

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特 許 公 報(B2)

(11) 特許番号

特許第6605201号  
(P6605201)

(45) 発行日 令和1年11月13日(2019. 11. 13)

(24) 登録日 令和1年10月25日(2019. 10. 25)

(51) Int. Cl.	F I			
CO7H 1/00	(2006.01)	CO7H 1/00		
CO7H 5/06	(2006.01)	CO7H 5/06		
CO7H 7/02	(2006.01)	CO7H 7/02		
CO7H 13/12	(2006.01)	CO7H 13/12	CSP	
CO7K 1/06	(2006.01)	CO7K 1/06		

請求項の数 6 (全 19 頁)

(21) 出願番号	特願2014-267104 (P2014-267104)	(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
(22) 出願日	平成26年12月31日(2014.12.31)	(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
(65) 公開番号	特開2016-124830 (P2016-124830A)	(72) 発明者	大隅 賢二 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
(43) 公開日	平成28年7月11日(2016.7.11)	審査官	西澤 龍彦
審査請求日	平成29年12月26日(2017.12.26)		

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】糖アミノ酸誘導体または糖ペプチド誘導体の製造方法

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

糖アミノ酸誘導体または糖ペプチド誘導体の製造方法であって、  
糖残基中の全ての官能基を、酸性条件下で除去可能なカルバメート系保護基で保護した糖誘導体または/および糖アミノ酸誘導体を原料として用いること、および  
前記糖残基中の全ての官能基を保護した酸性条件下で除去可能なカルバメート系保護基と、アミノ酸残基中またはペプチド残基中の保護基とを、酸性条件下で同時に脱保護する工程を含むことを特徴とする製造方法。

【請求項2】

前記糖残基中の全ての官能基を、酸性条件下で除去可能なカルバメート系保護基で保護した糖誘導体が、下記式(1)で表される糖誘導体である請求項1に記載の製造方法。



(式(1)中、Aは、全ての官能基を酸性条件下で除去可能なカルバメート系保護基で保護した単糖もしくは糖鎖であり； Yは存在するか存在せず、Yが存在しない場合は、Xはアジド基、水酸基、または脱離能を有する基であり、Yが存在する場合は、Xは酸素、硫黄、またはセレンであり、Yはアシル基、炭素数1から20である飽和もしくは不飽和炭化水素基、または芳香族基である。)

【請求項3】

前記糖残基中の全ての官能基を、酸性条件下で除去可能なカルバメート系保護基で保護

した糖アミノ酸誘導体が、下記式(2)で表される糖アミノ酸誘導体である請求項1または2に記載の製造方法。

A - A m (2)

(式(2)中、Aは、全ての官能基を酸性条件下で除去可能なカルバメート系保護基で保護した単糖もしくは糖鎖であり； Amは、アミノ酸またはアミノ酸誘導体であり、主鎖アミノ基は遊離または保護基で保護またはアジド基に変換されており、主鎖カルボキシル基は遊離または保護基で保護されており； A - A mの結合は、Amの側鎖とAの還元末端のアノマー炭素との間の結合である。)

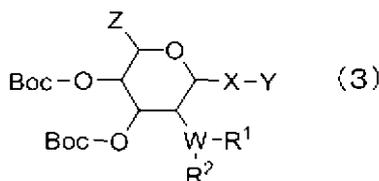
【請求項4】

前記酸性条件下で除去可能なカルバメート系保護基が、tert-ブトキシカルボニル(Boc)基である請求項1～3に記載の製造方法。

【請求項5】

下記式(3)で表される糖誘導体。

【化18】

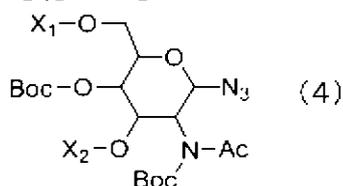


(式(3)中、Yは存在するか存在せず、Yが存在しない場合は、Xはアジド基、水酸基、ハロゲン基、イミデート基またはアセトキシ基であり、Yが存在する場合は、Xは酸素、硫黄、またはセレンであり、Yはアシル基、炭素数1から20である飽和もしくは不飽和炭化水素基、または芳香族基であり； Zは水素、メチル基、またはtert-ブチルオキシカルボニルオキシメチル基であり； Wは窒素またはアジド基であり； Wがアジド基である場合は、R<sup>1</sup>とR<sup>2</sup>は存在せず、Wが窒素である場合は、R<sup>1</sup>はBoc基で、R<sup>2</sup>は水素、シリル基、アシル基、アルキル基、アリール基、またはアラルキル基である。)

【請求項6】

下記式(4)で表される糖誘導体。

【化19】



(式(4)中、X<sub>1</sub>、X<sub>2</sub>はそれぞれ、水酸基をBoc基で保護したL-フコース残基、またはBoc基である。)

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、糖ペプチド誘導体または糖アミノ酸誘導体の製造方法に関する。詳細には、全ての糖水酸基を、酸性条件下で除去可能なカルバメート系保護基で保護することで、従来はペプチドやアミノ酸の最終脱保護の後に別途必要であった糖水酸基の脱保護操作を、ペプチドやアミノ酸の最終脱保護と同時に行うことができる、糖ペプチド誘導体または糖アミノ酸誘導体の製造方法に関する。

【背景技術】

## 【 0 0 0 2 】

糖ペプチド合成は主に固相合成で行われるため、アシル成分を過剰に使用する場合が多い。そのため、糖水酸基へのO - アシル化を防ぐために糖水酸基を保護する必要がある。

## 【 0 0 0 3 】

糖ペプチド合成の際に用いられる糖水酸基の保護基としては、一般的にはアセチル基やベンゾイル基等のアシル基や、ベンジル基やパラメトキシベンジル基、ベンジリデン基等のベンジル系保護基、tert - ブチルジメチルシリル基等のシリル基が挙げられる。

## 【 0 0 0 4 】

特にアシル系保護基やベンジル基は、糖鎖合成では汎用保護基であることから糖ペプチドの原料である糖アミノ酸合成の際にも多く用いられている。しかしアシル系保護基やベンジル基はペプチド鎖側鎖の脱保護条件やペプチド鎖の固相単体からの切り出し条件であるトリフルオロ酢酸(TFA)処理では安定であるため、ペプチド鎖部分の脱保護の後に糖水酸基の脱保護操作が必要となる。アシル基の場合は水酸化ナトリウムやナトリウムメトキシド等の塩基処理により、ベンジル基は接触水素還元やトリフルオロメタンスルホン酸(TfOH) - TFA処理により脱保護することで遊離の糖ペプチドが得られる。

## 【 0 0 0 5 】

しかしアシル基の除去条件である塩基性条件下ではペプチド部位のラセミ化や脱離によるデヒドロアラニンの副生、および糖残基の脱離などの副反応が起こることが知られている(非特許文献1)。ベンジル基の場合は、ペプチド鎖中にシステインやメチオニンなどの含硫黄アミノ酸が含まれていると接触還元用の触媒の触媒毒となる可能性がある(非特許文献2)。さらに接触還元によりチロシンの側鎖が還元される副反応も報告されている(非特許文献3)。

## 【 0 0 0 6 】

N結合型糖ペプチド合成では糖水酸基の保護基に酸性条件で脱保護できる保護基を用いて、TFA処理によりペプチド鎖の最終脱保護と同時に糖水酸基の脱保護も行う手法が報告されている。

## 【 0 0 0 7 】

例えばTBDMs基でGlcNAcの水酸基を保護し、固相合成後にTFA処理を行うことでペプチド鎖の脱保護と糖水酸基の脱保護を同時におこなう手法が報告されている(非特許文献4)。しかしこの方法では糖アミノ酸合成の際にグリコシルアジドを用いるStaudinger反応が使用できないため、一度アジド基をアミノ基へ還元した後アスパラギン酸の側鎖カルボキシル基と縮合することで糖アミノ酸合成を行う必要がある。しかしアジド基を還元して得られるグリコシルアミンは容易にアノマー位が異性化してしまうため、得られる糖アミノ酸は天然型である体と非天然型である体の混合物となってしまう。

## 【 0 0 0 8 】

近年、糖アミノ酸合成時にStaudinger反応が使用でき、かつTFA処理によりペプチド鎖の最終脱保護と同時に糖水酸基の保護基を脱保護する手法が報告された(非特許文献5)。しかしこの手法は糖ペプチドの原料となる糖アミノ酸の合成が市販のグルコサミン誘導体を出発原料としたときに9工程も必要となる。これは従来法である、糖水酸基をアセチル基で保護した場合の糖鎖アミノ酸合成がわずか2工程で済むのと比べると合成工程数が大幅に増加してしまい、糖ペプチド合成において多くの時間と労力が必要となる。

## 【 0 0 0 9 】

O - 結合型糖ペプチド合成においては糖水酸基保護基としてアシル型保護基を用いるのが一般的である。理由としては、一般的にO - グリコシド結合はアセタール結合であるため酸性条件下で分解する場合がある。アシル型保護基はTFA条件下でもO - グリコシド結合を安定化させるため、糖ペプチド合成で汎用されている。しかし、その除去条件である塩基性条件下では、上記したように、ペプチド部位のラセミ化や脱離によるデヒドロアラニンの副生、および糖残基の脱離などの副反応が起こることが知られている。

## 【0010】

水酸基の保護基としてはベンジル基も用いられる場合があるが、TfOH-TFA処理による脱保護では強酸性のためグリコシド結合が分解してしまう場合がある。接触還元による脱保護は上記したようにアミノ酸部位の修飾や触媒毒等の問題点がある。またベンジル基やシリル系保護基の場合はTFA処理によりグリコシド結合の分解が生じる（非特許文献6）。

## 【0011】

糖ペプチド合成において望ましい糖水酸基の保護基としては（1）糖水酸基への導入が容易である、（2）原料である糖アミノ酸が比較的容易に合成できる、（3）TFA処理によりペプチド部位の脱保護と同時に脱保護でき、グリコシド結合に影響を与えない、（4）N-結合型、O-結合型の両方に使用できる、である。

## 【先行技術文献】

## 【非特許文献】

## 【0012】

【非特許文献1】Sjolin, P.; Eloffsson, M.; Kihlberg, J. *J. Org. Chem.* 1996, 61, 560-565.

【非特許文献2】Nakahara, Y.; Nakahara, Y.; Ito, Y.; Ogawa, T. *Tetrahedron Lett.* 1997, 38, 7211.

【非特許文献3】Guo, Z. W.; Nakahara, Y.; Nakahara, Y.; Ogawa, T. *Carbohydr. Res.* 1997, 303, 373.

【非特許文献4】Holm, B.; Linse, S. and Kihlberg, J. *Tetrahedron* 1998, 54, 11995.

【非特許文献5】Y. Asahina *Org. Biomol. Chem.* 2013, 11, 7199.

【非特許文献6】Ning Shao *J. Org. Chem.* 2003, 168, 9003.

## 【発明の概要】

## 【発明が解決しようとする課題】

## 【0013】

本発明の目的は、糖水酸基への導入と糖アミノ酸の合成が容易で、酸処理によりペプチド用保護基と同時に除去でき、グリコシド結合の安定性に影響を与えない、糖水酸基の保護基を用いた効率的な糖ペプチド製造法を提供することである。

## 【課題を解決するための手段】

## 【0014】

上記課題を鋭意検討した結果、本発明者らは糖水酸基の保護基として、酸性条件下で除去可能なカルバメート系保護基を用いることで糖ペプチドが効率的に製造できるという新たな知見に基づいて、本発明を完成するに至った。

## 【0015】

すなわち本発明は、以下の通りの製造方法、および糖誘導体である。

<1> 糖アミノ酸誘導体または糖ペプチド誘導体の製造方法であって、糖残基中の全ての官能基を、酸性条件下で除去可能なカルバメート系保護基で保護した糖誘導体または/および糖アミノ酸誘導体を原料として用いることを特徴とする製造方法。

## 【0016】

<2> 前記糖残基中の全ての官能基を、酸性条件下で除去可能なカルバメート系保護基で保護した糖誘導体が、下記式（1）で表される糖誘導体である<1>に記載の製造方法。



（式（1）中、Aは、全ての官能基を酸性条件下で除去可能なカルバメート系保護基で保

10

20

30

40

50

護した単糖もしくは糖鎖であり； Yは存在するか存在せず、Yが存在しない場合は、Xはアジド基、水酸基、または脱離能を有する基であり、Yが存在する場合は、Xは酸素、硫黄、またはセレンであり、Yはアシル基、炭素数1から20である飽和もしくは不飽和炭化水素基、または芳香族基である。）

【0017】

< 3 > 前記糖残基中の全ての官能基を、酸性条件下で除去可能なカルバメート系保護基で保護した糖アミノ酸誘導体が、下記式(2)で表される糖アミノ酸誘導体である< 1 > または< 2 >に記載の製造方法。



(式(2)中、Aは、全ての官能基を酸性条件下で除去可能なカルバメート系保護基で保護した単糖もしくは糖鎖であり； A<sub>m</sub>は、アミノ酸またはアミノ酸誘導体であり、主鎖アミノ基は遊離または保護基で保護またはアジド基に変換されており、主鎖カルボキシル基は遊離または保護基で保護されており； A - A<sub>m</sub>の結合は、A<sub>m</sub>の側鎖とAの還元末端のアノマー炭素との間の結合である。)

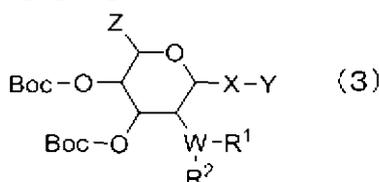
【0018】

< 4 > 前記酸性条件下で除去可能なカルバメート系保護基が、tert-ブトキシカルボニル(Boc)基である< 1 > ~ < 3 >に記載の製造方法。

【0019】

< 5 > 下記式(3)で表される糖誘導体。

【化1】

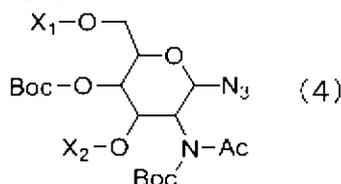


(式(3)中、Yは存在するか存在せず、Yが存在しない場合は、Xはアジド基、水酸基、または脱離能を有する基であり、Yが存在する場合は、Xは酸素、硫黄、またはセレンであり、Yはアシル基、炭素数1から20である飽和もしくは不飽和炭化水素基、または芳香族基であり； Zは水素、メチル基、またはtert-ブチルオキシカルボニルオキシメチル基であり； Wは窒素、酸素、またはアジド基であり； Wがアジド基である場合は、R<sub>1</sub>とR<sub>2</sub>は存在せず、Wが酸素である場合は、R<sub>1</sub>はBoc基で、R<sub>2</sub>は存在せず、Wが窒素である場合は、R<sub>1</sub>はBoc基で、R<sub>2</sub>は水素、シリル基、アシル基、アルキル基、アリール基、またはアラルキル基である。)

【0020】

< 6 > 下記式(4)で表される糖誘導体。

【化2】



(式(4)中、X<sub>1</sub>、X<sub>2</sub>はそれぞれ、水酸基をBoc基で保護したL-フコース残基、またはBoc基である。)

【発明の効果】

【0021】

本発明の、酸性条件下で除去可能なカルバメート系保護基を用いる糖ペプチド合成法を用いれば、従来法では抑制が非常に困難であった、ペプチド部位のラセミ化や脱離によるデヒドロアラニンの副生、および糖残基の脱離や糖鎖の開裂などの副反応が生じること

10

20

30

50

なく、糖ペプチドを合成できる。さらに、糖水酸基の保護基としてアシル系保護基を用いるペプチド合成法と比較して、糖水酸基の脱保護とペプチド部位の脱保護が同時に行えることから、これまでの糖ペプチド合成法と比較して合成効率を向上させることに成功した。

【発明を実施するための形態】

【0022】

以下、本発明を詳細に説明する。

本発明は、糖アミノ酸誘導体または糖ペプチド誘導体の製造方法であって、糖残基中の全ての官能基を、酸性条件下で除去可能なカルバメート系保護基で保護した糖誘導体または/および糖アミノ酸誘導体を原料として用いることを特徴とする製造方法である。

10

【0023】

本発明の糖アミノ酸誘導体の製造方法には、前記保護した糖誘導体とアミノ酸とを縮合する場合、または前記保護した糖誘導体と前記保護した糖アミノ酸誘導体とを縮合する場合が含まれる。

【0024】

本発明の糖ペプチド誘導体の製造方法には、前記保護した糖アミノ酸誘導体を2つ以上縮合する場合、または前記保護した糖誘導体とペプチドとを縮合する場合、または前記保護した糖アミノ酸誘導体とアミノ酸もしくはペプチドとを縮合する場合、または前記保護した糖誘導体と前記保護した糖アミノ酸誘導体2つ以上とを縮合する場合、または前記保護した糖誘導体と前記保護した糖アミノ酸誘導体とアミノ酸もしくはペプチドとを縮合する場合が含まれる。

20

【0025】

糖ペプチドの合成原料となる糖アミノ酸は、アミノ酸と糖誘導体との縮合により合成される。本発明の製造方法に用いる糖誘導体は、下記式(1)で表される化合物が好ましい。



(式(1)中、Aは、全ての官能基を、酸性条件下で除去可能なカルバメート系保護基で保護した単糖もしくは糖鎖であり； Yは存在するか存在せず、Yが存在しない場合は、Xはアジド基、水酸基、またはハロゲン基、イミデート基、アセトキシ基等、脱離能を有する基であり、Yが存在する場合は、Xは酸素、硫黄、またはセレンであり、Yはアシル基、炭素数1から20である飽和もしくは不飽和炭化水素基、または芳香族基である。)

30

【0026】

また、本発明の製造方法に用いる糖アミノ酸誘導体は、下記式(2)で表される化合物が好ましい。



(式(2)中、Aは、全ての官能基を、酸性条件下で除去可能なカルバメート系保護基で保護した単糖もしくは糖鎖であり； A<sub>m</sub>は、アミノ酸またはアミノ酸誘導体であり、A<sub>m</sub>の主鎖アミノ基は遊離または保護基で保護またはアジド基に変換されており、主鎖カルボキシル基は遊離または保護基で保護されており； A - A<sub>m</sub>の結合は、A<sub>m</sub>の側鎖とAの還元末端のアノマー炭素との間での結合であり、アミド結合、エステル結合、エーテル結合、チオエーテル結合、アセタール結合、チオアセタール結合、炭素-炭素結合等を形成する。)

40

【0027】

カルバメート系保護基の種類は酸性条件下で除去可能であれば特に限定されないが、導入試剤の入手や調製が容易であるBoc基や2-(トリメチルシリル)エトキシカルボニル(Teoc)基、パラメトキシベンジルオキシカルボニル(Z(OMe))基、パラメチルベンジルオキシカルボニル(Z(Me))基、ベンジルオキシカルボニル(Z)基、イソボルニルオキシカルボニル(Iboc)基、2-(3,5-ジメチルオキシフェニル)-2-プロピルオキシカルボニル(Ddz)基、パラピフェニルイソプロピルオキシカルボニル(Bpoc)基、2-フェニルイソプロピルオキシカルボニル基が好ましく、特

50

に Boc 基、Z (OMe) 基、Teoc 基が好ましい。

【0028】

アミノ酸、及びアミノ酸誘導体の種類は特に限定されないが、側鎖に官能基を有するアミノ酸であることが好ましく、さらに、天然の糖タンパク質中で糖残基と結合しているアミノ酸である、アスパラギン、セリン、スレオニンであることがより好ましい。アミノ酸の立体構造は特に限定されず、L 体であっても、D 体であっても、また、これらエナンチオマーの混合物であっても良いが、L 体であることが好ましい。

【0029】

アミノ酸、及びアミノ酸誘導体の主鎖アミノ基および主鎖カルボキシル基は遊離であっても、保護基で保護されていても良い。主鎖アミノ基の保護基の種類は特に限定されないが、ペプチド合成で汎用される Boc 基、Z 基、Teoc 基、9 - フルオレニルメトキシカルボニル (Fmoc) 基、アリルオキシカルボニル (Alloc) 基、2, 2, 2 - トリクロロエチルオキシカルボニル (Troc) 基、が好ましく、特に固相合成で使用される Boc 基と Fmoc 基が好ましい。また主鎖アミノ基はアジド基に変換されていても良い。主鎖カルボキシル基の保護基の種類は特に限定されないが、メチルエステル、エチルエステル、フェニルエステル、ベンジルエステル、第三ブチルエステル、トリメチルシリルエチルエステル、トリメチルシリルエステル、トリクロロエチルエステル、パラメトキシベンジルエステル、アリルエステル、9 - フルオレニルメチルエステルが好ましく、さらに糖水酸基を保護しているカルバメート系保護基が酸性条件下で除去されることを考慮すると、中性条件もしくは弱塩基性もしくは弱酸性条件で除去が可能なフェニルエステル、ベンジルエステル、トリクロロエチルエステル、アリルエステル、9 - フルオレニルメチルエステルが好ましい。

【0030】

A - Am 結合は、アミノ酸、及びアミノ酸誘導体の側鎖と糖誘導体の還元末端のアノマー炭素との間での結合であり、共有結合であれば結合の種類は特に限定されないが、アミド結合、エステル結合、エーテル結合、チオエーテル結合、アセタール結合、チオアセタール結合、炭素-炭素が好ましく、特に、天然の糖タンパク質中で糖残基とタンパク質間の結合であるアミド結合とアセタール結合を形成していることが好ましい。

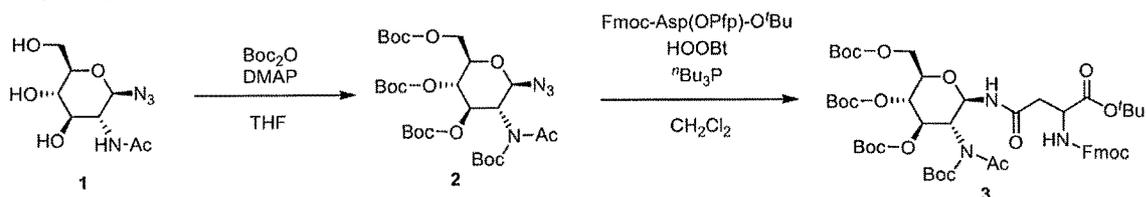
【0031】

糖アミノ酸の合成 (A - Am 結合の形成) は、当業者に公知の技術を用いて合成することができる。例えば N 結合型糖アミノ酸 3 は、2 - デオキシ - 2 - アセトアミド - D - グルコピラノシル アジド (1) から次の方法で合成することができる。

【0032】

まず、化合物 1 に二炭酸ジ - tert - ブチルと N, N - ジメチル - 4 - アミノピリジンとを作用させることによって、テトラ Boc 体 2 へと変換する。得られたテトラ Boc 体 2 に側鎖カルボキシル基に、ペンタフルオロフェニル基で保護したアスパラギン酸誘導体 [Fmoc - Asp(OPfp) - OBn] とトリブチルホスフィンと 3 - ヒドロキシ - 4 - オキソ - 3, 4 - ジヒドロ - 1, 2, 3 - ベンゾトリアジン (HOObt) とを作用させることにより、糖部位とアミノ酸部位がアミド結合した糖アミノ酸である化合物 3 を調製できる。

【化 3】



【0033】

また、O - 結合型糖アミノ酸 15 は次の方法で合成することができる。

10

20

30

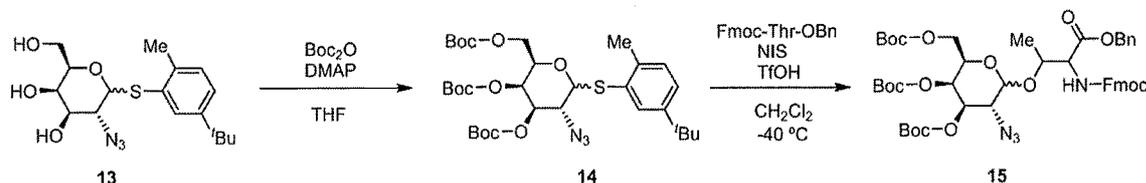
40

50

## 【0034】

水酸基をBoc基で保護した2-アジドガラクトースのチオグリコシド体14にFmoc-スレオニンベンジルエステルとN-ヨードコハク酸イミドとトリフルオロメタンスルホン酸とを作用させることにより、糖部位とアミノ酸部位がアセタール結合した糖アミノ酸である化合物15を調製できる。

## 【化4】



## 【0035】

糖ペプチドの合成は、式(2)のAmの主鎖カルボキシル基が遊離もしくは活性化された糖アミノ酸を用いて、当業者に公知の技術を用いて合成することができる。

## 【0036】

糖ペプチド合成に用いることができる溶媒の種類は特に限定されないが、化学合成の場合には有機溶媒が好ましい。有機溶媒の例は、塩化メチレン、クロロホルム、ジクロロエタン、ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミド、テトラヒドロフラン、酢酸エチル、1-メチル-2-ピロリジノン、アセトニトリル、メタノール、エタノールまたは、上記の溶媒の組み合わせが挙げられる。好ましくは塩化メチレン、ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミド、1-メチル-2-ピロリジノンである。

## 【0037】

糖ペプチド合成に用いる反応はアミド結合を形成する反応であれば特に限定されないが、縮合剤を用いるのが好ましい。縮合剤の例は、カルボジイミド系縮合剤(DCC、EDC·HCl、DIC)、イミダゾール系縮合剤(CDI、DMC)、トリアジン系縮合剤(DMT-MM)、ホスホニウム系縮合剤(BOP、PyBOP、PyClOP、PyBrop)、ウロニウム系縮合剤(COMU、HBTU、HATU、TSTU)等が挙げられる。またこれらの縮合剤に添加剤を加えてもよい。添加剤の例は、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール(HOBT)、3,4-ジヒドロ-3-ヒドロキシ-4-オキソ-1,2,3-ベンゾトリアジン(HOObt)、1-ヒドロキシ-7-アザベンゾトリアゾール(HOAt)、N-ヒドロキシスクシンイミド(HOSu)、N-ヒドロキシ-5-ノルボルネン-2,3-ジカルボキシイミド(HONB)、2-ヒドロキシイミノ-2-シアノ酢酸エチルエステル等が挙げられる。

## 【実施例】

## 【0038】

以下に、本発明を実施例を用いて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。

## 【実施例1】

## 【0039】

3,4,6-Tri-O-tert-butoxycarbonyl-2-deoxy-2-{N-(tert-butoxycarbonyl)-acetamido}-D-glucopyranosyl azide (2)の合成(ex6-192)  
 テトラヒドロフラン(60 mL)に2-デオキシ-2-アセトアミド-D-グルコピラノシルアジド(1)(1.03 g, 4.17 mmol)と二炭酸ジ-tert-ブチル(5.1 g, 23.4 mmol)とN,N-ジメチル-4-アミノピリジン(410 mg, 3.30 mmol)を加え、加熱還流下で90分攪拌した。溶媒を減圧留去後、得られ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=6:1)で精製し、無定形固体の化合物2(2.68 g, quan

20

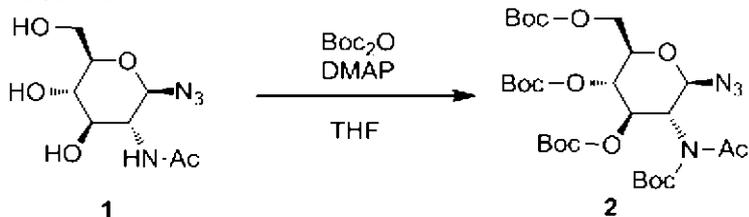
30

40

50

t.)を得た。

【化5】



【0040】

化合物2  $^1\text{H}$  NMR (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  = 1.41 - 1.58 (m, 36H), 2.39 (s, 1.8H, conformer A), 2.44 (s, 1.2H, conformer B), 3.82 - 3.85 (m, 0.4H, conformer B), 3.87 - 3.89 (m, 0.6H, conformer A), 4.15 - 4.19 (m, 1.6H, conformer A and conformer B), 4.31 - 4.39 (m, 1H, conformer A and conformer B), 4.81 - 4.89 (m, 1.4H, conformer A and conformer B), 5.34 (d, 0.4H,  $J = 8.9$  Hz, conformer B), 5.46 (dd, 0.4H,  $J = 9.6$  Hz, conformer B), 5.58 (dd, 0.6H,  $J = 10.3$  Hz, conformer A), 5.65 (d, 0.6H,  $J = 8.9$  Hz, conformer A)

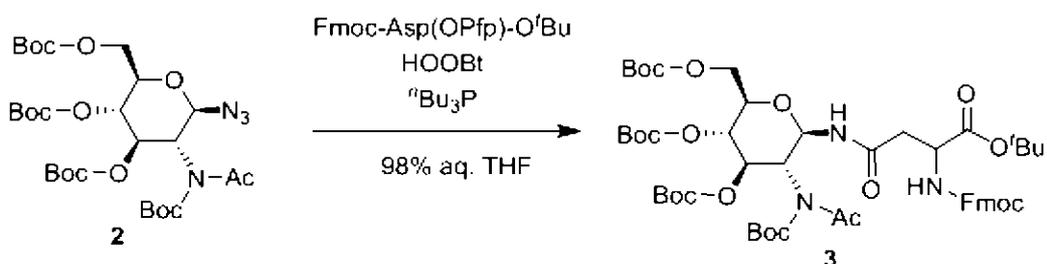
【実施例2】

【0041】

$\text{N}^2$ -9-Fluorenylmethoxycarbonyl- $\text{N}^4$ -[3,4,6-Tri-O-tert-butoxycarbonyl-2-deoxy-2-{N-(tert-butoxycarbonyl)-acetamido}-D-glucopyranosyl]-L-asparagine tert-butyl ester

化合物2 (93 mg, 0.14 mmol) と Fmoc-Asp(OPfp)-OtBu (112 mg, 0.19 mmol) と 3,4-ジヒドロ-3-ヒドロキシ-4-オキソ-1,2,3-ベンゾトリアジン (33 mg, 0.20 mmol) をアルゴン雰囲気中、水/THF (2/98 v/v) 混合溶液 (1.6 mL) に溶解させた後、トリブチルホスフィン (50  $\mu\text{L}$ , 0.20 mmol) を加え、室温で4時間攪拌した。反応溶液に酢酸エチルを加え、有機相を飽和食塩水で洗浄した後、硫酸マグネシウム上で乾燥させた。溶媒を減圧留去後、得られ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 = 3:1) で精製し、化合物3 (148 mg, quant.) を得た。

【化6】



【0042】

化合物3  $^1\text{H}$  NMR (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  = 1.42 - 1.58 (m, 36H), 1.51 (s, 1.8H, conformer B)

), 1.60 (s, 7.2 H, conformer A), 2.33 (s, 0.6 H, conformer B), 2.48 (s, 2.4 H, conformer A), 2.64 (dd, 1 H, J = 4.1 Hz, 16.5 Hz), 2.84 (dd, 1 H, J = 4.1 Hz, 16.5 Hz), 3.78 - 3.80 (m, 0.8 H, conformer A), 3.86 - 3.89 (m, 0.2 H, conformer B), 4.09 - 4.12 (m, 1 H), 4.19 - 4.49 (m, 7 H), 5.60 (dd, 0.8 H, J = 9.6 Hz, conformer A), 5.74 (dd, 0.2 H, J = 9.6 Hz, conformer B), 5.89 (dd, 1 H, J = 9.6 Hz), 5.95 (d, 0.8 H, J = 8.9 Hz, conformer A), 6.04 - 6.10 (m, 0.4 H, conformer B), 6.15 - 6.17 (m, 1 H), 7.29 - 7.32 (m, 4 H), 7.39 (dd, 2 H, J = 7.6 Hz), 7.60 (d, 2 H, J = 7.6 Hz), 7.75 (d, 2 H, J = 7.6 Hz)

10

## 【実施例 3】

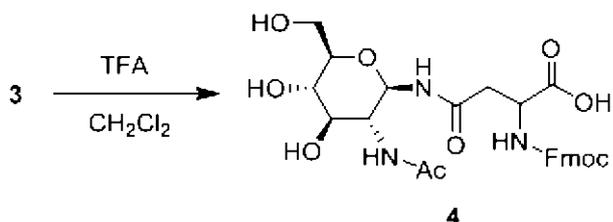
## 【0043】

$N^2$ -9-Fluorenylmethoxycarbonyl- $N^4$ -(2-deoxy-2-acetamido-D-glucopyranosyl)-L-asparagine tert-butyl ester

化合物 3 (50.9 mg, 50  $\mu$ mol) を 80% TFA / 塩化メチレン溶液 (1 mL) に溶解させ、室温で 3 時間攪拌した。溶媒を減圧留去し得られた残渣にエーテルを加え、生じた粉末を濾過し、化合物 4 (20.0 mg, 72%) を得た。

20

## 【化 7】



## 【0044】

化合物 4  $^1\text{H}$  NMR (600 MHz, DMSO- $d_6$ ) : 1.74 (s, 3 H), 2.42 - 2.51 (m, 1 H), 2.57 - 2.61 (m, 1 H), 3.08 - 3.12 (m, 1 H), 3.27 - 3.59 (m, 3 H), 3.04 - 3.08 (m, 2 H), 3.63 - 3.65 (m, 1 H), 4.18 - 4.25 (m, 3 H), 4.32 - 4.33 (m, 1 H), 4.53 (t, 1 H, J = 5.5 Hz), 4.79 (t, 1 H, J = 9.6 Hz), 4.92 (d, 1 H, J = 5.5 Hz), 4.97 (d, 1 H, J = 4.8 Hz), 7.30 (t, 2 H, J = 7.6 Hz), 7.38 - 7.43 (m, 3 H), 7.69 (d, 2 H, J = 7.6 Hz), 7.75 (brd, 1 H, J = 8.9 Hz), 7.87 (d, 2 H, J = 7.6 Hz), 8.15 (brd, 1 H, J = 8.9 Hz)

40

## 【実施例 4】

## 【0045】

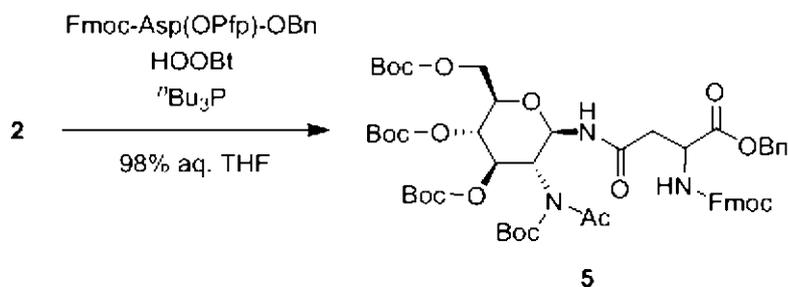
$N^2$ -9-Fluorenylmethoxycarbonyl- $N^4$ -[3,4,6-Tri-O-tert-butoxycarbonyl-2-deoxy-2-{N-(tert-butoxycarbonyl)-acetamido}-D-glucopyranosyl]-L-asparagine benzyl ester

化合物 2 (94 mg, 0.15 mmol) と Fmoc-Asp(OPfp)-OBn (124 mg, 0.20 mmol) と 3,4-ジヒドロ-3-ヒドロキシ-

50

4 - オキソ - 1 , 2 , 3 - ベンゾトリアジン ( 3 5 m g , 0 . 2 2 m m o l ) をアルゴン雰囲気中、水 / T H F ( 2 / 9 8 v / v ) 混合溶液 ( 1 . 6 m L ) に溶解させた後、トリブチルホスフィン ( 5 2 μ L , 0 . 2 1 m m o l ) を加え、室温で 2 時間攪拌した。反応溶液に酢酸エチルを加え、有機相を飽和食塩水で洗浄した後、硫酸マグネシウム上で乾燥させた。溶媒を減圧留去後、得られ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 = 4 : 1 ) で精製し、化合物 5 ( 1 6 0 m g , q u a n t . ) を得た。

## 【化 8】



## 【 0 0 4 6】

化合物 5 <sup>1</sup>H NMR ( 6 0 0 M H z , C D C l <sub>3</sub> ) : = 1 . 4 2 - 1 . 4 7 ( m , 2 7 H ) , 1 . 5 3 ( s , 1 . 8 H , c o n f o r m e r B ) , 1 . 6 0 ( s , 7 . 2 H , c o n f o r m e r A ) , 2 . 3 3 ( s , 0 . 6 H , c o n f o r m e r B ) , 2 . 4 8 ( s , 2 . 4 H , c o n f o r m e r A ) , 2 . 6 4 ( d d , 1 H , J = 4 . 1 H z , 1 6 . 5 H z ) , 2 . 8 4 ( d d , 1 H , J = 4 . 1 H z , 1 6 . 5 H z ) , 3 . 7 8 - 3 . 8 0 ( m , 0 . 8 H , c o n f o r m e r A ) , 3 . 8 6 - 3 . 8 9 ( m , 0 . 2 H , c o n f o r m e r B ) , 4 . 0 9 - 4 . 1 2 ( m , 1 H ) , 4 . 1 9 - 4 . 4 9 ( m , 7 H ) , 5 . 6 0 ( d d , 0 . 8 H , J = 9 . 6 H z , c o n f o r m e r A ) , 5 . 7 4 ( d d , 0 . 2 H , J = 9 . 6 H z , c o n f o r m e r B ) , 5 . 8 9 ( d d , 1 H , J = 9 . 6 H z ) , 5 . 9 5 ( d , 0 . 8 H , J = 8 . 9 H z , c o n f o r m e r A ) , 6 . 0 4 - 6 . 1 0 ( m , 0 . 4 H , c o n f o r m e r B ) , 6 . 1 5 - 6 . 1 7 ( m , 1 H ) , 7 . 2 9 - 7 . 3 2 ( m , 4 H ) , 7 . 3 9 ( d d , 2 H , J = 7 . 6 H z ) , 7 . 6 0 ( d , 2 H , J = 7 . 6 H z ) , 7 . 7 5 ( d , 2 H , J = 7 . 6 H z )

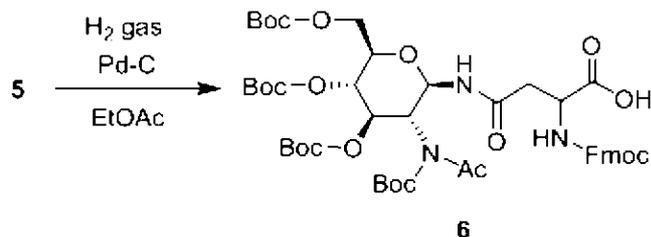
## 【実施例 5】

## 【 0 0 4 7】

N<sup>2</sup> - 9 - F l u o r e n y l m e t h o x y c a r b o n y l - N<sup>4</sup> - [ 3 , 4 , 6 - T r i - O - t e r t - b u t o x y c a r b o n y l - 2 - d e o x y - 2 - { N - ( t e r t - b u t o x y c a r b o n y l ) - a c e t a m i d o } - - D - g l u c o p y r a n o s y l ] - L - a s p a r a g i n e

化合物 5 ( 1 1 5 m g , 0 . 1 1 m m o l ) を酢酸エチル ( 4 m L ) とエタノール ( 2 m L ) の混合溶媒に溶解させ、10%パラジウム炭素 ( 7 4 m g ) を加え、水素ガスをバブリングしながら、室温で 1 時間攪拌した。不溶物をセライト濾過で除去し、溶媒を減圧留去後、得られ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 クロロホルム : メタノール = 3 0 : 1 ) で精製し、化合物 6 ( 8 4 m g , 7 9 % ) を得た。

## 【化9】



## 【0048】

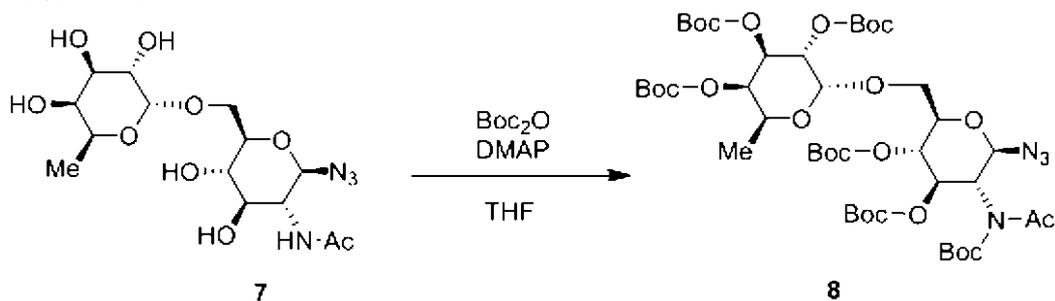
化合物6  $^1\text{H}$  NMR (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) : = 1.40 - 1.58 (m, 36H), 2.31 (s, 0.45H, conformer B), 2.47 (s, 2.55H, conformer A), 2.68 - 2.88 (m, 2H), 3.80 - 3.88 (m, 1H), 4.08 - 4.13 (m, 1H), 4.21 - 4.22 (m, 1H), 4.32 - 4.34 (m, 3H), 4.45 - 4.62 (brm, 1H), 4.82 - 4.88 (m, 2H), 5.58 (t, 0.85H,  $J=9.6$  Hz, conformer A), 5.74 (t, 0.15H,  $J=9.6$  Hz, conformer B), 5.92 (t, 0.85H,  $J=9.6$  Hz, conformer A), 6.10 (t, 0.15H,  $J=9.6$  Hz, conformer B), 6.17 - 6.31 (brm, 1H), 6.62 (brm, 1H), 7.30 (t, 1.7H,  $J=6.9$  Hz, conformer A), 7.38 (t, 1.7H,  $J=7.6$  Hz, conformer A), 7.45 (t, 0.3H,  $J=7.6$  Hz, conformer B), 7.54 (t, 0.3H,  $J=7.6$  Hz, conformer B), 7.59 (d, 2H,  $J=6.9$  Hz), 7.74 (d, 1.7H,  $J=7.6$  Hz, conformer A), 7.81 (d, 0.3H,  $J=7.6$  Hz, conformer B)

## 【実施例6】

## 【0049】

2,3,4-Tri-O-tert-butoxycarbonyl-L-fucopyranosyl-(16)-3,4-di-O-tert-butoxycarbonyl-2-deoxy-2-{N-(tert-butoxycarbonyl)-acetamido}-D-glucopyranosyl azide (8) テトラヒドロフラン(20 mL)に化合物7(0.64 g, 1.64 mmol)と二炭酸ジ-tert-ブチル(6.01 g, 27.6 mmol)とN,N-ジメチル-4-アミノピリジン(160 mg, 1.31 mmol)を加え、加熱還流下で60分攪拌した。溶媒を減圧留去後、得られ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=6:1)で精製し、無定形固体の化合物8(1.44 g, 88%)を得た。

## 【化10】



## 【0050】

化合物11  $^1\text{H}$  NMR (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) : = 1.19 -



, 4.94 (dd, 1H, J = 3.4, 10.3 Hz), 5.05 - 5.22 (m, 5.15H), 5.64 (dd, 0.85H, J = 8.9, 10.3 Hz, conformer A), 5.77 (t, 0.15H, J = 9.6 Hz, conformer B), 5.88 (t, 0.85H, J = 9.6 Hz, conformer A), 6.01 (t, 0.15H, J = 8.9 Hz, conformer B), 6.22 (t, 1.7H, J = 7.6 Hz, conformer A), 6.33 (d, 0.15H, J = 8.9 Hz, conformer B), 7.27 - 7.30 (m, 7H), 7.38 (t, 2H, J = 7.6 Hz), 7.59 (t, 2H, J = 7.6 Hz), 7.74 (d, 2H, J = 7.6 Hz)

10

## 【実施例 8】

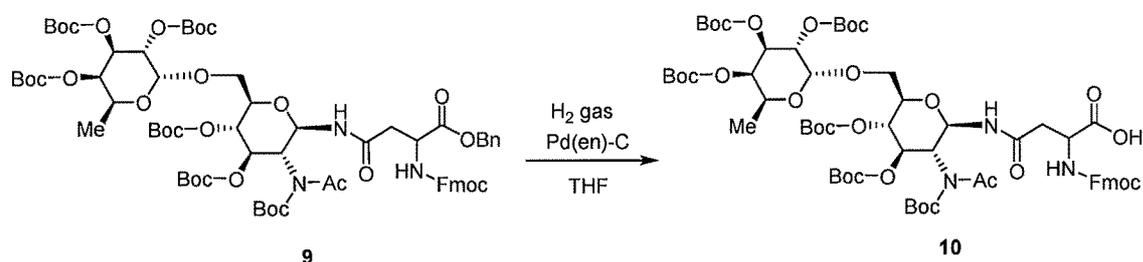
## 【0053】

$N^2$ -9-Fluorenylmethoxycarbonyl- $N^4$ -[2,3,4-Tri-O-tert-butoxycarbonyl-L-fucopyranosyl-(16)-3,4-di-O-tert-butoxycarbonyl-2-deoxy-2-{N-(tert-butoxycarbonyl)-acetamido}-D-glucopyranosyl]-L-asparagine(10)の合成

化合物 9 (197 mg, 0.14 mmol) を THF (10 mL) に溶解させ、パラジウム炭素 - エチレンジアミン複合体 (120 mg) を加え、水素ガスをバブリングしながら、室温で 3 時間攪拌した。不溶物をセライト濾過で除去し、溶媒を減圧除去後、得られ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 クロロホルム : メタノール = 9 : 1) で精製し、化合物 10 (170 mg, 93%) を得た。

20

## 【化 1 2】



## 【0054】

化合物 10  $^1\text{H}$  NMR (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) : = 1.20 (d, 3H, J = 6.2 Hz), 1.41 - 1.48 (m, 45H), 1.52 (s, 1.8H, conformer B), 1.59 (s, 7.2H, conformer A), 2.32 (s, 0.6H, conformer B), 2.47 (s, 2.4H, conformer A), 2.70 - 2.89 (m, 2H), 3.70 - 3.73 (m, 2H), 3.84 - 3.87 (m, 1H), 4.18 - 4.24 (m, 2H), 4.32 - 4.42 (brm, 2H), 4.59 (brm, 1H), 4.70 (t, 1H, J = 9.6 Hz), 4.79 (t, 1H, J = 9.6 Hz), 4.92 (dd, 1H, J = 3.4, 10.3 Hz), 5.09 - 5.27 (m, 3H), 5.64 (t, 0.8H, J = 9.6 Hz, conformer A), 5.74 (t, 0.2H, J = 9.6 Hz, conformer B), 5.87 (t, 0.8H, J = 9.6 Hz, conformer A), 6.13 (brd, 0.8H, J = 6.2 Hz, conformer A), 6.25 (br, 0.2H, conformer B), 6.51 (br, 0.8H, conformer A), 7.26 - 7.33 (m, 2H

40

50

), 7.38 - 7.40 (m, 2H), 7.60 (d, 2H, J = 7.6 Hz), 7.75 (d, 2H, J = 7.6 Hz)

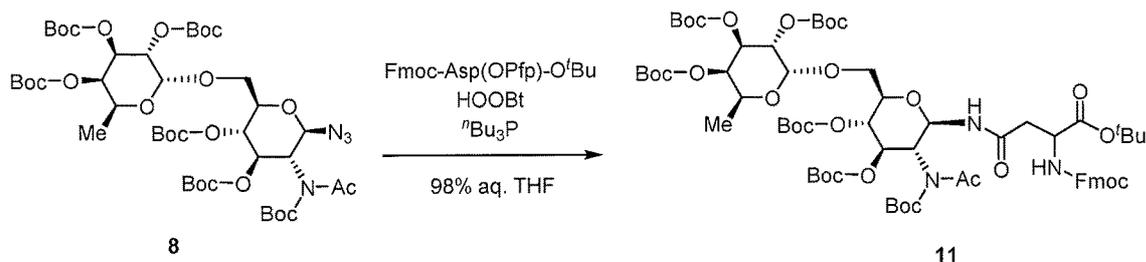
【実施例 9】

【0055】

$N^2$ -9-Fluorenylmethoxycarbonyl- $N^4$ -[2,3,4-Tri-O-tert-butoxycarbonyl-L-fucopyranosyl-(16)-3,4-di-O-tert-butoxycarbonyl-2-deoxy-2-{N-(tert-butoxycarbonyl)-acetamido}-D-glucopyranosyl]-L-asparagine tert-butyl ester (11)

化合物 8 (107 mg, 0.11 mmol) と Fmoc-Asp(OPfp)-OtBu (86 mg, 0.15 mmol) と 3,4-ジヒドロ-3-ヒドロキシ-4-オキソ-1,2,3-ベンゾトリアジン (25 mg, 0.15 mmol) をアルゴン雰囲気中、水/THF (2/98 v/v) 混合溶液 (3 mL) に溶解させた後、トリブチルホスフィン (36  $\mu$ L, 0.15 mmol) を加え、室温で 2 時間攪拌した。反応溶液に水と酢酸エチルを加え、有機相を水と飽和食塩水で洗浄した後、硫酸ナトリウム上で乾燥させた。溶媒を減圧留去後、得られ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、化合物 11 (135 mg, 92%) を得た。

【化 13】



【0056】

化合物 11 <sup>1</sup>H NMR (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 1.18 - 1.19 (m, 3H), 1.41 - 1.46 (m, 54H), 1.60 (s, 7.5H, conformer A), 1.75 (s, 1.5H, conformer B), 2.31 (s, 0.5H, conformer B), 2.48 (s, 2.5H, conformer A), 2.68 - 2.71 (m, 1H), 2.81 - 2.87 (m, 1H), 3.61 - 3.65 (m, 1H), 3.76 - 3.78 (m, 1H), 3.82 - 3.83 (m, 1H), 4.18 - 4.32 (m, 3H), 4.38 - 4.43 (m, 1H), 4.50 - 4.51 (m, 1H), 4.75 - 4.83 (m, 2H), 4.93 - 4.95 (m, 1H), 5.09 - 5.12 (m, 2H), 5.19 (m, 1H), 5.66 (t, 0.83H, J = 9.6 Hz), 5.74 (t, 0.17H, J = 9.6 Hz), 5.86 (t, 0.83H, J = 9.6 Hz), 6.02 (t, 0.17H, J = 9.6 Hz), 6.06 (d, 0.83H, J = 9.6 Hz), 6.17 (d, 0.17H, J = 9.6 Hz), 6.27 - 6.31 (m, 1H), 7.29 - 7.32 (m, 2H), 7.39 (t, 2H, J = 7.6 Hz), 7.61 - 7.63 (m, 2H), 7.75 (d, 2H, J = 7.6 Hz)

【実施例 10】

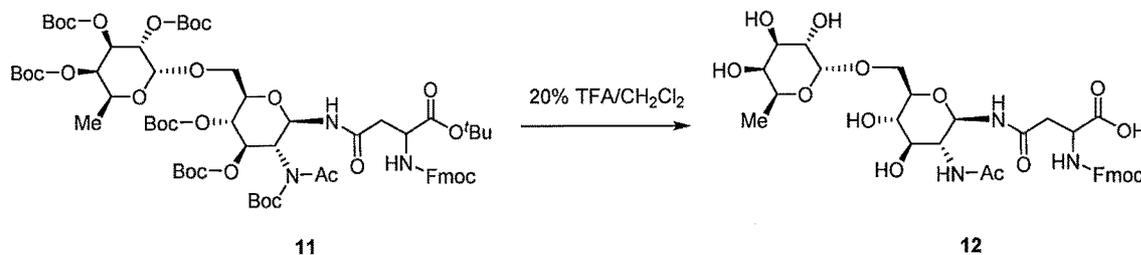
【0057】

$N^2$ -9-Fluorenylmethoxycarbonyl- $N^4$ -[ - L - fu

copyranosyl - (1 6) - 2 - deoxy - 2 - acetamido -  
- D - glucopyranosyl ] - L - asparagine tert - but  
yl ester (12)

化合物 11 (107 mg, 77  $\mu$ mol) を 20% トリフルオロ酢酸 / ジクロロメタン溶液 (5 mL) に 0 で溶解させた後、4 時間攪拌した。反応溶液にトルエン (10 mL) を加え、溶媒を減圧留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒 クロロホルム : メタノール = 3 : 1) で精製し、化合物 12 (51 mg, 91%) を得た。

【化 1 4】



【0058】

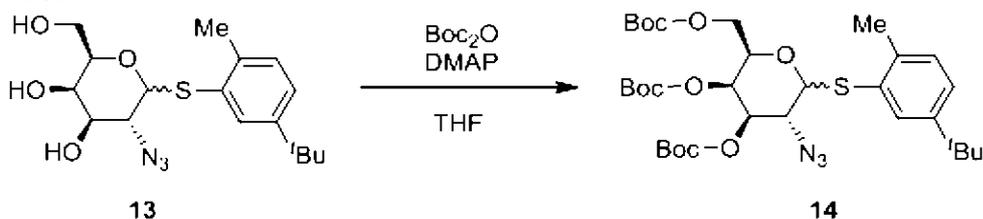
化合物 12  $^1\text{H}$  NMR (600 MHz, DMSO -  $d_6$ ) :  $\delta$  = 1.05 (d, 3H,  $J$  = 6.9 Hz), 1.76 (s, 3H), 2.45 (dd, 1H,  $J$  = 7.56, 15.8 Hz), 2.59 (dd, 1H,  $J$  = 5.5, 15.8 Hz), 3.08 - 3.12 (m, 1H), 3.27 - 3.59 (m, 3H), 3.75 (d, 1H,  $J$  = 10.31 Hz), 3.85 (q, 1H,  $J$  = 6.9 Hz), 4.18 - 4.32 (m, 6H), 4.44 (bs, 1H), 4.61 (d, 1H,  $J$  = 2.8 Hz), 4.80 (t, 1H,  $J$  = 8.9 Hz), 4.99 (d, 1H,  $J$  = 4.8 Hz), 5.07 (d, 1H,  $J$  = 4.8 Hz), 7.31 (t, 2H,  $J$  = 7.6 Hz), 7.40 t, 2H,  $J$  = 7.6 Hz), 7.70 (dd, 2H,  $J$  = 2.8, 6.87 Hz), 7.78 (d, 1H,  $J$  = 8.9 Hz), 7.87 (d, 2H,  $J$  = 7.6 Hz), 8.15 (d, 1H,  $J$  = 8.9 Hz)

【実施例 11】

【0059】

テトラヒドロフラン (3 mL) に化合物 13 (118 mg, 0.32 mmol) と二炭酸ジ - tert - ブチル (419 mg, 1.92 mmol) と N, N - ジメチル - 4 - アミノピリジン (23 mg, 0.19 mmol) を加え、加熱還流下で 120 分攪拌した。溶媒を減圧留去後、得られ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 = 8 : 1) で精製し、化合物 14 (243 mg, quant.) を得た。

【化 1 5】



【0060】

化合物 18  $^1\text{H}$  NMR (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  = 1.32

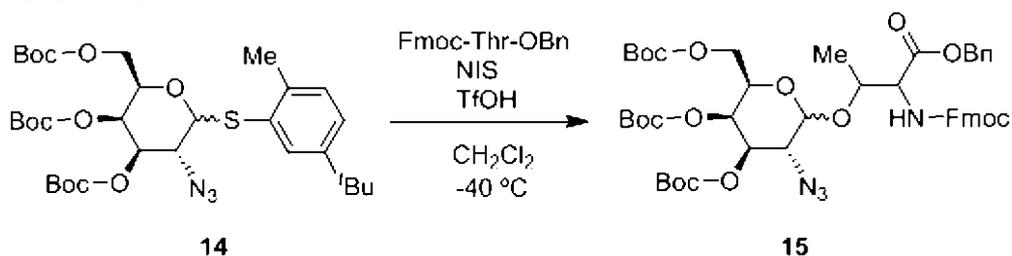
(s, 9H), 1.46 - 1.48 (m, 27H), 2.44 (s, 3H), 3.72 (dd, 1H, J = 10.3 Hz), 3.82 - 3.85 (m, 1H), 4.16 - 4.23 (m, 2H), 4.44 (d, 1H, J = 10.3 Hz), 4.59 (dd, 1H, J = 3.4 Hz, 10.3 Hz), 5.25 (dd, 15H, J = 3.4 Hz), 7.16 (d, 1H, J = 8.3 Hz), 7.25 (dd, 1H, J = 8.3 Hz, 10.3 Hz), 7.68 (d, 1H, J = 2.1 Hz)

## 【実施例 12】

## 【0061】

化合物 14 (71 mg, 106  $\mu\text{mol}$ ) と Fmoc-Thr-OBn (31 mg, 71  $\mu\text{mol}$ ) をジクロロメタン (2 mL) に溶解させ、モレキュラーシブス 4A (200 mg) を加えて、-40 に冷却した。N-ヨードスクシンイミド (48 mg, 213  $\mu\text{mol}$ ) とトリフルオロメタンスルホン酸 (2.8  $\mu\text{L}$ , 32  $\mu\text{mol}$ ) を加え、-40 で 2 時間攪拌した。反応液をセライトで濾過し、酢酸エチルで洗浄後、有機相を 5% チオ硫酸ナトリウム水溶液、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄した後、硫酸ナトリウム上で乾燥させた。溶媒を減圧留去し、得られ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 = 3:1) で精製し、化合物 15 を 体 (20.2 mg, 31%) と 体 (15.6 mg, 24%) の混合物で得た。

## 【化 16】



## 【0062】

化合物 15 体  $^1\text{H}$  NMR (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) : = 1.32 (d, 3H, J = 6.9 Hz), 1.45 (s, 9H), 1.50 (s, 9H), 1.51 (s, 9H), 3.63 (dd, 1H, J = 3.4 Hz, 11.0 Hz), 4.09 - 4.15 (m, 2H), 4.17 - 4.22 (m, 1H), 4.26 (dd, 1H, J = 7.6 Hz), 4.34 (dd, 1H, J = 7.6, 10.3 Hz), 4.38 - 4.48 (m, 3H), 4.86 (d, 1H, J = 4.12 Hz), 5.02 (dd, 1H, J = 3.4, 11.0 Hz), 5.17 (d, 1H, J = 11.7 Hz), 5.25 (d, 1H, J = 11.7 Hz), 5.34 (dd, 1H, J = 2.8 Hz), 5.68 (d, 1H, J = 9.6 Hz), 7.29 - 7.41 (m, 9H), 7.63 (d, 2H, J = 6.9 Hz), 7.76 (d, 2H, J = 7.6 Hz)

## 【0063】

化合物 15 体  $^1\text{H}$  NMR (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) : = 1.33 (d, 3H, J = 6.2 Hz), 1.46 (s, 9H), 1.50 (s, 9H), 1.51 (s, 9H), 3.68 - 3.71 (m, 2H), 4.08 - 4.19 (m, 2H), 4.25 (dd, 1H, J = 7.6 Hz), 4.33 - 4.39 (m, 3H), 4.40 (dd, 1H, J = 3.4 Hz, 11.0 Hz), 4.90 (dd, 1H, J = 2.1 Hz, 9.6 Hz), 4.61 - 4.64 (m, 1H), 5.16 - 5.19 (m, 2H), 5.27 (d, 1H, J = 12.3 Hz), 5.63 (d, 1H, J = 9.6 Hz), 7.29 - 7.34 (m, 3H), 7.35

- 7.40 (m, 6H), 7.61 (dd, 2H, J = 8.3 Hz),  
7.75 (d, 2H, J = 7.6 Hz)

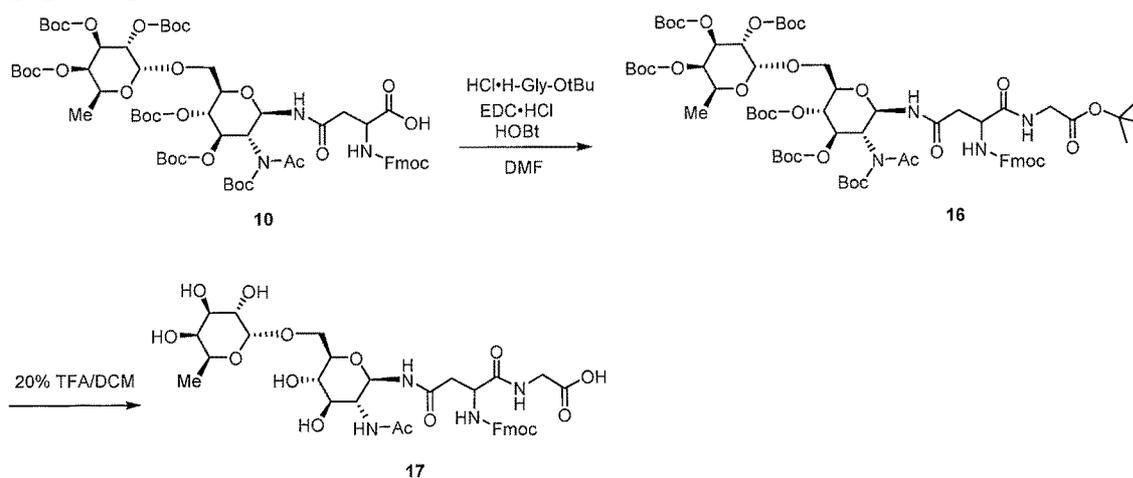
【実施例13】

【0064】

ジペプチドの合成

化合物10 (170 mg, 0.13 mmol) と; グリシン tert-ブチル塩酸塩 (22 mg, 0.13 mmol) と1-ヒドロキシベンゾトリアゾール-水和物 (24 mg, 0.16 mmol) をDMF (3 mL) に溶解させ、この溶液に塩酸1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド (30 mg, 0.16 mmol) とN,N-ジイソプロピルエチルアミン (46  $\mu$ L, 0.26 mmol) を加え室温で2時間攪拌した。反応液に酢酸エチルを加え、有機相を5%クエン酸水溶液、水飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水、飽和食塩水で洗浄した後、硫酸ナトリウム上で乾燥させた。溶媒を減圧留去し、得られ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 = 1:1) で精製し、化合物16 (167 mg, 91%) を得た。得られた化合物16 (167 mg, 0.12 mmol) を20%トリフルオロ酢酸/ジクロロメタン溶液に0 で溶解させ、0 で4時間攪拌した。溶液にジエチルエーテルと20%アセトニトリル水溶液を加え、水相を分離し凍結乾燥させた。得られた残渣 (85 mg) のうち56 mg をHPLCにて精製を行い、化合物17 (19 mg, 32%) を得た。

【化17】



【産業上の利用可能性】

【0065】

本発明の製造方法および糖誘導体は、糖アミノ酸誘導体または糖ペプチド誘導体の製造に利用することができる。

## フロントページの続き

- (56)参考文献 特表平11-502216(JP,A)  
特開2006-063055(JP,A)  
特開2007-022985(JP,A)  
特開2009-215207(JP,A)  
国際公開第2013/157267(WO,A1)  
Tadashi Teshima, Kiichiro Nakajima, Minoru Takahashi, and Tetsuo Shiba, TOTAL SYNTHESIS OF NEPHRITOGENIC GLYCOPEPTIDE, NEPHRITOGENOSIDE, Tetrahedron Letters, 1992年, Vol. 33, No. 3, pp.363-366  
Peter G. M. Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, 2014年10月, FIFTH EDITION, pp.vi-ix, 356-357  
Brian H. M. Kuijpers, Stan Groothuys, Annemieke C. Soede, Peter Laverman, Otto C. Boerman, Floris L. van Delft, and Floris P. J. T. Rutjes, Preparation and Evaluation of Glycosylated Arginine Glycine Aspartate (RGD) Derivatives for Integrin Targeting, Bioconjugate Chemistry, 2007年, Vol. 18, pp.1847-1854  
Qi Chen, Qian Yi Cheng, Yan Chao Zhao, Bao Hang Han, Glucosamine Hydrochloride Functionalized Water Soluble Conjugated Polyfluorene: Synthesis, Characterization, and Interactions with DNA, Macromolecular Rapid Communications, 2009年, Vol. 30, pp.1651-1655

## (58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

C07H

JSTPlus/JMEDPlus/JST7580(JDreamIII)

CAPlus/REGISTRY(STN)