

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特 許 公 報(B2)

(11) 特許番号

特許第5126706号
(P5126706)

(45) 発行日 平成25年1月23日(2013.1.23)

(24) 登録日 平成24年11月9日(2012.11.9)

(51) Int.Cl.		F I	
C07H	1/00	(2006.01)	C O 7 H 1/00
C4OB	50/10	(2006.01)	C 4 O B 50/10
C07B	61/00	(2006.01)	C O 7 B 61/00
C07H	15/04	(2006.01)	C O 7 H 15/04

請求項の数 9 (全 109 頁)

<p>(21) 出願番号 特願2007-36623 (P2007-36623)</p> <p>(22) 出願日 平成19年2月16日(2007.2.16)</p> <p>(65) 公開番号 特開2008-201686 (P2008-201686A)</p> <p>(43) 公開日 平成20年9月4日(2008.9.4)</p> <p>審査請求日 平成21年12月22日(2009.12.22)</p> <p>(出願人による申告)平成18年度独立行政法人農業・食品産業技術総合研究機構生物系特定産業技術研究支援センター委託研究による成果(産業活力再生特別措置法第30条の適用を受けるもの)</p>	<p>(73) 特許権者 501203344 独立行政法人農業・食品産業技術総合研究機構 茨城県つくば市観音台3-1-1</p> <p>(74) 代理人 100082005 弁理士 熊倉 禎男</p> <p>(74) 代理人 100084009 弁理士 小川 信夫</p> <p>(74) 代理人 100084663 弁理士 箱田 篤</p> <p>(74) 代理人 100093300 弁理士 浅井 賢治</p> <p>(74) 代理人 100114007 弁理士 平山 孝二</p>
--	---

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 2以上の水酸基を有する化合物のライブラリー合成方法

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

保護された水酸基 n 個 (n は 2 以上の整数) を有する化合物をアクセプターとして用い、該保護基を選択的に脱保護し、遊離した水酸基に所望のドナー又はカップリング基を選択的に導入して化合物ライブラリーを合成する方法において、

前記アクセプターが糖であり、

(1) 1 個の保護基が W 基であり、他の保護基が A (Y) m 基であるアクセプターを準備する工程であって、

前記 W 基は、 F m o c (Y) 基または、下記表 1 に記載された各構造式で表される基から選択され、

【表 1】

番号	構造式	保護基の名前	
1		クロロ酢酸エステル (chloroacetate ester)	
2		レブリン酸エステル (levulinate ester (Lev))	
3		9-フルオレニルメチルカーボネート (9-fluorenylmethyl carbonate (Fmoc))	
4		p-メトキシベンジルエーテル (p-methoxybenzyl ether (MPM))	10
5		t-ブチルジメチルシリルエーテル (t-butyl dimethylsilyl ether (TBDMS))	
6		t-ブチルジフェニルシリルエーテル (t-butyl diphenylsilyl ether (TBDPS))	
7		3',5'-ジメトキシベンゾインカーボネート (3',5'-dimethoxybenzoin carbonate)	20
8		フェニル酢酸エステル (phenylacetate ester)	
9		3-フェニルプロピオネートエステル (3-phenylpropionate ester)	

前記 A は下記表 2 及び表 3 に記載された各構造式で表される基から選択され、

【表 2】

番号	構造式	保護基の名前	
A		2-トリメチルシリルエトキシカルボニル (2-trimethylsilyloxyethyl carbonyl (Teoc))	30
B		t-ブトキシカルボニル (t-butoxy carbonyl (Boc))	
C		p-メトキシベンジロキシカルボニル (p-methoxybenzyloxy carbonyl (Moz))	
D		1-メチル-1-フェニルエトキシカルボニル (1-methyl-1-phenylethoxy carbonyl)	
E		ベンジロキシカルボニル (benzyloxy carbonyl (Cbz or Z))	
F		N-トリフェニルメチル (N-triphenylmethyl (Tr))	40
G		2,2,5,7,8-ペンタメチルクロマン-6-スルフォニル (2,2,5,7,8-pentamethylchroman-6-sulfonyl (Pmc))	
H		2,2,2-トリクロロエトキシカルボニル (2,2,2-trichloroethoxy carbonyl (Troc))	
I		R = H アリルオキシカルボニル (allyloxy carbonyl (Alloc)) R = Ph シンナミルオキシカルボニル (cinnamyloxy carbonyl (Coc)) R = 4-NO ₂ C ₆ H ₄ 4-ニトロシンナミルオキシカルボニル (4-nitrocinnamyloxy carbonyl (Noc))	

【表 3】

番号	構造式	保護基の名称
J		m-ニトロフェニルオキシカルボニル (m-nitrobenzyloxycarbonyl)
K		3,5-ジメトキシベンジルオキシカルボニル (3,5-dimethoxybenzyloxycarbonyl)
L		o-ニトロベンジルオキシカルボニル (o-nitrobenzyloxycarbonyl)
M		3,4-ジメトキシ-6-ニトロベンジルオキシカルボニル (3,4-dimethoxy-6-nitrobenzyloxycarbonyl)
N		4-メトキシフェナシルオキシカルボニル (4-methoxyphenacyloxycarbonyl)
O		ベンジルカルボニル (benzylcarbonyl)
P		2-フェニルエチルカルボニル (2-phenylethylcarbonyl)

10

20

前記 Y は $-NR^1-CR^2R^3-CO-$ 、 R^1 は炭素数 1 ~ 6 のアルキル基又は水素原子、 R^2 及び R^3 は水素原子、炭素数 1 ~ 6 のアルキル基、炭素数 3 ~ 20 のアルケニル基、炭素数 6 ~ 7 のアリール基、又は炭素数 7 ~ 20 のアリールアルキル基であり、同一でも異なっても良く、m は Y の重合度を示し、1 以上の整数であり、m が 2 以上の整数の場合、各 Y 中の R^1 、 R^2 、 R^3 は、相互に同一でも異なっても良い、前記工程

(ここで、

前記 W 基として F m o c (Y) 基または表 1 に示した保護基 1、2 又は 3 を使用した場合、前記 A 基は表 2 及び 3 に示した保護基 A ~ P から選択され、

30

前記 W 基として表 1 に示した保護基 4 を使用した場合、前記 A 基は表 2 及び 3 に示した保護基 A、B、D ~ J、L、O 及び P から選択され、

前記 W 基として表 1 に示した保護基 5 又は 6 を使用した場合、前記 A 基は表 2 及び 3 に示した保護基 A ~ P から選択され、

前記 W 基として表 1 に示した保護基 7 を使用した場合、前記 A 基は表 2 及び 3 に示した保護基 A ~ I、O 及び P から選択され、

前記 W 基として表 1 に示した保護基 8 を使用した場合、前記 A 基は表 2 及び 3 に示した保護基 A ~ N 及び P から選択され、

前記 W 基として表 1 に示した保護基 9 を使用した場合、前記 A 基は表 2 及び 3 に示した保護基 A ~ O から選択される。)、

40

(2) W 基を選択的に脱保護し、選択的に遊離せしめた水酸基に、所望のドナー又はキャッピング基を選択的に導入する工程、

(3) 工程 (2) で得られた中間体の A (Y) m 基を、Y 基中の酸アミド結合を N 末端側から逐次切り離す方法により順次選択的に脱保護し、選択的に遊離せしめた水酸基に、所望のドナー又はキャッピング基を選択的に導入する工程、

(4) 上記工程 (3) を、所望の水酸基へのドナー又はキャッピング基の導入が終了するまで繰り返す工程を含み、

(a) アクセプターが、隣接する 2 個の炭素原子にそれぞれ結合した 2 個の水酸基を所望のドナー又はキャッピング基との結合に供与させたい化合物であるときは、一方の水酸基が A (Y) m 基で保護され、他方の水酸基が W 基で保護され、

50

(b) アクセプターが、隣接する3個の炭素原子にそれぞれ結合した3個の水酸基を所望のドナー又はキャッピング基との結合に供与させたい化合物であるときは、中央の炭素原子に結合した水酸基がW基で保護され、他の水酸基がA(Y)m基と、A(Y)m'基(m'はYの重合度を示す1以上の整数、mとm'は相互に同一でも良く、異なっても良い)で保護され、

(d) アクセプターが、1級水酸基及び、それが結合した炭素原子に1個の炭素原子を介して隣接する第1の炭素原子及び第1の炭素原子に隣接した第2の炭素原子にそれぞれ結合した第1及び第2の2級水酸基を所望のドナー又はキャッピング基との結合に供与させたい化合物であるときは、第1の2級水酸基がW基で保護され、他の水酸基がA(Y)m基と、A(Y)m'基(m'はYの重合度を示す1以上の整数、mとm'は相互に同一でも良く、異なっても良い)で保護され、又は、第2の2級水酸基がW基で保護され、1級水酸基がA(Y)m基で保護され、第1の2級水酸基がA(Y)m'基(m'はYの重合度を示す1以上の整数、ただし、m m')で保護され、

(e) アクセプターが、1級水酸基及び、それが結合した炭素原子に1個の炭素原子を介して隣接する3個の炭素原子にそれぞれ結合した第1、第2及び第3の2級水酸基を所望のドナー又はキャッピング基との結合に供与させたい化合物であるときは、1級水酸基がA(Y)m基で保護され、第2の2級水酸基がW基で保護され、第1の2級水酸基がA(Y)m'基(m'はYの重合度を示す1以上の整数、ただし、m m')で保護され、第3の2級水酸基がA(Y)m''基(m''はYの重合度を示す1以上の整数、mとm''または、m'とm''は相互に同一でも良く、異なっても良い)で保護され、

(f) アクセプターが、第1の1級水酸基、それが結合した炭素原子に1個の炭素原子を介して結合した第1の炭素原子に結合した第1の2級水酸基、第1の炭素原子に隣接する第2の炭素原子に結合した第2の2級水酸基、及び第2の炭素原子に1個の炭素原子を介して結合した第2の1級水酸基を所望のドナー又はキャッピング基との結合に供与させたい化合物であるときは、第1の2級水酸基がW基で保護され、第2の2級水酸基がA(Y)m基で保護され、第1の1級水酸基がA(Y)m'基(m'はYの重合度を示す1以上の整数、mとm'または、m''とm'は相互に同一でも良く、異なっても良い)で保護され、第2の1級水酸基がA(Y)m''基(m''はYの重合度を示す1以上の整数、ただし、m'' m)で保護された保護アクセプターを使用することを特徴とする化合物ライブラリーの合成方法。

【請求項2】

保護基AがBoc基であり、保護基WがFmoc(Y)基である請求項1記載の方法。

【請求項3】

アクセプターが、6炭糖、そのオリゴ糖、その誘導体又は類縁体である請求項1又は2記載の方法。

【請求項4】

6炭糖が、グルコース、ガラクトース、マンノース、グルコサミン、ガラクトサミン、マンノサミン、フコース、アロース、アルトロース、グロース、イドース、タロース、グルクロン酸、ガラクツロン酸、マンヌロン酸、イズロン酸、ソルボース、タガトース、フルクトース、及びプシコースからなる群から選ばれる少なくとも1種である請求項3記載の方法。

【請求項5】

アクセプターが、5炭糖、そのオリゴ糖、その誘導体又は類縁体である請求項1又は2記載の方法。

【請求項6】

5炭糖が、アラビノース、キシロース、リボース、リキソース、リブロース、及びキシロロースからなる群から選ばれる少なくとも1種である請求項5記載の方法。

【請求項7】

アクセプターが、シアル酸、そのオリゴ糖、その誘導体又は類縁体である請求項1又は2記載の方法。

10

20

30

40

50

【請求項 8】

アクセプターが、リンカーを介して固相に固定されている請求項 1 ~ 7 のいずれか 1 項記載の方法。

【請求項 9】

固相が、樹脂である請求項 8 記載の方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、2 以上の水酸基を有する化合物、典型的には糖類のライブラリーの合成方法に関し、さらに詳細には、(Y)_n 基で保護された水酸基を有するアクセプターの Y 基を順次選択的に脱保護し、選択的に遊離せしめた水酸基に、所望のドナーを選択的に導入して化合物ライブラリーを合成する方法に関する。

10

【背景技術】

【0002】

多数の水酸基を有する化合物(特に糖質、複合糖質、それらの誘導体又は類縁体)のライブラリー合成は未だ達成されていない未開の領域である。それはひとえに同じような反応性を持つ水酸基を選択的に遊離させる技術、特にライブラリー合成に最適化された水酸基の保護基の技術が存在していない為である。多くの従来技術では様々な種類の保護基を適宜用いて、その反応性の違いを利用して目的の保護基のみを選択的に脱離させていたが、このような手法では、ライブラリー合成は不可能である。なぜならライブラリーを合成する為にはある一つの条件で除去可能な一次元的な保護基が必要だからである。これを可能にする唯一の技術として、特定の保護基 Y を用いた方法(以下「Y 法」という)が挙げられる(特許文献 1)。たとえば、3 個の水酸基を有する化合物 A に、3 個の水酸基を有する化合物 B を結合し、さらに 3 個の水酸基を有する化合物 C をライブラリーの結合させる場合には、下記のスキーム 1 に示すように、まずそれぞれ 5 個の水酸基を有する 3 種類の 2 糖が合成され、次に、化合物 C を結合させるには 5 種類の水酸基をそれぞれ選択的に遊離出来るような保護基が必要である。つまり 5 種類の異なる条件で選択的に除去できる保護基が必要である。

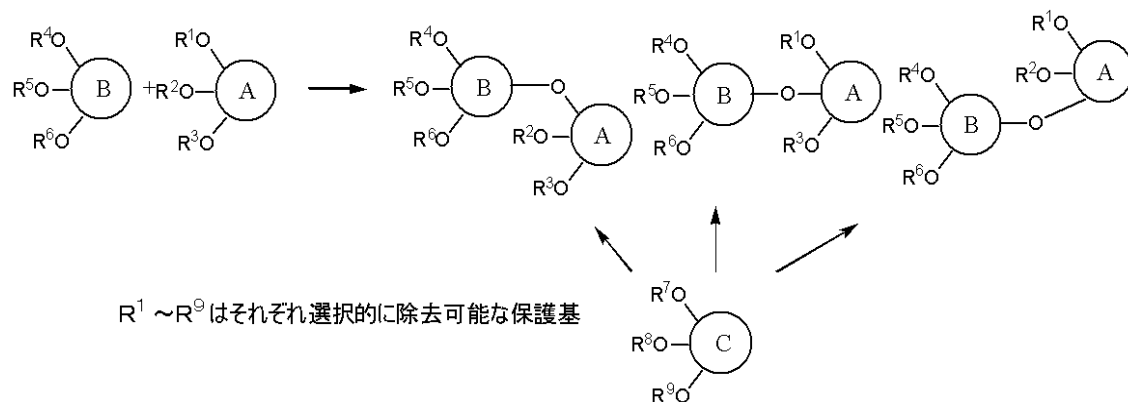
20

【0003】

スキーム 1

30

【化 1】



40

【0004】

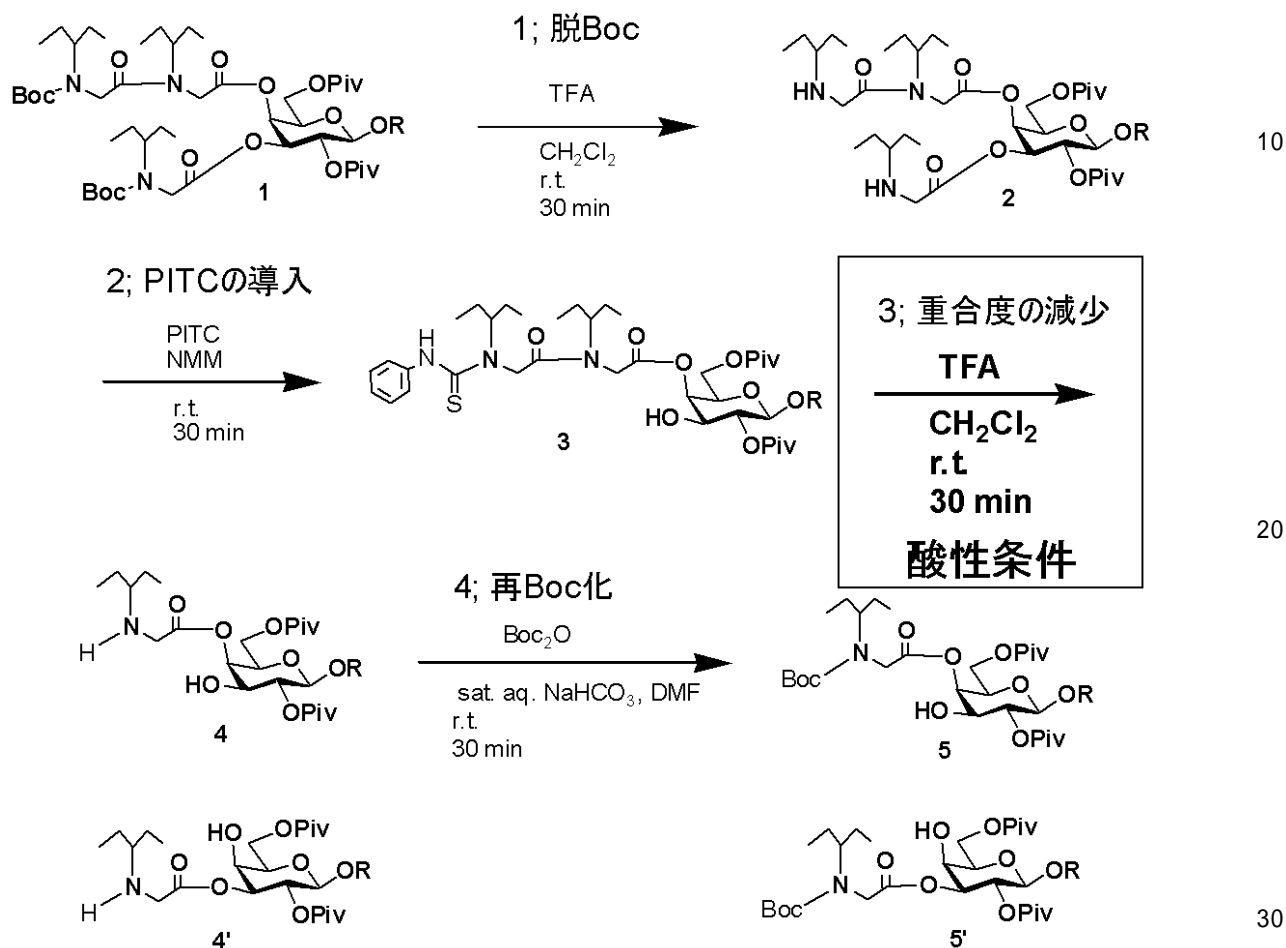
糖鎖が延びれば延びるだけ、異なる条件で選択的に除去できる保護基の数が増える為、上記の方法により糖鎖ライブラリーを合成することは現実的には不可能であった。しかし、Y 法を用いれば、単に Y 基の重合度を変えるだけで無限の水酸基を選択的に遊離させる事が出来る。しかし、実際に糖鎖ライブラリー合成にこの Y 法を用いると、Y 基が隣の水酸基に転移してしまい、選択的に目的の水酸基を遊離させる事が出来ない事が分かった。下記のスキーム 2 は実際に行った実験の結果を示している。

50

【 0 0 0 5 】

スキーム 2

【化 2】



【 0 0 0 6 】

ガラクトースの3、4位水酸基をそれぞれ、1重合のY基(上記の例では - N (C H (C₂H₅)₂) - C H₂ - C O -)、2重合のY基で保護した化合物1に対して、Y基の重合度を減少する操作、つまり、エドマン分解を行った。エドマン分解は次の4つの段階より成り立っている。

1段階目: Y基のアミノ基の保護基であるBoc基を除去する段階。

2段階目: エドマン分解の試薬であるPITC(フェニルイソチオシアネート)を結合させる段階。この段階で1重合のY基は選択的に除去される。

3段階目: 酸性条件により重合度を減少させる段階。2重合のY基が1重合のY基になる。

4段階目: 新しく遊離したY基のアミノ基をBoc基で保護する段階。

この4段階からなるエドマン分解により、化合物1から選択的に化合物5が形成されるというのが特許文献1に記載された方法である。しかし、この化合物1においては、3段階目の重合度を減少させる際、副生成物として4位を保護しているY基が3位に転移した化合物4'が、化合物4に対して約1対1の比で生成する。その後、4段階目の再Boc化を経ると目的の化合物5と同じ量の化合物5'が生成する。つまり、4位水酸基が選択的に遊離されず、3位水酸基が遊離された化合物との混合物として得られてしまう。これでは、選択的に目的の水酸基を遊離させる事が出来ない。

【 0 0 0 7 】

さらに、実際の糖鎖合成においては、選択的に目的の水酸基に糖を縮合する点に加え、糖の1位(アノメリック位)の立体を制御する必要がある。1位には 体と、 体が存在し、2位水酸基がエクアトリアル位置の糖の場合、 体を選択的に形成するには2位水酸基をアシル系保護基、例えば、ベンゾイル基やピバロイル基で保護しておけばよいことが知られているが、選択的に 体を形成する条件はほとんど知られていない。わずかに2位水酸基をエーテル系保護基、例えば、ベンジル基やメチル基で保護し、更に反応溶媒にエーテル系溶媒、例えば、ジエチルエーテルやTHFなどを用いると、 体に対して 体が優先的に生成するという知見がある程度である。例外的に唯一、4,6位をDTBS基で環状的に保護した場合、選択的に 体を形成するという報告がなされている(非特許文献1)。しかし、この様に、4,6位を環状基で保護してしまうと、DTBS基を脱保護すると4,6位水酸基が同時に遊離し、選択的に水酸基を遊離させる事が出来なくなる。そこで、Y基がある状態で、選択的に 体を形成できる条件を確立する必要がある。

10

【0008】

【特許文献1】特開2005-75729

【非特許文献1】Imamura A., et al. Tetrahedron Lett. 44(35) 6725-6728, 2003

【発明の開示】

【発明が解決しようとする課題】

【0009】

本発明の目的は、2以上の水酸基を有する化合物をアクセプターとして使用する化合物ライブラリーの合成方法を提供することである。

20

本発明の他の目的は、重合度の異なる(Y)m基で保護された2以上の水酸基を有するアクセプターの(Y)m基を含む保護基を順次選択的に脱保護し、選択的に遊離せしめた水酸基に、所望のドナー又はキャッピング基を選択的に導入して化合物ライブラリーを合成する方法を提供することである。

本発明の他の目的は、(Y)m基が遊離の水酸基に転移するのを抑制し、選択的に化合物ライブラリーを合成する方法を提供することである。

本発明の他の目的は、 体を選択的に形成し、選択的に糖鎖ライブラリーを合成する方法を提供することである。

本発明の他の目的は、上記方法を用い、化合物、特に糖鎖を自動的に合成する方法を提供することである。

30

【課題を解決するための手段】

【0010】

1. n個(nは2以上の整数)の保護された水酸基を有する化合物をアクセプターとして用い、該保護基を選択的に脱保護し、遊離した水酸基に所望のドナー又はキャッピング基を選択的に導入して化合物ライブラリーを合成する方法において、

(1) 1個の保護基がW基(Wは塩基性、酸化剤、フッ素化合物、光分解、又は酵素により脱離可能な保護基を示す。)であり、他の保護基がA(Y)m基(Aは酸性、遷移金属又は遷移金属有機錯体、光分解、又は酵素により脱離可能な保護基を示す。ただし、AがWと同一であることはなく、Wの脱離条件でAが脱離することはない。Yは-NR¹-C R²R³-CO-、R¹は炭素数1~6のアルキル基又は水素原子、R²及びR³は水素原子、炭素数1~6のアルキル基、炭素数3~20のアルケニル基、炭素数6~7のアリール基、又は炭素数7~20のアリールアルキル基であり、同一でも異なっても良く、mはYの重合度を示し、1以上の整数であり、mが2以上の整数の場合、各Y中のR¹、R²、R³は、相互に同一でも異なっても良い。)であるアクセプターを準備する工程、

40

(2) W基を選択的に脱保護し、選択的に遊離せしめた水酸基に、所望のドナー又はキャッピング基を選択的に導入する工程、

(3) 工程(2)で得られた中間体のA(Y)m基を、Y基中の酸アミド結合をN末端側から逐次切り離す方法により順次選択的に脱保護し、選択的に遊離せしめた水酸基に、所望のドナー又はキャッピング基を選択的に導入する工程、

(4) 上記工程(3)を、所望の水酸基へのドナー又はキャッピング基の導入が終了する

50

まで繰り返す工程を含み、

(a) アクセプターが、隣接する2個の炭素原子にそれぞれ結合した2個の水酸基を所望のドナー又はキャッピング基との結合に供与させたい化合物であるときは、一方の水酸基がA(Y)m基で保護され、他方の水酸基がW基で保護され、

(b) アクセプターが、隣接する3個の炭素原子にそれぞれ結合した3個の水酸基を所望のドナー又はキャッピング基との結合に供与させたい化合物であるときは、中央の炭素原子に結合した水酸基がW基で保護され、他の水酸基がA(Y)m基と、A(Y)m'基(m'はYの重合度を示す1以上の整数、mとm'は相互に同一でも良く、異なっても良い)で保護され、

(c) アクセプターが、1級水酸基及び、それが結合した炭素原子に1個の炭素原子を介して隣接する炭素原子に結合した2級水酸基を所望のドナー又はキャッピング基との結合に供与させたい化合物であるときは、一方の水酸基がA(Y)m基で保護され、他方の水酸基がW基で保護され、

(d) アクセプターが、1級水酸基及び、それが結合した炭素原子に1個の炭素原子を介して隣接する第1の炭素原子及び第1の炭素原子に隣接した第2の炭素原子にそれぞれ結合した第1及び第2の2級水酸基を所望のドナー又はキャッピング基との結合に供与させたい化合物であるときは、第1の2級水酸基がW基で保護され、他の水酸基がA(Y)m基と、A(Y)m'基(m'はYの重合度を示す1以上の整数、mとm'は相互に同一でも良く、異なっても良い)で保護され、又は、第2の2級水酸基がW基で保護され、1級水酸基がA(Y)m基で保護され、第1の2級水酸基がA(Y)m'基(m'はYの重合度を示す1以上の整数、ただし、m m')で保護され、

(e) アクセプターが、1級水酸基及び、それが結合した炭素原子に1個の炭素原子を介して隣接する3個の炭素原子にそれぞれ結合した第1、第2及び第3の2級水酸基を所望のドナー又はキャッピング基との結合に供与させたい化合物であるときは、1級水酸基がA(Y)m基で保護され、第2の2級水酸基がW基で保護され、第1の2級水酸基がA(Y)m'基(m'はYの重合度を示す1以上の整数、ただし、m m')で保護され、第3の2級水酸基がA(Y)m''基(m''はYの重合度を示す1以上の整数、mとm''または、m'とm''は相互に同一でも良く、異なっても良い)で保護され、

(f) アクセプターが、第1の1級水酸基、それが結合した炭素原子に1個の炭素原子を介して結合した第1の炭素原子に結合した第1の2級水酸基、第1の炭素原子に隣接する第2の炭素原子に結合した第2の2級水酸基、及び第2の炭素原子に1個の炭素原子を介して結合した第2の1級水酸基を所望のドナー又はキャッピング基との結合に供与させたい化合物であるときは、第1の2級水酸基がW基で保護され、第2の2級水酸基がA(Y)m基で保護され、第1の1級水酸基がA(Y)m'基(m'はYの重合度を示す1以上の整数、mとm'または、m''とm'は相互に同一でも良く、異なっても良い)で保護され、第2の1級水酸基がA(Y)m''基(m''はYの重合度を示す1以上の整数、ただし、m'' m)で保護された保護アクセプターを使用することを特徴とする化合物ライブラリーの合成方法。

2. アクセプターが糖である上記1記載の方法。

3. 保護基AがBoc基であり、保護基WがFmoc(Y)基である上記1又は2記載の方法。

4. アクセプターが、6炭糖、そのオリゴ糖、その誘導体又は類縁体である上記2又は3記載の方法。

5. 6炭糖が、グルコース、ガラクトース、マンノース、グルコサミン、ガラクトサミン、マンノサミン、フコース、アロース、アルトロース、グロース、イドース、タロース、グルクロン酸、ガラクツロン酸、マンヌロン酸、イズロン酸、ソルボース、タガトース、フルクトース、及びプシコースからなる群から選ばれる少なくとも1種である上記4記載の方法。

6. アクセプターが、5炭糖、そのオリゴ糖、その誘導体又は類縁体である上記2又は3記載の方法。

10

20

30

40

50

7. 5炭糖が、アラビノース、キシロース、リボース、リキソース、リブロース、及びキシロースからなる群から選ばれる少なくとも1種である上記6記載の方法。

8. アクセプターが、シアル酸、そのオリゴ糖、その誘導体又は類縁体である上記2又は3記載の方法。

9. アクセプターが、リンカーを介して固相に固定されている上記1～8のいずれか1項記載の方法。

10. 固相が、樹脂である上記9記載の方法。

【0011】

本発明は、2以上の水酸基を有する化合物、典型的には、糖質、複合糖質、又はそれらの誘導体もしくは類縁体等の、 n 個 (n は2以上の整数)の保護された水酸基を有する化合物をアクセプターとして用い、該保護基を選択的に脱保護し、遊離した水酸基に所望のドナー又はキャッピング基を選択的に導入して化合物ライブラリーを合成する方法を提供するものである。

10

本発明は、以下の工程を有する。

(1) 1個の保護基がW基 (Wは塩基性、酸化剤、フッ素化合物、光分解、又は酵素により脱離可能な保護基を示す。) であり、他の保護基がA (Y) m 基 (Aは酸性、遷移金属又は遷移金属有機錯体、光分解、又は酵素により脱離可能な保護基を示す。ただし、AがWと同一であることはなく、Wの脱離条件でAが脱離することはない。Yは $-NR^1-CR^2R^3-CO-$ 、 R^1 は炭素数1～6のアルキル基又は水素原子、 R^2 及び R^3 は水素原子、炭素数1～6のアルキル基、炭素数3～20のアルケニル基、炭素数6～7のアリール基、又は炭素数7～20のアリールアルキル基であり、同一でも異なっても良く、 m はYの重合度を示し、1以上の整数であり、 m が2以上の整数の場合、各Y中の R^1 、 R^2 、 R^3 は、相互に同一でも異なっても良い。) であるアクセプターを準備する工程、

20

(2) W基を選択的に脱保護し、選択的に遊離せしめた水酸基に、所望のドナー又はキャッピング基を選択的に導入する工程、

(3) 工程(2)で得られた中間体のA (Y) m 基を、Y基中の酸アミド結合をN末端側から逐次切り離す方法 (4段階からなるエドマン分解) により順次選択的に脱保護し、選択的に遊離せしめた水酸基に、所望のドナー又はキャッピング基を選択的に導入する工程、

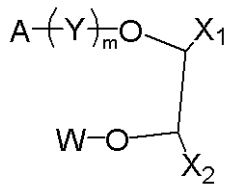
(4) 上記工程(3)を、所望の水酸基へのドナー又はキャッピング基の導入が終了するまで繰り返す工程。

30

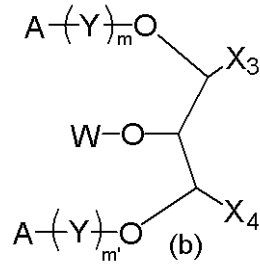
【0012】

本発明においてアクセプターとして使用する2以上の水酸基を有する化合物は、以下の式(a)～(f)に示すように、特定の1個の水酸基がW基で保護され、他の水酸基がA (Y) m 基、A (Y) m' 基、A (Y) m'' 基で保護されている。

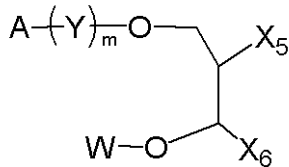
【化3】



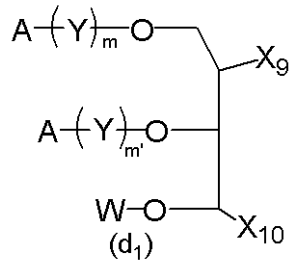
(a)



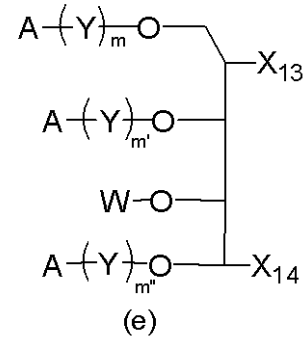
(b)



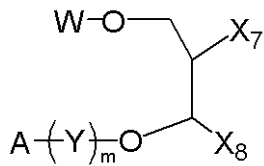
(c1)



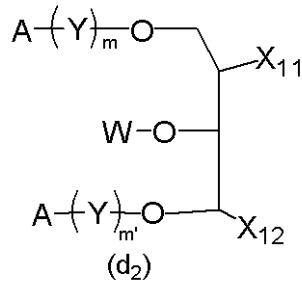
(d1)



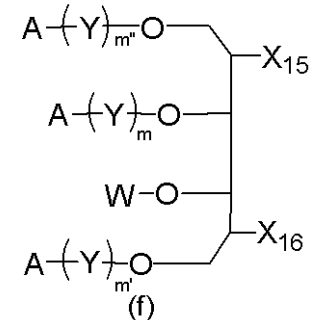
(e)



(c2)



(d2)



(f)

【0013】

Yは $-NR^1-CR^2R^3-CO-$ であり、Wは塩基性、酸化剤、フッ素化合物、光分解、又は酵素により脱離可能な保護基であり、Aは酸性、遷移金属又は遷移金属有機錯体、光分解、又は酵素により脱離可能な保護基である。ただし、AがWと同一であることはなく、Wの脱離条件でAが脱離することはない。

Wは好ましくはFmoc(Y)基であり、Aは好ましくはBoc基であり、m、m'、m''は、Y基の重合度で1以上、好ましくは1~10の整数を示し、相互に同一であっても、異なっても良い。ただし、(d₁)及び(e)においてm、m'であり、(f)においてm、m''である。X₁~X₁₆は、それぞれ共同して、2以上の水酸基を有する化合物(典型的には糖質、複合糖質、それらの誘導体又は類縁体)の残基を示す。

(d₁)及び(e)においてm < m'の場合には、2級水酸基よりも先に隣の1級水酸基が遊離し、この際エドマン分解の3段階目の酸性条件にすると、2級水酸基上の保護基が転移してしまうため、m、m'とすることが必要である。同様の理由から、(f)においてはm、m''とすることが必要である。

【0014】

本発明において、「誘導体」とは、ある化合物の一部を他の原子で置換した化合物(例えば、グルコースの環内酸素原子を窒素原子に置換したノジリマイシン、グルコースの3位水酸基をデオキシ化し、水素原子に置換したデオキシグルコースなど)や官能基で置換した化合物(例えば、グルコサミンのアミノ基の水素原子をアセチル基に置換したN-アセチルグルコサミン、グルコサミンのアミノ基の水素原子を脂肪酸に置換し、更に水酸基の水素原子を脂肪酸基に置換したりリポドA構成糖、シアル酸のN-アセチル基を水酸基に置換したKDNなど)等を指す。また「類縁体」とは、構成元素は似ているが、全く構造が違うものを指す。例えば、ルイス式血液型の様にグルコサミンの3位にガラクトースが結合し、4位にフコースが結合しているLe^aとグルコサミンの4位にガラクトースが結合

10

20

30

40

50

し、3位にフコースが結合しているLe^x、または、D-ガラクトースに対するL-ガラクトース、ラクトース(ガラクトース 1-4グルコース)に対するガラクトース 1-3グルコース、および、ガラクトース 1-4グルコース等が挙げられる。

【0015】

本発明において、アクセプター及びドナーとして糖を使用する場合、両者の結合の際、アノメリック位の立体を制御する必要があるが、2位水酸基がエクアトリアルの場合において、結合を選択的に形成する為には、2位水酸基を隣接基効果のある保護基(例えば、ベンゾイル基、ピバロイル基等のアシル系保護基)で保護したドナーを用いることが好ましく、結合を選択的に形成する為には、2位水酸基を隣接基効果のない保護基(例えば、ベンジル基等)で保護し、エーテル系溶媒(例えば、シクロペンチルメチルエーテル等)を溶媒として用いることが好ましい。

10

【発明の効果】

【0016】

本発明では、特定の位置の水酸基をFmoc(Y)基を代表とするW基(Wは塩基性、酸化剤、フッ素化合物、光分解、酵素反応で脱離可能な保護基)で保護し、他の水酸基をBoc(Y)mを代表とする、A(Y)m基(Aは酸性、遷移金属又は遷移金属有機錯体、光分解、酵素反応で脱離可能なアミノ基の保護基を示す。ただし、AがWと同一であることはなく、Wの脱離条件でAが脱離することはない。)により保護されたアクセプターを使用しているため、エドマン分解の工程中に、(Y)m基が、遊離した水酸基に転移することが抑制され、選択的に化合物(典型的には糖鎖)ライブラリーを合成することができる。

20

また、本発明においてドナー糖として特定の保護誘導体を使用すると、体を選択的に形成することができ、選択的に糖鎖ライブラリーを合成することができる。

【発明を実施するための最良の形態】

【0017】

本発明者らは、上記の課題の内、Y基が転移する問題を解決すべく鋭意検討を重ねた。

上記特許文献1(特開2005-75729)による方法をいくつか検討し、Y基が結合した炭素原子に隣接する炭素原子に転移しない条件を確立しようとしたが、隣接する炭素原子に結合した水酸基が遊離のときに、酸を使用すると、以下のスキーム3に示すように、BocY基の転移が避けられないことを見出した。この転移は、3位水酸基から4位水酸基への転移だけでなく、4位水酸基から3位水酸基への転移も観測された。

30

すなわち、隣の水酸基が遊離の時にTFA(酸)を使い、Boc基を除去し、その後再Boc化を、以下のスキーム3に示す様々な条件で行ったが、TFAを使うと必ず転移する事が分かった。

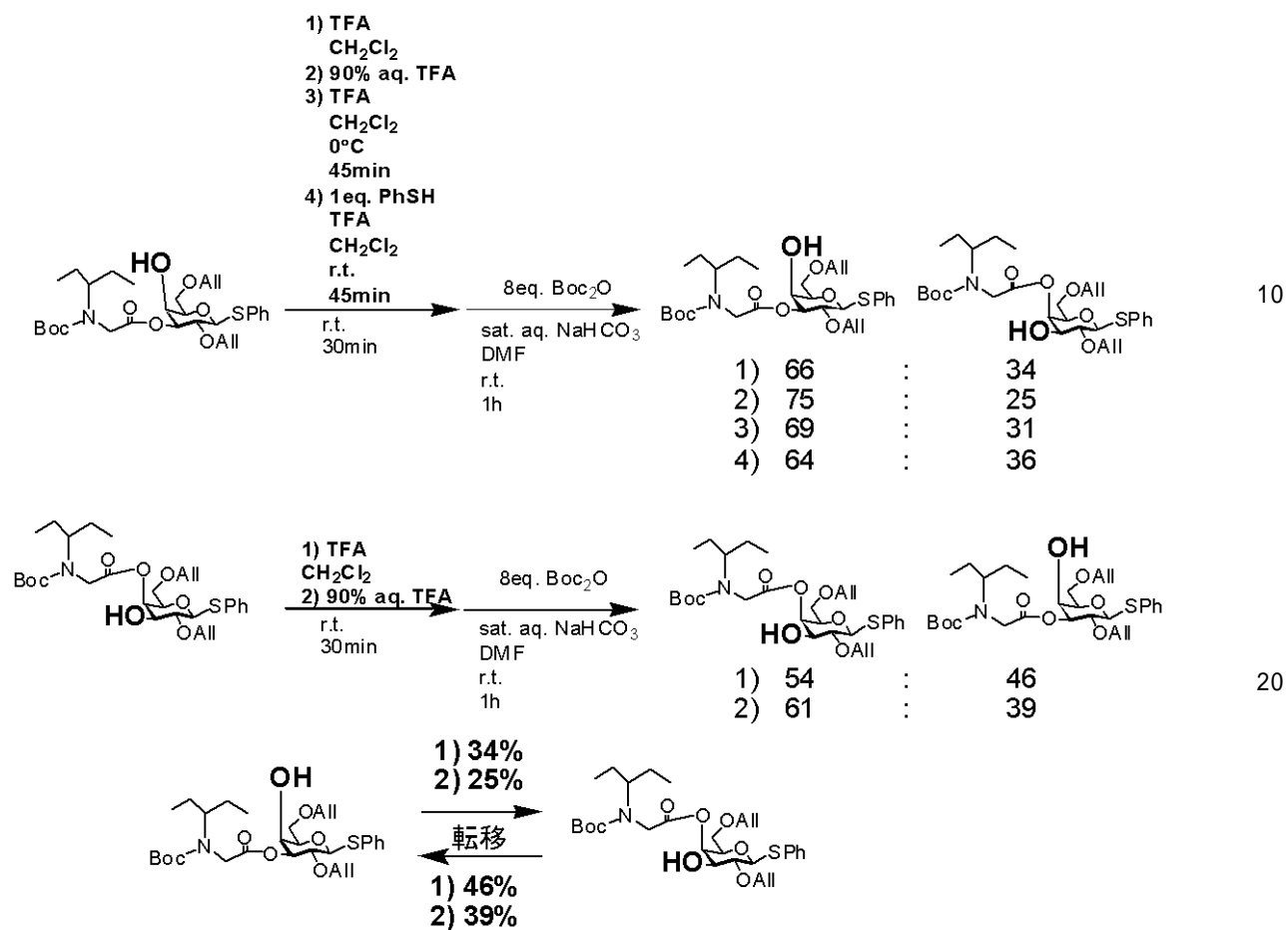
40

【0018】

50

スキーム 3

【化 4】



【 0 0 1 9 】

スキーム 4 に示すように、Y 基として、グリシン誘導体以外の他の 4 種類のアミノ酸で検討したが、いずれの場合にも転移が観測された。

【 0 0 2 0 】

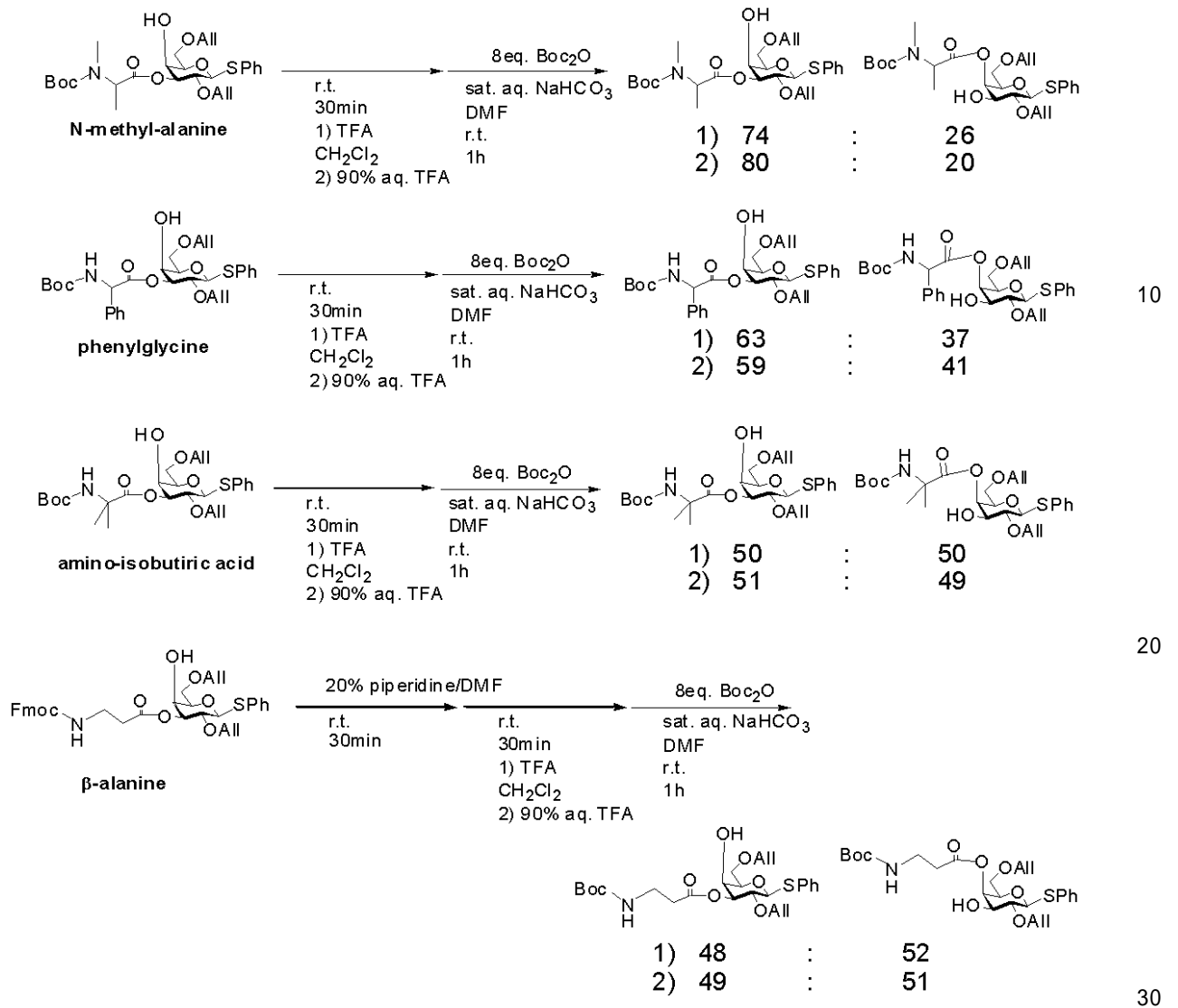
スキーム 4

30

40

50

【化5】



【0021】

ガラクトースの3, 4位水酸基間は、非常に転移しやすい関係にある。なぜなら3, 4位がシスの関係にあり、水酸基間の距離が非常に短い為である。糖の隣り合った水酸基には3種類の関係があり、1番目として、1級水酸基と2級水酸基という関係、2番目として、2級水酸基どうしシスの関係にあるもの、3番目として、2級水酸基どうしがトランスの関係にあるものである。この中で、もっとも転移しやすい関係は水酸基どうしの距離がもっとも近いシスの関係にあるものである。つまり、ガラクトースの3, 4位水酸基間の転移を完全に抑えることは、すべての糖のあらゆる水酸基間の転移を抑えることを可能にする代表例を示したと言える。

【0022】

そこで、隣の水酸基が遊離のときに酸性条件にさらすと、Y基が転移してしまうことより、隣の水酸基が遊離のときに酸性条件にさらさなければ全く転移しないと考へつた。つまり、隣の水酸基が遊離のときに酸性条件にさらさなくても特定の水酸基を選択的に遊離させることが出来るシステムとして、転移する可能性のある水酸基の保護基には全く酸性条件を使わないで脱保護可能な中性又は塩基性で脱離可能な保護基を用いることとした。その代表的なものとしてFmoc基で保護された1重合のY基がある。Fmoc基で保護された1重合のY基は、塩基性のピペリジンで、まずはFmoc基を除去し、その後塩基性条件下、PITCを導入すると水酸基を選択的に遊離せしめることが可能である。この一連の条件はすべて塩基性であり、転移のおそれのある酸性条件にはいっさいない為、いくら転移しやすい水酸基を保護したとしても全く転移する可能性はない。また、F

10

20

30

40

50

m o c 基で保護された 1 重合の Y 基の他にも、レプリニル基（塩基性条件のヒドラジン酢酸により除去可能）、F m o c 基（塩基性条件のピペリジンにより除去可能）、M P M 基（中性条件の D D Q により除去可能）等で保護しても全く転移する可能性はない。この様にして選択的に遊離した水酸基に所望のドナー糖又はキャッピング基を導入した後、隣の Y 基を除去する。ここで、Y 基の除去に際し、いくら酸性条件にさらしたとしても、転移する先の水酸基は既にドナー糖又はキャッピング基により塞がっているため転移できない。つまり、第一に中性又は塩基性で脱離可能な保護基を除去、その後、酸性で脱離可能な基、例えば、B o c 基で保護された B o c (Y) m 基を順番に除去していくことにより選択的に目的の水酸基のみを遊離させることが可能である事を見出し、本発明を完成するに至った。

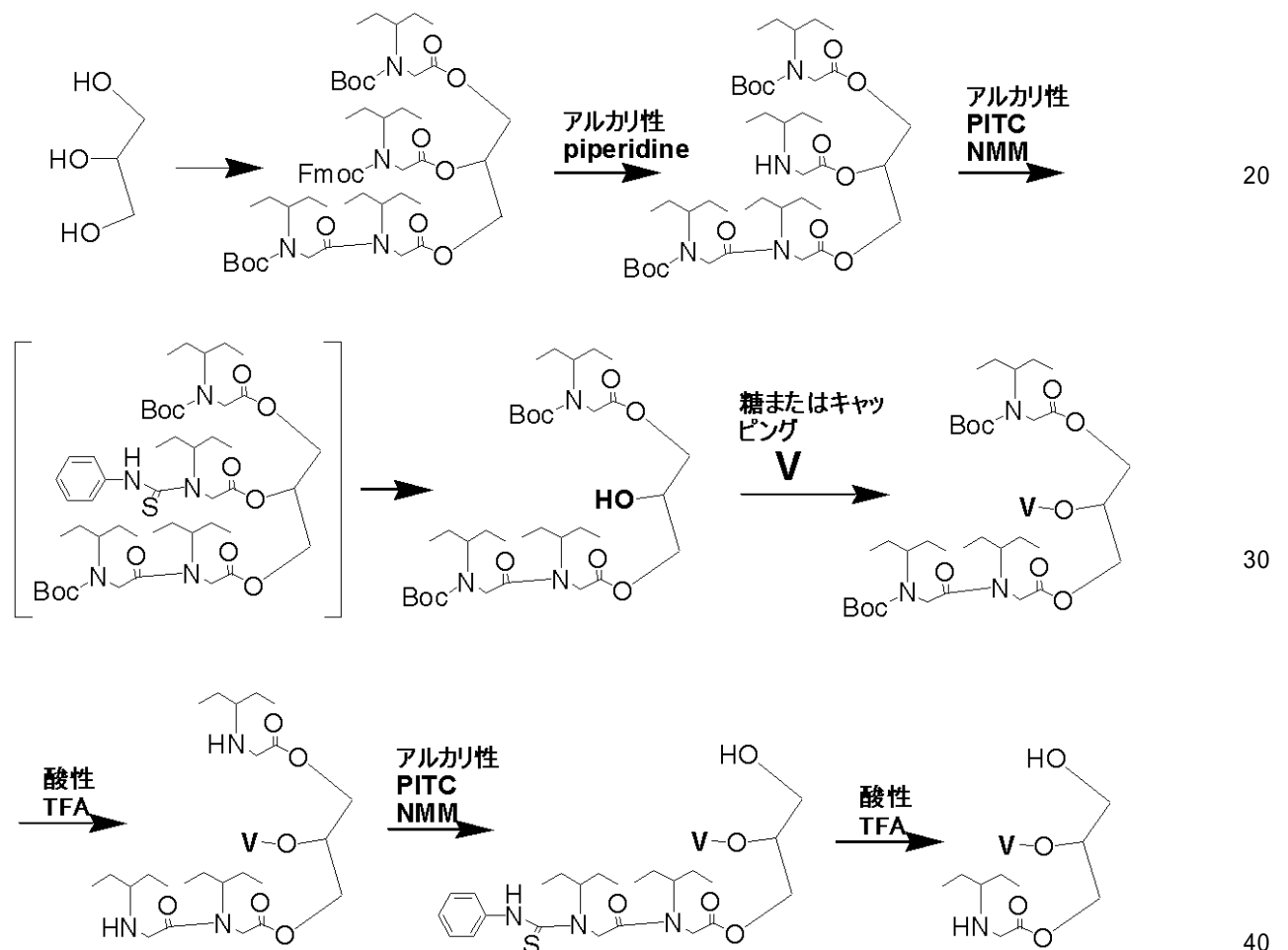
10

【 0 0 2 3 】

スキーム 5 に、隣接する 3 個の炭素原子にそれぞれ水酸基が結合している糖をアクセプターとして使用する場合の例を示す。

スキーム 5

【 化 6 】



【 0 0 2 4 】

すなわち、スキーム 5 に示すように、隣接する 3 個の炭素原子にそれぞれ水酸基が結合している糖を使用する場合、中央の炭素原子に結合した水酸基を F m o c 基（中性又は塩基性で脱離可能な保護基）で保護された重合度 1 の Y 基で保護し、他の水酸基を B o c 基（酸性で脱離可能な保護基）で保護された重合度 1 と重合度 2 の Y 基で保護する。まず、F m o c 基を除去し、P I T C により中央の水酸基を選択的に遊離させる。その後、その水酸基に、ドナー糖又は、水酸基のキャッピング剤を結合させる。

次に、B o c 基をトリフルオロ酢酸にて除去する。ここで、酸性条件になるが、水酸基は一つも遊離していない為、転移は起こらない。その後、P I T C を結合させる。ここで、水酸基が遊離するが、塩基性である為、転移は起こらない。その後 P I T C が結合した

50

、重合度2のY基をトリフルオロ酢酸により除去し重合度を一つ下げる。ここで酸を用いるが、Y基の隣の水酸基が遊離していない為、転移は起こらない。

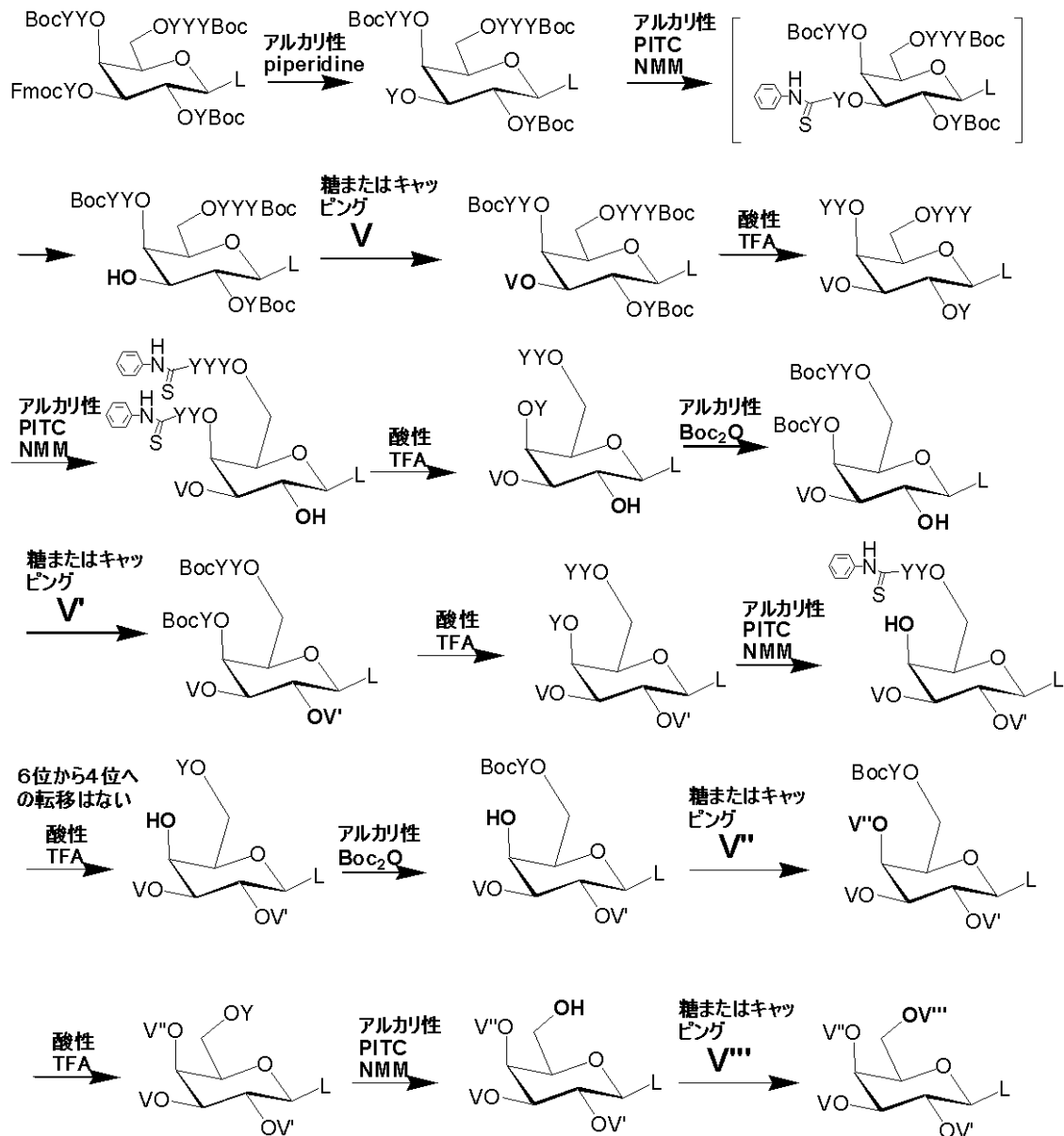
このように、隣接する3個の炭素原子にそれぞれ水酸基が結合している場合、中央の炭素原子に結合した水酸基をFmoc基で保護された重合度1のY基(中性又は塩基性で脱離可能な保護基)で保護し、他の水酸基をBoc基(酸性で脱離可能な保護基)で保護された重合度1と重合度2のY基で保護することにより、全く転移を起こすことなくY基を選択的に除去することが可能になる。

また、今までの知見から(特開2005-75729の実施例より)、一般的な単糖において、1級水酸基から2級水酸基へのY基の転移(ガラクトースの場合、6位水酸基から4位水酸基への転移)は観測されていない為、仮に単糖すべての水酸基をY基により保護しようとする、下記のスキーム6に示すような順番になる。ここではガラクトースを例にとって説明する。

【0025】

スキーム6

【化7】



【0026】

まず、3位水酸基にFmoc基で保護された重合度1のY基(中性又は塩基性で脱離可能な保護基)を導入し、2位、4位、6位水酸基にはそれぞれ、Boc基(酸性で脱離可能な保護基)で保護された重合度1、重合度2、重合度3のY基を導入する。先の例と同

10

20

30

40

50

様に、最初に F m o c 基で保護された Y 基を除去し、ついで、B o c 基で保護された Y 基を重合度の少ない順に除去していく。唯一隣の水酸基が遊離の時に T F A を使う段階が、4 位水酸基が遊離で、6 位の Y 基の重合度を下げる時であるが、特開 2 0 0 5 - 7 5 7 2 9 の実施例にもあるように、6 位から 4 位水酸基に Y 基は転移しない。そのため、この手順で行えば、全く Y 基が転移することなく、目的通り水酸基を選択的に遊離させる事が出来る。

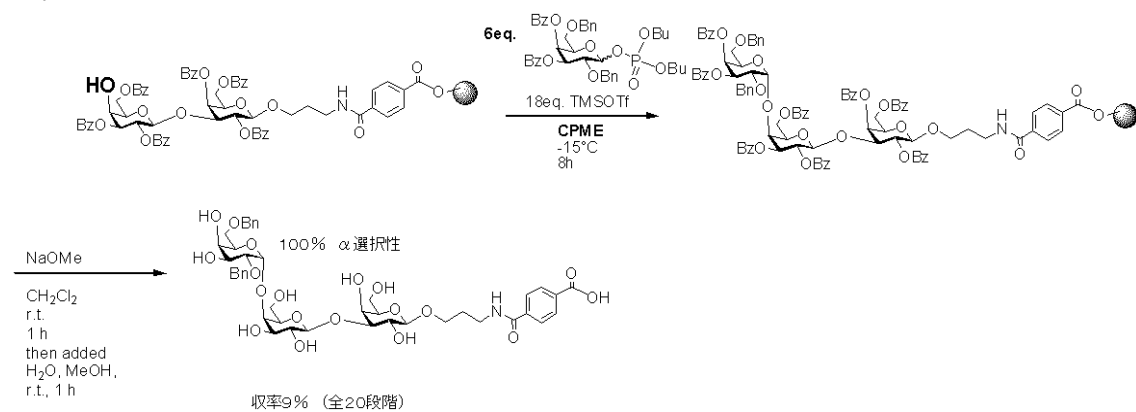
【 0 0 2 7 】

さらに、本発明者らは、上記の課題のうち、結合を選択的に形成する問題を解決すべく鋭意検討を重ねた。一般的に言われている、2 位水酸基にエーテル系保護基、ここでは、ベンジル基を選択し、反応溶媒として種々のエーテル系溶媒を用いて、特に、固相樹脂上で検討を行った。その結果、ドナー糖として下記のスキーム 7 に示す O - 3 , 4 - ジ - O - ベンゾイル - 2 , 6 - ジ - O - ベンジル - , - D - ガラクトピラノシル ジブチルホスフェートを用い、活性化剤として TMSOTf をドナー糖に対して 3 倍当量用い、溶媒としてシクロペンチルメチルエーテル (C P M E) を用い、- 1 5 ° C にて反応を行うと、選択的に結合を形成できる事を見いだした。下記のスキーム 7 に示すように 4 種類の異なるアクセプター糖に対して、いずれも 1 0 0 % 結合にて結合を形成する事が出来た。

【 0 0 2 8 】

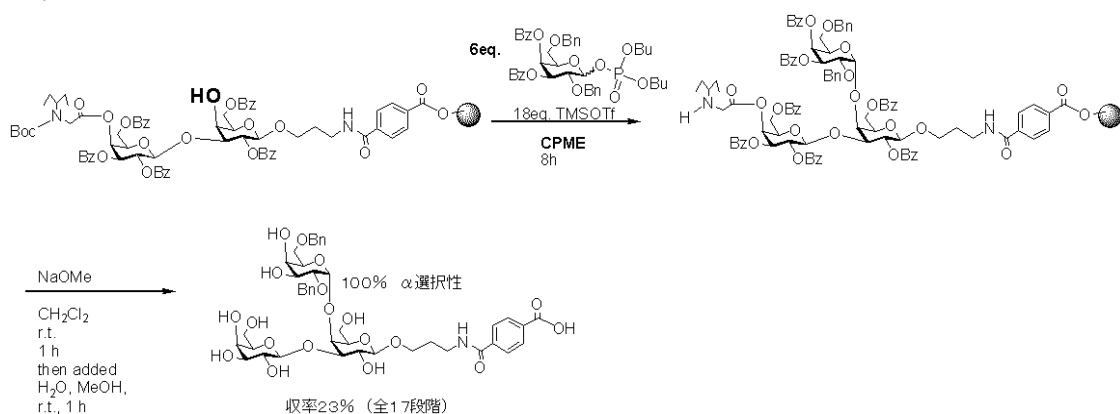
スキーム 7

【化 8】



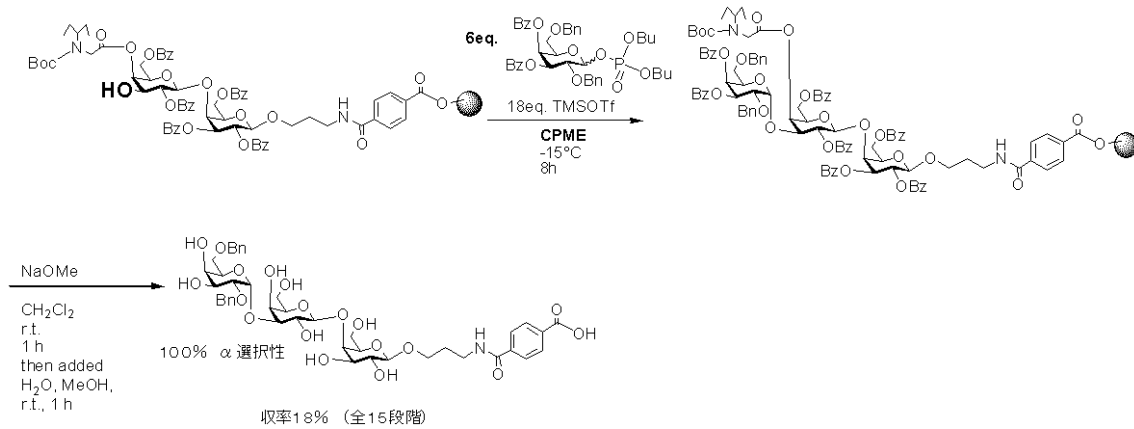
【 0 0 2 9 】

【化 9】



【 0 0 3 0 】

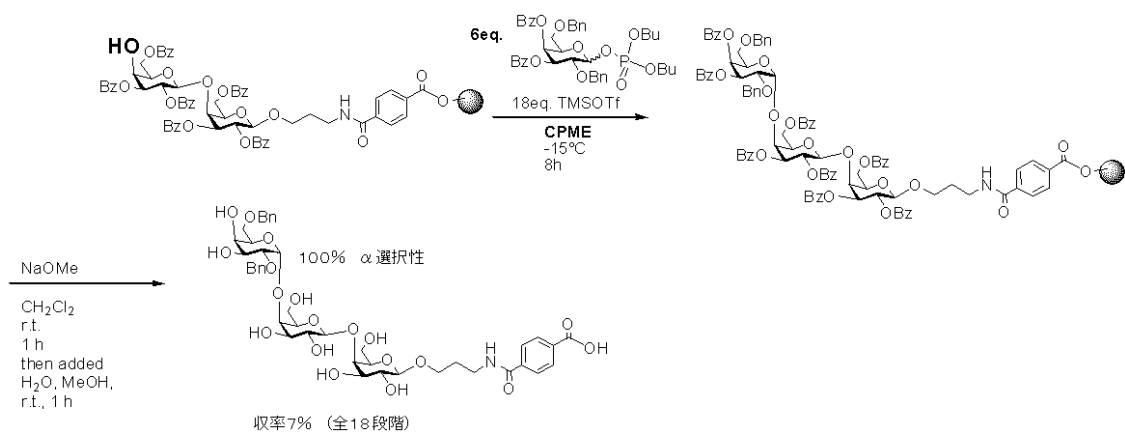
【化10】



10

【0031】

【化11】



20

【0032】

つまり、体を形成する為には、2位水酸基をベンジル基で保護したジブチルフォスフェートドナーを用い、ドナーに対して1～6倍当量、好ましくは約3倍当量のTMSOTfを用い、溶媒としてはCPMEを用い、0～-40℃、好ましくは約-15℃で反応を行えば選択的に結合を形成できる。

30

この手法により、3糖目のガラクトースを導入する際のアノメリック位の立体を100%制御することができ、3,4位結合のガラクトース三糖から成るライブラリー、全20種類を合成する事に成功した。

40

【0033】

【化 1 2】

ガラクトース3, 4位結合から成る三糖ライブラリー
(全20種類の組み合わせが可能)

- | | |
|---|---|
| 1. Gal β (1-3) {Gal β (1-4)} GalR | 11. Gal β (1-3) {Gal α (1-4)} GalR |
| 2. Gal β (1-3) Gal β (1-3) GalR | 12. Gal α (1-3) {Gal β (1-4)} GalR |
| 3. Gal β (1-4) Gal β (1-3) GalR | 13. Gal α (1-3) Gal β (1-3) GalR |
| 4. Gal β (1-3) Gal β (1-4) GalR | 14. Gal β (1-3) Gal α (1-3) GalR |
| 5. Gal β (1-4) Gal β (1-4) GalR | 15. Gal α (1-4) Gal β (1-3) GalR |
| 6. Gal α (1-3) {Gal α (1-4)} GalR | 16. Gal β (1-4) Gal α (1-3) GalR |
| 7. Gal α (1-3) Gal α (1-3) GalR | 17. Gal α (1-3) Gal β (1-4) GalR |
| 8. Gal α (1-4) Gal α (1-3) GalR | 18. Gal β (1-3) Gal α (1-4) GalR |
| 9. Gal α (1-3) Gal α (1-4) GalR | 19. Gal α (1-4) Gal β (1-4) GalR |
| 10. Gal α (1-4) Gal α (1-4) GalR | 20. Gal β (1-4) Gal α (1-4) GalR |

10

20

$$R = \beta(1-x)$$

【0 0 3 4】

つまり、本発明の方法を用いれば、あらゆる糖鎖のライブラリー合成が可能になり、かつ、あらゆる糖鎖の自動合成も可能になる。本発明の方法は、隣接する2個の炭素原子にそれぞれ結合した2個の水酸基（例えばガラクトースの場合では、2位及び3位水酸基、3位及び4位水酸基）を所望のドナー糖又はキャッピング基との結合に供与させたいアクセプター糖、あるいは隣接する3個の炭素原子にそれぞれ結合した3個の水酸基（例えばガラクトースの場合では、2位、3位及び4位水酸基）を所望のドナー糖又はキャッピング基との結合に供与させたいアクセプター糖、更には1級水酸基及び、その隣接する水酸基（例えばガラクトースの場合では、4, 6位水酸基、3, 4, 6位水酸基、さらに2, 3, 4, 6位水酸基）を所望のドナー糖又はキャッピング基との結合に供与させたいアクセプター糖として使用する場合等に利用可能である。

30

このようなアクセプター糖としては、6炭糖、例えば、グルコース、ガラクトース、マンノース、グルコサミン、ガラクトサミン、マンノサミン、フコース、アロース、アルトロース、グロース、イドース、タロース、グルクロン酸、ガラクツロン酸、マンヌロン酸、イズロン酸、ソルボース、タガトース、フルクトース、プシコース等、5炭糖、例えば、アラビノース、キシロース、リボース、リキソース、リブロース、キシルロース等、更に、9炭糖のシアル酸等、これらのオリゴ糖、複合糖質、これらの誘導体及び類縁体等が挙げられる。

【0 0 3 5】

ドナー糖としては、アクセプター糖として例示した上記化合物が挙げられる。ドナー糖のアノメリック位水酸基は、リン酸エステル基、トリクロロアセトイミデート基、フェニルチオ基、メチルチオ基等、化学的に活性化可能な置換基に変換しておく必要がある。更にアノメリック位以外の水酸基の中で、後に他のドナー糖、又はキャッピング基を導入する予定の水酸基には適切な重合度で、且つ適切な保護基を有するY基、又は、中性又は塩基性で脱離可能な保護基W基を導入し、それ以外の水酸基はベンゾイル基、ベンジル基、アセチル基等のY基の重合度を減少させるエドマン分解の反応条件及び、縮合条件さらには、中性又は塩基性条件で脱離可能な保護基Wの除去条件に安定な保護基を導入する必要がある。

40

アクセプター糖とドナー糖の反応は、公知の条件、例えば、活性化剤としてTMSOT

50

f、 BF_3OEt_2 、NIS-TfOH等を用い、反応溶媒としてジクロロメタン、クロロホルム、アセトニトリル、DMF、THF、トルエン、ベンゼン等中、温度 - 40 ~ 50 で5分 ~ 24時間行えば良い。

【0036】

アクセプター糖とドナー糖の反応は液相中で行っても良いが、反応後の精製を簡単にし、且つライブラリー合成に必須なパラレル合成を可能せしめる観点から、アクセプター糖を固相に固定しておくことが好ましい。この際、アクセプター糖は、固相に直接固定しても良いが、目的の糖鎖を固相より切り出すためには、リンカーを介して固相に固定しておくことが好ましい。このようなリンカーとしては、一端に一連の糖鎖合成において化学的に安定で且つ、特定の反応条件により切り出すことが可能な固相結合用の官能基（例えば、カルボキシル基、ベンジルエーテル基等）、他端にドナー糖結合用の官能基（例えば、水酸基、カルボキシル基、アミノ基等）を有するものであれば良く、具体例としては、6-ヒドロキシヘキサン酸、グリシン、2-(6-ヒドロキシヘキサンアミド)酢酸、4-(6-ヒドロキシヘキサンアミド)安息香酸等が挙げられる。

10

固相としては、官能基を有するプラスチック、ポリスチレン、ポリエチレン、ポリプロピレン、ガラス、シリカ等が挙げられる。例えば、表面に水酸基を有する樹脂や、アミノ基を有する樹脂等が挙げられる。水酸基を有する樹脂の具体例としては、ヒドロキシメチルポリスチレン (2.0 mmol/g)、4-ヒドロキシメチル安息香酸 AM 樹脂 (1.16 mmol/g)、4-ヒドロキシメチル安息香酸PEGA 樹脂 (0.30 mmol/g)、TG HMBA 樹脂 (0.26 mmol/g)等が、アミノ基を有する樹脂の具体例としては、アミノメチル化ポリスチレン (AM 樹脂) (1.13 mmol/g)、TG アミノ樹脂 (0.38 mmol/g)、アミノ PEGA 樹脂 (0.33 mmol/g)等が挙げられる。括弧内にローディング値を示す。

20

また、本発明に使用されるアクセプター糖の具体例を以下に示す。

30

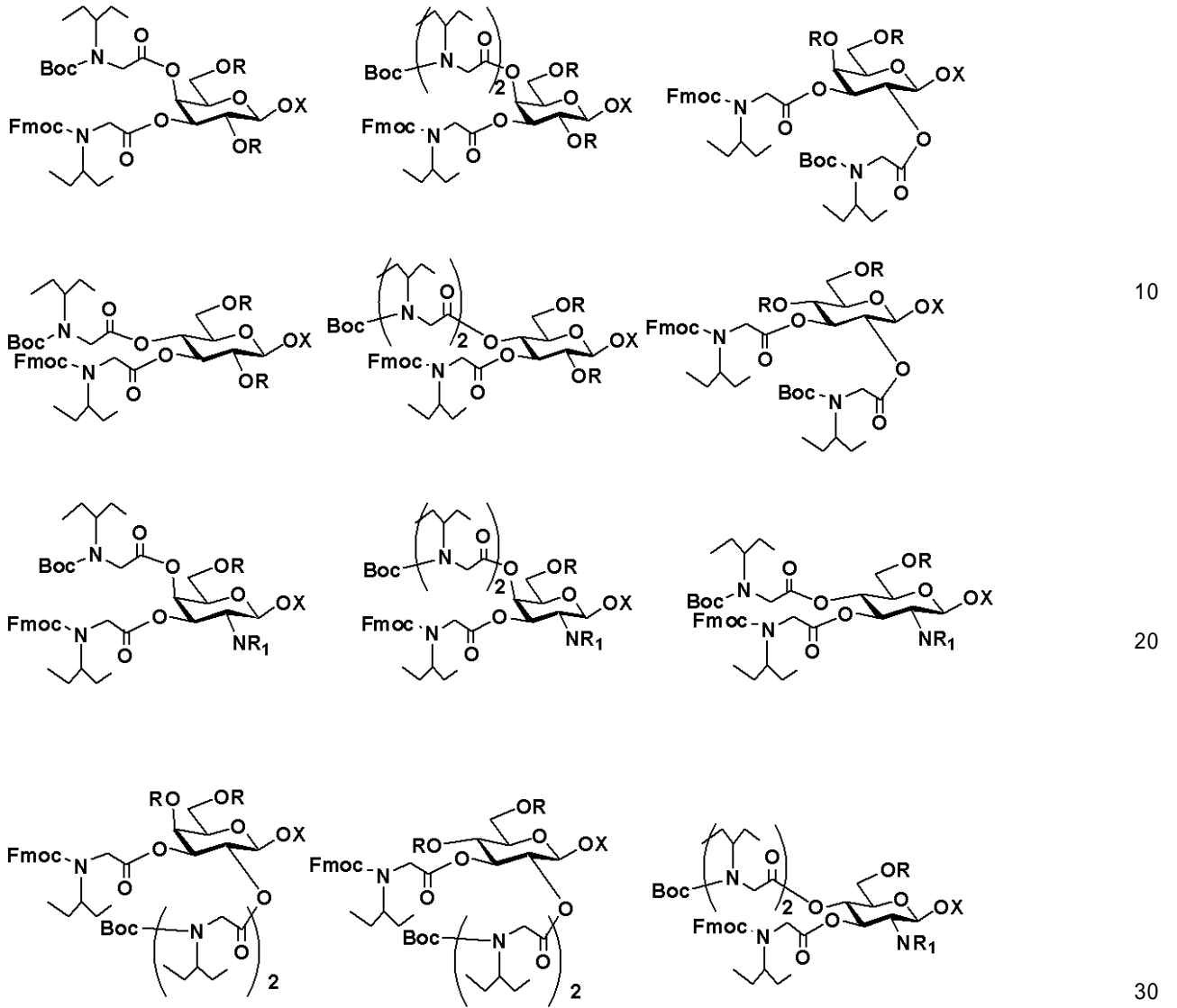
40

【0037】

(a)の具体例

50

【化13】

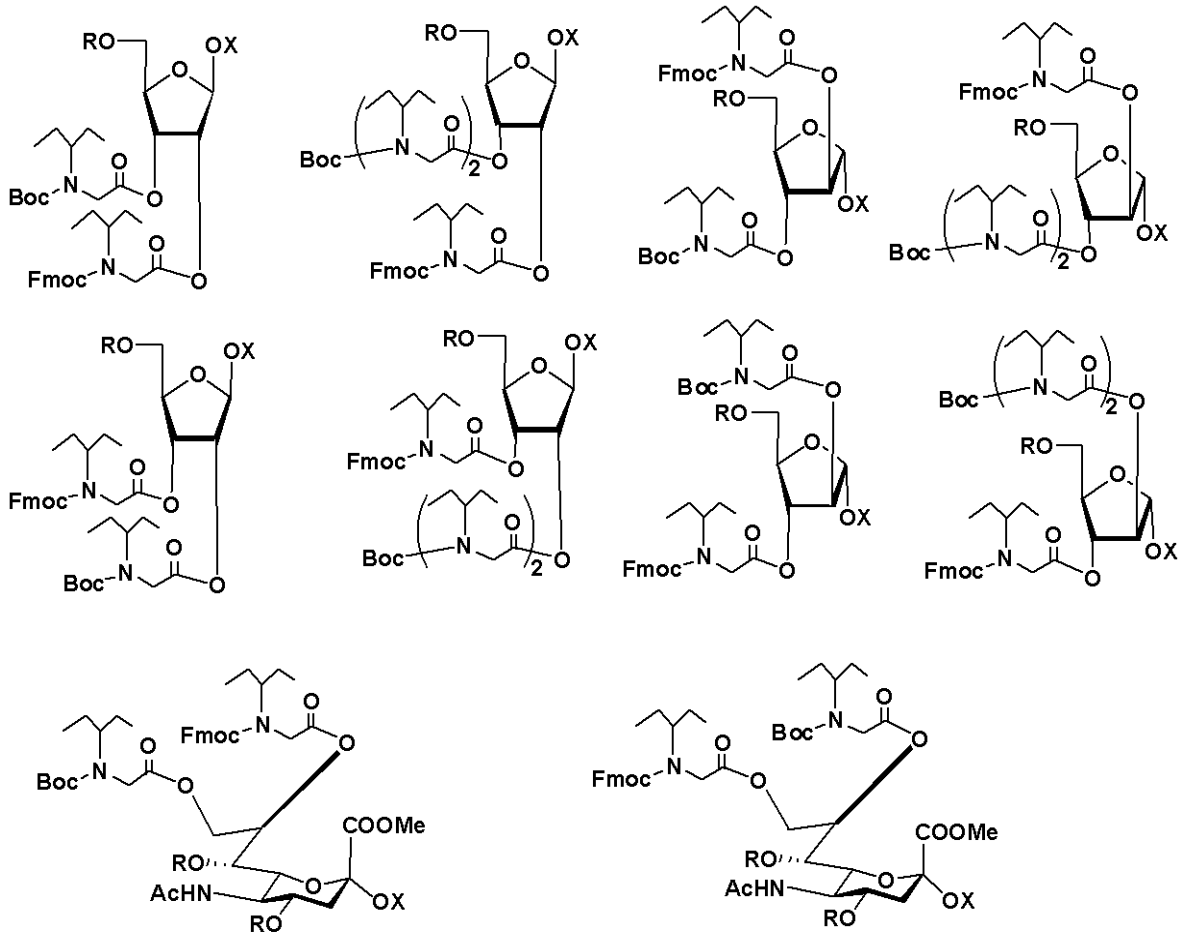


R= Bz又は Bn

R₁はアミノ基の保護基

Xはリンカーを介し又は介さずに結合した固相、水酸基を有する糖質、複合糖質、又はそれらの誘導体もしくは類縁体の残基

【化14】



10

20

R= Bz又は Bn

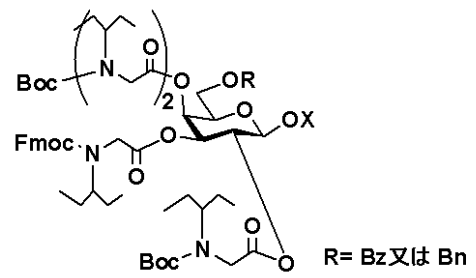
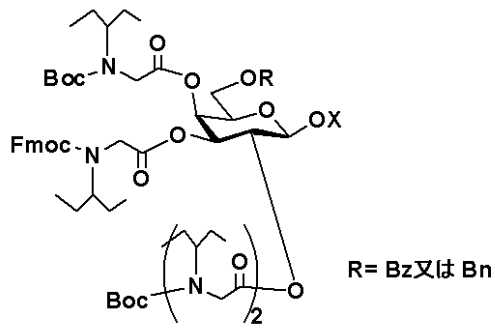
R₁はアミノ基の保護基

Xはリンカーを介し又は介さずに結合した固相、水酸基を有する糖質、複合糖質、又はそれらの誘導体もしくは類縁体の残基

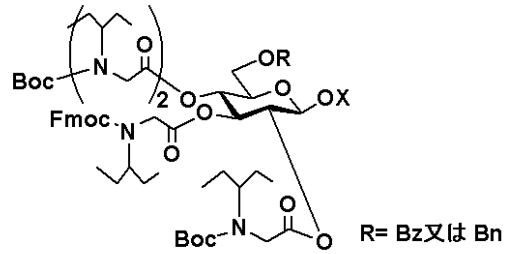
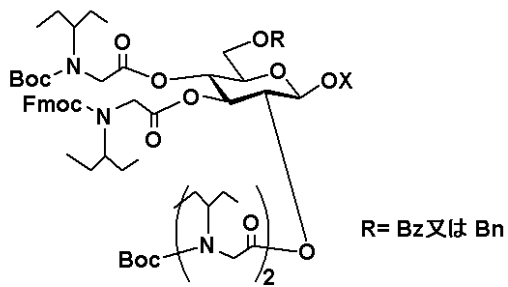
30

40

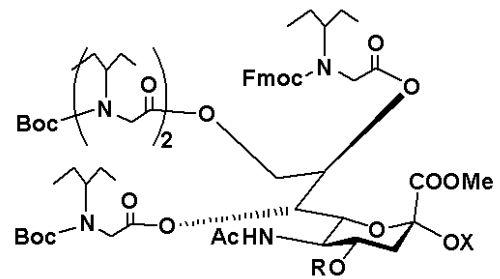
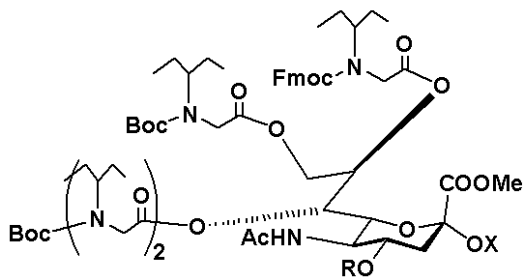
(b)の具体例
【化15】



10



20



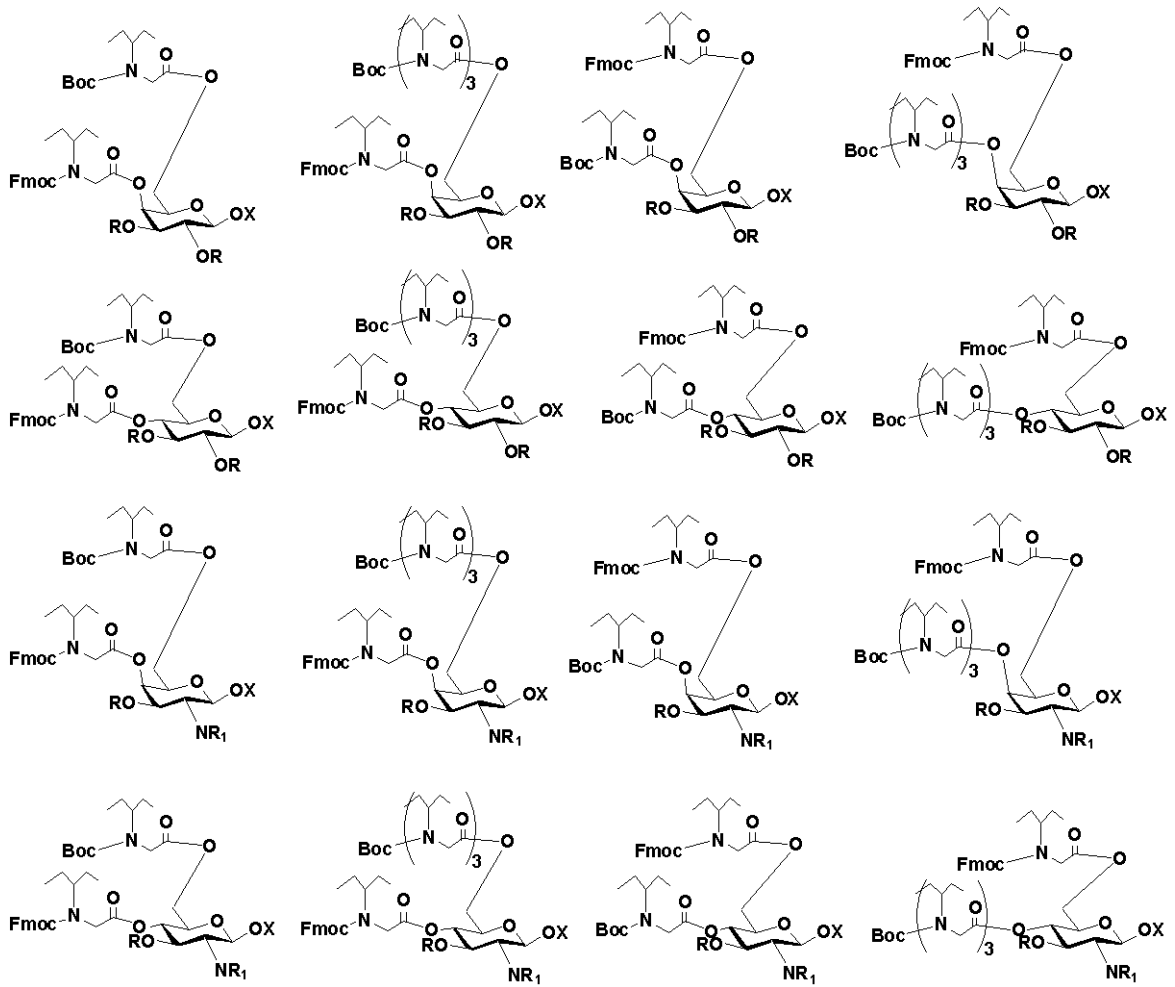
R= Bz又は Bn

Xはリンカーを介し又は介さずに結合した固相、水酸基を有する糖質、複合糖質、又はそれらの誘導体もしくは類縁体の残基

30

40

(c)の具体例
【化16】



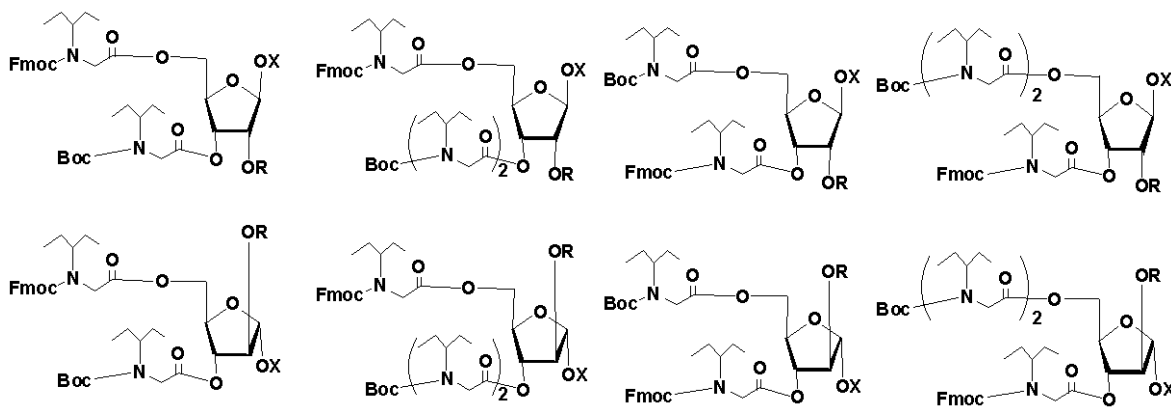
R= Bz又は Bn
 R₁はアミノ基の保護基
 Xはリンカーを介し又は介さずに結合した固相、水酸基を有する糖質、複合糖質、又はそれらの誘導体もしくは類縁体の残基

10

20

30

【0041】
【化17】



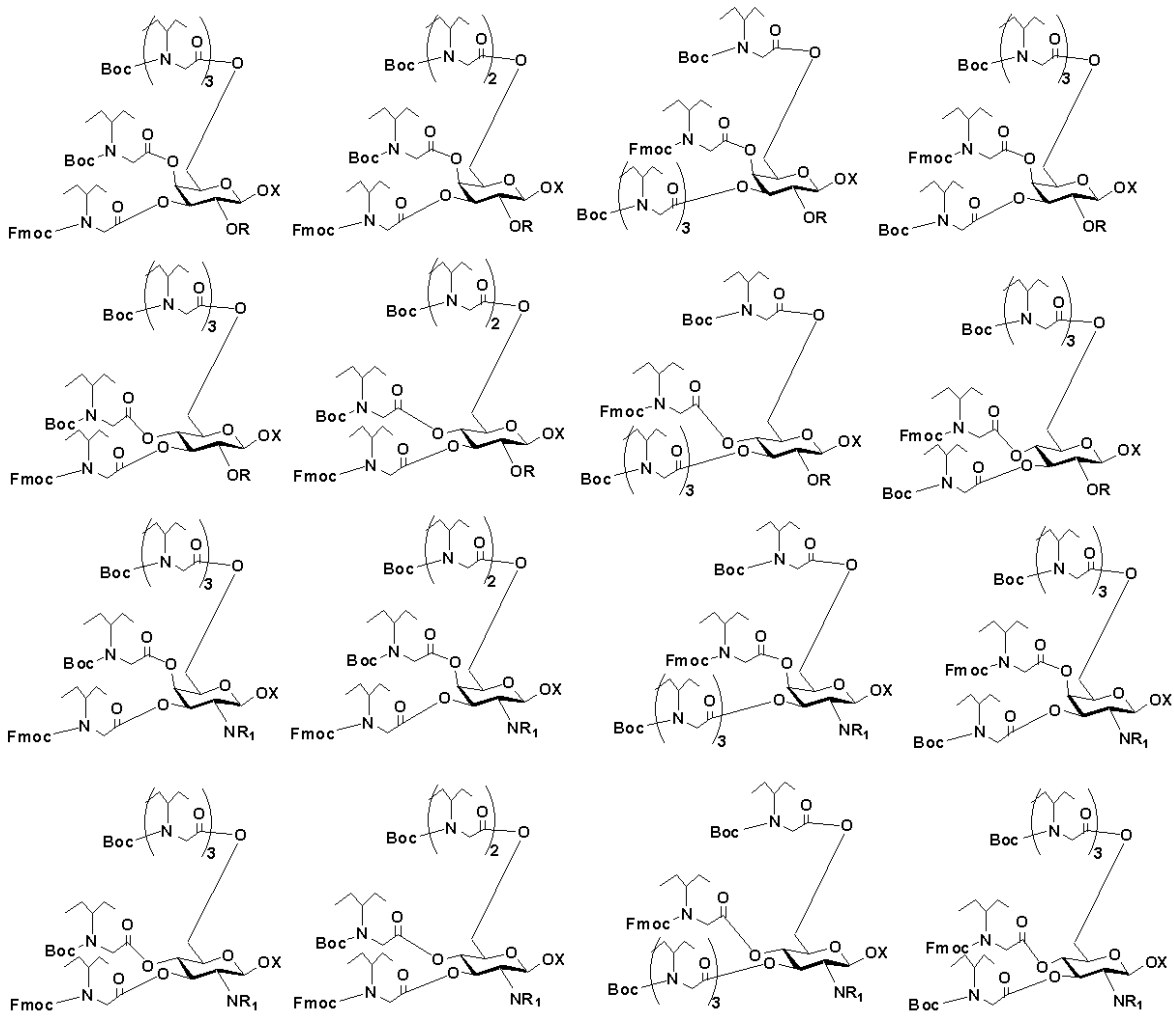
R= Bz又は Bn
 Xはリンカーを介し又は介さずに結合した固相、水酸基を有する糖質、複合糖質、又はそれらの誘導体もしくは類縁体の残基

40

【0042】

50

(d)の具体例
【化18】



10

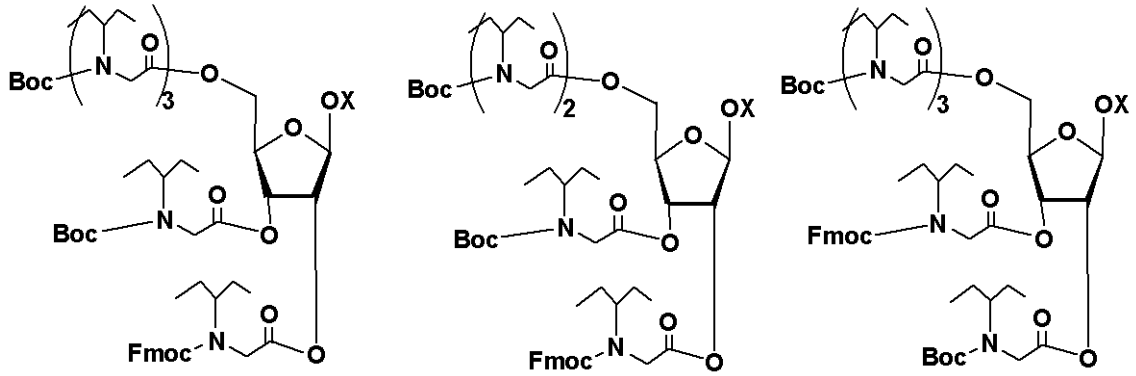
20

30

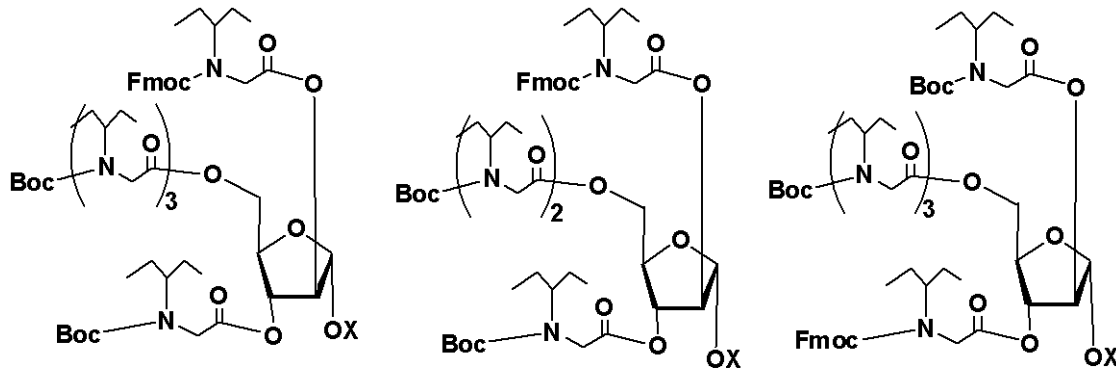
R = Bz又はBn
 R₁はアミノ基の保護基
 Xはリカーを介し又は介さずに結合した固相、水酸基を有する糖質、複合糖質、又はそれらの誘導体もしくは類縁体の残基

40

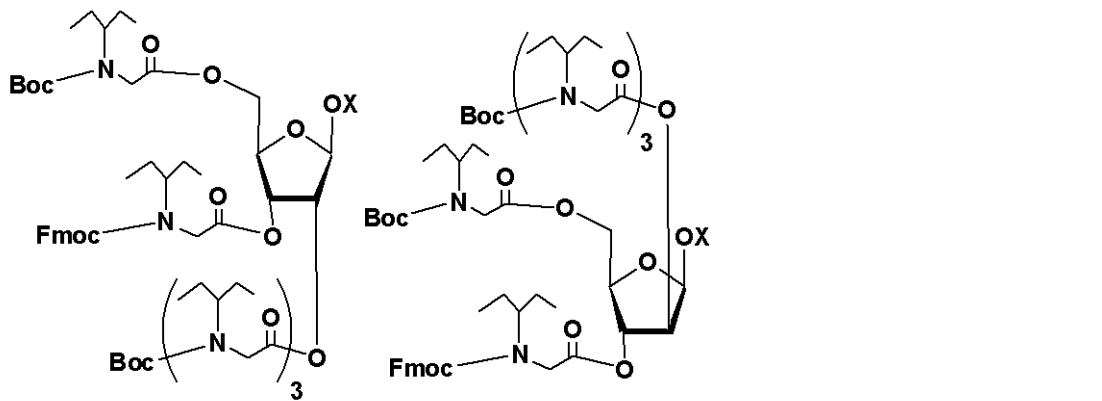
【化19】



10



20



30

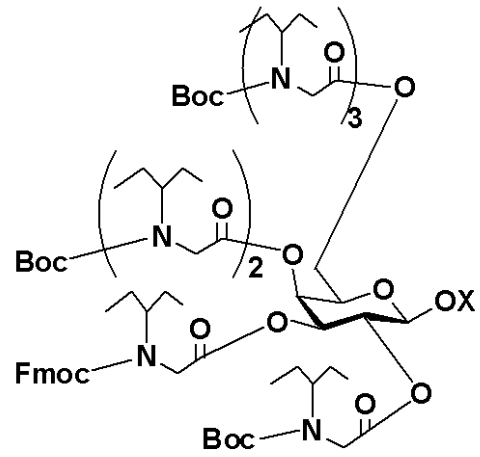
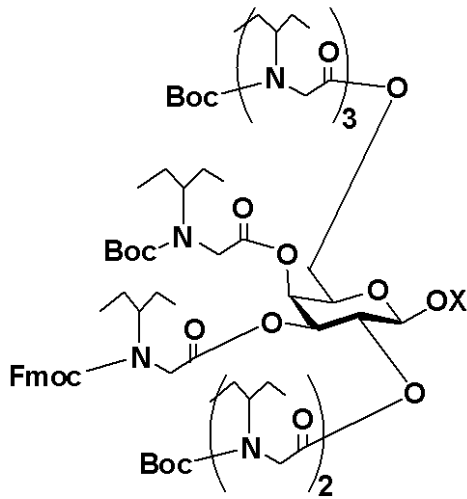
Xはリンカーを介し又は介さずに結合した固相、水酸基を有する糖質、複合糖質、又はそれらの誘導体もしくは類縁体の残基

40

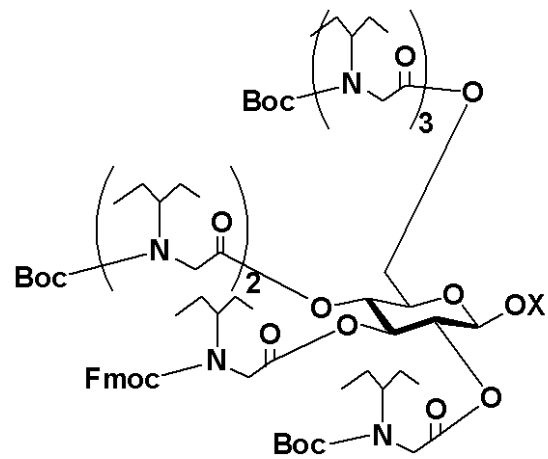
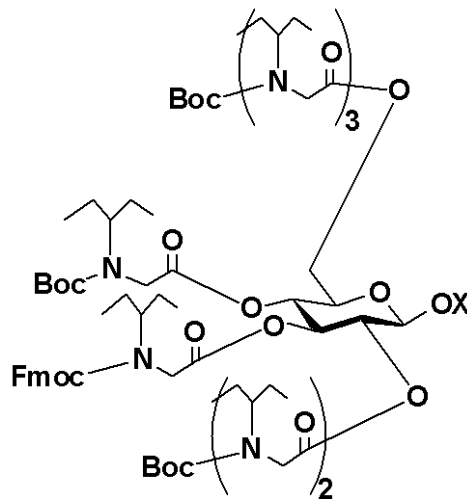
【0044】
(e)の具体例

50

【化20】



10



20

Xはリンカーを介し又は介さずに結合した固相、水酸基を有する糖質、複合糖質、又はそれらの誘導体もしくは類縁体の残基

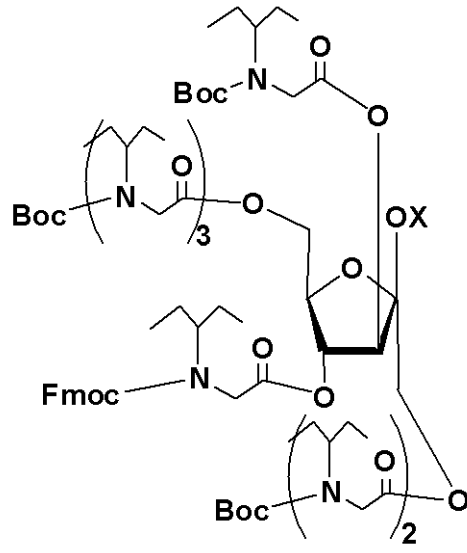
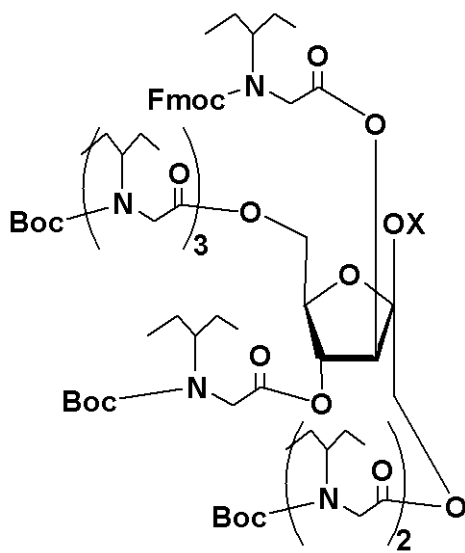
30

40

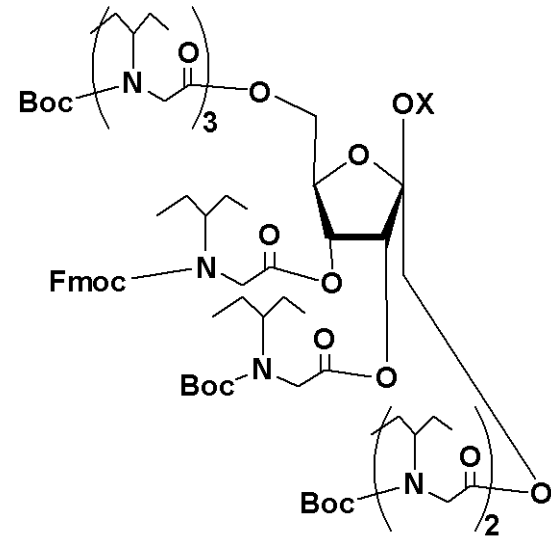
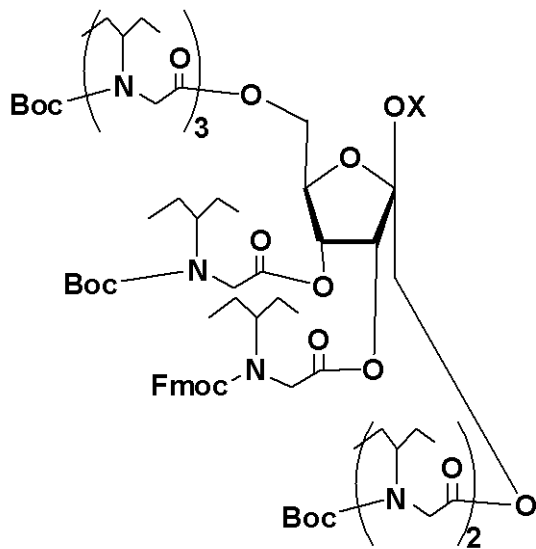
【0045】
(f)の具体例

50

【化 2 1】



10



20

30

Xはリンカーを介し又は介さずに結合した固相、水酸基を有する糖質、複合糖質、又はそれらの誘導体もしくは類縁体の残基

【 0 0 4 6 】

本発明において、中性又は塩基性で脱離可能な保護基Wの例としては、酸性で脱離可能な保護基A（例えば、Boc）で保護されたA（Y）m基に影響を与えないものであれば使用可能であり、塩基性条件下で脱保護可能な基、酸化剤により脱保護可能な基、フッ素化合物により脱保護可能な基、光分解により脱保護可能な基、酵素により脱保護可能な基が挙げられる。これらの基はすべて、本発明の「中性又は塩基性で脱離可能な保護基W」に包含される。

40

また、本発明において保護基Aの例としては、酸性条件下で脱保護可能な基、遷移金属または遷移金属有機錯体により脱保護可能な基、光分解により脱保護可能な基、酵素により脱保護可能な基が挙げられる。

【 0 0 4 7 】

水酸基の保護基Wと、アミノ基の保護基Aの具体例を表1～表3に示す。

【 0 0 4 8 】

50

水酸基の保護基Wの具体例

【表1】

脱保護試薬または方法	番号	構造式	保護基の名前
塩基性条件下で脱保護	1		chloroacetate ester
ヒドラジン酢酸	2		levulinate ester (Lev)
ピペリジン	3		alkyl 9-fluorenylmethyl carbonate (Fmoc)
酸化剤による脱保護	4		p-methoxybenzyl ether (MPM)
フッ素化合物による脱保護	5		t-butyltrimethylsilyl ether (TBDMS)
	6		t-butylbisdiphenylsilyl ether (TBDPS)
光分解による脱保護	7		3',5'-dimethoxybenzoin carbonate
酵素による脱保護	8		phenylacetate ester
	9		3-phenylpropionate ester

10

20

30

40

【0049】

アミノ基の保護基Aの具体例

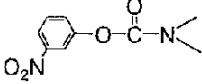
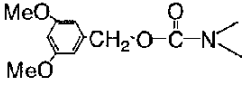
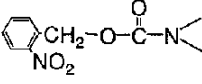
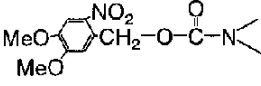
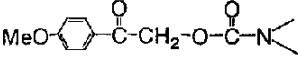
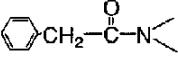
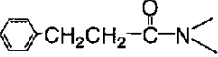
【表 2】

脱保護試薬または方法	番号	構造式	保護基の名前		
酸性条件による脱保護	トリフルオロ酢酸	A		2-trimethylsilyloxyethyl (Teoc)	
		B		t-butoxycarbonyl (Boc)	
		C		p-methoxybenzyloxycarbonyl (Moz)	
		D		1-methyl-1-phenylethoxycarbonyl	10
		E		benzyloxycarbonyl (Cbz or Z)	
		F		N-triphenylmethyl (Tr)	
		G		2,2,5,7,8-pentamethylchroman-6-sulfonyl (Pmc)	
遷移金属又は遷移有機金属による脱保護	亜鉛	H		2,2,2-trichloroethoxycarbonyl (Troc)	20
		Pd(PPh ₃) ₄	I		R = H allyloxycarbonyl (Alloc) R = Ph cinnamylloxycarbonyl (Coc) R = 4-NO ₂ C ₆ H ₄ 4-nitrocinnamylloxycarbonyl (Noc)

30

40

【表 3】

脱保護試薬または方法	番号	構造式	保護基の名前	
光分解による脱保護	光	J		<i>m</i> -nitrophenyloxycarbonyl
	K		3,5-dimethoxybenzyloxycarbonyl	
	L		<i>o</i> -nitrobenzyloxycarbonyl	
	M		3,4-dimethoxy-6-nitrobenzyloxycarbonyl	
	N		4-methoxyphenacyloxycarbonyl	
酵素による脱保護	酵素	O		benzylcarbonyl
	P		2-phenylethylcarbonyl	

塩基性条件で脱保護できる基として、(1)クロロアセチル基が挙げられる。これは、水、ピリジン、20時間で、100%の収率にて除去可能である〔非特許文献2〕。(2)レプリニル基は、ヒドラジン酢酸、エタノール、トルエン、30分間で、97.8%の収率にて除去可能である〔非特許文献3〕。(3)Fmoc基は、ピペリジン、DMF、30分間で、100%の収率にて除去可能である〔非特許文献4〕。

酸化剤で脱保護できる基として、(4)MPM基は、ジクロロジシアノキノン(Dichlorodicyanoquinone)(DDQ)、ジクロロメタン、水、40分間で、84-93%の収率にて除去可能である〔非特許文献2〕。

フッ素化合物で脱保護できる基として、(5)TBDMs基及び(6)TBDPS基が挙げられ、これらの基は、HF・ピリジン、ピリジン、1時間～1日で、70-100%の収率にて除去可能である〔非特許文献2〕。

光分解で脱保護できる基として、(7)3',5'-ジメトキシベンゾインカーボネート(Dimethoxybenzoin carbonate)基は、光(350nm)、THFで、88~98%の収率にて除去可能である〔非特許文献2〕。

酵素で脱保護できる基として、(8)フェニルアセチル基は、ペニシリンGアシラーゼ、水、アセトニトリル、25℃、pH7.5で除去可能である〔非特許文献5〕。(9)3-フェニルプロピオネートエステル(phenylpropionate ester)基は、キモトリプシン、37℃、pH7.8、8-16時間、70-90%で除去可能である〔非特許文献2〕。

【0051】

以上のような保護基Wを用いたときに使用可能なアミノ基の保護基Aの具体例を表2及び表3に示す。

1. 水酸基の保護基Wとして(1)、(2)、(3)を使用した場合、アミノ基の保護基Aとして表2、3に示したA~Pすべての保護基が使用可能である。

2. 水酸基の保護基Wとして(4)を使用した場合、アミノ基の保護基Aとして表2、3に示した保護基C、K、M、N以外すべての保護基が使用可能である。

10

20

30

40

50

3. 水酸基の保護基Wとして(5)、(6)を使用した場合、アミノ基の保護基Aとして表2、3に示したすべての保護基が使用可能である。

4. 水酸基の保護基Wとして(7)を使用した場合、アミノ基の保護基Aとして表2、3に示した保護基J、K、L、M、N以外すべての保護基が使用可能である。

5. 水酸基の保護基Wとして(8)を使用した場合、アミノ基の保護基Aとして表2、3に示した保護基O以外すべての保護基が使用可能である。

6. 水酸基の保護基Wとして(9)を使用した場合、アミノ基の保護基Aとして表2、3に示した保護基P以外すべての保護基が使用可能である。

なお、表2のアミノ基の保護基の脱離条件は有機合成化学で用いる保護基の特性を網羅した参考書[非特許文献2]から抜粋した。

[非特許文献2] T.W. Greene and P.G.M. Wuts, PROTECTIVE GROUPS IN ORGANIC SYNTHESIS, 3rd ed.; JOHN WILEY & SONS, INC.: New York, 1999; Chapter 2, Chapter 7.

[非特許文献3] Macindoe, W.M. Ijima, H. Nakahara, Y. Ogawa, T. Carbohydr. Res. 269, 2, (1995), 227-258.

[非特許文献4] Love, K.R. Seeberger, P.H. Angew. Chem. Int. Ed. 43, (2004), 602-605.

[非特許文献5] Coleman, R.S. Kong, J.S. Richardson, T.E. J. Am. Chem. Soc. 121, 39, (1999), 9088 - 9095.

【実施例】

【0052】

以下の実施例において、NMRは、Bruker社製AVANCE-800、DRX-600、AV-400を用い、室温にて測定した。内部標準物質としてテトラメチルシラン(TMS) = 0 ppmを用いた。質量分析装置ESI-FT-MSは、Bruker社製APEX II 70eを用いた。旋光度計は、日本分光社製のP-1020-GTを用いた。また、HPLCは、SHIMADZU社製LC-9Aを用い、カラムとしてTSK-gel Amide-80 column (4.6 x 250 mm, 5 μm, Tosoh社)を付け、流速1 ml/minで流した。以下2つの条件にて分析及び分取を行った。順相HPLC条件1：流す溶媒は、溶媒A, TFA/H₂O (1:1000)、溶媒B, TFA/CH₃CN/H₂O (1:900:100)。最初溶媒B 100%で10分間流し、その後20分かけて溶媒B 33%、溶媒A 67%の組成まで直線的にグラジエントをかけた。254nmのUVにて測定した。順相HPLC条件2：流す溶媒として、溶媒A, TFA/H₂O (1:1000)、溶媒B, TFA/CH₃CN (1:1000)を用いた。最初溶媒B 100%で5分間流し、その後30分かけて溶媒B 67%、溶媒A 33%の組成まで直線的にグラジエントをかけた。254nmのUVにて測定した。固相樹脂の反応は、反応容器として密閉可能な使い捨てのクロマトグラフィーカラム(ポリプロピレン製)を用い、その中で反応を行った。反応終了後はクロマトグラフィーカラムの先端を、2方バルブのついた減圧チューブに取り付け、減圧下溶媒を除去した。樹脂の洗浄はクロマトグラフィーカラムに洗浄溶媒を入れ、薬さじでかき混ぜた後、溶媒を除去する操作を繰り返す事により行った。自動合成装置はAdvanced Chemtech社製Vantageを用いた。オープンカラムクロマトグラフィーの充填剤として、ナカライテスク(株)silica gel 60(230~400 mesh)を用いた。TLCはMerck社製silica gel 60 F₂₅₄を用いた。さらに、溶媒及び試薬は市販の試薬グレードを用いた。

【0053】

また、次の略号を使う。

二炭酸ジ-ターシャリー-ブチル(Boc₂O)

1,4-ジオキサン(1,4-Dioxane)

N,N'-ジイソプロピルカルボジイミド(DIC)

4-ジメチルアミノピリジン(DMAP)

N-エチルモルフォリン(NEM)

ジクロロメタン(CH₂Cl₂、DCM)

N,N-ジメチルホルムアミド(DMF)

無水酢酸(Ac₂O)

2-(1H-ベンゾトリアゾール-1-イル)-1,1,3,3-テトラメチルウロニウムテトラフルオロホ

10

20

30

40

50

う酸塩 (TBTU)	
ジメチル (メチルチオ) スルフォニウムトリフレート (DMTST)	
フェニルイソチオシアネート (PITC)	
N - メチルモルフォリン (NMM)	
N - ヨードスクシンイミド (NIS)	
トリフルオロメタンスルホン酸 (TfOH)	
p - ホルミル安息香酸 (p-Formyl benzoic acid)	
1 - ヒドロキシ - 1 H - ベンゾトリアゾール (HOBt)	
tert (ターシャリー) - ブタノール (t-BuOH)	
安息香酸 (BzOH)	10
シクロペンチルメチルエーテル (CPME)	
トリフルオロメタンスルホン酸トリメチルシリル (TMSOTf)	
テトラヒドロフラン (THF)	
りん酸ジブチル (Di-n-butyl phosphate)	
-カプロラクトン (epsilon-Caprolactone)	
トリフェニルクロロメタン (TrCl)	
トリフルオロ酢酸 (TFA)	
4-ヒドロキシメチル安息香酸 (4-(hydroxymethyl)benzoic acid)	
ジエチルエーテル (Et ₂ O)	
チオフェノール (PhSH)	20
ピペリジン (piperidine)	
tert (ターシャリー) - ブトキシカルボニル (Boc)	
9 H - フルオレン - 9 - イルメトキシカルボニル (Fmoc)	
ベンゾイル (Bz)	
ベンジル (Bn)	
チオフェニル (SPh)	
アリール (Ar)	
アリル (All)	
室温 (r. t.)	
ガラクトース (Gal)	30
ガラクトサミン (GalN)	
グルコサミン (GlcN)	
【 0 0 5 4 】	
A . 水酸基転移の検討 1	
特許文献 1 (特開 2 0 0 5 - 7 5 7 2 9) による方法をいくつか検討し、Y 基が隣の水酸基に転移しない条件を確立しようとしたが、隣の水酸基が遊離のときに、酸を使うとどうしても転移してしまうことがわかった。以下に使用した化合物の合成法及び、転移の検討の実施例を述べる。	
【 0 0 5 5 】	
Bocで保護された Y 基の合成	40
例 1	
化合物 3 の合成	
市販の 3 - アミノペンタン (化合物 1 , 77.28 ml , 0.663 mol) を T H F (230 ml) に溶かし 0 にし、そこに市販のプロモ酢酸メチル (化合物 2 , 28.53 ml , 0.301 mol) を T H F (160 ml) に溶かした液体を、5 分かけて滴下した。その後、室温にて 2 時間攪拌した後、減圧濃縮した。得られた残渣をジエチルエーテルに溶かし、H B r 塩を析出させた。その塩をジエチルエーテルを使い濾紙で濾過し、濾液と洗液を混ぜ減圧濃縮し、化合物 3 (44.22 g, 92%) を得た。	
【 0 0 5 6 】	
¹ H-NMR (400MHz, CDCl ₃) (ppm); 0.90 (t, 6H, J _{CH₃,CH} = J _{CH₃,CH'} 7.5 Hz, (CH ₃ CH ₂))	50

CH_2), 1.43 (m, 4H, $(\text{CH}_3\text{CH}_2)_2\text{CH}$), 2.37 (quintet, 1H, $J_{\text{CH},\text{CH}} = J_{\text{CH},\text{CH}'} = J_{\text{CH},\text{CH}''} = J_{\text{CH},\text{CH}'''} = J_{\text{CH},\text{NH}} = 6.0$ Hz, $(\text{CH}_3\text{CH}_2)_2\text{CH}$), 3.42 (s, 2H, NCH_2CO), 3.73 (s, 3H, COOMe)

^{13}C -NMR (100MHz, CDCl_3) (ppm); 9.72 ($(\text{CH}_3\text{CH}_2)_2\text{CH}$), 25.70 ($(\text{CH}_3\text{CH}_2)_2\text{CH}$), 48.43 (NCH_2CO), 51.76 (COOMe), 59.76 ($(\text{CH}_3\text{CH}_2)_2\text{CH}$)

ESI-FT-MS, $\text{C}_8\text{H}_{18}\text{NO}_2^+$ (M+H) $^+$ の計算値: 160.13321, 実測値: 160.12927

$[\alpha]_D^{25} +2.9$ (c 0.10, MeOH)

【0057】

例 2

化合物 5 の合成

化合物 3 (46.80 g, 0.293 mol) を飽和重曹水 (350 ml) に溶かし、0 にて Boc_2O (96.22 g, 0.441 mol) を 1,4-Dioxane (350 ml) に溶かした溶液を加えた。その後室温にて 2 時間撹拌した。反応液を水、2N HCl の順に酢酸エチルで抽出した後、減圧濃縮した。得られた残渣はメタノール (1000 ml) に溶かし、水 (100 ml) を入れ、10N NaOH を pH14 になるまで加えた。その後 40 にて 4 時間撹拌した。メタノールを使い濾過後、濾液と洗液を混ぜ減圧濃縮し、オープンカラムクロマトグラフィー (クロロホルム: メタノール 10:1) にて精製し、化合物 5 (67.60 g, 94% 2 段階収率) を得た。

【0058】

^1H -NMR (400MHz, CDCl_3) (ppm); 0.86, 0.88 (2t, 6H, $J_{\text{CH}_3,\text{CH}} = J_{\text{CH}_3,\text{CH}'} = 7.4, 7.5$ Hz, $2\text{CH}_3\text{CH}_2$), 1.31-1.43 (m, 4H, $2\text{CH}_3\text{CH}_2$), 1.41, 1.43 (2s, 9H, Me_3C), 3.61 (s, 2 H, NCH_2CO), 3.72, 3.93 (2m, 1H, $(\text{CH}_3\text{CH}_2)_2\text{CH}$), 10.16 (broad s, 1H, COOH),

^{13}C -NMR (100MHz, CDCl_3) (ppm); 11.04, 11.18 (CH_3CH_2), 25.84, 26.12 (CH_3CH_2), 28.27, 28.48 (Me_3C), 44.34, 45.43 (NCH_2CO), 58.33, 60.27 ($(\text{CH}_3\text{CH}_2)_2\text{CH}$), 79.60, 80.14 (Me_3CO), 156.05, 157.48 (NCOO), 175.61, 176.00 (COOH)

ESI-FT-MS, $\text{C}_{12}\text{H}_{23}\text{NO}_4\text{Na}^+$ (M+Na) $^+$ の計算値: 268.15193, 実測値: 268.14971

$[\alpha]_D^{25} +1.6$ (c 0.8, MeOH)

【0059】

例 3

化合物 7 の合成

化合物 5 (20.61 g, 0.084 mol) と、化合物 3 (13.38 g, 0.084 mol) を CH_2Cl_2 (77.4 ml) に溶かし、0 にした。そこに、DIC (52.03 ml, 0.336 mol) と、DMAP (4.11 g, 0.034 mol) を加え 6 にて 12 時間撹拌した。反応液を 0.5N HCl、飽和重曹水の順にクロロホルムにて抽出した後、有機層を減圧濃縮し、オープンカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル: ヘキサン 1:3) にて、化合物 6 を荒く精製した。得られた混合物をメタノール (508 ml) に溶かし、水 (50.8 ml) を加え、10N NaOH を pH14 になるまで加えた。40 で 2 時間撹拌した後、反応液を濾紙で濾過した。不溶物をメタノールで洗い、濾液と洗液を混ぜて減圧濃縮した。得られた残渣をオープンカラムクロマトグラフィー (クロロホルム: メタノール 10:1) にて精製し、化合物 7 (17.85 g, 57% 2 段階収率) を得た。

【0060】

^1H -NMR (400MHz, CDCl_3) (ppm); 0.82-0.97 (m, 12H, $2(\text{CH}_3\text{CH}_2)_2\text{CH}$), 1.29-1.62 (m, 8H, $2(\text{CH}_3\text{CH}_2)_2\text{CH}$), 1.41, 1.47 (2s, 9H, Me_3C), 3.43, 3.56, 3.71, 3.98 (4m, 2H, $2(\text{CH}_3\text{CH}_2)_2\text{CH}$), 3.86, 3.88, 3.91, 3.94 (4s, 4H, $2\text{NCH}_2\text{CO}$)

^{13}C -NMR (100MHz, CDCl_3) (ppm); 11.11, 11.14, 11.36 ($2(\text{CH}_3\text{CH}_2)_2\text{CH}$), 25.72, 26.08, 26.22, 26.26 ($2(\text{CH}_3\text{CH}_2)_2\text{CH}$), 28.24, 28.47 (Me_3C), 43.73, 43.85, 44.03, 44.28 ($2\text{NCH}_2\text{CO}$), 58.25, 60.44, 60.74, 61.11 ($2(\text{CH}_3\text{CH}_2)_2\text{CH}$), 79.83, 80.23 (Me_3C), 155.96, 156.58 (2NCO), 171.76, 172.09 (COOH)

ESI-FT-MS, $\text{C}_{19}\text{H}_{36}\text{N}_2\text{O}_5\text{Na}^+$ (M+Na) $^+$ の計算値: 395.2516, 実測値: 395.2518

$[\alpha]_D^{25} +1.0$ (c 0.7, MeOH)

【0061】

例 4

10

20

30

40

50

化合物 9 の合成

化合物 7 (2.275 g, 6.107 μmol) と、化合物 3 (0.973 g, 6.111 μmol) を CH_2Cl_2 (23 ml) に溶かし、0 にした。そこに、DIC (7.57 ml, 48.887 μmol) と、DMAP (0.445 g, 3.642 μmol) を加え 6 にて 12 時間攪拌した。その後の操作は化合物 7 の合成と同じように行い、化合物 9 (1.808 g, 59% 2 段階収率) を得た。

【 0 0 6 2 】

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) (ppm); 0.82-1.01 (m, 18H, $3(\text{CH}_3\text{CH}_2)_2\text{CH}$), 1.31-1.61 (m, 12H, $3(\text{CH}_3\text{CH}_2)_2\text{CH}$), 1.40, 1.41, 1.42, 1.43, 1.45, 1.46 (6s, 9H, Me_3C), 3.40-3.99, 4.39-4.53 (2m, 3H, $3(\text{CH}_3\text{CH}_2)_2\text{CH}$), 3.79, 3.85, 3.87, 3.89, 3.92, 4.00 (6s, 6H, $3\text{NCH}_2\text{CO}$)

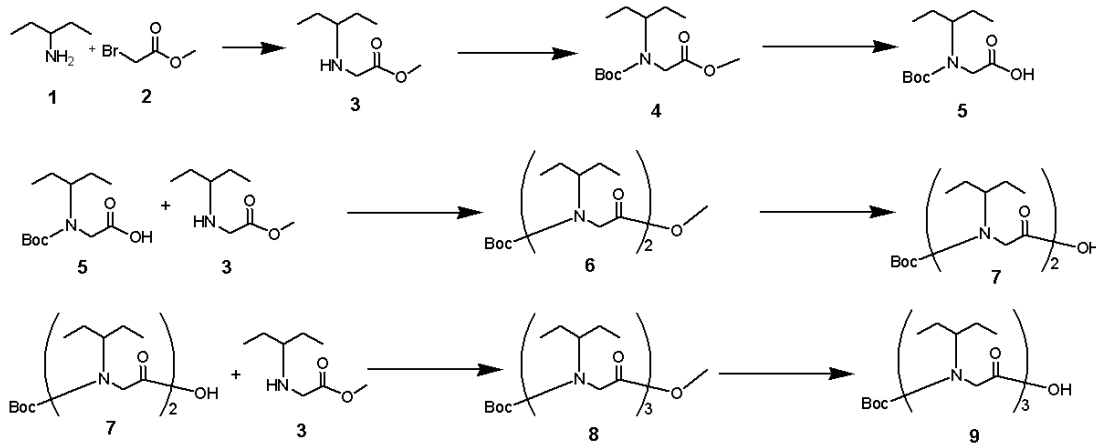
$^{13}\text{C-NMR}$ (100MHz, CD_3OD) (ppm); 11.48, 11.57, 11.65, 11.75, 11.80, 11.82 ($3(\text{CH}_3\text{CH}_2)_2\text{CH}$), 26.05, 26.18, 26.26, 26.33, 26.53, 26.60, 27.24, 27.35 ($3(\text{CH}_3\text{CH}_2)_2\text{CH}$), 28.75, 28.80, 28.84 (Me_3C), 43.77, 44.67, 44.78, 44.86, 45.04, 45.12 ($3\text{NCH}_2\text{CO}$), 58.88, 59.17, 59.36, 60.28, 61.65, 61.75, 62.02, 62.13 ($3(\text{CH}_3\text{CH}_2)_2\text{CH}$), 80.83, 80.91, 80.95, 80.99, 81.05 (Me_3C), 158.26, 158.29, 158.43, 158.47 (3NCO), 170.76, 171.15, 171.32, 171.81, 172.09, 172.61, 172.93, 173.15 (COOH)

ESI-FT-MS, $\text{C}_{26}\text{H}_{49}\text{N}_3\text{O}_6\text{Na}^+$ ($\text{M}+\text{Na}$) $^+$ の計算値 : 522.3514, 実測値 : 522.3512

[]_D +0.7 (c 0.8, MeOH)

【 0 0 6 3 】

【 化 2 2 】



【 0 0 6 4 】

3 位 Y ガラクトースの合成

例 5

化合物 1 2 の合成

市販の D - ガラクトース (化合物 1 0) より 4 段階で得られる化合物 1 1 (Stick RV., et al., Aust. J. Chem., 52(9), 895-904, 1999) (95 mg, 0.304 mmol) を、ベンゼン (500 μl) に溶かし、0 にて NaH (49 mg, 1.225 mmol) を加え、そのまま 0 にて 30 分間攪拌した。その後、臭化アリル (105 μl , 1.213 mmol) を加え、室温にて 5 時間攪拌した。反応液を 2 N 塩酸で洗い、酢酸エチルにて抽出した。減圧濃縮後、得られた残渣をオープンカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル : ヘキサン 1 : 6) にて精製し、2 位と 6 位水酸基がアリル化された化合物 (91 mg, 76%) を得た。そこに、80% 酢酸水溶液 (2 ml) を加え 60 にて 2 時間攪拌後、減圧濃縮し、得られた残渣をオープンカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル : ヘキサン 1 : 2) にて精製し、化合物 1 2 (81 mg, 99%) を得た。

【 0 0 6 5 】

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) (ppm); 3.52 (t, 1H, $J_{1,2} = J_{2,3}$ 9.1Hz, H-2), 3.61 (broad t, 1H, H-5), 3.63 (m, 1H, H-3), 3.71 (dd, 1H, J_{gem} 10.3Hz, $J_{5,6}$ 5.3Hz, H-6), 3

10

20

30

40

50

.77 (dd, 1H, J_{gem} 10.3Hz, $J_{5,6}$ 5.3Hz, H-6'), 4.03 (dd, 2H, J_{gem} 5.6Hz, $J_{CH_2,CH}$ 1.2Hz, C6-OCH₂CH=CH₂), 4.06 (d, 1H, $J_{3,4}$ 2.6Hz, H-4), 4.22 (broad dd, 1H, J_{gem} 12.3Hz, $J_{CH,CH}$ 6.3Hz, C2-OCHCH=CH₂), 4.40 (broad dd, 1H, J_{gem} 12.3Hz, $J_{CH,CH}$ 5.5Hz, C2-OCH'CH=CH₂), 4.57 (d, 1H, $J_{1,2}$ 9.6Hz, H-1), 5.18-5.30 (m, 4H, 2CH₂=CHCH₂O), 5.83-6.03 (m, 2H, 2CH₂=CHCH₂O), 7.23-7.56 (m, 5H, Ph)

¹³C-NMR (100MHz, CDCl₃) (ppm); 69.59, 69.65 (C-4 及び C-6), 72.57, 74.28 (2CH₂=CHCH₂O), 75.07 (C-3), 77.94 (C-2), 87.64 (C-1), 117.36, 117.82 (2CH₂=CHCH₂O), 127.36, 128.88, 131.57 (C_{Ph}-H), 134.01 (C_{Ph}), 134.24, 134.69 (2CH₂=CHCH₂O)

ESI-FT-MS, C₁₈H₂₄O₅SNa⁺ (M+Na)⁺ の計算値 : 375.1237, 実測値 : 375.1235

[α]_D -27.4 (c 1.5, CHCl₃)

【 0 0 6 6 】

例 6

化合物 1 3 の合成

化合物 1 2 (2.0 g, 5.675 mmol) を DCM (2 ml) に溶かし、DIC (977 μ l, 6.240 mmol)、DMAP (69 mg, 0.565 mmol) を加えた後、-40 にした。そこに DCM (40 ml) に溶かした化合物 5 (2.09 g, 8.519 mmol) を滴下した。-30 にて 9 時間攪拌した後、メタノール (10 ml) を加え、減圧濃縮し、得られた残渣をオープンカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル : ヘキサン 1 : 4) にて精製し、化合物 1 3 (3.072 g, 93%) を得た。

【 0 0 6 7 】

Rf 値 0.48 (酢酸エチル : ヘキサン 1 : 2)

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) (ppm); 0.86-0.94 (m, 6H, (CH₃CH₂)₂CH), 1.26-1.48 (m, 4H, (CH₃CH₂)₂CH), 1.42, 1.45 (2s, 9H, Me₃C), 3.68 (m, 1H, H-5), 3.68-3.76 (m, 2H, H-6), 3.72 (m, 2H, NCH₂CO), 3.76, 3.96 (2m, 1H, (CH₃CH₂)₂CH), 3.77 (m, 1H, H-2), 4.00, 4.10, 4.31 (3m, 4H, 2CH₂=CHCH₂), 4.22, 4.27 (2d, 1H, $J_{3,4}$ 2.7, 3.0Hz, H-4), 4.65 (d, 1H, $J_{1,2}$ 9.8Hz, H-1), 4.82, 4.90 (2dd, 1H, $J_{2,3}$ 9.4, 9.4Hz, $J_{3,4}$ 3.1, 3.0Hz, H-3), 5.11-5.30 (m, 4H, 2CH₂=CHCH₂), 5.82-5.96 (m, 2H, 2CH₂=CHCH₂), 7.22-7.69 (m, 5H, SPh),

¹³C-NMR (100MHz, CDCl₃) (ppm); 11.08, 11.26 ((CH₃CH₂)₂CH), 26.27, 26.39 ((CH₃C_H₂)₂CH), 28.28, 28.43 (Me₃C), 43.70, 44.37 (NCH₂CO), 58.38, 60.15 ((CH₃CH₂)₂CH), 66.52 (C-4), 69.57 (C-6), 72.41, 74.06 (2CH₂=CHCH₂), 75.01 (C-2), 77.27 (C-5), 77.27, 78.47 (C-3), 80.95 (Me₃C), 87.78 (C-1), 116.79, 116.96 (2CH₂=CHCH₂), 127.22, 128.83, 131.56 (C_{Ph}-H), 134.56, 134.69 (2CH₂=CHCH₂), 155.79, 157.07 (NCO), 169.51 (NCH₂CO)

ESI-FT-MS, C₃₀H₄₅NO₈SNa⁺ (M+Na)⁺ の計算値 : 602.2758, 実測値 : 602.2754

[α]_D -1.9 (c 1.1, CHCl₃)

【 0 0 6 8 】

例 7

化合物 1 4 の合成

化合物 1 2 (100 mg, 0.284 mmol) を DCM (4 ml) に溶かし、DIC (49 μ l, 0.313 mmol)、DMAP (10 mg, 0.082 mmol) を加えた後、-40 にした。そこに市販の N - B o c - N - メチル - L - アラニン (87 mg, 0.428 mmol) を加え、-30 にて 4 時間 30 分攪拌した。その後の操作は化合物 1 3 の合成の操作と同様にし、化合物 1 4 (150 mg, 98%) を得た。

【 0 0 6 9 】

Rf 値 0.38 (酢酸エチル : ヘキサン 1 : 2)

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) (ppm); 1.43, 1.47 (2s, 3H, NCH(Me)CO), 1.45 (s, 9H, Me₃C), 2.92 (s, 3H, MeN), 3.69 (m, 1H, H-5), 3.72 (m, 2H, H-6), 3.78 (t, 1H, $J_{1,2}$ = $J_{2,3}$ 9.6Hz, H-2), 3.94-4.03, 4.11, 4.29 (3m, 4H, 2CH₂=CHCH₂), 4.22 (m, 1H, NCH(Me)CO), 4.29 (m, 1H, H-4), 4.65 (d, 1H, $J_{1,2}$ 9.8Hz, H-1), 4.74 (broad d, 1H, J_2

10

20

30

40

50

,₃ 7.5Hz, H-3), 5.13-5.28 (m, 4H, $2\text{CH}_2=\text{CHCH}_2$), 5.81-5.94 (m, 2H, $2\text{CH}_2=\text{CHCH}_2$), 7.24-7.58 (m, 5H, SPh)

$^{13}\text{C-NMR}$ (100MHz, CDCl_3) (ppm); 14.50 ($\text{NCH}(\text{Me})\text{CO}$), 28.45 (Me_3C), 33.44 (MeN), 56.13 ($\text{NCH}(\text{Me})\text{CO}$), 66.60 (C-4), 69.61 (C-6), 72.43, 74.15 ($2\text{CH}_2=\text{CHCH}_2$), 74.48 (C-2), 77.24 (C-5), 78.74 (C-3), 80.92 (Me_3C), 87.69 (C-1), 117.02, 117.10 ($2\text{CH}_2=\text{CHCH}_2$), 127.19, 128.85, 131.48 ($\text{C}_{\text{Ph}}\text{-H}$), 134.08 (C_{Ph}), 134.52, 134.66 ($2\text{CH}_2=\text{CHCH}_2$), 156.27 (NCO), 171.23 ($\text{NCH}(\text{Me})\text{CO}$)

ESI-FT-MS, $\text{C}_{27}\text{H}_{39}\text{NO}_8\text{SNa}^+$ (M+Na)⁺の計算値 : 560.2289, 実測値 : 560.2290

[δ] _D -6.6 (c 2.4, CHCl_3)

【 0 0 7 0 】

10

例 8

化合物 1 5 の合成

化合物 1 2 (100 mg, 0.284 mmol) を DCM (4 ml) に溶かし、DIC (49 μl , 0.313 mmol)、DMAP (10 mg, 0.082 mmol) を加えた後、-40 °C にした。そこに市販の N - B o c - L - フェニルグリシン (107 mg, 0.426 mmol) を加え、-30 °C にて 2 時間 5 0 分 攪拌した。その後の操作は化合物 1 3 の合成の操作と同様にし、化合物 1 5 (162 mg, 97%) を得た。

【 0 0 7 1 】

Rf 値 0.34 (酢酸エチル : ヘキサン 1 : 2)

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) (ppm); 1.42 (s, 9H, Me_3C), 3.49, 3.85 (2m, 2H, $\text{CH}_2=\text{CHCH}_2$ -a), 3.64 (m, 1H, H-5), 3.66 (m, 1H, H-2), 3.71 (m, 2H, H-6), 3.99 (d, 2H, $J_{\text{CH}_2, \text{CH}}$ 5.5Hz, $\text{CH}_2=\text{CHCH}_2$ -b), 4.25 (d, 1H, $J_{3,4}$ 2.8Hz, H-4), 4.57 (d, 1H, $J_{1,2}$ 9.7Hz, H-1), 4.83 (dd, 1H, $J_{2,3}$ 9.4Hz, $J_{3,4}$ 2.7Hz, H-3), 4.94, 5.17, 5.25, (m, d, dd, 4H, $2\text{CH}_2=\text{CHCH}_2$), 5.31 (d, 1H, $J_{\text{CH}, \text{NH}}$ 6.9Hz, NCHCO), 5.41, 5.86 (2m, 2H, $2\text{CH}_2=\text{CHCH}_2$), 7.20-7.53 (m, 10H, SPh 及び Ph)

20

$^{13}\text{C-NMR}$ (100MHz, CDCl_3) (ppm); 28.29 (Me_3C), 58.21 (NCHCO), 67.26 (C-4), 69.51 (C-6), 72.50, 73.84 ($2\text{CH}_2=\text{CHCH}_2$), 74.41 (C-2), 76.93 (C-5), 78.84 (C-3), 80.66 (Me_3C), 87.85 (C-1), 117.02, 117.23 ($2\text{CH}_2=\text{CHCH}_2$), 127.37, 127.57, 128.87, 129.11, 131.70, ($\text{C}_{\text{Ph}}\text{-H}$), 133.85, 135.72 (C_{Ph}), 134.36 ($2\text{CH}_2=\text{CHCH}_2$), 155.27 (NCO), 170.75 (NCHCO),

30

ESI-FT-MS, $\text{C}_{31}\text{H}_{39}\text{NO}_8\text{SNa}^+$ (M+Na)⁺の計算値 : 608.2289, 実測値 : 608.2290

[δ] _D +48.5 (c 2.4, CHCl_3)

【 0 0 7 2 】

例 9

化合物 1 6 の合成

化合物 1 2 (30 mg, 0.085 mmol) を DCM (2 ml) に溶かし、DIC (14.7 μl , 0.094 mmol)、DMAP (8 mg, 0.065 mmol) を加えた後、-40 °C にした。そこに市販の N - B o c - L - アミノイソブチル酸 (26.0 mg, 0.128 mmol) を加え、-30 °C にて 2 時間 3 0 分 攪拌した後、室温にて 6 時間攪拌した。その後の操作は化合物 1 3 の合成の操作と同様にし、化合物 1 6 (34 mg, 74%) を得た。

40

【 0 0 7 3 】

Rf 値 0.46 (酢酸エチル : ヘキサン 1 : 2)

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) (ppm); 1.42 (s, 9H, Me_3C), 1.45, 1.52 (2s, 6H, $\text{NC}(\text{Me})_2\text{CO}$), 3.71-3.74 (m, 3H, H-5 及び H-6), 3.81 (t, 1H, $J_{1,2} = J_{2,3}$ 9.6Hz, H-2), 4.00, 4.12, 4.29 (3m, 4H, $2\text{CH}_2=\text{CHCH}_2$), 4.33 (d, 1H, $J_{3,4}$ 2.7Hz, H-4), 4.65 (d, 1H, $J_{1,2}$ 9.8Hz, H-1), 4.70 (dd, 1H, $J_{2,3}$ 9.4Hz, $J_{3,4}$ 3.0Hz, H-3), 4.94 (s, 1H, NH), 5.12-5.28 (m, 4H, $2\text{CH}_2=\text{CHCH}_2$), 5.82-5.95 (m, 2H, $2\text{CH}_2=\text{CHCH}_2$), 7.21-7.59 (m, 5H, SPh)

$^{13}\text{C-NMR}$ (100MHz, CDCl_3) (ppm); 25.19, 26.19 ($\text{NC}(\text{Me})_2\text{CO}$), 28.46 (Me_3C), 55.94 ($\text{NC}(\text{Me})_2\text{CO}$), 66.20 (C-4), 69.62 (C-6), 72.41, 74.10 ($2\text{CH}_2=\text{CHCH}_2$), 74.34 (C-2),

50

77.44 (C-5), 79.37 (C-3), 80.84 (Me₃C), 87.61 (C-1), 116.90, 117.19 (2CH₂=CHCH₂),
 127.11, 128.82, 131.45 (C_{Ph}-H), 134.20 (C_{Ph}), 134.65, 134.68 (2CH₂=CHCH₂), 155
 .69 (NCO), 173.43 (NC(Me)₂CO)

ESI-FT-MS, C₂₇H₃₉NO₈SNa⁺ (M+Na)⁺の計算値 : 560.2289, 実測値 : 560.2287

[]_D +20.5 (c 0.9, CHCl₃)

【 0 0 7 4 】

例 1 0

化合物 1 7 の合成

化合物 1 2 (30 mg, 0.085 mmol) を DCM (2 ml) に溶かし、DIC (14.7 μl, 0.094 mmol)、DMAP (8 mg, 0.065 mmol) を加えた後、-40 にした。そこに市販の N - Fmoc - アラニン (39.7 mg, 0.128 mmol) を加え、-30 にて 2 時間 30 分 攪拌した後、-20 で 1 時間、-10 で 8 時間 30 分 攪拌した。その後の操作は化合物 1 3 の合成の操作と同様にし、化合物 1 7 (36.5 mg, 66%) を得た。

10

【 0 0 7 5 】

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) (ppm); 2.62 (m, 2H, NCH₂CH₂CO), 3.49, 3.58 (2m, 2H, NCH₂CH₂CO), 3.64 (t, 1H, J_{5,6} = J_{5,6} 4.8Hz, H-5), 3.73 (m, 2H, H-6), 3.76 (t, 1H, J_{1,2} = J_{2,3} 9.6Hz, H-2), 4.00, 4.06, 4.32 (3m, 4H, 2CH₂=CHCH₂), 4.19 (d, 1H, J_{3,4} 3.6Hz, H-4), 4.19 (m, 1H, C₉-H Fmoc), 4.36 (m, 2H, CH₂ Fmoc), 4.64 (d, 1H, J_{1,2} 9.7Hz, H-1), 4.90 (dd, 1H, J_{2,3} 9.5Hz, J_{3,4} 3.0Hz, H-3), 5.10-5.26 (m, 4H, 2CH₂=CHCH₂), 5.46 (broad s, 1H, NH), 5.78-5.91 (m, 2H, 2CH₂=CHCH₂), 7.27-7.77 (m, 1
 3H, Ar Fmoc 及び SPh)

20

¹³C-NMR (100MHz, CDCl₃) (ppm); 35.37 (NCH₂CH₂CO), 36.81 (NCH₂CH₂CO), 47.19 (C₉-H Fmoc), 66.90 (C_{Fmoc}-H₂), 68.27 (C-4), 69.97 (C-6), 72.65, 74.23 (2CH₂=CHCH₂), 74.86 (C-2), 76.55 (C-5), 77.22 (C-3), 87.99 (C-1), 117.15, 117.52 (2CH₂=CHCH₂), 119.99, 125.06, 127.09, 127.72, 128.93, 131.89 (Ar Fmoc 及び C_{SPh}-H), 133.99 (C_{SPh}), 141.31, 143.89 (C_{Fmoc}), 156.56 (NCO), 171.17 (CH₂COO),

ESI-FT-MS, C₃₆H₃₉NO₈SNa⁺ (M+Na)⁺の計算値 : 668.2289, 実測値 : 668.2294

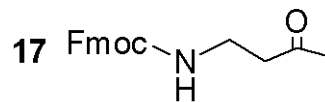
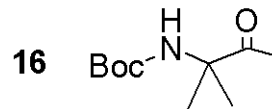
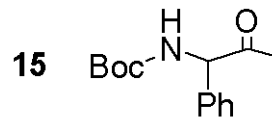
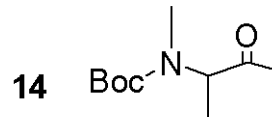
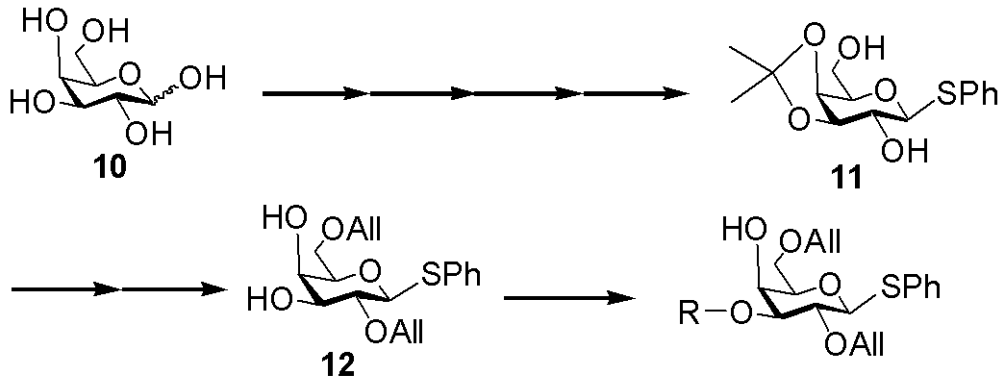
[]_D +0.7 (c 0.1, CHCl₃)

30

【 0 0 7 6 】

40

【化 2 3】



【 0 0 7 7 】

B . 水酸基転移の検討 2

例 1 1

特許文献 1 (特開 2 0 0 5 - 7 5 7 2 9) において Y 基として多用している、(1 - エチルプロピルアミノ) 酢酸誘導体の Boc 保護体について転移の検討を行った。

1) 化合物 1 3 (30 mg、51.7 μ mol) を $CDCl_3$ (2 ml) に溶かし、TFA (400 μ l) を入れた。30 分間室温で静置した後、NMR を測定した。H-4 の積分値より 目的物 (化合物 1 8) : 転移体 (化合物 1 9) = 6 9 : 3 1 であり、3 1 % 転移していることを確認した。

【 0 0 7 8 】

1H -NMR (400MHz, $CDCl_3$)

目的物 (化合物 1 8)

(ppm); 3.81 (t, 1H, $J_{1,2} = J_{2,3}$ 9.5 Hz, H-2), 4.19 (d, 1H, $J_{3,4}$ 2.7 Hz, H-4), 4.62 (d, 1H, $J_{1,2}$ 9.7 Hz, H-1), 4.89 (dd, 1H, $J_{2,3}$ 9.5 Hz, $J_{3,4}$ 3.0 Hz, H-3)

【 0 0 7 9 】

1H -NMR (400MHz, $CDCl_3$)

転移体 (化合物 1 9)

(ppm); 3.45 (t, 1H, $J_{1,2} = J_{2,3}$ 9.5 Hz, H-2), 3.82 (dd, 1H, $J_{2,3}$ 9.5 Hz, $J_{3,4}$ 2.4 Hz, H-3), 4.64 (d, 1H, $J_{1,2}$ 9.7 Hz, H-1), 5.48 (d, 1H, $J_{3,4}$ 3.2 Hz, H-4)

【 0 0 8 0 】

2) 化合物 1 3 (13 mg、22.4 μ mol) を CH_2Cl_2 (2 ml) に溶かし、TFA (400 μ l) を入れた。30 分間室温で攪拌した後、減圧濃縮した。得られた残渣を DMF (1 ml) に溶かし、Boc₂

10

20

30

40

50

0 (200 μ l, 916 μ mol)、飽和重曹水(1 ml)入れ、室温にて1時間攪拌した。反応液をTLC(展開溶媒 酢酸エチル/ヘキサン 1/2)で展開し、硫酸噴霧後、ホットプレートで焼き生成物を確認した。そのTLCをスキャナーにてパソコンに取り込みNIH imageと言うソフトウェアにて生成物のスポットの濃さを数値化し、生成比を求めた。目的物(化合物13、Rf値 0.48) : 転移体(化合物20、Rf値 0.32) = 66 : 34となり、ほぼNMRの結果と一致した。また、反応液を水で洗った後、酢酸エチルにて抽出した後、減圧濃縮し、得られた残渣をオープンカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル : ヘキサン 1 : 4)にて精製し、化合物13(8 mg, 62%)、化合物20(4 mg, 31%)を得た。化合物20の物性データを以下に示す。

【0081】

Rf値 0.32 (酢酸エチル : ヘキサン 1 : 2)

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) (ppm); 0.88-0.97 (m, 6H, $(\text{CH}_3\text{CH}_2)_2\text{CH}$), 0.28-1.50 (m, 4H, $(\text{CH}_3\text{CH}_2)_2\text{CH}$), 1.44, 1.46 (2s, 9H, Me_3C), 3.46 (t, 1H, $J_{1,2} = J_{2,3}$ 9.4Hz, H-2), 3.55 (m, 2H, H-6), 3.72 (d, 2H, J_{gem} 4.7Hz, NCH_2CO), 3.77, 3.83 (m, 1H, H-3), 3.78 (m, 1H, H-5), 3.79, 3.99 (2m, 1H, $(\text{CH}_3\text{CH}_2)_2\text{CH}$), 3.95, 4.19-4.43 (2m, 4H, $2\text{CH}_2=\text{CHCH}_2$), 4.64 (d, 1H, $J_{1,2}$ 9.7Hz, H-1), 5.14-5.33 (m, 4H, $2\text{CH}_2=\text{CHCH}_2$), 5.40, 5.46 (2d, 1H, $J_{3,4}$ 3.1, 2.9Hz, H-4), 5.78-6.05 (m, 2H, $2\text{CH}_2=\text{CHCH}_2$), 7.22-7.56 (m, 5H, SPh)

$^{13}\text{C-NMR}$ (100MHz, CDCl_3) (ppm); 11.17, 11.22 ($(\text{CH}_3\text{CH}_2)_2\text{CH}$), 26.45, 26.50 ($(\text{CH}_3\text{CH}_2)_2\text{CH}$), 28.27, 28.46 (Me_3C), 44.26 (NCH_2CO), 58.37, 60.14 ($(\text{CH}_3\text{CH}_2)_2\text{CH}$), 68.56, 68.77 (C-6), 70.93, 71.90 (C-4), 72.38, 74.35 ($2\text{CH}_2=\text{CHCH}_2$), 73.96, 74.62 (C-3), 76.50 (C-5), 78.45 (C-2), 80.87 (Me_3C), 87.88 (C-1), 117.11, 117.24, 117.38, 117.79 ($2\text{CH}_2=\text{CHCH}_2$), 127.70, 128.79, 128.89, 131.45, 131.54 ($\text{C}_{Ph}\text{-H}$), 134.23, 134.36, 134.50, 134.86 ($2\text{CH}_2=\text{CHCH}_2$), 155.81, 156.90 (NCO), 169.97, 170.54 (NCH_2CO)

ESI-FT-MS, $\text{C}_{30}\text{H}_{45}\text{NO}_8\text{SNa}^+$ (M+Na) $^+$ の計算値 : 602.2758, 実測値 : 602.2754

$[\alpha]_D^{25}$ -28.0 (c 0.4, CHCl_3)

【0082】

3) 化合物13(13 mg, 22.4 μ mol)をTFA(1.8 ml)と H_2O (0.2 ml)の混合溶液に溶かし、室温にて30分間攪拌した。その後の操作は上記2)と同様にし、NIH imageより目的物(化合物13) : 転移体(化合物20) = 75 : 25であった。

【0083】

4) 化合物13(50 mg, 86.2 μ mol)を CH_2Cl_2 (2 ml)に溶かし、0 にてTFA(400 μ l)を入れ、引き続き0 にて30分間攪拌した。その後の操作は上記2)と同様にし、NIH imageより目的物(化合物13) : 転移体(化合物20) = 69 : 31であった。

【0084】

5) 化合物13(50 mg, 86.2 μ mol)を CH_2Cl_2 (2 ml)に溶かし、チオフェノール(8.9 μ l, 86.7 μ mol)と、TFA(400 μ l)を入れ、室温にて30分間攪拌した。その後の操作は上記2)と同様にし、NIH imageより目的物(化合物13) : 転移体(化合物20) = 64 : 36であった。

【0085】

6) 化合物20(4 mg, 6.8 μ mol)を CH_2Cl_2 (2 ml)に溶かし、TFA(400 μ l)を入れ、室温にて30分間攪拌した。その後の操作は上記2)と同様にし、NIH imageより目的物(化合物20) : 転移体(化合物13) = 54 : 46であった。

【0086】

7) 化合物20(4 mg, 6.8 μ mol)をTFA(1.8 ml)と H_2O (0.2 ml)の混合溶液に溶かし、室温にて30分間攪拌した。その後の操作は上記2)と同様にし、NIH imageより目的物(化合物20) : 転移体(化合物13) = 61 : 39であった。

以上の結果より、Y基は、3位水酸基から4位水酸基に転移するだけでなく、4位水酸基から3位水酸基にも転移することが分かった。

【0087】

10

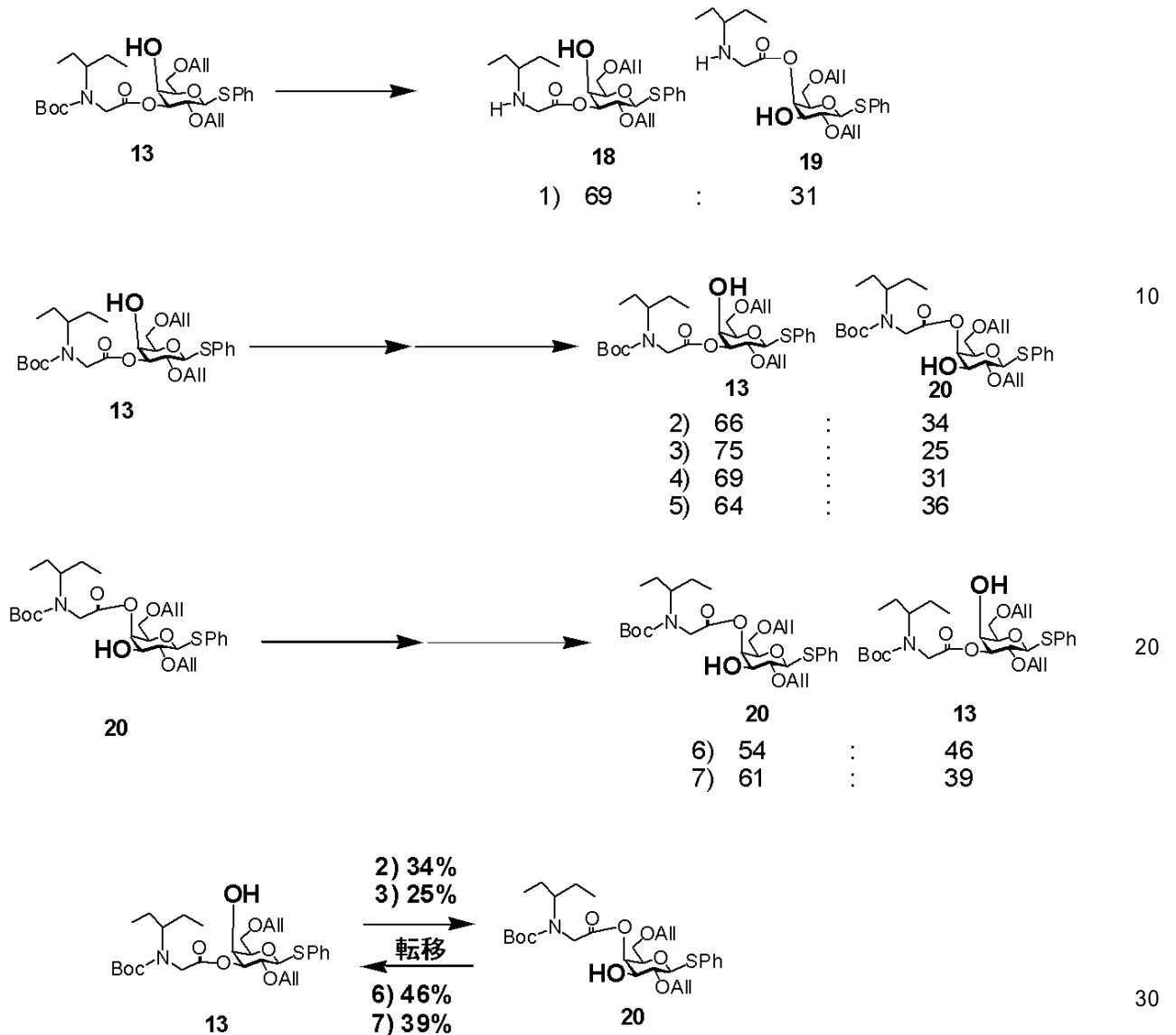
20

30

40

50

【化24】



【0088】

C. 様々なアミノ酸誘導体での転移の検討

市販の様々なアミノ酸誘導体をY基として用いて、転移の検討を行った。

1) 化合物14 (17 mg, 31.6 μ mol) を CH_2Cl_2 (2 ml) に溶かし、TFA (400 μ l) を入れた。30分間室温で攪拌した後、減圧濃縮した。得られた残渣をDMF (1 ml) に溶かし、 Boc_2O (200 μ l, 916 μ mol)、飽和重曹水(1 ml)を入れ、室温にて1時間攪拌した。反応液をTLC (展開溶媒 酢酸エチル/ヘキサン 1/2) で展開し、硫酸噴霧後、ホットプレートで焼き生成物を確認した。そのTLCをスキャナーにてパソコンに取り込みNIH imageというソフトウェアにて生成物のスポットの濃さを数値化し、生成比を求めた。目的物(化合物14、Rf値 0.38) : 転移体(化合物21、Rf値 0.24) = 74 : 26であった。

【0089】

2) 化合物14 (16 mg, 29.8 μ mol) をTFA (1.8 ml) と H_2O (0.2 ml) の混合溶液に溶かし、室温にて30分間攪拌した。その後の操作は上記1)と同様にし、NIH imageより目的物(化合物14) : 転移体(化合物21) = 80 : 20であった。

3) 化合物15 (19 mg, 32.4 μ mol) を CH_2Cl_2 (2 ml) に溶かし、TFA (400 μ l) を入れ、室温にて30分間攪拌した。その後の操作は上記1)と同様にし、NIH imageより目的物(化合物15 : Rf値 0.34) : 転移体(化合物22 : Rf値 0.24) = 63 : 37であった。

4) 化合物 15 (19 mg, 32.4 μmol) を TFA (1.8 ml) と H₂O (0.2 ml) の混合溶液に溶かし、室温にて 30 分間攪拌した。その後の操作は上記 1) と同様にし、NIH image より目的物 (化合物 15) : 転移体 (化合物 22) = 59 : 41 であった。

5) 化合物 16 (7 mg, 13.0 μmol) を CH₂Cl₂ (2 ml) に溶かし、TFA (400 μl) を入れ、室温にて 30 分間攪拌した。その後の操作は上記 1) と同様にし、NIH image より目的物 (化合物 16 : Rf 値 0.46) : 転移体 (化合物 23 : Rf 値 0.32) = 50 : 50 であった。

6) 化合物 16 (7 mg, 13.0 μmol) を TFA (1.8 ml) と H₂O (0.2 ml) の混合溶液に溶かし、室温にて 30 分間攪拌した。その後の操作は上記 1) と同様にし、NIH image より目的物 (化合物 16) : 転移体 (化合物 23) = 51 : 49 であった。

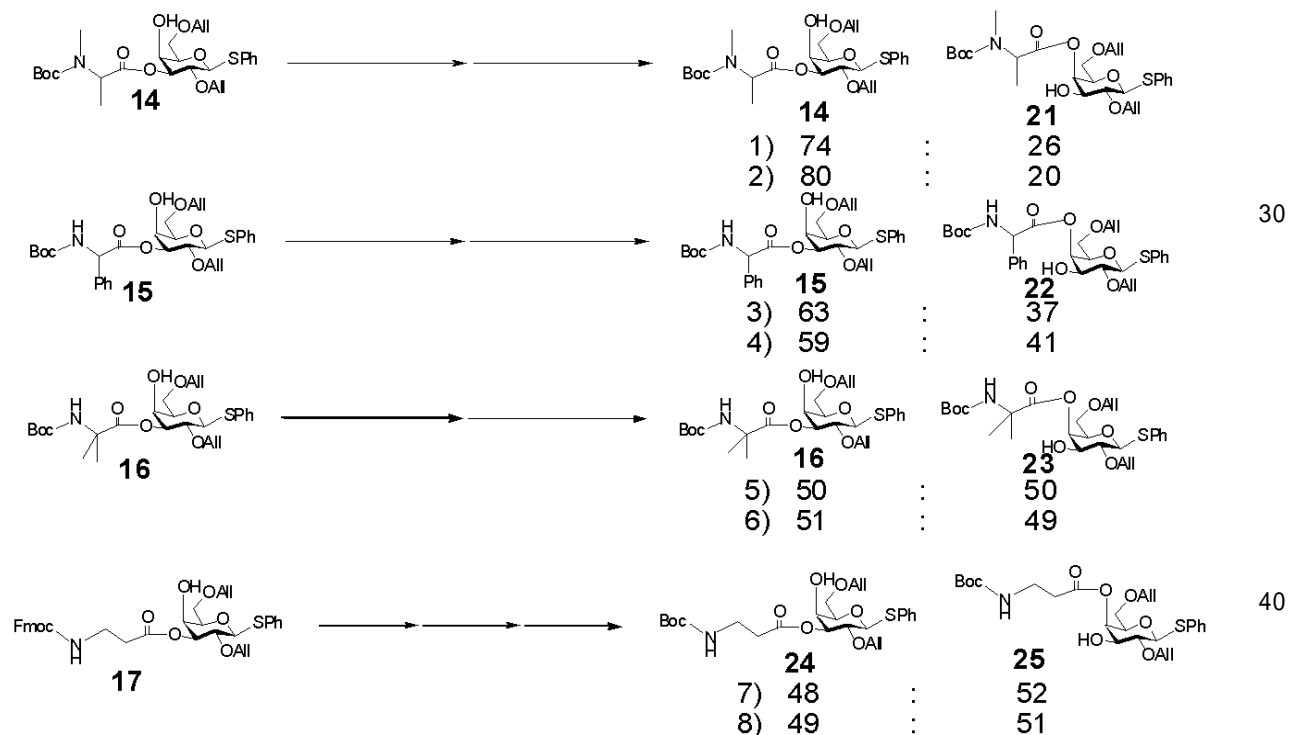
7) 化合物 17 (6 mg, 9.29 μmol) を DMF (400 μl)、ピペリジン (100 μl) の混合溶媒に溶かし、室温にて 30 分間攪拌した後、減圧濃縮した。得られた残渣を CH₂Cl₂ (2 ml) に溶かし、TFA (400 μl) を入れ、室温にて 30 分間攪拌した。その後の操作は上記 1) と同様にし、TLC (展開溶媒 酢酸エチル / ヘキサン 1 / 1) にて確認した。NIH image より目的物 (化合物 24 : Rf 値 0.47) : 転移体 (化合物 25 : Rf 値 0.39) = 48 : 52 であった。

8) 化合物 17 (6 mg, 9.29 μmol) を DMF (400 μl)、ピペリジン (100 μl) の混合溶媒に溶かし、室温にて 30 分間攪拌した後、減圧濃縮した。得られた残渣を TFA (1.8 ml) と H₂O (0.2 ml) の混合溶液に溶かし、室温にて 30 分間攪拌した。その後の操作は上記 1) と同様にし、TLC (展開溶媒 酢酸エチル / ヘキサン 1 / 1) にて確認した。NIH image より目的物 (化合物 24) : 転移体 (化合物 25) = 49 : 51 であった。

以上の結果より、Y 基の構造に依存することなく、隣の水酸基が遊離している時に酸 (TFA) を使うと、転移することが分かった。

【0090】

【化25】



【0091】

D. 糖鎖ライブラリー合成

Boc (Y) m 基 (m は Y の重合度を示す 1 以上の整数) と、中性又は塩基性で脱離可能な保護基の代表として Fmoc (Y) 基を組み合わせるにより、全く転移せずに目的の糖鎖を合成できること、及び、本手法により糖鎖ライブラリー合成が可能であることを証明するため以下の実施例を示す。

10

20

30

40

50

すなわち、1 - 3 及び 1 - 4 結合からなるガラクトース三糖ライブラリー全 20 種類の内、結合のみから成る 5 種類の 3 糖糖鎖を選択的に合成する実施例を以下に示す。

【 0 0 9 2 】

例 1 2

ガラクトースドナーの調製

化合物 2 8 の合成

市販のD-ガラクトース(化合物 1 0)より6段階で得られる化合物 2 6 (Zuurmond H.M. et al, Tetrahedron, 49(29) 6501-6514, 1993) (12 g, 25.0 mmol) を出発物質として用い、CH₂Cl₂ (240 ml) に溶かし、DIC (4.3 ml, 27.5 mmol)、DMAP (305 mg, 2.5 mmol) を加え、-40 にした。-40 にて、CH₂Cl₂ (100 ml) に溶かした化合物 2 7 (Komba S. et al, Tetrahedron Lett., 24, 2759-2762, 2004) (11 g, 29.9 mmol) を滴下した。-40 で2日間攪拌した後、メタノール(100 ml)を加え反応を停止した後、減圧濃縮し、得られた残渣をオープンカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:トルエン=1:10)にて精製し、3位選択的にY基を導入した化合物 2 8 (19.28 g, 93%)を得た。

10

【 0 0 9 3 】

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) (ppm); 0.56-0.66 (m, 6H, 2CH₃CH₂), 0.89-1.29 (m, 4H, 2C H₃CH₂), 3.48-3.56 (m, 1H, (CH₃CH₂)₂CH), 3.64 (d, 2H, J_{gem} 2.2 Hz, NCH₂CO), 4.02 (t, 1H, J_{5,6} = J_{5,6'} 6.2 Hz, H-5), 4.22 (t, 1H, J_{9,CH} = J_{9,CH'} 6.0 Hz, H-9 Fmoc), 4.31, 4.35, 4.47, 4.53 (4dd, 2H, J_{9,CH2} 5.9, 6.7, 6.1, 5.8 Hz, J_{gem} 10.9, 11.1, 10.6, 10.6 Hz, CH₂ Fmoc), 4.40 (m, 1H, H-4), 4.66 (d, 2H, J_{5,6} 6.1 Hz, H-6), 4.84, 4.86 (2d, 1H, J_{1,2} 10.1, 10.1 Hz, H-1), 5.12, 5.21 (2dd, 1H, J_{2,3} 9.8, 9.7 Hz, J_{3,4} 3.2, 3.2 Hz, H-3), 5.51, 5.67 (2t, 1H, J_{1,2} = J_{2,3} 9.9 Hz, H-2), 7.04-8.06 (m, 23H, Ar Fmoc, 2PhCO 及び PhS),

20

【 0 0 9 4 】

¹³C-NMR (100MHz, CDCl₃) (ppm); 10.67, 10.73 (2CH₃CH₂), 25.55, 25.85 (2CH₃CH₂), 44.37 (NCH₂CO), 47.18, 47.44 (C-9 Fmoc), 59.29, 59.89 ((CH₃CH₂)₂CH), 63.97 (C-6), 66.30 (C-4), 67.57, 67.71 (CH₂ Fmoc), 67.85, 68.20 (C-2), 75.96 (C-3), 76.18 (C-5), 86.70, 87.18 (C-1), 119.91, 119.93, 124.77, 124.95, 125.30, 126.91, 127.09, 127.22, 127.60, 127.72, 128.05, 128.23, 128.41, 128.50, 128.76, 128.88, 129.04, 129.58, 129.79, 129.88, 131.84, 132.51, 133.16, 133.28, 133.40, 133.70 (C₁₋₈-H Fmoc, 2PhCOO 及び PhS), 141.36, 141.46 (C_{4a} 及び C_{4b} Fmoc), 143.67, 143.87 (C_{8a} 及び C_{9a} Fmoc), 157.76 (NCOO), 165.08 (Ph COOC-2), 166.33 (Ph COOC-6), 168.96 (NCH₂ COO)

30

ESI-FT-MS, C₄₈H₄₇NO₁₀SNa⁺ (M+Na)⁺ の計算値: 852.2813, 実測値: 852.2815

[]_D +20.2 (c 1.3, CHCl₃)

【 0 0 9 5 】

化合物 2 9 の合成

化合物 2 8 (10 g, 12.0 mmol) を CH₂Cl₂ (50 ml) に溶かし、化合物 5 (3.5 g, 14.3 mmol) を加えた。0 にて DIC (3.77 ml, 24.1 mmol)、DMAP (147 mg, 1.2 mmol) を加えそのまま 0 にて 2 時間攪拌した。メタノール(50 ml)を加え、反応を止め、減圧濃縮した後、得られた残渣をオープンカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:ヘキサン=1:4)にて精製し、化合物 2 9 (12.60 g, 99%)を得た。

40

【 0 0 9 6 】

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) (ppm); 0.50-0.96 (m, 12H, 4CH₃CH₂), 1.09-1.55 (m, 8H, 4CH₃CH₂), 1.40, 1.42, 1.43, 1.45, (4s, 9H, Boc), 3.50-4.03 (m, 2H, 2(CH₃CH₂)₂CH), 3.52-4.02 (m, 4H, 2NCH₂COO), 3.87, 4.12 (2m, 1H, H-9 Fmoc), 4.04, 4.25 (2m, 2H, CH₂ Fmoc), 4.30-4.60 (m, 2H, H-6), 4.90 (m, 1H, H-1), 5.34-5.44 (m, 1H, H-3), 5.51-5.60 (m, 1H, H-2), 5.62, 5.68 (2d, 1H, J_{3,4} = 3.1, 3.2 Hz, H-4), 7.04-8.04 (m, 23H, Ar Fmoc, 2PhCO 及び PhS),

【 0 0 9 7 】

50

$^{13}\text{C-NMR}$ (100MHz, CDCl_3) (ppm); 11.09, 11.12, 11.18, 11.21, 11.30, 11.34 ($4\text{CH}_3\text{C H}_2$), 25.39, 25.49, 25.71, 25.84, 25.93, 25.98, 26.02, 26.28, 26.33, 26.42, 26.60 ($4\text{CH}_3\text{CH}_2$), 28.25, 28.31, 28.33, 28.40, (Me_3CO), 43.11, 43.21, 43.51 ($2\text{NCH}_2\text{COO}$), 46.94, 47.23 (C-9 Fmoc), 58.34, 58.50, 59.51, 59.60, 59.84, 59.94, 60.04 ($2(\text{CH}_3\text{CH}_2)_2\text{CH}$), 62.11, 62.15, 62.25 (C-6), 67.13, 67.18, 68.43 (CH_2 Fmoc), 67.65, 67.80, 67.87, 67.99 (C-2 及び C-4), 72.32, 72.52, 72.84 (C-3), 74.66, 74.72, 74.78 (C-5), 79.98, 80.02, 80.17, 80.22 (Me_3CO), 87.25, 87.30 (C-1), 119.74, 119.86, 119.88, 124.85, 124.91, 125.07, 125.22, 126.85, 126.91, 126.96, 127.43, 127.47, 127.56, 127.60, 127.86, 127.99, 128.14, 128.18, 128.24, 128.34, 128.41, 128.51, 128.68, 128.84, 128.88, 129.05, 129.25, 129.32, 129.40, 129.45, 129.52, 129.61, 129.77, 129.83, 129.90, 130.03, 132.19, 132.34, 132.53, 132.60, 132.66, 133.01, 133.15, 133.20, 133.24, 133.44, 133.48 ($\text{C}_{1-8}\text{-H Fmoc}$, 2PhCOO 及び PhS), 141.13, 141.16, 141.25, 141.35 (C_{4a} 及び C_{4b} Fmoc), 143.94, 144.02, 144.07, 144.10, 144.15, 144.29 (C_{8a} 及び C_{9a} Fmoc), 155.74, 156.15, 156.20, 156.58, 156.68 (2NCOO), 165.00, 165.41 (PhCOOC-2), 165.90, 166.00 (PhCOOC-6), 169.21, 169.40, 169.53, 169.55, 169.61, 170.01 ($2\text{NCH}_2\text{COO}$)

ESI-FT-MS, $\text{C}_{60}\text{H}_{68}\text{N}_2\text{O}_{13}\text{SNa}^+$ ($\text{M}+\text{Na}$) $^+$ の計算値 : 1079.4334、実測値 : 1079.4331

[]_D +23.1 (c 1.6, CHCl_3)

【 0 0 9 8 】

化合物 30 の合成

化合物 28 (5 g, 6.0 mmol) を CH_2Cl_2 (25 ml) に溶かし、化合物 7 (2.7 g, 7.2 mmol) を加えた。0 にて DIC (1.89 ml, 12.1 mmol)、DMA P (74 mg, 0.6 mmol) を加えそのまま 0 にて 2 時間攪拌した。メタノール (25 ml) を加え、反応を止め、減圧濃縮した後、得られた残渣をオープンカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル : トルエン = 1 : 10) にて精製し、化合物 30 (6.79 g, 95%) を得た。

【 0 0 9 9 】

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) (ppm); 0.65-1.07 (m, 18H, $6\text{CH}_3\text{CH}_2$), 1.10-1.62 (m, 12H, $6\text{CH}_3\text{CH}_2$), 1.39, 1.40, 1.43 (3s, 9H, Boc), 3.43-3.97 (m, 3H, $3(\text{CH}_3\text{CH}_2)_2\text{CH}$), 3.56-4.00 (m, 6H, $3\text{NCH}_2\text{CO}$), 3.89-4.12 (2m, 1H, H-9 Fmoc), 4.03-4.31 (m, 2H, CH_2 Fmoc), 4.15 (m, 1H, H-5), 4.46-4.66 (m, 2H, H-6), 4.84-4.94 (m, 1H, H-1), 5.31-5.37 (m, 1H, H-3), 5.44, 5.63 (2d, 1H, $J_{3,4}$ 3.0, 3.2 Hz, H-4), 5.48-5.61 (m, 1H, H-2), 6.98-8.06 (m, 23H, Ar Fmoc, 2PhCO 及び PhS),

【 0 1 0 0 】

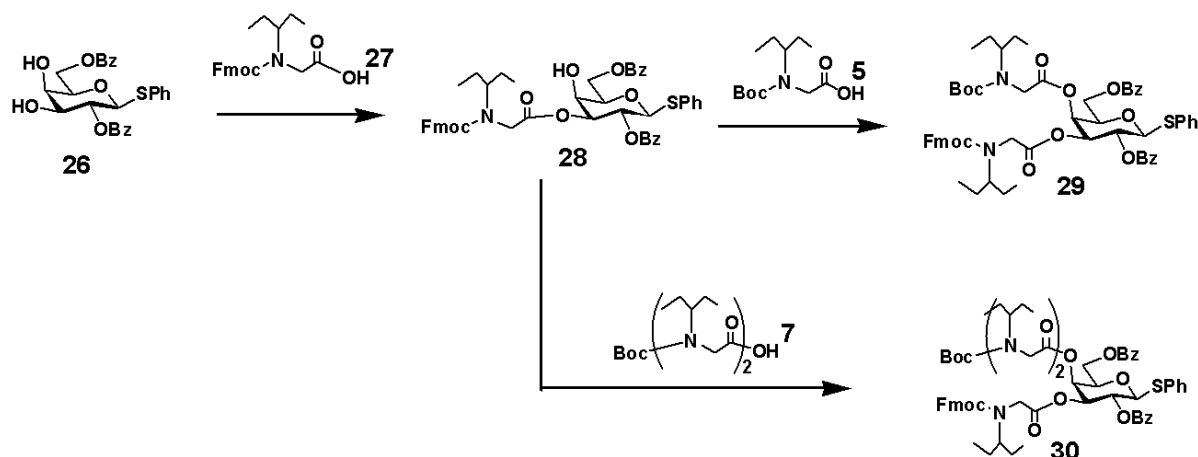
$^{13}\text{C-NMR}$ (100MHz, CDCl_3) (ppm); 10.79, 10.92, 11.18, 11.24, 11.36, 11.50 ($6\text{CH}_3\text{C H}_2$), 25.51, 25.61, 25.71, 25.79, 26.15, 26.49, 26.59, 26.68 ($6\text{CH}_3\text{CH}_2$), 28.27, 28.49, (Me_3CO), 42.49, 42.76, 42.97, 43.30, 43.52, 43.71 ($3\text{NCH}_2\text{CO}$), 46.97, 47.20 (C-9 Fmoc), 58.27, 59.64, 59.90, 60.04, 60.12, 60.33, 60.69 ($3(\text{CH}_3\text{CH}_2)_2\text{CH}$), 62.60, 62.84 (C-6), 67.13, 67.80 (CH_2 Fmoc), 67.98, 68.13, 68.30 (C-2 及び C-4), 72.21, 72.32 (C-3), 75.14, 75.35 (C-5), 79.49, 79.56 (Me_3CO), 87.13, 87.32 (C-1), 119.85, 124.91, 125.09, 125.31, 126.89, 126.96, 127.57, 127.82, 127.87, 128.23, 128.33, 128.41, 128.69, 128.79, 128.89, 129.04, 129.40, 129.58, 129.69, 129.81, 129.91, 130.03, 132.15, 132.24, 132.33, 133.19 ($\text{C}_{1-8}\text{-H Fmoc}$, 2PhCOO 及び PhS), 141.34 (C_{4a} 及び C_{4b} Fmoc), 143.96, 144.06, 144.13, 144.27 (C_{8a} 及び C_{9a} Fmoc), 156.08, 156.19, 156.28, 156.49, 156.57, 156.63, 156.78 (2NCOO), 165.14 (PhCOOC-2), 166.07 (PhCOOC-6), 168.56, 168.88, 168.94, 169.03, 169.12, 169.25 ($2\text{NCH}_2\text{COO}$)

ESI-FT-MS, $\text{C}_{67}\text{H}_{81}\text{N}_3\text{O}_{14}\text{SNa}^+$ ($\text{M}+\text{Na}$) $^+$ の計算値 : 1206.5332、実測値 : 1206.5334

[]_D +25.2 (c 1.2, CHCl_3)

【 0 1 0 1 】

【化26】



10

【0102】

化合物32の合成

市販のD-ガラクトース(化合物10)より6段階で得られる化合物31(Janczuk A. J. et al, Carbohydr. Res., 337, 1247-1259, 2002)(12 g, 26.5 mmol)を出発物質として用い、 CH_2Cl_2 (240 ml)に溶かし、DIC(4.6 ml, 29.4 mmol)、DMA P(324 mg, 2.6 mmol)を加え、 -40°C にした。 -40°C にて、 CH_2Cl_2 (100 ml)に溶かした化合物27(11.7 g, 31.8 mmol)を滴下した。 -40°C で3日間攪拌し、メタノール(100 ml)を加え反応を停止した後、減圧濃縮し、得られた残渣をオープンカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:トルエン=1:10)にて精製し、3位選択的にY基を導入した化合物32(18.27 g, 86%)を得た。

20

【0103】

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) (ppm); 0.67, 0.71, 0.80, 0.86 (4t, 6H, $J_{\text{CH}_3, \text{CH}_2}$ 7.4 Hz, $2\text{CH}_3\text{CH}_2$), 1.11-1.47 (m, 4H, $2\text{CH}_3\text{CH}_2$), 3.48-3.55 (m, 1H, $(\text{CH}_3\text{CH}_2)_2\text{CH}$), 3.61 (m, 2H, NCH_2CO), 3.72 (m, 1H, H-5), 3.78 (m, 2H, H-6), 3.88 (t, 1H, $J_{1,2} = J_{2,3}$ 9.6 Hz, H-2), 4.21 (t, 1H, $J_{9, \text{CH}} = J_{9, \text{CH}}$ 5.7 Hz, H-9 Fmoc), 4.27 (d, 1H, $J_{3,4}$ 2.5 Hz, H-4), 4.51 (m, 2H, CH_2 Fmoc), 4.53, 4.92 (2m, 4H, $2\text{CH}_2\text{Ph}$), 4.68, 4.71 (2d, 1H, $J_{1,2}$ 9.7, 9.8 Hz, H-1), 4.88, 4.92 (2dd, 1H, $J_{2,3}$ 9.6, 9.5 Hz, $J_{3,4}$ 3.2, 2.9 Hz, H-3), 7.20-7.77 (m, 23H, 2PhCH_2 , PhS 及び Ar Fmoc),

30

【0104】

$^{13}\text{C-NMR}$ (100MHz, CDCl_3) (ppm); 10.82, 10.98 ($2\text{CH}_3\text{CH}_2$), 25.85, 26.05 ($2\text{CH}_3\text{CH}_2$), 44.47 (NCH_2CO), 47.24, 47.44 (C-9-Fmoc), 60.09 ($(\text{CH}_3\text{CH}_2)_2\text{CH}$), 66.89 (C-4), 67.50 (CH_2 -Fmoc), 69.92 (C-6), 73.62, 75.10 ($2\text{CH}_2\text{Ph}$), 75.42 (C-2), 77.24 (C-5), 78.43 (C-3), 87.92 (C-1), 119.90, 124.72, 127.00, 127.37, 127.72, 128.30, 128.40, 128.89, 131.67, 132.09, 133.99 (2PhCH_2 , Ar Fmoc 及び PhS), 138.05, 138.29 (2C_{Bn}), 141.45, 143.81, 143.91 (C_{Fmoc}), 157.48 (NCOO), 168.98 (NCH_2COO)

ESI-FT-MS, $\text{C}_{48}\text{H}_{51}\text{NO}_8\text{SNa}^+$ (M+Na) $^+$ の計算値: 824.3228、実測値: 824.3223

$[\alpha]_{\text{D}}^{25} +2.8$ (c 0.8, CHCl_3)

40

【0105】

化合物33の合成

化合物32(10 g, 12.5 mmol)を CH_2Cl_2 (50 ml)に溶かし、化合物5(3.7 g, 15.1 mmol)を加えた。 0°C にてDIC(3.90 ml, 24.9 mmol)、DMA P(152 mg, 1.2 mmol)を加えそのまま 0°C にて2時間攪拌した。メタノール(50 ml)を加え、反応を止め、減圧濃縮した後、得られた残渣をオープンカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:トルエン=1:10)にて精製し、化合物33(11.55 g, 90%)を得た。

【0106】

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) (ppm); 0.65-0.72, 0.81-0.96 (2m, 12H, $4\text{CH}_3\text{CH}_2$), 1.18-1.50 (m, 8H, $4\text{CH}_3\text{CH}_2$), 1.37, 1.38, 1.45, 1.47 (4s, 9H, tBu), 3.49-3.70 (m, 2H, H-6

50

), 3.64, 3.76, 3.98, 4.00 (4m, 2H, 2(CH₃CH₂)₂CH), 3.65-3.92 (m, 4H, 2NCH₂CO), 3.70-3.80 (m, 1H, H-2), 3.85 (m, 1H, H-5), 4.18, 4.36, 4.47, 4.52 (4m, 2H, CH₂-Fmoc), 4.18-4.26 (m, 1H, H-9-Fmoc), 4.47, 4.54, 4.74 (3m, 4H, 2CH₂Ph), 4.74 (m, 1H, H-1), 5.14 (m, 1H, H-3), 5.36, 5.51 (broad dd, broad t, 1H, H-4), 7.09-7.77 (m, 23H, 2PhCH₂, PhS 及び Ar Fmoc),

【 0 1 0 7 】

¹³C-NMR (100MHz, CDCl₃) (ppm); 10.87, 10.94, 11.03, 11.21 (4CH₃CH₂), 25.53, 25.64, 25.73, 26.03, 26.18, 26.35, 26.45, 26.53 (4CH₃CH₂), 28.30, 28.45 (Me₃C), 43.60 (2NCH₂CO), 47.23, 47.35 (C-9-Fmoc), 59.84, 59.97 (2(CH₃CH₂)₂CH), 67.26, 68.03 (CH₂-Fmoc), 68.30, 68.43 (C-6), 68.60, 69.36 (C-4), 73.60 (CH₂Ph), 74.59, 75.13, 75.22, 75.37 (C-2 及び CH₂Ph'), 74.97 (C-3), 75.88 (C-5), 79.88, 79.93, 79.97 (Me₃C), 87.92, 88.09 (C-1), 119.77, 119.88, 124.87, 125.30, 127.01, 127.58, 127.82, 128.17, 128.23, 128.27, 128.34, 128.44, 128.52, 128.86, 128.92, 129.04, 131.92, 132.12 (2PhCH₂, Ar Fmoc 及び PhS), 137.63, 137.83, 137.92 (2C_{Bn}), 141.17, 141.27, 141.36, 144.13, 144.26 (C_{Fmoc}), 156.15, 156.21, 156.73, 156.88 (2NCOO), 169.10, 169.37, 169.43, 169.53 (2NCH₂COO)

ESI-FT-MS, C₆₀H₇₂N₂O₁₁SNa⁺ (M+Na)⁺ の計算値 : 1051.4749、実測値 : 1051.4748

[]_D +3.7 (c 0.7, CHCl₃)

【 0 1 0 8 】

化合物 3 4 の合成

化合物 3 2 (5 g, 6.2 mmol) を CH₂Cl₂ (25 ml) に溶かし、化合物 7 (2.79 g, 7.5 mmol) を加えた。0 にて DIC (1.95 ml, 12.5 mmol)、DMAP (76 mg, 0.6 mmol) を加えそのまま 0 にて 2 時間攪拌した。メタノール (25 ml) を加え、反応を止め、減圧濃縮した後、得られた残渣をオープンカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル : トルエン = 1 : 1.2) にて精製し、化合物 3 4 (5.11 g, 71%) を得た。

【 0 1 0 9 】

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) (ppm); 0.68-1.05 (m, 18H, 6CH₃CH₂), 1.18-1.59 (m, 12H, 6CH₃CH₂), 1.40, 1.44 (2s, 9H, tBu), 3.44, 3.63, 3.96, 3.98 (4m, 3H, 3(CH₃CH₂)₂CH), 3.54-4.05 (m, 6H, 3NCH₂CO), 3.60, 3.70-3.81 (2m, 2H, H-6), 3.75 (m, 1H, H-2), 3.84 (m, 1H, H-5), 4.11-4.24 (m, 1H, H-9-Fmoc), 4.20, 4.32, 4.45, 4.51 (4m, 2H, CH₂-Fmoc, HHhI), 4.41-4.53, 4.71-4.85 (2m, 4H, 2CH₂Ph), 4.75 (m, 1H, H-1), 5.12 (m, 1H, H-3), 5.37-5.48 (m, 1H, H-4), 7.12-7.77 (m, 23H, 2PhCH₂, PhS 及び Ar Fmoc),

【 0 1 1 0 】

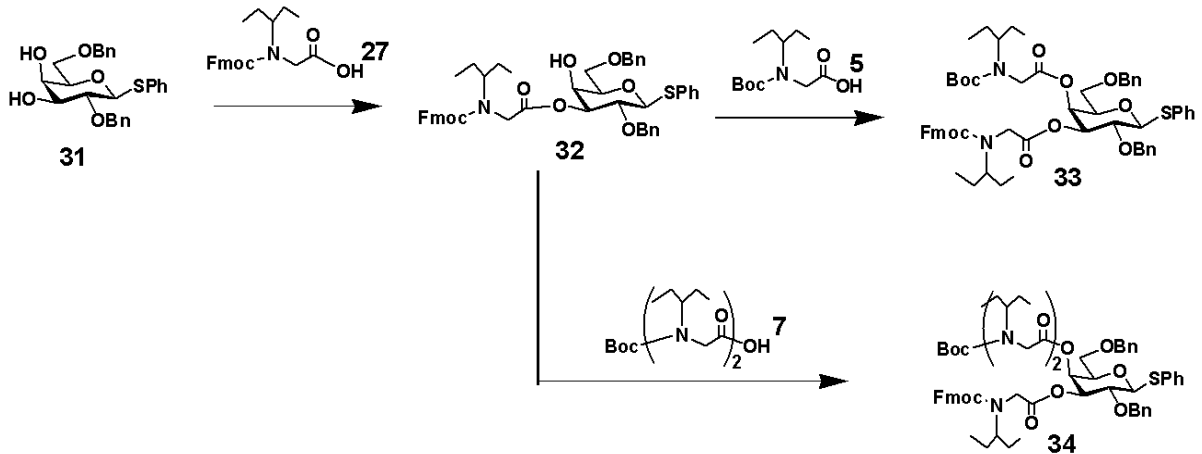
¹³C-NMR (100MHz, CDCl₃) (ppm); 10.88, 10.99, 11.17, 11.23, 11.42, 11.52 (6CH₃CH₂), 25.61, 25.74, 26.14, 26.52, 26.62, (6CH₃CH₂), 28.28, 28.51 (Me₃C), 42.60, 43.72, 43.97 (3NCH₂CO), 47.22, 47.33 (C-9-Fmoc), 58.26, 59.85, 60.11, 60.60 (3(CH₃CH₂)₂CH), 67.28, 67.95 (CH₂-Fmoc), 68.60, 68.84 (C-4 及び C-6), 73.61, 73.65 (CH₂Ph), 74.75 (C-3), 75.09, 75.20, 75.37 (C-2 及び CH₂Ph'), 76.38 (C-5), 79.45, 79.60 (Me₃C), 87.94 (C-1), 119.84, 119.90, 124.82, 124.90, 125.16, 125.30, 126.99, 127.02, 127.50, 127.73, 127.85, 127.89, 128.20, 128.23, 128.26, 128.31, 128.48, 128.87, 128.92, 129.04, 131.87, 131.92, 132.08, 132.22, 133.64 (2PhCH₂, Ar Fmoc 及び PhS), 137.73, 137.84, 138.10 (2C_{Bn}), 141.31, 141.37, 141.42, 144.08, 144.17 (C_{Fmoc}), 156.07, 156.31, 156.85 (2NCOO), 168.60, 168.76, 168.98, 169.05, 169.14, 169.49 (3NCH₂COO)

ESI-FT-MS, C₆₇H₈₅N₃O₁₂SNa⁺ (M+Na)⁺ の計算値 : 1178.5746、実測値 : 1178.5744

[]_D +5.6 (c 0.8, CHCl₃)

【 0 1 1 1 】

【化 2 7】



10

【 0 1 1 2】

例 1 3

ガラクトースリン酸エステルドナーの調製

化合物 3 6 の合成

市販の D - ガラクトース (化合物 1 0) より 4 段階で得られる化合物 3 5 (Fukunaga K. , et al., Bioorg. Med. Chem. Lett., 13(5), 813-816, 2003) (1 g, 1.452 mmol) に、NIS (0.490 g, 2.178 mmol) を加え窒素置換をしたのち、CH₂Cl₂ (14.5 ml) と Di-n-butyl phosphate (449 μl, 2.611 mmol) を入れ -30 にした。-30 のままで、TfOH (51 μl, 0.576 mmol) を加え、30 分撹拌した。その後、反応液を飽和重曹水と Na₂S₂O₃ 水溶液で洗い、酢酸エチルで抽出した。25 で減圧濃縮した後、得られた残渣をオープンカラムクロマトグラフィ (トルエン : 酢酸エチル 10:1) にて精製し、化合物 3 6 (0.587 g, 51%,
: = 0.29:1) を得た。

20

【 0 1 1 3】

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) (ppm); 0.70, 0.86 (2t, J_{CH₃,CH₂} 7.4 Hz, 2CH₃CH₂CH₂CH₂O), 0.83, 0.94 (2t, J_{CH₃,CH₂} 7.2, 7.4 Hz, 2CH₃CH₂CH₂CH₂O), 1.05, 1.19-1.40 (2m, 4H, 2CH₃CH₂CH₂CH₂O), 1.28-1.60 (m, 4H, 2CH₃CH₂CH₂CH₂O), 3.70-4.09 (m, 4H, 2C_{H₃CH₂CH₂CH₂O}), 4.33-4.45, 4.56-4.68 (2m, 2H, H-6), 4.49 (t, 1H, J_{H-5,H-6}=J_{H-5,H-6} 6.7 Hz, H-5), 5.62 (dd, J_{2,3} 10.4 Hz, J_{3,4} 3.4 Hz, H-3), 5.69 (t, J_{1,2}=J_{1,OP} 7.8 Hz H-1), 5.91 (dd, J_{1,2} 8.1 Hz, J_{2,3} 10.4 Hz, H-2), 6.03 (d, J_{3,4} 2.8 Hz, H-4), 6.23 (dd, J_{1,2} 3.4 Hz, J_{1,OP} 6.8 Hz, H-1), 7.23-8.09 (m, 20H, 4COPh), : = 0.29:1 [0.94 (t, 2CH₃CH₂CH₂CH₂O) : 0.70 (t, 2CH₃CH₂CH₂CH₂O)]

30

【 0 1 1 4】

¹³C-NMR (CDCl₃, 100MHz) (ppm); 13.36, 13.49, 13.58 (2CH₃CH₂CH₂CH₂O), 18.24, 18.48, 18.53, 18.68 (2CH₃CH₂CH₂CH₂O), 31.76, 31.83, 31.95, 32.02 (2CH₃CH₂CH₂CH₂O), 62.03 (C-6), 67.91, 67.98, 68.03 (C-4 及び 2CH₃CH₂CH₂CH₂O), 69.63, 69.72 (C-2), 71.44 (C-3), 72.31 (C-5), 96.85, 96.90 (C-1), 128.32, 128.44, 128.47, 128.49, 128.63, 128.67, 128.71, 128.89, 128.92, 129.26, 129.74, 129.79, 129.86, 129.96, 130.02, 133.34, 133.37, 133.53, 133.68 (4COPh), 165.19, 165.40, 165.44, 165.95 (4C=O)

40

ESI-FT-MS, C₄₂H₄₅O₁₃PNa⁺ (M+Na)⁺ の計算値 : 811.2490、実測値 : 811.2490

【 0 1 1 5】

化合物 3 8 の合成

化合物 3 1 をベンゾイル化することにより得られる化合物 3 7 (1.3 g, 1.967 mmol) に、NIS (0.660 g, 2.933 mmol) を加え窒素置換をしたのち、CH₂Cl₂ (5 ml) と、Di-n-butyl phosphate (680 μl, 3.558 mmol) を入れ -30 にした。-30 のままで、TfOH (70 μl, 0.791 mmol) を加え、3 時間撹拌した。その後、反応液を飽和重曹水と Na₂S₂O₃ 水溶液で

50

洗い、酢酸エチルで抽出した。25 で減圧濃縮した後、得られた残渣をオープンカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル：ヘキサン 1：3）にて精製し、化合物 3 8（1.566 g, 105%, α : β = 1:0.47）を得た。

【 0 1 1 6 】

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) (ppm); 0.86, 0.90, 0.90, 0.94 (4t, 6H, $J_{\text{CH}_3, \text{CH}_2}$ 7.4 Hz, $2\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$), 1.26-1.44 (m, 4H, $2\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$), 1.54-1.68 (m, 4H, $2\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$), 3.53-3.61 (m, 2H, H-6), 3.99 (dd, $J_{1,2}$ 7.7 Hz, $J_{2,3}$ 10.1 Hz, H-2), 4.03-4.17 (m, 4H, $2\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$), 4.16 (m, H-2), 4.38, 4.48 (2d, J_{gem} 11.8 Hz, CH_2Ph^-), 4.39, 4.49 (2d, J_{gem} 11.8 Hz, CH_2Ph^-), 4.57 (t, 1H, $J_{5,6}=J_{5,6}$ 6.2 Hz, H-5), 4.63, 4.75 (2d, J_{gem} 11.8 Hz, $\text{CH}_2\text{Ph}'^-$), 4.67, 4.82 (2d, J_{gem} 11.4 Hz, $\text{CH}_2\text{Ph}'^-$), 5.35 (t, $J_{1,2}=J_{1,\text{OP}}$ 7.7 Hz, H-1), 5.42 (dd, $J_{2,3}$ 10.1 Hz, $J_{3,4}$ 3.4 Hz, H-3), 5.70 (dd, $J_{2,3}$ 10.4 Hz, $J_{3,4}$ 3.3 Hz, H-3), 5.85 (d, $J_{3,4}$ 3.3 Hz, H-4), 5.92 (d, $J_{3,4}$ 3.1 Hz, H-4), 6.10 (dd, $J_{1,2}$ 3.3 Hz, $J_{1,\text{OP}}$ 7.3 Hz, H-1), 7.11-7.98 (m, 20H, $2\text{CH}_2\text{Ph}$ 及び 2 COPh), α : β = 1:0.47 [5.92 (d, H-4) : 5.85 (d, H-4)]

【 0 1 1 7 】

$^{13}\text{C-NMR}$ (100MHz) (ppm); 13.55, 13.58, 13.60 ($2\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$), 18.55, 18.59, 18.61, 18.64 ($2\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), 32.06, 32.13, 32.16, 32.23 ($2\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$), 67.57, 67.63, 67.68, 67.85, 67.91, 67.95, 68.00, 68.07 ($2\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$ 及び C-6), 68.42 (C-4), 69.29 (C-4), 69.92 (C-3 及び C-5), 72.71 ($\text{CH}_2\text{Ph}'$), 72.89, 72.96, 72.99 (C-2 及び C-3), 73.52 (CH_2Ph 及び C-6), 74.85 ($\text{CH}_2\text{Ph}'$), 76.72 (C-2), 95.27, 95.33 (C-1), 99.00, 99.06 (C-1), 127.67, 127.72, 127.82, 127.84, 127.98, 128.18, 128.27, 128.30, 128.33, 128.52, 129.37, 129.48, 129.61, 129.68, 129.71, 129.77, 129.87, 133.08, 133.32, 137.24, 137.41, 137.47, 137.49 ($2\text{CH}_2\text{Ph}$ 及び 2COPh), 165.32, 165.38, 165.46 (2C=O)

ESI-FT-MS, $\text{C}_{42}\text{H}_{49}\text{O}_{11}\text{PNa}^+$ ($\text{M}+\text{Na}$) $^+$ の計算値 : 783.2905、実測値 : 783.2907

【 0 1 1 8 】

化合物 3 9 の合成

化合物 2 9 (2 g, 1.892 mmol) に、NIS (0.638 g, 2.836 mmol) を加え窒素置換をしたのち、 CH_2Cl_2 (7 ml) と、Di-n-butyl phosphate (903 μl , 4.725 mmol) を入れ -30 にした。-30 のままで、TfOH (51 μl , 0.576 mmol) を加えて、8時間攪拌した。その後、反応液を飽和重曹水と $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ 水溶液で洗い、酢酸エチルで抽出した。25 で減圧濃縮した後、得られた残渣をオープンカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル：ヘキサン 1：2）にて精製し、選択的に化合物 3 9 (1.730 g 79%) を得た。

【 0 1 1 9 】

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) (ppm); 0.51-0.72, 0.85 (2m, 6H, $2\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$), 0.69, 0.90 (2m, 12H, $2(\text{CH}_3\text{CH}_2)_2\text{CH}$), 1.00 (m, 4H, $2\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$), 1.14-1.54 (m, 8H, $2(\text{CH}_3\text{CH}_2)_2\text{CH}$), 1.39, 1.40, 1.43, 1.43 (4s, 9H, Me_3C), 1.25, 1.54 (2m, 4H, $2(\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})$), 3.53, 3.76, 3.92, 4.01 (4m, 2H, $2(\text{CH}_3\text{CH}_2)_2\text{CH}$), 3.60-3.76, 3.94-4.09 (2m, 4H, $2\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$), 3.66-4.07 (m, 4H, $2\text{NCH}_2\text{CO}$), 3.85, 4.13, 4.21 (3m, 1H, C H-9 Fmoc), 4.21-4.29 (m, 2H, $\text{CH}_2\text{-Fmoc}$), 4.22-4.32 (m, 1H, H-5), 4.34-4.45, 4.55-4.60 (2m, 2H, H-6), 5.33-5.43 (m, 1H, H-3), 5.45-5.51 (m, 1H, H-1), 5.57-5.62 (m, 1H, H-2), 5.61-5.65, 5.68-5.70 (2m, 1H, H-4), 7.00-8.09 (m, 18H, Ar Fmoc 及び 2PhCO),

【 0 1 2 0 】

$^{13}\text{C-NMR}$ (COCl_3 , 100MHz) (ppm); 10.75, 10.82, 10.90, 10.97, 11.04, 11.10, 11.13, 11.17, 11.24, 11.28 ($2(\text{CH}_3\text{CH}_2)_2\text{CH}$), 13.30, 13.36, 13.52 ($2\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$), 18.16, 18.21, 18.54 ($2\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$), 25.41, 25.52, 25.67, 25.74, 26.28, 26.59 ($2(\text{CH}_3\text{CH}_2)_2\text{CH}$), 28.32 (Me_3C), 31.67, 31.74, 31.79, 31.93 ($2\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$), 43.23, 43.66 (NCH_2CO), 46.90, 47.22 (CH-9 Fmoc), 59.62, 60.05 ($2(\text{CH}_3\text{CH}_2)_2\text{CH}$), 61.43 (C-6),

67.23, 67.33 ($\text{CH}_2\text{-Fmoc}$, C-4), 67.97 ($2\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$), 69.27 (C-2), 70.97 (C-3), 71.77, 71.82 (C-5), 79.96, 80.03, 80.26 (Me_3C), 96.77 (C-1), 119.73, 119.85, 124.84, 125.02, 125.18, 126.89, 126.95, 127.56, 128.14, 128.19, 128.32, 128.38, 128.51, 129.11, 129.29, 129.43, 129.75, 129.80, 129.87, 129.98, 133.23, 133.34 (Ar-Fmoc 及び 2PhCO), 141.11, 141.23, 141.35, 143.92, 144.02, 144.14, 144.26 (C_{Fmoc}), 156.22, 156.55, 156.69 (2NCOO), 164.84, 165.87, 169.49 ($2\text{NCH}_2\text{COO}$), ESI-FT-MS, $\text{C}_{62}\text{H}_{81}\text{N}_2\text{O}_{17}\text{PNa}^+$ (M+Na)⁺ の計算値 : 1179.5165、実測値 : 1179.5162
[]_D +17.9 (c 3.1, CHCl_3)

【 0 1 2 1 】

化合物 4 0 の合成

化合物 3 0 (3 g, 2.533 mmol) に、NIS (0.855 g, 3.800 mmol) を加え窒素置換をした後、 CH_2Cl_2 (25.3 ml) と、Di-n-butyl phosphate (870 μl 4.553 mmol) を入れ -30 にした。-30 のままで、TfOH (90 μl , 1.017 mmol) を加えて、3 時間 3 0 分 攪拌した。その後、飽和重曹水 (15 ml)、1,4-Dioxane (5 ml)、 Boc_2O (1 g, 4.582 mmol) を加えた後、室温にて 3 0 分間攪拌した。反応液を飽和重曹水と $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ 水溶液で洗い、酢酸エチルで抽出した。25 で減圧濃縮した後、得られた残渣をオープンカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル : ヘキサン 1 : 2) にて精製し、選択的に化合物 4 0 (2.777 g 85%) を得た。

【 0 1 2 2 】

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) (ppm); 0.55-1.20 (m, 18H, $3(\text{CH}_3\text{CH}_2)_2\text{CH}$), 0.65, 0.83 (2m, 6H, $2\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$), 1.07-1.70 (m, 12H, $3(\text{CH}_3\text{CH}_2)_2\text{CH}$), 1.22, 1.49 (2m, 4H, $2\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$), 1.28 (m, 4H, $2\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$), 1.37, 1.38, 1.43 (3s, 9H Me_3C), 3.38-3.94 (m, 3H, $3(\text{CH}_3\text{CH}_2)_2\text{CH}$), 3.52-3.97 (m, 6H, $3\text{NCH}_2\text{CO}$), 3.57-4.00 (m, 4H, $2\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$), 3.87, 4.09 (2m, 1H, CH-9 Fmoc), 4.23 (m, 1H, H-5), 4.49-4.62 (m, 2H, H-6), 5.33 (m, 1H, H-3), 5.45 (m, 1H, H-1), 5.58 (m, 1H, H-2), 5.65 (m, 1H, H-4), 7.03-8.03 (m, 18H, Ar Fmoc 及び 2Bz),

【 0 1 2 3 】

$^{13}\text{C-NMR}$ (100MHz, CDCl_3) (ppm); 10.79, 10.91, 11.20, 11.33 ($3(\text{CH}_3\text{CH}_2)_2\text{CH}$), 13.31, 13.36, 13.51, 13.61 ($2\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$), 18.16, 18.20, 18.53 ($2\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$), 25.60, 26.55, 26.64 ($3(\text{CH}_3\text{CH}_2)_2\text{CH}$), 28.24, 28.47 (Me_3C), 31.71, 31.93, 32.00 ($2\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$), 43.32, 43.75 ($3\text{NCH}_2\text{CO}$), 46.96, 47.19 (CH-9 Fmoc), 58.26 ($3(\text{CH}_3\text{CH}_2)_2\text{CH}$), 61.92 (C-6), 67.85, 67.91 ($2\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$ 及び C-4), 70.91 (C-3), 96.81 (C-1), 119.85, 124.91, 126.89, 126.95, 127.57, 128.37, 129.53, 129.82, 129.85, 129.98, 133.19, 133.32 (2PhCO 及び Ar Fmoc), 141.33, 143.90, 144.03, 144.10 (C_{Fmoc}), 156.27, 156.48 (2NCOO), 168.92, 169.10 ($2\text{NCH}_2\text{COO}$)

ESI-FT-MS, $\text{C}_{69}\text{H}_{94}\text{N}_3\text{O}_{18}\text{PNa}^+$ (M+Na)⁺ の計算値 : 1306.6162、実測値 : 1306.6159

[]_D +17.3 (c 0.9, CHCl_3)

【 0 1 2 4 】

化合物 4 1 の合成

化合物 3 3 (4 g, 3.886 mmol) に、NIS (1.311 g, 5.827 mmol) を加え窒素置換をしたのち、 CH_2Cl_2 (14.4 ml) と、Di-n-butyl phosphate (1.86 ml, 9.733 mmol) を入れ -30 にした。-30 のままで、TfOH (69 μl , 0.780 mmol) を加え、約 2 時間攪拌した。その後、反応液を飽和重曹水と $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ 水溶液で洗い、酢酸エチルで抽出した。25 で減圧濃縮した後、得られた残渣をオープンカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル : ヘキサン 1 : 3) にて精製し、の混合物として化合物 4 1 (4.091 g, 93%) を得た。

【 0 1 2 5 】

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) (ppm); 0.65-0.98 (m, 12H, $2(\text{CH}_3\text{CH}_2)_2\text{CH}$), 0.72-0.89 (m, 6H, $2\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$), 1.21-1.51 (m, 8H, $2(\text{CH}_3\text{CH}_2)_2\text{CH}$), 1.31 (m, 4H, $2\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$), 1.38, 1.48, 1.49, 1.46, 1.46 (5s, 9H, Me_3C), 1.30-1.61 (m, 4H, $2\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$), 3.45-3.64 (m, 2H, H-6), 3.60-3.98 (m, 2H, NCH_2CO), 3.62, 3.74, 3.96, 4.00 (

10

20

30

40

50

4m, 2H, 2(CH₃CH₂)₂CH), 3.75, 3.93 (2m, 1H, H-2 及び H-2), 3.85-4.56 (m, 6H, 2 CH₃CH₂CH₂CH₂O 及び CH₂ Fmoc), 4.18-4.32 (m, 1H, H-9 Fmoc), 4.35 (m, 1H, H-5), 4.40-4.79 (m, 4H, 2PhCH₂), 5.07-5.16 (m, H-3), 5.14-5.25 (m, H-1), 5.33-5.47 (m, H-3), 5.48-5.53 (m, H-4), 5.59 (d, J_{3,4} 2.9 Hz, H-4), 5.90-5.99 (m, H-1), 7.06-7.77 (m, 18H, Ar Fmoc 及び 2PhCH₂)

【 0 1 2 6 】

¹³C-NMR (COCl₂, 100MHz) (ppm); 10.87, 10.94, 11.01, 11.05, 11.12, 11.20, 11.23, 11.27 (2(CH₃CH₂)₂CH), 13.45, 13.52, 13.56 (2CH₃CH₂CH₂CH₂O), 18.45, 18.47, 18.50, 18.58, 18.69 (2CH₃CH₂CH₂CH₂O), 25.60, 25.69, 25.99, 26.37, 26.44, 26.51 (2(CH₃CH₂)₂CH), 28.27, 28.44 (Me₃C), 31.92, 32.00, 32.07, 32.10, 32.15, 32.17, 32.28 (2CH₃CH₂CH₂CH₂O), 43.54, 43.68, 43.90 (NCH₂CO), 47.22, 47.27, 47.35 (CH-9 Fmoc), 58.39, 58.44, 59.81, 60.02, 60.16 (2(CH₃CH₂)₂CH), 67.24, 67.27, 67.32, 67.38, 67.50, 67.60, 67.74, 67.79, 67.87, 67.93, 67.98, 68.09 (C-6, CH₂-Fmoc, 2CH₃CH₂CH₂CH₂O 及び C-4), 68.77 (C-3), 68.91 (C-4), 69.59, 69.72, 70.05, 70.36 (C-5 及び C-3), 72.55, 72.61, 72.69, 72.80 (C-2), 72.89, 72.99, 73.10, 73.19, 73.46, 73.48, 74.39, 74.57, 74.65, 74.79 (C-3 及び 2PhCH₂), 75.73, 76.30, 76.40 (C-2), 79.85, 79.88, 79.91, 79.95, 79.99 (Me₃C), 95.12, 95.49, 95.54 (C-1), 98.69, 98.90 (C-1), 119.76, 119.90, 124.86, 124.93, 125.22, 125.26, 125.32, 127.00, 127.09, 127.44, 127.48, 127.55, 127.59, 127.70, 127.79, 127.81, 127.83, 127.97, 127.99, 128.06, 128.18, 128.22, 128.29, 128.31, 128.35, 128.40, 128.44 (Ar -Fmoc 及び 2PhCH₂), 137.39, 137.47, 137.55, 137.62, 137.68, 137.79, 137.85 (C_{2Bn}), 141.18, 141.27, 141.38, 141.43, 144.05, 144.12, 144.19, 144.25, 144.34 (C_{Fmoc}), 155.69, 156.16, 156.22, 156.62, 156.71, 156.73, 156.87, 156.96 (2NCOO), 169.09, 169.19, 169.31, 169.39, 169.45, 169.48, 169.53, 169.66, 169.70 (2NCH₂COO)

ESI-FT-MS, C₆₂H₈₅N₂O₁₅PNa⁺ (M+Na)⁺ の計算値 : 1151.5580、実測値 : 1151.5579

【 0 1 2 7 】

化合物 4 2 の合成

化合物 3 4 (3 g, 2.596 mmol) に、NIS (0.876 g, 3.894 mmol) を加え窒素置換をしたのち、CH₂Cl₂ (25.96 ml) と、Di-n-butyl phosphate (890 μl, 4.657 mmol) を入れ -30 にした。-30 のままで、TfOH (92 μl, 1.040 mmol) を加えて、1 時間攪拌した。その後、飽和重曹水 (15 ml)、1,4-Dioxane (5 ml)、Boc₂O (1 g, 4.582 mmol) を加えた後、室温にて 30 分間攪拌した。反応液を飽和重曹水と Na₂S₂O₃ 水溶液で洗い、酢酸エチルで抽出した。25 で減圧濃縮した後、得られた残渣をオープンカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル : ヘキサン 1 : 2) にて精製し、混合物として化合物 4 2 (2.849 g, 87%) を得た。

【 0 1 2 8 】

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) (ppm); 0.68-1.03 (m, 18H, 3(CH₃CH₂)₂CH), 0.84 (m, 6H, 2CH₃CH₂CH₂CH₂O), 1.23-1.58 (m, 12H, 3(CH₃CH₂)₂CH), 1.29 (m, 4H, 2CH₃CH₂CH₂CH₂O), 1.40, 1.43 (2s, 9H, Me₃C), 1.34-1.61 (m, 4H, 2CH₃CH₂CH₂CH₂O), 3.42-4.51 (m, 3H, 3(CH₃CH₂)₂CH), 3.48-3.69 (m, 2H, H-6), 3.48-4.06 (m, 6H, 3NCH₂CO), 3.76 (m, H-2), 3.87-4.07 (m, 4H, CH₂CH₂CH₂CH₂O), 3.92 (m, H-2), 4.02, 4.26, 4.50 (3m, 2H, CH₂ Fmoc), 4.12-4.26 (m, 1H, CH-9 Fmoc), 4.35 (m, 1H, H-5), 4.43-4.82 (m, 4H, 2PhCH₂), 5.10 (m, H-3), 5.16-5.25 (m, H-1), 5.43 (m, H-3), 5.47 (m, H-4), 5.53 (m, H-4), 5.93-6.03 (m, H-1), 7.08-7.76 (m, 18H, Ar Fmoc 及び 2PhCH₂)

【 0 1 2 9 】

¹³C-NMR (100MHz, CDCl₃) (ppm); 10.89, 11.17, 11.21, 11.29, 11.40, 11.53 (3(CH₃CH₂)₂CH), 13.46, 13.53, 13.56 (2CH₃CH₂CH₂CH₂O), 18.48, 18.51, 18.57 (2CH₃CH₂CH₂CH₂O), 25.71, 26.10, 26.20, 26.49, 26.60 (3(CH₃CH₂)₂CH), 28.29, 28.42, 28.51 (Me₃C), 32

10

20

30

40

50

.00, 32.07, 32.14 ($2\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$), 42.46, 42.64, 43.75, 43.97 (NCH_2CO), 47.22, 47.27, 47.34 (CH-9 Fmoc), 58.29, 59.82, 59.87, 59.93, 59.99, 60.11 ($3(\text{CH}_3\text{CH}_2)_2\text{CH}$), 67.24, 67.55, 67.83, 67.91, 68.06, 68.24, 68.35, 68.53, 69.11, 69.22, 69.85, 69.98, 70.34 (CH_2 Fmoc, $2\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$, H-6, H-4, H-3 及び H-5), 72.27, 72.46, 72.59, 72.73, 72.85, 73.20, 73.48, 74.53, 74.66 (2PhCH_2 , H-3 及び H-2), 76.30 (H-2), 79.41, 79.54 (Me_3C), 95.08, 95.33 (H-1), 98.83, 98.95(H-1), 119.85, 119.90, 124.82, 125.13, 127.02, 127.12, 127.55, 127.60, 127.68, 127.77, 127.86, 127.99, 128.11, 128.18, 128.27, 128.31 (Ar Fmoc 及び 2PhCH_2), 137.35, 137.45, 137.73, 137.88, 137.98, 138.04 ($\text{C}_{2\text{Bn}}$), 141.24, 141.33, 141.38, 141.43, 144.07, 144.16, 144.26 (C_{Fmoc}), 156.05, 156.30, 156.61, 156.83 (2NCOO 及び CH_2CON), 168.58, 168.73, 169.01, 169.10, 169.19, 169.50 ($2\text{NCH}_2\text{COO}$) 10

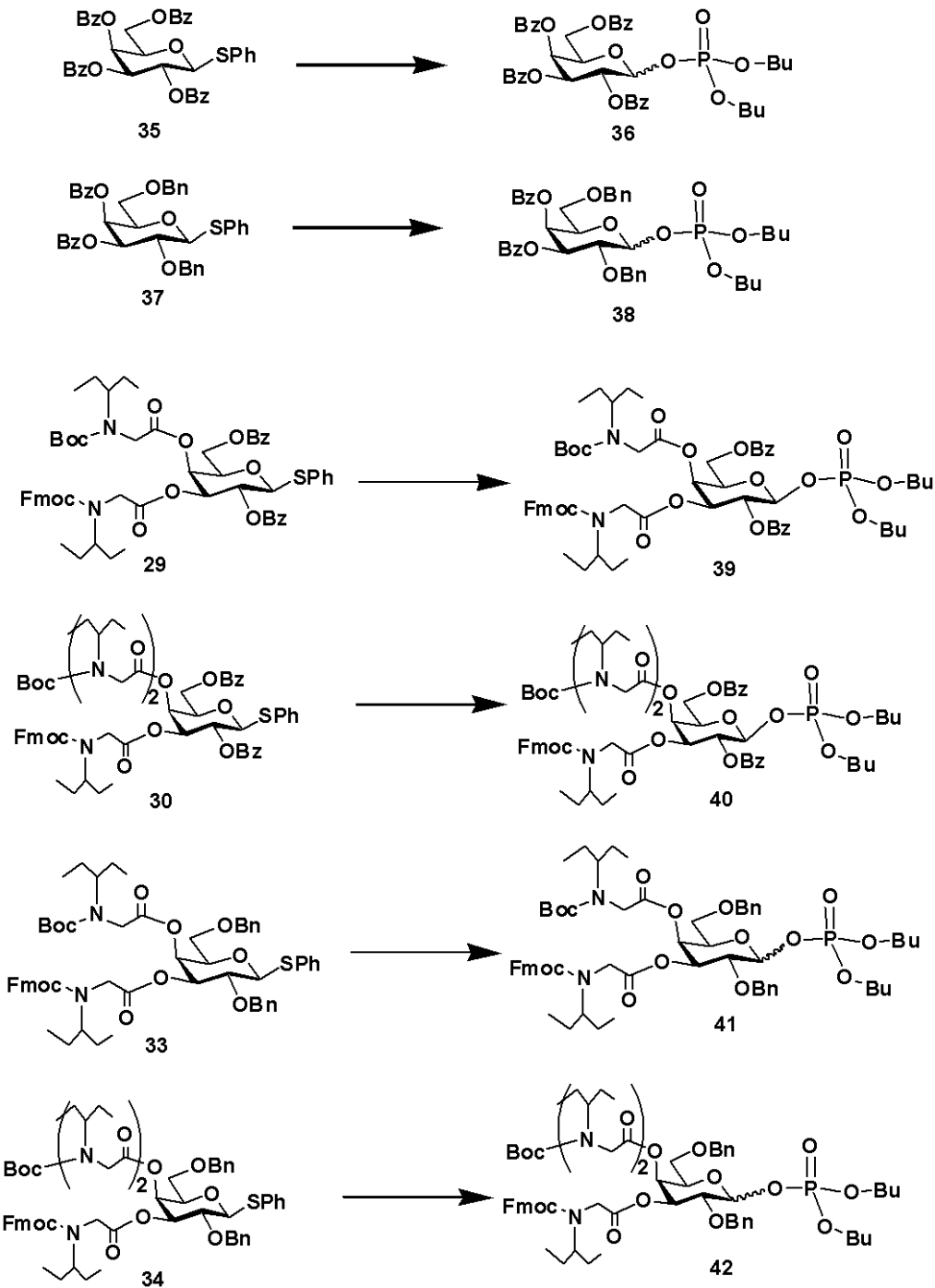
ESI-FT-MS, $\text{C}_{69}\text{H}_{98}\text{N}_3\text{O}_{16}\text{PNa}^+$ (M+Na)⁺ の計算値 : 1278.6577、実測値 : 1278.6579

20

30

40

【化 2 8】



10

20

30

【 0 1 3 1】

例 1 4

リンカーの合成

化合物 4 6 の合成

p-formyl benzoic acid (化合物 4 3, 5.0 g, 33.3 mmol) に DCM (25 ml), DMF (25 ml) を加えた後、HOBt (6.8 g, 50.3 mmol) と、DIC (7.8 ml, 49.8 mmol) を入れ、室温で 2 時間攪拌した。その後 0 にて 3-amino propanol (化合物 4 4, 5.1 ml, 66.7 mmol) を加えて室温で 2 時間攪拌した。減圧濃縮後、得られた残渣をオープンカラムクロマトグラフィー (クロロホルム : メタノール 20 : 1) にて、化合物 4 5 を荒く精製した。得られた混合物をピリジン (20 ml) に溶かし、0 にて FmocCl (12.9 g, 49.9 mmol) を加え室温にて 2 時間攪拌した。反応液を 2N HCl で洗い、クロロホルムにて抽出した後、有機層を減圧濃縮し、オープンカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル : トルエン 1 : 4) にて精製し、化合物 4 6 (4.90 g, 35% 2 段階収率) を得た。

40

50

【 0 1 3 2 】

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) (ppm); 2.01 (quintet, 2H, $J_{\text{CH}_2, \text{CH}} = J_{\text{CH}_2, \text{CH}'} = J_{\text{CH}_2, \text{CH}''} = J_{\text{CH}_2, \text{CH}'''} = J_{\text{CH}_2, \text{CH}''''} = 6.2$ Hz, $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}$), 3.55 (q, 2H, $J_{\text{CH}_2, \text{CH}} = J_{\text{CH}_2, \text{CH}'} = J_{\text{CH}_2, \text{NH}} = 6.3$ Hz, $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}$), 4.23 (t, 1H, $J_{\text{CH}, \text{CH}} = J_{\text{CH}, \text{CH}'} = 7.1$ Hz, H-9 Fmoc), 4.31 (t, 2H, $J_{\text{CH}_2, \text{CH}} = J_{\text{CH}_2, \text{CH}'} = 5.9$ Hz, $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}$), 4.45 (d, 2H, $J_{\text{CH}_2, \text{CH}} = 7.1$ Hz, CH_2 Fmoc), 6.92 (broad s, 1H, NH), 7.28-7.77 (m, 8H, Ar Fmoc), 7.87, 7.92 (d, d, 4H, $J_{\text{CH}, \text{CH}} = 8.4$ Hz, $\text{COC}_6\text{H}_4\text{COH}$), 10.0 (s, 1H, $\text{COC}_6\text{H}_4\text{COH}$)

$^{13}\text{C-NMR}$ (100MHz, CDCl_3) (ppm); 28.58 ($\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}$), 37.00 ($\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}$), 46.81 (CH-9 Fmoc), 65.93 ($\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}$), 69.85 (CH_2 Fmoc), 120.14, 125.02, 127.61, 127.97 (C_{1-8} -H Fmoc), 127.19, 129.83 ($\text{C}_{o,m}$ -H COC_6H_4), 138.17, 139.48 (2C, COC_6H_4), 141.32, 143.20 (4C, Fmoc), 155.48 (C=O Fmoc), 166.50 (NHC=O), 191.53 ($\text{C}_6\text{H}_4\text{COH}$)

ESI-FT-MS, $\text{C}_{26}\text{H}_{24}\text{NO}_5^+$ (M+H) $^+$ の計算値：430.1649、実測値：430.1645

$[\eta]_D +0.9$ (c 0.5, CHCl_3)

【 0 1 3 3 】

化合物 4 7 の合成

化合物 4 6 (123 mg, 0.286 mmol)をアセトニトリル(2 ml), t-BuOH (1 ml)の混合液に溶かし、 $\text{NaH}_2\text{PO}_4/\text{H}_2\text{O}$ (95 mg, 0.792 mmol/0.5 ml), 35% H_2O_2 (450 μl , 4.63 mmol)を加えた後、 $\text{NaClO}_2/\text{H}_2\text{O}$ (95 mg, 1.05 mmol/0.5 ml)を滴下した。室温にて1時間攪拌した後 Na_2SO_3 (0.5 g)を加えた。0 にて2N HCl (10 ml)を加えた後、反応液を水で洗い、クロロホルムにて抽出し、有機層を減圧濃縮し、オープンカラムクロマトグラフィー (クロロホルム：メタノール 10 : 1) にて精製し、化合物 4 7 (103 mg, 81%)を得た。

【 0 1 3 4 】

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) (ppm); 2.02 (m, 2H, $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}$), 3.53 (t, 2H, $J_{\text{CH}_2, \text{CH}} = J_{\text{CH}_2, \text{CH}'} = 6.6$ Hz, $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}$), 4.25 (t, 1H, $J_{\text{CH}, \text{CH}} = J_{\text{CH}, \text{CH}'} = 7.1$ Hz, H-9 Fmoc), 4.29 (t, 2H, $J_{\text{CH}_2, \text{CH}} = J_{\text{CH}_2, \text{CH}'} = 6.2$ Hz, $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}$), 4.45 (d, 2H, $J_{\text{CH}_2, \text{CH}} = 7.2$ Hz, CH_2 Fmoc), 7.30-7.78 (m, 8H, Ar Fmoc), 7.87, 8.09 (d, d, 4H, $J_{\text{CH}, \text{CH}} = 8.4$ Hz, $\text{COC}_6\text{H}_4\text{COOH}$)

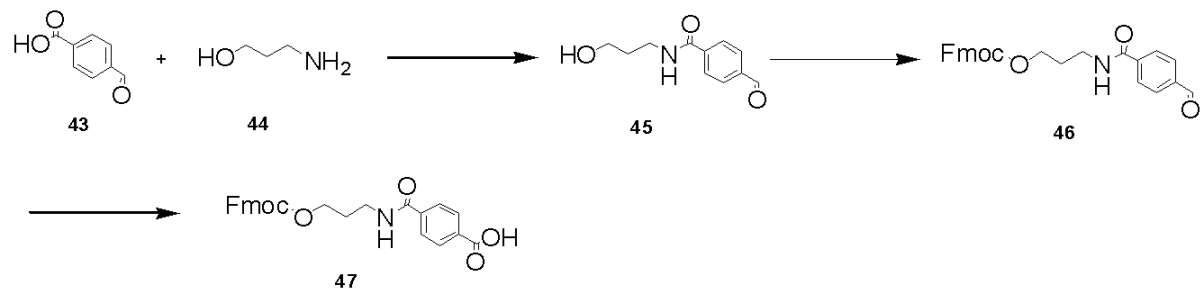
$^{13}\text{C-NMR}$ (100MHz, CDCl_3), (ppm); 32.31 ($\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}$), 40.69 ($\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}$), 50.65 (CH-9 Fmoc), 69.91 ($\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}$), 73.72 (CH_2 Fmoc), 123.93, 128.89, 130.97, 131.05, 131.80, 133.84 (C_{1-8} -H Fmoc 及び $\text{C}_{o,m}$ -H COC_6H_4), 142.05 (2C COC_6H_4), 145.18, 147.14 (4C Fmoc), 159.34 (C=O Fmoc), 171.68 (NHC=O 及び $\text{C}_6\text{H}_4\text{COOH}$)

ESI-FT-MS, $\text{C}_{26}\text{H}_{24}\text{NO}_6^+$ (M+H) $^+$ の計算値：446.1598、実測値：446.1600

$[\eta]_D -0.2$ (c 1.0, $\text{CHCl}_3:\text{MeOH}$ 1:1)

【 0 1 3 5 】

【 化 2 9 】



【 0 1 3 6 】

化合物 4 9 の合成

epsilon-caprolactone (化合物 4 8, 20 ml, 180.48 mmol)をメタノール(100 ml)に溶かし、ナトリウムメチラート(1 ml)を加え、40 で20分攪拌した。反応終了確認後、酢酸(3 ml)加え、減圧濃縮した。得られた残渣にピリジン(100 ml), TrCl (30 g, 107.61 mmol)を加え、室温にて8時間攪拌した。減圧濃縮後、得られた残渣をメタノール(100 ml)に溶かし、12N NaOHをpH 12になるまで加え室温にて8時間攪拌した。減圧濃縮後オ

ブシカラムクロマトグラフィー（クロロホルム：メタノール 10：1）にて精製し、化合物 49 (28.498 g, 42%全 3 段階)を得た。

【 0 1 3 7 】

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) (ppm); 1.42 (m, 2H, $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{COOH}$), 1.55-1.70 (m, 4H, $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{COOH}$), 2.31 (t, 1H, $J_{\text{CH},\text{CH}} = J_{\text{CH},\text{CH}}$, 7.6Hz, $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CHCOOH}$), 2.34 (t, 1H, $J_{\text{CH},\text{CH}} = J_{\text{CH},\text{CH}}$, 7.4Hz, $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}'\text{COOH}$), 3.05 (t, 2H, $J_{\text{CH}_2,\text{CH}} = J_{\text{CH}_2,\text{CH}}$, 6.6Hz, $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{COOH}$), 7.19-7.44 (m, 15H, Tr)

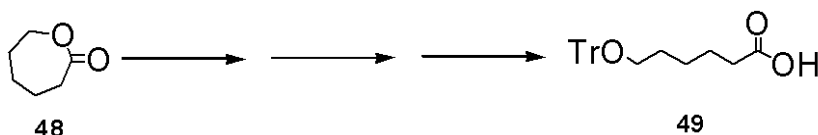
$^{13}\text{C-NMR}$ (100MHz, CDCl_3) (ppm); 24.76 ($\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{COOH}$), 25.88 ($\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{COOH}$), 29.74 ($\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{COOH}$), 34.28 ($\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{COOH}$), 63.37 ($\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{COOH}$), 86.35 (CPh_3), 126.83, 127.71, 128.69 ($\text{C}_{\text{Ph-H}}$), 144.45 (C_{Ph}), 179.26 (COOH)

ESI-FT-MS, $\text{C}_{25}\text{H}_{26}\text{O}_3\text{Na}^+$ (M+Na) $^+$ の計算値：397.1774、実測値：397.1775

[α] $_D$ 0.0 (c 1.1, CHCl_3)

【 0 1 3 8 】

【 化 3 0 】



【 0 1 3 9 】

例 1 5

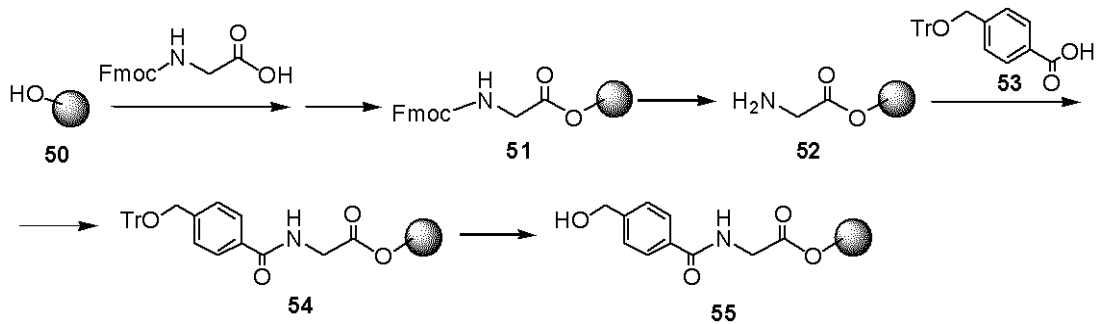
ライブラリー合成 1 (体のみからなるライブラリー)

リンカーの導入

表面に水酸基が出ている市販の樹脂（化合物 50, 4-ヒドロキシメチル安息香酸樹脂 (HMBA-AM resin), 1.16 mmol/g, Novabiochem社) (1.00 g, 1.16 mmol)を、使い捨てのクロマトグラフィーカラムに入れ、 CH_2Cl_2 (12 ml)を加えた。その後、市販のN-Fmoc-グリシン (1.03 g, 3.46 mmol)、DIC (545 μl , 3.48 mmol)、DMAP (14 mg, 0.115mmol)を順に加えた。室温にて 1 日振とうさせた後、クロマトグラフィーカラムの先端を、2 方バルブのついた減圧チューブに取り付け、減圧下溶媒を除去した。メタノール及び、 CH_2Cl_2 で樹脂を洗った後、 CH_2Cl_2 (8 ml)、 Ac_2O (4 ml)、ピリジン (2 ml)、DMAP (14 mg)を加え、室温にて 1 日振とうさせた。減圧下反応液を除去し、メタノール及び、 CH_2Cl_2 で樹脂を洗った後、樹脂を乾燥させた。Fmocテスト(M. Gude, et al. Lett. Pept. Sci., 9, 203-206, 2002.)より、ローディング量は0.8447 mmol/g (収率 96%)であった。この樹脂に 20% piperidine/DMF (12 ml)を加え、18 分間室温にて振とうした。減圧下反応液を除去した後、DMFで樹脂を洗った。市販の4-(hydroxymethyl)benzoic acidより、1 段階で得られる化合物 53 (Komba S. et al. Eur. J. Org. Chem., 5313-5329, 2005) (1.4 g, 3.549 mmol)を DMF (12 ml)に溶かし、NEM (886 μl , 6.962 mmol)、TBTU (1.08 g, 3.364 mmol)を加え、室温にて 5 分間攪拌した後、樹脂に加えた。室温で 4 時間振とうした後、減圧下反応液を除去し、DMFで樹脂を洗った。その後、 Ac_2O (2 ml)、DMF (14 ml)を加え、室温にて 20 分間振とうした後、減圧下反応液を除去し、DMF、 CH_2Cl_2 で樹脂を洗った。そこに、 CH_2Cl_2 (6 ml)、TFA (6 ml)を加え、室温にて 5 分間振とうした後、反応液を減圧除去し、樹脂を CH_2Cl_2 で洗った。ここで、 CH_2Cl_2 (6 ml)、TFA (6 ml)を加えた後、樹脂を CH_2Cl_2 で洗う操作までを 6 回繰り返した後、DMF、 CH_2Cl_2 、 Et_2O で樹脂を洗い乾燥させ、リンカーを結合させた樹脂 (化合物 55, 理論ローディング0.9126 mmol/g)を得た。

【 0 1 4 0 】

【化31】



10

【0141】

例16

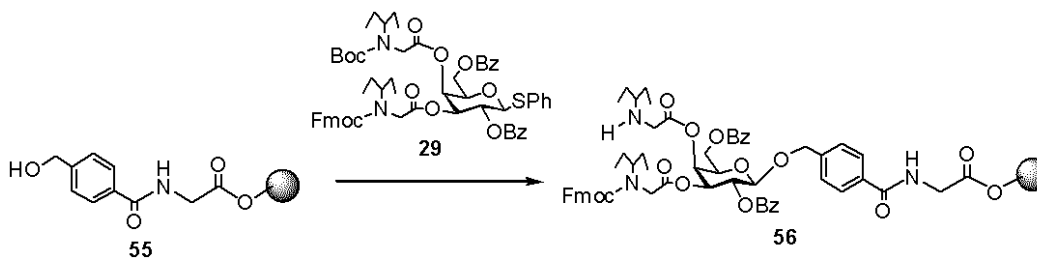
1 糖目の導入

樹脂にリンカーを結合させた化合物55 (34.6 mg, 理論ローディング0.9126 mmol/g) に、ガラクトースドナー (化合物29, 200 mg, 0.1891 mmol) を入れた後、 CH_2Cl_2 (4 ml) に溶かしたDMTST (226 mg, 0.5685 mmol) を入れ、室温で1日振とうさせた。反応液を減圧除去した後、DMF、DCMで樹脂を洗った。そこから取り出した数mgの樹脂に、DCM (200 μl)、ナトリウムメチラート (30 μl) を加え、室温にて1時間振とうした後、更に水 (30 μl)、メタノール (200 μl) を加え、室温にて1時間振とうした。酢酸で中和後、溶液部分を順相HPLC条件1にて分析した。クロマトグラムを図1に示す。リンカー (化合物57) のみのピーク (溶出時間5.0分) と糖化 (化合物58) されたピーク (溶出時間20.3分) の積分値の比較により、グリコシド化の収率は60%であった。

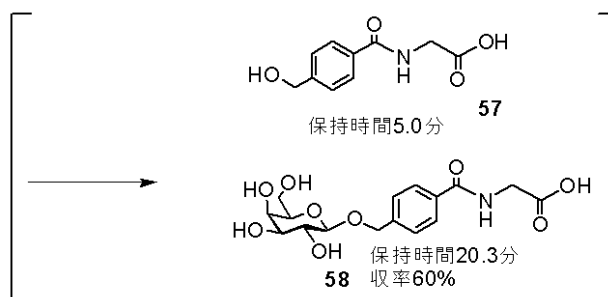
20

【0142】

【化32】



30



40

【0143】

例17

3 位OH化

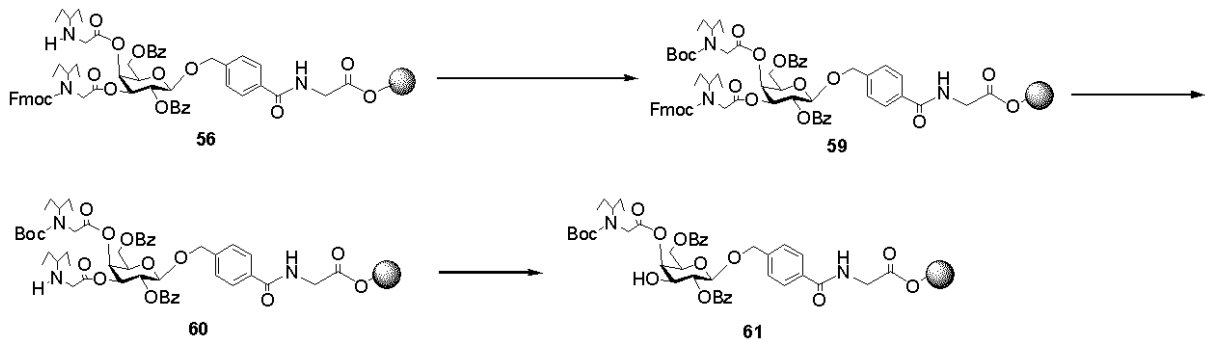
縮合後、洗浄した樹脂 (化合物56) にDMF (2 ml)、 Boc_2O (100 mg, 0.458 mmol), 飽和重曹水 (100 μl) を加え、室温にて8時間振とうした。反応液を減圧除去した後、水/DMF 1:1、DMF、DCMで樹脂を洗った (再Boc化)。引き続き、DCM (2.4 ml)、BzOH (40 mg, 0.328 mmol)、DIC (100 μl , 0.646 mmol)、DMAP (10 mg, 0.082 mmol) を順次樹脂に加え、室温にて2時間振とうした。反応液を減圧除去した後、水/DMF 1:1、DMF、DCMで樹脂を洗った (未反応の水酸基のBz化)。この樹脂に20% piperidine/DMF (12 ml) を加え、18分間室温にて振とうした。減圧下反応液を除去した後、DMFで樹脂を洗った (脱Fmoc化)

50

。DMF (2 ml)、PITC (1 ml)、NMM (240 μ l)を順次樹脂に加え、室温で30分間振とうさせた後、DMF、 CH_2Cl_2 、 Et_2O で樹脂を洗い(PITC化と1重合のY基の除去)乾燥させた(化合物61, 3位OH)。

【0144】

【化33】



【0145】

例18

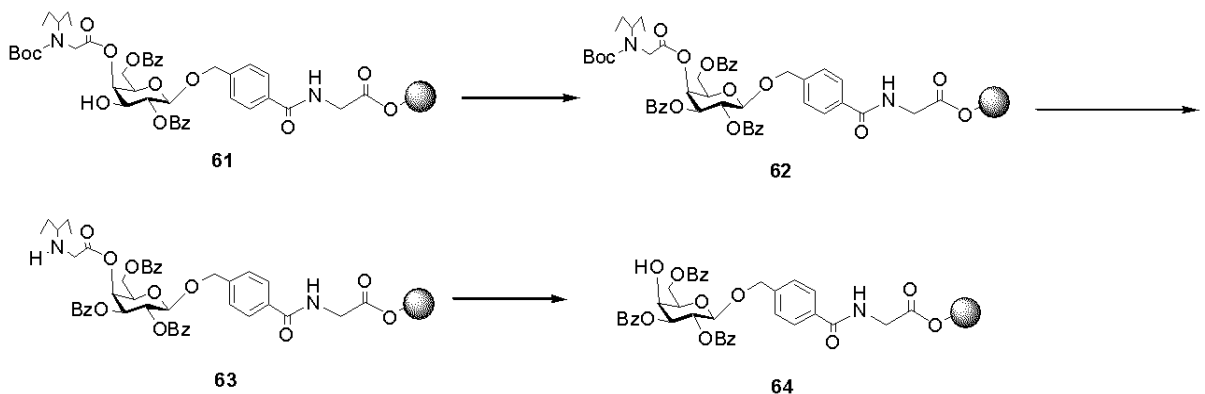
4位OH化

3位OH樹脂(化合物61)(70.30 mg)にDCM (2.4 ml)、BzOH (40 mg, 0.328 mmol)、DIC (200 μ l, 1.292 mmol)、DMAP (10 mg, 0.082 mmol)を順次樹脂に加え、室温にて12時間振とうした。反応液を減圧除去した後、水/DMF 1:1、DMF、DCMで樹脂を洗った(水酸基のBz化)。その後、20% TFA/DCM (2 ml)を加え、30分間室温にて振とうした。反応液を減圧除去した後、もう一度20% TFA/DCM (2 ml)を加え、30分間室温にて振とうした。反応液を減圧除去した後、DCM、DMFで樹脂を洗った(脱Boc化)。DMF (2 ml)、PITC (1 ml)、NMM (240 μ l)を順次樹脂に加え、室温で30分間振とうさせた後、DMF、 CH_2Cl_2 、 Et_2O で樹脂を洗い(PITC化と1重合のY基の除去)乾燥させた(化合物64, 4位OH)。

20

【0146】

【化34】



【0147】

例19

2糖目の導入(Gal 1-3Gal)

3位OH樹脂(化合物61)(リンカーを結合させた樹脂(化合物55, 理論ローディング0.919 mmol/g)を34.6 mg用いて合成した物)に、ガラクトースドナー(化合物30, 224 mg, 0.1891 mmol)を入れた後、 CH_2Cl_2 (3 ml)に溶かしたDMTST (169 mg, 0.4251 mmol)を入れ、室温で1日振とうさせた。反応液を減圧除去した後、DMF、DCMで樹脂を洗った。そこから取り出した数mgの樹脂に、DCM (200 μ l)、ナトリウムメチラート(30 μ l)を加え、室温にて1時間振とうした後、更に水(30 μ l)、メタノール(200 μ l)を加え、室温にて1時間振とうした。酢酸で中和後、溶液部分を順相HPLC条件1にて分析した。クロマトグラムを図2に示す。1糖(化合物58)のピーク(溶出時間20.3分)と2糖(化

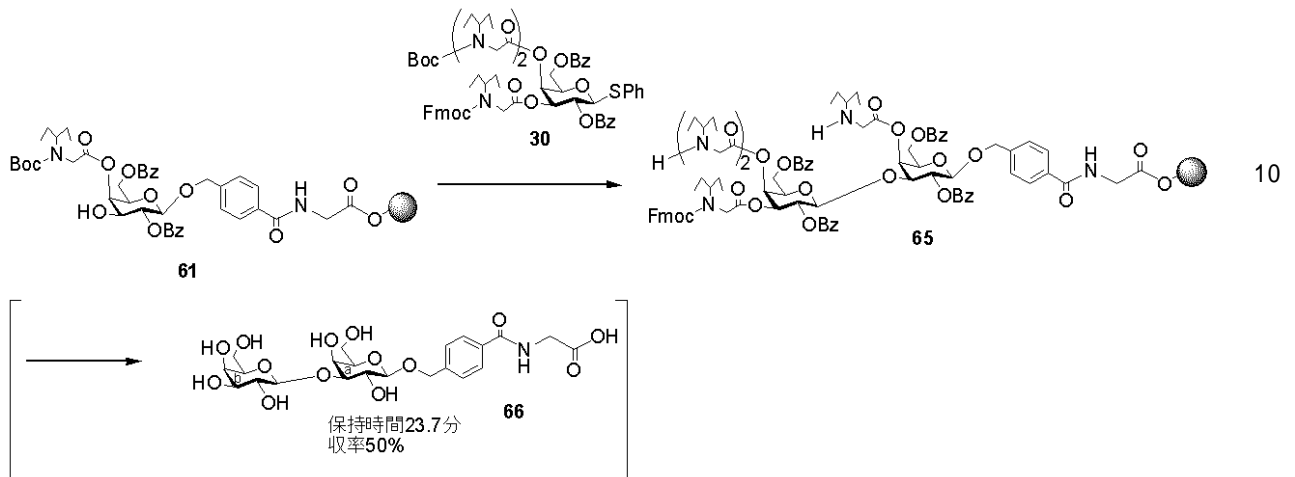
40

50

化合物 66) のピーク (溶出時間 23.7 分) の積分値の比較により、グリコシド化の収率は 17% であった。そこで、この一連のグリコシド化反応を繰り返した。全 2 回行った後の収率は 34% であり、全 3 回行った後の収率は 50% であった。

【 0 1 4 8 】

【 化 3 5 】



【 0 1 4 9 】

例 2 0

20

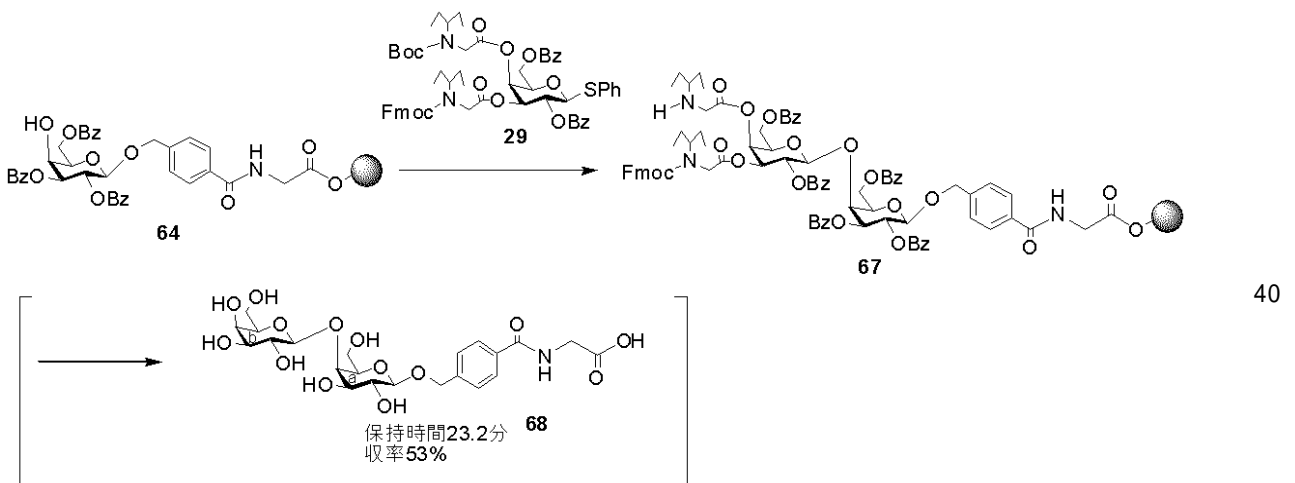
2 糖目の導入 (Gal 1-4Gal)

4 位 OH 樹脂 (化合物 64, 89.16 mg, 理論ローディング 0.3324 mmol/g) に、ガラクトースドナー (化合物 29, 360 mg, 0.3405 mmol) を入れた後、NIS (230 mg, 1.022 mmol)、CH₂Cl₂ (1 ml) を加え、-30 にした。そこに、TfOH (90 μl, 1.017 mmol) を加え、-30 で 1 日振とうさせた。反応液を減圧除去した後、DMF、DCM で樹脂を洗った。そこから取り出した数 mg の樹脂に、DCM (200 μl)、ナトリウムメチラート (30 μl) を加え、室温にて 1 時間振とうした後、更に水 (30 μl)、メタノール (200 μl) を加え、室温にて 1 時間振とうした。酢酸で中和後、溶液部分を順相 HPLC 条件 1 にて分析した。クロマトグラムを図 3 に示す。1 糖 (化合物 58) のピーク (溶出時間 20.1 分) と 2 糖 (化合物 68) のピーク (溶出時間 23.2 分) の積分値の比較により、グリコシド化の収率は 53% であった。

30

【 0 1 5 0 】

【 化 3 6 】



【 0 1 5 1 】

例 2 1

3' 位 OH 化 (Gal 1-3Gal, Gal 1-4Gal)

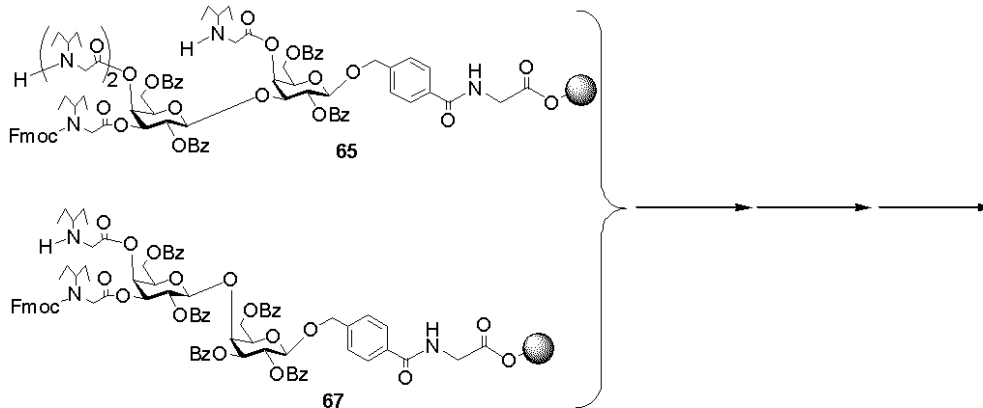
縮合後洗浄した 2 糖化合物、化合物 65 (Gal 1-3Gal) 及び、化合物 67 (Gal 1-4Gal) に、上記の 3 位 OH 化のように、Boc 化、未反応の水酸基の Bz 化、脱 Fmoc 化、PITC 化

50

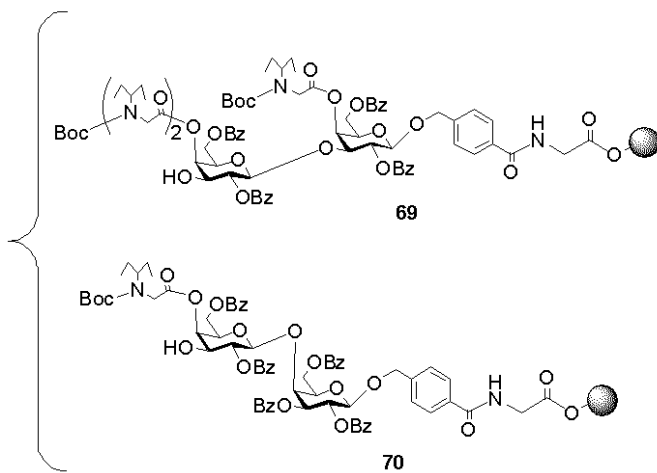
と1重合のY基の除去を行い、目的の3'位OH樹脂(化合物69, Gal 1-3Gal)及び、3'位OH樹脂(化合物70, Gal 1-4Gal)を得た。

【0152】

【化37】



10



20

【0153】

例22

4位OH化(Gal 1-3Gal)

30

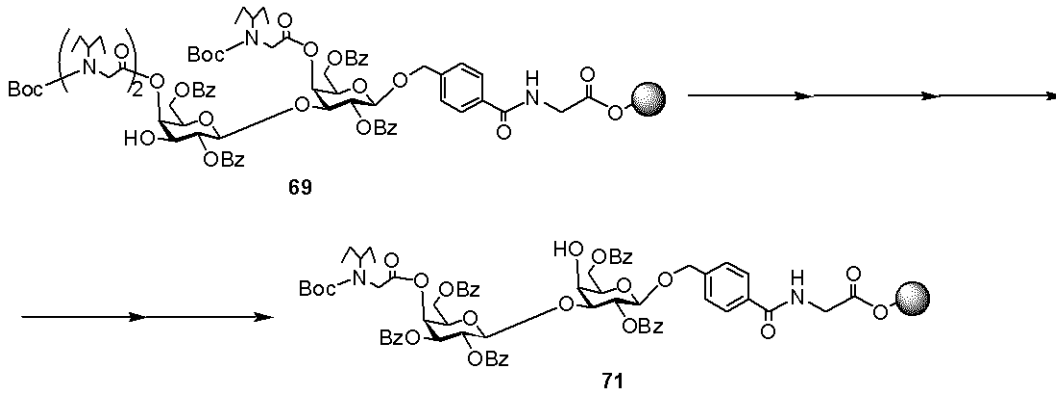
3'位OH樹脂(化合物69, Gal 1-3Gal)にDCM(2.4 ml)、BzOH(40 mg, 0.328 mmol)、DIC(200 μ l, 1.292 mmol)、DMAP(10 mg, 0.082 mmol)を順次樹脂に加え、室温にて12時間振とうした。反応液を減圧除去した後、水/DMF 1:1、DMF、DCMで樹脂を洗った(水酸基のBz化)。その後、20% TFA/DCM(3 ml)を加え、30分間室温にて振とうした。反応液を減圧除去した後、もう一度20% TFA/DCM(3 ml)を加え、30分間室温にて振とうした。反応液を減圧除去した後、DCM、DMFで樹脂を洗った(脱Boc化)。DMF(2 ml)、PITC(1 ml)、NMM(240 μ l)を順次樹脂に加え、室温で30分間振とうさせた後、DMF、DCMで樹脂を洗った(PITC化と1重合のY基の除去)。20% TFA/DCM(3 ml)を加え、30分間室温にて振とうした。反応液を減圧除去した後、もう一度20% TFA/DCM(3 ml)を加え、30分間室温にて振とうした。反応液を減圧除去した後、DCM、DMFで樹脂を洗った(2重合から1重合へY基の重合度の減少)。DMF(2 ml)、Boc₂O(100 mg, 0.458 mmol)、飽和重曹水(100 μ l)を加え、室温にて8時間振とうした。反応液を減圧除去した後、水/DMF 1:1、DMF、DCMで樹脂を洗い(再Boc化)乾燥させ、4位OH樹脂(化合物71, Gal 1-3Gal)を得た。

40

【0154】

50

【化38】



10

【0155】

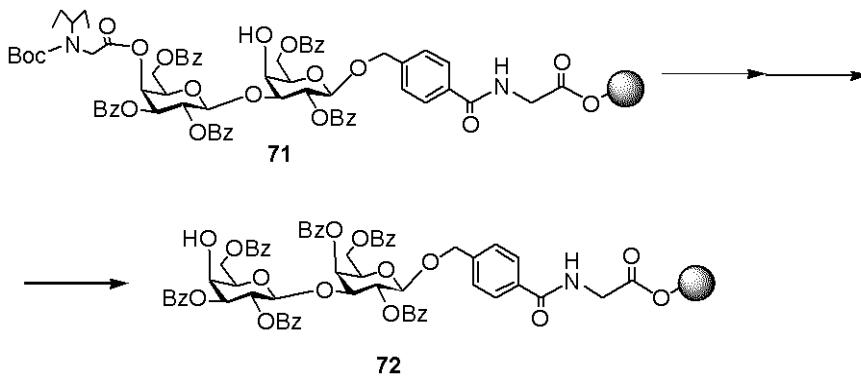
例23

4'位OH化 (Gal 1-3Gal)

4位OH樹脂 (化合物71, Gal 1-3Gal) に上記の4位OH化のように、Bz化、脱Boc化、PITC化と1重合のY基の除去を行い、目的の4'位OH樹脂 (化合物72, Gal 1-3Gal) を得た。

【0156】

【化39】



20

30

【0157】

例24

4'位OH化 (Gal 1-4Gal)

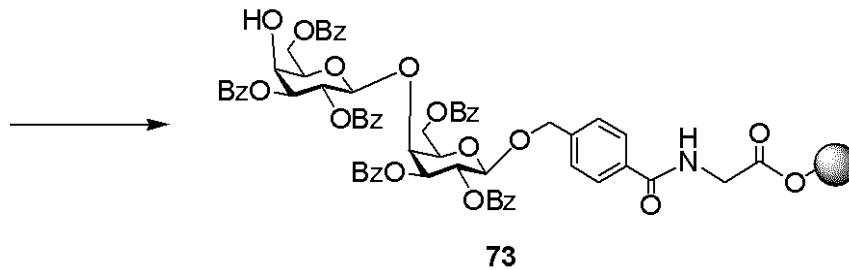
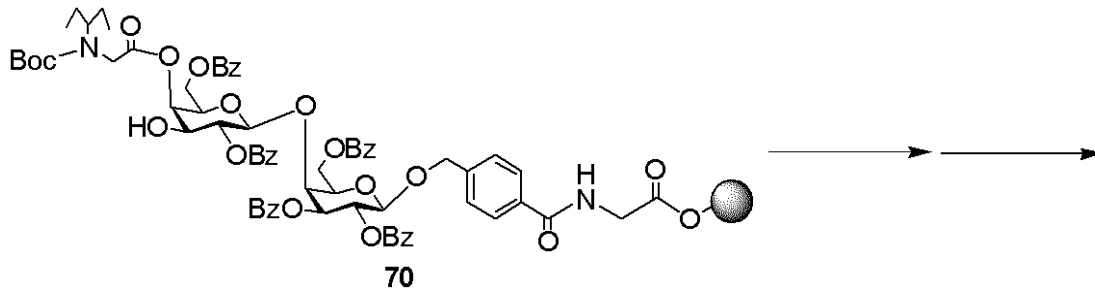
3'位OH (化合物70, Gal 1-4Gal) 樹脂に上記の4位OH化のように、Bz化、脱Boc化、PITC化と1重合のY基の除去を行い、目的の4'位OH樹脂 (化合物73, Gal 1-4Gal) を得た。

40

【0158】

50

【化40】



10

【0159】

例25

20

3糖目の導入 (Gal 1-3Gal 1-3Gal)

3'位OH樹脂(化合物69, Gal 1-3Gal) [リンカーを結合させた樹脂(化合物55, 理論ローディング0.919 mmol/g)を42 mg用いて反応を行った物]と、ガラクトースドナー(化合物29, 200 mg, 0.1891 mmol)を入れた後、 CH_2Cl_2 (1 ml)に溶かしたDMTST (489 mg, 1.893 mmol)を入れ、室温で8時間振とうさせた。反応液を減圧除去した後、DCM、 Et_2O で樹脂を洗い、乾燥した。もう一度縮合反応を全く同じ条件でくり返した後、DMF、DCMで樹脂を洗った。DCM (2 ml)、メタノール(200 μl)、ナトリウムメチラート(20 μl)を加え、室温にて1日振とうした後、更に水(50 μl)加え、室温にて1日振とうした。酢酸で中和後、樹脂を濾過し、水で洗い、濾液と洗液をあわせて減圧濃縮した後、順相HPLC条件1より、3糖化合物75を単離精製した(2.03 mg, 8% 全1段階)。クロマトグラムを図4に示す。2糖(化合物66)のピーク(溶出時間23.7分)と3糖(化合物75)のピーク(溶出時間25.4分)の積分値の比較により、グリコシド化の収率は46%であった。それと同時に、1糖化合物58(2.9 mg、溶出時間19.9分)、2糖化合物66(1.99 mg、溶出時間23.7分)も単離精製した。

30

【0160】

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, D_2O) 1糖化合物58

(ppm); 3.50 (dd, 1H, $J_{1,2}$ 7.5Hz, $J_{2,3}$ 9.9Hz, H-2), 3.56 (dd, 1H, $J_{2,3}$ 9.9Hz, $J_{3,4}$ 3.3Hz, H-3), 3.61 (dddd, 1H, $J_{4,5}$ 0.9Hz, $J_{5,6}$ 4.4Hz, $J_{5,6'}$ 7.8Hz, H-5), 3.68 (dd, 1H, $J_{5,6}$ 4.4Hz, J_{gem} 11.7Hz, H-6), 3.74 (dd, 1H, $J_{5,6'}$ 7.8Hz, J_{gem} 11.7Hz, H-6'), 3.86 (dd, 1H, $J_{3,4}$ 3.3Hz, $J_{4,5}$ 0.8Hz, H-4), 4.00 (s, 2H, NCH_2CO), 4.41 (d, 1H, $J_{1,2}$ 7.5Hz, H-1), 4.77, 4.94 (2d, 2H, J_{gem} 12.3Hz, PhCH_2), 7.52, 7.77 (2d, 4H, $J_{\text{o,m}}$ 8.3Hz, Ph)

40

【0161】

$^{13}\text{C-NMR}$ (200MHz, D_2O) (ppm); 42.70 (NCH_2CO), 60.88 (C-6), 68.55 (C-4), 70.55 (PhCH_2), 70.69 (C-2), 72.69 (C-3), 75.15 (C-5), 101.86 (C-1), 127.41, 128.51 ($\text{C}_{\text{Ph-H}}$), 132.85, 140.98 (C_{Ph}), 170.51 (NCO), 175.29 (COOH),
 HMBC-NMR (800Hz, D_2O)

H-1 PhCH_2

ESI-FT-MS, $\text{C}_{16}\text{H}_{21}\text{NO}_9\text{Na}^+$ (M+Na) $^+$ の計算値: 394.1109、実測値: 394.1108

[η] $_{\text{D}}$ -6.5 (c 0.2, MeOH)

50

【 0 1 6 2 】

¹H-NMR (500MHz, D₂O) 2 糖化合物 6 6

(ppm); 3.50 (dd, 1H, J_{1,2} 7.6 Hz, J_{2,3} 9.9 Hz, H-2b), 3.55 (dd, 1H, J_{2,3} 10.2 Hz, J_{3,4} 3.3 Hz, H-3b), 3.55-3.62 (m, 2H, H-5a 及び H-5b), 3.59-3.65 (m, 1H, H-2a), 3.60-3.71 (m, 4H, H-6a 及び H-6b), 3.69 (m, 1H, H-3a), 3.81 (d, 1H, J_{3,4} 3.3 Hz, H-4b), 4.06 (s, 2H, NCH₂CO), 4.09 (d, 1H, J_{3,4} 3.2 Hz, H-4a), 4.43 (d, 1H, J_{1,2} 7.7 Hz, H-1a), 4.49 (d, 1H, J_{1,2} 7.6 Hz, H-1b), 4.74, 4.92 (2d, 2H, J_{gem} 12.3 Hz, PhCH₂), 7.49, 7.74 (2d, 4H, Ph)

【 0 1 6 3 】

¹³C-NMR (125MHz, D₂O) (ppm); 41.79 (NCH₂CO), 60.84, 60.90 (C-6a 及び C-6b), 68.37 (C-4a), 68.50 (C-4b), 69.85 (C-2a), 70.48 (PhCH₂), 70.97 (C-2b), 72.43 (C-3b), 74.80, 75.00 (C-5a 及び C-5b), 82.26 (C-3a), 101.49 (C-1a), 104.30 (C-1b), 127.46, 128.57 (C_{Ph}-H), 132.60, 141.08 (C_{Ph}), 170.81 (CONH), 173.88 (COOH)

HMBC-NMR (500MHz, D₂O)H-1a PhCH₂

H-1b C-3a

ESI-FT-MS, C₂₂H₃₀NO₁₄⁻ (M-H)⁻ の計算値 : 532.1672、実測値 : 532.1668[]_D -0.7 (c 0.1, MeOH)

【 0 1 6 4 】

¹H-NMR (500MHz, D₂O) 3 糖化合物 7 5

(ppm); 3.50 (dd, 1H, J_{1,2} 7.6 Hz, J_{2,3} 9.9 Hz, H-2c), 3.56 (dd, 1H, J_{2,3} 10.1 Hz, J_{3,4} 3.3 Hz, H-3c), 3.55-3.62 (m, 3H, H-5a, H-5b 及び H-5c), 3.55-3.70 (m, 6H, H-6a, H-6b 及び H-6c), 3.64 (m, 1H, H-2a), 3.66 (m, 1H, H-2b), 3.67-3.73 (m, 2H, H-3a 及び H-3b), 3.81 (d, 1H, J_{3,4} 3.2 Hz, H-4c), 4.07 (s, 2H, NCH₂CO), 4.09 (d, 2H, J_{3,4} 3.1 Hz, H-4a 及び H-4b), 4.43 (d, 1H, J_{1,2} 7.9 Hz, H-1a), 4.51 (d, 1H, J_{1,2} 7.6 Hz, H-1c), 4.56 (d, 1H, J_{1,2} 7.7 Hz, H-1b), 4.74, 4.92 (2d, 2H, J_{gem} 12.3 Hz, PhCH₂), 7.49, 7.74 (2d, 4H, Ph)

【 0 1 6 5 】

¹³C-NMR (125MHz, D₂O) (ppm); 41.77 (NCH₂CO), 60.83, 60.89 (C-6a, C-6b 及び C-6c), 68.28, 68.43, 68.50 (C-4a, C-4b 及び C-4c), 69.85 (C-2a), 70.16 (C-2b), 70.49 (PhCH₂), 70.96 (C-2c), 72.45 (C-3c), 74.63, 74.80, 75.01 (C-5a, C-5b 及び C-5c), 81.95 (C-3b), 82.19 (C-3a), 101.50 (C-1a), 103.97 (C-1b), 104.25 (C-1c), 127.46, 128.57 (C_{Ph}-H), 132.60, 141.08 (C_{Ph}), 170.81 (CONH), 173.86 (COOH)

【 0 1 6 6 】

HMBC-NMR (500MHz, D₂O)H-1a PhCH₂

H-1b C-3a

H-1c C-3b

ESI-FT-MS, C₂₈H₄₀NO₁₉⁻ (M-H)⁻ の計算値 : 694.2200、実測値 : 694.2203[]_D +1.5 (c 0.07, MeOH)

【 0 1 6 7 】

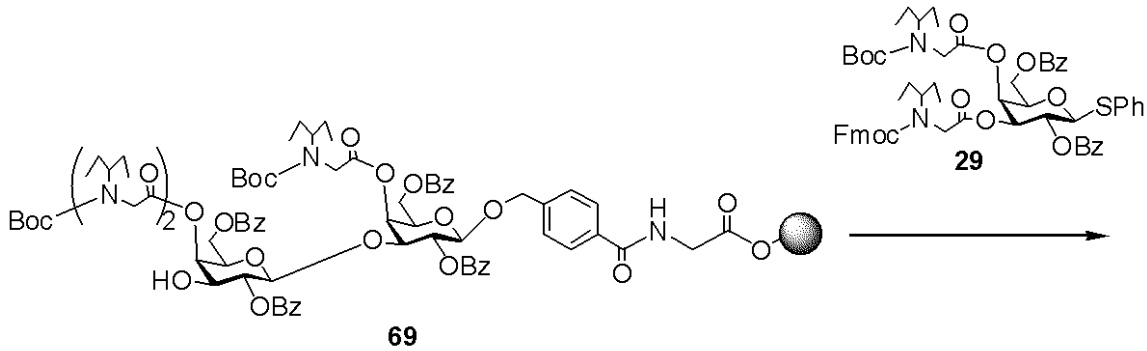
10

20

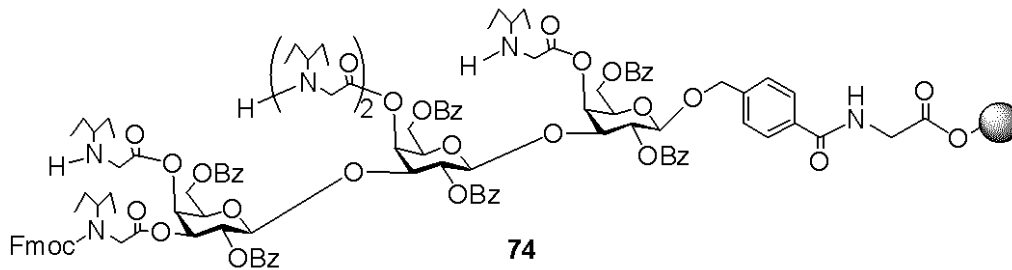
30

40

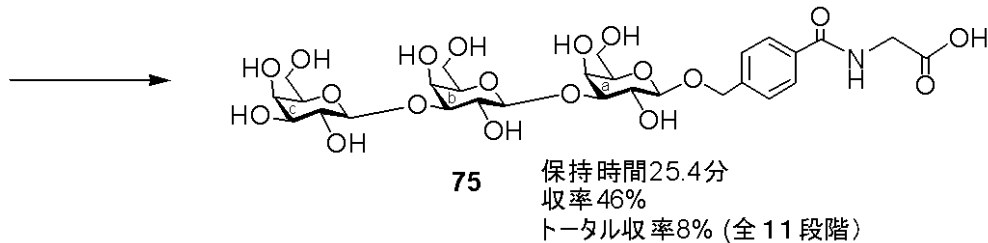
【化 4 1】



10



20



【 0 1 6 8 】

30

例 2 6

3 糖目の導入 (Gal 1-3(Gal 1-4)Gal、Gal 1-4Gal 1-3Gal、Gal 1-3Gal 1-4Gal、Gal 1-4Gal 1-4Gal)

4 種類の 2 糖、化合物 7 1 (4 位 OH , Gal 1-3Gal)、化合物 7 2 (4 ' 位 OH , Gal 1-3Gal)、化合物 7 0 (3 ' 位 OH , Gal 1-4Gal)、化合物 7 3 (4 ' 位 OH , Gal 1-4Gal) それぞれに、ガラクトースドナー 2 9 (200 mg, 0.1891 mmol)、NIS (128 mg, 0.5689 mmol)、DCM (500 μ l)を加え、-30 に冷やす。そこにTfOH (50 μ l, 0.565 mmol)を入れ、-30 のまま1日振とうさせた。反応液を減圧除去した後、DMF、DCMで樹脂を洗った。DCM (1 ml)、メタノール(100 μ l)、ナトリウムメチラート(50 μ l)を加え、室温にて1日振とうした後、更に水(300 μ l)、メタノール(1 ml)加え、室温にて1日振とうした。酢酸で中和後、樹脂を濾過し、メタノールと水で樹脂を洗い、濾液と洗液をあわせて減圧濃縮した後、順相HPLC条件1より、4種類の3糖化合物、化合物 8 0 (1.41 mg, 6% 全16段階、溶出時間25.3分)、化合物 8 1 (1.74 mg, 8% 全19段階、溶出時間25.1分)、化合物 8 2 (3.03 mg, 14% 全14段階、溶出時間25.1分)、化合物 8 3 (2.90 mg, 13% 全17段階、溶出時間24.8分)を単離精製した。クロマトグラムを図5-8に示す。2糖のピークと3糖のピークの積分値の比較により、3糖目のグリコシド化の収率はそれぞれ、52, 59, 70, 42%であった。また、それぞれより、1糖化合物 5 8 (1.2 mg、溶出時間20.2分)、(1.2 mg、溶出時間20.2分)、(1.2 mg、溶出時間20.3分)、(1.0 mg、溶出時間20.3分)、2糖化合物、化合物 6 6 (0.84 mg、溶出時間23.7分)、化合物 6 6 (0.86 mg、溶出時間23.7分)、化合物 6 8 (0.49 mg、溶出時間23.2分)、化合物 6 8 (1.56 mg、溶出時間23.2

40

50

分)も得た。

【 0 1 6 9 】

¹H-NMR (800MHz, D₂O) 化合物 8 0 (Gal 1-3(Gal 1-4)Gal)

(ppm); 3.43 (dd, 1H, J_{1,2} 7.9 Hz, J_{2,3} 9.9 Hz, H-2c), 3.49 (dd, 1H, J_{1,2} 7.8 Hz, J_{2,3} 9.9 Hz, H-2b), 3.54-3.58 (m, 2H, H-3b 及び H-3c), 3.53-3.62 (m, 3H, H-5a, H-5b 及び H-5c), 3.62-3.74 (m, 6H, H-6a, H-6b 及び H-6c), 3.75 (m, 2H, H-2a 及び H-3a), 3.78, 3.80 (2d, 2H, J_{3,4} 3.4, 3.4 Hz, H-4b 及び H-4c), 4.07 (s, 2H, NCH₂CO), 4.29 (d, 1H, J_{3,4} 1.8 Hz, H-4a), 4.44 (d, 1H, J_{1,2} 7.7 Hz, H-1a), 4.48 (d, 1H, J_{1,2} 7.7 Hz, H-1b), 4.71 (H-1c), 4.72, 4.89 (2d, 2H, J_{gem} 12.3 Hz, PhCH₂), 7.47, 7.73 (2d, 4H, Ph)

10

【 0 1 7 0 】

¹³C-NMR (200MHz, D₂O) (ppm); 41.63 (NCH₂CO), 60.24, 60.96, 61.05 (C-6a, C-6b 及び C-6c), 68.58, 68.60 (C-4b 及び C-4c), 70.22 (C-2a), 70.51 (PhCH₂), 71.04 (C-2b), 71.18 (C-2c), 72.43, 72.60 (C-3b 及び C-3c), 74.10, 74.72, 75.02 (C-5a, C-5b 及び C-5c), 75.28 (C-4a), 81.81 (C-3a), 101.50 (C-1a), 102.89 (C-1c), 104.64 (C-1b), 127.46, 128.57 (C_{Ph}-H), 132.56, 141.08 (C_{Ph}), 170.85 (CONH), 173.66 (COOH), HMBC-NMR (800MHz, D₂O)

H-1a PhCH₂

H-1b C-3a

H-1c C-4a

20

ESI-FT-MS C₂₈H₄₀NO₁₉⁻ (M-H)⁻ の計算値 : 694.2200、実測値 : 694.2197

[]_D +0.5 (c 0.2, MeOH)

【 0 1 7 1 】

¹H-NMR (800MHz, D₂O) 化合物 8 1 (Gal 1-4Gal 1-3Gal)

(ppm); 3.46 (dd, 1H, J_{1,2} 7.9 Hz, J_{2,3} 9.9 Hz, H-2c), 3.55 (dd, 1H, J_{2,3} 9.9 Hz, J_{3,4} 3.5 Hz, H-3c), 3.55-3.62 (m, 3H, C-5a, C-5b 及び C-5c), 3.57 (m, 1H, H-2b), 3.62 (m, 1H, H-2a), 3.62-3.73 (m, 6H, H-6a, H-6b 及び H-6c), 3.65 (m, 1H, H-3b), 3.68 (m, 1H, H-3a), 3.79 (d, 1H, J_{3,4} 3.3 Hz, H-4c), 4.05 (d, 1H, J_{3,4} 3.2 Hz, H-4a), 4.06 (d, 1H, J_{3,4} 3.1 Hz, H-4b), 4.08 (s, 2H, NCH₂CO), 4.41 (d, 1H, J_{1,2} 7.9 Hz, H-1a), 4.48 (d, 1H, J_{1,2} 7.9 Hz, H-1c), 4.53 (d, 1H, J_{1,2} 7.8 Hz, H-1b), 4.73, 4.90 (2d, 2H, J_{gem} 12.3 Hz, PhCH₂), 7.48, 7.73 (2d, 4H, Ph)

30

【 0 1 7 2 】

¹³C-NMR (200MHz, D₂O) (ppm); 41.57 (NCH₂CO), 60.44, 60.83, 60.94 (C-6a, C-6b 及び C-6c), 68.44 (C-4a), 68.53 (C-4c), 69.87 (C-2a), 70.49 (PhCH₂), 71.35, 71.37 (C-2b 及び C-2c), 72.71 (C-3c), 72.83 (C-3b), 74.12, 74.80, 75.07 (C-5a, C-5b 及び C-5c), 77.11 (C-4b), 82.23 (C-3a), 101.50 (C-1a), 104.21 (C-1c), 104.29 (C-1b), 127.47, 128.57 (C_{Ph}-H), 132.54, 141.13 (C_{Ph}), 170.87 (CONH), 173.56 (COOH) HMBC-NMR (800MHz, D₂O)

H-1a PhCH₂

H-1b C-3a

H-1c C-4b

40

ESI-FT-MS C₂₈H₄₀NO₁₉⁻ (M-H)⁻ の計算値 : 694.2200、実測値 : 694.2197

[]_D +1.9 (c 0.2, MeOH)

【 0 1 7 3 】

¹H-NMR (400MHz, D₂O) 化合物 6 8 (Gal 1-4Gal)

(ppm); 3.51 (dd, 1H, J_{1,2} 7.7Hz, J_{2,3} 9.9Hz, H-2b), 3.57 (dd, 1H, J_{1,2} 8.0Hz, J_{2,3} 9.7Hz, H-2a), 3.58 (m, 1H, H-3b), 3.59-3.67 (m, 2H, H-5a 及び H-5b), 3.64 (m, 1H, H-3a), 3.64-3.80 (m, 4H, H-6a 及び H-6b), 3.82 (d, 1H, J_{3,4} 3.1Hz, H-4b), 3.91 (s, 2H, NCH₂CO), 4.09 (d, 1H, J_{3,4} 2.9Hz, H-4a), 4.42 (d, 1H, J_{1,2} 7.7Hz, H-1a), 4.51 (d, 1H, J_{1,2} 7.7Hz, H-1b), 4.74, 4.92 (2d, 2H, J_{gem} 12.3Hz, PhCH₂),

50

7.49, 7.76 (2d, 4H, $J_{o,m}$ 8.2Hz, Ph)

【 0 1 7 4 】

$^{13}\text{C-NMR}$ (200MHz, D_2O)

(ppm); 43.44 (NCH_2CO), 60.36 (C-6a), 60.94 (C-6b), 68.54 (C-4b), 70.53 (Ph CH_2), 71.15 (C-2a), 71.33 (C-2b), 72.68 (C-3b), 73.14 (C-3a), 74.22 (C-5a), 75.03 (C-5b), 76.96 (C-4a), 101.68 (C-1a), 104.18 (C-1b), 127.39, 128.52 ($\text{C}_{\text{Ph-H}}$), 133.08, 140.78 (C_{Ph}), 170.28 (NCO), 176.35 (COOH)

HMBC-NMR (800Hz, D_2O)

H-1a PhCH_2

H-1b C-4a

ESI-FT-MS $\text{C}_{22}\text{H}_{31}\text{NO}_{14}\text{Na}^+$ (M+Na) $^+$ の計算値 : 556.1637、実測値 : 556.1640

[D] -1.5 (c 0.3, MeOH)

【 0 1 7 5 】

$^1\text{H-NMR}$ (500MHz, D_2O) 化合物 8 2 (Gal 1-3Gal 1-4Gal)

(ppm); 3.50 (dd, 1H, $J_{1,2}$ 7.6 Hz, $J_{2,3}$ 10.0 Hz, H-2c), 3.55 (dd, 1H, $J_{1,2}$ 7.1 Hz, $J_{2,3}$ 10.3 Hz, H-2a), 3.56 (dd, 1H, $J_{2,3}$ 10.6 Hz, $J_{3,4}$ 3.3 Hz, H-3c), 3.82 (dd, 1H, $J_{3,4}$ 3.3 Hz, $J_{4,5}$ 0.7 Hz, H-4c), 4.07 (broad d, 2H, H-4a, 及び H-4b), 4.09 (s, 2H, NCH_2CO), 4.40 (d, 1H, $J_{1,2}$ 7.8 Hz, H-1a), 4.51 (d, 1H, $J_{1,2}$ 7.6 Hz, H-1c), 4.55 (d, 1H, $J_{1,2}$ 7.8 Hz, H-1b), 4.72, 4.90 (d, d, 2H, J_{gem} 12.3 Hz, CH_2Ph), 7.48, 7.74 (d, d, 4H, Ph)

【 0 1 7 6 】

$^{13}\text{C-NMR}$ (125MHz, D_2O) (ppm); 41.57 (NCH_2CO), 60.42, 60.89 (C-6a, C-6b 及び C-6c), 68.38 (C-4b), 68.51 (C-4c), 70.51 (CH_2Ph), 70.57 (C-2b), 70.96 (C-2c), 71.22 (C-2a), 72.45 (C-3c), 73.19 (C-3a), 74.26, 74.70, 75.00 (C-5a, C-5b 及び H-5c), 77.29 (C-4a), 82.13 (C-3b), 101.73 (C-1a), 103.99 (C-1b), 104.28 (C-1c), 127.46, 128.54 ($\text{C}_{\text{Ph-H}}$), 132.51, 141.17 (C_{Ph}), 170.86, 173.56 (2C=O)

HMBC-NMR (500MHz, D_2O)

H-1a CH_2Ph

H-1b C-4a

H-1c C-3b

ESI-FT-MS $\text{C}_{28}\text{H}_{40}\text{NO}_{19}^-$ (M-H) $^-$ の計算値 : 694.2200、実測値 : 694.2200

[D] +0.7 (c 0.3, MeOH)

【 0 1 7 7 】

$^1\text{H-NMR}$ (500MHz, D_2O) 化合物 8 3 (Gal 1-4Gal 1-4Gal)

(ppm); 3.49 (dd, 1H, $J_{1,2}$ 7.8 Hz, $J_{2,3}$ 9.9 Hz, H-2c), 3.80 (d, 1H, $J_{3,4}$ 3.4 Hz, H-4c), 4.07 (broad s, 2H, H-4a 及び H-4b), 4.09 (s, 2H, NCH_2CO), 4.40 (d, 1H, $J_{1,2}$ 7.8 Hz, H-1a), 4.49 (d, 1H, $J_{1,2}$ 7.8 Hz, H-1c), 4.54 (d, 1H, $J_{1,2}$ 7.9 Hz, H-1b), 4.72, 4.90 (d, d, 2H, J_{gem} 12.3 Hz, CH_2Ph), 7.48, 7.74 (d, d, 4H, $J_{o,m}$ 8.3 Hz, CH_2Ph)

【 0 1 7 8 】

$^{13}\text{C-NMR}$ (125MHz, D_2O) (ppm); 41.55 (NCH_2CO), 60.51, 60.59, 60.94 (C-6a, C-6b 及び H-6c), 68.57 (C-4c), 70.57 (CH_2Ph), 71.17 (C-2a), 71.32 (C-2c), 71.79 (C-2b), 72.70 (C-3c), 73.19, 73.23 (C-3a 及び H-3b), 74.36, 74.40, 75.11 (C-5a, C-5b 及び H-5c), 77.08 (C-4b), 77.57 (C-4a), 101.76 (C-1a), 104.25 (C-1c), 104.31 (C-1b), 127.47, 128.56 (CH-Ph), 132.52, 141.15 (C-Ph), 170.87, 173.53 (2C=O)

HMBC-NMR (500MHz, D_2O)

H-1a CH_2Ph

H-1b C-4a

H-1c C-4b

ESI-FT-MS $\text{C}_{28}\text{H}_{42}\text{NO}_{19}^+ \text{C}_{28}\text{H}_{40}\text{NO}_{19}^-$ (M-H) $^-$ の計算値 : 694.2200、実測値 : 694.2198

10

20

30

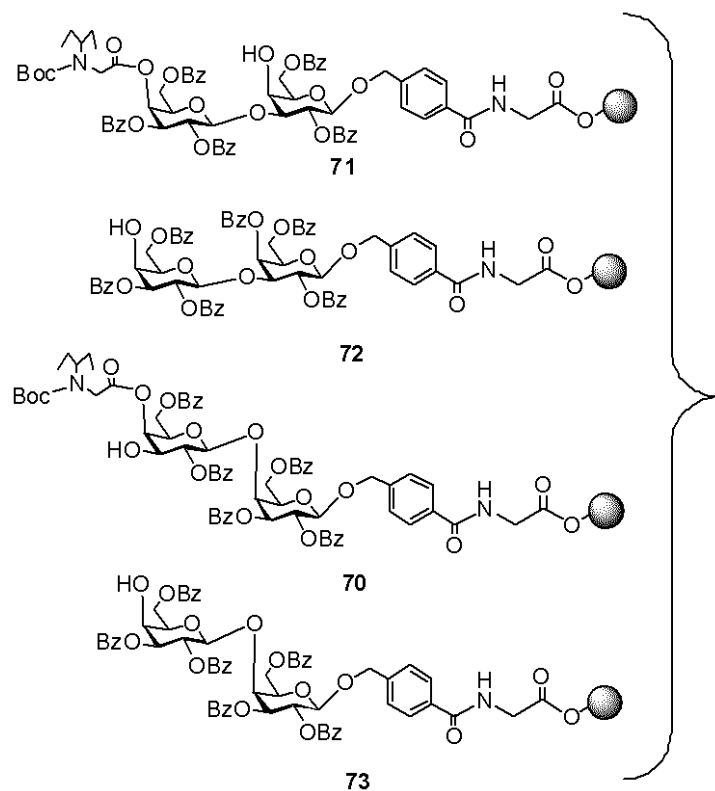
40

50

[α]_D +3.9 (c 0.3, H₂O)

【 0 1 7 9 】

【 化 4 2 】

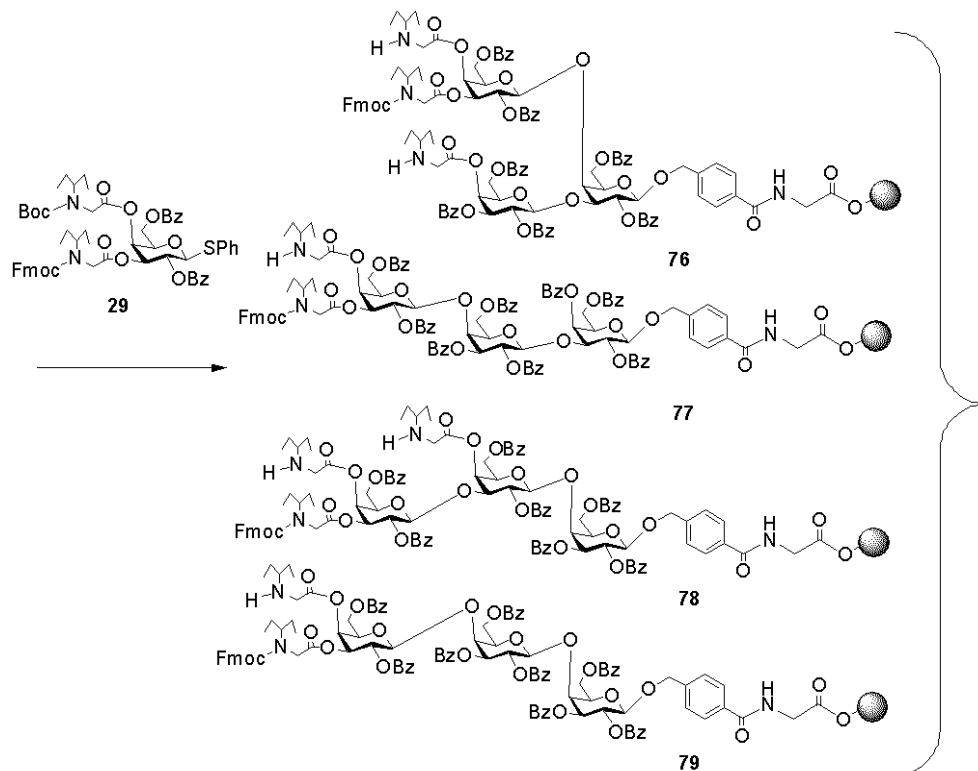


10

20

【 0 1 8 0 】

【 化 4 3 】



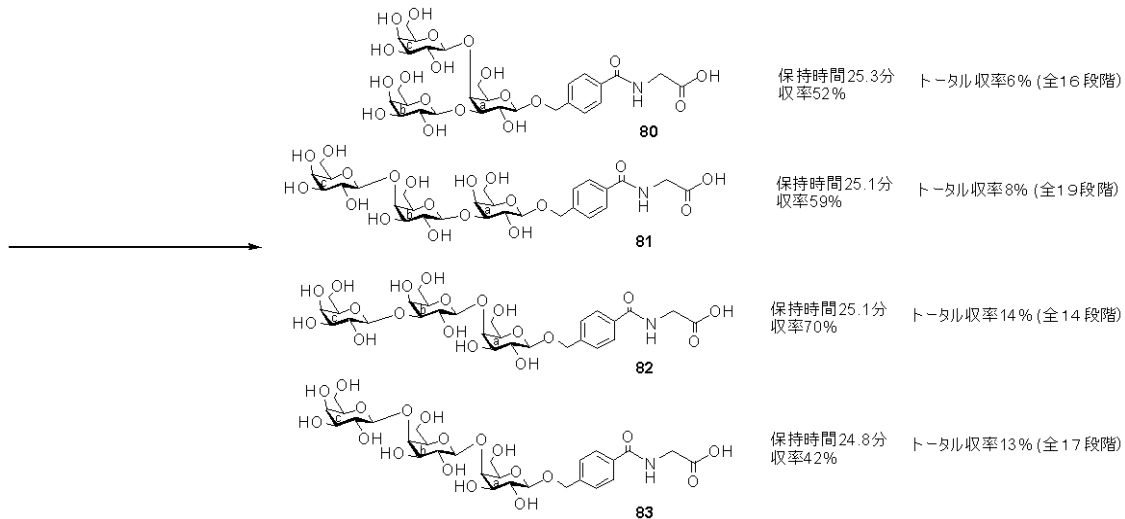
30

40

50

【 0 1 8 1 】

【 化 4 4 】



10

【 0 1 8 2 】

E . ライブラリー合成 2 (、 混合ライブラリー)

糖のアノメリック位は、 と 結合の 2 種類が存在する。未だに 2 位水酸基がエクアトリアル位置にある時 結合を選択的に形成する方法は確立していない。ここではごく普通の条件で反応させた時に と の混合物で得られた実施例を示した後、全く同じ化合物を合成する際にリン酸エステルドナーを用い、反応溶媒に C P M E を用いる事により、選択的に 結合を形成することに成功した実施例を示す。

20

【 0 1 8 3 】

例 2 7

リンカーの導入

表面に水酸基が出ている市販の樹脂 (化合物 5 0 , HMBA-AM resin, 0.83 mmol/g, Nova biochem社) (2.9 g, 2.407 mmol) を、使い捨てのクロマトグラフィーカラムに入れ、 CH_2Cl_2 (40 ml) を加えた。その後、化合物 4 7 (3.22 g, 7.23 mmol)、DIC (1.13 ml, 7.22 mmol)、DMAP (29 mg, 0.237 mmol) を順に加えた。室温にて 1 日振とうさせた後、クロマトグラフィーカラムの先端を、2 方バルブのついた減圧チューブに取り付け、減圧下溶媒を除去した。メタノール及び、DMF、 CH_2Cl_2 で樹脂を洗った後、乾燥させた。これに、DCM (40 ml) を加え、BzOH (882 mg, 7.22 mmol)、DIC (1.13 ml, 7.22 mmol)、DMAP (29 mg, 0.237 mmol) を順に加え、室温にて 1 日振とうさせた。反応液を減圧除去し、DMF/ H_2O 1:1、DMF、DCM で樹脂を洗った後、乾燥させた (化合物 8 4)。Fmoc テストより、ローディング量は 0.5206 mmol/g (収率 8 5 %) であった。この樹脂に 20% piperidine/DMF (40 ml) を加え、1 8 分間室温にて振とうした。減圧下反応液を除去した後、DMF、DCM で樹脂を洗った後乾燥させ、リンカーを結合させた樹脂 (化合物 8 5 , 理論ローディング 0.5887 mmol/g) を得た。

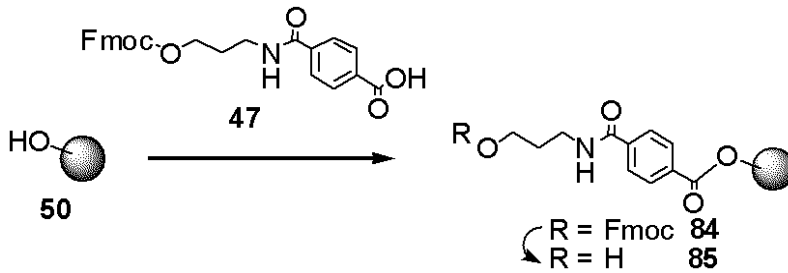
30

40

50

【 0 1 8 4 】

【 化 4 5 】



10

【 0 1 8 5 】

例 2 8

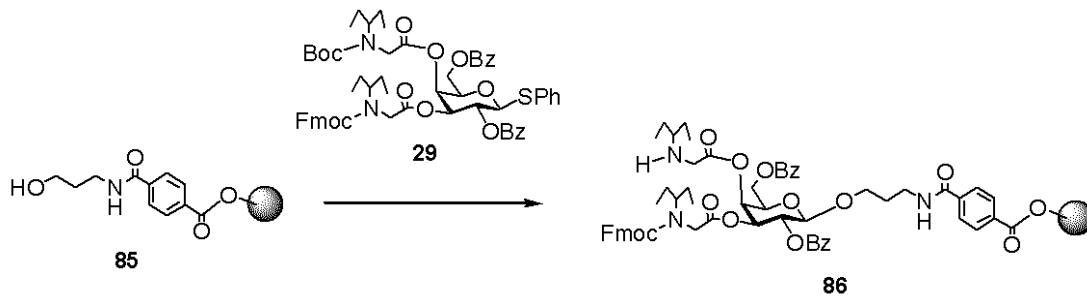
1 糖目の導入

樹脂にリンカーを結合させた化合物 8 5 (1.07 g) に、ガラクトースドナー (化合物 2 9 , 4.0 g, 3.78 mmol) を入れた後、NIS (2.55 g, 11.33 mmol)、 CH_2Cl_2 (10 ml) を加え、-30 にした。そこに、TfOH (1.0 ml, 11.30 mmol) を加え、-30 で 1 日振とうさせた。反応液を減圧除去した後、DMF、DCM で樹脂を洗った。そこから取り出した数 mg の樹脂に、DCM (200 μl)、ナトリウムメチラート (30 μl) を加え、室温にて 1 時間振とうした後、更に水 (30 μl)、メタノール (200 μl) 加え、室温にて 1 時間振とうした。酢酸で中和後、溶液部分を順相 HPLC 条件 1 にて分析した。クロマトグラムを図 9 に示す。リンカー (化合物 8 7) のみのピーク (溶出時間 4.9 分) と、糖化 (化合物 8 8) されたピーク (溶出時間 18.7 分) の積分値の比較により、グリコシド化の収率は 37% であった。そこで、縮合反応をもう一度繰り返した。今度は、ガラクトースドナー (化合物 2 9)、NIS、TfOH をそれぞれ半分の量を用いて行った。全 2 回行った後の収率は 48% であった。

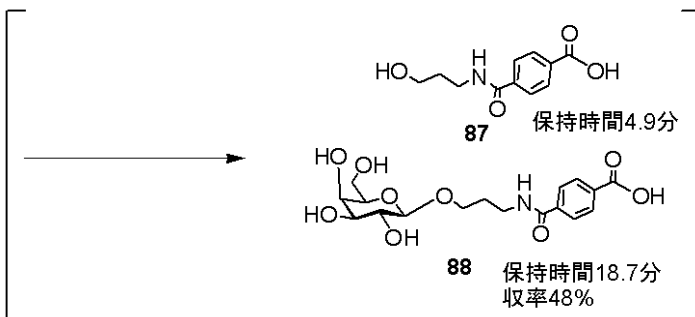
20

【 0 1 8 6 】

【 化 4 6 】



30



40

【 0 1 8 7 】

例 2 9

3 位 OH 化

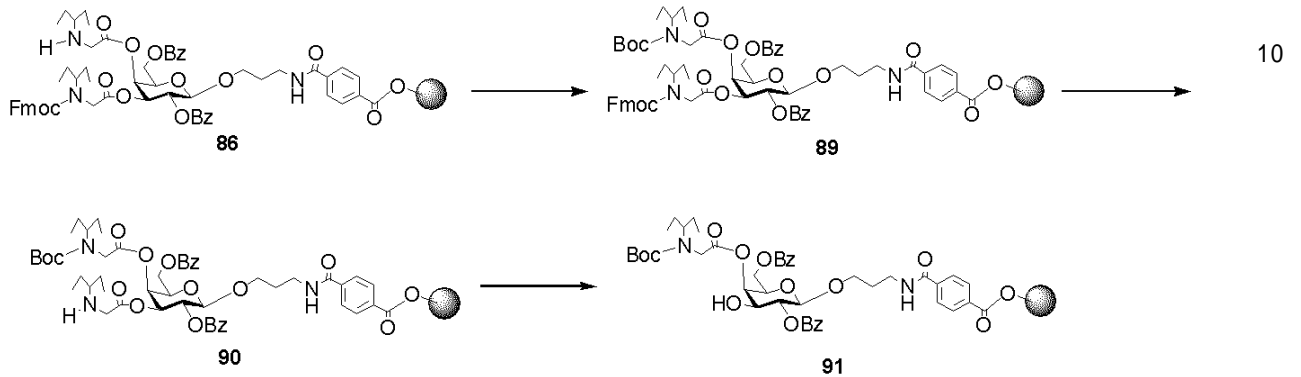
縮合後、洗浄した樹脂 (化合物 8 6) に DMF (10 ml)、 Boc_2O (1.0 g, 4.58 mmol)、飽和重曹水 (1 ml) を加え、室温にて 8 時間振とうした。反応液を減圧除去した後、水/DMF 1 : 1、DMF、DCM で樹脂を洗った (再 Boc 化)。引き続き、DCM (10 ml)、BzOH (231 mg, 1.89 mmol)、DIC (296 μl , 1.89 mmol)、DMAP (8 mg, 0.065 mmol) を順次樹脂に加え、室温

50

にて12時間振とうした。反応液を減圧除去した後、水/DMF 1:1、DMF、DCMで樹脂を洗った(未反応の水酸基のBz化)。この樹脂に20% piperidine/DMF (12 ml)を加え、18分間室温にて振とうした。減圧下反応液を除去した後、DMFで樹脂を洗った(脱Fmoc化)。DMF (4 ml)、PITC (2 ml)、NMM (480 μ l)を順次樹脂に加え、室温で30分間振とうさせた後、DMF、 CH_2Cl_2 、 Et_2O で樹脂を洗い(PITC化と1重合のY基の除去)乾燥させた(化合物91, 3位OH)。

【0188】

【化47】



【0189】

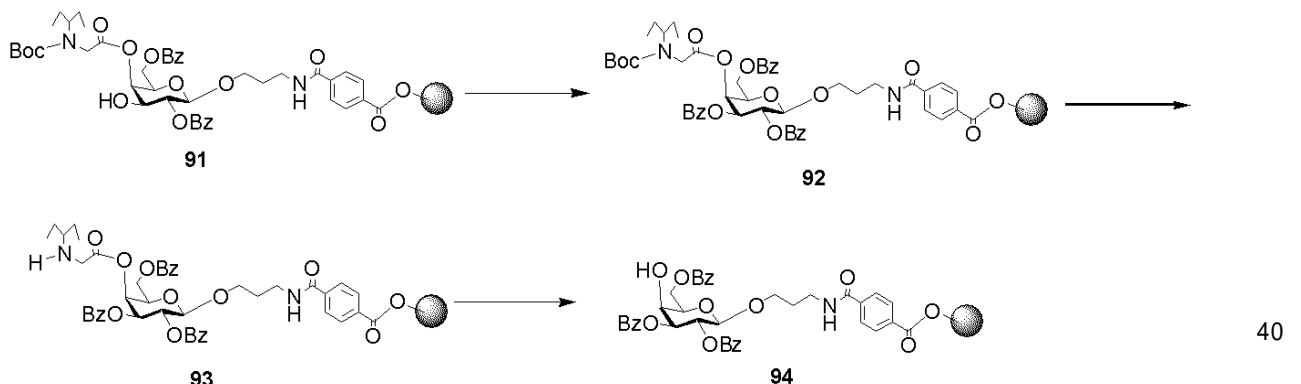
例30

4位OH化

3位OH樹脂(化合物91, 500.70 mg)にDCM (10 ml)、BzOH (231 mg, 1.89 mmol)、DIC (296 μ l, 1.89 mmol)、DMAP (8 mg, 0.065 mmol)を順次樹脂に加え、室温にて12時間振とうした。反応液を減圧除去した後、水/DMF 1:1、DMF、DCMで樹脂を洗った(水酸基のBz化)。その後、20% TFA/DCM (5 ml)を加え、30分間室温にて振とうした。反応液を減圧除去した後、もう一度20% TFA/DCM (5 ml)を加え、30分間室温にて振とうした。反応液を減圧除去した後、DCM、DMFで樹脂を洗った(脱Boc化)。DMF (4 ml)、PITC (2 ml)、NMM (480 μ l)を順次樹脂に加え、室温で30分間振とうさせた後、DMF、 CH_2Cl_2 、 Et_2O で樹脂を洗い(PITC化と1重合のY基の除去)乾燥させた(化合物94, 4位OH)。

【0190】

【化48】



【0191】

例31

2糖目の導入 (Gal 1-3Gal)

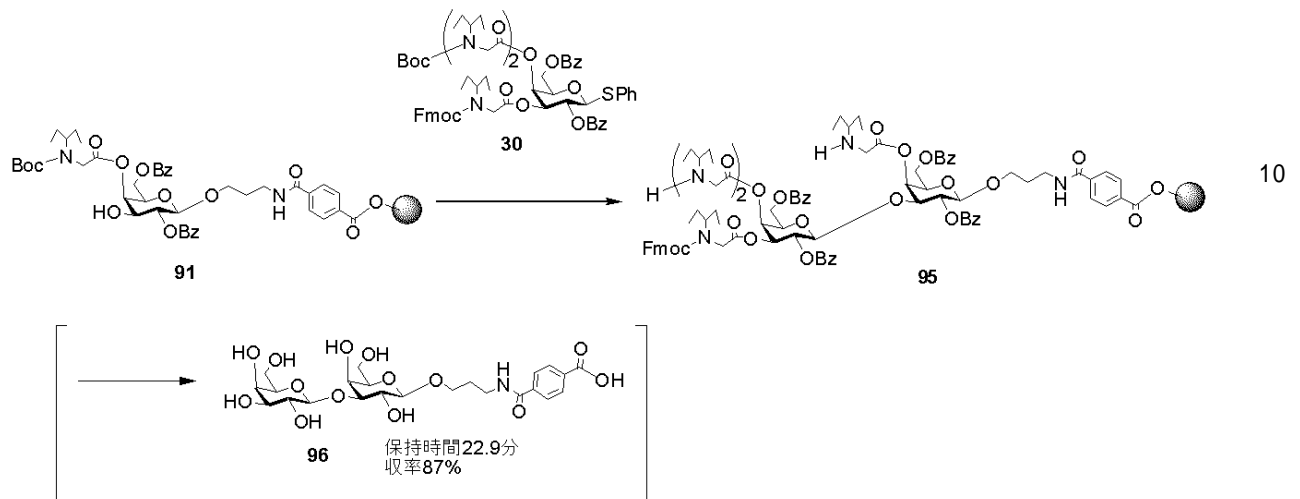
3位OH樹脂(化合物91, 367.67 mg)に、ガラクトースドナー(化合物30, 1.145 g, 0.967 mmol)を入れた後、NIS (652 mg, 2.90 mmol)、 CH_2Cl_2 (2.5 ml)を加え、-30にした。そこに、TfOH (257 μ l, 2.90 mmol)を加え、-30で1日振とうさせた。反応液を減圧除去した後、DMF、DCMで樹脂を洗った。そこから取り出した数mgの樹脂に、DCM (200 μ l)、ナトリウムメチラート(30 μ l)を加え、室温にて1時間振とうした後、更に水(30 μ l)、メタノール(200 μ l)を加え、室温にて1時間振とうした。酢酸で中和後、溶液部

50

分を順相HPLC条件1にて分析した。クロマトグラムを図10に示す。1糖(化合物88)のピーク(溶出時間18.7分)と2糖(化合物96)のピーク(溶出時間22.9分)の積分値の比較により、グリコシド化の収率は87%であった。

【0192】

【化49】



【0193】

例32

2糖目の導入(Gal 1-4Gal)

4位OH樹脂(化合物94, 226.26 mg)に、ガラクトースドナー(化合物29, 671 mg, 0.635 mmol)を入れた後、NIS (428 mg, 1.902 mmol)、 CH_2Cl_2 (2 ml)を加え、 -30°C にした。そこに、TfOH (168 μl , 1.899 mmol)を加え、 -30°C で1日振とうさせた。反応液を減圧除去した後、DMF、DCMで樹脂を洗った。そこから取り出した数mgの樹脂に、DCM (200 μl)、ナトリウムメチラート(30 μl)を加え、室温にて1時間振とうした後、更に水(30 μl)、メタノール(200 μl)を加え、室温にて1時間振とうした。酢酸で中和後、溶液部分を順相HPLC条件1にて分析した。クロマトグラムを図11に示す。1糖(化合物88)のピーク(溶出時間18.9分)と2糖(化合物98)のピーク(溶出時間22.4分)の積分値の比較により、グリコシド化の収率は61%であった。

20

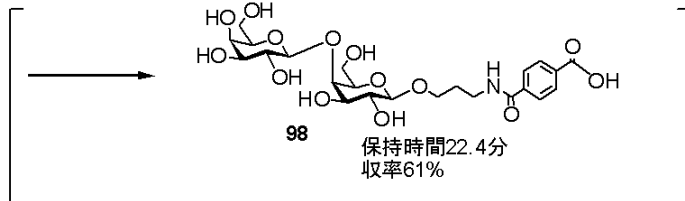
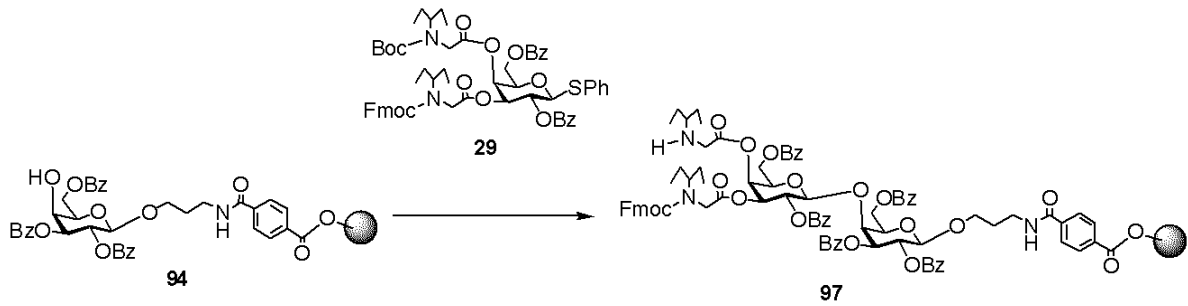
30

40

【0194】

50

【化50】



10

【0195】

例33

2糖目の導入 (Gal 1-3Gal)

3位OH樹脂(化合物91, 335.77 mg)に、ガラクトースドナー(化合物34, 1.01 g, 0.873 mmol)を入れた後、NIS (592 mg, 2.63 mmol)、CH₂Cl₂ (2.5 ml)を加え、-30 にした。そこに、TfOH (233 μl, 2.63 mmol)を加え、-30 で1日振とうさせた。反応液を減圧除去した後、DMF、DCMで樹脂を洗った。そこから取り出した数mgの樹脂に、DCM (200 μl)、ナトリウムメチラート(30 μl)を加え、室温にて1時間振とうした後、更に水(30 μl)、メタノール(200 μl)加え、室温にて1時間振とうした。酢酸で中和後、溶液部分を順相HPLC条件2にて分析した。クロマトグラムを図12に示す。1糖(化合物88)のピーク(溶出時間27.4分)と2糖(化合物100)のピーク(溶出時間21.4分)の積分値の比は、36:64であった。後の検討より、ここで得られた2糖は 1 : 1 の混合物であった。

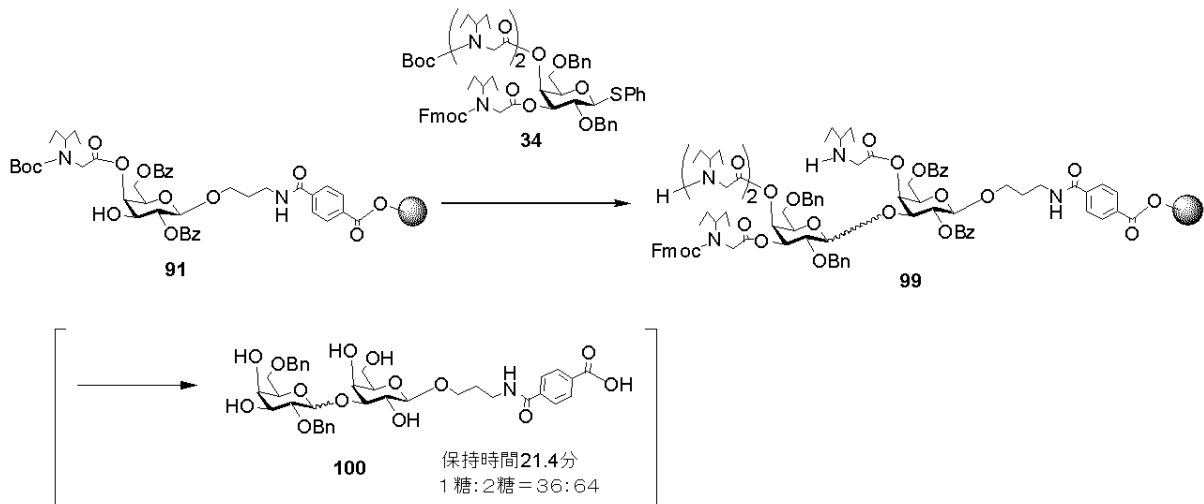
20

30

【0196】

40

【化51】



10

【0197】

例34

2糖目の導入 (Gal 1-4Gal)

4位OH樹脂 (化合物94, 214.84 mg) に、ガラクトースドナー (化合物33, 611 mg, 0.594 mmol) を入れた後、NIS (400 mg, 1.778 mmol)、 CH_2Cl_2 (1 ml) を加え、 -30°C にした。そこに、TfOH (157 μl , 1.774 mmol) を加え、 -30°C で1日振とうさせた。反応液を減圧除去した後、DMF、DCMで樹脂を洗った。そこから取り出した数mgの樹脂に、DCM (200 μl)、ナトリウムメチラート (30 μl) を加え、室温にて1時間振とうした後、更に水 (30 μl)、メタノール (200 μl) を加え、室温にて1時間振とうした。酢酸で中和後、溶液部分を順相HPLC条件2にて分析した。クロマトグラムを図13に示す。1糖 (化合物88) のピーク (溶出時間27.6分) と2糖 (化合物102) のピーク (2本、溶出時間20.2, 20.7分) の積分値の比は、58:20:22であった。そこで、縮合反応を同様に繰り返した。2回目の縮合後、3回目の縮合後及び4回目の縮合後の1糖 (化合物88) のピーク (溶出時間27.6分) と2糖 (化合物102) のピーク (2本、溶出時間20.2, 20.7分) の積分値の比は、それぞれ、50:23:27, 45:26:29, 45:26:29であった。明らかに2糖のピークが2本有り、との混合物であった。

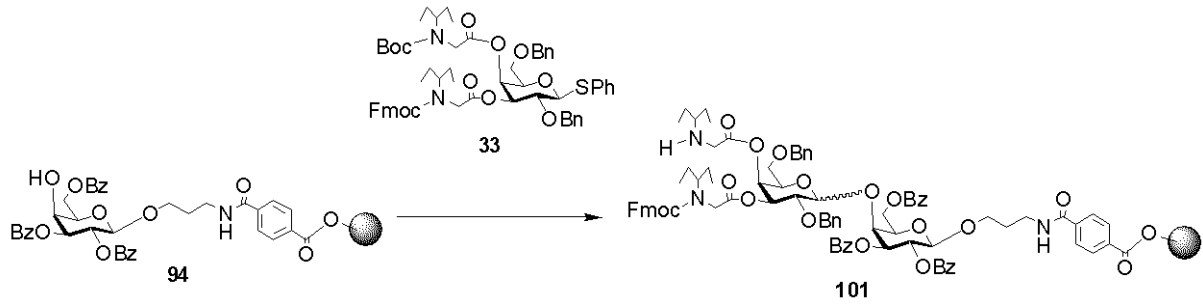
20

30

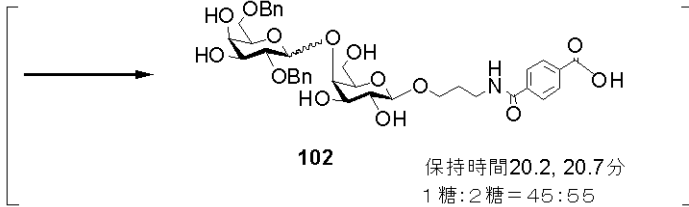
40

【0198】

【化52】



10



【0199】

例35

3'位OH化 (Gal 1-3Gal、Gal 1-4Gal、Gal 1-3Gal、Gal 1-4Gal)

縮合後洗浄した2糖化合物、化合物95 (Gal 1-3Gal)、化合物97 (Gal 1-4Gal)、化合物99 (Gal 1-3Gal)、化合物101 (Gal 1-4Gal)に、上記の3位OH化のように、Boc化、未反応の水酸基のBz化、脱Fmoc化、PITC化と1重合のY基の除去を行い、目的の3'位OH樹脂 (化合物103, Gal 1-3Gal)、3'位OH樹脂 (化合物104, Gal 1-4Gal)、3'位OH樹脂 (化合物105, Gal 1-3Gal) 及び、3'位OH樹脂 (化合物106, Gal 1-4Gal) を得た。

20

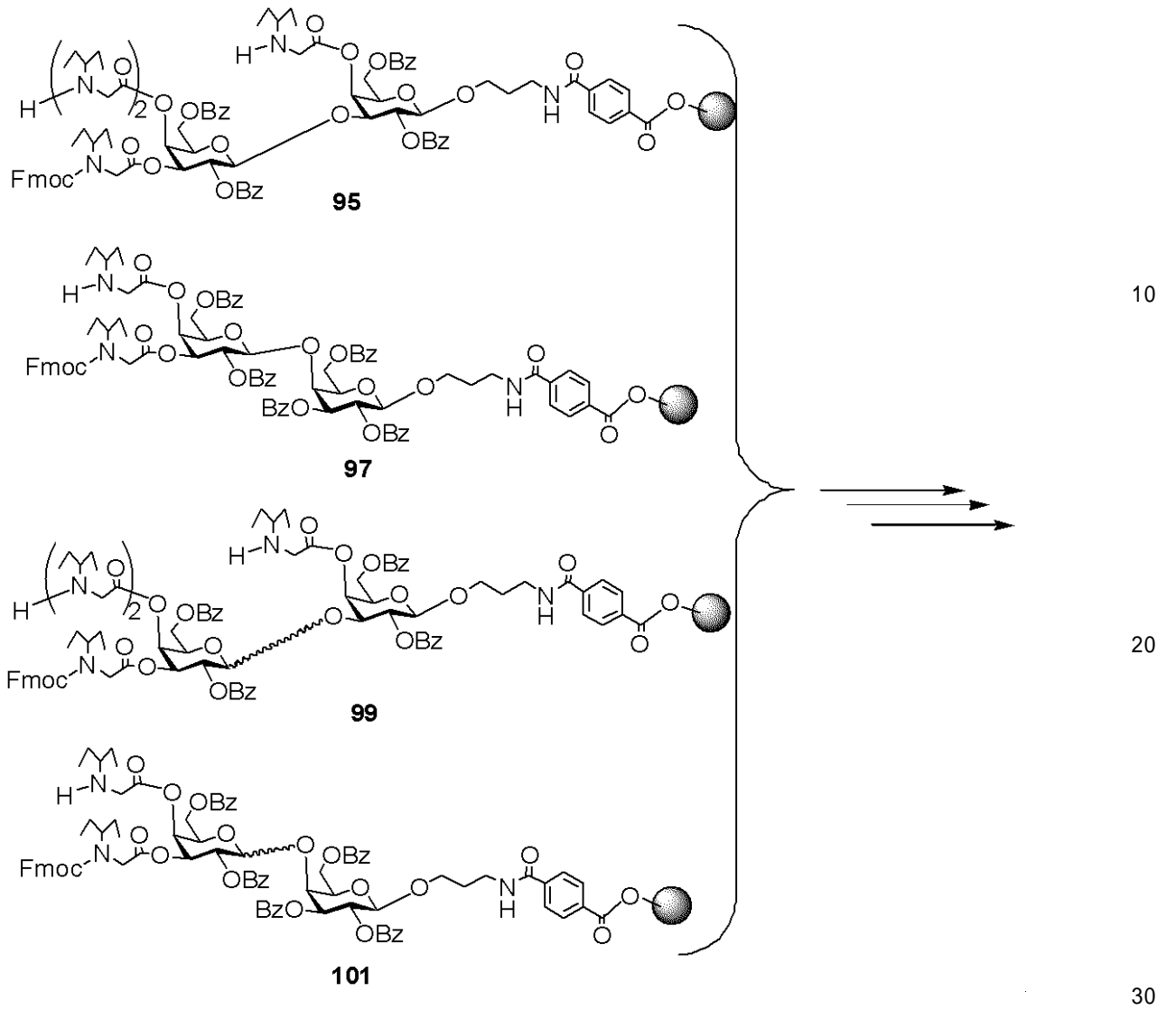
30

40

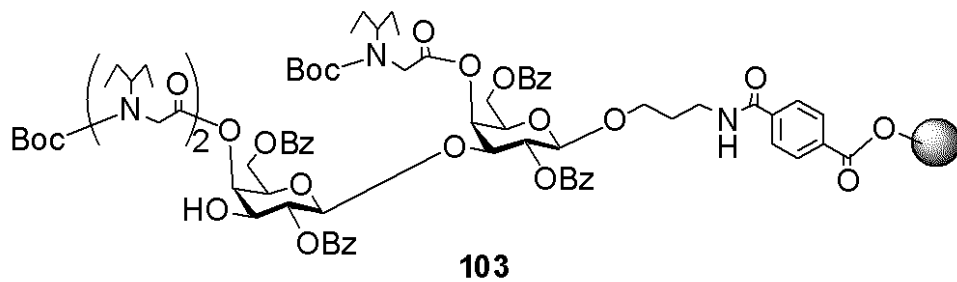
【0200】

50

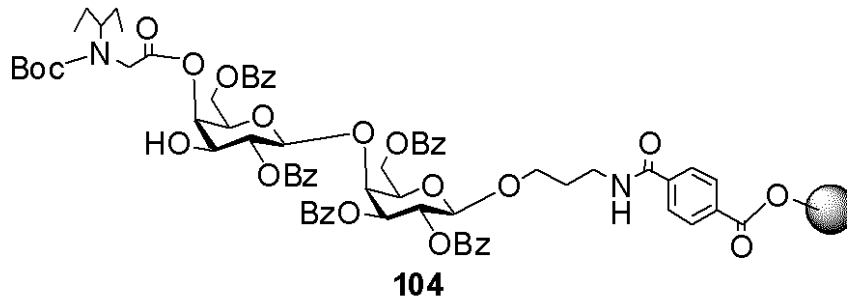
【化 5 3】



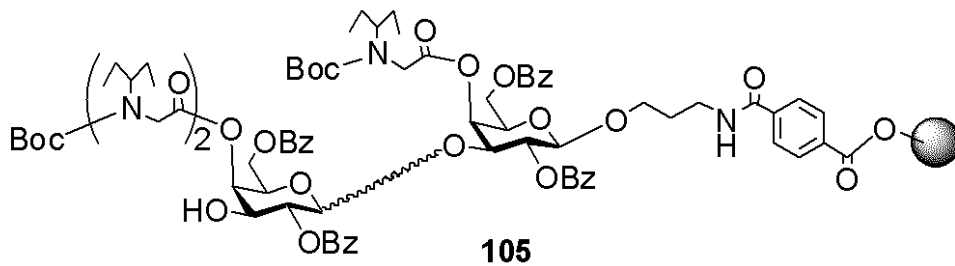
【化54】



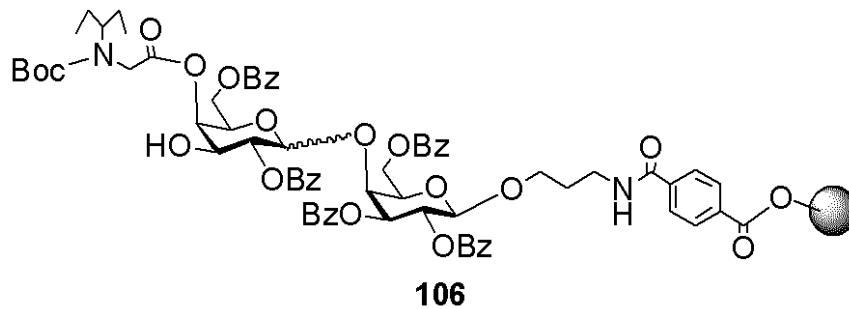
10



20



30



【0202】

例36

4位OH化 (Gal 1-3Gal)

3'位OH樹脂 (化合物103, Gal 1-3Gal, 260 mg) にDCM (10 ml)、BzOH (231 mg, 1.892 mmol)、DIC (296 μ l, 1.912 mmol)、DMAP (8 mg, 0.065 mmol) を順次樹脂に加え、室温にて12時間振とうした。反応液を減圧除去した後、水/DMF 1:1、DMF、DCMで樹脂を洗った (水酸基のBz化)。その後、20% TFA/DCM (10 ml) を加え、30分間室温にて振とうした。反応液を減圧除去した後、もう一度20% TFA/DCM (10 ml) を加え、30分間室温にて振とうした。反応液を減圧除去した後、DCM、DMFで樹脂を洗った (脱Boc化)。DMF (4 ml)、PITC (2 ml)、NMM (480 μ l) を順次樹脂に加え、室温で30分間振とうさせた後、DMF、CH₂Cl₂で樹脂を洗った (PITC化と1重合のY基の除去)。再度20% TFA/DCM (10 ml) を加え、30分間室温にて振とうした。反応液を減圧除去した後、もう一度20% TFA/DCM (10 ml) を加え、30分間室温にて振とうした。反応液を減圧除去した後、DCM、DMFで樹脂を洗った (2重合から1重合へY基の重合度の減少)。DMF (4 ml)、Boc₂O (200 mg, 0.916 mmol)、飽和重曹水 (200 μ l) を加え、室温にて8時間振とうした。反応液を減圧除去した後、水/DMF 1:1、DMF、DCMで樹脂を洗い (再Boc化) 乾燥させ、4位OH樹脂

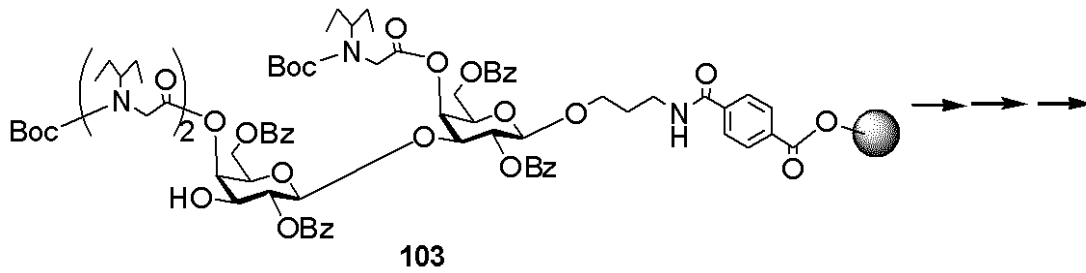
40

50

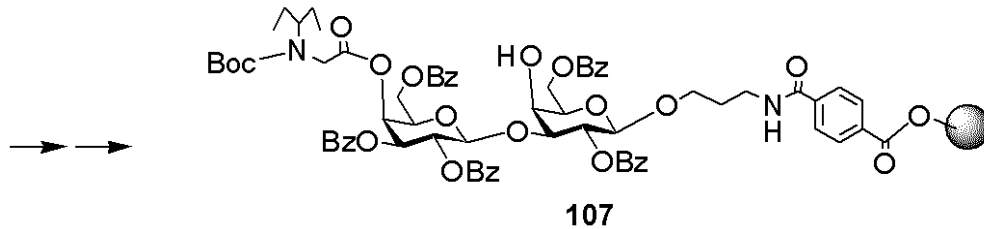
(化合物 107, Gal 1-3Gal) を得た。

【0203】

【化55】



10



【0204】

例 37

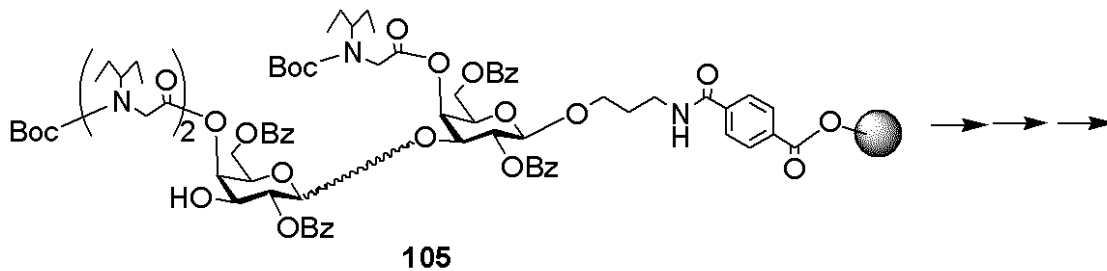
20

4 位 OH 化 (Gal 1-3Gal)

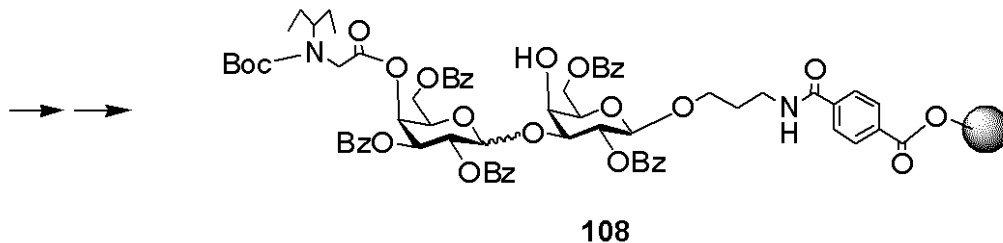
3' 位 OH 樹脂 (化合物 105, Gal 1-3Gal) に上記 4 位 OH 化のように、Bz 化、脱 Boc 化、PITC 化と 1 重合の Y 基の除去、2 重合から 1 重合へ Y 基の重合度の減少、再 Boc 化を行い、目的の 4 位 OH 樹脂 (化合物 108, Gal 1-3Gal) を得た。

【0205】

【化56】



30



40

【0206】

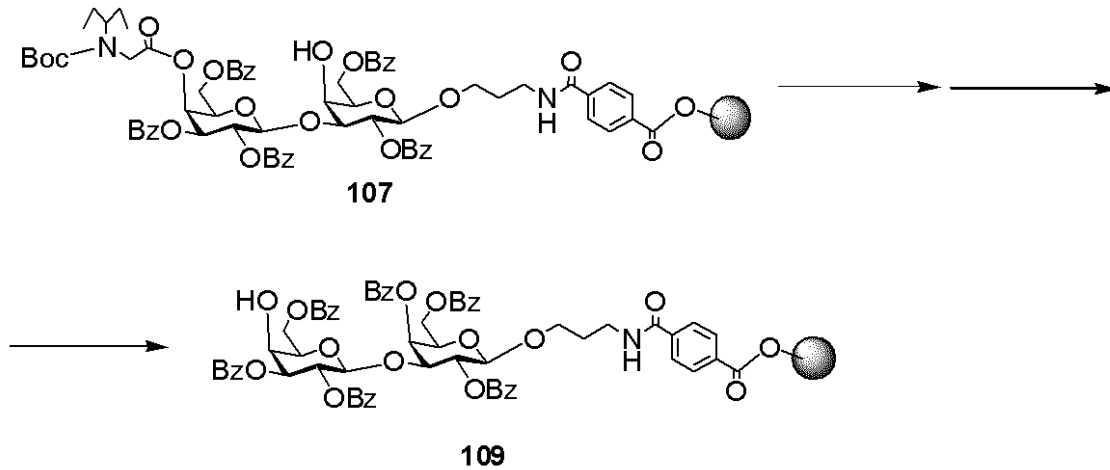
例 38

4' 位 OH 化 (Gal 1-3Gal)

4 位 OH 樹脂 (化合物 107, Gal 1-3Gal) に上記の 4 位 OH 化のように、Bz 化、脱 Boc 化、PITC 化と 1 重合の Y 基の除去を行い、目的の 4' 位 OH 樹脂 (化合物 109, Gal 1-3Gal) を得た。

【0207】

【化57】



10

【0208】

例39

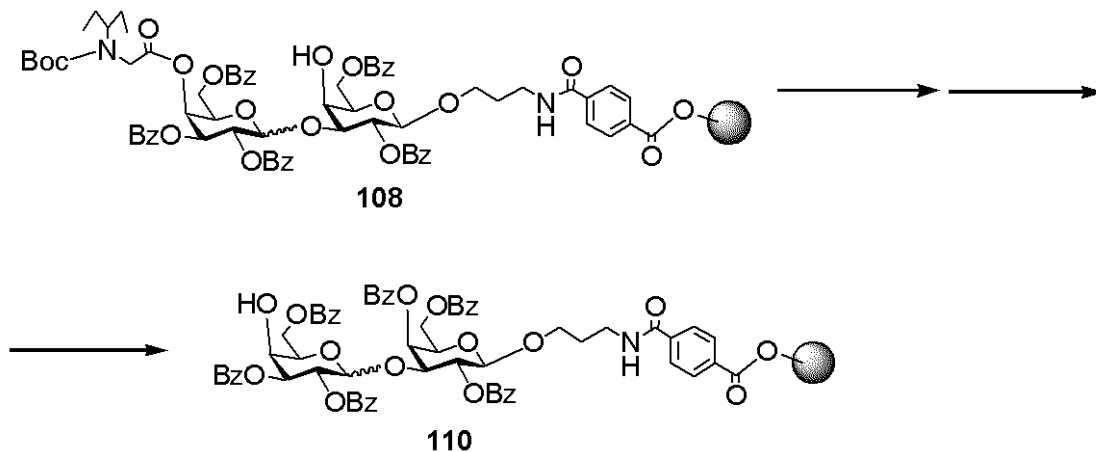
4'位OH化 (Gal 1-3Gal)

4'位OH樹脂 (化合物108, Gal 1-3Gal) に上記の4'位OH化のように、Bz化、脱Boc化、PITC化と1重合のY基の除去を行い、目的の4'位OH樹脂 (化合物110, Gal 1-3Gal) を得た。

20

【0209】

【化58】



30

【0210】

例40

4'位OH化 (Gal 1-4Gal)

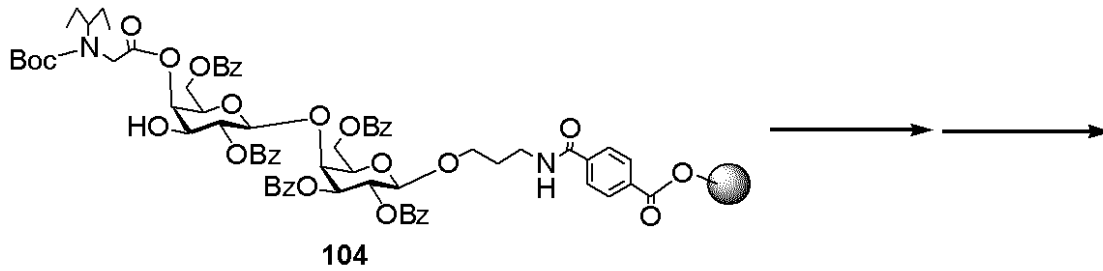
3'位OH樹脂 (化合物104, Gal 1-4Gal) に上記の4'位OH化のように、Bz化、脱Boc化、PITC化と1重合のY基の除去を行い、目的の4'位OH樹脂 (化合物111, Gal 1-4Gal) を得た。

40

【0211】

50

【化59】



10

【0212】

例41

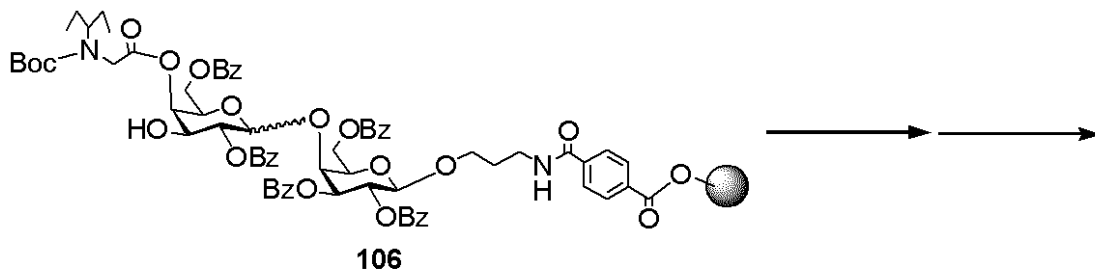
4'位OH化 (Gal 1-4Gal)

3'位OH樹脂 (化合物106, Gal 1-4Gal) に上記の4'位OH化のように、Bz化、脱Boc化、PITC化と1重合のY基の除去を行い、目的の4'位OH樹脂 (化合物112, Gal 1-4Gal) を得た。

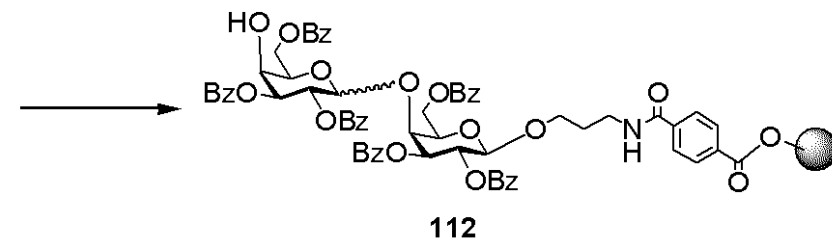
20

【0213】

【化60】



30



40

【0214】

例42

3糖目の導入 (SPhドナー; Gal 1-3Gal 1-3Gal)

3'位OH樹脂 (化合物103, Gal 1-3Gal, 50 mg) と、市販のD-ガラクトース (化合物10) より4段階で得られるガラクトースドナー (Xie J. et al, J. Carbohydr. Chem., 18(5), 481-498, 1999) (化合物113, 63 mg, 0.100 mmol) を入れた後、NIS (67 mg, 0.298 mmol)、CH₂Cl₂ (500 μl) を加え、-30 にした。そこに、TfOH (26.4 μl, 0.298 mmol) を加え、-30 で1日振とうさせた。反応液を減圧除去した後、DMF、DCMで樹脂を洗った。DCM (1 ml)、ナトリウムメチラート (100 μl) を加え、室温にて1日振とう

50

した後、更に水(100 μ l)、メタノール(1 ml)加え、室温にて1日振とうした。酢酸で中和後、樹脂を濾過し、メタノールと水で洗い、濾液と洗液をあわせて減圧濃縮した後、順相HPLC条件2より、3糖化合物(化合物115)を単離精製した(3.21 mg, 18%全12段階)。クロマトグラムを図14に示す。1糖(化合物88)のピーク(溶出時間27.4分)、2糖(化合物96)のピーク(溶出時間33.9分)、3糖(化合物115)のピーク(溶出時間21.8分)の積分値の比は、17:14:69であった。NMRより、選択的に3糖目が導入されたことを確認した。

【0215】

Gal 1-3Gal 1-3Gal (化合物115)

$^1\text{H-NMR}$ (800MHz, CD_3OD) (ppm); 1.93 (broad t, 2H, $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}$), 3.49 (broad t, 1H, $J_{5,6} = J_{5,6} \cdot 6.0$ Hz, H-5b), 3.55 (m, 2H, $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}$), 3.56 (m, 2H, H-6c), 3.56 (m, 1H, H-5a), 3.61 (dd, 1H, $J_{2,3} 9.8$ Hz, $J_{3,4} 3.2$ Hz, H-3a), 3.62 (dd, 1H, $J_{2,3} 10.5$ Hz, $J_{3,4} 3.2$ Hz, H-3b), 3.70, 4.02 (2m, 2H, $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}$), 3.72 (m, 2H, H-2a 及び H-2b), 3.75 (m, 4H, H-6a 及び H-6b), 3.99 (d, 1H, $J_{3,4} 3.0$ Hz, H-4b), 4.04 (m, 1H, H-2c), 4.09 (broad s, 1H, H-4c), 4.09 (m, 1H, H-3c), 4.10 (m, 1H, H-4a), 4.33 (d, 1H, $J_{1,2} 7.8$ Hz, H-1a), 4.43 (t, 1H, $J_{5,6} = J_{5,6} \cdot 6.6$ Hz, H-5c), 4.47 (dd, 2H, $J_{gem} 11.8$ Hz, $\text{CH}_2\text{-Bn-6c}$), 4.49 (d, 1H, $J_{1,2} 7.7$ Hz, H-1b), 4.54, 4.86 (2d, 2H, $J_{gem} 11.2$ Hz, $\text{CH}_2\text{-Bn-4c}$), 4.76 (dd, 2H, $J_{gem} 11.4$ Hz, $\text{CH}_2\text{-Bn-3c}$), 4.78 (dd, 2H, $J_{gem} 11.2$ Hz, $\text{CH}_2\text{-Bn-2c}$), 5.07 (d, 1H, $J_{1,2} 3.6$ Hz, H-1c), 7.26-7.42 (m, 20H, 4PhCH_2), 7.89-8.08 (2d, 4H, $J_{o,m} 8.5$ Hz, $\text{COC}_6\text{H}_4\text{COOH}$),

【0216】

$^{13}\text{C-NMR}$ (200MHz, CD_3OD) (ppm); 30.24 ($\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}$), 38.60 ($\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}$), 62.50, 62.56 (C-6a, 及び C-6b), 66.56 (C-4b), 68.67 ($\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}$), 69.82 (C-6c 及び C-4a), 70.40 (C-5c), 71.32, 71.61 (C-2a 及び C-2b), 73.60 ($\text{CH}_2\text{-Bn-3c}$), 74.11 ($\text{CH}_2\text{-Bn-6c}$), 75.04 ($\text{CH}_2\text{-Bn-2c}$), 76.09 ($\text{CH}_2\text{-Bn-4c}$), 76.38 (C-5a, C-5b 及び C-4c), 77.56 (C-2c), 79.74 (C-3b), 80.10 (C-3c), 85.13 (C-3a), 96.09 (C-1c), 104.53 (C-1a), 106.34 (C-1b), 128.36, 130.83 ($\text{COC}_6\text{H}_4\text{ o,m}$), 128.66, 128.68, 128.73, 128.83, 128.98, 129.12, 129.26, 129.43, 129.54, 129.72 (CH-Bn), 139.27, 139.52, 140.05, 140.08 (C-Ph), 169.32 (2C=O)

HMBC-NMR (800MHz, CD_3OD)

H-1a $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}$,

H-1b C-3a,

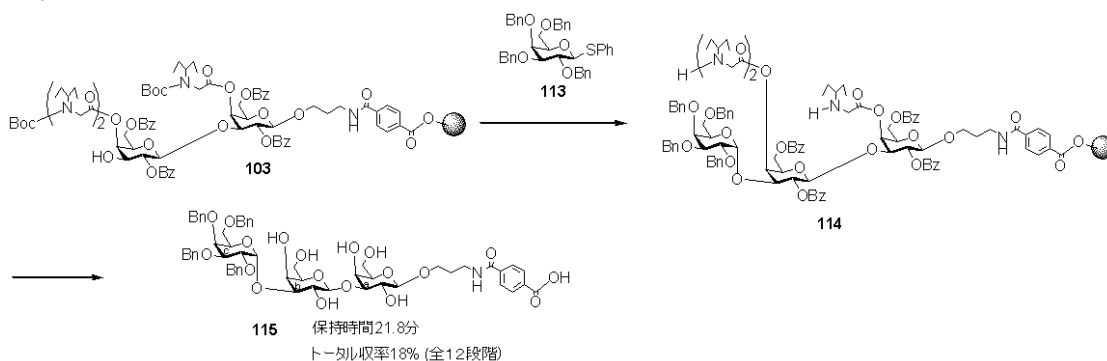
H-1c C-3b

ESI-FT-MS $\text{C}_{57}\text{H}_{66}\text{NO}_{19}^-$ (M-H) $^-$ の計算値: 1068.4235、実測値: 1068.4231

$[\alpha]_D^{25} +28.6$ (c 0.2, MeOH)

【0217】

【化61】



【0218】

例43

3糖目の導入 (SPhドナー; Gal 1-3(Gal 1-4)Gal)

10

20

30

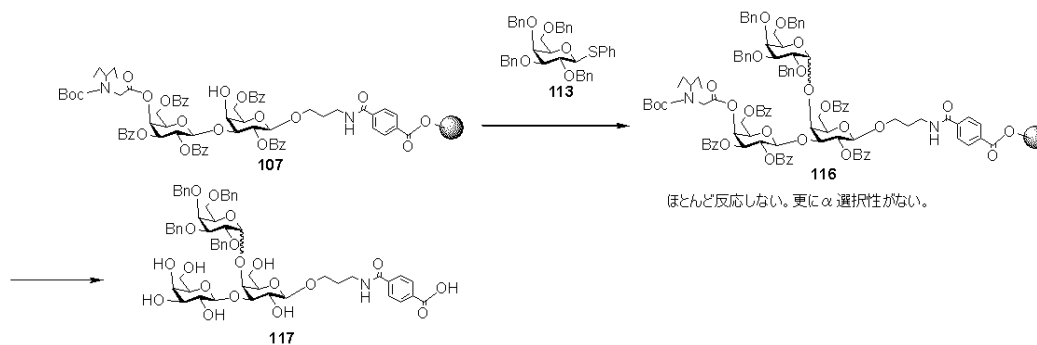
40

50

4位OH樹脂(化合物107, Gal 1-3Gal) (50 mg)と、ガラクトースドナー(化合物113, 68.5 mg, 0.108 mmol)を入れた後、NIS (73 mg, 0.324 mmol)、CH₂Cl₂ (500 μl)を加え、-30 にした。そこに、TfOH (29 μl, 0.328 mmol)を加え、-30 で1日振とうさせた。反応液を減圧除去した後、DMF、DCMで樹脂を洗った。そこから取り出した数mgの樹脂に、DCM (200 μl)、ナトリウムメチラート(30 μl)を加え、室温にて1時間振とうした後、更に水(30 μl)、メタノール(200 μl)加え、室温にて1時間振とうした。酢酸で中和後、溶液部分を順相HPLC条件2にて分析した。しかし、目立った3糖のピークがないため、縮合反応を同様に全5回行った後の、1糖(化合物88)のピーク(溶出時間27.4分)、2糖(化合物96)のピーク(溶出時間33.7分)、3糖(化合物117)のピーク(溶出時間21.1, 21.7分)の積分値の比は、36:47:14であった。クロマトグラムを図15に示す。5回縮合を繰り返しても鋭いピークが得られなかった。反応性が乏しく、選択性もない。

【0219】

【化62】



【0220】

例44

3糖目の導入(SPhドナー; Gal 1-4Gal 1-3Gal)

4'位OH樹脂(化合物109, Gal 1-3Gal, 50 mg)と、ガラクトースドナー(化合物113, 71.7 mg, 0.113 mmol)を入れた後、NIS (76.5 mg, 0.340 mmol)、CH₂Cl₂ (500 μl)を加え、-30 にした。そこに、TfOH (30 μl, 0.339 mmol)を加え、-30 で1日振とうさせた。反応液を減圧除去した後、DMF、DCMで樹脂を洗った。そこから取り出した数mgの樹脂に、DCM (200 μl)、ナトリウムメチラート(30 μl)を加え、室温にて1時間振とうした後、更に水(30 μl)、メタノール(200 μl)加え、室温にて1時間振とうした。酢酸で中和後、溶液部分を順相HPLC条件2にて分析した。しかし、目立った3糖のピークがないため、縮合反応を同様に全4回行った後の、1糖(化合物88)のピーク(溶出時間27.5分)、2糖(化合物96)のピーク(溶出時間33.8分)、3糖(化合物119)のピーク(溶出時間20.9, 21.1分)の積分値の比は、50:27:23であった。クロマトグラムを図16に示す。4回縮合を繰り返しても鋭いピークが得られず、選択性がない。

【0221】

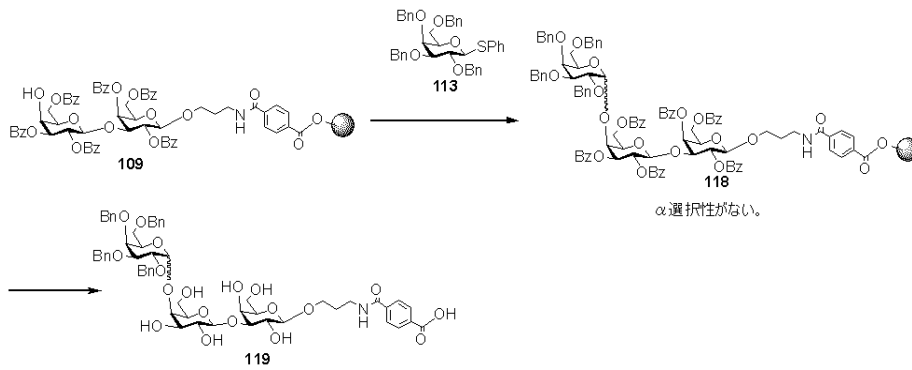
10

20

30

40

【化63】



10

【0222】

例45

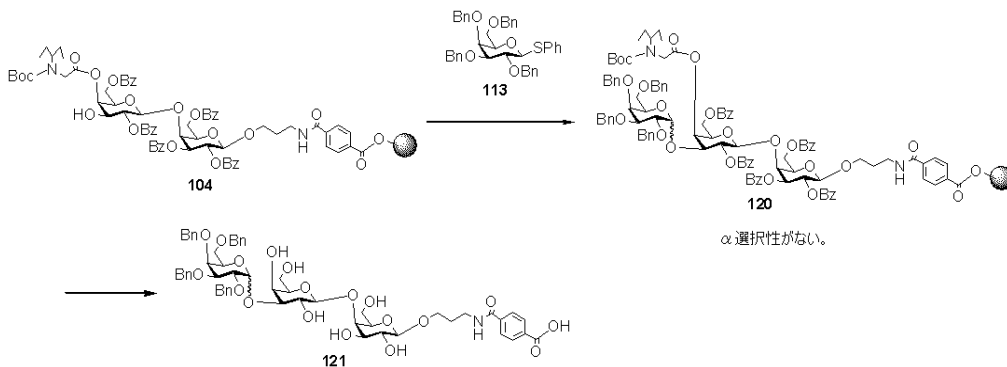
3糖目の導入 (SPhドナー ; Gal 1-3Gal 1-4Gal)

3'位OH樹脂 (化合物104, Gal 1-4Gal, 50 mg) と、ガラクトースドナー (化合物113, 68.5 mg, 0.108 mmol) を入れた後、NIS (73 mg, 0.324 mmol)、CH₂Cl₂ (500 μl) を加え、-30 にした。そこに、TfOH (29 μl, 0.328 mmol) を加え、-30 で1日振とうさせた。反応液を減圧除去した後、DMF、DCMで樹脂を洗った。そこから取り出した数mgの樹脂に、DCM (200 μl)、ナトリウムメチラート (30 μl) を加え、室温にて1時間振とうした後、更に水 (30 μl)、メタノール (200 μl) を加え、室温にて1時間振とうした。酢酸で中和後、溶液部分を順相HPLC条件2にて分析した。しかし、目立った3糖のピークがないため、縮合反応を同様に全4回行った後の、1糖 (化合物88) のピーク (溶出時間27.4分)、2糖 (化合物98) のピーク (溶出時間32.6分)、3糖 (化合物121) のピーク (溶出時間20.4, 21.0分) の積分値の比は、58:24:18であった。クロマトグラムを図17に示す。4回縮合を繰り返しても鋭いピークが得られず、選択性がない。

20

【0223】

【化64】



30

【0224】

例46

3糖目の導入 (SPhドナー ; Gal 1-4Gal 1-4Gal)

4'位OH樹脂 (化合物111, Gal 1-4Gal, 50 mg) と、ガラクトースドナー (化合物113, 72 mg, 0.114 mmol) を入れた後、NIS (77 mg, 0.342 mmol)、CH₂Cl₂ (500 μl) を加え、-30 にした。そこに、TfOH (30 μl, 0.339 mmol) を加え、-30 で1日振とうさせた。反応液を減圧除去した後、DMF、DCMで樹脂を洗った。そこから取り出した数mgの樹脂に、DCM (200 μl)、ナトリウムメチラート (30 μl) を加え、室温にて1時間振とうした後、更に水 (30 μl)、メタノール (200 μl) を加え、室温にて1時間振とうした。酢酸で中和後、溶液部分を順相HPLC条件2にて分析した。しかし、目立った3糖のピークがないため、縮合反応を同様に全4回行った後の、1糖 (化合物88) のピーク (溶出時間27.5分)、2糖 (化合物98) のピーク (溶出時間32.6分)、3糖 (化合物123) のピーク (溶出時間20.4, 21.0分) の積分値の比は、46:34:20であった。クロマトグラムを図

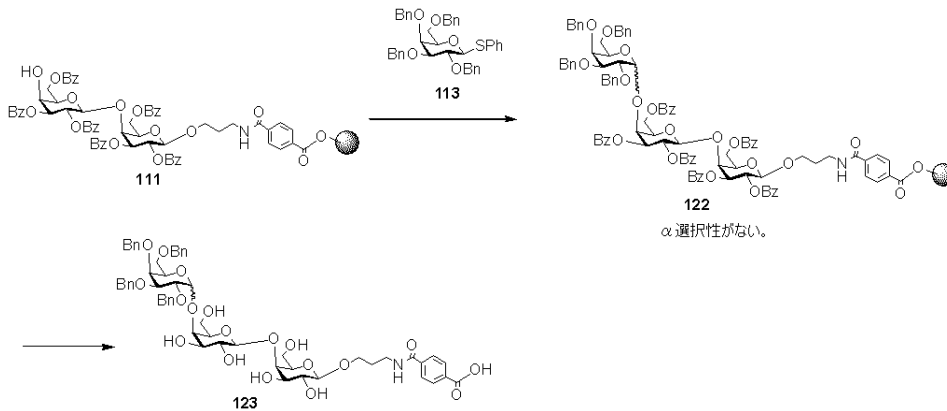
40

50

18に示す。4回縮合を繰り返しても鋭いピークが得られず、選択性がない。

【0225】

【化65】



10

【0226】

例47

3糖目の導入 (SPhドナー ; Gal 1-3Gal 1-3Gal)

3'位OH樹脂(化合物105, Gal 1-3Gal, 50 mg)に、化合物35 (69 mg, 0.100 mol)を入れた後、NIS (68 mg, 0.302 mmol)、CH₂Cl₂ (500 μl)を加え、-30 にした。そこに、TfOH (27 μl, 0.305 mmol)を加え、-30 で1日振とうさせた。反応液を減圧除去した後、DMF、DCMで樹脂を洗った。樹脂を乾燥させた後、もう一度同じように縮合を繰り返した。樹脂を洗った後、DCM (1 ml)、ナトリウムメチラート(100 μl)を加え、室温にて1日振とうした後、更に水(100 μl)、メタノール(1 ml)加え、室温にて1日振とうした。酢酸で中和後、樹脂を濾過し、メタノールと水で洗い、濾液と洗液をあわせて減圧濃縮した後、順相HPLC条件2より、3糖化合物(化合物125)の単離精製を試みたが、1糖(化合物88)のピーク(溶出時間27.4分)と重なり精製できなかった。そこで、切り出した後、酢酸にて中和し、乾燥させた混合物を酢酸エチル(4 ml)に溶かし、NaBrO₃/H₂O (300 mg/3 ml)を加え、0 にした。そこにNa₂S₂O₄/H₂O (880 mg/3ml)を加え、室温にて8時間攪拌した。反応終了をMSスペクトルにより確認後、飽和重曹水(2 ml)、飽和Na₂S₂O₃水(2 ml)を加え、減圧濃縮後、順相HPLC条件2にて精製した。クロマトグラムを図19に示す。目的の3糖化合物(化合物126, 溶出時間36.9分)は2本ピークがあり、との混合物であった。1糖(化合物88)のピーク(溶出時間26.6分)、2糖(化合物100の脱Bn体)のピーク(溶出時間33.1分)、3糖(化合物126)のピーク(溶出時間36.9分)の積分値の比は、50:27:23であった。

20

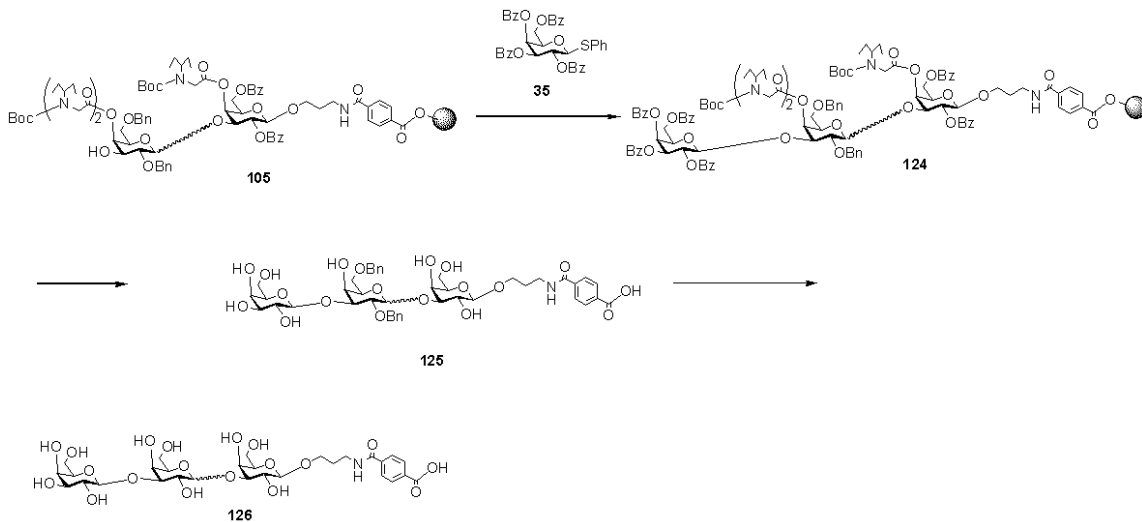
30

40

【0227】

50

【化66】



10

【0228】

例48

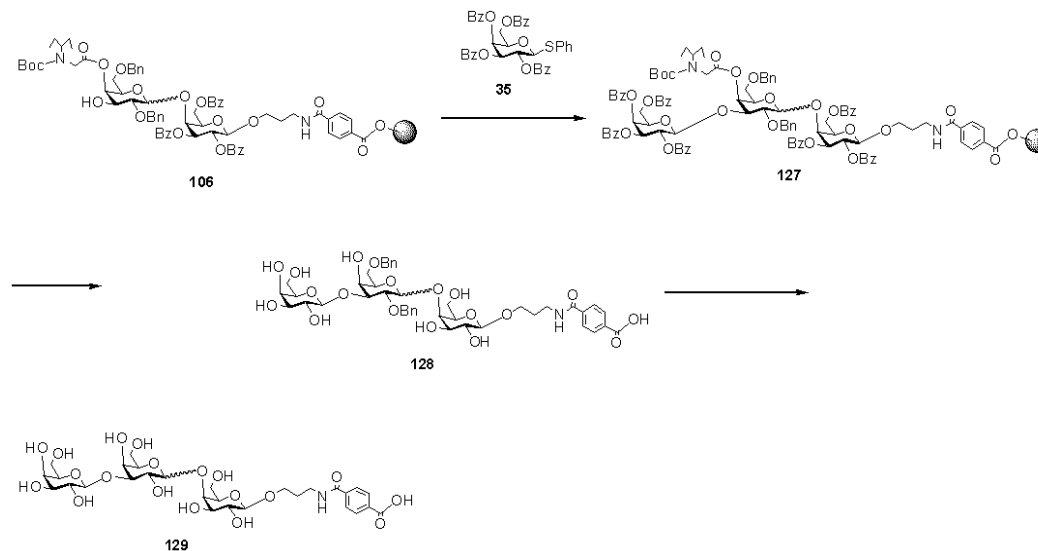
3糖目の導入 (SPhドナー ; Gal 1-3Gal 1-4Gal)

3'位OH樹脂 (化合物106, Gal 1-4Gal) (50 mg)に、ガラクトースドナー (化合物35, 75 mg, 0.109 mmol)を入れた後、NIS (74 mg, 0.329 mmol)、CH₂Cl₂ (500 μl)を加え、-30 にした。そこに、TfOH (29 μl, 0.328 mmol)を加え、-30 で1日振とうさせた。反応液を減圧除去した後、DMF、DCMで樹脂を洗った。樹脂を乾燥させた後、もう一度同じように縮合を繰り返した。この後の操作は3糖目の導入 (SPhドナー ; Gal 1-3Gal 1-4Gal)と同様に脱ベンジル化も行い、順相HPLC条件2にて精製したが、やはり目的の3糖化合物 (化合物129, 溶出時間36.9分)は2本ピークがあり、との混合物であった。クロマトグラムを図20に示す。1糖 (化合物88)のピーク (溶出時間27.1分)、2糖 (化合物102の脱Bn体)のピーク (溶出時間33.3分)、3糖 (化合物129)のピーク (溶出時間36.7, 37.1分)の積分値の比は、57:25:18であった。

20

【0229】

【化67】



30

40

【0230】

この様に、結合を合成する時と同じ条件にて反応させたのでは、全く結合を選択的に合成することが出来なかった。

【0231】

F. 結合の検討 1

50

選択的に 結合を形成するために溶媒をエーテル系溶媒であり、樹脂を良く膨潤させることが出来るシクロペンチルメチルエーテル(CPME)を用いて、検討を行った。

【 0 2 3 2 】

例 4 9

Gal 1-3Galでの検討

2つのポリプロピレン製の反応容器に3位OH樹脂(化合物91, 5 mg)、ガラクトースドナー(化合物34, 15 mg, 0.013 mmol)、NIS (8.8 mg, 0.039 mmol)をそれぞれ入れた。(1)の容器には CH_2Cl_2 (300 μl)、(2)の容器にはCPME (300 μl)をそれぞれ加え、-30 にした。そこに、TfOH (3.4 μl , 0.038 mmol)を加え、-30 で1日振とうさせた。反応液を減圧除去した後、DMF、DCMで樹脂を洗った。その後、DCM (200 μl)、ナトリウムメチラート(30 μl)を加え、室温にて1時間振とうした後、更に水(30 μl)、メタノール(200 μl)加え、室温にて1時間振とうした。酢酸で中和した後、順相HPLC条件2にて分析した。クロマトグラムを図21及び22に示す。1糖(化合物88)のピーク(溶出時間(1)27.5分、(2)27.2分)、2糖(化合物100)のピーク(溶出時間(1)21.7分、(2)21.5分)の積分値の比は、(1)45:55、(2)59:41であった。シングルピークであるが、例33[2糖目の導入(Gal 1-3Gal)]でDCMを溶媒に用いた時の結果より、(1)のピークは、の混合物である。(2)のピークが混合物であるかは不明。CPMEを溶媒に用いることにより反応率が低下した。

10

【 0 2 3 3 】

例 5 0

Gal 1-4Galでの検討

例49と同様に、2つのポリプロピレン製の反応容器に4位OH樹脂(化合物94, 5 mg)、ガラクトースドナー(化合物33, 14.2 mg, 0.014 mmol)、NIS (9.3 mg, 0.041 mmol)をそれぞれ入れた。(1)の容器には CH_2Cl_2 (100 μl)、(2)の容器にはCPME (100 μl)をそれぞれ加え、-30 にした。そこに、TfOH (3.7 μl , 0.042 mmol)を加え、-30 で1日振とうさせた。反応液を減圧除去した後、DMF、DCMで樹脂を洗った。その後、DCM (200 μl)、ナトリウムメチラート(30 μl)を加え、室温にて1時間振とうした後、更に水(30 μl)、メタノール(200 μl)加え、室温にて1時間振とうした。酢酸で中和した後、順相HPLC条件2にて分析した。クロマトグラムを図23-24に示す。1糖(化合物88)のピーク(溶出時間(1)27.2分、(2)27.1分)、2糖(化合物102)のピーク前(溶出時間(1)(2)20.2分)、ピーク後(溶出時間(1)(2)20.7分)の積分値の比は、(1)39:32:29、(2)65:16:19であった。2糖のピークが割れていることより明らかにとの混合物であった。溶媒をCPMEにしてもこの割れたピークはシングルピークにならず、ただ収率が低下したのみであった。つまり、CPMEをただ用いただけでは選択性は得られない。

20

30

【 0 2 3 4 】

G. 結合の検討2

選択的に 結合を形成するために溶媒をエーテル系溶媒であり、樹脂を良く膨潤させることが出来るcyclopentyl methyl ether (CPME)を用い、さらにドナーとしてリン酸エステルドナーを用いて検討を行った。

【 0 2 3 5 】

例 5 1

Gal 1-3(Gal 1-4)Galでの検討

3つのポリプロピレン製の反応容器に、2糖の4位OH樹脂(化合物107, 9.1 mg)、ガラクトースリン酸エステルドナー(化合物38, 15 mg, 0.020mmol)、CPME (50 μl)をそれぞれ加え、(1)、(2)は-15、(3)は-30 にした。そこに、TMSOTf ((1)11 μl , 0.061 mmol、(2)25 μl , 0.138 mmol、(3)25 μl , 0.138 mmol)を加え、(1)、(2)は-15、(3)は-30 で1日振とうさせた。反応液を減圧除去した後、DMF、DCMで樹脂を洗った。その後、DCM (200 μl)、ナトリウムメチラート(30 μl)を加え、室温にて1時間振とうした後、更に水(30 μl)、メタノール(200 μl)加え、室温にて1時間振とうした。酢酸で中和した後、順相HPLC条件2にて解析及び精製した。クロマトグラムを図25-27に示

40

50

す。1糖(化合物88)のピーク(溶出時間(1)27.9分、(2)27.7分、(3)27.7分)、2糖(化合物96)のピーク(溶出時間(1)34.3分、(2)34.0分、(3)34.0分)、3糖(化合物131)のピーク(溶出時間(1)26.7分、(2)26.3分、(3)26.4分)の積分値の比は、(1)24:33:43、(2)29:46:25、(3)33:55:12であった。(1)は3糖を単離精製(化合物131, 0.68 mg, 23%全17段階)した。NMRより、100%で結合していることが確認された。つまり、リン酸エステルドナーを用い、CPME溶媒中、-15℃でドナーに対して3当量のTMSOTfを使うことにより、収率良くさらに、100%結合選択的に縮合させることが出来た。

【0236】

Gal 1-3Gal 1-4Gal (化合物131)

$^1\text{H-NMR}$ (800MHz, D_2O) (ppm); 1.82 (m, 2H, $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}$), 3.35 (m, 2H, $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}$), 3.50 (dd, 1H, $J_{2,3}$ 9.9 Hz, $J_{3,4}$ 3.3 Hz, H-3b), 3.51 (t, 1H, $J_{1,2} = J_{2,3}$ 7.3 Hz, H-2b), 3.75 (dd, 1H, $J_{2,3}$ 10.1 Hz, $J_{3,4}$ 2.6 Hz, H-3a), 3.80 (d, 1H, $J_{3,4}$ 3.1 Hz, H-4b), 3.86 (dd, 1H, $J_{2,3}$ 10.4 Hz, $J_{3,4}$ 3.3 Hz, H-3c), 3.90 (broad d, 1H, H-4c), 4.10 (d, 1H, $J_{3,4}$ 2.6 Hz, H-4a), 4.27 (t, 1H, $J_{5,6} = J_{6,1}$ 6.8 Hz, H-5c), 4.36 (d, 1H, $J_{1,2}$ 7.8 Hz, H-1a), 4.45 (d, 1H, $J_{1,2}$ 7.0 Hz, H-1b), 4.46, 4.51 (2d, 2H, J_{gem} 11.6 Hz, $\text{CH}_2\text{-Bn-6c}$), 4.60, 4.63 (2d, 2H, J_{gem} 10.9 Hz, $\text{CH}_2\text{-Bn-2c}$), 5.19 (d, 1H, $J_{1,2}$ 3.5 Hz, H-1c), 7.25-7.35 (m, 10H, 2Ph-Bn), 7.67, 7.96 (2d, 4H, $J_{o,m}$ 8.6 Hz, $\text{COC}_6\text{H}_4\text{COOH}$),

【0237】

$^{13}\text{C-NMR}$ (200MHz, D_2O) (ppm); 28.23 ($\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}$), 37.24 ($\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}$), 60.48, 61.06 (C-6a, b), 67.81 ($\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}$), 68.20 (C-6c), 68.50 (C-3c), 68.60 (C-4b), 68.94 (C-5c), 69.29 (C-4c), 70.44 (C-2a), 70.99 (C-2b), 72.55 (C-3b), 73.03 ($\text{CH}_2\text{-Bn-6c}$), 73.79 ($\text{CH}_2\text{-Bn-2c}$), 75.06, 75.15 (C-5a, b), 76.53 (C-4a), 76.89 (C-2c), 81.34 (C-3a), 97.58 (C-1c), 102.48 (C-1a), 104.89 (C-1b), 127.17, 129.75 ($\text{COC}_6\text{H}_4\text{COOH}$), 128.22, 128.42, 128.46, 128.64, 128.67, 128.91 (2CH-Bn), 169.99, 170.16 (2C=O)

HMBC-NMR (800MHz, D_2O)

H-1a $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}$,

H-1b C-3a,

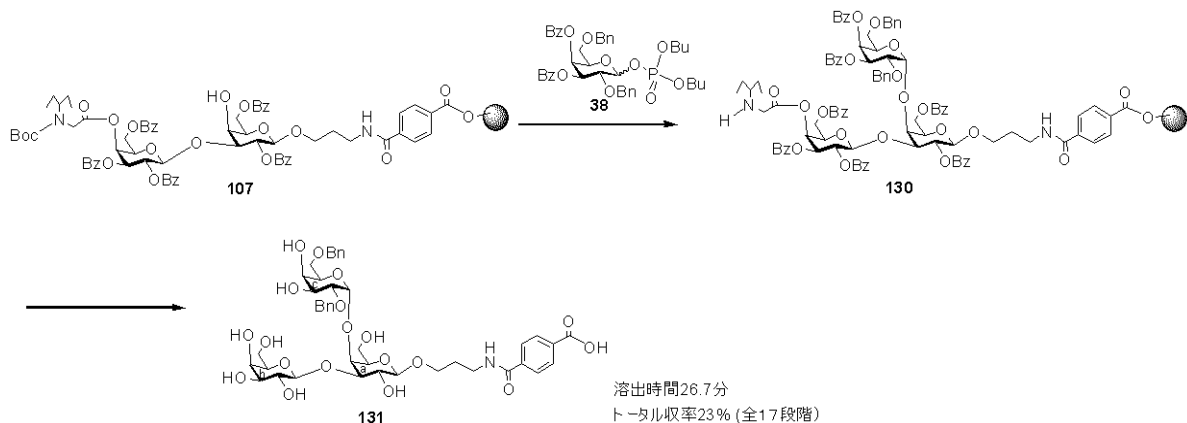
H-1c C-4a

ESI-FT-MS $\text{C}_{43}\text{H}_{54}\text{NO}_{19}^-$ (M-H) $^-$ の計算値: 888.3296、実測値: 888.3299

$[\alpha]_D^{25} +2.6$ (c 0.039, MeOH)

【0238】

【化68】



【0239】

例52

(1)Gal 1-4Gal 1-3Gal、(2)Gal 1-3Gal 1-4Gal、(3)Gal 1-4Gal 1-4Galの選択的合成

2糖Gal 1-3Galの4'位OH樹脂(1)(化合物109, 20 mg)、Gal 1-4Galの3'位O

10

20

30

40

50

H樹脂(2)(化合物104, 20 mg)、Gal 1-4Galの4'位OH樹脂(3)(化合物111, 20 mg)それぞれに、ガラクトースリン酸エステルドナー(化合物38, (1)34.5 mg, 0.045 mmol、(2)33 mg, 0.043 mmol、(3)34.5 mg, 0.045 mmol)、CPME((1)(2)(3)100 μ l)を加え、-15 $^{\circ}$ Cにした。そこに、TMSOTf((1)24.6 μ l, 0.136 mmol、(2)23.5 μ l, 0.130 mmol、(3)24.6 μ l, 0.136 mmol)を加え、-15 $^{\circ}$ Cで1日振とうさせた。反応液を減圧除去した後、DMF、DCMで樹脂を洗った。その後、DCM(400 μ l)、ナトリウムメチラート(60 μ l)を加え、室温にて1時間振とうした後、更に水(60 μ l)、メタノール(400 μ l)加え、室温にて1時間振とうした。酢酸で中和した後、順相HPLC条件2にて目的の3糖を精製した((1)化合物135, 0.62 mg, 9%全20段階、(2)化合物136, 1.22 mg, 18%全15段階、(3)化合物137, 0.50 mg, 7%全18段階)。クロマトグラムを図28-30に示す。

1糖(化合物88)のピーク(溶出時間(1)27.7分、(2)27.7分、(3)27.6分)、2糖(化合物96又は98)のピーク(溶出時間(1)33.9分、(2)32.8分、(3)32.8分)、3糖のピーク(溶出時間(1)25.9分、(2)25.0分、(3)25.1分)の積分値の比は、(1)37:46:17、(2)45:11:44、(3)46:40:14であった。NMRより、いずれにおいても100%で結合していることが確認された。

【0240】

(1)Gal 1-4Gal 1-3Gal(化合物135)

$^1\text{H-NMR}$ (500MHz, CD_3OD) (ppm); 1.93 (m, 2H, $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}$), 3.51 (broad dd, 1H, H-3b), 3.90 (broad s, 2H, H-4b, c), 3.94 (dd, 1H, $J_{2,3}$ 10.2 Hz, $J_{3,4}$ 3.3 Hz, H-3c), 3.70, 4.01 (2m, 2H, $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}$), 4.08 (d, 1H, $J_{3,4}$ 3.1 Hz, H-4a), 4.31 (d, 1H, $J_{1,2}$ 7.7 Hz, H-1a), 4.35 (broad t, 1H, $J_{5,6}=J_{5,6}$ 6.2 Hz, H-5c), 4.58 (s, 2H, CH_2Ph -6c), 4.71, 4.80 (2d, 2H, CH_2Ph -2c), 4.95 (d, 1H, $J_{1,2}$ 3.7 Hz, H-1c-), 7.23-7.45 (m, 10H, $2\text{CH}_2\text{Ph}$), 7.86, 8.05 (2d, 4H, $J_{o,m}$ 8.4 Hz, $\text{COC}_6\text{H}_4\text{COOH}$),

【0241】

$^{13}\text{C-NMR}$ (125MHz, CD_3OD) (ppm); 30.28 ($\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}$), 38.50 ($\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}$), 62.37, 62.54 (C-6a, b), 68.60 ($\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}$), 69.60 (C-4a), 70.39 (C-6c), 70.74 (C-3c), 71.37 (C-4c), 71.51 (C-5c), 71.62 (C-2a), 73.31 (C-2b), 74.36 ($\text{CH}_2\text{-Bn}$ -6c), 74.67 (C-3b), 74.86 ($\text{CH}_2\text{-Bn}$ -2c), 76.33, 76.49 (C-5a, b), 78.06 (C-2c), 81.25 (C-4b), 85.20 (C-3a), 101.33 (C-1c), 104.54 (C-1a), 106.62 (C-1b), 128.17, 130.67 ($\text{C}_6\text{H}_4_{o,m}$), 128.67, 128.90, 128.95, 129.40, 129.46 (CH-Bn), 169.56 (2C=O)

HMBC-NMR (500MHz, CD_3OD)

H-1a $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}$,

H-1b C-3a,

H-1c C-4b

ESI-FT-MS $\text{C}_{43}\text{H}_{54}\text{NO}_{19}^-$ (M-H) $^-$ の計算値: 888.3296、実測値: 888.3292

$[\alpha]_D^{25} +17.2$ (c 0.047, MeOH)

【0242】

(2)Gal 1-3Gal 1-4Gal(化合物136)

$^1\text{H-NMR}$ (500MHz, CD_3OD) (ppm); 1.91 (m, 2H, $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}$), 3.46 (m, 1H, H-5b), 3.53 (m, 1H, H-2a), 3.54-3.59 (m, 2H, H-3a 及び H-5a), 3.59 (dd, 1H, $J_{2,3}$ 9.5 Hz, $J_{3,4}$ 3.3 Hz, H-3b), 3.64 (m, 2H, H-6c), 3.66, 3.97 (2m, 2H, $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}$), 3.66, 3.90 (2m, 2H, H-6a), 3.68, 3.78 (2m, 2H, H-6b), 3.73 (dd, 1H, $J_{1,2}$ 8.0 Hz, $J_{2,3}$ 9.5 Hz, H-2b), 3.79 (dd, 1H, $J_{1,2}$ 3.9 Hz, $J_{2,3}$ 10.1 Hz, H-2c), 3.91 (broad d, 2H, H-4b 及び H-4c), 4.02 (m, 1H, H-3c), 4.03 (m, 1H, H-4a), 4.24 (d, 1H, $J_{1,2}$ 7.3 Hz, H-1a), 4.36 (broad t, 1H, $J_{5,6}=J_{5,6}$ 6.2 Hz, H-5c), 4.46 (d, 1H, $J_{1,2}$ 7.9 Hz, H-1b), 4.54, 4.57 (2d, 2H, J_{gem} 12.0 Hz, CH_2Ph), 4.70, 4.79 (2d, 2H, J_{gem} 11.4 Hz, CH_2Ph '), 5.02 (d, 1H, $J_{1,2}$ 3.8 Hz, H-1c-), 7.23-7.44 (m, 10H, $2\text{CH}_2\text{Ph}$), 7.88, 8.09 (2m, 4H, $\text{COC}_6\text{H}_4\text{COOH}$)

【0243】

$^{13}\text{C-NMR}$ (125MHz, CD_3OD) (ppm); 30.30 ($\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}$), 38.37 ($\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}$), 61.5

5 (C-6a), 62.56 (C-6b), 66.62 (C-4b), 68.48 ($\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}$), 70.47 (C-5c 及び C-6c), 70.75 (C-3c), 71.41 (C-4c), 71.62 (C-2b), 73.51 (C-2a), 74.05 (CH_2Ph), 74.73 ($\text{CH}_2\text{Ph}'$), 75.38, 75.72 (C-3a 及び C-5a), 76.63 (C-5b), 77.89 (C-2c), 80.12 (C-4a), 80.45 (C-3b), 95.90 (C-1c), 104.88 (C-1a), 106.82 (C-1b), 128.39, 130.87 (COC_6H_4 o,m), 128.89, 129.44, 129.52, 129.78 (CH-Bn), 168.91, 169.32 (2C=O)

【 0 2 4 4 】

HMBC-NMR (500MHz, CD_3OD)

H-1a $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}$,

H-1b C-4a,

H-1c C-3b

10

ESI-FT-MS $\text{C}_{43}\text{H}_{54}\text{NO}_{19}^-$ (M-H)⁻ の計算値 : 888.3296、実測値 : 888.3299

[]_D +47.5 (c 0.08, MeOH)

【 0 2 4 5 】

(3)Gal 1-4Gal 1-4Gal (化合物 1 3 7)

¹H-NMR (500MHz, CD_3OD) (ppm); 1.92 (m, 2H, $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}$), 3.49 (m, 1H, H-3b), 3.54 (m, 1H, H-5a), 3.57 (m, 2H, H-2a 及び H-3a), 3.60 (m, 1H, H-5b), 3.61 (m, 1H, H-6c), 3.64 (m, 1H, H-2b), 3.65, 3.97 (2m, 2H, $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}$), 3.66, 3.88 (2m, 2H, H-6a), 3.71, 3.83 (2m, 2H, H-6b), 3.75 (dd, 1H, $J_{1,2}$ 3.7 Hz, $J_{2,3}$ 10.2 Hz, H-2c), 3.85 (d, 1H, $J_{3,4}$ 2.6 Hz, H-4b), 3.88 (m, 1H, H-4c), 3.94 (dd, 1H, $J_{2,3}$ 10.2 Hz, $J_{3,4}$ 3.3 Hz, H-3c), 4.03 (broad s, 1H, H-4a), 4.26 (d, 1H, $J_{1,2}$ 7.6 Hz, H-1a), 4.32 (broad t, 1H, H-5c), 4.46 (d, 1H, $J_{1,2}$ 7.7 Hz, H-1b), 4.55, 4.58 (2d, 2H, J_{gem} 12.3 Hz, CH_2Ph), 4.68, 4.78 (2d, 2H, J_{gem} 11.6 Hz, $\text{CH}_2\text{Ph}'$), 4.93 (d, 1H, $J_{1,2}$ 3.7 Hz, H-1c), 7.23-7.43 (m, 10H, $2\text{CH}_2\text{Ph}$), 7.88, 8.09 (2m, 4H, $\text{COC}_6\text{H}_4\text{COOH}$)

20

【 0 2 4 6 】

¹³C-NMR (125MHz, CDCl_3) (ppm); 30.35 ($\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}$), 38.29 ($\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}$), 61.62 (C-6a), 62.46 (C-6b), 68.30 ($\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}$), 70.37 (C-6c), 70.58 (C-3c), 71.35 (C-4c), 71.60 (C-5c), 73.38 (C-2a), 73.90 (C-2b), 74.34 (CH_2Ph), 74.52 ($\text{CH}_2\text{Ph}'$), 75.25 (C-3a), 75.38 (C-3b), 75.73 (C-5a), 76.73 (C-5b), 78.07 (C-2c), 80.22 (C-4a), 80.74 (C-4b), 101.09 (C-1c), 104.86 (C-1a), 107.22 (C-1b), 128.40, 130.86 (COC_6H_4 o,m), 128.72, 128.80, 129.01, 129.34, 129.44, 129.46 (CH-Bn), 168.91, 169.34 (2C=O),

30

HMBC-NMR (500MHz, CD_3OD)

H-1a $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}$,

H-1b C-4a,

H-1c C-4b

ESI-FT-MS $\text{C}_{43}\text{H}_{54}\text{NO}_{19}^-$ (M-H)⁻ の計算値 : 888.3296、実測値 : 888.3295

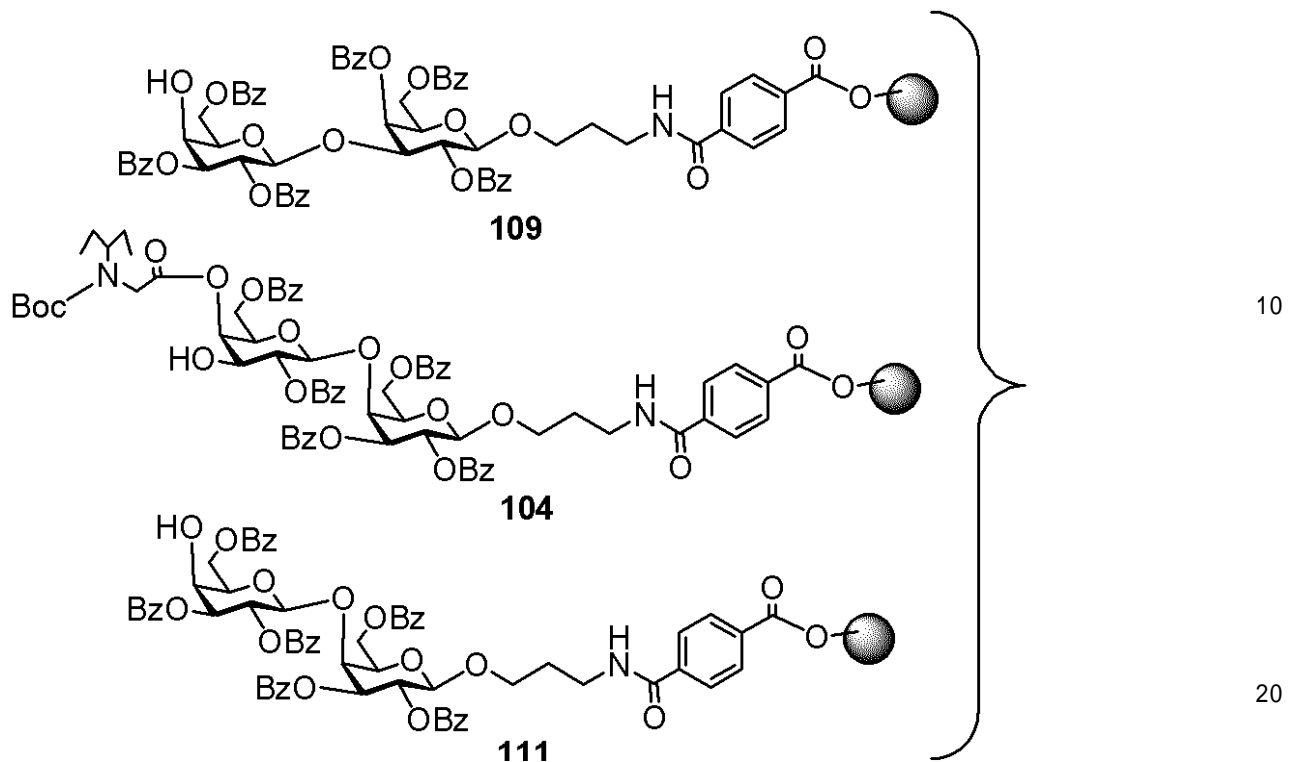
[]_D +10.3 (c 0.039, MeOH)

40

【 0 2 4 7 】

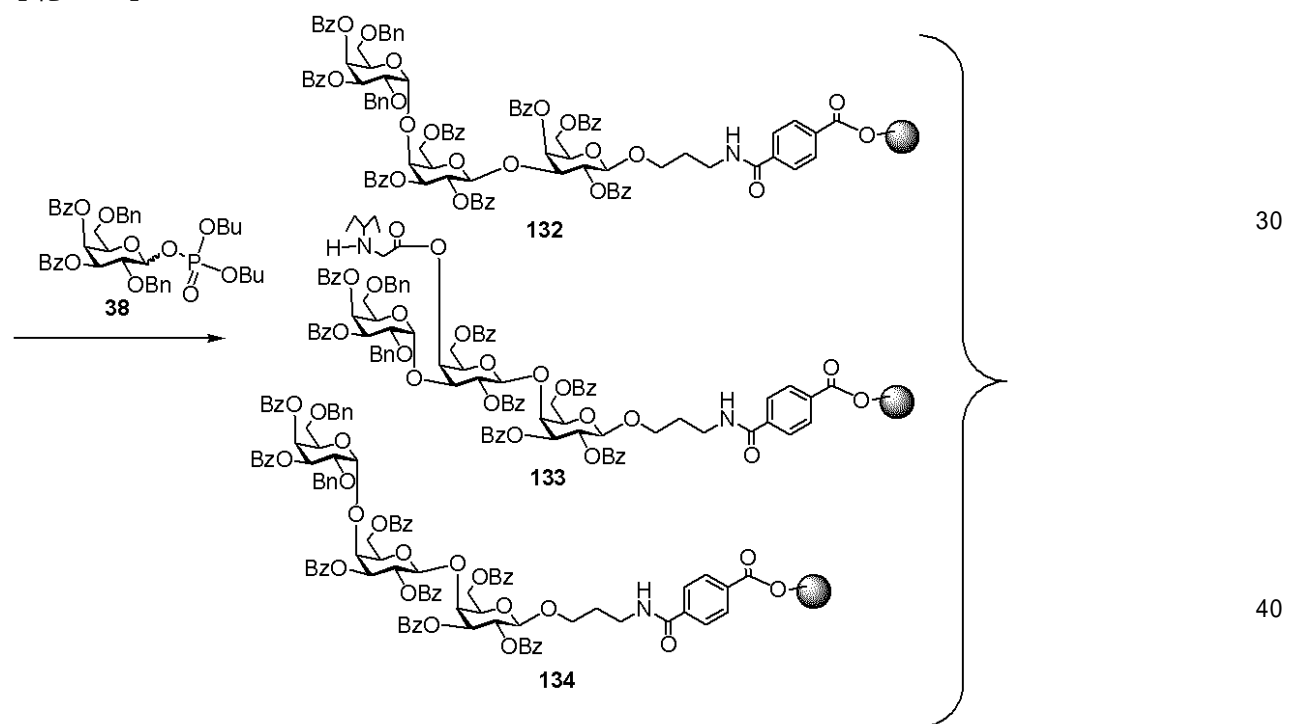
50

【化69】



【0248】

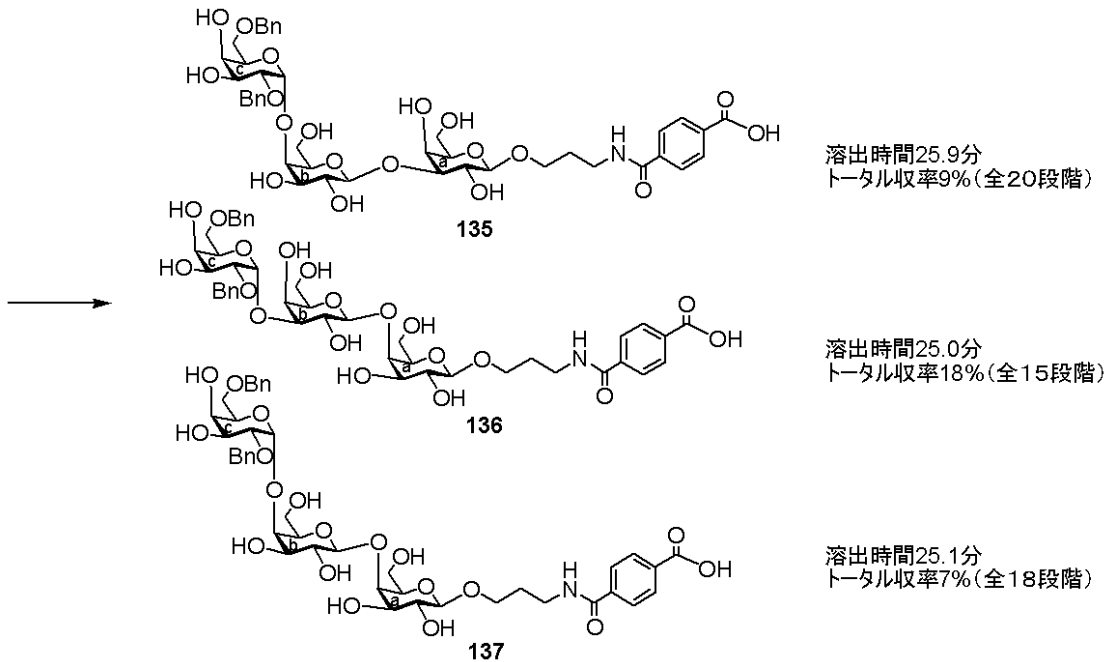
【化70】



【0249】

50

【化71】



10

【0250】

H. ライブラリー合成のまとめ

今回発明した組み合わせにてBoc(Y)m基(mはYの重合度を示す1以上の整数)と、中性又は塩基性で脱離可能な保護基Wの代表としてFmoc(Y)基を用いることにより、位置選択的に目的の糖鎖を得ることに成功した。つまり、これにより、Boc(Y)m基に影響せずに除去可能な中性又は塩基性で脱離可能な保護基一般が、Fmoc(Y)基の代わりに使用可能であることが分かる。さらに、3糖目のガラクトースを選択的に結合できる条件を確立し、体を単一化合物として得ることに成功した。ここで示した全10種類の化合物以外の、残りのライブラリー計10種類も、この方法により合成に成功した。それによりガラクトースの3,4位結合からなる3糖ライブラリー、全20種類すべての合成に成功した。

20

30

【0251】

I. 自動合成

分岐を有し、3種類の単糖からなる3糖を位置及び、立体選択的に自動合成できたことを以下の実施例で示す。

【0252】

パーツの合成

例53

化合物140の合成

公知の方法(R. U. Lemieux, R. M. Ratcliffe, Can. J. Chem., 57, 1244 (1979); G. Grundler, R. R. Schmidt, Liebigs Ann. Chem., 1826-1847 (1984) など)又はこれらに記載の方法に準じて得られる化合物139(22.6g, 47.5mmol, $\alpha/\beta = 7:3$)のジクロロメタン(100ml)溶液に0 攪拌下、PhSH(9.75ml, 95.0mmol)及びTMSOTf(25.9 μ l, 0.143mmol)を加えた。20分後、室温に戻し2時間攪拌した。飽和重曹水溶液を加え、反応混合物をクロロホルムで2回抽出した。有機層を合わせて飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサンのみからヘキサン:酢酸エチル=3:1)にて精製し、白色粉末状の化合物140(21.3g, 100%)を $\alpha/\beta = 4:1$ の混合物として得た。

40

【0253】

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3) ; 1.98, 2.07, 2.16 (each s, each 2.4H, $\text{CH}_3\text{-C(=O)-}$, 体), 2.03, 2.04, 2.09 (each s, each 0.6H, $\text{CH}_3\text{-C(=O)-}$, 体), 3.65 (t, 0.2H, $\text{J}=10.0$

50

Hz, H-2, 体), 3.89 (brt, 0.2H, J=0.8 及び 6.8Hz, H-5, 体), 4.07-4.20 (m, 2H, H-6, 体及び 体), 4.32 (dd, 0.8H, J=5.6 及び 11.2Hz, H-2, 体), 4.53 (d, 0.2 H, J=10.0Hz, H-1, 体), 4.76 (brt, 0.8H, J=0.8 及び 6.4Hz, H-5, 体), 4.87 (dd, 0.2H, J=3.2 及び 10.4Hz, H-3, 体), 5.18 (dd, 0.8H, J=3.2 及び 10.8Hz, H-3, 体), 5.35 (brd, 0.2H, J=0.8 及び 2.8Hz, H-4, 体), 5.48 (brd, 0.8H, J=1.2 及び 3.2Hz, H-4, 体), 5.70 (d, 0.8H, J=5.2Hz, H-1, 体) 7.26-7.64 (m, 5H, aromatic proton);

【 0 2 5 4 】

^{13}C NMR (100MHz, CDCl_3) ; 20.6($\text{CH}_3\text{-C(=O)-}$,), 58.1 (C-2,), 59.4 (C-2,), 61.6, 61.7 (C-6,), 66.5 (C-4,), 67.46 (C-4,), 67.53 (C-5,), 70.1 (C-3,), 73.0 (C-3,), 74.4 (C-5,), 86.5 (C-1,), 86.9 (C-1,), 128.0, 128.6, 129.0, 129.1, 132.4, 132.5, 133.57 (aromatic,), 169.6, 169.7, 169.9, 170.0, 170.3, 170.4 ($\text{CH}_3\text{-C(=O)-}$,);

ESI-FT-MS $\text{C}_{18}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}_7\text{SNa}^+$ (M+Na) $^+$ の計算値 : 446.0992、実測値 : 446.0991

【 0 2 5 5 】

例 5 4

化合物 1 4 1 の合成

上記で得た化合物 1 4 0 (20.0g, 47.2mmol) のメタノール (200ml) 溶液に28%ナトリウムメチラート-メタノール溶液 (10ml) を加えた。室温で1時間攪拌した後、ダウエックス50W-X8 (20g) を加え、10分間攪拌した。これを濾過し、メタノールで濾物を洗った後、濾液及び洗液を合わせて濃縮し、さらにトルエンを加えて濃縮操作を2回行った。真空乾燥させた後、N,N-ジメチルホルムアミドを加え溶解させた。これにベンズアルデヒドジメチルアセタール (18.0ml, 120mmol) 及び硫酸 (1.02ml, 19.2mmol) を加えた。室温で2時間攪拌した後、トルエンを加え濃縮した。得られた残渣に飽和重曹水溶液を加え、ヘキサン-酢酸エチル混合溶媒で2回抽出した。有機層を合わせて飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルムのみからクロロホルム : アセトン = 1 0 0 : 1) にて精製し、フォーム状の化合物 1 4 1 (体, 8.80g, 48.4%) 及び淡黄色シロップ状の化合物 1 4 2 (体, 3.54g, 19.5%) を得た。

【 0 2 5 6 】

化合物 1 4 1 (体)

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) ; 2.58 (d, 1H, $J_{3,3\text{-OH}}=10.4\text{Hz}$, 3-OH), 4.01 (dt, 1H, $J_{2,3}=10.4\text{Hz}$, $J_{3,4}=3.6\text{Hz}$, H-3), 4.11 (dd, 1H, $J_{5,6A}=2.0\text{Hz}$, $J_{\text{gem}}=12.8\text{Hz}$, H-6A), 4.19 (dd, 1H, $J_{1,2}=5.4\text{Hz}$, $J_{2,3}=10.4\text{Hz}$, H-2), 4.24 (dd, 1H, $J_{5,6B}=1.6\text{Hz}$, $J_{\text{gem}}=12.8\text{Hz}$, H-6B), 4.25 (brs, 1H, H-5), 4.32 (dd, 1H, $J_{3,4}=3.6\text{Hz}$, $J_{4,5}=0.8\text{Hz}$, H-4), 5.60 (s, 1H, benzylic proton), 5.75 (d, 1H, $J_{1,2}=5.4\text{Hz}$, H-1), 7.23-7.53 (m, 10 H, Ar);

^{13}C NMR (100MHz, CDCl_3) ; 61.5 (C2), 63.7 (C5), 69.2 (C6), 69.6 (C3), 75.2 (C4), 87.3 (C1), 101.4 (benzylic), 126.3, 126.6, 127.5, 128.3, 128.4, 129.2, 129.5, 130.9, 131.2, 133.7, 137.2 (Ar);

ESI-FT-MS $\text{C}_{19}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}_4\text{SNa}^+$ (M+Na) $^+$ の計算値 : 408.0988、実測値 : 408.0989

[]_D +182.5 (c 0.7, CHCl_3)

【 0 2 5 7 】

化合物 1 4 2 (体)

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) ; 2.59 (d, 1H, $J_{3,3\text{-OH}}=9.8\text{Hz}$, 3-OH), 3.52 (brs, 1H, H-5), 3.54 (t, 1H, $J_{1,2}=J_{2,3}=9.8\text{Hz}$, H-2), 3.65 (dt, 1H, $J_{2,3}=9.8\text{Hz}$, $J_{3,4}=3.6\text{Hz}$, H-3), 4.04 (dd, 1H, $J_{5,6A}=1.8\text{Hz}$, $J_{\text{gem}}=10.8\text{Hz}$, H-6A), 4.19 (dd, 1H, $J_{3,4}=3.6\text{Hz}$, $J_{4,5}=0.8\text{Hz}$, H-4), 4.40 (dd, 1H, $J_{5,6B}=1.6\text{Hz}$, $J_{\text{gem}}=10.8\text{Hz}$, H-6B), 4.42 (d, 1H, $J_{1,2}=9.6\text{Hz}$, H-1), 5.54 (s, 1H, benzylic proton), 7.26-7.76 (m, 10H, Ar);

10

20

30

40

50

^{13}C NMR (100MHz, CDCl_3) ; 62.1 (C2), 69.3 (C6), 69.9 (C5), 73.2 (C3), 74.5 (C4), 85.1 (C1), 101.4 (benzylic), 126.3, 126.5, 128.3, 128.5, 129.0, 129.5, 130.4, 134.3, 137.0, 137.4 (Ar);

【 0 2 5 8 】

ESI-FT-MS $\text{C}_{19}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}_4\text{SNa}^+$ (M+Na) $^+$ の計算値 : 408.0988、実測値 : 408.0989

[]_D -12.1 (c 1.3, CHCl_3)

【 0 2 5 9 】

例 5 5

化合物 1 4 3 の合成

上記で得た化合物 1 4 1 (8.80g, 22.8mmol) のジクロロメタン (114ml) 溶液に化合物 2 7 (15.1g, 41.0mmol)、DIC (5.00ml, 31.9mmol) 及び DMAP (557mg, 4.56mmol) を加えた。室温で 1 時間攪拌した後、メタノールを加え濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (トルエンのみからトルエン : 酢酸エチル = 4 : 1) にて精製し、フォーム状の化合物 1 4 3 (20.0g, 100%) を得た。

【 0 2 6 0 】

^1H -NMR (400MHz, CDCl_3) ; 0.72-0.79, 0.86-0.93 (m, 6H, $\text{NCH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$), 1.22-1.51 (m, 4H, $\text{NCH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$), 3.58-3.67, 3.98-4.06 (m, 1H, $\text{NCH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$), 3.83, 3.94 (each d, 2H, $J_{gem}=18.8$ 及び 17.5Hz , $\text{NCH}_2\text{C}(=\text{O})-$), 3.94-4.26 (m, 3.5H, H-4, H-5, H-6AB 及び double benzylic proton of Fmoc), 4.35 (brd, 0.5H, H-4), 4.41 (dd, 0.5H, $J=6.1$ 及び 10.6Hz , H-6A), 4.46-4.57 (m, 3.5H, H-2, H-6B 及び $-\text{CH}_2-$ of Fmoc), 5.11, 5.23 (each dd, 1H, $J=3.4$ 及び 11.1Hz , H-3), 5.13, 5.56 (each s, 1H, benzylic proton of benzylideneacetal), 5.80 (d, 1H, $J_{1,2}=5.3\text{Hz}$, H-1), 7.15-7.61, 7.73-7.79 (m, 18H, Ar);

^{13}C -NMR (100MHz, CDCl_3) ; 10.9, 11.0, 21.5, 25.7, 25.8, 25.9, 26.0, 26.1, 43.4 ($\text{NCH}_2\text{C}(=\text{O})-$), 47.2, 47.3, 47.4, 47.5 (double benzylic of Fmoc), 52.0, 58.0 (C2), 59.6, 60.0, 63.3, 63.5 (C5), 67.2, 67.3, 67.9 ($-\text{CH}_2-$ of Fmoc), 69.0, 69.1 (C6), 71.6, 71.9 (C3), 73.0, 73.2 (C4), 87.2, 87.3 (C1), 100.8, 100.9 (benzylic of benzylidene acetal), 119.9, 120.0, 124.5, 124.8, 124.9, 125.3, 126.0, 126.1, 126.3, 127.0, 127.1, 127.2, 127.5, 127.6, 127.8, 128.1, 128.2, 128.5, 129.1, 129.2, 131.3, 133.2, 133.4, 137.0, 137.4, 137.9, 141.3, 141.4, 143.9, 144.0, 144.1, 144.2, 156.6, 156.9, 157.0, 169.2, 169.4, 170.4;

MALDI-TOF MS $\text{C}_{41}\text{H}_{42}\text{N}_4\text{O}_7\text{SNa}^+$ (M+Na) $^+$ の計算値 : 757.2666、実測値 : 757.2666

[]_D +98.2 (c 1.1, CHCl_3)

【 0 2 6 1 】

例 5 6

化合物 1 4 4 の合成

得られた化合物 1 4 3 (8.00g, 10.9mmol) のジクロロメタン (39.1ml) 溶液に 0 攪拌下、1.09M ボラン-テトラヒドロフラン錯体、テトラヒドロフラン溶液 (50.0ml, 54.5mmol) を加えた。1 分間攪拌後、1.10M トリフルオロメタンスルホン酸ジブチルポリリル、ジクロロメタン溶液 (10.9ml, 12.0mmol) を加えた。0 で 3 0 分間攪拌し、さらに室温で 1 時間攪拌した後、氷で冷却し注意深くメタノールを加え一晩攪拌した。これを濃縮した後、再びメタノールを加え濃縮し、残渣に飽和重曹水溶液を加え、酢酸エチルで 2 回抽出した。有機層を合わせて飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル = 3 : 1) にて精製し、フォーム状の化合物 1 4 4 (4.61g, 57.5%) を得た。

【 0 2 6 2 】

^1H -NMR (400MHz, CDCl_3) ; 0.75, 0.85, 0.90, 0.93 (each t, 6H, $J=7.6\text{Hz}$, $\text{NCH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$), 1.19-1.53 (m, 4H, $\text{NCH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$), 1.25, 1.36 (each t, 1H, $J=7.2\text{Hz}$, 6-OH), 3.38-3.52 (m, 1H, H-6A), 3.59-3.68 (m, 2H, H-6B 及び $\text{NCH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$), 3.71, 3.94 (ABq, 2H, $J_{gem}=17.2\text{Hz}$, $\text{NCH}_2\text{C}(=\text{O})-$), 3.97, 4.10 (brd, 1H, H-4), 4.23-4.59 (m, 5

H, H-2, H-5, -CH₂- of Fmoc 及び double benzylic proton of Fmoc), 4.60, 4.87 (ABq, 2H, J_{gem}=11.6Hz, benzylic proton of Bn), 5.15, 5.22 (each dd, 1H, J =2.8 及び 10.8Hz, H-3), 5.67 (d, 1H, J_{1,2}=5.6Hz, H-1), 7.14-7.59 (m, 16H, Ar), 7.74-7.78 (m, 2H, Ar);

¹³C-NMR (100MHz, CDCl₃) ; 10.9, 11.1, 25.8, 26.0, 26.3, 43.4, 44.0 (NCH₂C(=O)-), 47.3, 47.4, (double benzylic of Fmoc), 58.7, 58.8 (C2), 59.8, 60.1, (NCH(CH₂CH₃)₂), 61.7 (C6), 67.4, 67.9 (-CH₂- of Fmoc), 71.5 (C5), 73.8, 73.9 (C3), 74.7, 74.9 (C4), 75.2 (benzylic of Bn), 87.0, 87.1 (C1), 119.9, 120.0, 124.8, 124.9, 125.2, 127.1, 127.7, 127.8, 127.9, 128.0, 128.2, 128.6, 129.2, 132.6, 132.7, 137.2, 137.6, 141.3, 141.4, 143.9, 144.0, 156.5, 157.0, 169.2;

MALDI-TOF MS C₄₁H₄₄N₄O₇SNa⁺ (M+Na)⁺ の計算値 : 759.2823、実測値 : 759.2823

[α]_D +102.9 (c 0.9, CHCl₃);

【 0 2 6 3 】

例 5 7

化合物 1 4 5 の合成

化合物 1 4 4 (4.61g, 6.26mmol) のジクロロメタン (63ml) 溶液に 0 攪拌下、化合物 5 (2.15g, 8.76mmol)、DIC (1.27ml, 8.11mmol) 及び DMAP (76mg, 0.622mmol) を加えた。室温に戻して 18 時間攪拌した後、水を加えクロロホルムで 2 回抽出した。有機層を合わせて飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル = 4 : 1 からヘキサン : 酢酸エチル = 3 : 1) にて精製し、フォーム状の化合物 1 4 5 (5.75g, 95.4%) を得た。

【 0 2 6 4 】

¹H NMR (400MHz, CDCl₃) ; 0.72-0.95 (m, 12H, 2(NCH(CH₂CH₃)₂)), 1.17-1.51 (m, 8H, 2(NCH(CH₂CH₃)₂)), 1.35, 1.44 (each s, 9H, ^tBu), 3.46, 3.48 (each ABq, 2H, J =1 7.2 及び 18.8Hz, NCH₂C(=O)-), 3.58, 3.59 (each d, 2H, J =8.8 及び 6.4Hz, NCH₂C(=O)-), 3.61-3.73, 3.86-3.98, 4.00-4.13 (m, 2H, 2(NCH(CH₂CH₃)₂)), 3.88-3.97, 3.99-4.07 (m, 1H, H-5), 3.86-3.95, 4.08-4.13 (m, 1H, H-4), 4.13-4.32 (m, 3H, H-6 及び double benzylic proton of Fmoc), 4.37-4.59 (m, 3H, H-2 及び -CH₂- of Fmoc), 4.5 5 及び 4.84, 4.59 及び 4.98 (ABq, 2H, each J =11.6Hz, benzylic proton), 5.12 及 及び 5.20 (dt 及び brdd, 1H, J =10.6Hz, 3.2Hz 及び J =10.1Hz, 2.3Hz, H-3), 5.66 及 及び 5.68 (each d, 1H, J =4.0Hz 及び J =3.8Hz, H-1), 7.17-7.43 (m, 12H, Ar), 7.45-7.51 (m, 2H, Ar), 7.54-7.60 (m, 2H, Ar), 7.73-7.78 (m, 2H, Ar);

¹³C NMR (100MHz, CDCl₃) ; 10.9, 11.0, 11.1, 11.2, 25.8, 25.9, 26.0, 26.3, 28.2, 28.4, 43.3, 43.5, 44.0 (2NCH₂C(=O)-), 47.3, 47.4 (double benzylic of Fmoc), 58.2, 58.5, 58.6, 58.8 (C5), 59.8, 59.9, 60.1 (2NCH(CH₂CH₃)₂), 62.7, 63.0, 63.1 (C6), 67.4, 67.9 (-CH₂- of Fmoc), 69.3 (C2), 73.5, 73.6 (C3), 73.9, 74.1 (C4), 74.7, 74.8, 75.1, 75.3, 75.4 (benzylic of 2Bn), 80.0, 80.1, 86.9, 87.0, 87.1 (C1), 119.1, 120.0, 121.4, 124.8, 124.9, 125.0, 125.1, 127.0, 127.1, 127.6, 127.7, 127.9, 128.0, 128.2, 128.3, 128.5, 129.0, 129.1, 132.0, 133.0, 133.1, 133.2, 137.0, 137.3, 137.6, 137.7, 141.3, 141.4, 143.9, 144.0, 155.6, 156.2, 156.5, 157.0, 169.0, 169.1, 169.6, 169.7, 169.9;

ESI-FT-MS C₅₃H₆₅N₅O₁₀SNa⁺ (M+Na)⁺ の計算値 : 986.4344、実測値 : 986.4344

[α]_D +94.0 (c 1.4, CHCl₃)

【 0 2 6 5 】

例 5 8

化合物 1 4 6 の合成

上記で得た化合物 1 4 5 (1.99g, 22.8mmol) のジクロロメタン (20.7ml) 溶液に NIS (700mg, 3.11mmol) 及び りん酸ジブチル (714 μ l, 3.73mmol) を加えた。-35 攪拌下、TfOH (73.4 μ l, 0.826mmol) を加え、同温度にて 40 分間攪拌した。飽和重曹水溶液及び飽

和チオ硫酸ナトリウム水溶液を加えて室温に戻し、酢酸エチルで2回抽出した。有機層を合わせて飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル = 3 : 1 からヘキサン：酢酸エチル = 2 : 1）にて精製し、アモルファス状の化合物 146（2.04g, 92.3%）を得た。

【 0 2 6 6 】

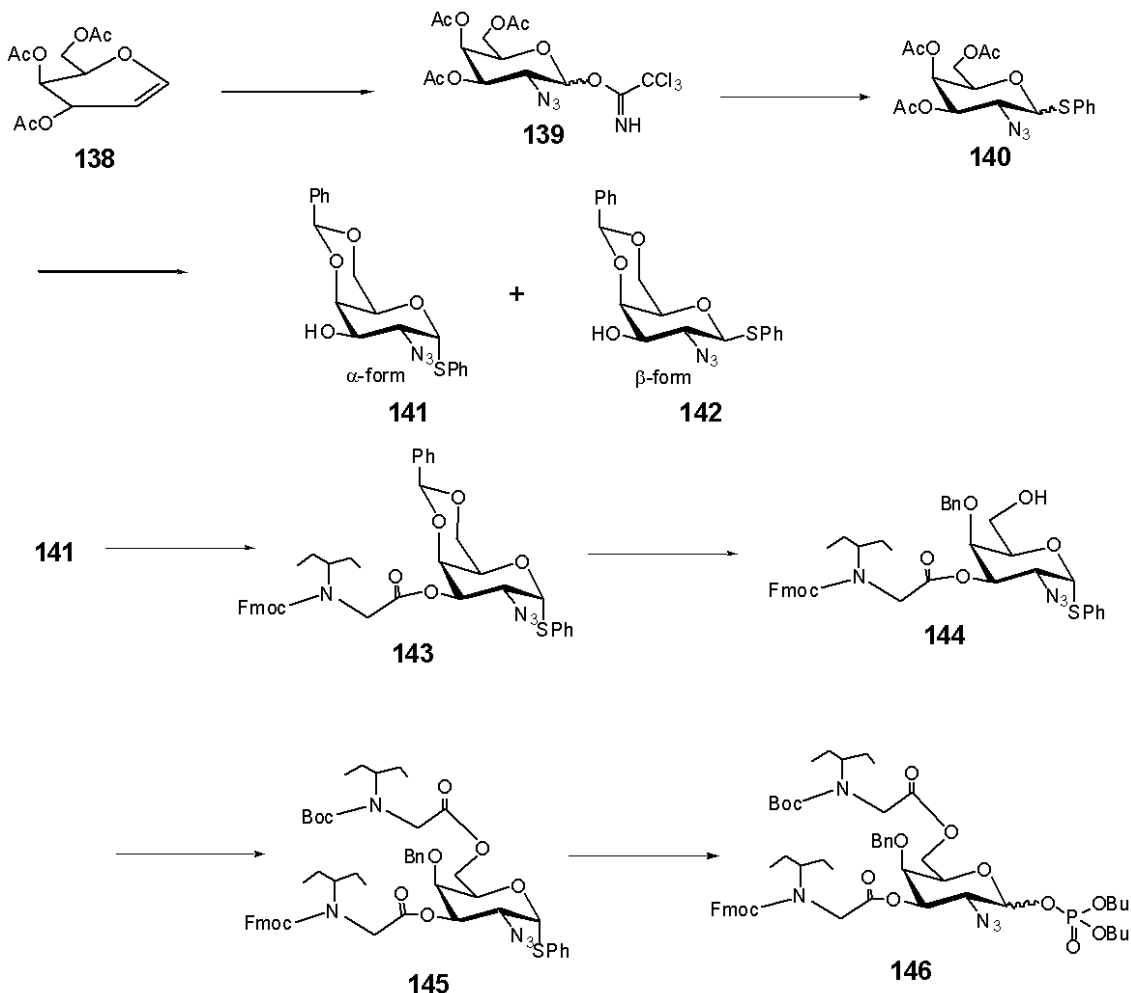
^1H NMR (400MHz, CDCl_3) ; 0.72-0.97, 1.18-1.49, 1.61-1.72 (m, 47H 2Bu, ^tBu , 4Et), 3.47-4.27 (m, 9H, 2(NCH(CH₂CH₃)₂), 2(NCH₂C(=O))), -CH₂- of Fmoc, double benzylic proton of Fmoc), 3.78-4.08 (m, 1H, H-2), 3.88-4.06 (m, 1H, H-4), 4.18-4.26 (m, 1H, H-5), 4.4-4.48, 4.50-4.56 (m, 2H, H-6), 4.56-4.62, 4.81-4.89 (m, 2.25H, H-3 及び benzylic proton), 5.04 (t, 0.25H, $J_{1,2} = J_{1,PO} = 7.8\text{Hz}$, H-1), 5.35 (ddd, 0.75H, $J_{1,3} = 2.8\text{Hz}$ (long range), $J_{2,3} = 11.0\text{Hz}$, $J_{3,4} = 5.7\text{Hz}$ H-3), 5.78 (dd, 0.75H, $J_{1,2} = 3.3\text{Hz}$, $J_{1,PO} = 6.2\text{Hz}$, H-1), 7.17-7.42, 7.52-7.57, 7.73-7.78 (m, 13H, Ar),

^{13}C NMR (100MHz, CDCl_3) ; 10.9, 11.1, 13.6, 18.6, 22.1, 25.8, 26.0, 26.3, 26.5, 28.2, 28.3, 28.4, 32.1, 32.2, 32.3, 43.5, 43.6, 44.0, 47.3, 47.4 (C-5), 50.7, 51.4, 58.3, 59.7, 60.0, 60.1, 61.6, 61.7, 61.9, 62.2, 67.4, 67.5, 67.9, 68.1, 69.9, 71.8, 72.5, 73.0, 74.3, 74.4, 75.0, 75.2, 75.4, 80.0, 80.1, 93.5, 95.8 (C1), 97.6 (C1), 119.9, 120.0, 124.8, 125.0, 127.0, 127.7, 127.8, 127.9, 128.1, 128.2, 128.3, 128.4, 128.5, 137.5, 137.7, 141.4, 144.0, 155.6, 156.3, 157.0, 169.2, 169.8 (C=O);

ESI-FT-MS $\text{C}_{55}\text{H}_{78}\text{N}_5\text{O}_{14}\text{PNa}^+$ (M+Na)⁺ の計算値 : 1086.5175、実測値 : 1086.5178

【 0 2 6 7 】

【 化 7 2 】



10

20

30

40

50

【 0 2 6 8 】

例 5 9

化合物 1 4 8 の合成

公知の方法 (Zhu X., et al., Synthesis, 8, 1262-1266, 2003) 又はこれらに記載の方法に準じて得られる化合物 1 4 7 (5.0g, 9.35mmol) のジクロロメタン (46.7ml) 溶液に 0 攪拌下、化合物 2 7 (4.81g, 13.1mmol)、DIC (1.90ml, 12.1mmol) 及び DMAP (228 mg, 1.87mmol) を加えた。0 で 1 時間攪拌した後、2N 塩酸水溶液を加えて室温に戻し、2 : 1 ヘキサン-酢酸エチル混合溶媒で 2 回抽出した。有機層を合わせて飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル = 4 : 1) にて精製し、フォーム状の化合物 1 4 8 (8.53g, 100%) を得た。

10

【 0 2 6 9 】

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) ; 0.66-0.95 (m, 6H, $\text{NCH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$), 1.13-1.52 (m, 4H, $\text{NCH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$), 3.38-4.03 (m, 7H, H-2, H-4, H-5, H-6A, $\text{NCH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$ 及び $\text{NCH}_2\text{C}(=\text{O})-$), 4.18-4.28 (m, 1H, double benzylic proton of Fmoc), 4.30-4.77 (m, 3H, H-6B 及び $-\text{CH}_2-$ of Fmoc), 4.72 (s, 2H, $-\text{CH}_2-$ of Troc), 4.97, 5.22 (d, 1H, $J_{1,2}=10.0\text{Hz}$, H-1), 5.08, 5.76 (brd, 1H, NH), 5.29, 5.42 (each s, 1H, benzylic proton of benzylideneacetal), 5.41, 5.48 (t, 1H, $J_{2,3}=J_{3,4}=7.8\text{Hz}$, H-3), 7.02-7.60 (m, 16H, Ar), 7.72-7.78 (m, 2H, Ar);

^{13}C -NMR (100MHz, CDCl_3) ; 10.9, 11.0, 25.7, 25.9, 26.0, 26.1, 43.4, 44.1 ($\text{NCH}_2\text{C}(=\text{O})-$), 47.2, 47.3 (double benzylic of Fmoc), 55.7, 56.4 (C2), 59.5, 60.0, 60.4 ($\text{NCH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$), 67.3, 67.4 ($-\text{CH}_2-$ of Fmoc), 68.4, 68.6 (C6), 70.4, 70.6 (C4), 72.4, 72.6 (C3), 74.3, 74.4, 74.6 ($-\text{CH}_2-$ of Troc), 78.5 (C5), 86.9, 87.6 (C1), 95.2, 95.5 ($-\text{CCl}_3$ of Troc), 101.5, 101.7 (benzylic of benzylidene acetal), 120.0, 124.8, 125.0, 125.2, 125.9, 126.2, 126.8, 126.9, 127.0, 127.1, 127.7, 128.0, 128.2, 128.4, 129.0, 129.1, 132.2, 132.5, 132.7, 132.8, 136.4, 136.8, 141.3, 141.4, 141.5, 144.0, 144.1, 153.9, 154.3, 156.4, 157.0, 169.5, 169.7;

20

MALDI-TOF MS $\text{C}_{44}\text{H}_{45}\text{Cl}_3\text{N}_2\text{O}_9\text{SNa}^+$ (M+Na) $^+$ の計算値 : 905.1804、実測値 : 905.1807

$[\text{M}]_D^{-13.0}$ (c 1.5, CHCl_3)

【 0 2 7 0 】

例 6 0

化合物 1 4 9 の合成

化合物 1 4 8 (8.53g) のメタノール (74ml) - クロロホルム (37ml) 溶液にパラトルエンスルホン酸一水和物 (2.67g, 14.0mmol) を加えた。室温で 1 . 5 時間攪拌した後、飽和重曹水溶液を加え、トルエン-酢酸エチル混合溶媒で 2 回抽出した。有機層を合わせて飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (トルエン : 酢酸エチル = 1 : 1) にて精製し、フォーム状の化合物 1 4 9 (7.39g, 99.3%) を得た。

30

【 0 2 7 1 】

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) ; 0.69, 0.70, 0.78, 0.84 (each t, 6H, $J_{gem}=J_{vic}=6.8\text{Hz}$, $\text{NCH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$), 1.12-1.45 (m, 4H, $\text{NCH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$), 2.13 (brt 1H, 6-OH), 3.36-3.42, 3.45-3.55 (m, 1H, H-5), 3.49-3.57 (m, 1H, $\text{NCH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$), 3.59 (t, 1H, $J_{3,4}=J_{4,5}=8.6\text{Hz}$, H-4), 3.65 (d, 2H, $J_{gem}=17.8\text{Hz}$, $\text{NCH}_2\text{C}(=\text{O})-$), 3.70 (t, 1H, $J_{1,2}=J_{2,3}=10.0\text{Hz}$, H-2), 3.73-3.82 (m, 1H, H-6A), 3.87-3.96 (m, 1H, H-6B), 4.11 (brs, 1H, 4-OH), 4.20 (brt, 1H, double benzylic proton of Fmoc), 4.52 (d, 2H, $J=5.7\text{Hz}$, $-\text{CH}_2-$ of Fmoc), 4.71 及び 4.76 (ABq, 2H, $J=12.1\text{Hz}$, $-\text{CH}_2-$ of Troc), 4.79 及び 4.82 (each d, 1H, $J_{1,2}=10.0\text{Hz}$, H-1), 4.96 及び 5.05 (dd, 1H, $J_{2,3}=10.0\text{Hz}$, $J_{3,4}=8.6\text{Hz}$ H-3), 5.29 (d, 1H, $J=9.5\text{Hz}$, NH), 7.13-7.59 (m, 11H, Ar), 7.74-7.78 (m, 2H, Ar),

40

^{13}C NMR (100MHz, CDCl_3) ; 10.8, 10.9, 20.3, 21.5, 26.0, 44.4 ($\text{NCH}_2\text{C}(=\text{O})-$), 47.1 (double banzylic of Fmoc), 54.5 (C2), 60.2 ($\text{NCH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$), 62.6 (C6), 67.7 ($-\text{CH}_2-$ of Troc), 70.4, 70.6 (C4), 72.4, 72.6 (C3), 74.3, 74.4, 74.6 ($-\text{CH}_2-$ of Troc), 78.5 (C5), 86.9, 87.6 (C1), 95.2, 95.5 ($-\text{CCl}_3$ of Troc), 101.5, 101.7 (benzylic of benzylidene acetal), 120.0, 124.8, 125.0, 125.2, 125.9, 126.2, 126.8, 126.9, 127.0, 127.1, 127.7, 128.0, 128.2, 128.4, 129.0, 129.1, 132.2, 132.5, 132.7, 132.8, 136.4, 136.8, 141.3, 141.4, 141.5, 144.0, 144.1, 153.9, 154.3, 156.4, 157.0, 169.5, 169.7;

50

CH₂- of Fmoc), 69.6 (C4), 74.5 (-CH₂- of Troc), 77.8 (C3), 79.2 (C5), 87.2 (C1), 91.3, 95.5 (-CCl₃ of Troc), 120.0, 124.6, 124.7, 125.3, 127.1, 127.2, 127.8, 128.0, 128.2, 129.1, 132.1, 132.7, 137.9, 141.4, 143.7, 143.8 (Ar), 154.1, 157.7 (C=O);

ESI-FT-MS C₃₇H₄₁Cl₃N₂O₉SNa⁺ (M+Na)⁺の計算値 : 817.1491、実測値 : 817.1492

[]_D -10.0 (c 1.2, CHCl₃)

【 0 2 7 2 】

例 6 1

化合物 1 5 0 の合成

化合物 1 4 9 (7.35g, 9.23mmol) のジクロロメタン (92ml) 溶液に0 攪拌下、安息香酸 (1.30g, 10.6mmol)、DIC (2.02ml, 12.9mmol) 及びDMAP (113mg, 0.925mmol) を加えた。0 で2 . 5時間攪拌した後、水を加えて室温に戻し、1 : 1ヘキサン-酢酸エチル混合溶媒で2回抽出した。有機層を合わせて飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィ (トルエン : 酢酸エチル = 5 : 1 からトルエン : 酢酸エチル = 4 : 1) にて精製し、フォーム状の化合物 1 5 0 (7.48g, 90.0%) を得た。

【 0 2 7 3 】

¹H NMR (400MHz, CDCl₃) ; 0.67, 0.69, 0.78, 0.84 (each t, 6H, J =7.4Hz, NCH(CH₂CH₃)₂), 1.11-1.46 (m, 4H, NCH(CH₂CH₃)₂), 3.51 (septet, 1H, J =4.8Hz, NCH(CH₂CH₃)₂), 3.58 (t, 1H, J_{3,4} = J_{4,5} =9.5Hz, H-4), 3.66 (d, 2H, J =6.5Hz, NCH₂C(=O)-), 3.71 (dd (like), 1H, J_{1,2} =10.4Hz, J_{2,3} = J_{2,NH} =9.5Hz, H-2), 3.73-3.80 (m, 1H, H-5), 4.16 (brt, 1H, double benzylic proton of Fmoc), 4.25 (br, 1H, 4-OH), 4.43-4.52 (m, 3H, H-6A 及び -CH₂- of Fmoc), 4.69-4.76 (m, 3H, H-6B 及び -CH₂- of Troc), 4.78 (d, 1H, J_{1,2} =10.4Hz, H-1), 5.10 (t, 1H, J_{2,3} = J_{3,4} =9.5Hz, H-3), 5.47 (d, 1H, J_{2,NH} =9.5Hz, NH), 7.07-7.59 (m, 14H, Ar), 7.71-7.76 (m, 2H, Ar), 7.99-8.04 (m, 2H, Ar);

¹³C-NMR (100MHz, CDCl₃) ; 10.8, 10.9, 11.0, 21.5, 25.7, 25.8, 26.0, 44.3 (NCH₂C(=O)-), 47.2, 47.6 (double benzylic of Fmoc), 54.4 (C2), 59.6, 60.2 (NCH(CH₂CH₃)₂), 64.0 (C6), 67.2, 67.7 (-CH₂- of Fmoc), 69.1, 69.4 (C4), 74.5 (-CH₂- of Troc), 77.5 (C5), 77.8 (C3), 86.9 (C1), 95.6 (-CCl₃ of Troc), 120.0, 124.6, 124.7, 125.0, 125.3, 127.1, 127.8, 128.3, 128.4, 128.5, 128.9, 129.1, 129.8, 129.9, 132.1, 132.3, 132.9, 133.1, 133.4, 137.9, 141.4, 143.7, 144.0, 154.2, 156.4, 157.7, 166.4, 166.8, 169.8, 170.6;

MALDI-TOF MS C₄₄H₄₅Cl₃N₂O₁₀SNa⁺ (M+Na)⁺の計算値 : 921.1753、実測値 : 921.1751

[]_D -22.8 (c 1.3, CHCl₃);

【 0 2 7 4 】

例 6 2

化合物 1 5 1 の合成

化合物 1 5 0 (7.28g, 8.09mmol) のジクロロメタン (43ml) 溶液に0 攪拌下、化合物 5 (2.94g, 12.0mmol)、DIC (1.81ml, 11.6mmol) 及びDMAP (101mg, 0.827mmol) を加えた。室温に戻して1時間攪拌した後、メタノールを加え濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィ (トルエンのみからトルエン : 酢酸エチル = 5 : 1) にて精製し、フォーム状の化合物 1 5 1 (9.15g, 100%) を得た。

【 0 2 7 5 】

¹H NMR (400MHz, CDCl₃) ; 0.57-0.93 (m, 12H, 2(NCH(CH₂CH₃)₂)), 1.13-1.47 (m, 8H, 2(NCH(CH₂CH₃)₂)), 1.35, 1.38, 1.42, 1.47 (each s, 9H, ^tBu), 3.17-4.05 (m, 6H, 2(NCH(CH₂CH₃)₂) 及び 2(NCH₂C(=O))), 3.45-3.59 (m, 1H, H-2), 3.77-3.89 (m, 1H, H-5), 4.22 (t, 1H, double benzylic proton of Fmoc), 4.41-4.45 (m, 2H, Fmoc -CH₂-), 4.47-4.56 (m, 1H, H-6A), 4.64 (dd, 1H, J_{5,6} =8.5Hz, J_{gem} =14.0Hz, H-6B), 4.66 及び 4.75 (ABq, 2H, J =11.0Hz, Troc -CH₂-), 5.02 及び 5.06 (each d, 0.3H 及び 0.7H, J₁

,₂=10.5Hz, H-1), 5.13-5.29 (m, 1H, H-4), 5.48-5.54 (m, 1H, H-3), 7.02-7.65, 7.73-7.85, 7.93-8.07 (m, 18H, Ar);

¹³C-NMR (100MHz, CDCl₃) ; 10.9, 11.0, 11.1, 11.2, 11.3, 21.5, 26.0, 26.1, 26.3, 26.4, 28.2, 28.3, 28.4, 43.8, 43.9, 44.1, 47.2, 47.8, 51.8, 55.6 (C2), 58.3, 58.7, 60.0 (NCH(CH₂CH₃)₂), 62.3, 62.8 (C6), 66.9, 67.5 (Fmoc -CH₂-), 68.2 (C4), 68.7, 69.0, 73.2 (C3), 74.2, 74.6 (Troc -CH₂-), 76.0, 76.2 (C5), 79.9, 80.0, 80.2, 85.8, 86.1 (C1), 94.2, 95.1, 95.5, 95.7 (-CCl₃ of Troc), 120.0, 120.3, 124.7, 124.8, 124.9, 125.3, 127.1, 127.7, 127.8, 128.2, 128.3, 128.4, 128.5, 128.8, 129.0, 129.8, 129.9, 130.0, 131.9, 132.8, 132.9, 133.1, 137.9, 141.4, 141.5, 143.9, 144.0, 154.0, 156.2, 156.8, 165.9, 169.2, 169.5, 169.7 (C=O);

ESI-FT-MS C₅₆H₆₆Cl₃N₃O₁₃SNa⁺ (M+Na)⁺ の計算値 : 1148.3274、実測値 : 1148.3281

[α]_D +52.6 (c 1.0, CHCl₃);

【 0 2 7 6 】

例 6 3

化合物 1 5 2 の合成

化合物 1 5 1 (2.0g, 1.77mmol) のジクロロメタン (17.7ml) 溶液にNIS (599mg, 2.66mmol) 及びりん酸ジブチル (610μl, 3.19mmol) を加えた。-35℃ 攪拌下、TfOH (62.8μl, 0.713mmol) を加え、同温度にて 40 分間攪拌した。飽和重曹水溶液及び飽和チオ硫酸ナトリウム水溶液を加えて室温に戻し、酢酸エチルで2回抽出した。有機層を合わせて飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル = 10 : 1 からヘキサン : 酢酸エチル = 2 : 3) にて精製し、アモルファス状の化合物 1 5 2 (1.73g, 79.7%) を得た。

【 0 2 7 7 】

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) ; 0.71-0.96 (m, 18H, 2(OCH₂CH₂CH₂CH₃) 及び 2(NCH(CH₂CH₃)₂)), 1.13-1.65 (m, 16H, 2(OCH₂CH₂CH₂CH₃) 及び 2(NCH(CH₂CH₃)₂)), 1.33, 1.34 及び 1.37 (each s, 9H, ^tBu), 3.53-3.88 (m, 6H, 2(NCH(CH₂CH₃)₂)) 及び 2(NCH₂C(=O)-), 3.76-3.88 (m, 1H, H-5), 3.88-4.07 (m, 1H, H-5), 3.91-4.09 (m, 4H, -OCH₂CH₂-), 4.23 (brt, 1H, double benzylic proton of Fmoc), 4.42-4.48 (m, 2H, -CH₂- of Fmoc), 4.48-4.70 (m, 2H, H-6), 4.61 及び 4.74 (ABq, 2H, J=12.4Hz, -CH₂- Troc), 5.14-5.37 (m, 2H, H-3 及び H-4), 5.37-5.55 (m, 1H, H-1), 7.27-7.34 (m, 2H), 7.36-7.47 (m, 4H), 7.51-7.63 (m, 3H), 7.74-7.79 (m, 2H), 8.03-8.09 (m, 2H),

¹³C-NMR (100MHz, CDCl₃) ; 10.8, 11.0, 11.1, 11.3, 13.5, 18.5, 18.6, 25.7, 25.8, 26.0, 26.1, 26.3, 26.5, 28.2, 28.3, 29.6, 31.9, 32.0, 32.1, 43.5, 44.0 (NCH₂C(=O)-), 47.2 (double benzylic of Fmoc), 56.6 (C2), 60.0 (NCH(CH₂CH₃)₂), 62.2 (C6), 67.4, 67.6, 68.1, 72.1, 72.7, 73.0, 74.7 (-CH₂- of Troc), 79.9, 80.2, 95.3 (-CCl₃ of Troc), 96.5 (C1), 120.0, 124.8, 124.9, 127.0, 127.7, 127.8, 128.3, 128.4, 128.5, 129.8, 141.4, 144.0, 154.2, 156.0, 156.3, 156.8, 165.8, 168.9, 169.2, 169.6, 167.7, 170.1 (C=O);

ESI-FT-MS C₅₈H₇₉Cl₃N₃O₁₇PNa⁺ (M+Na)⁺ の計算値 : 1248.4105、実測値 : 1248.4105

【 0 2 7 8 】

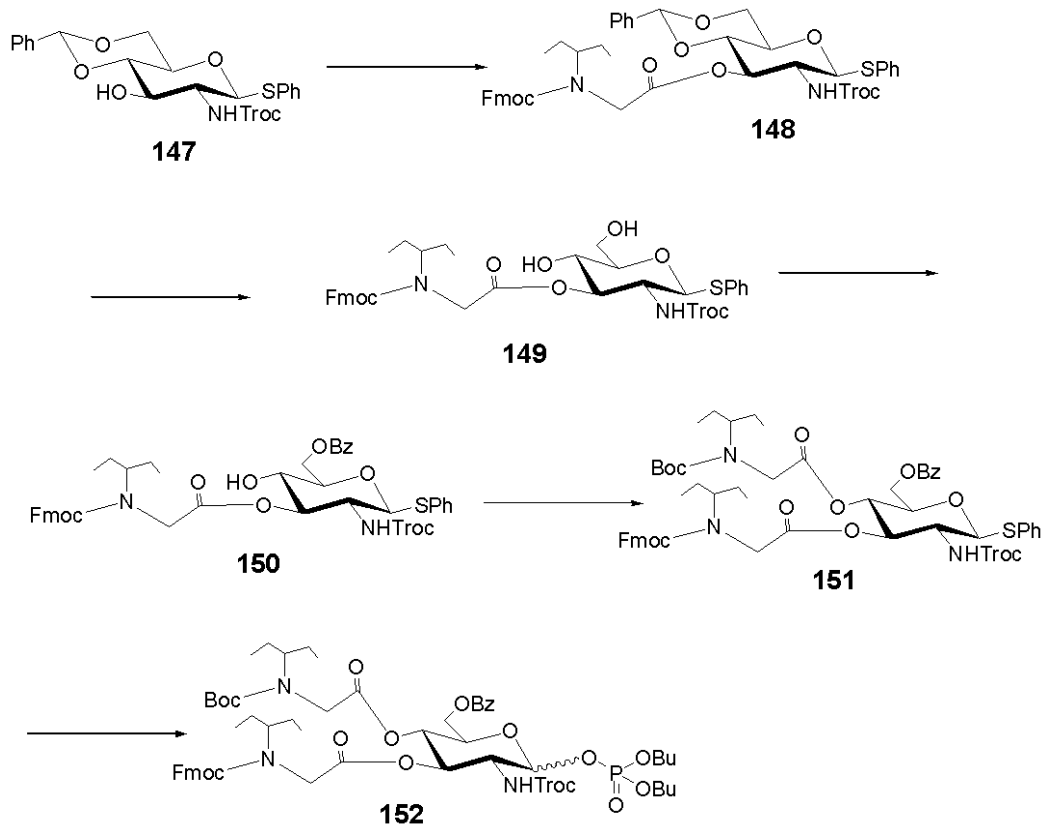
10

20

30

40

【化73】



【0279】

リンカーの導入

例64

化合物157の合成

表面に水酸基が出ている市販の樹脂（ヒドロキシメチルポリスチレン（Hydroxymethyl polystyrene）PL-HMS resin, 2.0 mmol/g, Polymer Laboratories社）（化合物153, 3.00 g, 6.00 mmol）を、使い捨てのクロマトグラフィーカラムに入れ、 CH_2Cl_2 (36 ml)を加えた。その後、市販のN-Fmoc-グリシン (5.34 g, 17.96 mmol)、DIC (2.8 ml, 17.88 mmol)、DMAP (24 mg, 0.196 mmol)を順に加えた。6にて1日振とうさせた後、クロマトグラフィーカラムの先端を、2方バルブのついた減圧チューブに取り付け、減圧下溶媒を除去した。メタノール及び、 CH_2Cl_2 で樹脂を洗った後、 CH_2Cl_2 (36 ml)、BzOH (2.2 g, 18.01 mmol)、DIC (2.8 ml, 17.88 mmol)、DMAP (12 mg, 0.098 mmol)を加え、6にて1日振とうさせた。減圧下反応液を除去し、メタノール、DMF及び、 CH_2Cl_2 で樹脂を洗った後、樹脂を乾燥させた（化合物154）。Fmocテストより、ローディング量は1.285 mmol/g（収率100%）であった。この樹脂に20% piperidine/DMF (36 ml)を加え、18分間室温にて振とうした。減圧下反応液を除去した後、DMFで樹脂を洗った（化合物155）。化合物49 (4.5 g, 12.02 mmol)をDMF (18 ml)に溶かし、NEM (3.15 ml, 24.75 mmol)、TBTU (3.85 g, 11.99 mmol)を加え、室温にて5分間攪拌した後、樹脂（化合物155）に加えた。室温で2時間振とうした後、減圧下反応液を除去し、DMFで樹脂を洗った。その後、 Ac_2O (3 ml)、DMF (21 ml)を加え、室温にて20分間振とうした後、減圧下反応液を除去し、DMF、 CH_2Cl_2 で樹脂を洗った。そこに、 CH_2Cl_2 (6 ml)、TFA (6 ml)を加え、室温にて5分間振とうした後、反応液を減圧除去し、樹脂を CH_2Cl_2 で洗った。ここで、 CH_2Cl_2 (6 ml)、TFA (6 ml)を加えた後、樹脂を CH_2Cl_2 で洗う操作までを6回繰り返した後、DMF、 CH_2Cl_2 、 Et_2O で樹脂を洗い乾燥させ、リンカーを結合させた樹脂（化合物157）を得た。この樹脂の水酸基のローディング量を調べるために数10 mgの樹脂をとり、DCM (500 μl)、N-Fmoc-グリシン (20 mg, 0.067 mmol)、DIC (50 μl , 0.319 mmol)、DMAP (5 mg, 0.041 mmol)を順に加え、6にて1日振とうした。反応液を減圧除去し、樹

30

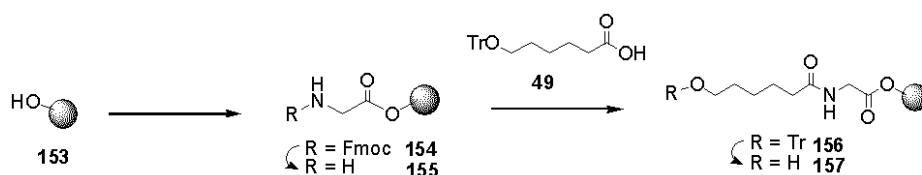
40

50

脂をDMF、 CH_2Cl_2 で洗った後、乾燥させた。Fmocテストより、ローディング量は0.4268 mmol/g (4段階収率41%)であり、水酸基の理論ローディング量は0.4846 mmol/gであった。

【0280】

【化74】



10

【0281】

自動合成の検討

例65

1糖目の導入

化合物157 (90.2mg, 0.0437mmol)をVantageコンビナトリアル合成装置(Advanced ChemTech社)の96ウェル反応槽に入れ、反応槽を-15℃に冷却したのち、化合物146 (186mg, 0.175mmol)をジクロロメタン(2ml)に溶かした溶液を分注させた。そして、2.76M TMSOTf, ジクロロメタン溶液(190μl, 0.524mmol)を分注させた。-15℃にて675rpmで15時間ミキシングさせた後、窒素圧により溶液の除去を5分間行った。室温に戻し、分注(3.5ml)-ミキシング(625rpm 2分間)-濾過(2分間)の一連の操作をジクロロメタン3回、N,N-ジメチルホルムアミド5回、2:1.5 N,N-ジメチルホルムアミド-水5回、N,N-ジメチルホルムアミド5回、ジクロロメタン5回、ジエチルエーテル3回の順に行って洗浄し、最後に20分間窒素で乾燥させた後一時停止させた。得られたレジンのうち約2mgを取り出し、ジクロロメタン(200μl)、メタノール(20μl)及び28%ナトリウムメチラート-メタノール溶液(10μl)を加えた。室温で2時間振盪させた後、水(10μl)を加え再び1時間振盪させた。これに酢酸(40μl)及びアセトニトリル(200μl)を加え良く混和した後、溶液部をHPLC条件2、ただし検出波長は215nmにて分析した。クロマトグラムを図31に示す。リンカー(化合物160)のピーク(溶出時間19.1分)と、1糖(化合物159)のピーク(17.6分)の積分値の比は17:83であった。

20

【0282】

化合物159

ESI-FT-MS $\text{C}_{21}\text{H}_{30}\text{N}_4\text{O}_8\text{Na}^+$ (M+Na)⁺の計算値: 489.1956、実測値: 489.1953

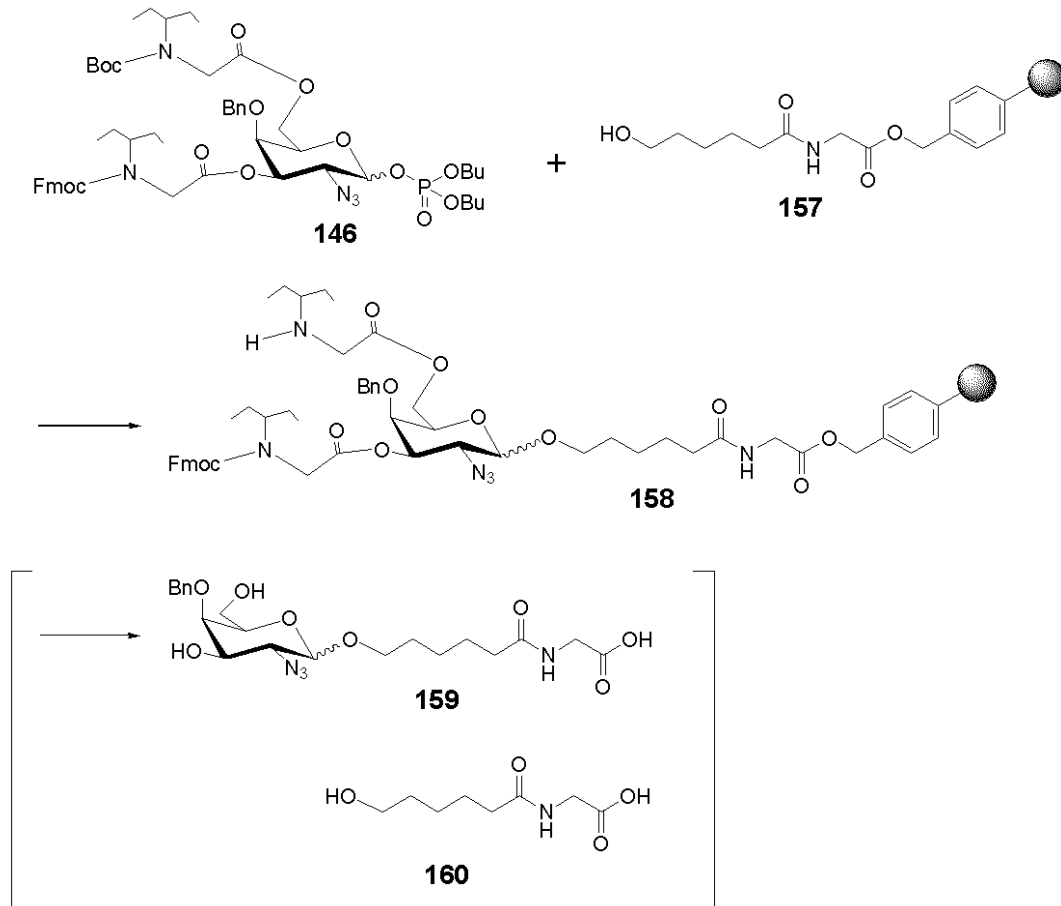
化合物160

ESI-FT-MS $\text{C}_8\text{H}_{15}\text{NO}_4\text{Na}^+$ (M+Na)⁺の計算値: 212.0893、実測値: 212.0895

【0283】

30

【化75】



10

20

【0284】

例66

2糖目の導入

引き続き樹脂（化合物158）に、Vantageコンビナトリアル合成装置を用いて、N,N-ジメチルホルムアミド（1.0ml）、飽和重曹水溶液（200μl）、Boc₂O（200μl, 0.558mmol）のN,N-ジメチルホルムアミド（1.0ml）溶液を分注させた。室温にて675rpmで4時間ミキシングさせた後、窒素圧による溶液の除去を2分間行った。その後、2:1.5 N,N-ジメチルホルムアミド-水、N,N-ジメチルホルムアミド、ジクロロメタンの順に、分注（3.5ml）-ミキシング（625rpm 2分間）-濾過（2分間）の一連の操作（各計5回）を行って洗浄した。以上の操作を合計3回（合計の反応時間12時間）行った（再Boc化）。得られたレジンに、安息香酸（68.1mg, 0.558mmol）のジクロロメタン（500μl）溶液、DIC（87.3μl, 0.558mmol）のジクロロメタン（500μl）溶液及びDMAP（1.36mg, 0.0112mmol）のジクロロメタン（500μl）溶液を分注させた。室温にて675rpmで4時間ミキシングさせた後、窒素圧による溶液の除去を2分間行った。その後、2:1.5 N,N-ジメチルホルムアミド-水、N,N-ジメチルホルムアミド、ジクロロメタンの順に、分注（3.5ml）-ミキシング（625rpm 2分間）-濾過（2分間）の一連の操作（各計5回）を行って洗浄した。以上の操作を合計4回（合計の反応時間16時間）行った（未反応の水酸基のBzキャッピング）。得られたレジンに、N,N-ジメチルホルムアミド（2.0ml）を分注させた。室温にて625rpmで1時間ミキシングさせてレジンを膨潤させた後、2分間濾過した。これに20%ピペリジン-N,N-ジメチルホルムアミド（2.0ml）溶液を分注させた。室温にて675rpmで5分間ミキシングさせた後、窒素圧による溶液の除去を2分間行った。N,N-ジメチルホルムアミドで洗浄した後、再び20%ピペリジン-N,N-ジメチルホルムアミド（2.0ml）溶液を分注させた。室温にて675rpmで20分間ミキシングさせ、2分間濾過した。その後、N,N-ジメチルホルムアミドの分注（3.5ml）-ミキシング（625rpm 2分間）-濾過（2分間）の一連の操作（計5回）を行って洗浄した（脱Fmoc化）。得られたレジンに、N,N-ジメチルホルムアミド（

30

40

50

1.0ml)、PITC (500 μ l) のN,N-ジメチルホルムアミド (500 μ l) 溶液及びNMM (120 μ l) のN,N-ジメチルホルムアミド (380 μ l) 溶液を分注させた。室温にて675rpmで30分間ミキシングさせた後、窒素圧による溶液の除去を2分間行った。その後、分注 (3.5ml) - ミキシング (625rpm 2分間) - 濾過 (2分間) の一連の操作を、2:1.5 N,N-ジメチルホルムアミド-水 5回、N,N-ジメチルホルムアミド 5回、ジクロロメタン 5回、ジエチルエーテル 3回の順に行って洗浄した (PITC化と1重合のY基の除去)。得られたレジン (化合物 161) と、ガラクトースドナー (化合物 36, 138 mg, 0.1750 mmol) を用い、化合物 146 の縮合と同様の操作 (反応温度-15、反応時間15時間) を行い化合物 162 を得、一時停止させた。このうち約2mgを取り出し、1糖目と同様の操作でレジンからの切り出し、HPLC分析を行い、1糖 (化合物 159) のピーク (溶出時間17.6分) と、2糖 (化合物 163) のピーク (溶出時間24.3分) の積分値の比より2糖目の導入収率は86%であった。クロマトグラムを図32に示す。

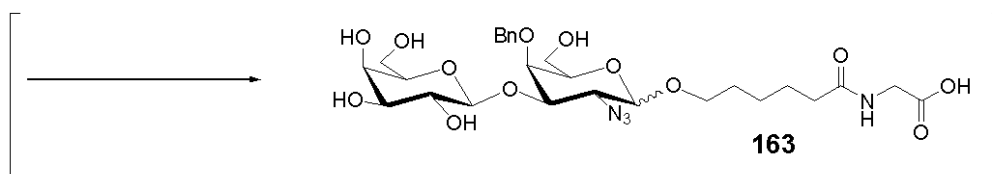
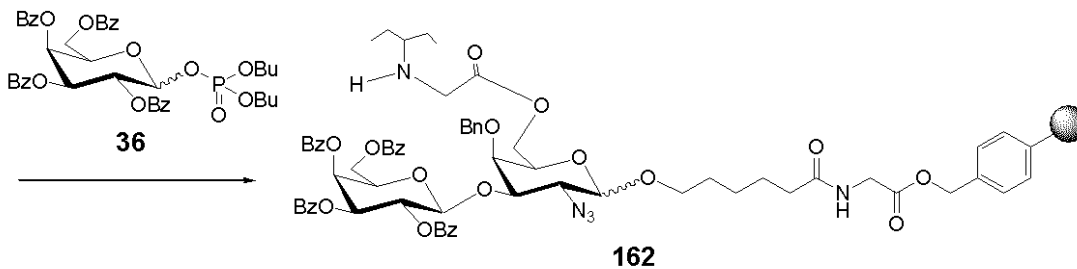
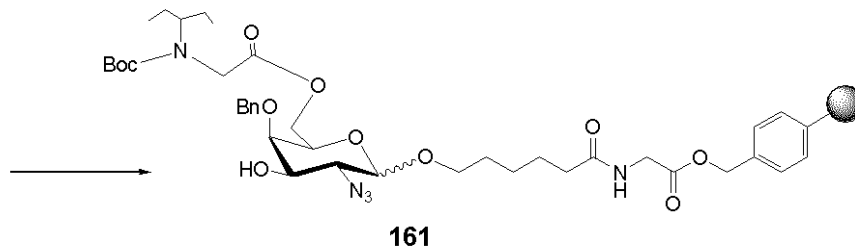
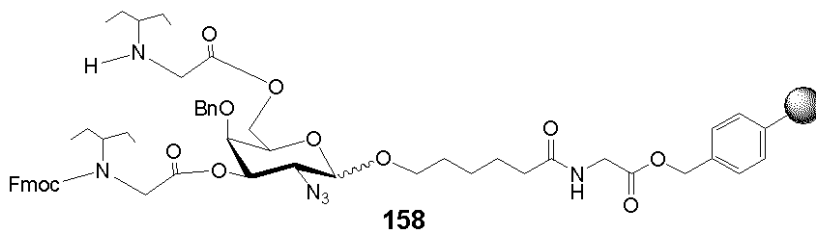
【0285】

化合物 163

ESI-FT-MS $C_{27}H_{39}N_4O_{13}^-$ (M-H) $^-$ の計算値: 627.2519、実測値: 627.2515

【0286】

【化76】



【0287】

例 67

3糖目の導入

引き続き樹脂 (化合物 162) に、Vantageコンビナトリアル合成装置を用いて、同様に再Boc化、未反応の水酸基のBzキャッピングを行った後、得られた樹脂に20% TAF/DCM (3 ml) を分注させた。室温にて675rpmで30分間ミキシングさせた後、窒素圧による溶

10

20

30

40

50

媒の除去を2分間行った。その後もう一度20%TAF/DCM(3ml)を分注させ、全く同じ操作を繰り返した。その後分注(3.5ml) - ミキシング(625rpm, 2分) - 濾過(2分)の一連の操作を、ジクロロメタン3回、DMF - 水5回、DMF5回、ジクロロメタン5回の順に行って洗浄した(脱Boc化)。その後は先と同様にPITC化と1重合のY基の除去を行い化合物164を得た。得られた樹脂(化合物164)と、グルコサミンドナー(化合物152, 215mg, 0.1751mmol)を用い、化合物146の縮合と同様の操作(反応温度-15、反応時間12時間)を行い化合物165を得、樹脂を洗浄後、一時停止させた。このうち約2mgを取り出し、1糖目、2糖目と同様の操作でレジンから切り出し、HPLC分析を行い、2糖(化合物163)のピーク(溶出時間24.0分)と、3糖(化合物166)のピーク(溶出時間29.0分)の積分値の比より、3糖目の導入収率は41%であった。クロマトグラムを図33に示す。

10

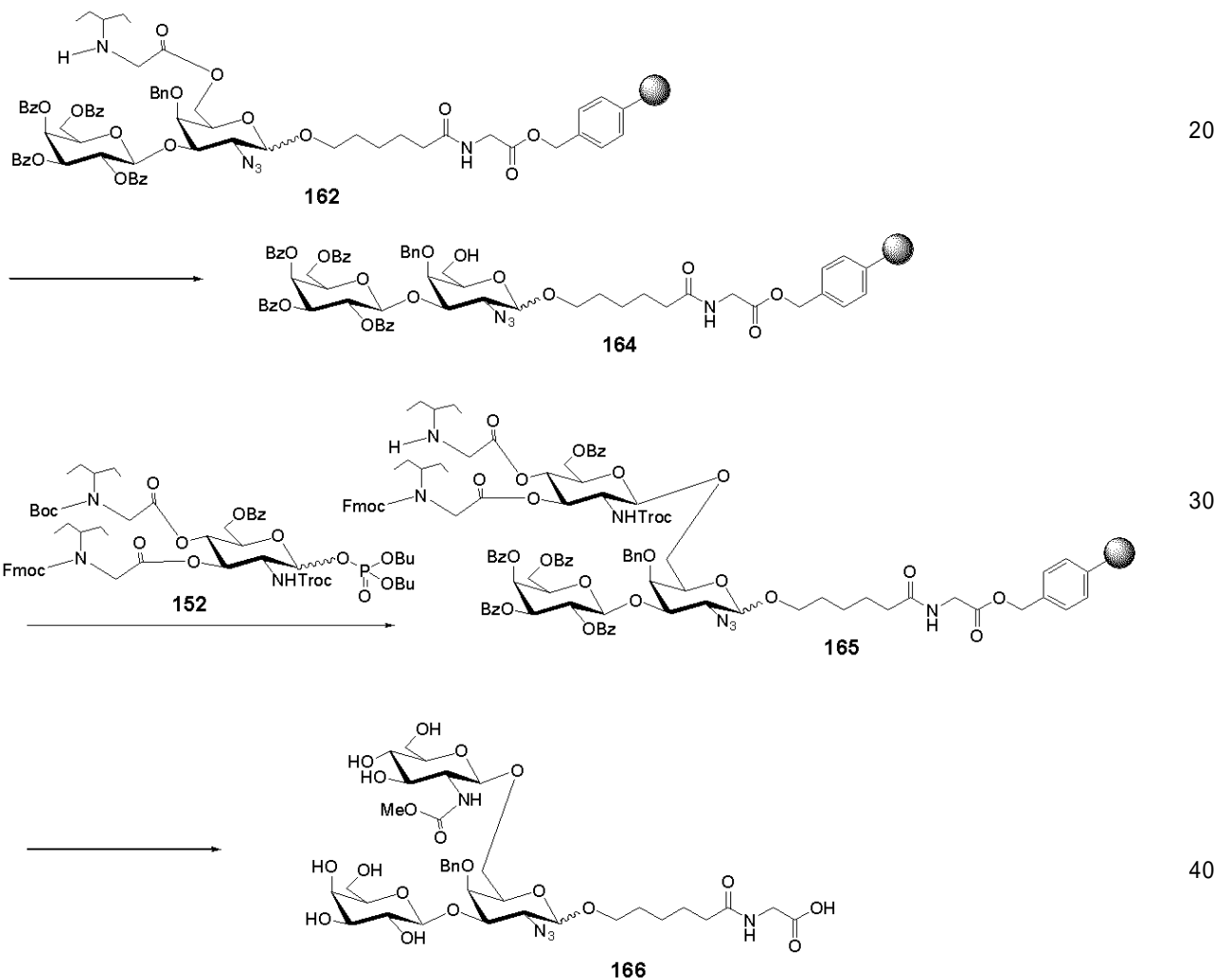
【0288】

化合物166

ESI-FT-MS $C_{35}H_{52}N_5O_{19}^-$ (M-H)⁻の計算値: 846.3262、実測値: 846.3260

【0289】

【化77】



【0290】

上記の実施例において得られた3糖ユニット(化合物165)までの自動合成で使用したプログラムを表4に示す。

【表 4】

段階	操作	試薬・反応条件	時間 (分)
1 糖目の縮合			
1	準備	レジン（化合物 1 5 7）を反応槽に入れる	
2	乾燥	窒素圧によるレジンの乾燥	5
3	温度制御	液体窒素ボンベから冷窒素ガスを流入させ-15℃まで冷却、自動温度制御により-15℃に保つ	2 0
4	乾燥	窒素圧によるレジンの乾燥	5
5	分注	ガラクトサミンドナー（化合物 1 4 6, 4.0当量）のジクロロメタン溶液を分注	
6	分注	TMSOTf（12当量）のジクロロメタン溶液を分注	
7	反応	-15℃にて振とう（675rpm）	9 0 0
8	乾燥	窒素圧による溶液の除去・乾燥	5
9	分注	ジクロロメタンを分注	
1 0	洗浄	振とう（625rpm）	2
1 1	乾燥	窒素圧による溶液の除去・乾燥	2
1 2		段階 9～1 1を 2 回繰り返す	8
1 3	分注	N,N-ジメチルホルムアミドを分注	
1 4	洗浄	振とう（625rpm）	2
1 5	乾燥	窒素圧による溶液の除去・乾燥	2
1 6		段階 1 3～1 5を 4 回繰り返す	1 6
1 7	分注	2:1.5 N,N-ジメチルホルムアミド-水を分注	
1 8	洗浄	振とう（625rpm）	2
1 9	乾燥	窒素圧による溶液の除去・乾燥	2
2 0		段階 1 7～1 9を 4 回繰り返す	1 6
2 1	分注	N,N-ジメチルホルムアミドを分注	
2 2	洗浄	振とう（625rpm）	2
2 3	乾燥	窒素圧による溶液の除去・乾燥	2
2 4		段階 2 1～2 3を 4 回繰り返す	1 6
2 5	分注	ジクロロメタンを分注	
2 6	洗浄	振とう（625rpm）	2
2 7	乾燥	窒素圧による溶液の除去・乾燥	2
2 8		段階 2 5～2 7を 4 回繰り返す	1 6
2 9	分注	ジエチルエーテルを分注	
3 0	洗浄	振とう（625rpm）	2
3 1	乾燥	窒素圧による溶液の除去・乾燥	2
3 2		段階 2 9～3 1を 2 回繰り返す	8
3 3	乾燥	窒素圧によるレジンの乾燥	2 0
3 4	一時停止	レジンからの切り出しを行い縮合の収率を測定	

10

20

30

40

再Boc化			
3 5	分注	N,N-ジメチルホルムアミドを分注	
3 6	膨潤	振とう (625rpm) によりレジン膨潤	1 0
3 7	濾過	窒素圧による溶液の除去	2
3 8	分注	N,N-ジメチルホルムアミドを分注	
3 9	分注	飽和重曹水溶液を分注	
4 0	分注	Boc ₂ OのN,N-ジメチルホルムアミド溶液を分注	
4 1	反応	室温にて振とう (675rpm)	2 4 0
4 2	乾燥	窒素圧による溶液の除去・乾燥	2
4 3	洗浄・乾燥	段階 1 7 ~ 2 8 と同じプログラムを使用	6 0
4 4		段階 3 5 ~ 4 3 を 2 回繰り返す	6 2 8
4 5	洗浄・乾燥	段階 2 9 ~ 3 3 と同じプログラムを使用	3 2
未反応の水酸基のBz化			
4 6	分注	安息香酸のジクロロメタン溶液を分注	
4 7	分注	DICのジクロロメタン溶液を分注	
4 8	分注	DMAPのジクロロメタン溶液を分注	
4 9	反応	室温にて振とう (675rpm)	2 4 0
5 0	乾燥	窒素圧による溶液の除去・乾燥	2
5 1	洗浄・乾燥	段階 1 7 ~ 2 8 と同じプログラムを使用	6 0
5 2		段階 4 6 ~ 5 1 を 3 回繰り返す	9 0 6
5 3	洗浄・乾燥	段階 2 9 から 3 3 までのプログラムを使用	3 2
脱Fmoc化			
5 4	分注	N,N-ジメチルホルムアミドを分注	
5 5	膨潤	振とう (625rpm) によりレジン膨潤	6 0
5 6	濾過	窒素圧による溶液の除去	2
5 7	分注	2 0 % ピペリジン-N,N-ジメチルホルムアミド溶液を分注	
5 8	反応	室温にて振とう (675rpm)	5
5 9	乾燥	窒素圧による溶液の除去・乾燥	2
6 0	洗浄・乾燥	段階 1 3 ~ 1 6 と同じプログラムを使用	2 0
6 1	分注	2 0 % ピペリジン-N,N-ジメチルホルムアミド溶液を分注	
6 2	反応	室温にて振とう (675rpm)	2 0
6 3	乾燥	窒素圧による溶液の除去・乾燥	2
6 4	洗浄・乾燥	段階 1 3 から 1 6 までのプログラムを使用	2 0
PITC化と 1 重合の Y 基の除去			
6 5	分注	N,N-ジメチルホルムアミドを分注	
6 6	分注	PITCのN,N-ジメチルホルムアミド溶液を分注	
6 7	分注	NMMのN,N-ジメチルホルムアミド溶液を分注	
6 8	反応	室温にて振とう (675rpm)	3 0
6 9	乾燥	窒素圧による溶液の除去・乾燥	2
7 0	洗浄・乾燥	段階 1 7 ~ 3 3 と同じプログラムを使用	9 2

10

20

30

40

2 糖目の縮合			
7 1	分注	段階 2～5 と同じプログラムを使用。ガラクトースドナー（化合物 3 6, 4.0当量）のジクロロメタン溶液を分注	3 0
7 2	2 糖目の導入	段階 6～3 4 と同じプログラムを使用	1 0 2 9
再Boc化			
7 3	再Boc化	段階 3 5～4 5 と同じプログラムを使用	9 7 4
未反応の水酸基のBz化			
7 4	未反応の水酸基のBz化	段階 4 6～5 3 と同じプログラムを使用	1 2 4 0
脱Boc化			
7 5	分注	2 0 %トリフルオロ酢酸-ジクロロメタン溶液を分注	
7 6	反応	室温にて振とう（675rpm）	3 0
7 7	乾燥	窒素圧による溶液の除去・乾燥	2
7 8		段階 7 5～7 7 を 1 回繰り返す	3 2
7 9	洗浄・乾燥	段階 9～2 8 と同じプログラムを使用	9 7
PITC化と 1 重合の Y 基の除去			
8 0	エドマン分解	段階 6 5～7 0 と同じプログラムを使用	1 2 4
3 糖目の縮合			
8 1	分注	段階 2～5 と同じプログラムを使用。グルコサミンドナー（化合物 1 5 2, 4.0当量）のジクロロメタン溶液を分注	3 0
8 2	3 糖目の導入	段階 6～3 4 と同じプログラムを使用	1 0 2 9

10

20

【図面の簡単な説明】

【 0 2 9 1 】

30

【図 1】例 1 6 の 1 糖目の導入反応生成物のHPLCクロマトグラムである。

【図 2】例 1 9 の 2 糖目の導入（Gal 1-3Gal）反応生成物のHPLCクロマトグラムである。

【図 3】例 2 0 の 2 糖目の導入（Gal 1-4Gal）反応生成物のHPLCクロマトグラムである。

【図 4】例 2 5 の 3 糖目の導入（Gal 1-3Gal 1-3Gal）反応生成物のHPLCクロマトグラムである。

【図 5】例 2 6 の 3 糖目の導入（Gal 1-3(Gal 1-4)Gal）反応生成物のHPLCクロマトグラムである。

【図 6】例 2 6 の 3 糖目の導入（Gal 1-4Gal 1-3Gal）反応生成物のHPLCクロマトグラムである。

40

【図 7】例 2 6 の 3 糖目の導入（Gal 1-3Gal 1-4Gal）反応生成物のHPLCクロマトグラムである。

【図 8】例 2 6 の 3 糖目の導入（Gal 1-4Gal 1-4Gal）反応生成物のHPLCクロマトグラムである。

【図 9】例 2 8 の 1 糖目の導入反応生成物のHPLCクロマトグラムである。

【図 1 0】例 3 1 の 2 糖目の導入（Gal 1-3Gal）反応生成物のHPLCクロマトグラムである。

【図 1 1】例 3 2 の 2 糖目の導入（Gal 1-4Gal）反応生成物のHPLCクロマトグラムである。

50

【図12】例33の2糖目の導入 (Gal 1-3Gal) 反応生成物のHPLCクロマトグラムである。

【図13】例34の2糖目の導入 (Gal 1-4Gal) 反応生成物のHPLCクロマトグラムである。

【図14】例42の3糖目の導入 (SPhドナー ; Gal 1-3Gal 1-3Gal) 反応生成物のHPLCクロマトグラムである。

【図15】例43の3糖目の導入 (SPhドナー ; Gal 1-3(Gal 1-4)Gal) 反応生成物のHPLCクロマトグラムである。

【図16】例44の3糖目の導入 (SPhドナー ; Gal 1-4Gal 1-3Gal) 反応生成物のHPLCクロマトグラムである。

【図17】例45の3糖目の導入 (SPhドナー ; Gal 1-3Gal 1-4Gal) 反応生成物のHPLCクロマトグラムである。

【図18】例46の3糖目の導入 (SPhドナー ; Gal 1-4Gal 1-4Gal) 反応生成物のHPLCクロマトグラムである。

【図19】例47の3糖目の導入 (SPhドナー ; Gal 1-3Gal 1-3Gal) 反応生成物のHPLCクロマトグラムである。

【図20】例48の3糖目の導入 (SPhドナー ; Gal 1-3Gal 1-4Gal) 反応生成物のHPLCクロマトグラムである。

【図21】例49の (Gal 1-3Gal) (溶媒 CH_2Cl_2) 反応生成物のHPLCクロマトグラムである。

【図22】例49の (Gal 1-3Gal) (溶媒CPME) 反応生成物のHPLCクロマトグラムである。

【図23】例50の (Gal 1-4Gal) (溶媒 CH_2Cl_2) 反応生成物のHPLCクロマトグラムである。

【図24】例50の (Gal 1-4Gal) (溶媒CPME) 反応生成物のHPLCクロマトグラムである。

【図25】例51の (Gal 1-3(Gal 1-4)Gal) (溶媒CPME) 反応(1)生成物のHPLCクロマトグラムである。

【図26】例51の (Gal 1-3(Gal 1-4)Gal) (溶媒CPME) 反応(2)生成物のHPLCクロマトグラムである。

【図27】例51の (Gal 1-3(Gal 1-4)Gal) (溶媒CPME) 反応(3)生成物のHPLCクロマトグラムである。

【図28】例52の ((1)Gal 1-4Gal 1-3Gal) 反応生成物のHPLCクロマトグラムである。

【図29】例52の ((2)Gal 1-3Gal 1-4Gal) 反応生成物のHPLCクロマトグラムである。

【図30】例52の ((3)Gal 1-4Gal 1-4Gal) 反応生成物のHPLCクロマトグラムである。

【図31】例65の1糖目の導入反応生成物のHPLCクロマトグラムである。

【図32】例66の2糖目の導入反応生成物のHPLCクロマトグラムである。

【図33】例67の3糖目の導入反応生成物のHPLCクロマトグラムである。

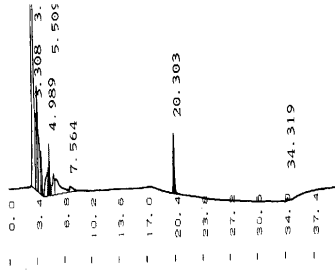
10

20

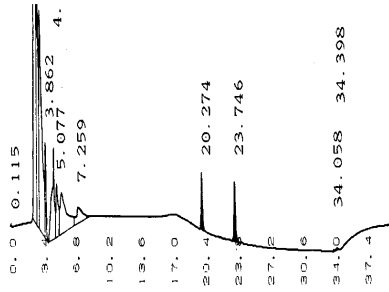
30

40

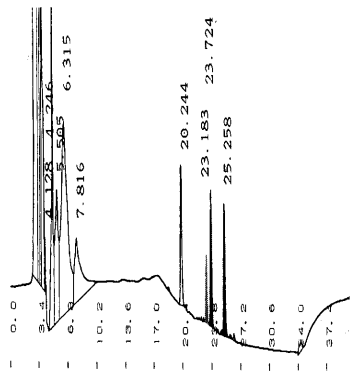
【 1 】



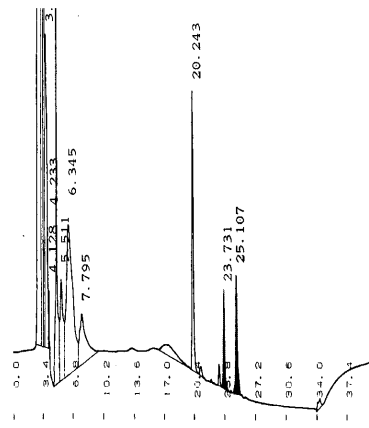
【 2 】



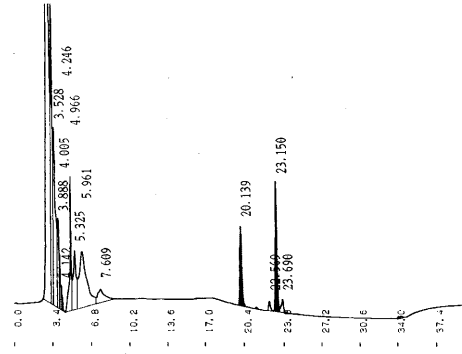
【 5 】



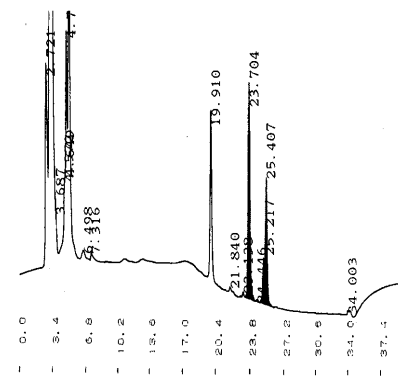
【 6 】



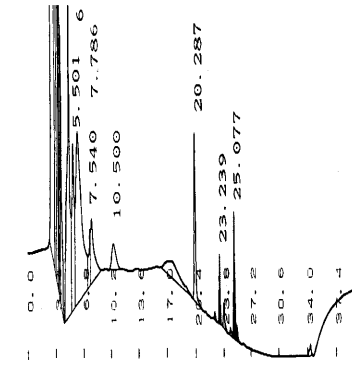
【 3 】



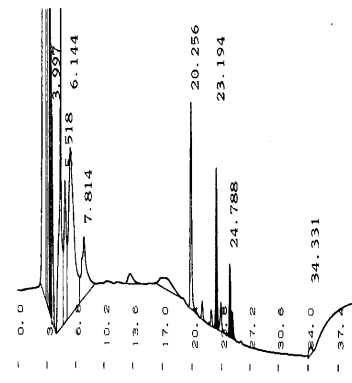
【 4 】



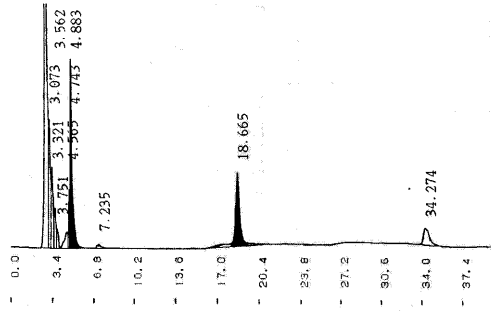
【 7 】



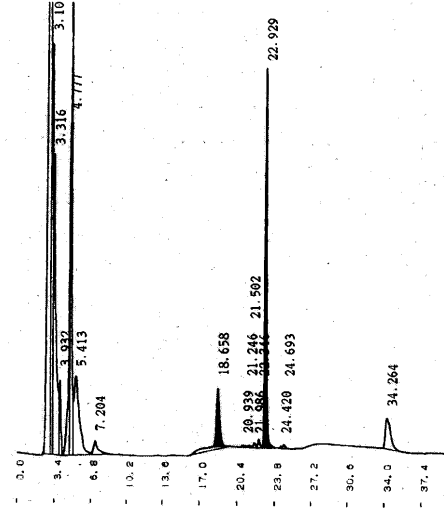
【 8 】



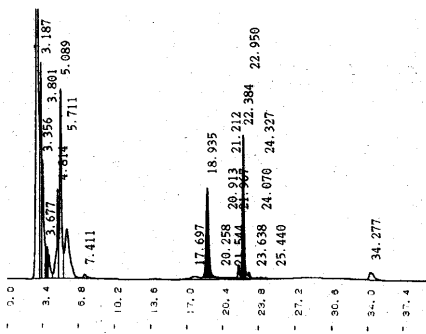
【 9 】



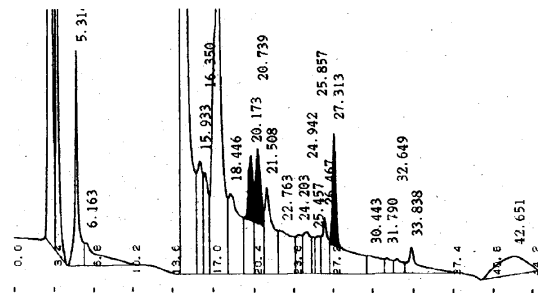
【 10 】



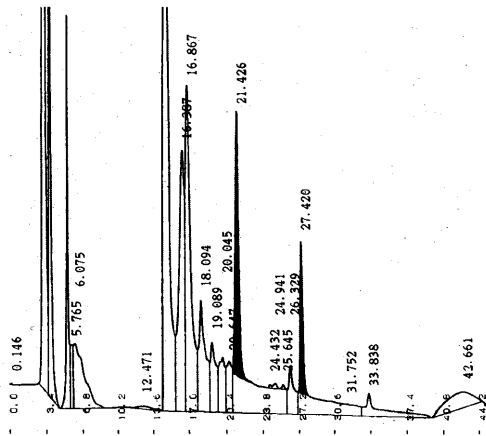
【 11 】



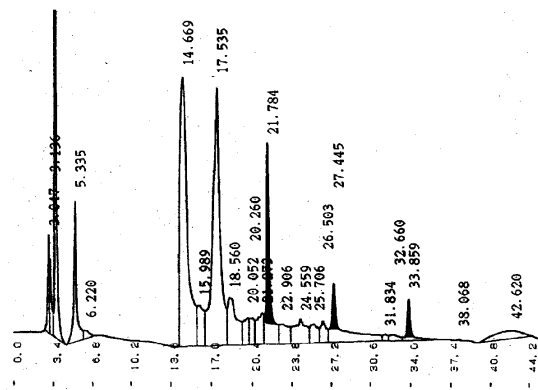
【 13 】



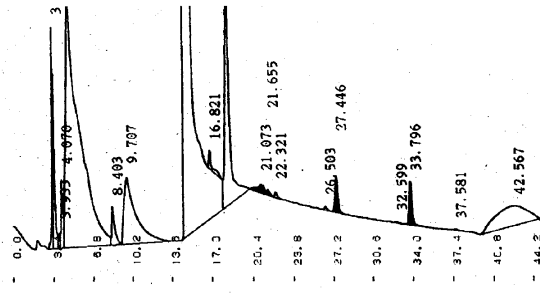
【 12 】



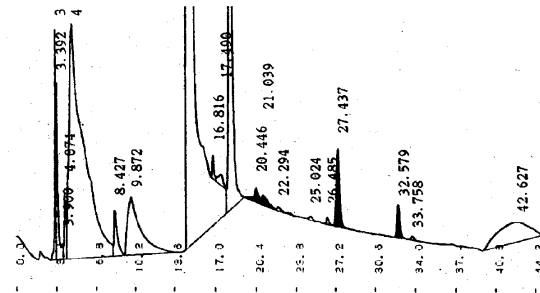
【 14 】



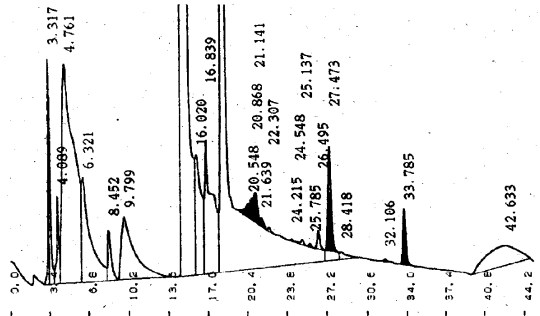
【 15 】



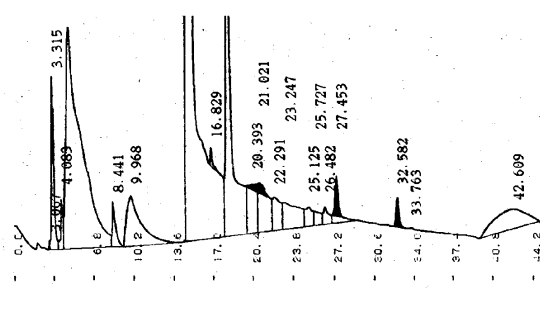
【 17 】



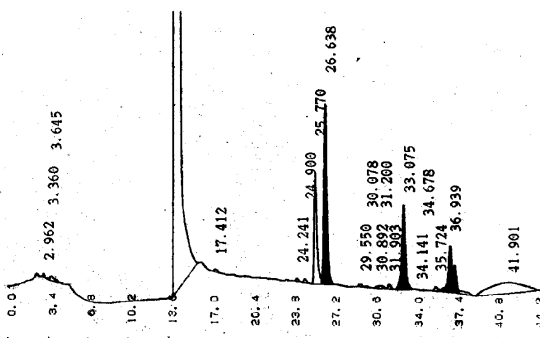
【 16 】



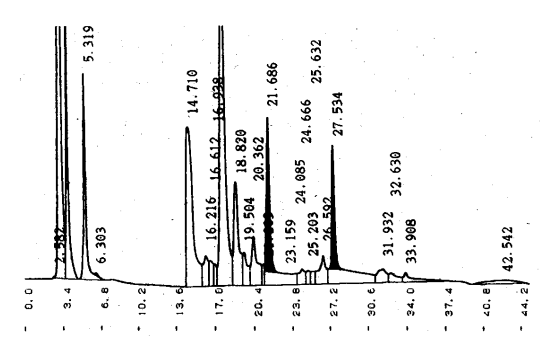
【 18 】



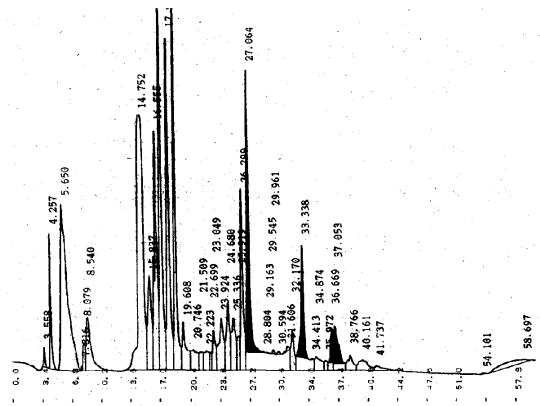
【 19 】



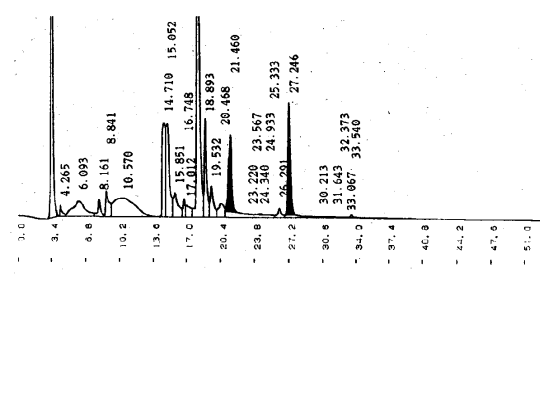
【 21 】



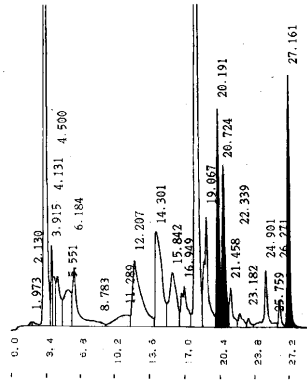
【 20 】



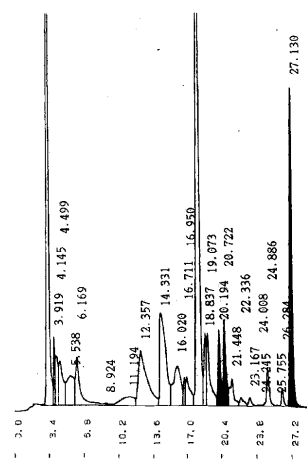
【 22 】



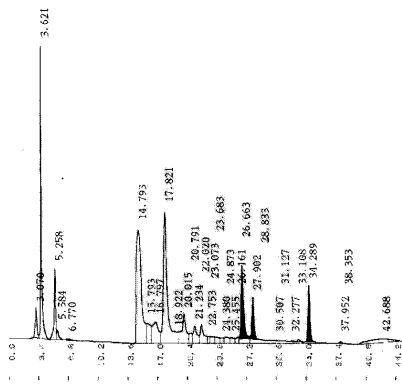
【 2 3 】



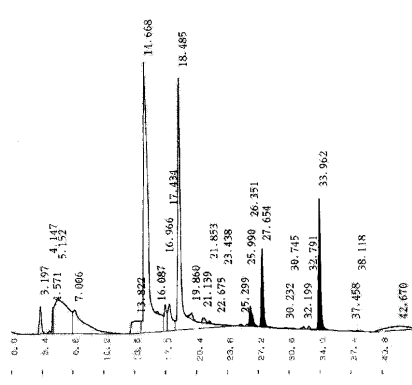
【 2 4 】



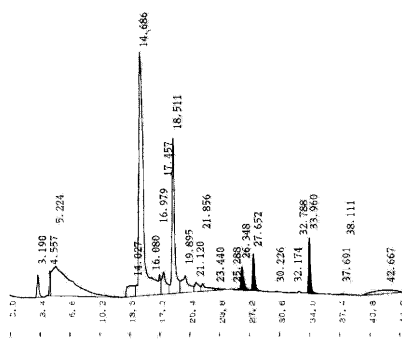
【 2 5 】



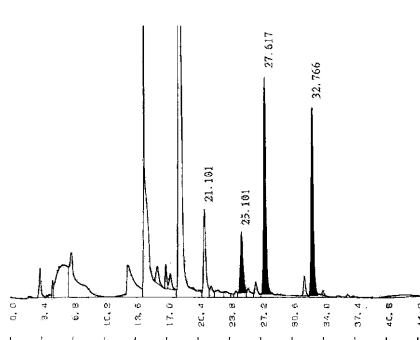
【 2 7 】



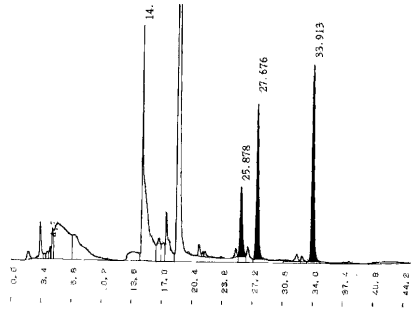
【 2 6 】



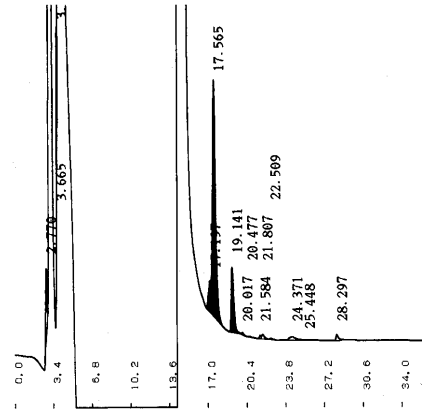
【 2 8 】



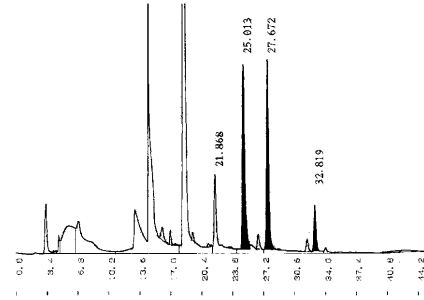
【 29 】



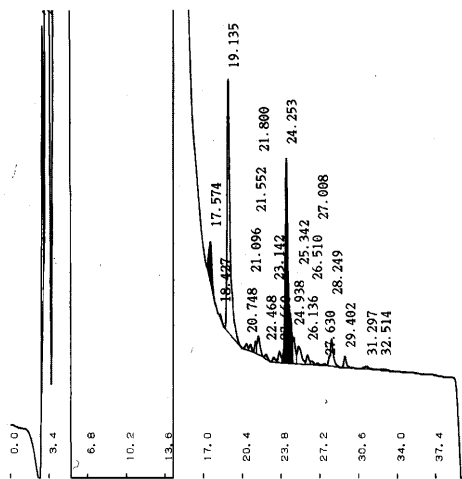
【 31 】



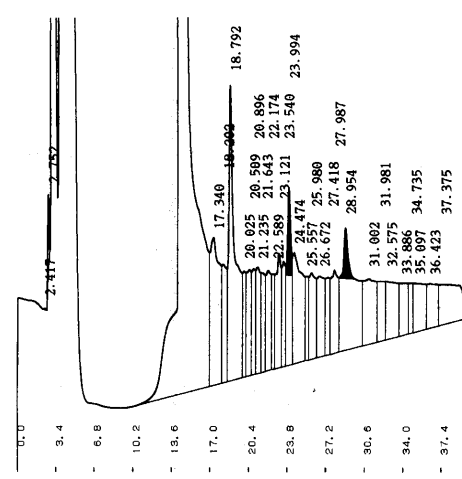
【 30 】



【 32 】



【 33 】



フロントページの続き

(72)発明者 今場 司朗

茨城県つくば市観音台2-1-12 独立行政法人農業・食品産業技術総合研究機構 食品総合研究所内

(72)発明者 寺内 毅

茨城県つくば市観音台2-1-12 独立行政法人農業・食品産業技術総合研究機構 食品総合研究所内

審査官 三上 晶子

(56)参考文献 特開2005-075729(JP,A)

特表2001-517675(JP,A)

第4版実験化学講座26 有機合成VIII-不斉合成・還元・糖・標識化合物-, 1992年, pp.331-354

OPATZ, T. et al, D-glucose as a pentavalent chiral scaffold, European Journal of Organic Chemistry, 2003年, No.8, pp.1527-1536

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

C07H 1/00 - 99/00

C40B 40/00 - 99/00

C07B 61/00

CAplus/REGISTRY(STN)

JSTPlus/JMEDPlus/JST7580(JDreamII)