

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特許公報(B2)

(11) 特許番号

特許第6066621号
(P6066621)

(45) 発行日 平成29年1月25日(2017.1.25)

(24) 登録日 平成29年1月6日(2017.1.6)

(51) Int.Cl. F I
 C O 7 C 323/16 (2006.01) C O 7 C 323/16 C S P
 C O 7 H 15/18 (2006.01) C O 7 H 15/18

請求項の数 2 (全 12 頁)

<p>(21) 出願番号 特願2012-179769 (P2012-179769) (22) 出願日 平成24年8月14日 (2012.8.14) (65) 公開番号 特開2014-37362 (P2014-37362A) (43) 公開日 平成26年2月27日 (2014.2.27) 審査請求日 平成27年8月13日 (2015.8.13)</p> <p>特許法第30条第2項適用 平成24年2月17日に2011年度 東海大学大学院 (工学研究科工業化学専攻) 修士論文公聴会にて公開 平成24年2月17日に2011年度 東海大学大学院 (工学研究科工業化学専攻) 修士論文公聴会要旨集の第63~66頁にて公開</p>	<p>(73) 特許権者 000173924 公益財団法人野口研究所 東京都板橋区加賀一丁目9番7号 (72) 発明者 後藤 浩太郎 東京都板橋区加賀一丁目8番1号 公益財団法人野口研究所内 (72) 発明者 水野 真盛 東京都板橋区加賀一丁目8番1号 公益財団法人野口研究所内 審査官 安藤 倫世</p>
---	--

最終頁に続く

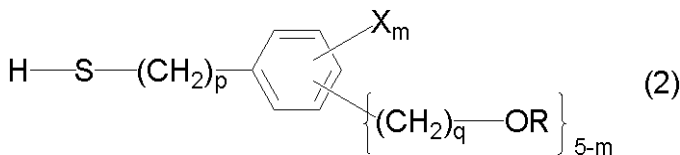
(54) 【発明の名称】 アグリコン転位抑制効果を持つ無臭チオール誘導体

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

一般式(2)

【化11】



(式中、Xはクロロを、Rは高度にフッ素化された基を、mは1から4の整数を、p、qは1以上の整数を表す。)で表されるチオール誘導体。

10

【請求項2】

請求項1に記載のチオール誘導体からなるチオグリコシル化剤。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、アグリコン転位抑制効果を持つ無臭チオール誘導体に関する。

【背景技術】

【0002】

細胞表相上にある糖鎖は生体内において細胞間の接着や認識、ウイルスの感染など様々な生理機能に関与している。そのような機能をより深く解明するためには糖鎖標品の供給

20

が必要不可欠である。しかしながら生体内において糖鎖は微小不均一性を持つため、単一化合物としてはごく微量しか存在しない故、そのような糖鎖を単離するのは非常に困難である。このため有機合成による糖鎖標品の供給が非常に重要になる。それら糖鎖の合成方法としては、糖のアノマー位に脱離基を持つ糖供与体と反応点のみに遊離の水酸基を持つ糖受容体をグリコシル化反応と呼ばれる縮合反応により結合させていくことで糖鎖を伸長させていくのが一般的である。この糖供与体としてはハロゲン化糖やトリクロロアセトイミデートなどが存在するが、その中にアノマー位に硫黄原子が結合したチオグリコシドが存在する。

【0003】

このチオグリコシドは他の糖供与体と比較して糖水酸基の保護・脱保護条件化で格段に安定であり、さらにN-ヨードスクシンイミド-トリフルオロメタンスルホン酸やトリフルオロメタンスルホン酸メチルなどの活性化剤で選択的に活性化することが出来る。また、安定であるが故に目的において糖供与体としてだけでなく、糖受容体としても利用できる性質を持つ。このような理由から、糖鎖合成においてチオグリコシドは合成中間体として幅広く用いられてきた。しかしながら、このチオグリコシドに2つの大きな問題点が存在する。第一にはチオグリコシドを合成する際にチオグリコシル化剤として用いるチオールがしばしば強い悪臭を放つという点である。この点は工業スケールの反応を考慮に入れた場合には重大な問題となる。2つ目はチオグリコシドを糖受容体として用いた際、アグリコン部分が糖供与体に転位してしまうアグリコン転位が併発してしまうため、目的物の収率が大幅に低下してしまう場合があるという点である。このような問題点を解決するために本発明であるアグリコン転位抑制効果を持ち、かつほぼ無臭で不快臭を発しないチオール誘導体が必要になる。

【0004】

現在、このチオグリコシドに存在する2つの問題点の改善方法としては以下にあるものが既に報告されている。まず、チオグリコシドを合成する際に用いるチオールの悪臭を抑制する方法としてはチオグリコシドの側鎖をドデシル基などにすることが知られている（非特許文献1、2、3）。しかしながらこれらのチオグリコシドではアグリコン転位反応を抑制することは困難である。2つ目のアグリコン転位の問題については、チオグリコシル化剤の硫黄原子部分に対する立体障害を高める方法が知られている（非特許文献4）。しかし該文献中で報告されているチオールが非常に悪臭を伴うという問題がある。また、グリコシル化の際の反応温度を大幅に下げる（～78℃）ことによってある程度のアグリコン転位反応を抑制することは可能であるが、工業スケールでの反応を考慮した場合、非現実的である。すなわち、この2つの問題を同時に解決したチオール誘導体は未だ存在しない。

【先行技術文献】

【非特許文献】

【0005】

【非特許文献1】H. Matsuiら、Chem. Lett. 326 (2000)

【非特許文献2】Y. Nishidaら、Synlett 1446 (2001)

【非特許文献3】T. Kajimotoら、Bioorg. Med. Chem. Lett. Vol. 16, 5736 (2006)

【非特許文献4】S. Manabeら、J. Org. Chem. Vol. 72, 6107 (2007)

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0006】

本発明の目的は、アグリコン転位反応を抑制する効果を持ち、かつほぼ無臭で不快臭を発しないチオール誘導体を提供することである。

【課題を解決するための手段】

【0007】

10

20

30

40

50

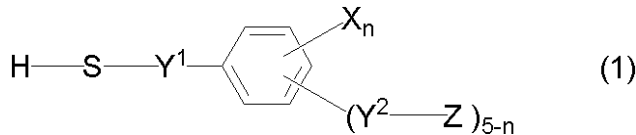
上記課題を鋭意検討した結果、本発明者らはアグリコン転位を抑制するために、硫黄原子に対する立体障害を高め、かつグリコシル化条件下でのチオグリコシドの安定性を高めるためにベンゼン環上に電子吸引性の官能基を導入することで、高いアグリコン転位抑制効果を持たせ、さらに分子量を高めることにより不快臭の問題を解決することで、2つの問題点を解決したチオール誘導体の合成に成功して、本発明を完成するに至った。

【0008】

すなわち、本発明は以下の通りである。

< 1 > 一般式(1)

【化1】



10

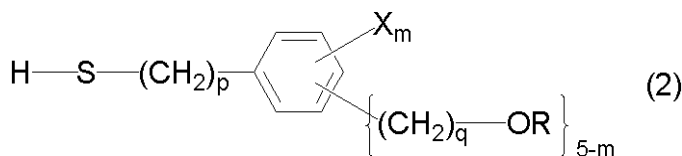
(式中、Xは電子吸引性の官能基、Y¹は炭化水素基を、Y²は存在するか存在せず、存在する場合にはヘテロ原子を含んでも良い炭化水素基を、Zは水素または有機基または高度にフッ素化された基を、nは1から4の整数を表す。ただしY²が存在せず、Zが水素の場合を除く。)で表されるチオール誘導体。

< 2 > Y²が存在して炭化水素基が飽和炭化水素基である、< 1 >記載のチオール誘導体。

< 3 > 一般式(2)

20

【化2】



(式中、Xは水素または電子吸引性の官能基を、Rは有機基または高度にフッ素化された基を、mは1から4の整数を、p、qは1以上の整数を表す。)で表されるチオール誘導体。

< 4 > < 1 >から< 3 >のいずれかに記載のチオール誘導体からなるチオグリコシル化剤。

30

< 5 > < 1 >から< 3 >のいずれかに記載のチオール誘導体または< 4 >記載のチオグリコシル化剤より誘導される化合物。

< 6 > 化合物が糖誘導体である< 5 >記載の化合物。

【発明の効果】

【0009】

本発明で提供される新規なチオール誘導体は既存チオール誘導体と比べ、ほぼ無臭で不快臭を発しないために工業スケールにも適応が容易であり、さらに既存のチオグリコシドを糖受容体として用いた場合に問題となっていたアグリコン転位反応を大幅に抑制する効果を持つため、従来法と比較して格段に有用なチオール誘導体である。

【発明を実施するための形態】

40

【0010】

以下、本発明を詳細に説明する。

一般式(1)においてXは水素または電子吸引性の官能基である。電子吸引性の官能基とは分子の特定の位置について、電子密度を減弱させる効果を持つ置換基を指す。具体的な官能基の種類としては例えば、ハロゲン、アルデヒド基、ケトン基、カルボキシル基、アミド基、シアノ基、オキシム基、スルホニル基、ケテン基、イソシアネート基、チオイソシアネート基、アゾ基、アジド基、ニトロ基などが挙げられるが、ハロゲン、シアノ基、アジド基、ニトロ基が好ましく、特にハロゲンが好ましい。

【0011】

一般式(1)において、Y¹は炭化水素基である。炭化水素基であるY¹の炭素数は、

50

1 ~ 12 が好ましく、特に 1 ~ 4 が好ましい。炭化水素基である Y^1 の構造は、直鎖構造であっても、分岐構造であっても、環構造であっても、または部分的に環構造を有する構造であっても、または構造中に直鎖構造や分岐構造や環構造が混在する構造であっても、また環構造が複数連結した構造であってもよいが、原料となる炭化水素化合物の入手のしやすさの点から直鎖構造、または環構造であるのが好ましく、特に直鎖構造が好ましい。

【0012】

一般式(1)において、 Y^2 は存在するか存在せず、存在する場合にはヘテロ原子を含んでも良い炭化水素基である。 Y^2 が存在する場合の炭素数等には特に制限はないが、1 ~ 12 が好ましく、特に 1 ~ 4 が好ましい。 Y^2 がヘテロ原子を含んでも良い炭化水素基である場合の構造としては特に制限はなく、直鎖構造であっても、分岐構造であっても、環構造であっても、または部分的に環構造を有する構造であっても、または構造中に直鎖構造や分岐構造や環構造が混在する構造であっても、また環構造が複数連結した構造であってもよいが、取扱いや原料となるヘテロ原子を含んでも良い炭化水素化合物の入手のしやすさの点から直鎖構造、分岐構造または環構造が好ましく、特に直鎖構造、分岐構造が好ましい。

10

【0013】

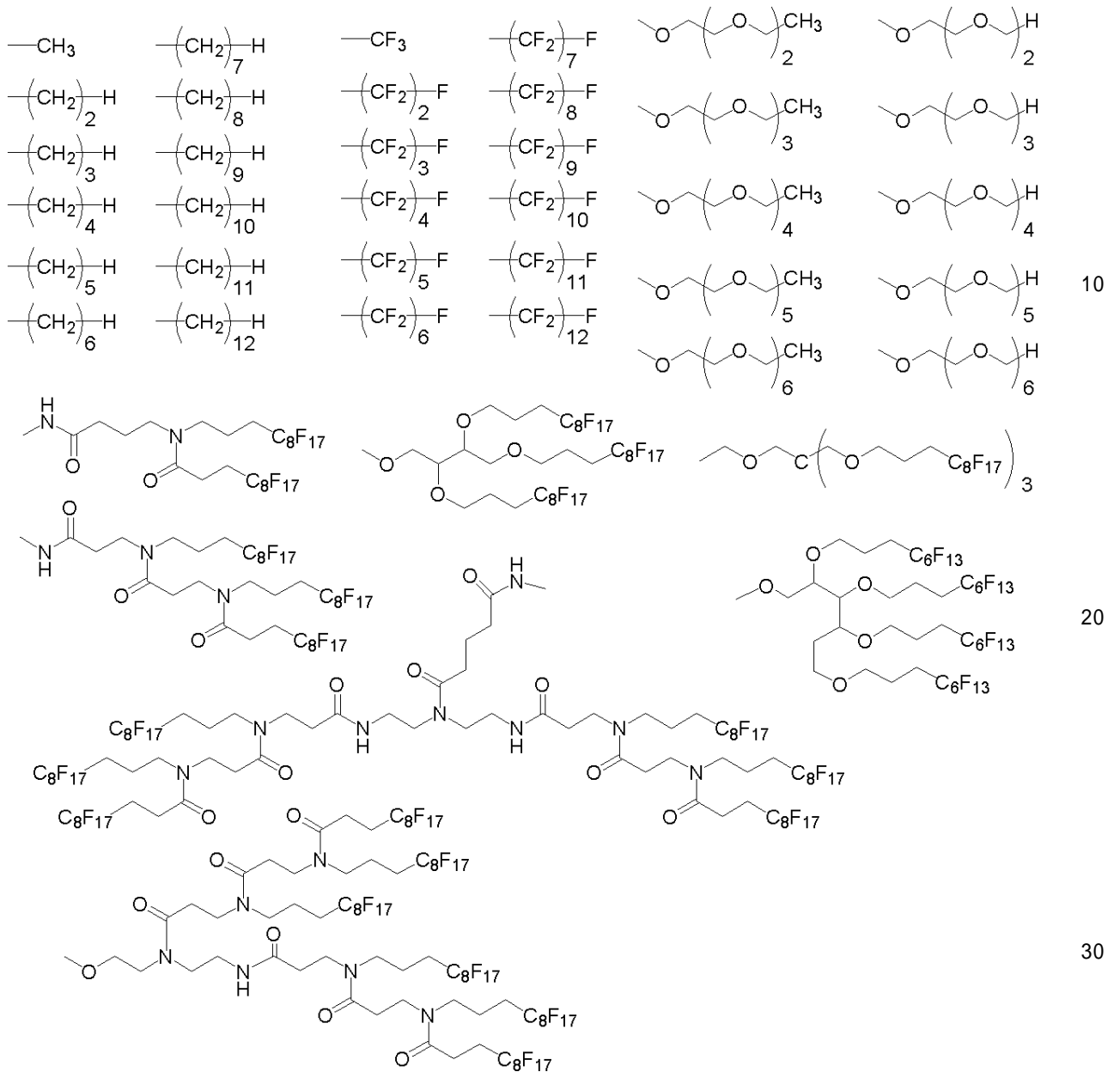
一般式(1)においてZは水素または有機基または高度にフッ素化された基である。ここで有機基とはC-H部分を必須とする基をいう。有機基としては特に制限はないが、原料となる炭化水素化合物の入手のしやすさの点から飽和炭化水素、エーテル性酸素原子含有飽和炭化水素もしくはアミド結合含有飽和炭化水素が望ましい。また、高度にフッ素化された基とはペルフルオロアルキル基を1つまたは複数個所有する高度にフッ素化された有機基のことである。ペルフルオロアルキル基の炭素数に特に制限はないが、3から16が好ましく、特に4から12が好ましい。Zの炭素数に特に制限はないが、1~100が好ましく、特に1~50が好ましい。Zの構造は直鎖構造であっても分岐構造であっても環状構造であっても良いが、原料となる炭化水素化合物やペルフルオロ有機化合物の入手のしやすさの点から直鎖構造または分岐構造であるのが好ましい。

20

【0014】

Zの具体例としては次の例が挙げられる。

【化3】



【0015】

一般式(2)において、p、qは1以上の整数であるが、1~12が好ましく、特に1~4が好ましい。

【0016】

<5>に記載の、<1>から<3>のいずれかに記載のチオール誘導体または<4>記載のチオグリコシル化剤より誘導される化合物の具体例としては、アミノ酸やペプチドのチオエステルなどが挙げられる。このチオエステルはアミノ酸やペプチドのカルボキシル基部分とチオールが脱水縮合した化合物であり、ペプチド合成に非常に有用な化合物である。このチオエステルを合成する際のアミノ酸やペプチドの種類や大きさに特に制限はない。

【0017】

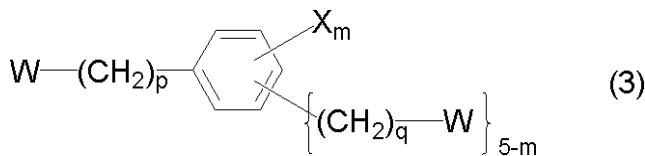
<6>に記載の、化合物が糖誘導体である<5>記載の化合物としては、具体的にはチオグリコシドが挙げられる。このチオグリコシドは前述したように糖鎖合成において非常に有用な化合物である。また、このチオグリコシドを合成する際に用いる糖の種類や大きさに特に制限はない。

【0018】

一般式(1)で表されるチオール誘導体の合成は、如何なる方法によってもよい。具体

的な合成例として、一般式(2)で表されるチオール誘導体の合成例を示す。すなわち、以下の一般式(3)

【化4】



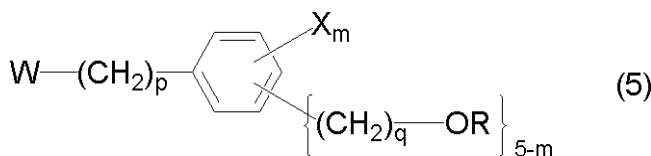
(式中、Xは水素または電子吸引性の官能基を、Wは脱離基を、mは1から4の整数を、p、qは1以上の整数を表す。)で表される芳香族化合物と、一般式(4)

【化5】



(式中、Rは有機基または高度にフッ素化された基を表す。)で表わされるアルコール誘導体を塩基性条件下で反応させ、一般式(5)

【化6】



(式中、Xは水素または電子吸引性の官能基を、Wは脱離基を、Rは有機基または高度にフッ素化された基を、mは1から4の整数を、p、qは1以上の整数を表す。)で表される、目的物質の中間体が得られる。

【0019】

本反応において一般式(3)で表される芳香族化合物と一般式(4)で表されるアルコール誘導体のモル当量比に関しては特に制限はないが、アルコール誘導体に対して0.3~20.0モル当量が好ましく、さらに好ましくは1.0~5.0モル当量が好ましい。

【0020】

使用される塩基の種類としては、ルイス塩基でもブレンステッド塩基でもよく、また無機塩基、有機塩基のいずれであっても用いることができる。また塩基の形態は気体、液体、固体のどの形態でもよい。代表的な塩基としては、例えば、トリエチルアミン、トリブチルアミン、ジアザビシクロウンデセン、ピリジン、水素化ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、n-ブチルリチウム、tert-ブトキシカリウム、リチウムジイソプロピルアミド、カリウムヘキサジシラジドなどが挙げられる。

【0021】

塩基の使用量に特に制限はないが、アルコール誘導体に対して1.0~20.0モル当量が好ましく、さらに好ましくは1.0~5.0モル当量が好ましい。

【0022】

反応は、無溶媒で実施しても、溶媒の存在下に実施してもよい。溶媒を用いる場合は、該反応において不活性な溶媒の1種または2種以上を用いる。溶媒としては、シクロヘキサン、イソオクタン、n-ヘキサン等の炭化水素系溶媒、ジクロロメタン、ジクロロエタン、四塩化炭素、クロロホルム、ベンゾトリフルオリド等のハロゲン化炭化水素系溶媒、ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、メチル-tert-ブチルエーテル、エチレングリコールジメチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン等のエーテル系溶媒、アセトニトリル等のニトリル系溶媒、N,N-ジメチルホルムアミド、N,N-ジメチルアセトアミド、N-メチルピロリドンなどのアミド系溶媒、ペルフルオロヘキサン、ペルフルオロメチルシクロヘキサン、ペルフルオロデカリン、3M社のフロリナート(登録商標)シリーズなどのペルフルオアルキル系溶媒、3M社のノベック(商標登録)シリーズなどのハイドロフルオロエーテル系溶媒、DuPont社のKrytox(登録商標)シリーズや、ダイキン工業社のデムナム(登録商標)シリーズ、ソルベイソレクシス社のガルデン(登録商標)シリーズなどのペルフルオロポリエーテル系溶媒が用いられる。また用いる溶媒の量に特に制限はない。

10

20

30

40

50

【0023】

反応の圧力は、減圧下、大気圧下、または加圧下のいずれであってもよい。

反応時間には何ら制限はないが、30分～72時間が好ましい。

反応温度には何ら制限はないが、-30～40が好ましい。

【0024】

一般式(5)の芳香族中間体のチオール化を行うことで、目的物である一般式(1)のチオール誘導体が得られる。

【0025】

チオール化の工程としては、特に制限はないが、例えば、一般式(5)で示される芳香族中間体とチオ尿素を反応させ、その後の塩基性条件下での加水分解反応により一般式(2)で示されるチオール誘導体を得ることができる。

10

【0026】

チオ尿素の使用量に特に制限はないが、中間体に対して1.0～10.0モル当量が好ましく、さらに好ましくは1.0～2.0モル当量が好ましい。

【0027】

加水分解反応に用いる塩基としてはルイス塩基でもブレンステッド塩基でもよく、また無機塩基、有機塩基のいずれであっても用いることができる。また塩基の形態は気体、液体、固体のどの形態でもよい。

【0028】

塩基としては、例えばトリエチルアミン、ジエチルアミン、ブチルアミン、ジアザピシクロウンデセン、ジアザピシクロノネン、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化リチウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウム等が挙げられる。

20

【0029】

塩基の使用量に特に制限はないが、一般式(5)の芳香族中間体に対して1.0～20.0モル当量が好ましく、さらに好ましくは1.0～3.0モル当量が好ましい。

【0030】

この反応における反応温度としては、通常-78～溶媒の沸点であり、40～150が好ましく、60～120が特に好ましい。

【0031】

反応時間には何ら制限はないが、30分～72時間が好ましい。

30

反応の圧力は、大気圧下、または加圧下のいずれであってもよい。

【0032】

以上のようにして得られる、本発明化合物であるチオール誘導体は、それ自体がほぼ無臭で不快臭を發せず、さらにチオグリコシドの副反応であるアグリコン転位を大幅に抑制する効果を持つため、従来のチオール誘導体と比較してより効率的に糖鎖の合成が可能になる。

【実施例】

【0033】

以下に、実施例を用いて本発明を更に詳細に説明するが、これらの実施例は本発明の具体例を示すもので、本発明を何ら限定するものではない。

40

【実施例1】

【0034】

アグリコン転位抑制効果を持つチオール誘導体の合成

(1)工程1

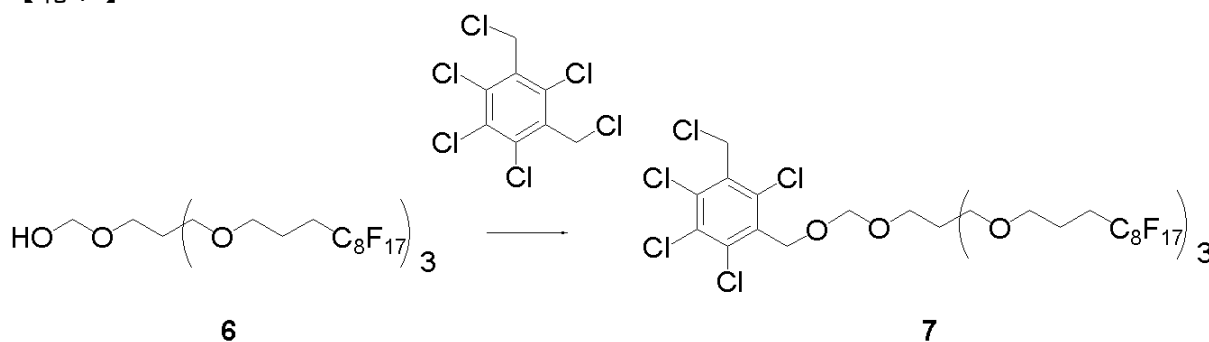
化合物6を、K. Gotoら、Tetrahedron Lett. Vol. 51, 6539 (2010)に記載の方法により調製した。化合物6(1.01g, 666 μmol)をベンゾトリフルオライド(10mL)に溶解し、 $\text{C}_6\text{H}_5\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{C}_6\text{H}_5$ -2-4-5-6-ヘキサクロロ-m-キシレン(645mg, 2.97mmol)、15-クラウン-5(397 μL, 2.00mmol)および水素化ナトリウム(91.0mg, 2.0

50

0 mmol) を順次加え、室温で17時間攪拌した。反応液を0 に冷却しメタノール (3 mL) を加え過剰な試薬を分解した後、水を加え酢酸エチルで2回抽出した。有機層を飽和重曹水溶液および飽和食塩水溶液の順で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させた。乾燥剤を濾別後、溶媒を減圧留去した。残渣にメタノールを加え、フロリナート (登録商標) FC72 で3回抽出した。FC72層を分取後、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒 ノベック (登録商標) HFE7100 : クロロホルム = 7 : 1) で精製し、白色固体の化合物7 (736 mg, 62%) を得た。

$^1\text{H NMR}$ (600 MHz, CDCl_3) : δ = 1.78 - 1.85 (m, 6H), 2.06 - 2.18 (m, 6H), 3.34 (s, 6H), 3.41 (t, J = 6.2 Hz, 6H), 3.47 (s, 2H), 4.77 (s, 2H), 4.93 (s, 2H).

【化7】



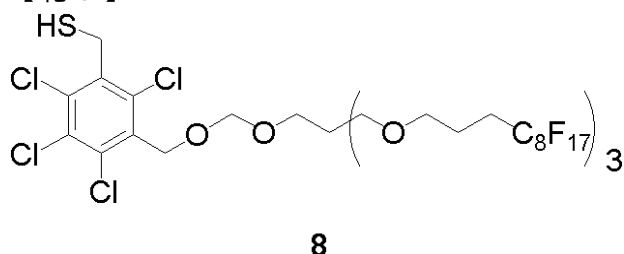
【0035】

(2) 工程2

化合物7 (721 mg, 402 μmol) をエタノール (15 mL) に溶解し、チオ尿素 (36.4 mg, 478 μmol) を加え、アルゴン雰囲気下、18時間加熱還流した。反応液に0.35 M 水酸化ナトリウム水溶液 (1.72 mL, 602 μmol) を加え更に2時間加熱還流した。その後、0.1 M 硫酸を加え、pHを2に調整した後、反応液にメタノールを加え、FC72で3回抽出した。FC72層を分取後、溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒 n-ヘキサン : 酢酸エチル = 9 : 1) で精製し、無臭の化合物8 (681 mg, 96%) を得た。

$^1\text{H NMR}$ (600 MHz, CDCl_3) : δ = 1.77 - 1.85 (m, 6H), 2.05 - 2.19 (m, 7H), 3.34 (s, 6H), 3.41 (t, J = 6.2 Hz, 6H), 3.47 (s, 2H), 4.05 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 4.75 (s, 2H).

【化8】



【実施例2】

【0036】

アグリコン転位抑制効果を持つ無臭チオール誘導体を用いた単糖ビルディングブロックの合成

化合物9を、権正純毅、2011年度 東海大学大学院 (工学研究科工業化学専攻) 修士論文公聴会 要旨集、63ページに記載の方法により調製した。化合物8 (426 mg, 241 μmol) および化合物9 (853 mg, 1.24 mmol) をジクロロメタン (6 mL) - HFE7100 (3 mL) 混合溶媒に溶解し、アルゴン雰囲気下、三フッ化

10

20

30

40

50

ホウ素ジエチルエーテル錯体 (149 μ L, 1.21 mmol) を加え、室温で17時間攪拌した。反応液に飽和食塩水溶液を加え、酢酸エチルで2回抽出した。有機層を飽和重曹水溶液で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させた。乾燥剤を濾別後、溶媒を減圧留去した。残渣に95%アセトニトリル水溶液を加え、フルオラス混合溶媒 (FC72 : HFE7100 = 1 : 2) で3回抽出した。フルオラス層を分取後、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒 HFE7100 : 酢酸エチル = 4 : 1) で精製し、化合物10 (359 mg, 62%) を得た。

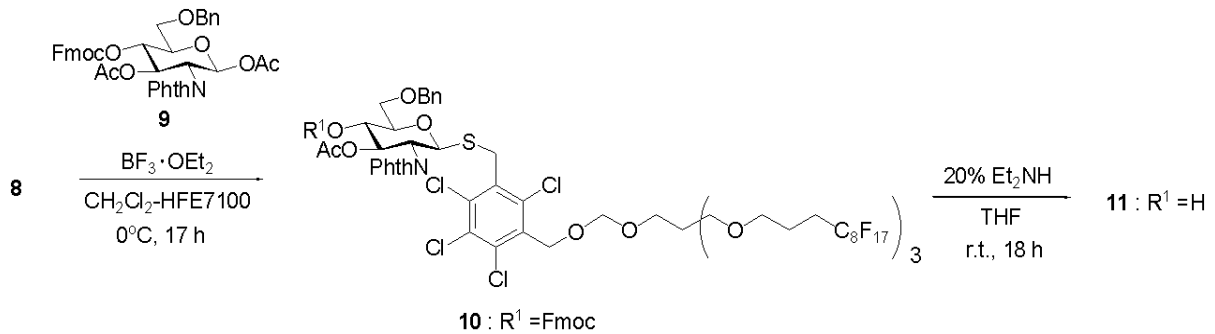
$^1\text{H NMR}$ (600 MHz, CDCl_3) : δ 1.76 - 1.84 (m, 9H), 2.04 - 2.15 (m, 6H), 3.33 (s, 6H), 3.40 (t, $J = 5.5$ Hz, 6H), 3.44 (s, 2H), 3.63 - 3.68 (m, 2H), 3.90 - 3.95 (m, 1H), 4.08 (d, $J = 13.7$ Hz, 1H), 4.14 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H), 4.23 (t, $J = 8.2$ Hz, 1H), 4.30 - 4.42 (m, 3H), 4.48 (d, $J = 12.4$ Hz, 1H), 4.56 (d, $J = 11.7$ Hz, 1H), 4.65 (d, $J = 11.0$ Hz, 1H), 4.70 (d, $J = 11.0$ Hz, 1H), 5.08 (t, $J = 10.3$ Hz, 1H), 5.58 (d, $J = 10.3$ Hz, 1H), 5.88 (t, $J = 8.9$ Hz, 1H), 7.14 - 7.33 (m, 7H), 7.38 (d, $J = 6.9$ Hz, 1H), 7.40 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.51 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.54 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.70 - 7.78 (m, 4H), 7.79 - 7.84 (m, 2H); MALDI-TOF-MS m/z : $[\text{M} + \text{Na}]^+$ calcd for $\text{C}_{84}\text{H}_{62}\text{Cl}_4\text{F}_{51}\text{NO}_{13}\text{SNa}$ 2459.1, found: 2459.2.

【0037】

次に、化合物10 (139 mg, 57.1 μ mol) をテトラヒドロフラン (THF) (8 mL) に溶解し、ジエチルアミン (2 mL) を加え室温で18時間攪拌した。反応液に水を加え酢酸エチルで2回抽出した。有機層を1M塩酸、飽和重層水溶液および飽和食塩水溶液の順で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させた。乾燥剤を濾別後、溶媒を減圧留去した。残渣に95%メタノール水溶液を加え、フルオラス混合溶媒 (FC72 : HFE7100 = 1 : 2) で3回抽出した。フルオラス層を分取後、溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒 *n*-ヘキサン : 酢酸エチル = 3 : 1) で精製し、白色粉末の化合物11 (127 mg, 97%) を得た。

$^1\text{H NMR}$ (600 MHz, CDCl_3) : δ 1.75 - 1.82 (m, 6H), 1.91 (s, 3H), 2.04 - 2.17 (m, 6H), 2.95 (d, $J = 3.4$ Hz, 1H), 3.33 (s, 6H), 3.39 (t, $J = 5.5$ Hz, 6H), 3.44 (s, 2H), 3.71 (d, $J = 7.6$ Hz, 2H), 3.78 - 3.85 (m, 2H), 4.07 (d, $J = 13.1$ Hz, 1H), 4.24 (d, $J = 10.3$ Hz, 1H), 4.33 (d, $J = 13.7$ Hz, 1H), 4.55 (d, $J = 11.7$ Hz, 1H), 4.61 (d, $J = 12.4$ Hz, 1H), 4.67 (d, $J = 10.3$ Hz, 1H), 4.69 (d, $J = 10.3$ Hz, 1H), 5.55 (d, $J = 10.3$ Hz, 1H), 5.63 (t, $J = 8.9$ Hz, 1H), 7.25 - 7.38 (m, 7H), 7.70 - 7.74 (m, 4H), 7.60 - 7.84 (m, 2H).

【化 9】



10

【実施例 3】

【0038】

アグリコン転位抑制効果の検討

化合物 12 を、S. K. Sujitら、J. Carbohydr. Chem. Vol. 22, 285 (2003) に記載の方法により調製した。化合物 11 (102 mg, 46.1 μmol) と化合物 12 (109 mg, 184 μmol) をジクロロメタン (1.5 mL) に溶解し、アルゴン雰囲気下、脱水剤として MS4A (0.3 g) を加え 2 時間攪拌した。その後、1 M のトリメチルシリルトリフルオロメタンスルホネート (TMSOTf) のジクロロメタン溶液 (13.8 μL, 13.8 μmol) を加え、0

で 1 時間攪拌した。反応液にトリエチルアミン (0.2 mL) を加え、反応を停止させた後、固形物を濾別し、酢酸エチルで洗浄した。濾液は洗液と合わせ、飽和重曹水溶液および飽和食塩水溶液で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させた。乾燥剤を濾別後、溶媒を減圧留去した。残渣に 95% アセトニトリル水溶液を加え、フルオラス混合溶媒 (FC72: HFE7100 = 1:2) で 3 回抽出した。フルオラス層を分取後、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒 n-ヘキサン: 酢酸エチル = 2:1) で精製し、白色粉末の化合物 13 (96.0 mg, 79%) を得た。またアグリコン転位体 14 の副生はわずか 2% に抑制することが明らかとなった。

20

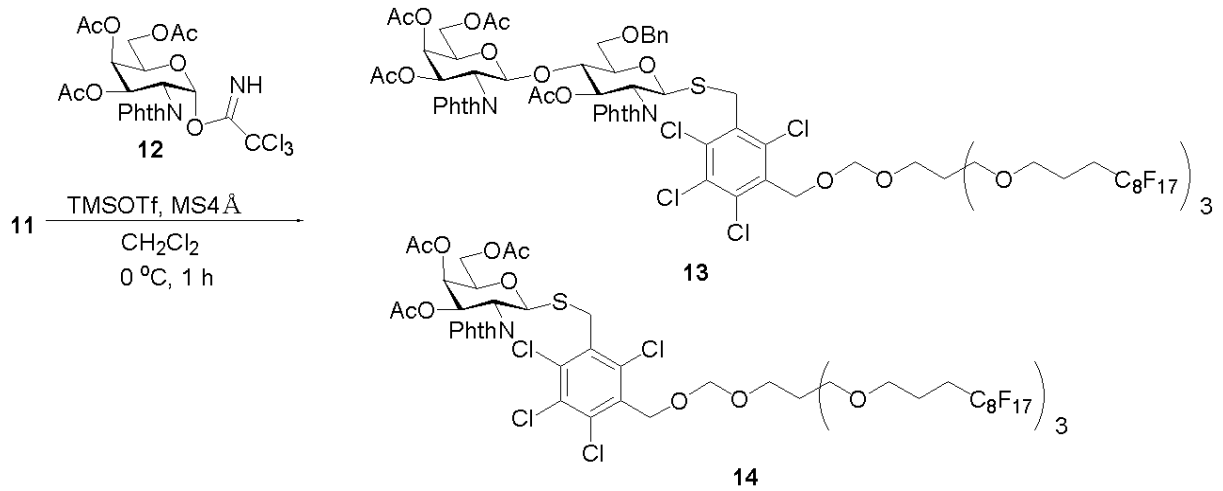
【0039】

化合物 13 ¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) : = 1.73 - 1.82 (m, 9H), 1.96 (s, 3H), 2.00 - 2.17 (m, 12H), 3.29 (s, 6H), 3.37 (t, J = 6.2 Hz, 6H), 3.39 (s, 2H), 3.40 - 3.51 (m, 2H), 3.55 (d, J = 10.3 Hz, 1H), 3.81 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 3.98 - 4.15 (m, 4H), 4.18 (t, J = 10.3 Hz, 2H), 4.26 (d, J = 15.8 Hz, 1H), 4.27 (s, 2H), 4.42 (t, J = 8.2 Hz, 1H), 4.58 (d, J = 11.0 Hz, 1H), 4.63 (d, J = 11.3 Hz, 1H), 5.37 (d, J = 3.4 Hz, 1H), 5.47 (d, J = 11.0 Hz, 1H), 5.49 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 5.69 (dd, J = 3.4 Hz, 10.3 Hz, 1H), 5.72 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 7.15 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 7.20 - 7.28 (m, 1H), 7.31 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 7.63 - 7.91 (m, 8H).

30

40

【化 1 0】



【産業上の利用可能性】

【 0 0 4 0】

本発明化合物であるチオール誘導体は従来のチオール誘導体と比較してほぼ無臭で不快臭を発生しないために工業スケールでの取扱いが容易であり、さらに副反応であるアグリコン転位反応を大幅に抑制できるためにより効率的に糖鎖の合成が可能になる。このため生理活性糖鎖の大量合成に幅広く用いることが可能であり、従って本発明化合物の工業的価値や波及効果は極めて大である。

20

フロントページの続き

- (56)参考文献 米国特許第04962109 (US, A)
米国特許出願公開第2010/0147768 (US, A1)
特開昭63-245421 (JP, A)
特公昭48-015319 (JP, B1)
米国特許第02621168 (US, A)
特開2005-037439 (JP, A)
特表2003-528106 (JP, A)
特開昭64-066146 (JP, A)
特開昭57-165343 (JP, A)
特開2013-139420 (JP, A)
Kay, Kwang Yol et al., Facile synthesis of novel bis- and tetrakis(2-ferrocenylvinyl)[2.2]paracyclophanes by palladium-catalyzed coupling reactions, *Synthesis*, 1997年, (1), 35-37
Staab, Heinz A. et al., Photoinduced electron transfer in porphyrin-quinone-cyclophanes. Part 11. Synthesis and properties of a vertically stacked porphyrin(1)-porphyrin(2)-quinone-cyclophane, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, 1994年, 33(14), 1463-6
Tashiro, Masashi et al., Metacyclophanes and related compounds. 23. Preparation of fluorinated [2,2]metacyclophanes, *Journal of Organic Chemistry*, 1989年, 54(8), 2012-15
Staab, Heinz A. et al., Electron donor-acceptor compounds. XXX. Electron donor-acceptor [2.2]paracyclophanes with N,N,N',N'-tetramethyl-p-phenylenediamine (TMPD) as donor unit, *Chemische Berichte*, 1983年, 116(8), 2808-26
Schuepbach, Bjoern et al., Grafting Organic n-Semiconductors to Surfaces: (Perfluoro-p-terphenyl-4-yl)alkanethiols, *European Journal of Organic Chemistry*, 2010年, (16), 3041-3048
Leary, Edmund et al., Chemical control of double barrier tunnelling in π -dithiaalkane molecular wires, *Chemical Communications (Cambridge, United Kingdom)*, 2007年, (38), 3939-3941
Goto, Kohtaro; Nuermaiti, Nueramina; Mizuno, Mamoru, Effective application of heavy fluorinated thioglycoside for oligosaccharide synthesis, *Chemistry Letters*, 2011年, 40(7), 756-757
Matsui, Hideaki et al., Lauryl and stearyl thioglycosides: preparation and reactivity of the glycosyl donor, *Chemistry Letters*, 2000年, (4), 326-327
Dohi, Hirofumi et al., o-Methoxycarbonylphenyl 1-thio- β -D-galactopyranoside, a non-malodorous thioglycosylation donor for the synthesis of globosyl (1-4)-linkages, *Synlett*, 2001年, (9), 1446-1448
Kajimoto, Tetsuya et al., Odorless benzenethiols in synthesis of thioglycosides and its application for glycosylation reactions, *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 2006年, 16(22), 5736-5739
Manabe, Shino et al., Synthesis of a Natural Oligosaccharide Antibiotic Active against *Helicobacter pylori*, *Journal of Organic Chemistry*, 2007年, 72(16), 6107-6115
Tuxen, Jens et al., Highly Fluorinated Porphyrins as Model Compounds for Molecule Interferometry, *European Journal of Organic Chemistry*, 2011年, 2011(25), 4823-4833,

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

C07C

C07H

CAplus / REGISTRY (STN)