

【公報種別】特許法第17条の2の規定による補正の掲載

【部門区分】第3部門第2区分

【発行日】令和3年11月11日(2021.11.11)

【公開番号】特開2020-55786(P2020-55786A)

【公開日】令和2年4月9日(2020.4.9)

【年通号数】公開・登録公報2020-014

【出願番号】特願2018-188693(P2018-188693)

【国際特許分類】

C 0 7 H 15/04 (2006.01)

C 0 7 H 5/06 (2006.01)

C 0 7 H 9/02 (2006.01)

G 0 1 N 21/64 (2006.01)

【 F I 】

C 0 7 H 15/04 C S P E

C 0 7 H 5/06

C 0 7 H 9/02

G 0 1 N 21/64 C

【手続補正書】

【提出日】令和3年10月1日(2021.10.1)

【手続補正1】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0038

【補正方法】変更

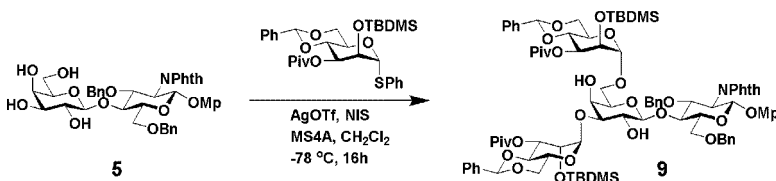
【補正の内容】

【0038】

<実施例1：式(I)で表される糖化合物の製造>

(Methoxyphenyl 4,6-O-benzylidene-3-O-pivaloyl-2-O-tert-butylidimethylsilyl- β -D-mannopyranosyl-(1-3)-[4,6-O-benzylidene-3-O-pivaloyl-2-O-tert-butylidimethylsilyl- β -D-mannopyranosyl-(1-6)]- β -D-galactopyranosyl-(1-4)-3,6-di-O-benzyl-2-deoxy-2-phthalimido- β -D-glucopyranoside (9)の合成)

【化32】



2糖受容体 (50 mg, 0.066 mmol) と単糖供与体 (81 mg, 0.145 mmol) をジクロロメタン (8 mL) に溶解させ、-78 °C でキャノラーを用いて乾燥モルキュラーシーブズ (4A, 0.5 g)、N-ヨードコハク酸イミド (49 mg, 0.218 mmol)、トリフルオロメタンスルホン酸銀 (19 mg, 0.073 mmol) へ加えた。-78 °C で4時間攪拌した後、温度を0 °C に上げ16時間攪拌し、トリエチルアミンを用いて反応を終了させた。反応液を酢酸エチルで希釈し、不要物をセライト濾過により除去後、チオ硫酸ナトリウム水溶液、飽和食塩水、1 M塩酸、飽和食塩水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水の順で洗浄した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥し、溶液を減圧留去した。シリカゲルカラムクロマトグラフィー (トルエン/酢酸エチル = 4/1 → 1/1 gradient) により精製し、化合物9 (56.1 mg, 0.034 mmol, 51 %) を得た。構造決定のため、化合物9をアセチル化した。得られた化合物の ¹H

NMRの測定結果 (NMRチャート) を図1、図2に示す。また、得られた化合物の¹³C NMRの測定結果 (NMRチャート) を図3、図4に示す。

Rf = 0.45 (ヘキサン/酢酸エチル = 2/1)

¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃) 7.66-7.30 (m, 17H), 7.05-7.04 (m, 2H), 6.93-6.79 (m, 5H), 6.69-6.65 (m, 2H), 5.60 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 5.57 (s, 2H), 5.44-5.40 (m, 1H), 5.30 (dd, J = 10.3, 3.1 Hz, 1H), 5.19-5.12 (m, 2H), 4.87 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 4.77 (dd, J = 34.5, 12.2 Hz, 2H), 4.62-4.58 (m, 1H), 4.50 (dd, J = 12.4, 3.4 Hz, 2H), 4.40 (dd, J = 10.8, 8.4 Hz, 1H), 4.34-4.29 (m, 4H), 4.14-4.00 (m, 4H), 3.91-3.75 (m, 8H), 3.65-3.63 (m, 1H), 3.44 (q, J = 4.9 Hz, 1H), 2.97 (t, J = 9.6 Hz, 1H), 2.11 (d, J = 49.8 Hz, 6H), 1.71-1.60 (m, 3H), 1.32-1.18 (m, 18H), 0.93 (d, J = 9.3 Hz, 19H), 0.12 (s, 3H), 0.07 (s, 3H), 0.05 (s, 3H), 0.03 (s, 3H)

¹³C-NMR (151 MHz, CDCl₃) 178.08, 177.92, 170.28, 169.49, 155.65, 151.19, 138.87, 138.23, 137.91, 137.86, 134.11, 129.08, 129.01, 128.87, 128.47, 128.41, 128.28, 128.21, 128.03, 127.44, 126.33, 126.22, 123.70, 118.97, 114.66, 102.57, 101.84, 101.70, 100.90, 97.89, 97.66, 78.01, 77.57, 77.36, 77.15, 76.94, 76.89, 76.82, 75.43, 74.74, 73.90, 72.93, 71.06, 70.86, 70.69, 70.63, 70.51, 70.45, 69.34, 69.18, 68.12, 65.20, 65.11, 64.99, 55.94, 55.90, 39.26, 39.23, 27.63, 27.60, 26.19, 26.12, 21.33, 21.04, 18.31, 0.34

【手続補正2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0039

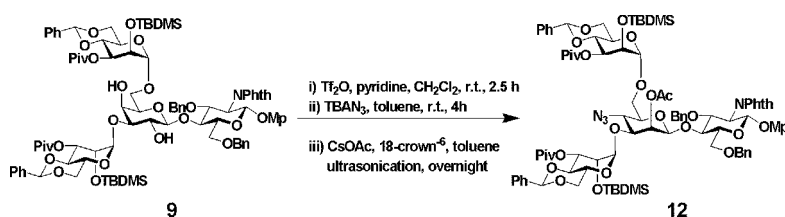
【補正方法】変更

【補正の内容】

【0039】

(Methoxyphenyl 4,6-O-benzylidene-3-O-pivaloyl-2-O-tert-butyl dimethylsilyl-D-mannopyranosyl-(1-3)-[4,6-O-benzylidene-3-O-pivaloyl-2-O-tert-butyl dimethylsilyl-D-mannopyranosyl-(1-6)]-2-O-acetyl-4-azido-4-deoxy-D-mannopyranosyl-(1-4)-3,6-di-O-benzyl-2-deoxy-2-phthalimido-D-glucopyranoside (12)の合成)

【化33】



化合物 (1.09 g, 0.66 mmol) をジクロロメタン (10 mL) に溶解させ、ピリジン (1.6 mL, 19.8 mmol) を加えた後、0 でトリフルオロメタンスルホン酸無水物 (1.1 mL, 6.6 mmol) を加え2.5時間攪拌させた。反応の終了はTLCにより確認した。反応液を酢酸エチルにより希釈し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水の順に洗浄した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥させ、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (トルエン/酢酸エチル = 7/3 酢酸エチルonly gradient) を用いて精製し、得られた化合物をトルエンで共沸、真空乾燥後、トルエン (25 mL) に溶解させ、0 でテトラブチルアンモニウムアジド (0.181 g, 0.726 mmol) を加え室温で4時間反応させた。反応の終了はTLCにより確認した。反応液を酢酸エチルにより希釈し、飽和食塩水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水の順に洗浄した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥させ、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (トルエン/酢酸エチル = 7/3 酢酸エチルonly gradient) を用いて精製し、得られた化合物をトルエンで共沸、真空乾燥後、トルエン (26 mL) に溶解させ、セシウムアセテート (1.32 g, 6.60 mmol)

)、18-crown-6 (1.92 g, 6.60 mmol) を加え、超音波をかけ一晩反応させた。反応の終了はTLCにより確認した。反応液を酢酸エチルにより希釈し、飽和食塩水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水の順に洗浄した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥させ、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (トルエン/酢酸エチル = 4/1 酢酸エチルonly gradient) を用いて精製し化合物0.950 g (0.56 mmol, 85%) を得た。得られた化合物の¹H NMRの測定結果 (NMRチャート) を図5、図6に示す。また、得られた化合物の¹³C NMRの測定結果 (NMRチャート) を図7、図8に示す。

Rf = 0.40 (トルエン/酢酸エチル = 8/1)

¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃) 7.29-7.65 (m, 17H), 6.97-6.66 (m, 9H), 5.54 (t, J = 8.4 Hz, 3H), 5.34-5.32 (m, 1H), 5.31-5.23 (m, 2H), 4.93 (s, 1H), 4.78 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 4.76 (s, 1H), 4.69 (s, 1H), 4.63 (s, 1H), 4.51-4.47 (m, 2H), 4.36 (dd, J = 10.1, 8.8 Hz, 1H), 4.32-4.23 (m, 4H), 4.18-4.04 (m, 4H), 3.95-3.72 (m, 9H), 3.65-3.60 (m, 2H), 3.32 (dd, J = 10.1, 3.3 Hz, 1H), 3.02 (dt, J = 10.0, 2.7 Hz, 1H), 2.24 (s, 3H), 1.66 (d, J = 4.1 Hz, 1H), 1.20 (s, 9H), 1.14 (s, 9H), 0.98 (s, 9H), 0.84 (s, 9H), 0.14-0.09 (m, 6H), -0.09 (d, J = 5.8 Hz, 6H)

¹³C-NMR (151 MHz, CDCl₃) 177.91, 177.78, 170.54, 155.61, 151.12, 138.65, 138.29, 137.93, 137.80, 133.96, 131.94, 128.95, 128.85, 128.56, 128.37, 128.34, 128.23, 128.20, 127.44, 126.46, 126.33, 123.62, 118.85, 114.64, 104.29, 101.72, 101.68, 100.21, 97.81, 80.30, 78.55, 77.57, 77.36, 77.15, 76.74, 76.53, 74.93, 74.82, 73.94, 73.65, 71.14, 70.80, 70.69, 70.41, 69.15, 69.04, 68.51, 66.62, 65.63, 65.18, 59.82, 55.93, 55.88, 39.26, 39.18, 27.64, 27.57, 26.06, 25.96, 21.34, 18.34, 18.15, 0.34, -4.20, -4.51, -4.71

【手続補正3】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0042

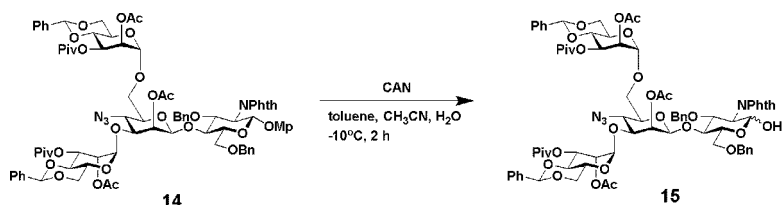
【補正方法】変更

【補正の内容】

【0042】

(2-O-acetyl-4,6-O-benzylidene-3-O-pivaloyl-β-D-mannopyranosyl-(1-3)-[2-O-acetyl-4,6-O-benzylidene-3-O-pivaloyl-β-D-mannopyranosyl-(1-6)]-2-O-acetyl-4-azido-4-deoxy-β-D-mannopyranosyl-(1-4)-3,6-di-O-benzyl-2-deoxy-2-phthalimido-D-glucopyranose (15) の合成)

【化36】



化合物14 (0.470 g, 0.298 mmol) をトルエン (750 μL) に溶解させ、アセトニトリル (1 mL)、水 (750 μL) を加えた後、-10 °C でCAN (0.563 g, 1.043 mmol) を加えた。-10 °C で2時間攪拌し、TLCにより反応の終了を確認した。反応液を酢酸エチルで希釈し、飽和食塩水、飽和重曹水、飽和食塩水の順に洗浄した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥させ、溶液を減圧留去した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (トルエン/酢酸エチル = 17/8 1/1 gradient) により精製し化合物15 (0.338 g, 0.229 mmol) を収率77%で得た。得られた化合物の¹H NMRの測定結果 (NMRチャート) を図17、図18に示す。

また、得られた化合物の¹³C NMRの測定結果 (NMRチャート) を図19、図20に示す。

Rf = 0.32 (トルエン/酢酸エチル = 2/1)

$^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, CDCl_3) 7.74-6.77 (m, 24H; aromatic H), 5.58 (d, $J = 12.0$ Hz, 2H; -CHPh), 5.44-5.39 (m, 2H; H-2^c, H-2^d), 5.34 (dd, $J = 10.3, 3.8$ Hz, 1H; H-3^c), 5.28-5.24 (m, 2H; H-1^a, H-2^b), 5.00 (d, $J = 1.4$ Hz, 1H; H-1^c), 4.90 (d, $J = 10.0$ Hz, 1H; H-1^d), 4.80 (d, $J = 12.0$ Hz, 1H; -CH₂Ph), 4.69 (d, $J = 12.0$ Hz, 1H; -CH₂Ph), 4.50 (s, 1H; H-1^b), 4.41 (dd, $J = 21.5, 12.2$ Hz, 2H; -CH₂Ph), 4.32 (td, 2H; H-6^c), 4.27 (dd, $J = 10.7, 8.9$ Hz, 1H; H-3^a), 4.15 (t, $J = 9.5$ Hz, 1H; H-4^a), 4.09-4.05 (m, 2H; H-2^a, H-4^c), 4.03-3.92 (m, 2H; H-5^c, H-3^d), 3.84-3.72 (m, 7H; H-4^a, H-6^a, H-6^c, H-4^d, H-6^d), 3.61 (d, $J = 9.6$ Hz, 1H; H-5^a), 3.29 (dd, $J = 10.0, 3.1$ Hz, 1H; H-3^b), 3.14 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 3.03-3.00 (m, 1H; H-5^b), 2.20 (d, $J = 1.4$ Hz, 6H; -COCH₃), 1.84 (s, 3H; -COCH₃), 1.16 (s, 9H; -CO(CH₃)₃), 1.09 (s, 9H; -CO(CH₃)₃)

$^{13}\text{C-NMR}$ (151 MHz, CDCl_3) 177.14, 177.01, 170.58, 169.88, 169.63, 168.21, 138.60, 138.08, 137.62, 133.99, 131.97, 129.38, 129.16, 129.10, 129.06, 128.59, 128.55, 128.53, 128.45, 128.30, 127.58, 126.43, 126.33, 125.64, 123.56, 101.88 (-CHPh), 101.74 (-CHPh), 100.74 (C-1^c), 99.27 (C-1^d), 98.64 (C-1^b), 93.28 (C-1^a), 79.21 (C-3^b), 78.43 (C-4^a), 76.68 (C-3^d), 76.45 (C-4^c), 75.85 (C-3^a), 74.73 (C-5^a), 74.60 (C-5^b), 73.99 (-CH₂Ph), 70.43 (C-2^c), 70.09 (C-6^d), 69.90 (C-2^b), 68.96 (C-6^c), 68.90 (C-4^d), 68.65 (C-6^a), 68.24 (C-2^d), 67.81 (C-3^c), 66.73 (C-6^b), 65.14 (C-5^d), 64.47 (C-5^c), 59.16 (C-4^b), 57.72 (C-2^a), 39.16, 39.09, 27.31 (-CO(CH₃)₃), 27.24 (-CO(CH₃)₃), 21.22 (-COCH₃), 21.18 (-COCH₃), 20.77 (-COCH₃), 0.34

【手続補正4】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0043

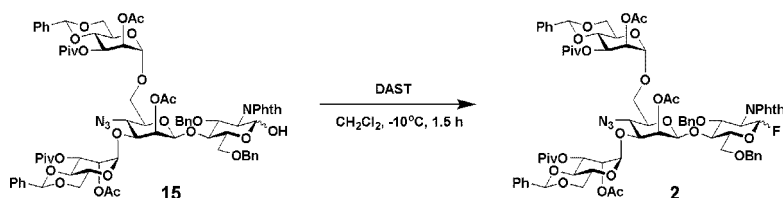
【補正方法】変更

【補正の内容】

【0043】

(2-O-acetyl-4,6-O-benzylidene-3-O-pivaloyl--D-mannopyranosyl-(1-3)-[2-O-acetyl-4,6-O-benzylidene-3-O-pivaloyl--D-mannopyranosyl-(1-6)]-2-O-acetyl-4-azido-4-deoxy--D-mannopyranosyl-(1-4)-3,6-di-O-benzyl-2-deoxy-2-phthalimido-D-glucopyranosyl fluoride (2)の合成)

【化37】



化合物15 (0.338 g, 229 μmol) をジクロロメタン (5 mL) に溶解させ、-10 °C でDAST (21 μL, 0.13 mmol) を加えた。-10 °C で1.5時間攪拌し、0 °C でメタノール飽和重曹水を用いて反応を終了させた。反応液を酢酸エチルで希釈し、飽和食塩水で洗浄した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥させ、溶液を減圧留去した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (トルエン/酢酸エチル = 17/8 → 14/11 gradient) により精製し化合物2 (0.309 g, 0.209 μmol) を収率91 %で得た。得られた化合物の $^1\text{H NMR}$ の測定結果 (NMRチャート) を図21、図22に示す。また、得られた化合物の $^{13}\text{C NMR}$ の測定結果 (NMRチャート) を図23、図24に示す。

$^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, CDCl_3) 7.29-7.70 (m, 24H), 6.76-7.00 (m, 7H), 5.78 (dd, $J = 53.6, 7.6$ Hz, 1H), 5.53-5.63 (m, 3H), 5.43-5.45 (m, 1H), 5.32-5.39 (m, 4H), 5.26

-5.28 (m, 1H), 4.91-5.02 (m, 3H), 4.79-4.82 (m, 1H), 4.68 (d, J = 12.4 Hz, 1H), 4.50 (s, 1H), 4.41-4.44 (m, 2H), 4.15-4.38 (m, 7H), 3.91-4.09 (m, 5H), 3.77-3.85 (m, 8H), 3.56-3.71 (m, 2H), 3.29 (dd, J = 10.1, 3.3 Hz, 1H), 2.96-2.98 (m, 1H), 2.20-2.22 (m, 7H), 1.79 (d, J = 8.6 Hz, 4H), 1.60 (s, 2H), 1.05-1.16 (m, 24H), -0.00 (s, 2H)

^{13}C -NMR (151 MHz, CDCl_3) 176.72, 176.68, 170.39, 169.64, 169.34, 167.55, 138.06, 137.62, 137.35, 133.89, 131.59, 128.92, 128.88, 128.84, 128.61, 128.43, 128.38, 128.21, 128.07, 127.44, 127.38, 126.18, 126.04, 123.44, 105.55, 104.14, 101.64, 101.46, 100.45, 99.08, 98.74, 78.81, 78.21, 77.33, 77.12, 76.91, 76.40, 76.21, 75.11, 75.04, 74.60, 74.35, 73.82, 70.17, 69.81, 69.59, 68.75, 68.66, 67.91, 67.87, 67.52, 66.28, 64.90, 64.33, 58.67, 55.68, 55.53, 38.90, 38.81, 27.07, 27.03, 26.98, 20.99, 20.94, 20.44, 0.10