

(19) 日本国特許庁(JP)

再公表特許(A1)

(11) 国際公開番号

W02009/102022

発行日 平成23年6月16日(2011.6.16)

(43) 国際公開日 平成21年8月20日(2009.8.20)

(51) Int.Cl.		F I		テーマコード(参考)	
C07H	9/02	(2006.01)	C07H 9/02	CSP	4C057
C07H	1/00	(2006.01)	C07H 1/00		

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 46 頁)

出願番号	特願2009-553464 (P2009-553464)	(71) 出願人	503092180 学校法人関西学院 兵庫県西宮市上ヶ原一番町1番155号
(21) 国際出願番号	PCT/JP2009/052416	(74) 代理人	110000796 特許業務法人三枝国際特許事務所
(22) 国際出願日	平成21年2月13日(2009.2.13)	(72) 発明者	山田 英俊 兵庫県三田市学園二丁目一番地 関西学院 大学工学部内
(31) 優先権主張番号	特願2008-33960 (P2008-33960)	(72) 発明者	朝倉 典昭 兵庫県三田市学園二丁目一番地 関西学院 大学工学部内
(32) 優先日	平成20年2月15日(2008.2.15)	(72) 発明者	岡田 康則 兵庫県三田市学園二丁目一番地 関西学院 大学工学部内
(33) 優先権主張国	日本国(JP)	Fターム(参考)	4C057 AA17 AA18 BB02 DD02 FF01 最終頁に続く

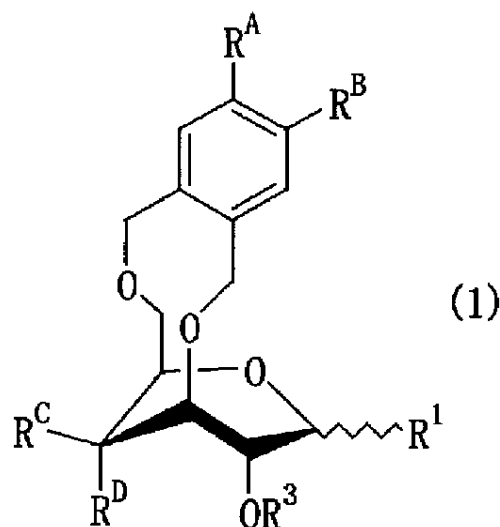
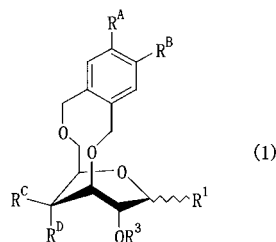
(54) 【発明の名称】 3, 6-O-架橋反転ピラノース化合物及びβ-O-ピラノシドの製造方法

(57) 【要約】

本発明は、 β -O-ピラノシドを選択的に、しかも簡便に製造するための β -O-グリコシル化剤として有用な3, 6-O-架橋反転ピラノース化合物を提供することを課題とする。

本発明の3, 6-O-架橋反転ピラノース化合物は、一般式(1)

【化1】



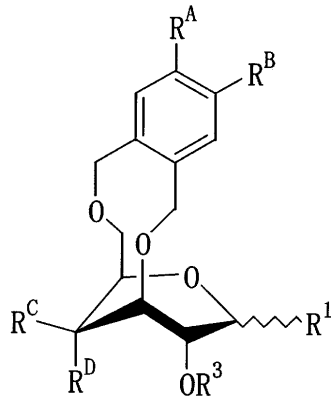
[式中、 R^A 及び R^B は、共に水素原子を、又は互いに結合してベンゼン環を形成していることを示す。 R^C 及び R^D は、一方が水素原子を示し、他方は $-OR^2$ 基を示す。 R^1 は、水酸基又はハロゲン原子を示す。 R^2 及

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

一般式 (1)

【化 1】



(1)

10

[式中、 R^A 及び R^B は、共に水素原子を、又は互いに結合してベンゼン環を形成していることを示す。 R^C 及び R^D は、一方が水素原子を示し、他方は $-OR^2$ 基を示す。 R^1 は、水酸基又はハロゲン原子を示す。 R^2 及び R^3 は、各々水酸基の保護基を示す。]

20

【請求項 2】

R^A 及び R^B が共に水素原子を示し、 R^C が水素原子を示し、 R^D が $-OR^2$ 基を示す、請求項 1 に記載の 3, 6 - O - 架橋反転ピラノース化合物。

【請求項 3】

R^A 及び R^B が共に水素原子を示し、 R^C が $-OR^2$ 基を示し、 R^D が水素原子を示す、請求項 1 に記載の 3, 6 - O - 架橋反転ピラノース化合物。

【請求項 4】

R^A 及び R^B が互いに結合してベンゼン環を形成し、 R^C が水素原子を示し、 R^D が $-OR^2$ 基を示す、請求項 1 に記載の 3, 6 - O - 架橋反転ピラノース化合物。

【請求項 5】

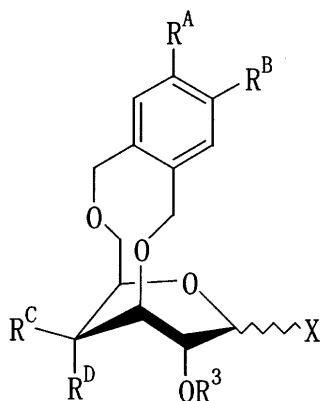
R^2 及び R^3 で示される水酸基の保護基が、ベンジル基、ジメチルベンジル基、4 - メトキシベンジル基、アリル基又はトリアルキルシリル基である、請求項 1 に記載の 3, 6 - O - 架橋反転ピラノース化合物。

30

【請求項 6】

一般式 (1 B)

【化 2】



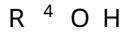
(1B)

40

[式中、 X は、ハロゲン原子を示す。 R^A 、 R^B は、共に水素原子を、又は互いに結合してベンゼン環を形成していることを示す。 R^C 及び R^D 、一方が水素原子を示し、他方は $-OR^2$ 基を示す。 R^2 及び R^3 は、各々水酸基の保護基を示す。]

50

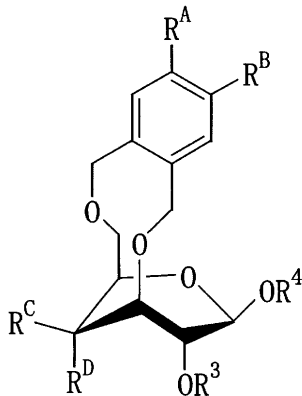
で表される 3, 6 - O - 架橋反転ピラノース化合物と一般式 (2)



[式中、 R^4 は、第 1 級、第 2 級又は第 3 級アルコールの残基を示す。]

で表されるアルコールとを反応させて、一般式 (3)

【化 3】



(3)

10

[式中、 R^A 、 R^B 、 R^C 、 R^D 、 R^3 及び R^4 は、前記に同じ。]

で表される - O - ピラノシドを製造する方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

20

【0001】

本発明は、3, 6 - O - 架橋反転ピラノース化合物及び - O - ピラノシドの製造方法に関する。

【背景技術】

【0002】

天然に存在するステロイド等のアルコールにピラノース(糖)がグリコシル結合した化合物(ピラノシド)には、- O - ピラノシド及び - O - ピラノシドの2種の異性体が存在する。このうち、- O - ピラノシドは、種々の生理活性を有する重要な化合物である。

【0003】

30

一般的な化学合成でピラノシドを製造する場合には、- O - ピラノシドと - O - ピラノシドとの混合物が得られるに止まり、- O - ピラノシドを選択的に製造することは不可能である。

【0004】

糖の2位をアシル基で保護した糖供与体を用い、隣接基関与方法(非特許文献1~非特許文献5)を適用すると、- O - ピラノシドを選択的に製造できる。しかしながら、アシル基の電子吸引性が原因でグリコシル化反応の速度を低下させるという問題があり、しかも、糖の2位にアシル基を導入できない場合には、この方法を利用することができない。

【0005】

40

そのため、隣接基関与を用いずに、確実な選択性の発現が期待できる新しい方法の開発が切望されている。特に、厳格な反応条件を設定しなくても、また、あらゆる種類のアルコールを使用しても、高い収率で対応する - O - ピラノシドを高い選択率で簡便に製造するための方法、及び該方法に使用されるピラノース供与体(- O - グリコシル化剤)の開発が要望されている。

【非特許文献1】Love, K. R.; Andrade, R. B.; Seeberger, H. P. J. Org. Chem., 2001, 66, 8165-8176

【非特許文献2】Boons, G. -J. Contemp. Org. Synth., 1996, 3, 173-200

【非特許文献3】Kunz, H.; Harreus, A. Liebigs Ann. Chem., 1982, 41-48

【非特許文献4】Garegg, J. P.; Norberg, T. Acta. Chem. Scand. B., 1979, 33, 116-

50

118

【非特許文献5】Koenigs, W.; Knorr, E. Chem. Ber., 1901, 957-981

【発明の開示】

【発明が解決しようとする課題】

【0006】

本発明の課題は、厳格な反応条件を設定しなくても、 β -D-グルコピラノシドを高い選択率で簡便に製造するための方法、及び該方法に用いるピラノース供与体を提供することである。

【課題を解決するための手段】

【0007】

本発明者は、上記課題を解決するために鋭意研究を重ねた結果、下記一般式(1)で表される3,6-O-架橋反転ピラノース化合物を合成することに成功し、該3,6-O-架橋反転ピラノース化合物が所望の β -D-グルコシル化剤になり得ることを見出した。本発明は、このような知見に基づき完成されたものである。

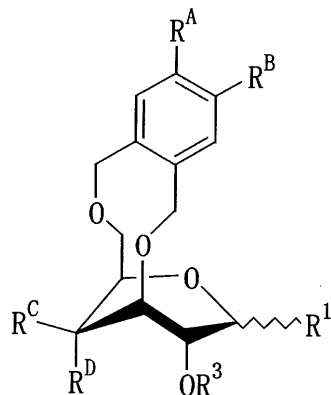
【0008】

本発明は、下記項1~5に示す3,6-O-架橋反転ピラノース化合物及び項6に示す β -D-グルコピラノシドの製造方法を提供する。

項1. 一般式(1)

【0009】

【化1】



【0010】

[式中、 R^A 及び R^B は、共に水素原子を、又は互いに結合してベンゼン環を形成していることを示す。 R^C 及び R^D は、一方が水素原子を示し、他方は $-OR^2$ 基を示す。 R^1 は、水酸基又はハロゲン原子を示す。 R^2 及び R^3 は、各々水酸基の保護基を示す。]

で表される3,6-O-架橋反転ピラノース化合物。

項2. R^A 及び R^B が共に水素原子を示し、 R^C が水素原子を示し、 R^D が $-OR^2$ 基を示す、項1に記載の3,6-O-架橋反転ピラノース化合物。

項3. R^A 及び R^B が共に水素原子を示し、 R^C が $-OR^2$ 基を示し、 R^D が水素原子を示す、項1に記載の3,6-O-架橋反転ピラノース化合物。

項4. R^A 及び R^B が互いに結合してベンゼン環を形成していることを示し、 R^C が水素原子を示し、 R^D が $-OR^2$ 基を示す、項1に記載の3,6-O-架橋反転ピラノース化合物。

項5. R^2 及び R^3 で示される水酸基の保護基が、ベンジル基、ジメチルベンジル基、4-メトキシベンジル基、アリル基又はトリアルキルシリル基である、項1に記載の3,6-O-架橋反転ピラノース化合物。

項6. 一般式(1B)

【0011】

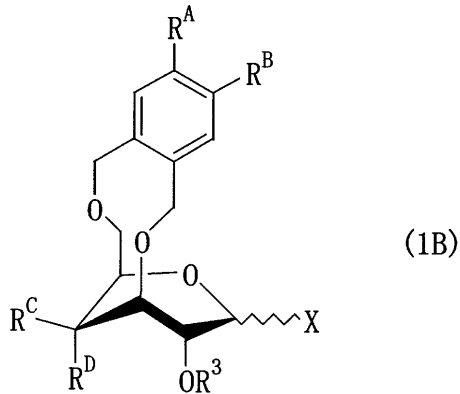
10

20

30

40

【化2】

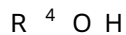


10

【0012】

[式中、Xは、ハロゲン原子を示す。R^A、R^Bは、共に水素原子を、又は互いに結合してベンゼン環を形成していることを示す。R^C及びR^D、一方が水素原子を示し、他方は-O R²基を示す。R²及びR³は、各々水酸基の保護基を示す。]

で表される3,6-O-架橋反転ピラノース化合物と一般式(2)



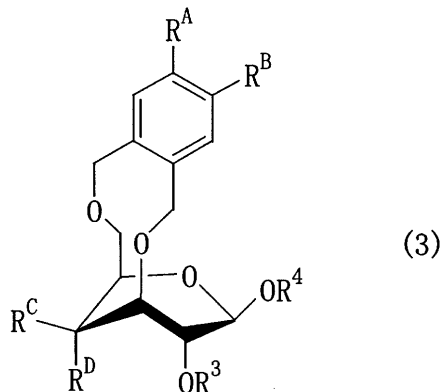
[式中、R⁴は、第1級、第2級又は第3級アルコールの残基を示す。]

20

で表されるアルコールとを反応させて、一般式(3)

【0013】

【化3】



30

【0014】

[式中、R^A、R^B、R^C、R^D、R³及びR⁴は、前記に同じ。]

で表される-O-ピラノシドを製造する方法。

【0015】

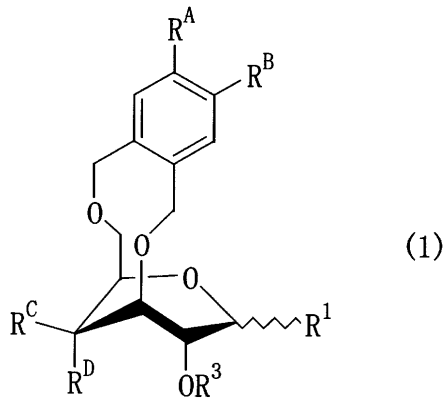
3,6-O-架橋反転ピラノース化合物

本発明の3,6-O-架橋反転ピラノース化合物は、下記一般式(1)で表される。

40

【0016】

【化4】



10

【0017】

[式中、 R^A 、 R^B 、 R^C 、 R^D 、 R^1 及び R^3 は前記に同じ。]

【0018】

R^1 で示されるハロゲン原子としては、例えば、フ素原子、塩素原子、臭素原子、沃素原子等が挙げられる。

【0019】

R^2 及び R^3 で示される水酸基の保護基としては、例えば、ベンジル基、ジメチルベンジル基、4-メトキシベンジル基、アリル基、トリアルキシルシリル基等が挙げられる。

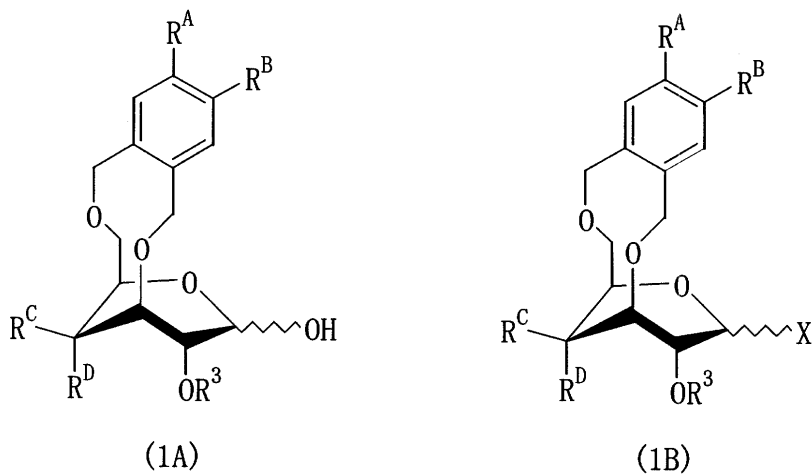
20

【0020】

一般式(1)で表される3,6-O-架橋反転ピラノース化合物には、下記一般式(1A)及び(1B)で表される化合物が包含される。

【0021】

【化5】



30

【0022】

[式中、 R^A 、 R^B 、 R^C 、 R^D 、 R^3 及びXは前記に同じ。]

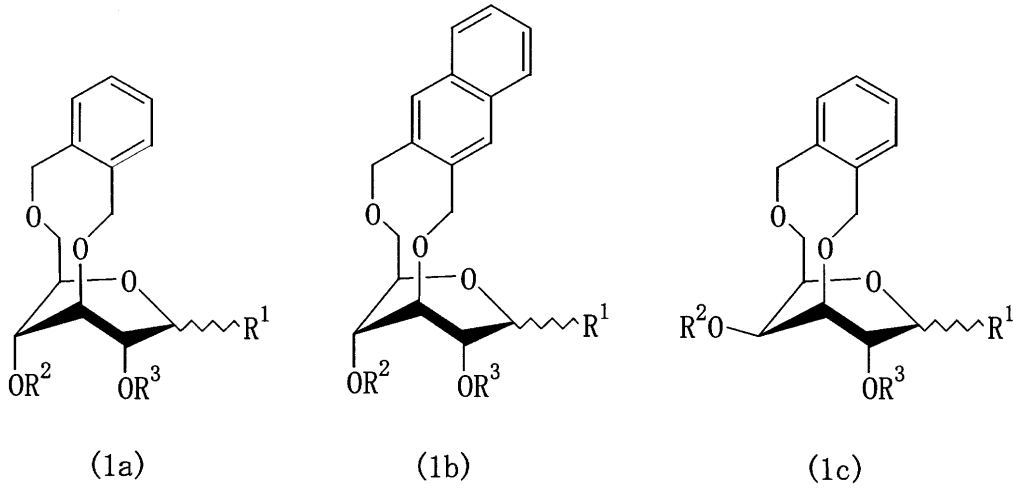
40

【0023】

また、一般式(1)で表される3,6-O-架橋反転ピラノース化合物のうち、好ましい化合物は、下記一般式(1a)、(1b)及び(1c)で表される化合物である。

【0024】

【化 6】



10

【 0 0 2 5 】

[式中、R¹、R² 及び R³ は前記に同じ。]

【 0 0 2 6 】

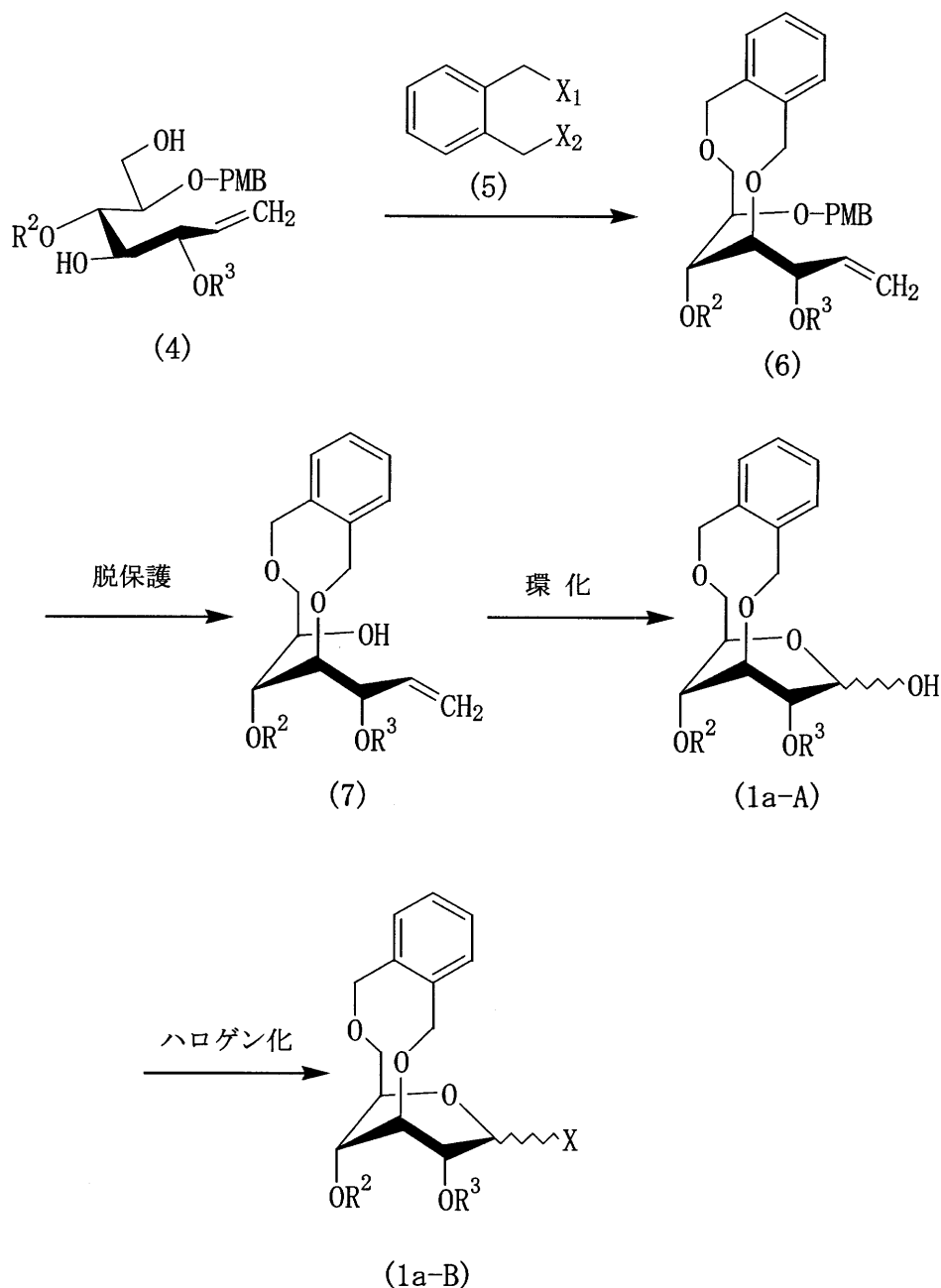
本発明の一般式(1a)で表される3,6-O-架橋反転ピラノース化合物は、例えば、下記反応式-1に示すようにして製造される。

【 0 0 2 7 】

20

【化 7】

反応式-1



10

20

30

【0028】

[式中、 R^2 、 R^3 及びXは前記に同じ。PMBは、4-メトキシベンジル基を示す。 X_1 及び X_2 は、各々ハロゲン原子を示す。]

40

【0029】

R^1 が水酸基を示す本発明の3,6-O-架橋反転ピラノース化合物(一般式(1a-A)で表される化合物)は、一般式(4)の化合物と一般式(5)の化合物とを反応させ、次いで得られる一般式(6)の化合物を脱保護し、更に得られる一般式(7)の化合物を環化することにより製造される。

【0030】

R^1 がハロゲン原子を示す本発明の3,6-O-架橋反転ピラノース化合物(一般式(1a-B)で表される化合物)は、上記で得られる一般式(1a-A)の化合物をハロゲン化することにより製造される。

【0031】

50

一般式(4)の化合物と一般式(5)の化合物との反応は、例えば、後記実施例1に示すように、ジメチルホルムアミド等の溶媒中、水素化ナトリウム等の塩基性化合物の存在下で行われる。この反応は、反応開始当初は室温で5~30分、次いで反応温度を100程度まで昇温して30分~3時間程度攪拌するのがよい。この反応において、出発原料として用いられる一般式(4)の化合物及び一般式(5)の化合物は、いずれも入手が容易な公知の化合物であるか、又は公知の化合物から容易に製造できる化合物である。

【0032】

一般式(6)の化合物の脱保護は、例えば、後記実施例2に示すように、塩化メチレン等の溶媒中、2,3-ジクロロ-5,6-ジシアノ-1,4-ベンゾキノン等の酸化剤の存在下で行われる。この反応を実施するに当たっては、リン酸緩衝液を用いて反応系のpH値を7.4前後に維持するのが好ましい。この反応は、0付近で1~2時間程度攪拌することにより行われる。

10

【0033】

一般式(7)の化合物の環化は、例えば、後記実施例3に示すように、アセトン-水等の溶媒中、4-メチルモルホリン-N-オキシド及び四酸化オスミウムの存在下で、室温付近で1~3時間程度攪拌した後、過沃素酸ナトリウムを加え、室温付近で3~7時間程度攪拌することにより行われる。

【0034】

一般式(1a-A)の化合物のハロゲン化は、例えば、後記実施例4に示すように、テトラヒドロフラン等の溶媒中、(ジメチルアミノ)サルファートリフルオリドの存在下、0~室温付近で20分~1時間程度攪拌することにより行われる。

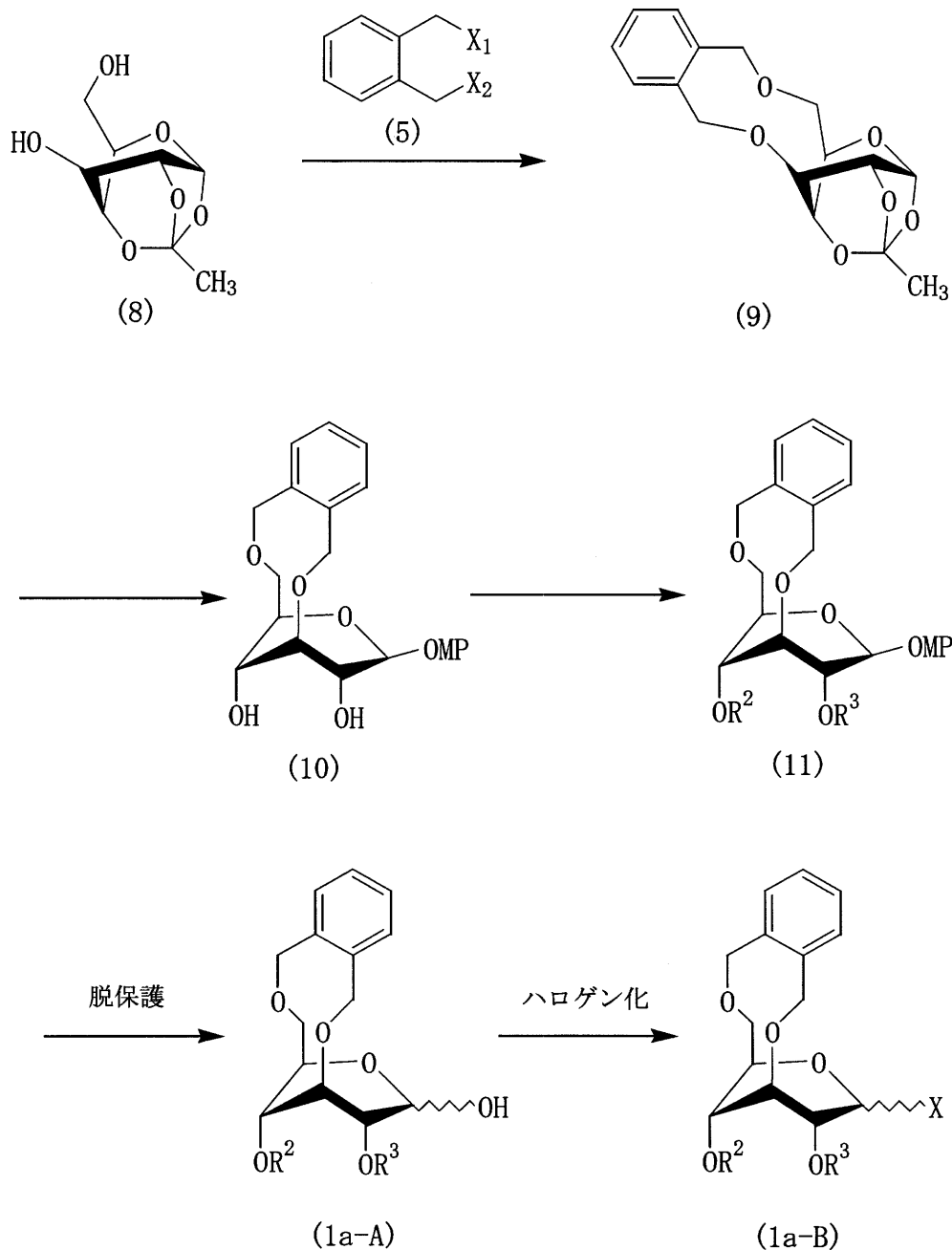
20

【0035】

本発明の一般式(1a)で表される3,6-O-架橋反転ピラノース化合物は、また、下記反応式-2に示すようにして製造される。反応式-2に示す方法に従えば、各反応工程での精製作業が容易であり、目的化合物を高い収率で製造することができる。

【0036】

【化 8】
反応式-2



【0037】

[式中、 R^2 、 R^3 、 X 、 X_1 及び X_2 は前記に同じ。MP は、4-メトキシフェニル基を示す。]

【0038】

化合物(8)と化合物(5)との反応は、例えば、後記実施例5に示すように、ジメチルホルムアミド等の溶媒中、水素化ナトリウム等の塩基性化合物の存在下で行われる。この反応は、70 ~ 溶媒の沸点付近で2~3時間撹拌するのがよい。この反応において、出発原料として用いられる化合物(8)は、公知の化合物である。化合物(8)は、後記反応式-5に示す方法により、工業的に有利に製造され得る。

【0039】

化合物(9)を化合物(10)に導く反応は、例えば、後記実施例6に示すように、化合物(9)に無溶媒下4-メトキシフェノールを反応させ、次いでメタノール等の溶媒中

40

50

、モレキュラーシーブスを用いて50～70 で3～8時間程度処理することにより行われる。

【0040】

化合物(10)を化合物(11)に導く反応は、例えば、後記実施例7に示すように、ジメチルホルムアミド等の溶媒中、水素化ナトリウム等の塩基性化合物の存在下で行われる。この反応の反応温度は70～90 程度、反応時間は3～7時間程度である。

【0041】

化合物(11)の脱保護は、例えば、後記実施例8に示すように、アセトニトリル、水等の溶媒中、セリウムスルフェートの存在下、室温で10～20時間程度で行われる。

【0042】

化合物(1a-A)のハロゲン化は、反応式-1についての説明のところで述べた通りである。

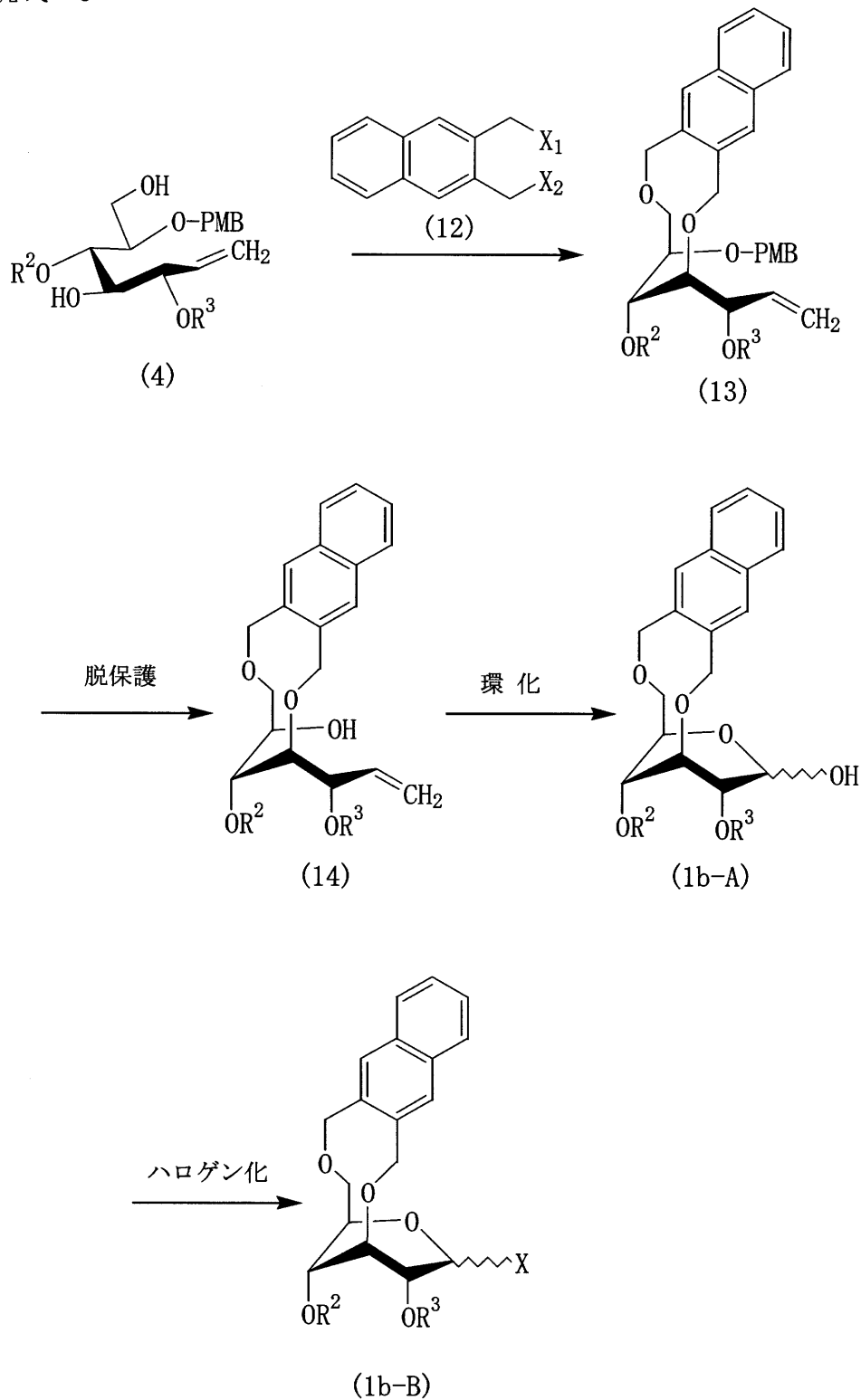
【0043】

本発明の一般式(1b)で表される3,6-O-架橋反転ピラノース化合物は、例えば、下記反応式-3に示すようにして製造される。

【0044】

【化 9】

反応式-3



【 0 0 4 5 】

[式中、 R^2 、 R^3 、 X 、PMB、 X_1 及び X_2 は前記に同じ。]

【 0 0 4 6 】

化合物 (4) と化合物 (12) との反応は、例えば、後記実施例 9 に示すように、ジメチルホルムアミド、トルエン等の溶媒中、水素化ナトリウム等の塩基性化合物の存在下で行われる。この反応の反応温度は 50 ~ 70 程度、反応時間は 1 ~ 3 時間程度である。この反応において、出発原料として用いられる化合物 (4) 及び化合物 (12) は、入手

10

20

30

40

50

が容易な公知の化合物である。

【0047】

化合物(13)の脱保護は、例えば、後記実施例10に示すように、アセトニトリル等の溶媒中、塩化ジルコニウム(IV)の存在下で行われる。この反応の反応温度は室温程度、反応時間は10~30分程度である。

【0048】

化合物(14)の環化は、例えば、後記実施例11に示すように、アセトン、水等の溶媒中、四酸化オスミウム及び4-メチルモルホリン-N-オキシドの存在下、室温付近で3~6時間程度反応させ、次いで過ヨウ素酸ナトリウム等の酸化剤に存在下に室温付近で30~60分程度反応させることにより行われる。

10

【0049】

化合物(1b-A)のハロゲン化は、上記反応式-1における化合物(1a-A)のハロゲン化と同様の反応条件下に行われる。

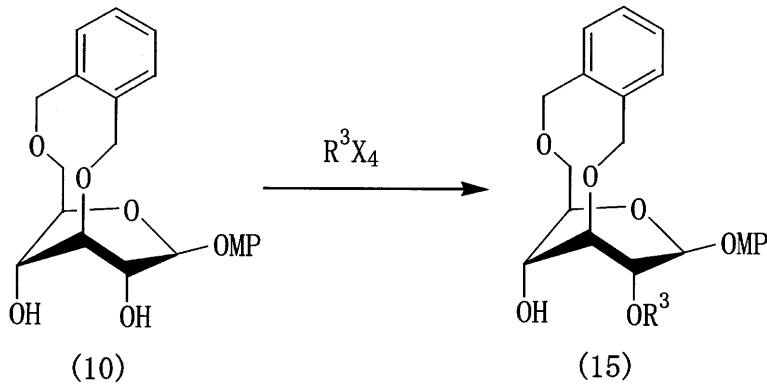
【0050】

本発明の一般式(1c)で表される3,6-O-架橋反転ピラノース化合物は、例えば、下記反応式-4に示すようにして製造される。

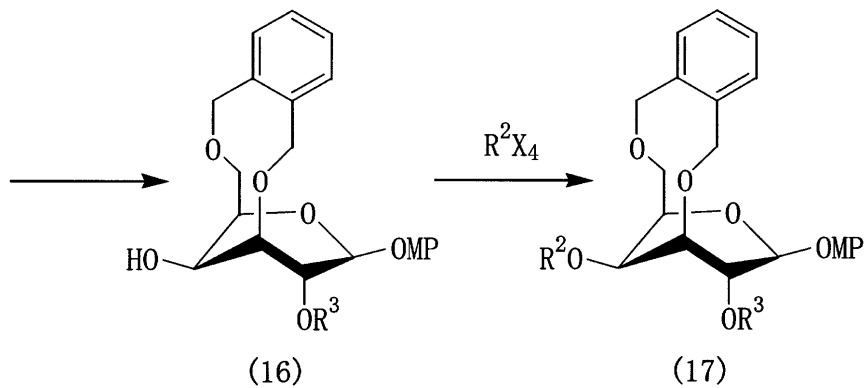
【0051】

【化 1 0】

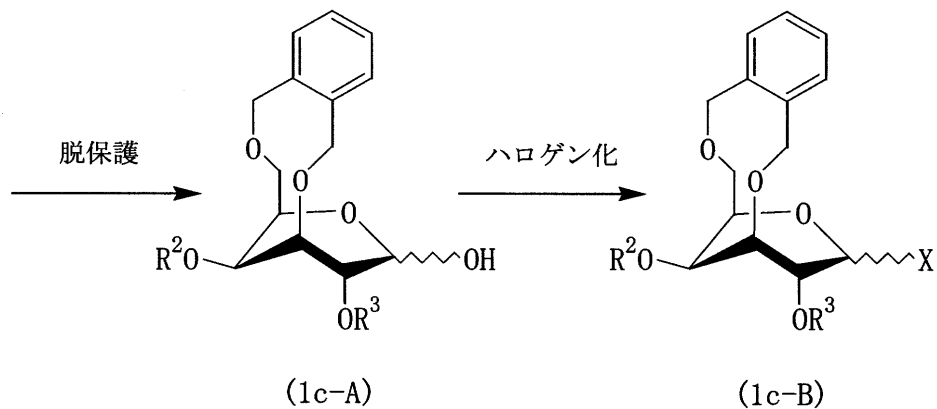
反応式-4



10



20



30

【 0 0 5 2】

[式中、 R^2 、 R^3 、MP 及び X は前記に同じ。X₄ はハロゲン原子を示す。]

40

【 0 0 5 3】

化合物 (10) を化合物 (15) に導く反応は、例えば、後記実施例 12 に示すように、テトラヒドロフラン等の溶媒中、塩化銅 (II) の存在下、10 ~ 15 時間程度還流することにより行われる。この反応において、出発原料として用いられる化合物 (10) は、前記反応式 - 2 に示す方法により製造される。

【 0 0 5 4】

化合物 (15) を化合物 (16) に導く反応は、例えば、後記実施例 13 及び実施例 14 に示すように、ジクロロメタン等の溶媒中、デス - マーチン ペルヨージナン (DMP) の存在下、1 ~ 3 時間程度室温で処理し、次にテトラヒドロフラン等の溶媒中、LiA

50

1 H (O - t e r t - C ₄ H ₉) ₃ の存在下、30 ~ 60 分程度室温で処理することにより行われる。

【0055】

化合物(16)から化合物(17)に導く反応は、例えば、後記実施例15に示すように、ジメチルホルムアミド等の溶媒中、水素化ナトリウム等の塩基性化合物の存在下で行われる。この反応の反応温度は室温付近、反応時間は30 ~ 60 分程度である。

【0056】

化合物(17)から化合物(1c-A)に導く反応は、前記反応式-2における化合物(11)から化合物(1a-A)に導く反応と同様の反応条件下に行われる。より具体的には、後記実施例16を参照。

10

【0057】

化合物(1c-A)のハロゲン化は、前記反応式-1における化合物(1a-A)のハロゲン化と同様の反応条件下に行われる。より具体的には、後記実施例17を参照。

【0058】

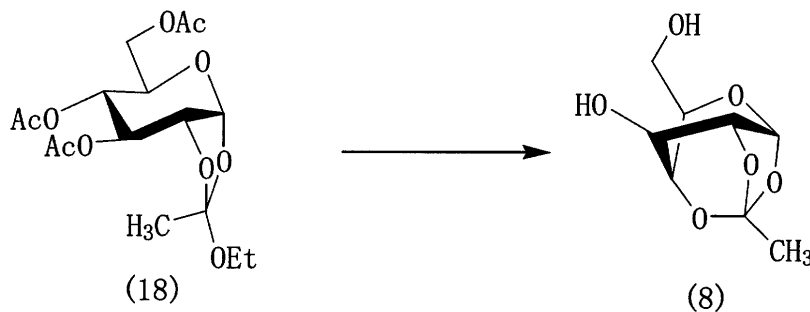
前記反応式-2において出発原料として用いられる式(8)の化合物は、例えば、下記反応式-5に示す方法により有利に製造される。

【0059】

【化11】

反応式-5

20



【0060】

30

[式中、A c はアセチル基、E t はエチル基を示す。]

【0061】

化合物(18)から化合物(8)に導く反応は、例えば、後記実施例18に示すように、まずメタノール等の溶媒中、DBU等の塩基性化合物の存在下に化合物(18)を処理し、次にジクロロエタン等の溶媒中、パラトルエンスルホン酸の存在下に5 ~ 8 時間程度還流することにより行われる。

【0062】

上記反応式-1、反応式-2、反応式-3、反応式-4及び反応式-5により得られる各々の目的化合物は、通常分離手段により反応混合物より分離され、精製される。このような分離及び精製手段としては、例えば蒸留法、再結晶法、カラムクロマトグラフィー、イオン交換クロマトグラフィー、ゲルクロマトグラフィー、親和クロマトグラフィー、プレパラティブ薄層クロマトグラフィー、溶媒抽出法等を挙げることができる。

40

【0063】

本発明の一般式(1B)で表される3,6-O-架橋反転ピラノース化合物は、-O-グリコシル化剤として好適に使用される。

【0064】

本発明の一般式(1A)で表される3,6-O-架橋反転ピラノース化合物は、-O-グリコシル化剤として有用な一般式(1B)で表される3,6-O-架橋反転ピラノース化合物を製造するための中間体として好適に使用される。

【0065】

50

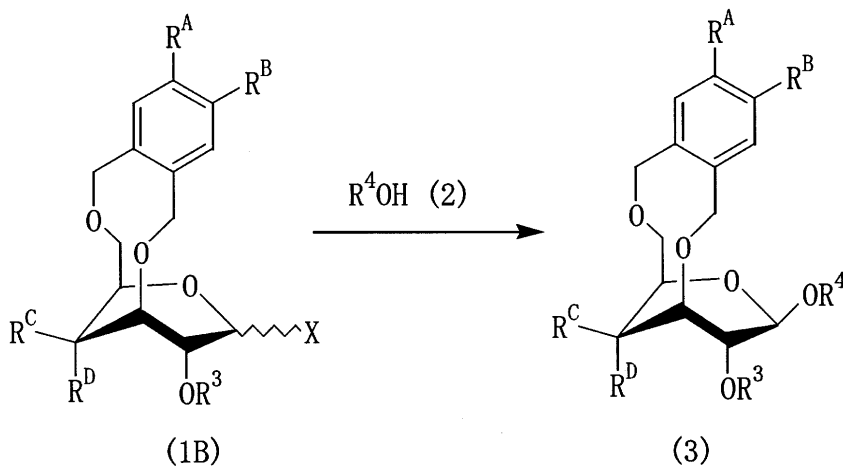
- O - ピラノシドの製造方法

一般式(1B)で表される3,6-架橋反転ピラノース化合物と一般式(2)で表されるアルコールとを反応させることにより、一般式(3)で表される-O-ピラノシドのみを選択的に合成することができる(下記反応式-6)。

【0066】

【化12】

反応式-6



10

20

【0067】

[式中、 R^A 、 R^B 、 R^C 、 R^D 、 R^3 、 R^4 及びXは、前記に同じ。]

【0068】

一般式(2)において、 R^4 で示される第1級、第2級又は第3級アルコールの残基とは、第1級、第2級又は第3級アルコールから水酸基を取り除いた残りの基を意味する。

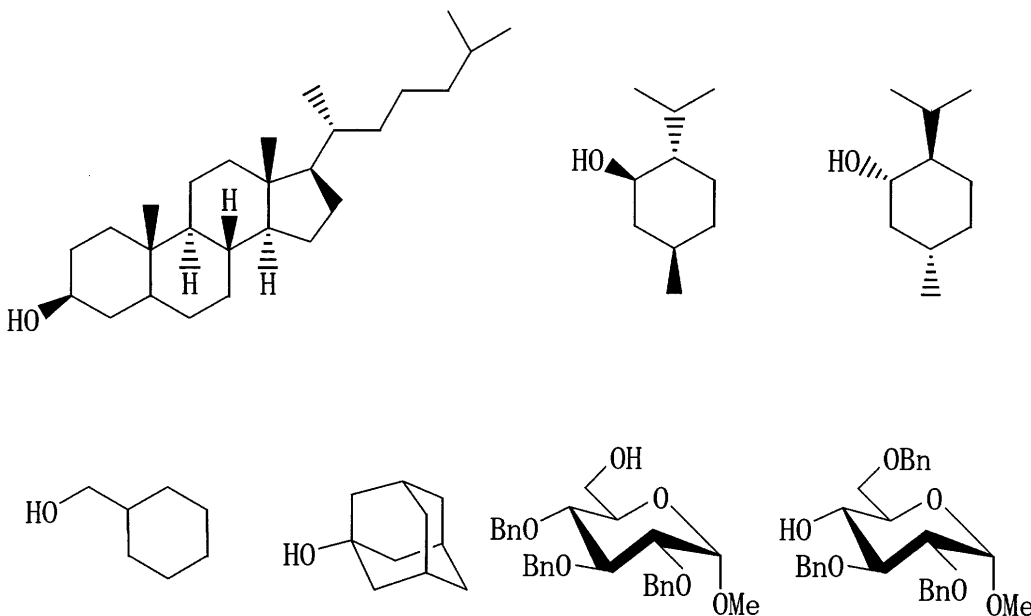
【0069】

一般式(2)のアルコールは、公知の化合物であり、例えば、以下に示すようなアルコールを包含する。なお、Bnはベンジル基、Meはメチル基を意味する。

30

【0070】

【化13】



40

50

【 0 0 7 1 】

一般式(1B)の化合物と一般式(2)のアルコールとの反応は、例えば、ベンゾトリフルオリド等のフッ素系溶媒；ベンゼン、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素系溶媒；ジエチルエーテル、ジオキサン等のエーテル系溶媒；塩化メチレン、クロロホルム、四塩化炭素等のハロゲン化炭化水素系溶媒等の適当な溶媒中で行われる。これらの溶媒は、無水溶媒であるのが好ましい。

【 0 0 7 2 】

一般式(1B)の化合物と一般式(2)のアルコールとの使用割合は、前者1モルに対して、後者を通常0.5~2モル程度、好ましくは0.7~1.5モル程度とするのがよい。

10

【 0 0 7 3 】

一般式(1B)の化合物と一般式(2)のアルコールとの反応において、反応系内に活性化剤を存在させるのが好ましい。活性化剤としては、例えば、 $\text{SnCl}_2 / \text{AgB}(\text{C}_6\text{F}_5)_4$ 等を挙げることができる。活性化剤の使用量としては、一般式(1B)の化合物1モルに対して、 SnCl_2 が通常0.1~0.3モル程度、好ましくは0.2モル前後、 $\text{AgB}(\text{C}_6\text{F}_5)_4$ が通常0.1~0.3モル程度、好ましくは0.2モル前後である。

【 0 0 7 4 】

また、該反応において、モレキュラーシーブス(例えばモレキュラーシーブス5A)を存在させると、目的化合物の収率がより一層向上する。

20

【 0 0 7 5 】

この反応は、通常10~30 程度、好ましくは室温付近にて好適に進行し、一般に1~3時間程度で反応は完結する。

【 0 0 7 6 】

上記反応により得られる - O - ピラノシドは、通常分離手段により反応混合物より分離され、精製される。このような分離及び精製手段としては、例えば蒸留法、再結晶法、カラムクロマトグラフィー、イオン交換クロマトグラフィー、ゲルクロマトグラフィー、親和クロマトグラフィー、プレパラティブ薄層クロマトグラフィー、溶媒抽出法等を挙げることができる。

【 0 0 7 7 】

上記反応により得られる各種の - O - ピラノシドは、例えば、糖類の合成、テルペン配糖体の合成等の重要な用途に使用され得る。

30

【 発明の効果 】

【 0 0 7 8 】

本発明の一般式(1)で表される3,6-O-架橋反転ピラノース化合物は、-O-グリコシル化剤として好適に使用され得る。

【 0 0 7 9 】

本発明の一般式(1)で表される3,6-O-架橋反転ピラノース化合物を使用すれば、厳格な反応条件を設定しなくても、-O-ピラノシドを高い選択率で簡便に製造することができる。

40

【 発明を実施するための最良の形態 】

【 0 0 8 0 】

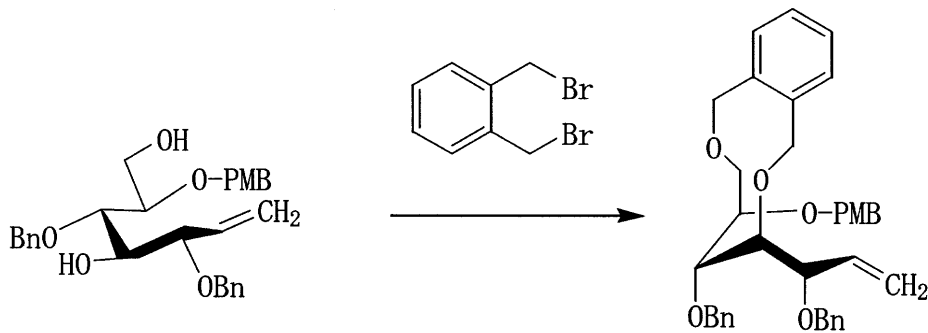
以下に実施例を掲げて、本発明をより一層明らかにする。

【 0 0 8 1 】

実施例1

【 0 0 8 2 】

【化 1 4】



10

【 0 0 8 3 】

1, 2 - ジデオキシ - 6 - O - (4 - メトキシベンジル) - 3 , 5 - ジ - O - ベンジル - 4 , 7 - O - (o - キシリレン) - D - グルコ - ヘプト - 1 - エニトールの製造

出発物質に含まれる微量の水分を除去するため、1, 2 - ジデオキシ - 6 - O - (4 - メトキシベンジル) - 3 , 5 - ジ - O - ベンジル - D - グルコ - ヘプト - 1 - エニトール (5 . 7 4 g , 1 2 . 0 m m o l) のベンゼン溶液を濃縮した。残渣にジメチルホルムアミド (6 0 0 m l) 及び 6 0 % 油性の NaH (1 . 9 2 g ; NaH として 1 . 1 5 g , 4 8 . 0 m m o l) を加え、得られる混合物を室温で 1 5 分間攪拌した。次にこの混合物に、*o* - ジブプロモキシレン (9 . 5 g , 3 6 . 0 m m o l) を加え、室温で 1 0 分間攪拌し、更に 1 0 0 度で 1 時間攪拌した。反応液を室温まで冷却した後、飽和塩化アンモニウム水溶液 (5 0 m l) 、次いで水 (6 0 0 m l) を加えてクエンチした。得られる混合物を酢酸エチル (1 リットル × 1 回、5 0 0 m l × 1 回) で抽出した。抽出物を合わせ、これを順次水 (5 0 0 m l × 1 回) 及び食塩水 (5 0 0 m l × 1 回) で洗浄し、硫酸マグネシウム上で乾燥し、濾過した。濾液を濃縮し、得られる残渣を中圧シリカゲルクロマトグラフィー (SiO₂ 1 8 0 g , n - ヘキサン / 酢酸エチル = 1 5 / 1 6 / 1) を用いて精製し、目的化合物を黄色オイルとして (3 . 5 3 g , 収率 : 5 1 %) 得た。この黄色オイルを室温で放置しておく、淡黄色固体に変化した。

20

【 0 0 8 4 】

目的化合物の理化学的性質は、以下の通りである。

30

mp : 9 5 ~ 9 7

[α]_D²⁴ = - 2 8 . 3 ° (c = 2 . 3 5 , C H C l ₃)

IR (ZnSe) : 3 0 6 3 , 3 0 3 0 , 2 9 3 4 , 2 8 8 8 , 1 5 1 2 , 1 2 4 8 , 1 0 7 8 , 7 3 5 c m⁻¹

¹H - NMR (4 0 0 M H z , C D C l ₃) : p p m

7 . 4 2 - 7 . 2 1 (m , 1 3 H) , 4 . 1 5 (b r d , J = 8 . 7 H z , 3 H) , 6 . 8 3 (d d d , J = 8 . 7 , 3 . 0 , 2 . 0 H z , 2 H) , 5 . 4 9 (d d d , J = 1 7 . 0 , 1 0 . 5 , 7 . 6 H z , 1 H) , 5 . 1 7 (b r d d , J = 1 0 . 5 , 1 . 8 H z , 1 H) , 5 . 1 4 (b r d d , J = 1 7 . 0 , 1 . 1 H z , 1 H) , 5 . 0 8 (d , J = 1 1 . 7 H z , 1 H) , 4 . 7 8 (d , J = 1 1 . 7 H z , 1 H) , 4 . 7 7 (d , J = 1 2 . 4 H z , 1 H) , 4 . 7 3 (d , J = 1 1 . 7 H z , 1 H) , 4 . 6 7 (d , J = 1 2 . 4 H z , 1 H) , 4 . 5 9 (d , J = 1 1 . 5 H z , 1 H) , 4 . 5 8 (d , J = 1 1 . 7 H z , 1 H) , 4 . 5 7 (d d , J = 1 2 . 8 , 3 . 0 H z , 1 H) , 4 . 4 6 (d , J = 1 1 . 5 H z , 1 H) , 4 . 3 6 (d , J = 1 1 . 7 H z , 1 H) , 4 . 2 2 (d , J = 1 1 . 7 H z , 1 H) , 4 . 1 9 (d d , J = 7 . 7 , 7 . 6 H z , 1 H) , 3 . 9 2 (d d , J = 1 2 . 8 , 3 . 9 H z , 1 H) , 3 . 8 0 (s , 3 H) , 3 . 6 0 (b r d , J = 1 . 4 H z , 1 H) , 3 . 3 6 (d d , J = 8 . 5 , 1 . 8 H z , 1 H) , 3 . 2 7 (b r d d , J = 3 . 4 , 3 . 4 H z , 1 H)

40

¹³C - NMR (1 0 0 M H z , C D C l ₃) : p p m

1 5 9 . 2 (s , 1 C) , 1 3 9 . 4 (s , 1 C) , 1 3 9 . 0 (s , 1 C) , 1 3 8 .

50

7 (s, 1C), 136.6 (s, 1C), 135.1 (d, 1C), 131.6 (d, 1C), 131.5 (d, 1C), 129.2 (d, 2C), 129.1 (d, 2C), 128.5 (d, 2C), 128.3 (d, 2C), 127.8 (d, 2C), 127.6 (d, 2C), 119.5 (t, 1C), 113.9 (d, 2C), 83.8 (d, 1C), 83.2 (d, 1C), 81.9 (d, 1C), 78.9 (d, 1C), 73.6 (t, 1C), 73.4 (t, 1C), 73.3 (t, 1C), 71.9 (t, 1C), 71.2 (t, 1C), 71.2 (t, C)

HRMS - ESI (m/z): [M+Na]⁺

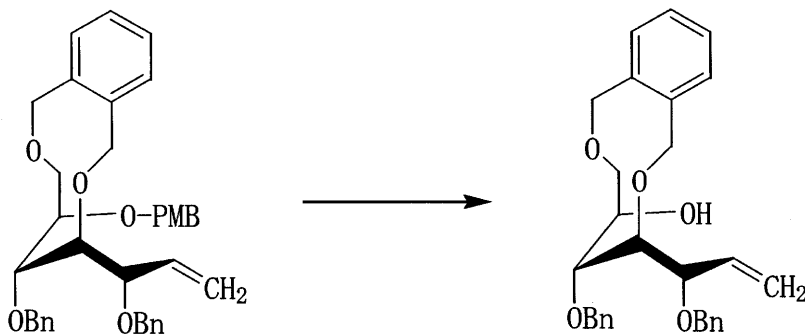
計算値 (C₃₇H₄₀NaO₆として) 603.2723, 測定値 603.2720。

【0085】

実施例 2

【0086】

【化15】



【0087】

1, 2 - ジデオキシ - 3, 5 - ジ - O - ベンジル - 4, 7 - O - (o - キシリレン) - D - グルコ - ヘプト - 1 - エニトールの製造

実施例 1 で得られた 1, 2 - ジデオキシ - 6 - O - (4 - メトキシベンジル) - 3, 5 - ジ - O - ベンジル - 4, 7 - O - (o - キシリレン) - D - グルコ - ヘプト - 1 - エニトール (250 mg, 0.430 mmol) の塩化メチレン (4.0 ml) 溶液及びリン酸緩衝液 (pH = 7.41, 0.8 ml) の混合物を 0 で攪拌し、これに 2, 3 - ジクロロ - 5, 6 - ジシアノ - 1, 4 - ベンゾキノン (117 mg, 0.510 mmol) を加えた。これを同温度で 1.5 時間攪拌した後、反応液を 10% チオ硫酸ナトリウム水溶液 (20 ml) を加えることによりクエンチし、水層を分離した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (20 ml × 1 回)、水 (20 ml × 1 回) 及び食塩水 (20 ml × 1 回) で順次洗浄した。次いでこれを硫酸マグネシウム上で乾燥し、濾過した。濾液を留去し、得られる残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (シリカゲル 7.5 g, n - ヘキサン / 酢酸エチル = 4 / 1 3 / 1 2 / 1) で精製して、目的化合物 (168 mg, 収率: 85%) を白色固体として得た。

【0088】

目的化合物の理化学的性質は、以下の通りである。

mp: 97 ~ 98

[α]_D²⁴ = -3.24° (c = 1.02, CHCl₃)

IR (ZnSe): 3425, 3063, 3030, 2886, 1084 cm⁻¹

¹H - NMR (400 MHz, CDCl₃): ppm

7.42 - 7.33 (m, 4H), 7.31 - 7.20 (m, 10H), 5.76 (dd d, J = 17.4, 10.5, 7.8 Hz, 1H), 5.33 (ddd, J = 10.5, 1.6, 0.4 Hz, 1H), 5.28 (ddd, J = 17.4, 1.6, 0.7 Hz, 1H), 4.99 (d, J = 13.3 Hz, 1H), 4.96 (d, J = 10.8 Hz, 1H), 4.76 (d, J = 10.8 Hz, 1H), 4.65 (d, J = 11.6 Hz, 1H), 4.60 (d, J = 11.6 Hz, 1H), 4.52 (d, J = 13.3 Hz,

10

20

30

40

50

1 H), 4.50 (d, J = 12.0 Hz, 1 H), 4.47 (d, J = 12.0 Hz, 1 H), 4.23 (dd, J = 7.8, 7.6 Hz, 1 H), 4.03 (dd, J = 10.8, 6.2 Hz, 1 H), 3.87 (dd, J = 7.6, 2.8 Hz, 1 H), 3.81 (ddd, J = 6.2, 3.0, 2.8 Hz, 1 H), 3.69 (dd, J = 6.2, 3.2 Hz, 1 H), 3.68 (dd, J = 7.6, 3.0 Hz, 1 H)

^{13}C -NMR (100 MHz, CDCl_3): ppm

138.6 (s, 2 C), 128.3 (s, 1 C), 136.9 (s, 1 C), 135.4 (d, 1 C), 131.2 (d, 1 C), 129.7 (d, 1 C), 128.8 (d, 1 C), 128.6 (d, 2 C), 128.5 (d, 2 C), 128.2 (d, 1 C), 128.0 (d, 4 C), 127.8 (d, 1 C), 127.7 (d, 1 C), 119.9 (t, 1 C), 83.8 (d, 1 C), 82.8 (d, 1 C), 78.7 (d, 1 C), 75.0 (t, 1 C), 73.6 (t, 1 C), 73.1 (t, 1 C), 73.0 (t, 1 C), 72.8 (d, 1 C), 71.0 (t, 1 C)

HRMS-ESI (m/z): $[\text{M} + \text{Na}]^+$

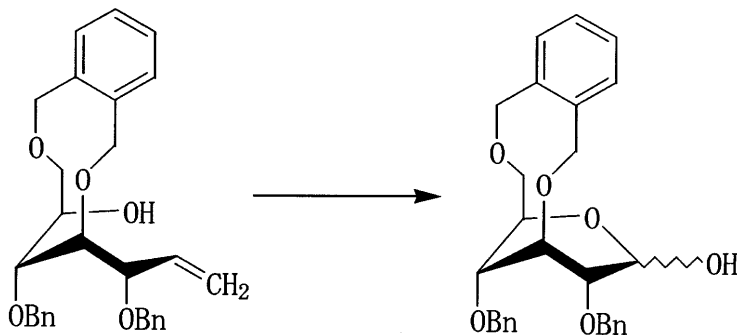
計算値 ($\text{C}_{29}\text{H}_{32}\text{NaO}_5$ として) 483.2147, 測定値 483.2145。

【0089】

実施例 3

【0090】

【化16】



【0091】

2, 4 - ジ - O - ベンジル - 3, 6 - O - (o - キシリレン) - D - グルコピラノースの製造

アセトン 10 ml に実施例 2 で得られた 1, 2 - ジデオキシ - 3, 5 - ジ - O - ベンジル - 4, 7 - O - (o - キシリレン) - D - グルコ - ヘプト - 1 - エニトール (598 mg, 1.30 mmol) 及び 4 - メチルモルホリン - N - オキシド (608 g, 5.19 mmol) を加えた混合物に攪拌下、蒸留水 (2.00 ml, 0.197 mmol) に四酸化オスミウム (25 mg/ml) を溶解した液を加えた。室温で 2 時間攪拌後、過ヨウ素酸ナトリウム (695 mg, 3.25 mmol) 及び蒸留水 (2 ml) を加え、室温で更に 5 時間攪拌した。この混合物をセライトに通して濾過し、留去した。残渣を酢酸エチル (40 ml) で希釈し、10% チオ硫酸ナトリウム水溶液 (15 ml × 1 回)、水 (10 ml) 及び飽和食塩水 (10 ml × 1 回) で順次洗浄した。これを硫酸マグネシウム上で乾燥し、濾過した。濾液を留去し、目的化合物を白色固体として得た。残渣を精製することなく、次の反応に使用した。

【0092】

目的化合物の理化学的性質は、以下の通りである。

mp: 117 ~ 119

$[\alpha]_{\text{D}}^{25} = +97.5^\circ$ (c = 0.64, CHCl_3)

IR (ZnSe): 3409, 3029, 2903, 2870, 1455, 1115, 1028, 752, 698 cm^{-1}

^1H -NMR (400 MHz, CDCl_3): ppm

10

20

30

40

50

7.39 - 7.10 (m, 14 H; Ar-H), 5.51 (d, J = 9.6 Hz, 1 H; CHHC₆H₄), 5.08 (d, J = 10.1 Hz, 1 H; CHHC₆H₄), 5.02 (dd, J = 6.6, 6.4 Hz, 1 H; H-1), 4.78 (d, J = 12.2 Hz, 1 H; CHHC₆H₄), 4.68 (d, J = 12.2 Hz, 1 H; CHHC₆H₄), 4.65 (d, J = 11.9 Hz, 1 H; CHHC₆H₄), 4.51 (d, J = 11.9 Hz, 1 H; CHHPh), 4.38 (br s, 1 H; H-3), 4.32 (d, J = 10.1 Hz, 1 H; CHHC₆H₄), 4.30 (d, J = 9.6 Hz, 1 H; CHHC₆H₄), 4.15 (d, J = 3.4 Hz, 1 H; H-5), 3.94 (d, J = 3.0 Hz, 1 H; H-4), 3.81 (d, J = 13.8 Hz, 1 H; H-6), 3.75 (dd, J = 13.8, 3.4 Hz, 1 H; H-6), 3.57 (d, J = 6.4 Hz, 1 H; H-2), 3.29 (d, J = 6.6 Hz, 1 H; OH)

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): ppm

138.6 (s, 1 C), 138.0 (s, 1 C), 137.1 (s, 1 C), 136.6 (s, 1 C), 129.8 (d, 1 C), 128.8 (d, 1 C), 128.6 (d, 2 C), 128.5 (d, 2 C), 128.0 (d, 1 C), 128.0 (d, 6 C), 127.8 (d, 1 C), 96.3 (d, 1 C), 84.3 (d, 1 C), 83.1 (d, 1 C), 75.3 (d, 1 C), 74.8 (t, 1 C), 72.7 (t, 1 C), 72.0 (t, 1 C), 70.7 (t, 1 C), 70.5 (t, 1 C), 70.3 (d, 1 C)

HRMS - ESI (m/z): [M + Na]⁺

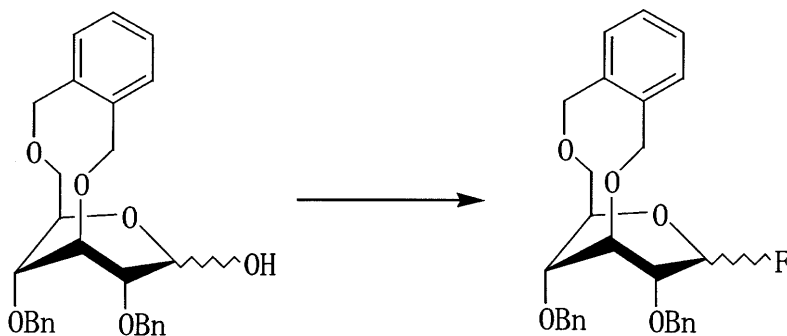
計算値 (C₂₈H₃₀NaO₆として) 485.1940, 測定値 485.1941.

【0093】

実施例 4

【0094】

【化17】



【0095】

フッ化 2, 4 - ジ - O - ベンジル - 3, 6 - O - (o - キシリレン) - D - グルコピラノシルの製造

実施例 3 で得られた 2, 4 - ジ - O - ベンジル - 3, 6 - O - (o - キシリレン) - D - グルコピラノースのテトラヒドロフラン (13 ml) 溶液に、攪拌下、(ジメチルアミノ)サルファートリフルオリド (524 mg, 3.25 mmol) を加えた。この溶液を室温で 30 分間攪拌した後、メタノール (5 ml) を加え、室温で 10 分間攪拌し、留去した。得られる残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (シリカゲル 20 g, n - ヘキサン / 酢酸エチル = 15 / 18 / 14 / 1) にて精製し、目的化合物のアノマー混合物 (458 mg, 3 工程の総収率: 76%, / = 15 / 85) を淡橙色シロップ (その一部は固体に変化する) として得た。生成物を超音波処理してメタノール / n - ヘキサンに懸濁し、白色粉末 (359 mg, 収率: 59%, アノマー比 = 8 / 92) を得た。この粉末状アノマー混合物を、更に精製することなく、O - グリコシル化のために使用した。

【0096】

、 - 両異性体それぞれの理化学的性質を求めるために、これらの異性体の一部をフラッシュカラムクロマトグラフィー（*n*-ヘキサン/酢酸エチル = 20/1 3/1）により、 - 異性体（フッ化 2,4-ジ-O-ベンジル-3,6-O-(*o*-キシリレン)-D-グルコピラノシル)と - 異性体（フッ化 2,4-ジ-O-ベンジル-3,6-O-(*o*-キシリレン)-D-グルコピラノシル)を単離した。

【0097】

- 異性体の理化学的性質は、以下の通りである。

mp : 112 ~ 114

[]_D²⁵ = +84.5° (c = 0.980, CHCl₃)

IR (ZnSe) : 3065, 3030, 2907, 2872, 1113, 1074, 750, 698 cm⁻¹

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) : ppm

7.40 - 7.28 (m, 10H), 7.23 - 7.21 (m, 2H), 5.59 (dd, J = 2.32, 5.5 Hz, 1H, H-1), 5.44 (d, J = 10.1 Hz, 1H), 5.50 (d, J = 10.1 Hz, 1H), 5.44 (d, J = 10.1 Hz, 1H), 4.78 (d, J = 11.7 Hz, 1H), 4.68 (d, J = 11.7 Hz, 1H), 4.64 (d, J = 11.7 Hz, 1H), 4.49 (d, J = 11.7 Hz, 1H), 4.38 (d, J = 10.1 Hz, 1H), 4.38 (d, J = 10.1 Hz, 1H), 4.35 (br s, 1H, H-4), 4.24 (br d, J = 3.0 Hz, 1H, H-5), 3.96 (br dd, J = 3.0, 2.7 Hz, 1H, H-3), 3.91 (dd, J = 13.8, 1.6 Hz, 1H, H-6a), 3.83 (ddd, J = 13.8, 3.7, 1.2 Hz, 1H, H-6b), 3.78 (br dd, J = 21.5, 5.5 Hz, H-2)

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) : ppm

138.1 (s, 1C), 137.8 (s, 1C), 137.1 (s, 1C), 136.4 (s, 1C), 129.8 (d, 1C), 128.8 (d, 1C), 128.7 (d, 2C), 128.6 (d, 2C), 128.1 (d, 1C), 128.1 (d, 1C), 128.0 (d, 7C), 127.9 (d, 1C), 110.2 (d, J = 213 Hz, 1C), 83.4 (d, J = 2.9 Hz, 1C), 82.0 (d, J = 25.7 Hz, 1C), 75.5 (d, J = 8.6 Hz, 1C), 74.9 (t, 1C), 72.8 (t, 1C), 72.1 (t, 1C), 70.9 (t, 1C), 70.4 (t, 1C), 70.0 (d, 1C)

HRMS - ESI (m/z) : [M + Na]⁺

計算値 (C₂₈H₂₉FN₂O₅として) 487.1897, 測定値 487.1902。

【0098】

また、 - 異性体の理化学的性質は、以下の通りである。

[]_D²⁵ = +52.6° (c 1.00, CHCl₃)

IR (ZnSe) 2919, 1455, 1393, 1113, 750, 698 cm⁻¹

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) ppm :

3.58 (dd, J = 13.3 Hz, J = 3.2 Hz, 1H), 3.77 (d, J = 13.3 Hz, 1H), 3.86 (br dd, J = 5.2 Hz, J = 21.7 Hz, 1H), 3.95 (br s, 1H), 4.26 (d, J = 10.3 Hz, 1H) 4.27 - 4.29 (m, 1H) で重複, 4.33 (d, J = 10.5 Hz, 1H) 4.30 - 4.32 (br s, 1H) で重複, 4.54 (d, J = 12.4 Hz, 1H), 4.68 (d, J = 12.4 Hz, 2H), 4.77 (d, J = 12.4 Hz, 1H), 4.96 (d, J = 10.5 Hz, 1H), 5.25 (d, J = 10.3 Hz, 1H), 5.81 (dd, J = 5.4 Hz, J = 5.5 Hz, 1H), 7.06 - 7.12 (m, 1H), 7.15 - 7.36 (m, 11H), 7.38 - 7.43 (m, 2H)

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) ppm :

69.0, 69.6, 70.3, 71.9, 72.3, 73.5, 73.9, 75.2 (

d, J = 23.0 Hz), 77.2 (d, J = 3.8 Hz), 103.4 (d, J = 23.4.8 Hz), 127.8, 127.8, 127.8, 127.9, 128.0, 128.0, 128.4, 128.4, 129.1, 129.7, 136.5, 136.7, 137.9, 137.9

HRMS - ESI (m/z): [M + Na]⁺

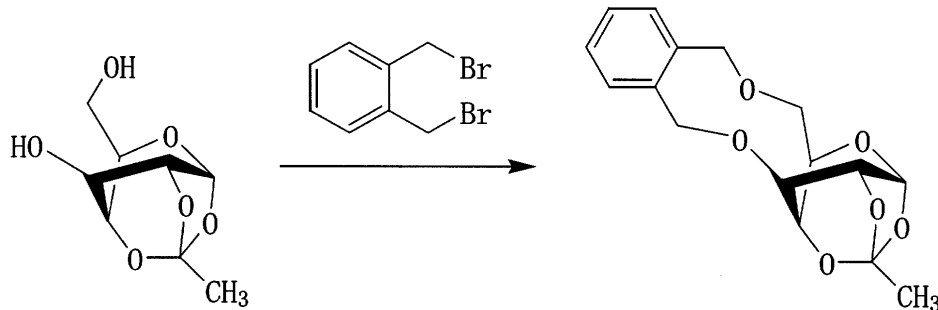
計算値 (C₂₈H₂₉FN₅O₅として) 487.1897, 測定値 487.1888。

【0099】

実施例 5

【0100】

【化18】



10

20

【0101】

1, 2, 4 - O - エチリジン - 3, 6 - O - (o - キシリレン) - D - グルコピラノースの製造

トルエン (180 ml) に 60% 油性 NaH (1.18 g, NaH として 0.710 g, 29.4 mmol) を加え、攪拌した。これに室温で, - o - ジプロモキシレン (2.59 g, 9.80 mmol) を加えた。この混合物に、80 ~ 85 で 1, 2, 4 - O - エチリジン - D - グルコピラノース (1.00 g, 4.90 mmol) のジメチルホルムアミド溶液 (60 ml) を 1 時間かけて滴下した。滴下後、更に同温度で 1 時間攪拌し、得られる混合物を 0 に冷却した。これに飽和塩化アンモニウム水溶液 (20 ml) を加えることにより反応をクエンチし、水 (300 ml) を加えた。混合物を酢酸エチル (150 ml × 3 回) で抽出し、抽出物を硫酸マグネシウム上で乾燥し、減圧下で濃縮した。粗生成物をフラッシュカラムクロマトグラフィー (シリカゲル 100 g, 酢酸エチル/n - ヘキサン = 5/95) で精製することにより、1, 2, 4 - O - エチリジン - 3, 6 - O - (o - キシリレン) - D - グルコピラノース (1.02 g, 収率: 68%) を白色アモルファス固体として得た。

30

【0102】

目的化合物の理化学的性質は、以下の通りである。

mp: 131 ~ 133

[α]_D²⁴ = +126.9° (c = 1.09, CHCl₃)

IR (ZnSe): 3009, 2953, 2899, 2859, 1134, 1082, 1048, 752 cm⁻¹

40

¹H - NMR (400 MHz, C₆D₆): ppm

7.03 - 6.96 (m, 2H), 6.93 - 6.86 (m, 2H), 5.56 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 5.52 (d, J = 10.1 Hz, 1H), 4.91 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 4.61 (br d, J = 3.1 Hz, 1H), 4.47 (dd, J = 4.3, 2.1 Hz, 1H), 4.18 (d, J = 10.1 Hz, 1H), 4.11 (dd, J = 4.9, 2.1 Hz, 1H), 3.88 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 3.85 (dd, J = 4.3, 1.8 Hz, 1H), 3.61 (dd, J = 14.2 Hz, J = 1.4 Hz, 1H), 3.53 (dd, J = 14.2 Hz, J = 3.1 Hz, 1H)

¹³C - NMR (100 MHz, C₆D₆): ppm

50

138.0 (s, 1C), 136.7 (s, 1C), 128.7 (d, 1C), 128.7 (d, 1C), 127.8 (d, 1C), 127.4 (d, 1C), 119.9 (s, 1C), 98.1 (d, 1C), 79.7 (d, 1C), 74.8 (t, 1C), 74.1 (d, 1C), 72.3 (d, 1C), 71.9 (t, 1C), 70.5 (d, 1C), 69.3 (t, 1C), 20.9 (q, 1C)

HRMS - ESI (m/z): [M+Na]⁺

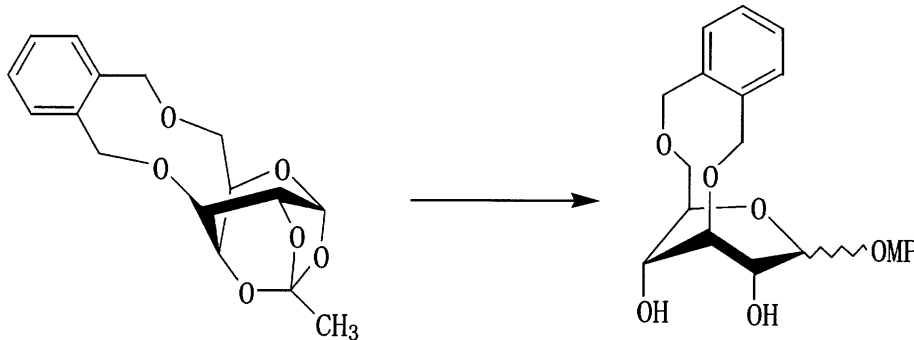
計算値 (C₁₆H₁₈NaO₆として) 329.1001, 測定値 329.1010。

【0103】

実施例6

【0104】

【化19】



【0105】

4-メトキシフェニル 3,6-O-(o-キシリレン)-D-グルコピラノシドの製造
1,2,4-O-エチリジン-3,6-O-(o-キシリレン)-D-グルコピラノース (400 mg, 1.30 mmol) 及び 4-メトキシフェノール (1.48 g, 11.9 mmol) の混合物を 100~110 で 3.5 時間加熱した。生成する物質をメタノール (15 ml) に溶解し、次いで粉末 4 モレキュラーシーブス (2.00 g) を加えた。60 で 6 時間攪拌後、得られる混合物をセライトを通じて濾過し、減圧下で濃縮した。粗生成物をフラッシュカラムクロマトグラフィー (シリカゲル 100 g, 酢酸エチル/n-ヘキサン = 5/95) で精製することにより、黄色アモルファス固体の 4-メトキシフェニル 3,6-O-(o-キシリレン)-D-グルコピラノシド (99.2 g, 収率 20%) 及び黄色アモルファス固体の 4-メトキシフェニル 3,6-O-(o-キシリレン)-D-グルコピラノシド (303 mg, 収率 60%) を得た。

【0106】

目的化合物の理化学的性質は、以下の通りである。

- 異性体の理化学的性質；

mp: 61~64

[α]_D²⁴ = -40.3° (c = 0.62, CHCl₃)

IR (ZnSe): 3422, 2932, 2878, 1509, 1217, 1115, 1032, 758 cm⁻¹

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): ppm

7.33-7.20 (m, 4H), 6.98-6.94 (m, 2H), 6.82-6.78 (m, 2H), 5.52 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 5.02 (d, J = 9.9 Hz, 1H), 4.89 (d, J = 12.6 Hz, 1H), 4.74 (d, J = 12.6 Hz, 1H), 4.54 (d, J = 9.9 Hz, 1H), 4.39 (br dd, J = 7.3, 6.2 Hz, 1H), 4.33 (br d, J = 8.9 Hz, 1H), 4.15-4.07 (m, 4H), 3.91 (dd, J = 10.3 Hz, J = 6.2 Hz, 1H), 3.75 (s, 3H), 3.07 (d, J = 1.4 Hz, 1H)

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): ppm

156.5 (s, 1C), 150.6 (s, 1C), 137.2 (s, 1C), 136.

10

20

30

40

50

1 (s, 1C), 131.3 (d, 1C), 130.1 (d, 1C), 129.1 (d, 1C), 128.5 (d, 1C), 118.0 (d, 2C), 114.8 (d, 2C), 93.9 (d, 1C), 79.5 (d, 1C), 75.2 (d, 1C), 74.2 (t, 1C), 70.4 (d, 1C), 70.1 (t, 1C), 68.7 (t, 1C), 63.4 (d, 1C), 55.8 (q, 1C)

HRMS - ESI (m/z): [M+Na]⁺

計算値 (C₂₁H₂₄NaO₇として) 411.1420, 測定値 411.1432

- 異性体の理化学的性質;

mp: 88 ~ 90

[α]_D²⁴ = -61.1° (c = 1.04, CHCl₃)

10

IR (ZnSe): 3407, 2907, 2874, 1509, 1217, 1111, 1090, 1051, 1036, 752 cm⁻¹

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): ppm

7.24 - 7.12 (m, 4H), 6.98 - 6.94 (m, 2H), 6.84 - 6.80 (m, 2H), 5.44 (d, J = 10.3 Hz, 1H), 5.16 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 5.15 (d, J = 10.3 Hz, 1H), 4.69 (m, 1H), 4.54 (d, J = 10.3 Hz, 1H), 4.42 (d, J = 10.3 Hz, 1H), 4.13 (br dd, J = 3.9, 2.5 Hz, 1H), 4.07 (br dd, J = 8.5, 5.3 Hz, 1H), 3.99 (dd, J = 13.3 Hz, J = 3.9 Hz, 1H), 3.94 (dd, J = 13.3 Hz, J = 2.5 Hz, 1H), 3.86 (br d, J = 3.4 Hz, 1H), 3.77 (s, 3H), 2.84 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 2.45 (d, J = 5.3 Hz, 1H)

20

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): ppm

155.0 (s, 1C), 151.2 (s, 1C), 137.0 (s, 1C), 136.2 (s, 1C), 129.6 (d, 1C), 128.9 (d, 1C), 128.0 (d, 1C), 127.8 (d, 1C), 117.8 (d, 2C), 114.5 (d, 2C), 102.3 (d, 1C), 83.1 (d, 1C), 78.5 (d, 1C), 74.9 (t, 1C), 74.5 (d, 1C), 71.2 (t, 1C), 70.3 (t, 1C), 64.6 (d, 1C), 55.7 (q, 1C)

30

HRMS - ESI (m/z): [M+Na]⁺

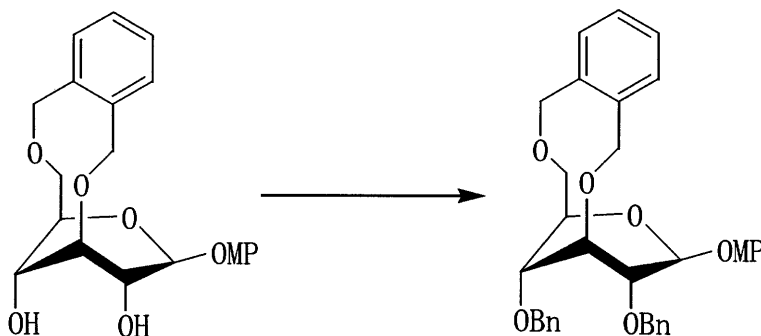
計算値 (C₂₁H₂₄NaO₇として) 411.1420, 測定値 411.1433。

【0107】

実施例 7

【0108】

【化20】



40

【0109】

4 - メトキシフェニル 2, 4 - ジ - O - ベンジル - 3, 6 - O - (o - キシリレン) - D - グルコピラノシドの製造

4 - メトキシフェニル 3, 6 - O - (o - キシリレン) - D - グルコピラノシド (172 mg, 0.44 mmol)、60%油性 NaH (106 mg, NaHとして63

50

. 6 mg, 2.64 mmol) 及びジメチルホルムアミド (8.0 ml) の混合物を攪拌し、これに臭化ベンジル (301 mg, 1.76 mmol) を室温で加えた。この混合物を 80 ~ 85 °C で 5 時間攪拌後、これに飽和塩化アンモニウム水溶液 (2.0 ml) を加えることにより反応をクエンチし、水 (40 ml) を加えた。混合物を酢酸エチル (50 ml × 3 回) で抽出した。酢酸エチル層を水 (50 ml × 1 回) 及び飽和食塩水 (50 ml × 1 回) で順次洗浄し、硫酸マグネシウム上で乾燥し、濾過した。濾液を濃縮し、残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィー (シリカゲル 10 g, 酢酸エチル / n - ヘキサン = 5 / 95 20 / 80) で精製することにより、4 - メトキシフェニル 2, 4 - ジ - O - ベンジル - 3, 6 - O - (o - キシリレン) - D - グルコピラノシド (194 mg, 収率: 77%) を黄色シロップとして得た。

10

【0110】

目的化合物の理化学的性質は、以下の通りである。

mp: 68 ~ 70

$[\alpha]_D^{24} = +11.0^\circ$ (c = 1.29, CHCl₃)

IR (ZnSe): 3063, 3029, 2903, 2872, 1455, 1215, 1113, 1044, 750 cm⁻¹

¹H - NMR (400 MHz, CDCl₃): ppm

7.40 - 7.26 (m, 10H), 7.21 - 7.10 (m, 4H), 6.96 - 6.92 (m, 2H), 6.83 - 6.79 (m, 2H), 5.57 (d, J = 9.9 Hz, 1H), 5.27 (d, J = 6.6 Hz, 1H), 5.13 (d, J = 10.1 Hz, 1H), 4.81 (d, J = 12.1 Hz, 1H), 4.74 (d, J = 12.1 Hz, 1H), 4.70 (d, J = 11.7 Hz, 1H), 4.53 (d, J = 11.7 Hz, 1H), 4.45 (br s, 1H), 4.35 (d, J = 10.1 Hz, 1H), 4.30 (d, J = 9.9 Hz, 1H), 4.22 (br s, 1H), 4.01 (br d, J = 2.8 Hz, 1H), 3.90 (br d, J = 6.6 Hz, 1H), 3.83 (br d, J = 13.5 Hz, 1H), 3.79 (br d, J = 13.5 Hz, 1H), 3.77 (s, 3H)

20

¹³C - NMR (100 MHz, CDCl₃): ppm

155.1 (s, 1C), 151.4 (s, 1C), 138.6 (s, 1C), 138.0 (s, 1C), 137.1 (s, 1C), 136.5 (s, 1C), 129.6 (d, 1C), 128.6 (d, 1C), 128.6 (d, 2C), 128.4 (d, 2C), 128.0 (d, 1C), 127.9 (d, 2C), 127.9 (d, 2C), 127.8 (d, 2C), 127.7 (d, 1C), 118.0 (d, 2C), 114.6 (d, 2C), 101.2 (d, 1C), 83.1 (d, 1C), 82.3 (d, 1C), 75.4 (d, 1C), 75.0 (t, 1C), 72.9 (t, 1C), 72.0 (t, 1C), 70.6 (t, 1C), 70.5 (t, 1C), 70.3 (d, 1C), 55.8 (q, 1C)

30

HRMS - ESI (m/z): [M + Na]⁺

計算値 (C₃₅H₃₆NaO₇ として) 591.2359, 測定値 591.2345。

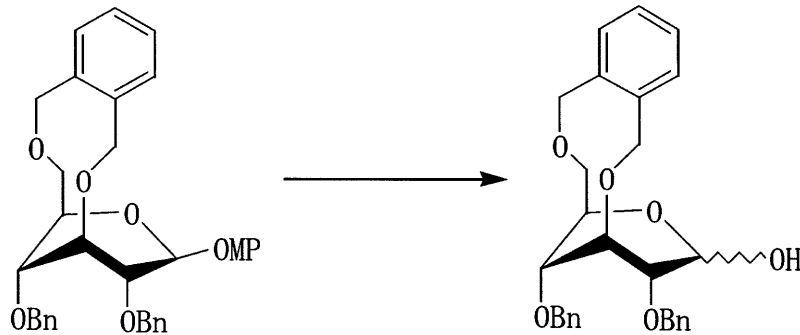
40

【0111】

実施例 8

【0112】

【化 2 1】



10

【 0 1 1 3 】

2, 4 - ジ - O - ベンジル - 3, 6 - O - (o - キシリレン) - D - グルコピラノースの製造

4 - メトキシフェニル 2, 4 - ジ - O - ベンジル - 3, 6 - O - (o - キシリレン) - D - グルコピラノシド (194 mg, 0.340 mmol)、アセトニトリル (5.0 ml) 及び水 (2.5 ml) の混合物に、室温で攪拌下、セリウム (IV) スルフェート (565 mg, 1.70 mmol) を加えた。得られる混合物を同温度で 19 時間攪拌した後、10%チオ硫酸ナトリウム水溶液 (15 ml) を加えて反応をクエンチした。反応混合物を酢酸エチル (20 ml × 3 回) で抽出した。有機層を水 (20 ml × 1 回) 及び飽和食塩水 (20 ml × 1 回) で順次洗浄し、硫酸マグネシウム上で乾燥し、濾過した。濾液を濃縮し、残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィー (シリカゲル 10 g, 酢酸エチル / n - ヘキサン = 5 / 95 40 / 60) で精製することにより、白色固体の 2, 4 - ジ - O - ベンジル - 3, 6 - O - (o - キシリレン) - D - グルコピラノース (129 mg, 収率 : 82%) を得た。得られた化合物の ¹H - NMR スペクトルは、実施例 3 で得た 2, 4 - ジ - O - ベンジル - 3, 6 - O - (o - キシリレン) - D - グルコピラノースのそれと一致した。

20

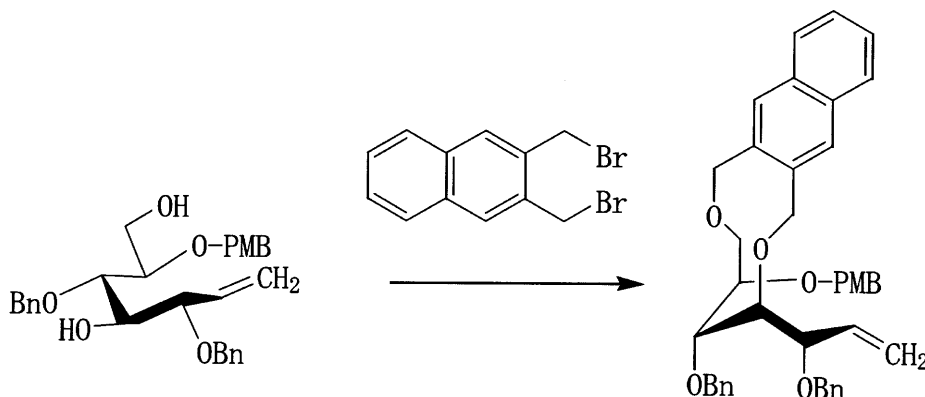
【 0 1 1 4 】

実施例 9

【 0 1 1 5 】

30

【化 2 2】



40

【 0 1 1 6 】

1, 2 - ジデオキシ - 3, 5 - ジ - O - ベンジル - 4, 7 - O - { 2, 3 - ナフタレン (ビスメチレン) } - 6 - O - (4 - メトキシベンジル) - D - グルコ - ヘプト - 1 - エニトールの製造

60%油性 NaH (260 mg, NaH として 156 mg, 6.50 mmol)、2, 3 - ビスプロモメチルナフタレン (680 mg, 2.17 mmol) 及びトルエン (81 ml) の混合物を攪拌し、これに 1, 2 - ジデオキシ - 6 - O - (4 - メトキシベンジル) - 3, 5 - ジ - O - ベンジル - D - グルコ - ヘプト - 1 - エニトール (518 mg, 1

50

． 0 8 m m o l) のジメチルホルムアミド(27mL) 溶液を 1 . 5 時間要して滴下した。この混合物を同温度で更に 3 0 分間攪拌した。これに飽和塩化アンモニウム水溶液 (2 5 m l) を加えることにより反応をクエンチした。混合物を酢酸エチル (1 0 0 m l × 2) で抽出した。有機層を水 (1 0 0 m l × 2) 及び飽和食塩水 (1 0 0 m l × 1 回) で順次洗浄し、硫酸マグネシウム上で乾燥した。抽出物を濃縮後、クロマトグラフィー (シリカゲル 3 0 g , 酢酸エチル / n - ヘキサン = 1 / 1 5 1 / 8) で精製することにより、 1 , 2 - ジデオキシ - 3 , 5 - ジ - O - ベンジル - 4 , 7 - O - { 2 , 3 - ナフタレン (ビスマチレン) } - 6 - O - (p - メトキシベンジル) - D - グルコ - ヘプト - 1 - エニトール (4 2 3 m g , 0 . 6 7 1 m m o l) を黄色固体として得た。

【 0 1 1 7 】

10

目的化合物の理化学的性質は、以下の通りである。

mp : 8 7 ~ 8 9

[α]_D²³ = - 6 9 . 7 ° (c = 1 . 1 6 , C H C l ₃)

IR (ZnSe) : 3 0 6 1 , 3 0 3 1 , 3 0 0 7 , 2 9 3 2 , 1 5 1 4 , 1 2 4 8 , 1 0 9 0 , 7 5 6 , 6 9 8 c m ⁻¹

¹H - NMR (4 0 0 M H z , C D C l ₃) : p p m

7 . 8 9 (s , 1 H) , 7 . 8 5 - 7 . 7 9 (m , 2 H) , 7 . 6 1 (s , 1 H) , 7 . 5 1 - 7 . 2 5 (m , 1 2 H) , 7 . 0 3 (b r d d d , J = 9 . 6 , 4 . 6 , 2 . 8 H z , 2 H) , 6 . 7 0 (b r d d d , J = 9 . 6 , 4 . 8 , 2 . 8 H z , 2 H) , 5 . 4 9 (d d d , J = 1 8 . 1 , 1 0 . 3 , 7 . 8 H z , 1 H) , 5 . 2 3 (d , J = 1 1 . 7 H z , 1 H) , 5 . 1 7 (b r d d , J = 1 0 . 3 , 1 . 8 H z , 1 H) , 5 . 1 4 (b r d d , J = 1 8 . 1 , 1 . 4 H z , 1 H) , 4 . 9 5 (d , J = 1 1 . 7 H z , 1 H) , 4 . 9 5 (d , J = 1 2 . 1 H z , 1 H) , 4 . 8 3 (d , J = 1 2 . 1 H z , 1 H) , 4 . 7 3 (d , J = 1 1 . 7 H z , 1 H) , 4 . 6 2 (d , J = 1 1 . 7 H z , 1 H) , 4 . 5 6 (d d , J = 1 2 . 6 , 3 . 9 H z , 1 H) , 4 . 5 6 (d , J = 1 1 . 9 H z , 1 H) , 4 . 4 9 (d , J = 1 1 . 7 H z , 1 H) , 4 . 3 6 (d , J = 1 1 . 7 H z , 1 H) , 4 . 2 2 (d d , J = 8 . 5 , 7 . 8 H z , 1 H) , 4 . 1 7 (d , J = 1 1 . 9 H z , 1 H) , 3 . 9 5 (d d , J = 1 2 . 6 , 3 . 7 H z , 1 H) , 3 . 7 4 (s , 3 H) , 3 . 5 7 (b r d , J = 1 . 6 H z , 1 H) , 3 . 4 2 (d d , J = 8 . 5 , 1 . 6 H z , 1 H) , 3 . 3 0 (b r d d , J = 3 . 9 , 3 . 7 H z , 1 H)

20

30

¹³C - NMR (1 0 0 M H z , C D C l ₃) : p p m

1 5 9 . 1 (s , 1 C) , 1 3 9 . 1 (s , 1 C) , 1 3 8 . 8 (s , 1 C) , 1 3 7 . 2 (s , 1 C) , 1 3 5 . 2 (d , 1 C) , 1 3 4 . 5 (s , 1 C) , 1 3 3 . 7 (s , 1 C) , 1 3 2 . 9 (s , 1 C) , 1 3 0 . 8 (d , 1 C) , 1 3 0 . 7 (s , 1 C) , 1 3 0 . 5 (d , 1 C) , 1 2 9 . 2 (d , 2 C) , 1 2 8 . 6 (d , 2 C) , 1 2 8 . 3 (d , 2 C) , 1 2 8 . 3 (d , 2 C) , 1 2 8 . 0 (d , 2 C) , 1 2 7 . 8 (d , 2 C) , 1 2 7 . 7 (d , 1 C) , 1 2 7 . 6 (d , 1 C) , 1 2 6 . 6 (d , 1 C) , 1 2 6 . 5 (d , 1 C) , 1 1 9 . 6 (t , 1 C) , 1 1 3 . 8 (d , 2 C) , 8 3 . 9 (d , 1 C) , 8 3 . 1 (d , 1 C) , 8 1 . 7 (d , 1 C) , 7 9 . 2 (d , 1 C) , 7 3 . 9 (t , 1 C) , 7 3 . 3 (t , 2 C) , 7 2 . 5 (t , 1 C) , 7 1 . 4 (t , 1 C) , 7 1 . 3 (t , 1 C) , 5 5 . 4 (q , 1 C)

40

HRMS - ESI (m / z) : [M + Na] ⁺

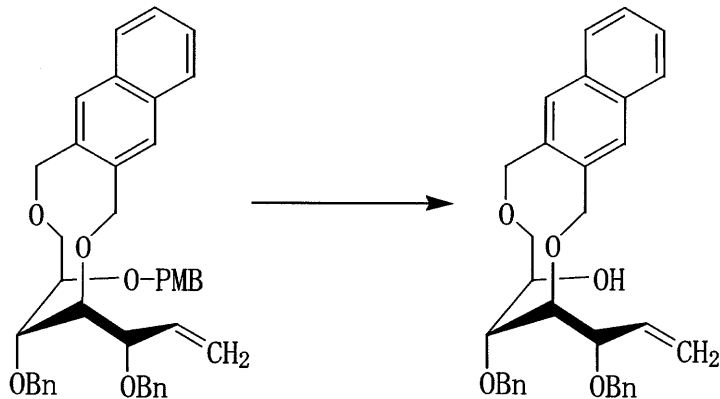
計算値 (C ₄₁ H ₄₂ N a O ₆ として) 6 5 3 . 2 8 7 9 , 測定値 6 5 3 . 2 8 7 8 .

【 0 1 1 8 】

実施例 1 0

【 0 1 1 9 】

【化 2 3】



10

【0120】

1,2-ジデオキシ-3,5-ジ-O-ベンジル-4,7-O-{2,3-ナフタレン(ビスメチレン)}-D-グルコ-ヘプト-1-エニトールの製造

1,2-ジデオキシ-3,5-ジ-O-ベンジル-4,7-O-{2,3-ナフタレン(ビスメチレン)}-6-O-(p-メトキシベンジル)-D-グルコ-ヘプト-1-エニトール(488mg, 0.775mmol)のアセトニトリル(8ml)溶液に、攪拌下、室温で $ZrCl_4$ (180mg, 0.775mmol)を加えた。得られる混合物を同温度で40分攪拌した。これに飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えることにより反応をクエンチした。混合物を酢酸エチル(25ml×2)で抽出した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(25ml×1回)及び飽和食塩水(25ml×1回)で順次洗浄した。抽出物を濃縮後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(シリカゲル30g, 酢酸エチル/n-ヘキサン=1/6 1/2)で精製することにより、1,2-ジデオキシ-3,5-ジ-O-ベンジル-4,7-O-{2,3-ナフタレン(ビスメチレン)}-D-グルコ-ヘプト-1-エニトール(332mg, 0.650mmol)をアモルファス固体として得た。

20

【0121】

目的化合物の理化学的性質は、以下の通りである。

mp: 140 ~ 143

$[\alpha]_D^{24} = -3.0^\circ$ (c = 1.08, $CHCl_3$)

IR (ZnSe): 3395, 3061, 3031, 2932, 2888, 1455, 1088, 754, 698 cm^{-1}

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

7.78 (dd, J = 6.2, 3.4 Hz, 2H), 7.69 (s, 2H), 7.47 (dd, J = 6.2, 3.2 Hz, 2H), 7.40 - 7.22 (m, 10H), 5.78 (ddd, J = 17.4, 10.3, 7.8 Hz, 1H), 5.35 (br d, J = 10.3 Hz, 1H), 5.31 (br d, J = 17.4 Hz, 1H), 5.13 (d, J = 10.5 Hz, 1H), 5.11 (d, J = 13.1 Hz, 1H), 4.89 (d, J = 10.5 Hz, 1H), 4.67 (d, J = 13.1 Hz, 1H), 4.67 (d, J = 11.7 Hz, 1H), 4.56 (d, J = 11.9 Hz, 1H), 4.51 (d, J = 11.7 Hz, 1H), 4.49 (d, J = 11.9 Hz, 1H), 4.27 (dd, J = 7.8, 7.8 Hz, 1H), 4.04 (dd, J = 10.5, 6.6 Hz, 1H), 3.95 (dd, J = 7.8, 2.3 Hz, 1H), 3.81 (ddd, J = 8.7, 6.6, 3.0 Hz, 1H), 3.69 (dd, J = 10.5, 3.0 Hz, 1H), 3.68 (br d, J = 2.3 Hz, 1H), 2.81 (d, J = 8.7 Hz, 1H)

40

^{13}C -NMR (100MHz, $CDCl_3$): ppm

138.7 (s, 1C), 138.5 (s, 1C), 136.0 (s, 1C), 135.5 (d, 1C), 134.8 (s, 1C), 133.4 (s, 1C), 133.2 (s, 1C), 131.1 (d, 1C), 128.9 (d, 1C), 128.6 (d, 2C),

50

128.5 (d, 2C), 128.0 (d, 2C), 128.0 (d, 2C), 127.9 (d, 1C), 127.8 (d, 1C), 127.7 (d, 2C), 126.6 (d, 1C), 126.4 (d, 1C), 120.0 (t, 1C), 83.8 (d, 1C), 83.0 (d, 1C), 78.6 (d, 1C), 75.4 (t, 1C), 73.9 (t, 1C), 73.1 (t, 1C), 72.8 (d, 1C), 72.7 (t, 1C), 71.0 (t, 1C)

HRMS - ESI (m/z) : [M + Na]⁺

計算値 (C₃₃H₃₄NaO₅として) 533.2304, 測定値 533.2299。

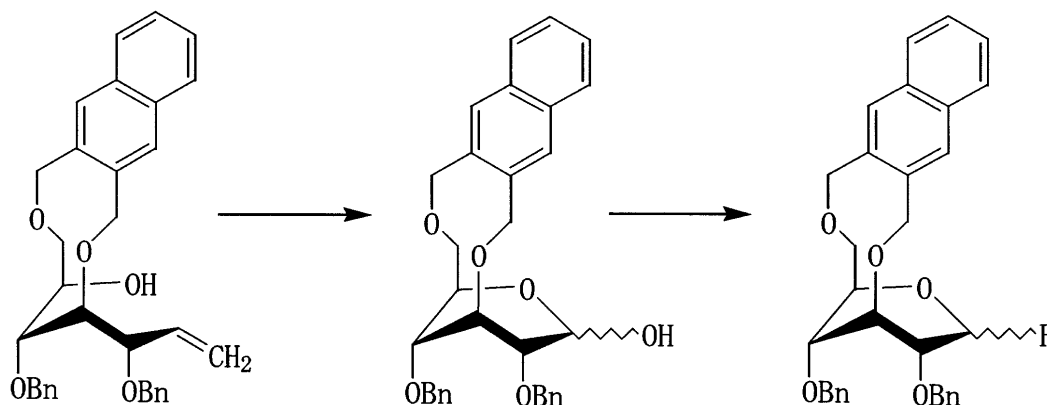
【0122】

実施例 11

10

【0123】

【化24】



20

【0124】

フッ化 2,4-ジ-O-ベンジル-3,6-O-{2,3-ナフタレン(ビスメチレン)}-D-グルコピラノシルの製造

1,2-ジデオキシ-3,5-ジ-O-ベンジル-4,7-O-{2,3-ナフタレン(ビスメチレン)}-D-グルコ-ヘプト-1-エニトール(97.3 mg, 191 mmol)、4-メチルモルホリン-N-オキsid(89.3 mg, 762 mmol)及びアセトン(2 ml)の混合物に、四酸化オスミウム水溶液(蒸留水 1 mlに四酸化オスミウム 25 mgを溶解した液, 0.39 ml, 38.1 mmol)を加えた。室温で5時間攪拌した後、過ヨウ素酸ナトリウム(102 mg, 476 mmol)及び蒸留水(0.40 ml)を加え、更に室温で40分攪拌した。得られる混合物をセライトを通して濾過し、濃縮した。残渣を酢酸エチル(50 ml)で希釈し、10%チオ硫酸ナトリウム水溶液(30 ml × 1回)、水(30 ml × 1回)及び飽和食塩水(30 ml × 1回)で順次洗浄した。これを硫酸マグネシウム上で乾燥し、濾過した。濾液を濃縮し、2,4-ジ-O-ベンジル-3,6-O-{2,3-ナフタレン(ビスメチレン)}-D-グルコピラノースを白色固体として得た。これを更に精製することなく、次の反応に供した。

30

【0125】

2,4-ジ-O-ベンジル-3,6-O-{2,3-ナフタレン(ビスメチレン)}-D-グルコピラノースのテトラヒドロフラン(2 ml)溶液に、攪拌下、(ジメチルアミノ)サルファートリフルオリド(92.1 mg, 572 mmol)を加えた。混合物を室温で6時間攪拌した後、メタノール(1 ml)を加え、室温で1時間攪拌し、次いで濃縮した。得られる残渣を酢酸エチル(30 ml)で希釈し、水(30 ml)、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(25 ml)及び飽和食塩水(25 ml)で順次洗浄した。これを硫酸マグネシウム上で乾燥し、濾過し、濾液を濃縮した。得られる残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィ(シリカゲル 10 g, 酢酸エチル/n-ヘキサン = 1/20 1/12)で精製することにより、フッ化 2,4-ジ-O-ベンジル-3,6-O-{2,3-ナフタレン(ビスメチレン)}-D-グルコピラノシルを白色結晶として得た(68.3 mg, 3工程の総収率: 70%, / = 16/84)。

40

50

【 0 1 2 6 】

目的化合物の理化学的性質は、以下の通りである。

- 異性体の理化学的性質；

mp : 166 ~ 168

[α]_D²⁴ = +91.9° (c = 0.78, CHCl₃)

IR (ZnSe) : 2915, 2872, 1455, 1113, 743, 698 cm⁻¹

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) : ppm

7.77 - 7.73 (m, 2H), 7.64 (s, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.47 - 7.41 (m, 4H), 7.36 - 7.24 (m, 8H), 5.82 (dd, J = 53.8, 5.5 Hz, 1H, H-1), 5.39 (d, J = 10.1 Hz, 1H), 5.13 (d, J = 10.3 Hz, 1H), 4.78 (d, J = 12.1 Hz, 1H), 4.70 (d, J = 12.4 Hz, 1H), 4.69 (d, J = 12.1 Hz, 1H), 4.51 (d, J = 12.4 Hz, 1H), 4.47 (d, J = 10.3 Hz, 1H), 4.43 (d, J = 10.1 Hz, 1H), 4.38 (br s, 1H, H-4), 4.35 (br d, J = 1.6 Hz, 1H, H-5), 3.98 (br s, 1H, H-3), 3.85 (br dd, J = 27.3, 5.5 Hz, 1H, H-2), 3.82 (br d, J = 13.5 Hz, 1H, H-6a), 3.65 (dd, J = 13.5, 3.4 Hz, 1H, H-6b)

10

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) : ppm

138.1 (s, 1C), 138.1 (s, 1C), 134.6 (s, 1C), 134.5 (s, 1C), 133.0 (s, 1C), 128.9 (s, 1C), 128.6 (d, 4C), 128.4 (d, 1C), 128.2 (d, 2C), 128.1 (d, 3C), 128.0 (d, 1C), 127.8 (d, 1C), 127.6 (d, 1C), 126.5 (d, 1C), 126.5 (d, 1C), 103.6 (d, J = 235 Hz, 1C), 77.5 (d, J = 3.8 Hz, 1C), 75.7 (d, J = 23.0 Hz, 1C), 74.4 (d, 1C), 73.5 (d, 1C), 72.5 (t, 1C), 72.2 (t, 1C), 70.7 (t, 1C), 69.7 (t, 1C), 69.5 (t, 1C)

20

HRMS - ESI (m/z) : [M+Na]⁺

計算値 (C₃₂H₃₁FN₃O₅として) 537.2053, 測定値 537.2066

- 異性体の理化学的性質；

30

mp : 195 ~ 197

[α]_D²⁵ = +76.3° (c = 0.88, CHCl₃)

IR (KBr) : 2909, 2878, 2855, 1111, 1069 cm⁻¹

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) : ppm

7.77 (dd, J = 6.2, 3.4 Hz, 2H), 7.62 (s, 2H), 7.46 (dd, J = 6.2, 3.4 Hz, 2H), 7.41 - 7.26 (m, 10H), 5.60 (dd, J = 53.0, 5.7 Hz, 1H, H-1), 5.56 (d, J = 10.8 Hz, 1H), 5.18 (d, J = 9.9 Hz, 1H), 4.79 (d, J = 11.7 Hz, 1H), 4.69 (d, J = 11.7 Hz, 1H), 4.65 (d, J = 11.7 Hz, 1H), 4.54 (d, J = 10.8 Hz, 1H), 4.53 (d, J = 9.9 Hz, 1H), 4.50 (d, J = 11.7 Hz, 1H), 4.40 (br s, 1H, H-3), 4.26 (br d, J = 3.2 Hz, 1H, H-5), 4.02 (dd, J = 3.0, 2.8 Hz, 1H, H-4), 3.96 (dd, J = 13.7, 1.4 Hz, 1H, H-6a), 3.88 (ddd, J = 13.7, 3.7, 1.1 Hz, 1H, H-6b), 3.80 (dd, J = 22.0, 5.7 Hz, 1H, H-2)

40

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) : ppm

138.1 (s, 1C), 137.8 (s, 1C), 134.9 (s, 1C), 134.2 (s, 1C), 133.0 (s, 1C), 132.9 (s, 1C), 128.8 (d, 1C), 128.7 (d, 2C), 128.6 (d, 2C), 128.1 (d, 1C), 128.0 (d, 2C), 128.0 (d, 3C), 127.9 (d, 1C), 127.

50

8 (d, 1C), 127.6 (d, 1C), 126.5 (d, 1C), 126.4 (d, 1C), 110.3 (d, J = 213 Hz, 1C), 83.5 (d, J = 2.9 Hz, 1C), 82.1 (d, J = 25.9 Hz, 1C), 75.6 (d, J = 7.8 Hz, 1C), 75.1 (t, 1C), 72.8 (t, 1C), 72.2 (t, 1C), 71.0 (t, 1C), 70.5 (t, 1C), 70.1 (d, 1C)

HRMS - ESI (m/z): [M + Na]⁺

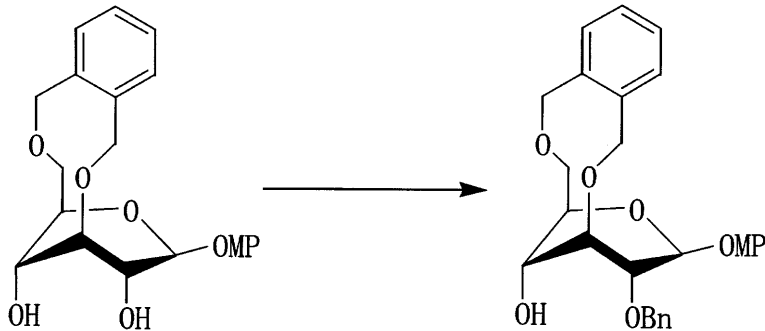
計算値 (C₃₂H₃₁FN₃O₅として) 537.2053, 測定値 537.2075。

【0127】

実施例 12

【0128】

【化25】



10

20

【0129】

4 - メトキシフェニル 2 - O - ベンジル - 3, 6 - O - (o - キシリレン) - D - グルコピラノシドの製造

4 - メトキシフェニル 3, 6 - O - (o - キシリレン) - D - グルコピラノシド (109 mg, 0.280 mmol)、60%油性 NaH (44.8 mg, NaHとして 26.9 mg, 1.12 mmol) 及びテトラヒドロフラン (5.0 ml) の混合物を攪拌し、水素の放出が止んだ後、CuCl₂ (41.7 mg, 0.31 mmol) を加えた。15分後、緑色の銅キレート溶液が得られた。この溶液に、臭化ベンジル (95.8 mg, 0.560 mmol) 及びヨウ化テトラ - n - ブチルアンモニウム (21.2 mg, 56.0 mmol) を加えた。得られた混合物を19時間加熱還流し、次いで冷却し、希水酸化アンモニウム水溶液 (5 ml) で反応をクエンチし、濃縮乾固した。残渣の酢酸エチル (20 ml) 溶液を、水層が無色になるまで希水酸化アンモニウム水溶液で洗浄し、次に水洗した。抽出物を硫酸マグネシウム上で乾燥し、濾過した。濾液を濃縮し、得られる残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィー (シリカゲル 10 g, 酢酸エチル / n - ヘキサン = 5 / 95 50 / 50) で精製することにより、4 - メトキシフェニル 2 - O - ベンジル - 3, 6 - O - (o - キシリレン) - D - グルコピラノシド (45.0 mg, 収率: 36%) を白色固体として得た。

30

【0130】

目的化合物の理化学的性質は、以下の通りである。

40

mp: 71 ~ 73

[α]_D²² = -11.5° (c = 1.01, CHCl₃)

IR (ZnSe): 3450, 2907, 2870, 1507, 1215, 1111, 1049, 970, 828, 750 cm⁻¹

¹H - NMR (400 MHz, CDCl₃): ppm

7.37 - 7.29 (m, 5H), 7.22 - 7.11 (m, 4H), 6.97 - 6.92 (m, 2H), 6.86 - 6.82 (m, 2H), 5.52 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 5.24 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 5.23 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 4.75 (d, J = 11.7 Hz, 1H), 4.72 (d, J = 11.7 Hz, 1H), 4.71 - 4.67 (m, 1H), 4.45 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 4

50

. 37 (d, $J = 10.0$ Hz, 1H), 4.18 (br s, 1H), 3.99 - 3.95 (m, 2H), 3.90 (dd, $J = 13.3$ Hz, $J = 1.6$ Hz, 1H), 3.90 (br d, $J = 3.2$ Hz, 1H), 3.78 (s, 3H), 2.82 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H)

^{13}C -NMR (100 MHz, CDCl_3): ppm

154.9 (s, 1C), 150.9 (s, 1C), 137.2 (s, 1C), 136.9 (s, 1C), 136.1 (s, 1C), 129.2 (d, 1C), 128.6 (d, 1C), 128.3 (d, 2C), 127.9 (d, 3C), 127.7 (d, 1C), 127.5 (d, 1C), 117.6 (d, 2C), 114.4 (d, 2C), 101.0 (d, 1C), 83.8 (d, 1C), 81.2 (d, 1C), 76.8 (d, 1C), 74.6 (t, 1C), 72.7 (t, 1C), 70.6 (t, 1C), 69.9 (t, 1C), 63.5 (d, 1C), 55.5 (q, 1C)

10

HRMS - ESI (m/z): $[\text{M} + \text{Na}]^+$

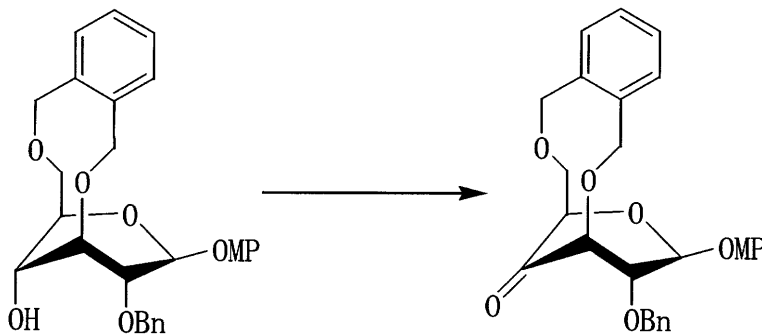
計算値 ($\text{C}_{28}\text{H}_{30}\text{NaO}_7$ として) 501.1889, 測定値 501.1890。

【0131】

実施例 13

【0132】

【化26】



20

【0133】

4-メトキシフェニル 2-O-ベンジル-3,6-O-(*o*-キシリレン)- β -D-キシロ-ヘキソピラノシド-4-ウロースの製造

30

4-メトキシフェニル 2-O-ベンジル-3,6-O-(*o*-キシリレン)- β -D-グルコピラノシド (103 mg, 0.215 mmol) の塩化メチレン (3.0 ml) 溶液に、デス-マーチン ペルヨージナン (188 mg, 0.443 mmol) を 0 で加えた。この混合物を同温度で 1.5 時間攪拌した後、室温でさらに 1.5 時間攪拌した。これに飽和チオ硫酸ナトリウム水溶液 (3.0 ml) 及び飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (3.0 ml) を加えて、反応をクエンチした。得られる混合物を塩化メチレン (6.0 ml \times 3 回) で抽出した。有機層を炭酸水素ナトリウム水溶液 (10 ml \times 1 回)、水 (10 ml \times 1 回) 及び飽和食塩水 (10 ml \times 1 回) で順次洗浄した。これを硫酸マグネシウム上で乾燥し、濾過した。濾液を濃縮し、得られる残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィー (シリカゲル 10 g, 酢酸エチル/*n*-ヘキサン = 5/95 20/80) で精製することにより、4-メトキシフェニル 2-O-ベンジル-3,6-O-(*o*-キシリレン)- β -D-キシロ-ヘキソピラノシド-4-ウロース (102 mg, 100%) を白色アモルファス固体として得た。

40

【0134】

目的化合物の理化学的性質は、以下の通りである。

mp: 53 ~ 55

$[\alpha]_D^{25} = +10.8^\circ$ ($c = 0.78$, CHCl_3)

IR (ZnSe): 2905, 1736, 1507, 1466, 1456, 1246, 1217, 1183, 1102, 1040, 980, 828, 752, 698 cm^{-1}

50

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): ppm
 7.38 - 7.12 (m, 9H), 6.97 - 6.92 (m, 2H), 6.86 - 6.81 (m, 2H), 5.84 (d, $J = 10.1$ Hz, 1H), 4.98 (d, $J = 6.0$ Hz, 1H), 4.97 (d, $J = 10.5$ Hz, 1H), 4.73 (d, $J = 11.8$ Hz, 1H), 4.69 (d, $J = 11.8$ Hz, 1H), 4.42 (d, $J = 10.1$ Hz, 1H), 4.40 (d, $J = 10.5$ Hz, 1H), 4.31 (br d, $J = 2.8$ Hz, 1H), 4.26 - 4.20 (m, 2H), 3.93 (d, $J = 13.5$ Hz, 1H), 3.78 (br s, 4H)

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): ppm
 206.7 (s, 1C), 155.5 (s, 1C), 150.8 (s, 1C), 137.1 (s, 1C), 136.9 (s, 1C), 135.5 (s, 1C), 129.4 (d, 1C), 129.2 (d, 1C), 128.5 (d, 2C), 128.2 (d, 1C), 128.0 (d, 1C), 127.9 (d, 2C), 127.8 (d, 1C), 118.2 (d, 2C), 114.6 (d, 2C), 102.8 (d, 1C), 84.4 (d, 1C), 82.7 (d, 1C), 80.6 (d, 1C), 74.5 (t, 1C), 72.5 (t, 1C), 71.9 (t, 1C), 69.6 (t, 1C), 55.6 (q, 1C)

HRMS - ESI (m/z): $[\text{M} + \text{Na}]^+$

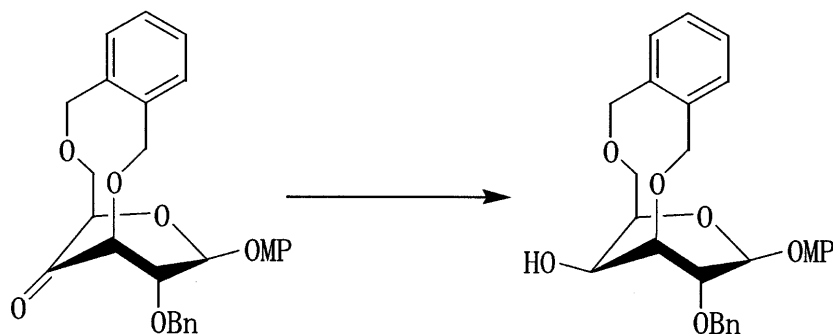
計算値 ($\text{C}_{28}\text{H}_{28}\text{NaO}_7$ として) 499.1733, 測定値 499.1737。

【0135】

実施例 14

【0136】

【化27】



【0137】

4 - メトキシフェニル 2 - O - ベンジル - 3 , 6 - O - (o - キシリレン) - D - ガラクトピラノシドの製造

4 - メトキシフェニル 2 - O - ベンジル - 3 , 6 - O - (o - キシリレン) - D - キシロ - ヘキソピラノシド - 4 - ウロース (316 mg , 0.664 mmol) のテトラヒドロフラン (10 ml) 溶液に、攪拌下、室温で LiAlH_4 ($\text{O-tert-C}_4\text{H}_9$)₃ (338 mg , 1.33 mmol) のテトラヒドロフラン (10 ml) 溶液を加えた。この混合物を同温度で45分攪拌した後、水 (10 ml)、次に1 M 塩酸 (10 ml) を加えた。この混合物を酢酸エチル (20 ml \times 2) で抽出した。有機層を合わせ、飽和食塩水 (10 ml \times 1回) で洗浄し、硫酸マグネシウム上で乾燥し、濾過した。濾液を濃縮し、得られる残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィー (シリカゲル 20 g , 酢酸エチル / n - ヘキサン = 15 / 85 30 / 70) で精製することにより、4 - メトキシフェニル 2 - O - ベンジル - 3 , 6 - O - (o - キシリレン) - D - ガラクトピラノシド (312 mg , 収率 : 98%) を白色粉末として得た。

【0138】

目的化合物の理化学的性質は、以下の通りである。

mp : 171 ~ 174

$[\alpha]_D^{22} = -22.0^\circ$ ($c = 1.02$, CHCl_3)

IR (ZnSe) : 3455, 2870, 1509, 1219, 1152, 1088, 1044, 826, 758 cm^{-1}

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) : ppm

7.37 - 7.13 (m, 9H), 6.93 - 6.89 (m, 2H), 6.84 - 6.80 (m, 2H), 5.72 (d, $J = 9.4 \text{ Hz}$, 1H), 5.39 (d, $J = 12.1 \text{ Hz}$, 1H), 4.94 (d, $J = 5.3 \text{ Hz}$, 1H), 4.92 (d, $J = 12.1 \text{ Hz}$, 1H), 4.72 (d, $J = 11.9 \text{ Hz}$, 1H), 4.69 (d, $J = 11.9 \text{ Hz}$, 1H), 4.48 - 4.42 (m, 1H), 4.45 (d, $J = 9.4 \text{ Hz}$, 1H), 4.38 (ddd, $J = 8.2, 3.4, 1.6 \text{ Hz}$, 1H), 4.19 (dd, $J = 13.5 \text{ Hz}, J = 3.4 \text{ Hz}$, 1H), 4.06 - 3.98 (m, 3H), 3.86 (d, $J = 11.5 \text{ Hz}$, 1H), 3.78 (s, 3H)

10

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) : ppm

155.1 (s, 1C), 151.0 (s, 1C), 137.6 (s, 1C), 137.0 (s, 1C), 135.9 (s, 1C), 130.5 (d, 1C), 128.4 (d, 2C), 128.2 (d, 1C), 127.9 (d, 1C), 127.9 (d, 1C), 127.8 (d, 2C), 127.5 (d, 1C), 117.8 (d, 2C), 114.5 (d, 2C), 101.5 (d, 1C), 81.9 (d, 1C), 78.3 (d, 1C), 76.3 (d, 1C), 75.6 (t, 1C), 74.0 (t, 1C), 72.3 (t, 1C), 71.7 (d, 1C), 69.8 (t, 1C), 55.7 (q, 1C)

20

HRMS -ESI (m/z) : $[\text{M} + \text{Na}]^+$

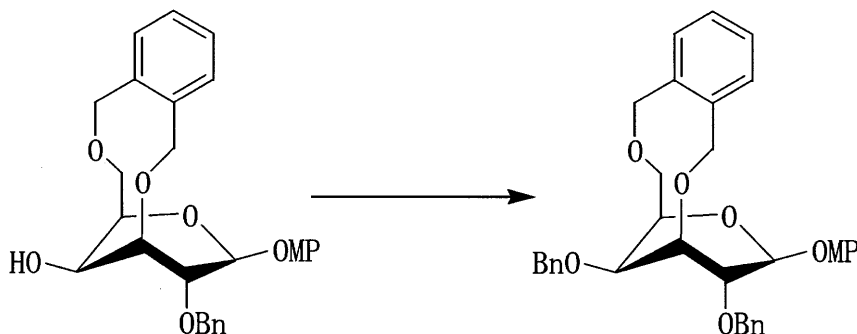
計算値 ($\text{C}_{28}\text{H}_{30}\text{NaO}_7$ として) 501.1889, 測定値 501.1870.

【0139】

実施例 15

【0140】

【化28】



30

【0141】

4 - メトキシフェニル 2, 4 - ジ - O - ベンジル - 3, 6 - O - (o - キシリレン) - D - ガラクトピラノシドの製造

4 - メトキシフェニル 2 - O - ベンジル - 3, 6 - O - (o - キシリレン) - D - ガラクトピラノシド (307 mg, 0.641 mmol)、60%油性 NaH (76.8 mg, NaHとして 46.1 mg, 1.92 mmol) 及びジメチルホルムアミド (15 ml) の混合物を攪拌し、これに臭化ベンジル (219 mg, 1.28 mmol) を加えた。この混合物を室温で1時間攪拌後、これに飽和塩化アンモニウム水溶液 (5.0 ml) を加えることにより反応をクエンチし、水 (75 ml) を加えた。混合物を酢酸エチル (50 ml \times 3回) で抽出した。酢酸エチル層を合わせて、これを水 (50 ml \times 1回) 及び飽和食塩水 (50 ml \times 1回) で順次洗浄し、硫酸マグネシウム上で乾燥し、濾過した。濾液を濃縮し、残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィー (シリカゲル 10 g, 酢酸エチル/n - ヘキサン = 5/95 20/80) で精製することにより、4 - メトキシフェニル 2, 4 - ジ - O - ベンジル - 3, 6 - O - (o - キシリレン) - D - ガラクトピラノシド (365 mg, 収率は定量的) を白色アモルファス固体として得た。

40

50

【0142】

目的化合物の理化学的性質は、以下の通りである。

mp : 54 ~ 57

$[\alpha]_D^{22} = +4.30^\circ$ (c = 1.04, CHCl₃)

IR (ZnSe) : 2869, 1507, 1455, 1215, 1169, 1094, 1048, 754, 735, 698 cm⁻¹

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) : ppm

7.38 - 7.26 (m, 10H), 7.19 - 7.12 (m, 4H), 6.92 - 6.87 (m, 2H), 6.81 - 6.78 (m, 2H), 5.99 (d, J = 9.9 Hz, 1H), 5.71 (d, J = 9.9 Hz, 1H), 4.90 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 4.76 (d, J = 12.1 Hz, 1H), 4.67 (s, 2H), 4.60 (d, J = 12.1 Hz, 1H), 4.47 (d, J = 9.9 Hz, 1H), 4.44 (d, J = 9.9 Hz, 1H), 4.30 (br d, J = 8.9 Hz, 1H), 4.24 (dd, J = 8.9 Hz, J = 1.4 Hz, 1H), 4.16 - 4.09 (m, 1H), 4.07 (br s, 1H), 3.95 - 3.85 (m, 2H), 3.76 (s, 3H)

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) : ppm

155.0 (s, 1C), 151.1 (s, 1C), 137.8 (s, 1C), 137.8 (s, 1C), 137.7 (s, 1C), 137.3 (s, 1C), 128.9 (d, 1C), 128.5 (d, 1C), 128.4 (d, 2C), 128.3 (d, 2C), 127.7 (d, 2C), 127.6 (d, 2C), 127.4 (d, 2C), 127.3 (d, 1C), 127.2 (d, 1C), 117.8 (d, 2C), 114.3 (d, 2C), 101.5 (d, 1C), 82.9 (d, 1C), 77.8 (d, 1C), 76.9 (d, 1C), 74.3 (t, 1C), 74.0 (d, 1C), 72.7 (t, 1C), 72.3 (t, 1C), 72.1 (t, 1C), 67.4 (t, 1C), 55.5 (q, 1C)

HRMS - ESI (m/z) : [M + Na]⁺

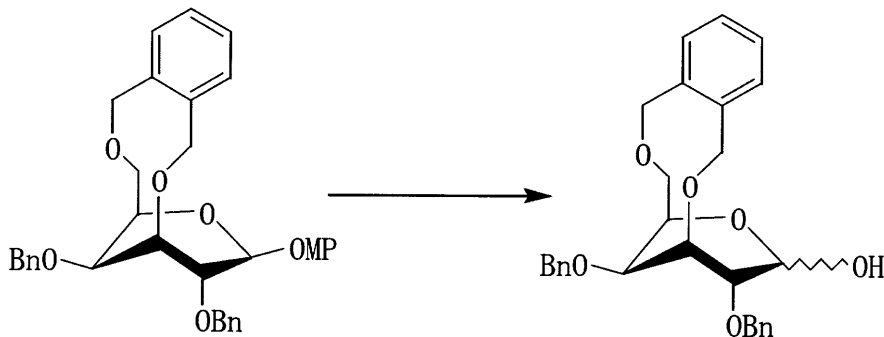
計算値 (C₃₅H₃₆NaO₇として) 591.2359, 測定値 591.2344。

【0143】

実施例 16

【0144】

【化29】



【0145】

2,4-ジ-O-ベンジル-3,6-O-(o-キシリレン)-D-ガラクトピラノースの製造

4-メトキシフェニル 2,4-ジ-O-ベンジル-3,6-O-(o-キシリレン)-D-ガラクトピラノシド (72.0 mg, 0.127 mmol)、アセトニトリル (5.0 ml) 及び水 (1.0 ml) の混合物に、室温で攪拌下、セリウム(IV)スルフェート (440 mg, 1.70 mmol) を加えた。得られる混合物を同温度で12時間攪拌した後、10%チオ硫酸ナトリウム水溶液 (15 ml) を加えて反応をクエンチした。反応混合物を酢酸エチル (20 ml x 3回) で抽出した。有機層を水 (20 ml x 1回

)及び飽和食塩水(20ml×1回)で順次洗浄し、硫酸マグネシウム上で乾燥し、濾過した。濾液を濃縮し、残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィー(シリカゲル10g, 酢酸エチル/n-ヘキサン=5/95 40/60)で精製することにより、白色固体の2,4-ジ-O-ベンジル-3,6-O-(o-キシリレン)-D-ガラクトピラノース(55.1mg, 収率:94%)を得た。

【0146】

目的化合物の理化学的性質は、以下の通りである。

HRMS-EI(m/z): [M+Na]⁺

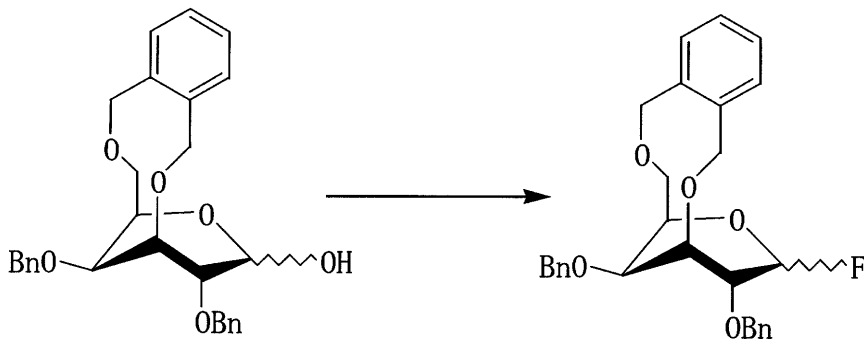
計算値(C₂₈H₃₀NaO₆として)485.1940, 測定値485.1952。

【0147】

実施例17

【0148】

【化30】



10

20

【0149】

フッ化 2,4-ジ-O-ベンジル-3,6-O-(o-キシリレン)-D-ガラクトピラノシルの製造

2,4-ジ-O-ベンジル-3,6-O-(o-キシリレン)-D-ガラクトピラノース(207mg, 0.448mmol)のテトラヒドロフラン(9.0ml)溶液に、攪拌下、(ジメチルアミノ)サルファートリフルオリド(144mg, 0.896mmol)を加えた。混合物を室温で45分攪拌した後、メタノール(9.0ml)を加えた。これを室温で10分攪拌し、次いで濃縮した。得られる残渣をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー(シリカゲル20g, 酢酸エチル/n-ヘキサン=5/95 30/70)で精製することにより、フッ化 2,4-ジ-O-ベンジル-3,6-O-(o-キシリレン)-D-ガラクトピラノシルを無色オイルとして得た(194mg, 収率:93%, アノマー比=1/2.8)。

30

【0150】

目的化合物の理化学的性質は、以下の通りである。

メジャー異性体の理化学的性質;

¹H-NMR(400MHz, アセトン-d₆): ppm

7.43-7.17(m, 14H), 5.84(dd, J=5.3Hz, J=3.4Hz, 1H), 5.79(d, J=9.4Hz, 1H), 5.11(d, J=9.6Hz, 1H), 4.83(d, J=11.9Hz, 1H), 4.72(d, J=11.9Hz, 1H), 4.69(d, J=11.9Hz, 1H), 4.63(d, J=11.9Hz, 1H), 4.57(d, J=9.4Hz, 1H), 4.51-4.45(m, 1H), 4.44(d, J=9.6Hz, 1H), 4.40-4.36(m, 1H), 4.26-4.23(m, 1H), 4.02(dd, J=13.7Hz, J=2.3Hz, 1H), 3.89(dd, J=13.7Hz, J=1.6Hz, 1H), 3.81(dd, J=15.6Hz, J=3.4, 2.3Hz, 1H)

40

¹³C-NMR(100MHz, アセトン-d₆): ppm

140.2(s, 1C), 140.0(s, 1C), 139.9(s, 2C), 130.

50

8 (d, 1C), 130.4 (d, 1C), 129.9 (d, 2C), 129.9 (d, 2C), 129.3 (d, 1C), 129.3 (d, 2C), 129.2 (d, 2C), 129.1 (d, 2C), 129.0 (d, 1C), 106.1 (d, J = 224.3 Hz, 1C), 79.5 (d, J = 20.1 Hz, 1C), 77.9 (d, 1C), 76.3 (d, J = 4.8 Hz, 1C), 75.3 (t, 1C), 74.0 (d, 1C), 73.5 (t, 1C), 73.4 (t, 1C), 73.0 (t, 1C), 70.0 (t, 1C)

HRMS - ESI (m/z) : [M + Na]⁺

計算値 (C₂₈H₂₉FN₂O₅として) 487.1897, 測定値 487.1882

マイナー異性体の理化学的性質;

¹H-NMR (400 MHz, アセトン-d₆) : ppm

5.36 (dd, J = 51.8 Hz, J = 3.9 Hz, 1H), 3.71 (ddd, J = 17.2 Hz, J = 3.9, 1.6 Hz, 1H)

¹³C-NMR (100 MHz, アセトン-d₆) : ppm

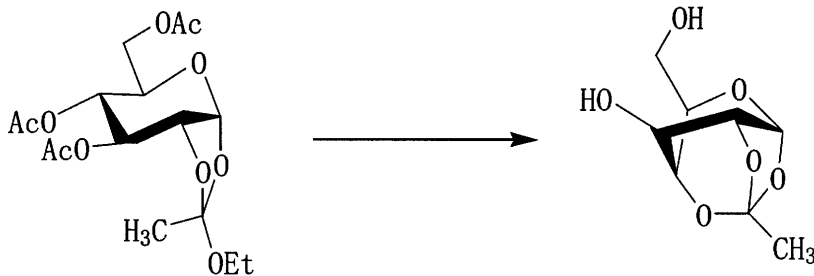
110.7 (d, J = 215.7 Hz, 1C), 82.9 (d, J = 29.7 Hz, 1C), 74.9 (d, J = 4.8 Hz, 1C)。

【0151】

実施例 18

【0152】

【化31】



【0153】

1, 2, 4 - O - エチリジン - D - グルコピラノースの製造

3, 4, 6 - トリ - O - アセチル - 1, 2 - O - (1 - エトキシエチリデン) - D - グルコピラノース (1.0 g, 2.66 mmol) のメタノール (20 ml) 溶液に、1, 8 - ジアザビシクロ [5.4.0] - 7 - ウンデセン (405 mg, 2.66 mmol) を加えた。室温で 30 分 攪拌 した後、反応混合物を濃縮した。残渣をジクロロエタン (28 ml) で希釈した。この溶液に 4 - モレキュラーシーブス (710 mg) 及びパラトルエンスルホン酸・1水和物 (19 mg, 99.9 μmol) を加えた。得られる混合物を還流下に 6.5 時間 攪拌 した。反応液に炭酸水素ナトリウム水溶液を加えて反応をクエンチし、セライトを用いて濾過して、4 - モレキュラーシーブスを除去した。濾液を濃縮し、得られる残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (シリカゲル 10 g, 酢酸エチル / n - ヘキサン = 1 / 2 酢酸エチル / メタノール = 50 / 1) で精製することにより、1, 2, 4 - O - エチリジン - D - グルコピラノースを (449 mg, 22.0 mmol, 収率 : 83%) を得た。

【0154】

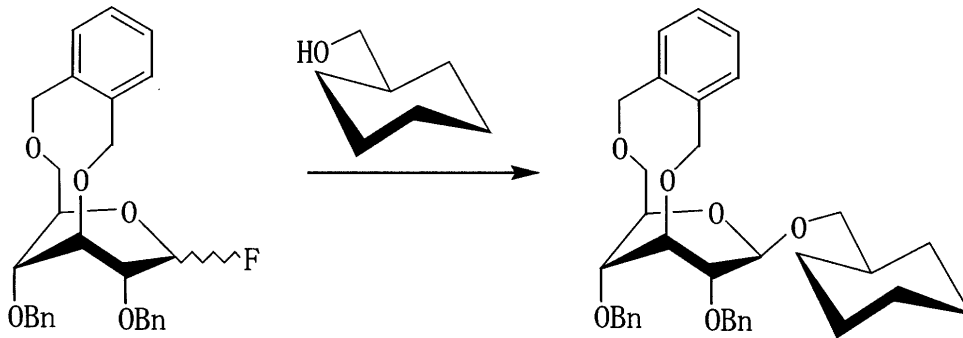
得られる化合物の NMR スペクトルは、既知の 1, 2, 4 - O - エチリジン - D - グルコピラノースの NMR スペクトルと一致した。

【0155】

実施例 19

【0156】

【化 3 2】



10

【 0 1 5 7 】

- O - グリコシル化反応

モレキュラーシーブス 5 A (1 9 4 m g)、 SnCl_2 (2 . 4 m g , 1 . 3 m m o l)、 $\text{AgB}(\text{C}_6\text{F}_5)_4$ (1 0 . 2 m g , 1 2 . 9 m m o l) 及びベンゾトリフルオリド (1 . 2 m l) の混合物を攪拌し、これにシクロヘキシルメタノール (8 . 8 m g , 7 8 m m o l) 及び実施例 4 で得られた白色粉末 (フッ化 2 , 4 - ジ - O - ベンジル - 3 , 6 - O - (o - キシリレン) - D - グルコピラノシル、アノマー混合物、アノマー比 = 8 / 9 2) (3 0 . 0 m g , 6 4 . 6 m m o l) を順次加えた。この混合物を室温で 1 . 5 時間攪拌した後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (5 m l) を加えてクエンチし、濾過した。濾液を酢酸エチル (3 0 m l) で抽出し、抽出物を飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥した後、濾過し、濃縮した。

20

【 0 1 5 8 】

得られる粗生成物の 体と 体との割合を、 $^1\text{H-NMR}$ (4 0 0 M H z , アセトン - d_6) により決定したところ、 体が 9 9 % 以上の割合で含まれていた。

【 0 1 5 9 】

この粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (シリカゲル 2 . 0 g、n - ヘキサン / ジエチルエーテル = 1 0 / 1 6 / 1) により精製することにより、シクロヘキシルメチル 2 , 4 - ジ - O - ベンジル - 3 , 6 - O - (o - キシリレン) - D - グルコピラノシド (3 4 . 6 m g , 収率 : 9 6 %) を無色シロップとして得た。

30

【 0 1 6 0 】

得られた化合物の理化学的性質は、以下の通りである。

[]_D²⁵ = + 6 1 . 3 ° (c 1 . 6 5 , CHCl_3)

IR (ZnSe) 2 9 2 2 , 2 8 5 3 , 1 1 1 7 , 1 0 3 0 cm^{-1}

$^1\text{H-NMR}$ (4 0 0 M H z , CDCl_3) :

7 . 4 0 (m , 1 0 H) , 7 . 2 1 - 7 . 0 9 (m , 4 H) , 5 . 5 7 (d , J = 9 . 8 H z , 1 H) , 5 . 0 8 (d , J = 1 0 . 3 H z , 1 H) , 4 . 7 8 (d , J = 1 2 . 0 H z , 1 H) , 4 . 6 8 (d , J = 6 . 4 H z , 1 H) , 4 . 6 7 (d , J = 1 1 . 9 H z , 1 H) , 4 . 5 1 (d , J = 1 1 . 9 H z , 1 H) , 4 . 3 9 (b r d d , J = 1 . 4 , 1 . 4 H z , 1 H) , 4 . 3 1 (d , J = 1 0 . 3 H z , 1 H) , 4 . 2 8 (d , J = 9 . 8 H z , 1 H) , 4 . 0 8 (b r d , J = 3 . 0 H z , 1 H) , 3 . 9 2 (d , J = 3 . 0 H z , 1 H) , 3 . 8 1 (d , J = 1 3 . 5 H z , 1 H) , 3 . 7 5 (d d , J = 1 3 . 5 H z , 1 H) , 3 . 6 9 (d d , J = 9 . 4 , 6 . 1 H z , 1 H) , 3 . 6 3 (d d , J = 6 . 4 , 0 . 9 H z , 1 H) , 3 . 2 6 (d d , J = 9 . 4 , 7 . 1 H z , 1 H) , 1 . 8 1 (b r d , J = 1 2 . 6 H z , 1 H) , 1 . 7 5 - 1 . 5 5 (m , 5 H) , 1 . 2 8 - 1 . 0 9 (m , 3 H) , 0 . 9 6 (d d , J = 1 2 . 1 , 3 . 0 H z , 1 H) , 0 . 9 0 (d d , J = 1 1 . 5 , 2 . 5 H z , 1 H)

40

$^{13}\text{C-NMR}$ (1 0 0 M H z , CDCl_3) :

1 3 9 . 0 (s , 1 C) , 1 3 8 . 2 (s , 1 C) , 1 3 7 . 3 (s , 1 C) , 1 3 6 . 7 (s , 1 C) , 1 2 9 . 7 (d , 1 C) , 1 2 8 . 7 (d , 1 C) , 1 2 8 . 6 (d ,

50

2 C) , 1 2 8 . 4 (d , 2 C) , 1 2 8 . 0 (d , 3 C) , 1 2 7 . 9 (d , 2 C) ,
1 2 7 . 8 (d , 2 C) , 1 2 7 . 6 (d , 1 C) , 1 0 2 . 9 (d , 1 C) , 8 3 . 3
(d , 1 C) , 8 2 . 6 (d , 1 C) , 7 5 . 6 (d , 1 C) , 7 5 . 3 (t , 1 C) ,
7 4 . 9 (t , 1 C) , 7 2 . 8 (t , 1 C) , 7 2 . 0 (t , 1 C) , 7 0 . 7 (t ,
1 C) , 7 0 . 5 (t , 1 C) , 7 0 . 5 (d , 1 C) , 3 8 . 2 (d , 1 C) , 3 0 .
3 (t , 1 C) , 3 0 . 1 (t , 1 C) , 2 6 . 8 (t , 1 C) , 2 6 . 1 (t , 1 C)
, 2 6 . 0 (t , 1 C)

H R M S - E S I (m / z) : [M + N a] ⁺

計算値 (C ₃₅ H ₄₂ N a O ₆ とし て) 5 8 1 . 2 8 7 9 , 測定値 5 8 1 . 2 8 7 3 .

【 0 1 6 1 】

10

溶媒としてベンゾトリフルオリドの代わりにトルエン、ジエチルエーテル又は塩化メチレンを使用した場合にも、ほぼ同程度の収率で - O - グルコピラノシドが得られた。

【 0 1 6 2 】

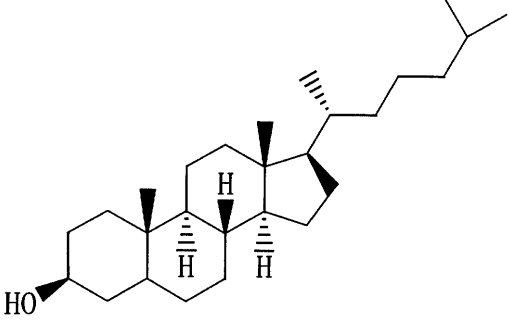
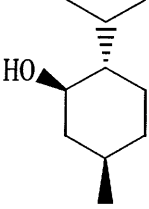
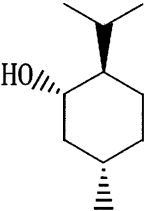
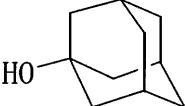
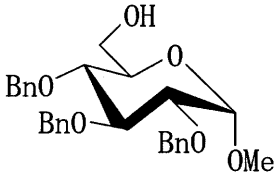
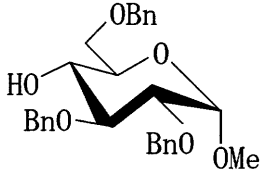
実施例 2 0

シクロヘキシルメタノールの代わりに、下記表 1 に記載されている各種のアルコールを使用する以外は、実施例 1 9 と同様にして対応する - O - グルコピラノシドを製造した。得られた粗生成物の 体と 体との割合を、¹H - N M R (4 0 0 M H z , アセトン - d ₆) により決定したところ、 体は確認できなかった。得られた - O - グルコピラノシドの収率を表 1 に併せて示す。

【 0 1 6 3 】

20

【表 1】

	收率：92%	10
	收率：97%	
	收率：97%	20
	收率：96%	
	收率：83%	30
	收率：82%	

【 国際調査報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No. PCT/JP2009/052416
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER C07H9/02(2006.01) i, C07H1/00(2006.01) i According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) C07H9/02, C07H1/00 Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched Jitsuyo Shinan Koho 1922-1996 Jitsuyo Shinan Toroku Koho 1996-2009 Kokai Jitsuyo Shinan Koho 1971-2009 Toroku Jitsuyo Shinan Koho 1994-2009 Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) CAplus (STN), REGISTRY (STN), JSTplus (JDreamII), JST7580 (JDreamII)		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	OKADA, Y., et al., Highly β -selective O-glucosidation due to the restricted twist-boat conformation, Org. Lett., 9(8), pp.1573-1576 (2007)	1-6
A	OKADA, Y., et al., Highly β -selective and direct formation of 2-O-glycosilated glucosides by ring restriction into twist-boat, Org. Lett., 9(15), pp.2755-2758 (2007)	1-6
A	MUKAIYAMA, T., et al., Catalytic and stereoselective glycosylation with disarmed glycosyl fluoride by using a combination of stannous(II) chloride (SnCl ₂) and silver tetrakis (pentafluorophenyl)borate [AgB(C ₆ F ₅) ₄] as a catalyst, Chem. Lett., pp.388-389 (2001)	1-6
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input type="checkbox"/> See patent family annex.		
* Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 09 March, 2009 (09.03.09)		Date of mailing of the international search report 17 March, 2009 (17.03.09)
Name and mailing address of the ISA/ Japanese Patent Office		Authorized officer
Facsimile No.		Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2009/052416

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
P, X	Yasunori OKADA et al., "3,6-O-(o-xyllylene) Kakyo ni yoru Akishiaru · Ricchi-to o Mochiita, Ko β-sentakuteki o-glucosyl-ka Hanno no Kaihatsu", Preprints of 88th Annual Meeting on Chemical Society of Japan in Spring 2008 Koen Yokoshu II, page 1012 (yoko No.2 G2-15) (2008)	1-6
P, X	Noriaki ASAKURA et al., "3,6-O-(o-xyllylene) Kakyo Fukka-to o Mochiita β-sentakuteki o-glucosyl-ka Hanno", Preprints of 88th Annual Meeting on Chemical Society of Japan in Spring 2008 Koen Yokoshu II, page 1012 (yoko No.2 G2-17) (2008)	1-6

国際調査報告		国際出願番号 PCT/J P 2 0 0 9 / 0 5 2 4 1 6									
A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC)) Int.Cl. C07H9/02(2006.01)i, C07H1/00(2006.01)i											
B. 調査を行った分野 調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC)) Int.Cl. C07H9/02, C07H1/00											
最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの <table border="0"> <tr> <td>日本国実用新案公報</td> <td>1922-1996年</td> </tr> <tr> <td>日本国公開実用新案公報</td> <td>1971-2009年</td> </tr> <tr> <td>日本国実用新案登録公報</td> <td>1996-2009年</td> </tr> <tr> <td>日本国登録実用新案公報</td> <td>1994-2009年</td> </tr> </table>				日本国実用新案公報	1922-1996年	日本国公開実用新案公報	1971-2009年	日本国実用新案登録公報	1996-2009年	日本国登録実用新案公報	1994-2009年
日本国実用新案公報	1922-1996年										
日本国公開実用新案公報	1971-2009年										
日本国実用新案登録公報	1996-2009年										
日本国登録実用新案公報	1994-2009年										
国際調査で使用了電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語) CAplus (STN), REGISTRY (STN), JSTPlus (JDreamII), JST7580 (JDreamII)											
C. 関連すると認められる文献											
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号									
A	OKADA, Y., <i>et al.</i> , Highly β -selective O-glucosidation due to the restricted twist-boat conformation, <i>Org. Lett.</i> , 9(8), pp.1573-1576 (2007)	1-6									
A	OKADA, Y., <i>et al.</i> , Highly β -selective and direct formation of 2-O-glycosylated glucosides by ring restriction into twist-boat, <i>Org. Lett.</i> , 9(15), pp.2755-2758 (2007)	1-6									
<input checked="" type="checkbox"/> C欄の続きにも文献が列挙されている。 <input type="checkbox"/> パテントファミリーに関する別紙を参照。											
* 引用文献のカテゴリー		の日の後に公表された文献									
「A」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの		「T」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの									
「E」国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの		「X」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの									
「L」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)		「Y」特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの									
「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献		「&」同一パテントファミリー文献									
「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願											
国際調査を完了した日 09.03.2009		国際調査報告の発送日 17.03.2009									
国際調査機関の名称及びあて先 日本国特許庁 (ISA/J P) 郵便番号100-8915 東京都千代田区霞が関三丁目4番3号		特許庁審査官 (権限のある職員) 荒木 英 則	4 P 9736								
		電話番号 03-3581-1101	内線 3492								

国際調査報告		国際出願番号 PCT/J P 2 0 0 9 / 0 5 2 4 1 6
C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
A	MUKAIYAMA, T., <i>et al.</i> , Catalytic and stereoselective glycosylation with disarmed glycosyl fluoride by using a combination of stannous(II) chloride (SnCl_2) and silver tetrakis(pentafluorophenyl)borate [$\text{AgB}(\text{C}_6\text{F}_5)_4$] as a catalyst, Chem. Lett., pp.388-389 (2001)	1 - 6
P X	岡田 康則ら, 3,6-O- (α -キシリレン) 架橋によるアキシアル・リッチ糖を用いた、高 β 選択的 O-グルコシル化反応の開発, 日本化学会第 88 春季年会(2008)講演予稿集 II, p.1012(予稿番号 2 G2-15) (2008)	1 - 6
P X	朝倉 典昭ら, 3,6-O- (α -キシリレン) 架橋フッ化糖を用いた β 選択的 O-グルコシル化反応, 日本化学会第 88 春季年会(2008)講演予稿集 II, pp.1012(予稿番号 2 G2-17) (2008)	1 - 6

フロントページの続き

(81)指定国 AP(BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), EA(AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), EP(AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OA(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG), AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW

【要約の続き】

びR³は、各々水酸基の保護基を示す。]
で表される。

(注)この公表は、国際事務局(WIPO)により国際公開された公報を基に作成したものである。なおこの公表に係る日本語特許出願(日本語実用新案登録出願)の国際公開の効果は、特許法第184条の10第1項(実用新案法第48条の13第2項)により生ずるものであり、本掲載とは関係ありません。