ac)

Phenyl 1-thio- β -D-galactopyranoside(77)

76(25.0g, 64.0mmol)をメタノール(100ml)に溶かし、ナトリウムメトキシドを加え、攪拌した。TLCで原料消失を確認後、酸性イオン交換樹脂Dowex 50(H^+)で中和した。樹脂をろ別し、ろ液をクロロホルム、水で洗浄し、水層を濃縮して無色結晶(77)を得た。

IR(cm^{-1})

3448, 1587, 1434, 1083, 1029

$^1\text{H-NMR}$ (200MHz)

7.57~7.18(m, 5H, aromatic), 4.60(d, 1H, H-1, $J_{1,2}=9.3\text{Hz}$), 3.91(dd, 1H, H-4, $J_{4,5}=0.7\text{Hz}$), 3.77(dd, 1H, H-6, $J_{5,6}=3.4\text{Hz}$, $J_{6,6'}=11.5\text{Hz}$), 3.71(dd, 1H, H-6', $J_{5,6b}=2.0\text{Hz}$), 3.62(dd, 1H, H-2, $J_{2,3}=9.3\text{Hz}$), 3.60(m, 1H, H-5), 3.51(dd, 1H, H-3, $J_{3,4}=3.2\text{Hz}$)

Phenyl 3,6-di-*O*-pivaloyl-1-thio- β -D-galactopyranoside(78)

77(15.0g, 55.1mmol)をピリジン(17.8ml, 4eq)に溶解させ、等量のジクロロメタンで希釈し、ピバロイルクロリド(27.1mmol, 4eq)を滴下し、室温で攪拌した。TLC上で原料消失を確認後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液中にあげ中和し、酢酸エチルで抽出後、水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させた。濾別後、濾液を濃縮し、エタノールとヘキサンで再結晶させて無色結晶(78)を25.3g(収率87%)得た。

m.p. 114.0~114.5 °C

IR(cm^{-1})

3466, 2974, 2260, 1728, 1482, 1398, 1368, 1287

$^1\text{H-NMR}$ (200MHz)

(76)→Ac化

7.54~7.27(m, 5H, aromatic), 5.47(dd, 1H, H-4), 5.31(dd, 1H, H-2, $J_{2,3}=10.0\text{Hz}$), 5.05(dd, 1H, H-3, $J_{3,4}=3.4\text{Hz}$), 4.77(d, 1H, H-1, $J_{1,2}=10.0\text{Hz}$), 4.13(m, 2H, H-6, H-6'), 3.98(m, 1H, H-5), 2.12, 2.07(each s, 3H×2, Ac), 1.18, 1.11(each s, 9H×2, Piv)

Phenyl 2,4-di-*O*-methoxymethyl-3,6-di-*O*-pivaloyl-1-thio- β -D-galactopyranoside (79)

78(20.0g, 45.4mmol)をジクロロエタンに溶かし、ジメトキシメタン(402ml, 100eq)、モレキュラーシーブ4Aを入れ、室温で30分間攪拌した。その後、触媒量の P_2O_5 を加え、超音波照射下にて反応を行った。反応溶液をトリエチルアミンで中和後、モレキュラーシーブ4Aをろ別し、濾液をクロロホルム、水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させた。濾別後、濾液を濃縮し、無色結晶(79)を

20.6g(収率86%)得た。

m.p. 53~55°C

IR(cm^{-1})

3448, 2968, 2260, 1725, 1482, 1371

^1H NMR(200MHz)

7.57~7.26(m, 5H, aromatic), 4.93(dd, 1H, H-3, $J_{3,4}=3.4\text{Hz}$), 4.77(ABq, 2H, Ph- CH_2 -), 4.71(d, 1H, H-1, $J_{1,2}=9.8\text{Hz}$), 4.67(ABq, 2H, Ph- CH_2 -), 4.23(m, 2H, H-6, H-6'), 4.03(dd, 1H, H-4), 3.95(dd, 1H, H-2, $J_{2,3}=9.5\text{Hz}$), 3.80(m, 1H, H-5), 3.48, 3.40(each s, 3H \times 2, -OMe), 1.24, 1.18 (each s, 9H \times 2, Piv)

Phenyl 2,4-di-*O*-methoxymethyl-1-thio- β -D-galactopyranoside(80)

79(18.0g, 34.1mmol)をメタノール(50ml)に溶かし、ナトリウムメトキシドを加え、攪拌した。反応終了後、酸性イオン交換樹脂Dowex 50(H^+)で中和した。樹脂を濾別し、濾液を濃縮して無色結晶(80)を定量的に得た。

m.p. 115~116°C

IR(cm^{-1})

3310, 2956, 2260, 1482, 1287

^1H NMR(200MHz)

(80) \rightarrow Ac化

7.58~7.26(m, 5H, aromatic), 4.89(dd, 1H, H-3, $J_{3,4}=2.9\text{Hz}$), 4.78(ABq, 2H, MOM- CH_2 -), 4.66(ABq, 2H, MOM- CH_2 -), 4.65(d, 1H, H-1, $J_{1,2}=10.2\text{Hz}$), 4.32(dd, 1H, H-6', $J_{5,6'}=7.3\text{Hz}$), 4.14(dd, 1H, H-6', $J_{5,6'}=5.9\text{Hz}$), 4.07(dd, 1H, H-4), 3.94(dd, 1H, H-2, $J_{2,3}=10.2\text{Hz}$), 3.77(dd, 1H, H-5), 3.44, 3.40(each s, 3H \times 2, -OMe), 2.13, 2.05(each s, 3H \times 2, Ac)

E. A.	C	H
calcd.	53.32%	6.71%
Fonud	53.42%	6.85%

$[\alpha]_{\text{D}}^{28} = -60.7^\circ$

2,4-Di-*O*-methoxymethyl-D-galactopyranose(81)

80(10.0g, 27.8mmol)をジクロロメタンに溶かし、溶媒量の半分の体積に相当する量の水とNBS(8.5g, 1.4eq)を加え、室温で攪拌した。TLCにて原料消失を確

認後、重そう水で中和し、クロロホルム、水で洗浄後、水層を濃縮し、シラップ(81)を得た。

参考文献

- 1) D. H. Levin and E. Racker, *J. Biol. Chem.*, **234**, 2532 (1959).
- 2) F. M. Unger, *Adv. Carbohydr. Chem. Biochem.*, **38**, 323 (1981).
- 3) O. Westphal, C. Galanous, O. Luderitz, and E. T. Rietschel, *Int. Rev. Biochem.*, **14**, 239 (1977).
- 4) O. Westphal and O. Luderitz, *Angew. Chem.*, **66**, 407 (1954).
- 5) K. Amano, H. Fujita, T. Sato, H. Sasaki, Y. Yoshida, and K. Fukushi, *Jpn. J. Bacteriol.*, **40**, 775 (1985).
- 6) N. H. Cavaillon, R. Cuaby, I. M. Cavaillon, and L. Szabo, *J. Immunol.*, **128**, 1950 (1972).
- 7) D. Rick and M. Osborn, *J. Proc. Natu. Acad. sci. U. S. A.*
- 8) S. M. Hammondo, P. A. Lambert, and A. N. Rycroft, *Croom. Helv. London.*, **1984**, 57.
- 9) S. M. Hammondo, A. Claessan, A. M. Jansson, L. G. Larson, B. G. Pring, C. M. Tonn, and B. Ekstron, *Nature*, **327**, 230 (1987).
- 10) D. Nadano, M. Iwasaki, S. Endo, K. Kitajima, S. Inoue, and Y. Inoue, *J. Biol. Chem.*, **1986**, 11550.
- 11) Y. A. Knirel, N. A. Kocharova, A. S. Shashkov, N. K. Kochetkov, V. A. Mamontova, and T. F. Soloveva, *Carbohydr. Res.*, **188**, 145 (1989).
- 12) E. Schreiner and E. Zbiral, *Libigs. Ann. Chem.*, **1990**, 581.
- 13) M. Iwasaki, S. Inoue, and F. A. Troy, *J. Biol. Chem.*, **265**, 2596 (1990).
- 14) G. Blix, *Hoppe-Seyler's Z. Physiol. Chem.*, **240**, 43 (1936).
- 15) "Cell Biology Monograph. vol. 10. Sialic Acid Chemistry, Metabolism, and Function", New York, **195** (1982).
- 16) 鈴木康夫, 生化学, **62**, 231 (1990).
- 17) 鈴木康夫, 実験医学, **9**, 210 (1991).
- 18) B. A. Fenderson, U. Zehavi, and S. Hakomori, *J. Exp. Med.*, **160**, 1561 (1984).
- 19) I. Eggens, B. A. Fenderson, T. Toyokuni, and S. Hakomori, *Biolchem. Biophysic. Res. Comm.*, **158**, 913 (1989).
- 20) N. Kojima, B. A. Fenderson, M. R. Stroud, R. I. Goldberg, R. Habermann, T. Toyokuni, and S. Hakomori, *Glycoconjugate J.*, **11**, 238 (1994).
- 21) F. Baumberger and A. Vasella, *Helv. Chim. Acta*, **69**, 1205 (1986).
- S. J. Danishefsky, W. H. Pearson, and B. E. Segmuller, *J. Am. Chem. Soc.*, **107**, 1280 (1985).

- R. Csuk, M. Hugener, and A. Vasella, *Helv. Chim. Acta*, **71**, 609 (1988).
- M. Imoto, S. Kusumoto, and T. Shiba, *Tetrahedron Lett.*, **28**, 6235 (1987).
- A. Esswein, R. Berz, and R. R. Schmidt, *Helv. Chim. Acta*, **72**, 213 (1989).
- A. Haudrechy and P. Sinay, *J. Org. Chem.*, **57**, 4142 (1992).
- J. Gao, R. Harter, D. M. Gordon, and G. M. Whitesides, *J. Org. Chem.*, **59**, 3714 (1994).
- M. P. DeNinno, *Synthesis*, **583** (1991).
- 22) H. Ogura and R. Shirai, *Tetrahedron Lett.*, **30**, 2263 (1989).
- 23) D. M. Gordon and G. M. Whitesides, *J. Org. Chem.*, **58**, 7937 (1993).
- 24) T. H. Chan, C. J. Li, M. C. Lee, and Z. Y. Wei., *Can. J. Chem.*, **72**, 1181 (1994).
- 25) P. M. Collins, W. G. Overend, and T. Shing, *J. Chem. Soc. Chem. Comm.*, **1140** (1981).
- H. Itoh, T. Kaneko, K. Tanami, and K. Yoda, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **61**, 3356 (1988).
- R. Ramage and G. W. Rose, *Tetrahedron Lett.*, **29**, 4877 (1988).
- 26) A. Dondoni and P. Merino, *J. Org. Chem.*, **56**, 5294 (1994).
- 27) W. Frick, T. Krulle, and R. R. Schmidt, *Liebigs. Ann. Chem.*, **435** (1991).
- 28) S. V. Turik, I. I. Bicherova, V. I. Kornilov, and Y. A. Zhdanov, *Doklady Akademii Nauk SSSR*, **318**, 911 (1991).
- G. Estenne, A. Saroli, and A. Doutheau, *J. Carbohydr. Chem.*, **10**, 181 (1991).
- 29) P. Coutrot, C. Grison, and M. Tabyaoui, *Tetrahedron Lett.*, **34**, 5089 (1993).
- 30) 宮田, 平成5年度神奈川大学応用化学科修士論文発表会, 講演論文集, 109.
- 31) T. Yamamoto, T. Teshima, K. Inami, and T. Shiba, *Tetrahedron Lett.*, **33**, 325 (1992).
- 32) McNicholas, P. A., M. Balley, and J. W. Remmond., *Carbohydr. Res.*, 1986.
- 33) A. Dondoni and P. Merino, *J. Org. Chem.*, **56**, 5294 (1991).
- 34) M. Nakamura, K. Furuhashi, and H. Ogura, *Chem. Pharm. Bull.*, **36**, 4807 (1988).
- 35) R. Csuk, M. Hugener, and A. Vasella, *Helvetica. Chem. Acta.*, **71**, 609 (1988).
- 36) C. Auge and C. Gautheran, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.*, **1987**, 859.
- 37) R. Shirai, M. Nakamura, S. Hara, H. Takayanagi, and H. Ogura, *Tetrahedron Lett.*, **29**, 4449 (1988).
- 38) Hershberger and M. Davis, S. B. Binkly, *J. Biol. Chem.*, 1986.
- 39) M. Imoto, S. Kusumoto, and T. Shiba, *Tetrahedron Lett.*, **1987**, 6235.
- 40) S. Horito, M. Amano, and H. Hashimoto, *J. Carbohydr. Chem.*, **8**, 681 (1989).
- 41) F. Banmbergen and A. Vasella, *Helvetica. Chem. Acta.*, **96**, 1205 (1986).

- 42) T. H. Chan and C. J. Li, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.*, **1992**, 747.
- 43) F. Poquet and P. Sinay, *J. Am. Chem. Soc.*, **106**, 8313 (1984).
- 44) 辛 重基, 米沢 養躬, 有機合成化学協会誌, **47**, 782 (1989).
- 45) H. Poisel, *Chem. Ber.*, **111**, 3136 (1978).
- 46) U. Schmidt, A. Lieberknecht, and J. Wild, *Synthesis*, **1984**, 54.
- 47) A. Srinivasan and K. D. Richards, *Tetrahedron Lett.*, **891** (1976).
D. Hoppe and R. Hollman, *Chem. Ber.*, **109**, 3062 (1976).
- 48) M. Imoto, N. Kusunose, Y. Matsuura, S. Kusumoto, and T. Shiba, *Tetrahedron Lett.*, **28**, 6277(1987).
- 49) J. C. Sowden and R. Schaffen, *J. Am. Chem. Soc.*, **73**, 4662 (1951).
- 50) L. B. Nguyen and M. B. Perry, *J. Org. Chem.*, **43**, 551 (1978).
- 51) E. Kirchner, F. Thiem, R. Dernick, J. Heukeshoven, and J. Thiem, *J. Carbohydr. Chem.*, **1988**, 453.
- 52) W. A. Bonner, *J. Am. Chem. Soc.*, **73**, 3126 (1951).
- 53) 箱守 仙一郎, 糖鎖ハイブリッド(共立出版), 169 (1994).
- 54) S. J. Danishefsky, M. P. DeNinno, and S. H. Chen., *J. Am. Chem. Soc.*, **110**, 3929 (1988).
- 55) H. Regeling, E. D. Rouville, and G. J. F. Chittenden, *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas*, **106**, 461 (1987).
- 56) E. J. Corey and D. Seebach, *J. Org. Chem.*, **31**, 4097 (1966).
- 57) K. Toshima, K. Tatsuta, and M. Kinoshita, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **61**, 2369 (1988).
- 58) E. J. Corey and B. W. Erickson, *J. Org. Chem.*, **36**, 3553 (1971).
R. Bernardi and D. Ghiringhelli, *J. Org. Chem.*, **52**, 5021 (1987).
B. H. Lipshutz, R. Moretti, and R. Crow, *Tetrahedron Lett.*, **30**, 15 (1989).
J. D. White and M. S. Jensen, *J. Am. Chem. Soc.*, **117**, 6224 (1995).
G. A. Russell and L. A. Ochrymowycz, *J. Org. Chem.*, **34**, 3618 (1969).
T. Mukaiyama, S. Kobayashi, K. Kamio, and H. Takei, *Chem. Lett.*, **237** (1972).
J. Cossy, *Synthesis*, **1113** (1987).
- 59) M. Nakamura, H. Takayanagi, K. Furuhashi, and H. Ogura, *Chem. Pharm. Bull.*, **40**, 4, 879 (1992).
- 60) K. Furuhashi, K. Takeda, and H. Ogura, *Chem. Pharm. Bull.*, **39**, 817, (1991).
- 61) T. Ogawa and M. Matsui, *Carbohydr. Res.*, **56**, C1 (1977).