

学位論文 博士(理学)

平成 25 年度

ベンジルグリコシド誘導体を活用した
電気化学的グリコシル化反応の開発

河皓平

指導教員 教授 西山繁

慶應義塾大学大学院理工学研究科

基礎理工学専攻

主 論 文 要 旨

報告番号	㊦ ㊦ 第	号	氏 名	河 皓平
主 論 文 題 目： ベンジルグリコシド誘導体を活用した電気化学的グリコシル化反応の開発				
(内容の要旨)				
<p>近年、糖鎖化合物の有する生理的意義の解明に注目が集まっている。特に、天然の生理活性物質には糖鎖を有する化合物が多く存在しており、糖鎖部の構造変換による高活性物質の探索や糖鎖の修飾による新機能の付与など、様々な試みが行われてきた。すなわち、現在の糖鎖は分子生物学における「第三の鎖」としての地位を確固たるものとしており、その生理的意義や疾病との関わりの解明は、新規疾病治療法の開発に繋がるものと期待されている。</p> <p>生体内で重要な働きを有するヌクレオチド鎖やペプチド鎖の研究に比較して、糖鎖の研究の発展は遅れてきた。その大きな原因の一つが、糖鎖が有する構造の多様性である。この事実は、糖鎖が多く潜在的な生物学的情報を有しているとも言いかえることができるが、同時に合成の困難なことなどから糖鎖研究発展の大きな歯止めとなっているのは周知のことである。さらに、糖鎖合成においては特異なピラン環構造から誘起されるアノマー効果等の興味深い反応性や、立体保持を意識した合成の際にしばしば障害となるヘミアセタール構造の安定性等を考慮しなければならない。すなわち、糖鎖研究の発展には多様かつ簡便な糖鎖合成技術の確立が必要不可欠であると言える。</p> <p>一方で、新規合成手法の開発に際して近年注目を集めているのがグリーンケミストリーの構築である。安価かつ大量に入手可能な糖質は生体機能物質としてのみならず、機能材料への応用をも期待される物質群である。すなわち、糖質の環境低負荷な合成手法の確立は非常に意義の大きいものであると言える。筆者は、糖質の環境低負荷型合成手法構築の一環として電気化学的手法に着目し、新たな環境低負荷型新規グリコシル化反応の開発を行った。</p> <p>筆者は、先行研究にて得られていたベンジルエーテルの陽極酸化反応に着目し、新規 glycosyl donor としてベンジルグリコシド誘導体を考案した。種々のベンジルグリコシドに対して陽極酸化反応を試みた結果、安定に単離可能なオルソエステル糖誘導体のみが選択的に望む配糖体を与えることを見出した。さらに、詳細な反応機構の解析を行った結果、電解系内にて恒常的に発生する酸 (EGA) が反応の進行に大きく寄与していることを見出し、高収率かつ高い立体選択性を以て、二糖の合成に成功した。さらに、開発した反応をオリゴ糖合成へと応用するため、化学的に安定なオルソエステル糖誘導体を新たに開発し、EGA を用いた連続グリコシル化反応による糖鎖合成の方法論を提案することができた。</p>				

SUMMARY OF Ph.D. DISSERTATION

School Fundamental Science and Technology	Student Identification Number	SURNAME, First name Kawa Kohei
Title Development of Electrochemical Glycosylation using the Benzyl Orthoester Derivatives		
Abstract <p>Sugar derivatives assume a central role in biological systems, notably in the qualification of proteins and molecular recognition. Therefore, several synthetic methods of glycosides have been developed to elucidate their complex biological systems. In recent years, electrochemical glycosylation has been reported as one of an environmentally benign method. Since only few reports of application to the natural product synthesis despite the powerful technique under mild reaction conditions, development of new type electrochemical methods will be worthwhile to synthesize the complex sugar chains. In this thesis, electrochemical glycosylation using orthoester glycoside as a novel type glycosyl donor was carried out.</p> <p>From recent researches in our group, substituted benzyl alcohol was considered to be an effective leaving group to activate anomeric centers under the electrochemical conditions. Among the electrochemical activation of several benzyl glycoside derivatives, only the glucopyranose 1,2-orthobenzoate generated the desired glycoside, which on reaction with the 6-free sugar acceptor gave the β-glycoside in high yield. The sugar orthobenzoate was chemically stable, and converted to various glycosides. In addition, the results of LSV measurements indicated that the EGA (ElectroGenerated Acid) is the catalyst for the process.</p> <p>Furthermore, the reaction developed, was applied to the oligosaccharide synthesis. In this thesis, the sugar orthobenzoate derivative equipped with an appropriate protecting group, was developed. This glycosyl donor is also chemically stable, and converted effectively to various desired glycosides.</p>		

目次

1. 序論	
1.1. 研究背景	・・・1
1.2. 有機電解合成反応	・・・5
1.2.1 有機電極反応の素過程	
1.2.2 電解セル及び電極材料の選択	
1.2.3 直接電解と間接電解	
1.2.4 電解溶媒と支持電解質の選択	
1.2.5 有機電解合成の応用例	
2. 本論	
2.1. 糖供与体の分子デザイン	・・・10
2.2. ベンジルグリコシド誘導体を用いた電解グリコシル化反応	・・・12
2.3. 反応機構の考察	・・・14
2.4. 前電解条件による EGA の反応性の検討	・・・16
2.5. EGA の反応性および適応基質の拡張	・・・19
2.6. EGA (ElectroGenerated Acid)	・・・22
2.6.1. EGA の提唱生成機構	
2.6.2. EGA の有機合成への活用例	
2.6.3. 本研究で用いる EGA について	
2.7. ベンジルグリコシド誘導体を活用するオリゴ糖合成手法の開発	・・・28
2.7.1. 基質の合成	
2.7.2. ベンジルオルソエステル誘導体を活用した糖鎖合成	
2.8. オルソエステル糖を活用するグリコシル化反応	・・・31
2.8.1. オルソエステル糖を活用するグリコシル化の反応例	
2.8.2. 本反応で用いているオルソエステル体について	
2.9. 総括	・・・38
3. 実験項	・・・39
4. 参考文献	・・・98
5. 謝辞	・・・101

略語

Ac	acetyl
BDD	boron doped diamond
Bn	benzyl
Bu	butyl
Bz	benzoyl
CAN	ammonium hexanitratocerate (IV)
C.C.E.	constant current electrolysis
C.P.E.	constant potential electrolysis
DAIB	diacetoxyiodobenzene
DCE	dichloroethane
DDQ	2,3-dichloro-5,6-dicyano- <i>p</i> -benzoquinone
DIPEA	<i>N,N</i> -diisopropylethylamine
DMF	<i>N,N</i> -dimethylformamide
Et	ethyl
Fmoc	9-fluorenylmethyloxycarbonyl
GC	grassy carbon
IR	infrared
LSV	linear sweep voltammetry
Me	methyl
MS4A	Molecular Sieves 4 Å
NMR	nuclear magnetic resonance
Ph	phenyl
Piv	pivaloyl
PLC	preparative thin layer chromatography
PMB	<i>p</i> -methoxybenzyl
pyr	pyridine
rt	room temperature
SCE	saturated calomel electrode
TBAF	tetra- <i>n</i> -butylammonium fluoride
TBDPS	<i>t</i> -butyldiphenylsilyl
TBS	<i>t</i> -butyldimethylsilyl
Tf	trifluoromethanesulfonyl
THF	tetrahydrofuran

TLC	thin layer chromatography
Tol	tolyl
Tr	trytyl
Ts	<i>p</i> -toluenesulfonyl
UV	ultraviolet

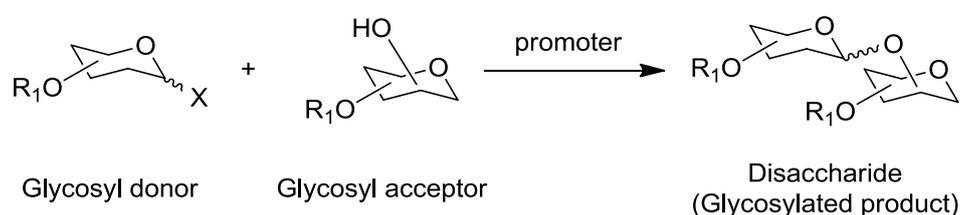
1. 序論

1.1. 研究背景

近年、複合糖質の有する生理的意義の解明に注目が集まっている。特に、天然の生理活性物質には糖鎖を有する化合物が多く存在しており、糖鎖部の構造変換による高活性物質の探索や糖鎖の修飾による新機能の付与など、さまざまな試みが行われてきた¹⁾。すなわち、現在の糖鎖は分子生物学における「第三の鎖」としての地位を確固たるものとしており、その生理的意義や疾病との関わりの解明は、新規疾病治療法の開発につながるものと期待されている。

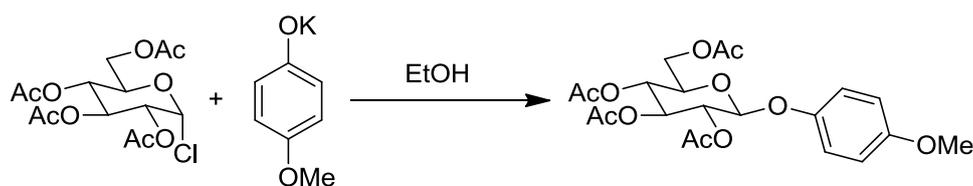
ヌクレオチド鎖やペプチド鎖の研究に比較して、糖鎖の研究の発展は遅れてきた。その大きな原因の一つが、糖鎖が有する構造多様性である。単純な六炭糖を考えてみても、5つの不斉置換基から考えられる立体異性体の数は膨大であり、糖鎖を成した場合の異性体の総数は計り知れないものがある。この事実は、糖鎖が多く潜在的な生物学的情報を有しているとも言い換えることができるが、同時に合成の困難なことなどから糖鎖研究発展の大きな歯止めとなっているのは疑いようのないことである。さらに、糖鎖合成においては特異なピラン環構造から誘起されるアノマー効果等の興味深い反応性や、アノマー位の立体をコントロールする際にしばしば障害となるヘミアセタール構造の安定性等を考慮しなければならない。すなわち、糖鎖研究の発展には多様かつ簡便な糖鎖合成技術の確立が必要不可欠であると言える。

糖鎖合成化学の基盤となるのがグリコシル化反応である。その本質は、アノマー位に脱離基 X を有する糖供与体(Glycosyl donor)と、遊離の高求核性官能基を有する糖受容体(Glycosyl acceptor)の縮合反応とみなすことができる(Scheme 1)。



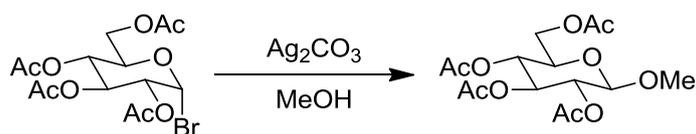
Scheme 1. グリコシル化反応

グリコシル化反応の歴史は古く、最初の配糖体合成は 1879 年に Michael らによって報告された、ハロゲン化糖と有機塩基の無水 EtOH 溶媒中における縮合反応である(Scheme 2)²⁾。



Scheme 2. Michael の配糖体合成

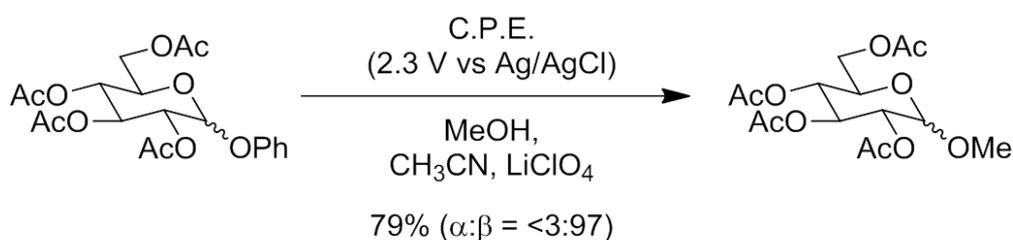
さらに、1901年には Königs と Knorr らがハロゲン化糖を用いるグリコシル化反応を改良し、Ag 試薬を用いる手法を開発した(Scheme 3)³⁾。その後、Königs-Knorr グリコシル化反応は数々の研究者によって精査され、グリコシル化反応に関する研究の先駆けとなった⁴⁾。しかしながら、Königs-Knorr グリコシル化反応はいくつかの欠点を有していることが知られている。①ハロゲン化糖がしばしば不安定である。②活性化剤が化学量論量必要であり、毒性を持つものや高価なものを要する。これらの問題点を解決するための新規グリコシル化反応の開発は未だ注目を集める所であり、種々の糖供与体および活性化剤の開発を経ながら広く展開されてきた。



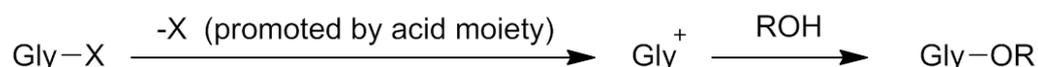
Scheme 3. Königs-Knorr のグリコシル化反応

一方で、新規合成手法の開発に際して近年注目を集めているのがグリーンケミストリーの構築である。安価かつ大量に入手可能な糖質は、生体機能物質としてのみならず機能材料への応用をも期待される物質群である。すなわち、糖質の環境低負荷な合成手法の確立は非常に意義の大きいものであると言える。これまでに開発されてきた新規手法としては、従来法において活性化剤として用いられてきたルイス酸や金属試薬に代わり、有機酸化剤や光反応を活用して糖鎖を合成するものなどが挙げられる⁵⁾。環境低負荷な手法の開発を念頭に置いたグリコシル化反応の開発が進む中、近年注目されているのが、有機電解合成の手法を活用した新規グリコシル化反応の開発である。

有機電解合成の手法を応用したグリコシル化反応の最初の報告例は1980年代にさかのぼる。電解グリコシル化反応の例として最初に報告されたのは、糖供与体であるアリールグリコシドを陽極酸化反応によって活性化するもので、1986年に野依らによって報告された⁶⁾。彼らが提唱した反応機構は、これまでに広く研究されてきた Brønsted 酸や Lewis 酸を用いたものとは異なり、陽極表



○有機化学的グリコシル化反応



○電解グリコシル化反応

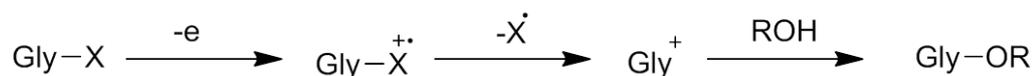
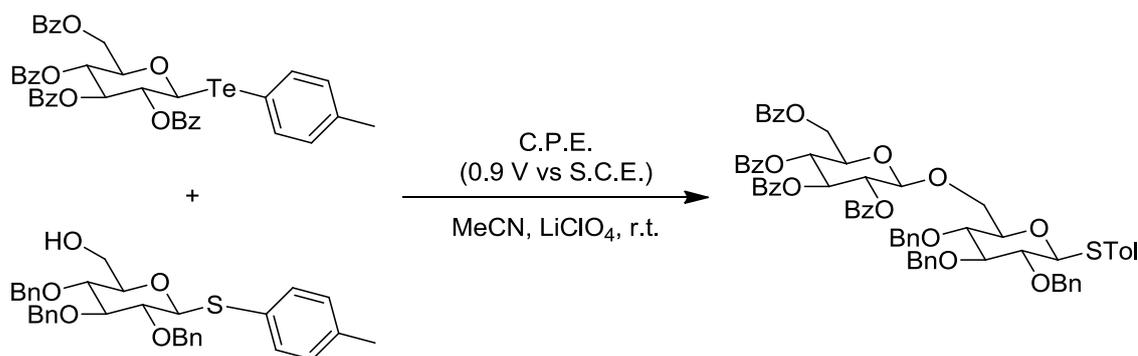


Figure 1. 野依らによる電解グリコシル化反応

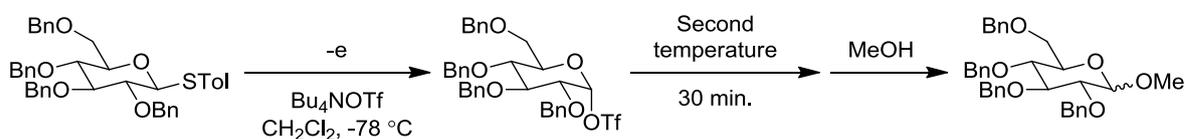
面における一電子酸化に続くラジカル種の脱離によってオキシカルベニウムイオンを生成するというものである(Figure 1)。なお、この報告は電気化学的手法を用いた最初の報告例であるというだけでなく、化学法でありながらも無保護の糖供与体を用いたグリコシル化反応が検討されている点においても特筆すべき報告である。

その後、より安定かつ電気化学的な酸化が容易なフェニルチオ糖を糖供与体とした反応が1990年にSinayらによって報告されたのを皮切りに、アノマー位に種々のカルコゲンを有する糖化合物の電気化学的グリコシル化が報告され始めた⁷⁾。京都大学の吉田らは、アノマー位に存在するカルコゲンによって糖化合物の酸化電位が大きく変化することを見出し、異なるカルコゲン原子を有する糖同士のグリコシル化反応を定電位電解反応によって達成している(Scheme 4)。



Scheme 4. 官能基選択的電解グリコシル化反応

さらに、吉田らは自身のグループで開発したカチオンプール法を活用し、陽極酸化反応によって発生させたグリコシル化反応の重要中間体であるオキシカルベニウムイオンをグリコシルトリフラートとしてストックすることに成功している。グリコシルトリフラートは Schuerch らによって最初に報告された中間体であり、低温条件下における NMR 測定によってその存在が明らかにされて以降、糖鎖合成の新技术として注目を集めてきた活性種である⁸⁾。グリコシルトリフラートは、空気雰囲気下や糖供与体の合成段階における諸条件に安定なチオグリコシドより合成されることが多かった。しかし、これまでの合成には硫黄と親和性の高い反応剤を必要とする上、用いた反応剤による副反応の誘起もしばしばであり、活性種として調製したグリコシルトリフラートの活性に影響を及ぼすことも十分に考えられていた。以上の背景から、吉田らの報告例は電気化学的手法が有する特徴を活かし、古くより知られる化学的手法が抱える問題点を解決した興味深い例であると言える (Scheme 5)。



Scheme 5. グリコシルトリフラート中間体を経由する電解グリコシル化反応

このように、電気化学的に発生させた活性種を用いるグリコシル化反応は種々の興味深い特徴を有するが、最初の報告例から 30 年近く経過した現在においても、その報告例は未だ少ない。グリーンケミストリーが叫ばれる昨今において、有機電解化学を一般的な反応へと応用していくことは非常に重要であり、多様な新規反応の構築は意義の大きなものとなっている。本研究では、糖質の環境低負荷型合成手法構築の一環として電気化学的手法に着目し、新たな環境低負荷型新規グリコシル化反応の開発を試みることにした。

1.2. 有機電解合成反応⁹⁾

本章では、有機電解合成反応について述べる。有機電解合成反応とは、電極表面－基質間における電子の授受によって活性種を調製し、反応させる手法である

1.2.1. 有機電極反応の素過程

有機電極反応は無機化学分野における電極反応とは異なり、電子移動の前後で化学反応を伴う場合が多い。電極反応は電子移動過程の他に、いくつかの化学過程や物理過程から成り立っている。基質 **S** が中間体 **I** を経て生成物 **P** を与える一般的な電極反応過程を Figure 2 に示す。過程(a)では、電解液バルク中の基質が拡散もしくは泳動により電極表面に到達する物質移動過程が起こる。過程(b)では、電極表面で基質が脱溶媒和等の化学反応過程を経て中間体 **I** となるが(先行化学反応過程)、反応の種類によっては本過程を経ない場合もある。過程(c)では、中間体が電極に吸着している状態の中間体 **I'** となり、さらに過程(d)において **I'** が電極との間で電子移動を行い、中間体 **I''** となる。過程(e)では **I''** が電極表面から脱離し、後続化学反応(f)を経て生成物 **P** となった後に電解液バルク中へ拡散する(g)ことで一連の電極反応過程が完結する。有機電気化学の議論においては、電子移動過程を E 過程、化学反応過程を C 過程と称して議論を行うことができる。

以上の記述からわかるように、電極反応は通常の化学反応とは異なり、物質移動過程(a, g)や電極表面における基質の吸脱着過程(c, e)を含む不均一系反応であることが大きな特徴である。

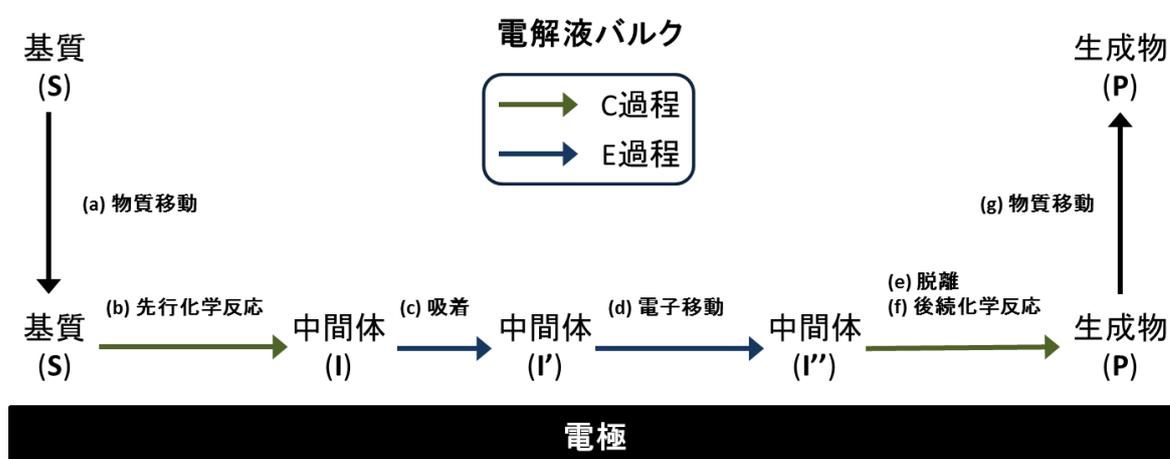


Figure 2. 有機電解反応の素過程

1.2.2. 電解セルおよび電極材料の選択

特徴的な反応過程を経由する有機電極反応においては、系の詳細な設計も反応の成否を左右する重要な要素の一つである。電解反応が行われるセルは、陽極室と陰極室が隔膜によって分離されている **divided cell** と、一室系である **undivided cell** に大別される。電極反応によって生成する中間体や生成物が対極で電解を受けない限りは、**undivided cell** を用いて反応を行っても問題はない。簡便なものとして、一般的なガラスビーカーをセルとして用いることで反応を行うことができる。また、導電性の材質を成形して作成する導電性ビーカーを用いる場合もある。容器自体を作用極として用いることが出来るために少量での実験が可能となる他、電極表面積が大きくなるといった利点を有するため、グラッシカーボンで作られたセルなどが広く用いられている。一方、前述の懸念がある場合には **divided cell** を用いなければならない。二室を形成する隔膜として一般的なものはガラスフィルターである。また、電気泳動などにより基質や生成物が対極室へ移動する場合にはイオン交換膜を用いる場合もある。

電極材料もまた、反応性に関連する重要な要素である。有機溶媒を用いる場合が多い有機電解合成においては系中にかかる電位が高くなりがちであるため、しばしば両電極付近において水素、酸素発生との競合が起こる。よって、水素、酸素過電圧の高い電極材料を用いることが重要になってくると言える。一般に、有機電解合成においては白金や炭素電極が用いられることが多い。また、卑金属は陽極溶出を起こすことから陽極材料には適さないとされているが、犠牲電極としての活用や発生した金属イオンを用いて反応させる例もある。当研究室では、ジクロロフェノール誘導体の電解二量化反応における還元段階に際し、亜鉛粉末を用いるよりも亜鉛板を犠牲電極として用いた場合の方が高収率かつ再現性良く望む化合物を得られると報告している (Table 1)¹⁰⁾。

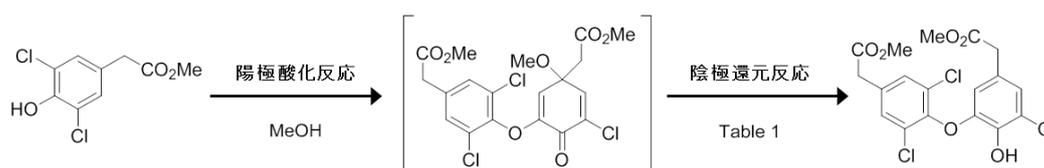


Table 1

entry	method	yield (%)
1	亜鉛粉末	~62
2	陰極還元 (Zn-Zn)	64
3	亜鉛板	50

*additive: AcOH

Table 1. 犠牲電極を活用した還元反応

1.2.3. 直接電解と間接電解

電解反応は、その方式により直接電解法と間接電解法に大別される (Figure 3)。前者は基質と電極との直接的な電子移動を利用するものである。この方法は、電解反応に特有な位置選択的反応が達成できる可能性がある等の多くの利点を有している反面、複雑な分子構造を有する化合物の選択的な官能基変換には不向きな場合がある。一方、後者は電極表面における電子移動を酸化還元能を有するメディエーターに依存するものであり、以下のような特徴を有する。①酸化還元剤が触媒量で済む場合がある。②基質の酸化還元電位よりも低い電位で反応を行うことが出来る。③直接電解でしばしば問題となる電極の不動態化を防ぐことが出来る。用いられるメディエーターとしては、多価金属イオンやハロゲン化物イオン等の無機物や、DDQ等の有機酸化剤、多環芳香族化合物などが挙げられる。直接電解とは異なり、メディエーターの種類が豊富なことも間接電解法の特徴である。

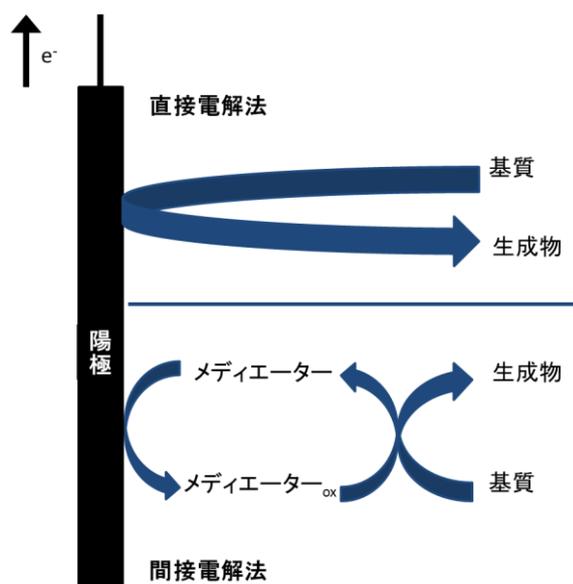


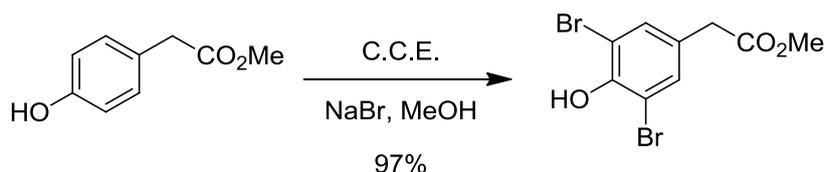
Figure 3. 直接電解法と間接電解法

1.2.4. 電解溶媒と支持電解質の選択

電解溶媒を考えた際には、誘電率や支持電解質の溶解性等の観点から水を第一選択肢として採用する場合が多い。しかし、有機化合物の多くが水に不溶である点や溶媒である水自身が酸化還元を受けやすい点などから、有機電解合成では有機溶媒を選択する。アルコール類のようなプロトン性溶媒はもちろんのこと、比誘電率が高く酸化還元の影響を受けにくいアセトニトリルなどを用いる場合が多い。電解反応によって生成した反応中間体に対する溶媒和等、有機電解合成における C 過程 (Figure 2) での溶媒の影響は無視できない事実であり、目的とする反応によって適切なものを選択する必要がある。

有機溶媒に対する通電を考えた際には、支持電解質の添加が必須となる。支持電解質の選択に当たっては、①溶媒に対する溶解度が大きくかつ解離しやすい。②電気化学的に安定。③反応中間体との相互作用等を考えなければならない。水やプロトン性溶媒を用いる場合、可溶であるならば NaCl 等の無機塩を用いることも可能であるが、一般的に、四級アンモニウム塩か十分量が可溶であ

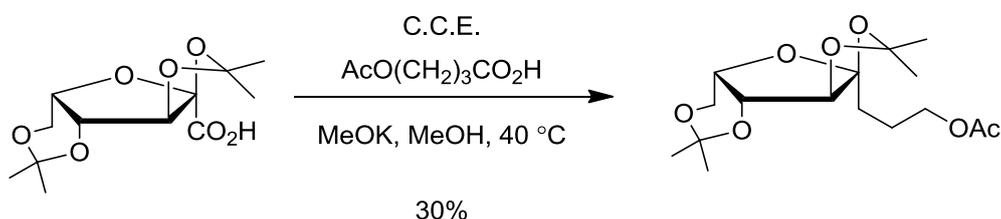
るならリチウム塩を用いることが多い。対アニオンには過塩素酸イオンが一般的であるが様々な支持電解質を用いることができる。ただし、アニオン部としてハロゲン(X)を用いた場合には電解酸化によってハロニウムイオン(X⁺)を生成し、思わぬ副反応を誘引する可能性があるため注意が必要である。ハロゲン化合物を支持電解質として用いることによって調製したハロニウムイオンを活用している例も報告されており、環境低負荷なハロゲン化手法として注目を集めている(Scheme 6)¹¹⁾。



Scheme 6. 電解ハロゲン化反応

1.2.5. 有機電解合成の応用例

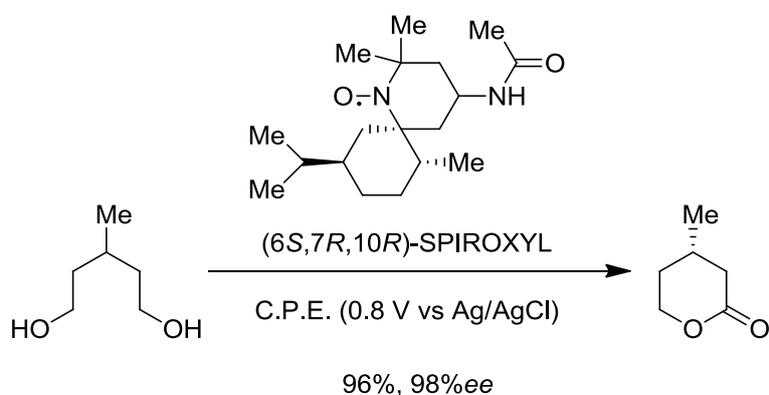
古くから知られる有機電解合成反応の代表的な反応が電解 Kolbe 反応である¹²⁾。本反応は、カルボン酸の共役アニオンが一電子酸化を受けた後に脱炭酸反応を起こし、生成したアルキルラジカルが二量化するというものである。また、異なるカルボン酸を用いた場合、一方を過剰に用いることによる交差 Kolbe 反応も可能である。本反応は複雑な化合物のアルキル鎖伸長に有効であり、種々の有機合成に活用されている(Scheme 7)¹³⁾。



Scheme 7. 電解 Kolbe 反応

有機電解合成分野では不斉合成反応も開発されている。不斉点を有する支持電解質を用いて電解反応を行うことによって不斉合成を行う例等も報告されているが¹⁴⁾、特に興味深い報告例として、不斉修飾された電極を作成して行う不斉合成反応が挙げられる。不斉修飾電極としては、電極焼成したグラファイト電極や金属の表面にカルボキシル基を経由して不斉アミン修飾したものが用いられる。Bobbittらのグループは、ポリアクリル酸で覆った電極とキラルメディエーターを合わせて用いることによって、1,5-ジオールの不斉非対称化に 98% ee

という高い不斉収率で成功している(Scheme 8)¹⁵⁾。本反応において、電極表面をポリアクリル酸で覆わなかった場合には不斉収率が大幅に低下することが報告されている。この事実は、電極表面を覆うポリアクリル表面が不斉収率向上に大きく寄与している事実を示している。



Scheme 8. 不斉修飾電極を用いた電解不斉合成反応

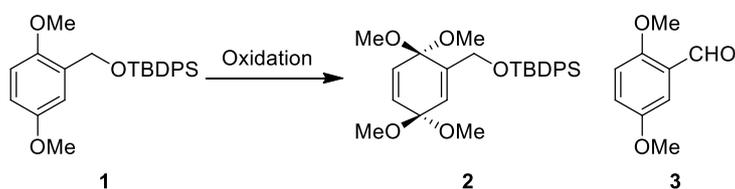
以上のように、有機電解合成反応には種々の特徴的な活性種や反応機構を経由して成されるものが多い。本研究で取り扱ったグリコシル化反応を始めとする一般的な反応の発展に際し、有機電解合成技術との融合が選択肢の一つとなることは、グリーンケミストリーの観点からも大いに期待できるものと考えている。

2. 本論

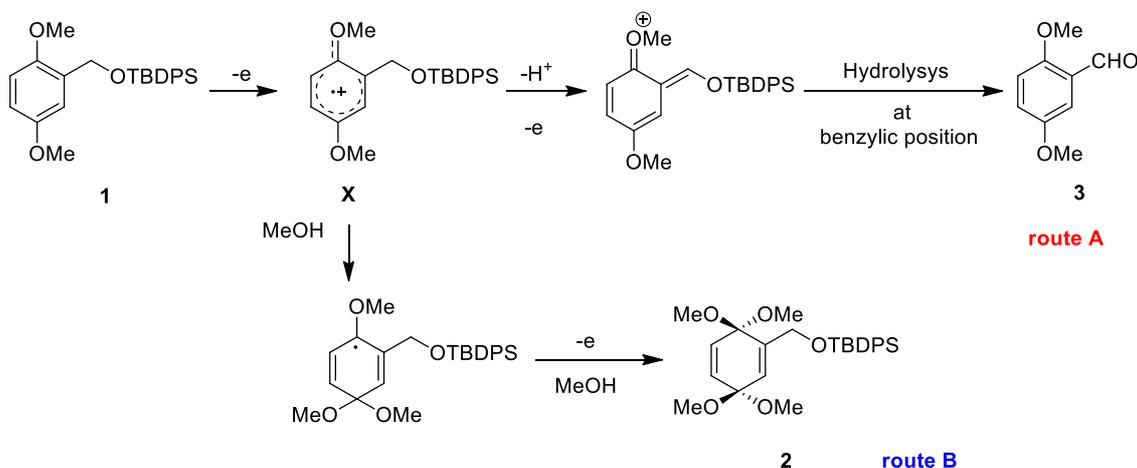
2.1. 糖供与体の分子デザイン

さて、本研究に用いる糖供与体をデザインするに当たり、筆者はベンジルエーテル誘導体の陽極酸化反応に着目した。下記の Table 2 に示される反応は、当研究室で行われた天然物合成研究の一部である¹⁶⁾。ベンジルエーテル誘導体に対して種々の酸化反応を行うと、GC 電極を用いて陽極酸化反応を行った場合に、一般的な酸化剤を用いた場合と同様の化合物 **3** が生成することがわかった (entries 2, 4-6)。推定反応機構を Scheme 9 に示す。一電子酸化を受けた後のカチオンラジカル中間体 **X** からは二通りの反応機構が考えられる。白金電極を用いた場合には生成したカチオンラジカル中間体に対して溶媒である MeOH が求核攻撃を行う。生成したラジカル種が再度一電子酸化を受けることによって生じ

Table 2. ベンジルアルコール誘導体の電解酸化反応および推定反応機構



entry	anode/oxidant	potential (V vs. SCE)	yield (product) [%]
1	Pt net	1.15	100 (2)
2	GC beaker	1.05	50 (3)
3	BDD plate	1.25	100 (2)
4	DDQ	-	100 (3)
5	DAIB	-	50 (3)
6	CAN	-	70 (3)

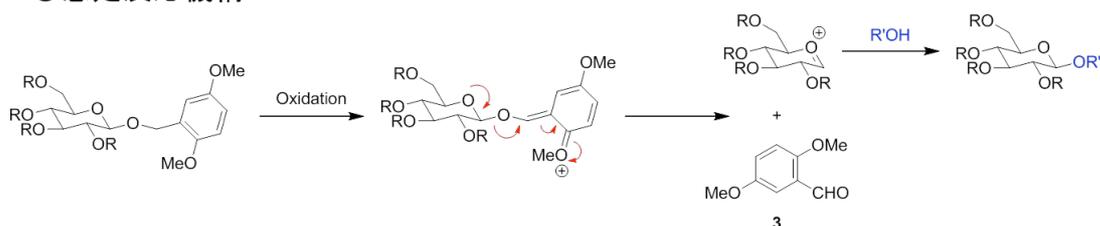


Scheme 9. ベンジルエーテル誘導体酸化反応の想定反応機構

たカチオンに、MeOH が再度求核攻撃を行うことによって **2** が生成する(route B)。一方、GC 電極を用いた場合には MeOH の求核攻撃より先に二度目の一電子酸化反応が進行し、プロトンの脱離によって生じたオキソニウムカチオン種が加水分解を経て **3** となったものと考えられる(route A)。一般に白金電極を陽極として用いた場合には一電子酸化反応が進行しやすく、炭素電極を用いた場合には二電子酸化反応が進行しやすいとされている。これは、電極が持つ固有の特性であるとされており、一電子酸化後の中間体と電極表面との間の解離のしやすさが異なる故であると解釈されている。ちなみに、**3** の生成過程にて経由するカチオン種中間体は、水酸基に結合した PMB 基を酸化剤によって脱保護する際に経由する中間体と類似しているため、DDQ 等の酸化剤を用いた場合にも同様の生成物選択性が示されたものと考えられる(Table 2, entries 4, 6)。

筆者は、Scheme 9 に示した推定反応機構が、新規グリコシル化反応へと応用できないかと考えた。すなわち、炭素電極を用いてベンジルグリコシドを酸化した際、Scheme 9 と同様の反応機構によって側鎖のベンジル位の酸化が進行するならば、糖骨格の酸素原子からの電子供与によってオキソカルベニウムイオンが生成し、続く糖受容体の求核付加反応によって目的とする配糖体が生成するものと考えた(Figure 4)。本反応に類似の機構で進行する反応として、DDQ を活性化剤とするベンジルグリコシド誘導体を用いたグリコシル化反応が稲永らによって報告されている¹⁷⁾。また、先に記載した Table 2 においても、DDQ による酸化反応と GC 電極を用いた陽極酸化反応が類似の反応性を示すことが示唆されており、本仮説は実現可能であるものと考えられた。

○想定反応機構



○稲永らによるグリコシル化反応

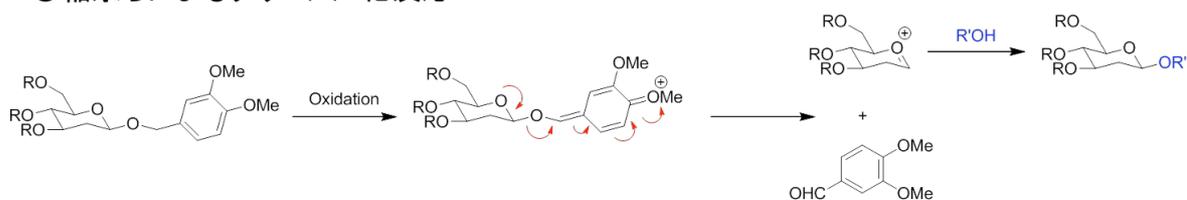


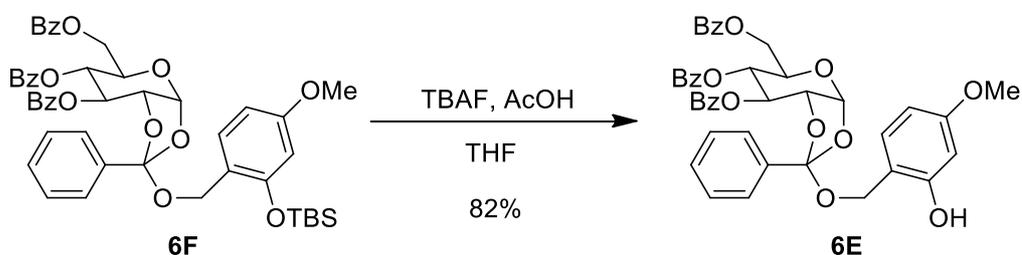
Figure 4. ベンジルグリコシド誘導体を用いたグリコシル化反応の予測反応機構

2.2. ベンジルグリコシド誘導体を用いた電解グリコシル化反応

糖供与体となる種々のベンジルグリコシド誘導体は、対応するベンジルアルコール誘導体と 2,3,4,6-tetra-*O*-benzoyl- α -D-glucopyranosyl bromide (**4**)との Königs-Knorr 反応によって合成した (Table 3)。なお、(2-((*tert*-butyldimethylsilyloxy)-4-methoxyphenyl)methanol を用いた場合に限り、オルソエステル **6F** が主生成物として生成した。この **6F** は、種々の精製手法や置換基変換にも安定であったため、新規グリコシル化反応の糖供与体としてそのまま検討に用いることとした。さらに、化合物 **6F** の TBS 基を脱保護した **6E** を合成して同様の条件下、反応に付すこととした (Scheme 10)。オルソエステル体の合成及び誘導化については後述の 2.8.2.1.項において詳細を述べる。

Table 3. ベンジルグリコシド誘導体の合成

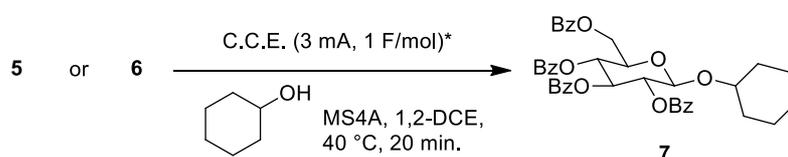
R	yields (%)		R	yields (%)	
	5	6		5	6
A	59	-	D	24	-
B	63	-	F	5	52
C	30	-			



Scheme 10. オルソエステル **6E** の合成

合成した糖受容体を用いて、陽極酸化反応によるグリコシル化反応を試みた (Table 4)。糖供与体として、一般的な二級アルコールであるシクロヘキサノールを用いた。その結果、通常のベンジルグリコシド誘導体(5A-D)を用いた場合には望むグリコシル化反応は全く進行せず、オルソエステル 6E、6F を用いた場合にのみ反応が進行した。以上の結果から、特徴的な構造を有するオルソエステル誘導体が糖供与体として活用可能であると考え、以降の検討は 6F を用いて行うこととした。

Table 4. 直接電解法によるベンジルグリコシド誘導体を用いた電解グリコシル化反応



5	R	result	6	R'	yield
	A	n.d.		E	46%
	B	n.d.		F	54%
	C	n.d.			
	D	n.d.			

*Conditions

cell: undivided, substrate: 0.01 M, supporting salt (Bu₄NClO₄): 1 M, anode: GC plate, cathode: Pt wire

2.3. 反応機構の考察

基質 **6F** が陽極酸化反応を経てグリコシドへと変換される反応機構は、Figure 5 のように推察できる。想定される反応機構に従うならば、反応の副生成物としてベンズアルデヒド誘導体 **8** が得られるはずである。しかし、これまで検討した条件において **8** が得られることはなかった。そこで、電解反応系内における **8** の挙動を確認するため、別途調製した **8** を同条件に付すこととした (Table 5)。検討の結果、① **8** は電解反応条件下において回収可能であること、② 反応時間を延長すると、TBS 基の脱保護反応が進行することが判明した。これらの知見は、電解系内にて酸に類似の活性種が生成し、反応に影響を与えている可能性を示唆している。また、従来想定していた反応機構では反応の進行に二電子酸化機構 (2 F/mol) を要するのに対し、実際の反応は一電子酸化に要する電気量 (1 F/mol) で反応が完結している。本知見からも、想定したものは別の反応機構で進行している可能性が高くなった。

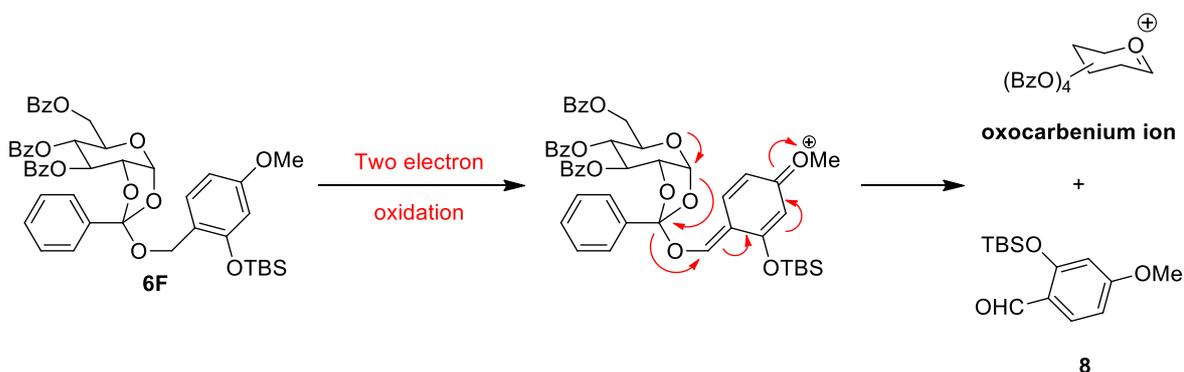
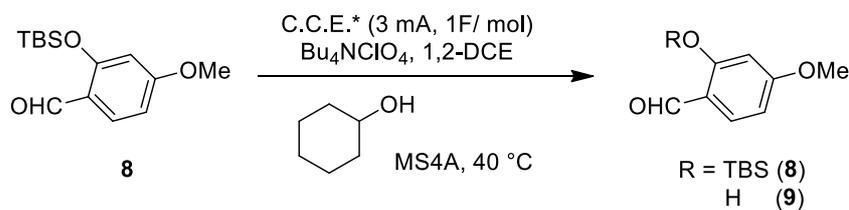


Figure 5. 陽極酸化反応条件下における **6F** の推定反応機構

Table 5. 陽極酸化反応条件下における **8** の挙動



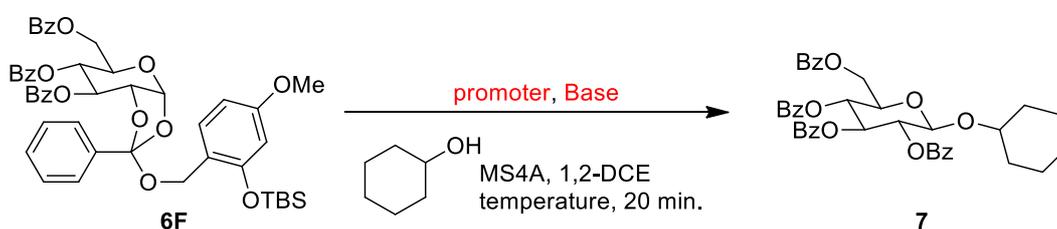
entry	F/mol	yields	
		8	9
1	1	59	trace
2	3	21	16

*Conditions

cell: undivided, substrate: 0.01 M, supporting salt: 1 M,
anode: GC plate, cathode: Pt wire

そこで、本反応の活性化剤を特定するため、種々の酸および酸化剤を用いた同様の反応を行い、生成物の有無から反応機構を類推することとした(Table 6)。検討の結果、酸化剤を用いた場合(entries 4,5)には反応が全く進行しなかったのに対し、酸試薬を用いて反応を行った場合(entries 2,3)は速やかに反応が進行し、目的とする **7** を得ることが出来た。さらに、陽極酸化反応系内に有機塩基を共存させて同様の反応を行ったところ、反応は全く進行せずに原料が回収される結果となった(entries 6,7)。

Table 6. 各種活性化剤との反応性の比較



entry	promoter	Base	temp. (°C)	yields	
				7	6F
1	C.C.E.*	-	40	54	-
2	BF ₃ -Et ₂ O	-	rt	68	-
3	TfOH	-	rt	58	-
				(2:2 (2) (2) (2) (2) (2))	
4	DDQ	-	40	-	-
5	CAN	-	rt	-	89

6	C.C.E.*	2,6-lutidine	40	-	67
7		DIPEA		-	85

***Conditions**

cell: undivided, substrate: 0.01 M, supporting salt (Bu₄NClO₄): 1 M, anode: GC plate, cathode: Pt wire, current: 3 mA, 1 F/mol

さらに、検討に用いている二種類の糖供与体と糖受容体であるシクロヘキサノールの LSV(Linear sweep voltammetry)測定を行った(Figure 6)。その結果、反応に用いている条件下においては各種の糖供与体と比してシクロヘキサノールの方が酸化を受けやすいということが判明した。目的とする電解グリコシル化反応が 1 F/mol の通電量で完結している点を考慮すると、反応時間中に酸化を受けていたのはシクロヘキサノールのみであると考えるのが妥当である。すなわち、望む反応は想定していた反応機構とは異なり、糖供与体の陽極酸化反応によって進行しているのではないということが示唆された。

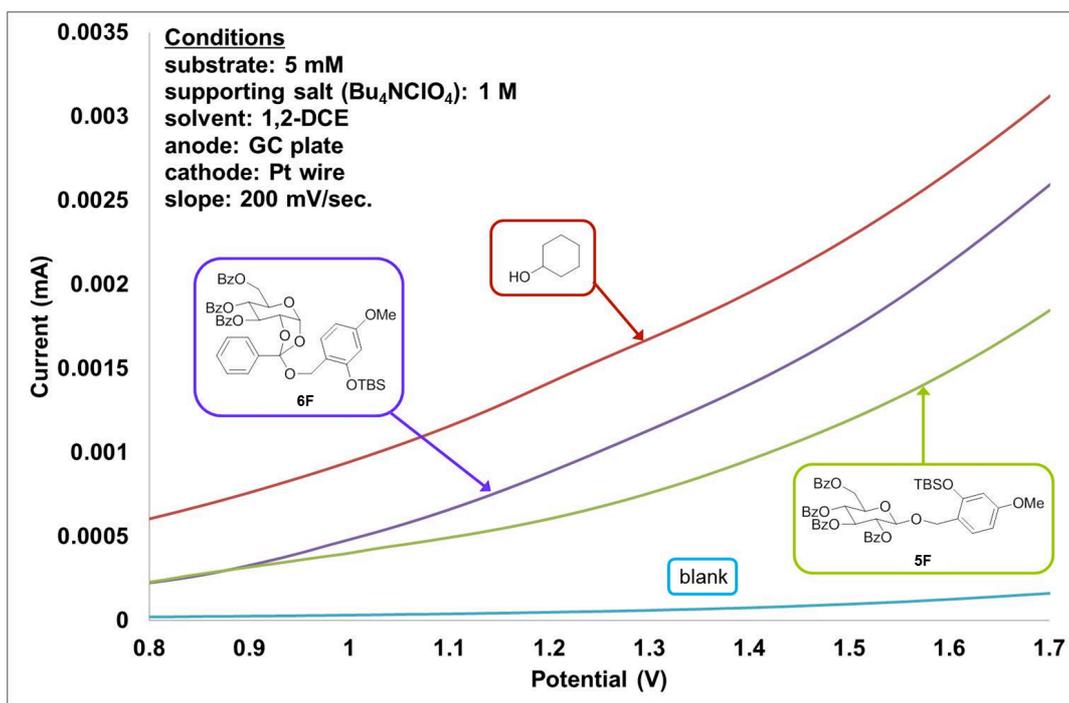


Figure 6. 各種基質の LSV スペクトル

以上の知見より、筆者は本反応が電解系内で発生した酸類似の活性種によるものと推定し、より詳細な活性種の特定を試みることにした。

2.4. 前電解条件による EGA の反応性の検討

電解系内における酸類似の活性種を考慮するに当たり、筆者は EGA (Electrogenerated Acid)¹⁸⁾に着目した。EGA とは電解反応系内で恒常的に発生する酸で、基質の酸化によって生成する H^+ と支持電解質の対アニオンがカップリングすることで生成する、酸等価体である (Figure 7)。

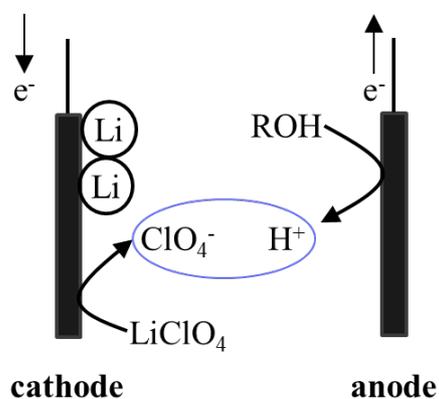


Figure 7. EGA 生成機構概略図

筆者は、EGA の反応に対する寄与を見積るため、前電解条件を活用して同様の反応を行った(Figure 8)。前電解条件とは、事前に調製した EGA 溶液をグリコシル化反応系内に添加することにより、陽極酸化の影響がない条件下における反応進行の是非を検討するものである。

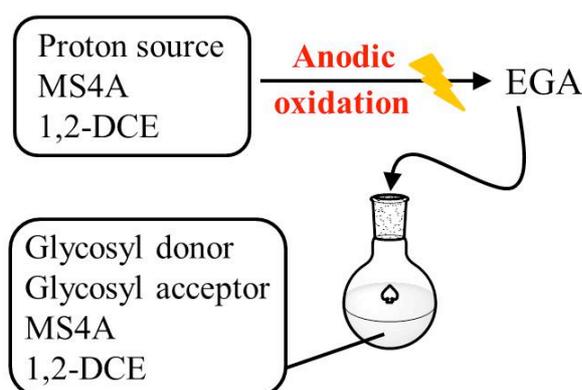
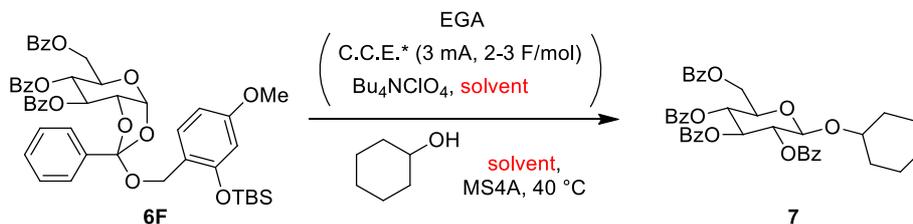


Figure 8. 前電解条件概略図

EGA は用いる支持電解質と溶媒の組み合わせによって、反応性や生成物選択性に変化があることが知られている。そこで、最初に EGA 生成の反応条件を検討すべく、陽極酸化反応に用いる電解セルの形状と溶媒の検討を行った (Table 7)。検討の結果、溶媒として 1,2-DCE を用いた場合に最も収率よく目的とするグリコシド **7** を得ることができた(entries 3-6)。また、電解セルの形状としては、divided cell を用いた場合が最も収率よく目的物を与えるということがわかった(entries 1-2, Figure 9)。この理由として、陽極近傍において EGA が生成しているのと同時に、陰極近傍において塩基等価体が生成した可能性が考えられる。支持電解質として四級アンモニウム塩を用いると、対カチオンである Bu_4N^+ は陰極表面で還元をうけてアミン化合物となるものと考えられる (以降、EGB: Electrogenenerated Base と呼称)。Undivided cell を用いた場合には、EGA 調製時のセル内で生成した EGA が EGB によって中和を受けた結果として活性が低下し、収率の低下に繋がったものと考えられた。

Table 7. 前電解条件による EGA 調製条件の検討



entry	cell type	solvent	yields	
			7	6F
1	undivided	1,2-DCE	-	91
2	divided (glass filter 4G)	1,2-DCE	71	-
3		CH ₃ CN	20	-
4 ^{**} , ^{***}		THF	-	27
5 ^{**}		EtOAc	58	-
6 ^{***}		DMF	-	94

*Conditions: proton source: cyclohexanol (0.1 M), supporting salt: 1 M, anode: GC plate, cathode: Pt wire

** Mixed solvent (solvent:1,2-DCE = 5:1) was used at EGA generation.

*** low current

ここまでの検討より、前電解条件を用いた場合の方が電極導入時よりも高い収率で目的物を与えることがわかった。この実験事実は、基質 **6F** の直接酸化が反応に寄与していないことを示しており、先に測定した LSV スペクトルの結果と矛盾しないものである。以上の知見より、筆者は本反応の主たる活性化剤が EGA であると判断し、詳細な反応性の検討や見出したグリコシル化反応の一般化に着手することとした。

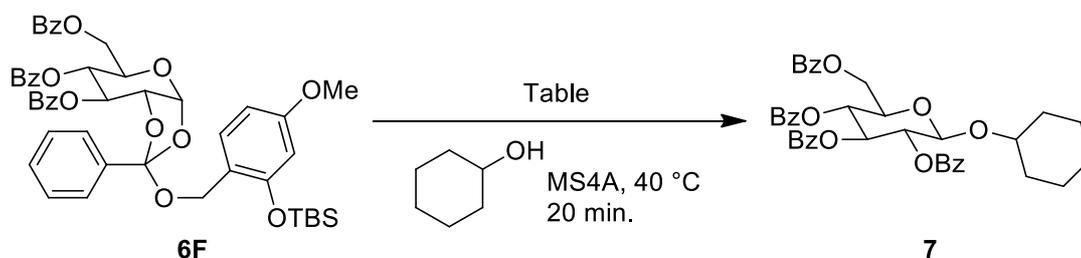


Figure 9. 実験に用いた電解セル (左) Undivided cell、(右) Divided cell

2.5. EGA の反応性および適応基質の拡張

開発した反応の一般化を図るため、EGA の詳細な反応性の検討や適応基質の拡張を試みることにした。最初に、EGA 調製時に用いる支持電解質の検討並びに、他の一般的な酸試薬との反応性の比較を行うことにした (Table 8)。興味深いことに、EGA 調製に用いる支持電解質によって目的物の収率は大きく変化し、特に EGA の量を触媒量まで減じた際に活性の差が顕著に表れた (entries 1-6)。反応性の比較に用いる酸としては、過塩素酸と $\text{BF}_3\cdot\text{OEt}_2$ を選択した。特に過塩素酸は、 Bu_4NClO_4 を用いて調製した EGA の本質とされるものであるため、反応性の比較には非常に重要な試薬であると言える (cf. Figure 7)。検討の結果、二種の酸試薬と比して、EGA は高い収率で目的とするグリコシド **7** を与えることがわかった。

Table 8. 各種酸試薬と EGA との活性の比較



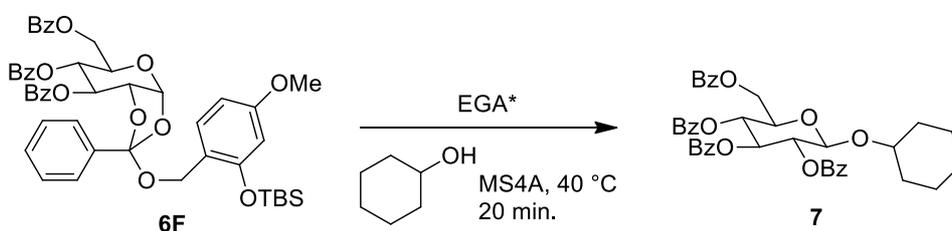
entry	promoters	eq.	supporting salt	yields	
				7	6F
1	EGA*	3	Bu_4NClO_4	71	-
2		0.3		65	-
3	EGA*	3	Bu_4NPF_6	52	-
4		0.3		12	27
5	EGA*	3	Bu_4NBF_4	39	-
6		0.3		-	26
7	HClO_4 aq.	3	-	54	-
8		0.3		18	36
9	$\text{BF}_3\cdot\text{Et}_2\text{O}$	3	-	68	-
10		0.3		12	16

***Conditions**

cell: divided, current: 6 mA (3 F/mol), proton source (cyclohexanol): 0.1 M, supporting salt : 1 M, anode: GC plate, cathode: Pt wire, substrate: 0.01 M

次に、本反応に用いている EGA 調製に、シクロヘキサノールの存在が不可欠であるかを検討した。既述のとおり、EGA は系内に存在するプロトンと支持電解質のカウンターアニオンが酸として作用するものである。すなわち、理論上では系中に微量の水分が混入している場合、シクロヘキサノール非存在下においても本反応が進行するものと考えられる。用いている反応系は、減圧条件やモレキュラーシーブの添加等で乾燥を行っているが、水が混入している可能性は否定できない。そこで、より確実な証拠を得るためにシクロヘキサノール非存在下条件にて EGA 調製反応を行い、得られた溶液を用いることで目的とする反応が進行するか否かを判断することとした (Table 9)。

Table 9. EGA 調製におけるシクロヘキサノールの必要性



entry	proton source	yields
1	cyclohexanol	71
2	-	7

*Conditions

cell: divided, current: 6 mA (3 F/mol)

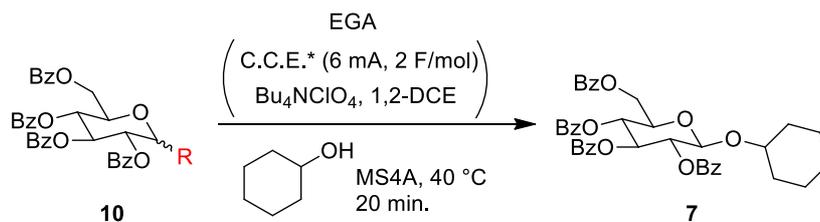
proton source: 0.1 M, supporting salt (Bu_4NClO_4): 1 M,

anode: GC plate, cathode: Pt wire, substrate: 0.01 M

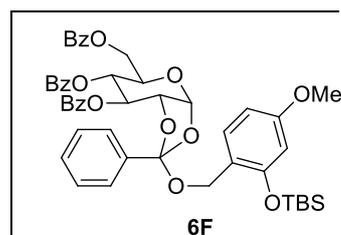
検討の結果、シクロヘキサノール非添加条件にて調製した EGA を用いた場合には、原料の消失は確認できたものの望む化合物 **7** の収率は大きく減少することがわかった。わずかながら反応が進行した結果から、微量ながら系内に水分が混入している可能性がみてとれたものの、結果としてシクロヘキサノールの酸化によるプロトン生成無しでは本反応は効率よく進行しないということがわかった。

続いて、**EGA** を用いることで活性化することが可能な官能基を検討した (Table 10)。一般的なグリコシル化で用いられる **1-Br** 体や **1-SPh** 体を含む数種類の糖誘導体に対して反応を試みたところ、オルソエステル **6F** のみが **EGA** によって活性化された。

Table 10. **EGA** にて活性化可能な官能基の検討



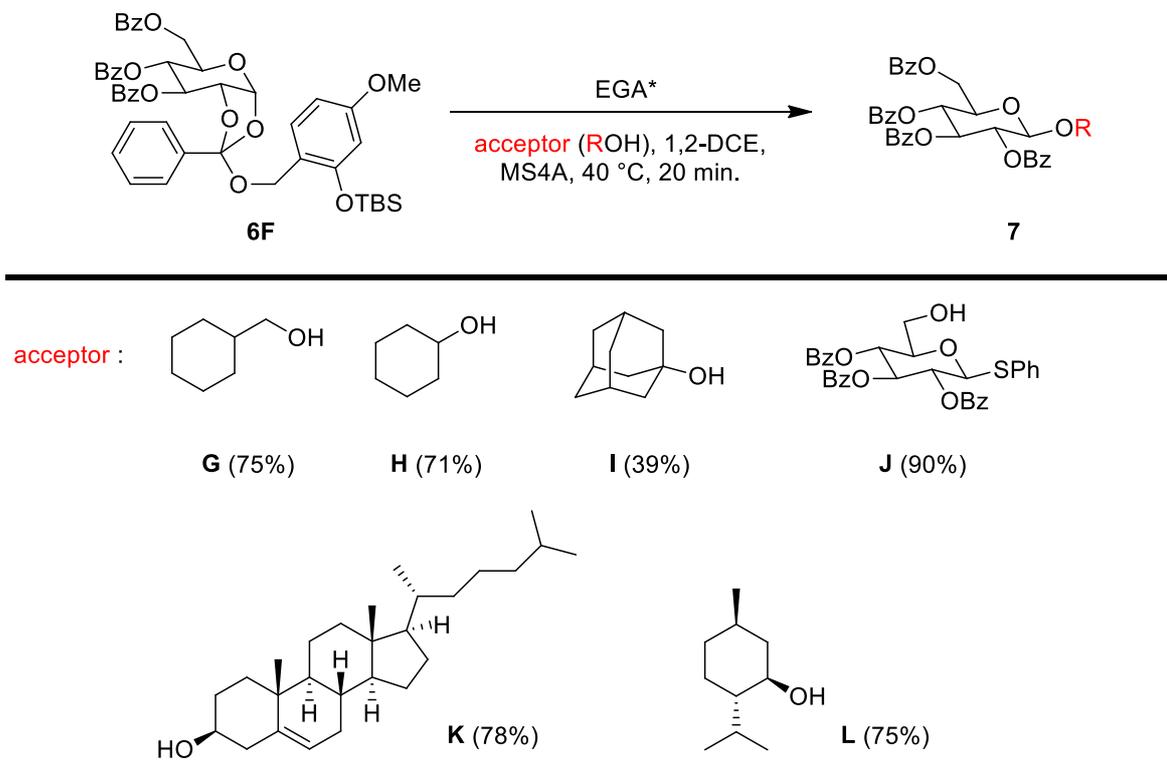
entry	R	reaction time	yields	
			7	10
1	6F	20 min.	71	-
2	□-SPh	overnight	-	96
3	□-Br	overnight	-	quant.
4	□□-OH	overnight	-	quant.
5	□-OMe	overnight	-	quant.



*Conditions
 cell: divided, proton source: cyclohexanol (0.1 M)
 supporting salt: 1 M, anode: GC plate, cathode: Pt wire

この結果は、本反応をオリゴ糖合成へ応用できる可能性を示唆するものである。そこで、適応基質の拡張も踏まえて種々の糖受容体に対する **EGA** を用いたグリコシル化反応を試みた。その結果、収率に反応点近傍の立体障害の影響がうかがえるものの、各種の環境が異なる水酸基に対するグリコシル化に成功した (Table 11)。

Table 11. 各種 glycosyl acceptor とのグリコシル化反応



***Conditions**

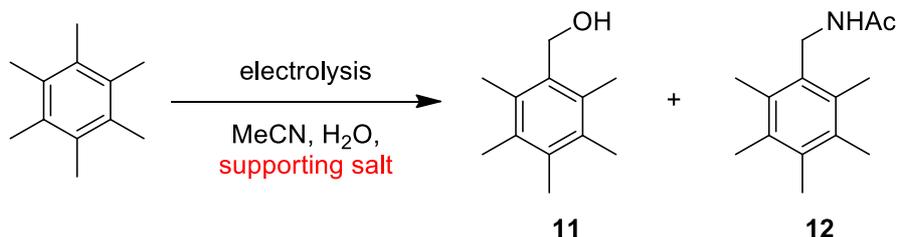
cell: divided, substrate: 0.01 M, supporting salt (Bu_4NClO_4): 1 M, anode: GC plate, cathode: Pt wire, current: 6 mA (3 F/mol)

2.6. EGA (ElectroGenerated Acid)¹⁸⁾

この章では、本研究で着目した EGA について述べる。そもそも、有機電解合成の反応場が有する特徴の一つとして、両電極近傍の特異な反応場の生成が考えられる。有機溶媒に電極を導入して通電を行うと、陽極近傍は酸性を、陰極近傍は塩基性を帯呈することは古くから知られていた。溶液全体として中性を保つ場合においても、局所的に酸性場や塩基性場を作り出すことが出来る特異な反応場は、有機合成へ活用しうる可能性が見出されてきた。

EGA の存在は、1972 年の Miller と Mayeda らの報告において最初に示唆された¹⁹⁾。彼らは Nyberg らによって報告された反応 (Table 12) において、支持電解質によって生成物選択性が大きく変化することに疑問を持ち、EGA 触媒により速度論的生成物が熱力学的生成物に変化することを示した。

Table 12. 支持電解質による生成物選択性の発現



supporting salt	product ratio		
	11	12	
LiClO ₄	5	95	
NaClO ₄	5	95	
Bu ₄ NClO ₄	77	23	
NaBF ₄	60	40	
Bu ₄ NBF ₄	82	18	
Bu ₄ NBF ₄ *	5	95	* in a divided cell

その後、EGA の反応性は岡山大学の宇根山らにより、オキシランの異性化反応を用いて詳細に検討されている (Table 13)²⁰⁾。下記の反応が EGA によって触媒されていることは、以下 4 点の実験事実より明らかである。すなわち、①反応系への通電を行わないと反応は進行せず。極少量の通電で反応が完結する、② Divided cell を用いると、陽極分室でのみ反応が進行する、③前電解条件を用いた場合においても反応が進行する、④ピリジン（有機塩基）を反応系に加えると反応が進行しない。Table 12 を見ると、特に過塩素酸塩を用いた場合には、極少量の電気量で効率よく目的物を与えていることが分かる。また、四級アンモニウム塩よりは金属塩の方が電流効率は良い。さらに、溶媒に CH₃CN や MeOH を用いると反応が進行しなくなる事実も見出した。

Table 13. EGA によるオキシランの開環反応



electrolyte	solvent	F/mol	yield (%)
LiClO ₄	THF	0.03	86
	CH ₂ Cl ₂	0.06	91
NaClO ₄	THF	0.04	83
Mg(ClO ₄) ₂	THF	0.04	79
Et ₄ NClO ₄	CH ₂ Cl ₂	0.5	87
LiBF ₄	THF	0.9	62
Et ₄ NOTs	CH ₂ Cl ₂	3.1	12
Et ₄ NBr	CH ₂ Cl ₂	0.3	0
CF ₃ CO ₂ Li	CH ₂ Cl ₂ & THF	4.5	0

以上の知見を踏まえて EGA の活性の目安を図としてまとめると、Figure 10 のようになる^{18a)}。単純に pH の値で比較をすると、例えば CH₃CN-LiClO₄ の系では pH2.19 であるのに対し、CH₃CN-Bu₄NBF₄ の系では pH3.93 が測定されている。しかしながら、右図はあくまで活性強度の目安である。EGA 調製の提唱生成機構は後述するが、系内に電場が発生している状態での EGA の正確な動態は未だ観測できていない。特に同一系内における EGA 生成を反応進行の鍵段階とする反応開発を行う際には、詳細な検討が必要となる事項であると言える。



支持電解質	溶媒
MClO ₄ (M: Li, Na, Mg)	CH ₂ Cl ₂ , 1,2-DCE
MBF ₄ (M: Li, Na)	THF
R ₄ NClO ₄	acetone
Et ₄ NBF ₄	EtOAc
Et ₄ NOTs	MeCN
Et ₄ NBr	MeOH

Figure 10. EGA の強さの目安

2.6.1. EGA の提唱生成機構

さて、同じ過塩素酸を用いた EGA 調製においても、金属塩と有機アンモニウム塩を用いた場合では活性が著しく異なることが知られており、その生成機構として幾つかのパターンが提唱されている。例えば、 LiClO_4 を用いた場合には、カウンターカチオンである Li^+ が陰極で還元されて Li 金属となり、電極表面に析出する。対イオンを失った ClO_4^- アニオンは溶液中に含まれるごく少量の水と反応して HClO_4 と OH^- を生成。最終的に、後者は陽極酸化によってヒドロキシラジカルあるいは酸素発生として消費され、系内は酸性を呈する (scheme 11)。



Scheme 11. EGA の提唱生成機構

一方、 R_4NClO_4 を用いた場合には、反応系は酸性になるものの金属塩を用いた場合と比べて酸性の度合いは著しく低い。これは、 R_4N^+ の陰極還元により R_3N が生じ、部分的に EGA を中和してしまうためと考えられている。実際に、陽陰極分離型電解セル (divided cell) を用いて反応を行うと、EGA を調製することが出来る。これは、陰極側で生成したアミンの拡散を隔膜によって抑えた結果であると言える。

無水過塩素酸の調製には様々な方法が用いられるが、何れの方法も純度を高く調製することは難しい。例えば、 AgClO_4 と HCl を用いて調製をする場合には、 HCl の混入を防ぐことが困難であり、汎用性に劣ると言える。電解法は、これらの方法に代替する簡便な方法であると言える。

2.6.2. EGA の有機合成への活用例

EGA を活用した特徴的な有機合成の例を紹介する。EGA の反応性を活用した例として挙げられるのは、EGA 調製に用いる支持電解質と溶媒の組み合わせによって、エポキシド開裂後の生成物に変化するという報告例である (Figure 11)²¹⁾。本反応は、EGA の作用によって生成する炭素陽イオンが ClO_4^- によって捕捉された後、熱力学的に安定な生成物を与えるように脱プロトン化が進行することによって成立する。本反応において従来の均一系酸触媒と収率の比較を行うと、EGA 法が優れていることが分かる (Figure 11, C)。EGA 調製に用いる溶媒をアセトンにすると、炭素陽イオンの捕捉がアセトンによって行われるようになり、アセトニドを選択的に与える (Figure 11, B)。さらに、支持電解質を Et_4NOTs にすると、生成した炭素陽イオンに対する OTs^- の付加脱離機構を経て、アリルアルコールを与えることが報告されている (Figure 11, A)。本反応につい

では、 LiNEt_2 や酸化チタンなどを用いた方法が報告されているが、電解法は種々の金属塩を要せず簡便に調製できる活性種であるという点で、他の手法に代替する新規手法であると言える。

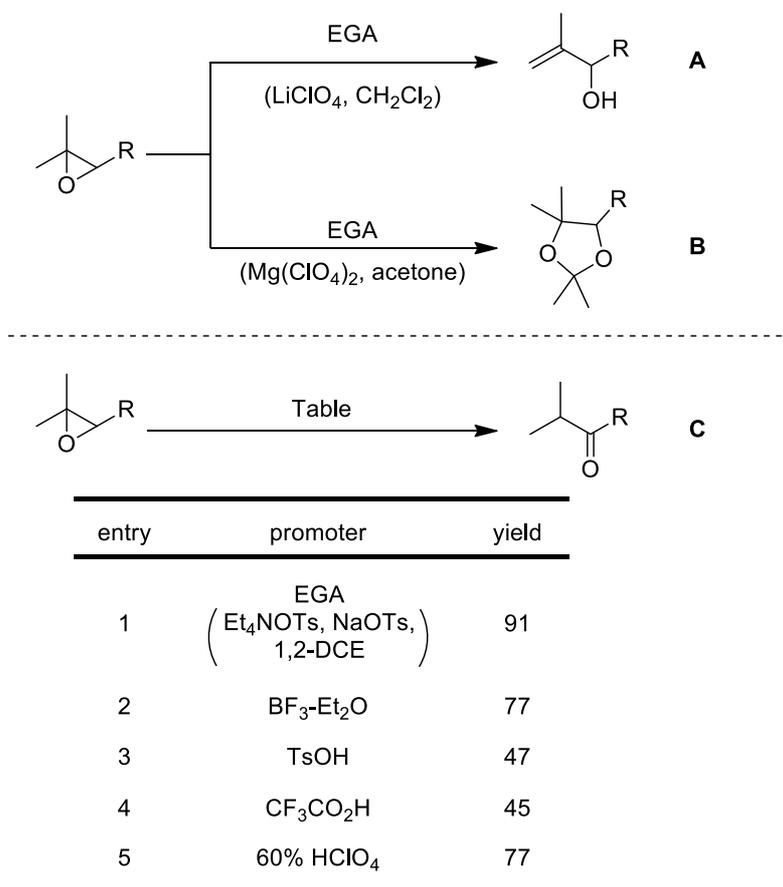


Figure 11. EGA の支持電解質検討に因る生成物選択性

2.6.3. 本研究で用いる EGA について

本論文にて用いている EGA について記述する。本研究で用いている EGA は、Figure 12 に示したような *divided cell* を用いて調製する。一般的に、グリコシル化反応および EGA 調製反応は、系中に混入する水の影響を大きく受ける反応である。よって、各試料の導入口は全て封じることが可能であり、さらに Ar ガスの導入口に三方コックを用いることによって、装置の減圧乾燥を可能としている。EGA の調製は、シクロヘキサノールの酸化によって生じたプロトンと支持電解質の陰イオンが反応することで為される。調製された EGA は濃茶褐色を呈しており、pH 試験紙によって酸性の液性を確認できる。

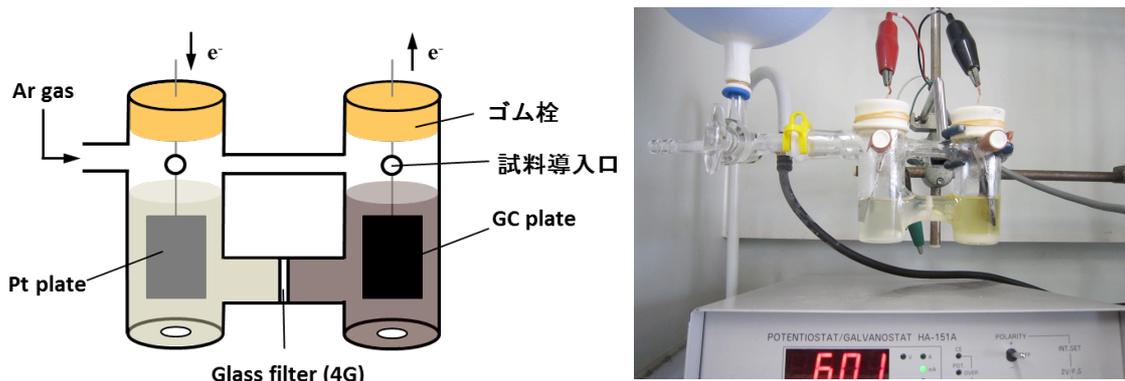


Figure 12. EGA 調製に用いた電解セル

調製された EGA の安定性を確認するため、異なる温度条件下において 3 カ月間保管し、再度 pH 試験紙によって酸性の強さを見積もった(Figure 13, A)。その結果、酸性の強さに変化はなかったものの退色が確認された。これまでに提唱されていた反応機構によれば、 Bu_4NClO_4 を用いた場合に生成する EGA は無水過塩素酸であるとされている。よって、室温においては過塩素酸の分解が進行し、過塩素酸一水和物と七酸化二塩素になったために退色したものと考えられる。実際、 $4\text{ }^\circ\text{C}$ で保管していた EGA を用いて反応を行ったところ、反応の再現性を確認することが出来た。さらに、用いる支持電解質を変更した場合にも、 $4\text{ }^\circ\text{C}$ に保てば 3 か月を経ても活性は落ちないことを確認した(Figure 13, B)。特に、 Bu_4NPF_6 を用いた場合には、保管していた試薬ビンの蓋を開けると EGA 調製時に確認したものと同様の白煙を確認することが出来た。以上のことから、EGA は容易に保存可能な新たな活性種として活用可能であることがわかった。

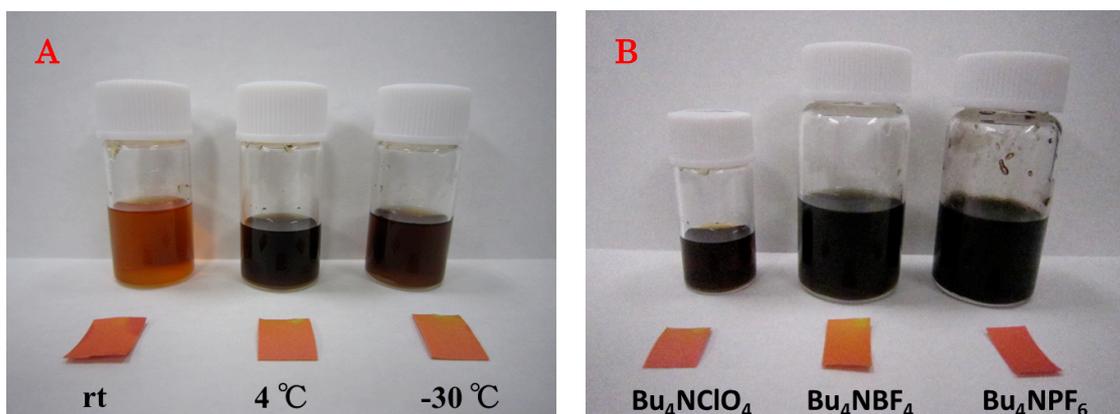


Figure 13. 各種 EGA の長期保管試験

2.7. ベンジルグリコシド誘導体を活用するオリゴ糖合成手法の開発

本研究において新規に見出した反応をオリゴ糖合成へと展開するため、反応のさらなる一般化に着手した。種々のオリゴ糖を自在に合成するためには、①糖供与体が有するヒドロキシ基のうち、次の糖が結合する予定のヒドロキシ基は酸性条件を用いずに脱保護可能な保護基を用いる、②糖受容体の還元末端が次のグリコシル化反応に使用可能な脱離基となっており、かつ最初のグリコシル化反応で活性化されない。③①で挙げた保護基と②で挙げた還元末端は、同条件で活性化されてはならない等の条件を満たす必要がある(Figure 13)。すなわち、合成される二糖 **Z** は、第一級ヒドロキシ基の脱保護反応によって糖受容体として活用可能であると同時に(Figure 14, **A**)、還元末端を活性化させることによって糖供与体としても活用可能であり(Figure 14, **B**)、糖鎖伸長の起点となり得る化合物であると言える。

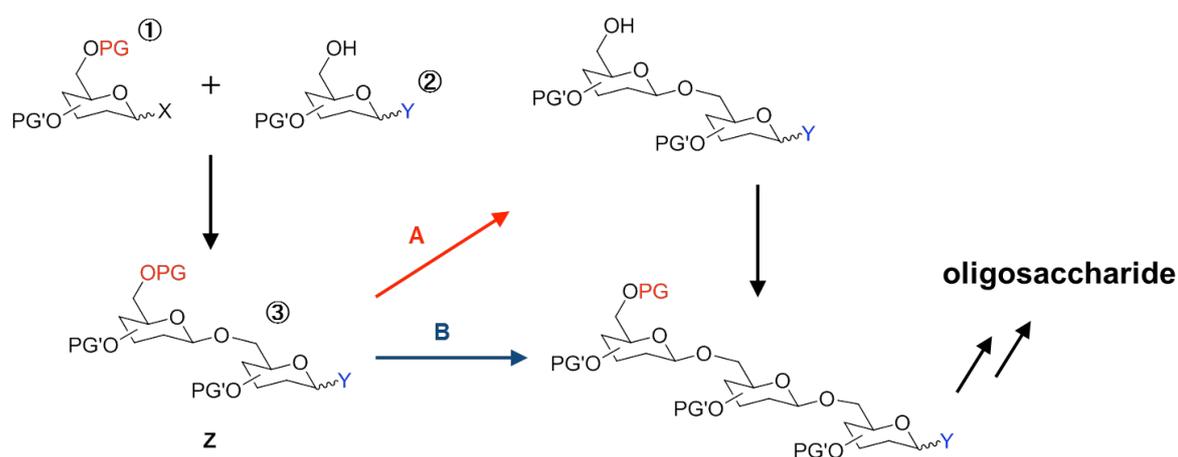


Figure 14. オリゴ糖合成

既述の Table 10 において、筆者は EGA によって活性化可能な官能基の検討を行っており SPh 基は EGA 条件下においても安定に存在可能であることがわかっている。また、SPh 糖は化学的に安定であるばかりか、陽極酸化反応によって活性化可能な官能基であることも知られている⁷⁾。そこで、筆者は保護基として安価かつ温和な条件で脱保護可能な Fmoc 基を導入した **13A** を考案し、EGA を活用する糖鎖合成を行うこととした(Figure 15)。Fmoc 基は酸性条件に強い保護基であり、さらに第二級アミンを作用させることによって容易に脱保護が可能であるため、糖のアノマー位の立体制御等にも影響を及ぼす可能性は低いものと考えた。

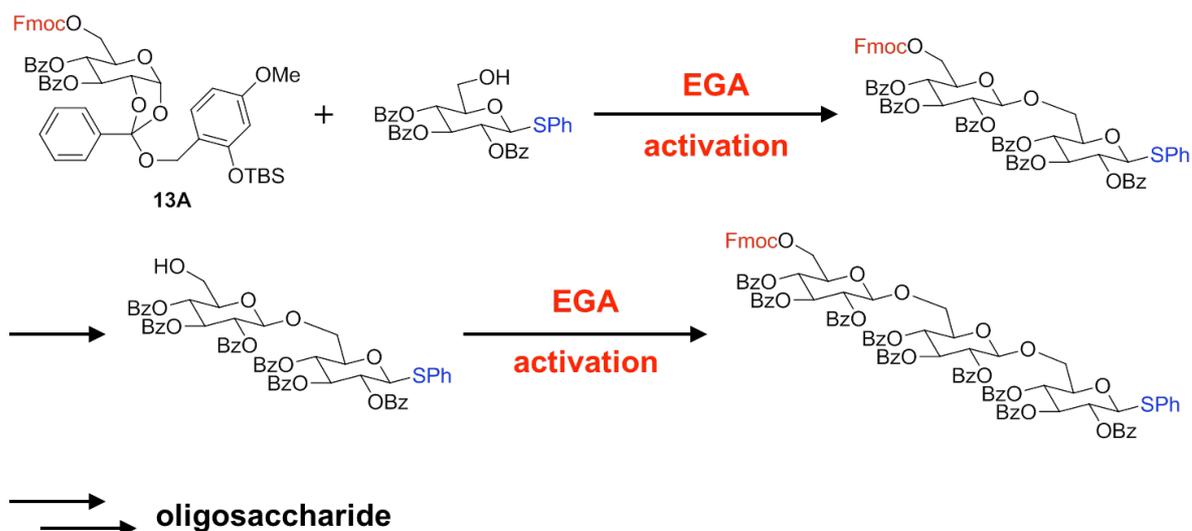
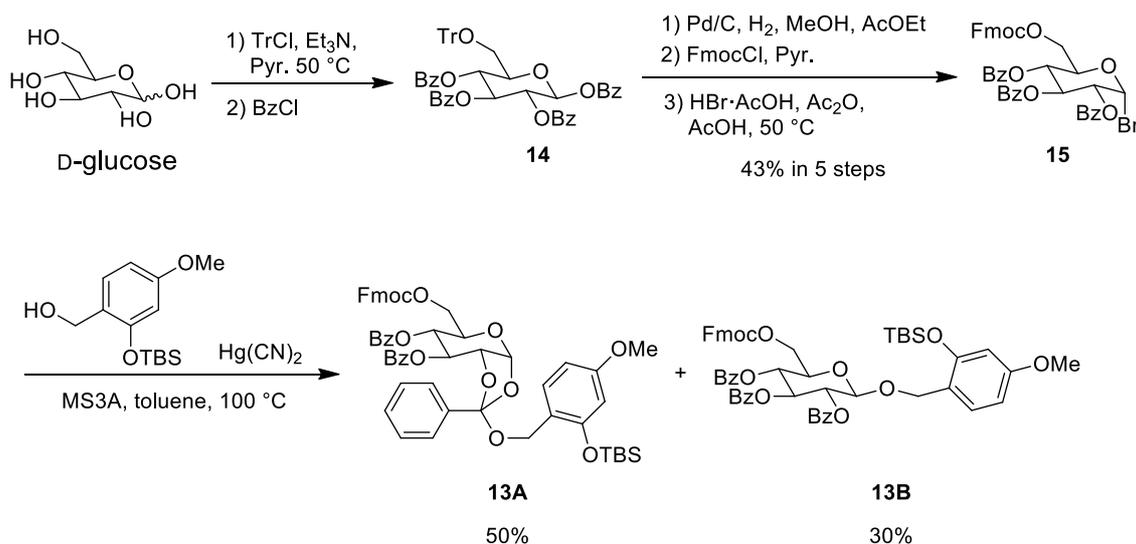


Figure 15. EGA を活用したグリコシル化反応を用いたオリゴ糖合成

2.7.1. 基質の合成

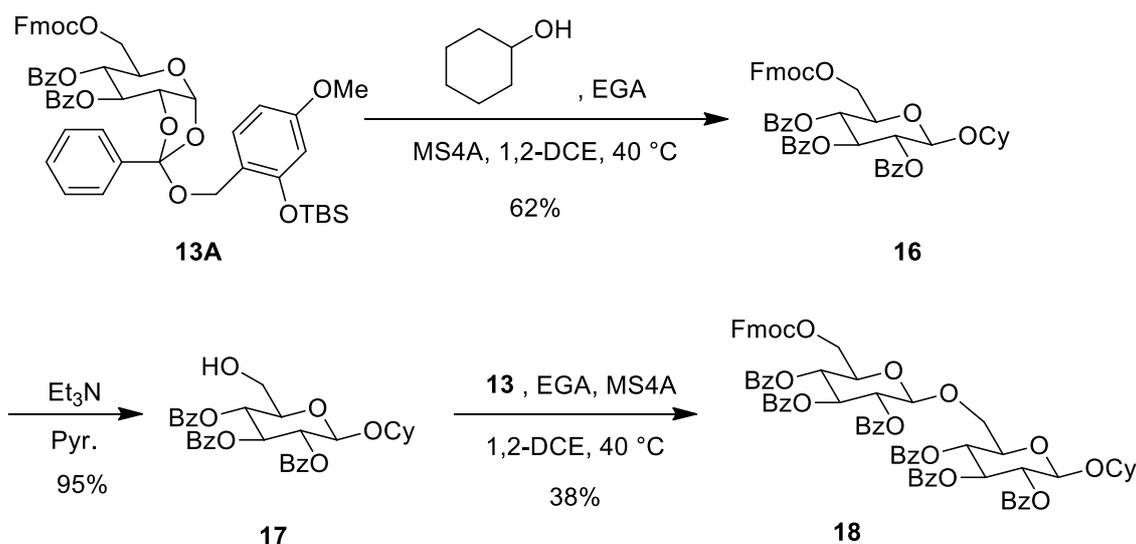
反応に用いる基質は、安価な糖である D-glucose から合成した (Scheme 12)。まず、糖の第一級アルコールのみをトリチル基によって選択的に保護し、続くベンゾイル化によって **14** を合成した。さらに、第一級アルコールの保護基を Fmoc 基へと変換した後、アノマー位を Br へと変換することで **15** とし、 $\text{Hg}(\text{CN})_2$ を用いることでオルソエステル **13A** を合成した。



Scheme 12. オルソエステル **13A** の合成

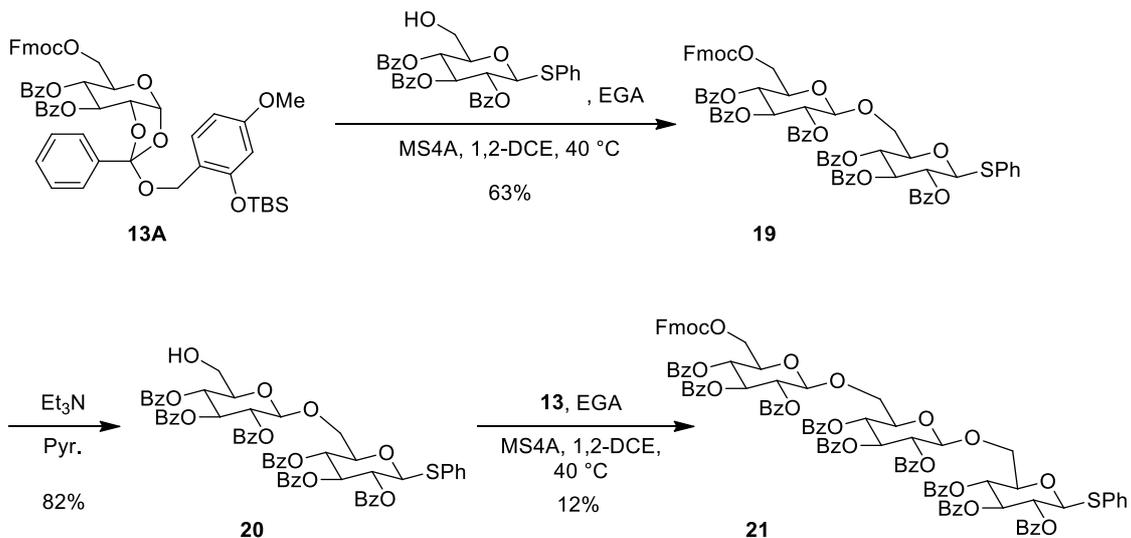
2.7.2. ベンジルオルソエステル誘導体を活用した糖鎖合成

糖鎖合成を行う前に、より安定な還元末端としてシクロヘキサノールを導入した二糖 **18** の合成を試みることにした(Scheme 13)。前項にて合成したオルソエステル **13A** とシクロヘキサノールとのグリコシル化反応は円滑に進行し、化合物 **16** を得た。さらに、アミン存在下にて Fmoc 基の脱保護を行った後、再度同様のグリコシル化反応に付すことで化合物 **18** を得ることに成功した。



Scheme13. 二糖 **18** の合成

二段階のグリコシル化反応と C6 位に導入されている Fmoc 基の脱保護反応が進行した為、三糖合成を試みることにした。既述のように、用いる糖受容体には還元末端に SPh 基を導入したものを用いた。検討の結果、Fmoc 基の除去と併せてグリコシル化反応を行なうことで三糖 **21** の合成に成功した(Scheme 14)。なお、三糖を合成する際(20→21)の詳細な反応条件最適化は今後の検討課題となっている。収率のさらなる改善が問題となるが、反応温度や EGA 調製に用いられる支持電解質は二糖合成の際に最適化が完了している。また、反応に用いている EGA はアノマー位に存在する SPh 基を活性化しないこともわかっている(Table 10)。よって、本反応による三糖合成の収率向上は、用いる糖供与体と糖受容体および EGA の量的比率の検討によって見込めるものと考えている。



Scheme 14. 三糖 **21** の合成

2.8. オルソエステル糖を活用するグリコシル化反応

本章では、オルソエステル糖を活用したグリコシル化反応の例を紹介し、さらに本研究で用いた各オルソエステル糖の性質について議論する。

2.8.1. オルソエステル糖を活用するグリコシル化の反応例

オルソエステル糖を糖供与体として活用したグリコシル化反応は、Kochetkov らによって広く研究が展開されている。彼らは *t*-BuO 基を導入したオルソエステルを、ピリジニウム塩によって活性化させることによって、1,2-*trans* の配糖体の合成を達成している。さらに、同研究グループはシアノ基やチオエーテル誘導体を導入したオルソエステル体を用いたグリコシル化反応を報告し、オルソエステル糖の活用法を見出した(Table 14)^{4a,22}。

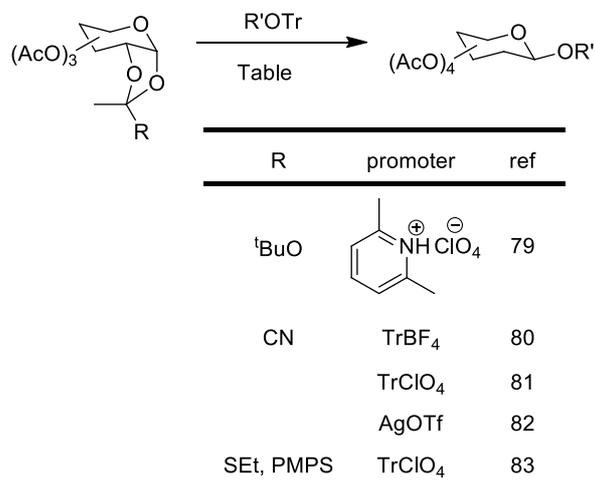
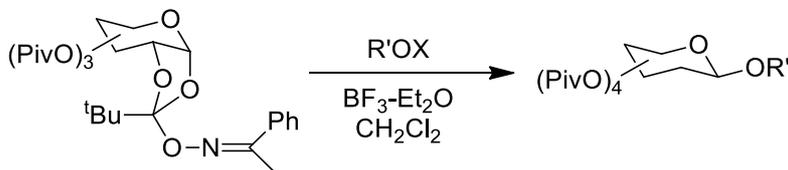


Table 14. Kochetkov らのグリコシル化反応

また、Kunz らは安定に単離可能な糖供与体として窒素原子が導入されたオルソエステル体を見出し、種々のアルコールとのグリコシル化反応に成功している(Scheme 15)²³。彼らが見出した糖供与体は、オルソエステル構造に対してオキシミノ基を導入した特徴的なも

のであり、温和な酸条件にて速やかに活性化される他、標的とするアグリコンとのオルソエステル体の副生を抑制可能であるなどの特徴を有している。



Scheme 15. Kunz らによるオルソエステルを活用したグリコシル化反応

このように、オルソエステル糖を糖供与体として活用している報告例は数報挙げられるものの、未だその数は少ない。原因の一つとして、オルソエステル体が化学的に不安定であるケースが多いということが考えられる。ゆえに、安定なオルソエステル体を活用するグリコシル化反応は未だ希少な報告例と言え、糖鎖合成の新手法の一つとして今後の展開が期待される分野であると考えられる。

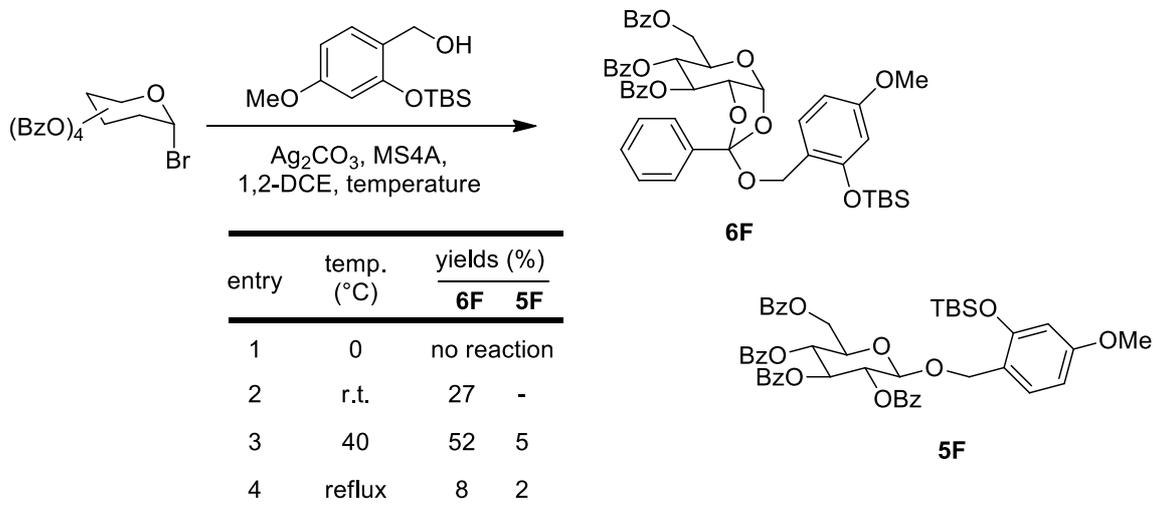
2.8.2. 本反応で用いているオルソエステルについて

本反応で用いているオルソエステル **6F** および **13A** の化学的な性質について得られた知見を述べる。

2.8.2.1. オルソエステルの合成および構造について

本研究で着目したオルソエステル **6F** は、偶然の中から見出された。研究開始当初、筆者は新規糖供与体としてベンジルグリコシド誘導体を想定しており、検討に用いる基質として **5F** の合成に着手していた。すなわち、化合物 **6F** は合成の過程で得られた副生物であり、筆者らは **5F** 合成の条件最適化を試みていた。通常、オルソエステルは一般的なグリコシドと比して熱力学的に不安定である。それゆえ、一般的なグリコシド合成の際に生成物がオルソエステルに偏ってしまう場合には、反応温度の上昇によって収率の向上を図る場合もある。本実験でも化合物 **5F** の収率向上を鑑み、反応温度の検討を行った (Table 15)。しかしながら、期待と反して化合物 **5F** の収率は向上せず、還流条件下においても生成比率の優位性は変わらなかった。異なる置換パターンのベンジルアルコール誘導体や、*o* 位に存在する水酸基がメチルエーテルによって保護されているベンジルアルコール誘導体を用いた場合には **5F** のような一般的なグリコシドの生成が優先している (Table 4)。すなわち、本生成物選択性の理由としてはベンジルアルコールの *o* 位に存在する嵩高い水酸基と、オキソカルベニウムイオン形成に関与している芳香環および、C6 位の嵩高い置換基との立体反発により、糖の

Table 15. オルソエステル **6F** 合成時の反応温度検討



炭素環から遠い位置にある反応点とアグリコンが結合した **6F** が優先的に生成したものと考えられる。

ここで各化合物の構造決定について、以下に掲載する各化合物の NMR スペクトルによって議論する(Figure 16)。両化合物は、糖の有する六員環のカップリング様式が大きく異なる他、アノマー位のプロトンの化学シフトおよびカップリング定数が大きく異なる点などから区別できる。

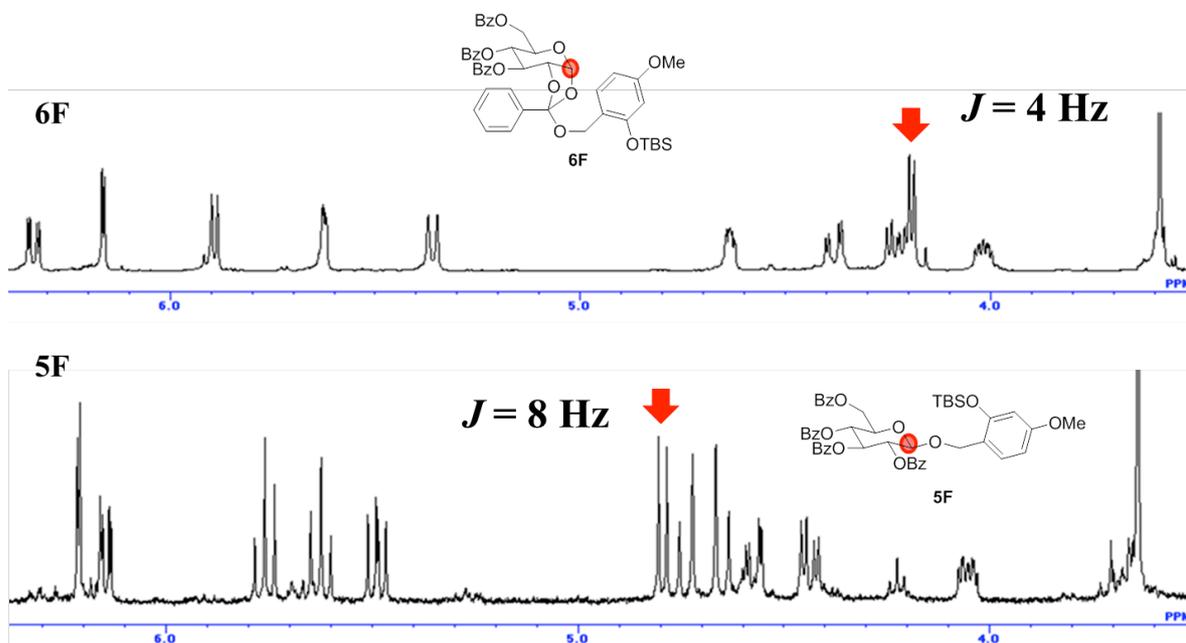


Figure 16. 各化合物の ^1H NMR スペクトル

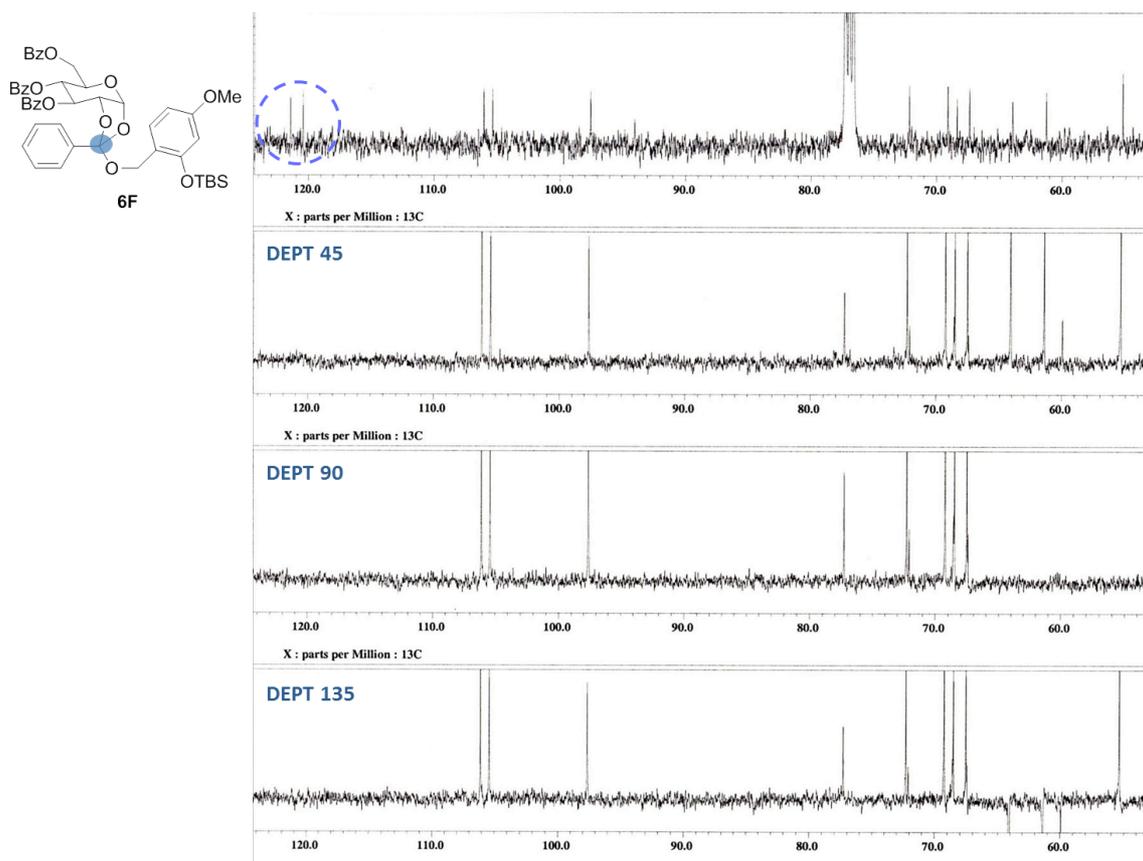


Figure 17. オルソエステル **6F** の ^{13}C NMR スペクトル

なお、化合物 **6F** の構造は ^{13}C NMR スペクトルの 120 ppm 付近に存在するオルソエステル体に特徴的な四級炭素から判断することができる(Figure 17)。

次に、**6F** のオルソエステル構造が有する第四級炭素の不斉炭素について議論を行う。ここでは、考えられる立体異性体をオルソエステル構造の第四級炭素に着目し、それぞれ (*S*)-**6F**、(*R*)-**6F** とする(Figure 18)。

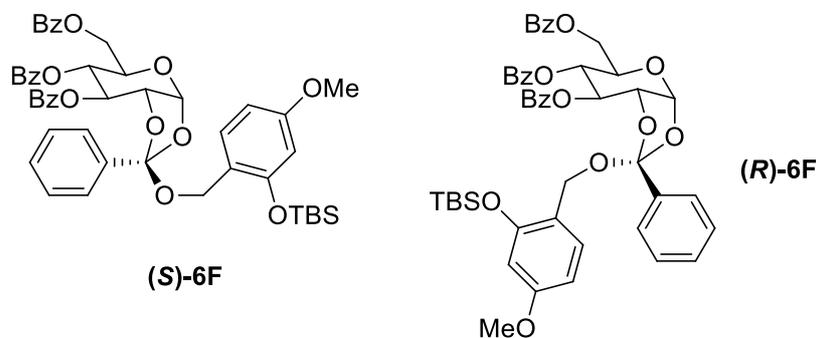


Figure 18. 考え得る **6F** の立体異性体

もし、反応に用いている **6F** がジアステレオマー混合物であるとする、得られてくる ^1H NMR スペクトル(Figure 16)はより複雑化するものと考えられる。なぜなら、両異性体の糖骨格下側に存在する芳香環の電子密度が大きく異なると予想されるからである。すなわち、糖の C3 位や C4 位のプロトンが受ける磁気遮蔽効果に差がでることによって、ジアステレオマー間で大きく異なる化学シフト値が観測されるものと予想される。そこで、合成された **6F** が単一の異性体であると仮定し、合成の過程から第四級炭素の不斉を推察することとする。合成の過程で経由するオキソカルベニウムイオンは、構成する水酸基の不斉に従って疑似的な凸型の二環構造をとっているものと考えられる(Figure 19)。すなわち、アグリコンが求核攻撃をする際にはコンベックス面からの求核攻撃が優先するものと考えられ、結果として(*S*)-**6F** が優先して生成しているものと推察できる。

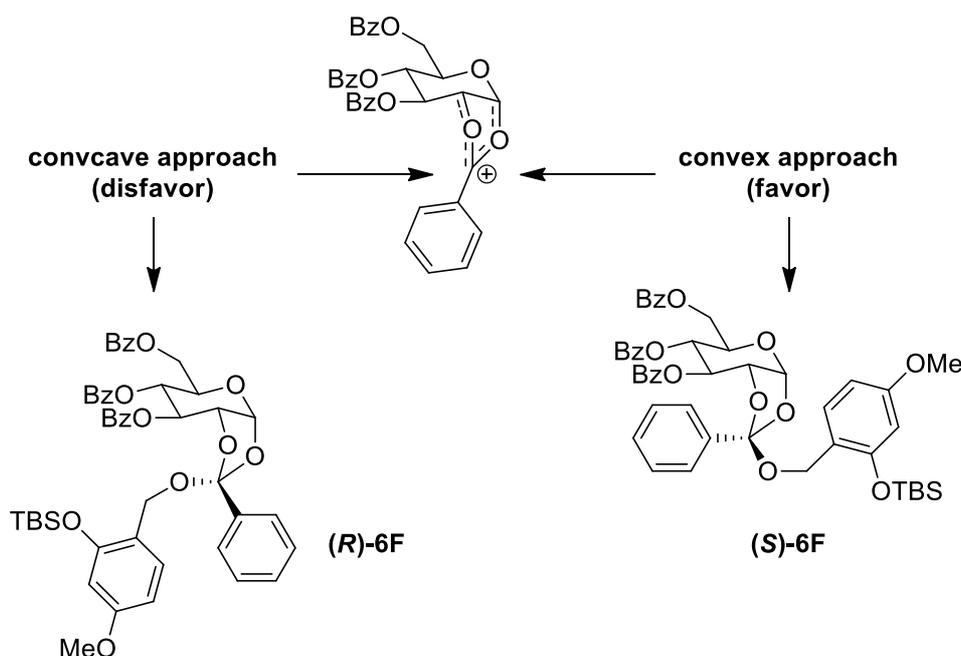


Figure 19. 反応中間体に対する求核剤のアプローチ

2.8.2.2. 本反応で用いるオルソエステルの誘導化について

本反応で用いたオルソエステル **6F** および **13A** を広く活用するため、各種誘導体への変換を試みた。

化合物 **6F** が有する TBS 基は TBAF に酢酸を添加した条件下にて迅速に脱保護が可能である(Table 16)。合成された化合物 **6E** は **6F** 同様安定であったため、既述の検討にも用いている。なお、脱保護の過程において酢酸を添加しない場合には反応系が複雑化し、望む化合物を与えないことがわかっている。この理

由として、市販の TBAF が示す強い塩基性が考えられる。強い塩基性条件下での反応を考えると、脱保護後の化合物が有するフェノール性水酸基はアニオン化していると想定されるため、水酸基からの電子供与によってオルソエステル構造が分解するものと考えられる (Figure 20)。本仮説は、複雑化した反応系から 2,3,4,6-tetra-*O*-benzoyl-D-glucopyranose (Figure 20, **A**) が痕跡量ながら得られていることから推察できる。なお、分解後のアグリコン (Figure 20, **B**) は反応性の高い構造であると考えられるため、精製過程で加水分解体として得られてくるものと想定されるが、未だ単離には至っていない。

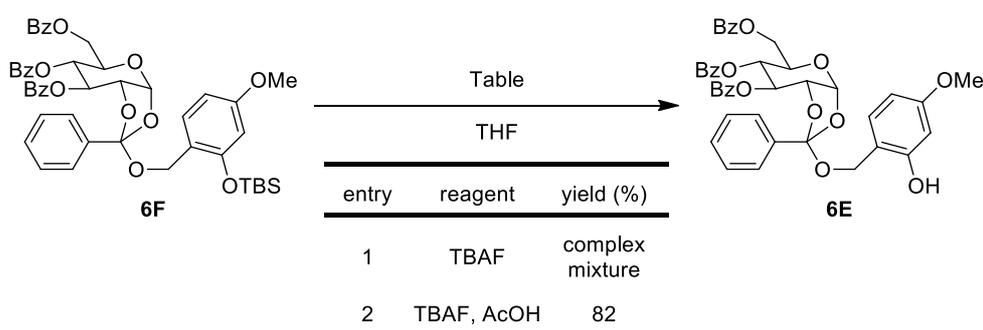


Table 16. フェノール性水酸基の脱保護反応

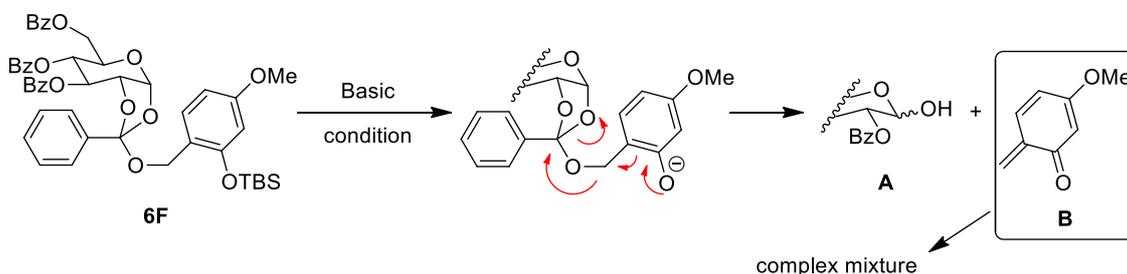
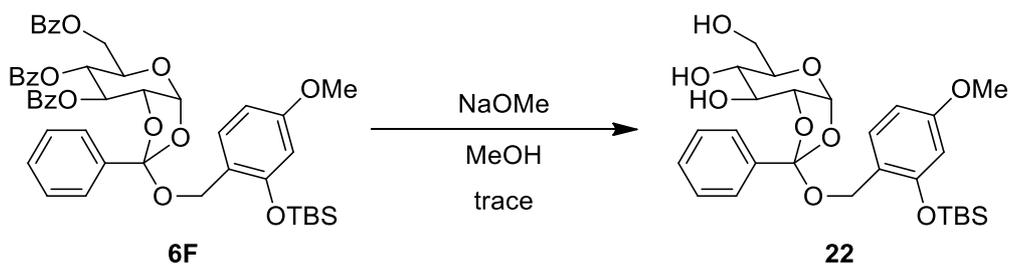


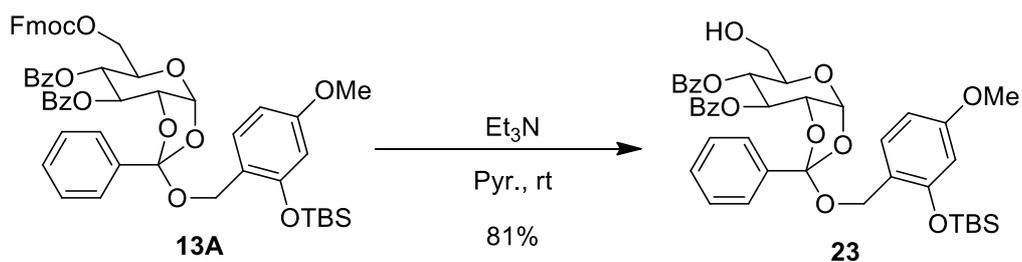
Figure 20. 塩基性条件下における反応系複雑化の推定反応機構

化合物 **6F** が有する糖水酸基の保護基を一般的な NaOMe を用いる条件下にて脱保護すると、非常に不安定な化合物 **22** が得られる (Scheme 16)。本化合物は、TLC による反応追跡が可能であるものの単離が困難であり、その生成は MS スペクトルの測定によって確認されるのみである。化合物 **6F** と比較すると、化合物が有する安定性の差異は非常に大きいものであることから、本研究で活用しているオルソエステル構造の維持にはベンゾイル基による糖水酸基の保護が重要であるものと考えられた。アシル系保護基が有する電子吸引能が安定性に関与している可能性も考えられるが、未だその正確な理由は検討の途中である。



Scheme 16. オルソエステル **6F** の脱保護反応

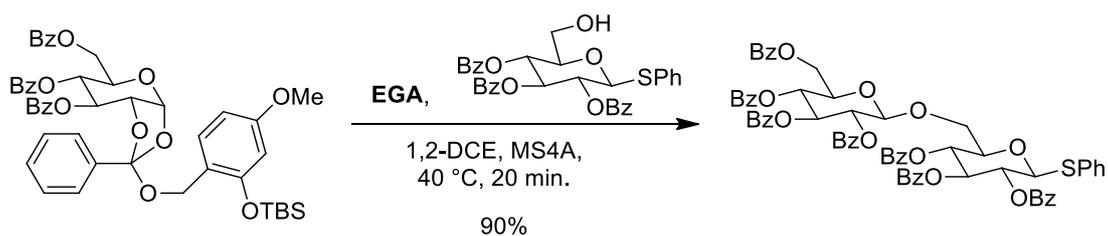
化合物 **13A** の一級水酸基は、アミン存在下にて容易に脱保護が可能である (Scheme 17)。この反応によって得られる化合物 **23** は一般的な精製条件に安定であり、単離が可能である。化合物 **23** はオルソエステル構造と無保護の水酸基が同一分子内に存在しており、糖受容体としての活用が期待できるものと考えている。



Scheme 17. オルソエステル **13A** の脱保護反応

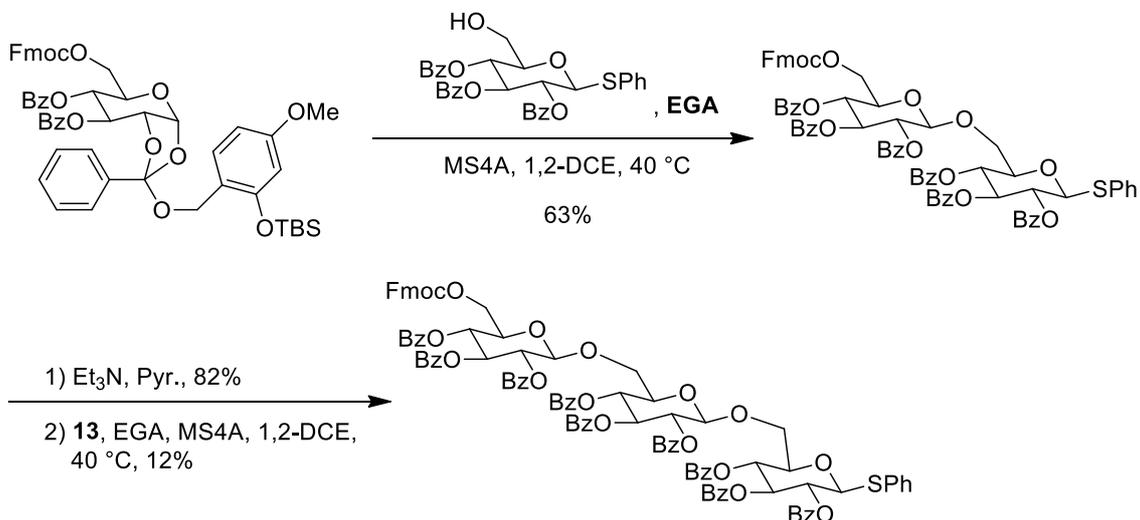
2.9. 総括

本研究では、環境低負荷型反応の一つである有機電解合成反応に着目し、安定に単離可能なベンジルオルソエステル誘導体と電気化学的に調製する EGA を活用した新たなグリコシル化反応を開発した(Scheme 18)。本反応で用いられる EGA はシクロヘキサノールの陽極酸化反応によって生じたプロトンをもととするものであり、基質の酸化電位を LSV 測定によって比較したことから見出された。



Scheme 18. ベンジルオルソエステルを活用した新規グリコシル化反応

さらに、開発した反応を適当な糖基質へと適応することで、三糖の合成にも成功した(Scheme 19)。本成果は、安全安価な手法で調製可能である EGA を糖鎖合成へと活用した最初の例であり、安定に単離可能かつ誘導化も可能な新規オルソエステル糖の発見を報告するものである。



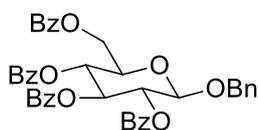
Scheme 19. 開発したグリコシル化反応を活用した三糖の合成

3. 実験項

General method: All reactions were carried out under an argon atmosphere unless otherwise noted. When necessary, solvents were dried prior to use. Dry THF, dry Et₂O and dry CH₂Cl₂ were purchased from Kanto Chemical Co., Inc. Optical rotations were measured on a JASCO P-2200 digital polarimeter with a sodium (D line) lamp. IR spectra were recorded on a Jasco Model A-202 spectrophotometer. ¹H-NMR spectra and ¹³C-NMR spectra were obtained on JEOL JNM-GX400, JNM-α400, JNM-AL400 and JNM-ECX400 spectrometers in deuterated solvent using tetramethylsilane as an internal standard. Deuteriochloroform was used as a solvent, unless otherwise stated. High-resolution mass spectra were obtained on a Waters LCT Premier XE (ESI) or JEOL JMS-700 (FAB). Preparative and analytical TLC were carried out on silica gel plate (Kieselgel 60 F254, E. Merck AG., Germany) using UV light, 1M aq. sulfuric acid, and/or 5% molybdophosphoric acid in ethanol for detection. Kanto silica 60N (spherical, neutral, 105–210 μm) was used for column chromatography. All anodic oxidation was conducted using HA-151A (Hokuto Denko) as a potentiostat and galvanostat, using glassy carbon plate as anodes, and platinum plate or wire as cathode.

Preparation of benzyl glycoside derivatives

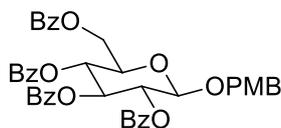
Phenylmethyl 2,3,4,6-tetra-*O*-benzoyl-β-D-glucopyranoside (**5A**)²⁴⁾



5A

To a solution of 2,3,4,6-tetra-*O*-benzoyl-α-D-glucopyranosyl bromide (0.12 g, 0.18 mmol) in anhydrous 1,2-DCE (1 mL) were added benzyl alcohol (0.058 g, 0.54 mmol), Ag₂CO₃ (0.12 g, 0.45 mmol) and MS4A at room temperature, and the mixture was stirred overnight. The reaction mixture was filtered through a Celite pad, and the filtrate was washed with saturated aqueous NaHCO₃. The organic extracts were dried (Na₂SO₄), and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by silica gel column chromatography (hexane:AcOEt = 5:1) to give **5A** as a white powder (0.08 g, 59%): [α]²³_D -3.8 (*c* 1.00, CHCl₃); IR (film) 1781, 1601 cm⁻¹; ¹H-NMR (400 MHz) δ 4.19 (1H, ddd, *J* = 9.6, 5.6, 3.6 Hz), 4.60 (1H, dd, *J* = 12.3, 5.6 Hz), 4.73 (1H, dd, *J* = 12.3, 3.6 Hz), 4.78 (1H, d, *J* = 12.8 Hz), 4.91 (1H, d, *J* = 7.8 Hz), 4.99 (1H, d, *J* = 12.8 Hz), 5.69 (1H, dd, *J* = 9.6, 7.8 Hz), 5.76 (1H, t, *J* = 9.6 Hz), 5.92 (1H, t, *J* = 9.6 Hz), 7.44 (17H, m), 7.90 (2H, m), 7.98 (4H, m), 8.13 (2H, m).

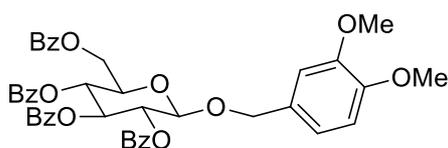
4-Methoxyphenylmethyl 2,3,4,6-tetra-*O*-benzoyl- β -D-glucopyranoside (**5B**)



5B

To a solution of 2,3,4,6-tetra-*O*-benzoyl- α -D-glucopyranosyl bromide (0.12 g, 0.19 mmol) in anhydrous 1,2-DCE (1 mL) were added (4-methoxyphenyl)methanol (0.078 g, 0.57 mmol), Ag_2CO_3 (0.13 g, 0.47 mmol) and MS4A at room temperature, and the mixture was stirred overnight. The reaction mixture was filtered through a Celite pad, and the filtrate was washed with saturated aqueous NaHCO_3 . The organic extracts were dried (Na_2SO_4), and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by silica gel column chromatography (CHCl_3 :hexane: Et_2O = 1:1:0.3) to give **5B** as a colorless oil (0.09 g, 63 %): $[\alpha]^{23}_{\text{D}} +3.2$ (*c* 1.00, CHCl_3); IR (film) 1602, 1514 cm^{-1} ; $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz) δ 3.68 (3H, s), 4.03 (1H, ddd, *J* = 9.6, 5.4, 3.6 Hz), 4.45 (1H, dd, *J* = 12.1, 5.4 Hz), 4.56 (1H, d, *J* = 12.1 Hz), 4.59 (1H, dd, *J* = 12.1, 3.6 Hz), 4.72 (1H, d, *J* = 7.9 Hz), 4.76 (1H, d, *J* = 12.1 Hz), 5.51 (1H, dd, *J* = 9.6, 7.9 Hz), 5.60 (1H, t, *J* = 9.6 Hz), 5.75 (1H, t, *J* = 9.6 Hz), 6.61 (2H, d, *J* = 8.8 Hz), 7.02 (2H, d, *J* = 8.8 Hz), 7.34 (12H, m), 7.74 (2H, m), 7.82 (4H, m), 7.99 (2H, m); $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz) δ 55.2, 63.2, 69.8, 70.1, 71.8, 72.2, 72.9, 98.7, 113.8, 128.3, 128.4, 128.8, 128.9, 129.3, 129.7, 129.8, 129.9, 133.1, 133.2, 133.4, 159.4, 165.0, 165.2, 165.7, 166.1. ESI-MS: calcd for $\text{C}_{42}\text{H}_{36}\text{O}_{11}\text{Na}$ 739.2155 ($\text{M}+\text{Na}$) $^+$, found *m/z* 739.2156.

3,4-Dimethoxyphenylmethyl 2,3,4,6-tetra-*O*-benzoyl- β -D-glucopyranoside (**5C**)

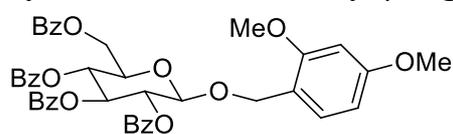


5C

To a solution of 2,3,4,6-tetra-*O*-benzoyl- α -D-glucopyranosyl bromide (0.38 g, 0.58 mmol) in anhydrous 1,2-DCE (5.8 mL) were added (3,4-dimethoxyphenyl)methanol (0.29 g, 1.73 mmol), Ag_2CO_3 (0.40 g, 1.45 mmol) and MS4A at room temperature, and the mixture was stirred overnight. The reaction mixture was filtered through a Celite pad, and the filtrate was washed with saturated aqueous NaHCO_3 . The organic extracts were dried (Na_2SO_4), and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by silica gel column chromatography (CHCl_3 :hexane: Et_2O = 1:1:0.3) to give **5C** as a white solid (0.13 g, 30%): $[\alpha]^{23}_{\text{D}} -13.4$ (*c* 1.00, CHCl_3); IR (film) 1731, 1516 cm^{-1} ; $^1\text{H-NMR}$ (400

MHz) δ 3.46 (3H, s), 3.83 (3H, s), 4.12 (1H, ddd, $J = 9.6, 5.6, 3.1$ Hz), 4.53 (1H, dd, $J = 12.3, 5.6$ Hz), 4.62 (1H, d, $J = 12.1$ Hz), 4.67 (1H, dd, $J = 12.3, 3.1$ Hz), 4.83 (1H, d, $J = 7.6$ Hz), 4.84 (1H, d, $J = 12.1$ Hz), 5.59 (1H, dd, $J = 9.6, 7.6$ Hz), 5.68 (1H, t, $J = 9.6$ Hz), 5.85 (1H, t, $J = 9.6$ Hz), 6.69 (3H, m), 7.41 (12H, m), 7.81 (2H, m), 7.88 (4H, m), 8.05 (2H, m); ^{13}C -NMR (100 MHz) δ 55.3, 55.8, 63.1, 69.7, 70.4, 71.7, 72.2, 72.9, 98.7, 110.5, 111.0, 120.7, 128.2, 128.3, 128.4, 128.7, 129.2, 129.6, 129.7, 129.8, 133.1, 133.2, 133.4, 148.8, 149.0, 165.0, 165.2, 165.7, 166.1. ESI-MS: calcd for $\text{C}_{43}\text{H}_{38}\text{O}_{12}\text{Na}$ 769.2261 ($\text{M}+\text{Na}$) $^+$, found m/z 769.2242.

2,4-Dimethoxyphenylmethyl 2,3,4,6-tetra-*O*-benzoyl- β -D-glucopyranoside (**5D**)



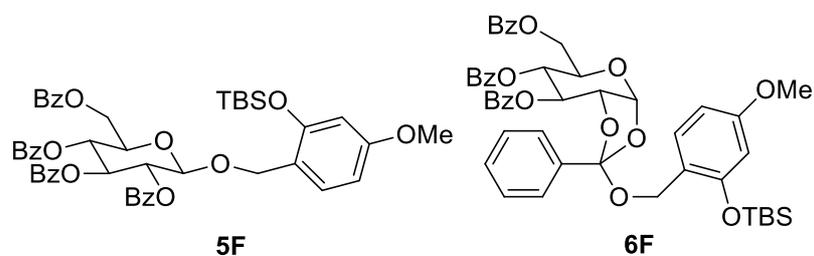
5D

To a solution of 2,3,4,6-tetra-*O*-benzoyl- α -D-glucopyranosyl bromide (0.26 g, 0.40 mmol) in anhydrous 1,2-DCE (4 mL) were added (2,4-dimethoxyphenyl)methanol (0.33 g, 2.0 mmol), Ag_2CO_3 (0.33 g, 1.2 mmol) and MS4A at room temperature, and the mixture was stirred overnight. The reaction mixture was filtered through a Celite pad, and the filtrate was washed with saturated aqueous NaHCO_3 . The organic extracts were dried (Na_2SO_4), and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by silica gel column chromatography (hexane:acetone = 4:1) to give **5D** as a white solid (0.07 g, 24%): $[\alpha]_D^{23} -11.7$ (c 1.00, CHCl_3); IR (film) 1731, 1509 cm^{-1} ; ^1H -NMR (400 MHz) δ 3.48 (3H, s), 3.75 (3H, s), 4.11 (1H, ddd, $J = 9.6, 5.2, 2.9$ Hz), 4.51 (1H, dd, $J = 11.9, 5.2$ Hz), 4.65 (1H, dd, $J = 11.9, 2.9$ Hz), 4.72 (1H, d, $J = 12.8$ Hz), 4.82 (2H, m), 5.54 (1H, m), 5.66 (1H, t, $J = 9.6$ Hz), 5.83 (1H, t, $J = 9.6$ Hz), 6.24 (1H, dd, $J = 8.3, 2.0$ Hz), 6.28 (1H, d, $J = 2.0$ Hz), 7.06 (1H, d, $J = 8.3$ Hz), 7.40 (12H, m), 7.84 (6H, m), 8.04 (2H, m); ^{13}C -NMR (100 MHz) δ 55.0, 55.3, 63.3, 66.0, 69.9, 71.8, 72.1, 73.0, 98.3, 99.1, 103.8, 117.1, 128.2, 128.3, 128.4, 128.8, 129.4, 129.6, 129.7, 129.8, 131.1, 133.0, 133.1, 133.4, 158.7, 160.9, 164.9, 165.2, 165.8, 166.2. ESI-MS: calcd for $\text{C}_{43}\text{H}_{38}\text{O}_{12}\text{Na}$ 769.2261 ($\text{M}+\text{Na}$) $^+$, found m/z 769.2261.

2-*tert*-Butyldimethylsilyloxy-4-methoxyphenylmethyl

2,3,4,6-tetra-*O*-benzoyl- β -D-glucopyranoside (5F**)**

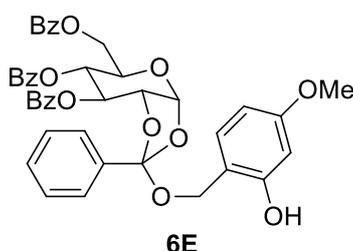
(2*R*,5*R*,6*R*,7*S*)-5-((Benzoyloxy)methyl)-2-((2-((*tert*-butyldimethylsilyloxy)-4-methoxybenzyl)oxy)-2-phenyltetrahydro-3aH-[1,3]dioxolo[4,5-*b*]pyran-6,7-diyl dibenzoate (6F**)**



To a solution of 2,3,4,6-tetra-*O*-benzoyl- α -D-glucopyranosyl bromide (0.37 g, 0.56 mmol) in anhydrous 1,2-DCE (3 mL) were added (2-((*tert*-butyldimethylsilyloxy)-4-methoxyphenyl) methanol (0.45 g, 1.69 mmol), Ag₂CO₃ (0.31 g, 1.12 mmol) and MS4A at room temperature, and the mixture was stirred overnight. The reaction mixture was filtered through a Celite pad, and the filtrate was washed with saturated aqueous NaHCO₃. The organic extracts were dried (Na₂SO₄), and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by silica gel column chromatography (hexane:acetone = 7:1) to give **6F** and **5F** as white powder (0.27 g, 57%; **6F**:**5F** = 10:1): **6F**: $[\alpha]_D^{23}$ -5.7 (*c* 1.00, CHCl₃); IR (film) 1726, 1613 cm⁻¹; ¹H-NMR (400 MHz) δ 0.15 (6H, s), 0.90 (9H, s), 3.74 (3H, s), 4.17 (1H, ddd, *J* = 8.3, 4.7, 2.9 Hz), 4.35 (3H, m), 4.53 (1H, d, *J* = 12.1, 2.9 Hz), 4.79 (1H, m), 5.51 (1H, m), 5.77 (1H, dd, *J* = 2.9, 1.3 Hz), 6.04 (1H, bd, *J* = 5.2 Hz), 6.31 (1H, d, *J* = 2.0 Hz), 6.48 (1H, dd, *J* = 8.3, 2.0 Hz), 7.18 (1H, d, *J* = 8.3 Hz), 7.28 (3H, m), 7.45 (6H, m), 7.61 (3H, m), 7.84 (2H, m), 7.95 (4H, m), 8.09 (2H, m); ¹³C-NMR (100 MHz) δ -4.3, 18.1, 25.6, 55.2, 61.2, 64.0, 67.4, 69.1, 72.1, 97.5, 105.3, 106.0, 120.4, 121.5, 126.4, 128.2, 128.3, 128.4, 128.5, 128.6, 129.0, 129.1, 129.6, 129.7, 129.9, 130.0, 133.0, 133.5, 133.6, 135.4, 164.5, 165.2. ESI-MS: calcd for C₄₈H₅₀O₁₂NaSi 869.2969 (M+Na)⁺, found *m/z* 869.2954; **5F**: $[\alpha]_D^{23}$ -2.0 (*c* 0.51, CHCl₃); IR (film) 1732, 1507 cm⁻¹; ¹H-NMR (400 MHz) δ 0.08 (3H, s), 0.14 (3H, s), 0.90 (9H, s), 3.71 (3H, s), 4.12 (1H, ddd, *J* = 9.6, 4.8, 3.2 Hz), 4.51 (1H, dd, *J* = 12.4, 4.8 Hz), 4.64 (1H, dd, *J* = 12.4, 3.2 Hz), 4.72, (1H, d, *J* = 12.6 Hz), 4.81 (1H, d, *J* = 12.6 Hz), 4.87 (1H, d, *J* = 8.0 Hz), 5.56 (1H, dd, *J* = 9.6, 8.0 Hz), 5.69 (1H, t, *J* = 9.6 Hz), 5.83 (1H, t, *J* = 9.6 Hz), 6.22 (1H, dd, *J* = 8.7, 2.5 Hz), 6.28 (1H, d, *J* = 2.5 Hz), 7.08 (1H, d, *J* = 8.7 Hz), 7.34 (5H, m), 7.41 (3H, m), 7.50 (4H, m), 7.83 (6H, m), 8.04 (2H, m); ¹³C-NMR (100 MHz) δ -4.4, -4.3, 18.1, 25.6, 55.2, 63.2, 65.6, 69.8, 71.8, 72.2, 73.1, 99.3, 105.4, 105.9, 119.7, 128.2, 128.3, 128.4, 128.8, 129.4,

129.6, 129.8, 129.9, 131.1, 133.0, 133.1, 133.2, 133.4, 154.7, 160.2, 165.0, 165.2, 165.8, 166.2. ESI-MS: calcd for C₄₈H₅₀O₁₂NaSi 869.2969 (M+Na)⁺, found *m/z* 869.2959.

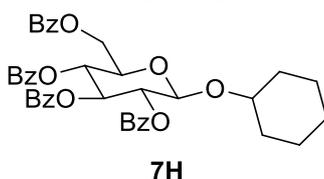
(2*R*,5*R*,6*R*,7*S*)-5-((Benzoyloxy)methyl)-2-((2-hydroxy-4-methoxybenzyl)oxy)-2-phenyltetrahydro-3*a*H-[1,3]dioxolo[4,5-*b*]pyran-6,7-diyl dibenzoate (6E**)**



To a solution of **6F** (0.25 g, 0.29 mmol) in anhydrous THF (3 mL) were added the reagent (TBAF: AcOH = 1:1, 0.1 M in THF, 6 mL) at 0 °C, and the mixture was stirred for 30 minutes. The reaction was quenched by water, and extracted by CHCl₃. The organic extracts were dried (Na₂SO₄), and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by silica gel column chromatography (CHCl₃:acetone = 40:1) to give **6E** as a white powder (0.18 g, 82 %): [α]²³_D -6.6 (*c* 1.00, CHCl₃); IR (film) 3432, 1725, 1601 cm⁻¹; ¹H-NMR (400 MHz) δ 3.72 (3H, s), 4.10 (1H, ddd, *J* = 8.3, 5.2, 2.9 Hz), 4.36 (1H, dd, *J* = 12.1, 4.9 Hz), 4.40 (1H, d, *J* = 11.6 Hz), 4.49 (1H, d, *J* = 11.6 Hz), 4.52 (1H, dd, *J* = 12.1, 2.9 Hz), 4.79 (1H, ddd, *J* = 5.2, 3.1, 1.3 Hz), 5.48 (1H, dt, *J* = 8.3, 1.3 Hz), 5.75 (1H, dd, *J* = 3.1, 1.6 Hz), 6.05 (1H, bd, *J* = 5.2 Hz), 6.35 (1H, dd, *J* = 8.3, 2.7 Hz), 6.40 (1H, d, *J* = 2.7 Hz), 6.47 (1H, s), 6.87 (1H, d, *J* = 8.3 Hz), 7.27 (2H, m), 7.43 (8H, m), 7.57 (2H, m), 7.81 (2H, m), 7.92 (4H, m), 8.04 (2H, m); ¹³C-NMR (100 MHz) δ 55.2, 63.8, 64.3, 67.6, 68.3, 69.0, 72.4, 97.7, 102.1, 105.9, 114.4, 121.4, 126.2, 128.2, 128.4, 128.6, 128.8, 128.9, 129.5, 129.6, 129.7, 129.9, 130.0, 133.0, 133.5, 133.7, 134.7, 156.4, 160.9, 164.5, 165.1, 166.0. ESI-MS: calcd for C₄₂H₃₆O₁₂Na 755.2104 (M+Na)⁺, found *m/z* 755.2107.

Electrochemical glycosylation

Cyclohexyl 2,3,4,6-tetra-*O*-benzoyl-β-D-glucopyranoside (7H**)**²⁵⁾

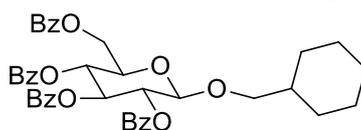


A solution of **6F** (0.033 g, 0.04 mmol) and cyclohexanol (0.02 g, 0.19 mmol) in

1,2-DCE (5 mL) containing MS4A and Bu₄NClO₄ (1.37 g, 1 M) as a supporting salt was electrolyzed by constant current electrolysis (3 mA/cm²) at 40 °C, using a glassy carbon plate (1.0 cm×1.0 cm) as an anode and a Pt wire as a cathode. The reaction mixture was filtered through a Celite pad and the filtrate was washed with saturated aqueous NaHCO₃. The organic extract were dried (Na₂SO₄), and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by silica gel chromatography (hexane:acetone = 2:1) to give **7H** as a white powder (0.014 g, 54%): ¹H-NMR (400 MHz) δ 1.16 (4H, m), 1.44 (2H, m), 1.56 (1H, m), 1.68 (2H, m), 1.89 (1H, m), 3.66 (1H, m), 4.15 (1H, ddd, *J* = 9.6, 5.9, 3.4 Hz), 4.51 (1H, dd, *J* = 12.2, 5.9 Hz), 4.62 (1H, dd, *J* = 12.2, 3.4 Hz), 4.94 (1H, d, *J* = 7.8 Hz), 5.51 (1H, dd, *J* = 9.6, 7.8 Hz), 5.64 (1H, t, *J* = 9.6 Hz), 5.90 (1H, t, *J* = 9.6 Hz), 7.42 (12H, m), 7.84 (2H, m), 7.90 (2H, m), 7.95 (2H, m), 8.01 (2H, m).

Glycosylation promoted by EGA

Cyclohexylmethyl 2,3,4,6-tetra-*O*-benzoyl-β-D-glucopyranoside (**7G**)

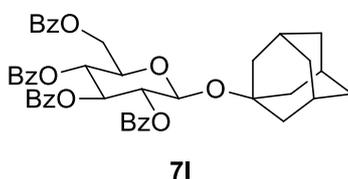


7G

A solution of cyclohexanol in 1,2-DCE (10 mL, 0.1 M) containing MS4A and Bu₄NClO₄ (3.42 g, 1 M) as a supporting salt was electrolyzed by constant current electrolysis (C.C.E., 6 mA/cm²) at 40 °C, using a glassy carbon plate (1.5 cm×1.5 cm) as an anode and a Pt plate (1.8 cm×1.8 cm) as a cathode. After the electrolysis, the reaction mixture (1.2 mL, 0.1 M EGA solution, 3 equiv.) was added to a solution of **6F** (0.034 g, 0.04 mmol) and cyclohexylmethanol (0.023 g, 0.2 mmol) and MS4A in 1,2-DCE (2.8 mL). After stirring for 20 minutes, the reaction mixture was filtered through a Celite pad and the filtrate was washed with saturated aqueous NaHCO₃. The organic extract were dried (Na₂SO₄), and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by preparative TLC (hexane:acetone = 2:1) to give **7G** as a colorless oil (0.021 g, 75%): [α]_D²³ +17.5 (*c* 1.00, CHCl₃); IR (film) 2925, 2853, 1730, 1451 cm⁻¹; ¹H-NMR (400 MHz) δ 0.79 (2H, m), 1.03 (3H, m), 1.54 (6H, m), 3.31 (1H, dd, *J* = 9.6, 6.7 Hz), 3.72 (1H, dd, *J* = 9.6, 6.3 Hz), 4.14 (1H, m), 4.51 (1H, dd, *J* = 12.3, 5.4 Hz), 4.63 (1H, dd, *J* = 12.3, 3.1 Hz), 4.81 (1H, d, *J* = 7.9 Hz), 5.52 (1H, dd, *J* = 9.6, 7.9 Hz), 5.67 (1H, t, *J* = 9.6 Hz), 5.90 (1H, t, *J* = 9.6 Hz), 7.35 (9H, m), 7.51 (3H, m), 7.84 (2H, m), 7.90 (2H, m), 7.96 (2H, m), 8.02 (2H, m); ¹³C-NMR (100 MHz) δ 25.6, 26.3, 29.4, 29.5, 37.7, 63.2, 69.9, 71.9, 72.1, 72.9, 75.9, 101.6, 128.3, 128.4, 128.8, 129.4, 129.6, 129.7, 129.8,

133.1, 133.2, 133.4, 165.1, 165.2, 165.8, 166.1. ESI-MS: calcd for C₄₁H₄₀O₁₀Na 715.2519 (M+Na)⁺, found *m/z* 715.2514.

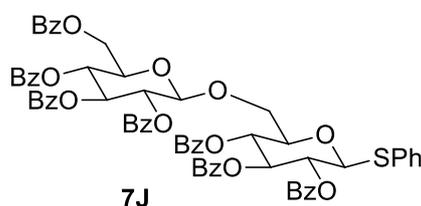
Adamantyl 2,3,4,6-tetra-*O*-benzoyl-β-D-glucopyranoside (7I) ²⁶⁾



A solution of cyclohexanol in 1,2-DCE (10 mL, 0.1 M) containing MS4A and Bu₄NClO₄ (3.42 g, 1 M) as a supporting salt was electrolyzed by constant current electrolysis (C.C.E., 6 mA/cm²) at 40 °C, using a glassy carbon plate (1.5 cm×1.5 cm) as an anode and a Pt plate (1.8 cm×1.8 cm) as a cathode. After the electrolysis, the reaction mixture (1.2 mL, 0.1 M EGA solution, 3 equiv.) was added to a solution of **6F** (0.034 g, 0.04 mmol) and adamantanol (0.031 g, 0.2 mmol) and MS4A in 1,2-DCE (2.8 mL). After stirring for 20 minutes, the reaction mixture was filtered through a Celite pad and the filtrate was washed with saturated aqueous NaHCO₃. The organic extract were dried (Na₂SO₄), and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by preparative TLC (hexane:acetone = 2:1) to give **7I** as a white solid (0.011 g, 39%): ¹H-NMR (400 MHz) δ 1.54 (6H, m), 1.65 (3H, m), 1.82 (3H, m), 2.02 (3H, m), 4.19 (1H, ddd, *J* = 9.6, 7.2, 3.1 Hz), 4.49 (1H, dd, *J* = 11.9, 7.2 Hz), 4.59 (1H, dd, *J* = 11.9, 3.1 Hz), 5.12 (1H, d, *J* = 7.8 Hz), 5.49 (1H, dd, *J* = 9.6, 7.8 Hz), 5.56 (1H, t, *J* = 9.6 Hz), 5.93 (1H, t, *J* = 9.6 Hz), 7.29 (2H, m), 7.34 (7H, m), 7.52 (3H, m), 7.83 (2H, m), 7.92 (2H, m), 7.96 (2H, m), 8.02 (2H, m).

Phenyl

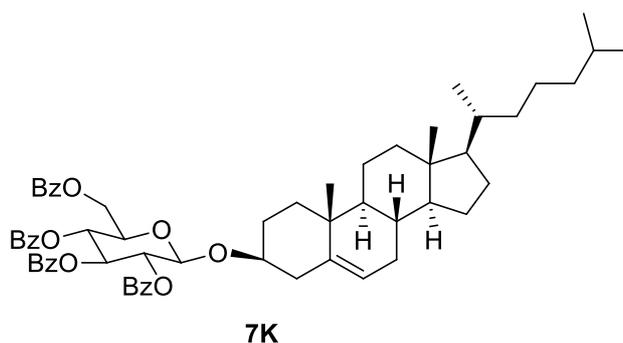
2,3,4,6-tetra-*O*-benzoyl-β-D-glucopyranosyl-(1→6)-2,3,4-tri-*O*-benzoyl-1-thio-β-D-glucopyranoside (7J)



A solution of cyclohexanol in 1,2-DCE (10 mL, 0.1 M) containing MS4A and Bu₄NClO₄ (3.42 g, 1 M) as a supporting salt was electrolyzed by constant current electrolysis (C.C.E., 6 mA/cm²) at 40 °C, using a glassy carbon plate (1.5 cm×1.5 cm) as an anode and a Pt plate (1.8 cm×1.8 cm) as a cathode. After the electrolysis, the

reaction mixture (0.6 mL, 0.1 M EGA solution, 3 equiv.) was added to a solution of **6F** (0.02 g, 0.02 mmol) and thiophenyl 2,3,4-tri-*O*-benzoyl- β -D-glucopyranoside (0.064 g, 0.11 mmol) and MS4A in 1,2-DCE (2 mL). After stirring for 20 minutes, the reaction mixture was filtered through a Celite pad and the filtrate was washed with saturated aqueous NaHCO₃. The organic extract were dried (Na₂SO₄), and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by preparative TLC (hexane:acetone = 3:1) to give **7J** as a white powder (0.023 g, 90%): $[\alpha]_D^{23} +23.8$ (*c* 1.00, CHCl₃); IR (film) 1732, 1601, 1263 cm⁻¹; ¹H-NMR (400 MHz) δ 3.96 (2H, m), 4.03 (2H, m), 4.39 (dd, 1H, *J* = 12.3, 4.9 Hz), 4.59 (dd, 1H, *J* = 12.3, 3.1 Hz), 4.90 (d, 1H, *J* = 9.6 Hz), 4.95 (1H, d, *J* = 7.8 Hz), 5.26 (t, 1H, *J* = 9.6 Hz), 5.35 (t, 1H, *J* = 9.6 Hz), 5.49 (dd, 1H, *J* = 9.6, 7.8 Hz), 5.60 (t, 1H, *J* = 9.6 Hz), 5.80 (t, 1H, *J* = 9.6 Hz), 5.83 (t, 1H, *J* = 9.6 Hz), 7.35 (14H, m), 7.42 (4H, m), 7.49 (8H, m), 7.76 (2H, m), 7.82 (4H, m), 7.92 (6H, m), 8.03 (2H, m); ¹³C-NMR (100 MHz) δ 62.8, 68.1, 69.4, 69.6, 70.4, 71.8, 72.2, 72.9, 74.0, 78.5, 85.8, 101.0, 128.2, 128.3, 128.4, 128.5, 128.8, 129.1, 129.2, 129.7, 129.8, 129.9, 131.7, 133.0, 133.2, 133.3, 133.4, 133.5, 165.2, 165.3, 165.6, 165.8, 166.1. ESI-MS: calcd for C₆₇H₅₄O₁₇NaS 1185.2979 (M+Na)⁺, found *m/z* 1185.2985.

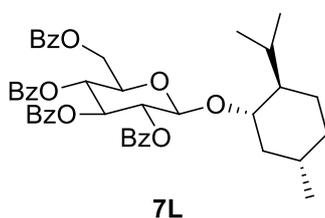
(2*R*,3*R*,4*S*,5*R*,6*R*)-2-((Benzoyloxy)methyl)-6-(((3*S*,8*S*,9*S*,10*R*,13*R*,14*S*,17*R*)-10,13-dimethyl-17-((*R*)-6-methylheptan-2-yl)-2,3,4,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-tetradecahydro-1*H*-cyclopenta[*a*]phenanthren-3-yl)oxy)tetrahydro-2*H*-pyran-3,4,5-triyl tribenzoate (7K**)²⁷⁾**



A solution of cyclohexanol in 1,2-DCE (10 mL, 0.1 M) containing MS4A and Bu₄NClO₄ (3.42 g, 1 M) as a supporting salt was electrolyzed by constant current electrolysis (C.C.E., 6 mA/cm²) at 40 °C, using a glassy carbon plate (1.5 cm×1.5 cm) as an anode and a Pt plate (1.8 cm×1.8 cm) as a cathode. After the electrolysis, the reaction mixture (1.2 mL, 0.1 M EGA solution, 3 equiv.) was added to a solution of **6F** (0.034 g, 0.04 mmol) and cholesterol (0.078 g, 0.2 mmol) and MS4A in 1,2-DCE (2.8 mL). After stirring for 20 minutes, the reaction mixture was filtered through a Celite

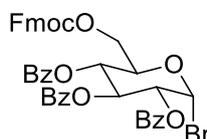
pad and the filtrate was washed with saturated aqueous NaHCO₃. The organic extract were dried (Na₂SO₄), and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by preparative TLC (hexane:acetone = 7:1) to give **7K** as a white solid (0.030 g, 78%): ¹H-NMR (400 MHz) δ 0.65-2.17 (43H, m), 3.53 (1H, m), 4.16 (1H, ddd, *J* = 9.6, 6.0, 3.6 Hz), 4.52 (1H, dd, *J* = 12.4, 6.0 Hz), 4.60 (1H, dd, *J* = 12.4, 3.6 Hz), 4.94 (1H, d, *J* = 8.0 Hz), 5.22 (1H, m), 5.50 (1H, dd, *J* = 9.6, 8.0 Hz), 5.63 (1H, t, *J* = 9.6 Hz), 5.90 (1H, t, *J* = 9.6 Hz), 7.43 (12H, m), 7.84 (2H, m), 7.91 (2H, m), 7.96 (2H, m), 8.01 (2H, m).

(1*S*,2*R*,5*S*)-(+)-1-Mentyl 2,3,4,6-tetra-*O*-benzoyl-β-*D*-glucopyranoside (7L**)⁴**



A solution of cyclohexanol in 1,2-DCE (10 mL, 0.1 M) containing MS4A and Bu₄NClO₄ (3.42 g, 1 M) as a supporting salt was electrolyzed by constant current electrolysis (C.C.E., 6 mA/cm²) at 40 °C, using a glassy carbon plate (1.5 cm×1.5 cm) as an anode and a Pt plate (1.8 cm×1.8 cm) as a cathode. After the electrolysis, the reaction mixture (1.2 mL, 0.1 M EGA solution, 3 equiv.) was added to a solution of **6F** (0.034 g, 0.04 mmol) and *d*-menthol (0.031 g, 0.2 mmol) and MS4A in 1,2-DCE (2.8 mL). After stirring for 20 minutes, the reaction mixture was filtered through a Celite pad and the filtrate was washed with saturated aqueous NaHCO₃. The organic extract were dried (Na₂SO₄), and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by preparative TLC (hexane:acetone = 7:1) to give **7L** as a colorless oil (0.022 g, 75%): ¹H-NMR (400 MHz) δ 0.71 (3H, d, *J* = 6.7 Hz), 0.75 (3H, d, *J* = 6.7 Hz), 0.82 (3H, d, *J* = 7.2 Hz), 0.90 (2H, m), 1.17 (2H, m), 1.56 (3H, m), 1.94 (1H, m), 2.25 (1H, m), 3.48 (1H, td, *J* = 10.5, 4.0 Hz), 4.13 (1H, ddd, *J* = 9.6, 5.8, 3.4 Hz), 4.48 (1H, dd, *J* = 11.9, 5.8 Hz), 4.62 (1H, dd, *J* = 11.9, 3.4 Hz), 4.92 (1H, d, *J* = 7.8 Hz), 5.49 (1H, dd, *J* = 9.6, 7.8 Hz), 5.63 (1H, t, *J* = 9.6 Hz), 5.89 (1H, t, *J* = 9.6 Hz), 7.38 (12H, m), 7.83 (2H, m), 7.91 (2H, m), 7.98 (4H, m).

2,3,4-tri-*O*-Benzoyl-6-*O*-9-fluorenylmethyloxycarboxyl- α -D-glucopyranosyl bromide (15)



15

To a suspension of D-glucose (4.55 g, 0.025 mol) in pyridine (50 mL) were added TrCl (10.6 g, 0.038 mol) and Et₃N (18 mL, 0.13 mol), the mixture was stirred at room temperature and stirred overnight. After confirming the completion of the reaction by TLC analysis, the reaction mixture was added BzCl (23 mL, 0.20 mol) at the same temperature and stirred overnight. The reaction was quenched with saturated aqueous NaHCO₃, and the mixture was extracted with CHCl₃. The organic layer was dried (Na₂SO₄), and concentrated *in vacuo*. After removing the high polarity byproducts by silica gel column chromatography (hexane:EtOAc = 5:1), the crude mixture was used in the next step without further purification.

The crude products were solved in MeOH:EtOAc (1:1, 100 mL). The reaction solution was added Pd/C (cat.) and stirred overnight under H₂ atmosphere. After confirming the completion of the reaction by TLC analysis, the reaction mixture was filtered and concentrated *in vacuo*. After removing the low polarity byproducts by silica gel column chromatography (hexane:EtOAc = 3:1), the crude mixture was used in the next step without further purification.

The crude products were added FmocCl (9.80 g, 0.038 mol) and pyridine (100 mL) and stirred overnight. After confirming the completion of the reaction by TLC analysis, the reaction mixture was quenched with saturated aqueous NaHCO₃, and the mixture was extracted with CHCl₃. The organic layer was dried (Na₂SO₄), and concentrated *in vacuo*. After removing lower polarity byproducts by silica gel column chromatography (hexane:EtOAc = 10:1), the crude mixture was used in the next step without further purification.

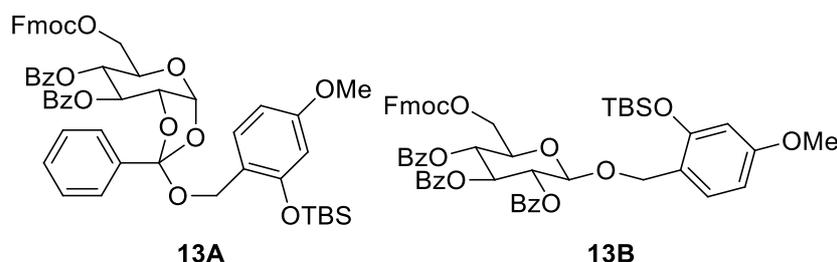
The crude products were added HBr-AcOH (250 mL), AcOH (60 mL), Ac₂O (60 mL) and stirred overnight. After confirming the completion of the reaction by TLC analysis, the reaction mixture was quenched with saturated aqueous NaHCO₃, and the mixture was extracted with CH₃Cl. The organic layer was dried (Na₂SO₄), and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by silica gel column chromatography (hexane:EtOAc = 5:1) to give **15** as a white solid (8.43 g, 43% in 5 steps): $[\alpha]_D^{23} +76.4$ (*c* 1.00, CHCl₃); IR (film) 1732, 1601, 1261 cm⁻¹; ¹H-NMR (400 MHz) δ 4.40 (5H, m), 4.67 (1H, m),

5.36 (1H, dd, $J = 9.8, 4.0$ Hz), 5.78 (1H, t, $J = 9.8$ Hz), 6.28 (1H, t, $J = 9.8$ Hz), 6.89 (1H, d, $J = 4.0$ Hz), 7.40 (11H, m), 7.54 (2H, m), 7.64 (2H, m), 7.78 (2H, m), 7.89 (2H, m), 8.00 (4H, m); ^{13}C -NMR (100 MHz) δ 46.5, 64.9, 67.7, 70.4, 70.5, 71.3, 72.5, 86.7, 120.0, 125.2, 125.3, 127.2, 127.9, 128.3, 128.4, 128.5, 128.7, 129.7, 129.9, 130.0, 133.3, 133.7, 133.85, 141.2, 141.3, 143.2, 143.4, 154.7, 165.1, 165.2, 165.5. ESI-MS: calcd for $\text{C}_{42}\text{H}_{33}\text{O}_{10}\text{NaBr}$ 799.1155 ($\text{M}+\text{Na}$) $^{+}$, found m/z 799.1151.

(2*R*,5*R*,6*R*,7*S*)-5-((((9*H*-Fluoren-9-yl)methoxy)carbonyloxy)methyl)-2-((2-((*tert*-butyldimethylsilyl)oxy)-4-methoxybenzyl)oxy)-2-phenyltetrahydro-3*a*H-[1,3]dioxolo [4,5-*b*]pyran-6,7-diyl dibenzoate (13A)

2-*tert*-Butyldimethylsilyloxy-4-methoxyphenylmethyl

2,3,4-tetra-*O*-benzoyl-6-*O*-9-fluorenylmethyloxycarboxyl-- β -D-glucopyranoside (13B)

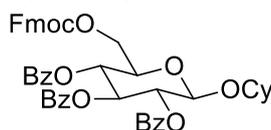


To a solution of **15** (0.071 g, 0.092 mmol) in anhydrous toluene (0.9 mL) were added (2-((*tert*-butyldimethylsilyl)oxy)-4-methoxyphenyl)methanol (0.074 g, 0.27 mmol), $\text{Hg}(\text{CN})_2$ (0.046 g, 0.18 mmol) and MS3A at 100 °C, and the mixture was stirred overnight. The reaction mixture was filtered through a Celite pad, and the filtrate was washed with saturated aqueous NaHCO_3 . The organic extracts were dried (Na_2SO_4), and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by silica gel column chromatography (hexane:acetone = 7:1) to give **13A** and **13B** as a clear oil (**13A**: 0.045 g, 50%; **13B**: 0.026 g, 30%): **13A**: $[\alpha]_D^{23} +1.2$ (c 1.00, CHCl_3); IR (film) 1728, 1613, 1257 cm^{-1} ; ^1H -NMR (400 MHz) δ 0.15 (6H, s), 0.93 (9H, s), 3.74 (3H, s), 4.16 (2H, m), 4.29 (6H, m), 4.78 (1H, m), 5.37 (1H, bd), 5.76 (1H, br), 6.04 (1H, bd), 6.31 (1H, d, $J = 2.2$ Hz), 6.48 (1H, dd, $J = 8.3, 2.2$ Hz), 7.18 (1H, d, $J = 8.3$ Hz), 7.41 (11H, m), 7.57 (4H, m), 7.75 (2H, m), 7.82 (2H, m), 7.97 (2H, m), 8.11 (2H, m); ^{13}C -NMR (100 MHz) δ -4.3, 18.1, 25.6, 46.6, 55.2, 61.3, 67.3, 68.3, 69.2, 70.1, 72.3, 97.4, 105.3, 105.9, 119.9, 120.5, 121.4, 125.3, 126.5, 127.1, 127.2, 127.8, 128.3, 1283.4, 128.5, 129.1, 129.6, 129.9, 130.0, 133.5, 133.6, 135.3, 141.2, 143.2, 154.0, 154.9, 159.9, 165.2. ESI-MS: calcd for $\text{C}_{56}\text{H}_{56}\text{O}_{13}\text{NaSi}$ 987.3388 ($\text{M}+\text{Na}$) $^{+}$, found m/z 987.3373; **13B**: $[\alpha]_D^{23} -14.9$ (c 1.00, CHCl_3); IR (film) 1735, 1610, 1262 cm^{-1} ; ^1H -NMR (400 MHz) δ 0.10 (3H, s),

0.16 (3H, s), 0.94 (9H, s), 3.72 (3H, s), 4.06 (1H, ddd, $J = 9.8, 5.3, 3.2$ Hz), 4.23 (1H, t, $J = 7.6$ Hz), 4.40 (4H, m), 4.76 (1H, d, $J = 12.4$ Hz), 4.83 (1H, d, $J = 12.4$ Hz), 4.86 (1H, d, $J = 8.0$ Hz), 5.58 (1H, dd, $J = 9.8, 8.0$ Hz), 5.60 (1H, t, $J = 9.8$ Hz), 5.83 (1H, t, $J = 9.8$ Hz), 6.27 (1H, dd, $J = 8.7, 2.5$ Hz), 6.30 (1H, d, $J = 2.5$ Hz), 7.12 (1H, d, $J = 8.7$ Hz), 7.35 (14H, m), 7.50 (2H, m), 7.62 (2H, m), 7.76 (2H, m), 7.83 (4H, m), 7.92 (1H, m); ^{13}C -NMR (100 MHz) δ -4.4, -4.3, 18.1, 25.6, 29.7, 46.6, 55.2, 65.6, 66.3, 69.6, 70.2, 71.6, 72.0, 72.9, 99.1, 105.4, 105.9, 119.6, 119.9, 125.2, 125.3, 127.2, 127.8, 128.1, 128.2, 128.4, 128.8, 129.3, 129.7, 129.8, 129.9, 131.2, 133.0, 133.2, 133.4, 141.2, 143.2, 143.4, 154.7, 154.9, 160.2, 164.9, 165.2, 165.8. ESI-MS: calcd for $\text{C}_{56}\text{H}_{56}\text{O}_{13}\text{NaSi}$ 987.3388 ($\text{M}+\text{Na}$) $^+$, found m/z 987.3381.

Cyclohexyl

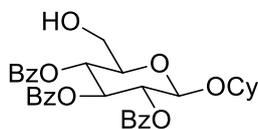
2,3,4-tri-*O*-benzoyl-6-*O*-9-fluorenylmethoxycarboxyl- β -D-glucopyranoside (**16**)



16

A solution of cyclohexanol in 1,2-DCE (10 mL, 0.1 M) containing MS4A and Bu_4NClO_4 (3.42 g, 1 M) as a supporting salt was electrolyzed by constant current electrolysis (C.C.E., 6 mA/cm 2) at 40 $^\circ\text{C}$, using a glassy carbon plate (1.5 cm \times 1.5 cm) as an anode and a Pt plate (1.8 cm \times 1.8 cm) as a cathode. After the electrolysis, the reaction mixture (3.4 mL, 0.1 M EGA solution, 3 equiv.) was added to a solution of **13** (0.11 g, 0.11 mmol) and cyclohexanol (0.4 mL, 0.34 mmol) and MS4A in 1,2-DCE (1.1 mL). After stirring for 20 minutes, the reaction mixture was filtered through a Celite pad and the filtrate was washed with saturated aqueous NaHCO_3 . The organic extract were dried (Na_2SO_4), and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by preparative TLC (hexane:acetone = 5:1) to give **16** as a clear oil (0.056 g, 62%): $[\alpha]_D^{23}$ -4.10 (c 1.00, CHCl_3); IR (film) 1732, 1601, 1262 cm^{-1} ; ^1H -NMR (400 MHz) δ 1.22 (5H, m), 1.46 (2H, m), 1.70 (2H, m), 1.88 (1H, m), 3.72 (1H, m), 4.09 (1H, m), 4.22 (1H, m), 4.36 (3H, m), 4.46 (1H, d, $J = 11.4, 6.5$ Hz), 4.93 (1H, d, $J = 8.0$ Hz), 5.51 (1H, dd, $J = 9.6, 8.0$ Hz), 5.55 (1H, t, $J = 9.6$ Hz), 5.90 (1H, t, $J = 9.6$ Hz), 7.30 (11H, m), 7.51 (2H, m), 7.60 (2H, m), 7.77 (2H, m), 7.84 (2H, m), 7.95 (4H, m); ^{13}C -NMR (100 MHz) δ 23.4, 23.6, 25.3, 31.5, 33.1, 46.6, 66.5, 69.8, 70.2, 72.0, 72.9, 78.2, 99.7, 120.0, 125.2, 127.2, 127.9, 128.3, 128.4, 128.7, 128.8, 129.5, 129.7, 129.8, 133.1, 133.2, 133.5, 141.2, 143.2, 123.3, 154.8, 164.9, 165.3, 165.8. ESI-MS: calcd for $\text{C}_{48}\text{H}_{45}\text{O}_{11}$ 797.2962 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$, found m/z 797.2936.

Cyclohexyl 2,3,4-tri-*O*-benzoyl- β -D-glucopyranoside (**17**)

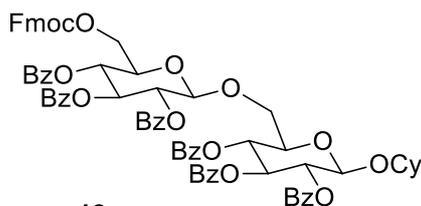


17

To a solution of **16** (0.054 g, 0.068 mmol) in pyridine (1 mL) was added Et₃N (19 μ l, 0.14 mmol) at room temperature, and the mixture was stirred overnight. The reaction mixture was concentrated *in vacuo*. The residue was purified by silica gel column chromatography (hexane:acetone = 2:1) to give **17** as a clear oil (0.037 g, 95%): $[\alpha]_D^{23}$ -11.5 (*c* 1.00, CHCl₃); IR (film) 3523, 1731, 1601, 1263 cm⁻¹; ¹H-NMR (400 MHz) δ 1.05 (3H, m), 1.48 (6H, m), 1.77 (1H, m), 2.41 (1H, bs), 3.68 (4H, m), 4.38 (1H, d, *J* = 8.0 Hz), 5.37 (2H, bt), 5.82 (1H, t, *J* = 9.6 Hz), 7.18 (3H, m), 7.31 (4H, m), 7.41 (2H, m), 7.74 (2H, m), 7.85 (4H, m); ¹³C-NMR (100 MHz) δ 23.4, 23.6, 25.4, 31.5, 33.2, 61.5, 69.7, 72.1, 72.9, 74.5, 78.1, 99.6, 128.2, 128.3, 128.5, 128.6, 128.9, 129.5, 129.6, 129.7, 129.9, 133.1, 133.2, 133.6, 164.9, 165.8, 165.9. ESI-MS: calcd for C₃₃H₃₄O₉Na 597.2101 (M+Na)⁺, found *m/z* 597.2112.

Cyclohexyl

2,3,4-tri-*O*-benzoyl-6-*O*-9-fluorenylmethyloxycarboxyl- β -D-glucopyranosyl-(1 \rightarrow 6)-2,3,4-tri-*O*-benzoyl - β -D-glucopyranoside (**18**)



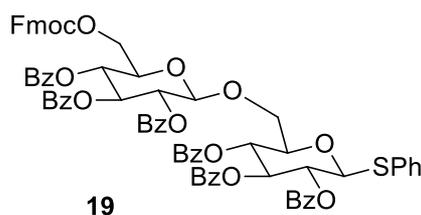
18

A solution of cyclohexanol in 1,2-DCE (10 mL, 0.1 M) containing MS4A and Bu₄NClO₄ (3.42 g, 1 M) as a supporting salt was electrolyzed by constant current electrolysis (C.C.E., 6 mA/cm²) at 40 °C, using a glassy carbon plate (1.5 cm \times 1.5 cm) as an anode and a Pt plate (1.8 cm \times 1.8 cm) as a cathode. After the electrolysis, the reaction mixture (0.6 mL, 0.1 M EGA solution, 3 equiv.) was added to a solution of **13** (0.031 g, 0.032 mmol) and **17** (0.037 g, 0.064 mmol) and MS4A in 1,2-DCE (0.5 mL). After stirring for 20 minutes, the reaction mixture was filtered through a Celite pad and the filtrate was washed with saturated aqueous NaHCO₃. The organic extract were dried (Na₂SO₄), and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by preparative TLC

(hexane:acetone = 2:1) to give **18** as a clear oil (0.016 g, 38%): $[\alpha]_D^{23}$ -9.8 (*c* 1.00, CHCl₃); IR (film) 1734, 1601, 1261 cm⁻¹; ¹H-NMR (400 MHz) δ 1.41 (10H, m), 3.62 (1H, m), 4.00 (4H, m), 4.29 (5H, m), 4.78 (1H, d, *J* = 7.8 Hz), 5.04 (1H, d, *J* = 7.8 Hz), 5.34 (1H, t, *J* = 9.8 Hz), 5.41 (1H, dd, *J* = 9.8, 7.8 Hz), 5.48 (1H, dd, *J* = 9.8, 7.8 Hz), 5.52 (1H, t, *J* = 9.8 Hz), 5.80 (1H, t, *J* = 9.8 Hz), 5.83 (1H, t, *J* = 9.8 Hz), 7.41 (22H, m), 7.62 (2H, m), 7.78 (6H, m), 7.92 (8H, m); ¹³C-NMR (100 MHz) δ 22.9, 23.2, 25.4, 31.2, 32.9, 46.6, 66.0, 68.3, 69.3, 69.9, 70.3, 71.7, 71.9, 72.1, 72.8, 72.9, 74.1, 99.4, 100.8, 119.9, 125.3, 125.4, 127.2, 127.8, 128.2, 128.3, 128.4, 128.7, 128.9, 129.3, 129.5, 129.6, 129.7, 129.8, 133.0, 133.1, 133.2, 133.4, 133.5, 141.2, 143.3, 143.4, 154.8, 164.9, 165.1, 165.2, 165.4, 165.6, 165.7. ESI-MS: calcd for C₇₅H₆₆O₁₉Na 1293.4096 (M+Na)⁺, found *m/z* 1293.4078.

Phenyl

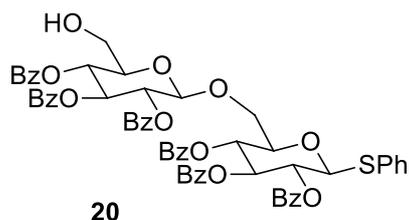
2,3,4-tri-*O*-benzoyl-6-*O*-9-fluorenylmethoxycarboxyl- β -D-glucopyranosyl-(1 \rightarrow 6)-2,3,4-tri-*O*-benzoyl-1-thio- β -D-glucopyranoside (**19**)



A solution of cyclohexanol in 1,2-DCE (10 mL, 0.1 M) containing MS4A and Bu₄NClO₄ (3.42 g, 1 M) as a supporting salt was electrolyzed by constant current electrolysis (C.C.E., 6 mA/cm²) at 40 °C, using a glassy carbon plate (1.5 cm×1.5 cm) as an anode and a Pt plate (1.8 cm×1.8 cm) as a cathode. After the electrolysis, the reaction mixture (1.3 mL, 0.1 M EGA solution, 3 equiv.) was added to a solution of **13** (0.034 g, 0.036 mmol) and thiophenyl 2,3,4-tri-*O*-benzoyl- β -D-glucopyranoside (0.042 g, 0.072 mmol) and MS4A in 1,2-DCE (0.5 mL). After stirring for 20 minutes, the reaction mixture was filtered through a Celite pad and the filtrate was washed with saturated aqueous NaHCO₃. The organic extract were dried (Na₂SO₄), and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by preparative TLC (hexane:acetone = 2:1) to give **19** as a clear oil (0.029 g, 63%): $[\alpha]_D^{23}$ +8.9 (*c* 1.00, CHCl₃); IR (film) 1733, 1601, 1261 cm⁻¹; ¹H-NMR (400 MHz) δ 3.99 (4H, m), 4.24 (1H, m), 4.38 (4H, m), 4.92 (1H, d, *J* = 9.8 Hz), 4.97 (1H, d, *J* = 8.0 Hz), 5.31 (1H, t, *J* = 9.8 Hz), 5.34 (1H, t, *J* = 9.8 Hz), 5.51 (2H, m), 5.81 (1H, t, *J* = 9.8 Hz), 5.85 (1H, t, *J* = 9.8 Hz), 7.23 (2H, m), 7.39 (25H, m), 7.61 (2H, m), 7.74 (4H, m), 7.85 (4H, m), 7.93 (6H, m); ¹³C-NMR (100 MHz) δ 46.6, 65.9, 68.4, 69.4, 69.5, 70.2, 70.4, 71.6, 72.0, 72.8, 74.0, 78.3, 85.9, 101.0, 119.9, 125.3,

125.4, 127.2, 128.2, 128.3, 128.4, 128.5, 128.6, 128.7, 128.8, 129.1, 129.2, 129.7, 129.8, 131.7, 133.2, 133.4, 133.5, 141.2, 141.3, 143.3, 143.4, 154.8, 164.9, 165.1, 165.2, 165.3, 165.6, 165.7. ESI-MS: calcd for $C_{75}H_{60}O_{18}NaS$ 1303.3398 ($M+Na$)⁺, found m/z 1303.3385.

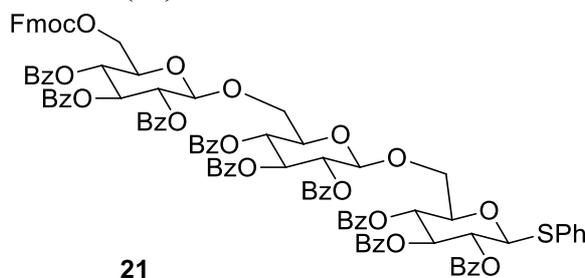
Phenyl 2,3,4-tri-*O*-benzoyl- β -D-glucopyranosyl-(1 \rightarrow 6)-2,3,4-tri-*O*-benzoyl-1-thio- β -D-glucopyranoside (20**)**



To a solution of **19** (0.029 g, 0.022 mmol) in pyridine (0.5 mL) was added Et₃N (6.3 μ l, 0.045 mmol) at room temperature, and the mixture was stirred overnight. The reaction mixture was concentrated *in vacuo*. The residue was purified by silica gel column chromatography (hexane:acetone = 2:1) to give **20** as a clear oil (0.019 g, 82%): $[\alpha]_D^{23}$ -2.1 (c 1.00, CHCl₃); IR (film) 3062, 1731, 1601, 1262 cm⁻¹; ¹H-NMR (400 MHz) δ 2.81 (1H, dd, J = 8.0, 5.6 Hz), 3.60 (1H, m), 3.74 (2H, m), 3.95 (1H, dd, J = 10.5, 5.6 Hz), 4.05 (2H, m), 4.92 (2H, bt), 5.40 (3H, m), 5.81 (1H, t, J = 9.6 Hz), 5.85 (1H, t, J = 9.6 Hz), 7.38 (19H, m), 7.53 (4H, m), 7.76 (2H, m), 7.81 (2H, m), 7.93 (8H, m); ¹³C-NMR (100 MHz) δ 61.2, 67.9, 69.4, 69.9, 70.4, 71.5, 72.8, 73.9, 74.6, 77.8, 86.0, 100.5, 128.2, 128.3, 128.4, 128.5, 128.7, 128.8, 129.1, 129.2, 129.7, 129.8, 129.9, 131.5, 133.2, 133.3, 133.5, 133.6, 164.9, 165.1, 165.6, 165.7, 165.9. ESI-MS: calcd for $C_{60}H_{50}O_{16}NaS$ 1081.2717 ($M+Na$)⁺, found m/z 1081.2732.

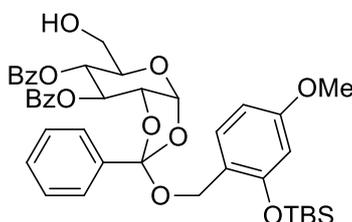
Phenyl

2,3,4-tri-*O*-benzoyl-6-*O*-9-fluorenylmethyloxycarboxyl- β -D-glucopyranosyl-(1 \rightarrow 6)-2,3,4-tri-*O*-benzoyl- β -D-glucopyranosyl-(1 \rightarrow 6)-2,3,4-tri-*O*-benzoyl-1-thio- β -D-glucopyranoside (**21**)



A solution of cyclohexanol in 1,2-DCE (10 mL, 0.1 M) containing MS4A and Bu_4NClO_4 (3.42 g, 1 M) as a supporting salt was electrolyzed by constant current electrolysis (C.C.E., 6 mA/cm²) at 40 °C, using a glassy carbon plate (1.5 cm \times 1.5 cm) as an anode and a Pt plate (1.8 cm \times 1.8 cm) as a cathode. After the electrolysis, the reaction mixture (0.6 mL, 0.1 M EGA solution, 3 equiv.) was added to a solution of **13** (0.037 g, 0.038 mmol) and **20** (0.020 g, 0.019 mmol) and MS4A in 1,2-DCE (0.5 mL). After stirring for 20 minutes, the reaction mixture was filtered through a Celite pad and the filtrate was washed with saturated aqueous NaHCO_3 . The organic extract were dried (Na_2SO_4), and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by preparative TLC (Et_2O :hexane = 2:1) to give **21** as a clear oil (4.1 mg, 12%): $[\alpha]_D^{23}$ -5.4 (*c* 1.00, CHCl_3); IR (film) 1733, 1601, 1261 cm⁻¹; ¹H-NMR (400 MHz) δ 3.62 (1H, dd, *J* = 11.2, 5.0 Hz), 3.84 (3H, m), 4.01 (2H, m), 4.31 (6H, m), 4.61 (1H, d, *J* = 8.0 Hz), 4.99 (1H, d, *J* = 10.0 Hz), 5.08 (1H, d, *J* = 8.0 Hz), 5.10 (1H, t, *J* = 10.0 Hz), 5.21 (1H, dd, *J* = 9.8, 8.0 Hz), 5.51 (4H, m), 5.68 (1H, t, *J* = 9.8 Hz), 5.84 (1H, t, *J* = 9.8 Hz), 6.06 (1H, t, *J* = 9.8 Hz), 7.18 (2H, m), 7.36 (34H, m), 7.58 (2H, m), 7.76 (2H, m), 7.92 (14H, m); ¹³C-NMR (100 MHz) δ 46.6, 66.2, 68.3, 69.4, 69.7, 70.1, 70.2, 70.5, 71.7, 71.9, 72.0, 72.6, 72.7, 73.9, 74.1, 86.3, 100.5, 101.2, 119.9, 120.0, 125.3, 125.4, 127.2, 127.8, 128.1, 128.2, 128.3, 128.4, 128.5, 128.6, 128.7, 128.8, 129.0, 129.1, 129.3, 129.4, 129.7, 129.8, 130.0, 132.1, 132.8, 133.0, 133.2, 133.4, 141.2, 143.3, 143.4, 154.8, 164.9, 165.2, 165.3, 165.7. ESI-MS: calcd for $\text{C}_{102}\text{H}_{82}\text{O}_{26}\text{NaS}$ 1777.4713 ($\text{M}+\text{Na}$)⁺, found *m/z* 1777.4736.

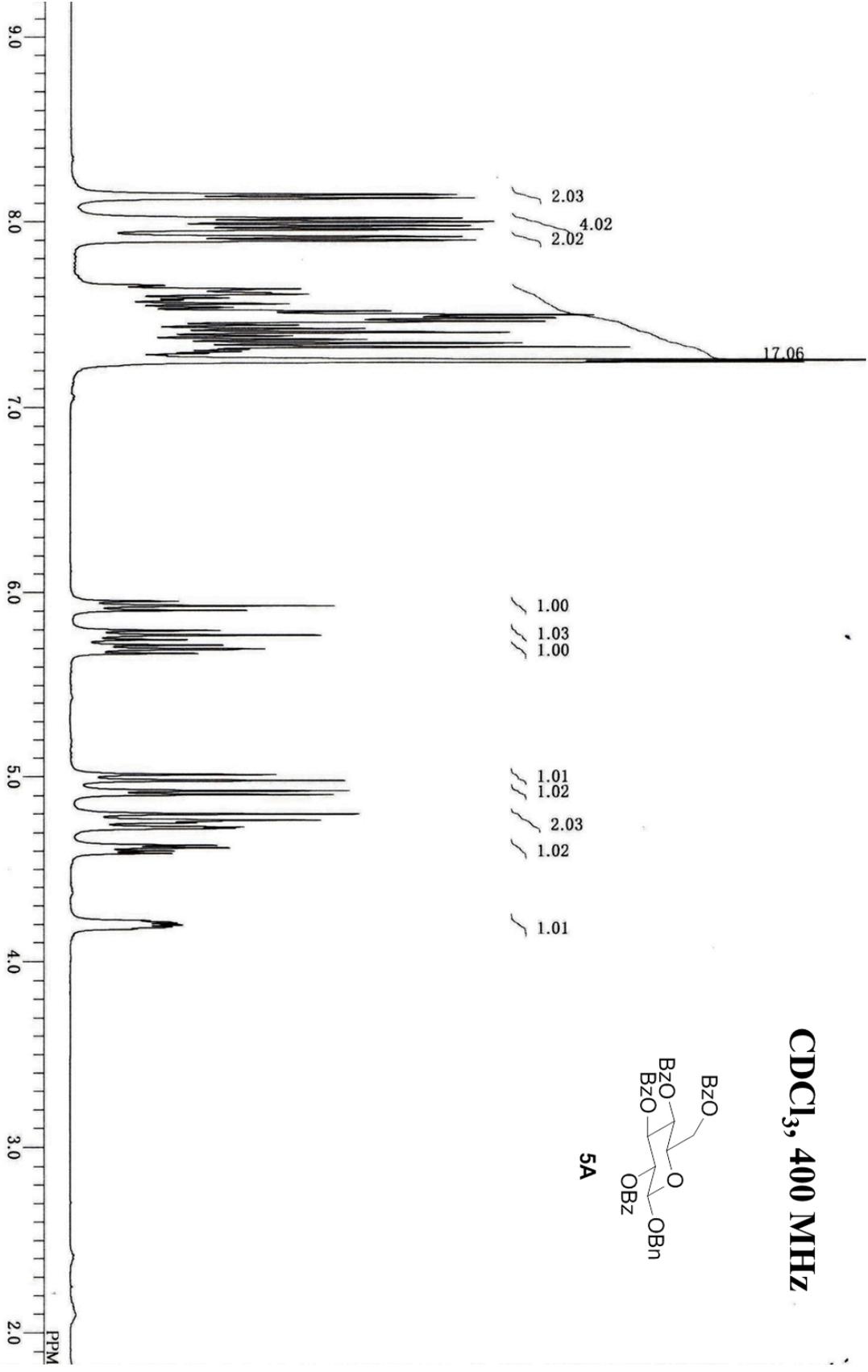
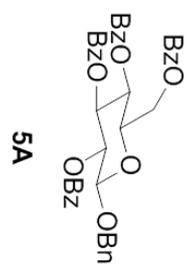
(2*R*,5*R*,6*R*,7*S*)-2-((2-((*tert*-Butyldimethylsilyloxy)-4-methoxybenzyl)oxy)-5-(hydroxymethyl)-2-phenyltetrahydro-3*a*H-[1,3]dioxolo[4,5-*b*]pyran-6,7-diyl dibenzoate (23)



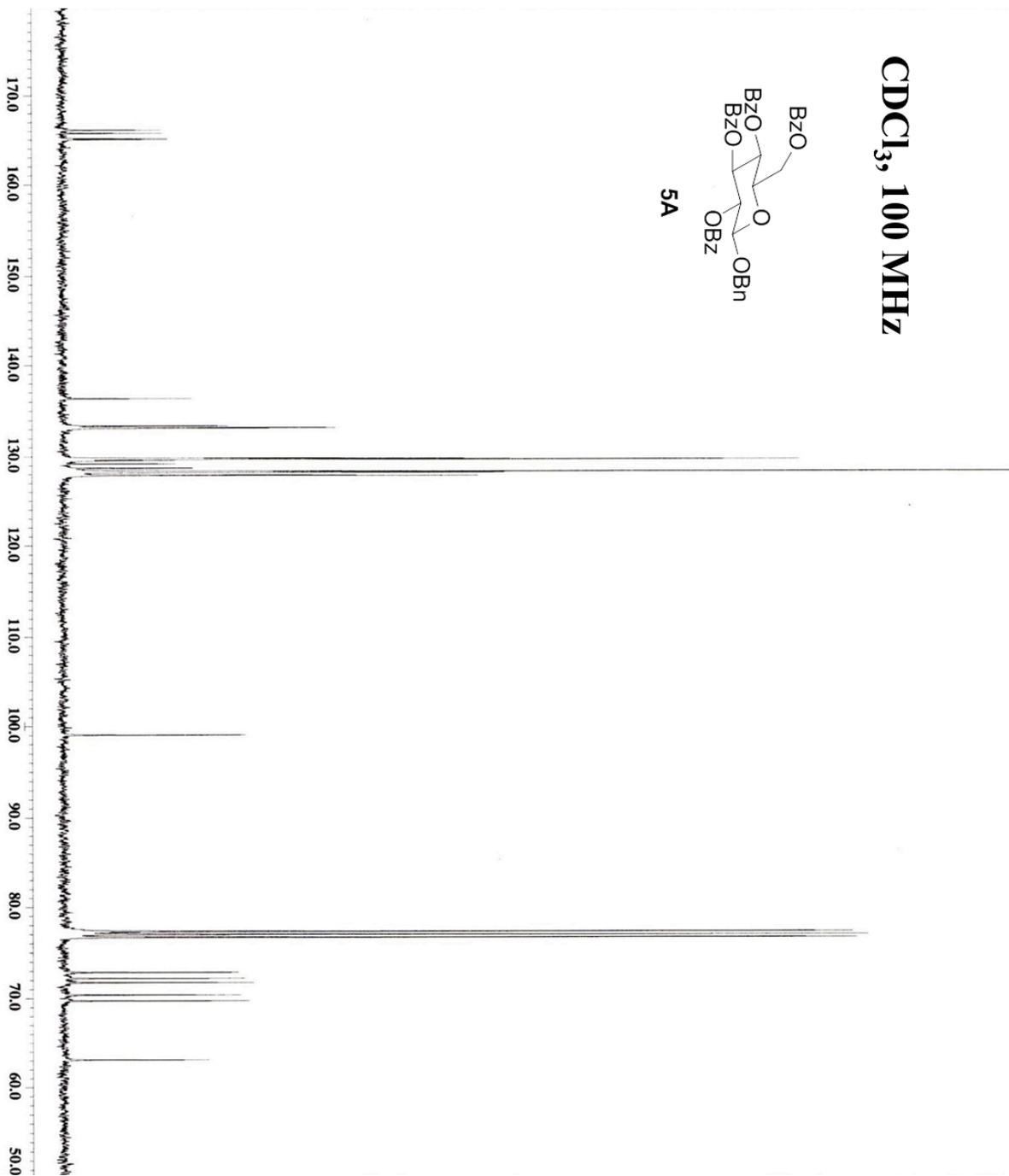
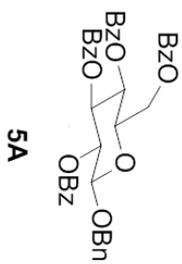
23

To a solution of **13** (0.030 g, 0.032 mmol) in pyridine (0.5 mL) was added Et₃N (13 μ L, 0.095 mmol) at room temperature, and the mixture was stirred overnight. The reaction mixture was concentrated *in vacuo*. The residue was purified by silica gel column chromatography (hexane:acetone = 2:1) to give **23** as a clear oil (0.019 g, 81%): $[\alpha]_D^{23} +9.5$ (*c* 1.00, CHCl₃); IR (film) 3527, 1725, 1613, 1261 cm⁻¹; ¹H-NMR (400 MHz) δ 0.15 (6H, s), 0.90 (9H, s), 3.65 (1H, m), 3.75 (3H, s), 3.78 (1H, m), 3.89 (1H, m), 4.29 (1H, d, *J* = 11.2 Hz), 4.36 (1H, d, *J* = 11.2 Hz), 4.75 (1H, ddd, *J* = 5.2, 2.9, 0.8 Hz), 5.37 (1H, m), 5.74 (1H, m), 6.03 (1H, bd), 6.31 (1H, d, *J* = 2.5 Hz), 6.48 (1H, dd, *J* = 8.5, 2.5 Hz), 7.18 (1H, d, *J* = 8.5 Hz), 7.44 (7H, m), 7.60 (2H, m), 7.81 (2H, m), 7.98 (2H, m), 8.05 (2H, m); ¹³C-NMR (100 MHz) δ -4.3, 18.1, 25.6, 55.2, 61.2, 62.4, 68.3, 69.4, 69.8, 72.6, 97.5, 105.3, 105.9, 120.5, 121.1, 126.4, 128.3, 128.4, 128.5, 129.0, 129.1, 129.6, 129.9, 130.0, 133.5, 133.6, 135.3, 154.0, 159.9, 164.6, 165.6. ESI-MS: calcd for C₄₁H₄₆O₁₁NaSi 765.2707 (M+Na)⁺, found *m/z* 765.2710.

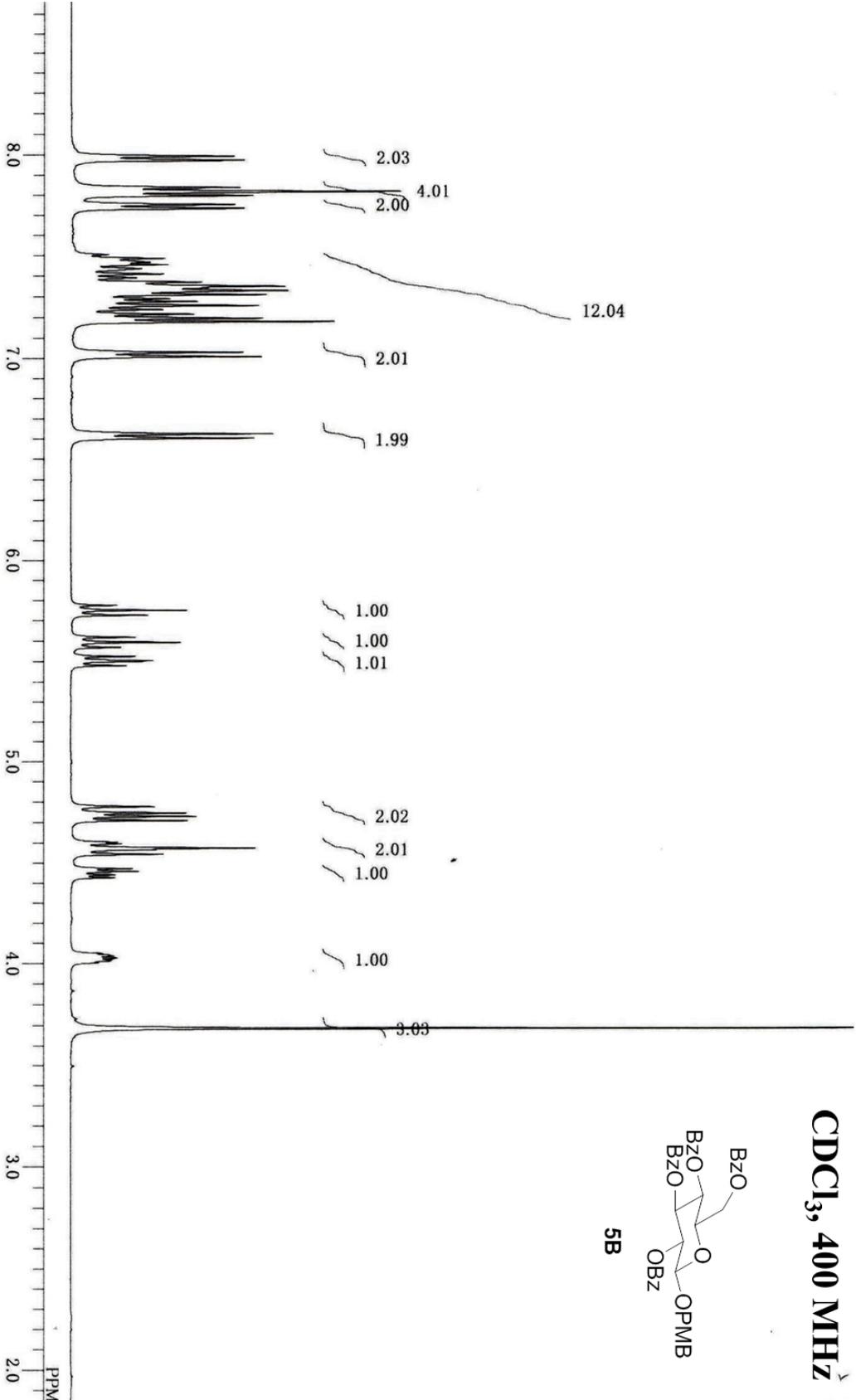
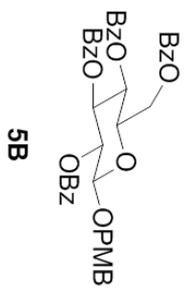
CDCl₃, 400 MHz



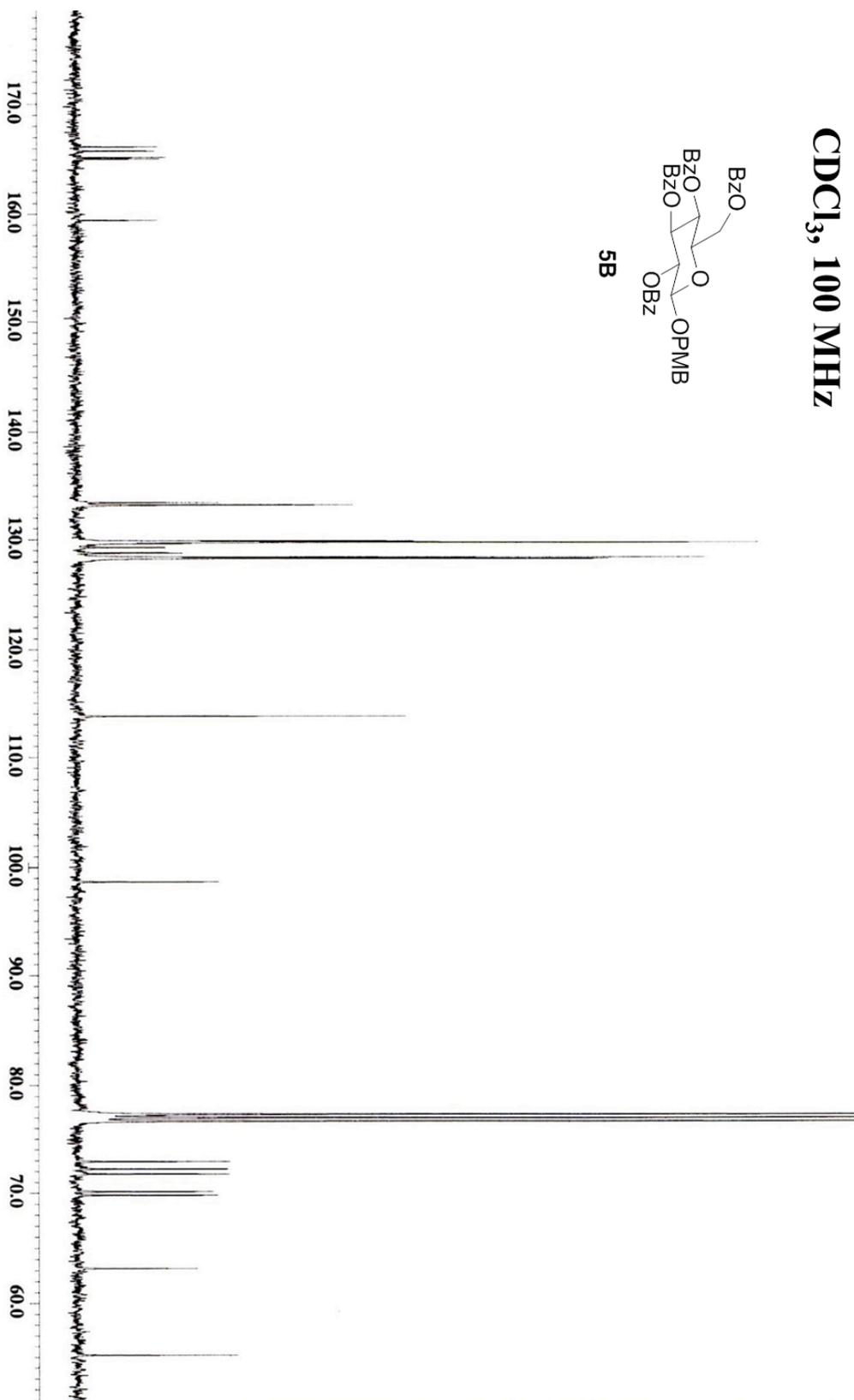
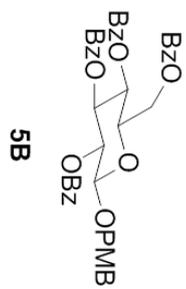
CDCl₃, 100 MHz



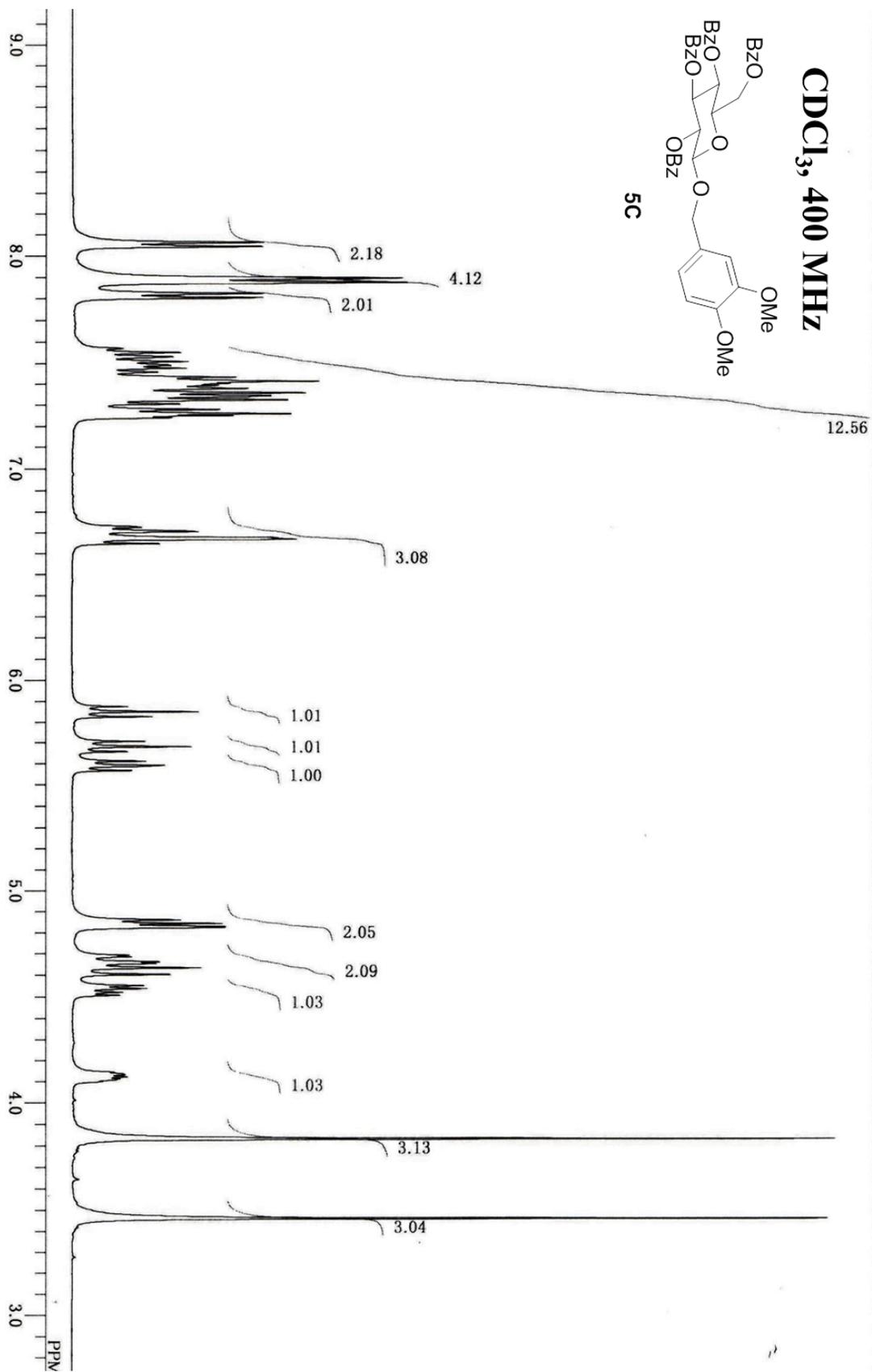
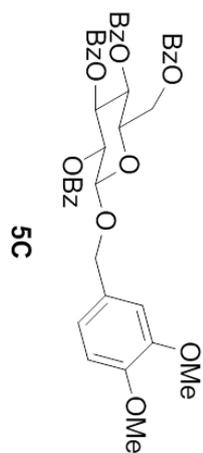
CDCl₃, 400 MHz



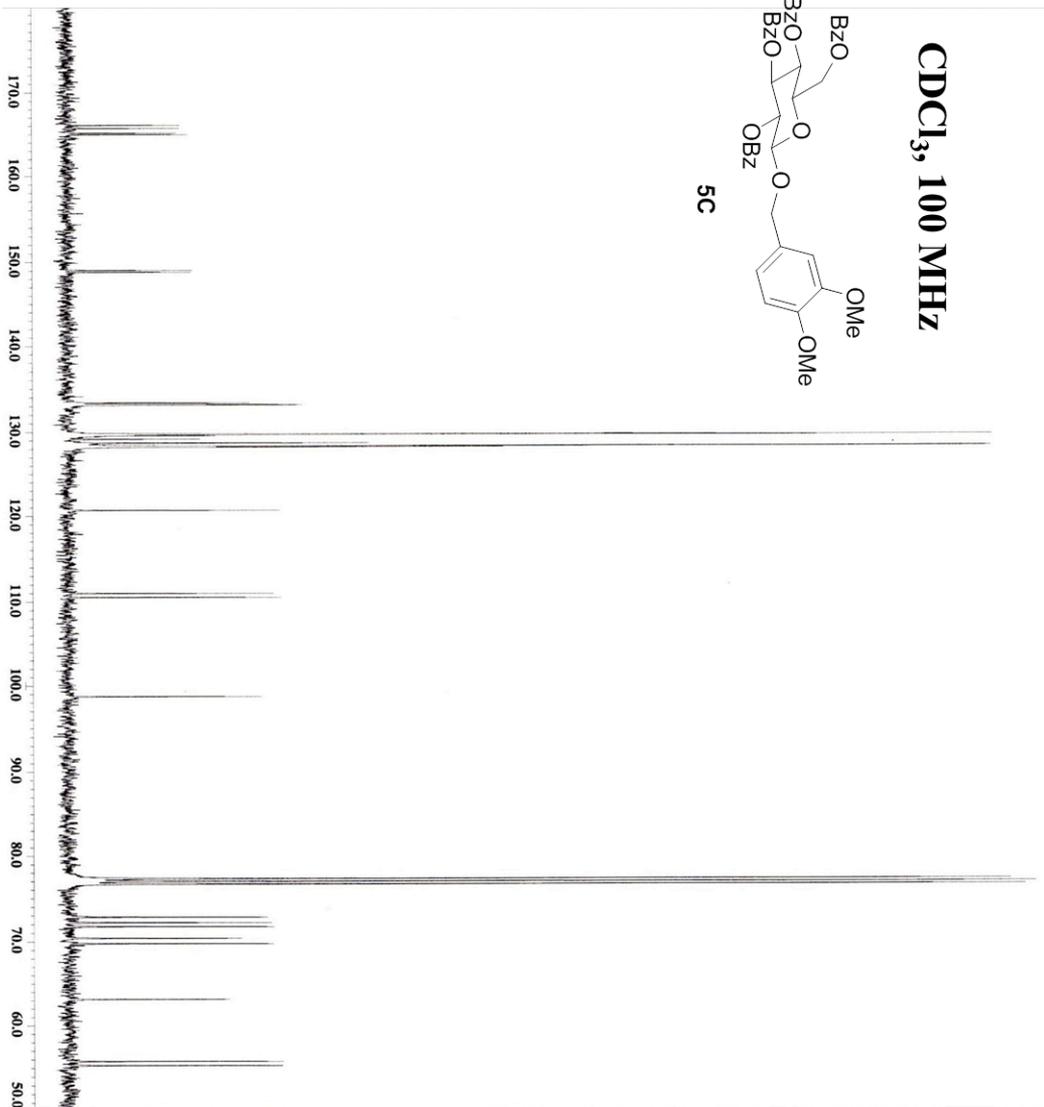
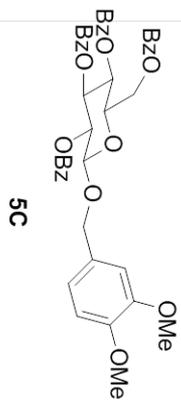
CDCl₃, 100 MHz



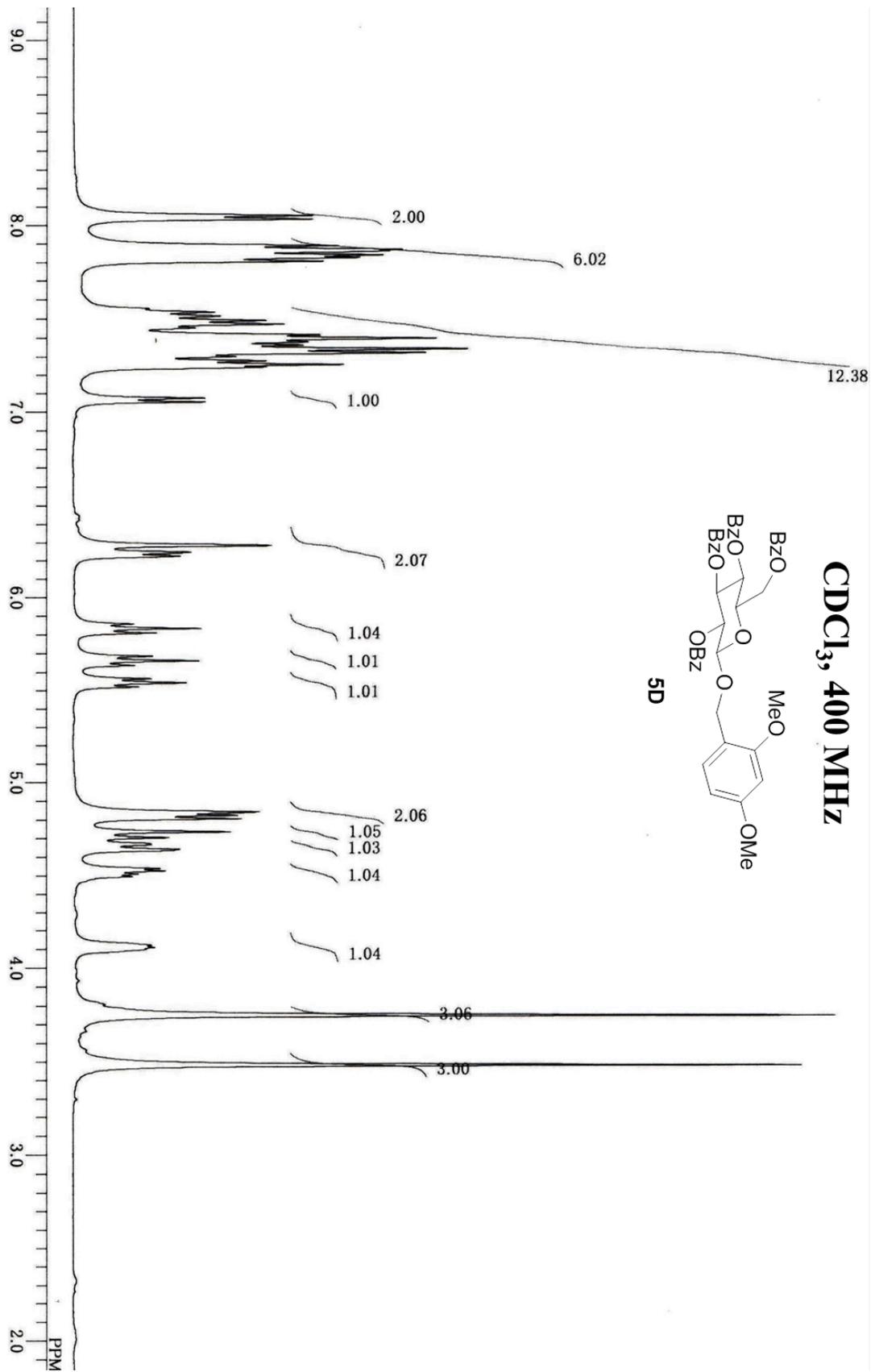
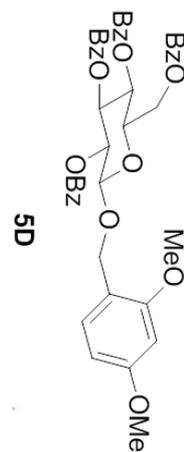
CDCl₃, 400 MHz



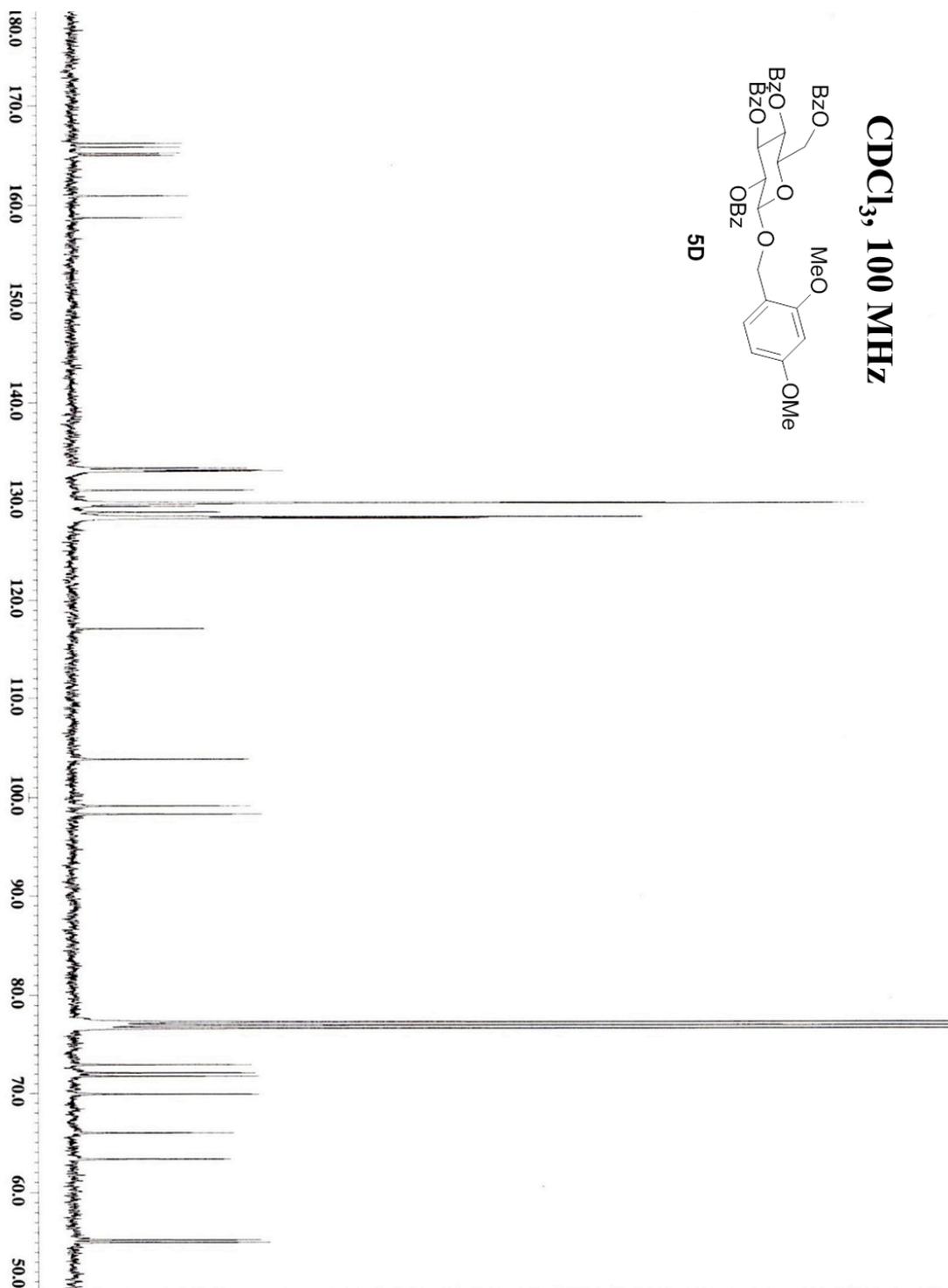
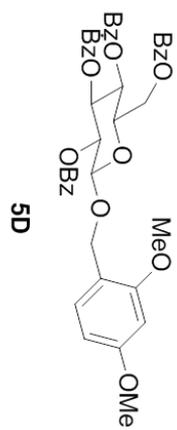
CDCl₃, 100 MHz



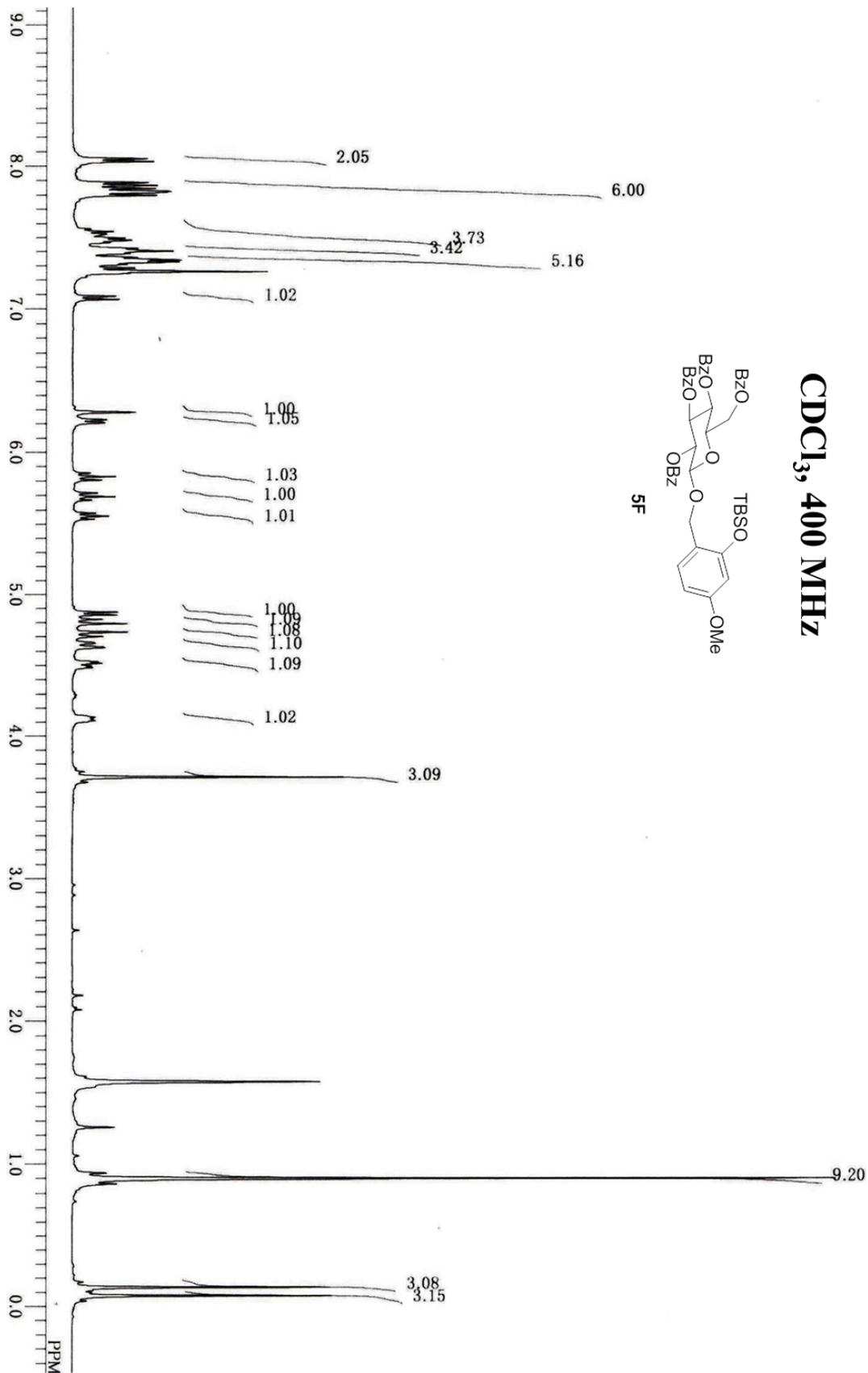
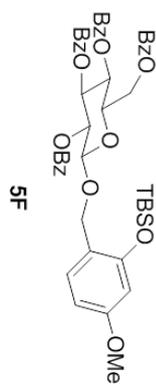
CDCl₃, 400 MHz



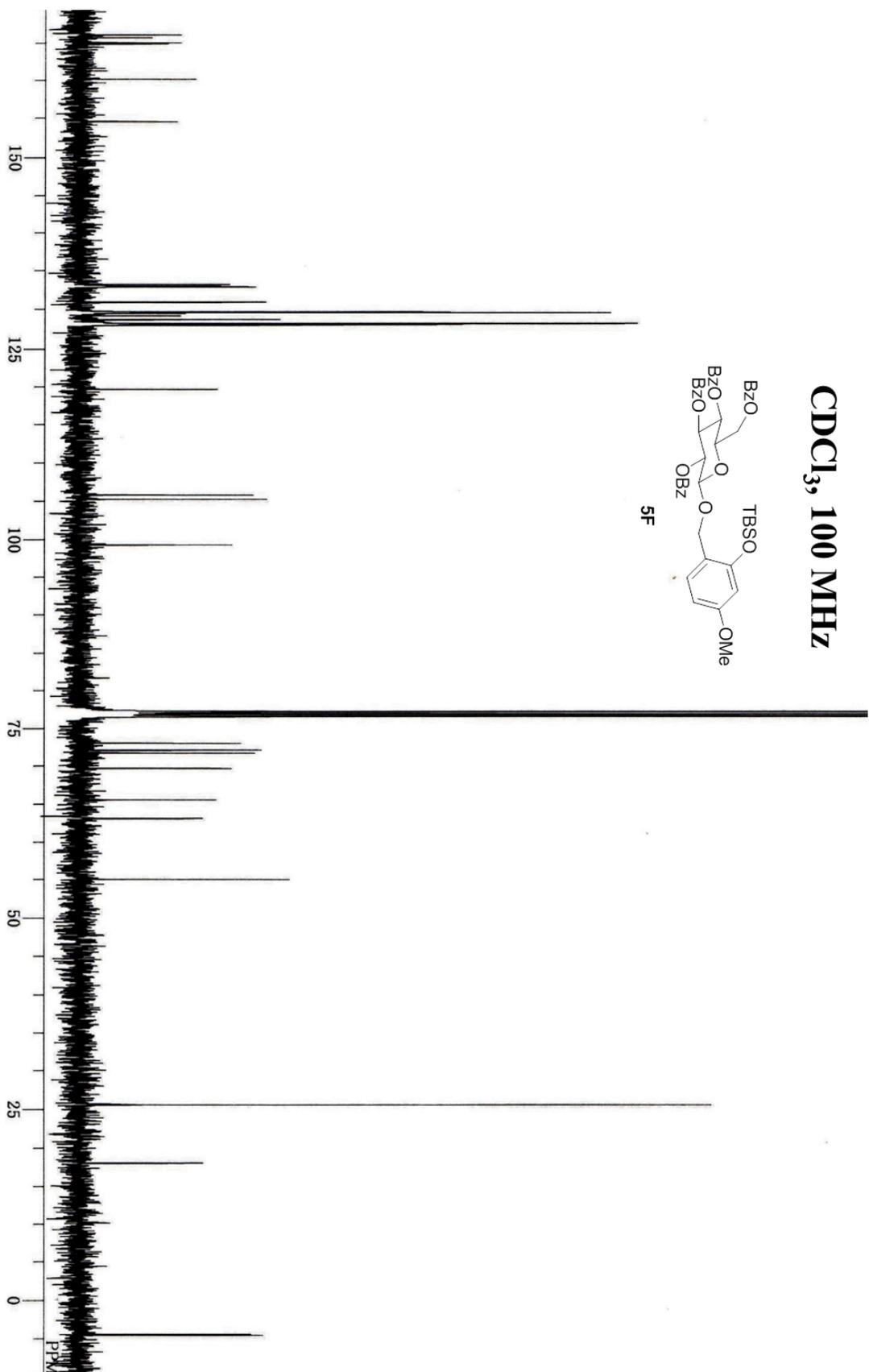
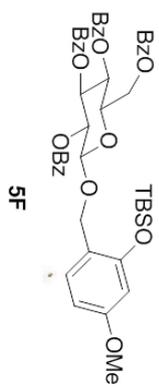
CDCl₃, 100 MHz

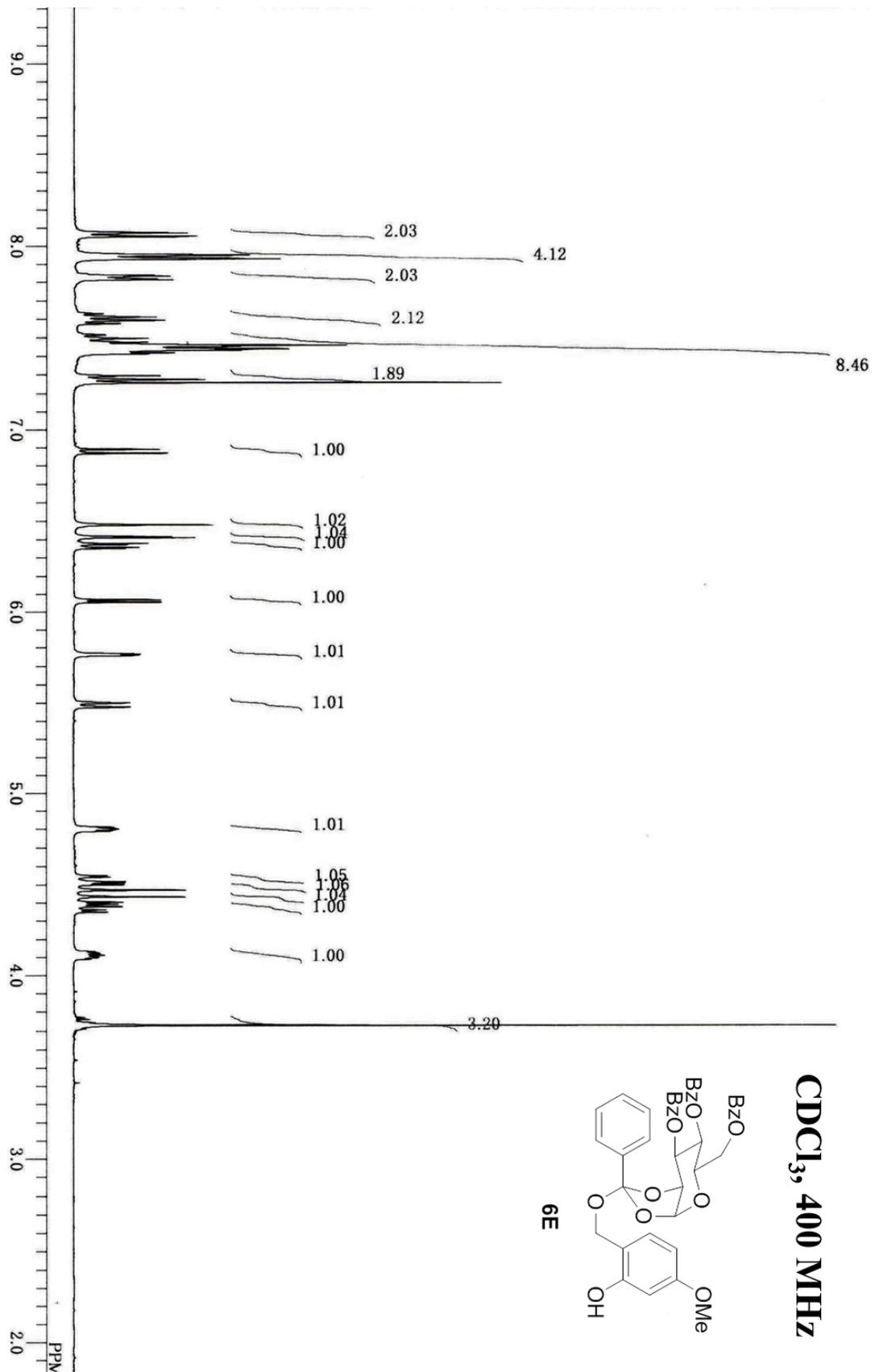


CDCl₃, 400 MHz

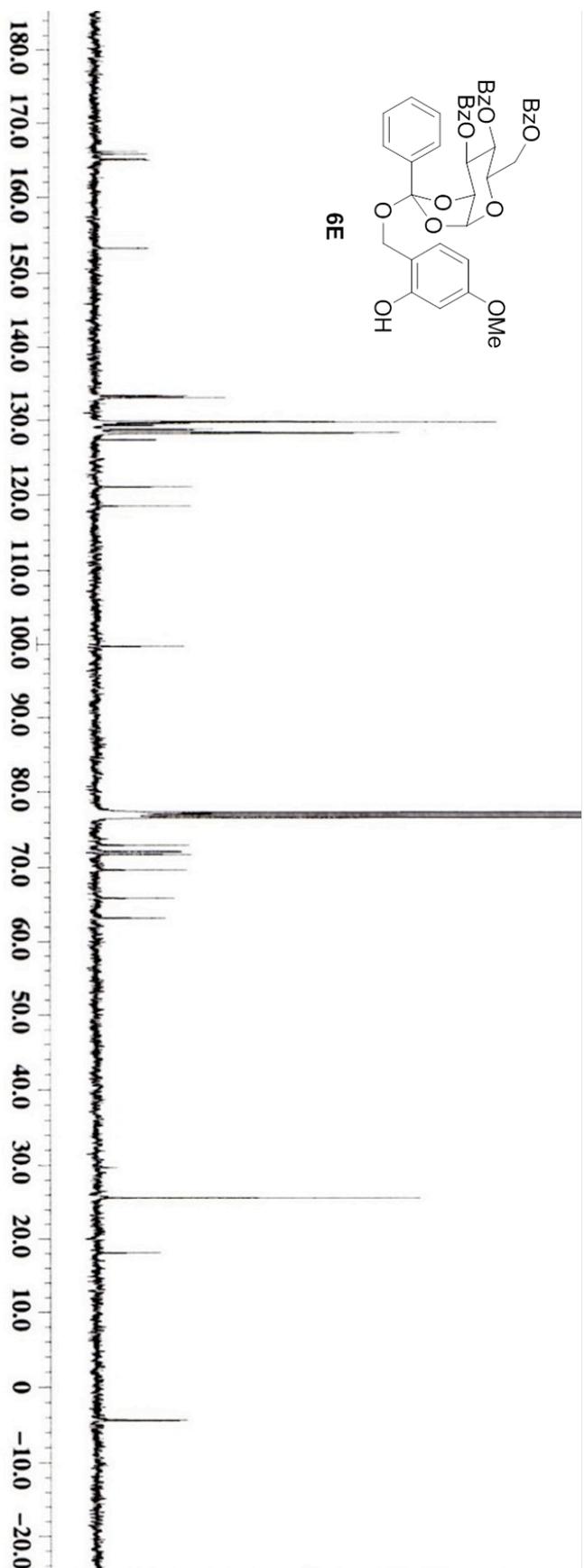


CDCl₃, 100 MHz

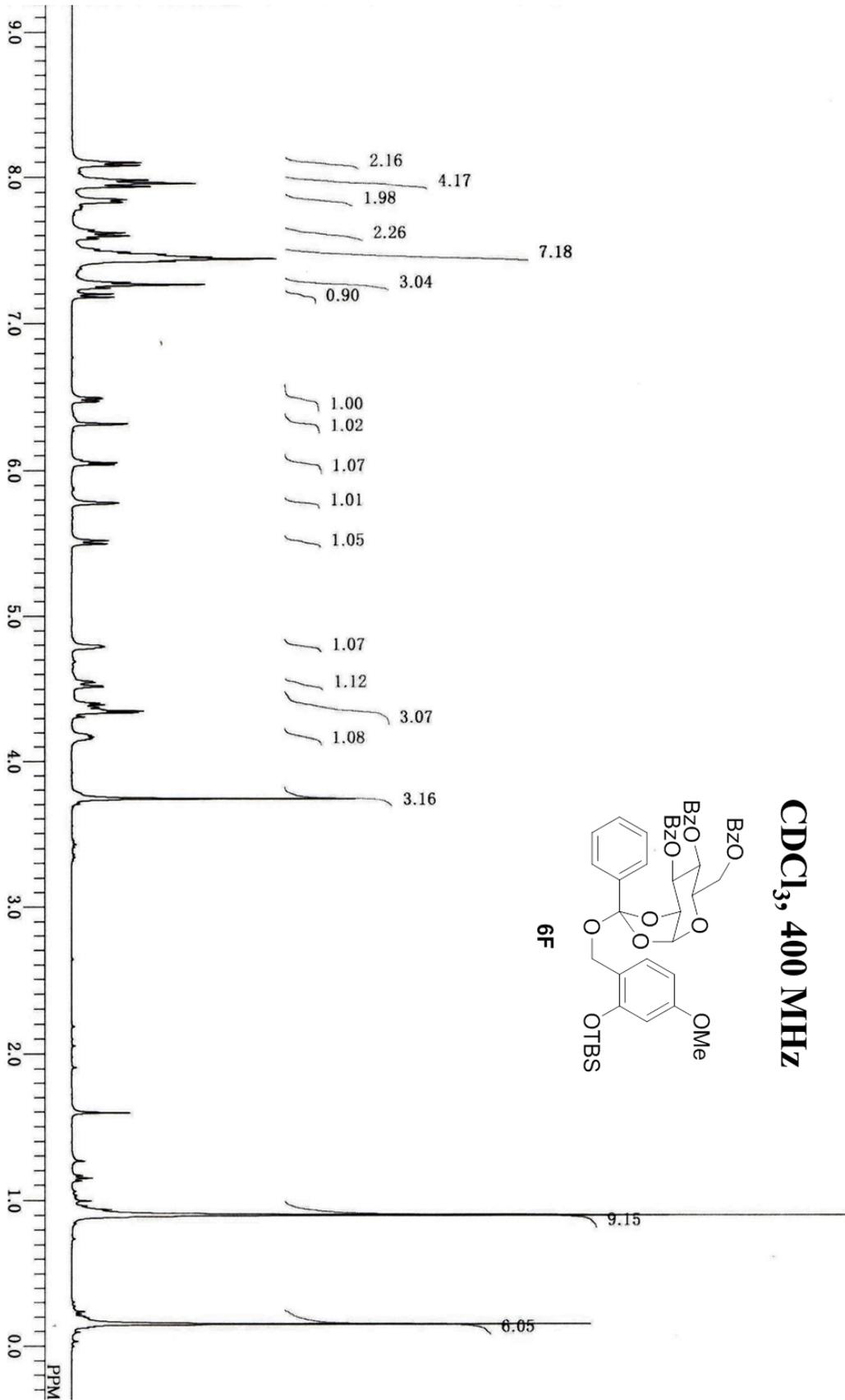
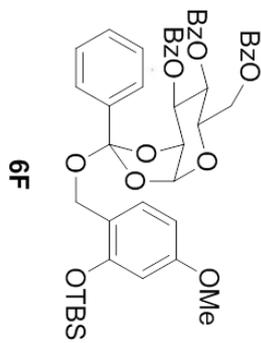


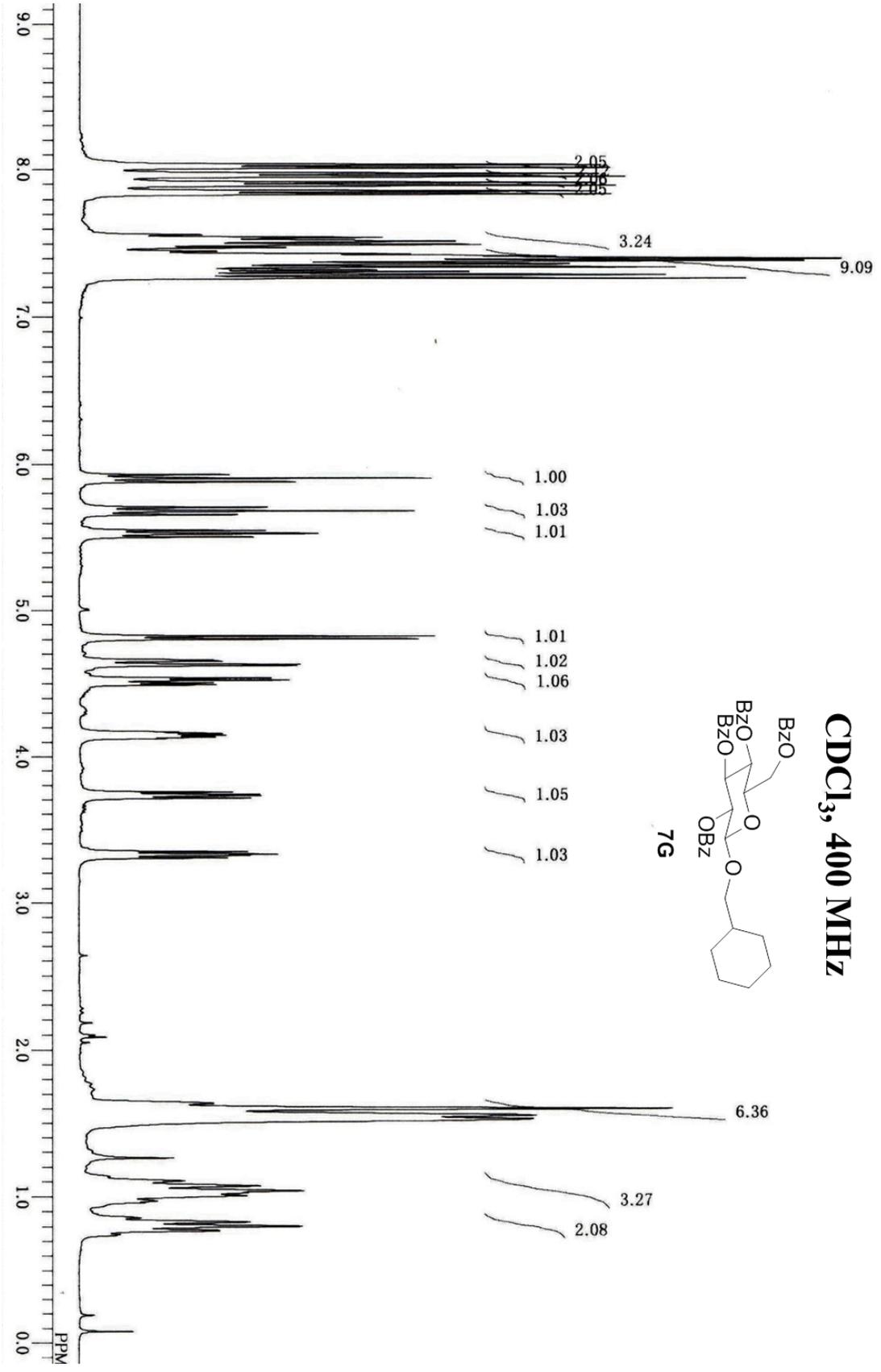


CDCl₃, 100 MHz

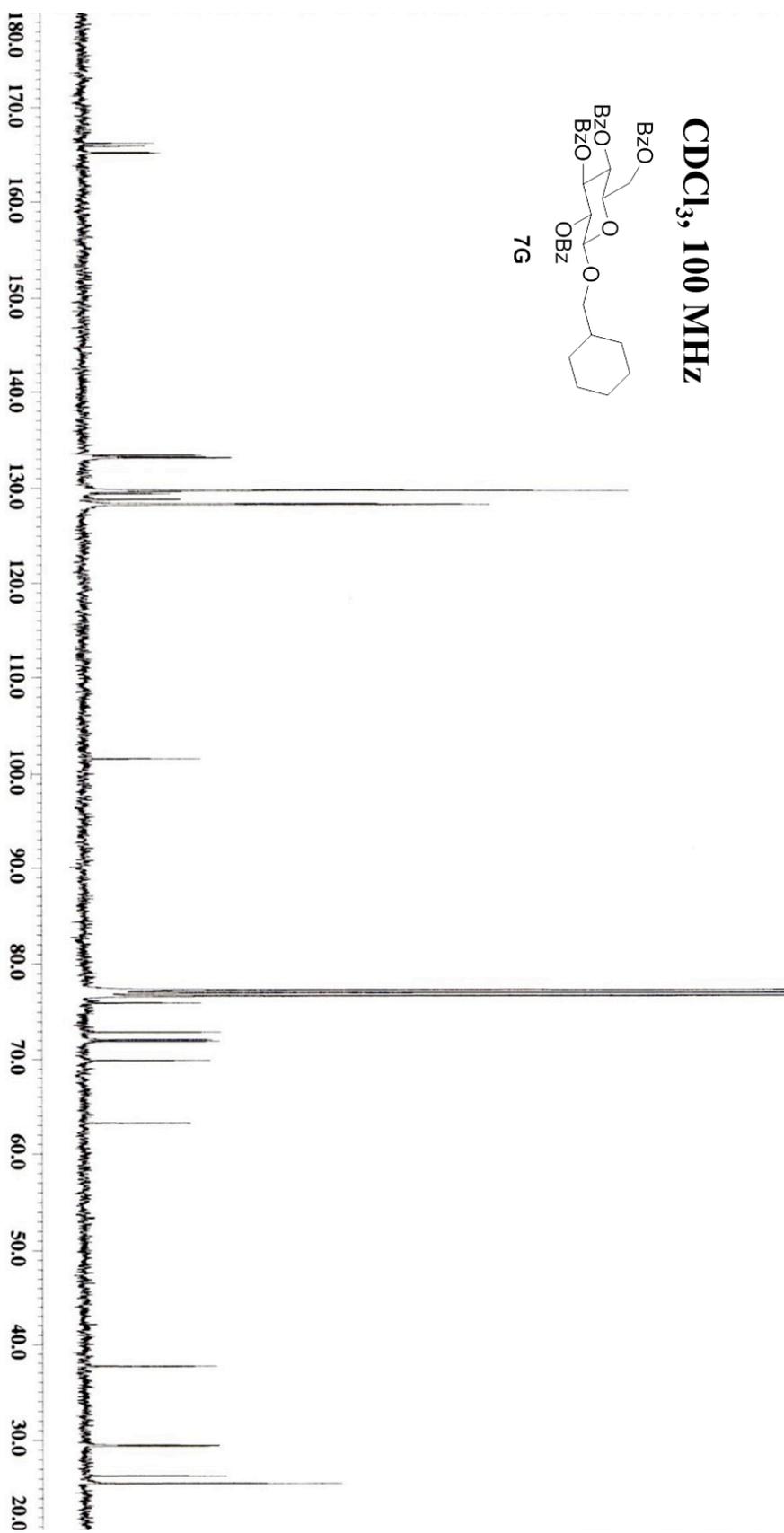
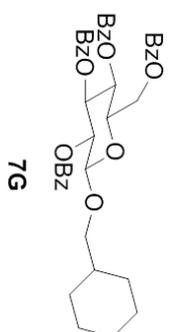


CDCl₃, 400 MHz

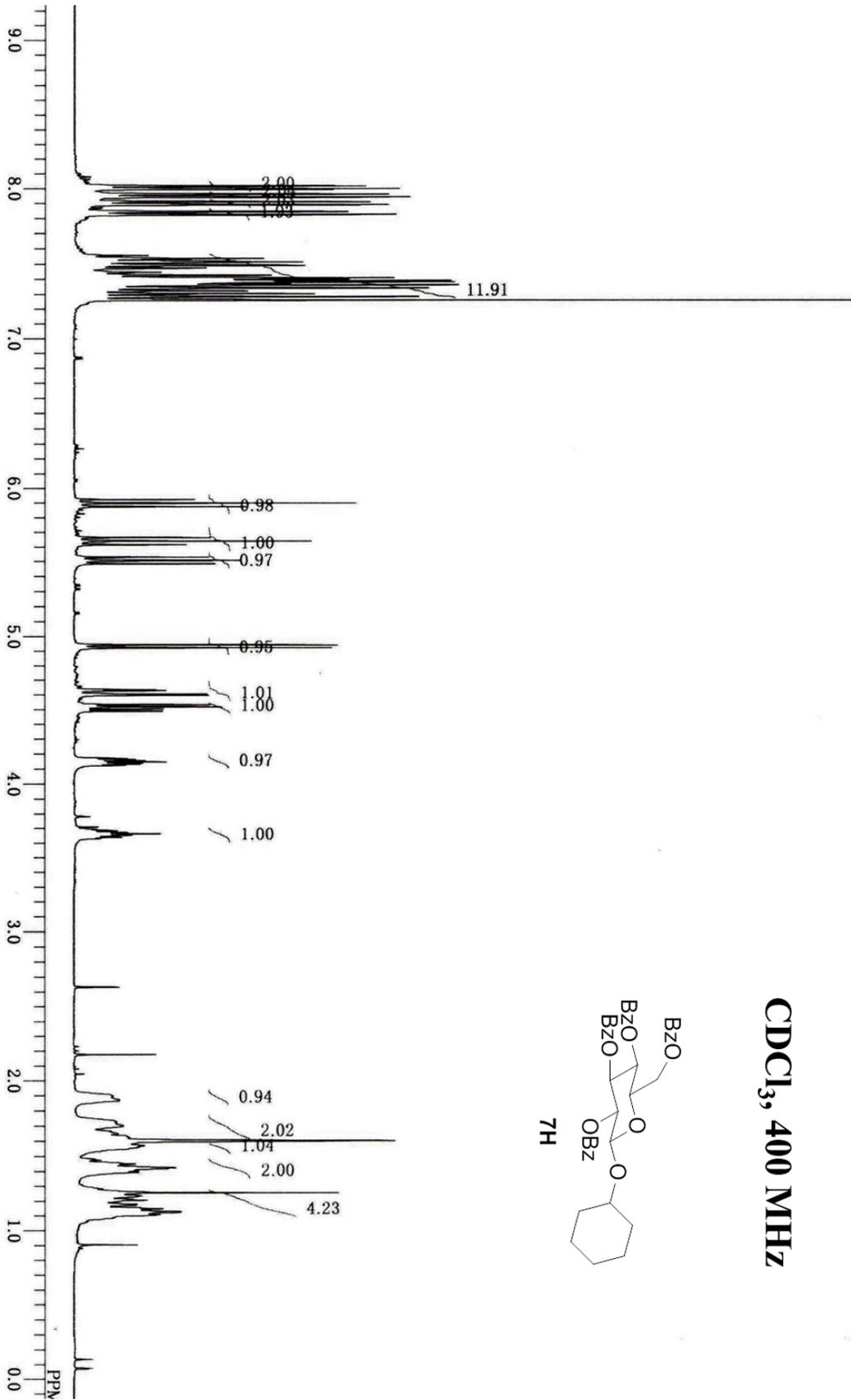
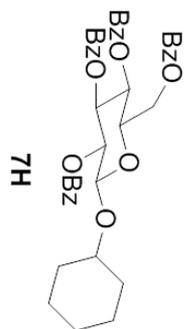




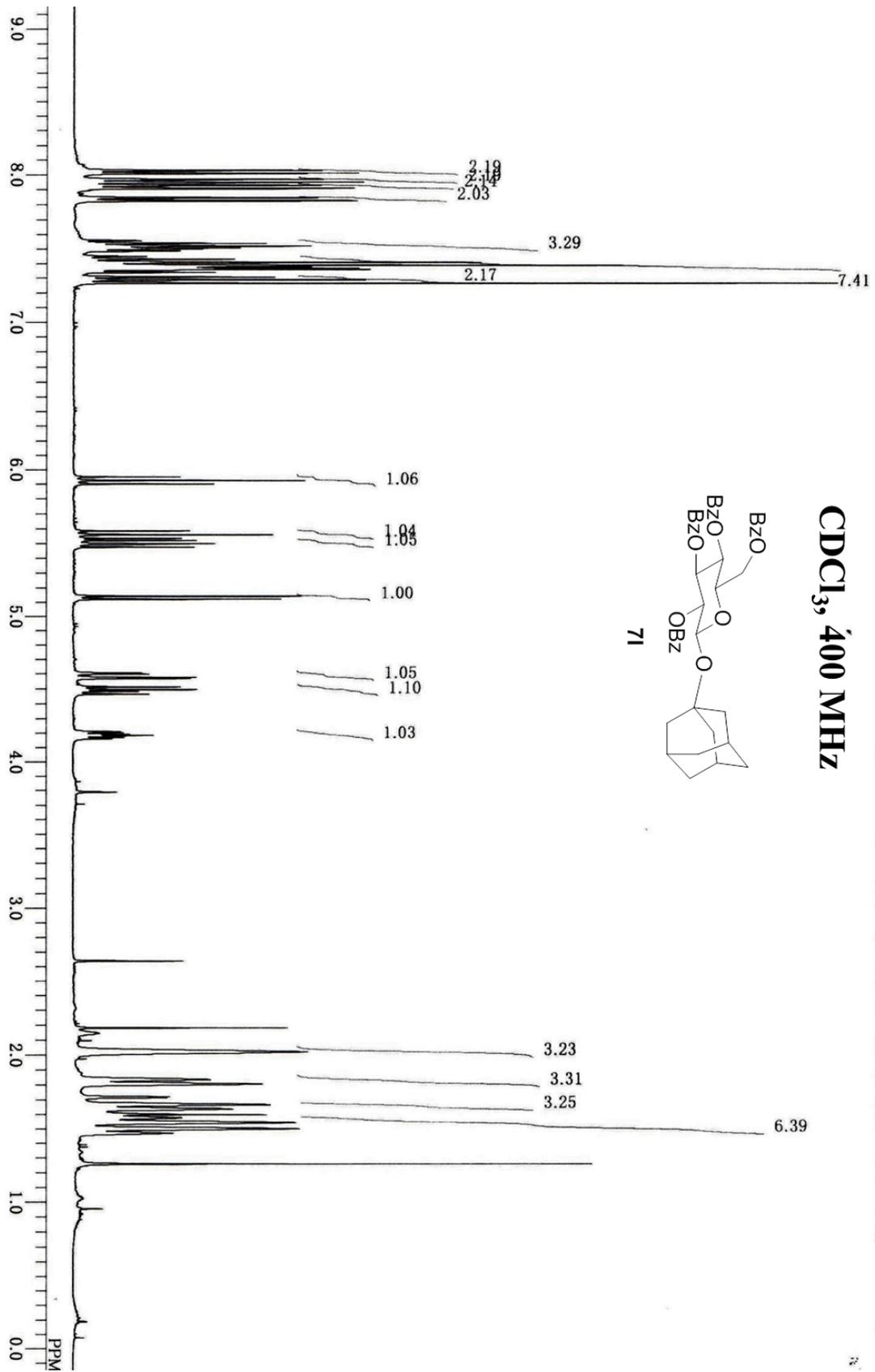
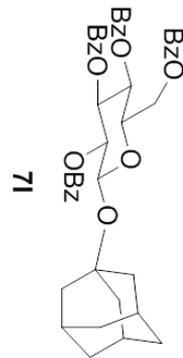
CDCl₃, 100 MHz



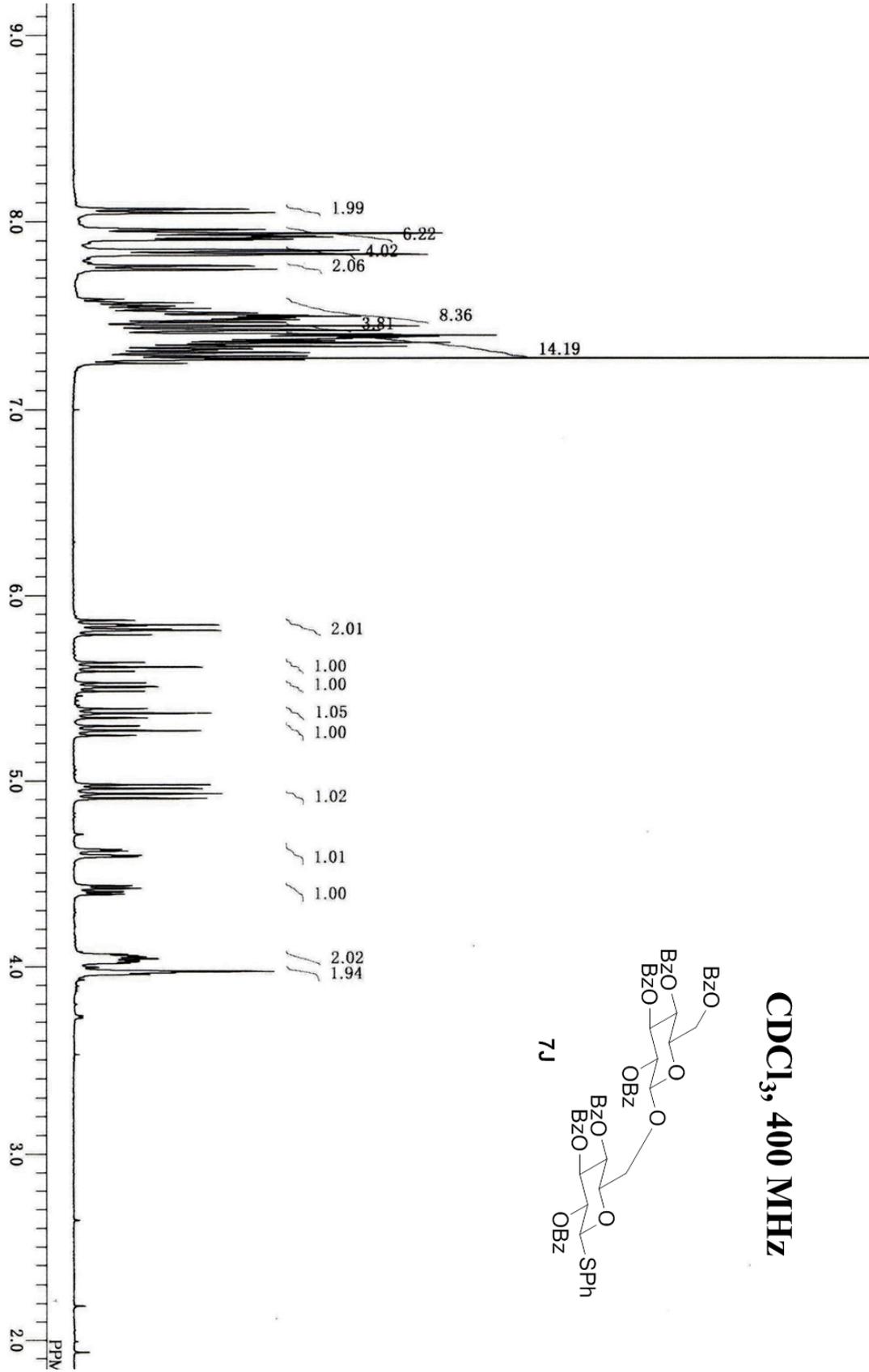
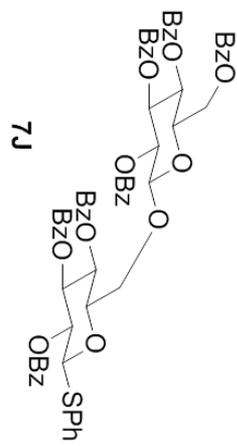
CDCl₃, 400 MHz



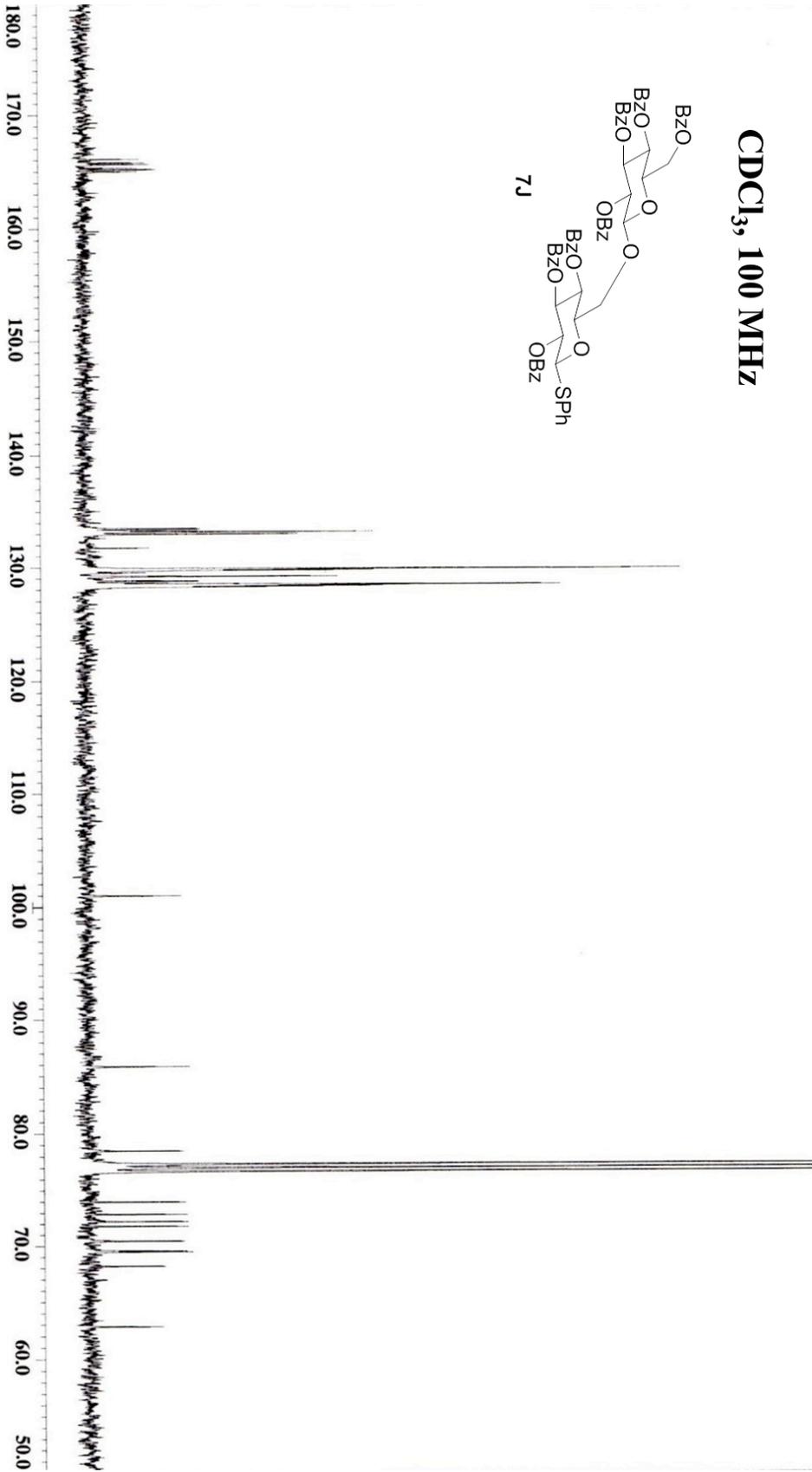
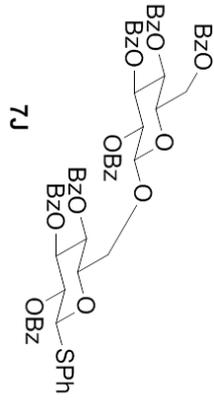
CDCl₃, 400 MHz



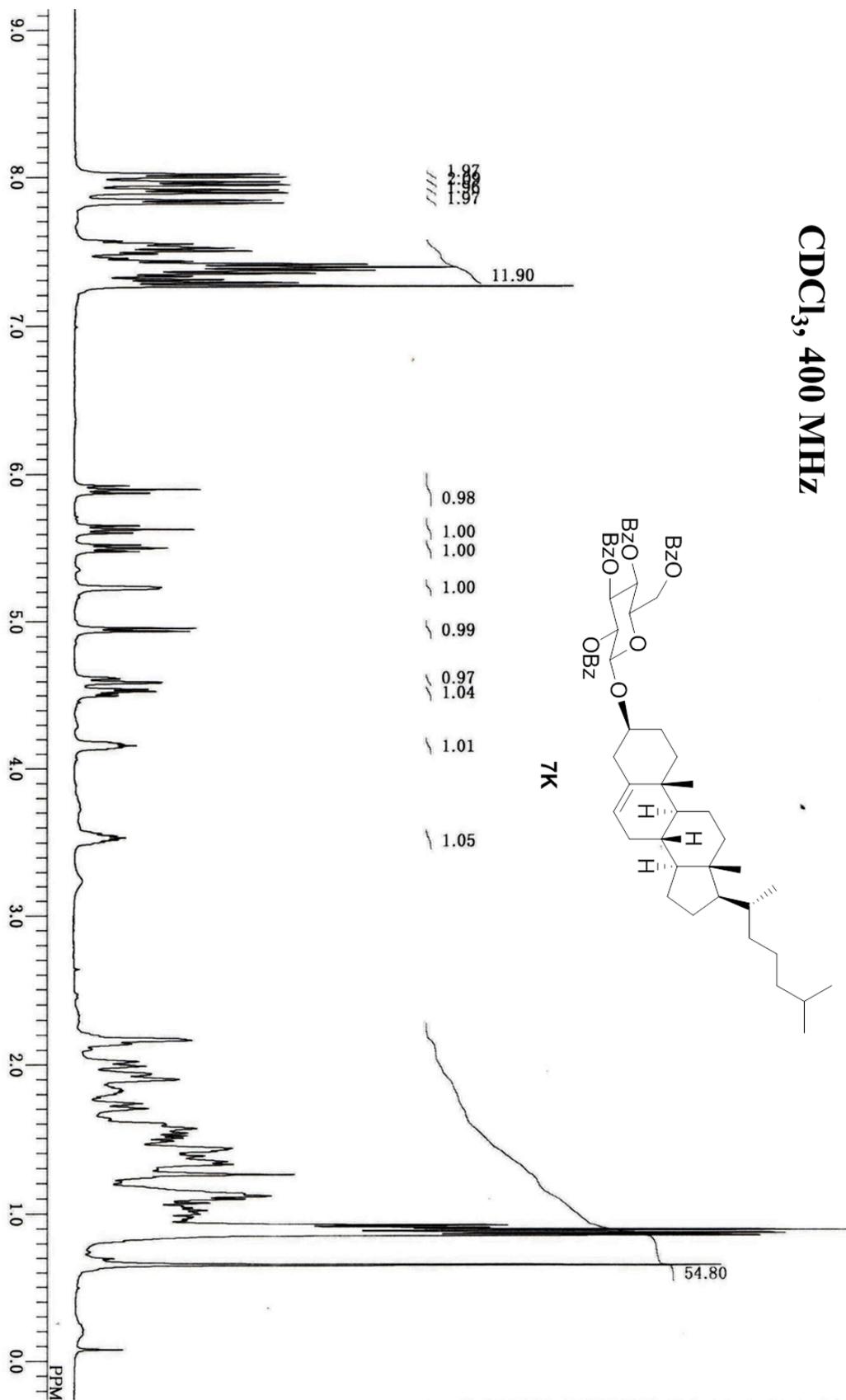
CDCl₃, 400 MHz



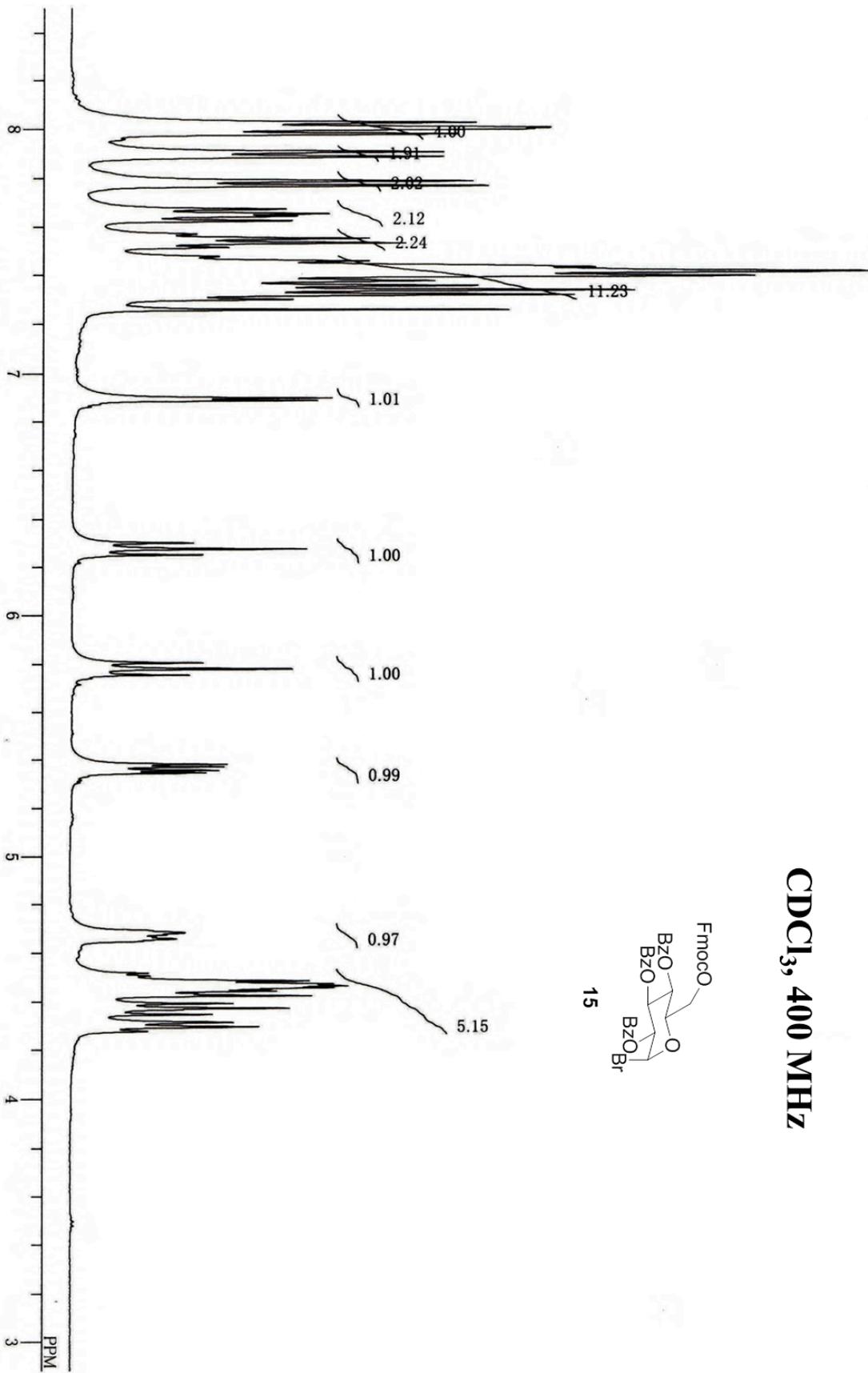
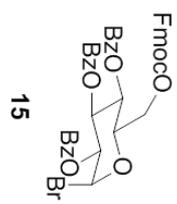
CDCl₃, 100 MHz



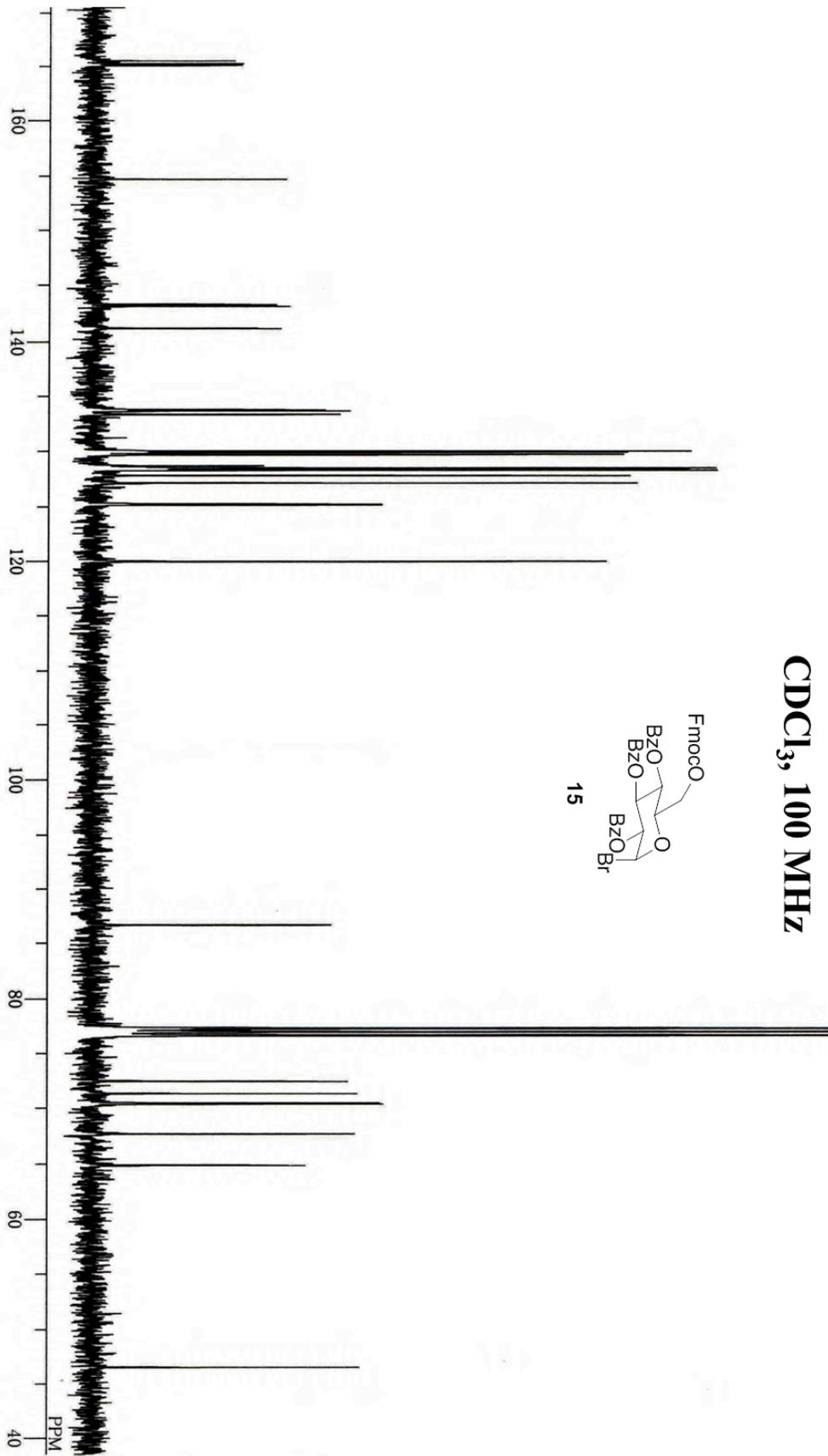
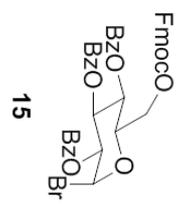
CDCl₃, 400 MHz



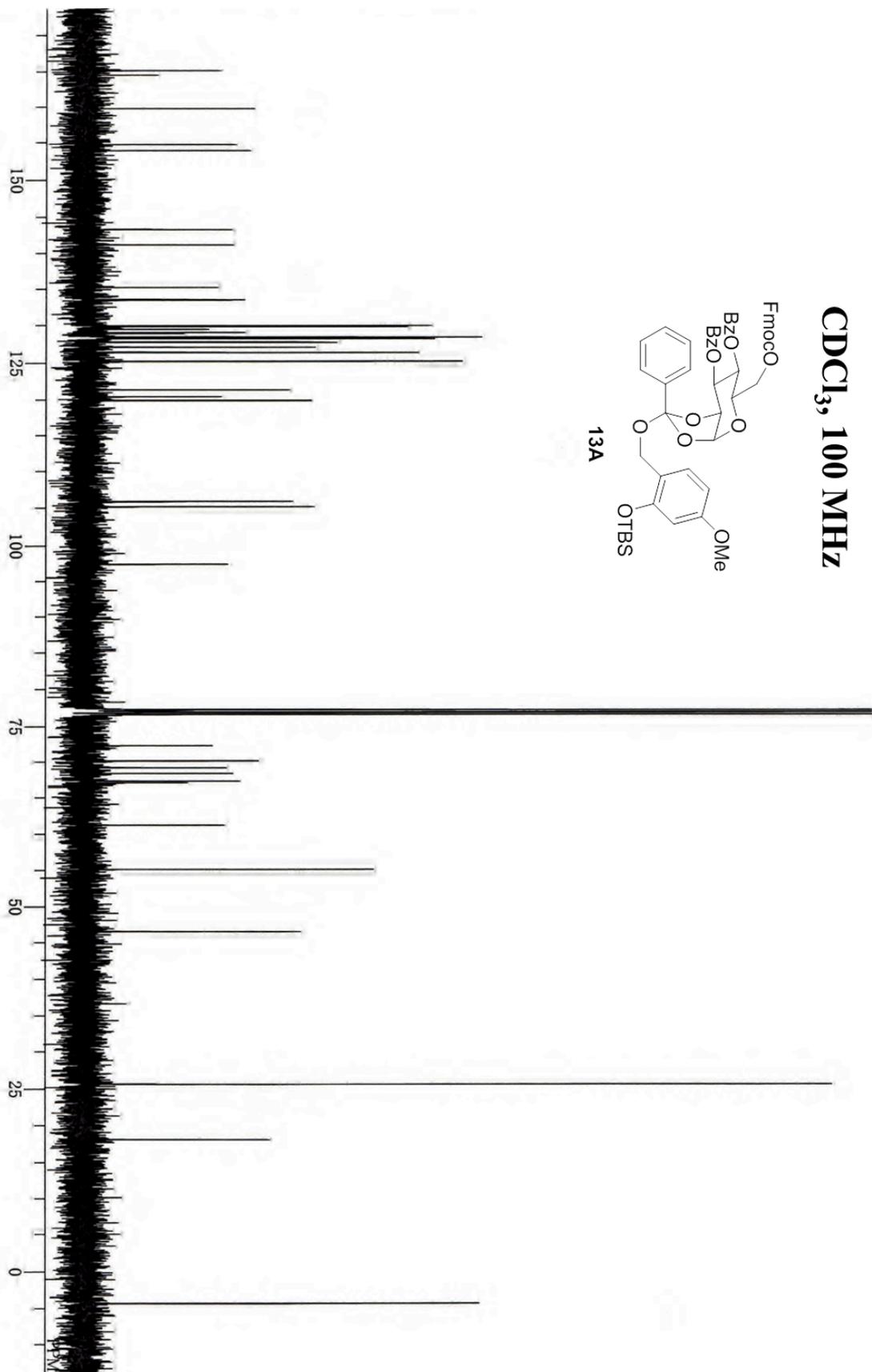
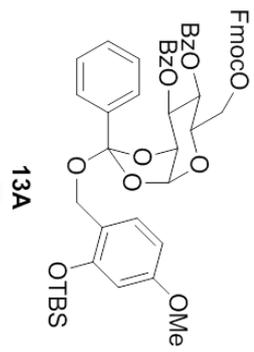
CDCl₃, 400 MHz

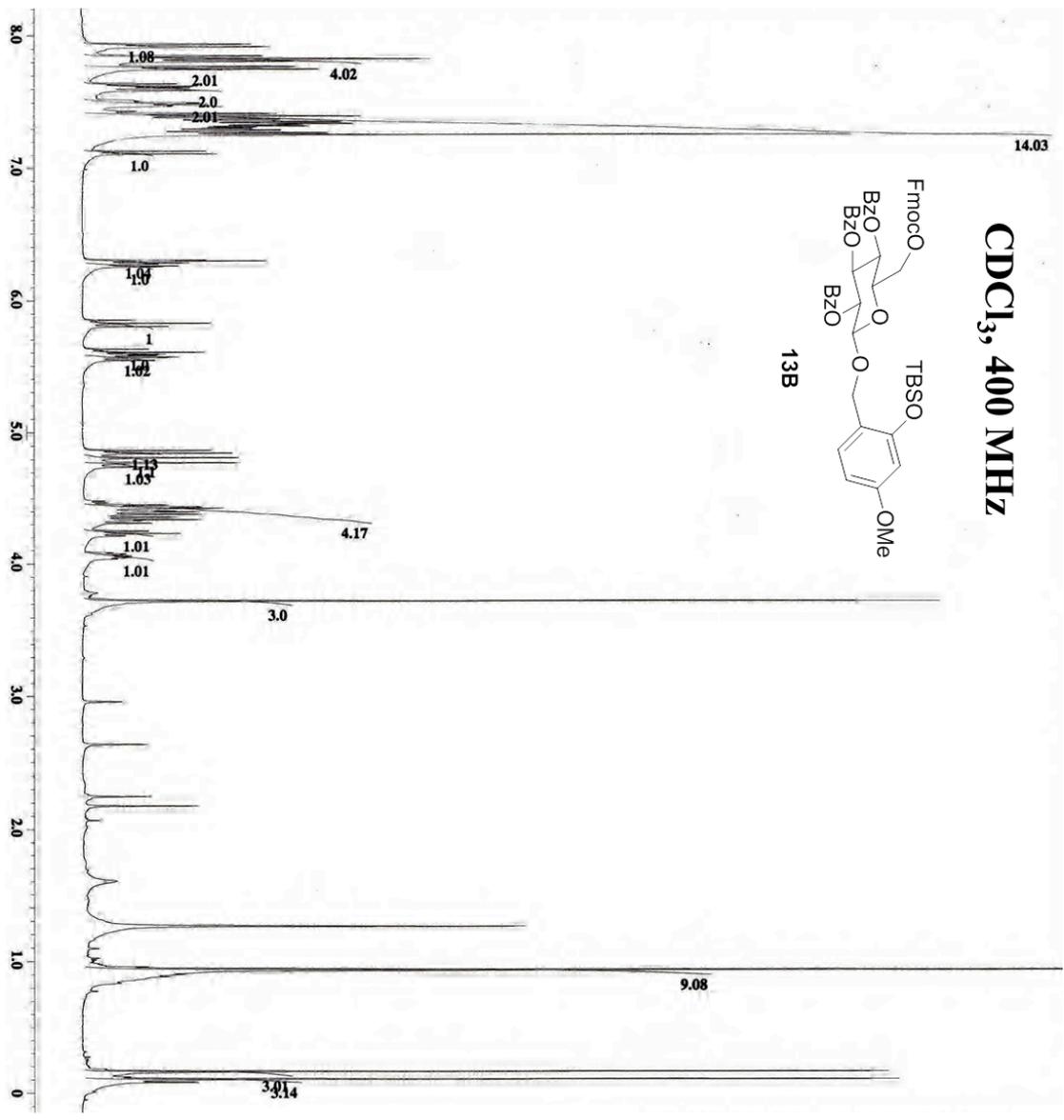


CDCl₃, 100 MHz

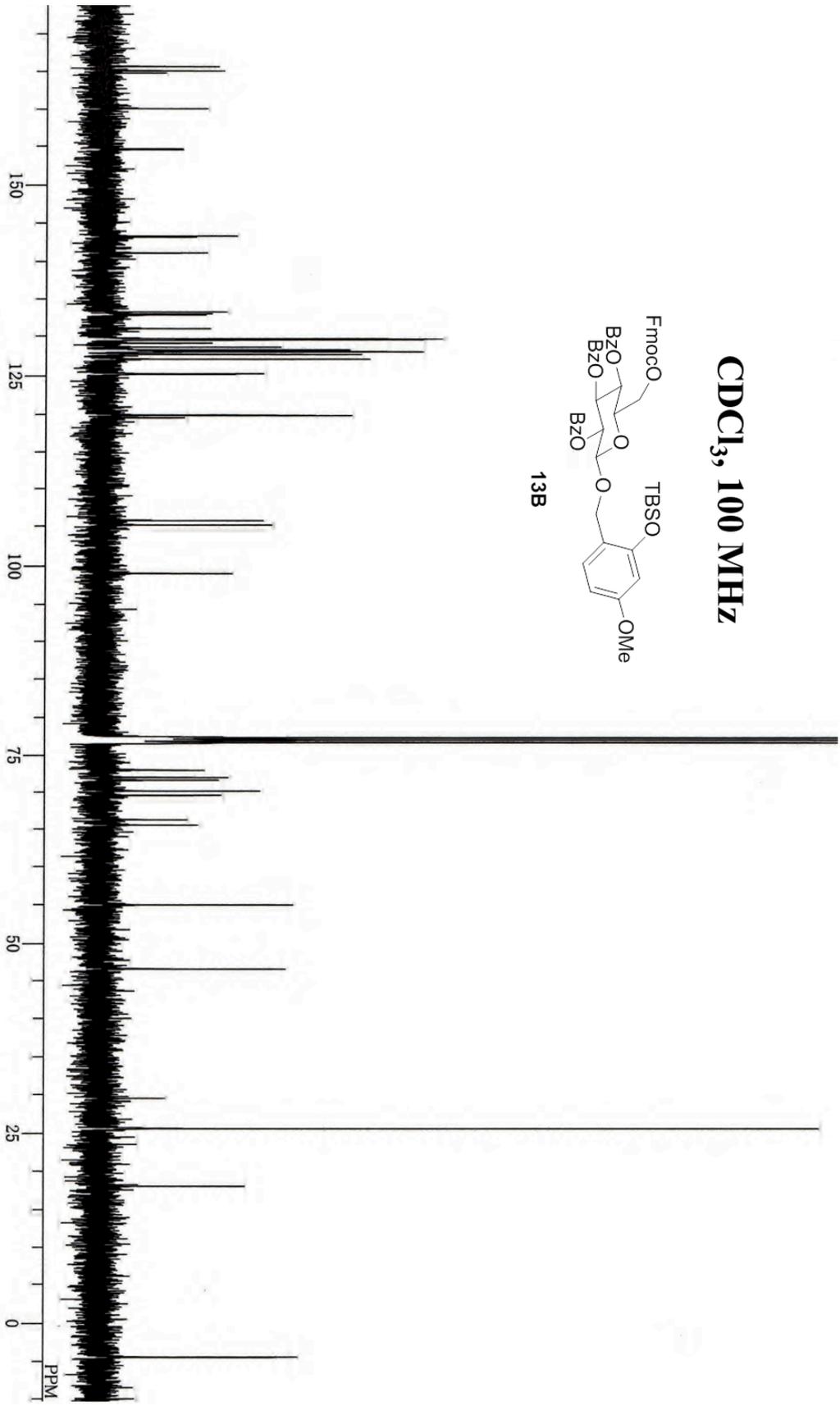
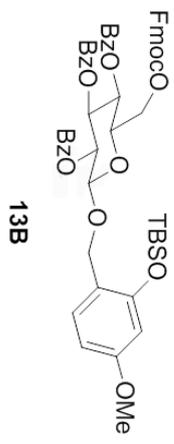


CDCl₃, 100 MHz

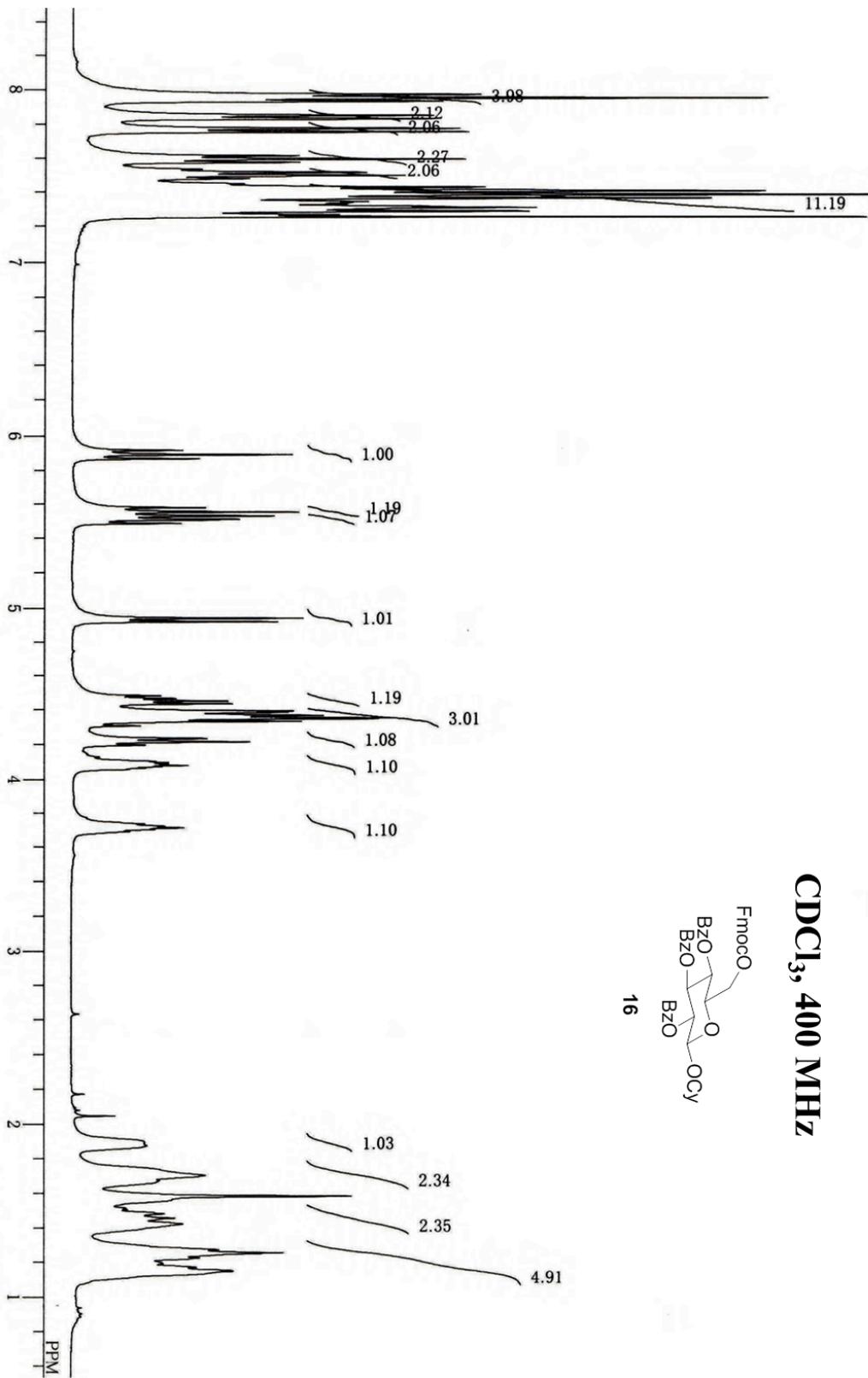
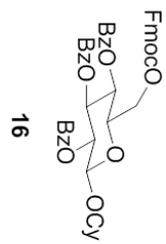




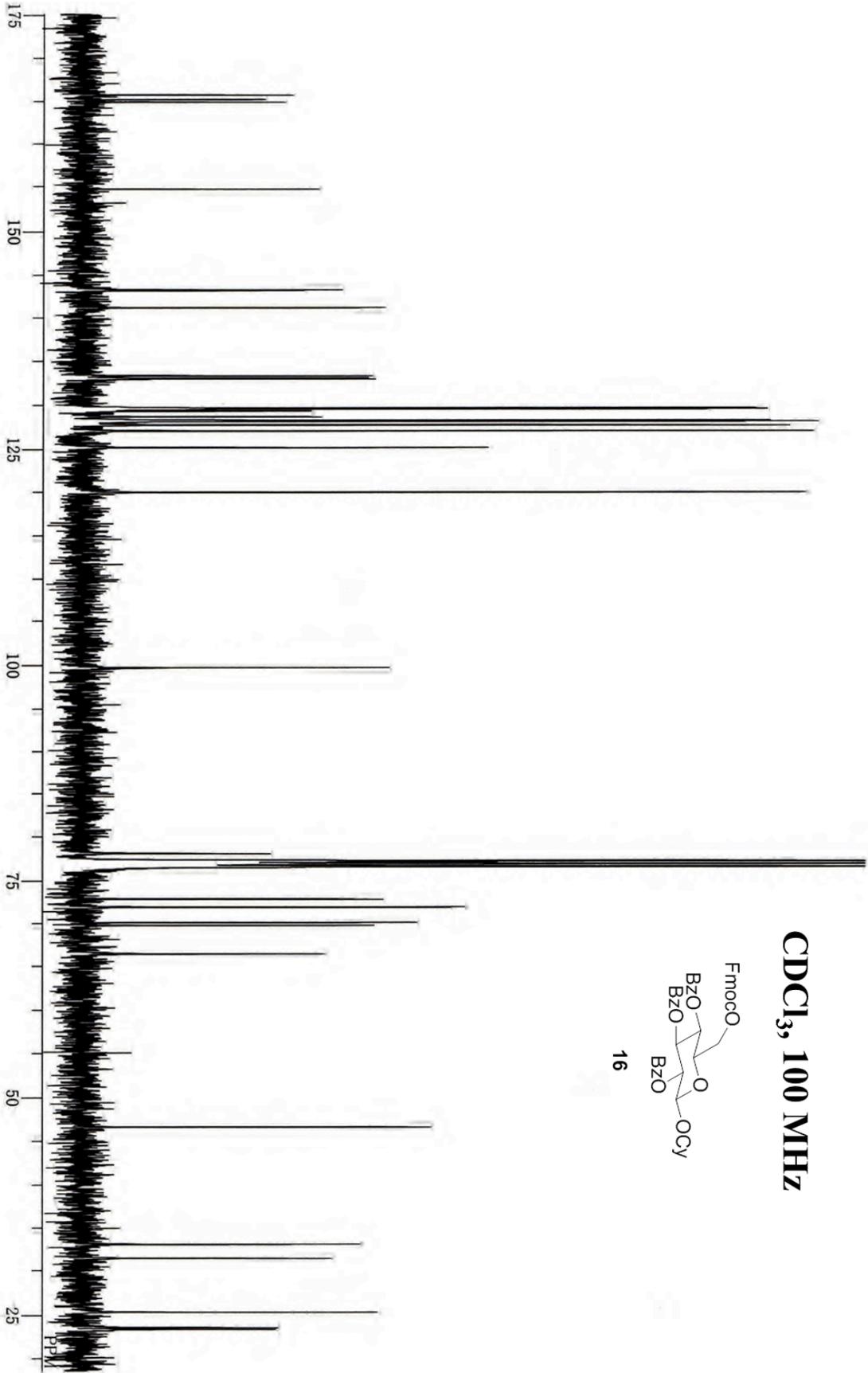
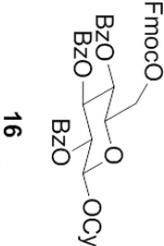
CDCl₃, 100 MHz



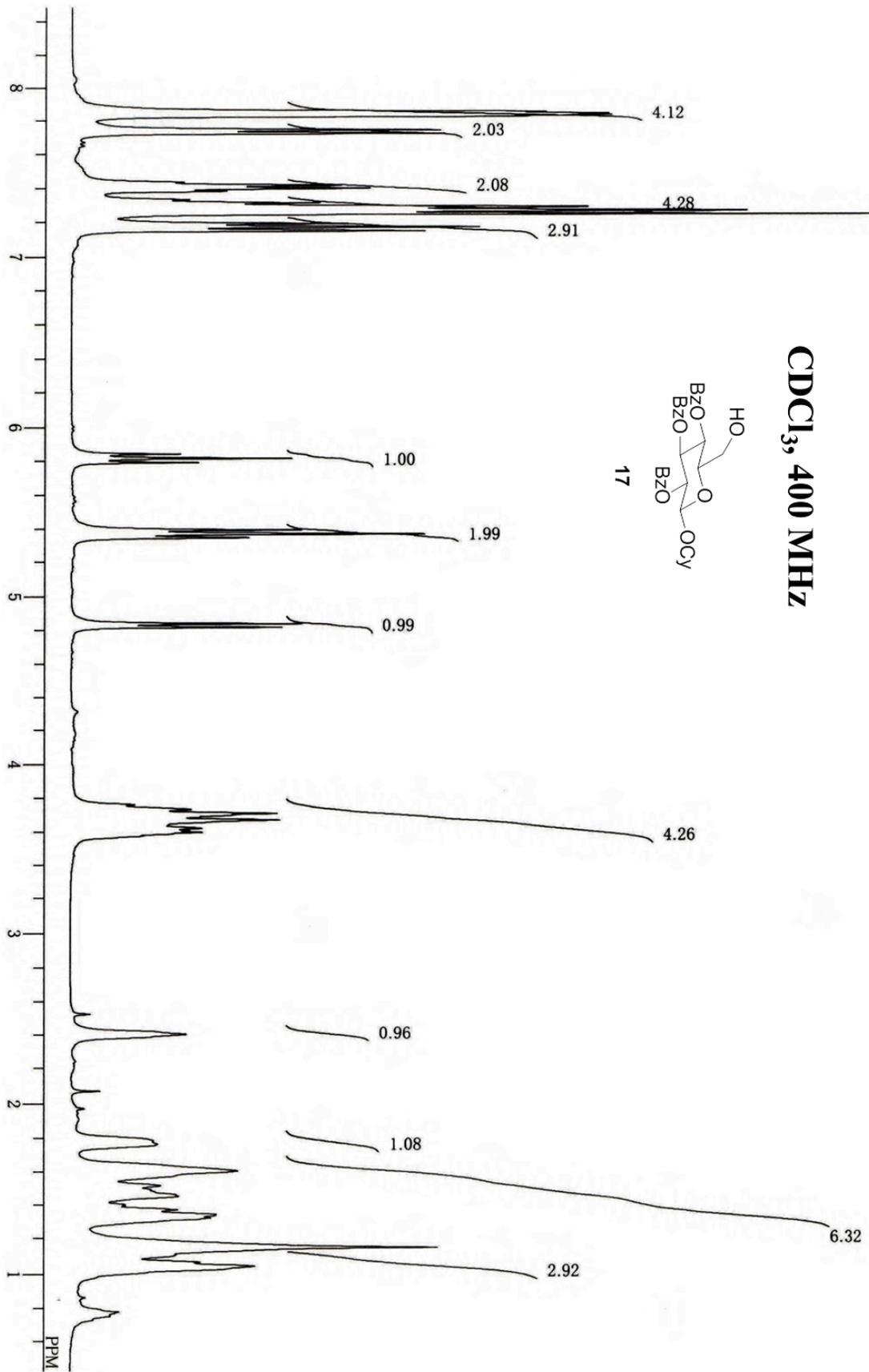
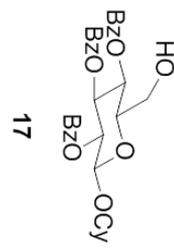
CDCl₃, 400 MHz



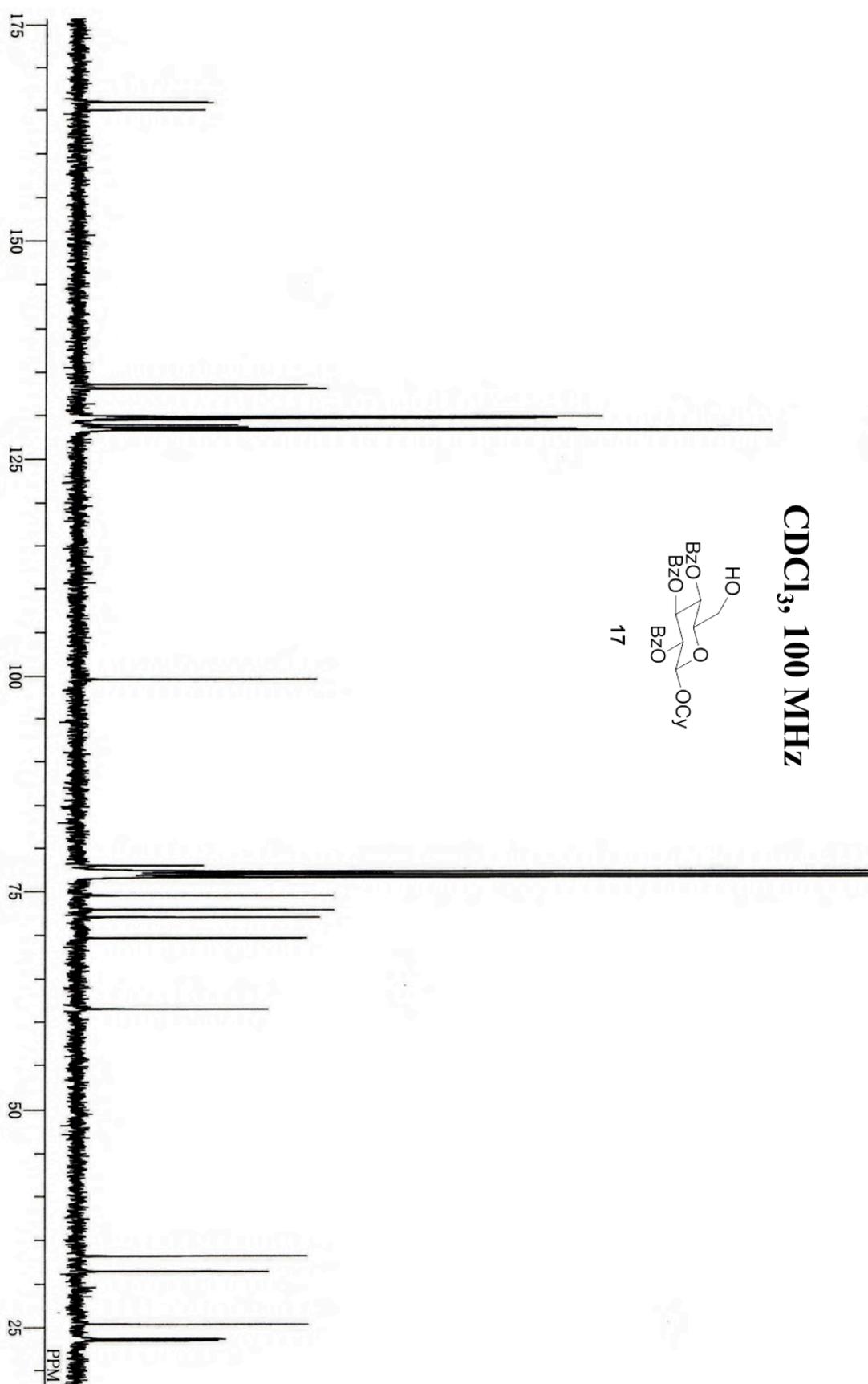
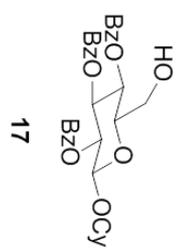
CDCl₃, 100 MHz

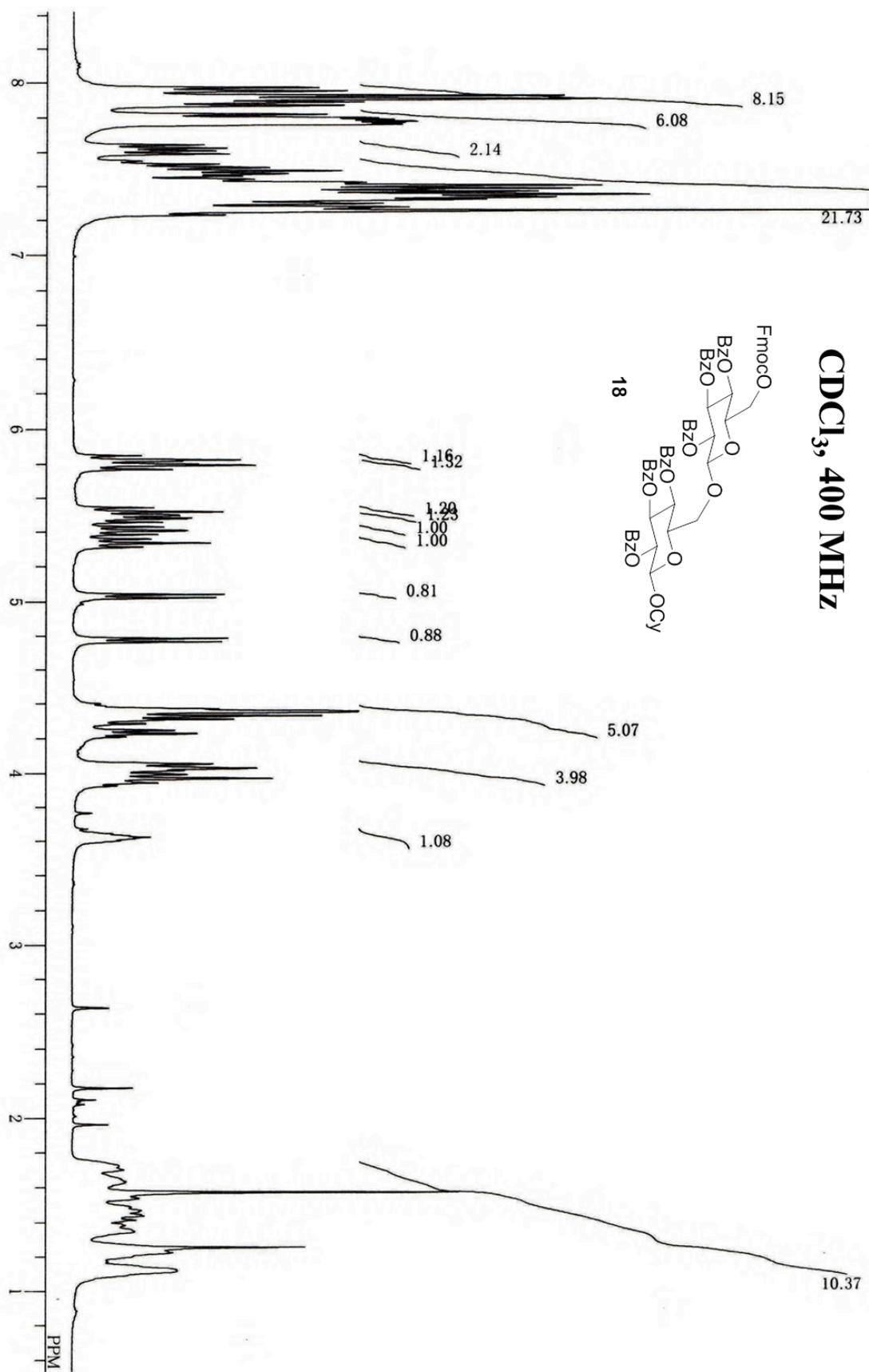


CDCl₃, 400 MHz

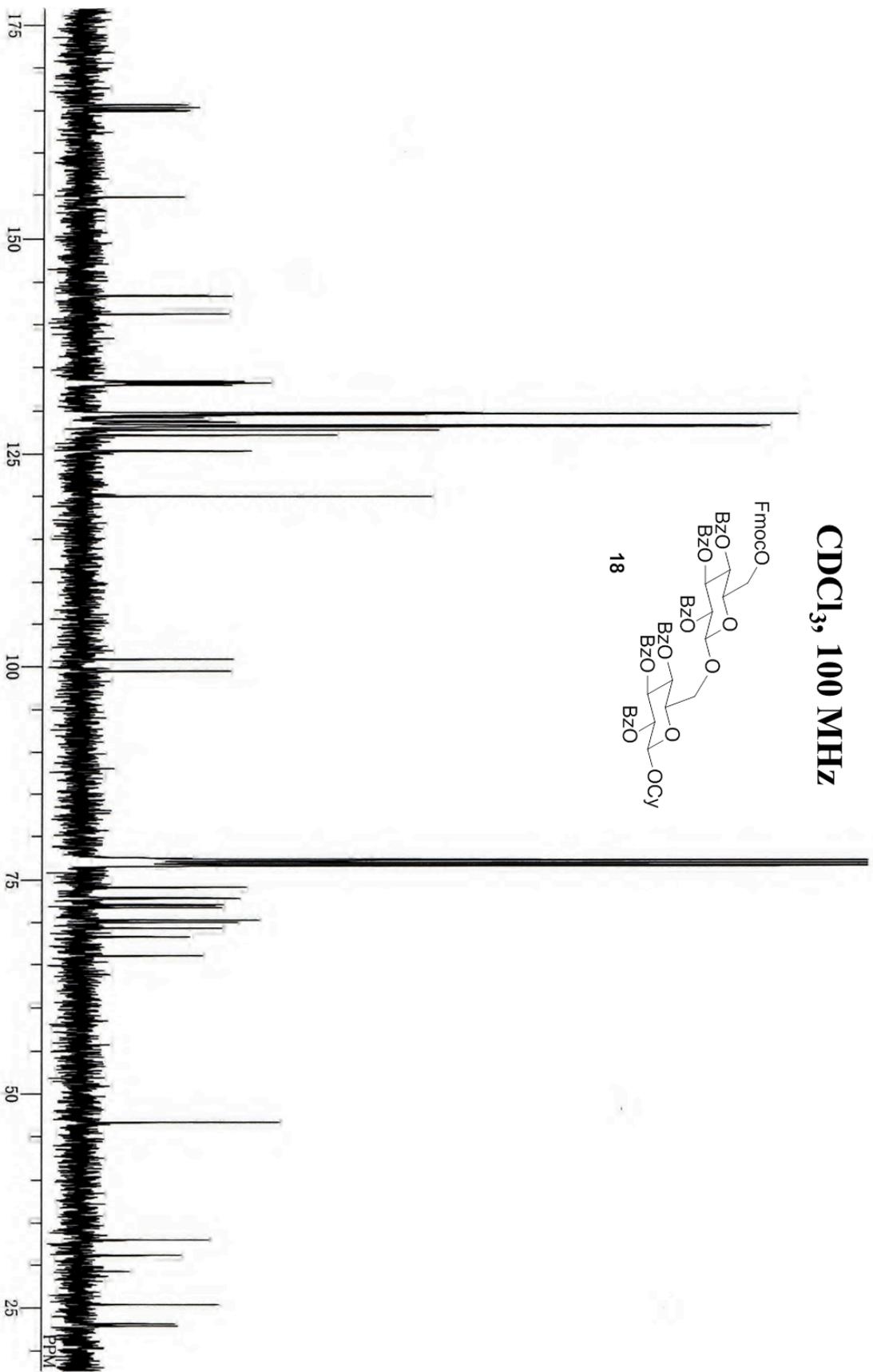
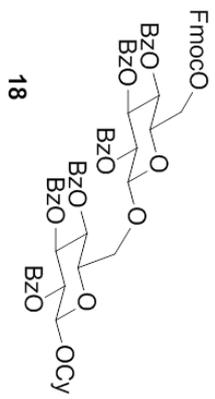


CDCl₃, 100 MHz

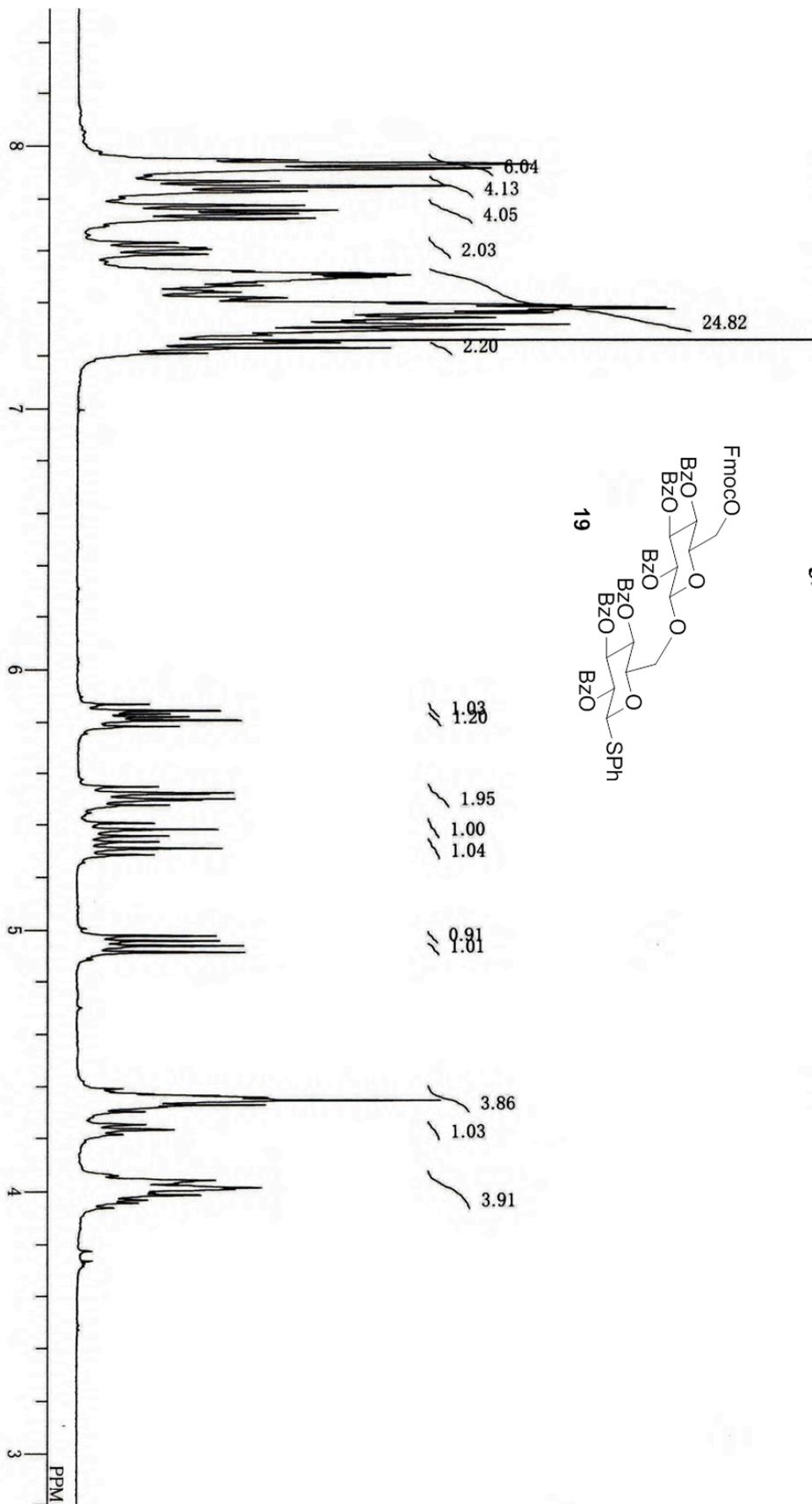


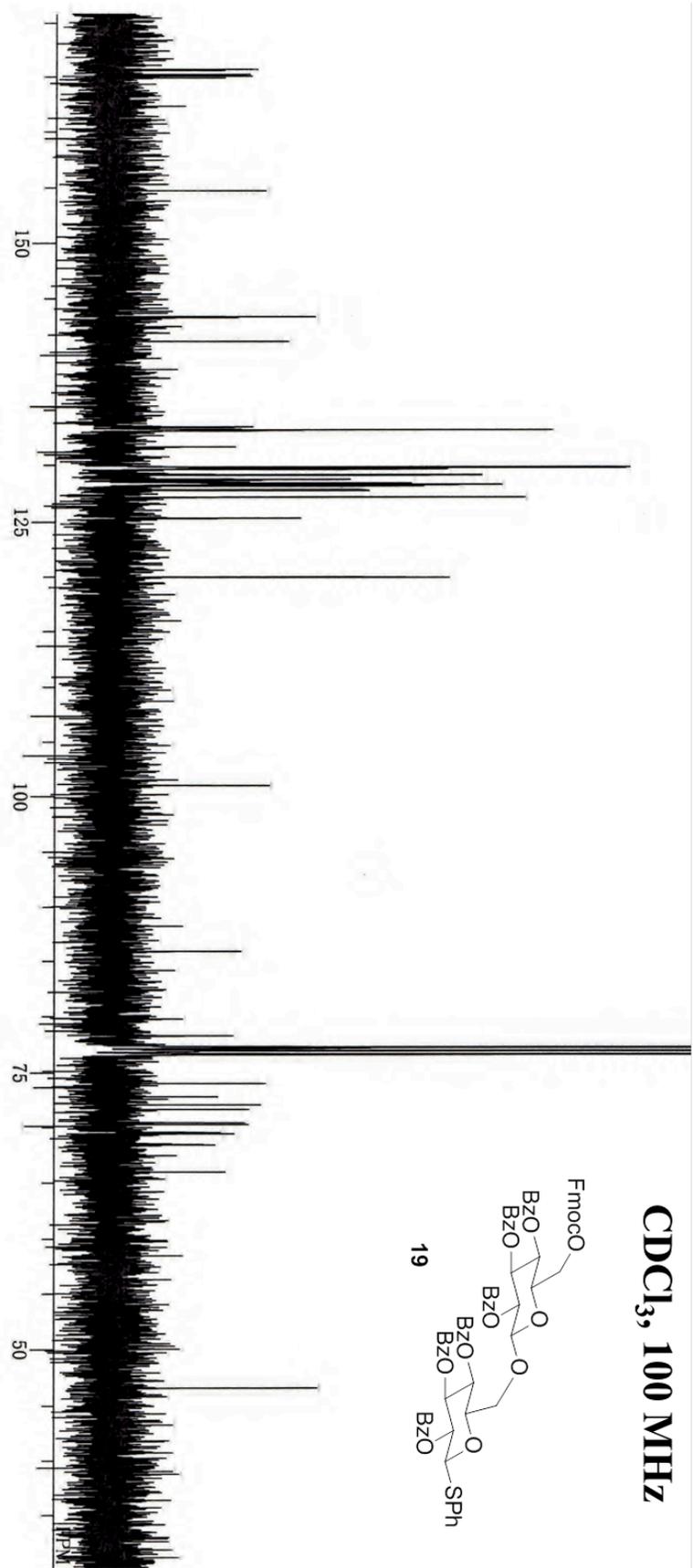


CDCl₃, 100 MHz

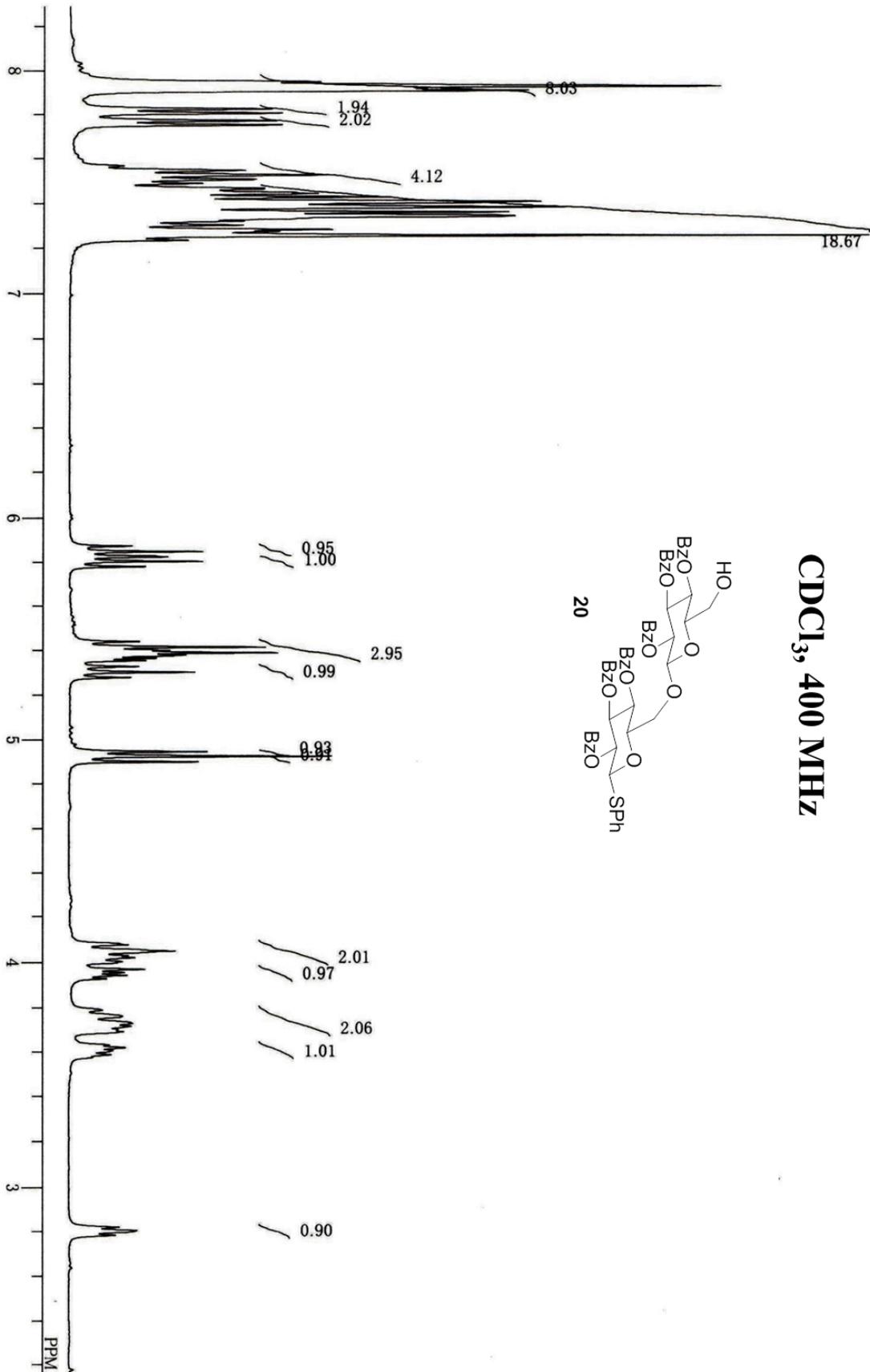
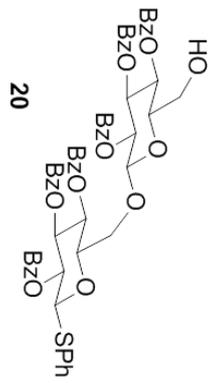


CDCl₃, 400 MHz

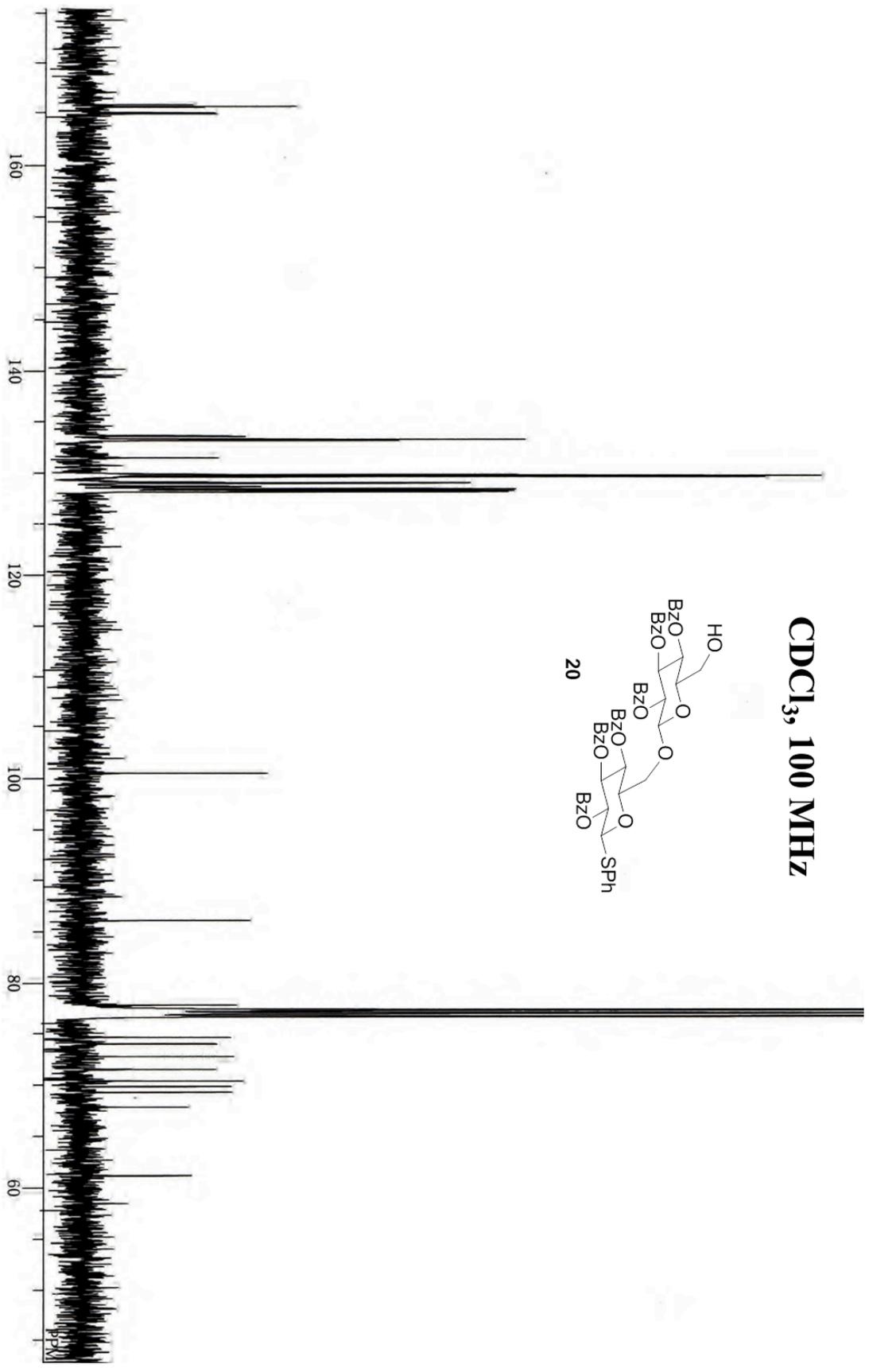
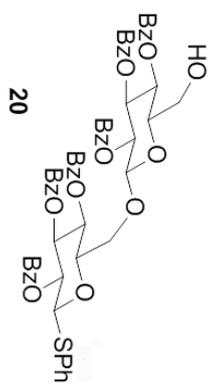


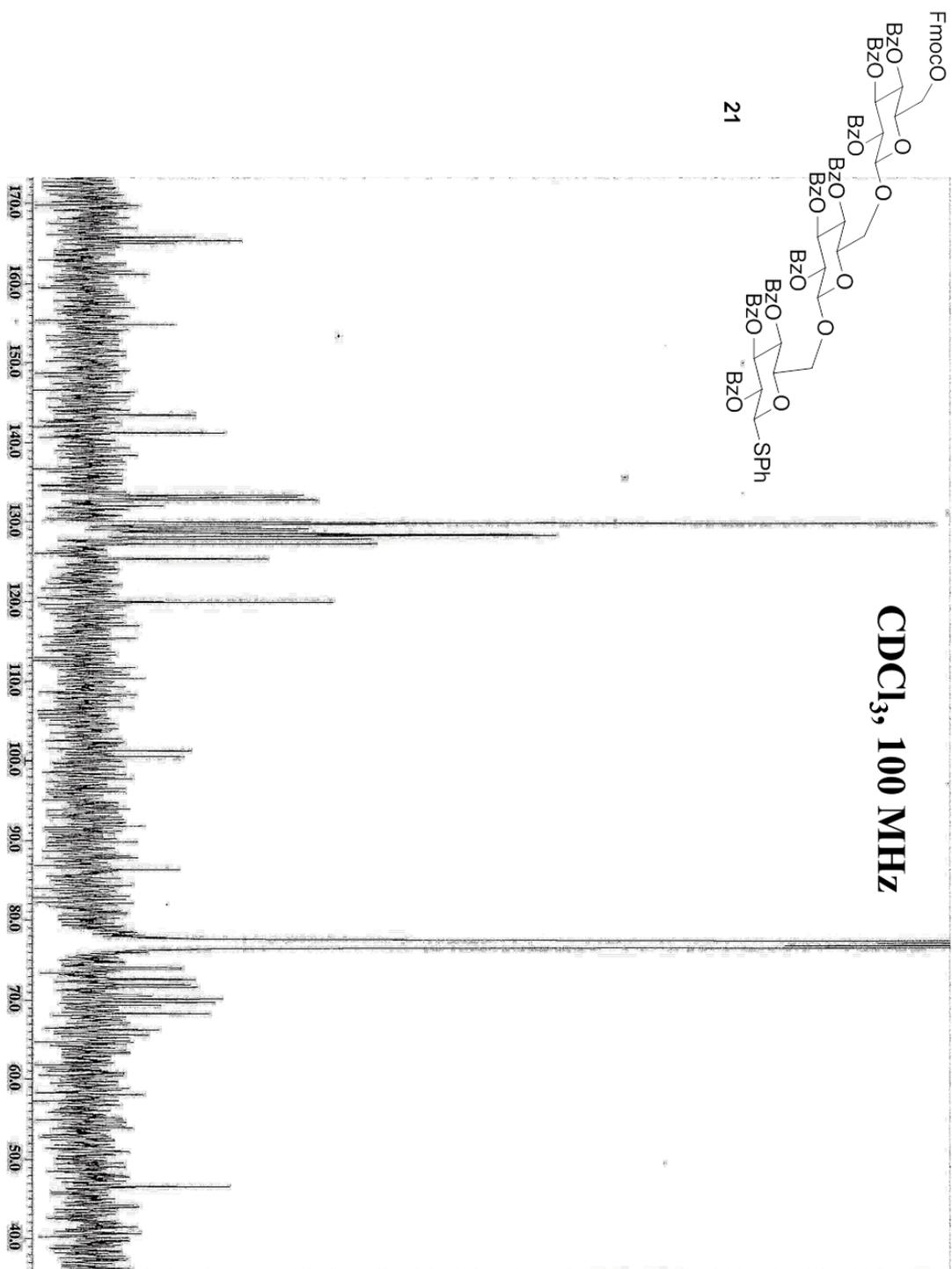


CDCl₃, 400 MHz

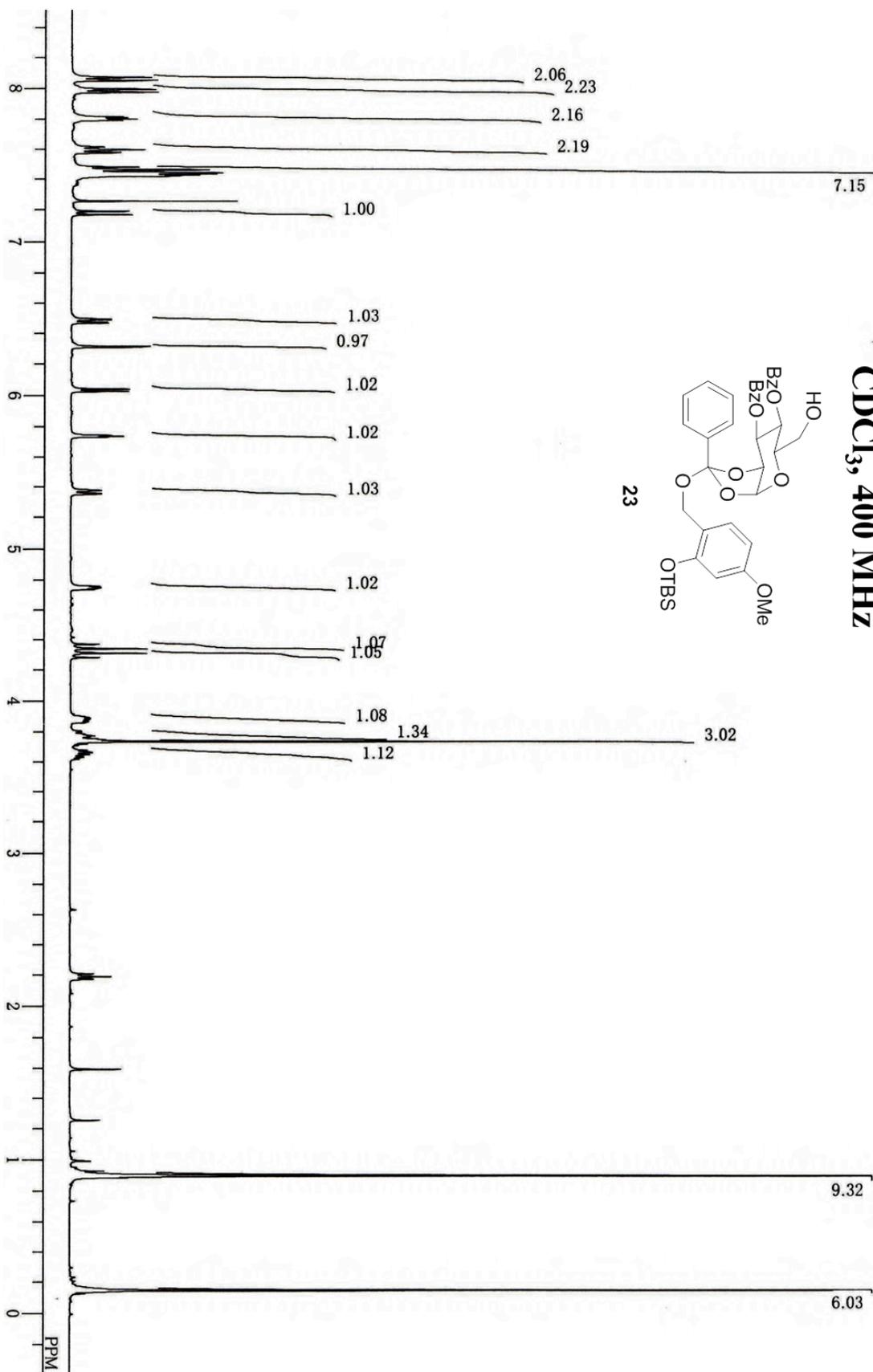
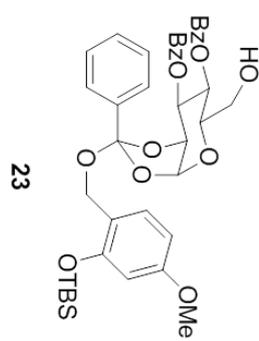


CDCl₃, 100 MHz

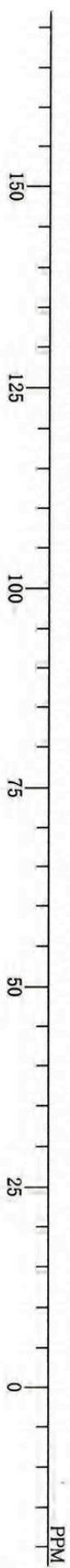
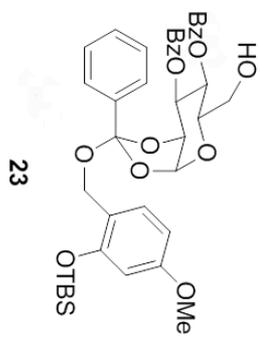




CDCl₃, 400 MHz



CDCl₃, 100 MHz



4. 参考文献

- 1) (a) Gantt, R. W.; Peltier-Pain, P.; Thourson, J. S. *Nat. Prod. Rep.* **2011**, *28*, 1811-1853.
(b) Toshima, K. *Mol. Biosyst.* **2013**, *9*, 834-854.
- 2) Michael, A. *J. Am. Chem. Soc.* **1879**, *1*, 305-312.
- 3) Königs, W.; Knorr, E. *Chem. Ber.* **1901**, *34*, 957.
- 4) (a) Toshima, K.; Tatsuta, K. *Chem. Rev.* **1993**, *93*, 1503-1531. (b) Jacobsson, M.; Malmberg, J.; Ellervik, U. *Carbohydr. Res.* **2006**, *341*, 1266-1281. (c) Stalforth, P.; Lepenies, B.; Adibekian, A.; Seeberger, P. H. *J. Med. Chem.* **2009**, *52*, 5561-5577. (d) Liptak, A.; Borbas, A.; Bajza, I. In *Protective Group Manipulation in Carbohydrate Synthesis. In Comprehensive glycosciences*; Kamerling, J. P., Boons, G.-J., Lee, Y. C., Suzuki, A., Taniguchi, N., Vorangen, A. G. J., Eds.; Elsevier: Oxford, 2007; pp 203_259. (e) Thorson, J. S.; Vogt, T. In *Glycosylated Natural Products. In Carbohydrate-based Drug Discovery*; Wong, C. H., Ed.; Wiley-VCH: Weinheim, 2003; pp 685_711. (f) Tanis, V. M.; Moya, C.; Jacobs, R. S.; Little, R. D. *Tetrahedron* **2008**, *64*, 10649-10663.
- 5) (a) Furuta, T.; Takeuchi, K.; Iwamura, M. *Chem. Commun.* **1996**, 157-158. (b) Andrews, R. S.; Becker, J. J.; Gagné, M. R. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 4140-4143. (c) Nakanishi, M.; Takahashi, D.; Toshima, K. *Org. Biomol. Chem.* **2013**, *11*, 5079-5082. (d) Takeuchi, K.; Tamura, T.; Jona, H.; Mukaiyama, T. *Chem. Lett.* **2000**, *29*, 692-693.
- 6) Noyori, R.; Kurimoto, I. *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 4320-4322.
- 7) (a) Amatore, C.; Jutand, A.; Mallet, J.-M.; Meyer, G.; Sinay, P. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1990**, 718-719. (b) Nokami, T.; Shibuya, A.; Tsuyama, H.; Suga, S.; Bowers, A. A.; Crich, D.; Yoshida, J. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 10922-10928. (c) Yamago, S.; Kokubo, K.; Hara, O.; Masuda, S.; Yoshida, J. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 8584-8592.
- 8) (a) Kronzer, F. J.; Schuerch, C. *Carbohydr. Res.* **1973**, *27*, 379-390. (b) Lucas, T. J.; Schuerch, C. *Carbohydr. Res.* **1975**, *39*, 39-45. (c) Srivastava, V. K.; Schuerch, C. *Carbohydr. Res.* **1980**, *79*, C13-C16. (d) Srivastava, V. K.; Schuerch, C. *J. Org. Chem.* **1981**, *46*, 1121-1126. (e) Leroux, J.; Perlin, A. S. *Carbohydr. Res.* **1976**, *47*, C8-C10. (f) Crich, D.; Sun, S. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 11217-11223.
- 9) (a) 鳥居滋, 有機電解合成, 講談社, 1981年, p1-82 (b) 淵上寿雄監修, 有機電解合成の基礎と可能性, シーエムシー出版, 2004年, p3-33
- 10) Naito, Y.; Tanabe, T.; Kawabata, Y.; Ishokawa, Y.; Nishiyama, S. *Tetrahedron Lett.* **2010**, *51*, 4776-4778.
- 11) Kawabata, Y.; Naito, Y.; Saitoh, T.; Kawa, K.; Fuchigami, T.; Nishiyama, S. *Eur. J. Org. Chem.* **2014**, 99-104.
- 12) (a) Bounds, D. G.; Linstead, R. P.; Weedon, B. C. L. *J. Chem. Soc.* **1953**,

- 2393-2400. (b) Brennan, M. P. J.; Brettle, R. *J. Chem. Soc. Perkin Trans.* **1973**, *1*, 257-261.
- 13) (a) Weiper, A.; Shafer, H. J. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1990**, *29*, 195-197. (b) Schierle, K.; Hopke, J.; Niedt, M.; Boland, W.; Steckhan, E. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 8715-8718. (c) Forster, A.; Fitremann, J.; Renaud, P. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 7097-7100.
- 14) (a) Gourley, R. N.; Grimshaw, J.; Millar, P. G. *Chem. Commun.* **1967**, 1278-1279. (b) Jubault, M. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1980**, 953-954. (c) Yadav, A. K.; Manju, M.; Chhinpa, P. R. *Tetrahedron: asymmetry* **2003**, *14*, 1079-1081.
- 15) Kashiwagi, Y.; Kuroshima, F.; Chiba, S.; Anzai, J.; Osa, T.; Bobbitt, J. M. *Chem. Commun.* **2003**, 114-115.
- 16) (a) Saitoh, T.; Suzuki, E.; Takasugi, A.; Obata, R.; Ishikawa, Y.; Umezawa, K.; Nishiyama, S. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2009**, *19*, 5383-5386. (b) Sumi, T.; Saitoh, T.; Natsui, K.; Yamamoto, T.; Atobe, M.; Einaga, Y.; Nishiyama, S. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 5443-5446.
- 17) (a) Inanaga, J.; Yokoyama, Y.; Hanamoto, T. *Chem. Lett.* **1993**, 85-88. (b) Toshima, K.; Ishizuka, T.; Matsuo, G.; Nakata, M. *Chem. Lett.* **1993**, 2013-2016. (c) Ishikawa, A.; Lee, Y. J.; Ito, Y. *Org. Biomol. Chem.* **2010**, *8*, 3596-3608.
- 18) (a) Uneyama, K., *Electrochemistry I*; ed. by Steckhan, E., Springer, Berlin/Heidelberg, **1987**, vol. 142, pp 167-188. (b) Torii, S. *Electroorganic Synthesis, Part I, Oxidation Methods, Applications* Verlag Chemie, Weinheim, **1985**, pp 188-192. (c) Uneyama, K.; Ishimura, A.; Torii, S. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1985**, *58*, 1859. (d) Nielsen, M. F., *Encyclopedia of Electrochemistry*, ed. by Schäfer H. J., Wiley-VHC, Weinheim, **2004**, vol. 8, pp 451-488. (e) Matsuo, K.; Shimazaki, H.; Sanada, T.; Shimada, K.; Hagiwara, S.; Suga, S.; Kashimura, S.; Yoshida, J. *Chem. Lett.* **2013**, *42*, 843-845.
- 19) Mayeda, E. A.; Miller, L. L. *Tetrahedron* **1972**, *28*, 3375-3380.
- 20) Uneyama, K.; Ishimura, A.; Fujii, K.; Torii, S. *Tetrahedron Lett.* **1983**, *24*, 2857-2860
- 21) (a) Pocker, Y.; Buchholz, R. F. *J. Am. Chem. Soc.* **1970**, *92*, 2075-2084. (b) Battistini, C.; Cratti, P.; Ferretti, M.; Macchia, F. *J. Org. Chem.* **1977**, *42*, 4067-4071. (c) Zefirov, N. S.; Kozmin, A. S.; Zhdankin, V. V.; Nikulin, A. V.; Zyk, N. V. *J. Org. Chem.* **1982**, *47*, 3679-3684. (d) Uneyama, K.; Nisiyama, N.; Torii, S. *Tetrahedron Lett.* **1984**, *25*, 4137-4138.
- 22) (a) Kochetkov, N. K.; Bochkov, A. F.; Sokolovskaya, T. A.; Snyatkova, V. J. *Carbohydr. Res.* **1971**, *16*, 17-27. (b) Bochkov, A. F.; Kochetkov, N. K. *Carbohydr. Res.*

- 1975**, *39*, 355-357. (c) Bataneli, V. I.; Ovchinnikov, M. V.; Backinowaky, L. V.; Kochetkov, N. K. *Carbohydr. Res.* **1979**, *76*, 252-256. (d) Kochetkov, N. K.; Nepogod'ev, S. A.; Backinowaky, L. V. *Tetrahedron*, **1990**, *46*, 139-150. (e) Backinowaky, L. V.; Tavetkov, Y. E.; Balan, N. F.; Byramova, N. E.; Kochetkov, N. K. *Carbohydr. Res.* **1980**, *85*, 209-221.
- 23) (a) Kunz, H.; Harreus, A. *Liebigs Ann. Chem.* **1982**, 41-48. (b) Kunz, H.; Pfrengle, W. *Chem. Commun.* **1986**, 713-714.
- 24) Piekutowska, M.; Pakulski, Z. *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 8482-8486.
- 25) Murakami, T.; Sato, Y.; Shibakami, M. *Carbohydr. Res.* **2008**, *343*, 1297-1308.
- 26) Zhu, Y.; Yu, B. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 8329-8332.
- 27) Trujillo, M.; Morales, E. Q.; Vázquez, J. T. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 6637-6642.

5. 謝辭

本研究を行うにあたり、興味深いテーマを与えて下さり、終始ご指導賜ると共に多くの貴重な機会を与えてくださった慶應義塾大学理工学部 西山繁教授に心より感謝申し上げます。

本研究の糖化学的側面において、数々の貴重なご指導を賜りました慶應義塾大学理工学部 梶英輔客員教授(北里大学薬学部名誉教授)に深く御礼申し上げます。

研究を展開する上で多くの助言を賜った筑波大学国際統合睡眠医科学研究機構 斉藤毅助教に深く感謝致します。

本論文の執筆に当たり、多くの有益なご助言を賜りました慶應義塾大学理工学部 戸嶋一敦教授、末永聖武准教授、慶應義塾大学薬学部 須貝威教授に深く感謝致します。

ESI-MS の測定や管理について、多大なご助力とご指導を頂いた慶應義塾大学理工学部 高橋大介専任講師に深く感謝致します。

本研究の電気化学的側面について様々なディスカッションを頂戴致しました、東京工業大学大学院総合理工学研究科 淵上寿雄名誉教授、鳥取大学大学院工学研究科 野上敏材准教授に深く御礼申し上げます。

研究生生活の随所で精神的な支えになってくれた、理工学研究科同期の森田真布氏、坪龍志氏、夏井敬介氏に感謝致します。

親友である中田雄介氏、内藤憲吾氏、そしてかけがえのない仲間である角谷壮太郎氏、磯部隆太郎氏、池垣敬裕氏、矢島俊介氏、高橋賢太郎氏、矢野達也氏に感謝致します。研究室外において共に楽しい時間を過ごし、時に激励の言葉をかけて頂きました。

これまでの研究生生活を共に過ごし、苦楽を共にした西山研究室の先輩、同期、後輩諸氏に感謝致します。

最後に、長い学生生活を支えてくださった父・邦雄、母・有希子、妹・紗矢香に深く感謝致します。

2014年3月

河 皓平