

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公開特許公報(A)

(11) 特許出願公開番号

特開2020-158489  
(P2020-158489A)

(43) 公開日 令和2年10月1日(2020.10.1)

(51) Int.Cl.  
C07H 9/06 (2006.01)

F I  
C07H 9/06

テーマコード (参考)  
4C057

審査請求 未請求 請求項の数 17 O L (全 66 頁)

(21) 出願番号 特願2020-35048 (P2020-35048)  
(22) 出願日 令和2年3月2日 (2020.3.2)  
(31) 優先権主張番号 特願2019-53878 (P2019-53878)  
(32) 優先日 平成31年3月20日 (2019.3.20)  
(33) 優先権主張国・地域又は機関  
日本国 (JP)

(71) 出願人 304019399  
国立大学法人岐阜大学  
岐阜県岐阜市柳戸1番1  
(74) 代理人 100091292  
弁理士 増田 達哉  
(74) 代理人 100173428  
弁理士 藤谷 泰之  
(74) 代理人 100091627  
弁理士 朝比 一夫  
(72) 発明者 安藤 弘宗  
岐阜県岐阜市柳戸1番1 国立大学法人岐  
阜大学内  
(72) 発明者 河村 奈緒子  
岐阜県岐阜市柳戸1番1 国立大学法人岐  
阜大学内

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 二環性ウロソン酸誘導体の製造方法およびウロソン酸誘導体の製造方法

(57) 【要約】

【課題】種々の基質（求核剤）に対して 選択性が特異的に高く、目的とする 体の二環性ウロソン酸誘導体およびウロソン酸誘導体を高い収率で得ることができる、二環性ウロソン酸誘導体の製造方法およびウロソン酸誘導体の製造方法を提供すること。

【解決手段】二環性ウロソン酸誘導体の製造方法は、環状構造を有するウロソン酸類の C 1 位と C 5 位とが架橋基で架橋されることにより、 面が遮蔽された 1, 4 - シス体の二環性ウロソン酸求電子剤と、求核剤とを反応させることにより、二環性ウロソン酸求電子剤の C 2 位に求核剤を 結合させ、二環性ウロソン酸誘導体を合成する 結合形成工程を有することを特徴とする。

【選択図】なし

## 【特許請求の範囲】

## 【請求項 1】

環状構造を有するウロソン酸類の C 1 位と C 5 位とが架橋基で架橋されることにより、面が遮蔽された 1, 4 - シス体の二環性ウロソン酸求電子剤と、求核剤とを反応させることにより、前記二環性ウロソン酸求電子剤の C 2 位に前記求核剤を結合させ、二環性ウロソン酸誘導体を合成する結合形成工程を有することを特徴とする二環性ウロソン酸誘導体の製造方法。

## 【請求項 2】

前記二環性ウロソン酸求電子剤は、前記架橋基の両末端にエステル基が存在するものである請求項 1 に記載の二環性ウロソン酸誘導体の製造方法。

10

## 【請求項 3】

前記架橋基は、水素原子の少なくとも一部がハロゲン原子で置換されたアルキレン基である請求項 1 または 2 に記載の二環性ウロソン酸誘導体の製造方法。

## 【請求項 4】

前記架橋基は、 $-CCl_2-$  の化学構造を備えるものである請求項 3 に記載の二環性ウロソン酸誘導体の製造方法。

## 【請求項 5】

前記求核剤は、分子内に、前記二環性ウロソン酸求電子剤と反応し得る官能基を複数個有する化合物であって、

前記結合形成工程において、前記求核剤は、その分子内の複数の箇所、前記二環性ウロソン酸求電子剤と結合する請求項 1 ないし 4 のいずれか 1 項に記載の二環性ウロソン酸誘導体の製造方法。

20

## 【請求項 6】

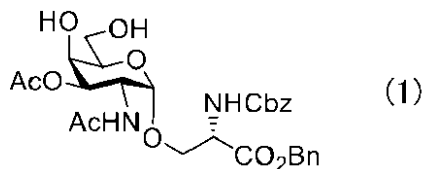
前記求核剤は、アルコールである請求項 1 ないし 5 のいずれか 1 項に記載の二環性ウロソン酸誘導体の製造方法。

## 【請求項 7】

前記アルコールは、下記式 (1) ないし下記式 (6) よりなる群から選択される少なくとも 1 種である請求項 6 に記載の二環性ウロソン酸誘導体の製造方法。

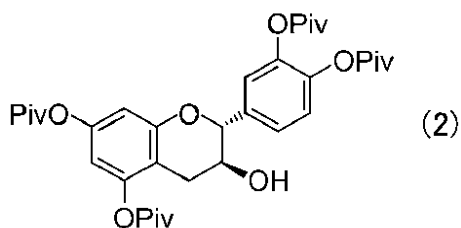
## 【化 1】

30

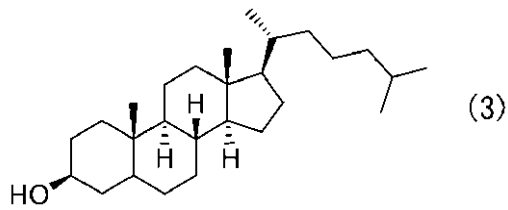


## 【化 2】

40

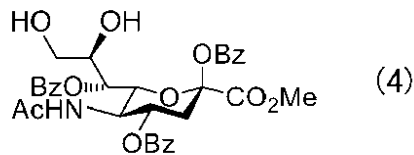


## 【化 3】



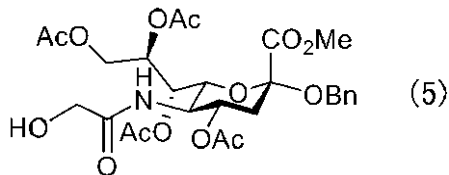
## 【化 4】

10



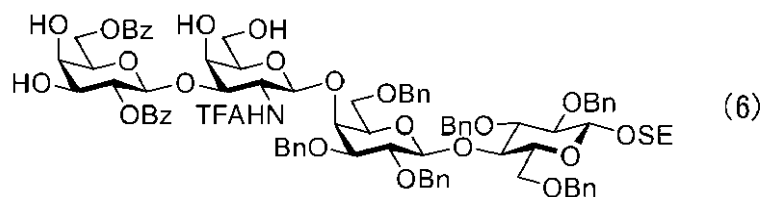
## 【化 5】

20



## 【化 6】

30



## 【請求項 8】

前記二環性ウロソン酸求電子剤は、前記 結合形成工程での脱離基として、S A r 基を有するものである請求項 1 ないし 7 のいずれか 1 項に記載の二環性ウロソン酸誘導体の製造方法。

40

## 【請求項 9】

前記ウロソン酸類の C 1 位と C 5 位とを前記架橋基で架橋する架橋反応での反応温度が 0 以上 30 以下である請求項 1 ないし 8 のいずれか 1 項に記載の二環性ウロソン酸誘導体の製造方法。

## 【請求項 10】

前記ウロソン酸類の C 1 位と C 5 位とを前記架橋基で架橋する架橋反応での反応時間が 1 時間以上 2 4 時間以下である請求項 1 ないし 9 のいずれか 1 項に記載の二環性ウロソン酸誘導体の製造方法。

## 【請求項 11】

前記 結合形成工程での反応温度が - 80 以上 0 以下である請求項 1 ないし 10 の

50

いずれか 1 項に記載の二環性ウロソン酸誘導体の製造方法。

【請求項 1 2】

前記 結合形成工程での反応時間が 1 0 分間以上 1 0 0 時間以下である請求項 1 ないし 1 1 のいずれか 1 項に記載の二環性ウロソン酸誘導体の製造方法。

【請求項 1 3】

前記ウロソン酸類がシアル酸またはその誘導体である請求項 1 ないし 1 2 のいずれか 1 項に記載の二環性ウロソン酸誘導体の製造方法。

【請求項 1 4】

前記二環性ウロソン酸求電子剤は、前記架橋基を含む環構造として 1 6 員環の環構造を有している請求項 1 3 に記載の二環性ウロソン酸誘導体の製造方法。

【請求項 1 5】

前記ウロソン酸類が 3 - デオキシ - D - マンノ - オクタ - 2 - ウロソン酸またはその誘導体である請求項 1 ないし 1 2 のいずれか 1 項に記載の二環性ウロソン酸誘導体の製造方法。

【請求項 1 6】

前記二環性ウロソン酸求電子剤は、前記架橋基を含む環構造として 1 7 員環または 1 8 員環の環構造を有している請求項 1 5 に記載の二環性ウロソン酸誘導体の製造方法。

【請求項 1 7】

請求項 1 ないし 1 6 のいずれか 1 項に記載の二環性ウロソン酸誘導体の製造方法を含み、

前記 結合形成工程の後に、前記架橋基を脱離させる架橋基脱離工程をさらに有することを特徴とするウロソン酸誘導体の製造方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0 0 0 1】

本発明は、二環性ウロソン酸誘導体の製造方法およびウロソン酸誘導体の製造方法に関する。

【背景技術】

【0 0 0 2】

シアル酸のようなウロソン酸誘導体は生物学的機能が極めて重要な化合物であり、様々な感染、疾患に關与する化合物である。また、シアル酸構造を部分構造として有するシアル酸含有化合物は、ワクチン（インフルエンザ、癌等）の製造等においても重要な化合物である。

【0 0 0 3】

例えば、シアル酸は、生物の各種の組織に存在し、通常、糖鎖（グリカン）を構成する部分に、その構成単位としてグリコシド結合して存在する。シアル酸は、糖脂質や糖タンパク質の重要な構成成分であるため、その機能研究の目的で、また、近年、ガングリオシドの様々な生理活性が非常に注目されており、その医薬面での応用という見地から、その誘導体やグリコシド、オリゴシアル酸についての合成検討が盛んに行われている。

【0 0 0 4】

特に、哺乳類のような高度に組織化された生物系では、複合糖質のグリカンへの - グリコシド結合を介したシアル酸の取り込みは、病原体細胞の相互作用だけでなく、細胞の発生、分化および増殖、組織構成、腫瘍転移ならびに細胞転移を媒介するために不可欠である。

【0 0 0 5】

生体内の - シアログリカンは、構造的に非常に多様であり、天然物から単一のものとして十分な量を得ることは困難である。

【0 0 0 6】

従来、シアル酸の C 5 位がイソチオシアナト基（NCS）で修飾されたシアル酸誘導体を用いて、結合のシアル酸含有化合物を得ていた（例えば、非特許文献 1 参照）。

10

20

30

40

50

## 【0007】

しかしながら、非特許文献1に記載の方法では、基質（求核剤）の種類によっては、選択性、収率を十分に高めることが困難であった。

## 【先行技術文献】

## 【非特許文献】

## 【0008】

【非特許文献1】D.Crich et al. Angew. Chem. Int. Ed. 2015, 54, 1275

## 【発明の概要】

## 【発明が解決しようとする課題】

## 【0009】

本発明の目的は、種々の基質（求核剤）に対して 選択性が特異的に高く、目的とする体の二環性ウロソン酸誘導体およびウロソン酸誘導体を高い収率で得ることができる、二環性ウロソン酸誘導体の製造方法およびウロソン酸誘導体の製造方法を提供することにある。

## 【課題を解決するための手段】

## 【0010】

このような目的は、下記（1）～（17）に記載の本発明により達成される。

（1） 環状構造を有するウロソン酸類のC1位とC5位とが架橋基で架橋されることにより、面が遮蔽された1,4-シス体の二環性ウロソン酸求電子剤と、求核剤とを反応させることにより、前記二環性ウロソン酸求電子剤のC2位に前記求核剤を結合させ、二環性ウロソン酸誘導体を合成する結合形成工程を有することを特徴とする二環性ウロソン酸誘導体の製造方法。

## 【0011】

（2） 前記二環性ウロソン酸求電子剤は、前記架橋基の両末端にエステル基が存在するものである上記（1）に記載の二環性ウロソン酸誘導体の製造方法。

## 【0012】

（3） 前記架橋基は、水素原子の少なくとも一部がハロゲン原子で置換されたアルキレン基である上記（1）または（2）に記載の二環性ウロソン酸誘導体の製造方法。

## 【0013】

（4） 前記架橋基は、 $-CCl_2-$ の化学構造を備えるものである上記（3）に記載の二環性ウロソン酸誘導体の製造方法。

## 【0014】

（5） 前記求核剤は、分子内に、前記二環性ウロソン酸求電子剤と反応し得る官能基を複数個有する化合物であって、

前記結合形成工程において、前記求核剤は、その分子内の複数の箇所、前記二環性ウロソン酸求電子剤と結合する上記（1）ないし（4）のいずれかに記載の二環性ウロソン酸誘導体の製造方法。

## 【0015】

（6） 前記求核剤は、アルコールである上記（1）ないし（5）のいずれかに記載の二環性ウロソン酸誘導体の製造方法。

## 【0016】

（7） 前記アルコールは、下記式（1）ないし下記式（6）よりなる群から選択される少なくとも1種である上記（6）に記載の二環性ウロソン酸誘導体の製造方法。

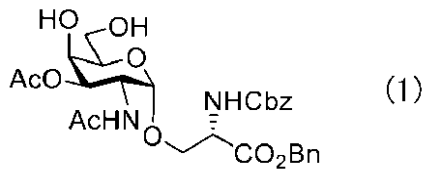
10

20

30

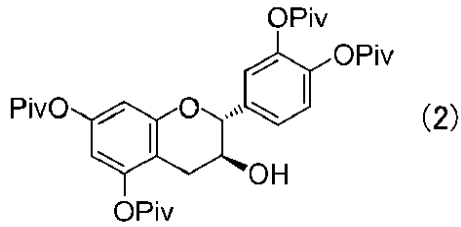
40

## 【化 1】



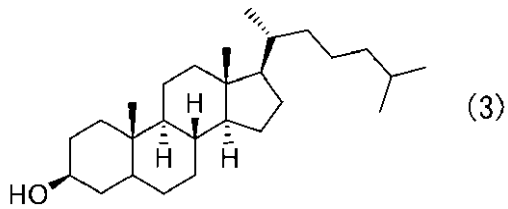
## 【化 2】

10



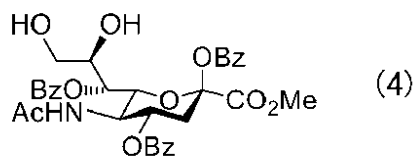
## 【化 3】

20



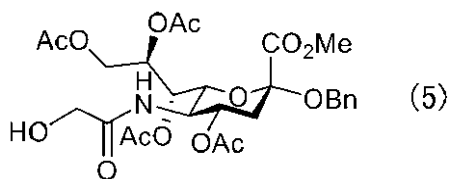
## 【化 4】

30



## 【化 5】

40





二環性ウロソン酸誘導体の製造方法およびウロソン酸誘導体の製造方法を提供することができる。

【発明を実施するための形態】

【0028】

以下、本発明の好適な実施形態について詳細に説明する。

なお、以下の説明、反応式における代表的な略称は、以下の通りである。

Ac	: アセチル基	
Ac <sub>2</sub> O	: 無水酢酸	
AcOEt	: 酢酸エチル	
Ar	: アリール基	10
Bn	: ベンジル基 ( - CH <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> )	
Bz	: ベンゾイル基 ( - C ( = O ) - C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> )	
CAC	: クロロアセチル基	
DIAD	: アゾジカルボン酸ジイソプロピル	
DMAP	: 4 - ジメチルアミノピリジン	
DMF	: N , N - ジメチルホルムアミド	
DSC	: N , N' - ジスクシンイミジルカーボネート	
EDC	: 1 - ( 3 - ジメチルアミノプロピル ) - 3 - エチルカルボジイミド	
Et	: エチル基	
HOBT	: 1 - ヒドロキシベンゾトリアゾール	20
HRMS	: 質量分析 ( High-resolution Mass Spectrometer )	
LG	: 脱離基	
Me	: メチル基	
MP	: パラメトキシフェニル基	
MS	: モレキュラーシーブス	
NEt <sub>3</sub>	: トリエチルアミン	
NIS	: N - ヨードスクシンイミド	
NMR	: 核磁気共鳴 ( Nuclear Magnetic Resonance )	
Ph	: フェニル基	
PhSH	: チオフェノール	30
Piv	: ピバロイル基 ( - C ( = O ) C ( CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> )	
Ph <sub>3</sub>	: トリフェニルホスフィン	
Pyr	: ピリジン	
quant.	: 定量的 ( quantitative )	
rt	: 室温	
SE	: - ( CH <sub>2</sub> ) Si ( CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	
SuO	: N - ヒドロキシスクシンイミド ( NHS 基 )	
TBAF	: フッ化テトラ - n - ブチルアンモニウム	
TBAHS	: テトラブチルアンモニウム硫酸水素塩	
TBB	: 4 - tert - ブチルベンゾイル	40
TBBz	: p - tert - ブチルベンゾイル	
TBDMS ( TBS )	: tert - ブチルジメチルシリル基 ( - Si ( CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> C ( C H <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> )	
TEA	: トリエチルアミン	
THF	: テトラヒドロフラン	
TES	: トリエチルシリル基	
TFA	: トリフルオロ酢酸	
TfOH	: トリフルオロメタンスルホン酸	
TMSOTf	: トリフルオロメタンスルホン酸トリメチルシリル	
Z ( Cbz )	: ベンジルオキシカルボニル基 ( - C ( = O ) C C H <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> )	50



## 【0029】

## [1] 二環性ウロソン酸誘導体の製造方法

まず、本発明の二環性ウロソン酸誘導体の製造方法について説明する。

## 【0030】

ウロソン酸は、ケトースの1-ヒドロキシ基をカルボン酸に酸化し、 $\alpha$ -ケト酸をすることによって得られる糖酸であればよく、具体的には、シアル酸、3-デオキシ-D-マンノ-オクタ-2-ウロソン酸(KDO)、3-デオキシ-D-グリセロ-D-ガラクト-2-ウロソン酸(KDN)等が挙げられるが、以下の説明では、ウロソン酸の一例であるシアル酸について中心的に説明する。

## 【0031】

また、本明細書において、ウロソン酸類とは、ウロソン酸およびその誘導体のことを指す。

## 【0032】

また、本明細書において、シアル酸とは、ノイラミン酸(neuraminic acid)の誘導体の総称である。N-アシル(N-アセチルまたはN-グリコリル)ノイラミン酸およびN-アシル-O-アセチルノイラミン酸が天然に存在する。

## 【0033】

また、本明細書において、アセチルノイラミン酸とは、任意の異性体を指すが、代表的には、 $\alpha$ -N-アセチルノイラミン酸であり、特に言及しない場合には、 $\beta$ -N-アセチルノイラミン酸を指す。

## 【0034】

なお、本明細書において、「二環性ウロソン酸誘導体」とは、環状構造を有するウロソン酸類が有する環構造である6員環に加え、当該6員環の一部および前記架橋基を含む環構造を備える前記ウロソン酸の誘導体のこと、すなわち、橋かけ環式構造(ビシクロ環)を有する前記ウロソン酸の誘導体のことを言い、分子内に環構造を3つ以上有するものであってもよい(例えば、後に示す化合物35、化合物37、化合物38、化合物43、化合物44、化合物50、化合物51、化合物57、化合物58、化合物69、化合物71等)。また、本明細書において、「ウロソン酸誘導体」とは、前記二環性ウロソン酸誘導体から前記架橋基の少なくとも一部が脱離したもののことを言い、例えば、「二環性ウロソン酸誘導体」が分子内に複数個の前記架橋基を有するものである場合、そのうちの一部のみが脱離したのも「ウロソン酸誘導体」に含むものとする。なお、「二環性ウロソン酸誘導体」も、一般的には、ウロソン酸の誘導体であると解釈されるが、本明細書においては、特に断りのない限り、上記のように、「ウロソン酸誘導体」は、「二環性ウロソン酸誘導体」以外のウロソン酸の誘導体であるものとし、「ウロソン酸誘導体」と「二環性ウロソン酸誘導体」とを明確に区別した概念であるとする。

## 【0035】

本発明の二環性ウロソン酸誘導体の製造方法は、環状構造を有するウロソン酸類のC1位とC5位とが架橋基で架橋されることにより、 $\beta$ 面が遮蔽された1,4-シス体の二環性ウロソン酸求電子剤と、求核剤とを反応させることにより、前記二環性ウロソン酸求電子剤のC2位に前記求核剤を結合させ、二環性ウロソン酸誘導体を合成する結合形成工程を有することを特徴とする。

## 【0036】

このように、ウロソン酸類の $\beta$ 面が遮蔽された状態とした上で、求核剤と反応させることにより、C2位における選択性を特異的に高いものとすることができるとともに、目的とする二環性ウロソン酸誘導体を高い収率で得ることができる。

## 【0037】

## [1-1] 二環性ウロソン酸求電子剤準備工程

まず、環状構造を有するウロソン酸類のC1位とC5位とが架橋基で架橋された、1,4-シス体の二環性ウロソン酸求電子剤を準備する(二環性ウロソン酸求電子剤準備工程)。

10

20

30

40

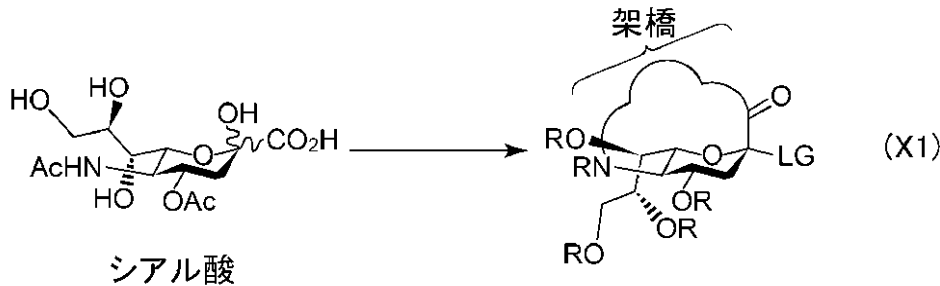
50

## 【0038】

1,4-シス体の二環性ウロソン酸求電子剤は、例えば、市販品を入手することができる場合には、当該市販品を用いてもよいが、例えば、下記式(X1)で示すように、環状構造を有するウロソン酸類(式(X1))に示す例では、ウロソン酸類としてのシアル酸)を原料として、そのC1位とC5位とを架橋基で架橋することにより、1,4-シス体の二環性ウロソン酸求電子剤を得ることができる。

## 【0039】

## 【化7】



10

(式(X1)中、Rは任意の置換基を表す。)

## 【0040】

1,4-シス体の二環性ウロソン酸求電子剤の合成方法については後に詳述する。

20

ウロソン酸類としては、種々のウロソン酸類を用いることができるが、ウロソン酸類が、シアル酸、3-デオキシ-D-マンノ-オクタ-2-ウロソン酸(KDO)またはこれらの誘導体であるのが好ましい。

## 【0041】

シアル酸やKDOは、生命科学分野および医療分野等において特に重要であり、ウロソン酸類としてシアル酸、KDOやこれらの誘導体を用いることにより、本発明の効果がより顕著に発揮される。

## 【0042】

シアル酸の場合、C1位がアキシアル(axial)、C5位がエクアトリアル(equatorial)であり、KDOの場合、C1位がエクアトリアル、C5位がアキシアルとなり、立体的に逆ではあるものの、反応機構については、基本的にほぼ同様である。言い換えると、シアル酸の場合、C2位に結合するC1位の炭素原子がアキシアル原子、C5位に結合するヘテロ原子がエクアトリアル原子であり、KDOの場合、C2位に結合するC1位の炭素原子がエクアトリアル原子、C5位に結合する酸素原子がアキシアル原子である。

30

## 【0043】

二環性ウロソン酸求電子剤は、環状構造を有するウロソン酸類のC1位とC5位とが架橋されたものであればよいが、架橋基の両末端にエステル基が存在するもの(架橋基が両末端において、それぞれ、エステル基と結合するもの)であるのが好ましい。

## 【0044】

これにより、後に詳述する結合形成工程において、C2位にオキソカルベニウムカチオンをより好適に存在させることができ、求核剤による求核反応をより好適に進行させることができる。

40

## 【0045】

また、架橋基は、例えば、アルキレン基(nを1以上の整数とした場合に、 $-C_nH_{2n-2}$ で表される原子団)であってもよいが、水素原子の少なくとも一部がハロゲン原子で置換されたアルキレン基であるのが好ましい。

## 【0046】

これにより、架橋基における立体障害を好適に高めることができ、面をより効果的に遮蔽することができるとともに、カルバモイル部分(CONH部分)の求核性をより適切に減少させることにより、収率をさらに高めることができる。

50

## 【0047】

特に、架橋基は、 $-CCl_2-$ の化学構造を備えるものであるのが好ましい。

これにより、前述した効果がさらに顕著に発揮される。

## 【0048】

二環性ウロソン酸求電子剤中における、架橋基を含む環構造の大きさは、特に限定されないが、12員環以上20員環以下であるのが好ましく、13員環以上19員環以下であるのがより好ましく、14員環以上18員環以下であるのがさらに好ましい。

## 【0049】

特に、前記ウロソン酸類がシアル酸またはその誘導体である場合には、前記二環性ウロソン酸求電子剤は、前記架橋基を含む環構造として16員環の環構造を有しているのが好ましい。

10

## 【0050】

また、前記ウロソン酸類が3-デオキシ-D-マンノ-オクタ-2-ウロソン酸またはその誘導体である場合には、前記二環性ウロソン酸求電子剤は、前記架橋基を含む環構造として17員環または18員環の環構造を有しているのが好ましく、17員環の環構造を有しているのがより好ましい。

## 【0051】

これにより、二環性ウロソン酸求電子剤は、面が架橋基によってより好適に遮蔽されたものとなり、結合形成工程における選択性および収率をさらに高めることができる。

20

## 【0052】

二環性ウロソン酸求電子剤は、後に詳述する結合形成工程で脱離基として機能する化学構造をC2位に有している。当該脱離基としては、例えば、Se原子、ハロゲン原子(F、Cl等)、SR基(Rは、アルキル基)、SAr基(Arは、アリール基)、ホスフェート基( $-P(=O)(OBn)_2$ 等)、イミデート基( $-C(=NH)CCl_3$ 、 $-C(=NPh)CF_3$ 等)を有するもの等が挙げられるが、中でも、SAr基を有するものであるのが好ましい。

## 【0053】

これにより、後述する結合形成工程において、結合形成工程での反応をより効率よく進行させることができ、二環性ウロソン酸誘導体の生産性、二環性ウロソン酸誘導体の収率をより優れたものとすることができる。特に、求核剤がアルコールである場合に、このような効果がより顕著に発揮される。

30

## 【0054】

SAr基を有する脱離基としては、フェニルチオ基が好ましい。

これにより、前述した効果がより顕著に発揮される。

## 【0055】

また、脱離基をジベンジルホスフェート基( $-P(=O)(OBn)_2$ )とすることで、結合形成工程において、炭素炭素不飽和結合を有する化合物(例えば、アルケン構造を有する化合物)を求核剤として用いた場合の反応をより好適に進行させることができる。当該反応は、炭素-炭素結合を形成する反応であり、化学的にきわめて重要性の高い反応である。

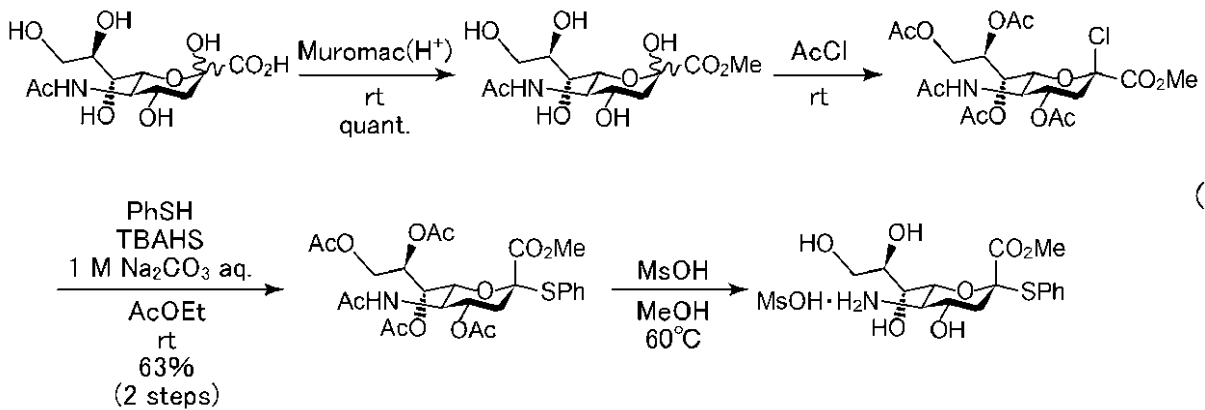
40

## 【0056】

下記式(X7)に、ウロソン酸類(式(X7)に示す例では、ウロソン酸類としてのシアル酸)へのSPh基(SAr基)の導入方法の一例を示す。

## 【0057】

## 【化 8】



10

## 【 0 0 5 8 】

式 ( X 7 ) 中に示した各反応は、例えば、以下の文献に記載の方法に従って行うことができる。

## 【 0 0 5 9 】

H. Ogura, K. Furuhashi, M. Itoh, Y. Shitori, Syntheses of 2-O-glycosyl derivatives of N-acetyl-D-neuraminic acid. Carbohydr. Res. 158, 37-51 (1986).

20

## 【 0 0 6 0 】

S. Cao, S. J. Meunier, F. O. Andersson, M. Letellier, R. Roy, Mild stereoselective syntheses of thioglycosides under PTC conditions and their use as active and latent glycosyl donors. Tetrahedron: Asymmetry 5, 2303-2312 (1994).

## 【 0 0 6 1 】

M. D. Farris, C. De Meo, Application of 4,5-O,N-oxazolidinone protected thiophenyl sialosyl donor to the synthesis of  $\alpha$ -sialosides. Tetrahedron Lett. 48, 1225-1227 (2007).

## 【 0 0 6 2 】

また、ウロソ酸類へのジベンジルホスフェート基 ( - P ( = O ) ( O B n ) <sub>2</sub> ) の導入は、例えば、以下のようにして行うことができる。すなわち、いったん、上記のようにしてウロソ酸類に S A r 基 ( 例えば、S P h 基等 ) を導入し、その後、当該 S A r 基を、ジベンジルホスフェート基 ( - P ( = O ) ( O B n ) <sub>2</sub> ) に置換することにより、ウロソ酸類にジベンジルホスフェート基 ( - P ( = O ) ( O B n ) <sub>2</sub> ) を導入することができる。

30

## 【 0 0 6 3 】

当該置換反応は、例えば、S A r 基が導入されたウロソ酸類を、N - ヨードスクシンイミド、トリフルオロメタンスルホン酸の存在下、リン酸ジベンジルと反応させることにより、好適に進行させることができる。

## 【 0 0 6 4 】

S A r 基をジベンジルホスフェート基 ( - P ( = O ) ( O B n ) <sub>2</sub> ) で置換する反応は、ウロソ酸類の C 1 位と C 5 位とを架橋基で架橋させる反応の後に行うのが好ましい。

40

## 【 0 0 6 5 】

次に、ウロソ酸類の C 1 位と C 5 位とが架橋基で架橋された構造の形成方法について説明する。

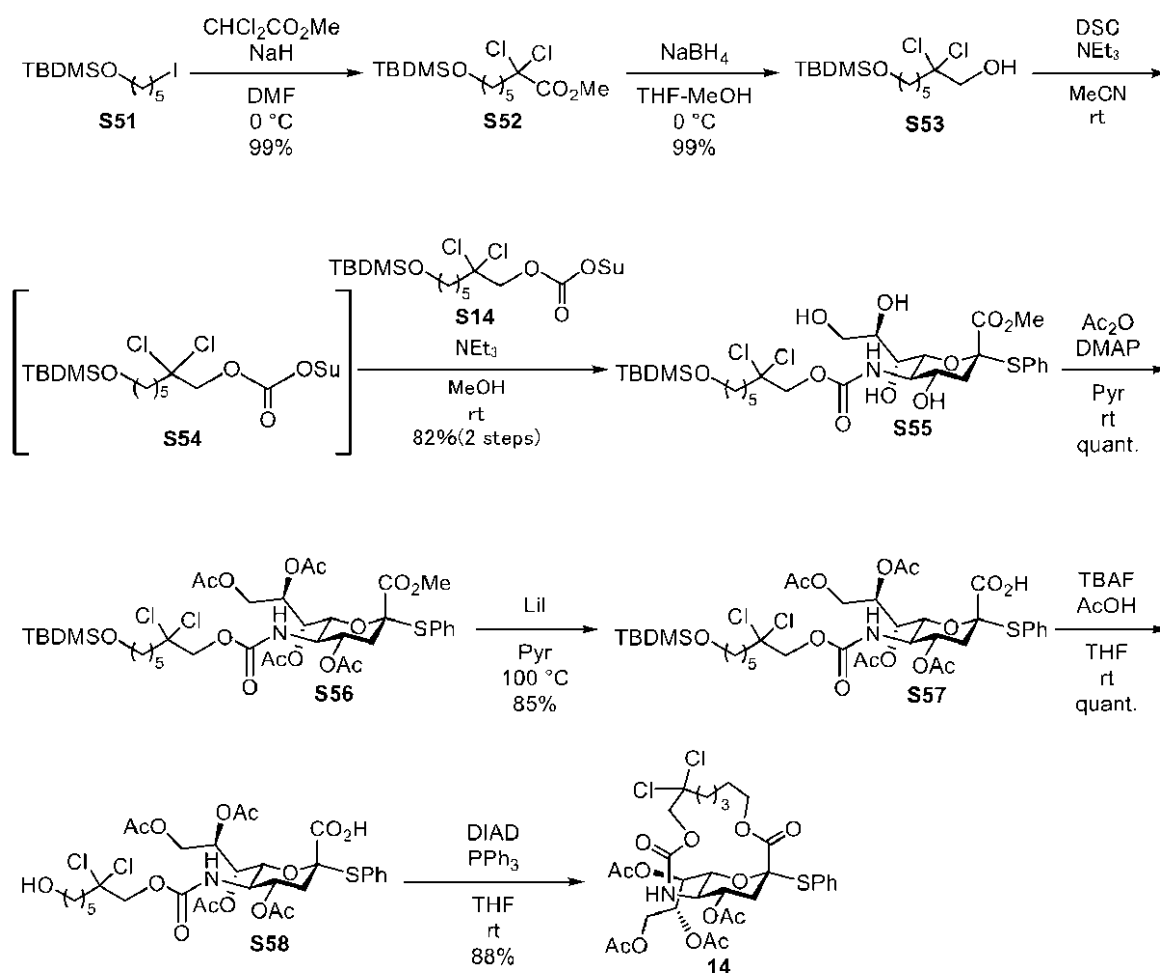
## 【 0 0 6 6 】

下記式 ( A 1 ) には、架橋基が - C C l <sub>2</sub> - の化学構造を含むハロゲン原子で置換されたアルキレン基である場合の一例について代表的に示す。

## 【 0 0 6 7 】

50

## 【化 9】



## 【0068】

まず、化合物 S 5 1 を D M F ( N , N - ジメチルホルムアミド ) に溶解させた溶液に、ジクロロ酢酸メチルおよび N a H を 0 で 4 回に分けて加える。

30

## 【0069】

その後、0 で 4 時間攪拌し、反応混合物を飽和 N H <sub>4</sub> C l 水溶液でクエンチする。反応混合物を A c O E t ( 酢酸エチル ) で希釈し、そして水およびブライン ( 飽和食塩水 ) で洗浄し、N a <sub>2</sub> S O <sub>4</sub> で乾燥し、そして濃縮する。溶離液として n - ヘキサン / A c O E t を使用して、シリカゲルカラムクロマトグラフィーにより残留物を精製して、化合物 S 5 2 を得る。

## 【0070】

化合物 S 5 2 を T H F / M e O H に溶解させた溶液に、N a B H <sub>4</sub> を 0 で加え、0 で 3 0 時間攪拌し、反応混合物を飽和 N H <sub>4</sub> C l 水溶液でクエンチする。混合物を C H C l <sub>3</sub> で希釈し、ブラインで洗浄し、N a <sub>2</sub> S O <sub>4</sub> で乾燥し、濃縮する。溶離液として n - ヘキサン / A c O E t を使用して、シリカゲルカラムクロマトグラフィーにより残留物を精製して、化合物 S 5 3 を得る。

40

## 【0071】

化合物 S 5 3 を M e C N に溶解させた溶液に、室温でトリエチルアミンおよび N , N ' - ジスクシンイミジルカーボネートを加える。室温で 1 時間攪拌した後、化合物 S 5 4 を含有する反応混合物を精製することなく縮合反応に使用する。

## 【0072】

調製した化合物 S 5 4 の溶液を、化合物 S 1 4 の M e O H 溶液に 0 で加える。室温で 3 0 分間攪拌した後、溶液を濃縮する。反応混合物を A c O E t で希釈し、そして水およ

50

びブラインで洗浄し、 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ で乾燥し、そして濃縮する。溶離液として $\text{CHCl}_3$  /  $\text{MeOH}$  (120 : 1) を用いてシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより残留物を精製して化合物 S 5 5 を得、これを $\text{CHCl}_3$  -  $n$  - ヘキサンから再結晶させて白色粉末を得る。

**【0073】**

化合物 S 5 5 をピリジンに溶解させた溶液に、0 で  $\text{Ac}_2\text{O}$  および 4 - ジメチルアミノピリジン (DMAPI) を加える。室温で 1 1 時間攪拌した後、 $\text{MeOH}$  を反応混合物に加え、溶液をトルエンと共沸させた。反応混合物を $\text{CHCl}_3$  で希釈し、2 M の  $\text{HCl}$  水溶液、水、飽和  $\text{NaHCO}_3$  水溶液およびブラインで洗浄し、 $\text{Na}_2\text{SO}_4$  で乾燥し、濃縮する。溶離液として  $n$  - ヘキサン /  $\text{AcOEt}$  を使用して、シリカゲルカラムクロマトグラフィーにより残留物を精製して化合物 S 5 6 を得る。

10

**【0074】**

化合物 S 5 6 をピリジンに溶解させた溶液に、 $\text{LiI}$  を室温に加える。100 で 2 1 時間攪拌した後、溶液をトルエンと共沸させる。混合物を  $\text{AcOEt}$  で希釈し、2 M の  $\text{HCl}$  水溶液、水およびブラインで洗浄し、 $\text{Na}_2\text{SO}_4$  で乾燥し、そして濃縮する。溶離液として $\text{CHCl}_3$  /  $\text{MeOH}$  を使用して、シリカゲルカラムクロマトグラフィーにより残留物を精製して化合物 S 5 7 を得る。

**【0075】**

化合物 S 5 7 を  $\text{THF}$  に溶解させた溶液に、 $\text{AcOH}$  および 1 . 0 M の  $\text{TBAF}$  (フッ化テトラ -  $n$  - ブチルアンモニウム) の  $\text{THF}$  溶液を 0 で加える。室温で 2 3 時間攪拌する。その後、反応混合物を  $\text{AcOEt}$  で希釈し、2 M の  $\text{HCl}$  水溶液およびブラインで洗浄し、 $\text{Na}_2\text{SO}_4$  で乾燥し、そして濃縮する。溶離液として $\text{CHCl}_3$  /  $\text{MeOH}$  を使用して、シリカゲルカラムクロマトグラフィーにより残留物を精製して化合物 S 5 8 を得る。

20

**【0076】**

$\text{PPh}_3$  (トリフェニルホスフィン) を  $\text{THF}$  に溶解させた溶液に、化合物 S 5 8 および  $\text{DIAD}$  (アゾジカルボン酸ジイソプロピル) を  $\text{THF}$  に溶解させた溶液を、室温で 2 時間かけて加える。室温で 3 0 分間攪拌する。その後、反応混合物を  $\text{MeOH}$  および  $\text{AcOH}$  でクエンチし、溶液を濃縮する。溶離液として  $n$  - ヘキサン /  $\text{AcOEt}$  およびトルエン / アセトンを使用して、シリカゲルカラムクロマトグラフィーにより残留物を精製して化合物 1 4 を得る。

30

**【0077】**

上記では、ウロソン酸類の C 1 位と C 5 位とが架橋基で架橋された構造の形成方法について、架橋基が -  $\text{CCl}_2$  - の化学構造を含むハロゲン原子で置換されたアルキレン基である場合の一例について説明したが、例えば、反応原料、反応試薬、溶媒、温度、時間等の各種条件は、適宜変更することができることは言うまでもない。

**【0078】**

より具体的には、例えば、ウロソン酸類の C 1 位と C 5 位とを架橋基で架橋する架橋反応での反応溶媒としては、各種溶媒を用いることができ、中でも、 $\text{THF}$  (テトラヒドロフラン)、ジクロロメタン、ピリジンが好ましい。

40

これにより、架橋反応をより好適に行うことができる。

**【0079】**

また、ウロソン酸類の C 1 位と C 5 位とを架橋基で架橋する架橋反応での反応温度は、0 以上 3 0 以下であるのが好ましい。

これにより、架橋反応をより好適に行うことができる。

**【0080】**

また、ウロソン酸類の C 1 位と C 5 位とを架橋基で架橋する架橋反応での反応時間は、1 時間以上 2 4 時間以下であるのが好ましい。

これにより、架橋反応をより好適に行うことができる。

**【0081】**

50

[ 1 - 2 ] 結合形成工程

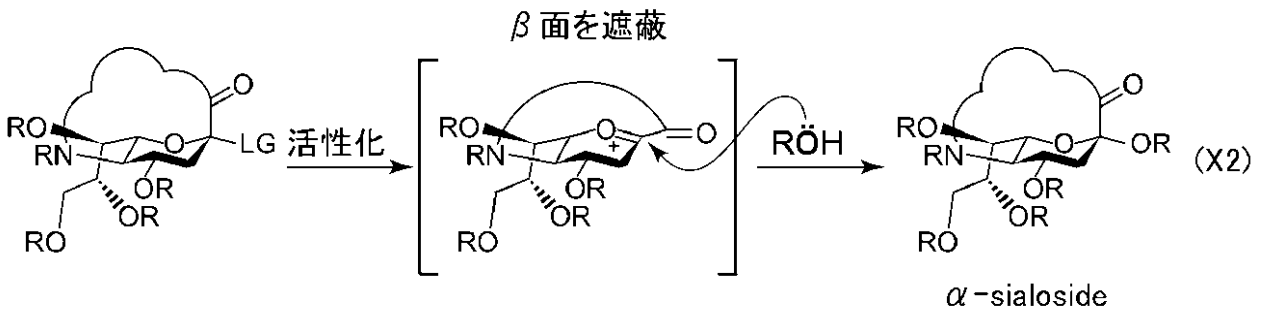
結合形成工程では、面が遮蔽された 1, 4 - シス体の二環性ウロソン酸求電子剤 (二環性ウロソン酸供与体) と、求核剤とを反応させることにより、二環性ウロソン酸求電子剤の C 2 位に求核剤を結合させ、二環性ウロソン酸誘導体を合成する。

【 0 0 8 2 】

本工程での反応の一例、より具体的には、求核剤としてアルコールを用いた場合の一例は、下記式 ( X 2 ) で示すことができる。

【 0 0 8 3 】

【 化 1 0 】



10

(式 ( X 2 ) 中、 R は任意の置換基を表す。)

【 0 0 8 4 】

20

本工程での反応に際して、1, 4 - シス体の二環性ウロソン酸求電子剤は、面が架橋基によって遮蔽されている。したがって、求核剤の面側からの攻撃が効果的に抑制されるとともに、面側からの攻撃が進行しやすくなり、より高い選択性で、二環性ウロソン酸求電子剤の C 2 位に求核剤が結合し、目的とする体の二環性ウロソン酸誘導体を、より高い選択性、より高収率で製造することができる。特に、種々の基質 (求核剤) について上記のような優れた効果が得られる。

【 0 0 8 5 】

二環性ウロソン酸求電子剤と反応させる求核剤は、特に限定されず、各種のものが適用できるが、好適な求核剤としては、アルコールが挙げられる。

【 0 0 8 6 】

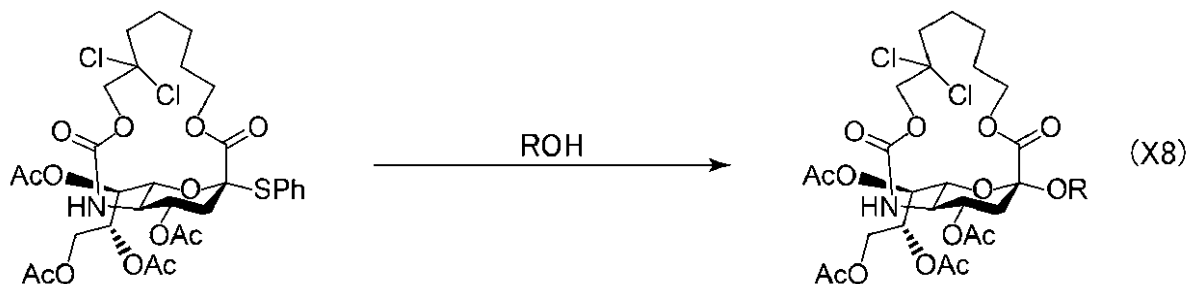
30

これにより、結合形成工程において、求核剤による求核反応がより好適に進行し、二環性ウロソン酸誘導体の選択性および収率をさらに高めることができる。

本工程での反応のより具体的な一例を、下記式 ( X 8 ) に示す。

【 0 0 8 7 】

【 化 1 1 】



40

(式 ( X 8 ) 中、 R は任意の原子団を表す。)

【 0 0 8 8 】

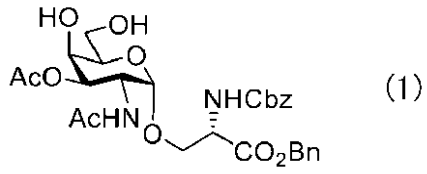
本工程で、求核剤としてアルコール ( R O H ) を用いる場合、当該アルコールは、その分子量や構造は特に限定されないが、例えば、下記式 ( 1 ) ~ 下記式 ( 1 1 ) で示される化合物等が挙げられる。その中でも特に、アルコールは、下記式 ( 1 ) ~ 下記式 ( 6 ) よ

50

りなる群から選択される少なくとも1種であるのが好ましい。

【0089】

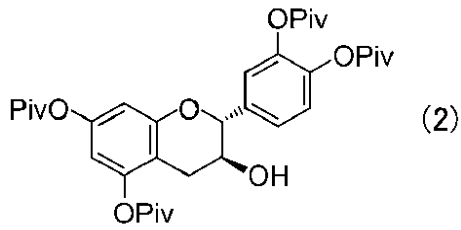
【化12】



10

【0090】

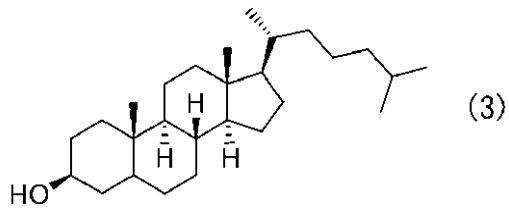
【化13】



20

【0091】

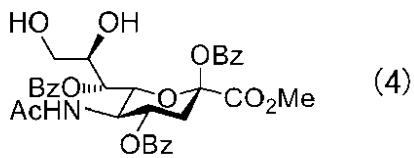
【化14】



30

【0092】

【化15】

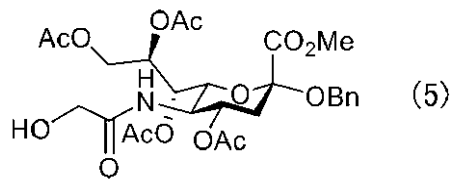


40

【0093】



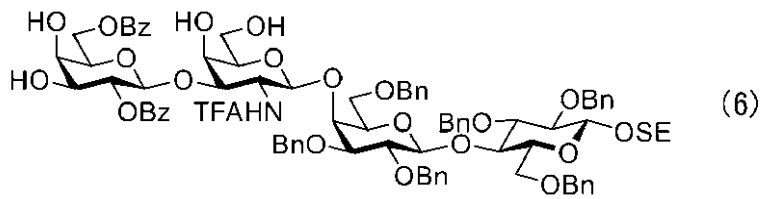
【化 1 6】



【 0 0 9 4】

10

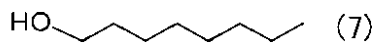
【化 1 7】



【 0 0 9 5】

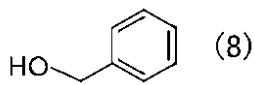
20

【化 1 8】



【 0 0 9 6】

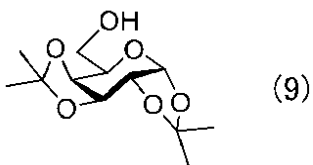
【化 1 9】



30

【 0 0 9 7】

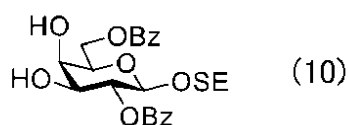
【化 2 0】



40

【 0 0 9 8】

## 【化 2 1】



## 【 0 0 9 9 】

## 【化 2 2】

10



## 【 0 1 0 0 】

これにより、結合形成工程における選択性および収率を特に高いものとすることができるとともに、得られる二環性ウロソン酸誘導体を、特に有用性の高い化合物の前駆物質として利用することができる。

20

## 【 0 1 0 1 】

求核剤は、分子内に、二環性ウロソン酸求電子剤と反応し得る官能基を複数個有する化合物であって、本工程において、その分子内の複数の箇所、二環性ウロソン酸求電子剤と結合するものであってもよい。

## 【 0 1 0 2 】

これにより、分子内に、二環性ウロソン酸求電子剤に対応するウロソン酸類構造を複数有する、より複雑な二環性ウロソン酸誘導体をより好適に得ることができる。

## 【 0 1 0 3 】

このような求核剤としては、上記式(6)に示すような化合物(アルコール)が挙げられる。

30

## 【 0 1 0 4 】

後の実施例で示すように、上記式(6)で示される化合物の分子内の2つのヒドロキシ基が、それぞれ、二環性ウロソン酸求電子剤と反応することにより、神経系のグングリオシドGD1の完全グリカン構造を実現することができる。

## 【 0 1 0 5 】

結合形成工程での反応(結合形成反応)は、例えば、反応基質となる、二環性ウロソン酸求電子剤(二環性ウロソン酸供与体)と求核剤とをモレキュラーシーブの存在下に反応させることにより、求核剤にウロソン酸を導入することができる。このとき、モレキュラーシーブは反応系中に存在する水分を除去するものとして作用する。

40

## 【 0 1 0 6 】

反応基質の濃度や反応温度、反応系等は、特に限定されないが、例えば、二環性ウロソン酸求電子剤1当量に対して求核剤を1当量加え、冷却しながら攪拌する方法が挙げられる。なお、二環性ウロソン酸求電子剤、求核剤の価格、価値等によって、これらの利用量の比率は適宜調整してもよい。

## 【 0 1 0 7 】

結合形成反応では、反応溶媒を用いてもよい。

結合形成反応での反応溶媒としては、例えば、ジクロロメタン、クロロホルム、テトラクロロメタン等の塩素性溶媒、アセトニトリル等を好適に用いることができる。

## 【 0 1 0 8 】

50

これにより、結合形成工程における反応をより好適に進行させることができる。また、反応終了後の溶媒の除去も比較的容易に行うことができる。

## 【0109】

さらに、本工程において、活性化剤を用いてもよい。

これにより、二環性ウロソン酸求電子剤中の脱離基を活性化し、求核剤による攻撃を起りやすくすることができる。その結果、求核反応をより好適に進行させることができる。

## 【0110】

活性化剤としては、二環性ウロソン酸求電子剤と求核剤とを結合させて二環性ウロソン酸誘導体を生成できるものであれば、特に限定されるものではないが、通常、二環性ウロソン酸求電子剤中の脱離基の種類に応じて選択される。すなわち、脱離基が  $-P(=O)(OPh)_2$  基である場合には、活性化剤としては、トリフルオロメタンスルホン酸トリメチルシリル (TMSOTf) が好ましい。また、脱離基が  $-SAr$  基である場合には、活性化剤としては、N-ヨードコハク酸イミド (NIS)、トリフルオロメタンスルホン酸 (TfOH) が好ましい。

10

## 【0111】

結合形成工程での反応温度は、 $-80$  以上  $0$  以下であるのが好ましく、 $-80$  以上  $-40$  以下であるのがより好ましい。

## 【0112】

これにより、結合形成工程における反応をより好適に進行させることができ、反応速度を十分に早いものとしつつ、選択性および収率をさらに高めることができる。

20

## 【0113】

結合形成工程での反応時間は、 $10$  分間以上  $100$  時間以下であるのが好ましく、 $30$  分間以上  $36$  時間以下であるのがより好ましい。

これにより、二環性ウロソン酸誘導体の生産性、収率をさらに高めることができる。

## 【0114】

また、求核剤としてアルコール以外の化合物も用いることができる。

このようなアルコール以外の求核剤としては、例えば、炭素炭素不飽和結合を有する化合物 (例えば、アルケン構造を有する化合物)、硫黄求核剤、セレン求核剤等が挙げられる。

30

## 【0115】

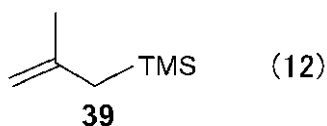
中でも炭素炭素不飽和結合を有する化合物を求核剤として用いることにより、結合形成工程で新たな炭素-炭素結合を好適に形成することができる。

## 【0116】

求核剤として用いることのできる炭素炭素不飽和結合を有する化合物としては、例えば、下記式 (12) ~ 下記式 (14) で示される化合物等が挙げられる。

## 【0117】

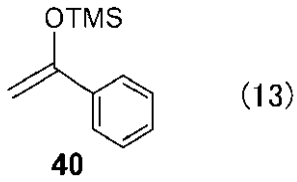
## 【化23】



40

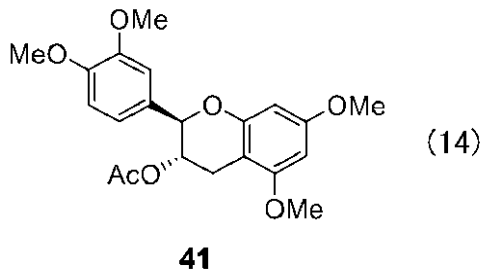
## 【0118】

【化 2 4】



【 0 1 1 9】

【化 2 5】



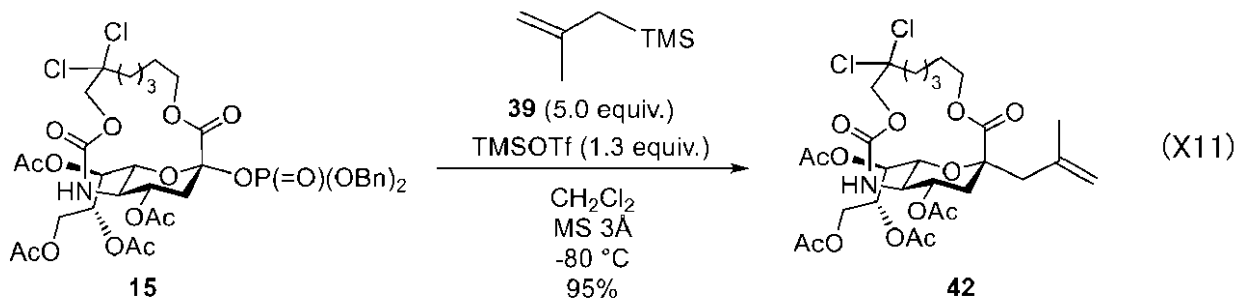
10

【 0 1 2 0】

上記式(12)~上記式(14)で示される化合物を求核剤として用いた場合の反応の一例を下記式(X11)~下記式(X13)に示す。

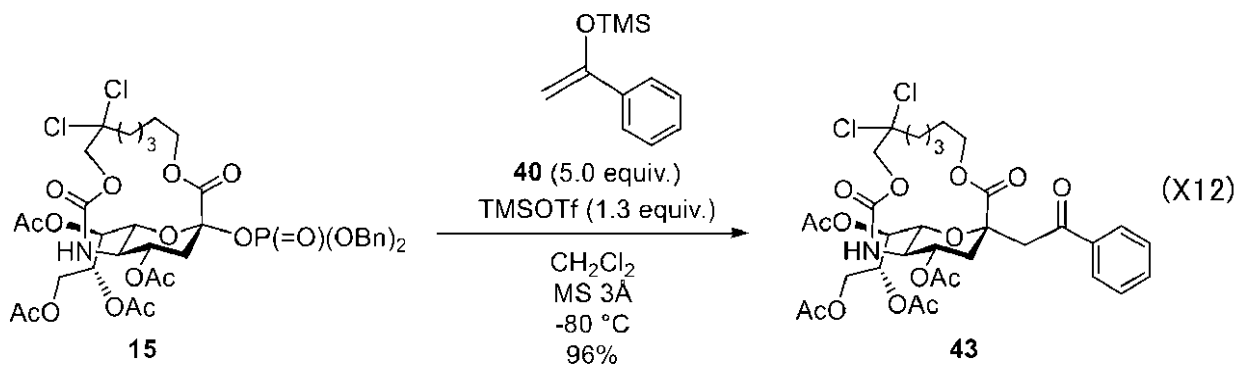
【 0 1 2 1】

【化 2 6】



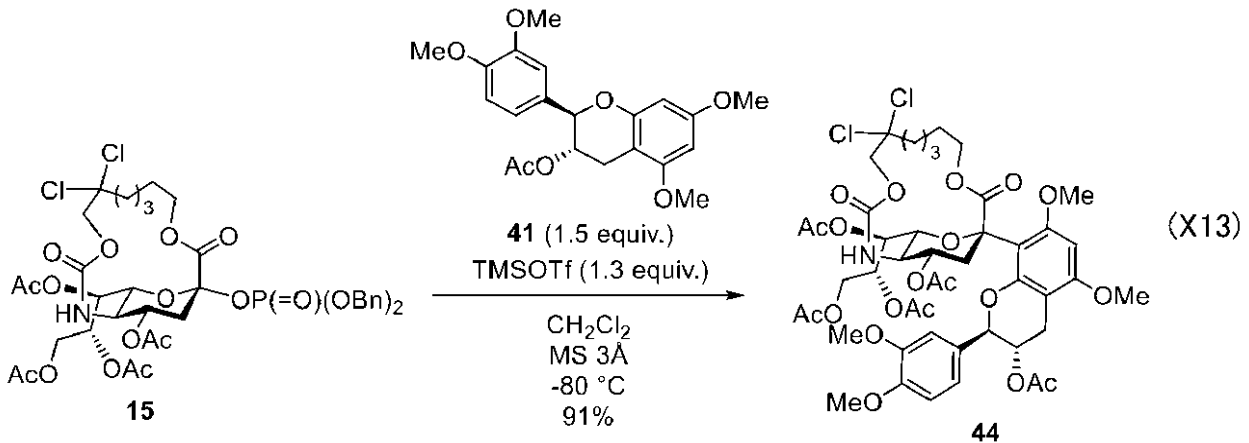
【 0 1 2 2】

【化 2 7】



【 0 1 2 3】

【化 2 8】



10

【0124】

特に、求核剤として用いられる炭素炭素不飽和結合を有する化合物は、分子内に芳香環を有するものであるのが好ましい。

【0125】

これにより、より有用性の高いウロソン酸誘導体等の合成に好適に適用することができる。

【0126】

20

[2] ウロソン酸誘導体の製造方法

次に、本発明のウロソン酸誘導体の製造方法について説明する。

【0127】

本発明のウロソン酸誘導体の製造方法は、上述した二環性ウロソン酸誘導体の製造方法を含み、結合形成工程の後に、架橋基を脱離させる架橋基脱離工程をさらに有することを特徴とする。

【0128】

これにより、種々の基質（求核剤）に対して選択性が特異的に高く、目的とする体のウロソン酸誘導体を高い収率で得ることができるウロソン酸誘導体の製造方法を提供することができる。

30

【0129】

架橋基の脱離は、例えば、二環性ウロソン酸誘導体に対して、酢酸中での垂鉛による処理を施すこと等により、好適に行うことができる。

【0130】

本発明は、単糖としてのウロソン酸の誘導体の製造に適用してもよいし、複数個の単糖が脱水縮合したオリゴ糖、多糖等の糖鎖構造を有する誘導体の製造に適用してもよい。

【0131】

例えば、本発明は、ウロソン酸誘導体としてのオリゴシアル酸の製造に適用することができる。

【0132】

40

これにより、従来では、合成が極めて困難であったグリカン配列、すなわち、(2, 8)結合のオリゴシアル酸等を好適に合成することができる。

【0133】

また、本発明は、ガングリオシドの製造にも好適に適用することができる。

ガングリオシド (Ganglioside) は、糖鎖上に1つ以上のシアル酸を結合しているスフィンゴ糖脂質の一種であり、親水性の糖鎖部分と疎水性のセラミド部分からなる両親媒性分子である。これらは生体膜構造の微量成分であり各組織に偏在している。天然のガングリオシドでは、生物の種類に応じて特有の化学構造を有している。

【0134】

ガングリオシドは機能分子として様々な生物学的現象に関与しているが、このうち構成

50

成分であるシアル酸は、その活性発現に大きな影響を及ぼしていると考えられている。

【0135】

ガングリオシドは、生体内において極微量しか存在せず、オリゴ糖鎖構造の多様性に加えて、シアル酸および脂質部分であるセラミド分子にも多様性があり、天然物から純粋な単一化合物として得ることはきわめて困難である。

【0136】

また、従来 of 製造方法では、選択性、収率を高めることが困難であり、特に、多種のガングリオシドについて、安定的に選択性、収率を高めることができていなかった。

【0137】

これに対し、本発明では、多種多様の組み合わせに好適に対応することができ、種々のガングリオシドを、高い選択性および高収率で製造することができる。

10

【0138】

以上、本発明の好適な実施形態について説明したが、本発明は、これらに限定されるものではない。

【0139】

例えば、本発明の二環性ウロソン酸誘導体の製造方法およびウロソン酸誘導体の製造方法は、前述した工程以外の工程（例えば、前処理工程、中間処理工程、後処理工程等）を有していてもよい。

【実施例】

【0140】

以下、本発明を具体的な実施例に基づいて詳細に説明するが、本発明はこれに限定されるものではない。なお、以下の実施例中の処理で、温度条件を示していないものについては、室温（23℃）で行った。

20

【0141】

[3] シアル酸についての二環性ウロソン酸誘導体の製造  
(実施例1)

[3-1] 二環性ウロソン酸求電子剤の合成

環状構造を有するウロソン酸類としてのシアル酸のC1位とC5位とが架橋基で架橋されることにより、面が遮蔽された1,4-シス体の二環性シアル酸求電子剤を、下記式(A1-1)~下記式(A1-7)に示すようにして合成した。

30

【0142】

まず、化合物S51(80.00g、243.9mmol)をDMF(N,N-ジメチルホルムアミド)(700mL)に溶解させた溶液に、ジクロロ酢酸メチル(106.1mL、1024mmol)およびNaH(34.16g、853.7mmol)を0℃で4回に分けて加えた。反応を薄層クロマトグラフィー(TLC)(n-ヘキサン/AcOEt = 20:1)でモニターしながら、0℃で4時間撹拌した。

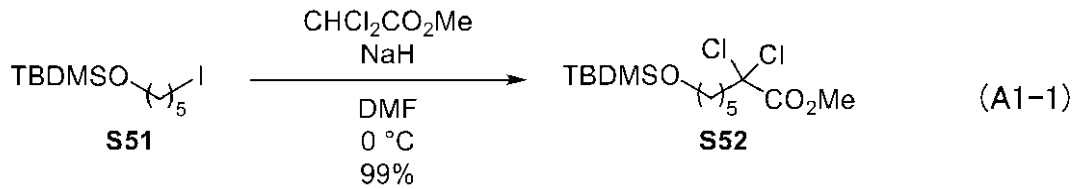
【0143】

反応混合物を飽和NH<sub>4</sub>Cl水溶液でクエンチした。反応混合物をAcOEt(酢酸エチル)で希釈し、そして水およびブライン(飽和食塩水)で洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥し、そして濃縮した。溶離液としてn-ヘキサン/AcOEt(15:1)を使用して、シリカゲルカラムクロマトグラフィーにより残留物を精製して、化合物S52(収量83.35g、収率99%)を得た(下記式(A1-1)参照)。

40

【0144】

## 【化29】



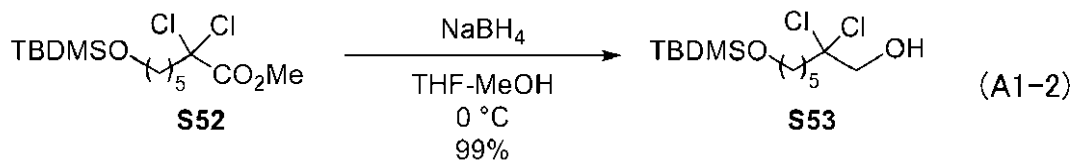
## 【0145】

化合物 S52 (83.35 g、242.8 mmol) を THF / MeOH (675 mL / 135 mL) に溶解させた溶液に、NaBH<sub>4</sub> (36.74 g、971.2 mmol) を 0 で加えた。反応を TLC (n-ヘキサン / AcOEt = 7 : 1) でモニターしながら、0 で 30 時間攪拌した後、反応混合物を飽和 NH<sub>4</sub>Cl 水溶液でクエンチした。混合物を CHCl<sub>3</sub> で希釈し、ブラインで洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥し、濃縮した。溶離液として n-ヘキサン / AcOEt (17 : 1 ~ 7 : 1) を使用して、シリカゲルカラムクロマトグラフィーにより残留物を精製して、化合物 S53 (収量 75.97 g、収率 99%) を得た (下記式 (A1-2) 参照)。

10

## 【0146】

## 【化30】



20

## 【0147】

化合物 S53 (470 mg、1.49 mmol) を MeCN (1.5 mL) に溶解させた溶液に、室温でトリエチルアミン (415 μL、2.98 mmol) および N,N'-ジスクシンイミジルカーボネート (382 mg、1.49 mmol) を加えた。反応を TLC (n-ヘキサン / AcOEt = 5 : 1) でモニターしながら室温で 1 時間攪拌した後、化合物 S54 を含有する反応混合物を精製することなく縮合反応に使用した。

30

## 【0148】

調製した化合物 S54 の溶液を、化合物 S14 (140 mg、0.298 mmol) の MeOH (1.5 mL) 溶液に 0 で加えた。反応を TLC (CHCl<sub>3</sub> / MeOH = 10 : 1) でモニターしながら、室温で 30 分間攪拌した後、溶液を濃縮した。

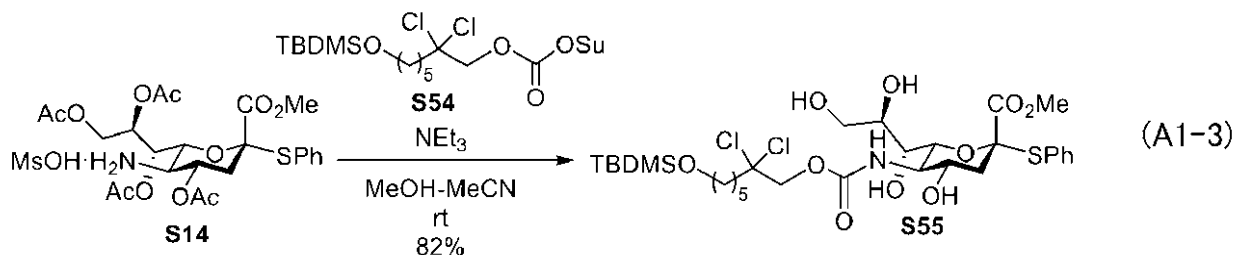
## 【0149】

反応混合物を AcOEt で希釈し、そして水およびブラインで洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥し、そして濃縮した。溶離液として CHCl<sub>3</sub> / MeOH (120 : 1) を用いてシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより残留物を精製して化合物 S55 (収量 174 mg、収率 82%) を得、これを CHCl<sub>3</sub> - n-ヘキサンから再結晶させて白色粉末を得た (下記式 (A1-3) 参照)。

40

## 【0150】

## 【化31】



## 【0151】

10

化合物 S55 (162 mg、0.226 mmol) をピリジン (4.5 mL) に溶解させた溶液に、0 で  $\text{Ac}_2\text{O}$  (213  $\mu\text{L}$ 、2.26 mmol) および 4-ジメチルアミノピリジン (DMAP) (1.4 mg、11  $\mu\text{mol}$ ) を加えた。反応を TLC ( $n$ -ヘキサン /  $\text{AcOEt}$  = 2 : 1、2 回展開) でモニターしながら、室温で 11 時間攪拌した後、 $\text{MeOH}$  を反応混合物に加え、溶液をトルエンと共沸させた。

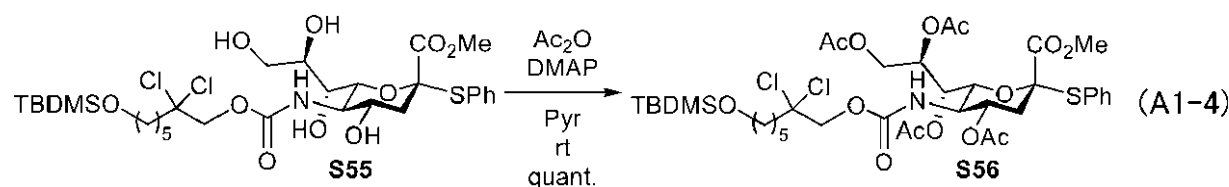
## 【0152】

反応混合物を  $\text{CHCl}_3$  で希釈し、2 M の  $\text{HCl}$  水溶液、水、飽和  $\text{NaHCO}_3$  水溶液およびブラインで洗浄し、 $\text{Na}_2\text{SO}_4$  で乾燥し、濃縮した。溶離液として  $n$ -ヘキサン /  $\text{AcOEt}$  (4 : 1) を使用して、シリカゲルカラムクロマトグラフィーにより残留物を精製して化合物 S56 (収量 200 mg、定量的) を得た (下記式 (A1-4) 参照)

20

## 【0153】

## 【化32】



30

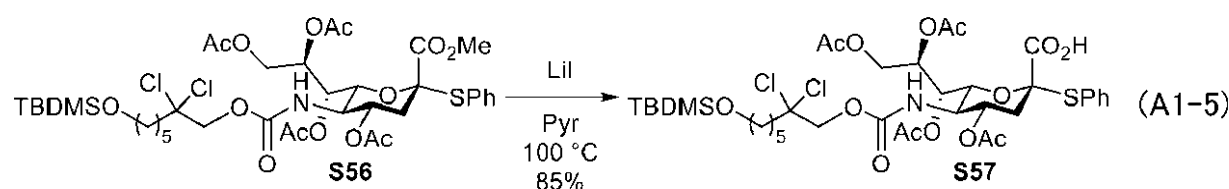
## 【0154】

化合物 S56 (188 mg、0.213 mmol) をピリジン (4.3 mL) に溶解させた溶液に、 $\text{LiI}$  (143 mg、1.07 mmol) を室温で加えた。反応を TLC ( $\text{CHCl}_3$  /  $\text{MeOH}$  = 8 : 1) でモニターしながら、100 で 21 時間攪拌した後、溶液をトルエンと共沸させた。混合物を  $\text{AcOEt}$  で希釈し、2 M の  $\text{HCl}$  水溶液、水およびブラインで洗浄し、 $\text{Na}_2\text{SO}_4$  で乾燥し、そして濃縮した。溶離液として  $\text{CHCl}_3$  /  $\text{MeOH}$  (100 : 1 ~ 15 : 1) を使用して、シリカゲルカラムクロマトグラフィーにより残留物を精製して化合物 S57 (収量 157 mg、収率 85%) を得た (下記式 (A1-5) 参照)。

40

## 【0155】

## 【化33】



50



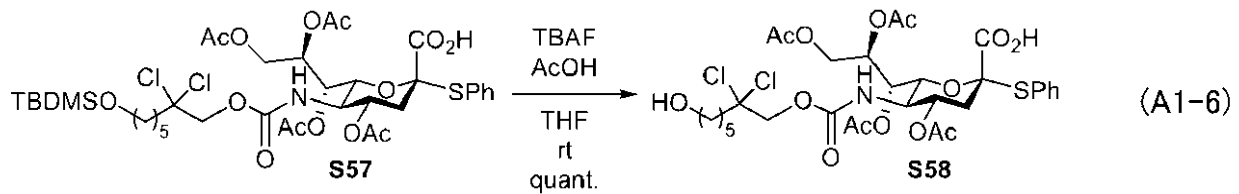
## 【0156】

化合物 S57 (155 mg、0.178 mmol) を THF (3.6 mL) に溶解させた溶液に、AcOH (63.6  $\mu$ L、1.07 mmol) および 1.0 M の TBAF (フッ化テトラ-n-ブチルアンモニウム) (1.07 mL、1.07 mmol) の THF 溶液を 0 で加えた。反応を TLC (CHCl<sub>3</sub> / MeOH = 6 : 1) でモニターしながら室温で 23 時間攪拌した。その後、反応混合物を AcOEt で希釈し、2 M の HCl 水溶液およびブラインで洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥し、そして濃縮した。溶離液として CHCl<sub>3</sub> / MeOH (70 : 1 ~ 10 : 1) を使用して、シリカゲルカラムクロマトグラフィーにより残留物を精製して化合物 S58 (収量 135 mg、定量的) を得た (下記式 (A1-6) 参照)。

10

## 【0157】

## 【化34】



## 【0158】

PPh<sub>3</sub> (トリフェニルホスフィン) (2.78 g、10.6 mmol) を THF (605 mL) に溶解させた溶液に、化合物 S58 (1.00 g、1.33 mmol) および DIAD (アゾジカルボン酸ジイソプロピル) (2.29 mL、10.6 mmol) を THF (166 mL) に溶解させた溶液を、室温でキャニュラーを用いて 2 時間かけて加えた。溶液を加えた後、キャニュラーを THF (60 mL) で洗浄し、洗浄液も反応混合物に合わせた。反応を TLC (CHCl<sub>3</sub> / MeOH = 25 : 1) でモニターしながら、室温で 30 分間攪拌した。

20

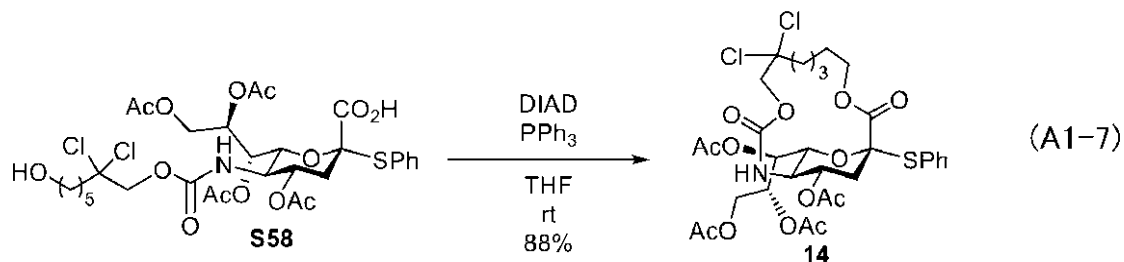
## 【0159】

その後、反応混合物を MeOH (1.08 mL、26.6 mmol) および AcOH (1.52 mL、26.6 mmol) でクエンチし、溶液を濃縮した。溶離液として n-ヘキサン / AcOEt (1 : 2.5) およびトルエン / アセトン (13 : 1) を使用して、シリカゲルカラムクロマトグラフィーにより残留物を精製して化合物 14 (収量 867 mg、収率 88%) を得た (下記式 (A1-7) 参照)。

30

## 【0160】

## 【化35】



40

## 【0161】

生成物 (化合物 14) の同定結果を以下に示す。

[ ]<sub>D</sub> + 12.2° (c 3.5, CHCl<sub>3</sub>) ;  
<sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, CD<sub>3</sub>NO<sub>2</sub>, 90°) 7.58 - 7.36 (m, 5H, Ar), 5.50 (td, 1H, J<sub>3eq,4</sub> = 5.2 Hz, J<sub>4,5</sub> = 10.9 Hz, J<sub>3ax,4</sub> = 11.4 Hz, H-4), 5.40 - 5.39 (m, 2H, H-7

50

, NH), 5.29 (td, 1H,  $J_{8,9} = 2.9 \text{ Hz}$ ,  $J_{8,9'} = 5.9 \text{ Hz}$ ,  $J_{7,8} = 6.5 \text{ Hz}$ , H-8), 4.65 (d, 1H,  $J_{gem} = 12.2 \text{ Hz}$ , NH(CO)OCH<sub>2</sub>), 4.48 (dd, 1H,  $J_{gem} = 12.3 \text{ Hz}$ , H-9), 4.47-4.45 (m, 2H, H-6, NH(CO)OCH<sub>2</sub>), 4.39 (m, 1H, CO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 4.28 (dd, 1H, H-9'), 3.98 (m, 1H, CO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 3.00 (dd, 1H,  $J_{gem} = 12.9 \text{ Hz}$ , H-3eq), 2.91 (td, 1H,  $J_{5,NH} = 6.9 \text{ Hz}$ ,  $J_{5,6} = 10.6 \text{ Hz}$ , H-5), 2.44 (m, 1H, CCl<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 2.25 (m, 1H, CCl<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 2.17-2.00 (4s, 12H, 4Ac), 1.88-1.76 (m, 3H, H-3ax, CH<sub>2</sub>), 1.68-1.53 (m, 4H, 2CH<sub>2</sub>);

10

<sup>13</sup>C-NMR (125 MHz, CD<sub>3</sub>NO<sub>2</sub>, 90) 172.6 (Ac), 172.2 (Ac), 171.8 (Ac), 171.6 (Ac), 169.7 (C-1), 155.9 (NHCO), 138.2 (Ar), 131.5 (Ar), 130.8 (Ar), 130.5 (Ar), 91.7 (CCl<sub>2</sub>), 88.9 (C-2), 74.9 (C-6), 72.1 (C-8), 71.8 (NH(CO)OCH<sub>2</sub>), 71.0 (C-7), 69.4 (C-4), 66.7 (CO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 63.6 (C-9), 54.8 (C-5), 46.9 (CCl<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 40.0 (C-3), 28.5 (CH<sub>2</sub>), 26.1 (CH<sub>2</sub>), 24.4 (CH<sub>2</sub>), 21.4 (Ac), 21.1 (Ac), 21.1 (Ac), 20.9 (Ac);

HRMS(ESI) m/z found [M+Na]<sup>+</sup> 758.1411, C<sub>31</sub>H<sub>39</sub>Cl<sub>2</sub>NO<sub>13</sub>S calcd for [M+Na]<sup>+</sup> 758.1411.

20

#### 【0162】

以上のようにして、二環性ウロソン酸求電子剤として、シアル酸のC1位とC5位とが、-CCl<sub>2</sub>-の化学構造を備えるアルキレン基で架橋されてなり、架橋基を含む環構造として16員環の環構造を有する二環性シアル酸求電子剤(化合物14)を合成した。この二環性シアル酸求電子剤は、架橋基の両末端にエステル基が存在する。

#### 【0163】

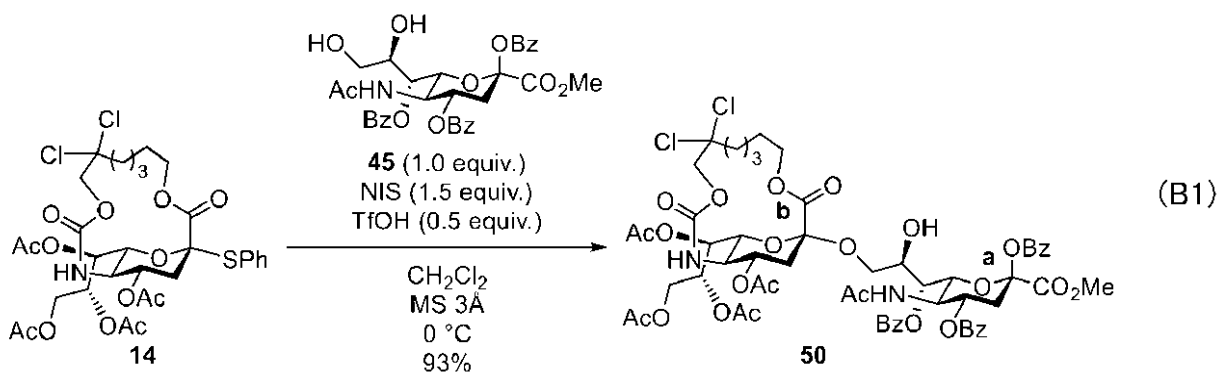
#### [3-2] 二環性ウロソン酸求電子剤と求核剤との反応

そして、以上のようにして合成された1,4-シス体二環性ウロソン酸求電子剤と求核剤とを反応させて、二環性ウロソン酸求電子剤のC2位に求核剤を結合させ、二環性ウロソン酸誘導体を合成した(結合形成工程。下記式(B1)参照)。

30

#### 【0164】

#### 【化36】



40

#### 【0165】

まず、3 モレキュラーシーブ(110 mg)およびNIS(18.3 mg、81.5 μmol)を、化合物14(40.0 mg、54.3 μmol)および化合物45(34.5 mg、54.3 μmol)をCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(1.1 mL)に溶解させた溶液に、周囲温度で加えた。0 で1時間攪拌した後、TfOH(2.4 μL、27 μmol)を0 で混合物に添加した。反応をTLC(CHCl<sub>3</sub>/MeOH=50:1、2回展開)でモ

50

ニターしながら、反応混合物を0 で2.5時間攪拌した。

【0166】

その後、反応混合物を飽和NaHCO<sub>3</sub>水溶液でクエンチし、セライト(Celite:登録商標)パッド(珪藻土パッド)で濾過し、パッドをCHCl<sub>3</sub>で洗浄した。濾液と洗浄液とを合わせて、飽和Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub>水溶液とブラインで洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥し、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で溶出液としてCHCl<sub>3</sub>/n-ヘキサン/MeOH(150:20:1~150:15:1)を用いて精製し、化合物50(収量63.8mg、収率93%)を得た。

【0167】

生成物(化合物50)の同定結果を以下に示す。

[ ]<sub>D</sub> - 1.2° (c 2.2, CHCl<sub>3</sub>);

<sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, CD<sub>3</sub>NO<sub>2</sub>, 90°) 8.18 - 7.42 (m, 15H, 3Ar), 4.97 (d, 1H, J<sub>5, NH</sub> = 8.9 Hz, NH<sup>a</sup>), 5.75 (m, 1H, H-4<sup>a</sup>), 5.44 (m, 1H, H-4<sup>b</sup>), 5.39 - 5.36 (m, 3H, NH<sup>b</sup>, H-7<sup>a</sup>, H-7<sup>b</sup>), 5.28 (td, 1H, J<sub>8, 9</sub> = 2.8 Hz, J<sub>8, 9</sub> = 5.9 Hz, J<sub>7, 8</sub> = 6.2 Hz, H-8<sup>b</sup>), 4.75 (d, 1H, J<sub>5, 6</sub> = 10.7 Hz, H-6<sup>a</sup>), 4.61 (d, 1H, J<sub>gem</sub> = 12.3 Hz, NH(CO)OCH<sub>2</sub>), 4.56 - 4.49 (m, 3H, NH(CO)OCH<sub>2</sub>, CO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>, H-6<sup>b</sup>), 4.42 (dd, 1H, J<sub>gem</sub> = 12.5 Hz, H-9<sup>b</sup>), 4.31 (m, 1H, H-5<sup>a</sup>), 4.18 (m, 1H, H-8<sup>a</sup>), 4.09 (dd, 1H, H-9<sup>a</sup>, H-9<sup>b</sup>), 4.01 (m, 1H, CO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 3.87 - 3.83 (m, 4H, H-9<sup>a</sup>, CO<sub>2</sub>Me), 3.64 (dd, 1H, J<sub>8, 9</sub> = 4.4 Hz, J<sub>gem</sub> = 11.1 Hz, H-9<sup>a</sup>), 3.00 (br s, 1H, OH-8<sup>a</sup>), 2.95 (dd, 1H, J<sub>3eq, 4</sub> = 5.0 Hz, J<sub>gem</sub> = 13.5 Hz, H-3eq<sup>a</sup>), 2.90 (td, 1H, J<sub>5, NH</sub> = 7.0 Hz, J<sub>4, 5</sub> = J<sub>5, 6</sub> = 10.5 Hz, H-5<sup>b</sup>), 2.69 (dd, 1H, J<sub>3eq, 4</sub> = 5.2 Hz, J<sub>gem</sub> = 12.9 Hz, H-3eq<sup>b</sup>), 2.44 (m, 1H, CCl<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 2.30 - 2.23 (m, 2H, H-3ax<sup>a</sup>, CCl<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 2.06 - 1.97 (4s, 12H, 4Ac), 1.85 - 1.80 (m, 7H, Ac, 2CH<sub>2</sub>), 1.68 - 1.64 (m, 3H, H-3ax<sup>b</sup>, CH<sub>2</sub>);

<sup>13</sup>C-NMR (125 MHz, CD<sub>3</sub>NO<sub>2</sub>, 90°) 172.5 (Ac), 172.4 (Ac), 171.9 (Ac), 171.7 (Ac), 171.7 (Ac), 169.1 (C-1<sup>b</sup>), 168.7 (C-1<sup>a</sup>), 167.8 (Bz), 167.3 (Bz), 166.4 (Bz), 155.9 (NHCO<sup>b</sup>), 135.7 (Bz), 134.8 (Bz), 134.7 (Bz), 132.4 (Bz), 131.8 (Bz), 131.5 (Bz), 131.4 (Bz), 131.1 (Bz), 130.5 (Bz), 130.1 (Bz), 130.1 (Bz), 100.5 (C-2<sup>b</sup>), 100.3 (C-2<sup>a</sup>), 91.7 (CCl<sub>2</sub>), 74.3 (C-6<sup>a</sup>), 72.8 (C-6<sup>b</sup>), 72.4 (C-7<sup>a</sup>), 71.7 (C-7<sup>b</sup>), 71.6 (C-4<sup>a</sup>), 71.6 (C-8<sup>b</sup>), 70.7 (C-8<sup>a</sup>), 69.1 (C-4<sup>b</sup>), 68.2 (C-9<sup>a</sup>), 68.2 (NH(CO)OCH<sub>2</sub>), 66.5 (CO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 63.8 (C-9<sup>b</sup>), 54.9 (C-5<sup>b</sup>), 54.1 (CO<sub>2</sub>Me), 51.5 (C-5<sup>a</sup>), 46.8 (CCl<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 38.9 (C-3<sup>b</sup>), 38.5 (C-3<sup>a</sup>), 28.5 (CH<sub>2</sub>), 26.0 (CH<sub>2</sub>), 24.3 (CH<sub>2</sub>), 23.6 (Ac), 21.5 (Ac), 21.1 (Ac), 21.1 (Ac), 21.0 (Ac);

HRMS (ESI) m/z found [M + Na]<sup>+</sup> 1283.3224, C<sub>58</sub>H<sub>66</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> calcd for [M + Na]<sup>+</sup> 1283.3224.

【0168】

(実施例2)

本実施例では、求核剤として下記式(B2)中の化合物68を用い、二環性ウロソン酸

10

20

30

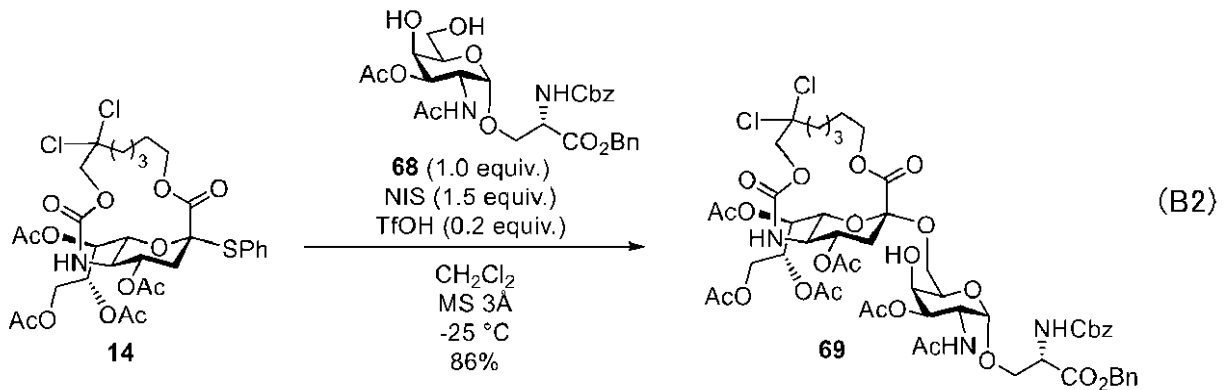
40

50

誘導体としての化合物 69 を合成した（下記式（B2）参照）。

【0169】

【化37】



10

20

30

40

50

【0170】

すなわち、まず、3 モレキュラーシーブ（110 mg）およびNIS（18.3 mg、81.5  $\mu\text{mol}$ ）を、前記実施例1で説明したのと同様にして製造した化合物14（40.0 mg、54.3  $\mu\text{mol}$ ）および化合物68（31.2 mg、54.3  $\mu\text{mol}$ ）を $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ （1.1 mL）に溶解させた溶液に、周囲温度で加えた。-25 で1時間攪拌した後、TfOH（1.0  $\mu\text{L}$ 、11  $\mu\text{mol}$ ）を-25 で混合物に添加した。反応をTLC（ $\text{CHCl}_3$  /  $\text{MeOH} = 20 : 1$ ）でモニターしながら、反応混合物を-25 で22時間攪拌した。

【0171】

その後、反応混合物を飽和 $\text{NaHCO}_3$ 水溶液でクエンチし、セライト（登録商標）パッドで濾過し、パッドを $\text{CHCl}_3$ で洗浄した。濾液と洗浄液とを合わせて、飽和 $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ 水溶液とブラインで洗浄し、 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ で乾燥し、濃縮した。得られた残渣を、溶離液として $\text{CHCl}_3$  /  $\text{MeOH}$ （100 : 1 ~ 70 : 1）を用いたシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して、化合物69（収量56.2 mg、収率86%）を得た。

【0172】

生成物（化合物69）の同定結果を以下に示す。

$[\alpha]_D^{25} + 42.0^\circ$  (c 3.9,  $\text{CHCl}_3$ ) ;

$^1\text{H-NMR}$  (500 MHz,  $\text{CD}_3\text{NO}_2$ , 90) 7.39 - 7.30 (m, 10H, 2Ar), 5.95 (d, 1H,  $J_{\text{CH}, \text{NH}} = 6.0 \text{ Hz}$ ,  $\text{NH}^{\text{Ser}}$ ), 5.84 (d, 1H,  $J_{2, \text{NH}} = 9.4 \text{ Hz}$ ,  $\text{NH}^{\text{GalN}}$ ), 5.52 (td, 1H,  $J_{3\text{eq}, 4} = 5.0 \text{ Hz}$ ,  $J_{4, 5} = 10.4 \text{ Hz}$ ,  $J_{3\text{ax}, 4} = 12.7 \text{ Hz}$ ,  $\text{H-4}^{\text{Sia}}$ ), 5.47 (d, 1H,  $J_{5, \text{NH}} = 6.9 \text{ Hz}$ ,  $\text{NH}^{\text{Sia}}$ ), 5.44 (dd, 1H,  $J_{6, 7} = 1.4 \text{ Hz}$ ,  $J_{7, 8} = 7.1 \text{ Hz}$ ,  $\text{H-7}^{\text{Sia}}$ ), 5.39 (m, 1H,  $\text{H-8}^{\text{Sia}}$ ), 5.23 (d, 1H,  $J_{\text{gem}} = 13.2 \text{ Hz}$ ,  $\text{PhCH}_2$ ), 5.21 (d, 1H,  $\text{PhCH}_2$ ), 5.14 (d, 1H,  $J_{\text{gem}} = 12.5 \text{ Hz}$ ,  $\text{PhCH}_2$ ), 5.10 (d, 1H,  $\text{PhCH}_2$ ), 4.98 (dd, 1H,  $J_{3, 4} = 2.8 \text{ Hz}$ ,  $J_{2, 3} = 11.2 \text{ Hz}$ ,  $\text{H-3}^{\text{GalN}}$ ), 4.81 (d, 1H,  $J_{1, 2} = 3.4 \text{ Hz}$ ,  $\text{H-1}^{\text{GalN}}$ ), 4.68 (m, 1H,  $\text{CO}_2\text{CH}_2$ ), 4.64 - 4.48 (m, 6H, 2NH(CO)OCH<sub>2</sub>,  $\text{CHCO}_2\text{Bn}^{\text{Ser}}$ ,  $\text{H-2}^{\text{GalN}}$ ,  $\text{H-6}^{\text{Sia}}$ ,  $\text{H-9}^{\text{Sia}}$ ), 4.21 (dd, 1H,  $J_{8, 9} = 5.7 \text{ Hz}$ ,  $J_{\text{gem}} = 12.4 \text{ Hz}$ ,  $\text{H-9}^{\text{Sia}}$ ), 4.11 (m, 1H,  $\text{CO}_2\text{CH}_2$ ), 4.09 - 4.05 (m, 2H,  $\text{H-4}^{\text{GalN}}$ ,  $\text{H-5}^{\text{GalN}}$ ), 3.97 - 3.91 (m, 3H,  $\text{CH}_2^{\text{Ser}}$ ,  $\text{H-6}^{\text{GalN}}$ ), 3.77 (dd, 1H,  $J_{5, 6} = 5.5 \text{ Hz}$ ,  $J_{\text{gem}} = 9.9 \text{ Hz}$ ,  $\text{H-6}^{\text{GalN}}$ ), 2.98 (td, 1H,  $J_{5, 6} = 5.5 \text{ Hz}$ ,  $J_{\text{gem}} = 9.9 \text{ Hz}$ ,  $\text{H-6}^{\text{GalN}}$ )

,  $\delta$  = 10.4 Hz, H-5<sup>Sia</sup>), 2.86 (dd, 1H,  $J_{gem}$  = 12.8 Hz, H-3<sup>eq Sia</sup>), 2.47 (m, 1H, CCl<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 2.30 (m, 1H, CCl<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 2.14 - 1.83 (m, 16H, 4Ac, 2CH<sub>2</sub>), 1.82 (t, 1H, H-3<sup>ax Sia</sup>), 1.77 - 1.67 (m, 2H, CH<sub>2</sub>);

<sup>13</sup>C-NMR (125 MHz, CD<sub>3</sub>NO<sub>2</sub>, 90 °C) 172.6 (CO), 172.5 (CO), 172.5 (CO), 172.0 (CO), 171.9 (CO), 171.9 (CO), 171.8 (CO), 169.2 (C-1<sup>Sia</sup>), 157.8 (NHCO<sup>Ser</sup>), 156.0 (NHCO<sup>GalN</sup>), 138.8 (Ar), 137.7 (Ar), 130.3 (Ar), 130.2 (Ar), 130.0 (Ar), 129.7 (Ar), 129.5 (Ar), 100.9 (C-1<sup>GalN</sup>), 100.7 (C-2<sup>Sia</sup>), 91.8 (CCl<sub>2</sub>), 72.9 (C-3<sup>GalN</sup>), 72.8 (C-6<sup>Sia</sup>), 71.8 (NH(CO)OCH<sub>2</sub>), 71.4 (C-8<sup>Sia</sup>), 71.4 (C-4<sup>GalN</sup>), 70.8 (C-7<sup>Sia</sup>), 70.1 (C-5<sup>GalN</sup>), 69.2 (C-4<sup>Sia</sup>), 69.0 (CH<sub>2</sub><sup>Ser</sup>), 68.8 (PhCH<sub>2</sub>), 68.4 (PhCH<sub>2</sub>), 66.7 (CO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 65.2 (C-6<sup>GalN</sup>), 64.0 (C-9<sup>Sia</sup>), 56.6 (CHCO<sub>2</sub>Bn<sup>Ser</sup>), 54.8 (C-5<sup>Sia</sup>), 49.2 (C-2<sup>GalN</sup>), 46.8 (CCl<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 39.0 (C-3<sup>Sia</sup>), 28.6 (CH<sub>2</sub>), 26.1 (CH<sub>2</sub>), 24.4 (CH<sub>2</sub>), 23.5 (Ac), 21.6 (Ac), 21.2 (Ac), 21.2 (Ac), 21.1 (Ac), 21.0 (Ac);

HRMS (ESI)  $m/z$  found [M + Na]<sup>+</sup> 1222.3384, C<sub>53</sub>H<sub>67</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>3</sub>O<sub>24</sub> calcd for [M + Na]<sup>+</sup> 1222.3384.

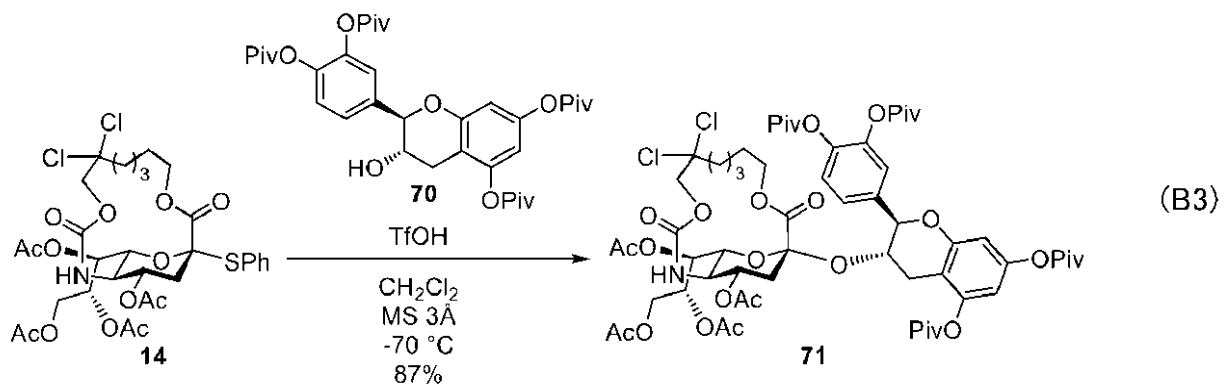
【0173】

(実施例3)

本実施例では、求核剤として下記式(B3)中の化合物70を用い、二環性ウロソン酸誘導体としての化合物71を合成した(下記式(B3)参照)。

【0174】

【化38】



【0175】

すなわち、まず、3 モレキュラーシーブ(110 mg)およびNIS(18.3 mg、81.5 μmol)を、前記実施例1で説明したのと同様にして製造した化合物14(40.0 mg、54.3 μmol)および化合物70(34.0 mg、54.3 μmol)をCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(1.1 mL)に溶解させた溶液に周囲温度で添加した。-70 °Cで1時間攪拌した後、TfOH(1.0 μL、11 μmol)を-70 °Cで混合物に添加した。反応をTLC(n-ヘキサン/AcOEt = 2:1)でモニターしながら、反応混合物を-70 °Cで18時間攪拌した。

【0176】

その後、反応混合物をトリエチルアミンでクエンチし、セライト(登録商標)パッドで

濾過し、そしてパッドを $\text{CHCl}_3$ で洗浄した。濾液と洗浄液とを合わせて、飽和 $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ 水溶液とブラインで洗浄し、 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ で乾燥し、濃縮した。得られた残渣を、 $n$ -ヘキサン/アセトン(7:1~2:1)を用いたシリカゲルカラムクロマトグラフィー、および溶離剤としてトルエン/AcOEt(3:1)を用いて、バイオビーズ(BioBeads(登録商標))SX-3によるカラムクロマトグラフィーにより精製し、化合物71(収量59.0mg、収率87%)を得た。

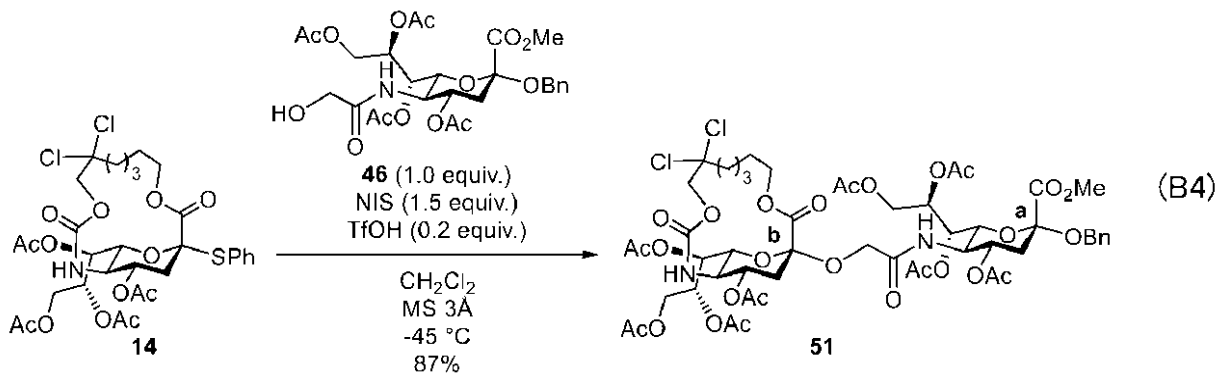
【0177】

(実施例4)

本実施例では、求核剤として下記式(B4)中の化合物46を用い、二環性ウロソン酸誘導体としての化合物51を合成した(下記式(B4)参照)。

【0178】

【化39】



【0179】

すなわち、まず、3 モレキュラーシーブ(70mg)およびNIS(11.3mg、50.3 $\mu\text{mol}$ )を、前記実施例1で説明したのと同様にして製造した化合物14(24.7mg、33.5 $\mu\text{mol}$ )および化合物46(20.0mg、33.5 $\mu\text{mol}$ )を $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (0.7mL)に溶解させた溶液に、周囲温度で加えた。-45 で1時間攪拌した後、TfOH(0.90 $\mu\text{L}$ 、10 $\mu\text{mol}$ )を-45 で混合物に添加した。反応をTLC( $\text{CHCl}_3$ /MeOH=30:1)でモニターしながら、反応混合物を-45 で17時間攪拌した。

【0180】

反応混合物を飽和 $\text{NaHCO}_3$ 水溶液でクエンチし、セライト(登録商標)パッドで濾過し、パッドを $\text{CHCl}_3$ で洗浄した。濾液と洗浄液とを合わせて、飽和 $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ 水溶液とブラインで洗浄し、 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ で乾燥し、濃縮した。得られた残渣を、溶離液として $n$ -ヘキサン/アセトン(2.4:1~1.7:1)を用いたシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して、化合物51(収量35.7mg、収率87%)を得た。

【0181】

生成物(化合物51)の同定結果を以下に示す。

$[\alpha]_D^{25} + 7.2^\circ$  (c 1.0,  $\text{CHCl}_3$ );  
 $^1\text{H-NMR}$  (500MHz,  $\text{CD}_3\text{NO}_2$ , 90 $^\circ$ ) 7.38-7.27(m, 5H, Ar), 6.39(d, 1H,  $J_{5, \text{NH}} = 9.8\text{ Hz}$ ,  $\text{NH}^a$ ), 5.54(td, 1H,  $J_{3e, 4} = 5.3\text{ Hz}$ ,  $J_{4, 5} = 11.1\text{ Hz}$ ,  $J_{3a, 4} = 12.8\text{ Hz}$ , H-4<sup>b</sup>), 5.48(d, 1H,  $J_{5, \text{NH}} = 5.2\text{ Hz}$ ,  $\text{NH}^b$ ), 5.45-5.42(m, 2H, H-7<sup>b</sup>, H-8<sup>b</sup>), 5.37(m, 1H, H-8<sup>a</sup>), 5.28(dd, 1H,  $J_{6, 7} = 1.7\text{ Hz}$ ,  $J_{7, 8} = 7.3\text{ Hz}$ , H-7<sup>a</sup>), 5.03(td, 1H,  $J_{3e, 4} = 4.8\text{ Hz}$ ,  $J_{4, 5} = 10.3\text{ Hz}$ ,  $J_{3a, 4} = 12.9\text{ Hz}$ , H-4<sup>a</sup>), 4.87(d, 1H,  $J_{g, m} = 11.9\text{ Hz}$ ,  $\text{NH}(\text{CO})\text{OCH}_2$ ), 4.71(m, 1H,  $\text{CO}_2\text{CH}_2$ ), 4.62-4.55(m, 4H,

10

20

30

40

50

$2 \text{ PhCH}_2$ ,  $\text{NH}(\text{CO})\text{OCH}_2$ ,  $\text{H} - 6^b$ ),  $4.45$  (dd,  $1 \text{ H}$ ,  $J_{8,9} = 2.6 \text{ Hz}$ ,  $J_{\text{gem}} = 12.4 \text{ Hz}$ ,  $\text{H} - 9^b$ ),  $4.39$  (dd,  $1 \text{ H}$ ,  $J_{8,9} = 3.1 \text{ Hz}$ ,  $J_{\text{gem}} = 12.2 \text{ Hz}$ ,  $\text{H} - 9^a$ ),  $4.29$  (dd,  $1 \text{ H}$ ,  $J_{5,6} = 10.3 \text{ Hz}$ ,  $\text{H} - 6^a$ ),  $4.22 - 4.11$  (m,  $4 \text{ H}$ ,  $\text{CH}_2$ ,  $\text{CO}_2\text{CH}_2$ ,  $\text{H} - 9'^a$ ,  $\text{H} - 9'^b$ ),  $4.09$  (q,  $1 \text{ H}$ ,  $\text{H} - 5^a$ ),  $3.91$  (d,  $1 \text{ H}$ ,  $J_{\text{gem}} = 14.9 \text{ Hz}$ ,  $\text{CH}_2$ ),  $3.80$  (s,  $3 \text{ H}$ ,  $\text{CO}_2\text{Me}$ ),  $3.00$  (td,  $1 \text{ H}$ ,  $J_{5,6} = 10.4 \text{ Hz}$ ,  $\text{H} - 5^b$ ),  $2.91$  (dd,  $1 \text{ H}$ ,  $J_{\text{gem}} = 12.8 \text{ Hz}$ ,  $\text{H} - 3^{\text{eq}b}$ ),  $2.75$  (dd,  $1 \text{ H}$ ,  $J_{\text{gem}} = 12.9 \text{ Hz}$ ,  $\text{H} - 3^{\text{eq}a}$ ),  $2.47$  (m,  $1 \text{ H}$ ,  $\text{CCl}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$ ),  $2.30$  (m,  $1 \text{ H}$ ,  $\text{CCl}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$ ),  $2.17 - 1.86$  (m,  $27 \text{ H}$ ,  $\text{CH}_2$ ,  $\text{H} - 3^{\text{ax}a}$ ,  $8 \text{ Ac}$ ),  $1.81$  (t,  $1 \text{ H}$ ,  $\text{H} - 3^{\text{ax}b}$ ),  $1.70 - 1.60$  (m,  $4 \text{ H}$ ,  $2 \text{ CH}_2$ );

$^{13}\text{C}$ -NMR ( $125 \text{ MHz}$ ,  $\text{CD}_3\text{NO}_2$ ,  $90^\circ$ )  $172.5$  (Ac),  $172.3$  (Ac),  $172.2$  (Ac),  $171.9$  (Ac),  $171.9$  (Ac),  $171.8$  (Ac),  $171.8$  (Ac),  $171.7$  (Ac),  $170.5$  (Ac),  $170.5$  (C-1<sup>a</sup>),  $168.8$  (C-1<sup>b</sup>),  $156.0$  (NHCO<sup>a</sup>),  $139.7$  (NHCO<sup>a</sup>),  $129.9$  (Ar),  $129.5$  (Ar),  $129.3$  (Ar),  $100.8$  (C-2<sup>a</sup>),  $100.3$  (C-2<sup>b</sup>),  $91.8$  (CCl<sub>2</sub>),  $74.5$  (C-6<sup>a</sup>),  $72.9$  (C-6<sup>b</sup>),  $71.7$  (PhCH<sub>2</sub>),  $71.1$  (C-8<sup>b</sup>),  $71.1$  (C-8<sup>a</sup>),  $70.8$  (C-4<sup>a</sup>),  $70.7$  (C-7<sup>b</sup>),  $70.3$  (C-7<sup>a</sup>),  $69.2$  (C-4<sup>b</sup>),  $68.2$  (NH(CO)OCH<sub>2</sub>),  $67.1$  (CO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>),  $65.2$  (CH<sub>2</sub>),  $64.3$  (C-9<sup>a</sup>),  $63.8$  (C-9<sup>b</sup>),  $54.7$  (C-5<sup>b</sup>),  $53.7$  (CO<sub>2</sub>Me),  $50.9$  (C-5<sup>a</sup>),  $46.7$  (CCl<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>),  $39.4$  (C-3<sup>a</sup>),  $39.0$  (C-3<sup>b</sup>),  $28.6$  (CH<sub>2</sub>),  $26.1$  (CH<sub>2</sub>),  $24.4$  (CH<sub>2</sub>),  $21.6$  (Ac),  $21.5$  (Ac),  $21.3$  (Ac),  $21.3$  (Ac),  $21.2$  (Ac),  $21.2$  (Ac),  $21.0$  (Ac),  $21.0$  (Ac);

HRMS (ESI)  $m/z$  found  $[\text{M} + \text{Na}]^+ 1245.3278$ ,  $\text{C}_{52}\text{H}_{68}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}_{27}$  calcd for  $[\text{M} + \text{Na}]^+ 1245.3279$ .

10

20

30

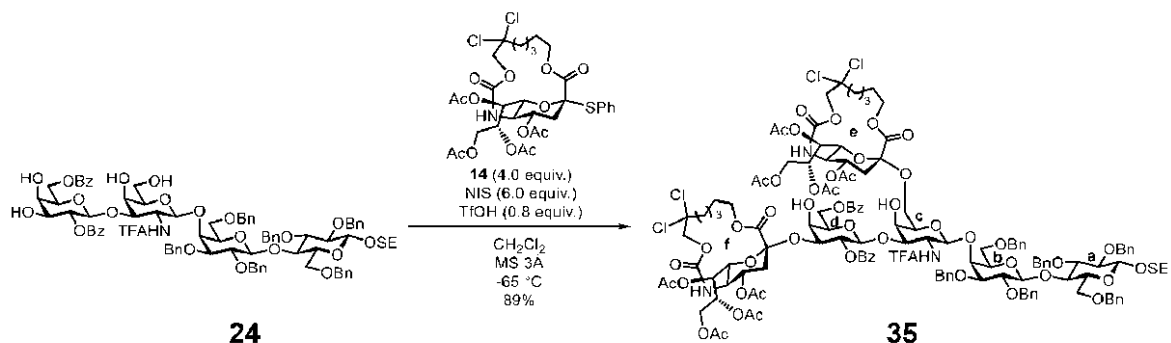
【0182】

(実施例5)

本実施例では、求核剤として下記式(B5)中の化合物24を用い、二環性ウロソン酸誘導体としての化合物35を合成した(下記式(B5)参照)。

【0183】

【化40】



40

【0184】

すなわち、まず、3 モレキュラーシーブ (100 mg) および NIS (16.7 mg、74.4 μmol) を、前記実施例1で説明したのと同様にして製造した化合物14 (36.5 mg、49.6 μmol) および化合物24 (20.0 mg、12.4 μmol) を  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (1.0 mL) に溶解させた溶液に、周囲温度で加えた。-65 で1

50

時間攪拌した後、TfOH (0.9  $\mu$ L、10  $\mu$ mol) を -65 で混合物に添加した。反応をTLC (CHCl<sub>3</sub>/MeOH = 30 : 1、2回展開) でモニターしながら、反応混合物を -65 で14時間攪拌した。

【0185】

その後、反応混合物を飽和NaHCO<sub>3</sub>水溶液でクエンチし、セライト(登録商標)パッドで濾過し、パッドをCHCl<sub>3</sub>で洗浄した。濾液と洗浄液とを合わせて、飽和Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub>水溶液とブラインで洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥し、濃縮した。得られた残渣を、溶離液としてn-ヘキサン/アセトン(2.5 : 1)を用いたシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して、化合物35(収量31.5mg、収率89%)を得た。

【0186】

生成物(化合物35)の同定結果を以下に示す。

[ $\alpha$ ]<sub>D</sub> +8.9° (c1.2, CHCl<sub>3</sub>);

<sup>1</sup>H-NMR (500MHz, CD<sub>3</sub>NO<sub>2</sub>, 60 ) 8.16 - 7.23 (m, 40H, 8Ar), 6.74 (br d, 1H, NH-2<sup>c</sup>), 5.61 - 5.51 (m, 2H, H-4<sup>e</sup>, NH-5<sup>e</sup>), 5.50 - 5.39 (m, 6H, H-7<sup>e</sup>, H-8<sup>e</sup>, H-4<sup>f</sup>, H-7<sup>f</sup>, H-8<sup>f</sup>, NH-5<sup>f</sup>), 5.34 (t, 1H, J<sub>1,2</sub> = J<sub>2,3</sub> = 8.7Hz, H-2<sup>d</sup>), 5.01 (d, 1H, J<sub>gem</sub> = 10.3Hz, PhCH<sub>2</sub>), 4.94 (d, 1H, H-1<sup>d</sup>), 4.91 - 4.85 (m, 3H, H-1<sup>c</sup>, 2PhCH<sub>2</sub>), 4.80 - 4.72 (m, 5H, 5PhCH<sub>2</sub>), 4.69 - 4.36 (m, 19H, 4PhCH<sub>2</sub>, H-1<sup>a</sup>, H-1<sup>b</sup>, H-3<sup>d</sup>, H-6<sup>d</sup>, H-6'<sup>d</sup>, H-6<sup>e</sup>, H-9<sup>e</sup>, H-6<sup>f</sup>, H-9<sup>f</sup>, 4NH(CO)OCH<sub>2</sub>, 2CO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 4.30 (m, 1H, CO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 4.22 (dd, 1H, J<sub>8,9</sub> = 5.5Hz, J<sub>gem</sub> = 12.5Hz, H-9'<sup>e</sup> or H-9'<sup>f</sup>), 4.17 (s, 1H, H-4<sup>c</sup>), 4.14 - 4.08 (m, 4H, H-4<sup>d</sup>, H-5<sup>d</sup>, H-9'<sup>e</sup> or H-9'<sup>f</sup>, CO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 4.06 - 3.89 (m, 7H, H-4<sup>a</sup>, H-3<sup>b</sup>, H-2<sup>c</sup>, H-3<sup>c</sup>, H-6<sup>c</sup>, H-6'<sup>c</sup>, OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>SiMe<sub>3</sub>), 3.83 (dd, 1H, J<sub>5,6</sub> = 4.1Hz, J<sub>gem</sub> = 11.1Hz, H-6<sup>a</sup>), 3.79 - 3.70 (m, 3H, H-6'<sup>a</sup>, H-4<sup>b</sup>, OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>SiMe<sub>3</sub>), 3.65 (t, 1H, J<sub>5,6</sub> = J<sub>5,6'</sub> = 6.4Hz, H-5<sup>c</sup>), 3.62 - 3.49 (m, 6H, H-3<sup>a</sup>, H-5<sup>a</sup>, H-2<sup>b</sup>, H-5<sup>b</sup>, H-6<sup>b</sup>, H-6'<sup>b</sup>), 3.26 (t, 1H, J<sub>1,2</sub> = J<sub>2,3</sub> = 7.8Hz, H-2<sup>a</sup>), 3.19 (s, 1H, OH-4<sup>c</sup>), 3.13 (s, 1H, OH-4<sup>d</sup>), 3.01 (td, 1H, J<sub>5,NH</sub> = 6.8Hz, J<sub>4,5</sub> = J<sub>5,6</sub> = 10.5Hz, H-5<sup>e</sup>), 2.90 (dd, 1H, J<sub>3eq,4</sub> = 5.1Hz, J<sub>gem</sub> = 12.7Hz, H-3eq<sup>e</sup>), 2.82 (td, 1H, J<sub>5,NH</sub> = 6.9Hz, J<sub>4,5</sub> = J<sub>5,6</sub> = 10.3Hz, H-5<sup>f</sup>), 2.65 (dd, 1H, J<sub>3eq,4</sub> = 3.7Hz, J<sub>gem</sub> = 12.7Hz, H-3eq<sup>f</sup>), 2.57 - 2.22 (m, 4H, 4CCl<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 2.16 - 1.97 (m, 26H, CH<sub>2</sub>, 8Ac), 1.92 - 1.53 (m, 12H, H-3ax<sup>e</sup>, H-3ax<sup>f</sup>, 5CH<sub>2</sub>), 1.11 - 1.00 (m, 2H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>SiMe<sub>3</sub>), 0.00 (s, 9H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>SiMe<sub>3</sub>);

<sup>13</sup>C-NMR (125MHz, CD<sub>3</sub>NO<sub>2</sub>, 60 ) 172.5 (CO), 172.5 (CO), 172.4 (CO), 172.3 (CO), 172.1 (CO), 171.8 (CO), 171.6 (CO), 169.6 (C-1<sup>f</sup>), 169.1 (C-1<sup>e</sup>), 167.9 (CO), 167.0 (CO), 158.7 (q, <sup>2</sup>J<sub>C,F</sub> = 37.5Hz, C(O)CF<sub>3</sub>), 155.9 (NHCO<sup>e</sup>), 155.9 (NHCO<sup>f</sup>), 141.1 (Ar), 141.0 (Ar), 140.5 (Ar), 140.4 (Ar), 135.0 (Ar), 134.7 (Ar), 131.8 (Ar), 131.4 (Ar), 131.2 (Ar), 130.6 (Ar), 130.5 (Ar), 130.3 (Ar), 130.1 (Ar), 130.0 (Ar), 129.9 (Ar), 129.8 (Ar), 129.8 (Ar), 129.7 (Ar), 129.6 (Ar), 129.5 (Ar), 12

10

20

30

40

50



9.4 (Ar), 129.2 (Ar), 129.2 (Ar), 129.0 (Ar), 129.0 (Ar), 128.8 (Ar), 128.8 (Ar), 117.6 (q,  $^1J_C$ ,  $F = 287.5$  Hz, C(O)CF<sub>3</sub>), 104.6 (C-1<sup>a</sup>), 104.1 (C-1<sup>b</sup>), 102.9 (C-1<sup>d</sup>), 102.7 (C-1<sup>c</sup>), 100.6 (C-2<sup>e</sup>), 99.7 (C-2<sup>f</sup>), 91.7 (CCl<sub>2</sub>), 84.5 (C-3<sup>a</sup>), 83.6 (C-2<sup>a</sup>), 83.3 (C-5<sup>a</sup>), 83.3 (C-5<sup>b</sup>), 82.1 (C-2<sup>b</sup>), 81.0 (C-3<sup>b</sup>), 78.0 (C-4<sup>a</sup>), 76.6 (C-4<sup>b</sup>), 76.5 (PhCH<sub>2</sub>), 76.1 (C-4<sup>c</sup>), 75.9 (C-4<sup>d</sup>), 75.7 (C-6<sup>b</sup>), 74.7 (PhCH<sub>2</sub>), 74.5 (PhCH<sub>2</sub>), 74.5 (C-5<sup>c</sup>), 74.5 (C-3<sup>d</sup>), 73.9 (C-3<sup>c</sup>), 72.4 (C-6<sup>e</sup>), 72.4 (C-6<sup>f</sup>), 72.0 (C-2<sup>d</sup>), 71.7 (C-6<sup>a</sup>), 71.5 (NH(CO)OCH<sub>2</sub>), 71.5 (NH(CO)OCH<sub>2</sub>), 71.0 (C-8<sup>e</sup> or C-8<sup>f</sup>), 70.4 (C-8<sup>e</sup> or C-8<sup>f</sup>), 70.3 (C-7<sup>e</sup>), 70.3 (C-7<sup>f</sup>), 69.9 (C-4<sup>e</sup>), 69.3 (C-5<sup>d</sup>), 69.3 (C-4<sup>f</sup>), 68.5 (OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>SiMe<sub>3</sub>), 66.6 (CO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 66.4 (CO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 64.5 (C-6<sup>c</sup>), 64.4 (C-6<sup>d</sup>), 63.8 (C-9<sup>e</sup> or C-9<sup>f</sup>), 63.7 (C-9<sup>e</sup> or C-9<sup>f</sup>), 54.6 (C-5<sup>e</sup>), 54.4 (C-2<sup>c</sup>), 54.1 (C-5<sup>f</sup>), 46.6 (CCl<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 46.4 (CCl<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 39.0 (C-3<sup>e</sup>), 38.1 (C-3<sup>f</sup>), 28.4 (CH<sub>2</sub>), 28.2 (CH<sub>2</sub>), 25.8 (CH<sub>2</sub>), 25.6 (CH<sub>2</sub>), 24.2 (CH<sub>2</sub>), 24.0 (CH<sub>2</sub>), 21.8 (Ac), 21.7 (Ac), 21.3 (Ac), 21.2 (Ac), 21.1 (Ac), 21.1 (Ac), 21.1 (Ac), 21.1 (Ac), 19.7 (OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>SiMe<sub>3</sub>), -1.0 (OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>SiMe<sub>3</sub>);

10

20

HRMS (ESI) m/z found [M + 2Na]<sup>2+</sup> 1452.9347, C<sub>137</sub>H<sub>164</sub>Cl<sub>4</sub>F<sub>3</sub>N<sub>3</sub>O<sub>49</sub>Si calcd for [M + 2Na]<sup>2+</sup> 1452.9347.

## 【0187】

(実施例6)

まず、前記実施例1と同様にして1, 4-シス体二環性ウロソン酸求電子剤としての化合物14を合成した。

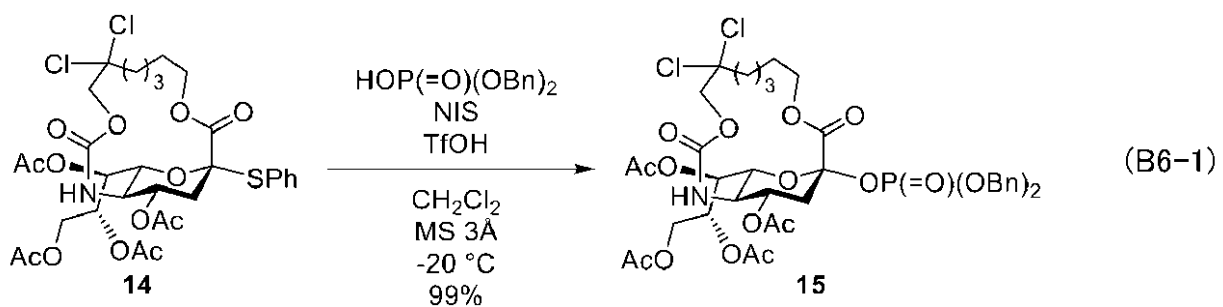
30

## 【0188】

次に、以下のようにして、化合物14のフェニルチオ基(-SPh)をジベンジルホスフェート基(-P(=O)(OBn)<sub>2</sub>)に置換して化合物15を合成した(下記式(B6-1)参照)。

## 【0189】

【化41】



40

## 【0190】

すなわち、まず、3 モレキュラーシーブ(540 mg)およびNIS(122 mg、542 μmol)を、化合物14(200 mg、271 μmol)およびリン酸ジベンジル(189 mg、678 μmol)をCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(5.4 mL)に溶解させた溶液に、

50

周囲温度で加えた。-20 で1時間攪拌した後、TfOH (トリフルオロメタンスルホン酸) (2.4  $\mu$ L、27  $\mu$ mol) を-20 で混合物に添加した。反応をTLC (n-ヘキサン/AcOEt = 3:2) でモニターしながら、反応混合物を-20 で4時間攪拌した。

【0191】

その後、反応混合物を飽和NaHCO<sub>3</sub>水溶液でクエンチし、セライト (Celite (登録商標)) パッドで濾過し、パッドをCHCl<sub>3</sub>で洗浄した。濾液と洗浄液とを合わせて、飽和Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub>水溶液とブラインで洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥し、濃縮した。得られた残渣を、溶離液としてn-ヘキサン/アセトン (2.7:1) を用いてシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して、化合物15 (収量242 mg、収率99%) を得た。

10

【0192】

生成物 (化合物15) の同定結果を以下に示す。

[ ]<sub>D</sub> + 5.6° (c 0.8, CHCl<sub>3</sub>);

<sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, CD<sub>3</sub>NO<sub>2</sub>, 60 ) 7.41 - 7.37 (m, 10H, 2Ar), 5.70 (br s, 1H, NH), 5.49 (m, 1H, H-4), 5.38 (d, 1H, J<sub>7,8</sub> = 7.3 Hz, H-7), 5.27 (m, 1H, H-8), 5.16 - 5.08 (m, 4H, 4PhCH<sub>2</sub>), 4.69 - 4.56 (m, 4H, H-6, CO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>, 2NH(CO)OCH<sub>2</sub>), 4.43 (br dd, 1H, H-9), 4.16 (m, 1H, CO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 4.13 (dd, 1H, J<sub>8,9</sub> = 5.3 Hz, J<sub>gem</sub> = 12.5 Hz, H-9'), 2.99 (m, 1H, H-5), 2.94 (dd, 1H, J<sub>3eq,4</sub> = 5.1 Hz, J<sub>gem</sub> = 12.9 Hz, H-3eq), 2.45 (m, 1H, CCl<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 2.30 (m, 1H, CCl<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 2.22 (t, 1H, J<sub>3ax,4</sub> = 12.9 Hz, H-3ax), 2.15 - 1.94 (4s, 12H, 4Ac), 1.93 - 1.83 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 1.68 - 1.58 (m, 4H, 2CH<sub>2</sub>);

20

<sup>13</sup>C-NMR (125 MHz, CD<sub>3</sub>NO<sub>2</sub>, 60 ) 171.5 (Ac), 171.4 (Ac), 171.1 (Ac), 171.0 (Ac), 167.6 (C-1), 155.4 (NHCO), 137.5 (Ar), 129.9 (Ar), 129.8 (Ar), 129.3 (Ar), 129.3 (Ar), 100.5 (C-2), 91.4 (CCl<sub>2</sub>), 73.1 (C-6), 70.9 (C-8), 70.9 (PhCH<sub>2</sub>), 70.9 (PhCH<sub>2</sub>), 69.5 (NH(CO)OCH<sub>2</sub>), 69.5 (C-7), 68.5 (C-4), 67.0 (CO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 63.0 (C-9), 53.6 (C-5), 46.2 (CCl<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 38.9 (C-3), 28.1 (CH<sub>2</sub>), 25.8 (CH<sub>2</sub>), 24.0 (CH<sub>2</sub>), 21.5 (Ac), 21.3 (Ac), 21.3 (Ac), 21.1 (Ac);

30

HRMS (ESI) m/z found [M+Na]<sup>+</sup> 926.1926, C<sub>39</sub>H<sub>48</sub>Cl<sub>2</sub>NO<sub>7</sub>P calcd for [M+Na]<sup>+</sup> 926.1929.

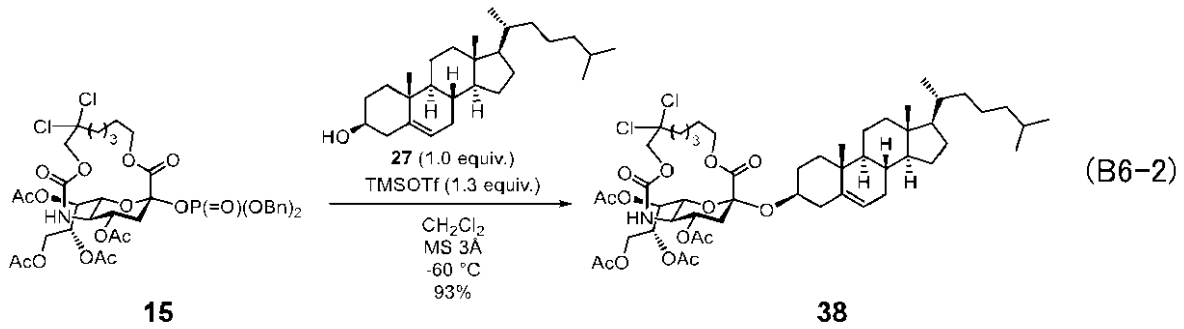
【0193】

次に、上記のようにして得られた化合物15と、求核剤としての化合物27とを反応させて、二環性ウロソン酸誘導体としての化合物38を合成した (下記式 (B6-2) 参照)。

40

【0194】

## 【化 4 2】



10

## 【 0 1 9 5 】

すなわち、まず、3 モレキュラーシーブ ( 8 0 m g ) を、化合物 1 5 ( 3 5 . 0 m g 、 3 8 . 7  $\mu\text{m o l}$  ) および化合物 2 7 ( 1 5 . 0 m g 、 3 8 . 7  $\mu\text{m o l}$  ) を  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  ( 0 . 8 m L ) に溶解させた溶液に周囲温度で加えた。 - 6 0 で 1 時間 攪拌した後、TMSOTf ( 9 . 1  $\mu\text{L}$  、 5 0  $\mu\text{m o l}$  ) を - 6 0 で混合物に添加した。反応を TLC ( n - ヘキサン / アセトン = 2 . 5 : 1 ) でモニターしながら、反応混合物を - 6 0 で 1 5 分間 攪拌した。

## 【 0 1 9 6 】

反応混合物を飽和  $\text{NaHCO}_3$  水溶液でクエンチし、セライト ( 登録商標 ) パッドで濾過し、パッドを  $\text{CHCl}_3$  で洗浄した。濾液と洗浄液を合わせてブラインで洗浄し、 $\text{Na}_2\text{SO}_4$  で乾燥し、濃縮した。得られた残渣を、溶離液として n - ヘキサン / アセトン ( 1 0 : 1 ~ 9 : 1 ) を用いたシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して、化合物 3 8 ( 収量 3 6 . 3 m g 、 収率 9 3 % ) を得た。

20

## 【 0 1 9 7 】

生成物 ( 化合物 3 8 ) の同定結果を以下に示す。

[  $\alpha$  ]<sub>D</sub> - 1 3 . 4  $^\circ$  ( c 3 . 6 ,  $\text{CHCl}_3$  ) ;  
 $^1\text{H-NMR}$  ( 5 0 0 M H z ,  $\text{CD}_3\text{NO}_2$  , 9 0 ) 5 . 4 9 ( t d , 1 H ,  $J_{3\text{eq},4} = 5 . 1 \text{ Hz}$  ,  $J_{4,5} = 1 0 . 9 \text{ Hz}$  ,  $J_{3\text{ax},4} = 1 2 . 7 \text{ Hz}$  , H - 4 ) , 5 . 4 2 - 5 . 3 6 ( m , 4 H , NH , H - 7 , H - 8 ,  $\text{C}=\text{CH}^{\text{cho}1}$  ) , 4 . 6 8 - 4 . 6 5 ( m , 2 H , NH ( CO ) OCH<sub>2</sub> , CO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub> ) , 4 . 5 2 - 4 . 4 9 ( m , 3 H , H - 6 , H - 9 , NH ( CO ) OCH<sub>2</sub> ) , 4 . 2 5 ( d d , 1 H ,  $J_{8,9} = 5 . 9 \text{ Hz}$  ,  $J_{gem} = 1 2 . 5 \text{ Hz}$  , H - 9' ) , 4 . 1 0 ( m , 1 H , CO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub> ) , 3 . 8 3 ( m , 1 H , OCH<sup>cho1</sup> ) , 2 . 9 5 ( t d , 1 H ,  $J_{5,NH} = 6 . 9 \text{ Hz}$  ,  $J_{5,6} = 1 0 . 4 \text{ Hz}$  , H - 5 ) , 2 . 8 5 ( d d , 1 H ,  $J_{gem} = 1 2 . 7 \text{ Hz}$  , H - 3eq ) , 2 . 4 9 ( m , 1 H ,  $\text{CCl}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$  ) , 2 . 4 0 ( m , 1 H ,  $\text{CH}_2^{\text{cho1}}$  ) , 2 . 3 2 - 2 . 2 5 ( m , 2 H ,  $\text{CH}_2^{\text{cho1}}$  ,  $\text{CCl}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$  ) , 2 . 1 6 - 1 . 9 9 ( m , 1 4 H , 4 Ac ,  $\text{CH}_2^{\text{cho1}}$  ) , 1 . 9 5 - 0 . 9 6 ( m , 3 7 H , H - 3ax , 3 CH<sub>2</sub> , 9 CH<sub>2</sub><sup>cho1</sup> , 6 CH<sup>cho1</sup> , 2 Me<sup>cho1</sup> ) , 0 . 8 9 ( s , 3 H , Me<sup>cho1</sup> ) , 0 . 8 7 ( s , 3 H , Me<sup>cho1</sup> ) , 0 . 7 4 ( s , 3 H , Me<sup>cho1</sup> ) ;  
 $^{13}\text{C-NMR}$  ( 1 2 5 M H z ,  $\text{CD}_3\text{NO}_2$  , 9 0 ) 1 7 2 . 7 ( Ac ) , 1 7 2 . 2 ( Ac ) , 1 7 1 . 9 ( Ac ) , 1 7 1 . 7 ( Ac ) , 1 7 0 . 1 ( C - 1 ) , 1 5 6 . 0 ( NHCO ) , 1 4 2 . 8 (  $\text{C}=\text{CH}^{\text{cho1}}$  ) , 1 2 3 . 4 (  $\text{C}=\text{CH}^{\text{cho1}}$  ) , 1 0 0 . 7 ( C - 2 ) , 9 1 . 8 (  $\text{CCl}_2$  ) , 7 6 . 8 ( OCH<sup>cho1</sup> ) , 7 2 . 7 ( C - 6 ) , 7 2 . 0 ( C - 8 ) , 7 1 . 7 ( NH ( CO ) OCH<sub>2</sub> ) , 7 1 . 1 ( C - 7 ) , 6 9 . 3 ( C - 4 ) , 6 6 . 4 ( CO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub> ) , 6 3 . 8 ( C - 9 ) , 5 8 . 7<sup>cho1</sup> , 5 8 . 3<sup>cho1</sup> , 5 5 . 0 ( C - 5 ) , 5 2 . 3<sup>cho1</sup> , 4 6 . 8 (  $\text{CCl}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$  ) , 4 4 . 1<sup>cho1</sup> , 4 2 . 8<sup>cho1</sup> , 4 1 . 7<sup>cho1</sup> , 4 1 . 1<sup>cho1</sup> , 4 0 . 0 ( C - 3 ) , 3 9 . 0<sup>cho1</sup> , 3 8 . 2<sup>cho1</sup> , 3 7 . 5 0

9 C h o l , 37.4 C h o l , 33.8 C h o l , 33.6 C h o l , 31.1 C h o l , 29.6 C h o l , 29.5 C h o l , 28.6 ( C H 2 ) , 26.0 ( C H 2 ) , 25.7 C h o l , 25.4 C h o l , 24.4 ( C H 2 ) , 23.5 C h o l , 23.3 C h o l , 22.7 C h o l , 21.5 ( A c ) , 21.2 ( A c ) , 21.1 ( A c ) , 21.1 ( A c ) , 20.2 C h o l , 19.8 C h o l , 12.9 C h o l ;

H R M S ( E S I ) m / z f o u n d [ M + N a ] + 1034.4767 , C 5 2 H 7 9 C l 2 N O 1 4 c a l c d f o r [ M + N a ] + 1034.4770 .

【0198】

以下に示す実施例7～9では、求核剤としてアルコール以外の化合物を用いて、二環性ウロソン酸誘導体を合成した。

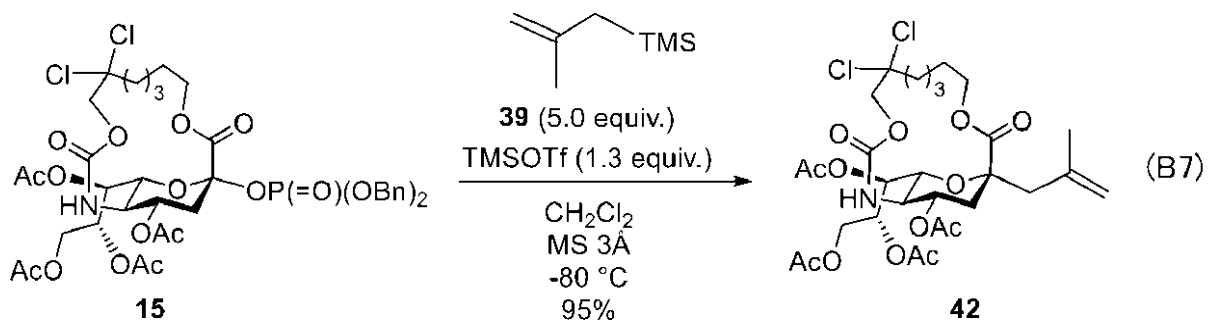
【0199】

(実施例7)

本実施例では、求核剤として下記式(B7)中の化合物39を用い、二環性ウロソン酸誘導体としての化合物42を合成した(下記式(B7)参照)。

【0200】

【化43】



【0201】

すなわち、まず、3 モレキュラーシーブ(80 mg)を、前記実施例6で説明したのと同様にして製造した化合物15(35.0 mg、38.7 μmol)および化合物39(33.6 μL、194 μmol)をCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(0.8 mL)に溶解させた溶液に、周囲温度で添加した。-80 で1時間撹拌した後、TMSOTf(9.1 μL、50 μmol)を-80 で混合物に添加した。反応をTLC(n-ヘキサン/アセトン=2:1)でモニターしながら、反応混合物を-80 で1時間撹拌した。

【0202】

その後、反応混合物を飽和NaHCO<sub>3</sub>水溶液でクエンチし、セライト(登録商標)パッドで濾過し、パッドをCHCl<sub>3</sub>で洗浄した。濾液と洗浄液を合わせてブラインで洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥し、濃縮した。得られた残渣を、溶離液としてn-ヘキサン/アセトン(6.6:1)を用いたシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して、化合物42(収量25.0 mg、収率95%)を得た。

【0203】

生成物(化合物42)の同定結果を以下に示す。

[ ]<sub>D</sub> +10.0°(c2.4, CHCl<sub>3</sub>);

<sup>1</sup>H-NMR(500 MHz, CD<sub>3</sub>NO<sub>2</sub>, 80 ) 5.56(td, 1H, J<sub>3e q, 4</sub> = 5.1 Hz, J<sub>4, 5</sub> = 11.0 Hz, J<sub>3 a x, 4</sub> = 13.1 Hz, H-4), 5.48(d, 1H, J<sub>5, N H</sub> = 6.8 Hz, NH), 5.43(dd, 1H, J<sub>6, 7</sub> = 1.3 Hz, J<sub>7, 8</sub> = 6.8 Hz, H-7), 5.38(td, 1H, J<sub>8, 9</sub> = 2.8 Hz, J<sub>8, 9</sub> = 5.8 Hz, H-8), 4.94(s, 1H, H<sub>2</sub>C=C(Me)CH<sub>2</sub>), 4.81(s, 1H, H<sub>2</sub>C=C(Me)CH<sub>2</sub>), 4.72(d, 1H, J<sub>g e m</sub> = 12.2 Hz, NH(CO)OCH<sub>2</sub>), 4.64(m, 1H, CO<sub>2</sub>

10

20

30

40

50

CH<sub>2</sub>), 4.59 (dd, 1H, J<sub>gem</sub> = 12.4 Hz, H-9), 4.55 - 4.53 (m, 2H, H-6, NH(CO)OCH<sub>2</sub>), 4.27 (dd, 1H, H-9'), 4.08 (m, 1H, CO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 2.90 (td, 1H, J<sub>5,6</sub> = 10.6 Hz, H-5), 2.75 (dd, 1H, J<sub>gem</sub> = 13.1 Hz, H-3<sub>eq</sub>), 2.57 - 2.51 (m, 2H, H<sub>2</sub>C=C(Me)CH<sub>2</sub>, CCl<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 2.47 (d, 1H, J<sub>gem</sub> = 13.8 Hz, H<sub>2</sub>C=C(Me)CH<sub>2</sub>), 2.34 (m, 1H, CCl<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 2.19 - 2.03 (4s, 12H, 4Ac), 1.94 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 1.84 (s, 3H, H<sub>2</sub>C=C(Me)CH<sub>2</sub>), 1.78 - 1.60 (m, 5H, H-3<sub>ax</sub>, 2CH<sub>2</sub>);

<sup>13</sup>C NMR (125 MHz, CD<sub>3</sub>NO<sub>2</sub>, 80 °C) 173.9 (C-1), 172.7 (Ac), 172.3 (Ac), 172.0 (Ac), 171.8 (Ac), 156.1 (NHCO), 142.7 (H<sub>2</sub>C=C(Me)CH<sub>2</sub>), 117.0 (H<sub>2</sub>C=C(Me)CH<sub>2</sub>), 91.8 (CCl<sub>2</sub>), 82.7 (C-2), 73.5 (C-6), 72.1 (C-8), 71.6 (NH(CO)OCH<sub>2</sub>), 71.1 (C-7), 70.0 (C-4), 65.9 (CO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 63.8 (C-9), 55.4 (C-5), 49.4 (H<sub>2</sub>C=C(Me)CH<sub>2</sub>), 46.9 (CCl<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 38.7 (C-3), 28.6 (CH<sub>2</sub>), 26.1 (CH<sub>2</sub>), 24.5 (H<sub>2</sub>C=C(Me)CH<sub>2</sub>), 24.4 (CH<sub>2</sub>), 21.5 (Ac), 21.2 (Ac), 21.1 (Ac), 21.0 (Ac);

HRMS (ESI) m/z found [M + Na]<sup>+</sup> 704.1847, C<sub>29</sub>H<sub>41</sub>Cl<sub>2</sub>NO<sub>13</sub> calcd for [M + Na]<sup>+</sup> 704.1847.

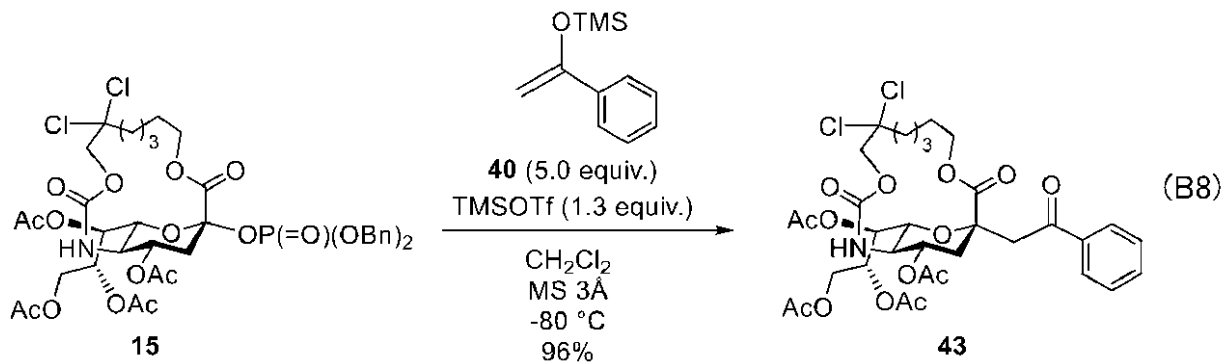
【0204】

(実施例 8)

本実施例では、求核剤として下記式 (B8) 中の化合物 40 を用い、二環性ウロソン酸誘導体としての化合物 43 を合成した (下記式 (B8) 参照)。

【0205】

【化 44】



【0206】

すなわち、まず、3 モレキュラーシーブ (80 mg) を、前記実施例 6 で説明したのと同様にして製造した化合物 15 (35.0 mg、38.7 μmol) および化合物 40 (39.7 μL、194 μmol) を CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (0.8 mL) に溶解させた溶液に周囲温度で加えた。-80 °C で 1 時間攪拌した後、TMSOTf (トリフルオロメタンスルホン酸トリメチルシリル) (9.1 μL、50 μmol) を -80 °C で混合物に添加した。反応を TLC (n-ヘキサン/アセトン = 2 : 1) でモニターしながら、反応混合物を -80 °C で 1.5 時間攪拌した。

【0207】

その後、反応混合物を飽和 NaHCO<sub>3</sub> 水溶液でクエンチし、セライト (登録商標) パッドで濾過し、パッドを CHCl<sub>3</sub> で洗浄した。濾液と洗浄液を合わせてブラインで洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥し、濃縮した。得られた残渣を、溶離液として n-ヘキサン/ア

セトン (4 : 1) を用いたシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して、化合物 43 (収量 27.6 mg、収率 96%) を得た。

【0208】

生成物 (化合物 43) の同定結果を以下に示す。

[ ]<sub>D</sub> - 8.5° (c 2.9, CHCl<sub>3</sub>);

<sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, CD<sub>3</sub>CN, 70°) 7.96 - 7.50 (m, 5H, Ar), 5.56 - 5.49 (m, 2H, NH, H-4), 5.26 (d, 1H, J<sub>7,8</sub> = 6.9 Hz, H-7), 5.03 (m, 1H, H-8), 4.61 - 4.47 (m, 4H, H-6, 2NH(CO)OCH<sub>2</sub>, CO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 4.29 (d, 1H, J<sub>gem</sub> = 12.4 Hz, H-9), 4.02 (m, 1H, CO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 3.95 (dd, 1H, J<sub>8,9</sub> = 5.8 Hz, H-9'), 3.38 (s, 2H, 2Ph(CO)CH<sub>2</sub>), 2.84 - 2.78 (m, 2H, H-5, H-3eq), 2.47 (m, 1H, CCl<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 2.29 (m, 1H, CCl<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 2.05 - 1.93 (4s, 12H, 4Ac), 1.88 - 1.81 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 1.84 (t, 1H, J<sub>gem</sub> = J<sub>3ax,4</sub> = 12.5 Hz, H-3ax), 1.68 - 1.55 (m, 4H, 2CH<sub>2</sub>);

<sup>13</sup>C-NMR (125 MHz, CD<sub>3</sub>CN, 70°) 197.84 (Ph(CO)CH<sub>2</sub>), 172.8 (C-1), 171.6 (Ac), 171.5 (Ac), 171.3 (Ac), 171.0 (Ac), 155.6 (NHCO), 139.2 (Ar), 134.6 (Ar), 130.0 (Ar), 129.9 (Ar), 91.6 (CCl<sub>2</sub>), 80.4 (C-2), 73.0 (C-6), 71.4 (C-8), 71.1 (NH(CO)OCH<sub>2</sub>), 70.2 (C-7), 69.4 (C-4), 65.9 (CO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 63.2 (C-9), 54.6 (C-5), 49.1 (Ph(CO)CH<sub>2</sub>), 46.4 (CCl<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 38.7 (C-3), 28.3 (CH<sub>2</sub>), 25.9 (CH<sub>2</sub>), 24.1 (CH<sub>2</sub>), 21.6 (Ac), 21.4 (Ac), 21.3 (Ac), 21.2 (Ac);

HRMS (ESI) m/z found [M + Na]<sup>+</sup> 768.1796, C<sub>33</sub>H<sub>41</sub>Cl<sub>2</sub>NO<sub>14</sub> calcd for [M + Na]<sup>+</sup> 768.1796.

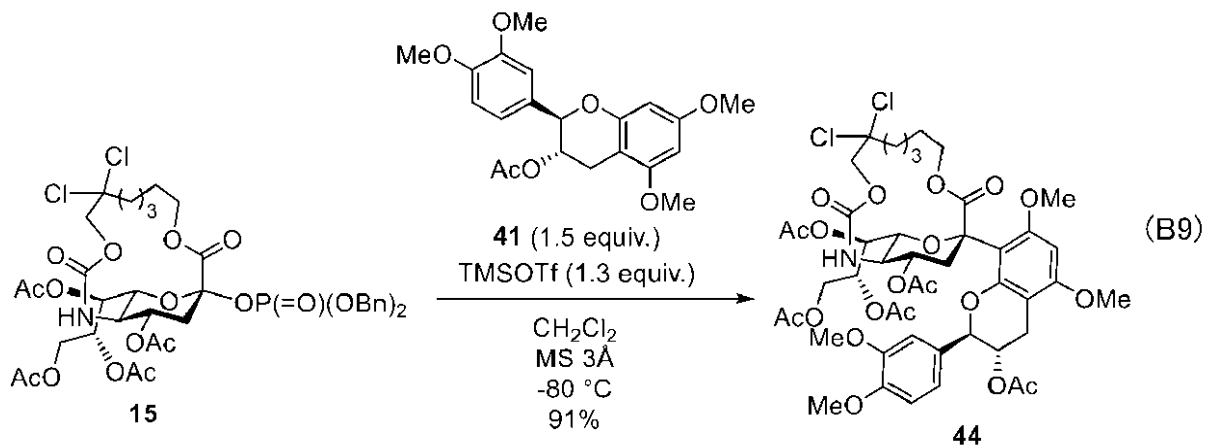
【0209】

(実施例 9)

本実施例では、求核剤として下記式 (B9) 中の化合物 41 を用い、二環性ウロソン酸誘導体としての化合物 44 を合成した (下記式 (B9) 参照)。

【0210】

【化 45】



【0211】

すなわち、まず、3 モレキュラーシーブ (80 mg) を、前記実施例 6 で説明したのと同様にして製造した化合物 15 (35.0 mg、38.7 μmol) および化合物 41

(22.6 mg、58.1  $\mu\text{mol}$ ) を  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (0.8 mL) に溶解させた溶液に周囲温度で加えた。-80 で1時間攪拌した後、 $\text{TMSOTf}$  (9.1  $\mu\text{L}$ 、50  $\mu\text{mol}$ ) を -80 で混合物に添加した。反応を TLC (n-ヘキサン/アセトン = 2 : 1) でモニターしながら、反応混合物を -80 で1時間攪拌した。

#### 【0212】

その後、反応混合物を飽和  $\text{NaHCO}_3$  水溶液でクエンチし、セライト (登録商標) パッドで濾過し、パッドを  $\text{CHCl}_3$  で洗浄した。濾液と洗浄液を合わせてブラインで洗浄し、 $\text{Na}_2\text{SO}_4$  で乾燥し、濃縮した。得られた残渣を、溶離液として n-ヘキサン/アセトン (3 : 2 : 1 ~ 2 : 5 : 1) を用いたシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して、化合物 44 (収量 35.7 mg、収率 91%) を得た。

10

#### 【0213】

生成物 (化合物 44) の同定結果を以下に示す。

[ ]<sub>D</sub> + 3.0° (c 3.2,  $\text{CHCl}_3$ );  
<sup>1</sup>H-NMR (500 MHz,  $\text{CD}_3\text{NO}_2$ , 80) 7.54 - 7.00 (m, 3H, H-2', Catechin, H-5', Catechin, H-6', Catechin), 6.38 (s, 1H, H-6' Catechin), 5.66 (td, 1H,  $J_{3eq,4} = 5.5 \text{ Hz}$ ,  $J_{4,5} = 10.5 \text{ Hz}$ ,  $J_{3ax,4} = 12.7 \text{ Hz}$ , H-4), 5.43 - 5.41 (m, 2H, H-7, NH), 5.31 - 5.25 (m, 2H, H-8, H-3' Catechin), 5.19 (d, 1H,  $J_{2,3} = 6.1 \text{ Hz}$ , H-2' Catechin), 4.68 - 4.57 (m, 3H, H-6', 2NH(CO)OCH<sub>2</sub>), 4.49 (dd, 1H,  $J_{8,9} = 2.9 \text{ Hz}$ ,  $J_{gem} = 12.3 \text{ Hz}$ , H-9), 4.36 (m, 1H, CO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 4.21 (dd, 1H,  $J_{8,9} = 6.1 \text{ Hz}$ , H-9'), 4.01 (m, 1H, CO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 3.91 - 3.87 (4s, 12H, 4OMe), 3.05 (td, 1H,  $J_{5,NH} = 6.6 \text{ Hz}$ ,  $J_{5,6} = 10.5 \text{ Hz}$ , H-5), 2.93 - 2.88 (m, 2H, H-3eq, H-4(a) Catechin), 2.79 (dd, 1H,  $J_{3,4(b)} = 6.7 \text{ Hz}$ ,  $J_{gem} = 17.0 \text{ Hz}$ , H-4(b) Catechin), 2.73 (t, 1H,  $J_{gem} = 12.7 \text{ Hz}$ , H-3ax), 2.53 (m, 1H,  $\text{CCl}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$ ), 2.36 (m, 1H,  $\text{CCl}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$ ), 2.06 - 1.89 (4s, 12H, 4Ac), 1.87 - 1.59 (m, 6H, 3CH<sub>2</sub>);

20

30

<sup>13</sup>C-NMR (125 MHz,  $\text{CD}_3\text{NO}_2$ , 80) 173.3 (C-1), 172.4 (Ac), 172.3 (Ac), 172.0 (Ac), 171.9 (Ac), 171.8 (Ac), 160.3 (Ar), 159.7 (Ar), 156.2 (NHCO), 154.8 (Ar), 151.5 (Ar), 151.5 (Ar), 132.9 (C-1', Catechin), 121.3 (C-6', Catechin), 114.2 (Ar), 112.9 (Ar), 112.0 (C-8' Catechin), 104.6 (C-4a Catechin), 93.1 (C-6' Catechin), 92.1 ( $\text{CCl}_2$ ), 82.5 (C-2), 80.8 (C-2' Catechin), 73.4 (C-6), 72.6 (C-8), 71.4 (NH(CO)OCH<sub>2</sub>), 71.4 (C-7), 71.1 (C-3' Catechin), 71.0 (C-4), 65.5 (CO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 63.8 (C-9), 58.6 (OMe), 57.4 (OMe), 57.3 (OMe), 56.9 (OMe), 55.3 (C-5), 46.5 ( $\text{CCl}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$ ), 38.6 (C-3), 28.6 (CH<sub>2</sub>), 26.1 (CH<sub>2</sub>), 25.1 (C-4' Catechin), 24.2 (CH<sub>2</sub>), 21.5 (Ac), 21.3 (Ac), 21.3 (Ac), 21.2 (Ac), 21.0 (Ac);

40

HRMS (ESI) m/z found [M + Na]<sup>+</sup> 1036.2743,  $\text{C}_{46}\text{H}_{57}\text{Cl}_2\text{NO}_2$  calcd for [M + Na]<sup>+</sup> 1036.2743.

#### 【0214】

#### [4] ウロソン酸誘導体の製造

前記各実施例で得られた二環性ウロソン酸誘導体に対して、架橋基脱離工程を行うこと

50

により、いずれも、高収率で目的とするウロソン酸誘導体が得られた。前記各実施例について、二環性ウロソン酸誘導体からウロソン酸誘導体の収率は、いずれも、90%以上であった。

【0215】

前記各実施例で得られた二環性ウロソン酸誘導体に対する架橋基脱離工程は、以下のように行った。

【0216】

すなわち、まず、前記各実施例で得られた二環性ウロソン酸誘導体に対して、酢酸中で、垂鉛で処理することにより、カルバモイル部分で16員環を選択的に開環させて、C5-アミノシアロシド(amino sialoside)が得た。

10

次に、当該C5-アミノシアロシドを精製した。

【0217】

C5-アミノシアロシドをピリジンに溶解させ、そこに、Ac<sub>2</sub>Oおよび4-ジメチルアミノピリジン(DMAP)を0で加え、室温まで昇温し、17時間撹拌した。

【0218】

その後、精製処理を行うことにより、目的とするC5-アセトアミドウロソン酸誘導体を得た。

【0219】

[5] 架橋基を含む環構造の大きさについての考察

架橋基を含む環構造の大きさが、求核剤による求核反応での、選択性、二環性ウロソン酸誘導体の収率に与える影響を調べるために、アルキレン基からなる架橋基を変更することにより、架橋基を含む環構造の大きさを変更した場合の選択性、二環性ウロソン酸誘導体の収率を調べた。

20

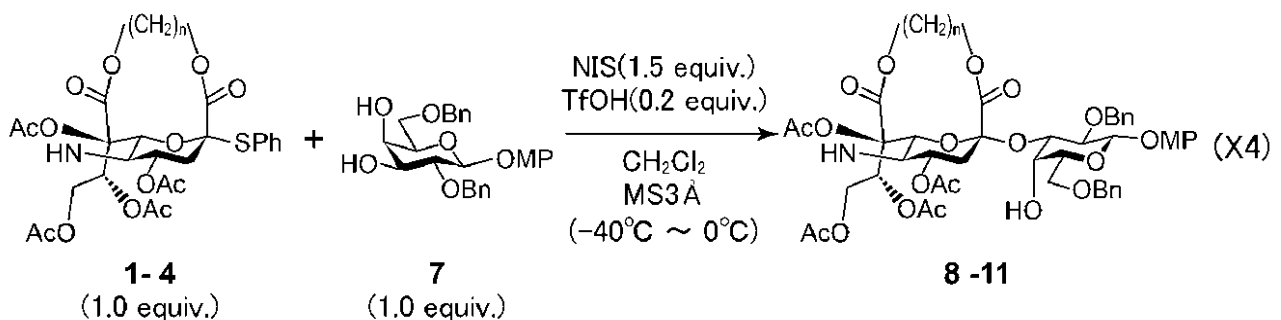
【0220】

すなわち、下記式(X4)で示すように、求核剤としての化合物7を用いて、互いに架橋基の長さの異なる二環性ウロソン酸求電子剤としての化合物1~化合物4のグリコシド化反応を行った。

【0221】

【化46】

30



(式(X4)中、nは、5以上8以下の整数である。)

40

【0222】

当該反応の反応条件は、以下のとおりである。

すなわち、まず、3モレキュラーシーブおよびNIS(N-ヨードスクシンイミド)を、それぞれ、式(X4)中のnが5~8である化合物1~化合物4および化合物7をCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>に溶解させた溶液に、周囲温度で加えた。0で1時間撹拌した後、TfOHを所定温度で混合物に添加し、反応混合物を所定温度で所定時間撹拌した。

【0223】

その後、反応混合物を飽和NaHCO<sub>3</sub>水溶液でクエンチし、セライト(Celite:登録商標)パッド(珪藻土パッド)で濾過し、パッドをCHCl<sub>3</sub>で洗浄した。濾液と洗浄液とを合わせて、飽和Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub>水溶液とブライン(飽和食塩水)で洗浄し、N

50



a<sub>2</sub>S O<sub>4</sub>で乾燥し、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で溶出液としてCHCl<sub>3</sub>/n-ヘキサン/MeOH(150:20:1~150:15:1)を用いて精製し、それぞれ、二環性ウロソン酸求電子剤である化合物1~化合物4のC2位に求核剤である化合物7が結合した化合物8~化合物11を得た。

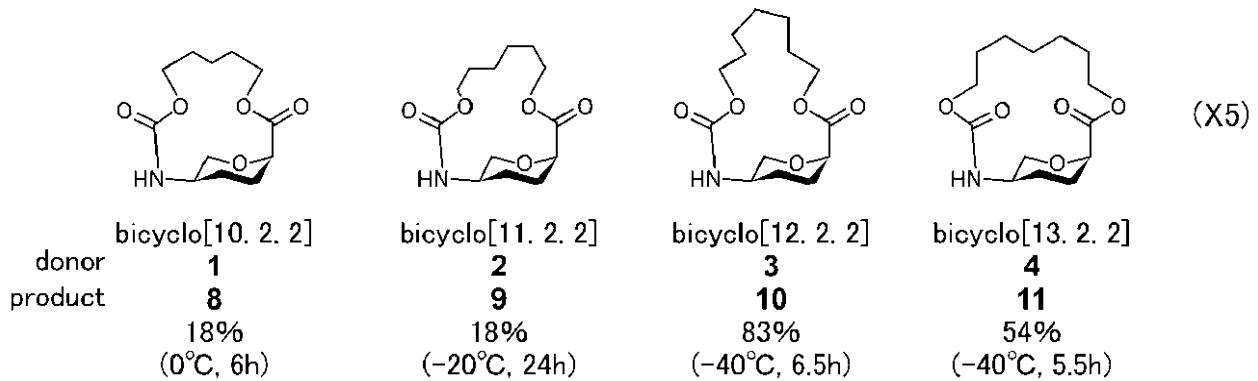
【0224】

化合物8~化合物11についての反応条件(温度、時間)および収率を下記式(X5)中に示す。

【0225】

【化47】

10



20

【0226】

式(X5)から明らかなように、化合物1~化合物4は、それぞれ、立体化学的結果として単一の、単離可能な量のβ-グリコシド(化合物8~化合物11)を生じた。グリコシド化生成物のアノマー位の立体化学は、NMR(核磁気共鳴)法により結合であると確認された。

【0227】

特に、架橋基を含む環構造として16員環の環構造を有する化合物3は、最も高い収率(83%)でβ-グリコシド(化合物10)を生成した。

【0228】

[6] 3-デオキシ-D-マンノ-オクタ-2-ウロソン酸(KDO)についての二環性ウロソン酸誘導体の製造

(実施例10)

[6-1] 二環性ウロソン酸求電子剤の合成

環状構造を有するウロソン酸類としての3-デオキシ-D-マンノ-オクタ-2-ウロソン酸(KDO)のC1位とC5位とが架橋基で架橋されることにより、面が遮蔽された1,4-シス体の二環性KDO求電子剤を、下記式(C1-1)~下記式(C1-8)に示すようにして合成した。

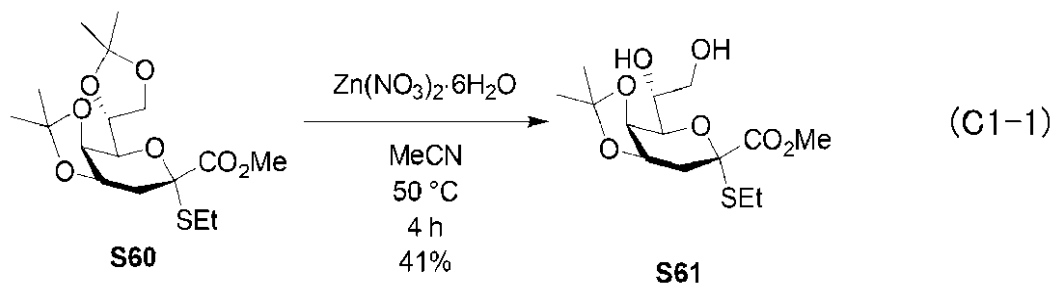
【0229】

まず、Ar雰囲気下にて、化合物S60(221mg、590μmol)をMeCN(6.9mL)に溶かし、室温にてZn(NO<sub>3</sub>)<sub>2</sub>·6H<sub>2</sub>O(821mg、3.24mmol)を加え、50にて4時間攪拌した。原料が半分ほど消費されたことをTLC(EtOAc/n-Hexane=2/1)で確認し、室温にて蒸留水を5.0mL加えた。EtOAcで抽出後、洗浄(水、飽和食塩水)、乾燥(無水硫酸ナトリウム)、溶媒除去を行った。得られた残渣をフラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィー(EtOAc/n-Hexane=1/3 EtOAc)で精製し、化合物S61(収量80.9mg、収率41%)を白色固体として得た(下記式(C1-1)参照)。

40

【0230】

## 【化48】



10

## 【0231】

生成物（化合物 S 6 1）の同定結果を以下に示す。

[ ]  $D + 127.3^\circ$  (c 1.1,  $\text{CHCl}_3$ );

$^1\text{H-NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 4.53 (ddd, 1H,  $J_{3\text{ax},4} = 3.0\text{ Hz}$ ,  $J_{3\text{eq},4} = 4.0\text{ Hz}$ ,  $J_{4,5} = 7.5\text{ Hz}$ , H-4), 4.38 (dd, 1H,  $J_{5,6} = 2.0\text{ Hz}$ , H-5), 4.00 (br s, 1H, H-7), 3.84 - 3.78 (m, 6H, H-6, H-8a, H-8b,  $\text{CO}_2\text{CH}_3$ ), 2.94 (dd, 1H,  $J_{\text{gem}} = 15.0\text{ Hz}$ , H-3eq), 2.66 - 2.55 (m, 3H, OH-8,  $\text{SCH}_2$ ), 2.15 (br s, 1H, OH-8), 1.87 (dd, 1H, H-3ax), 1.42 - 1.33 (2s, 6H,  $\text{C}(\text{CH}_3)_2$ ), 1.20 (t, 3H,  $J_{\text{vic}} = 7.5\text{ Hz}$ ,  $\text{SCH}_2\text{CH}_3$ );

20

$^{13}\text{C-NMR}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 170.3, 109.8, 83.7, 77.6, 72.5, 70.9, 70.5, 70.2, 64.1, 52.7, 32.9, 25.9, 25.3, 22.7, 14.3;

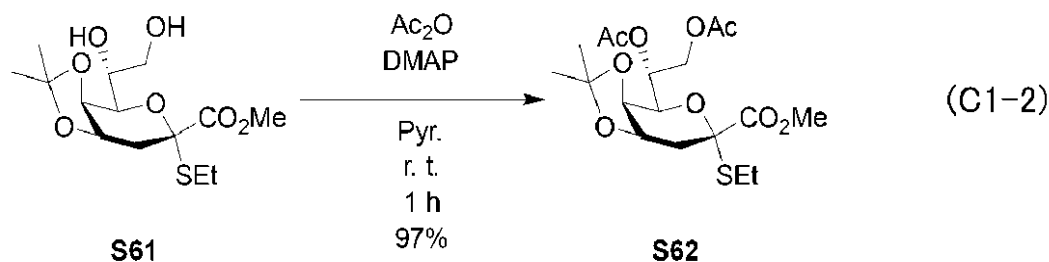
## 【0232】

次に、Ar雰囲気下にて、化合物 S 6 1 (847 mg、2.52 mmol) を Pyridine (28.0 mL) に溶かし、氷浴中にて  $\text{Ac}_2\text{O}$  (1.1 mL、11.2 mmol)、DMAP (34.2 mg、280  $\mu\text{mol}$ ) を加え、室温にて1時間攪拌した。反応終了を TLC ( $\text{EtOAc}/n\text{-Hexane} = 2/1$ ) で確認後、0 にて MeOH を加えて反応停止させ、反応溶液をトルエン共沸した。得られた残渣を  $\text{CHCl}_3$  で抽出し、洗浄 (2 M 塩酸、水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水)、乾燥 (無水硫酸ナトリウム)、溶媒留去を行った。得られた残渣をフラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィー ( $\text{EtOAc}/n\text{-Hexane} = 1/16$  1/1) で精製し、化合物 S 6 2 (収量 1.03 g、収率 97%) を白色固体として得た (下記式 (C1-2) 参照)。

30

## 【0233】

## 【化49】



40

## 【0234】

生成物（化合物 S 6 2）の同定結果を以下に示す。

[ ]  $D + 104.3^\circ$  (c 1.3,  $\text{CHCl}_3$ );

$^1\text{H-NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 5.27 (ddd, 1H,  $J_{7,8\text{a}}$

50

= 2.5 Hz,  $J_{7,8b} = 4.5$  Hz,  $J_{6,7} = 8.5$  Hz, H-7), 4.56 (dd, 1H,  $J_{gem} = 12.5$  Hz, H-8a), 4.50 (ddd, 1H,  $J_{3ax} = 3.5$  Hz,  $J_{3eq,4} = 4.0$  Hz,  $J_{4,5} = 7.5$  Hz, H-4), 4.30 (dd, 1H,  $J_{7,8b} = 4.5$  Hz, H-8b), 4.21 (dd, 1H,  $J_{5,6} = 2.0$  Hz, H-5), 4.02 (dd, 1H, H-6), 3.79 (s, 3H, CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 2.97 (dd, 1H,  $J_{gem} = 15.0$  Hz, H-3eq), 2.60 - 2.55 (m, 2H, SCH<sub>2</sub>), 2.09 - 2.08 (2s, 6H, 2Ac), 1.84 (dd, 1H, H-3ax), 1.39 - 1.28 (2s, 6H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 1.17 (t, 3H,  $J_{vic} = 7.5$  Hz, SCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>);

<sup>13</sup>C-NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 170.7, 170.2, 169.6, 110.0, 84.0, 77.6, 72.0, 70.5, 69.8, 68.4, 62.3, 52.6, 32.9, 25.8, 25.3, 22.7, 21.0, 20.8, 14.2;

10

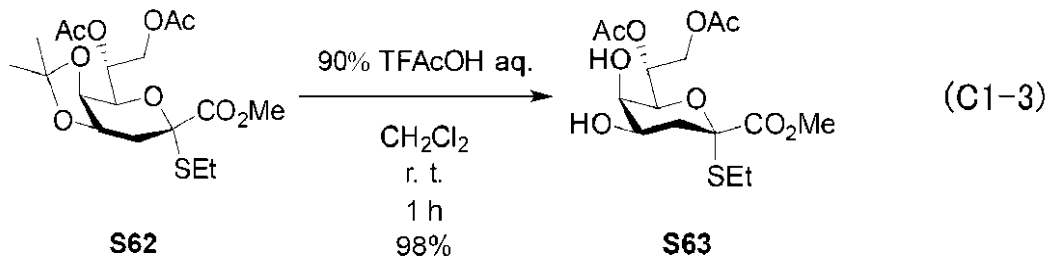
20

## 【0235】

次に、Ar 雰囲気下にて、化合物 S62 (1.27 g、3.02 mmol) を CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (76.0 mL) に溶かし、0 にて 90% TFAcOH aq. (7.6 mL) を加え、室温にて 1 時間攪拌した。反応終了を TLC (EtOAc/n-Hexane = 2/1) で確認後、0 にて飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えて反応停止させた。CHCl<sub>3</sub> で抽出し、洗浄 (飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水)、乾燥 (無水硫酸ナトリウム)、溶媒留去を行った。得られた残渣をフラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィ (EtOAc/n-Hexane = 1/3 EtOAc) で精製し、化合物 S63 (収量 1.13 g、収率 98%) を白色粘性固体として得た (下記式 (C1-3) 参照)。

## 【0236】

## 【化50】



30

## 【0237】

生成物 (化合物 S63) の同定結果を以下に示す。

[ $\alpha$ ]D +210.8° (c 1.0, CHCl<sub>3</sub>);

<sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 5.33 (ddd, 1H,  $J_{7,8a} = 2.5$  Hz,  $J_{7,8b} = 5.0$  Hz,  $J_{6,7} = 9.0$  Hz, H-7), 4.65 (dd, 1H,  $J_{gem} = 12.0$  Hz, H-8a), 4.24 (dd, 1H, H-8b), 4.14 (dd, 1H,  $J_{5,6} = 1.0$  Hz, H-6), 4.10 - 4.04 (m, 1H, H-4), 3.79 (s, 3H, CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 3.71 (br t, 1H, H-5), 3.22 (d, 1H,  $J_{5,OH-5} = 3.22$ , OH-5), 2.60 - 2.45 (m, 3H, OH-4, SCH<sub>2</sub>), 2.25 (dd, 1H,  $J_{gem} = 13.5$ , H-3eq), 2.16 - 2.08 (m, 7H, H-3ax, 2Ac), 1.19 (t, 3H,  $J_{vic} = 7.5$  Hz, SCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>);

<sup>13</sup>C-NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 171.4, 170.7, 169.1, 85.2, 70.2, 69.8, 66.1, 65.9, 62.6, 52.7, 34.9, 22.5, 20.9, 20.8, 14.0;

40

## 【0238】

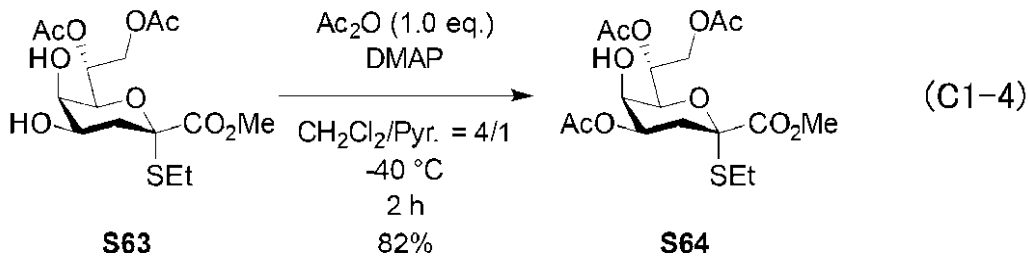
50

次に、Ar雰囲気下にて、化合物S63 (50.0 mg、132  $\mu$ mol) をCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> / Pyridine = 4 / 1 (2.6 mL) に溶かし、-40にてAc<sub>2</sub>O (12.5  $\mu$ L、132  $\mu$ mol)、DMAP (1.6 mg、13.2  $\mu$ mol) を加え、-40にて2時間攪拌した。反応終了をTLC (EtOAc / n-Hexane = 2 / 1) で確認後、-40にてMeOHを加えて反応停止させ、反応溶液をトルエン共沸した。得られた残渣をCHCl<sub>3</sub>で抽出し、洗浄 (2 M塩酸、水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水)、乾燥 (無水硫酸ナトリウム)、溶媒留去を行った。得られた残渣をフラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィー (EtOAc / n-Hexane = 1 / 7 EtOAc) で精製し、化合物S64 (収量45.6 mg、収率82%) を透明粘性液体として得た (下記式 (C1-4) 参照)。

10

【0239】

【化51】



20

【0240】

生成物 (化合物S64) の同定結果を以下に示す。

[ ] D + 208.2° (c 0.8, CHCl<sub>3</sub>) ;

<sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 5.34 (ddd, 1H, J<sub>7,8a</sub> = 2.5 Hz, J<sub>7,8b</sub> = 4.5 Hz, J<sub>6,7</sub> = 9.0 Hz, H-7), 5.25 (ddd, 1H, J<sub>4,5</sub> = 3.0 Hz, J<sub>3eq,4</sub> = 5.0 Hz, J<sub>3ax,4</sub> = 12.5 Hz, H-4), 4.68 (dd, 1H, J<sub>gem</sub> = 12.0 Hz, H-8a), 4.24 (dd, 1H, J<sub>5,6</sub> = 0.5 Hz, J<sub>6,7</sub> = 9.0 Hz, H-6), 4.20 (dd, 1H, H-8b), 3.90 (br s, 1H, H-5), 3.80 (s, 3H, CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 2.64 - 2.48 (m, 3H, OH-5, SCH<sub>2</sub>), 2.41 (near t, 1H, H-3ax), 2.21 (dd, 1H, J<sub>gem</sub> = 13.5 Hz, H-3eq), 2.19 - 2.08 (3s, 9H, 3Ac), 1.20 (t, 3H, J<sub>vic</sub> = 7.5 Hz, SCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>) ;

30

<sup>13</sup>C-NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 170.8, 170.6, 170.0, 168.8, 84.9, 70.0, 69.3, 69.2, 64.0, 62.2, 52.8, 31.1, 22.5, 21.1, 20.9, 20.8, 13.9 ;

【0241】

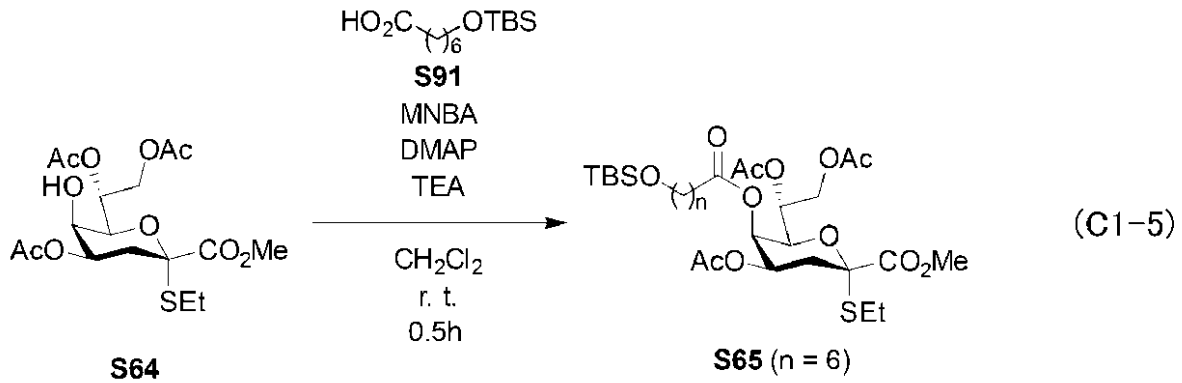
次に、Ar雰囲気下にて、化合物S64 (467 mg、1.11 mmol) と化合物S91 (866 mg、3.33 mmol) をCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (37.0 mL) に溶かし、0にてTEA (464  $\mu$ L、3.33 mmol)、DMAP (407 mg、3.33 mmol)、MNBA (1.15 g、3.33 mmol) を加え、室温にて30分間攪拌した。反応終了をTLC (EtOAc / n-Hexane = 1 / 1) で確認し、CHCl<sub>3</sub>で抽出後、洗浄 (2 M塩酸、水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水)、乾燥 (無水硫酸ナトリウム)、溶媒留去を行った。得られた残渣をフラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィー (EtOAc / n-Hexane = 1 / 24 1 / 2) で精製し、化合物S65 (収量702 mg、収率95%) を透明粘性液体として得た (下記式 (C1-5) 参照)。

40

【0242】

50

## 【化 5 2】



10

## 【 0 2 4 3 】

生成物（化合物 S 6 5）の同定結果を以下に示す。

[ ] D + 125.9° (c 1.3, CHCl<sub>3</sub>) ;

<sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 5.39 - 5.35 (m, 2H, H-4, H-5), 5.19 (near dt, 1H, H-7), 4.61 (dd, 1H, J<sub>7,8a</sub> = 2.5 Hz, J<sub>gem</sub> = 12.5 Hz, H-8a), 4.47 (near d, 1H, H-6), 4.11 (dd, 1H, J<sub>7,8b</sub> = 3.5 Hz, H-8b), 3.82 (s, 3H, CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 3.59 (t, 2H, J<sub>vic</sub> = 6.5 Hz, TBSOCH<sub>2</sub>), 2.64 - 2.47 (m, 2H, SCH<sub>2</sub>), 2.33 (t, 1H, J<sub>vic</sub> = 7.0 Hz, COCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 2.29 (near t, 1H, H-3ax), 2.22 (dd, 1H, J<sub>3eq,4</sub> = 5.0 Hz, J<sub>gem</sub> = 14.5 Hz, H-3eq), 2.08 - 1.97 (3s, 9H, 3Ac), 1.66 - 1.58 (m, 2H, COCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 1.52 - 1.48 (m, 2H, TBSOCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 1.35 - 1.32 (m, 4H, 2CH<sub>2</sub>), 1.21 (t, 3H, J<sub>vic</sub> = 7.5 Hz, SCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 0.89 (s, 9H, tBu), 0.04 (s, 6H, Si(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>);

20

<sup>13</sup>C-NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 173.1, 170.5, 169.8, 169.6, 168.7, 84.9, 68.5, 67.6, 67.1, 64.1, 63.2, 63.1, 61.9, 52.8, 33.9, 32.7, 32.6, 31.8, 28.9, 26.0, 25.5, 24.9, 22.5, 20.8, 20.7, 20.7, 18.4, 13.9, -5.3;

30

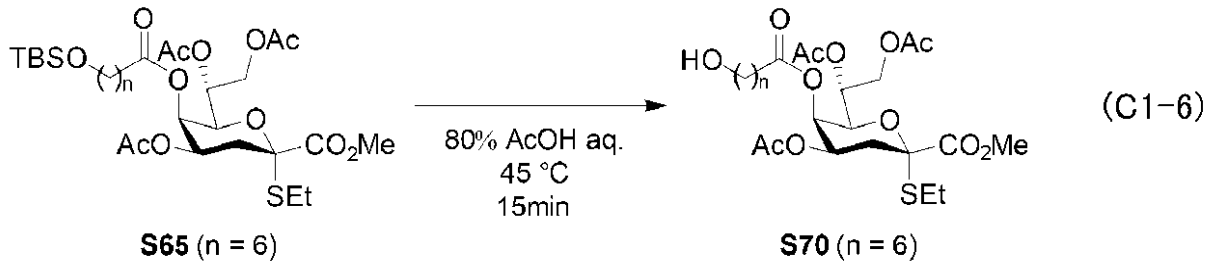
## 【 0 2 4 4 】

次に、Ar 雰囲気下にて、化合物 S 6 5 (678 mg、1.02 mmol) を AcOH / H<sub>2</sub>O = 4 / 1 (10.2 mL) に溶かし、45 °にて15分間攪拌した。反応終了を TLC (EtOAc / n-Hexane = 1 / 1) で確認し、CHCl<sub>3</sub> で抽出後、洗浄 (飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水)、乾燥 (無水硫酸ナトリウム)、溶媒除去を行った。得られた残渣をフラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィー (EtOAc / n-Hexane = 1 / 7 EtOAc) で精製し、化合物 S 7 0 (収量 562 mg、収率 100%) を透明粘性液体として得た (下記式 (C1-6) 参照)。

40

## 【 0 2 4 5 】

## 【化53】



10

## 【0246】

生成物（化合物 S 7 0）の同定結果を以下に示す。

[ ] D + 161.5° (c 1.1, CHCl<sub>3</sub>) ;

<sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 5.39 - 5.35 (m, 2H, H-4, H-5), 5.18 (ddd, 1H, J<sub>7,8a</sub> = 2.5 Hz, J<sub>7,8b</sub> = 3.5 Hz, J<sub>6,7</sub> = 9.5 Hz, H-7), 4.62 (dd, 1H, J<sub>gem</sub> = 12.0 Hz, H-8a), 4.47 (dd, 1H, J<sub>5,6</sub> = 1.0 Hz, H-6), 4.11 (dd, 1H, H-8b), 3.83 (s, 3H, CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 3.64 (t, 2H, J<sub>vic</sub> = 6.5 Hz, HOCH<sub>2</sub>), 2.64 - 2.47 (m, 2H, SCH<sub>2</sub>), 2.35 (t, 2H, J<sub>vic</sub> = 7.0 Hz, COCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 2.29 (dd, 1H, J<sub>3ax,4</sub> = 12.0 Hz, J<sub>gem</sub> = 13.5 Hz, H-3ax), 2.22 (near dd, 1H, H-3eq), 2.08 - 1.97 (3s, 9H, 3Ac), 1.66 - 1.54 (m, 5H, COCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>, HOCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>, OH), 1.43 - 1.33 (m, 4H, 2CH<sub>2</sub>), 1.21 (t, 3H, J<sub>vic</sub> = 7.5 Hz, SCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>) ;

20

<sup>13</sup>C-NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 173.0, 170.5, 169.8, 169.7, 168.7, 84.9, 68.4, 67.7, 67.1, 64.1, 62.8, 61.9, 52.9, 33.8, 32.5, 31.8, 28.7, 25.3, 24.8, 22.6, 20.8, 20.7, 20.7, 13.9 ;

## 【0247】

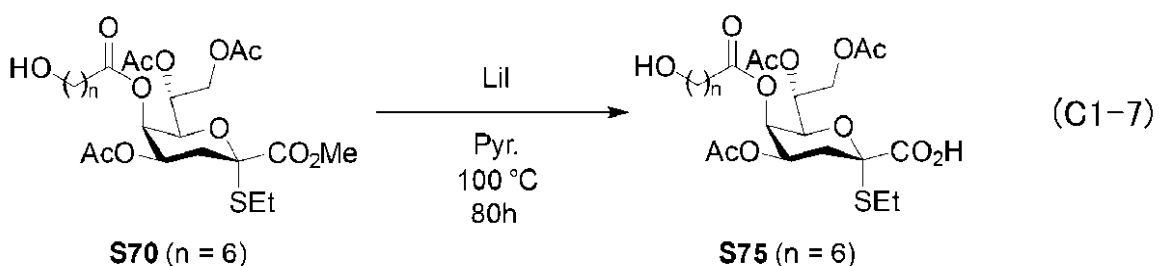
30

次に、Ar 雰囲気下にて、化合物 S 7 0 (549 mg、998 μmol) を Pyridine (20.0 mL) に溶かし、室温にて LiI (668 mg、4.99 mmol) を加えた後に、100 にて 80 時間攪拌した。反応終了を TLC (MeOH / CHCl<sub>3</sub> = 1 / 5) で確認し、トルエン共沸にて溶媒を除去した後、CHCl<sub>3</sub> で抽出し、洗浄 (2 M 塩酸、水、飽和チオ硫酸ナトリウム水溶液、飽和食塩水)、乾燥 (無水硫酸ナトリウム)、溶媒留去を行った。得られた残渣をフラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィ (MeOH / CHCl<sub>3</sub> = 1 / 100 1 / 10) で精製し、化合物 S 7 5 (収量 375 mg、収率 70%) を透明粘性液体として得た (下記式 (C1-7) 参照)。

## 【0248】

## 【化54】

40



## 【0249】

50

生成物（化合物 S 7 5）の同定結果を以下に示す。

[ ] D + 152.3° (c 1.3, MeOH);

<sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, CD<sub>3</sub>OD) 5.35 (near t, 1H, H-5), 5.31 (ddd, 1H, J<sub>4,5</sub> = 3.0 Hz, J<sub>3eq</sub> = 7.0 Hz, J<sub>3ax,4</sub> = 10.0 Hz, H-4), 5.13 (ddd, 1H, J<sub>7,8a</sub> = 2.5 Hz, J<sub>7,8b</sub> = 4.0 Hz, J<sub>6,7</sub> = 9.5 Hz, H-7), 4.60 (dd, 1H, J<sub>gem</sub> = 12.5 Hz, H-8a), 4.49 (dd, 1H, J<sub>5,6</sub> = 1.0 Hz, H-6), 4.14 (dd, 1H, H-8b), 3.54 (t, 2H, J<sub>vic</sub> = 6.5 Hz, HOCH<sub>2</sub>), 2.69 - 2.53 (m, 2H, SCH<sub>2</sub>), 2.42 - 2.31 (m, 2H, COCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 2.24 - 2.21 (m, 2H, H-3ax, H-3eq), 2.05 - 1.95 (3s, 9H, 3Ac), 1.63 - 1.51 (m, 2H, COCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>, HOCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 1.39 - 1.36 (m, 4H, 2CH<sub>2</sub>), 1.23 (t, 3H, J<sub>vic</sub> = 7.5 Hz, SCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>);

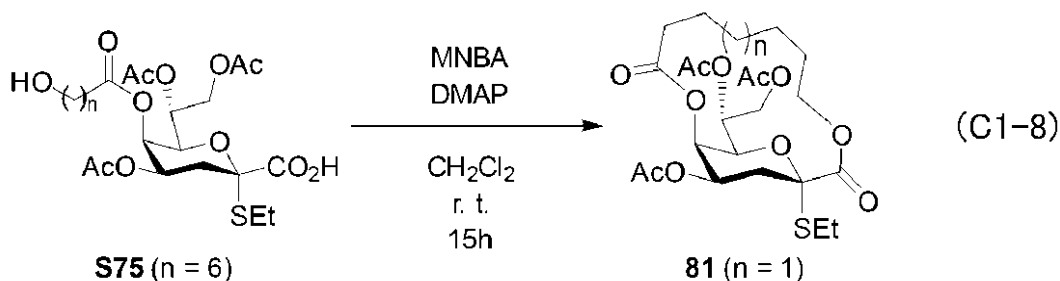
<sup>13</sup>C-NMR (125 MHz, CD<sub>3</sub>OD) 174.6, 172.3, 171.7, 171.5, 171.2, 86.1, 69.9, 69.2, 68.8, 65.7, 63.0, 62.9, 49.5, 49.3, 34.8, 33.5, 33.2, 29.9, 26.6, 25.9, 23.7, 20.8, 20.7, 20.6, 14.3;

【0250】

次に、DMAP (266 mg、2.18 mmol) と MNBA (468 mg、1.36 mmol) を CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (310 mL) に溶かした溶液に対し、化合物 S 7 5 (365 mg、681 μmol) の CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 溶液 (85.0 mL) を 2 時間かけて滴下した。CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (31.0 mL) を用いて洗いこみを行い、洗浄液を 30 分間かけて滴下した後、室温にて 15 時間攪拌した。反応終了を TLC (Acetone / n-Hexane = 1 / 2) で確認し、溶媒を留去した。残渣を CHCl<sub>3</sub> で抽出し、洗浄 (2 M 塩酸、水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水)、乾燥 (無水硫酸ナトリウム)、溶媒留去を行った。得られた残渣をゲル濾過カラムクロマトグラフィー (MeOH / CHCl<sub>3</sub> = 1 / 1)、フラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィー (Acetone / n-Hexane = 1 / 32 → 1 / 3) で精製し、化合物 8 1 (収量 317 mg, 収率 90%) を透明粘性液体として得た (下記式 (C 1 - 8) 参照)。

【0251】

【化 5 5】



【0252】

上記のようにして得られた化合物 8 1 の同定結果を以下に示す。

[ ] D + 155.5° (c 1.1, CHCl<sub>3</sub>);

<sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 5.34 (d, 1H, J<sub>4,5</sub> = 2.0 Hz, H-5), 5.24 (ddd, 1H, J<sub>3eq,4</sub> = 5.5 Hz, J<sub>3ax,4</sub> = 12.0 Hz, H-4), 5.04 (ddd, 1H, J<sub>7,8a</sub> = 2.5 Hz, J<sub>7,8b</sub> = 3.5 Hz, J<sub>6,7</sub> = 9.5 Hz, H-7), 4.55 (dd, 1H, J<sub>gem</sub> = 12.5 Hz, H-8a), 4.44 - 4.39 (m, 1H, CO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 4.36 (d, 1H, H-6), 4.16 - 4.12 (m, 2H, CO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 4.08 (dd, 1H, H-8b), 2.72 - 2.63 (m, 1H, SCH<sub>2</sub>), 2

10

20

30

40

50

. 51 - 2.38 (m, 4H, H-3ax, SCH<sub>2</sub>, OCOCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 2.22 - 2.15 (m, 1H, OCOCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 2.09 - 2.04 (m, 7H, 2Ac, H-3eq), 2.00 (s, 3H, Ac), 1.80 - 1.32 (m, 7H, CO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>, 3CH<sub>2</sub>), 1.22 (t, 3H, J<sub>v i c</sub> = 7.5 Hz, SCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>);

<sup>13</sup>C-NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 171.9, 170.5, 169.9, 169.8, 169.5, 88.7, 69.0, 68.8, 67.8, 67.6, 65.1, 62.0, 34.3, 33.4, 30.7, 28.5, 26.3, 25.2, 23.0, 20.8, 20.7, 13.8;

【0253】

10

[6-2] 二環性ウロソ酸求電子剤と求核剤との反応

そして、以上のようにして合成された1,4-シス体二環性ウロソ酸求電子剤と求核剤とを反応させて、二環性ウロソ酸求電子剤のC2位に求核剤を結合させ、二環性ウロソ酸誘導体を合成した(結合形成工程)。

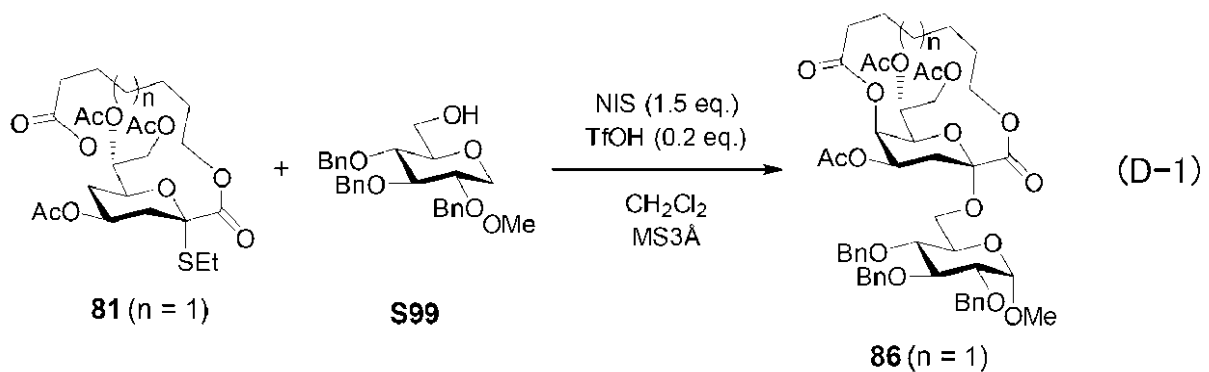
【0254】

まず、1,4-シス体二環性ウロソ酸求電子剤である化合物81(50.0mg、96.5μmol)と、求核剤としての化合物S99(44.8mg、96.5μmol)をCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(1.9mL)に溶かし、MS3(190mg)、NIS(32.6mg、145μmol)を加え、-40℃に冷却し、1時間撹拌した。その後、TfOH(1.7μL、19.3μmol)を加え、22時間撹拌した。反応終了をTLC(Acetone/Toluene=1/9,二重展開)で確認し、TEAで中和後、固形物をセライトにて濾別し、CHCl<sub>3</sub>にて洗浄した。濾液と洗液を合わせてCHCl<sub>3</sub>で希釈し、洗浄(チオ硫酸ナトリウム水溶液、飽和食塩水)、乾燥(無水硫酸ナトリウム)、溶媒留去後、得られた残渣をゲル濾過カラムクロマトグラフィー(MeOH/CHCl<sub>3</sub>=1/1)で精製し、化合物86(収量22.2mg、収率25%)を透明粘性液体として得た(下記式(D-1)参照)。

20

【0255】

【化56】



30

【0256】

40

上記のようにして得られた化合物86の同定結果を以下に示す。

[ ] D + 56.0° (c 1.2, CHCl<sub>3</sub>);

<sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 7.37 - 7.24 (m, 15H, 3Ph), 5.31 (near d, 1H, H-5a), 5.17 (ddd, 1H, J<sub>4,5</sub> = 2.0 Hz, J<sub>3eq,4</sub> = 5.5 Hz, J<sub>3ax,4</sub> = 12.0 Hz, H-4a), 5.00 - 4.97 (m, 2H, H-7a, PhCH<sub>2</sub>), 4.93 (d, 1H, J<sub>gem</sub> = 11.0 Hz, PhCH<sub>2</sub>), 4.80 (d, 1H, J<sub>gem</sub> = 11.0 Hz, PhCH<sub>2</sub>), 4.79 (d, 1H, J<sub>gem</sub> = 12.0 Hz, PhCH<sub>2</sub>), 4.67 (d, 1H, PhCH<sub>2</sub>), 4.68 (d, 1H, PhCH<sub>2</sub>), 4.61 (d, 1H, J<sub>1,2</sub> = 3.5 Hz, H-1b), 4.56 (d, 1H, PhCH<sub>2</sub>), 4.41 (dd

50



, 1 H,  $J_{7,8a} = 2.0 \text{ Hz}$ ,  $J_{gem} = 12.0 \text{ Hz}$ , H - 8 a a), 4.22 - 4.17 (m, 1 H,  $\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$ ), 4.14 - 4.10 (m, 1 H,  $\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$ ), 4.04 - 3.97 (m, 4 H, H - 6 a, H - 8 b a, H - 3 b, H - 6 a b), 3.91 (near t, 1 H, H - 5 b), 3.49 (dd, 1 H,  $J_{2,3} = 9.5 \text{ Hz}$ , H - 2 b), 3.43 - 3.39 (m, 4 H, H - 6 b b,  $\text{OCH}_3$ ), 3.29 (near t, 1 H, H - 4 b), 2.50 - 2.38 (m, 2 H,  $\text{OCOCH}_2\text{CH}_2$ ), 2.27 (t, 1 H,  $J_{gem} = 12.5 \text{ Hz}$ , H - 3 a x a), 2.06 - 1.97 (m, 7 H, H - 3 e q a, 2 Ac), 1.89 (s, 3 H, Ac), 1.75 - 1.55 (m, 8 H, 4  $\text{CH}_2$ );

$^{13}\text{C}$ -NMR (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 172.1, 170.5, 170.0, 169.7, 167.6, 138.6, 138.1, 128.5, 128.4, 128.4, 128.1, 128.0, 128.0, 127.8, 127.6, 99.1, 97.7, 82.2, 79.8, 78.4, 75.8, 74.9, 73.3, 69.6, 69.1, 68.2, 68.0, 67.0, 64.9, 63.5, 62.2, 55.1, 34.4, 32.5, 30.7, 29.7, 28.6, 26.0, 25.1, 20.9, 20.8, 20.7;

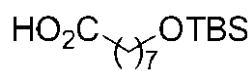
【0257】

(実施例11)

本実施例では、化合物S91の代わりに化合物S92を用いるとともに、化合物S92を用いる工程での反応時間を1時間とし、上記式(C1-7)に示す工程に対応する工程での反応時間を36時間とし、上記式(C1-8)に示す工程に対応する工程での反応時間を18時間とした以外は、前記実施例10と同様にして、二環性ウロソン酸求電子剤を製造し、当該二環性ウロソン酸求電子剤を用い、かつ、二環性ウロソン酸求電子剤から二環性ウロソン酸誘導体を得る反応での反応温度を $-60^\circ\text{C}$ とし反応時間を25時間に変更した以外は、前記実施例10と同様にして、二環性ウロソン酸誘導体を製造した。本実施例で製造した二環性ウロソン酸求電子剤、二環性ウロソン酸誘導体は、それぞれ、化合物82、化合物87であり、これらは、いずれも、架橋基を含む環構造として15員環の環構造を有する化合物であった。

【0258】

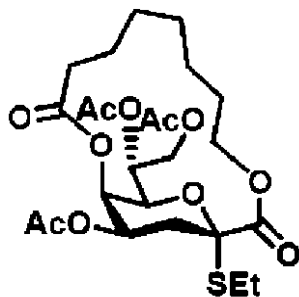
【化57】



S92

【0259】

【化58】



82

10

20

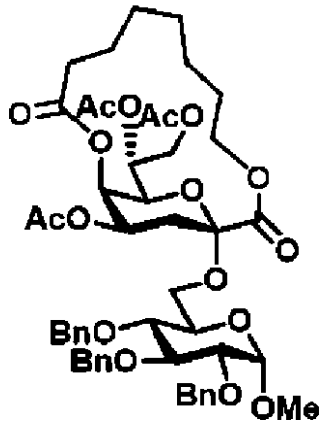
30

40

50

【 0 2 6 0 】

【 化 5 9 】



87

10

【 0 2 6 1 】

二環性ウロソン酸求電子剤である化合物 8 2 の同定結果を以下に示す。

20

[ ]D + 143.3° (c 1.0, CHCl<sub>3</sub>);  
<sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 5.34 (near d, 1H, H-5), 5.26 (ddd, 1H, J<sub>4,5</sub> = 2.5 Hz, J<sub>3eq,4</sub> = 5.0 Hz, J<sub>3ax,4</sub> = 12.5 Hz, H-4), 5.12 (ddd, 1H, J<sub>7,8a</sub> = 2.5 Hz, J<sub>7,8b</sub> = 3.5 Hz, J<sub>6,7</sub> = 9.5 Hz, H-7), 4.57 (dd, 1H, J<sub>gem</sub> = 12.5 Hz, H-8a), 4.47 (ddd, 1H, J<sub>vic1</sub> = 3.0 Hz, J<sub>vic2</sub> = 8.0 Hz, J<sub>gem</sub> = 11.0 Hz, CO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 4.40 (d, 1H, H-6), 4.16 - 4.08 (m, 2H, CO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>, H-8b), 2.72 - 2.63 (m, 1H, SCH<sub>2</sub>), 2.52 - 2.31 (m, 5H, SCH<sub>2</sub>, H-3ax, OCOCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 2.11 (dd, 1H, J<sub>gem</sub> = 13.5 Hz, H-3eq), 2.09 - 1.99 (3s, 9H, 3Ac), 1.77 - 1.36 (m, 10H, 5CH<sub>2</sub>), 1.22 (t, 3H, J<sub>vic</sub> = 7.5 Hz, SCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>);  
<sup>13</sup>C-NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 172.3, 170.5, 169.9, 169.7, 169.6, 87.3, 77.6, 68.7, 67.8, 67.6, 66.7, 64.8, 62.0, 33.8, 33.1, 28.7, 27.8, 27.4, 25.8, 24.2, 22.8, 20.8, 20.7, 13.8;

30

【 0 2 6 2 】

二環性ウロソン酸誘導体である化合物 8 7 の同定結果を以下に示す。

40

[ ]D + 52.3° (c 1.9, CHCl<sub>3</sub>);  
<sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, CHCl<sub>3</sub>) 7.37 - 7.25 (m, 15H, 3Ph), 5.30 (near d, 1H, H-5a), 5.20 (ddd, 1H, J<sub>4,5</sub> = 2.5 Hz, J<sub>3eq,4</sub> = 5.5 Hz, J<sub>3ax,4</sub> = 12.5 Hz, H-4a), 5.06 (ddd, 1H, J<sub>7,8a</sub> = 2.0 Hz, J<sub>7,8b</sub> = 4.5 Hz, J<sub>6,7</sub> = 9.0 Hz, H-7a), 4.98 (d, 1H, J<sub>gem</sub> = 11.0 Hz, PhCH<sub>2</sub>), 4.93 (d, 1H, J<sub>gem</sub> = 11.0 Hz, PhCH<sub>2</sub>), 4.81 (d, 1H, PhCH<sub>2</sub>), 4.79 (d, 1H, J<sub>gem</sub> = 12.0 Hz, PhCH<sub>2</sub>), 4.68 (d, 1H, PhCH<sub>2</sub>), 4.61 (d, 1H, J<sub>1,2</sub> = 3.5 Hz, H-1b), 4.56 (d, 1H, PhCH<sub>2</sub>), 4.44 (dd, 1H, J<sub>gem</sub> = 12.5 Hz, H-8aa), 4.27 - 4.23 (m, 1H, CO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 4.09 - 4.06 (m, 2H, H-6a, CO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 4.04 - 3.97 (m, 3H

50

, H - 8 b a , H - 3 b , H - 6 a b ) , 3 . 9 0 ( n e a r t , 1 H , H - 5 b ) , 3 . 4 9 ( d d , 1 H , J <sub>2 , 3</sub> = 9 . 5 H z , H - 2 b ) , 3 . 4 2 ( s , 3 H , O C H <sub>3</sub> ) , 3 . 3 9 ( d d , 1 H , J <sub>5 , 6 b</sub> = 7 . 5 H z , J <sub>g e m</sub> = 1 0 . 0 H z , H - 6 b b ) , 3 . 2 8 ( n e a r t , 1 H , H - 4 b ) , 2 . 4 2 - 2 . 3 1 ( m , 2 H , O C O C H <sub>2</sub> C H <sub>2</sub> ) , 2 . 2 7 ( t , 1 H , J <sub>g e m</sub> = 1 2 . 5 H z , H - 3 a x a ) , 2 . 0 4 - 1 . 9 6 ( m , 7 H , H - 3 e q a , 2 A c ) , 1 . 8 8 ( s , 3 H , A c ) , 1 . 7 4 - 1 . 4 3 ( m , 1 0 H , 5 C H <sub>2</sub> ) ;

<sup>13</sup>C - NMR ( 1 2 5 M H z , C D C l <sub>3</sub> ) 1 7 2 . 6 , 1 7 0 . 5 , 1 7 0 . 0 , 1 6 9 . 8 , 1 6 7 . 4 , 1 3 8 . 6 , 1 3 8 . 1 , 1 2 8 . 5 , 1 2 8 . 4 , 1 2 8 . 4 , 1 2 8 . 1 , 1 2 8 . 0 , 1 2 7 . 9 , 1 2 7 . 8 , 1 2 7 . 6 , 9 9 . 0 , 9 7 . 6 , 8 2 . 2 , 7 9 . 8 , 7 8 . 4 , 7 5 . 8 , 7 4 . 9 , 7 3 . 2 , 6 9 . 6 , 6 8 . 9 , 6 8 . 0 , 6 6 . 8 , 6 6 . 7 , 6 4 . 6 , 6 3 . 4 , 6 2 . 2 , 5 5 . 1 , 3 3 . 7 , 3 2 . 2 , 2 9 . 7 , 2 8 . 2 , 2 7 . 8 , 2 6 . 5 , 2 6 . 3 , 2 4 . 5 , 2 0 . 8 , 2 0 . 8 , 2 0 . 7 ;

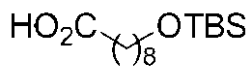
【 0 2 6 3 】

( 実 施 例 1 2 )

本実施例では、化合物 S 9 1 の代わりに化合物 S 9 3 を用いるとともに、化合物 S 9 3 を用いる工程での反応時間を 2 時間とし、上記式 ( C 1 - 6 ) に示す工程に対応する工程での反応時間を 3 0 分間とし、上記式 ( C 1 - 7 ) に示す工程に対応する工程での反応時間を 4 6 時間とし、上記式 ( C 1 - 8 ) に示す工程に対応する工程での反応時間を 2 5 時間とした以外は、前記実施例 1 0 と同様にして、二環性ウロソン酸求電子剤を製造し、当該二環性ウロソン酸求電子剤を用い、かつ、二環性ウロソン酸求電子剤から二環性ウロソン酸誘導体を得る反応での反応温度を - 7 0 とし反応時間を 2 8 時間に変更した以外は、前記実施例 1 0 と同様にして、二環性ウロソン酸誘導体を製造した。本実施例で製造した二環性ウロソン酸求電子剤、二環性ウロソン酸誘導体は、それぞれ、化合物 8 3 、化合物 8 8 であり、これらは、いずれも、架橋基を含む環構造として 1 6 員環の環構造を有する化合物であった。

【 0 2 6 4 】

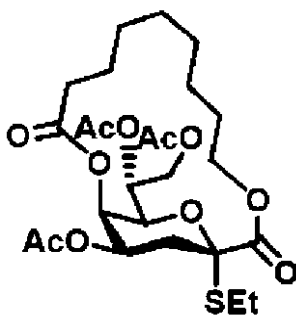
【 化 6 0 】



S93

【 0 2 6 5 】

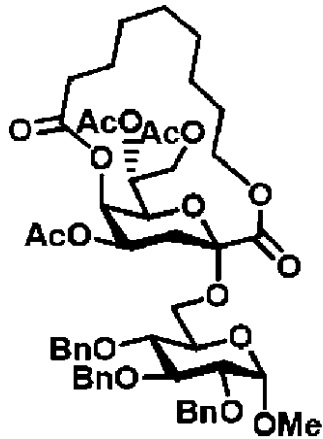
【 化 6 1 】



83

【 0 2 6 6 】

## 【化 6 2】



88

10

## 【 0 2 6 7】

二環性ウロソン酸求電子剤である化合物 8 3 の同定結果を以下に示す。

[ ] D + 144.2° (c 1.6, CHCl<sub>3</sub>);

<sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 5.37 (near d, 1H, H-5), 5.32 (ddd, 1H, J<sub>4,5</sub> = 2.5 Hz, J<sub>3eq,4</sub> = 5.0 Hz, J<sub>3ax,4</sub> = 12.5 Hz, H-4), 5.15 (ddd, 1H, J<sub>7,8a</sub> = 2.5 Hz, J<sub>7,8b</sub> = 3.5 Hz, J<sub>6,7</sub> = 10.0 Hz, H-7), 4.60 (dd, 1H, J<sub>gem</sub> = 12.5 Hz, H-8a), 4.46 - 4.24 (m, 3H, H-6, CO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 4.12 (dd, 1H, H-8b), 2.70 - 2.50 (m, 2H, SCH<sub>2</sub>), 2.49 - 2.36 (m, 3H, H-3ax, OCOCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 2.21 (dd, 1H, J<sub>3eq,4</sub> = 5.0 Hz, J<sub>gem</sub> = 14.0 Hz, H-3eq), 2.09 - 1.99 (3s, 9H, 3Ac), 1.72 - 1.30 (m, 12H, 6CH<sub>2</sub>), 1.21 (t, 3H, J<sub>vic</sub> = 7.5 Hz, SCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>);

20

<sup>13</sup>C-NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 172.2, 170.5, 169.9, 169.7, 168.9, 85.3, 77.6, 68.3, 67.7, 67.4, 66.3, 64.7, 62.0, 34.6, 32.7, 29.3, 28.8, 28.2, 28.0, 27.9, 25.4, 24.2, 22.6, 20.8, 20.8, 20.7, 13.9;

30

HRMS (ESI) m/z found [M + Na]<sup>+</sup> 569.2024, C<sub>25</sub>H<sub>38</sub>O<sub>11</sub>S calcd for [M + Na]<sup>+</sup> 569.2027.

## 【 0 2 6 8】

二環性ウロソン酸誘導体である化合物 8 8 の同定結果を以下に示す。

[ ] D + 61.1° (c 1.9, CHCl<sub>3</sub>);

<sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 7.40 - 7.25 (m, 15H, 3Ph), 5.34 (br s, 1H, H-5a), 5.27 (ddd, 1H, J<sub>4,5</sub> = 3.0 Hz, J<sub>3eq,4</sub> = 5.0 Hz, J<sub>3ax,4</sub> = 12.5 Hz, H-4a), 5.11 (ddd, 1H, J<sub>7,8a</sub> = 2.5 Hz, J<sub>7,8b</sub> = 4.5 Hz, J<sub>6,7</sub> = 9.5 Hz, H-7a), 4.98 (d, 1H, J<sub>gem</sub> = 11.0 Hz, PhCH<sub>2</sub>), 4.92 (d, 1H, J<sub>gem</sub> = 11.0 Hz, PhCH<sub>2</sub>), 4.80 (d, 1H, PhCH<sub>2</sub>), 4.79 (d, 1H, J<sub>gem</sub> = 12.0 Hz, PhCH<sub>2</sub>), 4.67 (d, 1H, PhCH<sub>2</sub>), 4.61 (d, 1H, J<sub>1,2</sub> = 3.5 Hz, H-1b), 4.56 (d, 1H, PhCH<sub>2</sub>), 4.47 (dd, 1H, J<sub>gem</sub> = 12.5 Hz, H-8aa), 4.36 - 4.32 (m, 1H, CO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 4.15 (d, 1H, H-6a), 4.10 - 4.05 (m, 1H, CO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 4.03 -

40

50

3.99 (m, 2H, H-8ba, H-3b), 3.92 (near d, 1H, H-6ab), 3.88 (near t, 1H, H-5b), 3.48 (dd, 1H,  $J_{2,3} = 9.5 \text{ Hz}$ , H-2b), 3.42 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 3.40 (dd, 1H,  $J_{5,6b} = 7.5 \text{ Hz}$ ,  $J_{gem} = 10.0 \text{ Hz}$ , H-6bb), 3.26 (t, 1H,  $J_{3,4} = J_{4,5} = 9.5 \text{ Hz}$ , H-4b), 2.48 - 2.43 (m, 1H,  $\text{OCOCH}_2\text{CH}_2$ ), 2.38 - 2.32 (m, 1H,  $\text{OCOCH}_2\text{CH}_2$ ), 2.21 (t, 1H,  $J_{gem} = 12.5 \text{ Hz}$ , H-3axa), 2.05 (dd, 1H, H-3eqa), 1.99 - 1.88 (3s, 9H, 3Ac), 1.75 - 1.61 (m, 4H,  $\text{OCOCH}_2\text{CH}_2$ ,  $\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$ ), 1.48 - 1.26 (m, 8H, 4 $\text{CH}_2$ );

10

$^{13}\text{C}$ -NMR (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 172.5, 170.5, 169.9, 169.8, 167.2, 138.6, 138.1, 129.0, 128.6, 128.5, 128.4, 128.4, 128.1, 128.0, 128.0, 127.8, 127.7, 98.9, 97.6, 82.2, 79.8, 79.2, 78.3, 77.6, 75.8, 74.9, 73.2, 69.6, 68.6, 68.0, 66.6, 66.3, 64.7, 63.5, 62.2, 55.1, 34.5, 32.3, 28.5, 27.8, 27.6, 27.3, 25.8, 24.2, 20.8, 20.8, 20.7;

【0269】

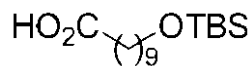
(実施例13)

本実施例では、化合物S91の代わりに化合物S94を用いるとともに、化合物S94を用いる工程での反応時間を1.5時間とし、上記式(C1-6)に示す工程に対応する工程での反応時間を30分間とし、上記式(C1-7)に示す工程に対応する工程での反応時間を46時間とした以外は、前記実施例10と同様にして、二環性ウロソン酸求電子剤を製造し、当該二環性ウロソン酸求電子剤を用い、かつ、二環性ウロソン酸求電子剤から二環性ウロソン酸誘導体を得る反応での反応温度を $-80^\circ\text{C}$ とし反応時間を35時間に変更した以外は、前記実施例10と同様にして、二環性ウロソン酸誘導体を製造した。本実施例で製造した二環性ウロソン酸求電子剤、二環性ウロソン酸誘導体は、それぞれ、化合物84、化合物89であり、これらは、いずれも、架橋基を含む環構造として17員環の環構造を有する化合物であった。

20

【0270】

【化63】

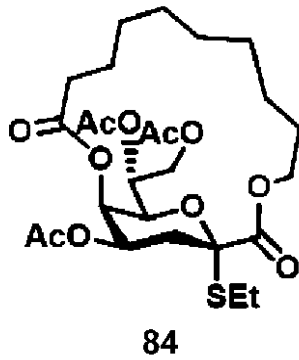


**S94**

【0271】

30

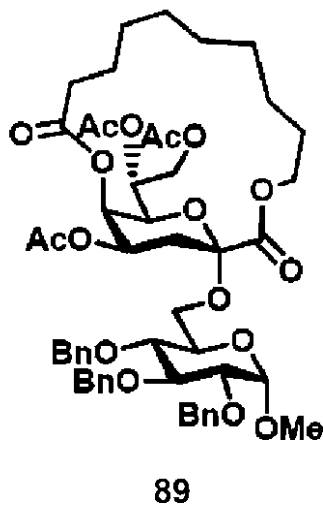
## 【化 6 4】



10

## 【 0 2 7 2】

## 【化 6 5】



20

## 【 0 2 7 3】

30

二環性ウロソン酸求電子剤である化合物 84 の同定結果を以下に示す。

[ ] D + 158.7° (c 1.0, CHCl<sub>3</sub>) ;

<sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 5.37 - 5.33 (m, 2H, H-4, H-5), 5.18 (dt, 1H, J<sub>7,8a</sub> = J<sub>7,8b</sub> = 3.0 Hz, J<sub>6,7</sub> = 9.5 Hz, H-7), 4.63 (dd, 1H, J<sub>gem</sub> = 12.5 Hz, H-8a), 4.47 (dd, 1H, J<sub>5,6</sub> = 1.0 Hz, H-6), 4.44 - 4.19 (m, 2H, CO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 4.13 (dd, 1H, H-8b), 2.68 - 2.51 (m, 2H, SCH<sub>2</sub>), 2.42 - 2.29 (m, 3H, H-3ax, OCOCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 2.23 (dd, 1H, J<sub>3eq,4</sub> = 4.5 Hz, J<sub>gem</sub> = 13.5 Hz, H-3eq), 2.09 - 1.99 (3s, 9H, 3Ac), 1.77 - 1.26 (m, 14H, 7CH<sub>2</sub>), 1.21 (t, 3H, J<sub>vic</sub> = 8.0 Hz, SCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>);

<sup>13</sup>C-NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 173.1, 170.5, 169.9, 169.6, 168.1, 84.6, 69.5, 68.2, 67.7, 7.3, 66.2, 64.4, 61.9, 53.8, 33.9, 32.3, 31.7, 30.9, 29.7, 29.3, 29.0, 28.5, 28.3, 28.0, 27.9, 26.7, 25.3, 22.5, 20.8, 20.8, 20.7, 13.8;

40

HRMS (ESI) m/z found [M + Na]<sup>+</sup> 583.2184, C<sub>26</sub>H<sub>40</sub>O<sub>11</sub>S calcd for [M + Na]<sup>+</sup> 583.2184.

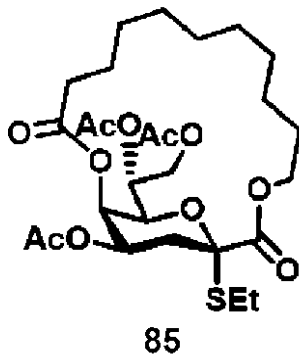
## 【 0 2 7 4】

二環性ウロソン酸誘導体である化合物 89 の同定結果を以下に示す。

50



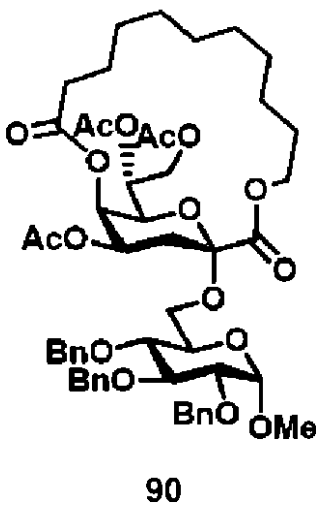
【化 6 7】



10

【 0 2 7 8】

【化 6 8】



20

【 0 2 7 9】

二環性ウロソン酸求電子剤である化合物 85 の同定結果を以下に示す。

30

[ ] D + 175.6° (c 1.1, CHCl<sub>3</sub>) ;

<sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 5.37 - 5.34 (m, 2H, H-4, H-5), 5.24 (ddd, 1H, J<sub>7,8a</sub> = 2.5 Hz, J<sub>7,8b</sub> = 3.5 Hz, J<sub>6,7</sub> = 9.5 Hz, H-7), 4.62 (dd, 1H, J<sub>gem</sub> = 12.5 Hz, H-8a), 4.57 - 4.52 (m, 1H, CO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 4.48 (near dd, 1H, H-6), 4.14 (dd, 1H, H-8b), 4.08 - 4.04 (m, 1H, CO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 2.67 - 2.44 (m, 2H, SCH<sub>2</sub>, OC OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 2.30 - 2.23 (m, 3H, H-3ax, H-3eq, OC OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 2.08 - 1.99 (3s, 9H, 3Ac), 1.71 - 1.60 (m, 4H, CO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>, OC OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 1.48 - 1.28 (m, 12H, 6CH<sub>2</sub>), 1.21 (t, 3H, J<sub>vic</sub> = 7.5 Hz, SCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>) ;

40

<sup>13</sup>C-NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 172.8, 170.4, 169.8, 169.6, 167.8, 84.6, 77.2, 68.2, 67.7, 67.3, 65.3, 64.2, 61.9, 34.1, 32.3, 28.2, 28.1, 28.0, 27.6, 27.1, 24.9, 24.3, 22.5, 20.8, 20.7, 20.7, 13.8 ;

【 0 2 8 0】

二環性ウロソン酸誘導体である化合物 90 の同定結果を以下に示す。

[ ] D + 50.2° (c 1.5, CHCl<sub>3</sub>) ;

50



$^1\text{H-NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 7.37 - 7.26 (m, 15 H, 3 Ph), 5.33 (br s, 1 H, H-5a), 5.29 (near ddd, 1 H, H-4a), 5.16 (ddd, 1 H,  $J_{7,8a} = 2.5 \text{ Hz}$ ,  $J_{7,8b} = 4.5 \text{ Hz}$ ,  $J_{6,7} = 9.5 \text{ Hz}$ ), 4.99 (d, 1 H,  $J_{gem} = 11.0 \text{ Hz}$ ,  $\text{PhCH}_2$ ), 4.91 (d, 1 H,  $J_{gem} = 11.0 \text{ Hz}$ ,  $\text{PhCH}_2$ ), 4.81 (d, 1 H,  $\text{PhCH}_2$ ), 4.79 (d, 1 H,  $\text{PhCH}_2$ ), 4.67 (d, 1 H,  $\text{PhCH}_2$ ), 4.54 (d, 1 H,  $J_{1,2} = 3.5 \text{ Hz}$ , H-1b), 4.51 (dd, 1 H,  $J_{gem} = 12.5 \text{ Hz}$ , H-8aa), 4.32 - 4.28 (m, 1 H,  $\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$ ), 4.17 (d, 1 H, H-6a), 4.11 - 4.06 (m, 2 H, H-8ba,  $\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$ ), 4.00 (t, 2 H,  $J_{2,3} = J_{3,4} = 9.5 \text{ Hz}$ , H-3b), 3.85 - 3.79 (m, 2 H, H-5b, H-6ab), 3.47 - 3.42 (m, 5 H, H-2b, H-6bb,  $\text{OCH}_3$ ), 3.25 (t, 1 H,  $J_{4,5} = 9.5 \text{ Hz}$ , H-4b), 2.45 (dd, 1 H,  $J_{vic} = 7.5 \text{ Hz}$ ,  $J_{gem} = 14.5 \text{ Hz}$ ,  $\text{OCOCH}_2\text{CH}_2$ ), 2.24 (dd, 1 H,  $\text{OCOCH}_2\text{CH}_2$ ), 2.16 (dd, 1 H,  $J_{3eq,4} = 5.0 \text{ Hz}$ ,  $J_{gem} = 12.5 \text{ Hz}$ , H-3eqa), 2.10 (t, 1 H,  $J_{3ax,4} = 12.5 \text{ Hz}$ , H-3axa), 1.98 - 1.88 (3s, 9 H, 3 Ac), 1.70 - 1.61 (m, 4 H,  $\text{OCOCH}_2\text{CH}_2$ ,  $\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$ ), 1.43 - 1.25 (m, 12 H, 6  $\text{CH}_2$ );

$^{13}\text{C-NMR}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 173.0, 170.4, 169.9, 169.7, 166.6, 138.6, 138.0, 138.0, 128.5, 128.4, 128.4, 128.1, 128.0, 128.0, 127.9, 127.8, 127.7, 98.4, 97.6, 82.2, 79.8, 78.3, 75.8, 75.0, 73.3, 69.6, 68.4, 68.0, 66.6, 65.4, 64.4, 63.4, 62.1, 55.1, 34.1, 32.2, 29.7, 28.1, 27.9, 27.8, 27.5, 27.0, 27.0, 24.7, 24.3, 20.8, 20.7, 20.7;

10

20

30

40

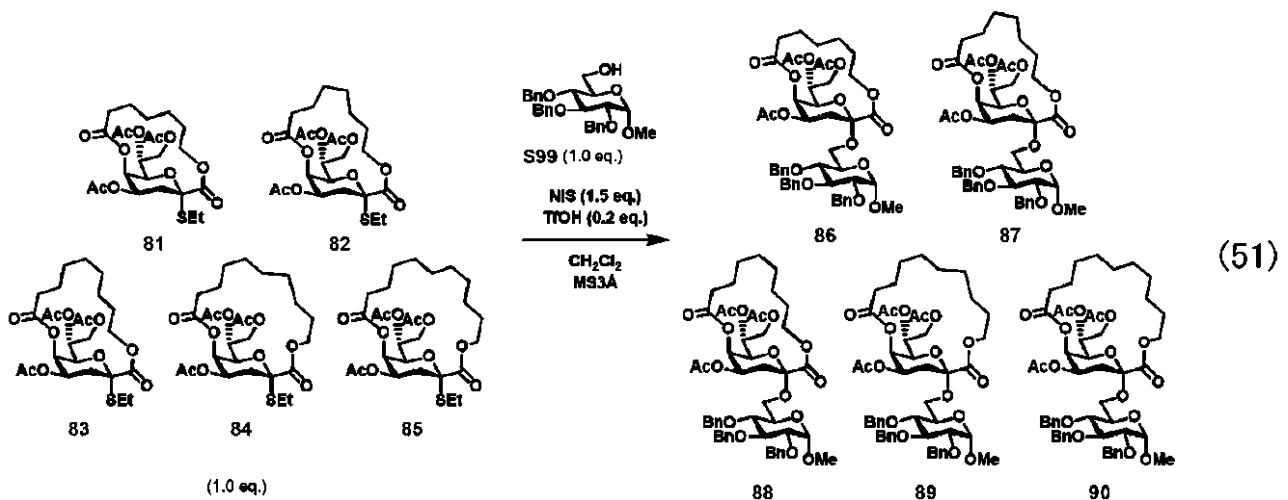
50

## 【0281】

前記実施例10～14について、二環性ウロソン酸求電子剤から二環性ウロソン酸誘導体を得る反応の化学反応式を下記式(51)にまとめて示し、二環性ウロソン酸求電子剤から二環性ウロソン酸誘導体を得る反応の反応条件および反応結果を表1にまとめて示す。

## 【0282】

## 【化69】





すなわち、まず、3 モレキュラーシーブおよびNISを、化合物3（非置換体：R = H）または化合物14（置換体：R = Cl）と化合物12とをCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>に溶解させた溶液に、周囲温度で加えた。0 で1時間攪拌した後、TfOH（トリフルオロメタンスルホン酸）を所定温度で混合物に添加し、反応混合物を所定温度で所定時間攪拌した。

【0289】

その後、反応混合物を飽和NaHCO<sub>3</sub>水溶液でクエンチし、セライト（登録商標）パッドで濾過し、パッドをCHCl<sub>3</sub>で洗浄した。濾液と洗浄液とを合わせて、飽和Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub>水溶液とブラインで洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥し、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で溶出液としてCHCl<sub>3</sub>/n-ヘキサン/MeOH（150：20：1～150：15：1）を用いて精製し、グリコシド化合物（二環性ウロソン酸誘導体）を得た。

10

反応条件および収率を表2にまとめて示す。

【0290】

【表2】

表 2

化合物	R	反応温度	反応時間	α体収率
3	H	-40℃	6.5時間	75%
14	Cl	-40℃	10分間	84%
14	Cl	-60℃	2時間	93%

20

【0291】

表2から明らかのように、二環性ウロソン酸求電子剤が、架橋基にハロゲン原子が導入されたもの、特に、-CCl<sub>2</sub>-の化学構造を備えるものであると、より低温、より短時間の反応で、選択性を100%に維持しつつ、収率をより高いものとすることができた。

【0292】

[8] 種々の求核剤を用いた場合の反応性についての考察

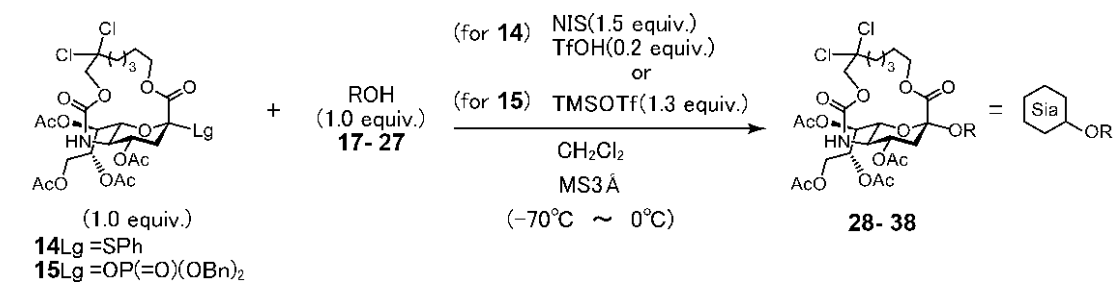
種々の求核剤を用いた場合の結合形成工程での反応性を調べた。

30

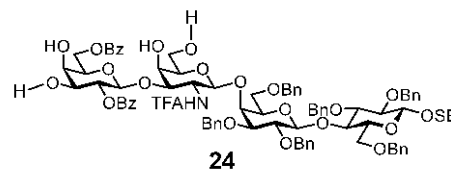
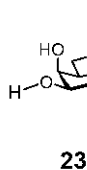
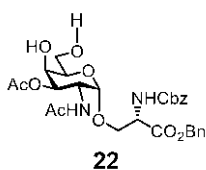
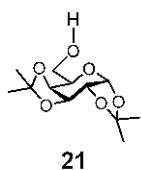
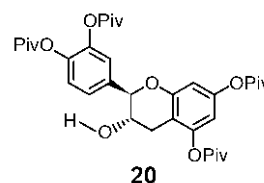
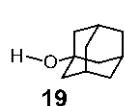
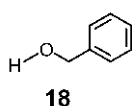
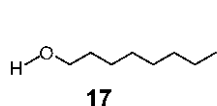
すなわち、下記式(X9)に示すように、二環性ウロソン酸求電子剤として化合物14または化合物15を用いるとともに、求核剤として化合物17～化合物27を用いた場合の反応性を調べた。

【0293】

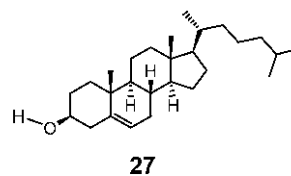
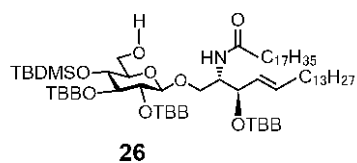
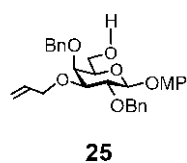
【化 7 1】



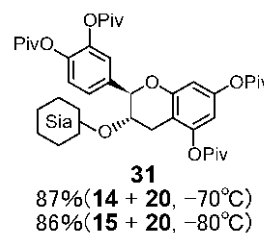
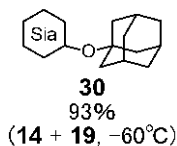
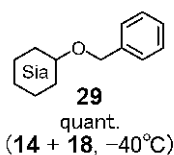
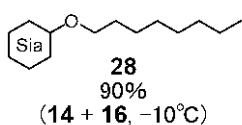
10



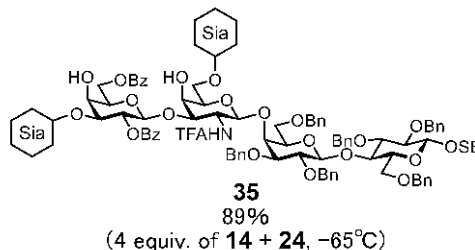
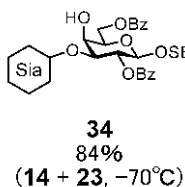
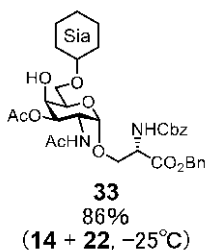
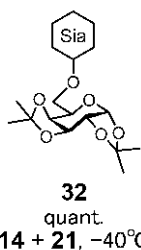
20



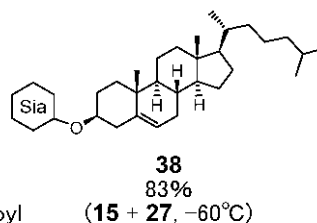
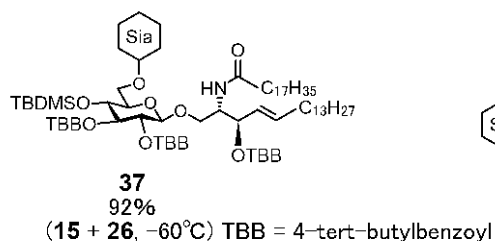
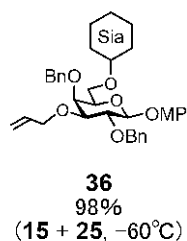
(X9)



30



40



その結果、上記式 (X 9) 中に示すように、求核剤が比較的単純な化学構造を有するもの、比較的複雑な (嵩高い) 化学構造を有するもののいずれであっても、高い収率で、二環性ウロソン酸求電子剤の C 2 位に求核剤が結合した二環性ウロソン酸誘導体を得ることができた。

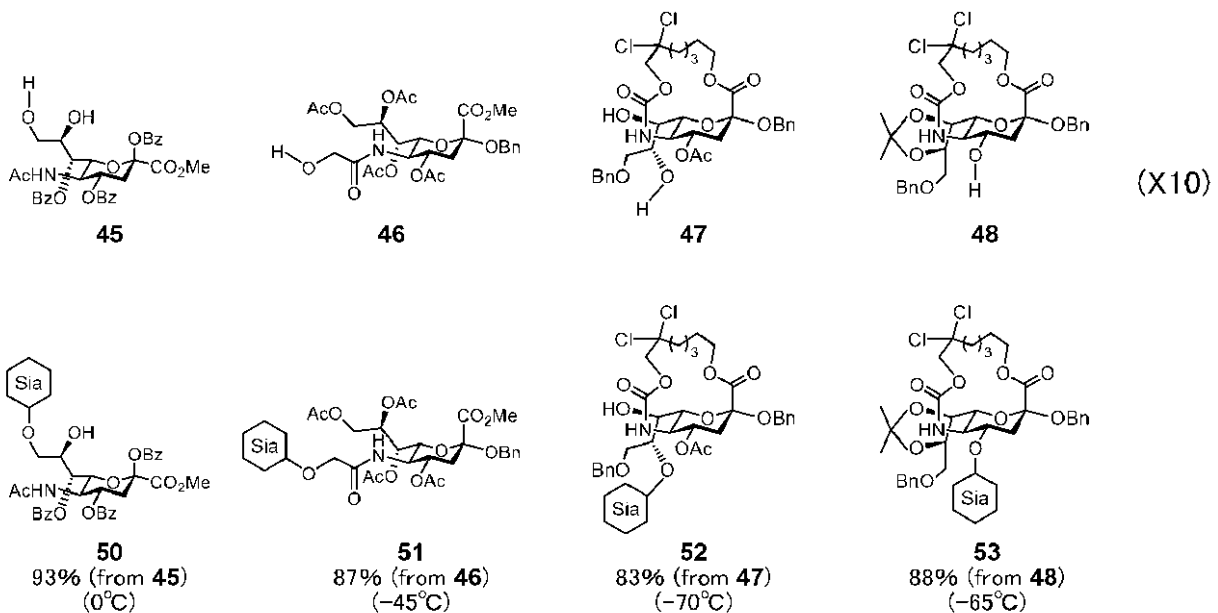
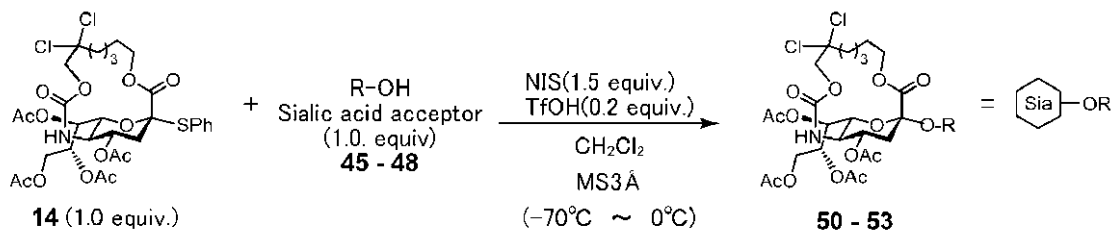
【0295】

[9] グリカン (糖鎖) を構成するシアル酸のタンデム配列の構築についての考察

下記式 (X 10) に示すように、化合物 14 に対し、求核剤として化合物 45 ~ 化合物 48 を用いたグリコシル化反応を行い、グリカン (糖鎖) を構成するシアル酸のタンデム配列の構築について考察した。

【0296】

【化72】



【0297】

その結果、上記式 (X 10) に示すように、化合物 14 は、化合物 45 および化合物 46 の一級ヒドロキシ基をグリコシル化して、(2, 9) および (2, 11) 結合の二量体である化合物 50 および化合物 51 を高収率で合成することができた。

【0298】

また、C 8 位の -OH と C 5 位のアミノ基との間の水素結合解消により、高反応性であると期待される大環状化求核剤である化合物 47 を用いて反応を行ったところ、(2, 8) シアリルグリコシド (化合物 52) が高収率で合成された。同様に、大環状化求核剤である化合物 48 を用いて反応を行ったところ、4 位の -OH で高収率のグリコシル化をもたらし、88% という高い収率で化合物 53 を得ることができた。

【0299】

[10] オリゴシアル酸の製造についての考察

下記式 (X 16) に示すように、結合形成工程を繰り返し行うことにより、オリゴシアル酸の製造について考察した。

10

20

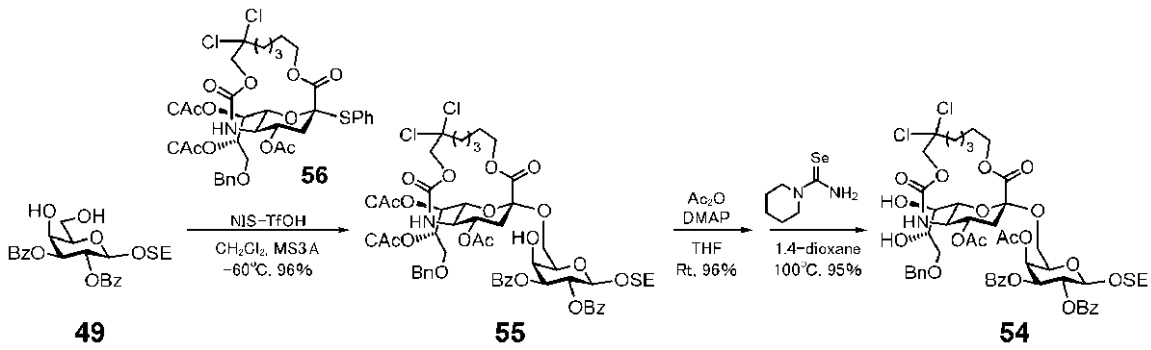
30

40

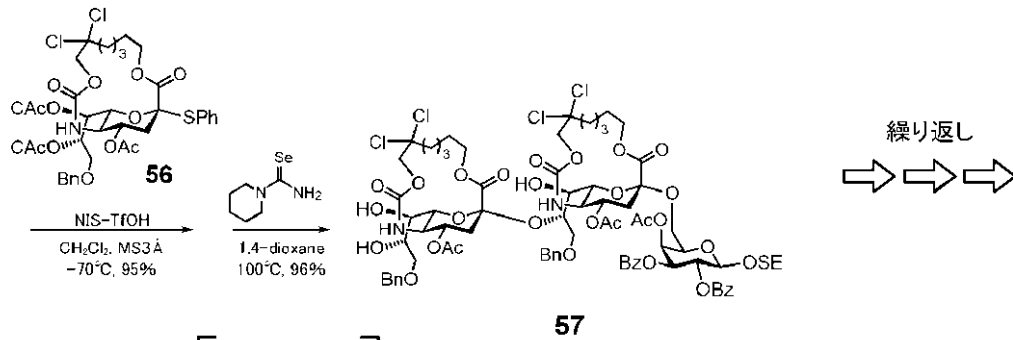
50

【 0 3 0 0 】

【 化 7 3 】

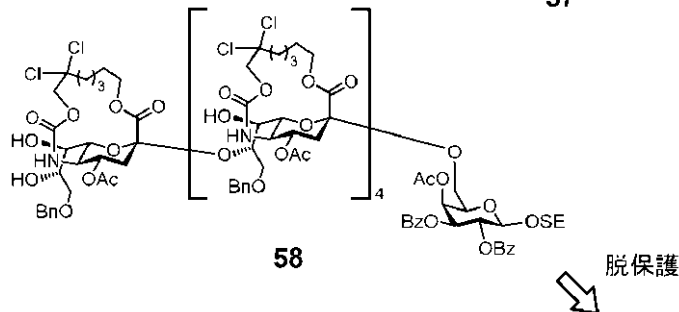


10

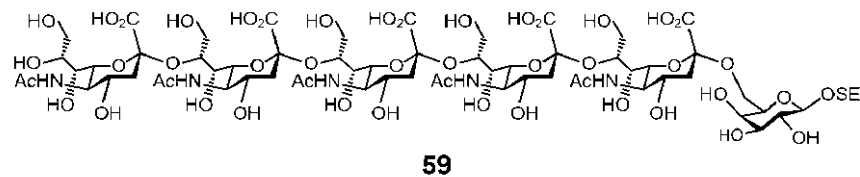


(X16)

20



30

 $\alpha(2, 8)$ -linked pentasialyl galactoside

【 0 3 0 1 】

より具体的には、まず、求核剤として化合物 49、二環性シアル酸求電子剤として化合物 56 を用いて、結合形成工程を行い、体としての化合物 55 を得た。その後、アセチル基による水酸基の保護、クロロアセチル基の選択的な脱保護を行い、化合物 54 を得た。その後、化合物 54 を求核剤、化合物 56 を二環性シアル酸求電子剤として用いて、結合形成工程を行い、さらに、クロロアセチル基の選択的な脱保護を行うことにより、体としての化合物 57 を得た。その後、上記の得られた化合物 57 に対して、上記のような処理を繰り返し行うことにより、化合物 58 を得、その後、架橋基の脱離、脱保護を行うことにより、(2, 8) 結合のオリゴシアル酸である (2, 8) 結合 - ペンタシアロシドとしての化合物 59 を高い収率で得ることができた。

40

【 0 3 0 2 】

[ 1 1 ] ガングリオシドアナログの製造についての考察

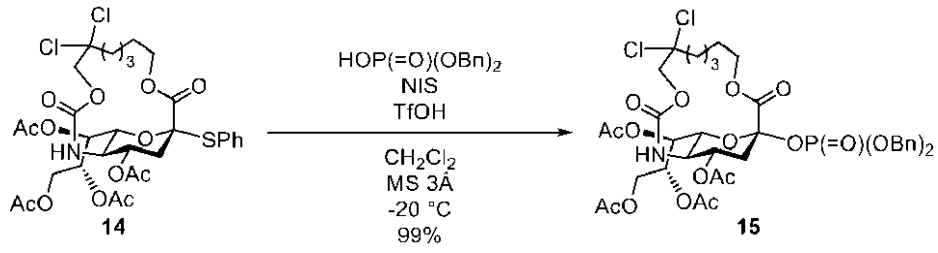
下記式 (X14)、下記式 (X15) に示すように、化合物 14 を用いて、ガングリオ

50

シドアナログの製造について考察した。

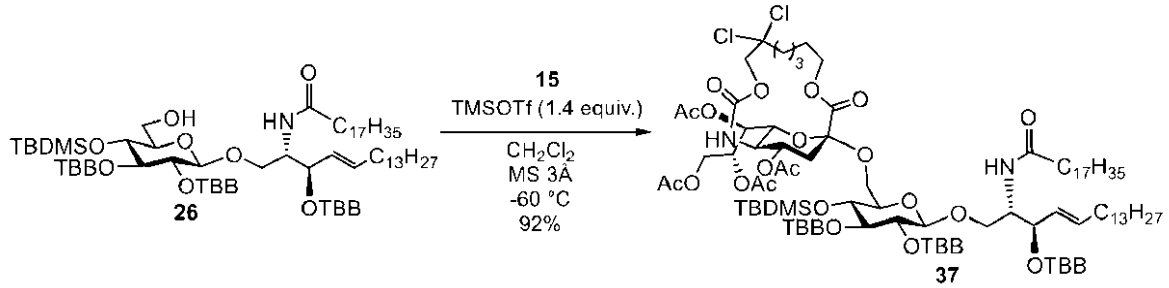
【 0 3 0 3 】

【 化 7 4 】



10

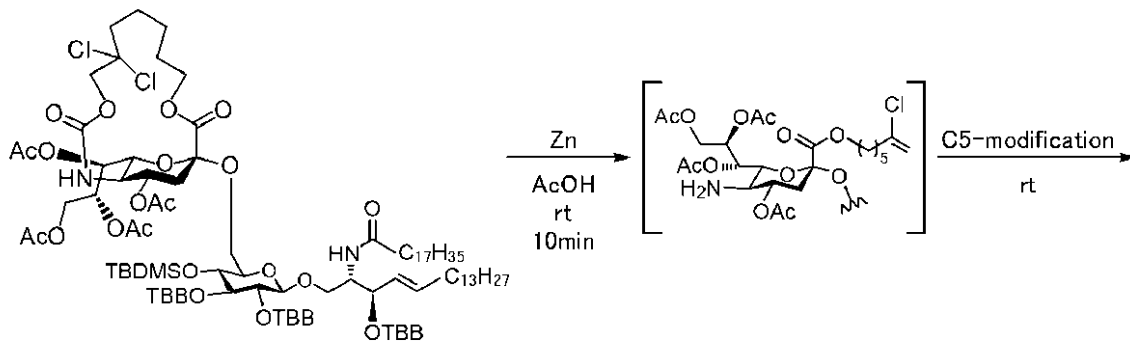
(X14)



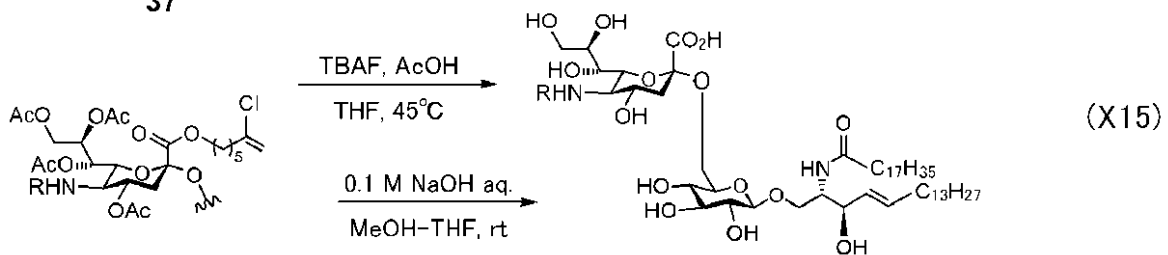
20

【 0 3 0 4 】

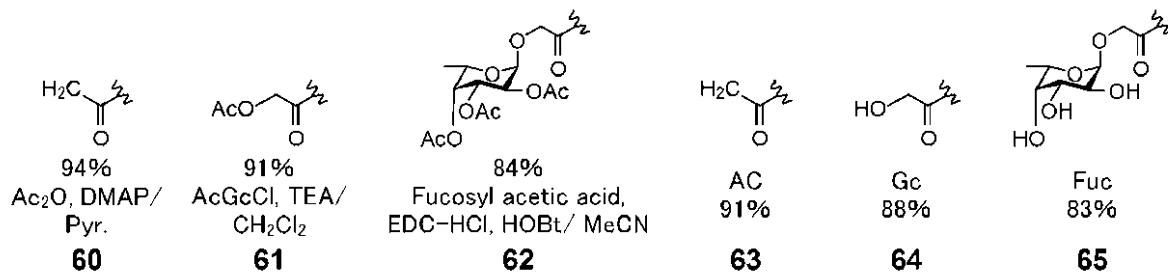
## 【化 7 5】



10



20



30

## 【0305】

すなわち、まず、化合物 14 における脱離基を、フェニルチオ基 (-SPh) からジベンジルホスフェート基 (-P(=O)(OBn)<sub>2</sub>) に置換して化合物 15 とした。

## 【0306】

具体的には、3 モレキュラーシーブおよびNISを、化合物 14 およびリン酸ジベンジルをCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>に溶解させた溶液に、周囲温度で加え、-20 で1時間撹拌した後、TfOH (トリフルオロメタンスルホン酸) を -20 で混合物に添加し、反応混合物を -20 で4時間撹拌した。

40

## 【0307】

その後、反応混合物を飽和NaHCO<sub>3</sub>水溶液でクエンチし、セラライト (Celite (登録商標)) パッドで濾過し、パッドをCHCl<sub>3</sub>で洗浄した。濾液と洗浄液とを合わせて、飽和Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub>水溶液とブラインで洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥し、濃縮した。得られた残渣を、溶離液としてn-ヘキサン/アセトン(2.7:1)を用いてシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して、化合物 15 を得た。

## 【0308】

その後、化合物 15 および化合物 26 をCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3.0 mL) に溶解させた溶液に、3 モレキュラーシーブを周囲温度で加えた。-60 で1時間撹拌した後、TMSOTf を -60 で混合物に添加し、反応混合物を -60 で10分間撹拌した。

## 【0309】

50



反応混合物を飽和  $\text{NaHCO}_3$  水溶液でクエンチし、セライト（登録商標）パッドで濾過し、パッドを  $\text{CHCl}_3$  で洗浄した。濾液と洗浄液を合わせてブラインで洗浄し、 $\text{Na}_2\text{SO}_4$  で乾燥し、濃縮した。得られた残渣を、溶離液として  $n$ -ヘキサン/アセトン（6.5 : 1）を用いたシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して、化合物 37 を得た。

【0310】

まず、化合物 37 を酢酸中、亜鉛で処理することにより、カルバモイル部分で 16 員環を選択的に開環させて、C5 - アミノシアロシド (amino sialoside) を得、その後、この C5 - アミノシアロシドを、無水酢酸、塩化アセトキシアセチルおよび (2, 3, 4 - トリ - O - アセチル - L - フコシル) オキシ酢酸を用いて反応させることにより、N - アセチル誘導体、N - グリコリル誘導体および N - フコシルグリコリ (N-fucosylglyco-ly) 誘導体として化合物 60 ~ 化合物 62 をそれぞれ高収率で得ることができた。

【0311】

その後、脱保護することによりガングリオシドアナログとしての化合物 63 ~ 化合物 65 を、それぞれ高収率で得ることができた。

---

フロントページの続き

- (72)発明者 今村 彰宏  
岐阜県岐阜市柳戸1番1 国立大学法人岐阜大学内
- (72)発明者 石田 秀治  
岐阜県岐阜市柳戸1番1 国立大学法人岐阜大学内
- (72)発明者 木曾 真  
岐阜県岐阜市柳戸1番1 国立大学法人岐阜大学内
- Fターム(参考) 4C057 AA18 BB03 CC03 DD03 FF03