

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局



(43) 国際公開日
2006 年 6 月 29 日 (29.06.2006)

PCT

(10) 国際公開番号
WO 2006/067883 A1

(51) 国際特許分類:
C07H 15/04 (2006.01) C08B 37/00 (2006.01)

(21) 国際出願番号: PCT/JP2005/012127

(22) 国際出願日: 2005 年 6 月 30 日 (30.06.2005)

(25) 国際出願の言語: 日本語

(26) 国際公開の言語: 日本語

(30) 優先権データ:
特願 2004-369005
2004 年 12 月 21 日 (21.12.2004) JP

(71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 国立
大学法人京都大学 (KYOTO UNIVERSITY) [JP/JP];
〒6068501 京都府京都市左京区吉田本町 3 6 番地 1
Kyoto (JP).

(72) 発明者; および

(75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 上高原 浩 (KAMI-
TAKAHARA, Hiroshi) [JP/JP]; 〒6068502 京都府京都市
左京区北白川追分町 京都大学大学院農学研究科内
Kyoto (JP). 中坪 文明 (NAKATSUBO, Fumiaki) [JP/JP];
〒6068502 京都府京都市左京区北白川追分町 京都大
学大学院農学研究科内 Kyoto (JP). クレム ディーター
(KLEMM, Dieter) [DE/DE]; デー ー 0 7 7 4 3 イエナ
レッシングシュトラッセ 8 フリードリッヒシラー
大学イエナ 有機化学高分子化学研究所内 Jena (DE).

(74) 代理人: 三枝 英二, 外 (SAEGUSA, Eiji et al.); 〒
5410045 大阪府大阪市中央区道修町 1-7-1 北
浜 T N K ビル Osaka (JP).

(81) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の国内保護
が可能): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG,
BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK,
DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR,
HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KP, KR, KZ, LC, LK,
LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX,
MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU,
SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SY, TJ, TM, TN, TR, TT,
TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(84) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の広域保護
が可能): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA,
SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア (AM, AZ,
BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ (AT, BE,
BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU,
IE, IS, IT, LT, LU, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR),
OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML,
MR, NE, SN, TD, TG).

規則 4.17 に規定する申立て:

— 不利にならない開示又は新規性喪失の例外に関する
申立て (規則 4.17(v))

添付公開書類:

— 国際調査報告書
— 不利にならない開示又は新規性喪失の例外に関する
申立て

2 文字コード及び他の略語については、定期発行される
各 PCT ガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語
のガイダンスノート」を参照。

(54) Title: CELLOOLIGOSACCHARIDE DERIVATIVE AND PROCESS FOR PRODUCING THE SAME

(54) 発明の名称: セロオリゴ糖誘導体及びその製造方法

(57) Abstract: A novel nonionic surfactant consisting of a cellooligosaccharide derivative wherein the position of introduction of hydrophobic groups is unevenly distributed along the main chain of cellulose; and a process for producing the same. There is provided a cellooligosaccharide derivative comprising a hydrophobic moiety of alkylated glucose or cellooligosaccharide and, bonded thereto in a block fashion, a hydrophilic moiety of monosaccharide or oligosaccharide.

(57) 要約: 本発明は、セルロース主鎖に沿って疎水基の導入位置に偏りを有するセロオリゴ糖誘導体からなる新規な非イオン性界面活性剤、及びその製造方法を提供する。アルキル化されたグルコース又はセロオリゴ糖からなる疎水性部分と単糖又はオリゴ糖からなる親水性部分とがブロック的に結合しているセロオリゴ糖誘導体。

WO 2006/067883 A1

明 細 書

セロオリゴ糖誘導体及びその製造方法

技術分野

[0001] 本発明は、セロオリゴ糖誘導体及びその製造方法に関する。

背景技術

[0002] 近年、界面活性剤は極めて広範な用途に用いられている。そのうち、イオン系界面活性剤は、用いられる用途により、安全性、安定性、生分解性等の点で問題を有する場合がある。これに対し、非イオン性界面活性剤は、上記の問題点が低減されるといふ優れた特徴を有している。そのため、かかる非イオン性界面活性剤の研究が、今日精力的に行われている。

[0003] これまで、多くの非イオン性界面活性剤が製造及び使用されており、例えば、ショ糖脂肪酸エステル、モノステアリン酸ソルビタンなどが知られている。これらの非イオン性界面活性剤は、分子内に糖部分に加えて長鎖脂肪酸などの構成成分を含み、これにより親水性と疎水性のバランスが維持されている。しかし、長鎖脂肪酸を含まない、糖鎖から構成される界面活性剤については報告例がほとんどない。

[0004] わずかに、特許文献1に、セロビオース又はセロオリゴ糖の6位の水酸基を部分的にメチル化して得られるセロオリゴマー誘導体が、界面活性剤として有用であることが記載されている。このセロオリゴマー誘導体は、疎水基であるメチル基が親水性であるグルコース環に均一に置換されている点に特徴を有し、これにより界面活性が高くなるとされている。

[0005] しかし、この特許文献1のセロオリゴマー誘導体は、酵素(セルラーゼ)を用いて合成されるものであり、用いる酵素の基質特異性のため6位にメチル基が交互に導入されたセロオリゴ糖しか合成できないという欠点がある。また、特許文献1には、セロオリゴマー誘導体の界面活性性能評価の結果が記載されておらず、現に界面活性性能を有しているかは明らかではない。

[0006] また、セルロース主鎖に沿って疎水基の導入位置に偏りがあるセロオリゴ糖についてはこれまで報告例はなく、その溶液物性は極めて興味深い。

特許文献1:特開平7-138278号公報

発明の開示

発明が解決しようとする課題

- [0007] 本発明は、糖鎖に沿って疎水基の導入位置に偏りを有するセロオリゴ糖誘導体及びその製造方法、並びに該セロオリゴ糖誘導体からなる非イオン性界面活性剤及びナノ粒子を提供することを目的とする。

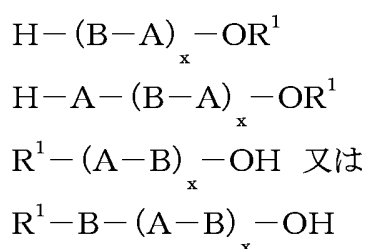
課題を解決するための手段

- [0008] 本発明者は、上記の課題を解決するため鋭意研究を行った結果、長鎖疎水基(C5以上)を持たず、メチル化されたグルコース又はセロオリゴ糖からなる疎水性部分と水酸基を有する単糖又はオリゴ糖からなる親水性部分とをブロック的に含有するセロオリゴ糖誘導体が、水、メタノール、クロロホルム等に溶解し、両親媒性を示すことを見出した。また、このセロオリゴ糖誘導体は、水中ではミセルを形成しクロロホルム中では逆ミセルを形成する非イオン性界面活性剤としての特徴を有することも見出した。かかる知見に基づき、さらに研究を重ねた結果、本発明を完成するに至った。

- [0009] 即ち、本発明は、以下のセロオリゴ糖誘導体及びその製造方法、並びに該セロオリゴ糖誘導体からなる非イオン性界面活性剤及びナノ粒子を提供する。

- [0010] 項1. アルキル化されたグルコース又はセロオリゴ糖からなる疎水性部分と単糖又はオリゴ糖からなる親水性部分とがブロック的に結合しているセロオリゴ糖誘導体。

- [0011] 項2. 一般式:

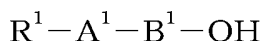
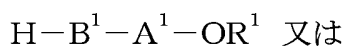


(式中、Aは、2, 3, 6位の水酸基がC₁₋₄アルキル化されたグルコースからアノマー性水酸基を除きかつ4位のアルコール性水酸基から-Hを除いて得られる疎水性部分、又は、各グルコース残基の2, 3, 6位の水酸基がC₁₋₄アルキル化されたセロオリゴ糖から還元性末端糖残基のアノマー性水酸基を除きかつ非還元性末端糖残基の4位のアルコール性水酸基から-Hを除いて得られる疎水性部分であり、Bは、単糖か

らアノマー性水酸基を除きかつ1個のアルコール性水酸基から－Hを除いて得られる親水性部分、又は、オリゴ糖から還元性末端糖残基のアノマー性水酸基を除きかつ非還元性末端糖残基の1個のアルコール性水酸基から－Hを除いて得られる親水性部分であり、2以上のAを含む場合Aは互いに同一又は異なっているもよく、2以上のBを含む場合Bは互いに同一又は異なっているもよく、xは1～20の整数を示し、 R^1 はH又は C_{1-4} アルキルを示す。但し、糖鎖は還元性末端を紙面右側になるように配置する。)

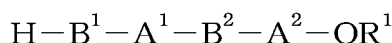
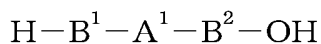
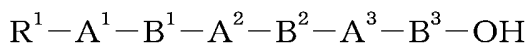
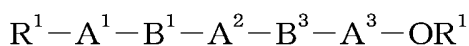
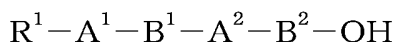
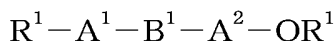
で示される項1に記載のセロオリゴ糖誘導体。

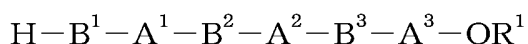
[0012] 項3. 一般式:



(式中、 A^1 は、2, 3, 6位の水酸基が C_{1-4} アルキル化されたグルコースからアノマー性水酸基を除きかつ4位のアルコール性水酸基から－Hを除いて得られる疎水性部分、又は、各グルコース残基の2, 3, 6位の水酸基が C_{1-4} アルキル化されたセロオリゴ糖から還元性末端糖残基のアノマー性水酸基を除きかつ非還元性末端糖残基の4位のアルコール性水酸基から－Hを除いて得られる疎水性部分であり、 B^1 は、単糖からアノマー性水酸基を除きかつ1個のアルコール性水酸基から－Hを除いて得られる親水性部分、又は、オリゴ糖から還元性末端糖残基のアノマー性水酸基を除きかつ非還元性末端糖残基の1個のアルコール性水酸基から－Hを除いて得られる親水性部分であり、 R^1 はH又は C_{1-4} アルキルを示す。但し、糖鎖は還元性末端を紙面右側になるように配置する。)で示される項1又は2に記載のセロオリゴ糖誘導体。

[0013] 項4. 一般式:



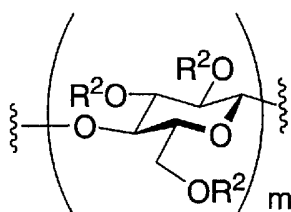


(式中、 A^1 、 A^2 及び A^3 は、同一又は異なって、2, 3, 6位の水酸基が C_{1-4} アルキル化されたグルコースからアノマー性水酸基を除きかつ4位のアルコール性水酸基から—Hを除いて得られる疎水性部分、又は、各グルコース残基の2, 3, 6位の水酸基が C_{1-4} アルキル化されたセロオリゴ糖から還元性末端糖残基のアノマー性水酸基を除きかつ非還元性末端糖残基の4位のアルコール性水酸基から—Hを除いて得られる疎水性部分であり、 B^1 、 B^2 及び B^3 は、同一又は異なって、単糖からアノマー性水酸基を除きかつ1個のアルコール性水酸基から—Hを除いて得られる親水性部分、又は、オリゴ糖から還元性末端糖残基のアノマー性水酸基を除きかつ非還元性末端糖残基の1個のアルコール性水酸基から—Hを除いて得られる親水性部分であり、 R^1 はH又は C_{1-4} アルキルを示す。但し、糖鎖は還元性末端を紙面右側になるように配置する。)

で示される項1又は2に記載のセロオリゴ糖誘導体。

[0014] 項5. 前記疎水性部分が、一般式：

[0015] [化1]



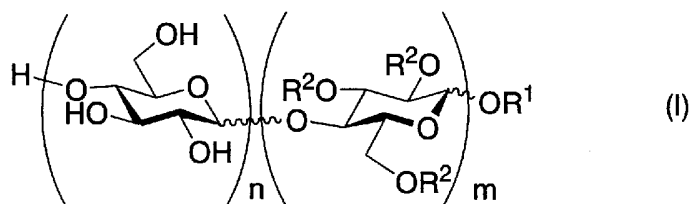
[0016] (式中、 R^2 は C_{1-4} アルキル、 m は1～8の整数を示す。)

で表される部分である項1～4のいずれかに記載のセロオリゴ糖誘導体。

[0017] 項6. 前記親水性部分が、ピラノース型単糖からアノマー性水酸基を除きかつ1個のアルコール性水酸基から—Hを除いて得られる部分であるか、又は、ピラノース型単糖からなる群から選ばれる2以上が1, 4-グリコンド結合したオリゴ糖から還元性末端糖残基のアノマー性水酸基を除きかつ非還元性末端糖残基の4位のアルコール性水酸基から—Hを除いて得られる部分である項1～5のいずれかに記載のセロオリゴ糖誘導体。

[0018] 項7. 一般式(I):

[0019] [化2]

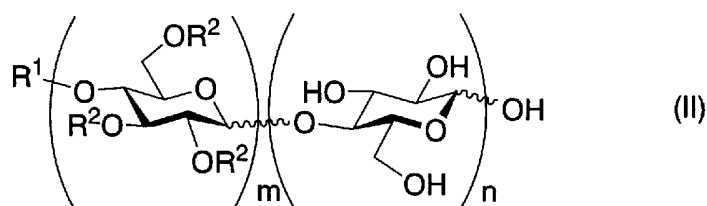


[0020] (式中、R¹はH又はC_{1~4}アルキル、R²はC_{1~4}アルキル、mは1~8の整数、nは1~8の整数を示す。)

で表される項1に記載のセロオリゴ糖誘導体。

[0021] 項8. 一般式(II):

[0022] [化3]

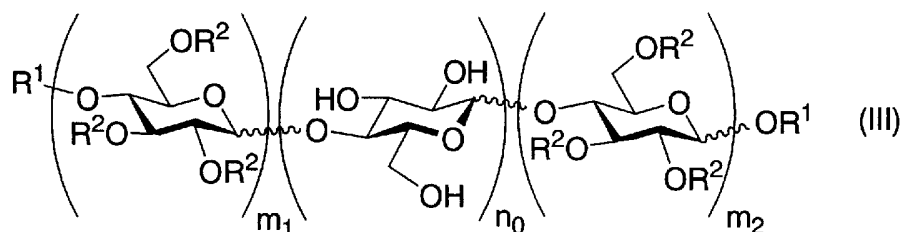


[0023] (式中、R¹はH又はC_{1~4}アルキル、R²はC_{1~4}アルキル、mは1~8の整数、nは1~8の整数を示す。)

で表される項1に記載のセロオリゴ糖誘導体。

[0024] 項9. 一般式(III):

[0025] [化4]

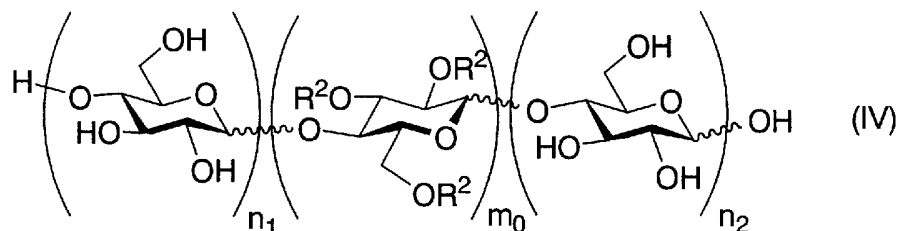


[0026] (式中、R¹はH又はC_{1~4}アルキル、R²はC_{1~4}アルキル、m₁及びm₂は同一又は異なって1~8の整数、n₀は1~8の整数を示す。)

で表される項1に記載のセロオリゴ糖誘導体。

[0027] 項10. 一般式(IV):

[0028] [化5]



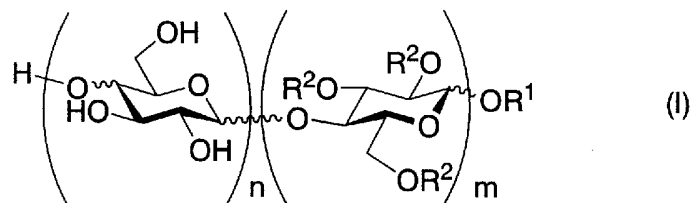
[0029] (式中、R²はC_{1~4}アルキル、n₁及びn₂は同一又は異なって1~8の整数、m₀は1~8の整数を示す。)

で表される項1に記載のセロオリゴ糖誘導体。

[0030] 項11. 項1~10のいずれかに記載のセロオリゴ糖誘導体からなる界面活性剤。

[0031] 項12. 一般式(I):

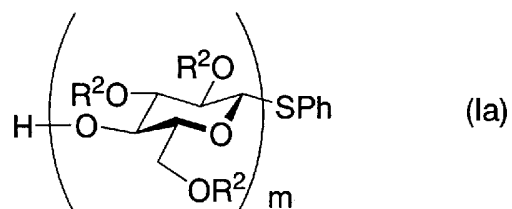
[0032] [化6]



[0033] (式中、R¹はH又はC_{1~4}アルキル、R²はC_{1~4}アルキル、mは1~8の整数、nは1~8の整数を示す。)

で表されるセロオリゴ糖誘導体の製造方法であって、一般式(Ia):

[0034] [化7]



[0035] (式中、R²はC_{1~4}アルキル、mは1~8の整数を示す。)

で表される疎水性化合物に、水酸基が保護された単糖又はオリゴ糖を1, 4-グリコシド結合させた後、保護基を除去することを特徴とするセロオリゴ糖誘導体の製造方

法。

[0036] 項13. 項1～10のいずれかに記載のセロオリゴ糖誘導体からなるナノ粒子。

[0037] 項14. 平均粒子半径が2.5～250nm程度である項13に記載のナノ粒子。

[0038] 以下、本発明を詳述する。

I. セロオリゴ糖誘導体

本発明のセロオリゴ糖誘導体は、水酸基がアルキル化されたセルロース又はセロオリゴ糖からなる疎水性部分と、水酸基がフリーの単糖又はオリゴ糖からなる親水性部分とがブロック的にグリコシド結合した化合物、又はその混合物である。このセロオリゴ糖誘導体は、水及び有機溶媒に対し両親媒性を示し、さらに界面活性能を有しており非イオン性界面活性剤として用いられる。

[0039] 本発明のセロオリゴ糖誘導体は、この疎水性部分と親水性部分とをブロック的に含有するものであれば特に限定はない。ここで、「ブロック的」とは、分子内に、アルキル化されたグルコース又はセロオリゴ糖からなるブロック(疎水性部分)と、水酸基がフリーの単糖又はオリゴ糖からなるブロック(親水性部分)とが交互に鎖状に結合することを意味する。

[0040] また、「アルキル化されたグルコース又はセロオリゴ糖」とは、グルコースが有する2, 3, 6位の3個の水酸基アルキル化されたもの、又はセロオリゴ糖の全てのグルコース残基の2, 3, 6位の3個の水酸基がアルキル化されたものを意味する。

[0041] 本発明のセロオリゴ糖誘導体としては、次式のような種々のセロオリゴ糖誘導体を挙げることができる。

[0042]
$$\text{H}-(\text{B}-\text{A})_x-\text{OR}^1$$

$$\text{H}-\text{A}-(\text{B}-\text{A})_x-\text{OR}^1$$

$$\text{R}^1-(\text{A}-\text{B})_x-\text{OH}$$
 又は

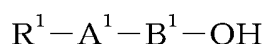
$$\text{R}^1-\text{B}-(\text{A}-\text{B})_x-\text{OH}$$

(式中、Aは、2, 3, 6位の水酸基がC₁₋₄アルキル化されたグルコースからアノマー性水酸基を除きかつ4位のアルコール性水酸基から-Hを除いて得られる疎水性部分、又は、各グルコース残基の2, 3, 6位の水酸基がC₁₋₄アルキル化されたセロオリゴ糖から還元性末端糖残基のアノマー性水酸基を除きかつ非還元性末端糖残基の4

位のアルコール性水酸基から－Hを除いて得られる疎水性部分であり、Bは、単糖からアノマー性水酸基を除きかつ1個のアルコール性水酸基から－Hを除いて得られる親水性部分、又は、オリゴ糖から還元性末端糖残基のアノマー性水酸基を除きかつ非還元性末端糖残基の1個のアルコール性水酸基から－Hを除いて得られる親水性部分であり、2以上のAを含む場合Aは互いに同一又は異なってもよく、2以上のBを含む場合Bは互いに同一又は異なってもよく、xは1～20の整数を示し、 R^1 はH又は C_{1-4} アルキルを示す。但し、糖鎖は還元性末端を紙面右側になるように配置する。)

本発明のセロオリゴ糖誘導体の例としては、次式のような種々のセロオリゴ糖誘導体を挙げることができる。

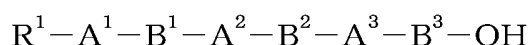
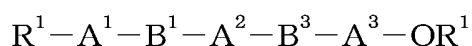
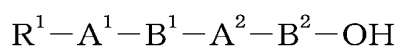
[0043] $H-B^1-A^1-OR^1$ 又は

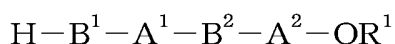
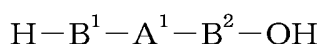


(式中、 A^1 は、2, 3, 6位の水酸基が C_{1-4} アルキル化されたグルコースからアノマー性水酸基を除きかつ4位のアルコール性水酸基から－Hを除いて得られる疎水性部分、又は、各グルコース残基の2, 3, 6位の水酸基が C_{1-4} アルキル化されたセロオリゴ糖から還元性末端糖残基のアノマー性水酸基を除きかつ非還元性末端糖残基の4位のアルコール性水酸基から－Hを除いて得られる疎水性部分であり、 B^1 は、単糖からアノマー性水酸基を除きかつ1個のアルコール性水酸基から－Hを除いて得られる親水性部分、又は、オリゴ糖から還元性末端糖残基のアノマー性水酸基を除きかつ非還元性末端糖残基の1個のアルコール性水酸基から－Hを除いて得られる親水性部分であり、 R^1 はH又は C_{1-4} アルキルを示す。但し、糖鎖は還元性末端を紙面右側になるように配置する。)

本発明のセロオリゴ糖誘導体の他の例としては、次式のような種々のセロオリゴ糖誘導体を挙げることもできる。

[0044] $R^1-A^1-B^1-A^2-OR^1$



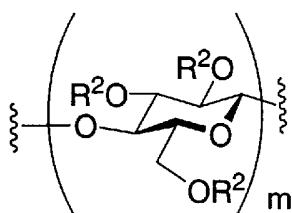


(式中、 A^1 、 A^2 及び A^3 は、同一又は異なつて、2, 3, 6位の水酸基が C_{1-4} アルキル化されたグルコースからアノマー性水酸基を除きかつ4位のアルコール性水酸基から—Hを除いて得られる疎水性部分、又は、各グルコース残基の2, 3, 6位の水酸基が C_{1-4} アルキル化されたセロオリゴ糖から還元性末端糖残基のアノマー性水酸基を除きかつ非還元性末端糖残基の4位のアルコール性水酸基から—Hを除いて得られる疎水性部分であり、 B^1 、 B^2 及び B^3 は、同一又は異なつて、単糖からアノマー性水酸基を除きかつ1個のアルコール性水酸基から—Hを除いて得られる親水性部分、又は、オリゴ糖から還元性末端糖残基のアノマー性水酸基を除きかつ非還元性末端糖残基の1個のアルコール性水酸基から—Hを除いて得られる親水性部分であり、 R^1 はH又は C_{1-4} アルキルを示す。但し、糖鎖は還元性末端を紙面右側になるように配置する。)

疎水性部分は、水酸基がアルキル化されたグルコース又はセロオリゴ糖から構成される。

[0045] 疎水性部分は、具体的には、一般式：

[0046] [化8]



[0047] (式中、 R^2 は C_{1-4} のアルキル、 m は1～8の整数を示す。)で表される。

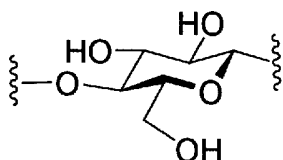
[0048] 水酸基が C_{1-4} アルキル化されたグルコース($m=1$)は、ピラノース型グルコースの2位、3位及び6位の水酸基が C_{1-4} アルキル化(特に、メチル化)された構造を有している。

[0049] また、水酸基がアルキル化されたセロオリゴ糖は、2以上のピラノース型グルコースが1, 4-グリコシド結合してなるセロオリゴ糖からなり、かつ、各グルコースの2位、3位及び6位の水酸基がC_{1~4}アルキル化(特に、メチル化)された構造を有している。このセロオリゴ糖は、グルコースが2~8個、好ましくは2~6個、より好ましくは2~4個結合したものが挙げられる。

[0050] 一方、親水性部分は、単糖又はオリゴ糖から構成される。

[0051] 単糖としては、上記の疎水性部分との結合に関与する水酸基を除く全ての水酸基がフリーのピラノース型又はフラノース型単糖であれば特に限定はない。また、該単糖には、本発明の効果に悪影響を与えない範囲で、水酸基以外の官能基(例えば、アミノ基、アセチルアミノ基等)を含んでいてもよい。好ましくはピラノース型単糖が挙げられる。ピラノース型単糖の具体例としては、グルコース、ガラクトース、マンノース、キシロース、リボース、N-アセチルグルコサミン、グルコサミン、アラビノース、ラムノース、フコース、N-アセチルガラクトサミン、ガラクトサミン等が挙げられる。例えば、単糖がグルコースの場合、親水性部分は、式：

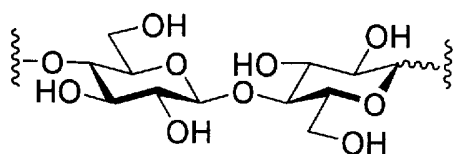
[0052] [化9]



[0053] で表される。

[0054] また、オリゴ糖としては、上記単糖からなる群より選ばれる2以上がグリコシド結合したオリゴ糖が挙げられ、好ましくは上記ピラノース型単糖からなる群より選ばれる2以上が1, 4-グリコシド結合したオリゴ糖が挙げられる。具体的には、セロオリゴ糖(例えば、セロビオース等)、マルトオリゴ糖(例えば、マルトース等)、キトオリゴ糖、キシロオリゴ糖、キトサンオリゴ糖、ラクトース、N-アセチルラクトサミン等が挙げられる。このオリゴ糖は、単糖が2~8個、好ましくは2~6個、より好ましくは2~4個結合したものであればよい。例えば、オリゴ糖がセロビオースの場合、親水性部分は、式：

[0055] [化10]



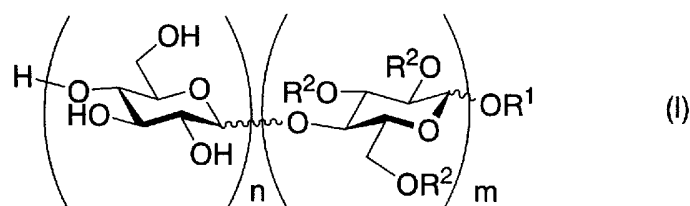
[0056] で表される。

[0057] 上記の親水性部分を構成する単糖又はオリゴ糖のうち、界面活性能の点から、グルコース、セロビオースが好ましい。

[0058] セロオリゴ糖誘導体は、上記のように親水性部分と疎水性部分がブロック的に配列されており、これにより両親媒性及び界面活性能を有している。この親水性部分と疎水性部分の種類や両者の割合を適宜選択することにより、本発明のセロオリゴ糖誘導体に所望の界面活性能を付与できる。

[0059] 本発明のセロオリゴ糖誘導体の具体例としては、一般式(I)：

[0060] [化11]



[0061] (式中、 R^1 はH又は $C_{1\sim4}$ アルキル、 R^2 は $C_{1\sim4}$ アルキル、 m は1～8の整数、 n は1～8の整数を示す。)

で表される化合物、又はこれらの混合物が挙げられる。これは、上記 $H-B^1-A^1-OR^1$ で示される化合物の下位概念に相当する。

[0062] 一般式(I)において、 R^1 で示される $C_{1\sim4}$ のアルキルとしては、メチル、エチル、 n -プロピル、イソプロピル、 n -ブチル、イソブチル等が挙げられる。界面活性能の点から、H又はメチル基が好ましい。

[0063] 一般式(I)において、 R^2 で示される $C_{1\sim4}$ のアルキルとして、メチル、エチル、 n -プロピル、イソプロピル、 n -ブチル、イソブチルが挙げられる。そのうち、合成の簡便性、界面活性能等の点から、メチル又はエチル好ましく、特にメチルが好ましい。

[0064] 一般式(I)において、 m は2～6の整数が好ましく、2～4の整数がより好ましい。また、 n は1～6の整数が好ましく、1～4の整数がより好ましい。

[0065] また、 m が2の時は、 n が1～2の整数が好ましく、 m が3の時は、 n が1～3の整数が好ましく、 m が4の時は、 n が1～4の整数が好ましく、 m が5の時は、 n が1～5の整数が好ましく、 m が6の時は、 n が1～6の整数が好ましく、 m が7の時は、 n が1～8の整数が好ましく、 m が8の時は、 n が1～8の整数が好ましい。

[0066] 具体的には、一般式(I)で表されるセロオリゴ糖誘導体において、 m と n の関係が、式：

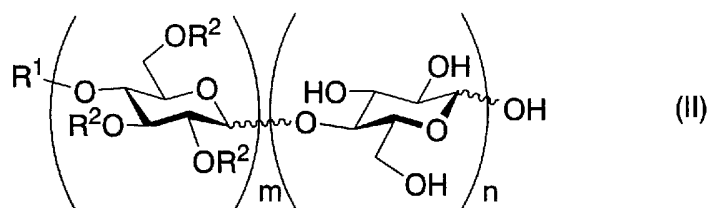
$$0 \leq n \leq 1.3m - 0.6$$

m は2～6の整数、 n は1～6の整数

の関係を満たす場合、特に好ましい。

[0067] 本発明のセロオリゴ糖誘導体の他の具体例としては、一般式(II)：

[0068] [化12]



[0069] (式中、 R^1 はH又は $C_{1\sim4}$ アルキル、 R^2 は $C_{1\sim4}$ アルキル、 m は1～8の整数、 n は1～8の整数を示す。)

で表される化合物、又はこれらの混合物が挙げられる。これは、上記 $R^1-A^1-B^1-OH$ で示される化合物の下位概念に相当する。

[0070] 一般式(II)において、 R^1 、 R^2 、 m 及び n は、一般式(I)で示されるものと同じである。

[0071] 一般式(II)において、 R^1 はH又はメチル基、 R^2 はメチル基が好ましい。

[0072] 一般式(II)において、 m は2～6の整数が好ましく、2～4の整数がより好ましい。また、 n は1～6の整数が好ましく、1～4の整数がより好ましい。

[0073] また、 m が2の時は、 n が1～2の整数が好ましく、 m が3の時は、 n が1～3の整数が好ましく、 m が4の時は、 n が1～4の整数が好ましく、 m が5の時は、 n が1～5の整数が好ましく、 m が6の時は、 n が1～6の整数が好ましく、 m が7の時は、 n が1～8の整数が好ましく、 m が8の時は、 n が1～8の整数が好ましい。

[0074] 具体的には、一般式(II)で表されるセロオリゴ糖誘導体において、 m と n の関係が、

式:

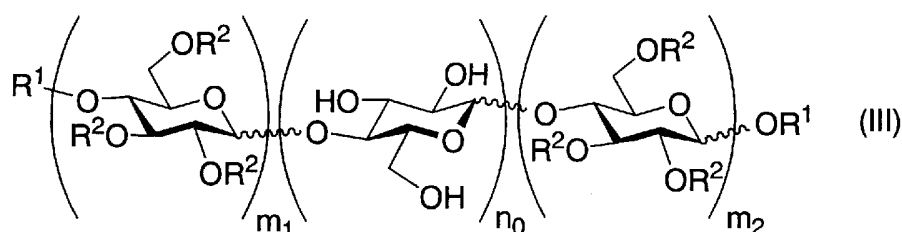
$$0 \leq n \leq 1.3m - 0.6$$

mは2～6の整数、nは1～6の整数

の関係を満たす場合、特に好ましい。

[0075] 本発明のセロオリゴ糖誘導体の他の具体例としては、一般式(III):

[0076] [化13]



[0077] (式中、R¹はH又はC_{1~4}アルキル、R²はC_{1~4}アルキル、m₁及びm₂は同一又は異なって1～8の整数、n₀は1～8の整数を示す。)

で表される化合物、又はこれらの混合物が挙げられる。これは、上記R¹-A¹-B¹-A²-OR¹で示される化合物の下位概念に相当する。

[0078] 一般式(III)において、R¹及びR²は一般式(I)で示されるものと同じである。

[0079] 一般式(III)において、R¹はH又はメチル基、R²はメチル基が好ましい。

[0080] 一般式(III)において、m₁は1～6の整数が好ましく、1～4の整数がより好ましい。m₂は1～6の整数が好ましく、1～4の整数がより好ましい。また、n₀は1～8の整数が好ましく、1～6の整数がより好ましい。

[0081] 具体的には、一般式(III)で表されるセロオリゴ糖誘導体において、m₁、m₂及びn₀の関係が、式:

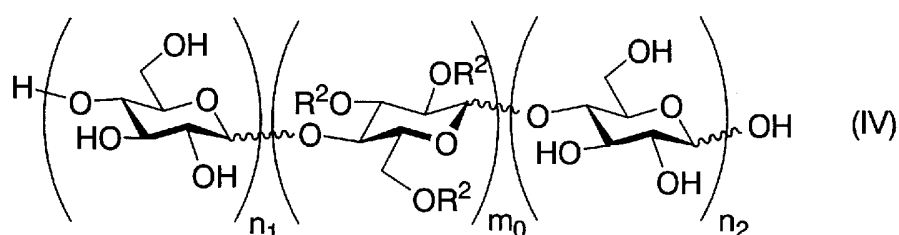
$$0 \leq n_0 \leq 1.3(m_1 + m_2) - 0.6$$

m₁ + m₂は2～8の整数、n₀は1～8の整数

の関係を満たす場合、特に好ましい。

[0082] 本発明のセロオリゴ糖誘導体の他の具体例としては、一般式(IV):

[0083] [化14]



[0084] (式中、 R^2 は $C_{1\sim4}$ のアルキル、 n_1 及び n_2 は同一又は異なって1～8の整数、 m_0 は1～8の整数を示す。)

で表される化合物、又はこれらの混合物が挙げられる。これは、上記 $H-B^1-A^1-B^2-OH$ で示される化合物の下位概念に相当する。

[0085] 一般式(IV)において、 R^1 及び R^2 は一般式(I)で示されるものと同じである。

[0086] 一般式(IV)において、 n_1 は1～4の整数が好ましく、1～3の整数がより好ましい。 n_2 は1～4の整数が好ましく、1～3の整数がより好ましい。 m_0 は2～8の整数が好ましく、2～6の整数がより好ましい。

[0087] 具体的には、一般式(IV)で表されるセロオリゴ糖誘導体において、 m_0 、 n_1 及び n_2 の関係が、式：

$$0 \leq n_1 + n_2 \leq 1.3m_0 - 0.6$$

$$n_1 + n_2 \text{ は } 2 \sim 8 \text{ の整数、 } m_0 \text{ は } 2 \sim 8 \text{ の整数}$$

の関係を満たす場合、特に好ましい。

[0088] なお、一般式(I)～(IV)のセロオリゴ糖誘導体において、各糖の1位(アノマー炭素)の立体配置は、 α －又は β －のいずれであっても良い。また、上述したように本発明のセロオリゴ糖誘導体は、単一化合物であっても、混合物であってもよい。混合物の場合、化合物の精製工程が簡便であり、作業性に優れている。

[0089] 本発明のセロオリゴ糖誘導体は、長鎖疎水基(C5以上、特にC8以上の疎水基)を有さず、親水性部分と疎水性部分がブロック的に結合したオリゴ糖鎖からなり、水及び有機溶媒に対し両親媒性を有し、しかも界面活性能を有している。そのため、本発明のセロオリゴ糖誘導体は、広く非イオン性界面活性剤として有用である。

[0090] また、その構成単位は、食品添加物として認可されているメチルセルロース乃至そのアルキル化体から形成されるため、人体への安全性が高く、生分解性を有している。

II. セロオリゴ糖誘導体の製造方法

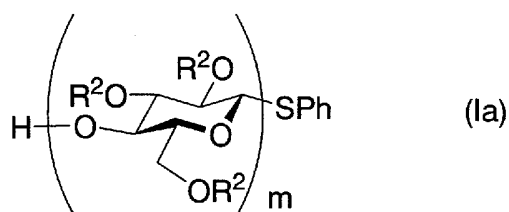
本発明のセロオリゴ糖誘導体は、例えば、次のようにして製造することができる。これらは、セロオリゴ糖誘導体の製造方法の典型例を示すものであり、当業者であればこれらの記載及び公知の技術を参考にして容易に製造することができる。

II-1. 一般式(I)で表されるセロオリゴ糖誘導体

一般式(I)で表されるセロオリゴ糖誘導体は、アルコール性水酸基を有するグルコース又はセロオリゴ糖由来の疎水性化合物に、単糖又はオリゴ糖をグリコシド結合させて製造することができる。必要に応じ、単糖又はオリゴ糖の水酸基は保護されていてもよく、保護された水酸基はグリコシド結合後に脱保護される。

[0091] 具体的には、一般式(I)で表されるセロオリゴ糖誘導体は、一般式(Ia)：

[0092] [化15]



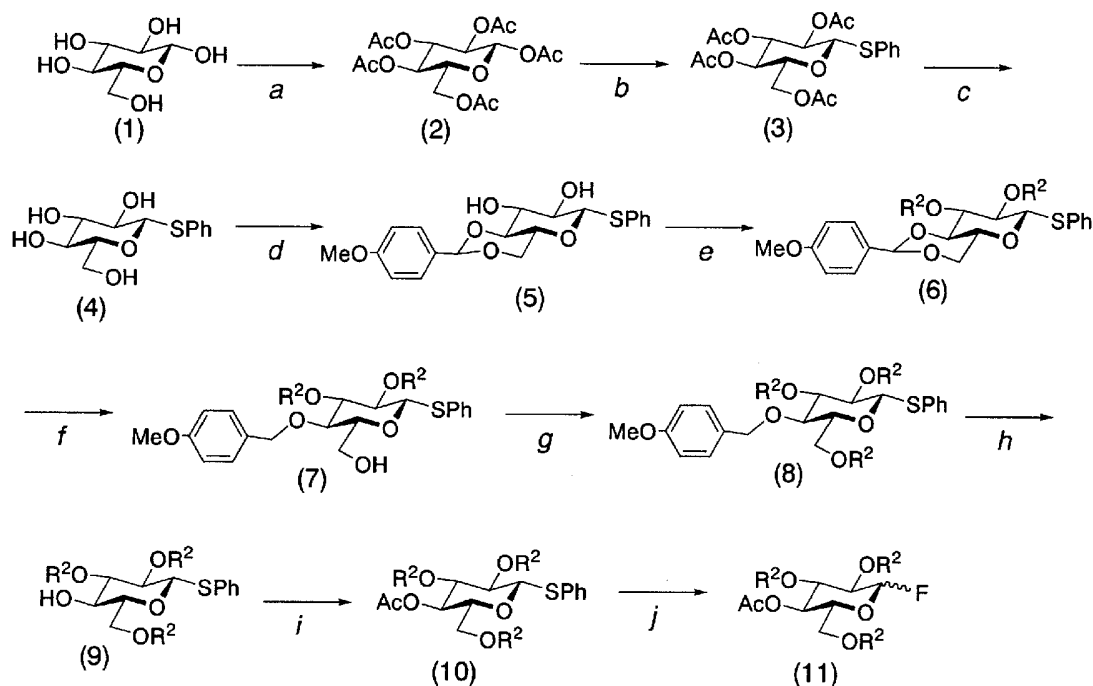
[0093] (式中、R²はC_{1~4}アルキル、mは1～8の整数を示す。)

で表される疎水性化合物に、単糖又はオリゴ糖を1, 4-グリコシド結合させることにより製造することができる。一般式(Ia)で表される疎水性化合物は、例えば、次のようにして製造することができる(反応式1～6を参照)。

[0094] 一般式(Ia)のうち、mが1の化合物(9)は次のようにして製造できる。

[0095] [化16]

反応式 1



a) Acetic anhydride / Sodium acetate

b) Thiophenol / $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ / CH_2Cl_2

c) Sodium methoxide / THF:MeOH (1:1, v/v)

d) *p*-methoxybenzaldehyde dimethylacetal 1.5 eq. / *p*-TsOHe) $\text{R}^2\text{-X}$ / NaH / THFf) $\text{BH}_3 \cdot \text{THF}$ / TMSOTf / CH_2Cl_2 g) $\text{R}^2\text{-X}$ / NaH / THFh) Ammonium Cerium(IV)nitrate / $\text{CH}_3\text{CN}:\text{H}_2\text{O}$ (9:1, v/v)

i) Acetic anhydride / pyridine

j) DAST / NBS / CH_2Cl_2

[0096] (式中、 R^2 は $\text{C}_{1\sim4}$ アルキル、Xはハロゲン原子を示す。)

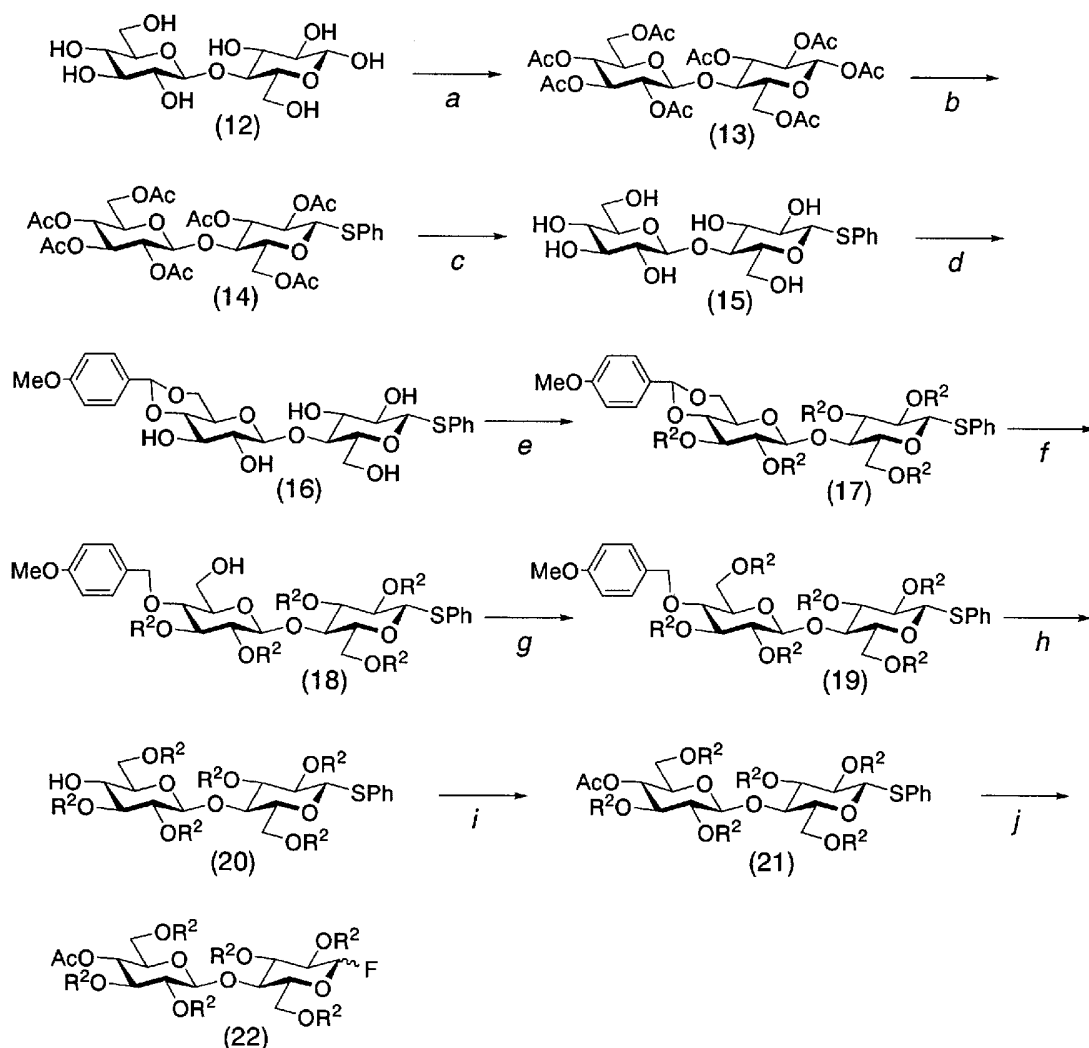
グルコース(1)に無水酢酸を反応させて、水酸基を全てアセチル化して化合物(2)を得る。化合物(2)のアノマー炭素上の-OAcを-SPhに変換して化合物(3)とし、これを脱アセチル化して化合物(4)を得る。化合物(4)の4, 6位のジオールを、*p*-メトキシベンズアルデヒドジメチルアセタールで保護して化合物(5)とし、 $\text{R}^2\text{-X}$ で全てのフリーの水酸基を-OR²として化合物(6)とする。なお、Xとしては、ヨウ素、臭素、塩素などが挙げられる。 $\text{R}^2\text{-X}$ としては、ヨウ化メチル、臭化メチル、ヨウ化エチル、ヨウ化プロピル等を例示できる。次に、化合物(6)を還元して一級水酸基を有する化合物(7)とし、この水酸基を-OR²として化合物(8)を得る。化合物(8)から酸化的に

メキシベンジル基を除去して化合物(9)を得る。化合物(9)の水酸基をアセチル化して化合物(10)とし、還元末端の1位(アノマー炭素)上の-SPhを-Fに置換して化合物(11)を得る。これらの反応は、いずれも公知の反応を用いて行うことができ、或いは公知の反応から当業者が適宜選択して行うことができる。

[0097] 一般式(Ia)のうち、mが2の化合物(20)は次のようにして製造できる。

[0098] [化17]

反応式 2



- a) Acetic anhydride / Sodium acetate
 b) Thiophenol / $BF_3 \cdot Et_2O$ / CH_2Cl_2
 c) Sodium methoxide / THF:MeOH (1:1, v/v)
 d) *p*-methoxybenzaldehyde dimethylacetal 1.5 eq. / *p*-TsOH
 e) R^2-X / NaH / THF
 f) $BH_3 \cdot THF$ / TMSOTf / CH_2Cl_2
 g) R^2-X / NaH / THF
 h) Ammonium Cerium(IV)nitrate / $CH_3CN:H_2O$ (9:1, v/v)
 i) Acetic anhydride / pyridine
 j) DAST / NBS / CH_2Cl_2

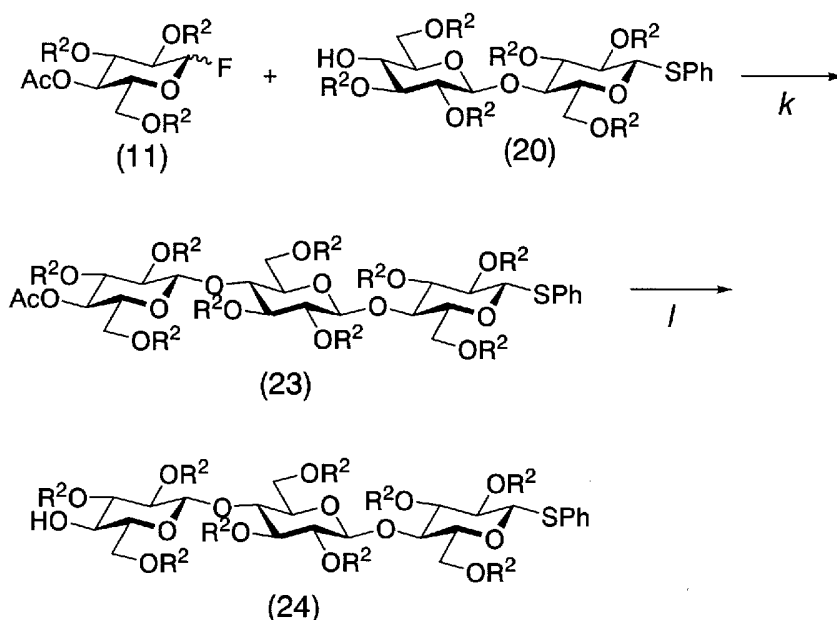
[0099] (式中、 R^2 は C_{1-4} アルキル、Xはハロゲン原子を示す。)

セロビオース(12)を原料として、前記反応式1の工程a~jに従って化合物(21)及び(22)を得る。これらの反応は、いずれも公知の反応を用いて行うことができ、或いは公知の反応から当業者が適宜選択して行うことができる。

[0100] 一般式(Ia)のうち、mが3の化合物(24)は次のようにして製造できる。

[0101] [化18]

反応式 3



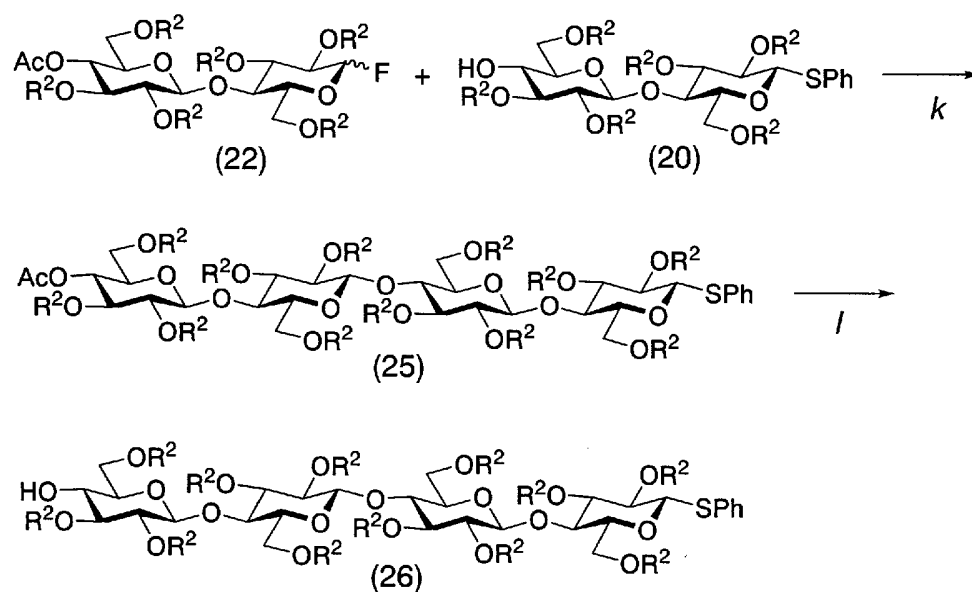
k) $\text{Cp}_2\text{HfCl}_2/\text{AgClO}_4/\text{anhydrous benzene}$
 l) Sodium methoxide / THF:MeOH (1:1, v/v)

[0102] (式中、R²はC_{1~4} アルキルを示す。)

反応式1で得られた化合物(11)と反応式2で得られた化合物(20)とを、 Cp_2HfCl_2 及び AgClO_4 で処理してグリコシド結合させて化合物(23)を得、これを脱アセチル化することにより化合物(24)を得る。これらの反応は、いずれも公知の反応を用いて行うことができ、或いは公知の反応から当業者が適宜選択して行うことができる。

[0103] 一般式(Ia)のうち、mが4の化合物(26)は次のようにして製造できる。

[0104] [化19]

反応式 4

k) $\text{Cp}_2\text{HfCl}_2/\text{AgClO}_4/\text{anhydrous benzene}$
 l) Sodium methoxide / THF:MeOH (1:1, v/v)

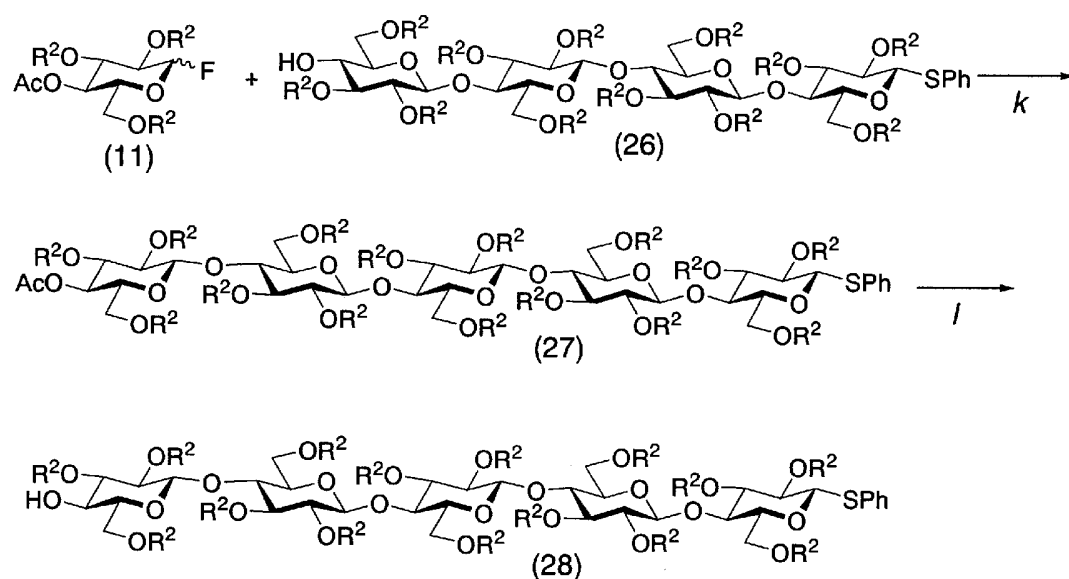
[0105] (式中、 R^2 は $\text{C}_{1\sim4}$ アルキルを示す。)

反応式2で得られた化合物(22)と化合物(20)を、 Cp_2HfCl_2 及び AgClO_4 で処理してグリコシド結合させて化合物(25)を得、これを脱アセチル化することにより化合物(26)を得る。これらの反応は、前記反応式3の工程k~lに従って行うことができる。

[0106] 一般式(Ia)のうち、*m*が5の化合物(28)は次のようにして製造できる。

[0107] [化20]

反応式 5

k) $\text{Cp}_2\text{HfCl}_2/\text{AgClO}_4/\text{anhydrous benzene}$

l) Sodium methoxide / THF:MeOH (1:1, v/v)

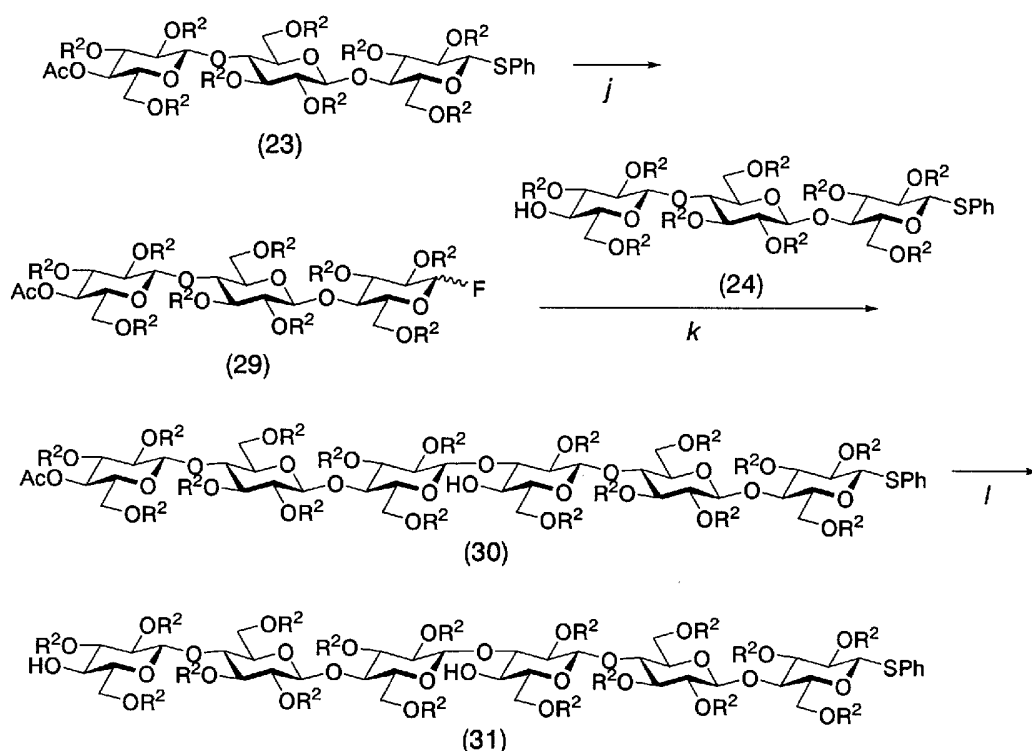
[0108] (式中、 R^2 は $\text{C}_{1\sim4}$ アルキルを示す。)

反応式1で得られた化合物(11)と反応式4で得られた化合物(26)を、 Cp_2HfCl_2 及び AgClO_4 で処理してグリコシド結合させて化合物(27)を得、これを脱アセチル化することにより化合物(28)を得る。これらの反応は、前記反応式3の工程k~lに従って行うことができる。

[0109] 一般式(Ia)のうち、mが6の化合物(31)は次のようにして製造できる。

[0110] [化21]

反応式 6

j) DAST / NBS / CH_2Cl_2 k) $Cp_2HfCl_2/AgClO_4$ /anhydrous benzene

l) Sodium methoxide / THF:MeOH (1:1, v/v)

[0111] (式中、 R^2 は $C_{1\sim4}$ アルキルを示す。)

反応式3で得られた化合物(23)を、DAST/NBSを用いて $-SPh$ を $-F$ に変換して化合物(29)を得る。化合物(29)と反応式3で得られた化合物(24)とを、 Cp_2HfCl_2 及び $AgClO_4$ で処理してグリコシド結合させて化合物(30)を得、これを脱アセチル化することにより化合物(31)を得る。

[0112] 一般式(Ia)のうち、 m が7の化合物、 m が8の化合物も、上記の製造方法に準じて当業者が容易に製造できる。

[0113] かくして、本発明のセロオリゴ糖誘導体における疎水性部分(Ia)を製造することができる。上記反応式1～6で製造される化合物(9)、(20)、(24)、(26)、(28)、(31)等は、一般式(Ia)で表される疎水性化合物に相当する。

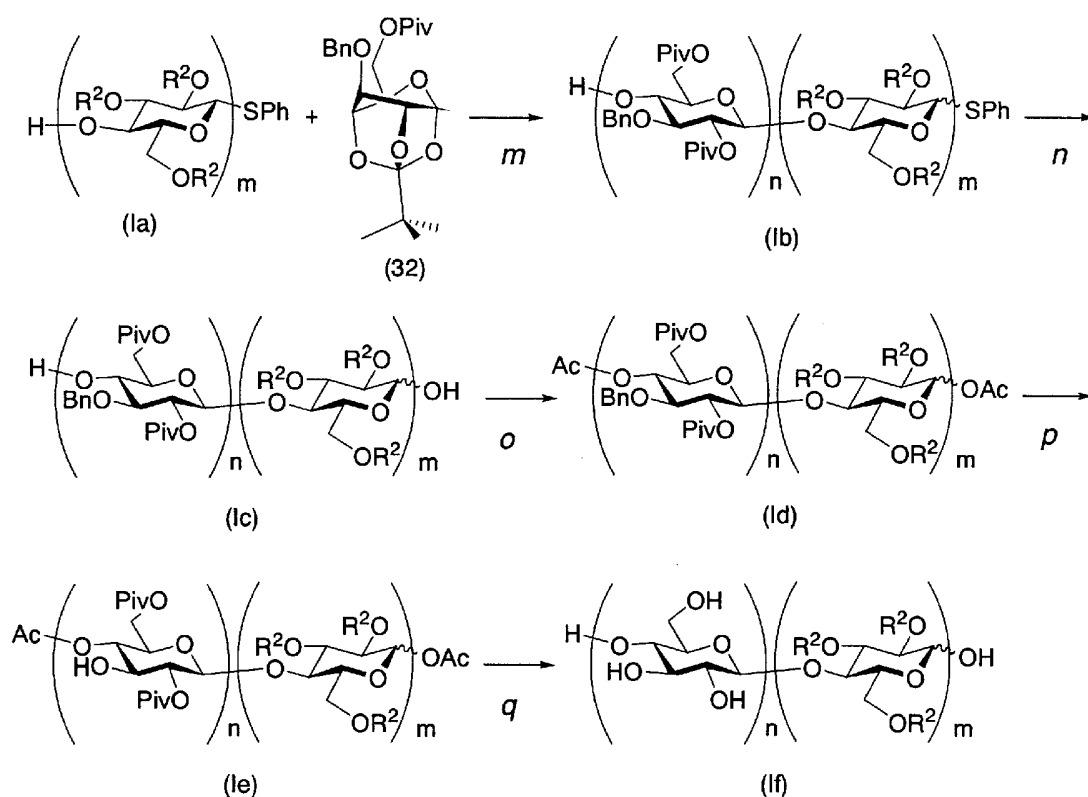
[0114] 次いで、上記一般式(Ia)で表される疎水性化合物に、還元末端の1位に水酸基を有する単糖又はオリゴ糖をグリコシド結合させて、本発明のセロオリゴ糖誘導体を得

る。用いる糖の種類やグリコシド結合の方法は特に限定はなく、公知の方法を採用することができる。

[0115] 典型例として、一般式 (Ia) で表される疎水性部分に、グルコース誘導体 (32) を反応させて化合物 (Ib) を得て、これを脱保護して本発明の化合物 (If) を得る方法を反応式 7-1 に示す。

[0116] [化22]

反応式 7-1



m) BF_3OEt_2 / MS4A / vacuum 1×10^{-3} Torr

n) NIS / AgOTf / Acetone- H_2O

o) Ac_2O / Py

p) H_2 / $\text{Pd}(\text{OH})_2\text{-C}$ / THF-MeOH

q) MeONa / MeOH

[0117] (式中、 R^2 は $\text{C}_{1\sim4}$ アルキル、*m*は1～8の整数、*n*は1～8の整数を示す。)

化合物 (Ia) とグルコースオルトエステル誘導体 (32) を、ルイス酸 ($\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ 等) 存在下反応させて、疎水性部分の非還元末端に3-O-ベンジル-2, 6-ジ-O-ピバロイル-D-ピラノース単位を有するブロック型セロオリゴ糖誘導体 (Ib) を得る。

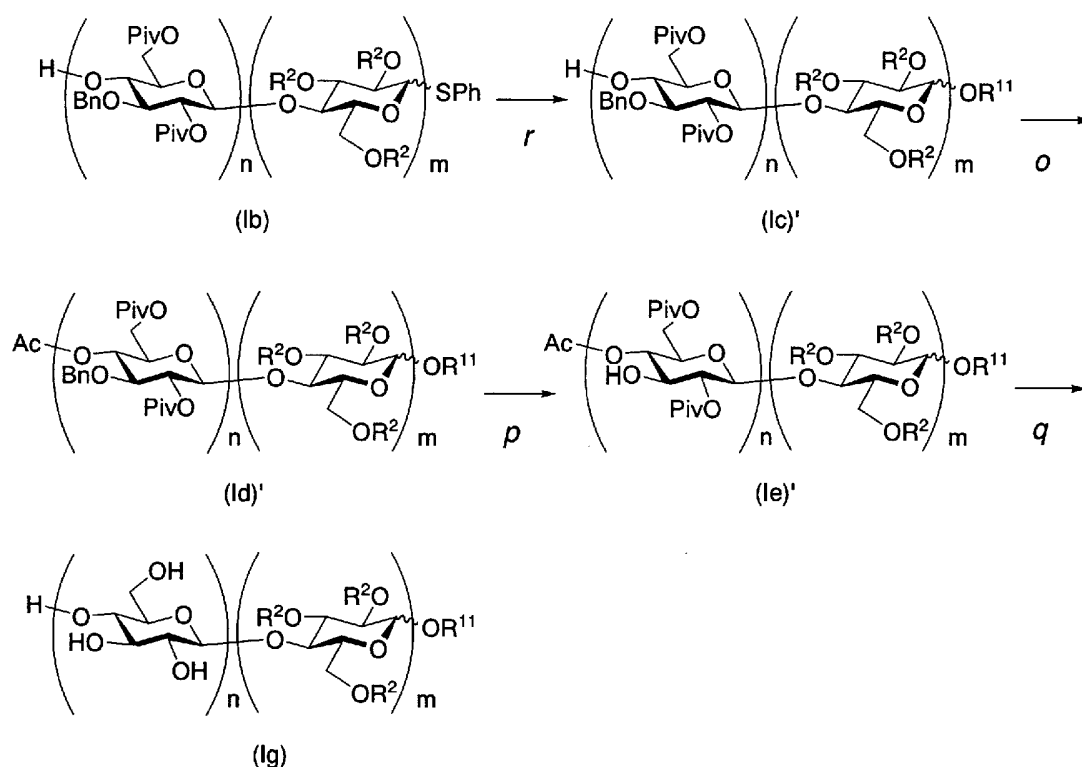
[0118] 上記の工程mで得られる化合物(Ib)は、分子内に水酸基を有しているため、反応系中に存在するグルコースオルトエステル誘導体(32)とさらに反応して、グルコピラノシド単位が2個以上導入されたブロック型セロオリゴ糖誘導体も生成する。上記の工程mは、繰り返し行っても良く、これにより親水性のピラノース単位を増加させることができる。例えば、実施例1(14)(15)を参照。

[0119] 化合物(Ib)をNIS/AgOTf/アセトニー水と反応させて-SPhを-OHに変換して化合物(Ic)を得、水酸基のアセチル化、ベンジル基の除去、次いでMeONaによるエステル除去により化合物(Ie)を得る。

[0120] また、反応式7-1で得られる化合物(Ib)から、反応式7-2のようにして本発明の化合物(Ig)を得ることもできる。

[0121] [化23]

反応式 7-2



r) NIS /AgOTf/ R¹¹OH-CH₂Cl₂

o) Ac₂O/ Py

p) H₂/ Pd(OH)₂-C/ THF-MeOH

q) MeONa/ MeOH

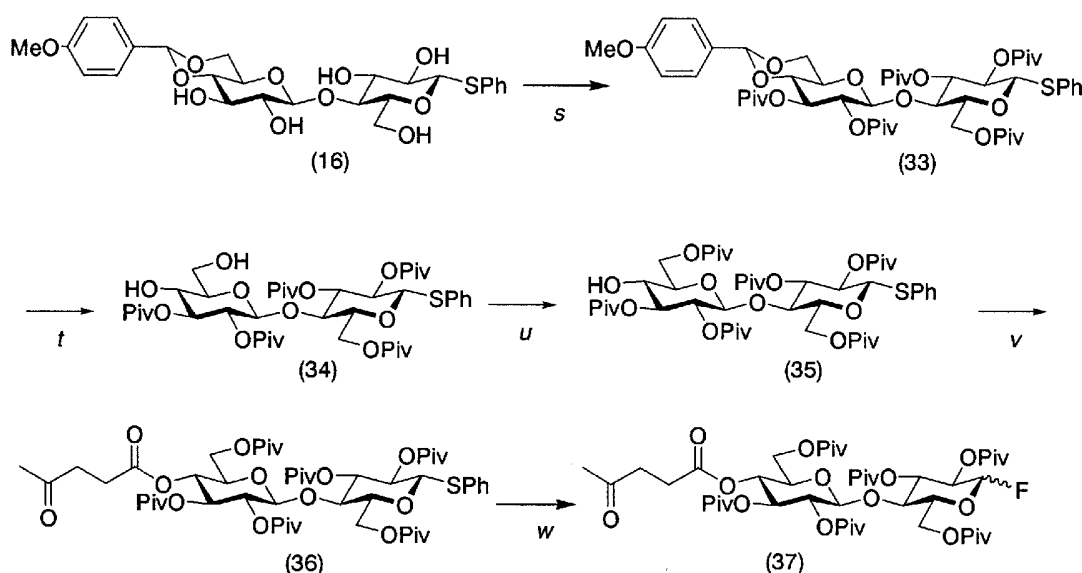
[0122] (式中、 R^{11} は $C_{1\sim4}$ アルキル、 R^2 は $C_{1\sim4}$ アルキル、 m は1～8の整数、 n は1～8の整数を示す。)

化合物(Ib)をNIS/AgOTf/ R^{11} -OH/ CH_2Cl_2 と反応させて-SPhを-OR¹¹に変換して化合物(Ic)'を得、水酸基のアセチル化、ベンジル基の除去、次いでMeONaによるエステル除去により化合物(Ig)を得る。

[0123] 他の典型例として、一般式(Ia)で表される疎水性化合物に、親水性部分に相当する単糖又は二糖類を反応させた例を以下に示す。まず、親水性部分の前駆体の製造例を反応式8～11に示す。

[0124] [化24]

反応式 8



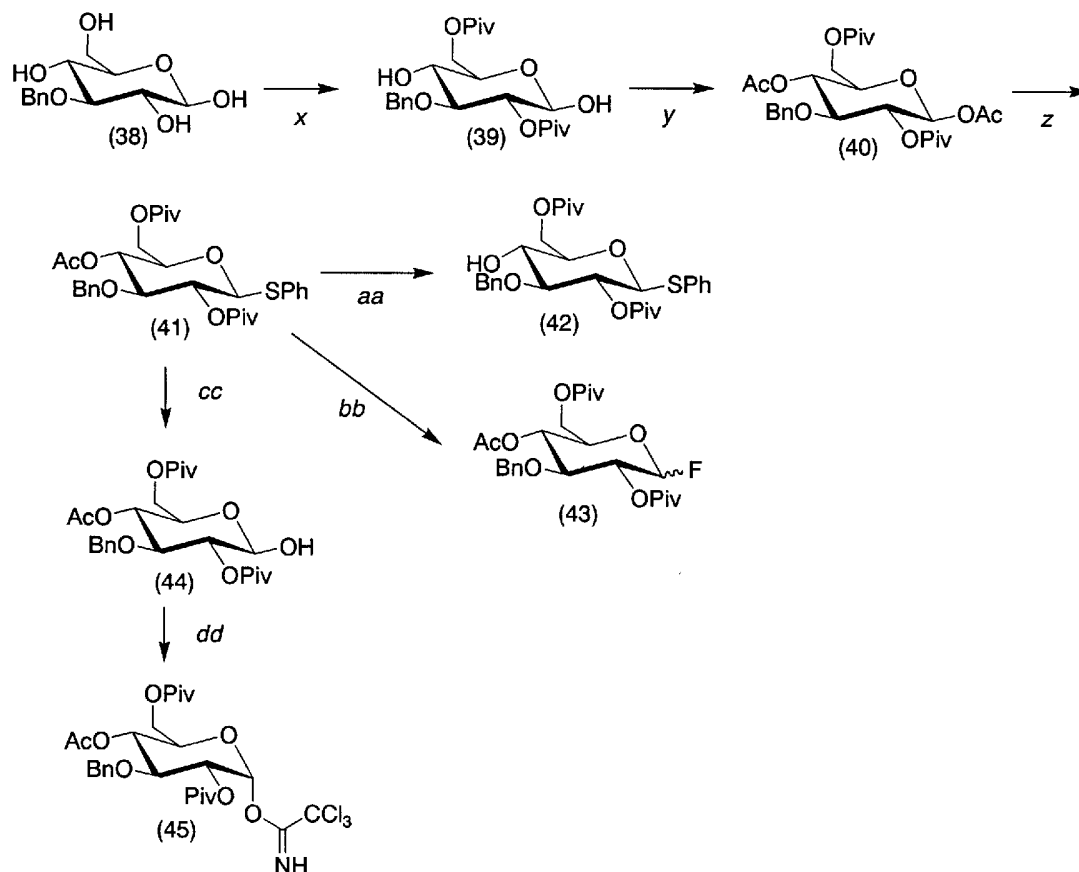
s) pivaloyl chloride / pyridine
 t) *p*-TsOH / MeOH / THF
 u) PivCl / Pyridine / CH_2Cl_2
 v) levulinic acid / DMAP / DCC / CH_2Cl_2
 w) DAST / NIS / CH_2Cl_2

[0125] 反応式2で得られた化合物(16)の水酸基をピバロイル化して化合物(33)とし、これを酸処理(*p*-TsOH等)して保護基

-メキシベンジリデン基を除去して化合物(34)を得る。これに1級水酸基のみをピバロイル化して化合物(35)とし、これにレブリン酸で2級水酸基をエステル化して化合物(36)を得、DAST/NISで-SPhを-Fに変換して化合物(37)を得る。

[0126] [化25]

反応式 9



x) di-n-butyltin oxide/ pivaloyl chloride/ toluene/ pyridine

y) acetic anhydride/ pyridine

z) PhSH/ BF₃OEt₂/ CH₂Cl₂

aa) MeOH/ DBU

bb) DAST/ NBS/ CH₂Cl₂

cc) NIS/ AgOTf/ acetone-water

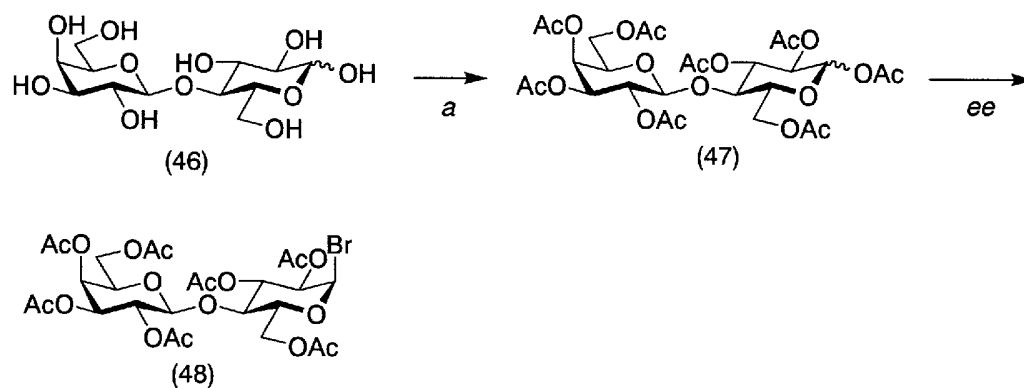
dd) CCl₃CN/ DBU/ CH₂Cl₂

[0127] 化合物(38)をジブチルチンオキシドで処理(105℃)し、−10℃でピリジンを加えた反応溶液中に、トルエンで希釈したピバロイルクロライドを滴下しピバロイル化して化合物(39)とし、この1位及び4位の水酸基を無水酢酸・ピリジンで処理しアセチル化して化合物(40)を得る。例えば、木材学会誌40,302-307、Carbohydrate Research 337(10): 951-954 (2002)を参照。これを、PhSH/ BF₃・OEt₂で処理して−OAcを−SPhに変換して化合物(41)を得る。この化合物(41)をDBU/MeOHで処理して化合物(42)を得る。この化合物(41)をDAST/NBSで処理して化合物(43)を得る。この化合

物(41)をNIS/AgOTfで処理して-SPhを-OHとして化合物(42)を得、これをCCl₃CN/DBUで処理して化合物(45)を得る。

[0128] [化26]

反応式 10



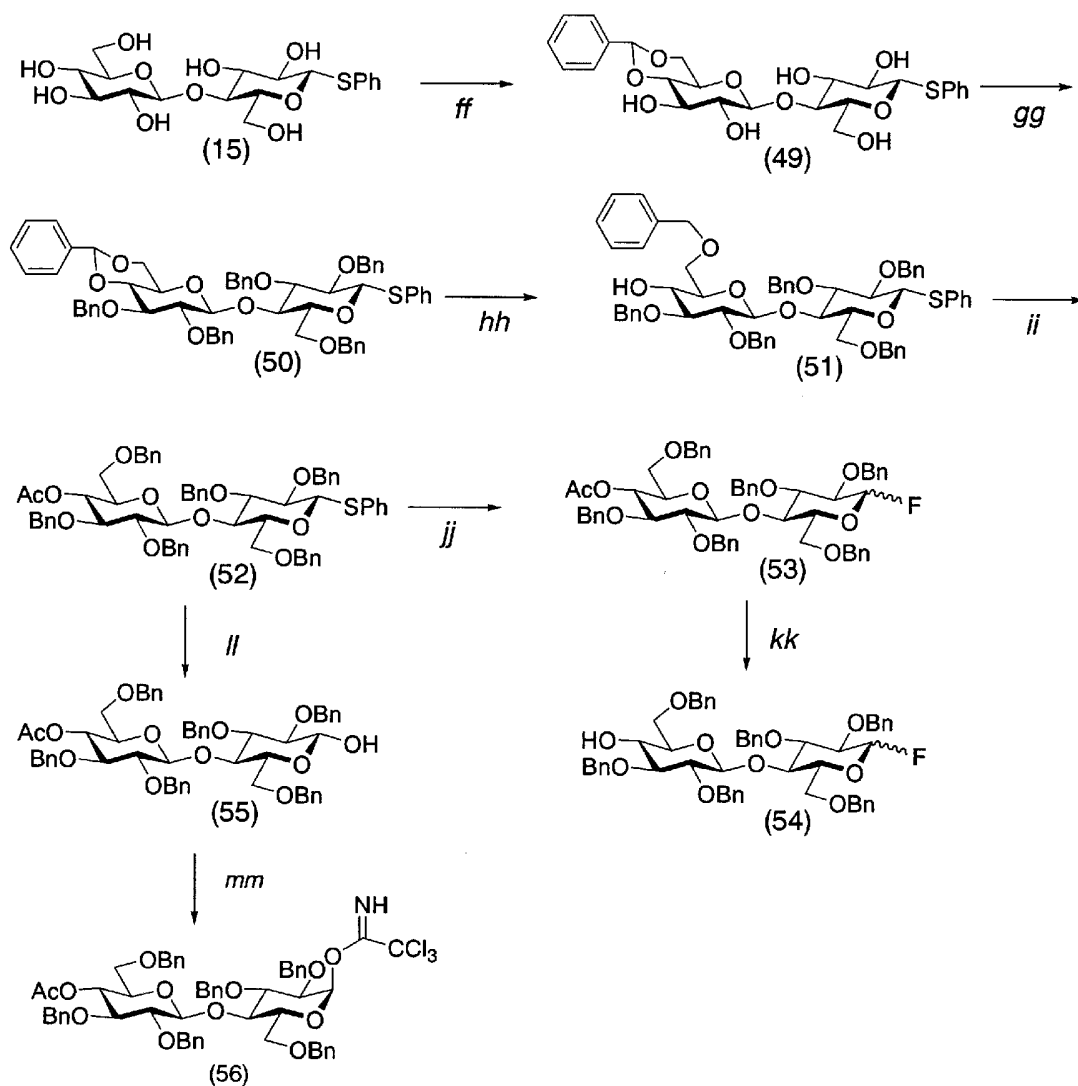
a) Acetic anhydride / Sodium acetate

ee) 30% HBr/ AcOH/ CH₂Cl₂

[0129] ラクトース(46)の全ての水酸基をアセチル化して化合物(47)を得、これを30% HBr /AcOHで処理して化合物(48)を得る。

[0130] [化27]

反応式 11

ff) benzaldehyde dimethylacetal 1.5 eq. / *p*-TsOH

gg) Benzyl bromide / NaH / tetrabutylammonium iodide / THF

hh) NaCNBH₃ / TMSCl / CH₃CN / MS4A

ii) Acetic anhydride / pyridine

jj) DAST / NBS / CH₂Cl₂kk) CH₃ONa in MeOH / MeOH / THF

ll) NIS / AgOTf / Acetone:Water (9:1, v/v)

mm) CCl₃CN / DBU / anhydrous CH₂Cl₂

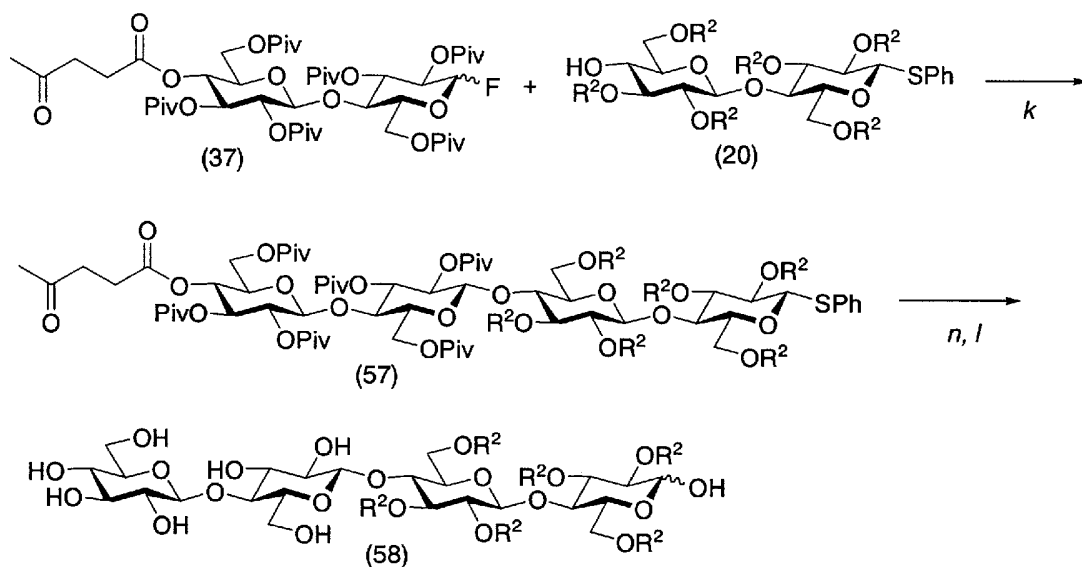
[0131] 反応式2で得られた化合物(15)の水酸基を、ベンズアルデヒドジメチルアセタール保護して化合物(49)とし、水酸基をベンジル化して化合物(50)とする。これをNaCNBH₃で還元して化合物(51)とし、水酸基をアセチル化して化合物(52)を得る。DSAT/NBSで-SPhを-Fに変換して化合物(53)とし、脱アセチル化して化合物(54)を得る。また、化合物(52)の-SPhを-OHに変換して化合物(55)を得、こ

れを $\text{CCl}_3\text{CN/DBU}$ で処理して化合物(56)を得る。

[0132] 次に、一般式(Ia)で表される疎水性部分と、上記反応式8～11で得られた親水性部分の前駆体とを反応させて、一般式(I)で表される化合物を製造する。その製造例を、以下の反応式12、13、13'、14、15及び15'に示す。

[0133] [化28]

反応式 12



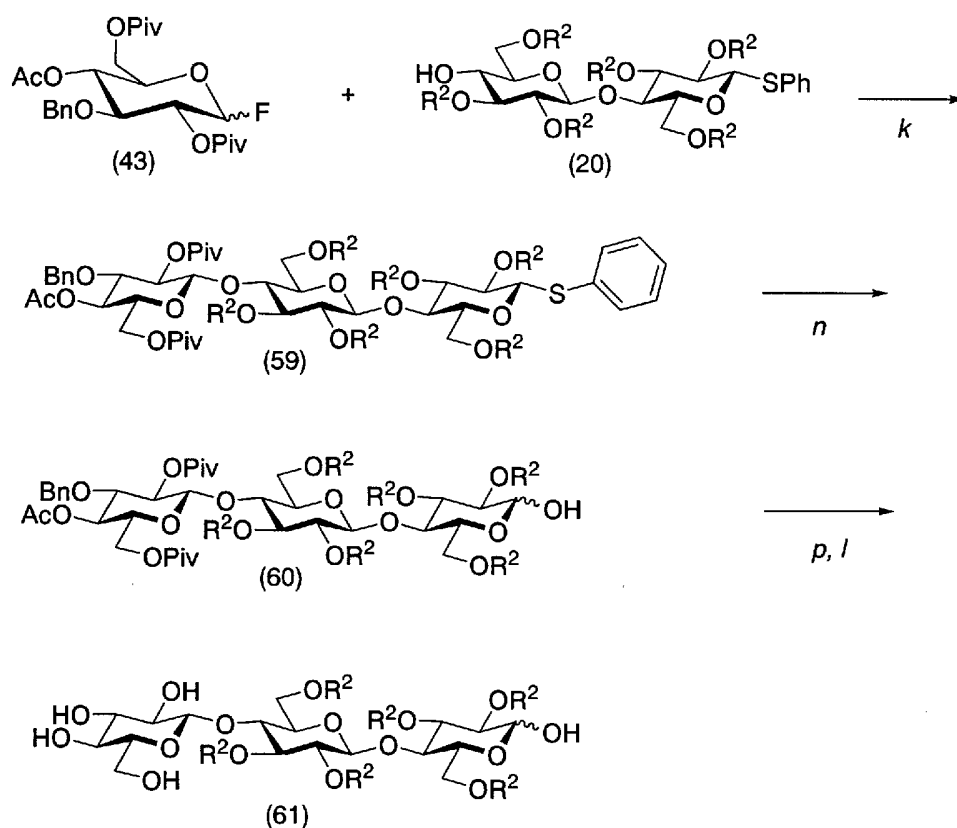
k) $\text{Cp}_2\text{HfCl}_2/\text{AgClO}_4/\text{anhydrous benzene}$
 n) $\text{NIS}/\text{AgOTf}/\text{Acetone-water}$
 l) $\text{Sodium methoxide} / \text{THF}:\text{MeOH} (1:1, \text{v/v})$

[0134] (式中、 R^2 は $\text{C}_{1\sim4}$ アルキルを示す。)

反応式8で得られた化合物(37)と反応式2で得られた化合物(20)をグリコシド結合させて化合物(57)を得、 $-\text{SPh}$ を $-\text{OH}$ に変換し、ナトリウムメトキシドで脱エステル化させて化合物(58)を得る。

[0135] [化29]

反応式 13



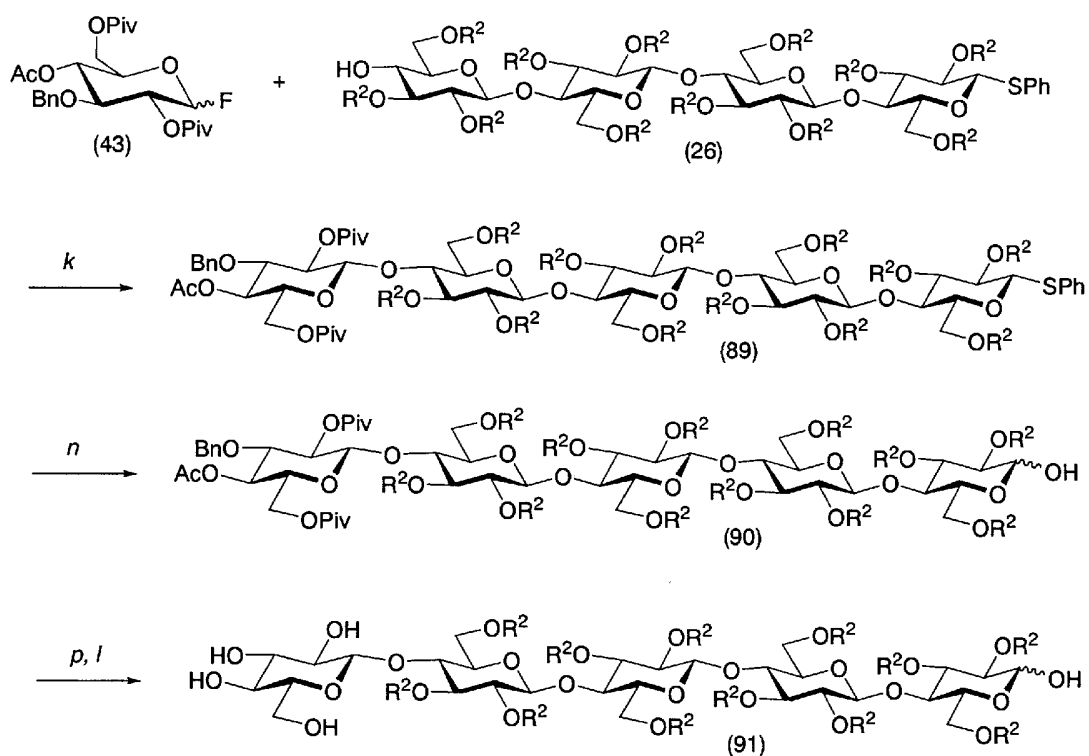
k) $\text{Cp}_2\text{HfCl}_2/\text{AgClO}_4/\text{anhydrous benzene}$
 n) $\text{NIS}/\text{AgOTf}/\text{Acetone-H}_2\text{O}$
 p) $\text{H}_2/\text{Pd}(\text{OH})_2\text{-C}/\text{THF-MeOH}$
 l) $\text{Sodium methoxide}/\text{THF:MeOH (1:1, v/v)}$

[0136] (式中、R²はC_{1~4}アルキルを示す。)

反応式9で得られた化合物(43)と反応式2で得られた化合物(20)をグリコシド結合させて化合物(59)を得、これにNIS/AgOTfを反応させて-SPhを-OHに変換して化合物(60)を得る。化合物(60)を還元し、ナトリウムメキシドで脱エステル化させて化合物(61)を得る。

[0137] [化30]

反応式 13'



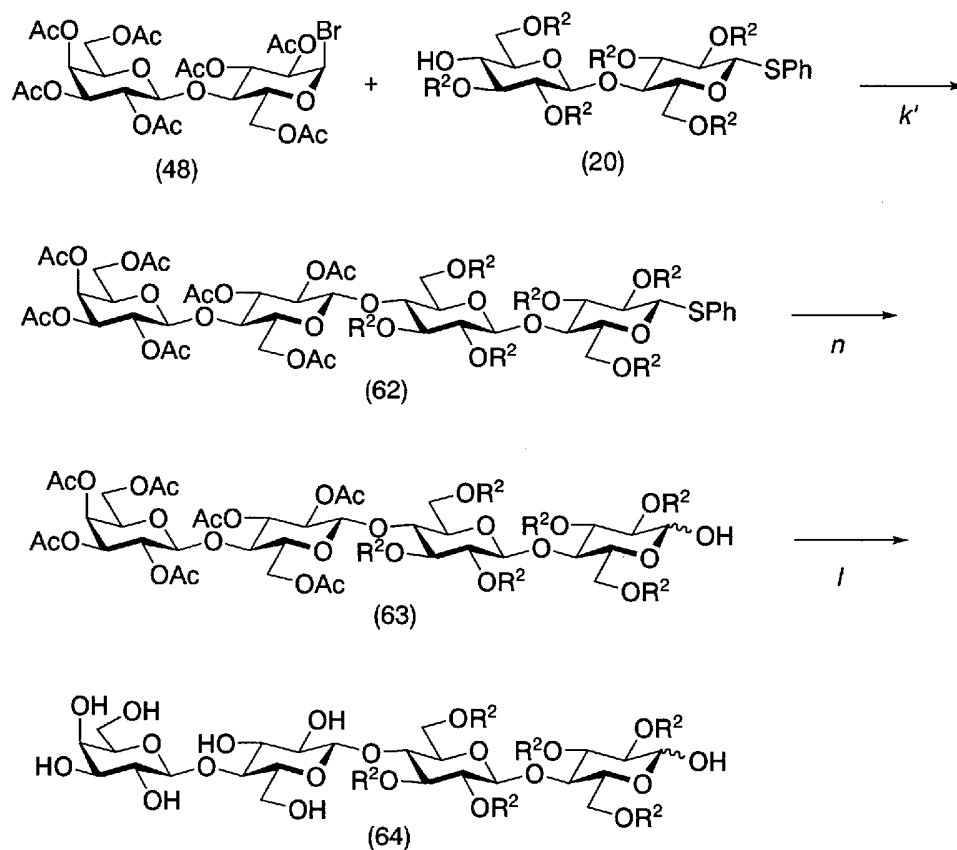
k) $\text{Cp}_2\text{HfCl}_2/\text{AgClO}_4/\text{anhydrous benzene}$
 n) $\text{NIS}/\text{AgOTf}/\text{Acetone-H}_2\text{O}$
 p) $\text{H}_2/\text{Pd}(\text{OH})_2\text{-C}/\text{THF-MeOH}$
 l) Sodium methoxide / THF:MeOH (1:1, v/v)

[0138] (式中、 R^2 は $\text{C}_{1\sim4}$ アルキルを示す。)

反応式9で得られた化合物(43)と反応式4で得られた化合物(26)をグリコシド結合させて化合物(89)を得、これにNIS/AgOTfを反応させて $-\text{SPh}$ を $-\text{OH}$ に変換して化合物(90)を得る。化合物(90)を還元し、ナトリウムメキシドで脱エステル化させて化合物(91)を得る。

[0139] [化31]

反応式 14



k') AgOTf/dichloromethane

n) NIS/ AgOTf/ Acetone- H_2O

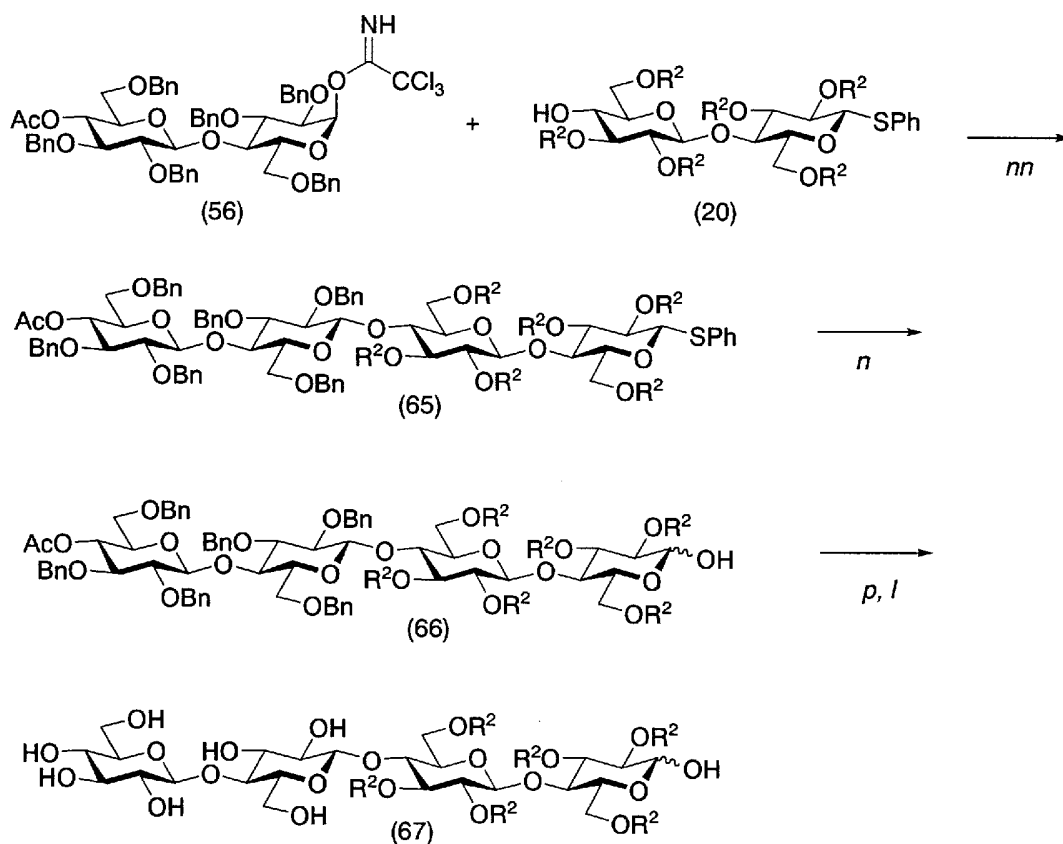
l) Sodium methoxide / THF:MeOH (1:1, v/v)

[0140] (式中、 R^2 は $C_{1\sim4}$ アルキルを示す。)

反応式10で得られた化合物(48)と反応式2で得られた化合物(20)をグリコシド結合させて化合物(62)を得、これにNIS/AgOTfを反応させて-SPhを-OHに変換して化合物(63)を得る。化合物(63)をナトリウムメキシドで脱エステル化させて化合物(64)を得る。

[0141] [化32]

反応式 15



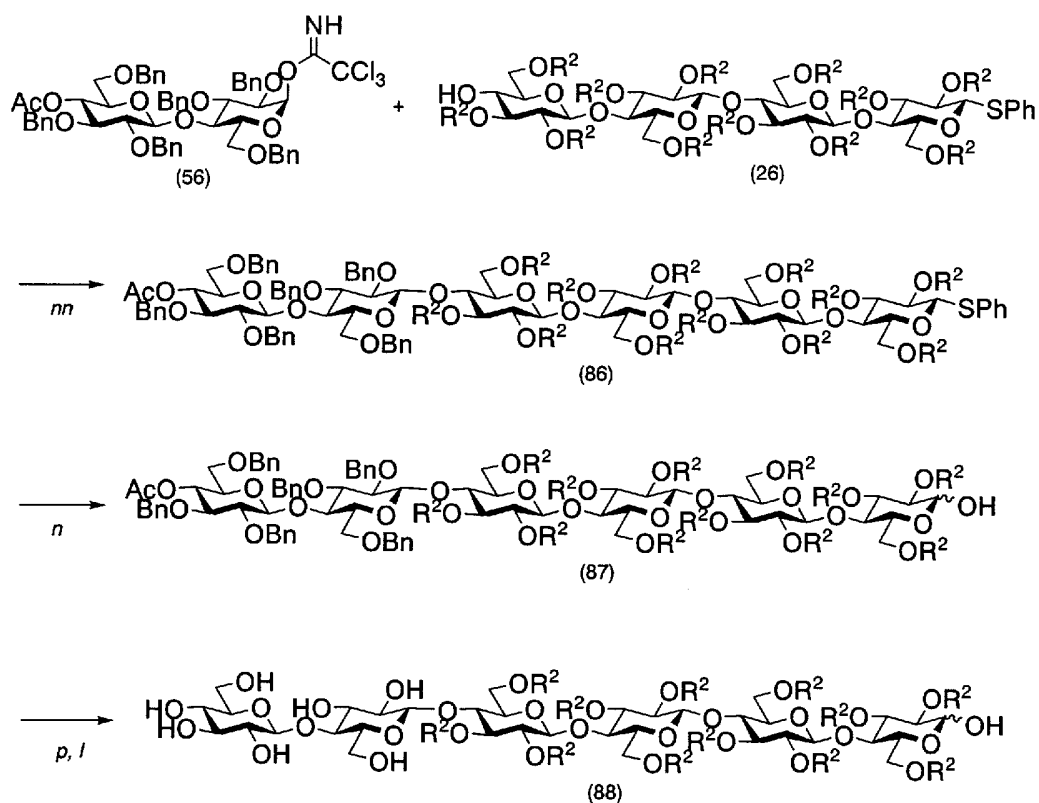
nn) BF₃OEt₂/ CH₂Cl₂
n) NIS/ AgOTf/ acetone-H₂O
p) H₂/ Pd(OH)₂-C/ THF-MeOH
l) Sodium methoxide / THF:MeOH (1:1, v/v)

[0142] (式中、R²はC_{1~4}アルキルを示す。)

反応式11で得られた化合物(56)と反応式2で得られた化合物(20)をグリコシド結合させて化合物(65)を得、これにNIS/AgOTfを反応させて-SPhを-OHに変換して化合物(66)を得る。化合物(66)を還元し、ナトリウムメキシドで脱エステル化させて化合物(67)を得る。

[0143] [化33]

反応式 15'



nn) BF₃OEt₂/ CH₂Cl₂
n) NIS/ AgOTf/ acetone-H₂O
p) H₂/ Pd(OH)₂-C/ THF-MeOH
l) Sodium methoxide / THF:MeOH (1:1, v/v)

[0144] (式中、R²はC_{1~4}アルキルを示す。)

反応式11で得られた化合物(56)と反応式5で得られた化合物(26)をグリコシド結合させて化合物(86)を得、これにNIS/AgOTfを反応させて-SPhを-OHに変換して化合物(87)を得る。化合物(87)を還元し、ナトリウムメキシドで脱エステル化させて化合物(88)を得る。

II-2. 一般式(II)で表されるセロオリゴ糖誘導体

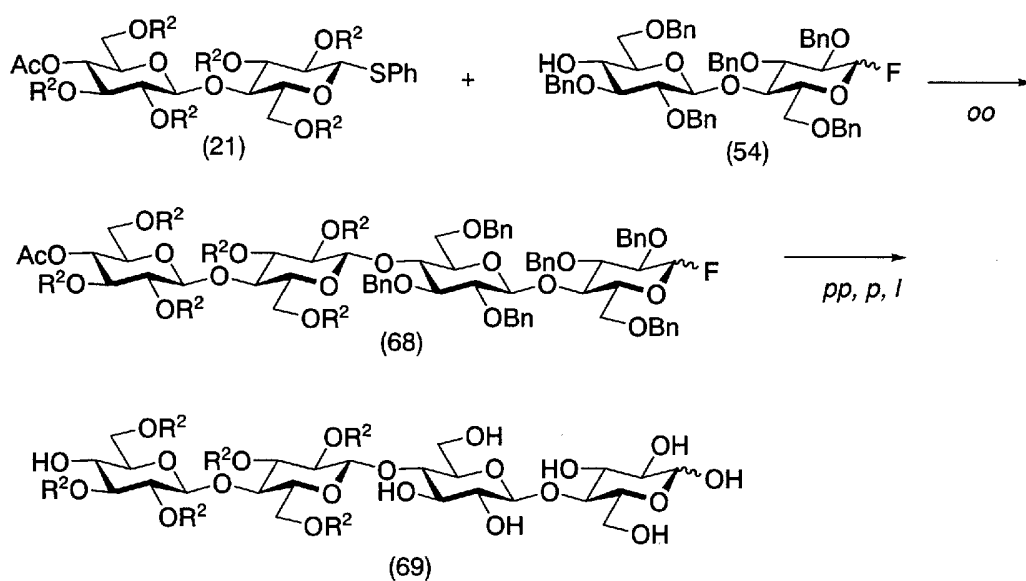
一般式(II)で表されるセロオリゴ糖誘導体は、アルコール性水酸基を有する単糖又はオリゴ糖と、グルコース又はセロオリゴ糖由来の疎水性化合物とをグリコシド結合させて製造することができる。必要に応じ、単糖又はオリゴ糖の水酸基は保護されてい

てもよく、保護された水酸基はグリコシド結合後に脱保護される。

[0145] 一般式(II)で表されるセロオリゴ糖誘導体の典型的な製造例を、以下反応式16～17に示す。

[0146] [化34]

反応式 16



oo) NIS/ AgOTf/ dry CH₂Cl₂

pp) Cp₂HfCl₂/AgClO₄/ acetone-H₂O

p) H₂/ Pd(OH)₂-C/ THF-MeOH

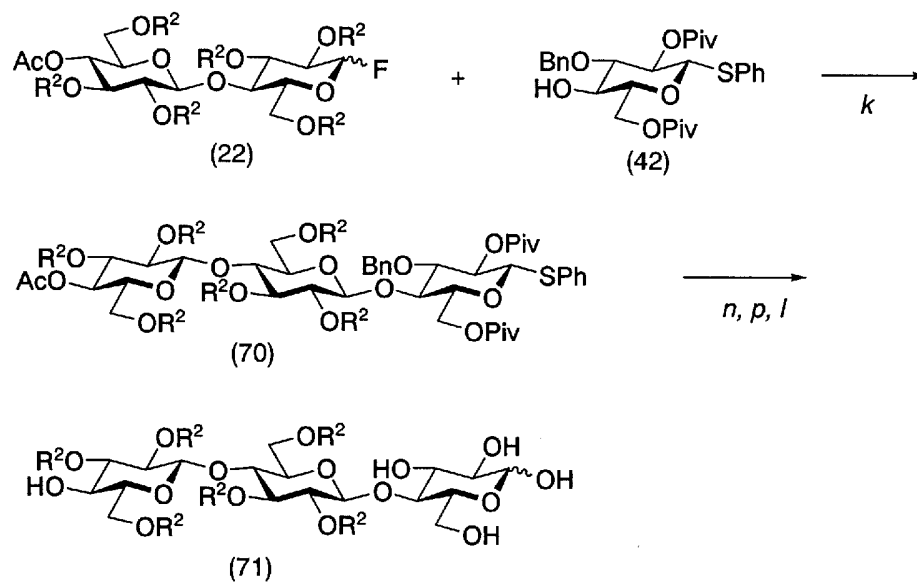
l) Sodium methoxide / THF:MeOH (1:1, v/v)

[0147] (式中、R²はC_{1~4} アルキルを示す。)

反応式2で得られた化合物(21)と反応式11で得られた化合物(54)を、無水塩化メチレン中NIS/AgOTfでグリコシド結合させて化合物(68)を得、これに水系溶媒中でCp₂HfCl₂/AgClO₄を反応させて-Fを-OHに変換し、還元して脱ベンジル化し、ナトリウムメトキシドで脱エステル化して化合物(69)を得る。

[0148] [化35]

反応式 17



- k) $\text{Cp}_2\text{HfCl}_2/\text{AgClO}_4/\text{anhydrous benzene}$
 l) Sodium methoxide / THF:MeOH (1:1, v/v)
 n) NIS/ AgOTf/ acetone- H_2O
 p) $\text{H}_2/\text{Pd}(\text{OH})_2\text{-C}/\text{THF-MeOH}$

[0149] (式中、R²はC_{1~4}アルキルを示す。)

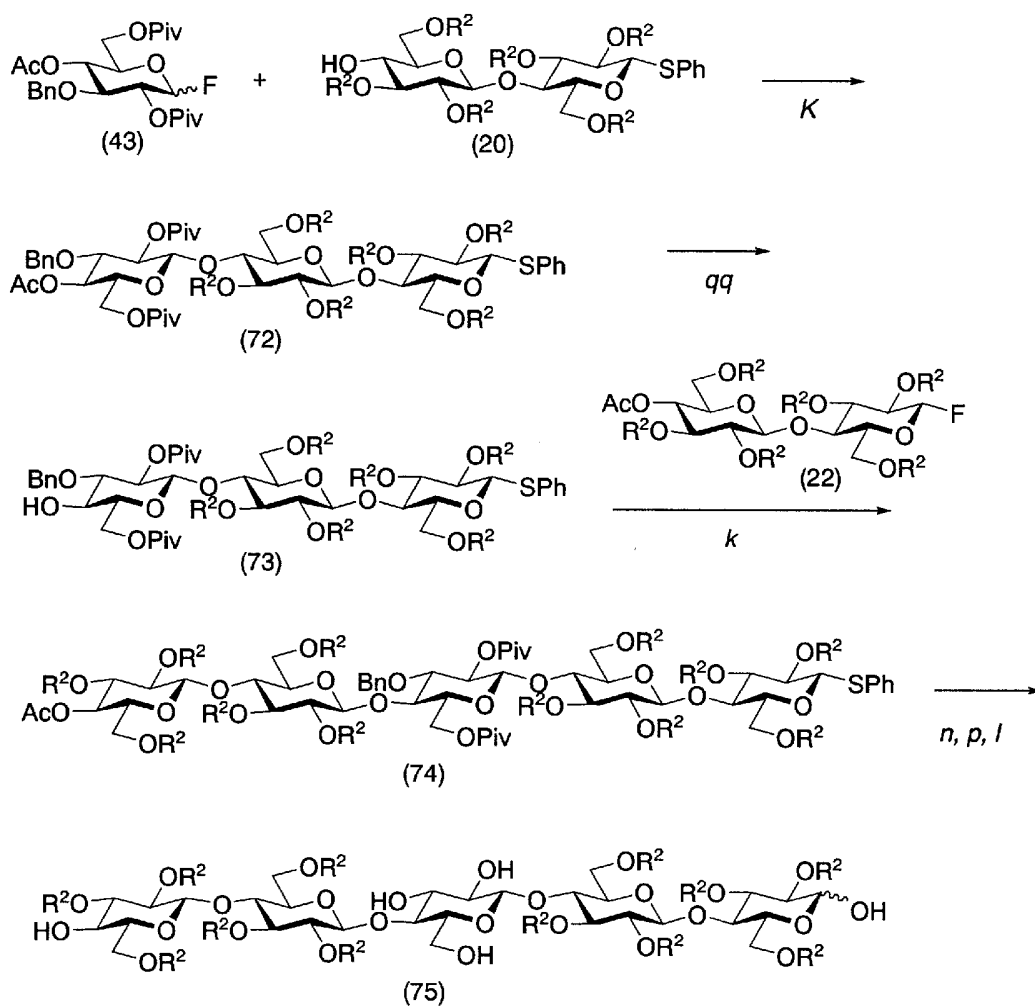
反応式2で得られた化合物(22)と反応式9で得られた化合物(42)をグリコシド結合させて化合物(70)を得、これにNIS/AgOTfを反応させて-SPhを-OHに変換して、接触還元により脱ベンジル化、ナトリウムメトキシドで脱エステル化させて化合物(71)を得る。

II-3. 一般式(III)で表されるセロオリゴ糖誘導体

一般式(III)で表されるセロオリゴ糖誘導体の典型的な製造例を、以下反応式18~19に示す。

[0150] [化36]

反応式 18



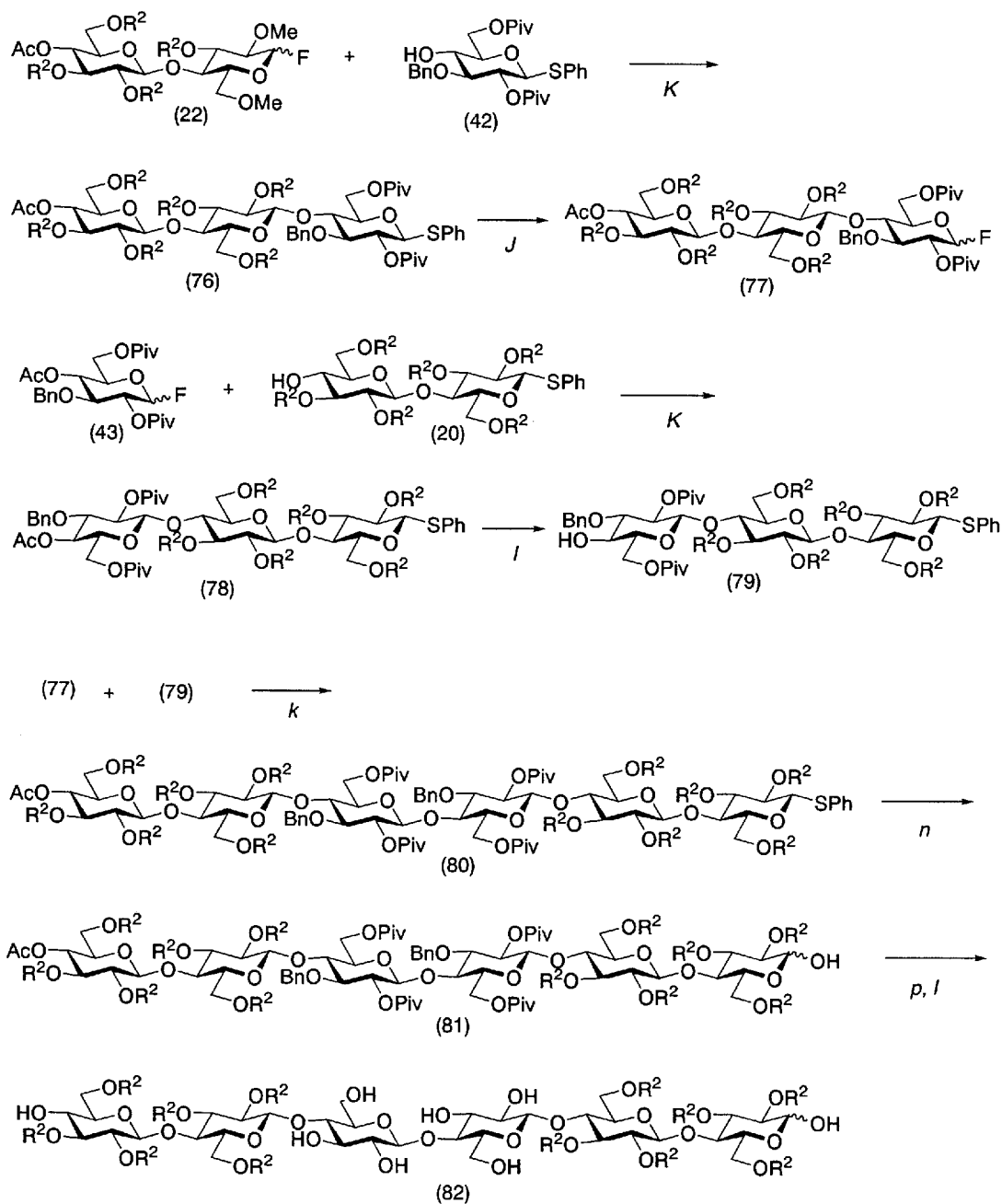
- k) $\text{Cp}_2\text{HfCl}_2/\text{AgClO}_4/\text{anhydrous benzene}$
 l) Sodium methoxide / THF:MeOH (1:1, v/v)
 n) NIS/ AgOTf/ acetone- H_2O
 p) $\text{H}_2/\text{Pd}(\text{OH})_2\text{-C}/\text{THF-MeOH}$
 qq) DBU/ MeOH

[0151] (式中、 R^2 は $\text{C}_{1\sim4}$ アルキルを示す。)

反応式9で得られた化合物(43)と反応式2で得られた化合物(20)をグリコシド結合させて化合物(72)を得、これをDBUを用いて選択的に脱アセチル化して化合物(73)を得る。化合物(73)と化合物(22)をグリコシド結合させて化合物(74)を得、これにNIS/AgOTfを反応させて $-\text{SPh}$ を $-\text{OH}$ に変換して、接触還元による脱ベンジル化、ナトリウムメトキシドで脱エステル化して化合物(75)を得る。

[0152] [化37]

反応式 19

j) DAST/ NBS/ CH₂Cl₂k) Cp₂HfCl₂/AgClO₄/anhydrous benzene

l) Sodium methoxide / THF:MeOH (1:1, v/v)

n) NIS/ AgOTf/ acetone-H₂Op) H₂/ Pd(OH)₂-C/ THF-MeOH[0153] (式中、R²はC_{1~4}アルキルを示す。)

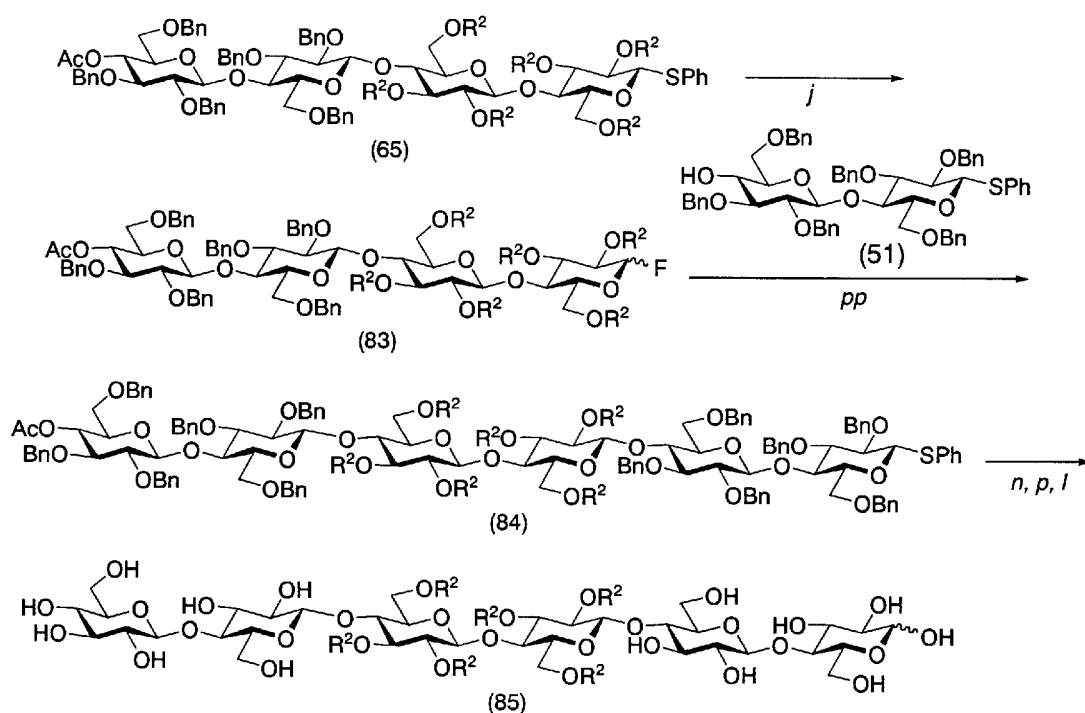
反応式2で得られた化合物(22)と反応式9で得られた化合物(42)をグリコシド結合させて化合物(76)を得、この-SPhを-Fに変換して化合物(77)を得る。一方、反応式2で得られた化合物(20)と反応式9で得られた化合物(43)をグリコシド結合させて化合物(78)を得、これを脱アセチル化して化合物(79)を得る。化合物(77)と化合物(79)をグリコシド結合させて化合物(80)を得、これにNIS/AgOTfを反応させて-SPhを-OHに変換して化合物(81)とし、これを接触還元により脱ベンジル化、ナトリウムメキシドで脱エステル化して化合物(82)を得る。

II-4. 一般式(IV)で表されるセロオリゴ糖誘導体

一般式(IV)で表されるセロオリゴ糖誘導体の典型的な製造例を、以下反応式20に示す。

[0154] [化38]

反応式 20



j) DAST/NBS/CH₂Cl₂
 l) Sodium methoxide / THF:MeOH (1:1, v/v)
 pp) Cp₂HfCl₂/AgClO₄/ acetone-H₂O
 n) NIS/AgOTf/ acetone-H₂O
 p) H₂/ Pd(OH)₂-C/ THF-MeOH

[0155] (式中、R²はC_{1~4} アルキルを示す。)

反応式16で得られた化合物(65)を、DAST/NBSで-SPhを-Fに変換して化合物(83)を得、これに反応式11で得られた化合物(51)をグリコシド結合させて化合物(84)を得る。化合物(84)を水系溶媒中で $\text{Cp}_2\text{HfCl}_2/\text{AgClO}_4$ を反応させて-Fを-OHに変換し、THF-MeOH中接触還元して脱ベンジル化し、ナトリウムメトキシドで脱エステル化して化合物(85)を得る。

- [0156] 以上の典型例から、また該典型例から公知の反応を用いて、本発明のセロオリゴ糖誘導体を製造することができる。

III.セロオリゴ糖誘導体の特徴

本発明のセロオリゴ糖誘導体は、水や有機溶媒に対し両親媒性を示すとともに、界面活性を有している。特に、5糖以上、好ましくは5～7糖程度のセロオリゴ糖誘導体は良好な界面活性剤能を有している。具体例として、試験例1及び2の結果より明らかである。

- [0157] また、本発明のセロオリゴ糖誘導体(特に、5糖以上のセロオリゴ糖誘導体)は、臨界ミセル濃度(mg/ml)程度以上で調製された水溶液、或いはこの水溶液を超音波処理(超音波処理時間:5～30秒程度)した水溶液において、平均粒子半径が2.5～250 nm程度、特に5～150nm程度の棒状ないしラグビーボール状のナノ粒子を生成する。なお、平均粒子半径は、ナノ粒子を原子間力顕微鏡で観察した時の粒子半径の平均値を意味する。
- [0158] このナノ粒子の形状は、概ね扁平楕円球体であり、乾燥工程を経てもナノ粒子の径に変化が見られなかったことから、該ナノ粒子内部はセロオリゴ糖誘導体により充填されていると考えられる。
- [0159] 本発明の長鎖疎水基を有さないセロオリゴ糖誘導体からなるナノ粒子は、食品添加物や医薬品コーティング剤として認可されているメチルセルロースの部分構造に相当する。そのため、安全性が高く生分解性を有し生体にやさしい材料である。この高い安全性の鑑み、ドラッグデリバリーシステム(DDS)の用途、例えば、難水溶性薬物を担持するナノサイズ運搬体(キャリア)として有用である。さらに、DDS用途に利用する場合は、ミセル外側に突き出した糖部分の構造をテイラーメードすること、すなわち、グリコシル化により望みの糖を自由に選択、導入することができる。これにより、作用さ

せたい場所への特異的に薬物を運搬でき、薬物による副作用の軽減、効率的な治療等が可能となる。

[0160] ところで、これまでシクロデキストリンの包摂機能は医薬品の製剤特性の改善やDDS用担体などに利用されているが、本発明のようなオリゴ糖からなるナノ粒子を調製する方法は見あたらない。

[0161] このように、疎水性薬剤をナノ粒子中に取り込ませ、霧状に噴霧したミセル中の薬剤を粘膜、肺へ吸入させる薬物担体として利用することもできる。また、造影剤の担体や化粧料の担体として用いることも可能である。

発明の効果

[0162] 本発明のセロオリゴ糖誘導体は、疎水性部分と親水性部分をブロック的に配列した糖鎖からなり、両親媒性及び界面活性を有することから、広く非イオン性界面活性剤として用いることができる。しかも、原料がセルロースや澱粉由来のグルコース、セロビオース等であり入手が極めて容易であるため、大量生産に向いている。

図面の簡単な説明

[0163] [図1]試験例1におけるブロック的メチル化セロオリゴ糖の分画の工程を示す図である。

[図2]試験例2における表面張力の測定結果を示すグラフである。

[図3]試験例4におけるナノ粒子のTEM観察写真である。

[図4]試験例5におけるナノ粒子のAFM観察写真である

[図5]試験例5におけるナノ粒子のAFM観察写真である

発明を実施するための最良の形態

[0164] 本発明を、実施例を用いて更に詳述するが、これに限定されるものではない。

[0165] ^1H -および ^{13}C -NMRスペクトルの測定は、Varian Inova 300 FT-NMR(300MHz)を用いた。飛行時間型質量分析装置(MALDI-TOF-MS)スペクトルの測定は、Bruker MALDI-TOF-MS REFLEX IIIを用いた。

[実施例1]($\text{R}^2=\text{Me}$)

(1)セロビオース オクタアセテート(13)

セロビオース(12)(12.04g)及び酢酸ナトリウムを無水酢酸(60 mL)に加え、混合物を5

5°Cで終夜及び100°Cで3時間攪拌した。反応混合物を、氷水(600 mL)中に注いで、有機層を集め濃縮した。クルード結晶を濾過し、蒸留水で洗浄し、エタノールで再結晶して、無色結晶の標記化合物(20.8g、収率88%)を得た。

(2)フェニル 2, 3, 6-トリ-O-アセチル-β-D-グルコピラノシル-(1→4)-2,3,6-トリ-O-アセチル-1-チオ-β-D-グルコピラノシド(14)

セロビオース オクタアセテート(13)(20.0g)を、無水塩化メチレン(70 mL)に溶解し、これにチオフェノール(2.98 mL、0.98当量)を室温で加えた。その後、三フッ化ホウ素エーテル錯体(4.46 mL、1.2当量)を0°Cで加えた。反応温度を徐々に室温まで昇温し、室温にて終夜維持した。三フッ化ホウ素エーテル錯体(9 mL)を加え、反応混合物を1日間攪拌した。反応混合物を酢酸エチルで希釈し、飽和NaHCO₃aq及びブラインで洗浄、Na₂SO₄で乾燥後、濃縮乾燥して淡黄色結晶を得た。クルード結晶をエタノールに懸濁させ、濾過し、エタノールで洗浄して無色結晶の標記化合物(18.1g、収率84.0%)を得た。

[0166] ¹H-NMR (CDCl₃): δ 1.9–2.2 (21H, CH₃CO), 3.63–3.73 (m, 2H, C_{5'}-H, C₅-H), 3.75 (1H, C₄-H), 4.04 (d, 1H, J_{5',6'} = 2.1, J_{6',6} = 12.3, C_{6'}-H), 4.11 (dd, 1H, J_{5,6} = 5.4, J_{6,6} = 11.7, C₆-H), 4.40 (dd, 1H, J_{5',6'} = 4.2, J_{6',6} = 12.3, C_{6'}-H), 4.49 (d, 1H, J_{1',2'} = 7.8, C_{1'}-H), 4.58 (d, 1H, J_{5,6} = 1.8, J_{6,6} = 11.7, C₆-H), 4.66 (d, 1H, J_{1,2} = 9.9, C₁-H), 4.91 (t, 1H, J_{2,3} = 9.6, C₂-H), 4.92 (t, 1H, J_{2',3'} = 9.0, C_{2'}-H), 5.07 (t, 1H, J_{4',5'} = 9.6, C_{4'}-H), 5.14 (t, 1H, J_{3',4'} = 9.3, C_{3'}-H), 5.19 (t, 1H, J_{3,4} = 9.0, C₃-H),
¹³C-NMR (CDCl₃): δ 20.5, 20.5, 20.6, 20.7, 20.8 (CH₃CO), 61.4 (C-6'), 61.9 (C-6), 67.6, 70.1, 71.5, 71.9, 72.8, 73.5, 76.3, 76.7, 85.4 (C-1), 100.7 (C-1'), 128.3, 128.8, 131.7, 133.0 (aromatic C), 169.0, 169.2, 169.5, 169.7, 170.2, 170.4 (CH₃CO).

(3)フェニル β-D-グルコピラノシル-(1→4)-1-チオ-β-D-グルコピラノシド(15)

化合物(14)(18.1g)のテトラヒドロフラン(80 mL)及びメタノール(20 mL)の溶液に、28%ナトリウムメトキシドのメタノール溶液を加え、室温で終夜攪拌した。その溶液を、Dawex H⁺で中和し、Dawex H⁺を濾過し、メタノール及び20%のメタノール/塩化メチレン(v/v)で洗浄した。ろ液をあわせて濃縮乾燥し、標記化合物を得た(10.8g、収率約100%)。

(4) フェニル 4,6-O-p-メトキシベンジリデン-β-D-グルコピラノシル-(1→4)-1-チオ-β-D-グルコピラノシド(16)

化合物(15)(19.5g, 44.7 mM)及びアニスアルデヒドジメチルアセタール(19.5 mL, 0.115 mol, 2.56当量)のN,N'-ジメチルホルムアミド(50 mL)懸濁液に、p-トルエンスルホン酸(6.1g, 0.7当量)を加え、25 mmHg下、45° Cで4h維持した。その後、固体のNaHCO₃(6g)を混合物に加え、濃縮した。不溶物を濾過し、20%のメタノール/塩化メチレンで洗浄してシロップを得た。クルード生成物をシリカゲルカラム(溶出液: 10%メタノール/CH₂Cl₂)で精製して、クルード結晶を得た。これをメタノールで再結晶して、無色結晶の標記化合物(12.0g, 収率48.0%)を得た。

[0167] m. p. 225-226°C; R_f value = 0.62 (10% MeOH / CH₂Cl₂, (v/v))

¹H-NMR (CD₃OD/CDCl₃ = 1/4, v/v): δ 3.33 - 3.40 (1H, H₂), 3.40 (t, 1H, J_{2',3'} = 8.7, H_{2'}), 3.42 - 3.50 (m, 1H, H₅), 3.48 - 3.55 (m, 1H, H_{5'}), 3.56 - 3.64 (2H, H₃, H₄), 3.66 - 3.76 (t, 1H, H_{4'}), 3.70 (t, 1H, J = 9.0, H_{3'}), 3.7 - 3.8 (1H, H₆), 3.81 (s, 3H, CH₃OPh), 3.89 (d, 2H, J_{5,6} = 2.7, H₆), 4.31 (dd, 1H, J_{5',6'} = 3.6, J_{6',6''} = 9.9, H_{6'}), 4.53 (d, 1H, J_{1',2'} = 7.8, H_{1'}), 4.62 (d, 1H, J_{1,2} = 9.9, H₁), 5.51 (s, 1H, -CHPh), 7.2 - 7.6 (aromatic H)

¹³C-NMR (CD₃OD/CDCl₃ = 1/4, v/v): δ 54.7 (CH₃OPh), 60.7 (C₆), 66.1, 67.7 (C₆), 71.6 (C₂), 72.6, 73.9 (C₂), 75.8, 78.3, 79.7, 79.9, 87.5, 101.4 (-CHPh), 103.6 (C₁), 113.1, 127.2, 127.3, 128.5, 129.1, 131.7, 132.4, 159.7

Anal. Calcd for C₂₆H₃₂O₁₁S: C, 56.51; H, 5.84; Found: C, 56.11; H, 5.83

(5) フェニル 4,6-O-p-メトキシベンジリデン-2,3-ジ-O-メチル-β-D-グルコピラノシル-(1→4)-2,3,6-トリ-O-メチル-1-チオ-β-D-グルコピラノシド(17)(R²=Me)

化合物(16)(5.95g, 10.8 mM)のテトラヒドロフラン(40 mL)溶液に、室温で、ヨウ化メチル(4.72 mL, 75.8 mM)及び水素化ナトリウム(1.43g, 59.6 mM)を加えた。反応混合物を終夜攪拌後、酢酸エチルで希釈し、飽和NaHCO₃水溶液及びブラインで洗浄し、Na₂SO₄で乾燥後、濃縮乾燥して淡黄色結晶を得た。クルード結晶をエタノールに懸濁させて、濾過し、エタノールで洗浄して、無色結晶の標記化合物(6.31g, 収率94%)を得た。

[0168] R_f 値=0.43(EtOAc/n-ヘキサン=1:2、v/v)

m.p. 137–138°C

$[\alpha]_D^{26.3} = -43.2^\circ$ (c 1.01、クロロホルム)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 3.01 (t, 1H, $J_{2',3'} = 8.0$, $\text{C}_{2'}\text{-H}$), 3.10 (t, 1H, $J_{2,3} = 8.4$, $\text{C}_2\text{-H}$), 3.28 (t, 1H, $J_{3,4} = 8.7$, $\text{C}_3\text{-H}$), 3.39, 3.58, 3.60, 3.61, 3.63 (s, 3H, C_6OCH_3 , s, 3H, $\text{C}_{2'}\text{OCH}_3$, s, 3H, C_2OCH_3 , s, 3H, C_3OCH_3 , s, 3H, $\text{C}_{3'}\text{OCH}_3$), 3.81 (s, 3H, CH_3OPh), 4.37 (dd, 1H, $J_{5',6'} = 6.4$, $J_{6',6''} = 13.6$, $\text{C}_{6'}\text{-H}$), 4.50 (d, 1H, $J_{1',2'} = 2.9$, $\text{C}_{1'}\text{-H}$), 4.52 (d, 1H, $J_{1,2} = 5.1$, $\text{C}_1\text{-H}$), 5.50 (s, 1H, $-\text{CHPh}$), 7.2–7.6 (aromatic H),

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): δ 55.3 (CH_3OPh), 59.2, 60.8, 60.9, 61.1, 65.8, 68.8, 70.4, 77.5, 78.8, 81.4, 81.9, 83.2, 84.1, 86.8, 87.3, 101.1 ($-\text{CHPh}$), 103.5 ($\text{C}_{1'}$), 113.5, 127.3, 127.3, 128.8, 129.7, 131.8, 133.7, 160.0

Anal. Calcd for $\text{C}_{31}\text{H}_{42}\text{O}_{11}\text{S}$: C, 59.79; H, 6.80; Found: C, 59.53; H, 6.63

(6)フェニル 4,6-O-p-メトキシベンジル-2,3-ジ-O-メチル- β -D-グルコピラノシル-(1 $\rightarrow$ 4)-2,3,6-トリ-O-メチル-1-チオ- β -D-グルコピラノシド(18)($\text{R}^2=\text{Me}$)

化合物(17)(3.06g, 4.92 mM)無水塩化メチレン(6 mL)溶液に、 -19°C で、ボラン-テトラヒドロフラン錯体のTHF溶液(36.4 mL)を加えた。溶液の温度を、15分かけて徐々に昇温して -16°C とした。15min後、トリメチルシリルトリフルオロメタンスルホネート(TM SOTf; 約540 μL)を、 -16°C 下、反応混合物に加えた。反応混合物の温度を2時間かけて徐々に昇温して 0°C とし、 0°C で4.5h維持した。混合物を -40°C に冷却し、トリエチルアミン(10 mL)を加えた。次に、水素が発生しなくなるまでメタノールを溶液に加えた。混合物を酢酸エチルで希釈し、3N-HCl、飽和 NaHCO_3 水溶液及びブラインで洗浄、 Na_2SO_4 で乾燥後、濃縮乾燥してクルード結晶を得た。化合物を、酢酸エチル:n-ヘキサン=1:1(v/v)で溶出されたシリカゲルカラム(Wacogel C-200)で精製して無色結晶の標記化合物(2.77g、収率90.0%)を得た。

[0169] R_f value = 0.46 (EtOAc / n-Hexane=1:1, v/v)

m.p. 94–95°C

$[\alpha]_D^{26.9} = -8.4^\circ$ (c 0.771, chloroform);

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 2.93 (t, 1H, $J_{2',3'} = 8.0$, $\text{C}_{2'}\text{-H}$), 3.02 (t, 1H, $J_{2,3} = 9.6$, $\text{C}_2\text{-H}$),

3.23 (t, 2H, $J_{3,4} = 8.7$, $J_{3',4'} = 8.7$, C_3 -H, $C_{3'}$ -H), 3.34, 3.53, 3.57, 3.57, 3.63 (s, 3 H, C_6 OCH₃, s, 3H, $C_{2'}$ OCH₃, s, 3H, C_2 OCH₃, s, 3H, C_3 OCH₃, s, 3H, $C_{3'}$ OCH₃), 3.78 (s, 3H, CH₃OPh), 4.37 (dd, 1H, $J_{5',6'} = 6.4$, $J_{6',6''} = 13.6$, $C_{6'}$ -H), 4.31 (d, 1H, $J_{1',2'} = 7.6$, $C_{1'}$ -H), 4.47 (d, 1H, $J_{1,2} = 10.0$, C_1 -H), 4.51, 4.72 (d, 2H, 2H, $J_{gem} = 10.8$, 1.0, -CH₂Ph), 7.2-7.6 (aromatic H)

¹³C-NMR (CDCl₃): δ 55.3 (CH₃OPh), 59.1, 60.6, 60.9, 61.1, 62.6 (C_6), 70.5, 74.4, 74.6, 77.7, 79.9, 82.2, 84.3, 86.4, 87.0, 87.3, 102.6, 113.9, 127.4, 128.8, 129.8, 130.1, 131.8, 133.7, 159.4

Anal. Calcd for C₃₁H₄₄O₁₁S: C, 59.60; H, 7.10; Found: C, 59.46; H, 7.07

(7) フェニル 4-O-p-メトキシベンジル-2,3,6-トリ-O-メチル-β-D-グルコピラノシル-(1→4)-2,3,6-トリ-O-メチル-1-チオ-β-D-グルコピラノシド(19)(R²=Me)

化合物(18)(6.66g, 10.7 mM)のテトラヒドロフラン(30 mL)溶液に、0℃下、水素化ナトリウム(ミネラルオイル中60%、0.512g)及びヨウ化メチル(0.8 mL、12.8 mM)を加えた。反応混合物を室温で5h維持し、混合物を酢酸エチルで希釈し、飽和NaHCO₃水溶液及びブラインで洗浄、Na₂SO₄で乾燥後、濃縮乾燥してクルード結晶を得た。クルード結晶をエタノールで再結晶して、無色結晶の標記化合物(5.78g、収率84.9%)を得た。

[0170] Rf値=0.70(EtOAc/n-ヘキサン=1:1、v/v)

m.p. 82-84 °C

$[\alpha]_D^{27.3} = -22.7^\circ$ (c 0.998, chloroform)

¹H-NMR (CDCl₃): δ 2.93 (t, 1H, $J_{2',3'} = 8.0$, $C_{2'}$ -H), 3.06 (t, 1H, $J_{2,3} = 9.6$, C_2 -H), 3.19 (t, 1H, $J_{3',4'} = 9.1$, $C_{3'}$ -H), 3.27 (t, 1H, $J_{3,4} = 8.7$, C_3 -H), 3.34, 3.36, 3.52, 3.57, 3.59, 3.62 (s, 3H, C_6 OCH₃, s, 3H, $C_{6'}$ OCH₃, s, 3H, $C_{2'}$ OCH₃, s, 3H, C_2 OCH₃, s, 3H, C_3 OCH₃, s, 3H, $C_{3'}$ OCH₃), 3.78 (s, 3H, CH₃OPh), 4.29 (d, 1H, $J_{1',2'} = 8.0$, $C_{1'}$ -H), 4.48 (d, 1H, $J_{1,2} = 9.6$, C_1 -H), 4.53, 4.72 (d, 2H, 2H, $J_{gem} = 10.4$, 10.4, -CH₂Ph), 7.2-7.6 (aromatic H)

¹³C-NMR (CDCl₃): δ 55.2, 59.1, 59.3, 60.6, 60.6, 60.7, 61.0, 70.5, 71.1, 74.5, 74.6, 77.1, 77.7, 79.0, 81.9, 84.2, 86.7, 87.0, 87.3, 103.3, 113.8, 127.3, 128.8, 129.

7, 130.4, 131.7, 133.9, 159.3

(8) フェニル 2,3,6-トリ-O-メチル-β-D-グルコピラノシル-(1→4)-2,3,6-トリ-O-メチル-1-チオ-β-D-グルコピラノシド(20)(R²=Me)

化合物(19)(2.00g, 3.21 mM)のアセトニトリル:水=9:1(v/v)(66.7 mL)溶液に、0℃で、アンモニウムセリウム(IV)ニトレート(3.52g, 6.41 mM)を加えた。反応混合物を0℃で12 h維持した。混合物を酢酸エチルで希釈し、飽和NaHCO₃水溶液及びブラインで洗浄、Na₂SO₄で乾燥後、濃縮乾燥してクルード結晶を得た。クルード生成物を、塩化メチレン、酢酸エチル:n-ヘキサン=1:1(v/v)及び酢酸エチルで溶出するシリカゲルカラムで精製して、無色結晶の標記化合物(1.52g、収率91.4%)を得た。

[0171] m.p. 96–97 °C

$[\alpha]_D^{27.5} = -47.0^\circ$ (c 1.03, chloroform)

Rf value = 0.17 (EtOAc / n-Hexane)

¹H-NMR (CDCl₃): δ 2.93 (t, 1H, J_{2',3'} = 8.0, C_{2'}-H), 3.06 (t, 1H, J_{2,3} = 9.2, C₂-H), 3.08 (t, 1H, J_{3',4'} = 9.2, C_{3'}-H), 3.25 (t, 1H, J_{3,4} = 8.7, C₃-H), 3.36, 3.38, 3.51, 3.57, 3.61 (s, 3H, C₆OCH₃, s, 3H, C_{6'}OCH₃, s, 3H, C_{2'}OCH₃, s, 3H, C₂OCH₃, s, 3H, C₃OCH₃, s, 3H, C_{3'}OCH₃), 4.34 (d, 1H, J_{1',2'} = 7.8, C_{1'}-H), 4.48 (d, 1H, J_{1,2} = 9.8, C₁-H), 7.2–7.6 (aromatic H)

¹³C-NMR (CDCl₃): δ 59.1, 59.5, 60.4, 60.5, 60.6, 60.8, 70.4, 71.7 (C_{4'}), 72.8, 73.4 (C_{5'}), 77.5 (C₄), 78.9 (C₅), 81.8 (C₂), 83.7 (C_{2'}), 86.1 (C_{3'}), 86.6 (C₃), 87.2 (C₁), 103.2 (C_{1'}), 127.3, 128.7, 131.7, 133.8

Anal. Calcd for C₂₄H₃₈O₁₀S: C, 55.58; H, 7.39; Found: C, 55.50; H, 7.24

(9) フェニル 4-O-アセチル-2,3,6-トリ-O-メチル-β-D-グルコピラノシル-(1→4)-2,3,6-トリ-O-メチル-1-チオ-β-D-グルコピラノシド(21)(R²=Me)

化合物(20)(800mg, 1.54 mM)の塩化メチレン(5 mL)溶液に、無水酢酸(320 μL)及びピリジン(275 μL)を加え、一晚攪拌した。混合物を酢酸エチルで希釈し、1N-HCl及び飽和NaHCO₃水溶液及びブラインで洗浄、Na₂SO₄で乾燥後、濃縮乾燥して、無色結晶の標記化合物を定量的に得た。

[0172] m.p. 94.8–95.7° C

$$[\alpha]_{\text{D}}^{27.2} = -37.8^{\circ} \quad (\text{c } 3.76, \text{ chloroform})$$

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 2.09 (COCH_3), $J_{2',3'} = 9.3$, $\text{C}_{2'}\text{-H}$), 3.08 (dd, 1H, $J_{2,3} = 9.0$, $\text{C}_2\text{-H}$), 3.24 (t, 1H, $J_{3',4'} = 9.0$, $\text{C}_{3'}\text{-H}$), 3.28 (t, 1H, $J_{3,4} = 8.7$, $\text{C}_3\text{-H}$), 3.34, 3.39, 3.51, 3.54, 3.59, 3.60 (s, 3H, C_6OCH_3 , s, 3H, $\text{C}_{6'}\text{OCH}_3$, s, 3H, $\text{C}_{2'}\text{OCH}_3$, s, 3H, C_2OCH_3 , s, 3H, C_3OCH_3 , s, 3H, $\text{C}_{3'}\text{OCH}_3$), 4.38 (d, 1H, $J_{1',2'} = 7.8$, $\text{C}_{1'}\text{-H}$), 4.51 (d, 1H, $J_{1,2} = 9.9$, $\text{C}_1\text{-H}$), 4.87 (t, 1H, $J_{4',5'} = 9.6$, $\text{C}_{4'}\text{-H}$), 7.2–7.6 (aromatic H)

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): δ 20.8 (Ac), 59.1, 59.4, 60.3, 60.6, 60.6, 60.7, 70.3, 70.8 (C_4), 72.0, 72.9 ($\text{C}_{5'}$), 77.6 (C_4), 78.8, 81.7 (C_2), 83.5 ($\text{C}_{2'}$), 83.9 ($\text{C}_{3'}$), 86.5 (C_3), 87.2 (C_1), 103.0 ($\text{C}_{1'}$), 127.3, 128.7, 131.7, 133.8, 169.8

(10) 4-O-アセチル-2,3,6-トリ-O-メチル- β -D-グルコピラノシル-(1 $\rightarrow$ 4)-2,3,6-トリ-O-メチル-D-グルコピラノシル フルオリド (22)($\text{R}^2=\text{Me}$)

化合物(21)(864mg、1.54 mM)の無水塩化メチレン(20 mL)溶液に、 -78°C 下、(ジエチルアミノ)サルファトリフルオリド(DAST)(612 μL 、4.63 mM、3.0当量)及びN-ブロモスクシンイミド(NBS)(320mg、1.80 mM、1.17当量)を加えた。反応混合物の温度を、11hかけて徐々に昇温し -25°C とし、溶液を -25°C で9h維持した。混合物を酢酸エチルで希釈し、飽和 NaHCO_3 水溶液及びブラインで洗浄、 Na_2SO_4 で乾燥後、濃縮乾燥して、無色オイルを定量的に得た。クルード生成物を、酢酸エチル:n-ヘキサン=1:2(v/v)で溶出するシリカゲルカラム(Wacogel C-200)で精製して、無色結晶の標記化合物(725mg、収率約100%)を得た。 $\alpha:\beta=4:1$ ($^1\text{H-NMR}$ データから算出)。

m.p. $56.0\text{--}63.5^{\circ}\text{C}$

$$[\alpha]_{\text{D}}^{27.7} = +27.7^{\circ} \quad (\text{c } 3.76, \text{ chloroform})$$

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 2.06 (s, 3H, CH_3CO), 3.05 (t, 1H, $J_{2',3'} = 9.3$, $\text{C}_{2'}\text{-H}$), 3.16 – 3.32 (1H, $\text{C}_2\text{-H}$), 3.25 (t, 1H, $J_{3',4'} = 9.6$, $\text{C}_{3'}\text{-H}$), 3.50 – 3.62 (1H, $\text{C}_3\text{-H}$), 3.33, 3.38, 3.50, 3.52, 3.54, 3.57 (s, 3H, C_6OCH_3 , s, 3H, $\text{C}_{6'}\text{OCH}_3$, s, 3H, $\text{C}_{2'}\text{OCH}_3$, s, 3H, C_2OCH_3 , s, 3H, C_3OCH_3 , s, 3H, $\text{C}_{3'}\text{OCH}_3$), 4.35 (d, 1H, $J_{1',2'} = 7.8$, $\text{C}_{1'}\text{-H}$), 4.86 (t, 1H, $J_{4',5'} = 7.0$, $\text{C}_{4'}\text{-H}$), 5.16 (dd, 1H, $J_{1\beta,2} = 6.3$, $J_{1\beta,\text{F}} = 53.1$, $\text{C}_1\text{-H}$), 5.65 (dd, 1H, $J_{1\alpha,2} = 2.7$, $J_{1\alpha,\text{F}} = 53.4$, $\text{C}_1\text{-H}$)

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): δ 20.9, 58.9, 59.1, 59.2, 59.5, 60.1, 60.3, 60.7, 60.7, 69.4 (C

), 70.8 (C₄'), 72.0 (C₆'), 72.3 (C₅'), 72.3 (C₅'), 73.1 (C₅'), 76.7 (C₄'), 76.8 (C₄'), 80.2 (C₂'), 80.6 (C₂'), 80.8 (C₃'), 83.5 (C₂'), 83.9 (C₃'), 103.0, 103.1 (C₁'), 103.4 (C_{1α}'), 106.4 (C_{1α}'), 169.9 (CH₃CO)

MALDI-TOF-MS found [M+Na]⁺ = 493.15

(11) 反応式1で示される化合物(2)～(11)

反応式1で示される化合物(2)～(11)は、実施例1(1)～(10)に示される反応式2の化合物(13)～(22)の製法に準じて製造することができる。

(12) アルキル化セロオリゴ糖鎖形成の一般的方法

上記(8)で得られた化合物(20)(69.6mg, 0.134 mM)及び上記(10)で得られた化合物(22)(70.2mg, 0.149 mM)を、減圧下で終夜乾燥した後、化合物(20)及び化合物(22)を、無水ベンゼン(5 mL)に溶解した。反応混合物を、窒素雰囲気下で、活性モレキュラーシーブ4A(500mg)と共に室温で2h撹拌した。化合物(20)及び化合物(22)の溶液に、Cp₂HfCl₂ (62.3mg, 0.164 mM)及びAgClO₄ (68.1mg, 0.328 mM)を室温に加え、混合物を連続して1h撹拌した。不溶物を濾去し、酢酸エチルで洗浄した。ろ液を酢酸エチルで希釈し、蒸留水、NaHCO₃水溶液及びブラインで洗浄、Na₂SO₄で乾燥後、濃縮乾燥した。生成物は、プレパラティブTLC(以下PTLCと表記する)(溶出液: EtOAc: n-ヘキサン=1:1, 1:2(v/v))で単離して、原料化合物(20)(15.0 mg)、化合物(25) (28.0 mg)及び化合物(25α)(40.8mg)を得た。

フェニル 4-O-アセチル-2,3,6-トリ-O-メチル-β-D-グルコピラノシル-(1→4)-2,3,6-トリ-O-メチル-β-D-グルコピラノシル-(1→4)-2,3,6-トリ-O-メチル-β-D-グルコピラノシル-(1→4)-2,3,6-トリ-O-メチル-1-チオ-β-D-グルコピラノシド (25)(R²=Me)

[α]_D^{28.8} = -15.7° (c 0.942, chloroform)

¹H-NMR (CDCl₃): δ 2.09 (COCH₃), 2.96, 2.96 (t, t, 1H, 1H, J = 9.0, C₂'-H or C₂''-H), 3.02 (t, 1H, J_{2'''',3'''} = 9.3, C₂''-H), 3.09 (t, 1H, J_{2,3} = 9.0, C₂-H), 3.21 (t, 2H, J = 9.0, C₃'-H and C₃''-H), 3.24 (t, 1H, J_{3'''',4'''} = 9.0, C₃''-H), 3.28 (t, 1H, J_{3,4} = 9.0, C₃-H), 3.24 – 3.32 (C₅'-H and C₅''-H), 3.32 – 3.38 (C₅-H), 3.42 – 3.49 (m, 1H, C₅''-H), 3.68 (2H, J = 9.0, C₄'-H and C₄''-H), 3.71 (t, 1H, J_{4,5} = 9.3, C₄-H), 4.32 (d, 1H, J = 7.8, C₁'-H or C₁''-H), 4.34 (d, 1H, J = 8.4, C₁'-H or C₁''-H), 4.41 (d, 1

H, $J_{1'',2''} = 7.8$, $C_{1''}$ -H), 4.51 (d, 1H, $J_{1,2} = 9.9$, C_1 -H), 4.87 (t, 1H, $J_{4'',5''} = 9.6$, $C_{4''}$ -H), 7.2–7.6 (aromatic H)

^{13}C -NMR (CDCl_3): δ 20.9, 59.1, 59.4, 60.1, 60.3, 60.4, 60.5, 60.6, 60.6, 60.7, 60.8, 70.1 (C_6 or $C_{6'}$ or $C_{6''}$ or $C_{6'''}$), 70.4 (C_6 or $C_{6'}$ or $C_{6''}$ or $C_{6'''}$), 70.9 ($C_{4''}$), 72.0 (C_6 or $C_{6'}$ or $C_{6''}$ or $C_{6'''}$), 72.9 ($C_{5''}$), 74.7 (C_5 or $C_{5'}$), 74.8 (C_5 or $C_{5'}$), 77.3 (C_4 or $C_{4'}$ or $C_{4''}$), 77.4 (C_4 or $C_{4'}$ or $C_{4''}$), 77.8 ($C_{4'}$ or $C_{4''}$), 78.9 (C_5), 81.9 (C_2), 83.2 (C_2 or $C_{2'}$ or $C_{2''}$), 83.4 (C_2 or $C_{2'}$ or $C_{2''}$), 83.5 (C_2 or $C_{2'}$ or $C_{2''}$), 83.9 ($C_{3''}$), 84.8 (C_3 or $C_{3'}$), 85.0 (C_3 or $C_{3'}$), 86.7 (C_3), 87.2 (C_1), 102.9 ($C_{1'}$ or $C_{1''}$ or $C_{1'''}$), 103.2 ($C_{1'}$ or $C_{1''}$ or $C_{1'''}$), 103.3 ($C_{1'}$ or $C_{1''}$ or $C_{1'''}$), 127.2, 128.7, 131.7, 133.8 (aromatic C), 169.9 (CH_3CO)

ESI in methanol $[\text{M}+\text{Na}]^+ = 991$, $[\text{M}+\text{K}]^+ = 1007$

MALDI-TOF-MS $[\text{M}+\text{Na}]^+ = 991.18$, $[\text{M}+\text{K}]^+ = 1007.12$

フェニル 4-O-アセチル-2,3,6-トリ-O-メチル-β-D-グルコピラノシル-(1→4)-2,3,6-トリ-O-メチル-α-D-グルコピラノシル-(1→4)-2,3,6-トリ-O-メチル-β-D-グルコピラノシル-(1→4)-2,3,6-トリ-O-メチル-1-チオ-β-D-グルコピラノシド (25α)(R²=Me)

$[\alpha]_{\text{D}}^{29.2} = +26.2^\circ$ (c 2.67, chloroform)

^1H -NMR (CDCl_3): δ 2.09 (COCH_3), 3.33, 3.35, 3.37, 3.38, 3.52, 3.52, 3.54, 3.55, 3.57, 3.57, 3.58, 3.60, 3.61 (OCH_3), 4.50 (d, 1H, $J_{1,2} = 9.8$, H1), 4.90 (t, 1H, $J_{4'',5''} = 9.2$, H4'''), 5.67 (d, 1H, $J = 3.8$, H1''), 7.2–7.6 (aromatic H)

^{13}C -NMR (CDCl_3): δ 20.9, 59.0, 59.1, 59.5, 60.3, 60.4, 60.5, 60.6, 60.7, 68.2, 69.8, 70.4, 70.6, 71.1, 72.1, 73.1, 73.9, 79.0, 81.1, 81.3, 81.9, 83.6, 84.2, 84.3, 86.7, 86.9, 87.4, 95.8, 103.9, 127.3, 128.8, 131.9, 133.9, 169.9;

ESI in methanol $[\text{M}+\text{Na}]^+ = 991.2$, $[\text{M}+\text{K}]^+ = 1007.1$

フェニル 4-O-アセチル-2,3,6-トリ-O-メチル-β-D-グルコピラノシル-(1→4)-2,3,6-トリ-O-メチル-β-D-グルコピラノシル-(1→4)-2,3,6-トリ-O-メチル-β-D-グルコピラノシル-(1→4)-2,3,6-トリ-O-メチル-1-チオ-α-D-グルコピラノシド (25')(R²=Me)

^1H -NMR (CDCl_3): δ 2.10 (COCH_3), 3.35, 3.38, 3.41, 3.52, 3.52, 3.53, 3.56, 3.58, 3.59, 3.61, 3.62 (OCH_3), 4.32 (d, 1H, $J = 7.8$), 4.37 (d, 1H, $J = 7.8$), 4.42 (d, 1H, $J =$

7.8), 4.90 (t, 1H, $J_{4'',5''} = 9.3$, H4''), 5.75 (d, 1H, $J = 5.1$, H₁) 7.2 – 7.6 (aromatic H)

¹³C-NMR (CDCl₃): δ 20.9, 58.1, 58.9, 59.1, 59.2, 59.4, 60.2, 60.3, 60.6, 60.6, 60.7, 60.8, 69.9, 70.1, 70.9, 72.1, 72.9, 73.0, 74.7, 74.8, 77.4, 77.6, 80.8, 81.8, 83.3, 83.4, 83.5, 83.9, 84.8, 85.0, 86.3, 102.9, 103.2, 103.4, 126.9, 128.9, 130.8, 134.6, 169.9

フェニル 4-O-アセチル-2,3,6-トリ-O-メチル-β-D-グルコピラノシル-(1→4)-2,3,6-トリ-O-メチル-α-D-グルコピラノシル-(1→4)-2,3,6-トリ-O-メチル-β-D-グルコピラノシル-(1→4)-2,3,6-トリ-O-メチル-1-チオ-α-D-グルコピラノシド (25α')(R²=Me)

¹H-NMR (CDCl₃): δ 2.10 (COCH₃), 3.34, 3.36, 3.37, 3.40, 3.51, 3.52, 3.55, 3.56, 3.57, 3.58, 3.58, 3.62 (OCH₃), 4.33 (d, 1H, $J = 7.8$), 4.36 (d, 1H, $J = 7.8$), 4.90 (t, 1H, $J_{4'',5''} = 9.3$, H4''), 5.69 (d, 1H, $J = 3.6$, H1''), 5.76 (d, 1H, $J_{1,2} = 5.1$, H1)

¹³C-NMR (CDCl₃): δ 20.9, 58.1, 58.9, 59.1, 59.4, 59.5, 59.5, 60.3, 60.5, 60.6, 60.8, 69.6, 69.8, 70.4, 70.9, 72.0, 73.0, 73.8, 77.7, 80.7, 80.9, 81.2, 81.7, 83.4, 84.1, 86.3, 86.9, 95.6, 103.2, 103.3, 126.9, 128.9, 130.7, 134.6, 169.9

(13)フェニル 2,3,6-トリ-O-メチル-β-D-グルコピラノシル-(1→4)-2,3,6-トリ-O-メチル-β-D-グルコピラノシル-(1→4)-2,3,6-トリ-O-メチル-β-D-グルコピラノシル-(1→4)-2,3,6-トリ-O-メチル-1-チオ-β-D-グルコピラノシド (26)(R²=Me)

化合物(25)(29.7mg, 30.6 μM)のテトラヒドロフラン(1 mL)及びメタノール(0.1 mL)溶液に、28%ナトリウムメトキシドのメタノール溶液(4 μL, 70 μM)を室温に加え、30分間攪拌した。反応混合物を酢酸エチルで希釈し、水及びブラインで洗浄、Na₂SO₄で乾燥後、濃縮乾燥して化合物(26)(28.4mg、収率約100%)を得た。

[0173] m.p. 144–145 °C;

$[\alpha]_D^{29.5} = -16.0^\circ$ (c 1.59, chloroform)

¹H-NMR (CDCl₃): δ 2.92–3.02 (dd, $J = 8.1, 9.0$, dd, $J = 8.1, 9.3$, 3H, C_{2'}-H, C_{2'}-H, and C_{2''}-H), 3.09 (t, 1H, $J_{2,3} = 9.0$, C₂-H), 3.12 (t, 1H, $J_{3'',4''} = 8.1$, C_{3''}-H), 3.22 (t, 2H, $J = 9.0$, C_{3'}-H and C_{3''}-H), 3.29 (t, 1H, $J_{3,4} = 8.4$, C₃-H), 3.33–3.39

(m, 1H, C_{5''}-H), 3.35 – 3.40 (m, 1H, C₅-H), 3.53 – 3.56 (1H, C_{4'''}-H), 3.66 – 3.74 (C₄-H, C_{4'}-H, and C_{4''}-H), 3.62 – 3.84 (C₆-H, C_{6'}-H, C_{6''}-H, C_{6'''}-H), 4.32 (d, 1H, J = 8.7, C_{1'}-H or C_{1''}-H), 4.35 (d, 1H, J = 7.8, C_{1'}-H or C_{1''}-H), 4.40 (d, 1H, J_{1''',2'''} = 7.8, C_{1'''}-H), 4.51 (d, 1H, J_{1,2} = 9.9, C₁-H), 3.38, 3.39, 3.40, 3.40, 3.54, 3.56, 3.59, 3.60, 3.61, 3.64 (s, 3H, 3H, 3H, 3H, 9H, 3H, 3H, 3H, 3H, 3H, OCH₃), 7.2 – 7.6 (aromatic H)

¹³C-NMR (CDCl₃): δ 59.1, 59.6, 60.0, 60.4, 60.4, 60.6, 60.6, 60.7, 60.8, 60.8, 70.1 (C₆ or C_{6'} or C_{6''} or C_{6'''}), 70.4 (C₆ or C_{6'} or C_{6''} or C_{6'''}), 72.0 (C_{4'''}), 73.0 (C₆ or C_{6'} or C_{6''} or C_{6'''}), 73.1 (C_{5'''}), 74.7 (C_{5'} and C_{5''}), 77.1 (C₄ or C_{4'} or C_{4''}), 77.8 (C₄ or C_{4'} or C_{4''}), 78.9 (C₅), 81.9 (C₂), 83.2 (C_{2'} or C_{2''} or C_{2'''}), 83.4 (C_{2'} or C_{2''} or C_{2'''}), 83.6 (C_{2'} or C_{2''} or C_{2'''}), 84.8 (C₃ or C_{3''}), 85.0 (C₃ or C_{3''}), 86.0 (C_{3'''}), 86.7 (C₃), 87.3 (C₁), 103.1 (C_{1'} or C_{1''} or C_{1'''}), 103.2 (C_{1'} or C_{1''} or C_{1'''}), 103.3 (C_{1'} or C_{1''} or C_{1'''}), 127.3, 128.8, 131.7, 133.9 (aromatic C)

MALDI-TOF-MS (Positive Reflector mode): calculated m/z 926.42; found m/z: [M+Na]⁺ = 949.34, [M+K]⁺ = 965.32

(14) 3-O-ベンジル-6-O-ヒバロイル-α-D-グルコピラノース 1,2,4-オルトピバレー
ト(32)と化合物(26)[(Ia)(R²=Me m=4)]の反応

反応はすべて、1 × 10⁻³ Torrの真空を維持することができる高真空ラインを用いて行った。化合物(26)(18mg, 19.4 μM)及び化合物(32)(16.3mg, 38.9 μM)を活性モレキュラーシーブ4A(200mg)と共に、ガラス製反応容器中で減圧下約1日間乾燥を行った。塩化メチレンをCaH₂から蒸留し、高真空ラインで凍結及び解凍を3回行い脱気し、反応容器中に移した。ラバーセプタムを通してシリンジでBF₃・Et₂Oを反応容器に加えた。その後、ガラス製反応容器をガスバーナーで焼き切り分離して、適当な温度の浴に移し19h連続して攪拌した。反応混合物に、トリエチルアミン(8.1 mL, 58 μM)を加え、濾過し、酢酸エチルで洗浄した。あわせたる液を蒸留水及びブラインで洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、濃縮乾燥した。得られた混合物中、原料テトラマー(59%)、ペンタマー(32%)、ヘキサマー(10%)、ヘプタマー(1%)、オクタマー(1%)であった。

[0174] なお、ここで、便宜上、テトラマーとは単糖が4個結合した化合物(n=0)、ペンタマー

とは単糖が5個結合した化合物(n=1)、ヘキサマーとは単糖が6個結合した化合物(n=2)、ヘプタマーとは単糖が7個結合した化合物(n=3)、オクタマーとは単糖が8個結合した化合物(n=4)の意味に用いる。

[0175] このように、上記の反応では、原料化合物(26)のセロテトラマーに対し、グルコース単位が1個だけでなく、2個以上を結合(重合)させることができる。

[0176] 以下に、各生成物(Ib)のスペクトルデータを示す。

フェニル 3-O-ベンジル-2,6-ジ-O-ヒバロイル-β-D-グルコピラノシル-(1→4)-2,3,6-トリ-O-メチル-β-D-グルコピラノシル-(1→4)-2,3,6-トリ-O-メチル-β-D-グルコピラノシル-(1→4)-2,3,6-トリ-O-メチル-β-D-グルコピラノシル-(1→4)-2,3,6-トリ-O-メチル-1-チオ-β-D-グルコピラノシド (Ib)(m=4, n=1)

¹H-NMR (CDCl₃): δ 1.84, 1.21 (s, s, 9H, 9H, COC(CH₃)₃), 2.86-3.00 (3H, C₂'-H, C₂'''-H), 3.07 (1H, C₂-H), 3.78, 3.40, 3.42, 3.53, 3.54, 3.57, 3.58, 3.58, 3.60, 3.61 (OCH₃), 4.22 (dd, 1H, J = 2.0, J = 12.3, C₆'''-H), 4.29, 4.31 (1H, 1H, J = 6.9, J = 7.8, C₁'-H or C₁'''-H), 4.34 (d, 1H, J = 8.1, C₁'''-H), 4.51 (d, 1H, J = 9.9, C₁-H), 4.57 (d, 1H, J = 8.1, C₁'''-H), 4.61 (dd, 1H, J = 3.0, J = 12.3, C₆'''-H), 4.82 (d, 1H, J = 11.4, CH₂Ph), 4.68 (d, 1H, J = 11.0, CH₂Ph), 4.97 (t, 1H, J = 8.4, C₂'''-H), 7.2-7.6 (aromatic H)

¹³C-NMR (CDCl₃): δ 27.2(COC(CH₃)₃), 27.2 (COC(CH₃)₃), 38.8 (COC(CH₃)₃), 39.0 (COC(CH₃)₃), 59.1, 59.4, 60.4, 60.6, 60.7, 60.9, 62.6, 70.1, 72.9, 74.0, 74.6, 74.7, 74.8, 75.8, 77.2, 77.8, 78.9, 81.9, 82.4, 83.3, 83.4, 84.9, 86.7, 87.3, 100.0 (C₁'''-H), 103.2, 103.3, 127.3, 127.7, 128.5, 128.8, 131.7, 133.9, 138.1, 176.8 (COC(CH₃)₃), 179.8 (COC(CH₃)₃)

MALDI-TOF-MS (Positive Reflector mode): calculated m/z 1346.63; found m/z: [M+Na]⁺ = 1369.33

フェニル 3-O-ベンジル-2,6-ジ-O-ヒバロイル-β-D-グルコピラノシル-(1→4)-3-O-ベンジル-2,6-ジ-O-ヒバロイル-β-D-グルコピラノシル-(1→4)-2,3,6-トリ-O-メチル-β-D-グルコピラノシル-(1→4)-2,3,6-トリ-O-メチル-β-D-グルコピラノシル-(1→4)-2,3,6-トリ-O-メチル-β-D-グルコピラノシル-(1→4)-2,3,6-トリ-O-メチル-1-チ

オ-β-D-グルコピラノシド (Ib)(m=4, n=2)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 1.04, 1.05, 1.21, 1.24 (s, s, s, s, 9H, 9H, 9H, 9H, $\text{COC}(\text{CH}_3)_3$), 2.82–3.01 (3H, $\text{C}_{2'}$ -H, $\text{C}_{2''}$ -H, $\text{C}_{2'''}$ -H), 3.37, 3.38, 3.38, 3.40, 3.51, 3.53, 3.56, 3.58, 3.60, 3.61 (OCH_3), 3.97 (t, 1H, $J = 9.3$, $\text{C}_{4''''}$ -H), 4.18–4.24 (2H, $\text{C}_{6''''}$ -H), 4.27, 4.31, 4.33 (d, d, d, 1H, 1H, 1H, $J = 7.8$, $J = 7.5$, $J = 7.2$, $\text{C}_{1'}$ -H or $\text{C}_{1''}$ -H or $\text{C}_{1'''}$ -H), 4.33–4.38 (2H, $\text{C}_{6''''}$ -H), 4.42 (t, 1H, $J = 8.1$, $\text{C}_{1''''}$ -H), 4.48 (d, 1H, $J = 11.4$, CH_2Ph), 4.48–4.54 (d, 1H, $\text{C}_{1''''}$ -H), 4.51 (d, 1H, $J = 9.9$, C_1 -H), 4.48 (d, 1H, $J = 11.4$, CH_2Ph), 4.76 (d, 1H, $J = 11.7$, CH_2Ph), 5.01 (t, 1H, $J = 8.1$, $\text{C}_{2''''}$ -H), 4.91 (t, 1H, $J = 8.7$, $\text{C}_{2''''}$ -H), 5.11 (d, 1H, $J = 11.4$, CH_2Ph), 7.2–7.6 (aromatic H)

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): δ 27.0 ($\text{COC}(\text{CH}_3)_3$), 27.0 ($\text{COC}(\text{CH}_3)_3$), 27.2 ($\text{COC}(\text{CH}_3)_3$), 27.2 ($\text{COC}(\text{CH}_3)_3$), 38.6 ($\text{COC}(\text{CH}_3)_3$), 38.7 ($\text{COC}(\text{CH}_3)_3$), 38.9 ($\text{COC}(\text{CH}_3)_3$), 38.9 ($\text{COC}(\text{CH}_3)_3$), 59.1, 59.1, 59.4, 60.4, 60.6, 60.7, 60.8, 60.8, 60.9, 63.0, 70.1, 70.5, 72.3, 72.9, 74.2, 74.9, 76.2, 77.2, 78.9, 81.2, 81.9, 82.4, 83.4, 84.7, 85.0, 86.7, 87.3, 100.0, 100.2, 103.1, 126.8, 127.4, 127.9, 128.0, 128.5, 128.8, 130.9, 131.7, 133.9, 137.9, 138.8, 176.7 ($\text{COC}(\text{CH}_3)_3$), 176.8 ($\text{COC}(\text{CH}_3)_3$), 177.9 ($\text{COC}(\text{CH}_3)_3$), 179.4 ($\text{COC}(\text{CH}_3)_3$)

MALDI-TOF-MS (Positive Reflector mode): calculated m/z 1766.85; found m/z : [$\text{M}+\text{Na}]^+ = 1790.00$

フェニル 3-O-ベンジル-2,6-ジ-O-ヒバロイル-β-D-グルコピラノシル-(1→4)-3-O-ベンジル-2,6-ジ-O-ヒバロイル-β-D-グルコピラノシル-(1→4)-3-O-ベンジル-2,6-ジ-O-ヒバロイル-β-D-グルコピラノシル-(1→4)-2,3,6-トリ-O-メチル-β-D-グルコピラノシル-(1→4)-2,3,6-トリ-O-メチル-β-D-グルコピラノシル-(1→4)-2,3,6-トリ-O-メチル-β-D-グルコピラノシル-(1→4)-2,3,6-トリ-O-メチル-1-チオ-β-D-グルコピラノシド(Ib)(m=4, n=3)

MALDI-TOF-MS (Positive Linear mode): calculated m/z 2188.55; found m/z : [$\text{M}+\text{Na}]^+ = 2211.86$

フェニル 3-O-ベンジル-2,6-ジ-O-ヒバロイル-β-D-グルコピラノシル-(1→4)-3-O-ベンジル-2,6-ジ-O-ヒバロイル-β-D-グルコピラノシル-(1→4)-3-O-ベンジル-2,

6-ジ- α -ヒバロイル- β -D-グルコピラノシル-(1 $\rightarrow$ 4)-3-O-ベンジル-2,6-ジ- α -ヒバロイル- β -D-グルコピラノシル-(1 $\rightarrow$ 4)-2,3,6-トリ-O-メチル- β -D-グルコピラノシル-(1 $\rightarrow$ 4)-2,3,6-トリ-O-メチル- β -D-グルコピラノシル-(1 $\rightarrow$ 4)-2,3,6-トリ-O-メチル- β -D-グルコピラノシル-(1 $\rightarrow$ 4)-2,3,6-トリ-O-メチル-1-チオ- β -D-グルコピラノシド
(Ib) (m=4, n=4)

MALDI-TOF-MS (Positive Linear mode): calculated m/z 2609.04; found m/z: $[M+Na]^+$ = 2632.29

(15)化合物(26)と3-O-ベンジル-6-O-ヒバロイル- α -D-グルコピラノース 1,2,4-オルトヒバレート(32)との重合方法の検討

上記(134)の反応生成物を、繰り返して上記(13)の工程に付した場合の、重合反応生成物の分布割合を調べた。表1から分かるように、上記(13)の工程を繰り返すことにより、グルコース単位の重合度が増えた化合物が増加していくことが確認された。

[0177] [表1]

表1. 化合物26とグルコースオルトエステル化合物32の反応

Exp No.	原料	化合物 32 (equiv.)	BF ₃ Et ₂ O (equiv.)	26/Solv. (mg/mL)	温度 (°C)	時間 (h)	残存 26 (%)	収率 (%)				備考
								ペンタマー	ヘキサマー	ヘプタマー	オクタマー	
1	26	4	4	25.2	-30	17.5	46 ²⁾	38 ²⁾	12 ²⁾	4 ²⁾	trace ²⁾	3)
2	26	2	2	16.3	-30	19	59	32	10	-----	-----	
3	No. 2の生成物	2	2.2	16.3	-30	9	40	36	19	5	-----	
4	No. 3の生成物	2	2.2	32.6	-30	15	21	27	25	19	7	
5	26	1	1	11.4	-30→-20	53.3	45 ¹⁾	55 ¹⁾	-----	-----	-----	
6	No. 5の生成物	2	2	22.8	-30	14.5	trace	78 ²⁾	10 ²⁾	8 ²⁾	trace	
7	No. 6の生成物	3	3	34.2	-30	14	-----	34 ²⁾	28 ²⁾	18 ²⁾	11 ²⁾	3), 4)
8	No. 7の生成物	2	2	45.6	-30	14.5	-----	14 ²⁾	26 ²⁾	30 ²⁾	19 ²⁾	3), 5)
9	No. 8の生成物	2	2	91.2	-30	22.5	-----	17 ²⁾	31 ²⁾	22 ²⁾	17 ²⁾	3), 6), 7)

1) The yield was estimated from TLC.

2) The yields were estimated by using MALDI-TOF-MS.

3) Product without thiophenyl group was observed by using MALDI-TOF-MS.

4) Nonamer (6%) and decamer (3%) were detected by using MALDI-TOF-MS.

5) Nonamer (7%), decamer (3%), and oligomers with higher molecular weight were detected by using MALDI-TOF-MS.

6) Nonamer (9%), decamer (4%), and oligomers with higher molecular weight were detected by using MALDI-TOF-MS.

7) Mn = 3.70 * 10³, Mw/Mn = 1.34; DPn = 10.6 (detector: RI); Mn = 3.1 * 10³, Mw/Mn = 1.29, DPn = 9.2 (detector: UV);
calculated from polystyrene standard.

[0178] (16)ライブラリー(Ib)の一般的な脱保護方法

化合物(Ib)(25.6mg、19.4 μM)の微量のMeOHと水を含む塩化メチレン(5 mL)溶液に、NIS(6.1mg、27.2 μM)及び触媒量のAgOTfを室温下に加え、室温で3h連続して

撹拌した。反応混合物を酢酸エチルで希釈し、 NaHCO_3 水溶液及びブラインで洗浄、 Na_2SO_4 で乾燥後、濃縮乾燥してクルード生成物を得た。クルード生成物をカラムクロマトグラフィー(溶出液:酢酸エチル: n-ヘキサン=1:4、v/v)で精製して、化合物(Ic)及び(Ic)' (25.3mg)を得た。

[0179] 化合物(Ic)及び(Ic)'を、無水酢酸(1 mL)およびピリジン(1 mL)で室温下終夜でアセチル化して、化合物(Id)及び(Id)'を得た。

[0180] 化合物(Id)及び(Id)'のテトラヒドロフラン(1 mL)及びエタノール(1 mL)溶液に、水酸化パラジウム/炭素(80mg)を加え、水素雰囲気下、室温で11h撹拌した。水酸化パラジウム/炭素を濾別し、20%のメタノール/塩化メチレン(v/v)で洗浄した。あわせたる液を濃縮乾燥して化合物(Ie)及び(Ie)' (21.8mg)を得た。

[0181] 化合物(Ie)及び(Ie)'のテトラヒドロフラン(4 mL)及びメタノール(1 mL)溶液に、28%のナトリウムメトキシド(0.1 mL)を加え、室温で終夜撹拌した。その混合物をDawex H+で中和し、Dawex H+を濾別して、20%のメタノール/塩化メチレン(v/v)及びメタノールで洗浄した。あわせたる液を濃縮乾燥して化合物(Iff)及び(Ig)(19.0mg)を得た。

[0182] 化合物(Ig):

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 2.96 ($\text{C}_2\text{-H}$ (methylated glucose)), 3.40, 3.54, 3.57, 3.58, 3.59 (OCH_3), 4.33 ($\text{C}_1\text{-H}$ (methylated glucose), 4.58 ($\text{C}_1\text{-H}$ (non-methylated glucose)); $^1\text{H-NMR}$ (D_2O at 20°C): δ 3.14 ($\text{C}_2\text{-H}$ (methylated glucose)), 3.41, 3.58, 3.59 (OCH_3), 4.43 ($\text{C}_1\text{-H}$ (methylated glucose), 4.45 ($\text{C}_1\text{-H}$ (non-methylated glucose)); $^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD): δ 2.90 ($\text{C}_2\text{-H}$ (methylated glucose)), 3.40, 3.53, 3.56, 3.58 (OCH_3), 4.38 ($\text{C}_1\text{-H}$ (methylated glucose), ($\text{C}_1\text{-H}$ (non-methylated glucose)); $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): δ 61.0, 61.8, 63.1, 72.6, 76.3, 78.8, 84.9, 85.7, 105.2

MALDI-TOF-MS data.

化合物(Iff): calculated m/z $n=0$: 834.41, $n=1$: 996.46, $n=2$: 1158.52, $n=3$: 1320.57, $n=4$: 1482.62; found m/z $[\text{M}+\text{Na}]^+ = 857.4$ ($n=0$), $[\text{M}+\text{Na}]^+ = 1019.4$ ($n=1$), $[\text{M}+\text{Na}]^+ = 1181.5$ ($n=2$), $[\text{M}+\text{Na}]^+ = 1343.7$ ($n=3$), $[\text{M}+\text{Na}]^+ = 1505.6$ ($n=4$);

化合物(Ig): calculated m/z $n=0$: 848.43, $n=1$: 1010.48, $n=2$: 1172.53, $n=3$: 1334.58, $n=4$: 1496.64; found m/z $[\text{M}+\text{Na}]^+ = 871.4$ ($n=0$), $[\text{M}+\text{Na}]^+ = 1033.5$ ($n=1$), $[\text{M}+\text{Na}]^+ = 1195.6$ ($n=2$), $[\text{M}+\text{Na}]^+ = 1357.7$ ($n=3$), $[\text{M}+\text{Na}]^+ = 1519.8$ ($n=4$);

=1195.5 (n=2), $[M+Na]^+ = 1357.6$ (n=3), $[M+Na]^+ = 1519.6$ (n=4)

〔試験例1〕

実施例1で得られるブロック的メチル化セロオリゴ糖ライブラリー(化合物(I_f)及び(I_g))について、各種溶媒に対する溶解性を検討した。

- [0183] このライブラリーは、水又はメタノールに任意の量で溶解することが分かった。また、このライブラリーのクロロホルム($CDCl_3$)に対する溶解性を調べるために、図1に示した方法に従いライブラリーを分画したところ、クロロホルム可溶部(part A)及びクロロホルム不溶部(part B)が重量比44:56で分画できた。
- [0184] この分画されたライブラリー(part A及びB)を、MALDI-TOF-MSにより分析した結果を表2に示す。なお、表2中、置換度(D. S.、degree of substitution)とは、セロオリゴ糖誘導体の水酸基に導入された置換基の平均値を表す尺度であり、導入された置換基の数をセロオリゴ糖誘導体の全水酸基の数で割り、これに3を掛けた値である。
- [0185] ライブラリー(化合物(I_f)及び(I_g))中に含まれるそれぞれのセロオリゴ糖誘導体の含有割合は、MALDI-TOF-MSスペクトル上で検出されたピークの高さから推定した。いずれのセロオリゴ糖も水溶性であったが、4, 5量体はクロロホルムに溶解しやすく、6量体以上のオリゴ糖は水に溶解しやすかった。また、還元性末端が水酸基である(21)の6, 7量体は特に水溶性が高かった。
- [0186] 以上、グリコシル化と重合法を組み合わせた本合成法は、ブロックコポリマーのモデル合成に有効であり、MALDI-TOF-MSによる微量分析法は、オリゴ糖誘導体の溶解性をスクリーニングするのに有効であった。また、ブロック的メチル化セロオリゴ糖ライブラリーは両親媒性を示したが、重合度(D.P.:degree of polymerization)や置換度(D.S.:degree of substitution)によりその溶解性が変化することが確認された。
- [0187] [表2]

表2. 分画A及びBにおけるセロオリゴ糖誘導体の存在比

	テトラマー (n=0)		ペンタマー (n=1)		ヘキサマー (n=2)		ヘプタマー (n=3)		オクタマー (n=4)	
-OR1 置換度(D.S.)	-OCH ₃	-OH	-OCH ₃	-OH	-OCH ₃	-OH	-OCH ₃	-OH	-OCH ₃	-OH
Part A	100	100	77	61	31	10	12	4	34	0
Part B	0	0	23	39	69	90	88	96	66	100

[0188] [試験例2]

全自動表面張力計CBVP-Z(協和界面科学株式会社製)を用いて、試験例1のPart Aの水溶液の表面張力を測定した。測定は、気温28℃の室温条件下、ウィルヘルミ(プレート)法により行った。

[0189] 蒸留水の表面張力が約71mN/mであったのに対し、本発明のセロオリゴ糖誘導体を含む水溶液(Part A)の表面張力は約45mN/mであり、界面活性能が確認された。水溶液の化合物濃度と表面張力との関係を図2に示す。

[0190] なお、Part Aの固体サンプルを蒸留水に溶かし、濃度(mg/mL)を横軸、表面張力(nN/m)を縦軸として、所定の濃度溶液をそれぞれ調製してプロットを行った。

[0191] 図2より、臨界ミセル濃度(CMC)は、1mg/mL程度であることが認められた。

[実施例2](R²=Et)

実施例1(5)において、ヨウ化メチルに代えてヨウ化エチルを用いること以外は、実施例1(1)～(15)と同様にして、本発明のセロオリゴ糖誘導体(R²=Et)を製造した。かかるセロオリゴ糖誘導体も、試験例1のような両親媒性を示すと共に、試験例2で示すような界面活性能を有している。

[実施例3](1)フェニル 4,6-O-ベンジリデン-β-D-グルコピラノシル-(1→4)-1-チオ-β-D-グルコピラノシド(49)

フェニル チオ-β-セロピロシド(15)(5.99g, 13.7 mM)とベンズアルデヒド ジメチルアセタール(3.09 mL, 1.5当量)のN、N'-ジメチルホルムアミド(30 mL)懸濁液に、トルエンスルホン酸(0.2g)を加えた。反応液を15 mmHg下45° Cで3.5h維持した。トルエンスルホン酸(1.78g)を反応混合物に加え、溶液を15 mmHg下50° Cで30分維持した。その後、ベンズアルデヒド ジメチルアセタール (2.50 mL)を加え、溶液を15 mmHg下50° Cで1時間維持した。溶液をAmberlite IR-400(OH⁻)で中和し、混合物を濾過してクルード生成物を得た。これを、シリカゲル・カラム(溶離剤:10%のメタノール/CH₂Cl₂)で精製して、無色の油状の標記化合物(7.1g、収率約100%)を得た。

[0192] なお、標記化合物(49)は、アセチル化して次の化合物に変換して同定した。

フェニル 2,3-ジ-O-アセチル-4,6-O-ベンジリデン-β-D-グルコピラノシル-(1→4)-

2,3,6-トリ-O-アセチル-1-チオ-β-D-グルコピラノシド[(49)のAc体]

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 1.9–2.2 (15H, CH_3CO), 3.46 (m, 1H, $\text{C}_{5'}\text{-H}$), 3.61 (m, 1H, $\text{C}_{5'}\text{-H}$), 3.67 (t, 1H, $J_{4',5'} = 9.6$, $\text{C}_{4'}\text{-H}$), 3.71 (1H, $\text{C}_4\text{-H}$), 3.8–3.7 (1H, $\text{C}_{6'}\text{-H}$), 4.08 (d, 1H, $J_{5,6} = 5.1$, $J_{6,6} = 12.0$, $\text{C}_6\text{-H}$), 4.34 (dd, 1H, $J_{5',6'} = 4.5$, $J_{6',6} = 9.9$, $\text{C}_{6'}\text{-H}$), 4.56 (d, 1H, $J_{6,6} = 18.3$, $\text{C}_6\text{-H}$), 4.58 (d, 1H, $J_{1',2'} = 7.5$, $\text{C}_{1'}\text{-H}$), 4.66 (d, 1H, $J_{1,2} = 10.2$, $\text{C}_1\text{-H}$), 4.88 (t, 1H, $J_{2,3} = 9.6$, $\text{C}_2\text{-H}$), 4.91 (t, 1H, $J_{2',3'} = 9.3$, $\text{C}_{2'}\text{-H}$), 5.19 (t, 1H, $J_{3,4} = 9.0$, $\text{C}_3\text{-H}$), 5.25 (t, 1H, $J_{3',4'} = 9.6$, $\text{C}_{3'}\text{-H}$), 5.47 (s, 1H, $-\text{CHPh}$)

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): δ 20.6, 20.7, 20.7, 20.8, 20.9 (CH_3CO), 61.9, 66.3, 68.4, 70.1, 71.9, 72.5, 74.1, 76.5, 76.8, 77.9, 85.2 (C-1), 101.5 (C-1'), 126.0, 128.2, 128.3, 128.8, 129.2, 131.4, 133.2, 136.5 (aromatic C), 169.3, 169.5, 169.5, 170.1, 170.2 (CH_3CO)

(2)フェニル 2,3-ジ-O-ベンジル-4,6-O-ベンジリデン-β-D-グルコピラノシル-(1→4)-2,3,6-トリ-O-ベンジル-1-チオ-β-D-グルコピラノシド(50)

上記(1)で得られた化合物(49)のテトラヒドロフラン(10 mL)溶液に、ミネラルオイルを含む60%NaH(920mg、23.0 mM)及び臭化ベンジル(2.74 mL、23.0 mM)を加えた。反応混合物を、室温で11h、50°Cで1日間攪拌した。これに0°Cにてメタノールを加えて、反応混合物を酢酸エチルで希釈し、水及びブラインで洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥し、濃縮乾燥して結晶を得た。クルード結晶をn-ヘキサンで洗浄して無色結晶の標記化合物(2.54g、収率68%)を得た。

[0193] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 3.37 (t, 1H, $J_{2',3'} = 8.1$, $\text{C}_{2'}\text{-H}$), 3.74 (dd, 1H, $J_{5,6} = 1.2$, $J_{6,6} = 7.5$, $\text{C}_6\text{-H}$), 3.88 (dd, 1H, $J_{5,6} = 4.5$, $J_{6,6} = 7.5$, $\text{C}_6\text{-H}$), 4.21 (dd, 1H, $J_{5',6'} = 5.4$, $J_{6',6} = 9.9$, $\text{C}_{6'}\text{-H}$), 4.57 (d, 1H, $J_{1',2'} = 7.8$, $\text{C}_{1'}\text{-H}$), 4.62 (d, 1H, $J_{1,2} = 9.6$, $\text{C}_1\text{-H}$), 5.48 (s, 1H, $-\text{CHPh}$)

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): δ 65.8, 68.0 (C_6), 68.7, 73.1, 75.0, 75.5, 75.5, 75.6, 76.6, 79.2, 80.0, 81.2, 81.7, 82.5, 84.9, 87.3 (C-1), 101.1 ($-\text{CHPh}$), 102.8 (C-1'), 126.0, 127.6–138.8 (aromatic C)

(3)フェニル 2,3,6-トリ-O-ベンジル-β-D-グルコピラノシル-(1→4)-2,3,6-トリ-O-ベンジル-1-チオ-β-D-グルコピラノシド(51)

上記(2)で得られた化合物(50) (2.00g、2.06 mM)のアセトニトリル(10ml)溶液に、粉末モレキュラーシーブ4A (2.0g)及びナトリウム シアノボロハイドライド(0.53g、8 mM)を加えた。これにトリメチルクロロシラン(2.0ml、15.8 mM)を、2時間かけてゆっくり滴下した。反応混合物を室温で3時間維持し、セライト535で濾過して、残渣を酢酸エチルで洗浄した。ろ液を常法によりワークアップして黄色シロップのクルード生成物を得た。これを塩化メチレン溶出のシリカゲル・カラム(Wacogel C-200)で洗浄して、無色結晶の標記化合物(1.28g、収率64%)を得た。

- [0194] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 3.2–3.6 (9H), 3.84 (dd, 1H, $J=3.9, 10.8$, H6 or H6'), 3.74 (d, 1H, H6 or H6'), 4.00 (t, 1H, $J=9.0$, C₄-H), 4.50 (d, 1H, $J=7.2$, H1'), 4.63 (d, 1H, $J=9.9$, H1), 4.1–5.1 (12H, CH₂ Ph), 7.2–7.6 (aromatic H)
- $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): δ 68.1, 71.0, 73.0, 73.4, 73.5, 74.9, 75.3, 75.4, 75.4, 76.3, 76.3, 79.2, 80.0, 82.0, 84.3, 84.8, 87.3 (C-1), 102.4 (C-1'), 127.3–138.9 (aromatic C)

(4)フェニル(4-O-アセチル-2,3,6-トリ-O-ベンジル- β -D-グルコピラノシル)-(1 $\rightarrow$ 4)-2,3,6-トリ-O-ベンジル-1-チオ-D-グルコピラノシド(52)

上記(3)で得られた化合物(51)のピリジン 2 mL溶液に、無水酢酸2mLを室温に加えた。反応混合物を終夜攪拌し、濃縮乾燥した。残ったピリジン及び無水酢酸は、トルエンとエタノールで共沸して除いた。クルード生成物をn-ヘキサンで洗浄して、結晶の標記化合物(1.17g、収率90%)を得た。

- [0195] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 1.81 (s, 3H, COCH₃), 3.26–3.55 (7H), 3.61 (t, 1H, $J=8.7$), 3.85 (dd, 1H, $J=3.9, 11.1$, H6 or H6'), 3.75 (dd, 1H, H6 or H6'), 4.22 (t, 1H, C₄-H), 4.24 (d, 1H, $J=11.4$, CH₂ Ph), 4.37 (d, 1H, $J=11.7$, CH₂ Ph), 4.4–4.9 (9H, CH₂ Ph), 4.47 (d, 1H, $J=12.3$, CH₂ Ph), 4.52 (d, 1H, $J=7.5$, H1'), 4.63 (d, 1H, $J=9.6$, H1), 4.97 (t, 1H, $J_{3',4'}=9.6$, $J_{4',5'}=9.9$, C_{4'}-H), 7.2–7.6 (aromatic H)
- $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): δ 68.1, 71.0, 73.0, 73.1, 73.4, 74.9, 75.3, 75.4, 75.4, 76.3, 79.2, 80.0, 82.0, 84.3, 84.8, 87.3 (C₁), 102.4 (C_{1'}), 127.5–128.4 (aromatic C), 128.8, 132.0, 133.6, 137.7, 138.1, 138.2, 138.3, 138.6, 138.9

(5)4-O-アセチル-2,3,6-トリ-O-ベンジル- β -D-グルコピラノシル-(1 $\rightarrow$ 4)-2,3,6-トリ-O-ベンジル-1-チオ-D-グルコピラノシド(53)

リ-O-ベンジル-D-グルコピラノシル フルオライド(53)

上記(4)で得られた化合物(52)(100 mg, 0.0984 mM)の無水塩化メチレン(2 mL)溶液に、DAST(39 μ L, 0.295 mM)およびNBS(24.5 mg, 0.138 mM)を-45°Cで加えた。反応混合物の温度を、2時間かけて5°Cまで徐々に昇温した。混合物を酢酸エチルで希釈し、飽和NaHCO₃ aq及びブラインで洗浄し、Na₂SO₄で乾燥後、濃縮乾燥してクルード生成物を得た。クルード生成物をシリカゲルカラム(溶出液; 塩化メチレン→酢酸エチル:n-ヘキサン= 1:4 (v/v))で精製して標記化合物を定量的に得た。

[0196] ¹H-NMR (CDCl₃): δ 1.84 (s, 3H, COCH₃), 4.95 (1H, C_{4'}-H), 5.21 (dd, J_{1 β ,2} = 6.4, J_{1 β ,F} = 53.6, C_{1 β} -H), 5.47 (dd, J_{1 α ,2} = 2.7, J_{1 α ,F} = 50.7, C_{1 α} -H), 7.1-7.5 (aromatic H)

(6) 4-O-アセチル-2,3,6-トリ-O-ベンジル- β -D-グルコピラノシル-(1 $\rightarrow$ 4)-2,3,6-トリ-O-ベンジル-D-グルコピラノシル フルオライド(54)

上記(5)で得られた化合物(53)(5mg)のテトラヒドロフラン-メタノール溶液(1.1 mL, 10:1 (v/v))に、28%ナトリウムメトキシドのメタノール溶液 (5 μ L)を加えた。反応混合物を、室温で1h攪拌した。混合物を酢酸エチルで希釈し、水及びブラインで洗浄、Na₂SO₄で乾燥後、濃縮乾燥して標記化合物を定量的に得た。

(7) 4-O-アセチル-2,3,6-トリ-O-ベンジル- β -D-グルコピラノシル-(1 $\rightarrow$ 4)-2,3,6-トリ-O-ベンジル-D-グルコピラノース(55)

上記(4)で得られた化合物(52)(150 mg, 0.148 mM)のアセトン/水(9:1,v/v)(5 mL)の溶液に、N-iodosuccinimide(NIS)(65 mg, 0.289 mM)及び触媒量の銀トリフルオロメタンスルホネート(AgOTf)を、室温に加え、混合物を2h攪拌した。反応混合物を酢酸エチルで希釈し、水とブラインで洗浄し、Na₂SO₄で乾燥して、濃縮乾燥した。クルード生成物を、分取薄層クロマトグラフィーで精製して、標記化合物(55) (103mg、収率76%)を得た。

(8) 4-O-アセチル-2,3,6-トリ-O-ベンジル- β -D-グルコピラノシル-(1 $\rightarrow$ 4)-2,3,6-トリ-O-ベンジル- α -D-グルコピラノシル イミデート(56)

上記(7)で得られた化合物(55) (103.1mg, 0.109 mM)の無水塩化メチレン(5 mL)溶液に、トリクロロアセトニトリル(32.8 μ L, 0.327 mM)及びDBU(8.2 μ L, 0.0546 mM)を

室温で加え、反応混合物を4.5h撹拌した。混合物をアルミナカラムで精製して、標記化合物を定量的に得た。

(9) アセチル 2,3,4,6-テトラ-O-アセチル-β-D-ガラクトピラノシル-(1→4)-2,3,6-トリ-O-アセチル-D-グルコピラノース(47)

ラクトース(46)(1g)及び酢酸ナトリウム(0.5g)を、無水酢酸(6 mL)の中に懸濁させて、130° Cで35分撹拌した。混合物を氷水に注ぎ、クルード結晶を濾過し集めた。クルード結晶をメタノールから再結晶して、標記化合物(0.962g、収率51%)を得た。

[0197] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 3.75 (m, 1H, $\text{C}_5\text{-H}$), 3.85 (t, 1H, $J_{3,4} = 8.8$, $\text{C}_4\text{-H}$), 3.87 (dt, 1H, $J_{5',6'} = 8.0$, $\text{C}_{5'}\text{-H}$), 4.13 (dd, 1H, $J_{5,6} = 4.8$, $J_{5,6} = 11.6$, $\text{C}_6\text{-H}$), 4.0-4.2 (2H, $\text{C}_{6'}\text{-H}$), 4.45 (dd, 1H, $\text{C}_6\text{-H}$), 4.48 (d, 1H, $J_{1',2'} = 7.8$, $\text{C}_{1'}\text{-H}$), 4.95 (dd, 1H, $J_{3',4'} = 3.4$, $\text{C}_{3'}\text{-H}$), 5.04 (dd, $J_{1,2} = 8.3$, $J_{2,3} = 9.4$, $\text{C}_2\text{-H}$), 5.10 (dd, 1H, $\text{C}_{2'}\text{-H}$), 5.24 (t, 1H, $\text{C}_3\text{-H}$), 5.35 (dd, 1H, $J_{4',5'} = 0.9$, $\text{C}_{4'}\text{-H}$), 5.67 (d, 1H, $J_{1,2} = 8.2$, $\text{C}_1\text{-H}$)

(10) 2,3,4,6-テトラ-O-アセチル-β-D-ガラクトピラノシル-(1→4)-2,3,6-トリ-O-アセチル-α-D-グルコピラノシル ブロマイド(48)

上記(9)で得られた化合物(47) (0.7584g、1.118 mM)の無水塩化メチレン(5 mL)溶液に、30%の臭化水素の酢酸溶液 (0.668 mL、3.355 mM)を0°Cで加えた。反応混合物を、0°Cで2h、その後室温で7h撹拌した。溶液を酢酸エチルで希釈し、水、飽和 NaHCO_3 aq及びブラインで洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥して、濃縮乾燥して、無色オイルの標記化合物を得た。

(11) 1,4-ジ-O-アセチル-3-O-ベンジル-2,6-O-ピバロイル-D-グルコピラノース(40)

標記化合物は、Mokuzai Gakkaishi 40, 302-307., Carbohydrate Research 337(10): 951-954 (2002)に従って製造した。

(12) フェニル 4-O-アセチル-3-O-ベンジル-2,6-O-ピバロイル-1-チオ-β-D-グルコピラノシド(41)

上記(11)で得られた化合物(40)(69mg、0.132 mM)の無水塩化メチレン(5 mL)の溶液に、チオフェノール(12.9 μL 、0.126 mM)及び三フッ化ホウ素ジエチルエーテル錯体(20.1 μL 、0.159mM)を室温で加えた。11h撹拌した後、チオフェノール(13 μL)を室

温で加えた。1.5h後に、三フッ化ホウ素ジエチルエーテル錯体(60 μ L)を室温で加えた。16.5h後に、反応混合物を酢酸エチルで希釈し、水、飽和 NaHCO_3 aq及びブラインで洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥して、濃縮乾燥してクルード生成物を得た。生成物をPTLC(溶離剤: EtOAc: n-ヘキサン=1:4(v/v))で精製して、結晶の標記化合物(53.5mg、収率71%)を得た。

[0198] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 1.21 (s, 9H, $\text{COC}(\text{CH}_3)_3$), 1.26 (s, 9H, $\text{COC}(\text{CH}_3)_3$), 3.66 (d dd, 1H, $\text{C}_5\text{-H}$), 3.78 (t 1H, $J_{2,3} = 9.0$, $\text{C}_3\text{-H}$), 4.07 (dd, 1H, $J_{5,6} = 6.0$, $J_{6,6} = 12.3$, $\text{C}_6\text{-H}$), 4.24 (dd, 1H, $J_{5,6} = 2.1$, $J_{6,6} = 12.3$, $\text{C}_6\text{-H}$), 4.52 (d, 1H, $J = 11.1$), 7.18–7.58 (aromatic H)

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): δ 20.7, 27.1, 27.1, 38.7, 38.8, 62.7, 69.2, 70.8, 74.0, 76.4, 81.8, 86.7 (C-1), 127.5, 127.8, 128.0, 128.4, 128.9, 132.4, 132.8, 137.6, 169.3, 176.4, 178.2

(13) フェニル 3-O-ベンジル-2,6-O-ピバロイル-1-チオ- β -D-グルコピラノシド(42)

上記(12)で得られた化合物(41) (200mg、0.350 mM)のメタノール(20 mL)溶液に、1,8-diazabicyclo[5,4,0]-7-undecene(DBU)(366 μ L、2.45 mM)を0°Cで加え、反応混合物を0°Cで2h撹拌した。反応混合物を酢酸エチルで希釈し、4N-HCl、飽和 NaHCO_3 aq、水及びブラインで洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥後、濃縮乾燥して、クルード生成物を得た。生成物をPTLC(溶離剤: EtOAc: n-ヘキサン=1:4(v/v))で精製して、結晶の標記化合物(112.6mg、収率61%)を得た。

[0199] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 1.22 (s, 9H, $\text{COC}(\text{CH}_3)_3$), 1.26 (s, 9H, $\text{COC}(\text{CH}_3)_3$), 3.44–3.62 ($\text{C}_3\text{-H}$, $\text{C}_4\text{-H}$, $\text{C}_5\text{-H}$), 4.33 (dd, 1H, $J_{5,6} = 4.5$, $J_{6,6} = 12.3$, $\text{C}_6\text{-H}$), 4.40 (dd, 1H, $J_{5,6} = 1.8$, $J_{6,6} = 12.0$, $\text{C}_6\text{-H}$), 4.67 (d, 1H, $J_{1,2} = 10.2$, $\text{C}_1\text{-H}$), 4.68 (d, 1H, $J = 11.4$, CH_2Ph), 4.74 (d, 1H, $J = 11.4$, CH_2Ph), 5.02 (dd 1H, $J_{1,2} = 9.0$, $J_{2,3} = 9.0$, $\text{C}_2\text{-H}$), 7.2–7.6 (aromatic H)

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): δ 27.1, 38.7, 38.8, 63.4, 69.8, 71.0, 74.9, 77.9, 83.9, 86.6, 127.6, 127.9, 128.0, 128.6, 128.8, 132.3, 132.9, 137.8, 176.6, 179.0

(14) 4-O-アセチル-3-O-ベンジル-2,6-O-ピバロイル-D-グルコピラノシル フルオリド(43)

上記(12)で得られた化合物(41)(200mg、0.350 mM)の無水塩化メチレン(5 mL)溶液に、(diethylamino)sulfur trifluoride (DAST) (139 μ L, 1.05 mM, 3.0 当量)及びN-bromosuccinimide(NBS)(87.1mg、0.489 mM、1.4当量)を -40°C で加えた。反応混合物の温度を5hかけて 0°C まで徐々に昇温した。混合物を酢酸エチルで希釈し、飽和 NaHCO_3 aq及びブラインで洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥後、濃縮乾燥して、クルード生成物を得た。生成物を分取TLC(溶離剤: EtOAc: n-ヘキサン=1:4(v/v))で精製して、結晶の標記化合物(132.5mg、収率79%)を得た。

(15) 4-O-アセチル-3-O-ベンジル-2,6-O-ピバロイル-D-グルコピラノース(44)

上記(12)で得られた化合物(41) (295.3mg、0.516 mM)のアセトン/水(9:1,v/v)(10 mL)溶液に、N-iodosuccinimide(NIS)(162.4mg、0.722 mM)及び触媒量の銀トリフルオロメタンスルホネート(AgOTf)を室温で加え、混合物を2h撹拌した。反応混合物を酢酸エチルで希釈し、水及びブラインで洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥後、濃縮乾燥した。クルード生成物をPTLCで精製して、標記化合物 (180.9mg、収率73%)を得た。

(16) 4-O-アセチル-3-O-ベンジル-2,6-O-ピバロイル- α -D-グルコピラノシル イミデート(45)

上記(15)で得られた化合物(44) (180.9mg、0.377 mM)の無水塩化メチレン(5 mL)溶液に、トリクロロアセトニトリル(113 μ L, 1.13 mM)及びDBU(28 μ L, 0.188 mM)を室温で加えた。反応混合物を3h撹拌し、アルミナカラムで精製して標記化合物を定量的に得た。

(17) 4-O-アセチル-2,3,6-トリ-O-メチル- β -D-グルコピラノシル-(1 $\rightarrow$ 4)-2,3,6-トリ-O-メチル- β -D-グルコピラノシル-(1 $\rightarrow$ 4)-2,3,6-トリ-O-ベンジル- β -D-グルコピラノシル-(1 $\rightarrow$ 4)-2,3,6-トリ-O-ベンジル-D-グルコピラノシル フルオライド(68)($\text{R}^2=\text{Me}$)

実施例1(9)で得られた化合物(21)(11mg、0.020 mM)及び上記(6)で得られた化合物(54)(15mg、0.017 mM)の無水塩化メチレン(1 mL)溶液に、MS4A(100mg)を加えて、室温で1.5h撹拌した。混合物に、 -78°C で、NIS(13.3mg、0.059 mM)及び触媒量の AgOTf (1.5mg)を加えた。反応混合物を徐々に室温まで昇温し、22時間撹拌した。不溶物を濾別して酢酸エチルで洗浄した。ろ液を酢酸エチルで希釈し、蒸留水、 NaHCO_3 aq及びブラインで洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥後、濃縮乾燥した。生成物をPTLC(溶離剤: Et

OAc: n-ヘキサン=1:2(v/v)で2回)で分離して、標記化合物 (4mg、収率18%)を得た。

[0200] Calculated for $C_{74}H_{91}FO_{21}$: 1334.6; ESI-MS: $[M+Na]^+ = 1357$

1H -NMR ($CDCl_3$): δ 3.18, 3.32, 3.46, 3.48, 3.52, 3.63 (OCH_3), 5.46 (dd, C1-H α), 5.47 (dd, C1-H β)

(18)化合物(69)($R^2=Me$)の製法

上記(17)で得られる化合物(68)を含水溶媒(例えばacetone-water)中で $Cp_2HfCl_2/AgClO_4$ を反応させて-Fを-OHに変換し、水素気流下、 $Pd(OH)_2$ -炭素による接触還元により脱ベンジル化し、ナトリウムメトキシドで脱エステル化して標記化合物を得た。

[実施例4]

(1)フェニル 4-O-アセチル-2,3,6-トリ-O-メチル- β -D-グルコピラノシル-(1 $\rightarrow$ 4)-2,3,6-トリ-O-メチル- β -D-グルコピラノシル-(1 $\rightarrow$ 4)-3-O-ベンジル-2,6-ジ-O-ヒバロイル-1-チオ- β -D-グルコピラノシド(70)($R^2=Me$)

実施例3(13)で得られた化合物(42)(10 mg、0.019 mM)及び実施例1(10)で得られた化合物(22)(17.7 mg、0.038 mM)の無水ベンゼン(2 mL)溶液に、活性MS4A(200 ml)を加え、室温で3h攪拌した。反応混合物に、 Cp_2HfCl_2 (15.7mg、0.041 mM)及び $AgClO_4$ (17.2mg、0.083 mM)を室温に加えて、2.5h攪拌した。不溶物を濾別し、酢酸エチルで洗浄した。ろ液を酢酸エチルで希釈し、蒸留水、 $NaHCO_3$ aq及びブラインで洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥後、濃縮乾燥した。生成物をPTLC(溶離剤: EtOAc: n-ヘキサン=1:2(v/v)、数回)で精製して、標記化合物(6.0mg、収率32%)を得た。

[0201] Calculated for $C_{49}H_{72}O_{18}S$: 980.44; MALDI-TOF MS: $[M+Na]^+ = 1003.17$

1H -NMR ($CDCl_3$): δ 1.17, 1.22 (s, s, 9H, 9H, $COC(CH_3)_3$), 2.08 (s, 3H, $COCH_3$), 3.08, 3.34, 3.48, 3.49, 3.55 (s, 3H, 3H, 3H, 3H, 6H, OCH_3), 2.94-3.02 (t, t, $C_{2'}$ -H and $C_{2''}$ -H), 3.12-3.24 (t, t, $C_{3'}$ -H and $C_{3''}$ -H), 3.3-3.6 ($C_{6'}$ -H), 3.36-3.44 ($C_{5'}$ -H), 3.6-3.7 (m, 1H, C_5 -H), 3.71 (t, 1H, J = 8.4, C_3 -H), 3.82 (t, 1H, J = 9.0, C_4 -H), 4.20 (dd, 1H, J = 6.0, J = 12.0, C_6 -H), 4.30 (d, 1H, J = 7.8, $C_{1'}$ -H or $C_{1''}$ -H), 4.35 (d, 1H, J = 8.1, $C_{1'}$ -H or $C_{1''}$ -H), 4.58 (d, 1H, J = 11.7, CH_2 Ph), 4.66 (d, 1H, J = 10.2, C_1 -H), 4.71 (dd, 1H, J = 2.1, J = 12.3, C_6 -H), 4.84 (t, 1H, J = 9.5, $C_{4'}$ -H), 5.

04 (dd, 1H, J = 9.0, J = 10.2, C₂-H), 5.08 (d, 1H, J = 11.4, CH₂ Ph), 7.18–7.50 (aromatic H)

¹³C-NMR (CDCl₃): δ 20.9, 27.0, 27.2, 38.7, 38.8, 58.7, 59.5, 60.3, 60.4, 60.6, 63.0, 69.7, 70.9, 72.1, 73.0, 74.3, 75.0, 78.2, 83.0, 83.5, 83.9, 85.0, 86.5, 103.0, 103.5, 126.6, 127.0, 127.8, 128.0, 128.8, 132.4, 133.2, 138.7, 169.8, 177.9

(2) 化合物(71)(R²=Me)の製法

上記(1)で得られた化合物(70)を、NIS/AgOTfで処理して-SPhを-OHに変換し、水素雰囲気下Pd(OH)₂-炭素による接触還元により脱ベンジル化し、ナトリウムメキシドで脱エステル化して標記化合物を得た。

[実施例5]

(1) フェニル 4-O-アセチル-3-O-ベンジル-2,6-ジ-O-ヒバロイル-β-D-グルコピラノシル-(1→4)-2,3,6-トリ-O-メチル-β-D-グルコピラノシル-(1→4)-2,3,6-トリ-O-メチル-1-チオ-β-D-グルコピラノシド(59)(R²=Me)

実施例1(8)で得られた化合物(20)(12.2 mg, 0.024 mM)及び実施例3(14)で得られた化合物(43)(22.7 mg, 0.047 mM)の無水ベンゼン(2 mL)溶液に、活性MS4A(200 mg)を加え、室温で1.5h撹拌した。反応混合物に、Cp₂HfCl₂(19.7mg, 0.052 mM)及びAgClO₄(21.5mg, 0.104 mM)を室温で加え、3.5h撹拌した。不溶物を濾別し、酢酸エチルで洗浄した。ろ液を酢酸エチルで希釈して、蒸留水、NaHCO₃aq及びブラインで洗浄し、Na₂SO₄で乾燥後、濃縮乾燥した。生成物はPTLC(溶離剤: EtOAc: n-ヘキサン=1:2(v/v))で分離して、標記化合物(12.7mg、収率55%)を得た。

[0202] Calculated for C₄₉H₇₂O₁₈S: 980.44; MALDI-TOF MS: [M+Na]⁺ = 1003.29

¹H-NMR (CDCl₃): δ 1.19, 1.21 (s, s, 9H, 9H, COC(CH₃)₃), 1.93 (s, 3H, COCH₃), 3.38, 3.42, 3.52, 3.57, 3.59 (s, 3H, 3H, 3H, 3H, 6H, OCH₃), 2.88 (dd, 1H, J = 7.8, J = 9.0, C₂'-H), 3.07 (dd, 1H, J = 8.7, J = 9.9, C₂'-H), 3.17 (t, 1H, J = 9.3, C₃'-H), 3.15–3.22 (C₅'-H), 3.26 (t, 1H, J = 8.4, C₃'-H), 3.34–3.42 (C₅'-H), 3.56–3.64 (1H, C₅'-H), 3.64–3.76 (1H, C₄'-H), 3.68–3.76 (C₆'-H and C₆'-H), 3.73–3.78 (1H, C₃'-H), 3.74–3.80 (1H, C₄'-H), 4.15 (dd, 1H, J = 12.6, J = 3.0, C₆'-H), 4.20 (dd, 1H, J = 4.2, J = 12.3, C₆'-H), 4.27 (d, 1H, J = 7.8, C₁'-H), 4.50 (d, 1H, J = 9.9, C₁'-H), 4.5

3 (d, 1H, J = 12.3, CH₂ Ph), 4.61 (d, 1H, J = 8.1, C_{1'}, -H), 4.63 (d, 1H, J = 11.4, CH₂ Ph), 5.09 (dd, 1H, J = 8.1, J = 9.6, C_{2'}, -H), 5.19 (t, 1H, J = 9.6, C_{4'}, -H), 7.19–7.55 (aromatic H)

¹³C-NMR (CDCl₃): δ 20.7 (COCH₃), 27.1 (COC(CH₃)₃), 27.2 (COC(CH₃)₃), 38.8 (COC(CH₃)₃), 59.1 (C₆OCH₃ or C_{6'}OCH₃), 59.4 (C₆OCH₃ or C_{6'}OCH₃), 60.7 (C₂OC₃H₃ or C_{2'}OCH₃, or C₃OCH₃ or C_{3'}OCH₃), 60.8 (C₂OCH₃ or C_{2'}OCH₃, or C₃OCH₃ or C_{3'}OCH₃), 62.1 (C_{6''}), 69.3 (C_{4''}), 70.3 (C₆ or C_{6'}), 70.4 (C₆ or C_{6'}), 72.1 (C_{5''}), 72.5 (C_{2''}), 73.2 (CH₂ Ph), 74.6 (C_{5'}), 75.8 (C_{4'}), 77.8 (C₄), 79.0 (C₅), 80.8 (C_{3''}), 82.0 (C₂), 83.4 (C_{2'}), 84.7 (C_{3'}), 86.8 (C₃), 87.3 (C₁), 99.9 (C_{1''}), 103.3 (C_{1'}), 127.3, 127.5, 127.7, 128.4, 128.8, 131.8, 133.9, 137.6 (aromatic C), 169.2 (COCH₃), 176.5 (COC(CH₃)₃), 178.2 (COC(CH₃)₃)

(2) 化合物(60)(R²=Me)の製法

上記(1)で得られた化合物(59)を、NIS/AgOTf/アセトン-H₂Oで処理して-SPhを-OHに変換して標記化合物を得た。

(3) 化合物(61)(R²=Me)の製法

上記(2)で得られた化合物(59)を、水素雰囲気下Pd(OH)₂-炭素による接触還元により脱ベンジル化し、ナトリウムメトキドで脱エステル化して標記化合物を得た。

[実施例6]

(1) フェニル 2,3,4,6-テトラ-O-アセチル-β-D-ガラクトピラノシル-(1→4)-2,3,6-トリ-O-アセチル-β-D-グルコピラノシル-(1→4)-2,3,6-トリ-O-メチル-β-D-グルコピラノシル-(1→4)-2,3,6-トリ-O-メチル-1-チオ-β-D-グルコピラノシド(62)(R²=Me)

実施例1(8)で得られた化合物(20)(10mg, 0.019 mM)及び実施例3(10)で得られた化合物(48)(26.9mg, 0.039 mM)の無水塩化メチレン(5 mL)溶液に、活性MS4A(200 mg)を加えて、室温で4h攪拌した。反応混合物に、AgOTf(19.8mg, 0.077 mM)を室温で加えて3日間攪拌した。不溶物を濾別し、酢酸エチルで洗浄した。ろ液を酢酸エチルで希釈して、蒸留水、NaHCO₃ aq及びブラインで洗浄し、Na₂SO₄で乾燥後、濃縮乾燥した。生成物はPTLC(溶離剤: EtOAc: n-ヘキサン=2:1(v/v))で分離して、標記化合物(1.8mg、収率6%)を得た。

[0203] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 2.92 (dd, 1H, $J = 8.1, J = 8.7$, $\text{C}_{2'}\text{-H}$), 3.07 (dd, 1H, $J = 8.7, J = 9.9$, $\text{C}_2\text{-H}$), 3.17 (t, 1H, $J = 9.0$, $\text{C}_{3'}\text{-H}$), 3.18–3.26 ($\text{C}_{5'}\text{-H}$), 3.29 (t, 1H, $J = 9.0$, $\text{C}_3\text{-H}$), 3.3–3.44 (m), 3.37, 3.40, 3.52, 3.53 (3H, 3H, 3H, 3H, OCH_3), 3.59 (6H, OCH_3), 3.5–3.9 (m), 4.07 (dd, $J = 7.2, J = 11.7$), 4.10 (t, 1H, $J = 7.2$), 4.17 (dd, 1H, $J = 3.9, J = 11.1$), 4.28 (d, 1H, $J = 7.5$), 4.36–4.56 (3H), 4.71 (d, 1H, $J = 8.1$), 4.88 (t, 1H, $J = 7.8$), 4.95 (dd, 1H, $J = 3.3, J = 10.8$), 5.10 (dd, 1H, $J = 7.5, J = 9.9$), 5.17 (t, 1H, $J = 9.0$), 5.35 (dd, 1H, $J_{3',4'} = 3.6$, $\text{C}_{4''}\text{-H}$)

(2) 化合物(63)($\text{R}^2=\text{Me}$)の製法

上記(1)で得られた化合物(62)を、NIS/AgOTf/アセトン- H_2O で処理して-SPhを-OHに変換して標記化合物を得た。

(3) 化合物(64)($\text{R}^2=\text{Me}$)の製法

上記(2)で得られた化合物(63)を、ナトリウムメトキシドで脱エステル化して標記化合物を得た。

[実施例7]

(1) フェニル 4-O-アセチル-2,3,6-トリ-O-ベンジル- β -D-グルコピラノシル-(1 $\rightarrow$ 4)-2,3,6-トリ-O-ベンジル- β -D-グルコピラノシル-(1 $\rightarrow$ 4)-2,3,6-トリ-O-メチル- β -D-グルコピラノシル-(1 $\rightarrow$ 4)-2,3,6-トリ-O-メチル-1-チオ- β -D-グルコピラノシド(65)($\text{R}^2=\text{Me}$)

実施例3(8)で得られた化合物(56) (38.9mg, 0.036 mM)及び実施例1(8)で得られた化合物(20)(10mg, 0.019 mM)の無水塩化メチレン(1.0mL)溶液に、三フッ化ホウ素ジエチルエーテル錯体(0.24 μL , 0.0019 mM)を -78°C で加えた。反応温度を -50°C まで徐々に昇温し2h攪拌した。三フッ化ホウ素ジエチルエーテル錯体(1.0 μL)を再度 -50°C で加えて1日間攪拌した。混合物を酢酸エチルで希釈して、飽和 NaHCO_3 aq及びブラインで洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥後、濃縮乾燥した。生成物はPTLC(溶離剤: EtOAc: n-ヘキサン=1:2(v/v))で分離して、標記化合物(22.4mg、収率81%)を得た。

[0204] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 1.8 (3H, COCH_3), 2.95 (dd, 1H, $J = 7.8, J = 9.0$, $\text{C}_{2'}\text{-H}$), 3.09 (dd, 1H, $J = 8.7, J = 9.6$, $\text{C}_2\text{-H}$), 3.18 (t, 1H, $J = 8.7$, $\text{C}_{3'}\text{-H}$), 3.28, 3.40, 3.55, 3.56, 3.59, 3.60 (3H, 3H, 3H, 3H, 3H, 3H, OCH_3), 4.04 (t, 1H, $J = 9.6$, $\text{C}_{4'}\text{-H}$), 4.31

(d, 1H, $J = 7.8$, $C_{1'}$ -H), 4.43 (d, 1H, $J = 7.5$, $C_{1''}$ -H), 4.51 (d, 1H, $J = 10.2$, C_1 -H), 4.56 (d, 1H, $J = 7.2$, $C_{1'''}$ -H), 4.96 (t, 1H, $J = 8.7$, $C_{4'''}$ -H), 7.2–7.6 (aromatic H)
 ^{13}C -NMR (CDCl_3): δ 20.8 (COCH_3), 59.0 (OCH_3), 59.2 (OCH_3), 60.7 (OCH_3), 60.7 (OCH_3), 60.8 (OCH_3), 67.7, 69.9, 70.4, 71.5 ($C_{4''}$), 73.3, 73.5, 74.7, 75.1, 75.2, 76.4 ($C_{4''}$), 76.5–77.0 (C_4), 77.9, 78.9, 82.0 (C_2), 82.5, 83.2, 83.4 (C_2), 85.0 (C_3), 86.7 (C_3), 87.2 (C_1), 102.2 ($C_{1''}$), 102.8 ($C_{1''}$), 103.4 (C_1), 127.3, 127.4, 127.5, 127.5, 127.7, 127.7, 127.9, 127.9, 128.0, 128.2, 128.2, 128.3, 128.8, 131.7, 133.8, 136.5, 138.1, 138.3, 138.3, 139.0, 169.9 (COCH_3)

(2) 化合物(66)($R^2=\text{Me}$)の製法

上記(1)で得られた化合物(65)を、NIS/AgOTf/アセトン- H_2O で処理して-SPhを-OHに変換して標記化合物を得た。

(3) 化合物(67)($R^2=\text{Me}$)の製法

上記(2)で得られた化合物(66)を、水素雰囲気下 $\text{Pd}(\text{OH})_2$ -炭素による接触還元により脱ベンジル化し、ナトリウムメキシドで脱エステル化して標記化合物を得た。

[実施例8]

(1) 化合物(37)の製法

実施例1(4)で得られた化合物(16)を、本文の反応式8に記載の方法に従って化合物(37)を得た。

(2) 化合物(57)($R^2=\text{Me}$)の製法

上記(1)で得られた化合物(37)(11.3mg, 0.012 mM)及び実施例1(8)で得られた化合物(20)(5.6mg, 0.011 mM)の無水ベンゼン(2 mL)溶液に、活性MS4A(200mg)を加えて、室温で1.5h撹拌した。反応混合物に、 Cp_2HfCl_2 (5.0mg, 0.013 mM)および AgClO_4 (5.4mg, 0.026 mM)を室温に加えて、3日間撹拌した。不溶物を濾別し、酢酸エチルで洗浄後、ろ液を酢酸エチルで希釈して、蒸留水、 NaHCO_3 aq及びブラインで洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥後、濃縮乾燥した。生成物をPTLC(溶離剤: EtOAc:n-ヘキサン=1:2 (v/v)で単離して、標記化合物(1.6mg、収率10%)。

(3) 化合物(58)($R^2=\text{Me}$)の製法

上記(2)で得られた化合物(57)を、ナトリウムメキシドで脱エステル化して標記化合物

物を得た。

[実施例9]

(1)フェニル 4-O-アセチル-2,3,6-トリ-O-ベンジル-β-D-グルコピラノシル-(1→4)-2,3,6-トリ-O-ベンジル-β-D-グルコピラノシル-(1→4)-2,3,6-トリ-O-メチル-β-D-グルコピラノシル-(1→4)-2,3,6-トリ-O-メチル-β-D-グルコピラノシル-(1→4)-2,3,6-トリ-O-メチル-1-チオ-β-D-グルコピラノシド(86)(R²=Me)

真空ラインに接続したガラス反応管に、実施例3(8)で得られた化合物(56) (40 mg, 0.0375 mmol, 1.4 equiv.)及び実施例1(8)で得られた化合物(26) (25.5 mg, 0.0276 mmol, 1.0 equiv.)を入れて、高真空下一晩乾燥させた。無水塩化メチレン (1mL)を真空ライン中でガラス反応管に移し、反応管部分を液体窒素で冷却しながら、ガスバーナーを用いてガラス反応管と真空ラインの接続ガラス部を焼き切った。反応管を-78℃の恒温槽に移し攪拌した。三フッ化ホウ素エーテル錯体(0.24 μL, 1.87×10⁻³ mmol, 0.05 mol%)を加え-78℃で27.5時間反応させた。その後、反応溶液を酢酸エチルで抽出し、飽和炭酸水素ナトリウム、蒸留水、飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥後、濃縮した。反応混合物をPTLCによって分離精製(溶離剤:EtOAc/n-ヘキサン=1:1, v/v, 2回)して、標記化合物(14.7 mg, 5.95×10⁻³ mmol, 収率29.1%)を得た。

[0205] ¹H-NMR (CDCl₃): δ 1.8 (3H, COCH₃), 2.91-3.00 (3H, t, t, t), 3.09 (dd, 1H, J=9, 9.6, H₂), 3.28, 3.38, 3.39, 3.41, 3.54, 3.56, 3.57, 3.59, 3.60, 3.62 (OCH₃), 3.88 (d, 1H, H₆''), 4.04 (t, 1H, J=9.3, H₄''), 4.22 (d, 1H, J=11.7, CH₂Ph), 4.32 (d, 1H, J=7.8, H₁' or, H₁'' or H₁'''), 4.32-4.36 (2H, H₁' or, H₁'' or H₁'''), (4.37 (d, 1H, J=11.7, CH₂Ph), 4.43 (d, 1H, J=7.5, H₁'''), 4.51 (d, 1H, J=9.9, H₁), 4.56 (d, 1H, J=7.2, H₁'''), 4.61 (d, 1H, J=11.4, CH₂Ph), 4.66 (d, 1H, J=11.4, CH₂Ph), 4.68-4.84 (7H, CH₂Ph), 4.96 (t, 1H, J = 9.0, H₄'''), 5.01 (d, 1H, J=11.1, CH₂Ph), 7.2-7.6 (aromatic H)

¹³C-NMR (CDCl₃): δ 20.8 (COCH₃), 59.0, 59.1, 59.2, 59.2, 60.3, 60.4, 60.6, 60.6, 60.7, 60.7, 60.8 (OCH₃), 67.8 (C₆''), 70.0, 70.2, 70.5, 71.6 (C₄''), 73.3, 73.5, 74.9, 75.1, 75.2, 75.3, 76.4 (C₄''), 76.8, 77.2, 77.6, 77.8, 79.0, 82.1, 82.5

, 83.3, 83.5, 83.6, 85.1, 85.1, 85.1, 86.8, 87.3 (C1), 102.2 (C1'''''), 102.8 (C1'''), 103.1 (C1' or C1'' or C1'''), 103.2 (C1' or C1'' or C1'''), 103.3 (C1' or C1'' or C1'''), 127.3, 127.4, 127.5, 127.7, 127.7, 127.9, 128.0, 128.0, 128.2, 128.2, 128.3, 128.8, 131.7, 133.9, 138.2, 138.3, 138.3, 138.4, 138.4, 139.1 (aromatic C), 169.9 (COCH₃)

MALDI-TOF: calculated m/z 1832.82; found m/z: found [M+Na]⁺ = 1855.795

(2) 化合物(87)(R²=Me)の製法

上記(1)で得られた化合物(86)を、NIS/AgOTf/アセトン-H₂Oで処理して-SPhを-OHに変換して標記化合物を得た。

(3) 化合物(88)(R²=Me)の製法

上記(2)で得られた化合物(87)を、水素雰囲気下Pd(OH)₂-炭素による接触還元により脱ベンジル化し、ナトリウムメトキシドで脱エステル化して標記化合物を得た。

[実施例10]

(1) フェニル 4-O-アセチル-3-O-ベンジル-2,6-ジ-O-ピバロイル-β-D-グルコピラノシル-(1→4)-2,3,6-トリ-O-メチル-β-D-グルコピラノシル-(1→4)-2,3,6-トリ-O-メチル-β-D-グルコピラノシル-(1→4)-2,3,6-トリ-O-メチル-β-D-グルコピラノシル-(1→4)-2,3,6-トリ-O-メチル-1-チオ-β-D-グルコピラノシド(89)(R²=Me)

真空ラインに接続したガラス反応管に実施例3(14)で得られた化合物(43) (10.8 mg, 0.0224 mmol, 2.1 equiv.)、実施例1(8)で得られた化合物(26)(10 mg, 0.0107 mmol, 1.0 equiv.)及びMolecular Sieves 4A (500mg)を入れて、高真空下一晩乾燥させた。無水benzene (5mL)を真空ライン中でガラス反応管に移した。Cp₂HfCl₂ (9.1 mg, 0.0237 mmol, 1.1 equiv.)とAgClO₄ (9.9 mg, 0.0475 mmol, 2.2 equiv.)を真空ライン中、反応容器へ移し、室温で反応を開始した。19時間後、セライトを用いて濾過し、EtOAcで洗浄した。濾液を酢酸エチルで希釈し、飽和炭酸水素ナトリウム、蒸留水、飽和食塩水で洗浄、硫酸ナトリウムで乾燥、濃縮した。反応混合物はPTLCによって分離精製(EtOAc/n-Hexane=2:1, v/v,)し、標記化合物(4.6 mg, 3.31×10⁻³ mmol, 収率30.1%)を得た。

[0206] ¹H-NMR (CDCl₃): δ 1.19, 1.22 (9H, 9H, C2-O-COC(CH₃)₃), C6-O-COC(CH₃)₃),

respectively), 1.93 (3H, COCH₃), 2.88 (dd, 1H, J=7.8, 9.3, H2'''), 2.9–3.0 (dd, dd, 2H, H2' and H2'''), 3.08 (dd, 1H, J=8.7, 9.9, H2), 3.13–3.24 (3H, H3' and H3'' and H3'''), 3.26–3.42 (H5, H5', H5'', and H5'''), 3.28 (t, J=8.7, H3), 3.38, 3.38, 3.39, 3.42, 3.52, 3.54, 3.56, 3.57, 3.58, 3.60, 3.61 (OCH₃), 3.58–3.66 (H5'''), 3.66–3.80 (H4, H4', and H4''), 3.75–3.84 (H4'''), 3.65–3.84 (H6, H6', H6'', and H6'''), 4.15 (dd, 1H, J=3.0, H6'''), 4.21 (dd, 1H, J=4.2, 12.6, H6'''), 4.29 (d, 1H, J=7.2, H1'''), 4.31 (d, 1H, J=7.6), 4.34 (d, 1H, J=7.8), 4.51 (d, 1H, J=9.9, H1), 4.53 (d, 1H, J=11.1, CH₂Ph), 4.61 (d, 1H, J=7.8, H1'''), 4.63 (d, 1H, J=11.1, CH₂Ph), 5.09 (dd, 1H, J=7.8, 9.3, H2'''), 5.19 (t, 1H, J=9.3, H4''')

¹³C-NMR (CDCl₃): δ 20.7 (COCH₃), 27.1, 27.2 (COC(CH₃)₃), 38.8 (COC(CH₃)₃), 59.2, 59.4, 60.4, 60.6, 60.7, 60.8 (OCH₃), 62.1 (C6'''), 69.2 (C4'''), 70.2 (C6 and/or C6' and/or C6'' and/or C6'''), 70.5 (C6 and/or C6' and/or C6'' and/or C6'''), 72.1 (C5'''), 72.5 (C2'''), 73.2 (CH₂Ph), 74.5 (C5' and/or C5'' or C5'''), 74.7 (C5' or C5'' or C5'''), 74.8 (C5' or C5'' or C5'''), 75.9 (C4'''), 77.8 (C4 and C4' and C4''), 79.0 (C5), 80.8 (C3'''), 82.0 (C2), 83.4 (C2' and/or C2'' and/or C2'''), 83.5 (C2' and/or C2'' and/or C2'''), 84.8 (C3' and/or C3'' and/or C3'''), 85.0 (C3' and/or C3'' and/or C3'''), 86.7 (C3), 87.3 (C1), 99.9 (C1'''), 103.1 (C1' and/or C1'' and/or C1'''), 103.3 (C1' and/or C1'' and/or C1'''), 127.3, 127.5, 127.7, 128.4, 137.6 (aromatic C), 169.2 (COCH₃), 176.5, 178.2 (COC(CH₃)₃)

MALDI-TOF: calculated m/z 1388.64 found m/z: found [M+Na]⁺ = 1411.319

(2) 化合物(90)(R²=Me)の製法

上記(1)で得られた化合物(89)を、NIS/AgOTf/アセトン-H₂Oで処理して-SPhを-OHに変換して標記化合物を得た。

(3) 化合物(91)(R²=Me)の製法

上記(2)で得られた化合物(90)を、水素雰囲気下Pd(OH)₂-炭素による接触還元により脱ベンジル化し、ナトリウムメキシドで脱エステル化して標記化合物を得た。

[試験例3](光散乱法)

水溶液中でのセロオリゴ糖誘導体の会合状態を知るため、光散乱法を用いて、セロオリゴ糖誘導体からなる会合体(ナノ粒子)の形状を観察した。

(1)会合体(ナノ粒子)の半径の測定条件

試験例1で得られたPart Aの水溶液について、光散乱光度計(SLS-5000HM、大塚電子(株)製)を用いて、下記の条件で静的光散乱を測定した。また、動的光散乱(DLS)は、ALV-5000/E correlator (ALV Co.)を備えた光散乱光度計(SLS-5000HM、大塚電子(株)製)を用いて測定した。

[0207] 波長(wavelength): $\lambda_0 = 632.8 \text{ nm}$ (ヘリウムネオンレーザー)

散乱角(scattering angle): 30° から 150° まで 15° おきに測定した。

[0208] 平均温度(Avg. Temp.): 25.08° C

屈折率増分: $dn/dc = 0.1340 \text{ mL/g}$ (メチルセルロース): Polymer Handbook 4th edition/ editors, J. Brandrup, E.H. Immergut, and E.A. Grulke ; associate editors, A. Abe, D.R. Bloch; New York : Wiley , c1999を参照した。

[0209] Part Aの水溶液を、細孔径(pore size) $0.2 \mu \text{ m}$ のPTFE膜ろ紙(東洋濾紙(株)製)で数回濾過した後、測定を行った。

(2)会合体(ナノ粒子)の半径と会合数

静的光散乱の解析結果を以下に示す。なお、これらの解析は、「新高分子実験学1 高分子実験の基礎 分子特性解析:高分子学会編、共立出版 1994年10月25日発行」に準じて行った。

[0210] Part Aのセロオリゴ糖:重量平均分子量 $M_w = 1003$ (MALDI-TOF MS スペクトルのピーク強度から見積もった)

高濃度側と低濃度側(図2を参照)のナノ粒子の平均二乗慣性回転半径は次の通り。

<高濃度側 ($0.349\text{--}0.5048 \text{ mg/mL}$)>

ナノ粒子の重量平均分子量(M_w)= 6.947×10^5 ; 会合数(Aggregation Number)= 693 ($M_w = 1003$ で割った。)

第二ビリアル係数(A_2)= $3.119 \times 10^{-3} \text{ cm}^3 \text{ g}^{-2} \text{ mol}$

平均二乗慣性回転半径 $\langle R_g^2 \rangle^{1/2} = 111.8 \text{ nm}$

<低濃度側 (0.200284–0.30105 mg/mL) >

ナノ粒子の重量平均分子量(Mw)= 2.975×10^5 ; 会合数 (Aggregation Number)= 297 (Mw = 1003で割った。)

第二ビリアル係数(A_2)= $9.912 \times 10^{-4} \text{ cm}^3 \text{ g}^{-2} \text{ mol}$

平均二乗慣性回転半径 $\langle R_g^2 \rangle^{1/2} = 52.17 \text{ nm}$

この結果から、界面活性能を有するセロオリゴ糖誘導体は、水溶液中の濃度により平均二乗慣性回転半径が変化することがわかった。高濃度の方が水溶液中でナノ粒子の大きさが大きくなる傾向が見出された。また、光散乱法によって計算されたナノ粒子の重量平均分子量は、合成したセロオリゴ糖誘導体Part Aの重量平均分子量 Mw=1003に比較して、極めて大きいことがわかった。よって、ナノ粒子はセロオリゴ糖誘導体が上記の計算結果のように数多く会合した集合体であると結論付けた。一般に、第二ビリアル係数について、高分子を溶解する溶媒の中でも、高分子との親和性が高い溶媒(良溶媒:good solvent)は $10^{-4} \text{ mol cm}^3/\text{g}^2$ 以上の第二ビリアル係数 A_2 を与え、低い溶媒(貧溶媒:poor solvent)はそれ以下の値を与える。よって、合成したセロオリゴ糖誘導体Part Aにとって、溶媒としての水は良溶媒であることがわかった。

[0211] 一方、0.200284–0.30105 mg/mLまでの光散乱の測定データからZimmプロットを行った場合に、計算された結果を以下に示した。

[0212] 静的光散乱:平均二乗慣性回転半径 $\langle R_g^2 \rangle^{1/2} 64.4 \text{ nm}$

動的光散乱:流体力学的半径 $R_h 45.4 \text{ nm}$

$R_g/R_h = 1.42$

この数値から粒子は球体というよりむしろ棒状であると判断できる。(なお、 R_g/R_h の値が1に近いほど真球に近くなる。)

以上の結果をまとめると、セロオリゴ糖からなる界面活性剤が高濃度になると、徐々に分子集合体(会合体)の大きさが大きくなることが計算上で示された。

[0213] また、本発明のセロオリゴ糖誘導体は、非イオン性界面活性剤として比較的大きな会合数を有することがわかった。また、粒子は球体というよりむしろ棒状の構造であることが示された。化合物の濃度が高くなると本界面活性剤の会合数が増加することが示された。単分子としては分子量が低いこのようなオリゴ糖が、分子サイズに比較して

巨大な会合体を形成することはこれまでに知られていない。このような現象を光散乱法という物理化学的な手法により解析することができた。

[試験例4](TEM観察)

1mg/mLのセロオリゴ糖水溶液(試験例1のPart Aの水溶液)2.5 μ Lを、高分子薄膜でコートした銅グリッド上でウラニルアセテート(ca. 2.0 wt %)の飽和水溶液2.5 μ Lと混合した後、減圧乾燥、蒸留水で3回洗浄した。

- [0214] 得られた粒子を、加速電圧100 KeVで透過型電子顕微鏡(TEM, JEOL JEM 1220)で観察した。倍率(Magnification)は、25,000倍であった。測定時におけるセロオリゴ糖水溶液の濃度は、1.0 mg/mLであった。ウラニルアセテートでネガティブ染色した。図3に示すようにラグビーボール型のやや細長い粒子が観察された

すなわち、水溶液中でセロオリゴ糖誘導体が自己組織化し、ナノ粒子構造が形成することを実際に確認することができた。粒子のサイズは、上記の光散乱データと矛盾しなかった。

[試験例5](原子間力顕微鏡観察)

1mg/mLのセロオリゴ糖水溶液(試験例1のPart Aの水溶液)を10s間超音波処理し、マイカ上へ滴下した。次いで、自然乾燥後、原子間力顕微鏡(AFM)で観察した。原子間力顕微鏡は、Olympus NV2000(オリンパス(株)製)を用いた。ノンコンタクトモードで、カンチレバー(Olympus AC240TS-C1)を用いて測定した。

- [0215] 図4の(a)と(b)はマイカ上の異なる場所におけるナノ粒子を観察したものである。図4(a)及び(b)から、どの場所を観察しても同じような粒子構造体が観察されたことが言える。
- [0216] 図4(b)と図5は同じ場所におけるナノ粒子の観察結果であり、ナノ粒子の高さ(粒子直径)を示すために異なる表示法で示したものである。これより、高さ30-300nm程度の粒子状構造物が観測された。真空乾燥後も粒子の高さ方向に変化はなかったため、粒子状構造物は内部が充填されたナノ粒子であることがわかった。
- [0217] 図5では、左側の正方形部分に右上から左下方向に引かれた斜線に沿った断面の形状を右側の長方形のwindowに示している。一つ一つの山が一つのオリゴ糖からなるナノ粒子を表している。AFMは高さ方向の長さが正確に測定できるという特徴を持

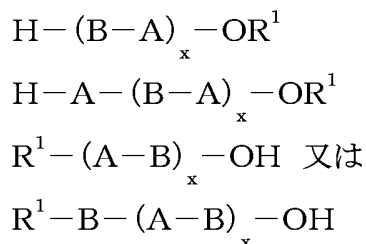
つことから、ナノ粒子の高さが比較的そろっており、その高さデータは試験例3における光散乱法によるデータと矛盾しないということがわかった。

[0218] TEM像は高真空下で測定されており、粒子形態が変形する可能性があるが、AFM観察では常圧下大気中で観察されており、粒子形態が変化する可能性が低い。これらのデータが、実際の溶液中の光散乱実験データと矛盾しないことから、溶液中でも乾燥してもオリゴ糖からなるナノ粒子の構造は安定に存在することが示唆される。

請求の範囲

- [1] アルキル化されたグルコース又はセロオリゴ糖からなる疎水性部分と単糖又はオリゴ糖からなる親水性部分とがブロック的に結合しているセロオリゴ糖誘導体。

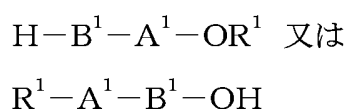
- [2] 一般式:



(式中、Aは、2, 3, 6位の水酸基がC₁₋₄アルキル化されたグルコースからアノマー性水酸基を除きかつ4位のアルコール性水酸基から-Hを除いて得られる疎水性部分、又は、各グルコース残基の2, 3, 6位の水酸基がC₁₋₄アルキル化されたセロオリゴ糖から還元性末端糖残基のアノマー性水酸基を除きかつ非還元性末端糖残基の4位のアルコール性水酸基から-Hを除いて得られる疎水性部分であり、Bは、単糖からアノマー性水酸基を除きかつ1個のアルコール性水酸基から-Hを除いて得られる親水性部分、又は、オリゴ糖から還元性末端糖残基のアノマー性水酸基を除きかつ非還元性末端糖残基の1個のアルコール性水酸基から-Hを除いて得られる親水性部分であり、2以上のAを含む場合Aは互いに同一又は異なってもよく、2以上のBを含む場合Bは互いに同一又は異なってもよく、xは1~20の整数を示し、R¹はH又はC₁₋₄アルキルを示す。但し、糖鎖は還元性末端を紙面右側になるように配置する。)

で示される請求項1に記載のセロオリゴ糖誘導体。

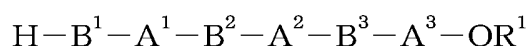
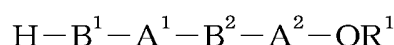
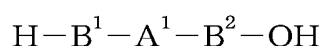
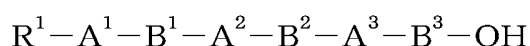
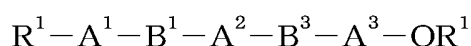
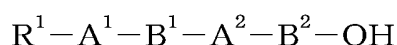
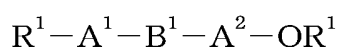
- [3] 一般式:



(式中、A¹は、2, 3, 6位の水酸基がC₁₋₄アルキル化されたグルコースからアノマー性水酸基を除きかつ4位のアルコール性水酸基から-Hを除いて得られる疎水性部分、又は、各グルコース残基の2, 3, 6位の水酸基がC₁₋₄アルキル化されたセロオリゴ糖から還元性末端糖残基のアノマー性水酸基を除きかつ非還元性末端糖残基の

4位のアルコール性水酸基から—Hを除いて得られる疎水性部分であり、 B^1 は、単糖からアノマー性水酸基を除きかつ1個のアルコール性水酸基から—Hを除いて得られる親水性部分、又は、オリゴ糖から還元性末端糖残基のアノマー性水酸基を除きかつ非還元性末端糖残基の1個のアルコール性水酸基から—Hを除いて得られる親水性部分であり、 R^1 はH又は C_{1-4} アルキルを示す。但し、糖鎖は還元性末端を紙面右側になるように配置する。)で示される請求項1又は2に記載のセロオリゴ糖誘導体。

[4] 一般式:

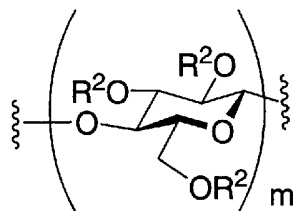


(式中、 A^1 、 A^2 及び A^3 は、同一又は異なって、2, 3, 6位の水酸基が C_{1-4} アルキル化されたグルコースからアノマー性水酸基を除きかつ4位のアルコール性水酸基から—Hを除いて得られる疎水性部分、又は、各グルコース残基の2, 3, 6位の水酸基が C_{1-4} アルキル化されたセロオリゴ糖から還元性末端糖残基のアノマー性水酸基を除きかつ非還元性末端糖残基の4位のアルコール性水酸基から—Hを除いて得られる疎水性部分であり、 B^1 、 B^2 及び B^3 は、同一又は異なって、単糖からアノマー性水酸基を除きかつ1個のアルコール性水酸基から—Hを除いて得られる親水性部分、又は、オリゴ糖から還元性末端糖残基のアノマー性水酸基を除きかつ非還元性末端糖残基の1個のアルコール性水酸基から—Hを除いて得られる親水性部分であり、 R^1 はH又は C_{1-4} アルキルを示す。但し、糖鎖は還元性末端を紙面右側になるように配置する。)

で示される請求項1又は2に記載のセロオリゴ糖誘導体。

- [5] 前記疎水性部分が、一般式：

[化1]



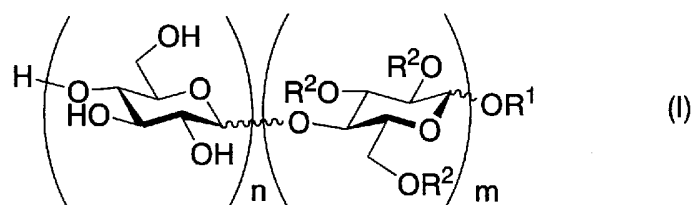
(式中、 R^2 は $C_{1\sim4}$ アルキル、 m は1～8の整数を示す。)

で表される部分である請求項1～4のいずれかに記載のセロオリゴ糖誘導体。

- [6] 前記親水性部分が、ピラノース型単糖からアノマー性水酸基を除きかつ1個のアルコール性水酸基から—Hを除いて得られる部分であるか、又は、ピラノース型単糖からなる群から選ばれる2以上が1, 4-グリコシド結合したオリゴ糖から還元性末端糖残基のアノマー性水酸基を除きかつ非還元性末端糖残基の4位のアルコール性水酸基から—Hを除いて得られる部分である請求項1～5のいずれかに記載のセロオリゴ糖誘導体。

- [7] 一般式(I)：

[化2]

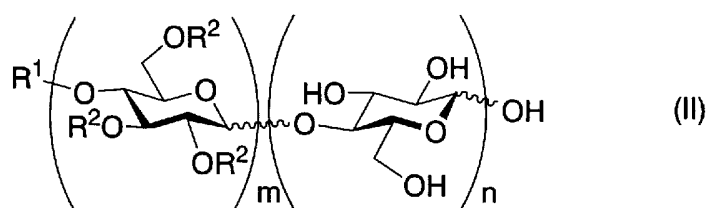


(式中、 R^1 はH又は $C_{1\sim4}$ アルキル、 R^2 は $C_{1\sim4}$ アルキル、 m は1～8の整数、 n は1～8の整数を示す。)

で表される請求項1に記載のセロオリゴ糖誘導体。

- [8] 一般式(II)：

[化3]

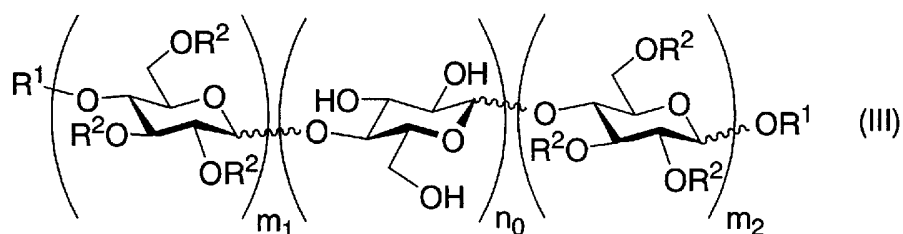


(式中、 R^1 はH又は $C_{1\sim4}$ アルキル、 R^2 は $C_{1\sim4}$ アルキル、 m は1～8の整数、 n は1～8の整数を示す。)

で表される請求項1に記載のセロオリゴ糖誘導体。

[9] 一般式(III):

[化4]

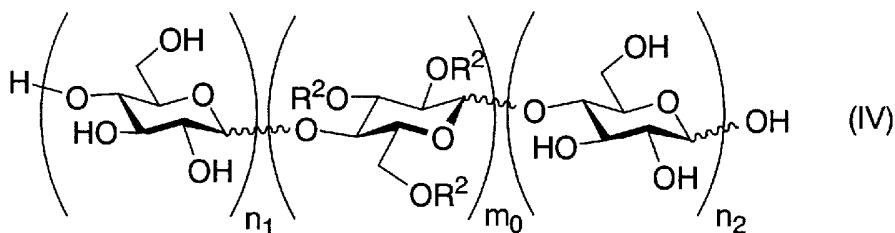


(式中、R¹はH又はC_{1~4} アルキル、R²はC_{1~4} アルキル、m₁ 及びm₂ は同一又は異な
って1~8の整数、n₀ は1~8の整数を示す。)

で表される請求項1に記載のセロオリゴ糖誘導体。

[10] 一般式(IV):

[化5]



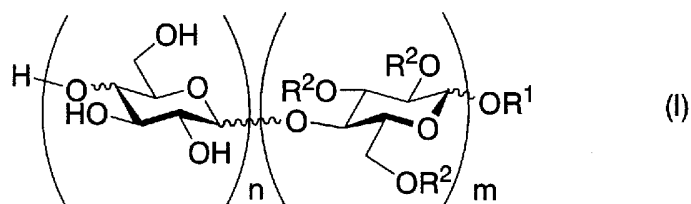
(式中、 R^2 は $C_{1\sim 4}$ アルキル、 n_1 及び n_2 は同一又は異なって1～8の整数、 m_0 は1～8の整数を示す。)

で表される請求項1に記載のセロオリゴ糖誘導体。

[11] 請求項1～10のいずれかに記載のセロオリゴ糖誘導体からなる界面活性剤。

[12] 一般式(I):

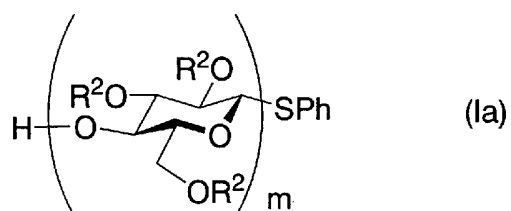
[化6]



(式中、 R^1 はH又は $\text{C}_{1\sim4}$ アルキル、 R^2 は $\text{C}_{1\sim4}$ アルキル、 m は1～8の整数、 n は1～8の整数を示す。)

で表されるセロオリゴ糖誘導体の製造方法であって、一般式(Ia)：

[化7]



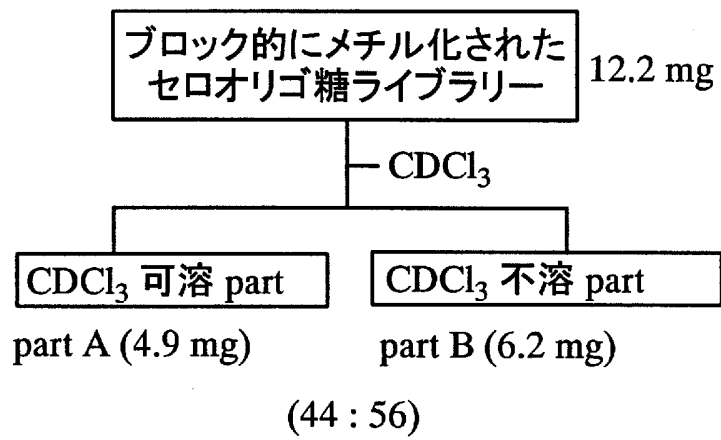
(式中、 R^2 は $\text{C}_{1\sim4}$ アルキル、 m は1～8の整数を示す。)

で表される疎水性化合物に、水酸基が保護された単糖又はオリゴ糖を1, 4-グリコシド結合させた後、保護基を除去することを特徴とするセロオリゴ糖誘導体の製造方法。

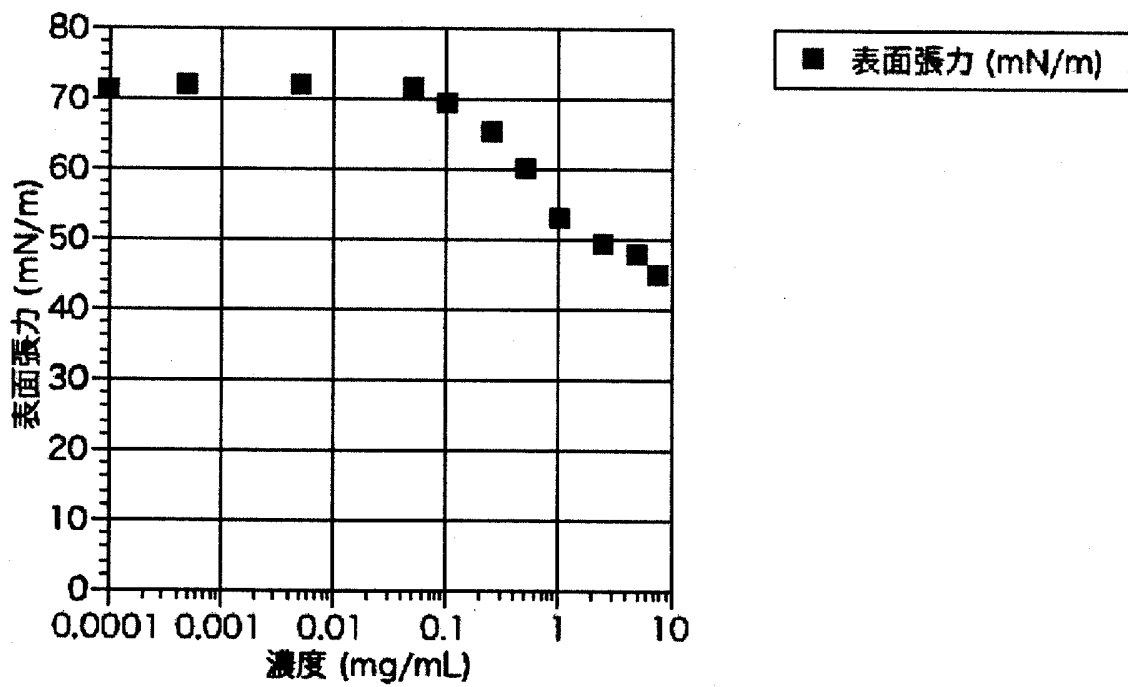
[13] 請求項1～10のいずれかに記載のセロオリゴ糖誘導体からなるナノ粒子。

[14] 平均粒子半径が2.5～250nm程度である請求項13に記載のナノ粒子。

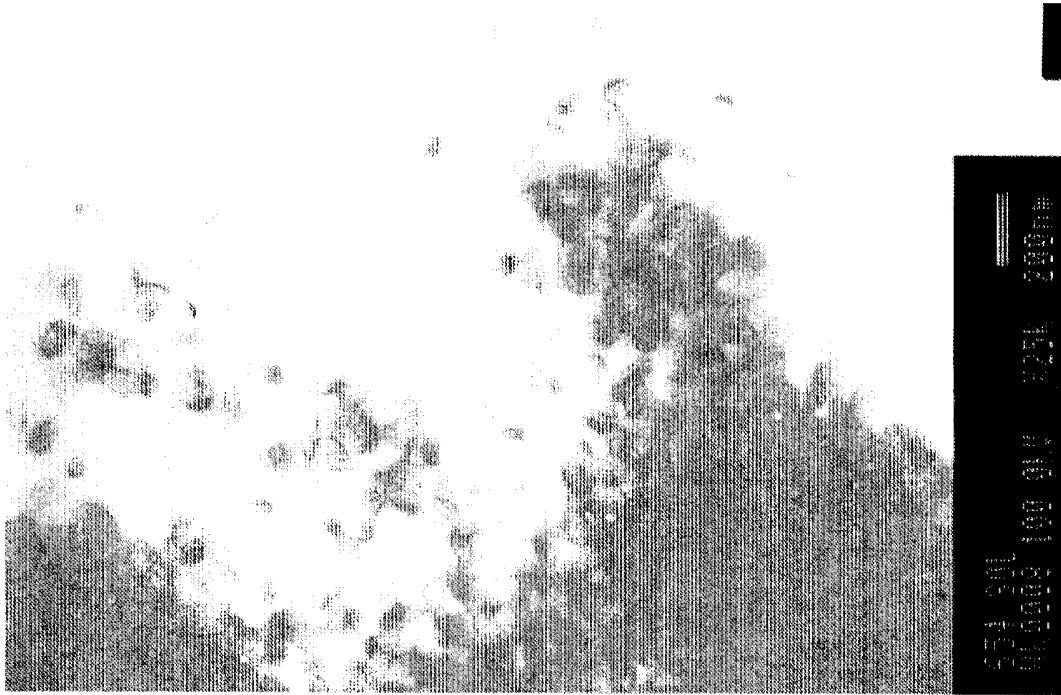
[図1]



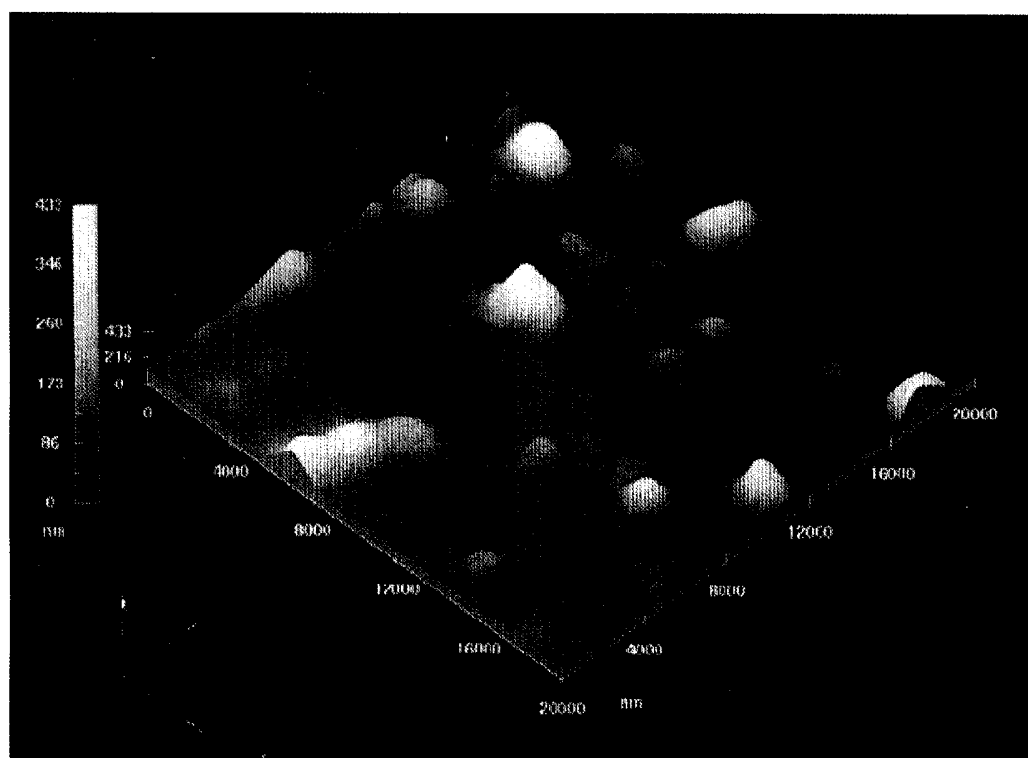
[図2]



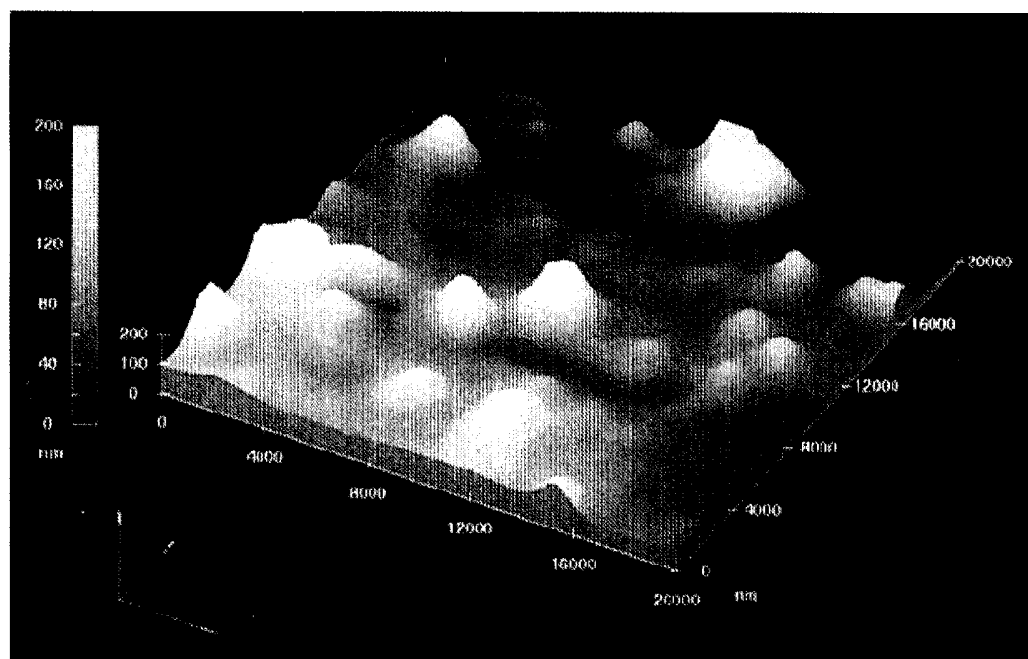
[図3]



[図4]

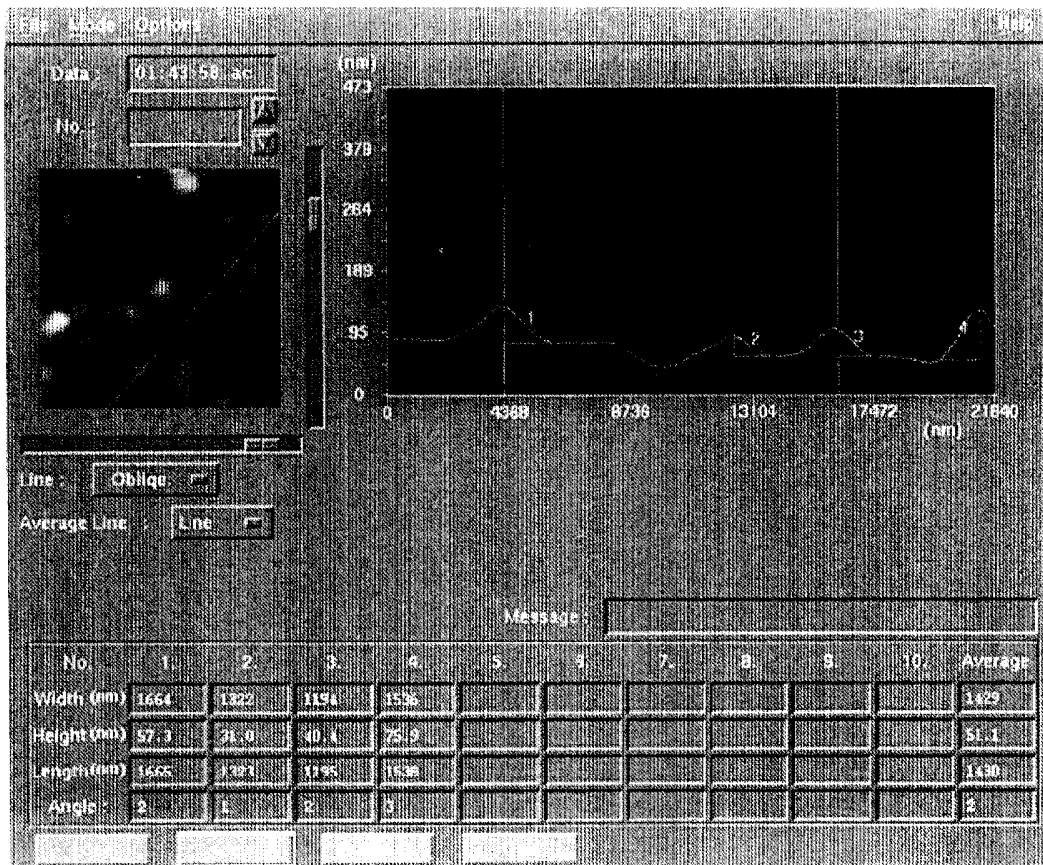


(a)



(b)

[図5]



PCT

紙面による写し(注意 提出用では有りません)

VIII-5-1	不利にならない開示又は新規性喪失の例外に関する申立て 不利にならない開示又は新規性喪失の例外に関する申立て(規則4.17(v)及び51の2.1(a)(v)) 氏名(姓名)	本国際出願 に関し、 国立大学法人京都大学 KYOTO UNIVERSITY は、本国際出願の請求項に記載された対象が以下のよう に開示されたことを申し立てる。
VIII-5-1(i)	開示の種類:	刊行物
VIII-5-1(ii)	開示の日付:	2004年 07月 01日 (01.07.2004)
VIII-5-1(iii)	開示の名称:	セルロース学会第11回年次大会 講演要旨集
VIII-5-1(iv)	開示の場所:	
VIII-5-1(i)	開示の種類:	刊行物
VIII-5-1(ii)	開示の日付:	2004年 10月 20日 (20.10.2004)
VIII-5-1(iii)	開示の名称:	第48回日本学術会議材料研究連合講演会 講演論文集
VIII-5-1(iv)	開示の場所:	
VIII-5-1(v)	本申立ては、次の指定国のためになされたものである。:	すべての指定国

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2005/012127

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER Int.Cl ⁷ C07H15/04, C08B37/00		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) Int.Cl ⁷ C07H15/04, C08B37/00		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched Jitsuyo Shinan Koho 1922-1996 Jitsuyo Shinan Toroku Koho 1996-2005 Kokai Jitsuyo Shinan Koho 1971-2005 Toroku Jitsuyo Shinan Koho 1994-2005		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) CAPLUS (STN), REGISTRY (STN), JSTPLUS (JOIS)		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X Y	Hiroshi UETAKAHARA et al., "Kagaku Gosei Cellulose no Hatasu Yakuwari", Cellulose Commun, 01 March, 2004 (01.03.04), Vol.11, No.1, pages 2 and 6	1-3, 5-8, 12 11
X Y	Hiroshi UETAKAHARA et al., "Block-teki ni Yudotaika Sareta Cellulose Model toshiteno Cello-oligosaccharide Yudotai no kagaku Gosei", The Cellulose Society of Japan Nenji Taikai Koen Yoshishu, 2003, page 53	1-3, 5-7, 12 11
Y	JP 7-138278 A (Shin-Etsu Chemical Co., Ltd.), 30 May, 1995 (30.05.95), Full text (Family: none)	11
☒ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☐ See patent family annex.		
* Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 17 August, 2005 (17.08.05)		Date of mailing of the international search report 06 September, 2005 (06.09.05)
Name and mailing address of the ISA/ Japanese Patent Office		Authorized officer
Facsimile No.		Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2005/012127

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	DELANEY, J. et al., Liquid chromatography ion trap mass spectrometric analysis of oligosaccharides using permethylated derivatives, RAPID COMMUNICATIONS IN MASS SPECTROMETRY, 2001, Vol.15, pages 325 and 334, Registry No.338740-47-9	1-14

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int.Cl.⁷ C07H15/04, C08B37/00

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int.Cl.⁷ C07H15/04, C08B37/00

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

日本国実用新案公報	1922-1996年
日本国公開実用新案公報	1971-2005年
日本国実用新案登録公報	1996-2005年
日本国登録実用新案公報	1994-2005年

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

CAplus (STN), REGISTRY (STN), JSTPlus (JOIS)

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X Y	上高原浩他, 化学合成セルロースの果たす役割, Cellulose Commun., 1 Mar. 2004, Vol. 11, No. 1, pages 2 and 6	1-3, 5-8, 12 11
X Y	上高原浩他, ブロック的に誘導体化されたセルロースモデルとしてのセロオリゴ糖誘導体の化学合成, セルロース学会年次大会講演要旨集, 2003, page 53	1-3, 5-7, 12 11
Y	JP 7-138278 A (信越化学工業株式会社) 1995. 05. 30, 全文 (ファミリーなし)	11

☒ C欄の続きにも文献が列举されている。☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

「A」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの
「E」国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの
「I」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)
「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献
「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの

「X」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの

「Y」特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの

「&」同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

17. 08. 2005

国際調査報告の発送日

06. 9. 2005
06. 9. 2005

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/J P)

郵便番号100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

渡辺 仁

電話番号 03-3581-1101 内線 3452

4 C

3 5 4 4

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
A	DELANEY, J. et al., Liquid chromatography ion trap mass spectrometric analysis of oligosaccharides using permethylated derivatives, RAPID COMMUNICATIONS IN MASS SPECTROMETRY, 2001, Vol.15, pages 325 and 334, Registry No.338740-47-9	1-14